

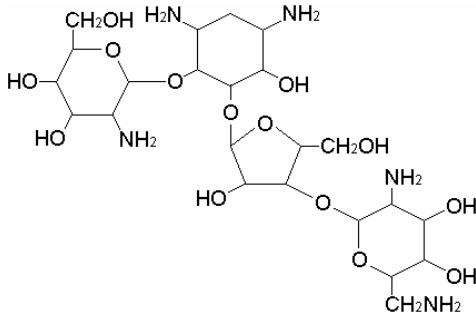
パロモマイシンの食品健康影響評価について(案)

EMEA レポート(2000、2002 年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

1.薬剤の概要

(1)物質名

パロモマイシン (Paromomycin)



(2)効能・効果

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。

(3)その他

パロモマイシンを主剤とする動物用医薬品は、国内での使用はないが細菌感染症の治療薬として、EU 諸国で牛、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。

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。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。(EMEA SR(2) 3①)

【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 50 mg/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。日齢が若いほどよく吸収率が高く、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。Cmax は日齢に関わらず 2-6 時間であった。(EMEA SR(2) 3②)

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 Cmax は 22.0-28.4 μ g/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。(EMA SR(2) 3③)

削除: 及び膜蝸牛

【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、2000 mg/kg の濃度で混餌又は飲水投与した。血清中濃度は 1000 mg/kg 混餌投与群は定量限界 (0.2 μ g/mL) 未満、1000 mg/kg 飲水投与群及び 2000 mg/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。(EMA SR(2) 3④)

【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、43 mg/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 μ g/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。(EMA SR(2) 3⑤)

【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 80 mg/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 μ g/mL) 付近であった。投与量の 80%以上が糞中に排泄された。(EMA SR(2) 3⑥)

【ウシにおける残留試験】

ウシ 24 頭に硫酸パロモマイシン 21 mg/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 (0.2 mg/kg) 未満となった。注射部位では最終投与後 7 日に 1 mg/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 0.3 mg/kg)可能で、濃度はそれぞれ 0.45、0.4 mg/kg であった。投与後 7 日にそれぞれ最高濃度 26、4.7 mg/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。(EMA SR(2) 17)

【ブタにおける残留試験】

ブタ 32 頭に硫酸パロモマイシン 21 mg/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 (0.16 mg/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 2 mg/kg となり、その後 20 日まで定量(定量限界 0.32 mg/kg)可能で、20 日の濃度は 0.45 mg/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。(EMA SR(2) 18)

【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 (280 mg/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 μ g/kg)未満であった。皮膚及び脂肪では、最終投与後 0 日で 1400 μ g/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。(EMEA SR(2) 19)

【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(0.16 mg/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。(EMEA SR(2) 20)

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 10000 mg/kg 体重(経口)、670 mg/kg 体重(筋肉内)、620 mg/kg 体重(静脈内)であった。(EMEA SR(2) 4)

(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、60 mg/kg 体重投与で典型的な尿細管性腎症が認められた。NOEL は設定できなかった。ネコでは、前庭及び神経の変性が 50 mg/kg 体重で認められた。(EMEA SR(2) 5)

(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、1700 mg/kg 体重/日)投与したところ、68 mg/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。NOEL は約 3.4 mg/kg 体重/日であった。(EMEA SR(2) 9)

(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、1950 mg/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。NOEL は約 78.5 mg/kg 体重/日であった。(EMEA SR(2) 9)

(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。400 mg/kg 投与群においても毒性影響は認められなかった。
([EMEA SR\(2\) 6①](#))

【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】

SD ラット(15 匹/群)にパロモマイシンを皮下(100、200 mg/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 0 日から 19 日までの間行った。これとは別の雌 10 匹に 200 mg/kg 体重/日を皮下投与し、分娩させた。F₁ 児動物について分娩後 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。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。([EMEA SR\(2\) 6②](#))

Donryu ラット(20 匹/群)にパロモマイシンを筋肉内(100、200、300 mg/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、5 匹の母動物に分娩させ、6 週までほ育させた。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。
([EMEA SR\(2\) 6③](#))

ラットに妊娠 7 日から 13 日の間、400 mg/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 200 mg/kg 体重までの用量を皮下投与した試験が実施されが、最高用量においても発達毒性は認められなかった。皮下投与試験では児動物の聴覚機能も検査されたが、一般状態及び聴覚発達ともに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。([EMEA SR\(2\) 7](#))

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皮下(12.5、25 mg/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 0 日から 28 日までの間行った。母動物の死亡は 12.5 mg/kg 投与群では認められず、25 mg/kg 投与群でも対照群との差はなかった。流産の頻度、受胎率、正常妊娠率、平均黄体数、着床数、正常胎児率、胎児体重、胎児体長に投与の影響は認められなかった。([EMEA SR\(2\) 6④](#))

(6)遺伝毒性試験

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】([EMEA SR\(2\) 8](#))

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

in vivo 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス	—	陰性

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】(EMEA SR(2) 11)

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

(8)その他

【免疫毒性試験】(EMEA SR(2) 10)

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 (1000 mg/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】(EMEA SR(2) 13)

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試験においては、最低試験投与量の 12.5 mg/kg 体重(糞中のパロモマイシン濃度は少なくとも 300 mg/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】(EMEA SR(2) 14、15、16)

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、NOEL 3.4 mg/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 0.034 mg/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 10 µg/mL であった。これに結腸内容物 150 mL、細菌が暴露される分画に 95%、ヒト体重に 60 kg を適用し、次の CVMP の算出式により、微生物学的 ADI を

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。

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

(0.025mg/kg 体重/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。

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 25 $\mu\text{g/kg}$ 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。