

カナマイシンの食品健康影響評価について(案)

EMEA レポート(1999、2003 年)及び動物用医薬品の承認時添付資料概要を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

書式変更: フォント: 12 pt,
太字 (なし)

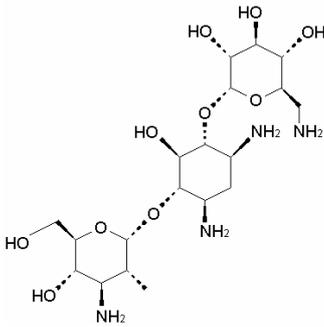
書式変更: 両端揃え

書式変更: フォント: 12 pt,
太字 (なし)

1. 薬剤の概要

(1)物質名

カナマイシン (Kanamycin)



(2) 効能・効果

カナマイシンは *Streptomyces Kanamyceticus* から分離された、広域スペクトルを有するアミノグリコシド系抗生物質である。通常、カナマイシンとして指定される主要構成要素のカナマイシン A、そして同族体であるカナマイシン B およびカナマイシン C の 3 つの成分から構成されている。主としてグラム陰性の好気性細菌に対して有効で、グラム陽性菌に対しては一般の嫌気性菌と同様にその作用は限られている。作用機序は、細菌のたん白合成阻害で殺菌的に作用する。

カナマイシン、ネオマイシンそしてパロモマイシンの間には、染色体あるいはプラスミドを媒介した交差耐性が頻繁に生じる。

(3)その他

カナマイシンを主剤とする動物用医薬品は、国内では牛、豚、鶏、犬、EU 諸国では牛、豚、馬、羊、山羊、鶏、七面鳥及びウサギに対する細菌感染症の治療又は予防に使用されている。ヒト用医薬品の使用としても 30 年の長い歴史を有している。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

カナマイシンの薬物動態に関する試験は多数実施されており、薬物動態に関して実験動物とヒトとの間、カナマイシンと他のアミノグリコシド系との間に大きな差はないことが確認されている。

他のアミノグリコシド系と同様に、カナマイシンは高い極性を有する陽イオン性物質でヒトを含む全ての動物種において、経口でのバイオアベイラビリティは低い (およそ 1%)。一方、全ての種において、カナマイシンは注射等の非経口経路で投与された場合は急速かつ完全に吸収される。カナマイシンの治療を受けている患者における筋注後の血漿中薬物濃度は、ワンコンパートメントモデルで適切に表現され、排出半減期は 2-3 時間であった。吸収された後、カナマイシンは主に体液のおよそ 40% に相当するとされ

1 ている細胞外液に分布する。この場合尿から経時的に排泄されるが、半減期は幼児では長く、出生時体重
2 や年齢が関連することから、カナマイシンの排泄は腎機能の成熟度合いに影響されている可能性が考えら
3 れている。成人でも、重篤な腎不全の患者では血漿中の半減期は 20~40 倍に延長する。

4 カナマイシンは実験動物と人の両者において代謝されることはなく、未変化体の形で非経口投与の場合
5 は尿中に、経口投与の場合は腸で不活性化されることなく糞中に排泄される。腎機能が正常な患者に筋肉
6 内投与した場合、投与量の 80-90%が 24 時間以内に排泄される。血漿中たん白結合率および赤血球結合率
7 は、共に 10%以下、胆汁中の濃度は血漿中濃度のおよそ 30%であり、腸肝再循環は非主要経路であると考
8 えられる。

9 実験動物及びヒトで、投与されたカナマイシンの一部は組織中に蓄積し、細胞内**構成成分**と強固に結合す
10 る。蓄積は、主として、アミノグリコシド系薬物の選択的な標的部位である内耳の内リンパおよび外リン
11 パ、そして腎臓の皮質領域で生じるが、治療量ではこの結合は飽和状態となる。蓄積された薬物の一部
12 はその後ゆっくりと放出されるが、カナマイシンを非経口的に単回投与した後の尿中からの完全排泄には、
13 腎機能が正常な患者で最大 20 日を必要とするとされている。(EMA SR(1) 3,4)

14 **【ウシ、ブタ、ヒツジおよびニワトリにおける薬物動態試験】**

15 硫酸カナマイシンをウシ、ブタおよびヒツジに筋肉内、鶏には皮下に単回投与した際の薬物動態試験
16 が実施されている。投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、9、12 および 14 時間に採血し、血漿中濃度を
17 *Bacillus subtilis* ATCC6633 を用いた微生物学的方法（検出限界は 0.3-0.4 µg/mL (300-400 µg/L)）で測定し
18 た。

19 ウシに 10、50mg/kg 体重を筋肉内投与したところ、 C_{max} はそれぞれ 30、65 µg/mL で、 T_{max} は 0.5
20 ~1 時間であった。

21 ニワトリにカナマイシン 15 mg/kg 体重を皮下投与したところ、 C_{max} は約 30 µg/mL、 T_{max} は 1~2 時間
22 でウシと同様であった。その後、血漿中濃度は急速に減少し、投与後 12 時間には 1 µg/mL まで低下した。

23 ブタに 10、20 mg/kg 体重を筋肉内投与したところ、 C_{max} はそれぞれ 30、50 µg/mL、 T_{max} は 1 時間であ
24 った。

25 ヒツジに 10、20 mg/kg 体重を筋肉内投与したところ、 C_{max} はそれぞれ 30、50 µg/mL、 T_{max} は 1 時間で
26 あった。(EMA SR(1) 16)

27 **【ウシにおける投与試験】**

28 健常泌乳牛 3 頭に 7.5 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、投与後 72 時間まで約 12 時間間隔で尿、糞、
29 乳汁を採取し、投与後 72 時間に肝臓、腎臓、筋肉、注射部位及び脂肪を採取した。投与量の 87.3-104.2%
30 が回収された。カナマイシン A が最も多く回収されたのは尿中で 78.7-95.1%であった。排泄は急速で、
31 投与後 12 時間までに 86.9%が排泄された。糞中排泄率は 8.1-8.6%で、そのうち 6.3-7.2%は投与後 12 時
32 間までに排泄された。投与後 12 時間までの乳汁中排泄率は 0.03-0.05%とごくわずかであった。組織中へ
33 の分布は少なく、投与後 72 時間における全組織からの回収率は 0.5-0.6%であった。最も多く分布したの
34 は腎臓で 0.3-0.4%であり、肝臓、注射部位、腹部脂肪はごくわずかであった。筋肉ではカナマイシンの
35 残留は認められなかった。全組織における残留濃度は実質的にカナマイシン A の濃度であった。(EMA
36 SR(2) 17①)

37 **【ブタにおける投与試験】**

38 健常雄ブタ 3 頭に 15 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、投与後 72 時間まで約 12 時間間隔で尿、糞を採
39 取し、投与後 72 時間に肝臓、腎臓、筋肉、注射部位及び脂肪が付着した皮膚を採取した。投与量の
40 74.9-91.3%が回収された。尿中排泄率が最も高く、72.6-90.2%であった。排泄は急速で、投与後 12 時間
41 までに 86.4%が排泄された。糞中排泄率は 0.7-2.2%で、そのうち 0.4-1.6%は投与後 12 時間までに排泄さ
42 れた。組織中への分布は少なく、投与後 72 時間における全組織からの回収率は 0.6-0.7%であった。最も

1 多く分布したのは腎臓で 0.4-0.6% であり、肝臓及び注射部位はごくわずかであった。筋肉及び脂肪が付
2 着した皮膚ではカナマイシンの残留は認められなかった。全組織における残留濃度は実質的にカナマイ
3 シン A の濃度であった。(EMEA SR(2) 17②)

5 【鶏における投与試験】

6 健全鶏（雌雄各 3 羽）に 15 mg/kg 体重を単回皮下投与し、投与後 72 時間まで約 12 時間間隔で尿、糞
7 を採取し、投与後 72 時間に肝臓、腎臓、筋肉、注射部位及び皮膚＋脂肪を採取した。投与量の 67.4-83.9%
8 が回収された。尿及び糞中排泄率が最も高く、66.4-82.9% であった。排泄は急速で、投与後 12 時間まで
9 に 60.4% が排泄された。組織中への分布は少なく、投与後 72 時間における全組織からの回収率は 0.7-1.1%
10 であった。腎臓、肝臓、筋肉、注射部位にほぼ均一に分布した。皮膚＋脂肪ではカナマイシンの残留は
11 ごくわずかであった。全組織における残留濃度は実質的にカナマイシン A の濃度であった。(EMEA SR(2)
12 17③)

14 【子ウシにおける残留試験】

15 子ウシ 10 頭に 12 mg/kg 体重を 1 日 2 回 12 時間間隔で 5 日間連続筋肉内投与し、各組織中濃度を測定
16 した。筋肉中濃度は最終投与後 10 日に検出限界（100 µg/kg）付近で、それ以降は検出限界未満となっ
17 た。注射部位中濃度は最終投与後 10 日で 650±220 µg/kg であったが、20 日には検出限界未満となった。
18 肝臓中濃度は最終投与後 10、20、30、40 日において、それぞれ 3810、1480、200、<100 µg/kg であった。
19 腎臓に最も高濃度に分布し、最終投与後 10、20、30、40、50 日における腎臓中濃度はそれぞれ 16380、
20 5970、710、<100 µg/kg であった。脂肪中濃度はいずれの採取時点においても検出限界未満であった。
21 (EMEA SR(1) 18①)

22
23 子ウシ（雌雄各 8 頭）に 150 mg を 1 日 2 回、5 日間連続筋肉内投与し、各組織中濃度を測定した。筋
24 肉中濃度は最終投与後 7、28 日でそれぞれ 71、53 µg/kg で、35 日には定量限界（50 µg/kg）以上の濃度
25 を示したのは 2 頭（平均 57 µg/kg）となった。最終投与後 49 日には全例が定量限界未満となった。最終
26 投与後 7、28、35、49 日の組織中濃度は腎臓でそれぞれ 719、4706、4327、3417 µg/kg、肝臓で 2611、
27 1671、1057、1013 µg/kg、注射部位で 3133、2237、2875、1631 µg/kg であった。脂肪中濃度は最終投与
28 後 7 日で 202 µg/kg であり、28 日以降は定量限界未満であった。(EMEA SR(2) 19①)

30 【ウシにおける乳汁中残留試験】

31 泌乳牛 5 頭に 7.5 mg/kg 体重を 1 日 2 回、5 日間連続筋肉内投与し、乳汁中濃度を測定した。第 1 回目
32 から 4 回目までの搾乳における平均乳汁中濃度はそれぞれ 1400、840、150、<100 µg/kg（検出限界）で
33 あった。(EMEA SR(1) 18②)

34
35 泌乳牛 12 頭に 10000IU を 12 時間間隔で 2 回乳房内投与し、投与後 144 時間までの乳汁中濃度を測
36 定した（検出限界 7 µg/kg、定量限界 100 µg/kg）。投与後 36、48、60、72 時間における乳汁中濃度はそ
37 れぞれ 668、329、154、99 µg/kg であった。(EMEA SR(2) 18⑦)

38
39 泌乳牛 20 頭に 7.5 mg/kg 体重を 1 日 2 回約 12 時間間隔で 5 日間連続筋肉内投与し、乳汁中濃度を測
40 定した。最終投与後 36 時間で乳汁中のカナマイシン A 濃度は定量限界（50 µg/L）未満又は検出限界（17
41 µg/L）であった。(EMEA SR(2) 19②)

43 【ヒツジにおける乳汁中残留試験】

44 高泌乳ヒツジ 4 頭、低泌乳ヒツジ 4 頭に 15 mg/kg 体重を 1 日 2 回 12 時間間隔で 5 日間連続筋肉内投
45 与し、最終投与後 120 時間までの乳汁中濃度を測定した。乳汁中濃度は最終投与後 4 回目の搾乳(48 時

1 1日以降に検出限界 (43µg/L) となった。(EMEA SR(1) 18③)

2 3 **【子ブタにおける残留試験】**

4 子ブタ 10 頭に 15 mg/kg 体重を 1 日 2 回、5 日間連続筋肉内投与し、各組織中濃度を測定した。筋肉
5 および注射部位中濃度は最終投与後 20 日で検出限界 (100 µg/kg) 未満となった。肝臓中濃度は最終投
6 与後 10、20、30、40 日において、それぞれ 4190、820、820、<100µg/kg であった。腎臓中濃度は最終投
7 与後 10、20、30、40、50 日において、それぞれ 12210、7420、1020、240、<100 µg/kg であった。脂肪
8 中濃度はいずれの採取時点においても検出限界未満であった。これらの結果は子ウシに投与した場合と
9 同様であった。(EMEA SR(1) 18④)

10
11 子ブタ (雌雄各 8 頭) に 150 mg を 1 日 2 回、5 日間連続筋肉内投与し、各組織中濃度を測定した。筋
12 肉中濃度は最終投与後 7 日で 366 µg/kg で、28 日には定量限界 (52 µg/kg) 以上の濃度を示したのは 2 頭
13 となった。最終投与後 35、49 日には全例が定量限界未満となった。最終投与後 7、28、35、49 日の組織
14 中濃度は肝臓でそれぞれ 4378、1157、917、429 µg/kg、腎臓で 22745、1508、1040、1613 µg/kg、注射
15 部位で 8679、339、3811、1419 µg/kg であった。皮膚+脂肪中濃度は最終投与後 7 日で 163 µg/kg であり、
16 28 日以降は定量限界未満であった。(EMEA SR(2) 19③)

17 18 **【鶏における残留試験】**

19 鶏 25 羽に 15 mg/kg 体重を 1 日 2 回、5 日間連続皮下投与し、各組織中濃度を測定した。筋肉、脂肪、
20 注射部位中濃度はいずれの採取時点においても検出限界 (100µg/kg) 未満となった。肝臓中濃度は最終
21 投与 10 日で 170 µg/kg と低く、腎臓中濃度は最終投与後 10、20、30 日において、それぞれ 2980、190、
22 <100 µg/kg であった。(EMEA SR(1) 18⑤)

23
24 鶏 (雌雄各 12 羽) に 15 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、各組織中濃度を測定した。筋肉中濃度は投
25 与後 5 日で 50 µg/kg で、15 日以降には定量限界 (50 µg/kg) 未満となった。腎臓中濃度は投与後 5、15
26 日でそれぞれ 1600、600 µg/kg で、20 日には定量限界 (200 µg/kg) 以上の濃度を示したのは 1 羽 (249 µg/kg)
27 となった。投与後 30 日には全例が定量限界未満となった。投与後 5、15、20、30 日の組織中濃度は肝臓
28 でそれぞれ 1890、490、120、<100 µg/kg (定量限界)、注射部位で 1150、40、261、130 µg/kg であった。
29 皮膚+脂肪中濃度は投与後 5 日で 70 µg/kg であり、15 日以降は定量限界未満であった。(EMEA SR(2) 19
30 ④)

31 32 **【ウサギにおける残留試験】**

33 ウサギ 25 匹に 15 mg/kg 体重を 1 日 2 回 12 時間間隔で 5 日間連続皮下投与し、各組織中濃度を測定し
34 た。腎臓中濃度は最終投与後 10、20、30、40、50 日において、それぞれ 10160、3470、210、<100 µg/kg
35 (検出限界) であった。肝臓中濃度は最終投与後 0、20、30、40 日において、それぞれ 960、470、170、
36 <100 µg/kg であった。筋肉及び脂肪中濃度はいずれの採取時点においても検出限界未満となった。
37 (EMEA SR(1) 18⑥)

38 39 **2-2. 毒性試験**

40 **(1)急性毒性試験**

41 マウスの LD₅₀ は経口投与で雄 18700、雌 17500 mg/kg 体重、静脈内投与で雄 240、雌 245 mg/kg 体重、皮
42 下投与で雄 2020、雌 1970mg/kg 体重、筋肉内投与で雄 1320、雌 1190mg/kg 体重であった。(資料 毒性①)

43 EMEA ではラットおよびマウスの LD₅₀ は経口投与で 5000 mg/kg 体重以上、静脈内投与で 200-600 mg/kg
44 体重であると記載されている。(EMEA SR(1) 5)

1 (2)亜急性毒性試験

2 実験動物では聴覚あるいは腎臓に対する影響を除き、明らかな毒性は認められていない。

5 【ラットを用いた4週間亜急性毒性試験】

6 雄のCDラットを用いた皮下(0, 50 および 150 mg/kg/日)投与による4週間亜急性毒性試験が実施され
7 ている。検査は主に腎臓について行われ、聴覚の機能は驚愕反応により評価された。50 mg/kg では、
8 尿中の上皮細胞数の軽度な増加および腎臓皮質の退色が認められたが、明らかな組織学的な変化はみら
9 れなかった。150 mg/kg では、尿細管細胞の軽度な壊死を伴う腎症が認められた。聴覚には明らかな影
10 響は認められなかった。(EMEA SR(1) 6④)

12 【ラットを用いた6週間亜急性毒性試験】

13 雌のラットを用いた皮下(225 mg/kg 体重)投与による6週間亜急性毒性試験が実施され、明らかな
14 機能的な聴覚損失が認められた。(EMEA SR(1) 6③)

削除 難聴

16 【ラットを用いた13週間亜急性毒性試験】

17 Wistar系ラット(雌雄各12匹/群)を用いた硫酸カナマイシン(力価不明)の混餌(0, 150, 1500, 15,000,
18 100,000ppm; 雄0, 3.3, 33.7, 342.3, 2192.1mg/kg 体重/日、雌0, 2.5, 25.3, 249.8, 1609.0 mg/kg 体重/
19 日)投与による13週間の亜急性毒性試験が実施されている。100,000ppm投与群の雌雄において初期に体
20 重増加量及び摂餌量の低値、軟便、腎臓の腫脹、退色、腎臓の絶対及び相対重量の高値、腎臓に尿細管
21 上皮細胞内の硝子様物質の出現、尿細管の変性、尿円柱、尿細管の拡張、腎臓間質にリンパ球の浸潤、
22 副腎の皮質網状帯にヘモジリン沈着が認められた。これらの腎障害は雄においてより顕著で、血液生
23 化学的検査においてBUNの高値も認められた。(資料 毒性⑤)

25 【モルモットを用いた4週間亜急性毒性試験】

26 Hartley系白色モルモット(10匹/群)を用いた臀部筋肉内(0, 100, 200 および 400 mg/kg 体重/日)投与
27 による聴覚毒性に着目した4週間亜急性毒性試験が実施されている。100mg投与群で3匹に耳介反射閾
28 値の軽度な上昇が認められた。200mg投与群では耳介反射閾値が2匹で喪失、1匹で中程度上昇した。
29 400mg投与群では耳介反射閾値が4匹で高度、1匹で中程度、2匹で軽度上昇し、中程度以上の閾値の
30 上昇が見られた個体のコルチ器に異常が認められた。(資料 毒性⑧)

31
32 モルモットを用いた筋肉内(0, 100, 200 および 400 mg/kg 体重/日)投与による4週間亜急性毒性試
33 験が実施された。その結果、耳介反射応答と蝸牛細胞の病理組織学的検査によって、中毒性難聴が確認
34 された。著しい耳介反射の減弱と蝸牛細胞の軽度な消失が200 および 400 mg/kg の用量で認められた。
35 100 mg/kg では明らかな影響は認められなかった。(EMEA SR(1) 6①)

37 【ウサギを用いた30日間亜急性毒性試験】

38 雄のウサギを用いた筋肉内(0, 50 および 100 mg/kg 体重/日)投与による30日間亜急性毒性試験が実
39 施された。腎臓と耳について病理組織学的検査を行った結果、50 および 100 mg/kg で投与量依存的な影
40 響が認められた。また、50 mg/kg では軽度な外有毛細胞の消失と軽度な近位尿細管障害を伴う腎症が認
41 められた。(EMEA SR(1) 6②)

43 (3)慢性毒性試験/発がん性試験

44 慢性毒性試験及びがん原性試験は実施されていない。

45 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、*in vivo*の遺伝毒性試験で陰性が認め

1 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
2 している。(EMA SR(1) 10)

3 4 5 (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験¹⁾

6 Wistar 系雌ラットに硫酸カナマイシンを妊娠 1 日目から分娩(20 日目)まで筋肉内(0、20、200mg/kg 体重/日)
7 投与し、母動物及び児動物への影響が調べられている。

8 母動物では 20mg 投与群で腎細尿管に軽度の変化、200mg 投与群では 1 匹が死亡した他、体重減少、たん
9 白尿が認められ、病理組織学的検査では肝小葉中心性脂肪沈着、腎細尿管の変性が認められた。

10 児動物では、200mg 投与群の病理組織学的検査で肝臓及び腎臓に発育障害が認められた。(資料 毒性⑥)

11 EMEA では以下の知見が記載されている。

12 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
13 えないことが確認されている。また、旧前 GLP 試験では、他のアミノグリコシド系と同様に、カナマイシ
14 ンを妊娠動物に非経口的に投与した際に、肉眼的異常を誘発しないとされている。また、ヒト臨床使用で
15 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 *in vitro* ス
16 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。

17 他のアミノグリコシド系と同様に、カナマイシンは子宮内暴露することによって、胎児の聴覚および/
18 あるいは腎機能を損傷させる可能性がある。

19 少なくとも 200 mg/kg 体重の用量をモルモットの妊娠後期(妊娠 55 日から 62 日)に子宮内暴露させる
20 と、新生児のコルチ器において有毛細胞の消失が認められた。

21 蝸牛上皮における明らかな障害が、妊娠中期の母マウスに 400mg/kg 体重を腹腔内投与して、子宮内暴
22 露されたマウス新生児で認められた。また、生後 2 週間(during the second postnatal week ; 生後 2 週間までか
23 生後 2 週の 1 週間か)、腹腔内(400 mg/kg)投与した児ラットに蝸牛上皮の障害が認められた。(EMA SR(1)
24 7、8)

削除 深刻な

25 26 27 (5)遺伝毒性試験

28 【変異原性に関する各種試験の結果一覧】(EMA SR(1) 9)

29 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、 TA1536、TA1537、TA1538(±S9)	—	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA104、TA2638(±S9)	—	陽性
有糸分裂組み換え試験? (mitotic recombination と書いて あるか ²⁾)	<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Bacillus subtilis</i> (±S9)	—	陰性
マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ球		陰性

30 31 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄(腹腔内)	—	陰性

32 上記のように、*in vitro* の試験においては、一般的な株ではないが *S. typhimurium* TA104 および TA2638(±
33 S9)を用いた復帰突然変異試験で陽性が認められている。しかしながら、その他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験
34 では陰性結果が得られていることから、カナマイシンは生体内で遺伝毒性を示さないとしている。
35

1
2 **(6)微生物学的影響に関する特殊試験**

3 **【ヒトの腸内細菌に対する50%最小発育阻止濃度 (MIC₅₀)】 (EMEA SR(1) 12)**

4 ヒトの腸内細菌 10 菌種(*Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp.,
5 *Proteus* spp., *Streptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus* spp.)の
6 うち、最も感受性が高かったのは *Peptostreptococcus* spp. で、MIC₅₀ 値は 3.2 µg/mL であった。

7
8 **(7)その他**

9 **【免疫毒性試験】(EMEA SR(1) 11)**

10 軟膏及びクリームを用いて感作させたモルモット及びヒトボランティアにおいて、硫酸カナマイシンは皮膚感
11 作性を誘発しなかった。反復投与試験においても、血液学的パラメーター及び免疫系組織に明らかな影響は認
12 められていない。

13
14 **【ヒトにおける知見】 (EMEA SR(1) 14)**

15 カナマイシンを含むアミノグリコシド系のヒト臨床における副作用として最も重要なものは、中毒性難
16 聴と腎毒性である。これらの副作用の発症は治療期間と投与量に関連しており、高齢者、脱水症状を示す
17 患者あるいは腎疾患を患う患者で発症する可能性が最も高いとされている。

18 中毒性難聴は、前庭あるいは蝸牛細胞の進行性消失を伴う第8脳神経の損傷から生じる。カナマイシン
19 誘発性の中毒性難聴は聴覚障害を特徴とし、まれに前庭徴候が認められる。珍しいケースではあるが、ア
20 ミノグリコシド系抗生物質の治療を中断した後に進行性の難聴が生じることがある。

21 カナマイシンによる中毒性難聴の誘発は、血漿中薬物濃度の最高値が 30 µg/mL あるいはそれ以上に上昇
22 した際に発症するとされている。アミノグリコシド系薬物の治療を受けている患者での難聴あるいは腎毒
23 性の発症率は25%に達するとみなされている。

24 アミノグリコシド系抗生物質は胎盤を容易に通過し、妊娠後期の妊婦に対する使用では胎児血漿中およ
25 び羊水中に薬物の蓄積を引き起こす可能性がある。なお、ヒト胎児血漿中の濃度は母体血漿中濃度の
26 16-50%と言われている。さらに、不可逆的な両側性難聴がストレプトマイシンに子宮内暴露した新生児で
27 報告されている。硫酸カナマイシンの投与を受けている母親の母乳で育った赤ん坊は、乳幼児の治療用量
28 の0.95%を摂取したことになる。

29 臨床薬物動態試験において、日用量とC_{max}の値は中毒性難聴を評価する最適な指標であるとされており、
30 腎毒性の評価における最適な指標は総用量とAUCであるとされている。

31 上記のような試験結果にも関わらず、成人あるいは乳幼児に対してカナマイシンを毎日10 mg/kg 体重の
32 用量で筋肉内投与したときに、中毒性難聴および腎毒性はほとんど認められないということが多数の臨床
33 文献で報告されている。

34 また、カナマイシンの治療を受けている患者における生殖障害の証拠は報告されていない。

35
36 **3.食品健康影響評価について**

37 **【ADIの設定について】(EMEA SR(1) 15)**

38 EMEA においては、カナマイシンの毒性学的 ADI は、生殖発生毒性試験を欠くこと、中毒性難聴あるい
39 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していない。しかしながら、アミノグリコ
40 シド系抗生物質については、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おり、
41 以下のように微生物学的なデータをもとに ADI が算出されている。

42 微生物学的な ADI は、最も感受性の高かった *Peptostreptococcus* spp. の MIC₅₀ 値 3.2 µg/mL、結腸内容物
43 150 g、細菌が暴露される分画に1、ヒト体重に60 kg を適用し、CVMP の算出式により、
44

$$\text{ADI}(\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) = \frac{\frac{3.2 \times 1^{*2}}{1^{*1}} \times 150}{1^{*3} \times 60} = 8 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}(0.008\text{mg}/\text{kg 体重}/\text{日})$$

$$= 480 \mu\text{g}/\text{ヒト}(0.48\text{mg}/\text{ヒト})$$

*1: 最も低い MIC₅₀ を採用したことから 1

*2: pH、接種濃度の影響に関するデータがないことから 1

*3: ヒトにおけるカナマイシンの経口投与時の生物学的利用率がおおよそ 1% であることから 1。

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、現時点における微生物学的 ADI の評価としては、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。

微生物学的 ADI 0.008mg/kg 体重/日(0.048mg/ヒト)は、ヒトの臨床用量(成人 2g~/ヒト、小児 200mg~/ヒト)と比較して著しく小さい。また、経口投与されたカナマイシンはほとんど吸収されないことから、主たる影響は消化管に対するもので、EMEA の評価書で述べられているように、上記で算出された保守的な微生物学的影響をエンドポイントとする限りにおいて、毒性学的影響として最も懸念される聴覚毒性や腎毒性のリスクは無視できるものと考えられる。

【食品健康影響評価について】

以上より、カナ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。

カナマイシン 0.008 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。

<参考文献>