

理論最大摂取量の試算

サラフロキサシン

- ① 全ての食肉を残留基準値の高い肝臓又は腎臓（基準値：0.08ppm）で摂取した場合を仮定すると、

食肉からの摂取量は、

$$0.08 \times 78.2 \text{g} \div 1000 = 0.006256 \text{mg}$$

と算出でき、これが理論最大摂取量となる。

- ② ADI (0.3μg/kg 体重/日) 比は、(体重 50kg とする)

$$0.006256 \text{mg} \times 1000 \div (0.3 \mu\text{g}/\text{kg} \times 50) \times 100 = 41.7\%$$

ADI 比 41.7%

78.2g：平成 12 年国民栄養調査結果による肉類の摂取量

小児（1～6 歳）の理論最大摂取量の試算

サラフロキサシン

- ① 全ての食肉を残留基準値の高い肝臓又は腎臓（基準値：0.08ppm）で摂取した場合を仮定すると、

食肉からの摂取量は、

$$0.08 \times 51.7 \text{g} \div 1000 = 0.004136 \text{mg}$$

と算出でき、これが理論最大摂取量となる。

- ② ADI (20μg/kg 体重/日) 比は、

$$0.004136 \text{mg} \times 1000 \div (0.3 \mu\text{g}/\text{kg} \times 15.8 \text{kg}) \times 100 = 87.3 \%$$

ADI 比 87.3 %*

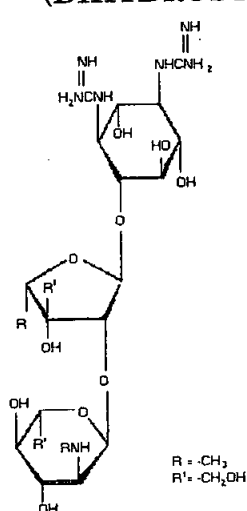
15.8kg：平成 12 年国民栄養調査結果による 1～6 歳の平均体重

51.7g：平成 12 年国民栄養調査結果による 1～6 歳の肉類摂取量

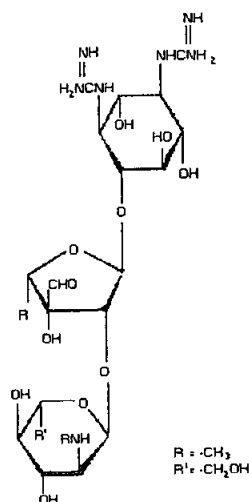
※ 摂取している全ての食肉を残留基準値が最も高い肝臓又は腎臓（基準値：0.08ppm）で摂取した場合を仮定した ADI 比であり、全て食肉（基準値：0.01ppm）で摂取したと仮定し算出すると、理論最大摂取量は 0.52μg となり、ADI 比は 10.9%となる。

(別添2)

ジヒドロストレプトマイシン・ストレプトマイシン
(DIHYDROSTREPTOMYCIN・STREPTOMYCIN)



dihydrostreptomycin



streptomycin

ジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの構造式

(1) 使用方法

ストレプトマイシンは土壌放線菌 *Streptomyces griseus* によって産生されるアミノグリコシド系抗生物質であり、ジヒドロストレプトマイシンはストレプトマイシンの還元により生成する。いずれも、牛の乳房炎、家畜や家禽の細菌性感染症等の治療に使用される。

(2) ADI 設定について

ジヒドロストレプトマイシンとストレプトマイシンは薬物動態的特性、毒性プロフィール、抗菌作用、生物学的作用範囲が類似していることから、単一の ADI 設定について検討した。

1) 吸収・分布・排泄

(ジヒドロストレプトマイシン)

ラットを用いた硫酸ジヒドロストレプトマイシン及び塩酸ジヒドロストレプトマイシンの単回経口投与試験において、血中濃度は投与後 1~2 時間で最高濃度に達した。

ウシを用いたジヒドロストレプトマイシンの非経口投与試験で、乳中にジヒドロストレプトマイシンが検出されたが、投与 48 時間以降は検出されなかった。

ヒトにおいて、アミノグリコシド系抗生物質の膜透過性は非常に低く、腸内

に炎症や潰瘍が存在する場合においても、経口投与量の約 1%しか吸収されなかった。アミノグリコシド系抗生物質は血漿濃度依存的に腎臓に蓄積すること、数週間にわたり尿中からアミノグリコシド系抗生物質が検出されることから、腎臓内での結合が示唆された。蓄積は内耳の外リンパ内にも発生し、ここでは排泄半減期が血清中よりもはるかに長かった(血清: 2 時間、外リンパ: 10~12 時間)。アミノグリコシド系抗生物質は胎盤を通過し、胎児の血清中濃度は母親の血清中濃度の 20~40%の範囲であった。非経口投与後の排泄率は腎機能に依存し、クレアチニンクリアランス速度に直線的に関連していた。成人における排泄半減期は 2 時間であったが、新生児の場合は糸球体濾過速度が低いため 5~6 時間であった。

(ストレプトマイシン)

マウスを用いた経口投与試験においては、投与後 45~60 分で最高血中濃度に達した。

ラットを用いた硫酸ストレプトマイシン、塩化カルシウムストレプトマイシン経口投与試験では、投与後 1~2 時間で最高血中濃度となった。

イヌを用いた単回経口投与試験において、ストレプトマイシンは血漿及び胆汁中からは検出されず、投与量の 3.9~10%が尿中に検出された。また、投与 24 時間後では投与量の 60~80%が吸収されずに消化管から未変化体として検出された。

ウシを用いた単回筋肉内投与試験において、投与後 6~18 時間に乳中にストレプトマイシンが検出された。乳房内投与では吸収はほとんどなく、血中からは検出されなかったが、尿中からは投与後 27 時間まで有意量が検出された。

ヒトへの経口投与では、投与後 12 時間以降は血清中からは検出されず、1%が尿中に、60%~100%が未変化体のまま糞中に排泄される。非経口投与後、24 時間以内に約 50~60%が未変化体のまま尿中に排泄されたほか、約 1%は胆汁中に排泄された。近位尿細管で少量の再吸収が認められた。投与されたストレプトマイシンの約 0.5%は 24 時間以内に母乳中に排泄された。

2) 代謝試験

(ジヒドロストレプトマイシン、ストレプトマイシン)

アミノグリコシド系抗生物質は人体内では代謝されず、糸球体濾過により未変化体が排泄される。

3) 毒性試験

①単回投与試験

(ジヒドロストレプトマイシン)

マウスにおける硫酸ジヒドロストレプトマイシン経口投与試験における LD₅₀ は >30,000mg/kg 体重、塩酸ジヒドロストレプトマイシンの LD₅₀ は >12,500mg/kg 体重であった。

(ストレプトマイシン)

マウスへの経口投与試験における LD₅₀ は 15,500mg/kg 体重、塩化カルシウムストレプトマイシンは 8,750mg/kg 体重、硫酸ストレプトマイシンは 25,000

mg/kg 体重であった。

ゴールデンハムスターにおける硫酸ストレプトマイシン経口投与試験における LD₅₀ は 400mg/kg 体重であった。

②反復投与試験

(ジヒドロストレプトマイシン)

モルモットを用いた 90 日間経口投与試験 (40mg/kg 体重/日) において、聴覚障害は認められなかった。

ネコを用いた 90 日間経口投与試験 (0、1、5、10mg/kg 体重/日) において、投与に関連する所見は認められなかった。別の 90 日間経口投与試験 (40 mg/kg 体重/日) においても、投与に関連する所見は認められず、また、正向反射試験により前庭機能にも異常は認められなかったことから、投与における NOEL は 40mg/kg 体重/日とされた。

ウシ、ヒツジ及びブタを用いてジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインをそれぞれ 30mg/kg 体重/日 (5 日間)、又はそれぞれ 10mg/kg 体重/日 (15 日間) を筋肉内投与したが、投与に関連する所見は認められなかった。

(ストレプトマイシン)

マウスを用いた 6 日間混餌投与試験 (150、300、600、1500mg/kg 体重/日) において、投与期間中及び投与終了後 10 日間において、臨床的な変化は認められなかった。

ラットを用いた混餌投与試験 (300、900mg/kg 体重/日) において、900mg/kg 投与群において投与後 24 時間以内に、また 300mg/kg 投与群では投与後約 6 週間で異常興奮性が観察された。

ハムスターを用いた混餌投与試験 (2、10、40mg/kg 体重/日) において、投与開始から 6 日後に 40mg/kg 投与群の全ての動物、10mg/kg 群の 90%の動物が死亡したが、2mg/kg 群では全てが生存した。

ネコを用いた塩化カルシウムストレプトマイシン経口投与試験 (1000、2000 mg/kg 体重/日) において、1000mg/kg 投与群の 4 例中 2 例は投与開始 9、12 日に運動失調を呈し、残りの 2 例は 8、11 日後に神経毒性の兆候を示さず死亡した。2000mg/kg 投与群では嘔吐が激しく、12、19 日後に運動失調を呈した。

サルを用いた一連の 5 日間皮下又は筋肉内投与試験において、100mg/kg 以上の投与群では、蛋白尿、肝臓障害が観察された。25mg/kg 以上の投与群では、肝臓に脂肪変性が観察され、同様に脂肪変性がまれに腎臓にも観察された。

③長期/発がん性試験

(ジヒドロストレプトマイシン)

CD ラットを用いたジヒドロストレプトマイシン 2 年間混餌投与試験 (0、1、5、10mg/kg 体重/日) において、ジヒドロストレプトマイシン投与群の 25 例中 12~17 例が生存した。投与期間を通じて生存率、摂餌量、尿分析、血液学的検査、聴力に投与に関連した所見は認められなかった。10mg/kg 投与群の雄で体重増加量の減少及び化膿性中耳炎が認められた。その他の投与に関する病

理組織学的変化は認められなかった。腫瘍の発現頻度は対照群と比較して同程度であった。NOEL は、雄における体重増加量の減少に基づく 5mg/kg 体重/日であった。

(ストレプトマイシン)

長期/発がん性試験は実施されていない。

④遺伝毒性

遺伝毒性に関するデータはほとんどなく、特に遺伝子突然変異に関する試験は行われていない。ただし、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝毒性試験の場合、培地中にストレプトマイシンが添加されるのが定法であり、突然変異誘発性に関しては問題のないものと考えられる。

(ジヒドロストレプトマイシン)

培養ヒトリンパ球細胞に染色体異常誘発性を示さなかった。

(ストレプトマイシン)

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陽性の結果が得られたものもあったが、10mM 以上の用量での陽性であり、非生理的培養条件下にみられる非特異的な反応であり、生物学的意義のある反応とは考えられなかった。培養ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験では、*in vitro* 処理及び *in vivo* 暴露で染色体異常誘発性は確認されなかった。

⑤生殖毒性試験

ラットにおける生殖毒性試験は実施されていないが、細菌性感染症の治療、または、予防のためにストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシンを非経口的に投与された家畜の繁殖成績が報告されている。

成熟雄ブタ 18 頭にストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシン併用薬 (各 25mg/kg 体重) を 14 日間隔で 2 回注射し、3 週間にわたって精液量及び精子運動性を調べたが、薬物による影響は認められなかった。

25 頭の雌ブタにストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシン併用薬 (各 15mg/kg 体重) を 1 回注射した後に繁殖させたが、薬物投与の影響は認められなかった。

18 ヶ月齢の雄ウシ 9 頭にジヒドロストレプトマイシン (22mg/kg 体重) を 12 時間間隔で 2 回皮下投与し、3 及び 7 日後に精液 pH、精子の運動性及び濃度の検査、8、17 及び 26 日後に精巣の重量測定及び組織学的検査を行ったが、投与による影響は認められなかった。

妊娠雌ウシ及び雄ウシ約 6000 頭にペニシリン/ジヒドロストレプトマイシン (またはストレプトマイシン) 併用薬を 5g/頭で 3~4 日間連続、または、25mg/kg 体重を 14 日間隔で 2 回筋肉内投与したが繁殖機能への影響は認められなかった。

⑥催奇形性試験

(ジヒドロストレプトマイシン)

モルモットを用いた催奇形性試験 (10、25、50、100、200mg/kg 体重/日 :

妊娠中筋肉内投与。期間不明)において、100、200mg/kg 投与群で 8~10 日以内に流産または死亡が観察された。25、50mg/kg 投与群では、数例に流産または死産が観察された。10mg/kg 投与群では 24 日間の投与では、流産は発生せず、生存した F₁ 動物の前庭及び聴覚機能は臨床的に正常で、組織学的検査においても中枢神経系に異常は認められなかった。なお、同様の結果がストレプトマイシンを用いた試験においても報告されている。

ダッチ種ウサギを用いた催奇形性試験 (0、5、10mg/kg 体重/日：妊娠 6~18 日間強制経口投与、妊娠 30 日にと殺)において、投与に関連する所見は認められなかった。

ヒトでは、結核治療のため妊娠中に母親がジヒドロストレプトマイシンを非経口的に投与された子供において、成人同様に主として通常会話周波数範囲外の高温域の聴力への影響が報告されている。しかしながら、催奇形性物質とは異なり、胎児に対する作用は胚形成の感受期とは無関係に妊娠期間を通して発生する可能性がある。

(ストレプトマイシン)

スイスマウスを用いた催奇形性試験 (0.025、0.25 μ g/kg 体重：妊娠 14 日目に単回皮下投与し、分娩させて F₁ 動物の発育を観察した。)において、同腹児数に影響は認められず、奇形の発生もみられなかった。0.025 μ g/kg 投与群で精囊及び副腎の重量が減少し、0.25 μ g/kg 投与群では特に腎臓、副腎及び脾臓の重量が減少した。

マウスを用いた催奇形性試験 (400 μ g/kg 体重/日：妊娠 9~11 日に皮下投与)において、着床数と胎児体重が低下したが、奇形の発現はみられなかった。

ICR マウスを用いた催奇形性試験 (250mg/kg 体重/日：妊娠 12~16 日に腹腔内投与し、分娩させて F₁ 動物の発育を観察した。)において、前庭機能の低下が示唆され、形態学的変化として有毛細胞のポリープ様細胞質突出が認められた。

ヒトにおいては、ジヒドロストレプトマイシンと同様の毒性が報告されている。

⑦特殊試験

ア 聴器毒性

(ジヒドロストレプトマイシン)

片方の耳を外科的に破壊したネコを用いた投与試験 (300mg/kg 体重/日：21 日目から 100mg/kg 体重/日：60 日間)において、休薬 1 年後、剖検し、内耳及び脳幹神経核の組織病理学的検査を行ったが、異常は認められなかった。高周波数聴覚障害、回転後眼振消失、運動失調及び体重減少が観察され、病理組織学的には、内耳前庭と蝸牛に変性を認めた。同様の変化がストレプトマイシンを用いた検討においても報告されている。

(ストレプトマイシン)

モルモットを用いた 3~6 週間投与試験 (100~400mg/kg 体重/日、投与経路不明)における内耳の組織学的検査では、各投与群において聴覚障害及び前庭機能不全の臨床的兆候を伴う中心核 (主として前庭及び蝸牛神経核) の

神経細胞の変性が観察された。すべての動物において第八脳神経のミエリン染色像及び迷路の感覚細胞は正常であった。21～60 日間経口投与試験(200～400mg/kg 体重/日)において、前庭及び蝸牛の中樞側及び末梢側の両方に変化が認められたが、これは蝸牛より前庭の方が重度であった。

イヌ3頭を用いた28日筋肉内投与試験(170mg/kg 体重/日)において、臨床症状として、運動失調、首振り運動、追尾運動、及び虚弱などが観察された。投与後9日目に1例が死亡し、進行性両側性壊死性腎細動脈炎、糸球体炎が確認された。

イ 微生物学的作用

ハムスターを用いた混餌投与試験(0、10mg/kg)において、47日後、オキシテトラサイクリン(10mg/kg)を飼料に添加し、ジヒドロストレプトマイシン及びオキシテトラサイクリン両方に感受性を持つ *E. coli* (10^8 個/ml)懸濁液を飲料水に2週間添加した。投与期間中糞便を収集し、ジヒドロストレプトマイシンまたはオキシテトラサイクリンのいずれかに耐性を持つ乳糖発酵腸内細菌について試験したが、いずれの時点においても耐性菌は検出されなかった。

ビーグル犬を用いた35日間混餌投与試験(50、250 μ g/kg 体重/日)において、15日後、糞便内細菌叢がジヒドロストレプトマイシン感受性乳糖発酵細菌種優勢から耐性菌優性へと有意に変化し、投与終了後28日間持続した。以上のことから、腸内細菌において薬物耐性化する NOEL は 50 μ g/kg 体重/日以下とされた。

健康人ボランティアに、ジヒドロストレプトマイシン 0.75mg を含む食事を週に4日、7週間投与した。毎週糞便を収集し、R-因子支配ジヒドロストレプトマイシン耐性をもつ菌について精査した。耐性菌は非投与対照群の約30%において週毎に変動し、この変動が薬物投与群においても同様に観察された。薬物投与群の25例中4例、及び対照群の29例中6例は耐性菌を決して排泄することはなかった。しかし、耐性菌獲得後は薬物存在下で、耐性菌はより長期間、より多く増加した。

硫酸ジヒドロストレプトマイシンの MIC を健康な成人の腸内または糞便から検出した細菌について *in vitro* で試験したところ、*Bifidobacterium spp.* が最も高い感受性を示し、MIC₅₀ 値は 32 μ g/ml であった。

ウ 腎毒性

ラットに対して、水負荷と同時にストレプトマイシンの経口投与(250、500mg/kg 体重)を行った結果、投与後2時間目の尿排泄量は減少したが、5時間後には対照群と同等レベルにまで回復した。尿排泄量は投与量に応じて減少したが、投与後3日目では、この影響は消失した。

サルを用いた皮下及び静脈内投与試験(25、50、100、200 mg/kg 体重/日)において、高用量群で蛋白尿や血液尿素窒素の上昇が認められたが、いずれも生理的範囲内であった。また、25mg/kg 静脈内投与群において、投与初日の尿量が減少したが、10日目には回復した。

⑧人における所見

ア 聴器毒性

ストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシンの両薬物とも、通常会話に伴う周波数範囲が影響される前に、高音域における聴力低下が発症する。聴覚障害は治療 1～6 ヶ月後に発症し、永久的で、用量関連性はない。アミノグリコシド系抗生物質は、内耳の外リンパに蓄積する。大部分は腎臓から未変化体のまま排泄されるため、腎機能に障害がある場合に聴器毒性が増強する危険性がある。ジヒドロストレプトマイシンはストレプトマイシンよりも部分的な、または、完全な聴覚障害の原因になりやすいと報告されているため、ヒトにおける使用は推奨されていない。ストレプトマイシンを用いた検討では、筋肉内投与（3～36mg/kg 体重/日）1 週間目において、26 例中 25 例にめまいが報告された。より長期の投与（9～19 週）において、18 例中 13 例で腎クリアランスの機能低下が報告された。15mg/kg 体重/日約 7 日間の投与において、1000 例中 1 例に前庭機能障害が報告された。

イ 腎毒性

アミノグリコシド系抗生物質により、一般的に蛋白尿、円柱尿及び尿濃縮不全を伴う急性尿細管壊死が生じ、これに続いて血清クレアチニンや血中尿素窒素の上昇を伴う糸球体ろ過率の減少が生じる。しかし、ストレプトマイシンではこのような腎障害が重篤化するのはまれである。腎障害は通常、投与中止により改善される。ストレプトマイシンはアミノグリコシド系抗生物質の中で最も腎毒性の低いことが知られている。

ウ 神経節遮断

アミノグリコシド系抗生物質は、運動神経末端からのアセチルコリン放出の減少と終板の接合後部での感受性低下によって、非分極型の神経・筋遮断を起こす。この遮断は、カルシウム投与により完全に回復する。

エ アレルギー反応

アミノグリコシド系抗生物質の全身投与に起因するアレルギー反応の発症は極めて稀である。ジヒドロストレプトマイシンによるアレルギー発症の報告はない。

ストレプトマイシンによって生じる皮膚及び全身性の過敏症は一般的であり、しばしば強く現れ、発赤と発熱を伴う。

オ その他の作用

その他の毒性が発症することは稀である。ストレプトマイシンは三叉神経枝の毒性神経炎の原因になり、その結果として顔面または口内の感覚鈍麻、ひりひり感及び灼熱感をもたらす。更に、薬の有害反応として、好中球減少症、再生不良性貧血、剥奪性皮膚炎、全身性エリテマトーデス、紫斑、ネオマイシンとの交差反応による皮膚感作、接触性じんま疹、術後呼吸機能低下、

黄色視症(色覚障害)、無嗅覚症(嗅神経知覚の損失)、せん妄、妄想性幻覚性精神病、無顆粒球症、血清病及びアナフィラキシーが報告されている。また、肝酵素の一時的な高値が時々発生する。

4) ADI の設定

以上の試験成績から、以下のように ADI を算定した。

ジヒドロストレプトマイシンとストレプトマイシンの抗菌活性は等しいため、*in vitro*におけるジヒドロストレプトマイシンの微生物学的試験をストレプトマイシンにも適用し、両薬物の残留物の和に対する ADI を算出した。

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{32\mu\text{g/g}^a \times 220\text{ g}}{1^b \times 1^c \times 60\text{ kg}} = 120\mu\text{g/kg 体重}$$

- a ヒトの消化管内優性細菌叢の中で最も感受性の高い菌属である *Bifidobacterium* spp. の MIC₅₀ 値を採用した。
- b 消化管内容物との結合に関する情報がないため、腸内細菌叢におけるジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの利用能を 100% とした。
- c 腸内細菌叢は比較的安定しており、特定の個人における変動性は個人間の変動性と同程度であること、及び、この算出におけるそれぞれの値については、安全性を十分に考慮して適切な値を組み込んでいることから、安全係数は 1 とした。

一方、毒性試験においては、ストレプトマイシンの長期経口投与毒性試験は実施されていないが、ジヒドロストレプトマイシンにおいて 2 年間経口投与毒性試験が実施されていること、ジヒドロストレプトマイシンと薬物動態的特性、毒性プロファイル、抗菌作用、生物学的作用範囲が類似していること、これまで長期にわたりヒトに対して使用されてきたが、聴器毒性以外については報告がないことからストレプトマイシンの長期経口投与毒性試験が実施されていなくても ADI を設定することが可能であると判断した。

毒性試験での最低の NOEL は、ラットにおけるジヒドロストレプトマイシンの 2 年間経口投与毒性試験における体重増加の減少に基づく 5 mg/kg 体重/日であり、安全係数 100 で除して、ADI は 50 μg/kg 体重/日となる。

従って ADI は、毒性試験に基づく値が微生物学的試験に基づく値より小さくなるため、毒性試験に基づく 50 μg/kg 体重/日とする。

(3) 残留基準値の設定について

残留基準値については、国際基準と同様に設定しても、日本人1日あたりの肉の平均摂取量（厚生労働省国民栄養調査成績）から試算される理論最大摂取量は（2）の4）で得られたADIを越えないことから、以下のとおりとする。

肉（牛・羊・豚・鶏）	0.6	ppm
肝臓（牛・羊・豚・鶏）	0.6	ppm
腎臓（牛・羊・豚・鶏）	1.0	ppm
脂肪（牛・羊・豚・鶏）	0.6	ppm
乳（牛）	0.2	ppm

（ストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシンの和として）