

カナマイシン毒性試験等結果一覧

物質名:カナマイシン

アミノグリコシド系抗生物質。カナマイシンは広域スペクトルを有する抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して効果を発揮する。一般的に、硫酸カナマイシンと称され、ヒト用医薬品の使用では30年の長い歴史を有している。

対象、用量・用法

投与量は、成牛および成馬は6-7.5 mg/kg 体重、子牛および子馬は7.5-12 mg/kg 体重、子豚は11-15 mg/kg 体重、豚は6-7.5 mg/kg 体重、羊および山羊は11-15 mg/kg 体重、鶏および七面鳥は15 mg/kg 体重、ウサギは15 mg/kg 体重である。投与経路は、筋肉内、乳房内あるいは皮下投与である。

成人の経口投与における一日当たりの推奨用量は8,000-12,000 mg (120-200 mg/kg 体重)であり、非経口投与(筋肉内)における一日当たりの推奨用量は幼児で5 mg/kg 体重、成人では15 mg/kg 体重である。

ポイント

- ・カナ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。
- ・カナマイシンの毒性学的 ADI は、動物実験において生殖試験が実施されていないこと、成獣あるいは新生獣で発症する中毒性難聴あるいは腎毒性について NOEL が得られていないという理由から設定されていない。
- ・しかしながら、アミノグリコシド系抗生物質については、通常微生物学的作用が ADI の決定要因になるということで認識が得られているとして、EMEA では微生物学的なデータをもとに8 µg/kg 体重/日の ADI を算出している。
- ・また、カナマイシンは経口投与された場合、ほとんど吸収されない(ほとんど腸管に行く)ことが知られている。
- ・なお、文献からは、ヒトにおいて10 mg/kg 体重/日の筋肉内投与では聴覚毒性、腎毒性のリスクはほとんど無いと示唆されているとしている。

ADI

微生物学的な ADI は、腸内細菌叢の中で最も感受性の高い嫌気性細菌である *Peptostreptococcus* spp. の MIC₅₀ 値 3.2 µg/mL をもとに、8 µg/kg 体重(480 µg/ヒト)と設定されている。

	毒性試験等(EMEA) ※特に記載のない場合、カナマイシンを投与している。	国内
【急性】	ラットおよびマウスの LD ₅₀ : 経口投与で 5000 mg/kg 体重以上、静脈内投与では 200-600 mg/kg 体重	マウス: 静脈 240(雄)、245(雌)mg/kg 筋肉内 1320(雄)、1190(雌)mg/kg 皮下 2020(雄)、1970(雌)mg/kg 経口 18700(雄)、17500(雌)mg/kg

<p>【亜急性】</p>	<p>・ラット 4 週間 皮下(0、50、150 mg/kg/日) 50 mg/kg: 尿中に上皮細胞数の軽度な増加。肉眼的に腎臓皮質の退色。組織学的変化なし。 150 mg/kg: 尿細管上皮細胞の軽度な壊死を伴う腎症。 聴覚には薬物による明らかな影響は認められなかった。</p> <p>・ラット 6 週間 皮下(225 mg/kg 体重) 明らかな機能的難聴が認められた。</p> <p>・モルモット 4 週間 筋肉内(0、100、200、400 mg/kg/日) ≥200 mg/kg: 著しい耳介反射の減弱と蝸牛細胞の軽度な消失に起因する中毒性難聴が認められた。</p> <p>・ウサギ 1 ヶ月 筋肉内(0、50、100 mg/kg 体重/日) 50 mg/kg: 内耳の外有毛細胞の軽度な消失、腎臓では軽度な近位尿細管障害を伴う腎症が認められた。 ≥50 mg/kg: 腎臓および耳に投与量依存的な影響が認められた。 これらの試験からは NOAEL は得られなかった。</p>	<p>・ラット 13 週間混餌(0、150、1500、15000、100000ppm) 150-15000: ー 100000: 初期に体重増加量、摂餌量の低値、軟便、BUN の高値、腎臓の腫脹、退色、腎臓の絶対及び相対重量増加、腎臓に種々の病変、副腎にヘモジデリン沈着</p> <p>・モルモット 4 週間 筋肉内(0、100、200、400 mg/kg/日;聴覚検査) 100: ー 200: 耳介反射の減弱 400: 著しい耳介反射の減弱と蝸牛細胞の軽度な消失</p> <p>・モルモット 28 日間 筋肉内(100mg/kg/日;聴覚検査) 3/10 に耳介反射閾値の軽度な上昇</p>
<p>【発がん性】</p>	<p>カナマイシンは発がん性を示唆するような化学構造を有しない。また、<i>in vivo</i> の遺伝毒性試験で陰性が認められていること、人における治療的使用において長い歴史を有することを考慮し、がん原性試験は不要と判断している。</p>	
<p>【繁殖毒性・催奇形性】</p>	<p>繁殖毒性試験および催奇形性試験は実施されていないが、以下の知見が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カナマイシンは 1000 µg/mL の濃度までの 2~4 日間の暴露において、雄ウシの精子の運動性に影響を与えない。 ・ 他のアミノグリコシド系薬物と同様、カナマイシンを妊娠動物に非経口的に投与した際に胎児に肉眼的異常は誘発されない。 ・ 臨床使用で出生異常の増加が認められていないことに加え、ラット胎児の中脳および培養胚芽細胞を用いた <i>in vitro</i> スクリーニング試験で催奇形性を示唆するような所見は認められていない ・ カナマイシンを臨床投与されたヒトにおいて生殖障害は報告されていない 	<p>・妊娠ラット 筋肉内(0、20、200mg/kg) 妊娠 1 日より分娩(20 日)まで 20: 母動物; 腎細尿管に軽度の変化 児動物; ー 200: 母動物; 体重減少、腎機能障害、肝臓に脂肪沈着、腎細尿管の変性 児動物; 肝及び腎に発育障害</p>

	<p>【母動物あるいは新生児へ投与した際の影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モルモット 妊娠後期(妊娠 55-62 日)、(200 mg/kg 体重) 新生児の内耳のコルチ器において、有毛細胞の消失が認められた。 ・マウス 妊娠中期 (400 mg/kg) 新生児の内耳の蝸牛上皮に深刻な障害が認められた。 ・新生児ラット 生後 2 週間の期間 腹腔内(400 mg/kg) 蝸牛上皮に障害が認められた。 	
【遺伝毒性】	<p>in vitro 試験</p> <p>Ames 試験:S. typhimurium TA104 および TA2638(±S9)を用いた試験で陽性。その他の菌株では陰性。 有糸分裂組み換え試験(±S9)、マウスリンフォーマ試験:陰性</p> <p>in vivo 試験</p> <p>マウス骨髄小核試験(腹腔内):陰性</p>	
【免疫毒性】	<p>硫酸カナマイシンは、モルモットおよびヒトにおいて皮膚感作性を誘発しない。 反復投与試験においても、血液学的パラメーターおよび免疫系組織に明らかな影響は認められていない。</p>	
【ヒト腸内細菌への影響】	<p>ヒトの腸内細菌叢 10 種について検討した結果、MIC₅₀ は以下の通りであった。</p> <p>≥32 µg/mL: <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.</p> <p>8-15 µg/mL: <i>Eubacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> (嫌気的条件下)</p> <p>3.2 µg/mL: <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>	
【その他】	<p>その他、ADME 試験、残留試験、ヒトの知見。</p>	