

パロモマイシン(アミノシジン)毒性試験等結果一覧

物質名:パロモマイシン

アミノグリコシド系抗生物質。動物用医薬品では通常、硫酸/パロモマイシンとして使用される。ヒト用医薬品としても使用されている。

対象、用量・用法

子牛、乾乳期の牛、豚、子豚、ブロイラーの細菌感染症の治療に使用され、10-50 mg/kg を牛、豚、鶏に1日1-2回を3-5日投与する。投与経路は非経口投与(子牛、乾乳期の牛、豚)、混餌又は飲水投与(子牛、子豚、ブロイラー)である。

ポイント

- ・パロモマイシンを含むアミノグリコシド系抗菌性物質の標的臓器は内耳と腎臓と考えられている。
- ・パロモマイシンは腸管からほとんど吸収されず、一般的に経口投与における毒性は低い。
- ・亜急性毒性試験、生殖毒性試験は皮下あるいは筋肉内投与で実施されているが、亜急性で腎毒性が認められたため NOAEL が得られていない。
- ・長期毒性試験についてはラット、イヌで2年間の経口投与試験が実施され、腎毒性を含め NOAEL がイヌで得られたため、毒性学的 ADI はこれに基づいて設定されている。
- ・聴覚毒性については、皮下投与で実施された生殖毒性試験の新生児を含め、特に毒性を認めた報告はない。
- ・微生物学的影響については、CVMP 方式により ADI は 25µg/kg 体重/日と試算されており、最終的にこちらを採用している。

A D I

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あった。したがって、毒性学的 ADI は、NOEL 3.4 mg/kg 体重/日、SF100 で ADI 0.034 mg/kg 体重/日。

微生物学的 ADI は *E. coli* と *Lactobacilli* の MIC₅₀ 10 µg/mL と CVMP の算出式より、ADI 25 µg/kg 体重/日 = 0.025 mg/kg 体重/日 となり毒性学的 ADI より低くなった。

毒性試験等(EMEA) ※被験物質は特に記載のない場合、パロモマイシンを投与している。	
【急性】	硫酸パロモマイシンの最小致死量はラットで 10000 mg/kg(経口)、670 mg/kg(筋肉内)、620 mg/kg(静脈内)であった。
【亜急性】	<ul style="list-style-type: none"> ・マウス2ヶ月 皮下 用量不明 400 mg/kg においてネフローゼが認められたため、NOEL は設定できなかった。 ・ラット2ヶ月 皮下 200 mg/kg においてネフローゼが認められたため、NOEL は設定できなかった。 ・ウサギ1ヶ月 筋肉内 60 mg/kg においてネフローゼが認められたため、NOEL は設定できなかった。 ・ネコ1ヶ月 皮下 50 mg/kg において前庭及び神経学的変化が認められた。

<p>【慢性、発がん性】</p>	<p>【慢性】 イヌ 2年間慢性 混餌 0、3.4、68、1700 mg/kg 体重/日(硫酸/パロモイシン) 3.4:— 68: 白内障及び尿細管病変の増加 1700: 白内障及び尿細管病変の増加 NOEL 3.4 mg/kg 体重/日</p> <p>【慢性/発がん性】 ラット 2年間慢性/発がん性 混餌 0、3.9、78.5、1950 mg/kg(硫酸/パロモイシン) 3.9-78.5:— 1950: 体重増加量及び飼料効率の低下、尿 pH の低値 腫瘍性病変、非腫瘍性病変の投与に関連する増加は認められなかった。 NOEL 78.5 mg/kg 体重/日</p>
<p>【繁殖毒性・催奇形性】</p>	<p>【催奇形性・発達毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マウス 筋肉内 100、200、400 mg/kg 体重/日(妊娠 7-13 日) 毒性影響及び催奇形性なし。 <p>【ラット及びウサギを用いた出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラット 皮下 100、200 mg/kg 体重/日(妊娠 0-19 日)、F₁ 児について 3ヶ月まで観察。 生殖器官も含め、F₁ 児の血液学、血液生化学、形態学、病理学的検査に毒性影響は認められなかった。 ・ラット 筋肉内 100、200、300 mg/kg 体重/日(妊娠 7-13 日) F₁ 児について 6 週まで飼育 産児で 4 週齢の雄及び 5 週齢の雌に生殖器官の異常は認められなかった。 ・ラット 筋肉内 ~400 mg/kg 体重/日(妊娠 7-13 日) 発達毒性は認められなかった。 ・ラット 皮下 ~200 mg/kg 体重/日(妊娠 7-13 日) 発達毒性は認められなかった。一般状態、聴覚機能の発達に影響は認められなかった。聴覚より感受性の高い腎機能発達障害を起こす可能性については試験されていない。 ・ウサギ 皮下 12.5、25 mg/kg 体重/日(硫酸/パロモイシン、妊娠 0-28 日) 母動物及び胎児に毒性影響は認められなかった。
<p>【遺伝毒性】</p>	<p><i>in vitro</i> 試験 Ames 試験、遺伝子突然変異試験(CHO) 陰性 <i>in vivo</i> 試験 マウス小核試験 陰性</p>
<p>【ヒト腸内細菌への影響】</p>	<p>最も感受性が高かったのは <i>E. coli</i> と <i>Lactobacilli</i> で MIC₅₀ は 10 µg/mL</p>
<p>【その他】</p>	<p>免疫毒性試験は実施されていないが、家禽コレラワクチンを投与した鶏にパロモイシンを 2ヶ月混餌(1000 mg/kg feed) 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。 その他、ADME 試験、残留試験、ヒトの知見。</p>