

（案）

動物用医薬品評価書

ゲンタマイシン

2014 年 12 月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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	4
○ 要 約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況	8
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 薬物動態試験	9
(1) アミノグリコシドの薬物動態	9
(2) 薬物動態試験（イヌ）	9
(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	12
(1) 残留試験（牛）	12
(2) 残留試験（豚）	17
(3) 残留試験（鶏）	23
(4) 残留試験（乳汁）	23
3. 遺伝毒性試験	25
4. 急性毒性試験	28
5. 亜急性毒性試験	29
(1) 10 日間亜急性毒性試験（ラット・腹腔内）＜参考データ＞	29
(2) 14 日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞	29
(3) 4 週間亜急性毒性試験（ラット・混餌）	31
(4) 4 週間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞	32
(5) 14、21 又は 28 日間亜急性毒性試験（ラット・皮下）＜参考データ＞	33
(6) 30 日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞	33
(7) 13 週間亜急性毒性試験（ラット・混餌）	34
(8) 13 週間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞	34

1	(9) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考データ>	35
2	(10) 21 又は 90 日間亜急性毒性試験 (ウサギ・経皮) <参考データ>	35
3	(11) 14 日間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>	35
4	(12) 3 週間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>	37
5	(13) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>	37
6	(14) 7 週間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>	38
7	(15) 12 週間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>	38
8	(16) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ・経口)	39
9	(17) 3 週間亜急性毒性試験 (サル・皮下) <参考データ>	39
10	(18) 3 週間亜急性毒性試験 (サル・筋肉内) <参考データ>	40
11	6. 慢性毒性及び発がん性試験	40
12	(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考データ>	40
13	(2) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>	41
14	(3) 既知の発がん性物質との構造的な類似性について	41
15	7. 生殖発生毒性試験	42
16	(1) 生殖毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考データ>	42
17	(2) 発生毒性試験 (マウス・経口) <参考データ>	43
18	(3) 発生毒性試験 (マウス・皮下) <参考データ>	43
19	(4) 発生毒性試験 (ラット・経口) <参考データ>	44
20	(5) 発生毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考データ>	44
21	(6) 発生毒性試験 (ラット・皮下) <参考データ>	45
22	(7) 発生毒性試験 (モルモット・筋肉内) <参考データ>	45
23	(8) 発生毒性試験 (ウサギ・筋肉内) <参考データ>	45
24	8. その他の毒性試験	46
25	(1) 腎機能試験	46
26	(2) 聴覚毒性試験	47
27	(3) 神経毒性試験	48
28	9. ヒトにおける知見	48
29	10. 微生物学的影響に関する試験	50
30	(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小最少発育阻止濃度 (MIC) ①	50
31	(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②	50
32	(3) 臨床分離菌に対する MIC	51
33		
34	Ⅲ. 食品健康影響評価	53
35	1. 諸外国の評価書	53
36	(1) JECFA における評価書	53
37	(2) EMEA における評価	54
38	2. 食品健康影響評価	55
39	(1) 毒性学的 ADI について	55
40	(2) 微生物学的 ADI について	56

1	(3) ADI の設定について.....	56
2		
3	・ 表 23 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較.....	57
4	・ 別紙 2：検査値等略称.....	60
5	・ 参照.....	61
6		
7		
8		
9		

1
2

3
4

5
6

7
8

〈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

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理*）
長尾 拓	山添 康（委員長代理*）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理*）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

* : 2011 年 1 月 13 日から * : 2012 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〉

(2011 年 9 月 30 日まで)	(2011 年 10 月 1 日から)	(2013 年 10 月 1 日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）	津田 修治（座長*）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）	今井 俊夫（座長代理*）
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 高橋 和彦	荒川 宜親 戸塚 恭一
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 舘田 一博	池 康嘉 中山 裕之
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 戸塚 恭一	石原 加奈子 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 細川 正清	今田 千秋 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 宮島 敦子	桑形 麻樹子 宮本 亨
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 山中 典子	小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 元井 葭子	下位 香代子 吉田 敏則	下位 香代子 山中 典子
高木 篤也 吉田 敏則		高橋 和彦 吉田 敏則

* : 2013 年 10 月 10 日から

要 約

抗菌剤である「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。

[以降は審議後に記載。]

1
2 I. 評価対象動物用医薬品の概要

3 1. 用途

4 抗菌剤

6 2. 有効成分の一般名

7 和名：ゲンタマイシン

8 英名：Gentamicin

10 3. 化学名

11 ゲンタマイシン

12 IUPAC

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

15 CAS (No. 1403-66-3)

17 【以下、主な構成成分】

18 ゲンタマイシン C₁

19 IUPAC

20 英名：(2R,3R,4R,5R)-2-[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,6S)-3-
21 amino-6-[1-(methylamino)ethyl]oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-
22 5-methyl-4-(methylamino)oxane-3,5-diol

23 CAS (No. 25876-10-2)

25 ゲンタマイシン C_{1a}

26 IUPAC

27 英名：(2R,3R,4R,5R)-2-[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,6S)-3-amino-
28 6-(aminomethyl)oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-methyl-4-
29 (methylamino)oxane-3,5-diol

30 CAS (No. 26098-04-4)

31 英名：O-3-Deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)-O-
32 [2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)]-2-
33 deoxy-D-streptamine

35 ゲンタマイシン C₂

36 IUPAC

37 英名：(2R,3R,4R,5R)-2-[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,6S)-3-amino-
38 6-[(1R)-1-aminoethyl]oxan-2-yl]oxy-2-hydroxycyclohexyl]oxy-5-methyl-
39 4-(methylamino)oxane-3,5-diol

40 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-(methyamino)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

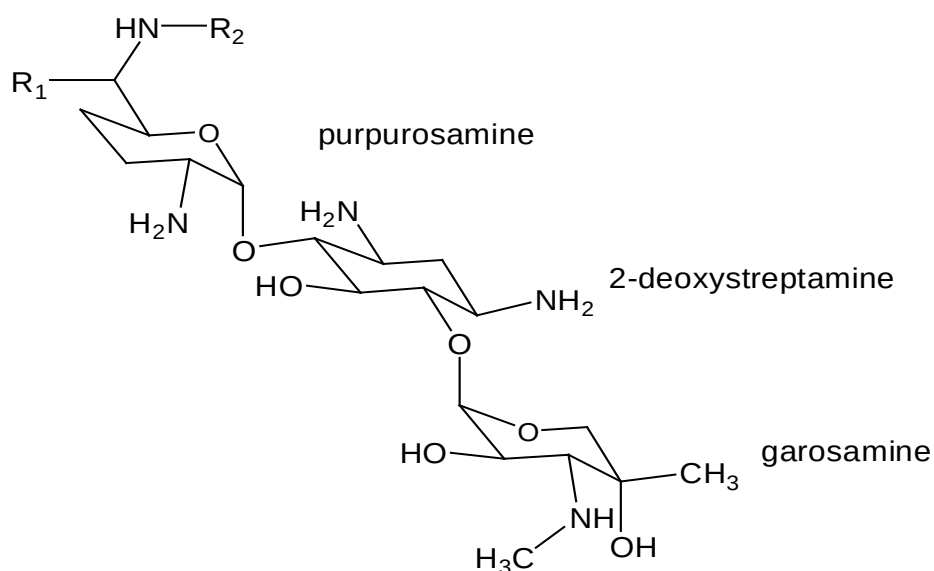
ゲンタマイシン C₁ : 477.59

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)

(参考)

ゲンタマイシン硫酸塩

1. 一般名

和名：ゲンタマイシン硫酸塩

英名：Gentamicin Sulfate

2. 化学名

IUPAC

英名：2-[4,6-diamino-3-[3-amino-6-[1-(methylamino)ethyl]oxan-2-yl]oxy-2-

hydroxycyclohexyl]oxy-5-methyl-4-(methylamino)oxane-3,5-diol;sulfuric

acid

CAS (No. 1405-41-0)

3. 分子式：C₂₁H₄₅N₅O₁₁S

4. 分子量：575.67

【荒川専門委員コメント】

C₁ の硫酸塩が 477.60、C₂ の硫酸塩が 463.57、C_{1a} の硫酸塩が 449.54 等からすると、この数値は、大きすぎるのでは？

【事務局より】

C₁ の 477.59、C₂ の 463.57、C_{1a} の 449.54 等は、硫酸塩としての分子量ではありません。これらの分子量に硫酸の分子量である 98 を足すと、記載している分子量に近い値となります。

なお、記載している分子式及び分子量は C₁ の硫酸塩に該当すると考えられますので、確認の上修正します。

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、好気性グラム陰性菌の感染症の治療に使用される。（参照 1、2、3、4、5、6、7）[FNP41-7 CONDITION OF USE] [EMEA(2)] [EMEA(3)] [グッドマンギルマン薬理書 p1939～1943] [FAS34] [承認申請添付資料①] [日本薬局方]

海外で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、豚、

¹ 微量成分として、A、B、B₁、X がある。（参照 1）

(牛の乳房炎や尿路感染症、豚の大腸菌症等)、鶏、馬の治療に使用されており、動物用医薬品では通常硫酸塩として使用される。(参照 1、2) [FNP41-7 CONDITION OF USE] [EMA(2)]

日本では、ヒト用医薬品としては、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は、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 8、9) [PMDA ホームページ] [動薬検データベース]

JECFA (1998 年)、EMA (2000 年) 及び日本 (2001 年、厚生労働省) において既に評価されており、それぞれ 0.02、0.004 及び 0.02 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量 (ADI) が設定されている。(参照 2、10、11) [EMA(2)] [FAS 41] [薬食審報告]

また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 11) [告示]

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、JECFA の評価書、EMA の評価書等をもとに、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を考慮すると、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にほとんど吸収されない。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~~再吸収~~される。(参照 5) [FAS 34 2.1.1] 宮島専門委員修文

(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、薬物動態試験が実施された。その結果、投与後 24 時間の尿中に投与量の約 2/3 が排泄されたが、糞中には痕跡程度しかみられなかった。投与量の残りは非常にゆっくりと排泄され、投与 31 日後の尿中に痕跡程度しかみられず、投与量の残り 30% は不明であった。

² 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 11)

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。採取した血清中のゲンタマイシン濃度を総放射活性の測定、バイオアッセイ及び RIA の 3 つの異なる方法で測定した結果、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 1）[FNP41-7 METABOLISM Dogs]

（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、薬物動態試験が実施された。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・糞 0.05 μg (力価)/mL 又は g）。

血清中濃度の経時的推移を表 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。（参照 13）[承認申請時添付資料④ 10-1-4]

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）

	投与後時間 (h)													
	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48
平均	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 時間後に最高値を示し、他の 1 例は投与 1～1.5 日後に最高値を示してであった。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 日間までの尿中排泄率は、それぞれ投与量の 4.6%、9.2%及び 16.0%であった。（参照 13）[承認申請時添付資料④ 10-3-4] 宮本専門委員修文

糞中排泄量は、最高値を示す時期は個体動物により異なり、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 日間まで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 13）[承認申請添付資料④ 10-4-4] 宮本専門委員修文

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/日を 2 回に分けて投与）し、主要組織中濃度を RIA

により測定した（検出限界：0.05 µg(力価)/g）。

最終投与後の各組織中平均濃度を表 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、心臓及び脂肪では検出されず、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群の筋肉、心臓及び脂肪では、それぞれ 1、1 及び 2 例から検出された。（参照 13）[承認申請添付資料④ 10-2-3]

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）

宮島専門委員修文

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	試料					
	肝臓	腎臓	筋肉	心臓	脂肪	小腸
2	0.11	5.6	<0.05	<0.05	<0.05	0.25
4	0.17	10.5	<0.05	<0.05	<0.05	1.2
20	0.92	67	<0.05(2) ^a 、 0.05	<0.05、 0.10、0.15	<0.05、 <u>0.49、0.77</u> 、 0.40	5.7

n=3 検出限界：0.05 µg(力価)/g

a：検出限界未満が含まれている場合は、全例の数値を記載。（）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、薬物動態試験が実施された。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・糞 0.05 µg(力価)/mL 又は g）。

平均血中濃度の経時的推移を表 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 µg(力価)/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。（参照 14）[承認申請添付資料③ 10-1-3]

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（µg(力価)/mL）

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

n=3 検出限界：0.01 µg(力価)/mL

a：検出限界未満が含まれている場合は、全例の数値を記載。（）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。(参照 14) [承認申請添付資料③ 10-3-3]

糞中排泄は、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 時間後以降もさら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、32.02 及び 30.67% であった。(参照 14) [承認申請添付資料③ 10-4-3]

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 mg(力価)/L (1.09、2.06 又は 4.95 mg(力価)/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。

最終投与後の血清及び各組織中濃度を表 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 mg(力価)/L 投与群からのみ検出された。肝臓、筋肉、脂肪及び血清では検出限界 (組織 0.05 µg(力価)/g、血清 0.01 µg(力価)/mL) 未満であった。(参照 14、15) [承認申請添付資料③ 10-2-2] [承認申請添付資料⑧]

表 4 豚におけるゲンタマイシン製剤 7 日間経口投与後の組織中濃度 (µg(力価)/g 又は mL)

飲水濃度 (mg(力価)/L)	試料					
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	腸管	血清
6.25	<0.05	0.46	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01
12.5	<0.05	0.72	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01
31.25	<0.05	2.19	<0.05	<0.05	0.26	<0.01

n=3 検出限界：血清 0.01 µg(力価)/mL、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び腸管 0.05 µg(力価)/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) して薬物動態試験が実施された (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、血中濃度は 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。各組織中への分布は速やかで、腎臓中濃度は投与 24 時間後に 50.4 µg/g であり、投与 7 日後には 3.3 µg/g に低下した。(参照 1) [FNP41-7 METABOLISM Poultry]

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/日を 1 日 2 回に分けて投与）し、残留試験が実施された。最終投与後の血清、肝臓、腎臓、筋肉、心臓、小腸、脂肪及び尿中のゲンタマイシン濃度を RIA（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 mL）により測定した。

血清、組織及び尿中のゲンタマイシン濃度を表 5 に示した。

血清中には、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、腎臓中濃度が最も高く、最終投与 40 日後にも検出された。筋肉、心臓及び脂肪では、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 16、17） [承認申請添付資料⑦ 12-2 1] [承認申請添付資料⑩]

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) 宮島専門委員修文

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	試料	最終投与後日数（日）						
		0 ^a	3	7	14	20	30	40
2	血清	0.02	<0.01	<0.01				
	肝臓	0.11	<0.05、 0.09 ≡ <0.05	<0.05	<0.05			
	腎臓	5.6	3.1	1.2	0.69	1.4	0.18	
	筋肉	<0.05	<0.05					
	心臓	<0.05	<0.05					
	小腸	0.25	<0.05、 0.55 ≡ <0.05	<0.05	<0.05			
	脂肪	<0.05	<0.05					
	尿	2.6	0.12	<0.05	<0.05			
4	血清	0.04		<0.01	<0.01			
	肝臓	0.17		<0.05(2) ^b 、 0.07	<0.05	<0.05		
	腎臓	10.5		3.2	0.56	2.0	1.4	0.15
	筋肉	<0.05		<0.05				
	心臓	<0.05		<0.05				
	小腸	1.2		<0.05	<0.05			
	脂肪	<0.05		<0.05				
	尿	15		<0.05、	<0.05	<0.05		

				0.09、0.19 ↗ ≤0.05				
20	血清	0.25		<0.01				
	肝臓	0.92		0.67				
	腎臓	67		27				
	筋肉	<0.05(2)、 0.05		<0.05				
	心臓	≤0.05、 0.10、0.15 ↗ ≤0.05		<0.05(2)、 0.07				
	小腸	5.7		0.30				
	脂肪	≤0.05、 0.49、0.77↗ 0.49 ≤0.05		<0.05(2)、 0.12				
	尿	70		0.26				

n=2~3 検出限界：血清 0.01 µg(力価)/mL、組織・尿 0.05 µg(力価)/g 又は mL

a：最終投与 3 時間後の濃度

b：検出限界未満が含まれている場合は、全例の数値を記載。()は例数。

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/日を 1 日 2 回に分けて投与）し、残留試験が実施された。最終投与 0（3~4 時間後）、7、14 及び 20 日後にバイオブシーによって腎組織を採取し、最終投与 30 日後には安楽死処置して腎臓を採取し、腎臓中のゲンタマイシン濃度を RIA（検出限界：0.05 µg(力価)/g）により測定した。

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 16、18）[承認申請添付資料⑦ 12-2 2] [承認申請添付資料⑩]

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）

個体番号	最終投与後日数（日）				
	0	7	14	20	30
1	0.61	0.32	0.14	<0.05	<0.05
2	1.37	0.42	0.10	<0.05	<0.05
3	1.54	0.69	0.30	— ^a	<0.05
平均	1.17	0.48	0.18		<0.05

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、離乳直後、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、残留試験が実施された。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（検出限界：0.05 µg/g）により測定した。

宮本
専門委員修文

結果を表 7 に示した。

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 から最終投与 80 日後の 0.45～0.75 µg/g であった。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。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、投与部位を含む他の試料からは検出されなかった。（参照 1）[FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Cattle]

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
(検体数)	(5)	(3)	(5)	(3)	(3)
腎臓	>10	2.0	1.1	0.9	0.6
肝臓	3.6	0.8	0.6	0.3	0.03 ^a
投与部位					
筋肉					
	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

n=3～5 検出限界：0.05 µg/g

a：3 頭のうち 1 頭で 0.10 µg/g 検出されたことから、3 頭の平均として 0.03 µg/g となっている。

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、残留試験が実施された。最終投与 10、20、30、40、50、60、70 及び 80 日後の組織におけるゲンタマイシンの残留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 2） [EMEA(2)-20]

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残留濃度 (µg/g)

試料	検出物質	最終投与後日数 (日)							
		10	20	30	40	50	60	70	80
腎臓	C _{1a}	20.758	2.121	2.689	1.315	1.261	<1.000	<1.000	<1.000
肝臓	C _{2a}	2.784	1.462	0.726	0.809	0.404	0.612	<0.200	0.208
筋肉	C ₂	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100
脂肪	C ₂	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100
投与部位	C ₂	0.100～0.200							<0.100

n=4 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

宮本専門委員修文

【事務局より】

① 参照 2 では、残留濃度の単位は「 $\mu\text{g/kg}$ 」で記載されていますが、他の試験の単位の記載を合わせるために、「 $\mu\text{g/g}$ 」で表しています。表 8 の数値は、参照 2 の原文の数値を 1,000 で除しただけの数値になっていますので、桁数が多くなっています。

② 投与部位の残留濃度は、参照資料 2 の原文は以下のように記載していますが、表 8 の投与部位の濃度は「0.100～0.200」という記載で適当かご検討お願いいたします。

The mean residue concentrations at the injection site samples were in the magnitude of 200 $\mu\text{g/kg}$ up to 70days after treatment.

【宮島専門委員コメント】

in the magnitude of 200 $\mu\text{g/kg}$ なので、検出限界と合わせて 0.100～0.200 としてよいと思います。

【宮本専門委員コメント】

文字通り解釈すれば 200 $\mu\text{g/g}$ 程度(レベル)で、200 $\mu\text{g/g}$ より小さいとは限らない。

⑤ 筋肉内及び経口投与試験

牛（品種及び性別不明、離乳期、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 時間後に追加の経口投与（4 mg/kg 体重）を行い、残留試験が実施された。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。宮本専門委員修文

その結果、腎臓中濃度は、最終投与 70 日後では $0.48 \pm 0.25 \mu\text{g/g}$ で、他の時点では 0.3 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。最終投与 100 日後において、試験期間中の健康状態が悪く体重増加量の低かった 1 例からは 0.47 $\mu\text{g/g}$ 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 1）[FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Cattle]

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 日後に腎臓、肝臓、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 $\mu\text{g/g}$ ）、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 $\mu\text{g/g}$ ）。両試験の他の組織からはゲンタマイシンは検出されなかった。（参照 1）[FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Cattle p.51]

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、残留試験が実施された。投与 6～94 時間後の乳汁、並びに投与 30 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度をバイオアッセイ（検出限界：乳汁

0.01 µg/mL、組織 0.04 µg/g (腎臓及び脂肪)～0.16 µg/g (肝臓)) により測定した。

乳汁中には、いずれの時点においてもゲンタマイシンは検出されず、投与 30 日後のどの組織試料からもゲンタマイシンは検出されなかった。(参照 1) 宮島専門委員修文 [FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Cattle p.51]

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、残留試験が実施された。乳汁は投与後 12 時間毎に 5 日間、組織 (腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪) は投与 7、15 及び 30 日後に採取し、RIA (検出限界: 乳汁及び組織共に 0.01 µg/mL 又は g) により測定した。

その結果、乳汁、筋肉、肝臓及び脂肪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、投与 15 日後に 0.017 µg/g が検出され、投与 30 日後には 3 頭中 1 頭から 0.010 µg/g 検出された。(参照 1) [FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Cattle p.51]

(2) 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、胃挿管により投与) し、残留試験が実施された。投与 1、7、14、21、28 及び 35 日後の血清及び組織中の残留濃度を RIA (検出限界: 血清 0.01 µg(力価)/mL、組織 0.05 µg(力価)/g) により測定した。

結果を表 9 に示した。

ゲンタマイシンは、腎臓及び小腸からのみ検出され、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 19、20) [承認申請添付資料⑥ 概要 7] [承認申請添付資料⑨]

表 9 豚におけるゲンタマイシン製剤単回経口投与後の血清及び組織中濃度 (µg(力価)/g 又は mL) 宮島専門委員修文

試料	投与後日数 (日)					
	1	7	14	21	28	35
血清	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
肝臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
腎臓	0.51	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小腸	≤0.05ND、 0.06(2) ^a	<0.05	<0.05	<0.05		

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

a: 検出限界未満が含まれている場合は、全例の数値を記載。()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、残留試験が実施された。投与1、3、6、11、14及び17日後に組織中の総放射活性から濃度を算出測定した。

宮本専門委員修文

結果を表10に示した。

ゲンタマイシンは腎臓中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/gのゲンタマイシンが検出された以外に組織中の残留はみられなかった。（参照1）[FNP41-7 Radiolabeled Residue Depletion Studies]

表10 豚における³H標識ゲンタマイシンを経口投与後の平均組織中濃度（µg/g）

宮島専門委員修文

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

n=3 検出限界：0.05 µg/g 1試料について5回測定の繰り返し

a：1頭の試料の数値

b：2頭の検出限界未満の試料は除外して算出した平均

c：（）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1）[FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Swine p.51]

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、残留試験が実施された。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（検出限界0.04～0.08 µg/g）により測定した。

ゲンタマイシンは筋肉及び脂肪からは検出されず、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。(参照 1) [FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Swine p.51]

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、残留試験が実施された。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、腎臓に有意な相当の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 1.078、1.028、0.291、0.394、0.151 及び 0.042 µg/g であった。(参照 2) [EMEA(2)-19] 宮本専門委員修文

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(実際の投与量は 3.7 mg/kg 体重)) し、残留試験が実施された。最終投与 13 及び 29 日後に筋肉、肝臓及び腎臓中ゲンタマイシン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: 筋肉 0.050 µg/g、肝臓 0.250 µg/g、腎臓 0.500 µg/g)。腎臓及び肝臓中ゲンタマイシン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)。 宮本専門委員修文

最終投与 13 日後、筋肉からゲンタマイシンは検出されなかった。肝臓においても、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 ~~(それぞれ 0.500 及び 0.250 µg/g)~~ 未満であった。腎臓では、バイオアッセイで定量限界 ~~(0.250 µg/g)~~ 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。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つた ~~されなかつた~~。(参照 2) 宮本・宮島専門委員修文 [EMEA(2)-19]

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) し、残留試験が実施された。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。 宮本専門委員修文

結果を表 11 に示した。(参照 1) [FNP41-7 Radiolabeled Residue Depletion Studies]

表 11 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 (µg eq/g) 宮島専門委員修文

試料	投与後日数 (日)			
	1	3	5	7
腎臓	0.18	0.06	<0.04 ^a	<0.04 ^b
肝臓	0.11	0.08	0.05	0.04
筋肉	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03

脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
----	-------	-------	-------	-------

n=3 定量限界：~~0.03 µg/g-mg/kg~~ 未満 1 試料について 5 回測定 of 繰り返し

a : <0.03 µg/g の 1 頭を含む平均値

b : 0.04 µg/g の 2 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 µg/g で、RIA では 0.160 µg/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 µg/g) 未満であったが、RIA では投与 3 及び 7 日後には 0.040 µg/g 及び 0.030 µg/g 未満であった。投与 1 日後について、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、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った。他の組織では比率の測定は実施されなかった。(参照 2) [EMEA(2)-18]

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、残留試験が実施された。最終投与 0 日後 (1 時間後) から 28 日後まで組織及び血清を、糞及び尿を最終投与 5 及び 11 日後に採材し、RIA (検出限界 : 血清 0.01 µg(力価)/mL、組織、糞及び尿 0.05 µg(力価)/g 又は mL) により測定した。

結果を表 12 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、脂肪の全試料も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残留がみられた。糞及び尿では、それぞれ最終投与 11 及び 5 日後には全例が検出限界未満となった。(参照 15、21) [承認申請時添付資料⑧] [承認申請添付資料⑤ 12-1]

表 12 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、組織及び糞尿中濃度 (µg(力価)/g 又は mL) 宮島専門委員修文

投与量 ^a	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	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/
	腎臓	0.46	0.25	0.15	0.15	0.11	0.08	<0.05、 0.06、 0.07	<0.05、 0.05(2)	<0.05	<0.05	/
	肝臓	<0.05	<0.05	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	筋肉	<0.05	<0.05	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	脂肪	<0.05	<0.05	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	腸	<0.05	<0.05(2)、 0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	/	/	/	/	/

	糞	9.00			0.21			<0.05				
	尿	0.09			<0.05			<0.05				
12.5	血清	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							
	腎臓	0.72	0.69	0.38	0.17	0.18	0.22	0.08	0.08	<0.05(2)、0.06	<0.05	<0.05
	肝臓	<0.05	<0.05									
	筋肉	<0.05	<0.05									
	脂肪	<0.05	<0.05									
	腸	<0.05	<0.05(2)、0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05					
	糞	15.33			0.27			<0.05				
31.25	尿	0.15			<0.05			<0.05				
	血清	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							
	腎臓	2.19	1.74	2.00	1.05	0.69	0.36	0.16	0.17	0.12	0.06	<0.05
	肝臓	<0.05	<0.05									
	筋肉	<0.05	<0.05									
	脂肪	<0.05	<0.05									
	腸	0.26	<0.05(2)、0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05					
	糞	47.5 9			0.74			<0.05				
	尿	0.90			<0.05			<0.05				

n=3 (最終投与 0 日後の糞及び尿のみ 6)

検出限界：血清 - 0.01 µg(力価)/mL、組織及び糞・尿 - 0.05 µg(力価)/g 又は mL

a : 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) に ³H 標識ゲンタマイシンを単回筋肉内投与 (5 mg/頭) し、残留試験が実施された。投与 14、28、35、42 又は 49 日後の組織中濃度を総放射活性の測定、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 13 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 14 に示した。宮本専門委員修文

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

宮島専門委員修文

1 試料について 5 回測定を繰り返す 定量限界 : 0.020 $\mu\text{g/g}$

試料	投与後日数（日）				
	14	28	35	42	49
バイオアッセイ	0.610	0.123	<0.080	<0.080	<0.080
RIA	0.672	0.200	0.071	0.046	0.020

バイオアッセイにおける定量限界：0.080 µg/g

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、残留試験が実施された。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、筋肉及び投与部位、並びに脂肪で定量限界（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、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2）[EMA(2)-19]

豚（品種、性別、及び齢不明、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、残留試験が実施された。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（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) により測定した。

結果を表 15 に示した。(参照 2) [EMEA(2)-19]

表 15 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
腎臓	C ₂	12.746	5.094	1.170	<1.000	<1.000	<1.000	<1.000
肝臓	C _{2a}	— ^a	1.142	0.685	0.394	0.288	<0.200	<0.200
投与部位	C _{2a}	0.204	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100
筋肉	C _{2a}	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100
脂肪	C ₂	<0.100	<0.100	0.160	<0.100	<0.100	<0.100	<0.100

n=4 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

(3) 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、残留試験が実施された。その結果、肝臓、皮膚/脂肪及び筋肉で観察された最高残留濃度は 4.0～4.4 μg/g の範囲であり、投与後 3 時間以内にみられた。投与 7 日後には、筋肉からは検出されなかったが、皮膚/脂肪及び肝臓でそれぞれ 0.1 及び 1.1 μg/g 検出された。(参照 1) [FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Poultry]

(4) 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、乳汁の残留試験が実施された。最終投与 24、38、46、60、68、82 及び 90 時間後の乳汁中濃度を RIA (検出限界 0.05 μg/g) により測定した。最終投与 46 時間後の 1 例で 0.07 μg/g が検出されたが、他の試料はすべて検出限界未満であった。(参照 1) [FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Cattle]

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、残留試験が実施された。最終投与 90 時間後までの乳汁及び可食組織中の残留をは、試験菌として *Staphylococcus epidermidis* を用いたバイオアッセイ (定量限界 0.050 μg/g) により測定した。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 2) [EMEA(2)-21] 宮本・荒川専門委員修文

【宮島専門委員コメント】

Staphylococcus epidermidis では? (EMEA 報告書の誤記ではないかと思います。専門の先生にご確認いただいて下さい。)

【事務局より】

次の②乳房内投与試験には、*S. epidermidis* と EMEA 報告書に記載されております。いずれも *S. epidermidis* を用いたと判断してよろしいでしょうか。

【荒川専門委員コメント】

誤記であり、*S. epidermidis* が適切です。

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、搾乳直後に投与) し、乳汁の残留試験が実施された。乳汁中濃度はバイオアッセイ (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 によって確認した。

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。乳汁中のゲンタマイシン濃度は最終投与 72 時間後で 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 1) [FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Cattle p.50]

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) 及びプロカインペニシリン G (100,000 IU/分房) を 3 回乳房内投与し、乳汁の残留試験が実施された。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 16 に示した。(参照 1) [FNP41-7 Other Residue Depletion Studies Cattle p.50]

表 16 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)

宮島専門委員修文

牛番号	最終投与後時間 (h)					
	12	24	36	48	60	72
1	2.30±0.21	0.25±0.02	<0.05	<u>ND</u> 不検出	<u>ND</u> 不検出	<u>ND</u> 不検出
2	2.63±0.96	0.25±0.08	0.06	<0.05	<u>ND</u> 不検出	<u>ND</u> 不検出
3	1.21±0.34	0.26±0.09	<0.05	<u>ND</u> 不検出	<u>ND</u> 不検出	<u>ND</u> 不検出
4	2.84±0.49	0.61±0.19	0.10	<0.05	<u>ND</u> 不検出	<u>ND</u> 不検出
5	1.63±1.08	0.16±0.08	<0.05	<0.05	<0.05	<u>ND</u> 不検出

n=5 検出限界 : 0.05 µg/mL

ND : 不検出 ← 検出限界未満

<0.05 : 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 (200 mg、右前分房に投与) し、乳汁の残留試験が実施された。投与 120 時間後まで乳汁を 12 時間毎に採取し、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くなった。(参照 1) [FNP41-7 Other Residue

Depletion Studies Cattle

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）及びペニシリンプロカイン（100,000 IU/分房）を 3 回乳房内投与し、乳汁の残留試験が実施された。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（検出限界 0.010 µg/g）によりゲンタマイシン濃度を測定した。

荒川専門委員修文

ゲンタマイシンの最高濃度は最終投与 12 時間後の 19.250 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 1.910、0.330、0.080、0.040、0.020 及び 0.010 µg/g となった。（参照 2） [EMEA(2)-21]

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）及びペニシリンプロカイン（100,000 IU/分房）を 3 回乳房内投与し、乳汁の残留試験が実施された。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（検出限界 0.040 µg/g）によりゲンタマイシン濃度を測定した。

荒川専門委員修文

ゲンタマイシンの最高濃度は最終投与 12 時間後の 2.500 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 2） [EMEA(2)-21]

【事務局より】

参照資料 2 では、検出限界の単位が「µg/kg」で表され、乳汁の残留濃度の単位が「µg/L」と「µg/kg」で表されていますが、本評価書案では単位を「µg/g」又は「µg/mL」に変更し、1,000 で除した数値としています。

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。（参照 2、5、10） [EMEA(2)-10] [FAS 34 2.2.5] [FAS 41 2.1.2]

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> 試験				
DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> WP2、WP100 荒川専門委員修文	不明*(±S9)	陰性	5 [FAS 34 2.2.5]
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	不明*(-S9)	陰性	5

(Rec-assay)	M45、H17			[FAS 34 2.2.5]
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	不明*(±S9)	陰性	5 [FAS 34 2.2.5]
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1536、TA1537、 TA1538	不明*(-S9)	陰性	5 [FAS 34 2.2.5]
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> WP2 荒川専門委員修文	不明*(±S9)	陰性	5 [FAS 34 2.2.5]
	<i>E. coli</i> CM891	不明*(-S9)	陰性	5 [FAS 34 2.2.5]
遺伝子突然変異試験	<i>E. coli</i> CM891	*(-S9)	陽性 ^a	5 [FAS 34 2.2.5]
	<i>E. coli</i> WP2	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 ^b	5 [FAS 34 2.2.5]
	CHO細胞 (HPRT座位)	128、320、800、2,000、 5,000 µg/mL* (±S9)	陰性	10 [FAS 41 2.1.2]
有糸分裂交差乗換え試験 山田専門委員修文	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D5	不明(-S9)	陰性	5 [FAS 34 2.2.5]
遺伝子変換試験	<i>S. cerevisiae</i> D4	不明*(-S9)	陰性	5 [FAS 34 2.2.5]
遺伝子突然変異試験 (petite induction)	<i>S. cerevisiae</i> D4	不明*(-S9)	陽性 ^c	5 [FAS 34 2.2.5]
SOS 試験	<i>E. coli</i> PQ37	不明*(±S9)	陰性	5 [FAS 34 2.2.5]
DNA 付加体検出試験 (DNA-cell binding)	<i>E. coli</i> Q13	不明(±S9)	陽性 ^d	5 [FAS 34 2.2.5]
染色体異常試験	マウス L細胞	500 µg/mL × 4d + 100 µg/mL × 8d、500 µg/mL × 4d + 100 µg/mL × 20d (-S9)	陽性 ^e	5 [FAS 34 2.2.5]

	CHO-K1 細胞	800 、 2,000 、 5,000 μg/mL* (±S9)	陰性	10 [FAS 41 2.1.2]
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 ^f	5 [FAS 34 2.2.5]
<i>in vivo</i> 試験				
小核試験	CD-1 マウス骨髓細胞	20、40、80 mg/kg 体重* 静脈内投与	陰性	10 [FAS 41 2.1.2]

*：適切な陽性対照が用いられた。

a：細胞毒性濃度（0.25 μg/mL）で陽性

b：細胞毒性濃度(0.49 μg/mL)で陽性

c：500 μg/mL の添加量、pH4.4 で陽性。pH7.2 で陰性

d：20 μg/mL の添加量で陽性であるが、試験のバリデーションが不明

e：500 μg/mL 添加で 4 日間及び 100 μg/mL 添加で 20 日間培養の結果、有糸分裂を阻害

f：75~250 μg/mL 添加で 2 倍未満

DNA 修復試験、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験等様々な遺伝毒性試験が実施され、その大部分で陰性結果が得られたが、*in vitro* の *Escherichia coli* 又は *Saccharomyces-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では陽性であった。しかしながら、これらの結果試験は、細胞毒性がみられる濃度での実施陽性結果であったり、試験のバリデーションが不明であったり、陽性対照を欠くなど不適切な試験であることから、信頼性に欠けるこれらの試験結果から、ゲンタマイシンが遺伝毒性を有すると判断することはできないと考えられた。[荒川・山田専門委員]

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及び *in vivo* のマウス骨髓細胞を用いた小核試験は、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た試験であり、その試験結果は、信頼できると考えられた。これらの 3 試験の結果はいずれも陰性であり、上述の試験の陽性結果を確認することはできなかった。

以上のことから、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いと考えられた。[山田専門委員修文]

【下位専門委員コメント】

山田先生のコメントに agree します。ただ、表 17 について 2 点コメントします。

(1) (-S9)や(±S9)の位置ですが、セフチオフルでは濃度の前に記載していました。表記について統一した方がいいかと思います。

(2) 用量が不明とありますが、評価書としてはかんばしくないのではと思います。FAS34 2.2.5 の Table 2 にある文献をすべてフォローすれば用量がわかるものがあるのではないかと思います。後日、確認するようには思います。

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、深い腹式呼吸を呈し、間代性痙攣を起こし、呼吸麻痺の後死亡する例が多くみられた。~~徴候~~症状の発現及び死亡は、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。どの投与経路においても、投与 24 時間後には~~症状~~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 22) [承認申請時添付資料② 概要 4] 今井

専門委員修文
イヌでは、振戦、流涎及び食欲不振を呈した。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 5) [FAS 34 2.2.1]

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	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	>5,000	22 [承認申請添付資料② 概要 4]
	静脈内	雄	40	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	51～57	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	37～40	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	75～91	22 [承認申請添付資料② 概要 4]
	筋肉内	雄	213	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	223～233	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	250～335	22 [承認申請添付資料② 概要 4]
	腹腔内	雄	232	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	279～305	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	245～370	22 [承認申請添付資料② 概要 4]
ラット	皮下	雄	228	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	292～312	5 [FAS 34 2.2.1]
	経口	雄	8,000～10,000	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	>5,000	22 [承認申請添付資料② 概要 4]
	静脈内	雄	67	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	96～102	22 [承認申請添付資料② 概要 4]
	筋肉内	雄	384	5 [FAS 34 2.2.1]
		雄	371	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	489～511	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	570～580	22 [承認申請添付資料② 概要 4]

	腹腔内	雄	674	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	478～559	5 [FAS 34 2.2.1]
		雌雄	660～1,450	22 [承認申請添付資料② 概要 4]
	皮下	雌雄	817～893	5 [FAS 34 2.2.1]
ラット新生児	筋肉内	雌雄	500	5 [FAS 34 2.2.1]
	腹腔内	雌雄	508	5 [FAS 34 2.2.1]
モルモット	筋肉内	雌雄	320	5 [FAS 34 2.2.1]
イヌ	筋肉内	雌雄	300～400	5 [FAS 34 2.2.1]

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）＜参考データ＞³

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、亜急性毒性試験が実施された。最終投与 48 時間後に血液、腎臓及び肝臓について調べた。

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僅かな空胞化がみられた。（参照 5）[FAS 34 2.2.2.1] 今井専門委員修文

【今井専門委員コメント】

(10) 21 又は 90 日間亜急性毒性試験（ウサギ・経皮）の記載に合せると「軽度」になります。以前の評価書で slight/moderate をどのように訳していたか分かりますが、日本語的に moderate は中等度でも良いかも知れません。

【事務局より】

これまで「slight」は軽度、「moderate」は「中等度」と訳していたようですので、今回は「中等度」との訳にいたします。また、(10) 21 又は 90 日間亜急性毒性試験（ウサギ・経皮）においても、同様に修正いたします。

(2) 14 日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞⁴

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、亜急性毒性試験が実施された。

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、~~総計~~7 例が死亡又は瀕死状態のため安楽死処置された。

投与の結果、腎機能に投与の影響の徴候がみられた。血清中 Cre 及び BUN が上昇

³ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

⁴ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

した（用量不明）。50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では、尿中に糖及び潜血が存在した。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、全投与群で、腎皮質の蒼白化が用量相関的な頻度と重篤度で観察された。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 5）[FAS 34 2.2.2.1]

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、亜急性毒性試験が実施された。

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・生化学・尿検査は行われなかった。試験終了時には全投与群の腎重量が増加した。腎盂の拡張が被験物質の全投与群で観察されたが、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、蒼白な腎皮質及び暗赤色の腎髄質が顕著であった。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全投与群でみられ、投与に関連した影響と考えられた。（参照 5）[FAS 34 2.2.2.1] 今井専門委員修文

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、亜急性毒性試験が実施された。

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、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、腫脹、上皮細胞の腫脹、顆粒粒状化（顆粒変性）、円柱、刷子縁の消失及び、上皮の脂肪滴、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 5）[FAS 34 2.2.2.1] 吉田専門委員修文

【吉田専門委員コメント】

「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」という意味だと思います。

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、亜急性毒性試験が実施された。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）には雌雄各 10 匹を安楽死処置した。

投与に関連した死亡はみられなかった。臨床的には、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、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。腎皮質の蒼白化が全投与群で観察され、ゲンタマイシンの投与量の増加と共に顕著であった。ゲンタマイシン投与群では、腎皮質におけるリンパ球浸潤は、~~最初~~50 mg/kg 体重/日投与群で 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 5) [FAS 34 2.2.2.1] 吉田専門委

員修文

(3) 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 50,000 ppm) し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、死亡例はみられなかった。50,000 ppm 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に、投与の影響はみられなかった。

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

吉田専門委員修文

臓器重量では、50,000 ppm 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、2,000 ppm 投与群の雄 4 例に、10,000 ppm 投与群の雄 11 例及び雌 1 例に、50,000 ppm 投与群では雌雄全例にみられた。~~腸粘膜の変性は、~~盲腸における粘膜上皮過形成が著しく、2,000 ppm 以上投与群において雌雄共に用量依存的に増加したが、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。今井専門委員修文

著者は、本試験における NOEL は、雄で 400 ppm (25.45 mg(力価)/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (137.56 mg(力価)/kg 体重/日) と考えた。(参照 22) [承認申請添付資料 ② 概要 5-1]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、2,000 ppm 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 は 400 ppm (雄：25.45 mg(力価)/kg 体重/日、雌：24.5 mg(力価)/kg 体重/日)と判断した。今井専門委員修文

【吉田専門委員コメント】

(潜血反応について) 偽陽性は不適切だと思いますが、陽性反応が軽微 (±) だったという意味かもしれません。

(盲腸の粘膜上皮過形成について) 盲腸の粘膜上皮過形成はいわゆる盲腸所見の範疇からはずれた所見だと思います。抗菌物質投与→腸内細菌叢の変化→腸内浸透圧亢進→

腸内水分増加→盲腸膨満→軟便、下痢（下痢は毒性だといわれた場合もありました）、までだと思います。場合によっては脱水により血液濃縮や電解質の異常を伴います。

（修文案）

~~雌雄共に用量依存的に増加したが、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。~~

【今井専門委員コメント】

（盲腸の粘膜上皮過形成について）過去の肥料・飼料等専門調査会や他の専門調査会におきましても、軟便あるいは重篤でないと判断される下痢については事務局案のような文章を適用しておりました。しかし、”粘膜上皮の過形成（増殖性病変です）が著しい”となると事情が違ってきます。健康影響評価の項におきましても、ゲンタマイシンが経口投与では殆ど吸収されないことから毒性学的 ADI を考慮しない案も提示されています。しかし、吸収されなくても腸管に対して直接的に増殖性病変を誘発すると、ADI の設定に影響してくる可能性があります。

報告書によりますと最低用量群ではみられない変化のようです。NOAEL の設定ができることとなりますので、この薬剤の経口投与時の安全性の評価は可能になります。

（修文案）

2,000 ppm 以上投与群において雌雄共に用量依存的に増加したが、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化である可能性が考えられたり、~~げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。~~

（4）4 週間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞⁵

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、亜急性毒性試験が実施された。

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 及び 200 mg/kg 体重/日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 5）[FAS 34 2.2.2.1]

【事務局より】

⁵ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

参照 5 には NOEL が記載されていますが、本試験は経口投与による試験であり、参考データとしていることから、本評価書案に NOEL は記載しませんでした。

同様に、ラットを用いた 52 週間慢性毒性試験（筋肉内投与）においても本評価書案に NOEL は記載しませんでした。

【吉田専門委員コメント】

了解しました。

(5) 14、21 又は 28 日間亜急性毒性試験（ラット・皮下）＜参考データ＞⁶

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、亜急性毒性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群で投与 2 週に全例が死亡した。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を呈した。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、尿糖尿及び内因性 Cre-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。血液学的検査のパラメータについては評価されなかった。吉

田専門委員修文

剖検では、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 5）[FAS 34 2.2.2.1]

【吉田専門委員コメント】

「糖尿」は「尿糖」で統一してはどうでしょうか。

(6) 30 日間亜急性毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞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、亜急性毒性試験が実施された。各群雌雄各 5 匹には 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、残りは投与開始 12 日に安楽死処置した。

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、

⁶ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

⁷ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

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腫大がみられた。腎皮質尿細管の変性、尿細管の拡張、タンパク質の円柱及び間質における円形細胞の浸潤が全投与群でみられた。156 mg/kg 体重/日投与群では、尿細管の壊死、肝細胞の空胞化及び骨髄の低形成~~不全~~も観察された。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 5) [FAS 34 2.2.2.1] 今井・吉田専門委員修文

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、亜急性毒性試験が実施された。

160 mg/kg 体重/日投与群で 7 例が死亡した。体重は、80 mg/kg 体重/日以上投与群で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。血液学的検査に著変はみられなかった。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 22) [承認申請時添付資料② 概要 5-2]

(7) 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、亜急性毒性試験が実施された。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。

いずれの投与群においても、明らかな毒性徴候はみられなかった。眼科学的検査、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、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、投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOEL は 19 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.1]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、116 mg/kg 体重/日投与群で軟便及び尿中ケトン体がみられたことから、本試験における NOAEL は 19 mg/kg 体重/日と判断した。

(8) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考データ>⁸

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、亜急性毒性試験が実施された。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 例に消瘦及び自発運動の失調がみられ、投与開始 15 日後に安楽死処置された。この動物では、

⁸ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

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起因す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、好塩性変化基球の増加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/日投与群でのみ報告された。両投与群では投与部位の出血もみられた。(参照 5) [FAS 34

2.2.2.1] 吉田専門委員修文

(9) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考データ>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、亜急性毒性試験が実施された。

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/日投与群の一部に腎臓の石灰沈着がみられたのみで、他の臓器に変化はみられなかった。(参照 22) [承認申請時添付資料② 概要 5-4]

(10) 21 又は 90 日間亜急性毒性試験 (ウサギ・経皮) <参考データ>¹⁰

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、亜急性毒性試験が実施された。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 (特定されていない) 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の影響はみられなかった。投与部位の紅斑及び浮腫が一方の試験では軽度僅かに、もう一方の試験では中等度軽度にみられた。これらの影響は、使用した溶媒に関連した影響であると考えられた。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.2]

(11) 14 日間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>¹¹

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 2 匹/群) にゲンタマイシン又はゲンタマイシン 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、亜急性毒性試験が実施された。

⁹ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

¹⁰ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

¹¹ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

死亡例も臨床的な毒性徴候もなく、体重及び眼科学的検査のパラメータにも影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、どちらの被験物質でも 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。投与群、特に 45 mg/kg 体重/日投与群で尿中の潜血及び Alb が増加した。この群の 1 例は尿糖尿を呈した。[吉田専門委員修文]

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、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 及び 45 mg/kg 体重/日投与群並びにゲンタマイシン 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 5) [FAS 34 2.2.2.3]

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、水に溶解）、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、水媒体(aqueous vehicle)により投与）し、亜急性毒性試験が実施された。

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 14 日に安楽死処置された。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。[吉田専門委員修文]

剖検では、腎及び肝重量はどちらの被験物質のいずれの投与量でも影響はみられなかった。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・合体の増加が、全投与群でみられた。近位尿細管の壊死及び過度の脂肪沈着がゲンタマイシンの 45 mg/kg 体重/日投与群でみられた。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.3] [今井専門委員修文]

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、亜急性毒性試験が実施された。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。

死亡例及び臨床上的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は正常値の範囲内であった。腎臓及び肝臓の臓器重量又は病理組織学的検査に投与の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 5) [FAS 34 2.2.2.3]

1 (12) 3週間亜急性毒性試験（イヌ・筋肉内）＜参考データ＞¹²

2 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
3 （0、15、30又は60 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解）し、亜急性毒性試験が実施
4 された。

5 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
6 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
7 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
8 を示したため、投与開始9～12日に安楽死処置された。体重では、30 mg/kg 体重/日
9 投与群で、投与開始2週に僅かな減少が観察された。眼科学的な所見に変化はみられ
10 なかった。

11 血液学的検査のパラメータは正常値の範囲内であった。血液生化学的検査では、30
12 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
13 ALT が増加し、30 mg/kg 体重/日投与群で血清 Na、Cl が減少した。尿検査では、30
14 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
15 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
16 加した。吉田専門委員修文

17 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
18 られた。30 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓のうっ血が観察された。60 mg/kg 体重/
19 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5）[FAS 34 2.2.2.3]

21 (13) 30日間亜急性毒性試験（イヌ・筋肉内）＜参考データ＞¹³

22 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
23 又は20 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

24 20 mg/kg 体重/日投与群の1例が死亡した。

25 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変はみられず、血液
26 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
27 投与群でタンパク陽性を示した。20 mg/kg 体重/日投与群の死亡例のみに BSP 試験に
28 おける排泄遅延及び PSP 試験の異常がみられた。

29 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、
30 死亡例では胃粘膜の脱落壊死がみられた。（参照22）[承認申請時添付資料② 概要5-3]

32 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、
33 63又は100 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

34 投与期間は30日間を予定していたが、投与18日以内に投与群の全例が死亡した。
35 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、心拍数及び呼
36 吸数の減少、並びに体重及び摂餌量の減少がみられた。

37 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

¹² 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

¹³ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

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。これらの所見は両投与群で観察された。投与部位における炎症及び筋線維変性も両投与群で観察され、その程度には用量相関性がみられた。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.3]

(14) 7 週間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>¹⁴

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、亜急性毒性試験が実施された。

観察された所見は、本質的に両比率の投与で同様であった。食欲不振、運動失調、虚弱、嘔吐及び痙攣といった症状がみられたが、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 週に死亡又は安楽死処置された。

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。腎皮質の蒼白化は被験物質の全投与群で観察された。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、筋肉の損傷が対照群を含む全群でみられた。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.3] 吉田

専門委員修文

(15) 12 週間亜急性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>¹⁵

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、亜急性毒性試験が実施された。今井専門委員修文

投与に起因す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、体重減少が全群にみられ、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は正常値の範囲内であった。血清 ALT、AST 及び CPK は両投与群で僅かに上昇した。25 mg/kg 体重/日投与群で、尿比重は低下し、尿量は増加した。尿糖及び潜血が、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。吉田専門委員修文

剖検及び病理組織学的検査では、腎及び肝重量の増加、腎皮質の蒼白化及び近位尿細管の壊死が全投与群にみられた。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.3]

¹⁴ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

¹⁵ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

1 (16) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ・経口)

2 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
3 (0、2、10 又は 60 mg/kg 体重/日、カプセル投与) し、亜急性毒性試験が実施された。
4 最高用量は、投与開始 2 か月後に 120 mg/kg 体重/日に増量した。

5 投与群で、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、
6 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
7 群の 2 頭に間質性腎炎が観察されたのみであった。

8 本試験における NOEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.3]
9 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、60 mg/kg 体重/日投与群において間質
10 性腎炎がみられたことから、本試験における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と判断した。
11

【事務局より】

60 mg/kg 体重/日投与群において、8 頭中 2 頭だけに間質性腎炎がみられています。
この間質性腎炎を毒性所見と捉え、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日とすることによろしい
でしょうか。それとも毒性所見と捉えなくてもよいのでしょうか？

【吉田専門委員コメント】

毒性とすることによいと思います。12 か月間試験でも増加しています。

【今井専門委員コメント】

他の投与経路による試験の用量や吸収率を考慮し、また、12 週間筋肉内投与試験でみ
られている尿細管の壊死がほぼ同じ投与期間の 14 週間経口投与試験ではみられないこ
とから、毒性所見と捉えなくても良いと考えます。

12 (17) 3 週間亜急性毒性試験 (サル・皮下) <参考データ>¹⁶

13 サル (リスザル、性別及び齢不明、4 匹/群) にゲンタマイシンを 3 週間皮下投与 (0、
14 25、50 又は 75 mg/kg 体重/日、生理食塩液に溶解) し、亜急性毒性試験が実施された。

15 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被験動物は瀕死
16 状態になったため、安楽死処置をした。平均生存期間は 25、50 及び 75 mg/kg 体重/
17 日投与群でそれぞれ 15.3、10.3 及び 7.5 日であった。

18 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
19 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
20 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って増強
21 された。しかし、用量相関性については明確ではなかった。

22 聴覚反射試験は、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
23 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
24 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
25 mg/kg 体重/日投与群の生存動物 1 例を除き、全被験動物で血清 Cre 及び BUN が上昇
26

¹⁶ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

した。また、投与群の動物のほとんどが重度の篤な腎尿細管壊死を呈したと報告されている。個別の動物のデータは提出されていない。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.4] 今井・吉田専門委員修文

(18) 3 週間亜急性毒性試験 (サル・筋肉内) <参考データ>¹⁷

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、亜急性毒性試験が実施された。

臨床的な毒性徴候は 30 mg/kg 体重/日投与群に限定的にみられた。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 21 日に瀕死状態となったため安楽死処置された。

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の K、Na、Cl 及び Ca ~~イオン~~の低下がみられた。血清 Cre 及び BUN は両投与群で上昇した。尿検査では、30 mg/kg 体重/日投与群でタンパク尿、尿糖尿がみられ、その他並びに尿円柱及び上皮細胞の増加が明らかとなった。今井・吉田専門

委員修文

剖検では、腎重量が増加し、黄灰白色を呈した。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。両投与群でみられた腎臓病変は投与に起因す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の両方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 5) [FAS 34 2.2.2.4] 吉田専門委員修文

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) <参考データ>¹⁸

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、慢性毒性試験が実施された。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は正常値の範囲内で

¹⁷ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

¹⁸ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

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、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/日投与群においてのみ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。投与部位反応は、全投与群でみられ、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 5) [FAS 34 2.2.2.1]

(2) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ・筋肉内) <参考データ>¹⁹

イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 4 匹/投与群、雌雄各 2 頭/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、慢性毒性試験が実施された。各群雌雄各 1 頭を投与 6 か月後に中間検査に供した。

投与した脚に限局性の疼痛及び一過性の跛行が全群にみられた。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。嘔吐及び多量の流涎が 8 mg/kg 体重/日投与群の 1 例において投与 23 及び 24 週にみられた。この動物では、投与期間の最終 8 週間にかなり体重が減少し、BUN の僅かな増加、尿糖尿、尿比重の低下及び尿量の増加がみられた。吉田専門委員修文

体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、他の動物はすべ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。投与部位の炎症性変化、出血及び線維化が全群にみられ、被験物質投与群においてより重篤であった。(参照 5) [FAS 34 2.2.2.3]

(3) 既知の発がん性物質との構造的な類似性について

発がん性試験は実施されていない。

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の可能性と関連があると考えられる構造的特徴を参考に検討した。

2 文献に、それらの structural alerts がまとめられている。一つは、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)。もう片方は、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 structural alerts (主に遺伝毒性発

¹⁹ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

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 structural alerts 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だけである。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他の structural alerts 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、structural alerts 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からといって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。(参照 10) [FAS 41 2.2]

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験 (ラット・筋肉内) <参考データ> ²⁰

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、~~生殖毒性試験が実施された~~。雄では、交配 70 日前から交配 7 日前まで投与した。雌では、5 mg/kg 体重/日投与群は、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、妊娠確認後非妊娠時 (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。 [桑形・小林]

【専門委員修文】

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 ~~20 mg/kg 体重/日投与群~~ 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。雌には明らかな影響はみられなかった。 [桑形専門委員修文]

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。新生児期の分娩後早期に ~~の~~ 児動物の死亡が両投与群で増加したが、母動物の育児放棄及び哺乳不良の失敗が原因であり、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、投与に起因する妊娠率、同腹児数及び胎児体重、胎児死亡率又は胎児異常は報告されなかった。(参照 5) [桑形・小林専門委員修文] [FAS 34 2.2.3.1]

【桑形専門委員コメント】

²⁰ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

Early neonatal mortality と記載がありますので、新生児期という用語に変更しました。

(2) 発生毒性試験（マウス・経口）＜参考データ＞²¹

マウス（系統不明、雌 20 匹数/群）にゲンタマイシンの経口投与（0、65 又は 1,000 mg/kg 体重/日）による、~~発生毒性試験が実施された~~。投与は妊娠 7～12 日 に実施した。小林専門委員修文

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~~減~~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 22） [承認申請時添付資料② 概要 6-1] 小林専門委員修文

【事務局より】

現在提出されている資料から記載できる内容は、上述した内容しかありません。試験内容が乏しいことから、参考データとしたほうがよいのかご検討お願いいたします。

【桑形専門委員コメント】

各群匹数、投与量、投与時期、投与方法が明確ですが、内臓検査を実施していないことから、参考データでよいと考えます。

(3) 発生毒性試験（マウス・皮下）＜参考データ＞²²

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、~~発生毒性試験が実施された~~。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~~安楽死処置~~し、母体及び胎児について調べた。桑形・小林専門委員修文

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る。

児動物では、生後 35 日において、開眼眼の発達及び外耳道の開通の時期の開裂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、死亡率が 10 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。投与に起因する胎児の異常の増加はなかった。（参照 5） 桑形・小林専門委員修文 [FAS 34 2.2.4.1]

マウス（系統不明、雌 20 匹数/群）にゲンタマイシンを皮下投与（0、10 又は 80 mg/kg 体重）し、~~発生毒性試験が実施された~~。投与は妊娠 7～12 日 に実施した。

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~~減~~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 22） [承認申請時添付資料② 概要 6-1] 小林専門委員修文

²¹ 内臓検査を実施していないことから、参考データとした。桑形専門委員修文

²² 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

1
2 (4) 発生毒性試験（ラット・経口）＜参考データ＞²³

3 ラット（系統不明、雌 20 匹数/群）にゲンタマイシンを経口投与（0、65 又は 1,000
4 mg/kg 体重/日）し、~~発生毒性試験が実施された~~。投与は妊娠 9～14 日 に実施した。

5 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~~母動物の育~~
6 ~~成率及び体重増加~~、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
7 はみられなかった。（参照 22）桑形・小林専門委員修文 [承認申請時添付資料② 概要 6-1]

8
9 【事務局より】

現在提出されている資料から記載できる内容は、上述した内容しかありません。試験
内容が乏しいことから、参考データとしたほうがよいのかご検討お願いいたします。

10 【桑形専門委員コメント】

各群匹数、投与量、投与時期、投与方法が明確ですが、内臓検査を実施していないこ
とから、参考データでよいと考えます。

11
12 (5) 生殖~~発生~~毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞²⁴

13 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
14 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、発生毒性
15 試験が実施された。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
16 物を再び交配させ、同様の試験を実施した。小林専門委員修文

17 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
18 投与群で体重増加抑制がみられた。

19 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
20 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
21 物を生後 21 日に調べたところ、投与に起因する異常は報告されなかった。（参照 5）
[FAS 34 2.2.4.2]

22 【桑形専門委員コメント】

出産させた試験はこれまで生殖毒性試験と項目名を催奇形性試験（発生毒性試験）と
分けていたように思います。もし、そうであれば、胎児で評価をしている試験は発生毒
性、出生児を評価した試験は生殖毒性試験に修正してください。

23 【桑形専門委員コメント】

以下の試験は、投与量が異なることから別試験として、項目を立ててください。（参
考データ）

²³ 内臓検査を実施していないことから、参考データとした。桑形専門委員修文

²⁴ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

1 (6) 生殖毒性試験（ラット・筋肉内）＜参考データ＞²⁵

2 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
3 投与（0 又は 75 mg/kg 体重/日、~~生理食塩液に溶解~~）し、~~発生毒性試験が実施された。~~

4 ~~被験動物は自然分娩させた。~~ 桑形・小林専門委員修文

5 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た。
6 出生時体重が最も低値を示した~~軽かった~~児動物では、出生時並びに生後 14 及び 21 日
7 における腎重量並びに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より
8 ~~重かった~~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
9 21 日にはネフロン数が減少していた。近位尿細管上皮のでは壊死は認められなかった
10 ~~報告されていないが~~刷子縁の消失をともなった近位尿細管上皮細胞の空胞化が増加し、
11 また刷子縁微絨毛の消失及び尿細管内腔には残屑がみられた。投与群の児動物全例の
12 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~~が軽~~
13 ~~い~~動物でより高かった。（参照 5） 桑形専門委員修文 [FAS 34 2.2.4.2]

14
15 (7-6) 発生毒性試験（ラット・皮下）＜参考データ＞²⁶

16 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、
17 10 又は 80 mg/kg 体重）し、~~発生毒性試験が実施された。~~ 小林専門委員修文

18 その結果、母動物の体重増加、胎児の外形異常、胎児動物の生育減率及び体重増加、
19 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。

20 （参照 22） 桑形・小林専門委員修文 [承認申請添付資料② 概要 6-1]

21
22 (8-7) 発生毒性試験（モルモット・筋肉内）＜参考データ＞²⁷

23 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
24 与（0 又は 4 mg/kg 体重/日、~~生理食塩液に溶解~~）し、~~発生毒性試験が実施された。~~母

25 動物は自然分娩させた。 小林専門委員修文

26 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
27 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
28 と差は高くなかった。Na、K、Mg 及び Ca の排泄、尿流量、糸球体ろ過量及び糸球
29 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
30 volume）は、生後 3 及び 10 日では低値であったが、生後 20 日では差はそうではな
31 かった。ゲンタマイシンは、児動物の腎髓質よりも皮質において髓質より高濃度に存在
32 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 5） 桑形専門委

33 員修文 [FAS 34 2.2.4.3]

34
35 (9-8) 発生毒性試験（ウサギ・筋肉内）＜参考データ＞²⁸

36 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、

²⁵ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

²⁶ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

²⁷ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

²⁸ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

0.8 又は 4 mg/kg 体重/日、~~生理食塩液に溶解~~ し、~~発生毒性試験が実施された~~。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、児動物については生後 21 日に安楽死処置し調べた。小林専門委員修文

母動物は試験期間中、良好な健康状態であった。胎児死亡、同腹児数及び胎児体重、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起因する影響はみられなかった。(参照 5) [FAS 34 2.2.4.4]

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) <参考データ>²⁹

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。

イヌリンクリアランスで測定した糸球体濾過量は、全投与群において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尿が誘発されたが、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 5) [FAS 34 2.2.6.1]

② 7 日間皮下投与試験 (ラット) <参考データ>³⁰

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 5) [FAS 34 2.2.6.1]

③ 14 日間皮下投与試験 (ラット) <参考データ>³¹

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 日にタンパク尿がみられ、血清 Cre 及び BUN が増加した。

²⁹ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

³⁰ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

³¹ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

試験終了時における腎臓の病理組織学的検査で、全投与群に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、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 5）[FAS 34 2.2.6.1]

④ 14 日間腹腔内投与試験（ラット）＜参考データ＞³²

ラット（SD 系、性別、年齢及び匹数不明）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 日に腎臓を調べた。

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、投与開始 4 日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 日に、尿細管内腔に細胞の突起及び/又は核が観察され、いくつかの細胞では刷子縁が消失した。投与開始 14 日では、明らかな巣状壊死がみられた。（参照 5）[FAS 34 2.2.6.1]

⑤ 11 日間腹腔内投与試験（イヌ）＜参考データ＞³³

イヌ（ビーグル種、雄、年齢及び匹数不明）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、~~Cre~~クレアチニークリアランス及び尿浸透圧が低下した。加えて、尿中の 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病変は、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の範囲にわたった。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ようであった。（参照 5）[FAS 34

2.2.6.2] 吉田専門委員修文

（2）聴覚毒性試験＜参考データ＞³⁴

サル（カニクイザル、年齢不明、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 日に 1 例、投与開始 22 日に 2 例）が死亡した。これらの動物では、死亡前には高頻度に耳介反射が少し減少したが、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、両投与群で空胞形成がみられ、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）管では、蝸牛有毛細胞の消失が 50 mg/kg 体重/日投与群でみられたが、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 5）[FAS 34

2.2.7.1] 荒川専門委員修文

³² 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

³³ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

³⁴ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

【荒川専門委員コメント】

コルチ器はコルチ器官とも書かれることが多いです。コルチ器管と書くこともありますが、その頻度は低いようです。

「管」を削除されるのが良いと思います。

(3) 神経毒性試験<参考データ>³⁵

ラット (SD 系、性別、年齢及び匹数不明)、ネコ (品種、性別、年齢及び匹数不明) 及びイヌ (ビーグル種、性別、年齢及び匹数不明) に表 19 のとおりゲンタマイシンを非経口投与し、神経毒性試験が実施された。

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 5) [FAS 34 2.2.8]

表 19 ラット、ネコ及びイヌを用いた神経毒性試験の方法

動物種	投与経路	投与期 (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) において、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について評価された。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³⁶は 8 名 (15%) に、聴覚毒性³⁷は 3 名 (6%) に発現した。前庭の毒性³⁸は、33 名中 3 名 (9%) で誘発された。同一の被験者に聴覚と前庭両方に対する影響がみられることはなかった。(参照 5) [FAS 34 2.3]

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ホオリパーゼ A1 の活性の軽度から重度の低下を伴うリソゾーム数の増加が明らかにな

³⁵ 投与方法が経口投与ではなかったことから、参考データとした。

³⁶ 血清中 Cre が 50%上昇した状態を腎毒性有りと定義

³⁷ 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

³⁸ 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

1 った。(参照 5) [FAS 34 2.3]

2
3 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
4 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
5 確には解明されていない。(参照 2) [EMEA(2)-12]

6 7 (2) 耳毒性に関する知見

8 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
9 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%)
10 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
11 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
12 臓の完全欠損との明らかな関連はみられなかった。(参照 5) [FAS 34 2.3]

13
14 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
15 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
16 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 5)
17 [FAS 34 2.3]

18
19 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
20 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
21 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きたし、聴覚毒性の主要
22 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
23 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
24 性の発現を抑制できるだろう。(参照 2) [EMEA(2)-12]

25 26 (3) 副作用に関する知見

27 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
28 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)、
29 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、
30 腎毒性の可能性の高い患者が 1965~1966 年では 285 名の患者中 22 名 (7.7%)、1967
31 ~1969 年では 1,450 名中 70 名 (4.8%) 及び 1970~1973 年では 1,635 名中 48 名 (2.9%)
32 であった。耳毒性の可能性の高い患者は 1963~1966 年では 565 名の患者中 16 名
33 (2.8%)、1967~1969 年では 1,450 名中 27 名 (1.8%) 及び 1970~1973 年では 1,635
34 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
35 は通常、腎機能の低下に関連して発現した。(参照 5) [FAS 34 2.3]

36
37 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
38 Drug Surveillance Program) により 1975 年 6 月から 1982 年 6 月まで 15,438 名の
39 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
40 3 名 (0.5%) に皮膚反応がみられた。(参照 5) [FAS 34 2.3]

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 2) [EMEA(2)-12]

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最少発育阻止濃度 (MIC) ①

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」(平成 25 年 10 月～平成 26 年 3 月実施)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 5×10^5 CFU/spot における MIC が調べられている。

石原専門委員修文

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 23) [平成 25 年度調査事業]

本調査の結果から、MIC_{calc}³⁹は 3.077 µg/mL (0.003 mg/mL) と算出された。

表 20 ゲンタマイシンのヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC₅₀ 石原専門委員修文

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	≤0.06～32
<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

【石原専門委員コメント】

本表では、sp.(単数形) と記載され、(2)の文章では、spp.(複数形) が使用されている。[平成 25 年度調査事業]の菌株が各属 1 菌種でないのであれば、spp.に統一して良いのではないかと。

(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 ~~*Coliforms*~~、*Proteus* spp.、*Bacteroides* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Bifidobacterium* spp.、

³⁹ 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%信頼限界の下限值

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。石原専門委員修文

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℃で 48 時間培養）した。対照菌株種として、*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。対照菌株種として、*E. coli* (ATCC 25922)、*Enterococcus faecalis* (ATCC 29212)及び *Proteus mirabilis* (ATCC 14273)を用いた。石原専門委員修文

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 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 10）[FAS 41 2.1.1] 荒川専門委員修文

EMEA 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 2）[EMEA(2)]

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 石原専門委員修文

	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 Coliforms : <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	0.05	0.03~0.13
	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>P.roteus</i> <i>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

(3) 臨床分離菌に対する MIC

広範な菌種に対するゲンタマイシンの抗菌活性について 2 試験が実施されている。

一つ目の試験では、臨床分離された嫌気性菌 605 株⁴⁰を用いて、寒天平板希釈法によって MIC が調べられた (嫌気性条件下 37℃で 48 時間培養、接種濃度 10³~10⁴ CFU、ゲンタマイシン濃度 0.1~25 µg/mL)。もう一つの試験では、*Clostridium difficile* に対する MIC が報告されているが、培養条件等は不明である。

これらの試験の結果を表 22 に示した。

大部分の嫌気性菌のゲンタマイシンに対する感受性は低かった。最も感受性が高かった菌種は *Eubacterium* sp. であり、210 株⁴¹で試験した最頻値 MIC⁴²は 0.8 µg/mL であった。(参照 5) [FAS 34 2.2.9]

表 22 ゲンタマイシンの嫌気性菌に対する MIC (各濃度における累積%)

菌種	菌株	ゲンタマイシン濃度 (µg/mL)							
		0.1	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25
<i>Bacteroides fragilis</i>	195							1	6
<i>B. incommunio</i>	10							10	40
<i>B. variabilis</i>	5								60
<i>B. oralis</i>	2							50	100
<i>B. terebrans</i>	5		40					60	
<i>B. melaninogenicus</i>	29	24	31		34		45	59	76
<i>Bacteroides</i> F1、F2、F3	11	27	36					45	73
<i>Fusobacterium fusiforme</i>	18					5		11	56
<i>Fusobacterium</i> sp.	2								50
<i>Clostridium perfringens</i>	34								6
<i>C. difficile</i>	15							20	40
<i>Clostridium</i> sp.	17	6							18
<i>Peptococcus</i> sp.	145	2	3	5	7	11	30	62	95
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	72	1	9	13	18	20	33	58	78
<i>Veillonella</i> sp.	13				8		31	46	85
<i>Propionibacterium acnes</i>	16					25	56	75	81
<i>Eubacterium lentum</i>	14		43	57	71		85	93	100
<i>E. alactolyticum</i>	2	50							
<i>Eubacterium</i> sp.	5	20					40		
<i>Bifidobacterium</i> sp.	5			20			60	80	100
<i>Catenabacterium filamentosum</i>	3								66
<i>Catenabacterium</i> sp.	2		50					100	

⁴⁰ 参照 54 の本文では 601 株と記載しているが、表 22 の株数から 605 株とした。

⁴¹ 参照 54 の本文では 201 株と記載しているが、表 22 の株数から 210 株とした。

⁴² 測定に用いた菌株に対する MIC のうち最も高頻度に観察された MIC 荒川専門委員修文

【石原専門委員コメント】

0.4 µg/mL, 14×0.43=6 株

0.8 µg/mL, 14×0.57=6 株 (0.4 以下の MIC を示す株) =2 株

なので、最頻値 MIC は、0.4 µg/mL ではないか。

送付された資料でも、(以下の) 表がすべて印刷されておらず、内容が確認できないが、MIC を測定している最高濃度が 25 µg/mL であり、MIC が ≥25 µg/mL (または>25) の表中の値 (累積%) が 100 にならないと、表として完成していない。

累積%より、株数で示した方が、上述の最頻値 MIC がわかりやすいのではないか。

【事務局より】

表 22 では、*Eubacterium* 属 21 株における最頻値 MIC は、0.4 µg/mL となるようですが、JECFA においては最頻値 MIC を 0.8 µg/mL としており、JECFA の記載が誤りかどうかは不明です。

菌種	菌株	ゲンタマイシン濃度 (µg/mL)							
		0.1	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25
<i>Eubacterium lentum</i>	14		43 (6 ^a)	57 (2)	71 (2)		85 (2)	93 (1)	100 (1)
<i>E. alactolyticum</i>	2	50 (1)							
<i>Eubacterium</i> sp.	5	20 (1)					40 (1)		

a : 括弧内の数値は、株数

表 22 は、参照 5 の表 3 を記載しているものですが、ゲンタマイシン濃度は 25µg/mL までしか記載されておりません。

こちらのデータの取扱いについて、ご検討お願いいたします。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 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 (1994 年) 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、[Ⅱ. 10. (3)]をもとに微生物学的 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 を設定した。[Ⅱ. 10. (3)]の臨床分離菌で得られた最頻値 MIC 0.8 µg/mL を基に、以下の

計算式で示されるとおり、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 5) [FAS 34 3、4]

$$\begin{aligned} \text{ADI} &= \frac{\text{ヒト腸内細菌叢に影響を与えない濃度 (µg/mL)} \times \text{一日糞便量 (g)}}{\text{利用可能な経口用量の分画} \times \text{安全係数} \times \text{ヒト体重 (kg)}} \\ &= \frac{(0.8 \times 2^a) \times 150}{1^b \times 1^c \times 60} = 4 \mu\text{g/kg 体重} \end{aligned}$$

a: 試験における接種濃度が低いことから、補正係数として「2」を適用した。

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

c: 臨床分離された嫌気性菌 600 株以上のデータが利用可能であり、腸内細菌叢は比較的安定で個体内の腸内細菌叢の変動性は個体間と同様であり、また、この式の他の数値は保守的なもので既に十分な安全マージンを取っていると考えられることから、安全係数として「1」を適用した。

第 50 回会議 (1998 年) 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、以下の計算式で示されるとおり、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 10) [FAS 41 3、4]

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

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ため、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/ヒト/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 2) [EMEA(2)-13、15~17]

1

$$\begin{aligned}
 \text{ADI} &= \frac{\text{MIC}_{50} \text{ の幾何平均} \times \text{CF}2^b}{\text{CF}1^a} \quad (\mu\text{g/mL}) \times \text{一日糞量 (150 mL)} \\
 &\quad \text{細菌が利用可能な経口用量の分画} \times \text{ヒト体重 (60 kg)} \\
 &\quad \frac{1.5 \times 1}{1} \times 150 \\
 &= \frac{1}{1 \times 60} = 4 \mu\text{g/kg 体重/日 (240 } \mu\text{g/ヒト/日)}
 \end{aligned}$$

2

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。

3

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

4

5 2. 食品健康影響評価

6 (1) 毒性学的 ADI について

【事務局より】

毒性学的 ADI については、JECFA では設定していません。EMEA では、100 μg/kg 体重/日（イヌの 14 週間亜急性毒性試験の NOEL から算出）が設定されています。

毒性学的 ADI の設定が必要かご検討をお願いいたします。

7

8 【毒性学的 ADI を設定しない場合の案】

9 ゲンタマイシンについては、*in vitro* の遺伝毒性試験のいくつかで陽性結果が得られ
 10 たが、その後綿密な試験デザインで実施された GLP 準拠の *in vitro* の CHO 細胞を用
 11 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
 12 た小核試験において陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はない
 13 と考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、ゲンタマイシンと既知の
 14 発がん物質との構造的類似性について検討され、ゲンタマイシンにはそのような構造
 15 はみられなかつたことから、発がん性の可能性も低いと考えられたことから、遺伝毒
 16 性発がん物質ではなく、ADI を設定することが可能と考えられた。吉田専門委員修文

17 しかしながら、ゲンタマイシンについては、経口投与後の吸収は低いことから実験
 18 動物の経口投与試験でみられた間質性腎炎等の軽微な毒性学的影響よりも腸内細菌叢
 19 への微生物学的影響をエンドポイントとして捉えることが適当と考え、毒性学的 ADI
 20 は設定しないこととした。

21

22 【毒性学的 ADI を設定する場合の案】

23 ゲンタマイシンについては、*in vitro* の遺伝毒性試験のいくつかで陽性結果が得られ
 24 たが、その後綿密な試験デザインで実施された GLP 準拠の *in vitro* の CHO 細胞を用
 25 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
 26 た小核試験において陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はない
 27 と考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、ゲンタマイシンと既知の
 28 発がん物質との構造的類似性について検討され、ゲンタマイシンにはそのような構造
 29 はみられなかつたことから、発がん性の可能性も低いと考えられたことから、遺伝毒

性発がん物質ではなく、ADI を設定することが可能と考えられた。

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/日であり、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であると考えられた。

(2) 微生物学的 ADI について

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」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づき微生物学的 ADI を算出することができる。

ゲンタマイシンの MIC_{calc} は 0.003 mg/mL、結腸内容物に 220 g、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に 1、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

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

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%信頼限界の下限值 (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 : ヒトの体重 (kg)

(3) ADI の設定について

ゲンタマイシンの毒性学的 ADI は設定しなかったことから、ゲンタマイシンの ADI としては、微生物学的 ADI である 0.011 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

以上より、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られる。

ゲンタマイシン 0.011 mg/kg 体重/日

暴露量については、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。

1 表 23 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	発生毒性	0、1、10、100 (妊娠 6～10 日に皮下 投与)	— 胎児毒性なし	—
ラット	10 日間亜急性毒 性	0、40 (腹腔内投与)	—	
	14 日間亜急性毒 性	0、10、25、50、100 (筋肉内投与)	—	
	14 日間亜急性毒 性 (新生児)	0、10、25、50、100 (筋肉内投与)	—	
	14 日間亜急性毒 性	0、50、100、250 (ゲンタマイシン B・ 筋肉内投与)	—	
	14 日間亜急性毒 性	0、10、25、50 (ゲンタマイシン又は ゲンタマイシン C ₁ ・筋 肉内投与)	—	
	4 週間亜急性毒 性	0、25、50、200 (筋肉内投与)	25 体重増加抑制	25 間質性腎炎、ネフロ ーゼ
	14、21、28 日間 亜急性毒性	0、50、150 (皮下投与)	—	—
	30 日間亜急性毒 性	0、25、63、156 (筋肉内投与)	—	
	13 週間亜急性毒 性	0、12.5、50 (筋肉内投与)	—	
	13 週間亜急性毒 性	0、4、19、116 (混餌投与)	19 軟便、尿中ケトン体 の増加	19
	52 週間慢性毒性	0、5、10、20 (筋肉内投与)	5 腎臓への影響	
	2 世代生殖毒性	0、5、20 (筋肉内投与)	— 生殖毒性なし	
	発生毒性	0、25、50 (妊娠 3～16 日に筋肉 内投与)	—	50：胎児毒性あり 催奇形性なし

	発生毒性	0、75 (妊娠 10 日～出産時 に筋肉内投与)	—	
	発生毒性	0、75 (生後 1～13 日に皮下 投与)	—	
	発生毒性	0、110 (妊娠 10～15 日又は 15～20 日に皮下投与)	—	
モルモット	発生毒性	0、4 (妊娠 48～54 日に筋 肉内投与)	—	— 催奇形性なし
ウサギ	21 日間又は 90 日間亜急性毒性	0、0.5、1、2 (経皮投与)	—	
	発生毒性	0、0.8、4 (妊娠 6～16 日に筋肉 内投与)	— 胎児毒性なし	— 催奇形性なし
イヌ	14 日間亜急性毒 性	0、15、30、45 (ゲンタマイシン又は ゲンタマイシン C ₁ ・筋 肉内投与)	—	
	14 日間亜急性毒 性	ゲンタマイシン:0、10、 45 ゲンタマイシン B:45、 90、120 (ゲンタマイシン又は ゲンタマイシン B・筋 肉内投与)	—	
	14 日間亜急性毒 性	0、2、6、10 (筋肉内投与)	—	
	3 週間亜急性毒 性	0、15、30、60 (筋肉内投与)	—	
	7 週間亜急性毒 性	0、6、10、0 (C ₁ と C ₂ の比率が 58:42 及び 70:3 のゲン タマイシン・筋肉内投 与)	—	
	30 日間亜急性毒 性	0、63、100 (筋肉内投与)	—	

	12 週間亜急性毒性	0、12.5、25 (筋肉内投与)	—	
	14 週間亜急性毒性	0、2、10、60/120 (経口投与)	10 間質性腎炎	10 腎毒性
	12 か月間慢性毒性	0、3、5、8 (筋肉内投与)	—	—
サル	3 週間亜急性毒性	0、25、50、75 (皮下投与)	—	
	3 週間亜急性毒性	0、6、30 (筋肉内投与)	—	
	35 日間亜急性毒性	0、25、50 (筋肉内投与)	—*	25 有毛細胞の減少、感覚上皮の厚さの低下、コルチ器官の蝸牛有毛細胞の減少
毒性学的 ADI			設定なし	100 µg/kg 体重/日 NOAEL : 10 mg/kg 体重/日 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠				イヌの 14 週間亜急性毒性試験
微生物学的 ADI			22 µg/kg 体重/日	4 µg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠			ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC	ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC
ADI			22 µg/kg 体重/日	4 µg/kg 体重/日

1 JECFA 評価書：特に記載のないものは、ゲンタマイシン硫酸塩を投与。投与量はゲンタマイシン塩基として
2 記載した。

3 *: JECFA では、聴覚毒性試験として記載されている。

4

5

1
2

〈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

3
4

1
2 <参照>

- 3 1. JECFA: Gentamicin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods.
4 FAO Food and Nutrition Paper 1994; 41/7: 45-55 [FNP41-7]
- 5 2. EMEA: Committee for veterinary medicinal products, “Gentamicin”, Summary
6 report (2), 2000 [EMEA(2)]
- 7 3. EMEA: Committee for veterinary medicinal products, “Gentamicin”, Summary
8 report (3), 2001 [EMEA(3)]
- 9 4. グッドマンギルマン薬理書 [下] 第12版 廣川書店 [グッドマンギルマン薬理書]
- 10 5. JECFA: Gentamicin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
11 food, 1995, WHO Food Additives Series No. 34FAS34 [FAS 34]
- 12 6. 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）
13 [承認申請添付資料①]
- 14 7. 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 [日本薬局方]
- 15 8. （独）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
16 <http://www.pmda.go.jp/> [PMDA ホームページ]
- 17 9. 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
18 http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp [動薬検データベース]
- 19 10. JECFA: Gentamicin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
20 food, 1998, WHO Food Additives Series No. 41 [FAS 41]
- 21 11. 薬事食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会 畜水産食品中に残
22 留する動物用医薬品の基準設定に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水
23 産食品・毒性合同部会報告について（平成13年5月10日薬食審第111号）別添1 ゲ
24 ンタマイシンの審議結果 [薬食審報告]
- 25 12. 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
26 成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号） [告示]
- 27 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④（非公表）
28 [承認申請添付資料④]
- 29 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③（非公表）
30 [承認申請添付資料③]
- 31 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⑧（非公表）
32 [承認申請添付資料⑧]
- 33 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⑦（非公表）
34 [承認申請添付資料⑦]
- 35 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⑩（非公表）
36 [承認申請添付資料⑩]
- 37 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⑪（非公表）
38 [承認申請添付資料⑪]
- 39 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⑥（非公表）
40 [承認申請添付資料⑥]

- 1 20. 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）
2 [承認申請添付資料⑨]
- 3 21. 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）
4 [承認申請添付資料⑤]
- 5 22. 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）
6 [承認申請添付資料②]
- 7 23. 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
8 影響についての調査、2013 年 [平成 25 年度調査事業]
9