

動物用医薬品評価書

ゲンタマイシン

2018年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 使用目的及び使用状況	8
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験	10
(1) アミノグリコシド系抗生物質の薬物動態	10
(2) 薬物動態試験（イヌ）	10
(3) 薬物動態試験（牛）	10
(4) 薬物動態試験（豚）	11
(5) 薬物動態試験（鶏）	12
2. 残留試験	13
(1) 残留試験（牛）	13
(2) 残留試験（乳汁）	17
(3) 残留試験（豚）	18
(4) 残留試験（鶏）	24
3. 遺伝毒性試験	24
4. 急性毒性試験	25
5. 亜急性毒性試験	27
(1) 10日間亜急性毒性試験（ラット・腹腔内）＜参考資料＞	27
(2) 14日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）① ＜参考資料＞	27
(3) 14日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）② ＜参考資料＞	27
(4) 14日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）③ ＜参考資料＞	27
(5) 14日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）④ ＜参考資料＞	28
(6) 4週間亜急性毒性試験（ラット・混餌）	28
(7) 4週間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考資料＞	29
(8) 14、21又は28日間亜急性毒性試験（ラット・皮下）＜参考資料＞	29

(9) 30日間亜急性毒性試験(ラット・筋肉内)① <参考資料>	29
(10) 30日間亜急性毒性試験(ラット・筋肉内)② <参考資料>	30
(11) 13週間亜急性毒性試験(ラット・混餌)	30
(12) 13週間亜急性毒性試験(ラット・筋肉内) <参考資料>	31
(13) 6か月間亜急性毒性試験(ラット・筋肉内) <参考資料>	31
(14) 21又は90日間亜急性毒性試験(ウサギ・経皮) <参考資料>	31
(15) 14日間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内)① <参考資料>	31
(16) 14日間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内)② <参考資料>	32
(17) 14日間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内)③ <参考資料>	32
(18) 3週間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内) <参考資料>	33
(19) 30日間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内)① <参考資料>	33
(20) 30日間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内)② <参考資料>	33
(21) 7週間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内) <参考資料>	34
(22) 12週間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内) <参考資料>	34
(23) 14週間亜急性毒性試験(イヌ・経口)	34
(24) 3週間亜急性毒性試験(サル・皮下) <参考資料>	35
(25) 3週間亜急性毒性試験(サル・筋肉内) <参考資料>	35
6. 慢性毒性及び発がん性試験	36
(1) 52週間慢性毒性試験(ラット・筋肉内) <参考資料>	36
(2) 12か月間慢性毒性試験(イヌ・筋肉内) <参考資料>	36
(3) 既知の発がん性物質との化学構造の類似性について	37
7. 生殖発生毒性試験	38
(1) 生殖毒性試験(ラット・筋肉内)① <参考資料>	38
(2) 生殖毒性試験(ラット・筋肉内)② <参考資料>	38
(3) 生殖毒性試験(ラット・筋肉内)③ <参考資料>	38
(4) 生殖毒性試験(モルモット・筋肉内) <参考資料>	39
(5) 発生毒性試験(マウス・経口) <参考資料>	39
(6) 発生毒性試験(マウス・皮下)① <参考資料>	39
(7) 発生毒性試験(マウス・皮下)② <参考資料>	40
(8) 発生毒性試験(ラット・経口) <参考資料>	40
(9) 発生毒性試験(ラット・皮下) <参考資料>	40
(10) 発生毒性試験(ウサギ・筋肉内) <参考資料>	40
8. その他の毒性試験	41
(1) 腎機能試験	41
(2) 聴覚毒性試験 <参考資料>	42
(3) 神経毒性試験<参考資料>	42
9. ヒトにおける知見	43
(1) 腎毒性に関する知見	43
(2) 耳毒性に関する知見	43
(3) 副作用に関する知見	44

10. 微生物学的影響に関する試験	44
(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①.....	44
(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②.....	45
III. 国際機関等における評価	47
1. JECFA における評価書.....	47
2. EMEA における評価	47
IV. 食品健康影響評価	49
1. 毒性学的 ADI について.....	49
2. 微生物学的 ADI について	49
3. ADI の設定について	50
表 23 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会における無毒性量等の比較	51
・ 別紙：検査値等略称.....	52
・ 参照.....	53

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2011年 1月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0120第12号）、関係資料の接受
2011年 1月 27日 第364回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 12月 5日 第96回肥料・飼料等専門調査会
2018年 7月10日 第704回食品安全委員会（報告）
2018年 7月11日 から8月9日まで 国民からの意見・情報の募集
2018年 8月22日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2018年 8月28日 第709回食品安全委員会（報告）
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理*)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理*)	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏 (委員長代理*)	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2011年1月13日から * : 2012年7月2日から

(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長*)
山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理*)
吉田 緑	川西 徹
山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	吉田 充

* : 2018年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2015年9月30日まで)	(2016年9月30日まで)	(2017年9月30日まで)
津田 修治 (座長*)	今井 俊夫 (座長)	今井 俊夫 (座長)
今井 俊夫 (座長代理*)	山中 典子 (座長代理)	山中 典子 (座長代理)
荒川 宜親 戸塚 恭一	荒川 宜親 菅井 基行	荒川 宜親 菅井 基行
池 康嘉 中山 裕之	石原 加奈子 高橋 和彦	今田 千秋 高橋 和彦
石原 加奈子 細川 正清	今田 千秋 戸塚 恭一	植田 富貴子 戸塚 恭一
今田 千秋 宮島 敦子	植田 富貴子 中山 裕之	川本 恵子 中山 裕之
桑形 麻樹子 宮本 亨	桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 宮島 敦子
小林 健一 山田 雅巳	小林 健一 宮本 亨	小林 健一 宮本 亨
下位 香代子 山中 典子	佐々木 一昭 山田 雅巳	佐々木 一昭 山田 雅巳
高橋 和彦 吉田 敏則	下位 香代子 吉田 敏則	下位 香代子 吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長*)
山中 典子 (座長代理*)
新井 鍾蔵 下位 香代子
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 中山 裕之
川本 恵子 宮島 敦子
桑形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一 吉田 敏則
佐々木 一昭

* : 2017年10月25日から

〈第96回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人〉

唐木 英明

要 約

抗生物質である「ゲンタマイシン」(CAS No. 1403-66-3) について、JECFA 評価書、EMEA 評価書、承認申請時の資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (イヌ、牛、豚及び鶏)、残留 (牛、豚及び鶏)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、モルモット及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット、ウサギ、イヌ及びサル)、慢性毒性及び発がん性 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (マウス、ラット、モルモット及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性試験では、*in vitro* の試験の幾つかで陽性結果が得られたが、試験方法に不適切な点があること及び陽性の結果が偽陽性の可能性があることから、これらの試験結果は信頼性に欠けると考えた。一方、*in vitro* の CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* のマウス骨髄細胞を用いた小核試験が GLP に準拠して実施されており、陰性である試験結果は信頼できると考えた。また、参考情報として、用量が不明であるが、細菌を用いた復帰突然変異試験の 4 試験の結果が陰性との報告がある。以上から、ゲンタマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADI を設定することが可能と判断した。

発がん性試験は実施されていないが、アミノグリコシド系抗生物質では発がん性がないことが分かっていること及び遺伝毒性試験の結果から、ゲンタマイシンに発がん性に関係する構造アラートはみられないとした JECFA の判断を支持しゲンタマイシンには発がん性の懸念はないと判断した。

毒性試験においてみられた影響は、主に腎毒性であった。

生殖発生毒性試験では、全試験を参考資料としたが、経口投与の試験並びに動物がゲンタマイシンに確実に全身ばく露されている筋肉及び皮下投与の試験から、ゲンタマイシンには催奇形性はないと考えた。

毒性学的 ADI は、イヌを用いた 14 週間亜急性毒性試験で得られた NOAEL 10 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI は、0.011 mg/kg 体重/日と算出した。

微生物学的 ADI が、毒性学的 ADI より小さいことから、ゲンタマイシンの ADI を 0.011 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗生物質

2. 有効成分の一般名

和名：ゲンタマイシン

英名：Gentamicin

3. 化学名

ゲンタマイシン

CAS No. 1403-66-3

【主な構成成分】

ゲンタマイシン C₁

IUPAC

英名：(2R,3R,4R,5R)-2-[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,6S)-3-amino-6-[1-(methylamino)ethyl]oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-methyl-4-(methylamino)oxane-3,5-diol

CAS No. 25876-10-2

ゲンタマイシン C_{1a}

IUPAC

英名：(2R,3R,4R,5R)-2-[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,6S)-3-amino-6-(aminomethyl)oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-methyl-4-(methylamino)oxane-3,5-diol

CAS (No. 26098-04-4)

英名：O-3-Deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)]-2-deoxy-D-streptomine

ゲンタマイシン C₂

IUPAC

英名：(2R,3R,4R,5R)-2-[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,6S)-3-amino-6-(1-aminoethyl)oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-methyl-4-(methylamino)oxane-3,5-diol

CAS (No. 25876-11-3)

ゲンタマイシン C_{2a}

IUPAC

英名：(2R,3R,4R,5R)-2-[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,6S)-3-amino-

6-[(1S)-1-aminoethyl]oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-methyl-4-(methylamino)oxane-3,5-diol

CAS (No. 59751-72-3)

4. 分子式

ゲンタマイシン C₁ : C₂₁H₄₃N₅O₇

ゲンタマイシン C_{1a} : C₁₉H₃₉N₅O₇

ゲンタマイシン C₂ : C₂₀H₄₁N₅O₇

ゲンタマイシン C_{2a} : C₂₀H₄₁N₅O₇

5. 分子量

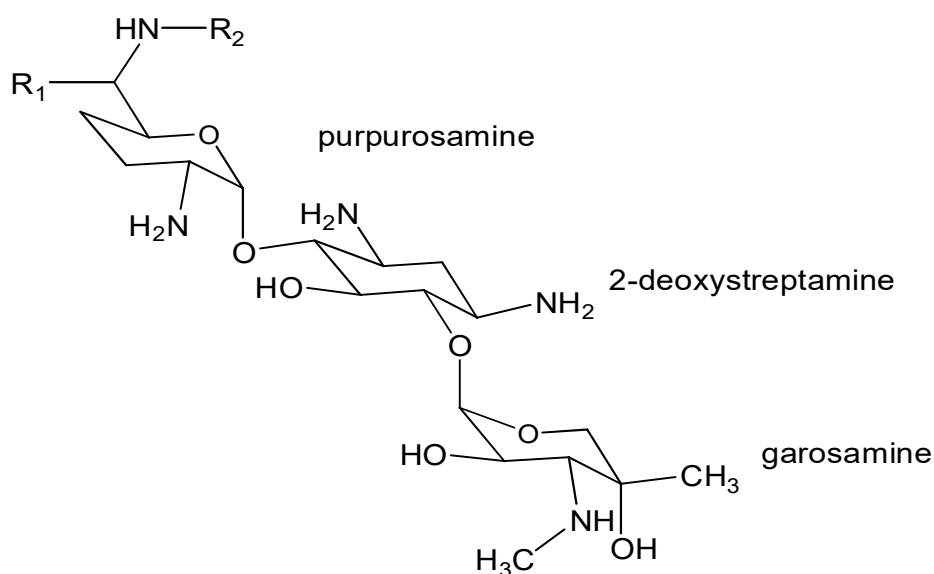
ゲンタマイシン C₁ : 477.59

ゲンタマイシン C_{1a} : 449.54

ゲンタマイシン C₂ : 463.57

ゲンタマイシン C_{2a} : 463.57

6. 構造式



ゲンタマイシン C₁ R₁=R₂=CH₃

ゲンタマイシン C_{1a} R₁=R₂=H

ゲンタマイシン C₂ R₁=CH₃, R₂=H (R 配位)

ゲンタマイシン C_{2a} C₂ と不斉炭素の位置で鏡像関係 (S 配位)

7. 使用目的及び使用状況

ゲンタマイシンは、*Micromonospora purpurea*, *M. echinospora* 等の発酵により生成されるアミノグリコシド系抗生物質（以下「アミノグリコシド」という。）であり、

主に C₁、C_{1a}、C₂、C_{2a} 及び微量成分¹の混合物である。構造として、aminocyclitol 2-deoxystreptamine 及び 2 種のアミノ糖を含む水溶性物質である。タンパク質合成を阻害することにより殺菌的に作用し、主にグラム陰性菌の感染症の治療に使用される。(参照 2～8)

海外では、動物用及びヒト用医薬品として使用されており、動物用医薬品としては牛²、豚、(牛の乳房炎や尿路感染症、豚の大腸菌症等)、鶏及び馬の治療に、通常硫酸塩として使用される。(参照 2、3)

日本では、ヒト用医薬品として、ゲンタマイシン硫酸塩の注射剤、外用剤、点眼剤等が承認されている。動物用医薬品として、牛及び豚の細菌性下痢症を対象としたゲンタマイシン硫酸塩の飼料添加剤、飲水投与剤等が承認されている。(参照 9、10)

また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値³が設定されている。

¹ 微量成分として、A、B、B₁ 及び X がある。(参照 2)

² 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

³ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、JECFA の評価書、EMEA の評価書等を基に、ゲンタマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は、別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) アミノグリコシド系抗生物質の薬物動態

ゲンタマイシンの薬物動態に関する詳細な試験はほとんどないが、アミノグリコシドについては広く評価されている。その極性及び高い水溶性から、アミノグリコシドは経口投与後の吸収率は非常に低いと考えられる。筋肉内又は皮下投与後には良好な吸収を示し、筋肉内投与 30～90 分後以内には血中濃度は C_{max} に達する。

アミノグリコシドは、細胞外に分布し、腎臓及び内耳以外の組織にはほとんど入り込まない。血漿中のタンパク結合率は 20% に満たないと報告されている。大部分の動物種において、羊水及び胎児組織にはほとんど分布しない。アミノグリコシドは代謝されず、糸球体ろ過により未変化体のまま尿中に排泄されることが知られている。24 時間以内に投与量の 80%～90% が再吸収される。(参照 6)

(2) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、性別及び年齢不明、1 匹) に ^{14}C 標識ゲンタマイシンを単回静脈内投与 (9.4 mg/kg 体重) した。その結果、投与後 24 時間の尿に投与量の約 2/3 が排泄されたが、糞にはごく僅かしか排泄されなかった。投与量の残りは非常に緩やかに排泄され、投与 31 日後の尿にはごく僅かしかみられず、投与量の残り 30% は不明であった。

別のイヌ (ビーグル種、性別及び年齢不明、1 匹) に ^{14}C 標識ゲンタマイシンを単回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) した。血清中ゲンタマイシン濃度を総放射活性からの算出、バイオアッセイ及び RIA の 3 つの異なる方法により測定した結果、同様の結果が得られたことから、イヌにおいてゲンタマイシンはほとんど代謝されないことが示唆された。尿試料のバイオアッセイでは、大部分の試料で放射活性よりも高値を示したが、試験に供した全試料におけるゲンタマイシンの総回収率はよく一致していた。投与 8 日後に総放射活性を調べた結果、ゲンタマイシンは調べた全組織から検出され、検出された残留物の大部分は腎皮質に集中し、骨格筋の約 400 倍の濃度であった。(参照 2)

(3) 薬物動態試験 (牛)

① 単回経口投与試験

牛 (品種及び性別不明、哺乳期、3 頭) にゲンタマイシン硫酸塩を単回強制経口投与 (20 mg(力価)/kg 体重) した。経時的に血中濃度、尿及び糞中排泄量を RIA により測定した (検出限界: 血清 0.01 μg (力価)/mL、尿及び糞 0.05 μg (力価)/mL 又は μg (力価)/g)。

血清中濃度を表 1 に示した。

血清中濃度は、3例中2例で投与1.5時間後にC_{max} (2.6及び3.8 µg(力価)/mL)に達し、以降6.0±0.2時間のT_{1/2}で減衰した。他の1例では投与8時間後にC_{max} (2.5 µg(力価)/mL)に達し、6.3時間のT_{1/2}で減衰した。

表1 牛におけるゲンタマイシン硫酸塩単回強制経口投与後の血清中濃度 (µg(力価)/mL)

濃度	投与後時間 (h)													
	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48
	0.96	1.4	2.0	2.4	2.0	2.1	2.1	1.5	1.3	0.87	0.69	0.28	0.13	0.02

n=3 検出限界：0.01 µg(力価)/mL

尿中排泄量は、3例中2例が投与3～6時間後に、ほかの1例は投与1～1.5日後に最高値を示した。低濃度ではあるが、投与6～7日後の全例の尿からも検出された。投与後7日間の尿中排泄率は、それぞれ投与量の4.6%、9.2%及び16.0%であった。

糞中排泄量は、最高値を示す時期は個体により異なり、それぞれ投与9～12時間後、12～24時間後及び2～3日後であった。投与後7日間の糞中排泄率はそれぞれ91.2%、87.7及び66.4%であった。(参照11)

② 7日間経口投与試験

牛(品種及び性別不明、哺乳期、3頭/群)にゲンタマイシン硫酸塩を7日間経口投与(2、4又は20 mg(力価)/kg体重/日、2回に分けて投与)し、最終投与後の組織中濃度をRIAにより測定した(検出限界：0.05 µg(力価)/g)。

結果を表2に示した。

組織中濃度は腎臓で最も高く、肝臓及び小腸でも全例から検出されたが、2及び4 mg(力価)/kg体重/日投与群の筋肉、脂肪及び心臓では検出されず、20 mg(力価)/kg体重/日投与群の筋肉、脂肪及び心臓では、それぞれ1、2及び2例から検出された。(参照11)

表2 牛における粗硫酸ゲンタマイシンの7日間経口投与後の組織中濃度 (µg(力価)/g) ^a

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	試料					
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	小腸	心臓
2	0.11	5.6	<LOD	<LOD	0.25	<LOD
4	0.17	10.5	<LOD	<LOD	1.2	<LOD
20	0.92	67	<LOD(2)、 0.05	<LOD、 0.49、0.77	5.7	<LOD、 0.10、0.15

n=3 LOD：検出限界 (0.05 µg(力価)/g)

a：平均値で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は、全例の数値を記載した。括弧内は例数。

(4) 薬物動態試験 (豚)

① 単回経口投与試験

豚(品種、性別及び齢不明、3頭)にゲンタマイシン製剤を単回経口投与(10 mg(力価)/kg体重)した。経時的に血中濃度並びに尿及び糞中排泄量をRIAにより測定した

(検出限界：血清 0.01 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、尿及び糞 0.05 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)。血中濃度を表 3 に示した。

血中濃度は、投与 1.5~2 時間後に C_{max} (0.38、0.26 及び 0.54 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$) に達した後、約 3.4 時間の $T_{1/2}$ で減衰し、投与 24 時間後には一部が検出限界未満となった。

表 3 豚におけるゲンタマイシン製剤単回経口投与後の血中濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)^a

	投与後時間 (h)											
	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	24
濃度	0.04	0.09	0.24	0.34	0.38	0.24	0.20	0.12	0.09	0.04	0.02	<LOD(2)、 0.01

n=3 LOD：検出限界 (0.01 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)

a：平均値で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は、全例の数値を記載した。括弧内は例数。

尿中排泄量は、全例で投与 6 時間後までに最高値を示し、投与後 48 時間の尿中排泄率は投与量の約 2~3% (1.87、2.17 及び 3.32%) であった。

糞中排泄量は、投与 12 時間後から急速に高まり、投与 24~48 時間後で最高値を示し、投与 48 時間後以降も更に糞中排泄が継続することが示唆された。投与後 48 時間までの糞中排泄率は、4.84、32.0 及び 30.7% であった。(参照 12)

② 7 日間飲水投与試験

豚 (交雑種(LWD 又は LWH)、約 1 か月齢、去勢雄 3 頭/群) にゲンタマイシン製剤を 7 日間飲水投与 (6.25、12.5 又は 31.25 $\text{mg}(\text{力価})/\text{L}$ (1.09、2.06 又は 4.95 $\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重/日)) し、最終投与後の血清及び組織中濃度を RIA により測定した (検出限界：血清 0.01 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、組織 0.05 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)。

結果を表 4 に示した。

組織中ゲンタマイシン濃度は、腎臓で最も高く、腸管では 31.25 $\text{mg}(\text{力価})/\text{L}$ 投与群からのみ検出された。血清、肝臓、筋肉及び脂肪では検出限界未満であった。(参照 12、13)

表 4 豚におけるゲンタマイシン製剤 7 日間経口投与後の血清及び組織中濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)

飲水濃度 ($\text{mg}(\text{力価})/\text{L}$)	試料					
	血清	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	腸管
6.25	<LOD	<LOD	0.46	<LOD	<LOD	<LOD
12.5	<LOD	<LOD	0.72	<LOD	<LOD	<LOD
31.25	<LOD	<LOD	2.19	<LOD	<LOD	0.26

n=3 LOD：検出限界 (血清 0.01 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び腸管 0.05 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)

(5) 薬物動態試験 (鶏)

鶏 (品種及び性別不明、1 日齢) にゲンタマイシンを単回皮下投与 (0.2 mg) した

(分析方法不明)。その結果、ゲンタマイシンは速やかに吸収され、血中濃度は投与 30 分以内に C_{max} に達した。その後速やかに排泄され、2 時間以内に C_{max} の 1/2 に低下した。ゲンタマイシンの抗菌活性は投与 24 時間後では直腸及び十二指腸から、投与 72 時間後では肺及び心臓から検出され、胆汁及び卵黄嚢では投与 7 日後まで検出された。各組織への分布は速やかで、腎臓中濃度は投与 24 時間後に 50.4 $\mu\text{g/g}$ であり、投与 7 日後には 3.3 $\mu\text{g/g}$ に低下した。(参照 2)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 7 日間経口投与試験

牛 (ホルスタイン種、4~5 週齢、雄 2~3 頭/時点) にゲンタマイシン製剤を 7 日間強制経口投与 (2、4 又は 20 mg(力価)/kg 体重/日、1 日 2 回に分けて投与) した。最終投与後の血清、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸、心臓及び尿中ゲンタマイシン濃度を RIA により測定した (検出限界: 血清 0.01 $\mu\text{g(力価)/mL}$ 、組織及び尿 0.05 $\mu\text{g(力価)/g}$ 又は $\mu\text{g(力価)/mL}$)。

結果を表 5 に示した。

血清には、最終投与 0 日後 (最終投与 3 時間後) のみゲンタマイシンが検出された。組織中濃度は、腎臓で最も高く、最終投与 40 日後にも検出された。筋肉、脂肪及び心臓では、2 及び 4 mg(力価)/kg 体重/日投与群では最終投与直後から検出限界未満であった。尿では、2 mg(力価)/kg 体重/日投与群では最終投与 7 日後に、4 mg(力価)/kg 体重/日投与群で最終投与 14 日後にそれぞれ検出限界未満となった。(参照 14、15)

表5 牛におけるゲンタマイシン製剤の7日間経口投与後の血清、組織及び尿中濃度 (μg (力価)/g 又は mL) ^a

投与量 (mg(力価)/ kg 体重/日)	試料	最終投与後日数 (日)						
		0 ^b	3	7	14	20	30	40
2	血清	0.02	<LOD	<LOD				
	肝臓	0.11	<LOD、 0.09	<LOD	<LOD			
	腎臓	5.6	3.1	1.2	0.69	1.4	0.18	
	筋肉	<LOD	<LOD					
	脂肪	<LOD	<LOD					
	小腸	0.25	<LOD、 0.55	<LOD	<LOD			
	心臓	<LOD	<LOD					
	尿	2.6	0.12	<LOD	<LOD			
4	血清	0.04		<LOD	<LOD			
	肝臓	0.17		<LOD(2) ^b 、 0.07	<LOD	<LOD		
	腎臓	10.5		3.2	0.56	2.0	1.4	0.15
	筋肉	<LOD		<LOD				
	脂肪	<LOD		<LOD				
	小腸	1.2		<LOD	<LOD			
	心臓	<LOD		<LOD				
	尿	15		<LOD、 0.09、0.19	<LOD	<LOD		
20	血清	0.25		<LOD				
	肝臓	0.92		0.67				
	腎臓	67		27				
	筋肉	<LOD(2)、 0.05		<LOD				
	脂肪	<LOD、 0.49、0.77		<LOD(2)、 0.12				
	小腸	5.7		0.30				
	心臓	<LOD、 0.10、0.15		<LOD(2)、 0.07				
	尿	70		0.26				

n=2~3 LOD: 検出限界 (血清 0.01 μg (力価)/mL、組織及び尿 0.05 μg (力価)/g 又は μg (力価)/mL)

a: 平均値で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は、全例の数値を記載した。括弧内は例数。

b: 最終投与3時間後の濃度

② 3日間経口投与試験

牛 (ホルスタイン種、4~5週齢、雄3頭) にゲンタマイシン製剤を3日間強制経口投与 (2 mg(力価)/kg 体重/日、1日2回に分けて投与) した。最終投与0 (3~4時間後)、7、14及び20日後にバイオプシーにより腎組織を採取し、最終投与30日後に腎臓を採取し、腎臓中のゲンタマイシン濃度をRIAにより測定した (検出限界: 0.05

μg(力価)/g)。

結果を表 6 に示した。

腎臓中濃度は、最終投与 20 日後以降検出限界未満となった。(参照 14、16)

表 6 牛におけるゲンタマイシン製剤 3 日間経口投与後の腎臓中濃度 (μg(力価)/g)

動物	最終投与後日数 (日)				
	0	7	14	20	30
1	0.61	0.32	0.14	<LOD	<LOD
2	1.37	0.42	0.10	<LOD	<LOD
3	1.54	0.69	0.30	— ^a	<LOD
平均	1.17	0.48	0.18		<LOD

n=3 LOD : 検出限界 (0.05 μg(力価)/g)

a : 採材ミスにより測定できなかった。

③ 3 日間筋肉内投与試験 a

牛 (品種及び性別不明、離乳、3~5 頭/時点) にゲンタマイシンを 3 日間筋肉内投与 (4 mg/kg 体重/日) した。最終投与 7、30、60、70 及び 80 日後に組織中濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.05 μg/g)。

結果を表 7 に示した。

肝臓では、最終投与 70 日後の 3 例中 2 例 (0.35 及び 0.50 μg/g) 及び最終投与 80 日後の 3 例中 1 例 (0.10 μg/g) から検出された。腎臓では、全試料からゲンタマイシンが検出され、その範囲は、最終投与 7 日後の 10 μg/g 超から最終投与 80 日後の 0.45 ~0.75 μg/g であった。筋肉では、最終投与 7 日後の 1 例から 3.6 μg/g が検出されたが、投与部位を含むほかの試料からは検出されなかった。(参照 2)

表 7 牛におけるゲンタマイシン 3 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (μg/g)

試料	最終投与後日数 (日)				
	7	30	60	70	80
肝臓	3.6	0.8	0.6	0.3	<LOD(2)、 0.10 ^a
腎臓	>10	2.0	1.1	0.9	0.6
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
投与部位		<LOD	<LOD		

n=3(最終投与 30、70 及び 80 日後)又は 5(最終投与 7 及び 60 日後) LOD : 検出限界 (0.05 μg/g)

a : 検出限界未満を含む場合は、全例の数値を記載した。括弧内は例数。

④ 3 日間筋肉内投与試験 b

子牛 (品種及び性別不明、4 頭/時点) にゲンタマイシンを 3 日間筋肉内投与 (4 mg/kg 体重/日) した。最終投与 10、20、30、40、50、60、70 及び 80 日後の組織中濃度を蛍光検出器付き HPLC により測定した (定量限界 : 肝臓 0.200 μg/g、腎臓 1.000 μg/g、筋肉及び脂肪 0.100 μg/g)。

結果を表 8 に示した。(参照 3)

表8 牛におけるゲンタマイシン3日間筋肉投与後の組織中濃度 (µg/g)

試料	検出物質	最終投与後日数 (日)							
		10	20	30	40	50	60	70	80
肝臓	C _{2a}	2.78	1.46	0.726	0.809	0.404	0.612	<LOD	0.208
腎臓	C _{1a}	20.76	2.12	2.69	1.32	1.26	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	C ₂	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
脂肪	C ₂	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
投与部位	C ₂	≒0.200							<LOD

n=4 LOD : 検出限界 (腎臓 1.000 µg/g、肝臓 0.200 µg/g、筋肉及び脂肪 0.100 µg/g)

⑤ 筋肉内及び経口投与試験

牛 (品種及び性別不明、離乳、3頭/時点/投与群、1頭/時点/対照群) にゲンタマイシンを筋肉内及び経口投与 (4 mg/kg 体重) し、その12時間後に追加で経口投与 (4 mg/kg 体重) した。最終投与70、80、90及び100日後に、腎臓中濃度をRIAにより測定した。

その結果、腎臓中濃度は、最終投与70日後では0.48±0.25 µg/gで、ほかの時点では0.3 µg/g未満であった。最終投与100日後に、試験期間中の健康状態が悪く体重増加量の低かった1例から0.47 µg/gのゲンタマイシンが検出された。この結果から、健康な動物よりも不健康な動物において、残留が持続する可能性が示唆された。(参照2)

⑥ 子宮内投与試験

成牛 (品種及び齢不明、雌、3頭) にゲンタマイシンを子宮内投与 (200 mg/頭) し、残留試験が2試験実施された。1試験では投与15日後に、もう1試験では投与20日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与15日後では、3例中2例の腎臓からゲンタマイシンが検出され (0.11及び0.13 µg/g)、投与20日後では、3例中1例の腎臓からゲンタマイシンが検出された (0.38 µg/g)。両試験のほかの組織からはゲンタマイシンは検出されなかった。(参照2)

泌乳牛 (ホルスタイン種、泌乳初期～中期、4～5歳、5頭) にゲンタマイシンを子宮内投与 (200 mg/頭) した。投与30日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度並びに投与6～94時間後の乳汁中濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界: 肝臓0.16 µg/g、腎臓及び脂肪0.04 µg/g、乳汁0.01 µg/mL)。

投与30日後のどの組織からもゲンタマイシンは検出されなかった。乳汁については、いずれの時点においてもゲンタマイシンは検出されなかった。(参照2)

泌乳牛 (ホルスタイン種、3歳、3頭/時点/投与群、1頭/対照群) にゲンタマイシンを子宮内投与 (200 mg/頭) した。組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) は投与7、15及び30日後に、乳汁は投与後12時間ごとに5日間採取し、RIAにより測定した (検

出限界：0.01 µg/g 又は µg/mL)。

その結果、肝臓、筋肉、脂肪及び乳汁にゲンタマイシンは検出されなかった。腎臓では、投与7日後に0.121 µg/gが、投与15日後に0.017 µg/gが検出され、投与30日後の1例から0.010 µg/gが検出された。(参照2)

(2) 残留試験 (乳汁)

① 3日間筋肉内投与試験

泌乳牛 (品種及び齢不明、5頭) にゲンタマイシンを3日間筋肉内投与 (4 mg/kg 体重/日、頸部に毎回部位を変えて投与) した。最終投与24、38、46、60、68、82及び90時間後の乳汁中濃度をRIAにより測定した (検出限界0.05 µg/g)。最終投与46時間後の1例から0.07 µg/gが検出されたが、ほかの全試料は検出限界未満であった。(参照2)

泌乳牛 (品種及び齢不明、5頭) にゲンタマイシンを3日間筋肉内投与 (4 mg/kg 体重/日) した。最終投与90時間後までの乳汁中の残留を、*Staphylococcus epidermidis* を用いたバイオアッセイにより測定した (定量限界0.050 µg/g)。その結果、どの乳汁からも抗菌活性を有する残留は検出されなかった。(参照3)

② 乳房内投与試験

健康な泌乳牛 (品種及び齢不明、5頭) にゲンタマイシンを3回乳房内投与 (100 mg/分房/回、搾乳直後に投与) した。乳汁中濃度をバイオアッセイ (円筒平板法) により測定した。最終投与96時間後の試料の結果は、RIAにより確認した。

投与期間中及び最終投与12時間後の乳汁中濃度が最も高かった。最終投与72時間後の乳汁中濃度は0.02 µg/mL未満となり、最終投与144時間後まで同様の値を示した。(参照2)

泌乳牛 (ホルスタイン種、齢不明、5頭) にゲンタマイシン及びプロカインペニシリンG製剤を3回乳房内投与 (ゲンタマイシン硫酸塩 (50 mg/分房/回) 及びプロカインペニシリンG (100,000 IU/分房/回)) した。投与は、12時間間隔の搾乳時に実施し、最終投与後の乳汁中濃度を測定した (分析方法は不明)。

結果を表9に示した。(参照2)

表9 乳牛におけるゲンタマイシン製剤3回乳房内投与後の乳汁中濃度 (µg/mL)

動物	最終投与後時間 (h)					
	12	24	36	48	60	72
1	2.30±0.21	0.25±0.02	<LOD ^a	<LOD	<LOD	<LOD
2	2.63±0.96	0.25±0.08	0.06	<LOD ^a	<LOD	<LOD
3	1.21±0.34	0.26±0.09	<LOD ^a	<LOD	<LOD	<LOD
4	2.84±0.49	0.61±0.19	0.10	<LOD ^a	<LOD	<LOD
5	1.63±1.08	0.16±0.08	<LOD ^a	<LOD ^a	<LOD ^a	<LOD

LOD：検出限界 (0.05 µg/mL)

a：1つ又はそれ以上の分房で検出限界値又は僅かにそれを上回る検出がみられるが、4分房の乳汁をプールした試料では検出可能な残留はみられない。

泌乳牛（ホルスタイン種、4～5歳、4頭）にゲンタマイシン製剤を乳房内投与（ゲンタマイシンとして200 mg、右前分房に投与）した。投与120時間後まで乳汁を12時間ごとに採取し、RIAにより乳汁中濃度を測定した。

乳汁中濃度は、投与48時間後で0.08 µg/mLであり、投与60時間後に0.02 µg/mLに低下し、投与84時間後には検出されなかった。（参照2）

泌乳牛（ホルスタイン種、齢不明、5頭）にゲンタマイシン硫酸塩（100 mg/分房/回）及びペニシリンプロカイン（100,000 IU/分房/回）を3回乳房内投与した。乳汁試料は、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132及び144時間後に各分房の乳汁を混合したものから採取し、*S. epidermidis*を用いたバイオアッセイによりゲンタマイシン濃度を測定した（検出限界0.010 µg/g）。

ゲンタマイシンの最高濃度は、最終投与12時間後の19.25 µg/mLであり、その後低下して、最終投与24、36、48、60、72及び132時間後にはそれぞれゲンタマイシンとして1.91、0.330、0.080、0.040、0.020及び0.010 µg/gとなった。（参照3）

泌乳牛（ホルスタイン種、齢不明、5頭）にゲンタマイシン硫酸塩（50 mg/分房/回）及びペニシリンプロカイン（100,000 IU/分房/回）を3回乳房内投与した。乳汁試料は、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132及び144時間後に各分房の乳汁を混合したものから採取し、*S. epidermidis*を用いたバイオアッセイによりゲンタマイシン濃度を測定した（検出限界0.040 µg/g）。

ゲンタマイシンの最高濃度は、最終投与12時間後の2.50 µg/mLであり、その後低下して、最終投与24及び36時間後にはそれぞれ0.148及び0.040～0.100 µg/gとなった。（参照3）

(3) 残留試験 (豚)

① 単回経口投与試験 a

豚（交雑種 (LW)、約5週齢、3頭/時点/投与群、1頭/対照群）にゲンタマイシン製剤を単回強制経口投与（20 mg（力価）/頭）した。投与1、7、14、21、28及び35日後の血清及び組織中残留濃度をRIAにより測定した（検出限界：血清0.01 µg（力

価) /mL、組織 0.05 µg (力価) /g)。

結果を表 10 に示した。

ゲンタマイシンは、腎臓及び小腸から検出され、それぞれ投与 14 及び 7 日後以降には検出限界未満となった。(参照 17、18)

表 10 豚におけるゲンタマイシン製剤単回強制経口投与後の血清及び組織中濃度 (µg(力価)/mL 又 µg(力価)/g) ^a

試料	投与後日数 (日)					
	1	7	14	21	28	35
血清	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD		
肝臓	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD		
腎臓	0.51	0.08	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD		
脂肪	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD		
小腸	<LOD、0.06 (2)	<LOD	<LOD	<LOD		

n=3 LOD : 検出限界 (血清 0.01 µg(力価)/ mL、組織 0.05 µg(力価)/g)

a : 平均値で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は、全例の数値を記載した。括弧内は例数。

② 単回経口投与試験 b

豚 (品種及び性別不明、3 日齢、3 頭/時点/投与群、1 頭/時点/対照群) に ³H 標識ゲンタマイシンを単回経口投与 (約 3.6 mg/kg 体重/日) した。投与 1、3、6、11、14 及び 17 日後に組織中総放射活性から濃度を算出した (検出限界 0.05 µg eq/g)。

結果を表 11 に示した。

ゲンタマイシンは腎臓で高濃度が長期間持続し、筋肉にはほとんど分布しなかった。投与 11 日後には、1 例の腎臓から 0.11 µg eq/g が検出された以外に組織に残留はみられなかった。(参照 2)

表 11 豚における ³H 標識ゲンタマイシン単回経口投与後の組織中濃度 (µg eq/g) ^a

試料	投与後日数 (日)					
	1	3	6	11	14	17
肝臓	0.20	<LOD、0.06	0.10	<LOD	<LOD	<LOD
腎臓	4.73	0.44	0.31	<LOD(2)、0.11	<LOD	<LOD
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
脂肪	<LOD(2)、0.05	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

n=3 LOD : 検出限界 (0.05 µg eq/g)

a : 平均値で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は、全例の数値を記載した。括弧内は例数。

③ 単回経口投与試験 c

健康豚又は大腸菌症に罹患した豚を用いた残留試験がそれぞれ実施された。

健康豚 (品種及び性別不明、3 日齢、3~5 頭/時点) 又は大腸菌症に罹患した豚 (品

種及び性別不明、3日齢、3頭/時点)にゲンタマイシン製剤を単回経口投与(5 mg/頭(健康豚:約2.56 mg/kg体重、大腸菌症罹患豚:約3.68 mg/kg体重))し、投与後の腎臓中濃度をRIAにより測定した。

健康豚を用いた試験では、腎臓中濃度は、投与1日後の1.29 µg/gから、投与6日後には0.74 µg/gに、投与14日後には0.04 µg/gに低下した。大腸菌症罹患豚を用いた試験では、腎臓中濃度は、投与1、3、6及び11日後でそれぞれ0.96±0.54、1.08±0.70、0.35±0.05及び0.07±0.02 µg/gであった。(参照2)

④ 単回経口投与試験 d

豚(品種及び性別不明、3日齢、3又は5頭/時点)にゲンタマイシンを単回経口投与(3.25 mg/kg体重)した。投与1、3、6、9、11及び14日後に組織中濃度をバイオアッセイにより測定した(検出限界0.04~0.08 µg/g)。

肝臓では投与3日後に1例から0.4 µg/gが検出され、腎臓では投与14日後に検出限界(0.08 µg/g)未満となった。筋肉及び脂肪からは検出されなかった。(参照2)

⑤ 単回経口投与試験 e

豚(品種及び性別不明、3日齢、5頭/時点)にゲンタマイシンを単回経口投与(5 mg/頭)した。投与1、3、6、9、11及び14日後の残留濃度をバイオアッセイにより測定した。

その結果、腎臓に有意な残留濃度が検出され、投与1、3、6、9、11及び14日後でそれぞれ1.088、1.03、0.291、0.394、0.151及び0.042 µg/gであった。(参照3)

⑥ 3日間経口投与試験

新生豚(品種及び性別不明、4頭/時点)にゲンタマイシンを3日間経口投与(5 mg/頭/日(3.7 mg/kg体重/日))した。最終投与13及び29日後に肝臓、腎臓及び筋肉中濃度を蛍光偏光免疫測定法(fluorescence polarization immunoassay)により測定した(定量限界:肝臓0.250 µg/g、腎臓0.500 µg/g、筋肉0.050 µg/g)。肝臓及び腎臓中濃度はバイオアッセイでも測定した(定量限界:肝臓0.500 µg/g、腎臓0.250 µg/g)。

最終投与13日後では、肝臓中濃度は、バイオアッセイ及び蛍光偏光免疫測定法で測定した結果、定量限界未満であった。腎臓中濃度は、バイオアッセイで定量限界未満であり、蛍光偏光免疫測定法では平均0.265 µg/gであった。筋肉からは検出されなかった。最終投与29日後には、全可食組織においてゲンタマイシンは定量限界未満又は検出できなかった。(参照3)

⑦ 3日間飲水投与試験

豚(品種及び性別不明、6週齢、3頭/時点)に³H標識ゲンタマイシンを3日間飲水投与(0.81 mg/kg体重/日⁴)した。最終投与1、3、5及び7日後の組織中総放射活性を測定して濃度を算出した(定量限界0.03 µg/g)。

⁴ 参照3では、12 mg/kg体重/日と記載されている。

結果を表 12 に示した。

表 12 豚における ^3H 標識ゲンタマイシン 3 日間飲水投与後の組織中濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

試料	投与後日数 (日)			
	1	3	5	7
肝臓	0.11	0.08	0.05	0.04
腎臓	0.18	0.06	0.04 ^a	<LOQ (1)、0.04(2)
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

n=3 LOQ : 定量限界 (0.03 $\mu\text{g/g}$)

a : 0.03 $\mu\text{g/g}$ 未満の 1 頭を含む平均値

さらに、腎臓中のゲンタマイシン濃度をバイオアッセイ及び RIA により測定した。投与 1 日後には、バイオアッセイでは 0.210 $\mu\text{g/g}$ 、RIA では 0.160 $\mu\text{g/g}$ であった。その後の時点では、バイオアッセイでは定量限界 (0.080 $\mu\text{g/g}$) 未満であったが、RIA では投与 3 及び 7 日後には 0.040 $\mu\text{g/g}$ 及び 0.030 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。抗菌活性を有する総残留濃度に対するゲンタマイシンの比率は、投与 1 日後には腎臓で 0.76 であった。その後の時点では、濃度が低すぎて比率を求めることができなかつた。ほかの組織では比率の測定は実施されなかつた。(参照 2、3)

⑧ 7 日間飲水投与試験

豚 (交雑種(LWD 又は LWH)、約 1 か月齢、去勢雄 3 頭/時点/群) にゲンタマイシン製剤を 7 日間飲水投与 (6.25、12.5 又は 31.25 mg(力価)/L(1.09、2.06 又は 4.95 mg(力価)/kg 体重/日)した。最終投与 0 日後 (1 時間後) から 28 日後まで血清及び組織を、最終投与 5 及び 11 日後に尿及び糞を採材し、RIA により測定した (検出限界 : 血清 0.01 $\mu\text{g(力価)/mL}$ 、組織、尿及び糞 0.05 $\mu\text{g(力価)/g}$ 又は $\mu\text{g(力価)/mL}$)。

結果を表 13 に示した。

血清では、全試料が検出限界未満であった。組織では、肝臓、筋肉及び脂肪の全試料が検出限界未満であった。腸では、最終投与 3 日後以降の全試料が検出限界未満であった。各投与群とも腎臓に最も多く残留がみられた。尿及び糞では、それぞれ最終投与 5 及び 11 日後には全例が検出限界未満となった。(参照 13、19)

表 13 豚におけるゲンタマイシン製剤 7 日間飲水投与後の血清、組織、尿及び糞中濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)^a

投与量 ^b	試料	最終投与後日数 (日)										
		0	1	3	5	7	9	11	14	17	21	28
6.25	血清	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD							
	肝臓	<LOD	<LOD									
	腎臓	0.46	0.25	0.15	0.15	0.11	0.08	<LOD, 0.06, 0.07	<LOD, 0.05(2)	<LOD	<LOD	
	筋肉	<LOD	<LOD									
	脂肪	<LOD	<LOD									
	腸	<LOD	<LOD(2), 0.05	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD					
	尿	0.09			<LOD			<LOD				
糞	9.00			0.21			<LOD					
12.5	血清	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD							
	肝臓	<LOD	<LOD									
	腎臓	0.72	0.69	0.38	0.17	0.18	0.22	0.08	0.08	<LOD(2), 0.06	<LOD	<LOD
	筋肉	<LOD	<LOD									
	脂肪	<LOD	<LOD									
	腸	<LOD	<LOD(2), 0.06	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD					
	尿	0.15			<LOD			<LOD				
糞	15.33			0.27			<LOD					
31.25	血清	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD							
	肝臓	<LOD	<LOD									
	腎臓	2.19	1.74	2.00	1.05	0.69	0.36	0.16	0.17	0.12	0.06	<LOD
	筋肉	<LOD	<LOD									
	脂肪	<LOD	<LOD									
	腸	0.26	<LOD(2), 0.06	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD					
	尿	0.90			<LOD			<LOD				
糞	47.59			0.74			<LOD					

n=3 (最終投与 0 日後の糞及び尿のみ 6)

LOD : 検出限界 (血清 0.01 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、組織及び糞・尿 0.05 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)

a : 平均値で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は、全例の数値を記載した。括弧内は例数。

b : mg(力価)/L

⑨ 単回筋肉内投与試験 a

豚 (品種及び性別不明、3 日齢、1~3 頭/時点) に ³H 標識ゲンタマイシンを単回筋肉内投与 (5 mg/頭) した。投与 14、28、35、42 及び 49 日後の組織中濃度を総放射活性からの算出、バイオアッセイ及び RIA により測定した。

総放射活性から算出した組織中濃度を表 14 に示した。

また、バイオアッセイ及び RIA により測定した腎臓中の残留濃度を表 15 に示した。

結果として、3 つの分析方法による結果はよく一致していた。もし代謝物が存在すれば、異なる方法で得られた結果には違いがみられることから、ほとんど代謝されないと考えられた。ゲンタマイシンの最高濃度は腎臓でみられた。(参照 2、3)

表 14 豚における³H 標識ゲンタマイシン単回筋肉内投与後の組織中濃度 (μg eq/g)

試料	投与後日数 (日)				
	14 (2) ^a	28 (3) ^a	35 (3) ^a	42 (3) ^a	49 (1) ^a
肝臓	0.419	0.111	0.060	0.037	0.024
腎臓	0.677	0.178	0.073	0.051	0.022
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
投与部位	0.117	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

LOQ : 定量限界 (0.020 μg/g)

a : n 数

表 15 豚における³H 標識ゲンタマイシン単回筋肉内投与後のバイオアッセイ及びRIAによる腎臓中ゲンタマイシン濃度 (μg/g)

試料	投与後日数 (日)				
	14 (2) ^a	28 (3) ^a	35 (3) ^a	42 (3) ^a	49 (1) ^a
バイオアッセイ	0.610	0.123	<LOQ	<LOQ	<LOQ
RIA	0.672	0.200	0.071	0.046	0.020

LOQ : バイオアッセイにおける定量限界 (0.080 μg/g)

a : n 数

⑩ 単回筋肉内投与試験 b

豚 (品種及び性別不明、3 日齢、4 頭/時点) にゲンタマイシンを単回筋肉内投与 (5 mg/頭) した。投与 2、3、4、5、6、7、8 及び 9 週後に、可食組織の残留濃度をバイオアッセイにより測定した。

全時点において、抗菌活性を有する残留濃度は、筋肉、投与部位及び脂肪で定量限界 (筋肉及び投与部位 : 0.100 μg/g、脂肪 : 0.040 μg/g) 未満であった。腎臓では高濃度の残留がみられ、投与 2、3、4 及び 5 週後でそれぞれ 0.470、0.340、0.250 μg/g 及び 0.150 μg/g 未満であった。その後の時点では 0.090 μg/g 未満であった。肝臓でも高濃度の残留がみられ、投与 2 及び 3 週後にそれぞれ 0.320 及び 0.130 μg/g が検出された。その後の時点では 0.100 μg/g 未満であった。(参照 3)

⑪ 3 日間筋肉内投与試験

豚 (品種、性別及び年齢不明、4 頭/時点) にゲンタマイシンを 3 日間筋肉内投与 (約 4 mg/kg 体重/日) した。投与 10、20、30、40、50、60 及び 70 日後の組織中濃度を蛍光検出器付き HPLC により測定した (定量限界 : 肝臓 0.200 μg/g、腎臓 1.000 μg/g、筋肉及び脂肪 0.100 μg/g)。

結果を表 16 に示した。(参照 3)

表 16 豚におけるゲンタマイシン 3 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

試料	検出物質	最終投与後日数 (日)						
		10	20	30	40	50	60	70
肝臓	C _{2a}	— ^a	1.142	0.685	0.394	0.288	<LOQ	<LOQ
腎臓	C ₂	12.746	5.094	1.170	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉	C _{2a}	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	C ₂	<LOQ	<LOQ	0.160	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
投与部位	C _{2a}	0.204	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

n=4 LOQ : 定量限界 (肝臓 0.200 µg/g、腎臓 1.000 µg/g、筋肉及び脂肪 0.100 µg/g)

a : 参照 2 に数値の記載なし

(4) 残留試験 (鶏)

鶏 (品種、性別及び羽数不明、1 日齢) にゲンタマイシンを皮下投与 (0.2 mg/羽) した。その結果、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪でみられた最高濃度は 4.0~4.4 µg/g の範囲内であり、投与後 3 時間以内にみられた。投与 7 日後には、筋肉から検出されなかったが、肝臓及び皮膚/脂肪でそれぞれ 1.1 及び 0.1 µg/g 検出された。(参照 2)

3. 遺伝毒性試験

ゲンタマイシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果を表 17 に示した。

表 17 ゲンタマイシンの遺伝毒性試験の結果

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> WP2 (A2C 耐性、前進突然変異試験)	0.05、0.15、0.25、0.30、0.45、0.50、0.60、0.80、1.00、2.00 µg/mL (±S9)	陽性	6、20
		CHO 細胞 (HPRT 座位)	128、320、800、2,000、5,000 µg/mL (±S9)	陰性	21
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4 (<i>trp</i> ⁻ → <i>trp</i> ⁺)	500、1,500、4,500 µg/mL (-S9、pH 4.4~4.7 又は pH 7.2)	陽性 (pH 4.4~4.7)	6、20
	SOS 試験	<i>E. coli</i> PQ37	~10 µg/mL (±S9)	陰性	6、22
DNA 付加体検出試験 (DNA-cell)	<i>E. coli</i> Q13	2、20 µg/mL (±S9)	陽性 ^a (20 µg/mL、+S9)	6、23	

	binding)				
	有糸分裂交差試験	<i>S. cerevisiae</i> D5	2 mg/mL (-S9)	陰性	6、24
	遺伝子変換試験	<i>S. cerevisiae</i> D4 (petite induction)	~4,500 µg/mL (-S9)	陰性	6、20
	染色体異常試験	マウス L 細胞	500µg/mL で 4 日間処理後 100 µg/mL で 8 日間 処理、500 µg/mL で 4 日間 処理後 100 µg/mL で 20 日 間処理 (-S9)	陽性 ^b (500 µg/mL で 4 日間処 理後 100 µg/mL で 20 日間処理)	6、25
		CHO K1 細胞	800、2,000、 5,000 µg/mL (±S9)	陰性	21
	姉妹染色分体交換 試験	ヒト線維芽細胞 GM00847	50、75、125、 250 µg/mL (-S9)	陽性 ^c	6、26
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス(CD-1系) 骨髄細胞	20、40、80 mg/kg 体重 静脈内投与	陰性	21

a : 試験のバリデーションが不明。

b : 500 µg/mL で 4 日間処理後 100 µg/mL で 20 日間処理によって有糸分裂を阻害。

c : 75~250 µg/mL の SCE 頻度は陰性対照群の 2 倍未満

In vitro の *E. coli* 又は *S. cerevisiae* を用いた遺伝子突然変異試験、*E. coli* を用いた DNA 付加体検出試験、マウス L 細胞を用いた染色体異常試験及びヒト線維芽細胞を用いた姉妹染色分体交換試験の結果は陽性であった。これらの試験は、試験のバリデーションが不明で、陽性対照を欠く等試験方法に不適切な点がみられること、また陽性結果は細胞毒性がみられる濃度で得られたものであり偽陽性の可能性もあることから、得られた陽性結果は信頼性に欠けると考えた。

一方、*in vitro* の CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* のマウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果は、いずれも陰性であった。これらの試験は、いずれも GLP に準拠して実施されており、その試験結果は信頼できると考えた。

また、参考情報として、用量が不明であるが、細菌を用いた復帰突然変異試験の 4 試験の結果が陰性との報告がある。(参照 6、20、24、27)

以上のことから、食品安全委員会は、ゲンタマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

4. 急性毒性試験

マウス、ラット、モルモット及びイヌにおけるゲンタマイシンの急性毒性試験の結果を表 18 に示した。

マウス及びラットにおける急性毒性徴候は、静脈内、筋肉内及び腹腔内投与の各投与経路で類似しており、投与中又は投与直後に呼吸促迫、伏臥姿勢及び深い腹式呼吸がみられ、間代性痙攣を起こし、呼吸麻痺の後に死亡する例が多くみられた。徴候の発現及び死亡は、両動物種共に静脈内投与で最も早く、次いで腹腔内及び筋肉内投与であった。いずれの投与経路においても、投与 24 時間後には完全に消失した。また、生存例の剖検では、マウスでは腎臓の変化は軽度であったが、ラットの腹腔内及び筋肉内投与では、腎臓の淡褐色化及び腫大が強度にみられた。(参照 28)

イヌでは、振戦、流涎及び食欲不振がみられた。投与 13 日後までに死亡したイヌの腎臓の病理組織学的検査では、近位尿細管曲部の壊死がみられた。(参照 6)

表 18 ゲンタマイシンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	雌雄	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	経口	雌雄	10,000	6
		雌雄	>5,000	28
	静脈内	雄	40	6
		雌雄	51~57	6
		雌雄	37~40	6
		雌雄	75~91	28
	筋肉内	雄	213	6
		雌雄	223~233	6
		雌雄	250~335	28
	腹腔内	雄	232	6
		雌雄	279~305	6
		雌雄	245~370	28
	皮下	雄	228	6
		雌雄	292~312	6
ラット	経口	雄	8,000~10,000	6
		雌雄	>5,000	28
	静脈内	雄	67	6
		雌雄	96~102	28
	筋肉内	雄	384	6
		雄	371	6
		雌雄	489~511	6
		雌雄	570~580	28
	腹腔内	雄	674	6
		雌雄	478~559	6
		雌雄	660~1,450	28
皮下	雌雄	817~893	6	
ラット新生児	筋肉内	雌雄	500	6
	腹腔内	雌雄	508	6
モルモット	筋肉内	雌雄	320	6
イヌ	筋肉内	雌雄	300~400	6

5. 亜急性毒性試験

(1) 10日間亜急性毒性試験（ラット・腹腔内）〈参考資料⁵〉

ラット（系統及び齢不明、雄5匹/群）にゲンタマイシンを10日間腹腔内投与（0又は40 mg/kg 体重/日）し、最終投与48時間後に検査した。

その結果、明らかな毒性徴候はみられなかった。血液生化学的検査では、血清中 Cre、BUN 及び ALT が上昇を示した。腎臓及び肝臓について限定的に病理組織学的検査を実施した結果、尿細管上皮の変性及び壊死並びに肝細胞の中等度の空胞化がみられた。（参照 6）

(2) 14日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）① 〈参考資料⁵〉

ラット（SD系、齢不明、雌雄各15匹/群）にゲンタマイシンを14日間筋肉内投与（0、10、25、50又は100 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解）した。

100 mg/kg 体重/日投与群のみに、明らかな毒性徴候（体重増加抑制、多飲、自発運動の抑制、運動失調、嗜眠、呼吸困難及び衰弱）がみられ、7例が死亡又は瀕死状態のため検査に供した。

投与の結果、腎機能に投与の影響がみられた。血清中 Cre 及び BUN が上昇した（用量不明）。50 mg/kg 体重/日以上投与群では、尿に糖及び潜血がみられた。25 mg/kg 体重/日以上投与群では、尿比重の低下及び尿量の増加が顕著であった。

剖検では、被験物質の全投与群で、腎皮質の蒼白化が用量相関的な頻度及び重篤度でみられた。25 mg/kg 体重/日以上投与群では、腎尿細管ネフローゼの重篤度と並行して腎重量が増加した。（参照 6）

(3) 14日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）② 〈参考資料⁵〉

ラット（Carworth CFE系、新生児、10腹の児動物（一腹当たり10匹）/群）にゲンタマイシンを14日間筋肉内投与（0、10、25、50又は100 mg/kg 体重/日、水に溶解）した。

臨床的な毒性徴候はみられなかったが、全投与群で体重増加抑制がみられた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は実施されなかった。試験終了時には全群の腎重量が増加した。被験物質の全投与群で腎盂の拡張がみられたが、用量相関性はみられなかった。25 mg/kg 体重/日以上投与群では、蒼白な腎皮質及び暗赤色の腎髄質が顕著であった。全投与群で腎尿細管の混濁腫脹、尿細管中のタンパク性物質、上皮細胞の剥離及び尿細管の壊死がみられ、投与による影響と考えられた。（参照 6）

(4) 14日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）③ 〈参考資料⁵〉

ラット（Carworth CFE系、齢不明、雌雄各10匹/群）にゲンタマイシン B（ゲンタマイシン中の微量成分）を14日間筋肉内投与（0、50、100又は250 mg/kg 体重/日、水に溶解。）した。

被験物質の全投与群で多飲及び眼瞼下垂が観察された。250 mg/kg 体重/日投与群で

⁵ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

は体重増加抑制がみられた。投与群の血液学的検査及び尿検査のパラメーター並びに BUN は対照群と同様であった。

剖検では、250 mg/kg 体重/日投与群の全例で投与部位の出血及び壊死がみられた。被験物質の全投与群で腎皮質の蒼白化及び腎重量の増加がみられた。250 mg/kg 体重/日投与群では、近位尿細管曲部に変性が顕著にみられ、上皮細胞の腫脹、顆粒化（顆粒変性）、刷子縁の消失及び脂肪滴並びに尿円柱がみられた。100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量が減少した。（参照 6）

（5）14 日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）④ <参考資料⁶>

ラット（Carworth CFE 系、齢不明、雌雄各 22 匹/群）にゲンタマイシン又はゲンタマイシン C₁ を 14 日間筋肉内投与（0、10、25 又は 50 mg/kg 体重/日）した。各投与群において、投与開始 2、4、6、8、10 及び 12 日後に雌雄各 2 匹を、投与開始 14 日後（最終投与後）に雌雄各 10 匹を検査した。

投与に関連した死亡はみられなかった。50 mg/kg 体重/日投与群で BUN の僅かな上昇及び体重増加抑制がみられたのみであった。

剖検及び病理組織学的検査では、被験物質の全投与群で投与部位における出血及びリンパ球の浸潤がみられた。腎皮質の蒼白化が被験物質の全投与群でみられ、ゲンタマイシンの投与量の増加とともにより顕著であった。ゲンタマイシンの 50 mg/kg 体重/日投与群では、腎皮質におけるリンパ球浸潤が 5 回投与後にみられ、より低用量の投与群ではそれ以降にみられた。近位尿細管曲部の変性は、50 mg/kg 体重/日投与群で 7 回投与後にみられた。ゲンタマイシン C₁ の投与では、リンパ球の浸潤は 25 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で最終投与後のみにみられたが、尿細管の変性は伴っておらず、ゲンタマイシンより腎毒性が低い可能性が示唆された。（参照 6）

（6）4 週間亜急性毒性試験（ラット・混餌）

ラット（SD 系、齢不明、雌雄各 12 匹/群）にゲンタマイシンを 4 週間混餌投与（0、400、2,000、10,000 又は 50,000ppm）した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。50,000ppm 投与群で、摂餌量低下を伴う体重増加抑制がみられた。飲水量は、投与量の増加に伴い増加傾向がみられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与による影響はみられなかった。

尿検査では、50,000ppm 投与群の雌雄で軽微な潜血反応陽性例が多くみられた。

臓器重量では、50,000ppm 投与群で肝臓の絶対及び相対重量の減少並びに腎臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、腎皮質尿細管上皮変性が、50,000ppm 投与群の雌雄全例で、10,000ppm 投与群の雄 11 例及び雌 1 例で、並びに 2,000ppm 投与群の雄 4 例でみられた。盲腸における粘膜上皮過形成が著しく、2,000ppm 以上投与群で雌雄ともに用量依存的に増加した。

試験実施者は、本試験における NOEL は、雄で 400ppm（25.4 mg(力価)/kg 体重/

⁶ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

日)、雌で 2,000ppm (137.5 mg(力価)/kg 体重/日) と考えた。(参照 28)

食品安全委員会は、2,000ppm 投与群の雄に腎皮質の尿細管上皮変性、また同群の雌雄に盲腸の粘膜上皮過形成がみられたことから、本試験における NOAEL を 400ppm (雄 : 25.4 mg(力価)/kg 体重/日、雌 : 24.5 mg(力価)/kg 体重/日) と判断した。

(7) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考資料⁷⁾>

ラット (Carworth CFE 系、齢不明、雌雄各 10 匹/群) にゲンタマイシンを 4 週間筋肉内投与 (0、25、50 又は 200 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解して 6 日/週投与) した。

200 mg/kg 体重/日投与群で明らかな毒性徴候 (自発運動の抑制、呼吸緩徐、除脈及び死亡率の増加) がみられた。50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられた。

血液学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び Ht の低値がみられた。血液生化学的検査及び尿検査は実施されなかった。

限定的ではあるが剖検及び病理組織学的検査が実施され、200 mg/kg 体重/日投与群のみに、腎皮質の蒼白化、腎重量の増加、腎尿細管の壊死、投与部位の出血及び炎症性変化並びに肝臓の実質変性がみられた。(参照 6)

(8) 14、21 又は 28 日間亜急性毒性試験 (ラット・皮下) <参考資料⁷⁾>

ラット (SD 系、齢不明、雄 5 匹/群) にゲンタマイシンを 14、21 又は 28 日間皮下投与 (0、50 又は 150 mg/kg 体重/日、水に溶解) した。

150 mg/kg 体重/日投与群で投与 2 週目に全例が死亡した。また、摂餌量及び飲水量の低下がみられ、衰弱、呼吸困難及び被毛の汚れがみられた。被験物質の両投与群で体重の増加抑制がみられたが、前庭機能は損なわれなかった。

血液生化学的検査及び尿検査では、50 mg/kg 体重/日投与群で投与 14 日後に腎機能の変化がみられたが、それ以降にはみられなかった。血清中 Cre 及び BUN の上昇、尿の比重及び pH の低下、尿糖及び内因性クレアチニンクリアランスの低下といった所見がみられた。血液学的検査は実施されなかった。

剖検では、全投与群で腎皮質の蒼白化がみられた。腎臓のみに限定した病理組織学的検査では、被験物質の全投与群の全例に近位尿細管壊死がみられ、その重篤度は用量と関連性がみられた。(参照 6)

(9) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット・筋肉内) ① <参考資料⁷⁾>

ラット (Wistar 系、齢不明、雌雄各 20 匹/群) にゲンタマイシンを 30 日間筋肉内投与 (0、25、63 又は 156 mg/kg 体重/日) した。各群雌雄各 5 匹に 30 日間の回復期間を設けた。

156 mg/kg 体重/日投与群の約半数例が投与開始 12 日以内に死亡し、残りの動物は投与開始 12 日後に検査に供した。

⁷⁾ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

一般状態では、156 mg/kg 体重/日投与群で自発運動の低下、衰弱、眼瞼下垂、立毛、結膜の充血、流涙、運動失調及び軟便がみられた。体重は、全投与群で摂餌量低下を伴う増加抑制がみられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、63 mg/kg 体重/日投与群で、RBC、Hb 及び Ht の低値が観察され、25 mg/kg 体重/日以上投与群で、WBC、BUN、T.Chol、A/G 比及び AST が増加した。

剖検では、63 mg/kg 体重/日以上投与群で、腎臓の腫脹及び退色並びに盲腸の膨満がみられた。被験物質の全投与群で腎皮質尿細管の変性、尿細管の拡張並びにタンパク質の円柱及び間質における円形細胞の浸潤がみられた。156 mg/kg 体重/日投与群では、尿細管の壊死並びに肝細胞の空胞化及び骨髓低形成もみられた。投与部位における炎症細胞の浸潤、出血及び水腫は用量相関的にみられた。全ての変化は、30 日間の回復期間後にはある程度回復した。(参照 6)

(10) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット・筋肉内) ② <参考資料⁸>

ラット (Wistar 系、齢不明、雄 10 匹/群) にゲンタマイシンを 30 日間筋肉内投与 (0、20、80 又は 160 mg/kg 体重/日) した。

160 mg/kg 体重/日投与群で 7 例が死亡した。80 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられた。尿検査では、160 mg/kg 体重/日投与群でタンパク陽性を示した。血液学的検査で著しい変化はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査では、160 mg/kg 体重/日投与群で腎臓に大量の硝子円柱が、肝臓に軽度のうっ血がみられたのみであった。(参照 28)

(11) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット・混餌)

ラット (SD 系、齢不明、雌雄各 10 匹/群) にゲンタマイシンを 13 週間混餌投与 (0、4、19 又は 116 mg/kg 体重/日) した。116 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始 10 週以降は投与量を 233 mg/kg 体重/日に増やした。

いずれの投与群でも、明らかな毒性徴候はみられなかった。眼科学的検査結果、体重増加量、摂餌量及び死亡率は対照群と同様であった。116 mg/kg 体重/日投与群で軟便が観察された。

血液学的パラメーター、BUN、血糖及び血清鉄に投与の影響はみられなかった。尿検査では、116 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿中ケトン体を有する動物数が増加した。

試験終了時に、腎臓、肝臓、心臓及び脳の重量を測定し、剖検及び病理組織学的検査を実施した結果、投与による影響はみられなかった。

JECFA は、本試験における NOEL を 19 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 6)

EMA は、本試験における NOEL を 19 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3)

食品安全委員会は、116 mg/kg 体重/日投与群で尿中ケトン体がみられたことから、本試験における NOAEL を 19 mg/kg 体重/日と判断した。

⁸ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

(12) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考資料⁹⁾>

ラット (SD 系、齢不明、雌雄各 20 匹/群) にゲンタマイシンを 13 週間筋肉内投与 (0、12.5 又は 50 mg/kg 体重/日、水に溶解) した。投与開始 4 週後に雌雄各 5 匹/群を中間検査に供した。

臨床的な毒性徴候はみられなかったが、50 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で消瘦及び自発運動の失調がみられ、投与開始 15 日後に検査に供した。この動物では、Ht、Hb 及び WBC の著しい低値がみられたが、これらの影響は投与によるものとは考えられなかった。被験物質の両投与群で、摂餌量の減少を伴う体重の増加抑制がみられた。前庭機能検査及び眼科学的検査の結果に特記すべきものはなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、50 mg/kg 体重/日投与群で、Hb 及び Ht が僅かに低下し、BUN が僅かに上昇した。尿検査では、被験物質の両投与群で尿比重及び pH が僅かに低下した。

剖検及び病理組織学的検査では、両投与群で腎重量の増加、腎尿細管の壊死、好塩性変化及び白血球浸潤が観察された。腎臓の蒼白化は 50 mg/kg 体重/日投与群のみで報告された。両投与群では投与部位の出血もみられた。(参照 6)

(13) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考資料⁹⁾>

ラット (Wistar 系、齢不明、雄 10 匹/群) にゲンタマイシンを 6 か月間筋肉内投与 (0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日) した。

死亡は、対照群で 3 例、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2、0 及び 1 例であった。体重は、10 及び 40 mg/kg 体重/日投与群で投与開始後急激に増加した。尿検査では、40 mg/kg 体重/日投与群でタンパク陽性を示した。血液学的検査では、10 及び 40 mg/kg 体重/日投与群で Hb が増加した。

剖検及び病理組織学的検査では、40 mg/kg 体重/日投与群の一部で腎臓の石灰沈着のみがみられ、ほかの臓器に変化はみられなかった。(参照 28)

(14) 21 又は 90 日間亜急性毒性試験 (ウサギ・経皮) <参考資料⁹⁾>

ウサギ (NZW 種、雌 3 匹/群(21 日間投与)、雄 2 匹及び雌 1 匹/群(90 日間投与)) にゲンタマイシンを 21 又は 90 日間経皮投与 (0、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) した。投与は、1 日 6 時間、1 週間に 5 日、無傷及び有傷の皮膚に実施された。各試験において異なる溶媒 (種類は不明) が用いられた。

一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。投与部位の紅斑及び浮腫が 21 日間投与試験では軽度に、90 日間投与試験では中等度にみられた。これらの影響は、使用した溶媒に関連した影響と考えられた。(参照 6)

(15) 14 日間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) ① <参考資料⁹⁾>

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 2 匹/群) にゲンタマイシン又はゲンタマイシン

⁹⁾ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

C₁を14日間筋肉内投与(0、15、30又は45 mg/kg 体重/日、滅菌水に溶解)した。

死亡例及び臨床的な毒性徴候はみられず、体重及び眼科学的検査のパラメーターにも投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、両被験物質の45 mg/kg 体重/日投与群でBUNが上昇した。他の血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメーターは正常値の範囲内であった。ゲンタマイシンの45 mg/kg 体重/日投与群では、尿比重はより小さく、尿量は増加した。両被験物質の投与群、特にゲンタマイシンの45 mg/kg 体重/日投与群で尿の潜血及びAlbが増加した。この投与群の1例は尿糖がみられた。

剖検では、45 mg/kg 体重/日投与群で腎皮質の蒼白化及びうっ血がみられた。腎重量は、全投与群で用量相関的に増加した。病理組織学的検査では、腎近位尿細管の変性及び壊死が、ゲンタマイシンの30 mg/kg 体重/日以上投与群及びゲンタマイシン C₁の45 mg/kg 体重/日投与群で増加した。全ての投与部位では、出血、炎症性変化及び/又は壊死が、溶媒投与の対照群を含めてみられた。(参照6)

(16) 14日間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内)② <参考資料¹⁰>

イヌ(ビーグル種、齢不明、雌雄各2匹/群)にゲンタマイシンを14日間筋肉内投与(0、10又は45 mg/kg 体重/日、水性溶媒(aqueous vehicle))、又はゲンタマイシン Bを14日間筋肉内投与(45、90又は120 mg/kg 体重/日、水性溶媒)した。

ゲンタマイシンの45 mg/kg 体重/日投与群の3例が瀕死状態になり、投与開始14日後に検査に供した。

臨床的な毒性徴候はみられなかった。摂餌量及び体重は、ゲンタマイシンの45 mg/kg 体重/日投与群及びゲンタマイシン Bの120 mg/kg 体重/日投与群で抑制された。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、ゲンタマイシンの45 mg/kg 体重/日投与群で好中球数並びにBUN及び血清ALTの増加がみられ、ゲンタマイシン Bの全投与群では、血清ALTの増加がみられた。尿検査では、ゲンタマイシンの45 mg/kg 体重/日投与群で比重の僅かな低下、尿糖及び潜血がみられた。

剖検では、腎及び肝重量は両被験物質のいずれの投与量でも影響はみられなかった。両被験物質の全投与群で腎皮質の蒼白化並びに近位尿細管上皮細胞におけるリンパ球浸潤及びミトコンドリアの融合の増加がみられた。ゲンタマイシンの45 mg/kg 体重/日投与群で近位尿細管の壊死及び脂肪沈着がみられた。(参照6)

(17) 14日間亜急性毒性試験(イヌ・筋肉内)③ <参考資料¹⁰>

イヌ(ビーグル種、1日齢、4腹の児動物/群、6~9匹/腹)にゲンタマイシンを14日間筋肉内投与(0、2、6又は10 mg/kg 体重/日、水に溶解)した。各群2腹は投与開始5日後に中間検査に供し、残りの各腹2匹は最終投与後6週間にわたり無投与の回復期間を設けた。

死亡例及び臨床上の毒性徴候はみられなかった。体重、立ち直り反射、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメーターは正常値の範囲内であった。腎臓及び肝臓の

¹⁰ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

臓器重量又は病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。耳の前庭器の病理組織学的検査では、特記すべきことはなかった。(参照 6)

(18) 3週間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考資料¹¹⁾>

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 2 匹/群) にゲンタマイシンを 3 週間筋肉内投与 (0、15、30 又は 60 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解) した。

60 mg/kg 体重/日投与群の 3 例が投与開始 9~12 日に、30 mg/kg 体重/日投与群の 3 例が投与開始 16~20 日に嘔吐した。嘔吐は投与 1 又は 2 時間以内に発現した。

60 mg/kg 体重/日投与群の全例は、虚弱、嗜眠、横臥及び不規則呼吸を示し、瀕死の状態を示したため、投与開始 9~12 日に検査に供した。体重では、30 mg/kg 体重/日投与群で、投与開始 2 週間で僅かな減少がみられた。眼科学的な所見に変化はみられなかった。

血液学的検査のパラメーターは正常値の範囲内であった。血液生化学的検査では、30 mg/kg 体重/日以上投与群で血清 Cre 及び BUN が上昇した。試験終了時には、血清 ALT が増加し、30 mg/kg 体重/日投与群で血清 Na 及び Cl が減少した。尿検査では、30 mg/kg 体重/日以上投与群で、比重が対照群に比べて低下し、尿糖及び潜血が検出された。60 mg/kg 体重/日投与群では尿量が増加した。被験物質の全投与群で腎重量が増加した。

剖検及び病理組織学的検査では、全投与群で腎皮質の蒼白化、腎尿細管の壊死がみられた。30 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓のうっ血がみられた。60 mg/kg 体重/日投与群では、投与部位で筋肉の変性及び線維化がみられた。(参照 6)

(19) 30日間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) ① <参考資料¹¹⁾>

イヌ (品種、齢及び性別不明、2 匹/群) にゲンタマイシンを 30 日間筋肉内投与 (4 又は 20 mg/kg 体重/日) した。

20 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死亡した。

血液学的検査では、リンパ球の僅かな減少例がみられた以外著しい変化はみられず、血液生化学的検査では、ALT にやや上昇傾向がみられた。尿検査では、20 mg/kg 体重/日投与群でタンパク陽性を示した。20 mg/kg 体重/日投与群で死亡例のみに BSP 試験における排泄遅延及び PSP 試験の異常がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群で腎臓に障害がみられ、死亡例では胃粘膜の脱落壊死がみられた。(参照 28)

(20) 30日間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) ② <参考資料¹¹⁾>

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 2 匹/群) にゲンタマイシンを筋肉内投与 (0、63 又は 100 mg/kg 体重/日) した。

投与期間は 30 日間で予定していたが、投与開始 18 日以内に被験物質投与群の全例が死亡した。ゲンタマイシンの毒性徴候として、嘔吐、流涎、歩行困難、起立困難、

¹¹⁾ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

心拍数及び呼吸数の減少並びに体重及び摂餌量の減少がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では、腎臓の腫脹、褪色及び重量増加、腎尿細管上皮の変性及び壊死、尿細管における円形細胞の浸潤、タンパク円柱並びに狭窄及び拡張がみられた。両投与群でこれらの所見は観察された。両投与群で投与部位における炎症及び筋線維変性も観察され、その程度には用量相関性がみられた。(参照 6)

(2 1) 7 週間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考資料¹²>

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 2 匹/群) に構成成分の比率が異なるゲンタマイシン (C₁ 及び C₂ の比率が 58 : 42 又は 70 : 30) を 7 週間筋肉内投与 (0、6、10 又は 50 mg/kg 体重/日) した。

観察された所見は、本質的に両比率の被験物質の投与で同様であった。食欲不振、運動失調、虚弱、嘔吐及び痙攣がみられたが、各群の発生頻度に関する情報はなかった。50 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始 2 及び 3 週に死亡又は検査に供した。

体重に投与の影響はみられなかった。

投与群の全例で、毒性症状を呈して死亡する直前又は最終投与後には、Hb 及び Ht が明らかに減少した。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、BUN、尿糖、Alb 尿及び尿円柱の増加が観察された。被験物質の全投与群で腎皮質の蒼白化がみられた。50 mg/kg 体重/日投与群では、この所見にゼラチン様の浸出液を伴っていた。投与群の被験動物では、中毒性ネフローゼが顕著であり、6 mg/kg 体重/日投与群の混濁腫脹から 50 mg/kg 体重/日投与群の重篤な尿細管壊死まで様々な所見を呈した。投与部位では、対照群を含む全群で筋肉の損傷がみられた。(参照 6)

(2 2) 12 週間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考資料¹²>

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 4 匹/群) にゲンタマイシンを 12 週間筋肉内投与 (0、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日、水媒体 (aqueous vehicle) に溶解) した。

投与による毒性徴候はみられなかった。摂餌量に影響はなかったが、全群で体重減少がみられ、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 12.5 mg/kg 体重/日投与群の雌でより重篤であった。

眼科学的及び血液学的パラメーターは正常値の範囲内であった。両投与群で血清 ALT、AST 及び CPK は僅かに上昇した。25 mg/kg 体重/日投与群で、尿比重は低下し、尿量は増加した。12.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 頭及び 25 mg/kg 体重/日投与群の 2 頭でみられた。

剖検及び病理組織学的検査では、腎及び肝重量の増加、腎皮質の蒼白化並びに近位尿細管の壊死が、両投与群に尿糖及び潜血がみられた。(参照 6)

(2 3) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ・経口)

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 4 匹/群) にゲンタマイシンを 14 週間経口投与 (0、2、10 又は 60 mg/kg 体重/日、カプセル投与) した。最高用量は、投与開始 2

¹² 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

か月後に 120 mg/kg 体重/日に増量した。

被験物質の投与群では、嘔吐及び下痢が時折観察された。体重、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与の影響はみられなかった。60 mg/kg 体重/日投与群の 2 頭の間質性腎炎が観察されたのみであった。

JECFA は、本試験における NOEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 6)

EMEA は、本試験における NOEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3)

食品安全委員会は、60 mg/kg 体重/日投与群で間質性腎炎がみられたことから、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。

(2 4) 3 週間亜急性毒性試験 (サル・皮下) <参考資料¹³>

サル (リスザル、性別及び年齢不明、4 匹/群) にゲンタマイシンを 3 週間皮下投与 (0、25、50 又は 75 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解) した。

25 mg/kg 体重/日投与群の 1 例を除き、ゲンタマイシンを投与した動物は瀕死状態になり、平均生存期間は 25、50 及び 75 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 15.3、10.3 及び 7.5 日であった。

臨床徴候として、各投与群で運動失調、虚弱、自発運動の抑制、不規則呼吸及び眼をこする動作 (eye scraching) がみられた。50 mg/kg 体重/日以上投与群で痙攣が散発した。対照群を含む全群で体重が減少したが、ゲンタマイシンの投与により増強された。しかし、用量相関性については明確ではなかった。

聴覚反射試験では、投与後の一般状態の悪化が速やかであったため、75 mg/kg 体重/日投与群では検査できず、加えて、機器の不備から一部のデータの評価ができなかったが、25 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の両群で聴力障害が生じることが示唆された。25 mg/kg 体重/日投与群の生存動物 1 例を除いた全動物で血清 Cre 及び BUN が上昇した。また、投与群の動物のほとんどに重度の腎尿細管壊死がみられた。個別の動物のデータは提出されなかった。(参照 6)

(2 5) 3 週間亜急性毒性試験 (サル・筋肉内) <参考資料¹³>

サル (アカゲザル、雌 3 匹/群) にゲンタマイシンを 3 週間筋肉内投与 (0、6 又は 30 mg/kg 体重/日、水に溶解) した。

30 mg/kg 体重/日投与群で臨床的な毒性徴候はみられた。顕著な顔面蒼白及び眼瞼下垂、投与 20 日以降の顕著な平衡感覚障害及び投与 2 週以降の摂餌量減少を伴う体重増加抑制がみられ、この群の 2 例は投与開始 21 日目に瀕死状態となったため、検査に供した。

血液学的検査では、30 mg/kg 体重/日投与群で Hb、Ht 及び RBC の低値がみられた。血液生化学的検査では、30 mg/kg 体重/日投与群で血清 ALT、AST 及び LDH の上昇並びに血清中 K、Na、Cl 及び Ca の低下がみられた。両投与群で血清 Cre 及び BUN が上昇した。尿検査では、30 mg/kg 体重/日投与群でタンパク尿及び尿糖がみられ、その他尿円柱及び上皮細胞の増加が明らかとなった。

¹³ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

剖検では、6 mg/kg 体重/日以上投与群で腎重量が増加し、黄灰白色化がみられた。また、これら 2 群の病理組織学的検査では、近位尿細管曲部の混濁腫脹、皮質の線紋 (cortical striation)、変性及び壊死がみられた。これらの腎臓病変は投与によるものと考えられた。肝細胞の空胞変性が 30 mg/kg 体重/日投与群で顕著であった。投与部位では、用量相関的な筋肉の変性並びに出血及び細胞浸潤を伴う壊死がみられた。電子顕微鏡では、30 mg/kg 体重/日投与群の腎尿細管の細胞及び内腔にミエロイド小体の存在 (myeloid bodies present in both tubular cells and lumen)、ファゴソームの増加、刷子縁の消失及び基底膜からの上皮細胞の脱落 (sloughing of epithelial cells from the basement membrane) が明らかであった。(参照 6)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考資料¹⁴>

ラット (Carworth CFE 系、齢不明、雌雄各 30 匹/投与群、雌雄各 20 匹/対照群) にゲンタマイシンを 52 週間筋肉内投与 (0、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日、水に溶解して 5 日/週投与) した。投与開始 26 週に投与群では雌雄各 10 匹/群を、対照群では雌雄各 5 匹を中間検査に供し、残りは試験終了時に調べた。

臨床的な毒性徴候も死亡例もみられなかった。20 mg/kg 体重/日投与群の雄では、投与開始 10 週から体重の増加抑制がみられたが、摂餌量は対照群と同様であった。

血液学的検査では、試験後半期間において、10 mg/kg 体重/日以上投与群で Hb 及び Ht が僅かに低下した。WBC、血糖値及び尿検査のパラメーターは正常値の範囲内であった。

剖検及び病理組織学的検査では、肝臓、心臓及び脳重量に影響はみられなかった。10 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓に影響がみられ、腎重量の増加及び凹凸又は斑状の腎臓表面が観察された。高齢ラットに通常みられる間質性腎炎の発現時期が、対照群に比べて投与群の方が早かった。投与 6 か月後において、この影響は対照群では僅か 1 例にしかみられなかったが、20 mg/kg 体重/日投与群ではほとんど全例にみられた。投与 12 か月後における発現率は、20 mg/kg 体重/日投与群のみで統計学的に有意であり、他の投与群では対照群と有意差はなかった。全群で投与部位反応がみられ、その重篤度は用量相関的であった。より高用量投与群で筋線維症がみられた。(参照 6)

(2) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考資料¹⁴>

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 4 匹/投与群、雌雄各 2 匹/対照群) にゲンタマイシンを 1 年間筋肉内投与 (0、3、5 又は 8 mg/kg 体重/日、水に溶解して 5 日/週投与) した。各群雌雄各 1 匹を投与 6 か月後に中間検査に供した。

全群で投与した脚に限局性の疼痛及び一過性の跛行がみられた。眼科学的検査及び理学的検査の所見は正常値の範囲内であった。8 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で嘔吐及び多量の流涎が投与開始 23 及び 24 週後にみられた。この動物では、投与期間の最終 8 週間に体重が相当に減少し、BUN の僅かな増加、尿糖、尿比重の低下及び尿量の増

¹⁴ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

加がみられた。

体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、ほかの動物は全て正常値の範囲内であった。

剖検及び病理組織学的検査の結果、被験物質の全投与群で腎皮質の蒼白化及び間質性腎炎が用量相関的にみられた。全群の臓器重量は同様であった。全群で投与部位の炎症性変化、出血及び線維化がみられ、被験物質投与群でより重篤であった。(参照 6)

(3) 既知の発がん性物質との化学構造の類似性について

発がん性試験は実施されていない。

JECFA は、ゲンタマイシンと既知の発がん性物質との構造的な関連性について、変異原性及び/又は発がん性と関連があると考えられる構造的特徴を参考に以下のとおり検討した。

2 文献に、それらの構造アラート (structural alerts) がまとめられている。1 つは、動物において発がん性が増加する可能性があると考えられる 10 種類の構造的な特徴のリストが記載されている (FDA, 1994 年)。もう一方は、化学的構造、*S. typhimurium* に対する変異原性、げっ歯類に対する 522 種の発がん物質及びヒトに対する 55 種の発がん物質の発がん性との比較に基づいたものである。被験化学物質の求電子性、変異原性及び発がん性をこのデータバンクと比較し、19 の構造アラート (主に遺伝毒性発がん物質に関して) が挙げられた。その多くは FDA のリストと同様であった。

アミノ基はどちらのリストにおいても構造アラートとみなされているが、それは芳香族環系と結合しているときのみである。ゲンタマイシンのアミノ基はいずれも芳香族環と結合していない。ゲンタマイシンの化学構造に、上述の 2 リストに挙げられているほかの構造アラートはみられなかった。

アミノグリコシドのネオマイシン、ジヒドロストレプトマイシン及びアミノサイジンの実験動物を用いた既存の長期投与試験が、構造アラートのリストの基礎となる既知の発がん物質のデータベースには収載されていない。よって、リストは、ゲンタマイシンの構造における発がん性の可能性の予測には限定的な価値しかない可能性がある。しかし、アミノグリコシドの長期投与試験では発がん性は観察されておらず、これらの試験がデータベースに収載されたとしても構造と活性との関連性についての結論は変わることがないと考えることが合理的である。

JECFA は、上述のリストに挙げられている構造上の特徴はゲンタマイシンにはみられないこと、及びほかのアミノグリコシド (ネオマイシン、ジヒドロストレプトマイシン及びアミノシジン) はラットに対して催腫瘍性を有さないことから、ゲンタマイシンには発がん性はなさそうであると考えた。(参照 21)

食品安全委員会は、経口投与におけるゲンタマイシンの薬物動態、アミノグリコシドでは発がん性がないことが分かっていること及び遺伝毒性試験の結果から、ゲンタマイシンに発がん性に関係する構造アラートはみられないとした JECFA の判断を支持し、ゲンタマイシンには発がん性の懸念はないと判断した。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験 (ラット・筋肉内) ① <参考資料¹⁵⁾>

ラット (Carworth CFE 系、雌雄各 30 匹/群) にゲンタマイシンを筋肉内投与 (0、5 又は 20 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解して 6 日/週投与) した。雄は、交配 70 日前から交配 7 日前まで投与した。5 mg/kg 体重/日投与群では、雌は雄との交配 14 日前から分娩 21 日後まで投与した。20 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠確認後 (膈スミアで判断。) から分娩 21 日後まで投与した。各群 10 匹の母動物を妊娠 21 日に母動物及び胎児について評価し、残りは自然分娩させた。F₁ 児動物にはゲンタマイシンを投与しなかった。無作為に選択した F₁ 児動物の雌雄各 10 匹を同一用量群内で交配させた。F₁ 母動物は自然分娩させた。

13 回の投与後、20 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 雄に陰茎の出血が観察された。この所見から、出血が止まった後に投与量を 15 mg/kg 体重/日に減らした。同群の F₀ 雄では、僅かな体重増加抑制が投与期間の後半にみられた。雌では明らかな影響はみられなかった。

妊娠率に投与の影響はみられなかった。胎児の死亡はみられず、同腹児数及び胎児体重は群間で同様であった。両投与群で新生児期の早期に児動物の死亡が増加したが、母動物の育児放棄及び哺乳不良が原因であり、どちらも投与に起因するものではないと考えられた。自然分娩の児動物又は帝王切開の胎児に異常は観察されなかった。5 mg/kg 体重/日投与群の母動物 10 例中 5 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 10 例中 8 例の羊水中にゲンタマイシンが存在したが、胎児からは検出されなかった。本試験において、妊娠率、同腹児数及び胎児体重、胎児死亡率又は胎児異常に対する投与による影響はみられなかった。(参照 6)

(2) 生殖毒性試験 (ラット・筋肉内) ② <参考資料¹⁵⁾>

ラット (Carworth CFE 系、雌 40 匹/群) にゲンタマイシンを妊娠 3~16 日に筋肉内投与 (0、25 又は 50 mg/kg 体重/日、6 日間/週、生理食塩液に溶解) した。母動物は自然分娩させた。初産児の少なくとも離乳 10 日後に母動物を再び交配させ、同様の試験を実施した。

母動物は一般症状として毒性徴候を示さなかった。投与期間中、50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられた。

剖検では、両投与群で腎皮質の蒼白化が観察された。胚吸収率は対照群と同様であった。2 回目の交配の結果、50 mg/kg 体重/日投与群で死産数が僅かに増加した。児動物を生後 21 日に調べたところ、投与による異常はみられなかった。(参照 6)

(3) 生殖毒性試験 (ラット・筋肉内) ③ <参考資料¹⁵⁾>

ラット (SD 系、雌 17 匹/群) にゲンタマイシンを妊娠 10 日から出産時まで筋肉内投与 (0 又は 75 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解) した。母動物は自然分娩させた。

投与群では、妊娠期間が平均 15 時間延長し、児動物の出生時体重の低下がみられ

¹⁵⁾ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

た。出生時体重が最も低値を示した児動物では、出生時並びに生後 14 及び 21 日における腎重量の低下及びネフロン数の減少がみられた。出生時体重が高値であった児動物では、腎重量及びネフロン数は対照群と同様であったが、生後 14 及び 21 日にはネフロン数が減少していた。近位尿細管上皮の壊死は認められなかったが、刷子縁の消失を伴った近位尿細管上皮細胞の空胞化が増加し、また尿細管内腔には残屑がみられた。投与群の児動物全例の腎臓からゲンタマイシンが検出されたが、その濃度は出生時体重の低値を示した動物でより高かった。(参照 6)

(4) 生殖毒性試験 (モルモット・筋肉内) <参考資料¹⁶>

モルモット (系統不明、雌 6 匹/群) にゲンタマイシンを妊娠 48~54 日に筋肉内投与 (0 又は 4 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解) した。母動物は自然分娩させた。

投与群の同腹児数、児動物の体重及び腎重量は、生後 20 日まで対照群と同様であった。児動物の腎機能検査では、3 日齢では P の排泄率が高かったが、10 日齢では対照群と差はなかった。Na、K、Mg 及び Ca の排泄、尿流量、糸球体ろ過量並びに糸球体数に投与の影響はみられなかった。近位尿細管の長さ及び糸球体容積 (glomerular volume) は、生後 3 及び 10 日では低値であったが、生後 20 日では差はなかった。ゲンタマイシンは、児動物の腎髄質よりも皮質に高濃度に存在した。その濃度は生後 3 日に最も高くなり、その後低下した。(参照 6)

(5) 発生毒性試験 (マウス・経口) <参考資料¹⁷>

マウス (系統不明、雌 20 匹数/群) にゲンタマイシンを妊娠 7~12 日に経口投与 (0、65 又は 1,000 mg/kg 体重/日) した。

その結果、母動物の体重増加、胎児の外形異常、児動物の生育率及び体重増加並びに骨格検査において対照群との有意差はみられず、催奇形性はみられなかった。(参照 28)

(6) 発生毒性試験 (マウス・皮下) ① <参考資料¹⁶>

マウス (JCL-ICR 系、雌 15~33 匹/群) にゲンタマイシンを妊娠 6~10 日に皮下投与 (0、1、10 又は 100 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解) した。対照群及び 100 mg/kg 体重/日投与群の各 5 匹を自然分娩させ、残りの母動物は妊娠 17 日に剖検し、母体及び胎児について調べた。

100 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、投与期間中体重増加抑制がみられ、腎重量が増加した。また、羊水中にゲンタマイシンが検出された。他の 2 用量群の羊水中のゲンタマイシン測定が実施されたかどうかは不明であった。

児動物では、生後 35 日において、開眼及び外耳道の開通の時期に投与の影響はみられず、腎及び肝重量は群間で同様であった。胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率が増加した。投与による胎児の異常の増加はなかった。(参照 6)

¹⁶ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

¹⁷ 本試験は、実施時期が古く、内臓検査を実施しておらずデータが少ないことから、参考資料とした。

(7) 発生毒性試験 (マウス・皮下) ② <参考資料¹⁸>

マウス(系統不明、雌 20 匹数/群)にゲンタマイシンを妊娠 7~12 日に皮下投与(0、10 又は 80 mg/kg 体重)した。

その結果、母動物の体重増加、胎児の外形異常、児動物の生育率及び体重増加並びに骨格検査において対照群との有意差はみられず、催奇形性はみられなかった。(参照 28)

(8) 発生毒性試験 (ラット・経口) <参考資料¹⁹>

ラット(系統不明、雌 20 匹数/群)にゲンタマイシンを妊娠 9~14 日に経口投与(0、65 又は 1,000 mg/kg 体重/日)した。

その結果、母動物の体重増加、胎児の外形異常、胎児の生存率及び体重、並びに骨格検査において対照群との有意差はみられず、催奇形性はみられなかった。(参照 28)

(9) 発生毒性試験 (ラット・皮下) <参考資料¹⁸>

ラット(系統不明、雌 20 匹数/群)にゲンタマイシンを妊娠 9~14 日に皮下投与(0、10 又は 80 mg/kg 体重)した。

その結果、母動物の体重増加、胎児の外形異常、胎児の生育率及び体重並びに骨格検査において対照群との有意差はみられず、催奇形性はみられなかった。(参照 28)

(10) 発生毒性試験 (ウサギ・筋肉内) <参考資料¹⁸>

ウサギ(NZW 種、雌 13 匹/群)にゲンタマイシンを妊娠 6~16 日に筋肉内投与(0、0.8 又は 4 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解)した。高用量は 7 時間間隔で 2 回に分けて投与した。妊娠 30 日に各群 8 匹を帝王切開し、母動物及び胎児の評価を実施した。残りの動物は自然分娩させ、児動物は生後 21 日に検査した。

母動物は試験期間中、良好な健康状態であった。胎児死亡、同腹児数、胎児体重、胎児の形態、出生後生存率及び児動物の体重増加に投与による影響はみられなかった。(参照 6)

食品安全委員会は、全ての生殖発生毒性試験を参考資料とした。参考資料とした経口投与試験並びに動物がゲンタマイシンに確実に全身ばく露されている筋肉及び皮下投与試験で催奇形性がみられなかったことから、ゲンタマイシンには催奇形性はないと考えた。

¹⁸ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

¹⁹ 本試験は、実施時期が古く、内臓検査を実施しておらずデータも少ないことから、参考資料とした。

8. その他の毒性試験

(1) 腎機能試験

① 7日間筋肉内投与試験（ラット）＜参考資料²⁰＞

ラット（SD系、齢不明、雄6匹/群）にゲンタマイシンを7日間筋肉内投与（80～160 mg/kg 体重/日）し、最終投与後チオバルビタールで麻酔し、腎機能について検討した。

全投与群でイヌリンクリアランスにより測定した糸球体濾過量は、用量相関的に低下した。160 mg/kg 体重/日投与群では酸性尿及び尿糖が誘発されたが、より低い投与量ではこの所見がみられず、近位尿細管における糖の再吸収が低下したことが示唆された。（参照6）

② 7日間皮下投与試験（ラット）＜参考資料²⁰＞

ラット（SD系、性別、齢及び匹数不明）にゲンタマイシンを7日間皮下投与（0又は100 mg/kg 体重/日）した。

投与開始4日後、血清 Cre 及び BUN が上昇し、尿浸透圧が低下したことから、尿濃縮能の障害が示唆された。腎尿細管における純水（solute free water）の再吸収に投与の影響はみられなかった。また、投与開始4日後には、糸球体濾過量は低下したが、尿細管のパラアミノ馬尿酸（PAH）の分泌は増加した。ラットの腎皮質の一部を用いた *in vitro* の試験において、ゲンタマイシンを投与したラットは、対照動物由来より速やかに PAH が蓄積していた。この影響は、プロベネシド存在下では阻害された。このことから、有機酸輸送系における変化が PAH の蓄積率の増加の原因であると考えられた。（参照6）

③ 14日間皮下投与試験（ラット）＜参考資料²⁰＞

ラット（SD系、雌、齢及び匹数不明）にゲンタマイシンを14日間皮下投与（0、50、100 又は 150 mg/kg 体重/日）した。

投与期間中、尿浸透圧が低下し、尿量及び飲水量が増加した。100 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与開始3日後にタンパク尿がみられ、血清 Cre 及び BUN が増加した。試験終了時における腎臓の病理組織学的検査で、全投与群で近位尿細管の用量相関的な障害（リソゾームの増加、刷子縁の崩壊並びに細胞の腫脹及び壊死）がみられた。ゲンタマイシンを投与したラットの腎皮質の一部を用いた *in vitro* の試験において、PAH の取り込みの増加が示された。（参照6）

④ 14日間腹腔内投与試験（ラット）＜参考資料²⁰＞

ラット（SD系、性別、齢及び匹数不明）にゲンタマイシンを14日間腹腔内投与（0又は10 mg/kg 体重/日）した。投与開始1、4、7及び14日後に腎臓を検査した。

投与期間中、腎機能に投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査では、投与開始4日後に近位尿細管細胞でリソゾームの増加がみられた。この所見では、リソゾ

²⁰ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

ームのスフィンゴミエリナーゼ及びフォスホリパーゼの活性が低下し、リソゾームの機能不全が示唆された。投与開始 9 日後では、尿細管内腔に細胞及び又は核がみられ、いくつかの細胞では刷子縁が消失した。投与開始 14 日後では、明らかな巣状壊死がみられた。(参照 6)

⑤ 11 日間腹腔内投与試験 (イヌ) <参考資料²¹>

イヌ (ビーグル種、雄、齢及び匹数不明) にゲンタマイシンを 11 日間腹腔内投与 (0 又は 30 mg/kg 体重/日) した。

投与群で、血清 Cre、BUN 及び尿中タンパクが増加し、クレアチニンクリアランス及び尿浸透圧が低下した。加えて、尿中 β -グルクロニダーゼ、N-アセチル- β -グルクロニダーゼ及びムラミダーゼの濃度が上昇した。腎臓の病理組織学的変化は、広範性の軽微な硝子滴変性から明らかな尿細管の壊死まで多岐にわたった。腎機能障害の前に病理学的変化及び酵素の変化が生じることが示唆された。(参照 6)

(2) 聴覚毒性試験 <参考資料²¹>

サル (カニクイザル、齢不明、雌 3 匹/群) にゲンタマイシンを 35 日間筋肉内投与 (0、25 又は 50 mg/kg 体重/日) した。

50 mg/kg 体重/日投与群では、全例 (投与開始 7 日後に 1 例、投与開始 22 日後に 2 例) が死亡した。これらの動物では、死亡前に高頻度に耳介反射の僅かな減少がみられたが、前庭の機能障害を示唆する運動失調はみられなかった。膨大部稜 (crista ampullary) の病理組織学的検査の結果、被験物質の両投与群では空胞形成がみられ、50 mg/kg 体重/日投与群では、有毛細胞の消失及び感覚上皮の厚さの低下がみられた。コルチ器官 (又はコルチ器) では、50 mg/kg 体重/日投与群で蝸牛有毛細胞の消失がみられたが、聴斑 (macula) の組織学的検査では、明らかな影響はみられなかった。(参照 6)

EMEA は、本試験における NOEL を 25 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3)

(3) 神経毒性試験<参考資料²¹>

ラット (SD 系、性別、齢及び匹数不明)、ネコ (品種、性別、齢及び匹数不明) 及びイヌ (ビーグル種、性別、齢及び匹数不明) に表 19 のとおりゲンタマイシンを非経口投与した。

ラットでは、104 mg/kg 体重/日投与群で立ち直り反射が抑制され、イヌでは、8.3 及び 41.5 mg/kg 体重/日投与群で運動失調が観察された。ネコでは、いずれの投与量でも運動失調は発現しなかった。(参照 6)

²¹ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考資料とした。

表 19 ラット、ネコ及びイヌを用いた神経毒性試験の試験計画

動物種	投与経路	投与期間 (日)	投与量 (mg/kg 体重/日)
ラット	皮下	41	0、6.6、16.6、41.5、104
ネコ	皮下	42	0、2.5、5.0、10.0
イヌ	筋肉内	49	0、5.0、8.3、41.5

9. ヒトにおける知見

(1) 腎毒性に関する知見

前向き無作為化盲検比較試験 (prospective, randomized, blinded, comparative trial) によって、ゲンタマイシンを投与された 54 名の患者の腎毒性及び耳毒性が評価された。投与方法は、7～54 日間の静脈内投与 (5.1 mg/kg 体重/日(1.7 mg/kg 体重の用量を 8 時間毎に投与)) であった。腎機能が低下した患者では、投与量を減らすことによって血清中ゲンタマイシン濃度を治療域に維持した。腎毒性²²は 8 名 (15%) に、聴覚毒性²³は 3 名 (6%) に発現した。前庭毒性²⁴は、33 名中 3 名 (9%) で誘発された。同一の被験者について聴覚及び前庭の両方に対する影響がみられることはなかった。(参照 6)

両腎臓を外科的に摘出した腎臓がん患者 5 名の腎臓生検の結果が得られている。手術前にゲンタマイシンが 4 日間投与 (4.5 mg/kg 体重/日(1.5 mg/kg 体重を 1 日 3 回投与)) された。腎臓の病理組織学的検査の結果、スフィンゴミエリナーゼ及びフォスフォリパーゼ A1 の活性の軽度から重度の低下を伴うリゾソーム数の増加が明らかになった。(参照 6)

ゲンタマイシンの腎毒性は、腎臓病患者及び長期間治療投与されている患者で報告されている。広く研究されているものの、ゲンタマイシンが腎毒性を引き起こすメカニズムについては明確には解明されていない。(参照 3)

(2) 耳毒性に関する知見

長期間血液透析を受けている患者における後ろ向き研究で、23 名の患者にゲンタマイシンを投与 (投与量不明) した。ゲンタマイシンを投与された患者のうち 7 名 (30%) が、臨床的に判断可能な前庭毒性を発現した。耳毒性が発現するリスク要因として、主に、年齢、投与期間及び総投与量が関連していた。ゲンタマイシンの血清 C_{max} 又は腎臓の完全欠損との明らかな関連はみられなかった。(参照 6)

主に前向き研究に焦点を当てて、10,000 人以上のアミノグリコシドを投与した患者

²² 血清中 Cre が 50%上昇した状態を腎毒性有りと定義した。

²³ 2 回又はそれ以上の頻度で、少なくとも 15 デシベルにおける感覚神経の閾値が低下した状態と定義した。

²⁴ 耳に水を入れて刺激した後の緩徐相の眼球速度の平均の最大値が少なくとも 50%低下した状態と定義した。

に関する結果が報告されている。ゲンタマイシン投与に関連した蝸牛毒性の発生率は、成人の5～10%であった。幼児における発生率は、より低くなるとされた。(参照6)

ゲンタマイシンを投与した患者における耳毒性は、静脈内又は筋肉内投与した後に発現し、主に腎障害を有する患者に発現した。ゲンタマイシンは、内耳の内リンパ及び外リンパに比較的高濃度に蓄積し、前庭感覚細胞の変性を来し、聴覚毒性の主要因となる。ゲンタマイシンに起因する聴覚毒性は、10 µg/mL を超える血中濃度と関連性があると報告されている。この濃度未満を維持すれば、通常、患者における聴覚毒性の発現を抑制できるであろうとしている。(参照3)

(3) 副作用に関する知見

1963～1973年におけるゲンタマイシンの副作用について検討された。調べた3,500名の患者のうち、主要な非特異的反応は、血清トランスアミナーゼの上昇(16名)、発疹(16名)及び顆粒球減少症(8名)であった。ゲンタマイシンの臨床試験では、腎毒性の可能性の高い患者が1965～1966年の285名の患者中22名(7.7%)、1967～1969年の1,450名中70名(4.8%)及び1970～1973年の1,635名中48名(2.9%)であった。耳毒性の可能性の高い患者は1963～1966年の565名の患者中16名(2.8%)、1967～1969年の1,450名中27名(1.8%)及び1970～1973年の1,635名中15名(1%)であった。臨床用量及び投与期間についての情報はないが、耳毒性は通常、腎機能の低下に関連して発現した。(参照6)

アレルギー性皮膚反応が、ボストン共同薬品監視プログラム(Boston Collaborative Drug Surveillance Program)により1975年6月から1982年6月まで15,438名の患者について継続的に調査された。ゲンタマイシンを投与された670名の患者のうち3名(0.5%)に皮膚反応がみられた。(参照6)

ヒトにおいて、生殖毒性又は催奇形性に関連した報告はない。(参照3)

10. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)①

平成25及び26年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」において、ヒトの腸内細菌叢からの分離株等に対するゲンタマイシンのMICが調べられている。

結果を表20示した。

調査された菌種のうち、最も低いMIC₅₀が報告されているのは*E. coli*の1 µg/mLであった。(参照29、30)

本調査の結果から、MIC_{calc}²⁵は3.4 µg/mL (0.003 mg/mL)と算出された。

²⁵ 薬剤がその菌に対して活性を有する最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限値

表 20 ゲンタマイシンのヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	1	0.5~128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	16	1~32
<i>Bacteroides</i> spp.	30	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	12	16	1~32
<i>Eubacterium</i> spp. (<i>Eggerthera</i> を含む。)	10	2	1~16
<i>Clostridium</i> spp.	30	>128	2~>128
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	8	≤0.06~32
<i>Prevotella</i> spp.	20	8	0.12~>128
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	2	0.5~32
<i>Propionibacterium</i> spp.	15	8	1~16
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.	20	8	2~16

(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②

健康なヒトボランティア (25 名) 由来の新鮮な糞便から分離された嫌気性及び好気性菌に対するゲンタマイシンの MIC を調べた。*Enterococcus* spp.、大腸菌群、*Proteus* spp.、*Bacteroides* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Prevotella* spp.、*Eubacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Fusobacterium* spp.及び嫌気性グラム陽性球菌の各 10 株が、対照の 5 菌種とともに試験された。試験で調べた菌種は、ヒト腸内細菌叢の代表的な菌種であった。

嫌気性菌については、ヘミン及びビタミン K 添加のブルセラ寒天培地を用いた寒天希釈法で試験 (接種濃度: 1×10^6 菌数/spot、嫌気性条件下 37°C で 48 時間培養) した。対照菌株として、*Bacteroides fragilis* ATCC 10584 及び *Peptostreptococcus anaerobides* ATCC 27337 を用いた。通性嫌気性菌については、液体培地希釈法により試験を実施 (菌体の試験濃度: 1×10^4 /well、培養時間 24 又は 48 時間) した。培地は Isosensitest Broth (Oxoid CM 491) を用いた。対照菌株は、*E. coli* ATCC 25922、*Enterococcus faecalis* ATCC 29212 及び *Proteus mirabilis* ATCC 14273 を用いた。

結果を表 21 に示した。

MIC の幾何平均は、*Proteus* spp. の 0.04 µg/mL から *Prevotella* 及び *Bacteroides* spp. の 128 µg/mL 超の範囲であった。嫌気性菌のうち、ゲンタマイシンに対して最も感受性が高かった菌種は *Eubacterium* spp. であり、MIC の範囲は 2~32 µg/mL、幾何平均は 6.06 µg/mL であった。試験に供した全菌種に対する MIC の幾何平均は 8.86 µg/mL であった。(参照 21)

EMA では、本試験の結果から、MIC₅₀ の幾何平均の 90% 信頼限界を 1.5 µg/mL とした。(参照 3)

表 21 ゲンタマイシンのヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC

菌種		幾何平均	
		MIC (μg/mL)	範囲
通性嫌気性菌	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	0.87	0.06~2
	大腸菌群 : <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i>	0.05	0.03~0.13
	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i>	0.04	0.03~0.13
嫌気性菌	<i>Bacteroides</i> spp.	>128	>128
	<i>Lactobacillus</i> spp.	29.86	16~64
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	19.70	4~126
	<i>Prevotella</i> spp.	>128	>128
	<i>Eubacterium</i> spp.	6.06	2~32
	<i>Clostridium</i> spp.	111.4	64~>128
	<i>Fusobacterium</i> spp.	78.79	4~>128
嫌気性グラム陽性球菌	27.86	8~126	

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価書

第 43 回会議（1994 年）及び第 50 回会議（1998 年）においてゲンタマイシンの評価が実施された。

第 43 回会議では、ゲンタマイシンの経口投与後の吸収率が低いこと及び実験動物で下痢の発生報告があることから、腸内細菌叢への影響が最も感受性の高い影響と考え、毒性学的 ADI は設定せずに、微生物学的 ADI を設定した。しかし、1) ヒト腸内細菌叢に対する影響についての情報を欠くこと、及び 2) *in vitro* の遺伝毒性試験のいくつかで陽性結果が得られたものの遺伝毒性を十分に評価するものではなく追加の遺伝毒性試験が必要であることから、暫定的な ADI として 4 µg/kg 体重/日（0.004 mg/kg 体重/日）が設定された。（参照 6）

第 50 回会議では、*in vitro* の 2 試験（CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験）及び *in vivo* の 1 試験（マウス骨髄細胞を用いた小核試験）で陰性結果が得られたことから、ゲンタマイシンに遺伝毒性はなさそうであると結論した。また、ゲンタマイシンは既知の発がん物質と構造的に類似しないことから発がん性もなさそうであると判断した。

また、新たに提出されたヒト腸内細菌叢分離菌 110 菌株に対するゲンタマイシンの MIC（[II.10.(2)]）が評価された。ゲンタマイシンに対して通性嫌気性菌が最も感受性が高かったが、ヒト腸内細菌叢の代表的菌種ではないことから、嫌気性菌の中で最も感受性の高かった *Eubacterium spp.* の MIC の幾何平均 6 µg/mL を用い、以下の式によって、ADI として 20 µg/kg 体重/日（0.02 mg/kg 体重/日）が設定された。（参照 21）

$$\text{ADI} = \frac{6 \text{ (}\mu\text{g/mL)}^a \times 220 \text{ (g)}}{1^b \times 1^c \times 60 \text{ (kg)}} = 22 \text{ }\mu\text{g/kg 体重/日}$$

a: 腸内細菌叢分離菌のうち最も感受性の高い *Eubacterium spp.* の MIC の幾何平均を MIC₅₀ として用いた。

b: 経口投与後のゲンタマイシンの吸収率は非常に低いことから、経口投与後の利用分画として「1」を適用した。

c: 十分に妥当な微生物学的データが得られていることから、安全係数として「1」を適用した。

2. EMEA における評価

毒性学的 ADI として、イヌを用いた 14 週間亜急性毒性試験における NOEL 10 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、100 µg/kg 体重/日が設定された。

また、微生物学的 ADI として、ヒト腸内細菌叢分離菌（110 菌株）に対するゲンタマイシンの MIC₅₀ の 90% 信頼限界（1.5 µg/mL）を用いて、以下の計算式で示されるとおり、4 µg/kg 体重/日（240 µg/人/日）が設定された。

その結果、微生物学的 ADI は毒性学的 ADI より小さいことから、ヒトのリスク評価には最も妥当な ADI と考えられた。（参照 3）

$$\begin{aligned}
 \text{ADI} &= \frac{\text{MIC}_{50} \text{の幾何平均} \times \text{CF2}^{\text{b}}}{\text{CF1}^{\text{a}}} \quad (\mu\text{g/mL}) \times \text{一日糞量 (150 mL)} \\
 &= \frac{1.5 \times 1}{1} \times 150 \\
 &= \frac{1}{1 \times 60} = 4 \mu\text{g/kg 体重/日 (240 } \mu\text{g/人/日)}
 \end{aligned}$$

a : 全試験菌の MIC₅₀ の幾何平均の 90% 信頼限界が使用したことから、「1」を適用した。

b : *in vitro* から *in vivo* への外挿に関する補正データはないことから、「1」を適用した。

IV. 食品健康影響評価

薬物動態試験では、牛及び豚にゲンタマイシンを経口投与した後の T_{max} は、投与 1.5 から 2 時間後であった。また、投与したゲンタマイシンの多くが糞から回収され、尿からの排泄は僅かであった。経口又は非経口投与にかかわらず、投与後には腎臓に最も分布した。

残留試験では、薬物動態試験と同様に、経口及び筋肉内投与後には腎臓に最も残留した。乳汁の残留試験では、筋肉内投与後の乳汁にはほとんど検出されなかったが、乳房内投与後の乳汁には検出された。

遺伝毒性試験では、*in vitro* の試験の幾つかで陽性結果が得られたが、試験方法に不適切な点があること及び陽性の結果が偽陽性の可能性があることから、これらの試験結果は信頼性に欠けると考えた。一方、*in vitro* の CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* のマウス骨髄細胞を用いた小核試験が GLP に準拠して実施されており、陰性である試験結果は信頼できると考えた。また、参考情報として、用量が不明であるが、細菌を用いた復帰突然変異試験の 4 試験の結果が陰性との報告がある。以上から、ゲンタマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADI を設定することが可能と判断した。

発がん性試験は実施されていないが、経口投与におけるゲンタマイシンの薬物動態、アミノグリコシド系抗生物質では発がん性がないことが分かっていること及び遺伝毒性試験の結果から、ゲンタマイシンに発がん性に関する構造アラートはみられないとした JECFA の判断を支持し、ゲンタマイシンには発がん性の懸念はないと判断した。

毒性試験においてみられた影響は、主に腎毒性であった。

生殖発生毒性試験では、全試験を参考資料としたが、経口投与の試験並びに動物がゲンタマイシンに確実に全身ばく露されている筋肉及び皮下投与の試験成績から、催奇形性はないと判断した。

1. 毒性学的 ADI について

各種毒性試験で得られた NOAEL のうち最小値は、イヌを用いた 14 週間亜急性毒性試験における NOAEL 10 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI は、この NOAEL に安全係数 100 を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

2. 微生物学的 ADI について

平成 25 及び 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」の結果から得られた MIC_{calc} 0.003 mg/mL を用いて、VICH の算出式により微生物学的 ADI を 0.011 mg/kg 体重/日と算出した。

$$\text{ADI} = \frac{0.003^a \times 220^b}{1^c \times 60^d} = 0.011 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

- a : 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限値 (mg/mL)
 b : 結腸内容物の量 (g)
 c : 経口投与後のゲンタマイシンの吸収率は非常に低いため、摂取した薬剤は消化管内で 100% 利用可能であると考えられることから、「1」を適用
 d : ヒト体重 (kg)

3. ADI の設定について

微生物学的 ADI が、毒性学的 ADI より小さいことから、ゲンタマイシンの ADI として 0.011 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

以上から、ゲンタ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た。

ADI 0.011 mg/kg 体重/日

ばく露量については、当該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。

表 23 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA ^a	EMEA ^a	食品安全委員会
ラット	4 週間亜急性毒性	0, 400, 2,000, 10,000, 50,000 ppm			雄：25.4 雌：24.5 尿細管上皮変性、盲腸の粘膜上皮過形成
	13 週間亜急性毒性	0, 4, 19, 116	19	19	19 尿中ケトン体
イヌ	14 週間亜急性毒性	0, 2, 10, 60	10	10	10 間質性腎炎
サル	聴覚毒性試験	0, 25, 50 筋肉内投与	—	25	—
毒性学的 ADI			設定せず	100 µg/kg 体重/日	0.1 mg/kg 体重/日
毒性学的 ADI 設定根拠				イヌの 14 週間亜急性毒性試験 安全係数：100	イヌの 14 週間亜急性毒性試験 安全係数：100
微生物学的 ADI			20 µg/kg 体重/日	4 µg/kg 体重/日	0.011 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠			嫌気性菌のうち最も感受性の高かった <i>Eubacterium</i> spp. の MIC : 6 µg/mL	ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC ₅₀ の 90%信頼限界 : 1.5µg/mL	ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC ₅₀ から得られた MIC _{calc} : 0.003 mg/mL
ADI			20 µg/kg 体重/日	4 µg/kg 体重/日	0.011 mg/kg 体重/日

— : 設定せず

a : NOEL として記載されている。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BSP	ブロムスルファレイン
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
CHO 細胞.	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	血 (清) 中最高濃度
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
EM(E)A	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品局
GLP	優良試験所基準
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
PSP	フェノールスルホンフタレイン
RIA	ラジオイムノアッセイ
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. JECFA: Gentamicin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 1994; 41/7: 45-55
3. EMEA: Committee for veterinary medicinal products, “Gentamicin”, Summary report (2), 2000
4. EMEA: Committee for veterinary medicinal products, “Gentamicin”, Summary report (3), 2001
5. McDougall C and Chambers FH: 第 54 章 微生物疾患の化学療法, グッドマンギルマン薬理書, 第 12 版—薬物の治療の基礎と臨床—, 下巻, Brunton L, Knollman B, Chabner B 編, 高折 修二, 橋本 敬太郎, 赤池 昭紀, 石井 邦雄訳監訳, 廣川書店, 2013
6. JECFA: Gentamicin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1995, WHO Food Additives Series No. 34FAS34
7. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料①（非公表）
8. 第十六改正日本薬局方：医薬品各条 ゲンタマイシン硫酸塩
9. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>
10. 農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
11. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料④（非公表）
12. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料③（非公表）
13. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料⑧（非公表）
14. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料⑦（非公表）
15. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料⑩（非公表）
16. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料⑪（非公表）
17. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料⑥（非公表）
18. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料⑨（非公表）
19. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料⑤（非公表）
20. Mitchell I deG, Dixon PA, Gilbert PJ and White DJ: Mutagenicity of antibiotics in microbial assays problems of evaluation. Mutat Res 1980; 79: 91-105
21. JECFA: Gentamicin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1998, WHO Food Additives Series No. 41
22. Mamber SW, Okasinski WG, Pinter CD and Tunac JB: The Escherichia coli K-12 SOS chromotest agar spot test for simple, rapid detection of genotoxic agents. Mutat Res 1986; 171: 83-90
23. Kubinski H, Gutzke GE and Kubinski ZO: DNA-cell-binding assay for suspected carcinogens and mutagens. Mutat Res 1981; 89: 95-136

24. Koeda T and Hirano F: Evaluation of the mutagenicity of aminoglycoside antibiotics in *Salmonella typhimurium* and *Saccharomyces cerevisiae*. J Antibiot 1979; 32(6): 607-9
25. Leonard A and Botis S: Chromosome damage induced by gentamicin in mouse L-cells. Experientia 1975; 31 (3): 341-3
26. McDaniel LD and Schultz RA: Elevation of sister chromatid exchange frequency in transformed human fibroblasts following exposure to widely used aminoglycosides. Environ Mol Mutagen 1993; 21: 67-72
27. Houk VS, Schalkowsky S and Claxton LD: Development and validation of the spiral Salmonella assay: An automated approach to bacterial mutagenicity testing. Mutat Res 1989; 223: 49-64
28. 平成 21 年度残留基準見直しに関する資料 成分名：ゲンタマイシン 資料②（非公表）
29. 食品安全委員会：平成 25 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」
30. 食品安全委員会：平成 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」