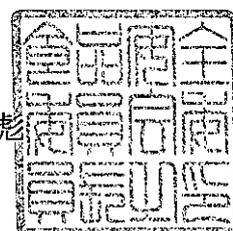




府食第537号
平成19年5月31日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112019号をもって貴省から当委員会に対し意見を求められたパロモマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

パロモマイシンの1日摂取許容量を0.025mg/kg体重/日と設定する

動物用医薬品評価書

パロモマイシンの食品健康影響評価について

2007年5月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. 薬剤の概要	4
2. 毒性試験の概要	4
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	4
2-2. 毒性試験	6
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験	6
(3) 慢性毒性試験	6
(4) 発がん性試験	6
(5) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	6
(6) 遺伝毒性試験	7
(7) 微生物学的影響に関する試験	7
(8) その他	7
3. 食品健康影響評価について	8
4. 参考資料	11

〈審議の経緯〉

平成19年	1月15日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成19年	1月18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	2月28日	第1回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成19年	3月13日	第70回動物用医薬品専門調査会
平成19年	4月19日	第187回食品安全委員会（報告）
平成19年	4月19日	
	— 5月18日	国民からの意見情報の募集
平成19年	5月29日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年	5月31日	第192回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長 見上 彪
委員長代理* 小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*平成19年2月1日から

**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

			平成19年2月12日から		
三森	国敏(座長)		三森	国敏(座長)	
井上	松久(座長代理)		井上	松久(座長代理)	
青木	宙	津田 修治	青木	宙	寺本 昭二
明石	博臣	寺本 昭二	明石	博臣	長尾 美奈子
江馬	眞	長尾 美奈子	江馬	眞	中村 政幸
大野	泰雄	中村 政幸	小川	久美子	林 眞
小川	久美子	林 眞	渋谷	淳	平塚 明
渋谷	淳	藤田 正一	嶋田	甚五郎	藤田 正一
嶋田	甚五郎	吉田 緑	鈴木	勝士	吉田 緑
鈴木	勝士		津田	修治	

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員〉

三森 国敏 (座長)
林 眞 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

要約(パロモマイシン)

本評価書は EMEA レポート(2000⁽¹⁾、2002⁽²⁾年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

パロモマイシンはアミノグリコシド系抗生物質であり、作用機序は細菌のたん白質合成阻害で殺菌的に作用する。国内で承認されたパロモマイシンを主剤とする動物用医薬品はないが、EU 諸国で細菌感染症の治療薬として、牛、乾乳期の牛、豚、子豚、ブロイラーを対象とし、通常硫酸パロモマイシンとして使用されている。ヒト用医薬品としても使用されており、臨床用量は腸管アメーバ症に 25~35mg/kg 体重を 5~10 日程度、条虫感染症に 45~67mg/kg 体重を 1~7 日程度、鞭毛虫症に成人、小児、妊婦を含めて 25~30mg/kg 体重を 5~10 日程度である。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標はイヌ 2 年間慢性毒性試験における白内障及び尿細管病変の増加で、NOAEL 3.4mg/kg 体重/日であった。この知見に安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI は 0.034mg/kg 体重/日と設定される。一方、微生物学的 ADI は CVMP 算出式により 0.025mg/kg 体重/日と算出されている。

毒性学的 ADI と微生物学的 ADI を比較すると、微生物学的 ADI がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、パロモマイシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては 0.025mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

以上より、パロモマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

パロモマイシン 0.025 mg /kg 体重/日

パロモマイシンの食品健康影響評価について

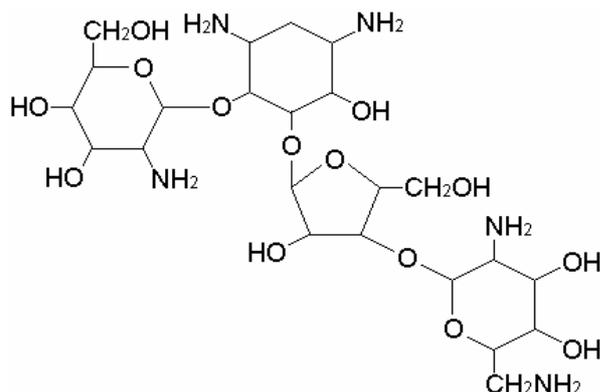
本評価書は EMEA レポート(2000⁽¹⁾、2002⁽²⁾年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

1.薬剤の概要

(1)物質名

パロモマイシン(Paromomycin)

(2)構造式



(3)分子式 : C₂₃H₄₅N₅O₁₄

(4)分子量 : 615.63

(5)使用目的及び使用状況等

パロモマイシンはアミノグリコシド系抗生物質で、作用機序は細菌のたん白質合成阻害で殺菌的に作用する。

動物用医薬品として国内では使用されていない。EU諸国で牛、乾乳期の牛、豚、子豚、ブロイラーを対象に細菌感染症の治療薬として使用している。通常硫酸パロモマイシンとして使用されている。ヒト用医薬品としても使用されており、臨床用量は腸管アメーバ症に25~35mg/kg 体重を5~10日程度、糸虫感染症に45~67mg/kg 体重を1~7日程度、鞭毛虫症に成人、小児、妊婦を含めて25~30mg/kg 体重を5~10日程度である。

2.毒性試験の概要

2-1.吸収・分布・代謝・排泄

硫酸パロモマイシンは経口投与した場合、消化管からはほとんど吸収されず、大半がそのまま未変化体として糞中に排泄される。一方、非経口投与の場合、大部分は未変化体として尿中から排出されるが、腎皮質及び蝸牛への蓄積が認められた。

【ウシにおける投与試験】

様々な日齢のウシ 26頭に硫酸パロモマイシン 50mg/kg 体重を経口投与し、投与 24 時間後までの血漿中濃度を測定した。日齢が若いほど吸収率が高く、生後 1 時間のウシでは 24%が吸収され、30 日齢のウシでは 1%であった。C_{max} は日齢に関わらず 2-6 時間であった。

3-4 週齢のウシ 6頭に硫酸パロモマイシン 21mg/kg 体重/日を反復投与した試験が実施された。

静脈内への反復投与では血漿中への蓄積は認められなかったが、比較的長い分布半減期(約 1 時間)と消失半減期(5 時間)を示した。筋肉内投与では、パロモマイシンは速やかに吸収され、分布半減期は 7 分以下であった。投与後 0.5 時間以内に C_{max} は 22.0-28.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。尿中排泄率は 80.2-107.9%であった。腎臓では投与後 30 日まで残留が認められた。蝸牛前庭や他の内耳組織では検出されなかった。

【ブタにおける投与試験】

ブタ 26 頭に硫酸パロモマイシンを 1000、2000mg/kg の濃度で混餌又は飲水投与した。血清中濃度は 1000mg/kg 混餌投与群は定量限界 (0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満、1000mg/kg 飲水投与群及び 2000mg/kg 混餌投与群は定量限界値をわずかに上回る程度が検出された。

【鶏における投与試験】

幼若鶏 250 羽に硫酸パロモマイシン(パロモマイシンとして、43mg/kg 体重)を経口投与した。投与は生後 1、3、5、8、15 日に実施し、投与後 24 時間まで採血した。パロモマイシンはほとんど吸収されなかった。日齢の若い方で吸収が良く、生後 1 日の投与においては投与後 24 時間まで検出可能(検出限界 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$)であったが、それ以降に投与した場合は投与 6 時間までであった。

【ウサギにおける投与試験】

ウサギ 9 匹に硫酸パロモマイシン 80mg/日を 7 日間経口投与したところ、最終投与後 48 時間に血清中にパロモマイシンが検出されたのは 1 匹のみで、濃度は検出限界(0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$)付近であった。投与量の 80%以上が糞中に排泄された。

【ウシにおける残留試験】

ウシ 24 頭に硫酸パロモマイシン 21mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、組織中濃度を測定した。組織中濃度は、筋肉では最終投与後 7 日に検出限界(0.2mg/kg)未満となった。注射部位では最終投与後 7 日に 1mg/kg 未満であったが、15 日では検出限界未満となった。腎臓及び肝臓では、最終投与後 30 日まで定量(定量限界 0.3mg/kg)可能で、濃度はそれぞれ 0.45、0.4mg/kg であった。投与後 7 日にそれぞれ最高濃度 26、4.7mg/kg となった。脂肪では最終投与後 15 日で検出限界未満となった。

【ブタにおける残留試験】

ブタ 32 頭に硫酸パロモマイシン 21mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、組織中濃度を測定した。組織中濃度は、肝臓及び筋肉では最終投与後 7 日に検出限界(0.16mg/kg)未満となった。注射部位では最終投与後 7 日まで残留が認められた。腎臓では最終投与後 7 日に最高濃度 2mg/kg となり、その後 20 日まで定量(定量限界 0.32mg/kg)可能で、20 日の濃度は 0.45mg/kg であった。脂肪では最終投与後 15 日で検出限界未満となった。

【鶏における残留試験】

鶏に硫酸パロモマイシンを 5 日間混餌(280mg/kg 飼料/日)投与し、最終投与後 0、2、4、7、14、21 日の組織中濃度を測定した。組織中濃度は、筋肉及び肝臓はいずれの時点においても検出限界(100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)未満であった。皮膚及び脂肪では、最終投与後 0 日で 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、その後 7

日で 500 μ g/kg まで減少し、14 日には検出限界未満となった。腎臓では最終投与後 0 日で 2600 μ g/kg であったが、4 日には検出限界未満となった。

【ウサギにおける残留試験】

ウサギに硫酸パロモマイシン 80mg/日を 7 日間経口投与し、最終投与後 2 時間、4 時間、7 日の組織中濃度を測定した。組織中濃度は、筋肉及び肝臓では最終投与後 2 時間で検出限界 (0.16mg/kg) 未満となった。腎臓では最終投与後 48 時間以内に検出限界未満となった。

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

ラットにおける最小致死濃度は 10000mg/kg 体重(経口)、670mg/kg 体重(筋肉内)、620mg/kg 体重(静脈内)であった。

(2) 亜急性毒性試験

【マウス、ラット、ウサギ、ネコを用いた亜急性毒性試験】

マウス及びラット(2 ヶ月、皮下投与)、ウサギ(1 ヶ月、筋肉内投与)、ネコ(1 ヶ月、皮下投与)で亜急性毒性試験が実施された。マウス、ラット、ウサギにおいてそれぞれ 400、200、60mg/kg 体重投与で典型的な尿細管性腎症が認められた。NOAEL は設定できなかった。ネコでは、前庭及び神経の変性が 50mg/kg 体重で認められた。

(3) 慢性毒性試験

【イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験】

ビーグル犬に硫酸パロモマイシンを 2 年間混餌(約 0、3.4、68、1700mg/kg 体重/日)投与したところ、68mg/kg 以上投与群で投与量依存的に白内障及び尿細管病変の増加が認められた。NOAEL は約 3.4mg/kg 体重/日であった。

(4) 発がん性試験

【ラットを用いた 2 年間慢性/発がん性併合試験】

SD ラットに硫酸パロモマイシンを 2 年間混餌(約 0、3.9、78.5、1950mg/kg 体重/日)投与したところ、1950mg/kg 投与群で体重増加量及び飼料効率が減少した。また、尿 pH に持続的な低値がみられた。尿の pH の低値はその他の投与群でも時折認められた。投与量依存的な腫瘍性及び非腫瘍性病変の増加は認められなかった。NOAEL は約 78.5mg/kg 体重/日であった。

(5) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【マウスを用いた催奇形性試験】

ICR マウス(20 匹/群)にパロモマイシンを筋肉内(100、200、400mg/kg 体重/日)投与する試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 7 日から 13 日までの間行い、一部は妊娠 18 日で帝王切開し、残りの母体については分娩させた。400mg/kg 投与群においても毒性影響は認められなかった。

【ラット及びウサギを用いた出生前および出生後の発生に関する試験】

SD ラット(15 匹/群)にパロモマイシンを妊娠 0 日から 19 日まで皮下(100、200mg/kg 体重/日)投与する試験が実施されているほか、別の雌 10 匹に 200mg/kg 体重/日を皮下投与し、分娩させ、F₁ 児動物について生後 3 ヶ月まで飼育し、血液学的検査、血液生化学的検査を実施し、その後形態学的検査、病理学的検査を実施したが、F₁ 児動物の生殖器官を含め、特に異常は認められなかった。

Donryu ラット(20 匹/群)にパロモマイシンを妊娠 7 日から 13 日まで筋肉内(100、200、300mg/kg 体重/日)投与する試験が実施されており、5 匹の母動物について分娩させ、6 週までほ育させたが、4 週齢の F₁ 児雄及び 5 週齢の F₁ 児雌の生殖器官に異常は認められなかった。

ラットに妊娠 7 日から 13 日の間、400mg/kg までの用量を筋肉内投与した試験及び妊娠期間中を通して 200mg/kg 体重までの用量を皮下投与した試験が実施されたが、最高用量においても発生毒性は認められなかった。皮下投与試験では児動物の一般状態及び聴覚機能も検査されたが、異常は認められなかった。げっ歯類において、腎臓はパロモマイシンに対する感受性が耳よりも高いと考えられるが、その影響については試験されていない。

ニュージーランドホワイトウサギ(25 もしくは 30 匹/群)にパロモマイシンを妊娠 0 日から 28 日まで皮下(12.5、25mg/kg 体重/日)投与する試験が実施されたが、母動物の死亡、流産の頻度、正常妊娠率、平均黄体数、着床数に被験物質投与の影響は認められず、正常胎児率、胎児体重、胎児体長にも影響は認められなかった。

(6) 遺伝毒性試験

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	—	—※	陰性
遺伝子突然変異試験	CHO 細胞	—※	陰性

※ —は不明。

in vivo 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス	—※	陰性

※ —は不明。

上記のように *in vitro* 試験、*in vivo* 試験が実施されたが、いずれも陰性であった。このことからパロモマイシンは遺伝毒性を示さないものと考えられる。

(7) 微生物学的影響に関する試験

【*in vitro* の MIC に関する試験】

最も低い MIC₅₀ は *Escherichia coli* と *Lactobacilli* の 10µg/mL であった。

(8) その他

【免疫毒性試験】

免疫毒性試験は実施されていないが、パロモマイシンを 2 ヶ月混餌 (1000mg/kg feed) 投与した鶏に家禽コレラワクチンを投与した試験において免疫反応に影響は認められなかった。また、他の毒性試験においても免疫系に対する影響は認められていない。

【ヒトにおける知見】

パロモマイシンはヒト臨床において広く使用されており、生殖機能に対する毒性影響の報告はない。また妊婦を含め子供、幼児、若年成人に対する広範囲な使用歴があり、生殖機能への副作用はないものと考えられている。

パロモマイシンはランブル鞭毛虫症の治療における選択薬と考えられている。実質的に消化管から吸収されないため、妊娠中でも高用量での投与が可能である。子供や幼児に対する広範囲な臨床上の知見より、パロモマイシンの若年層における安全性が示されている。授乳中の母親及び乳児に対する影響、また青年及び成人の膿漏尿道炎の治療における知見から、生殖機能への影響もないと考えられている。

その他報告されている毒性影響はまれなアレルギー、尿細管性腎症など、他のアミノグリコシド系抗生物質と同様である。ヒトの知見から NOEL を決定できるだけの知見は得られていない。

ヒトボランティアの経口投与試験においては、最低試験投与量の 12.5mg/kg 体重(糞中のパロモマイシン濃度は少なくとも 300mg/L)でも腸内細菌叢への影響が認められている。

3.食品健康影響評価について

【ADI の設定について】

パロモマイシンは遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標はイヌ 2 年間慢性毒性試験における白内障及び尿細管病変の増加で、NOAEL 3.4mg/kg 体重/日¹であった。この知見に安全係数 100 を適用し、ADI は 0.034mg/kg 体重/日と設定される。

微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC₅₀ のみであり、最も低い MIC₅₀ は *Escherichia coli* と *Lactobacilli* の 10µg/mL であった。これに結腸内容物 150mL、細菌が暴露される分画に 95%、ヒト体重に 60kg を適用し、次の CVMP の算出式により、微生物学的 ADI を

$$\text{ADI}(\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) = \frac{\frac{10 \times 1^{*2}}{1^{*1}} \times 150}{0.95^{*3} \times 60} = 25\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日} \\ (0.025\text{mg}/\text{kg 体重}/\text{日})$$

*1: 最も低い MIC₅₀ を採用したことから 1

*2: *in vitro* から *in vivo* への補正に関するデータがないことから 1

*3: 細菌が暴露される分画 95%。経口投与による生物学的利用率はわずかで正確な推定ができないため、保守的に考え 95% が吸収されないものとした。

¹ LOAEL は 68mg/kg 体重/日であり、かなり保守的な NOAEL となっている。

と算出している。この CVMP 算出式に基づいて算出された微生物学的 ADI は、JECFA の古い保守的な計算式を用いた場合と同様の値となっている。今後の評価で汎用されるであろう、現行の VICH ガイドラインに基づく結果とは異なると考えられるが、新たに試算を行うに足る詳細な知見は得られていない。従って、現時点においては、暫定基準の見直しに当たって提出された資料に基づき、保守的な EMEA と同様の値を採用しておくことが適当と考えられる。

毒性学的影響から導かれる ADI と微生物学的影響から導かれる ADI を比較すると、現時点においては微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、パロモマイシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては 0.025mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

【食品健康影響評価について】

以上より、パロモマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

パロモマイシン 0.025 mg /kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

各試験における無毒性量の比較(パロモマイシン)

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)
			EMEA
マウス	2ヶ月間 亜急性毒性試験	400 (皮下)	— 尿細管性腎症
	催奇形成試験 (妊娠 7-13 日投与)	100、200、400	400 毒性所見なし。(催奇形性は認められない)
ラット	2ヶ月間 亜急性毒性試験	200 (皮下)	— 尿細管性腎症
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、3.9、78.5、1950	78.5 体重増加量の低下等。(発がん性は認められない)
	発生毒性試験① (妊娠 0-19 日投与)	100、200 (皮下)	200 毒性所見なし
	発生毒性試験② (妊娠 7-13 日投与)	100、200、300 (筋肉内)	300 毒性所見なし
	発生毒性試験③ (妊娠 7-13 日投与)	~400 (筋肉内)	400 発生毒性所見なし
	発生毒性試験④ (妊娠期間中投与)	~200 (皮下)	200 発生毒性所見なし
イヌ	2年間慢性毒性試験	0、3.4、68、1700	3.4 白内障及び尿細管病変の増加
ウサギ	1ヶ月間 亜急性毒性試験	60 (筋肉内)	— 尿細管性腎症
	発生毒性試験 (妊娠 0-28 日投与)	12.5、25 (皮下)	25 毒性所見なし
その他	ネコ1ヶ月間 亜急性毒性試験	50 (皮下)	— 前庭及び神経の変性
毒性学的 ADI			NOAEL:3.4 SF:100 ADI:0.034
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌ2年間慢性毒性試験
微生物学的 ADI			0.025
微生物学的 ADI 設定根拠資料			<i>E. coli</i> と <i>Lactobacilli</i> の MIC ₅₀ 10µg/mL(CVMP 式)
ADI			0.025

4.参考資料

- (1)COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; PAROMOMYCIN SUMMARY REPORT(2)
- (2)COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; PAROMOMYCIN SUMMARY REPORT(3)