

薬生食基発 1125 第 3 号
令和元年 11 月 25 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第二課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長
(公印省略)

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に
基づく報告について

ゲンタマイシン（以下「本剤」という。）については、平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 12 号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第 24 条第 2 項に基づく意見聴取を行い、平成 30 年 8 月 28 日付け府食第 555 号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく本剤に係る残留基準の設定について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会での審議が終了したことから、平成 18 年 6 月 29 日付け府食第 542 号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、本剤に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



令和元年6月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和元年5月16日付け厚生労働省発生食0516第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくゲンタマイシンに係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ゲンタマイシン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ゲンタマイシン [Gentamicin]

(2) 用途：抗生物質

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であり、主にゲンタマイシン C_1 、ゲンタマイシン C_{1a} 、ゲンタマイシン C_2 、ゲンタマイシン C_{2a} 及び微量成分の混合物である。タンパク質合成を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、ゲンタマイシン硫酸塩を主成分とする動物用医薬品が、牛及び豚の細菌性下痢症を適応症として承認されている。

海外では、牛（乳房炎や尿路感染症等）、豚（大腸菌症等）、鶏及び馬の治療に使用されている。

ヒト用医薬品として国内外で使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

ゲンタマイシン C_1

(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-[[(1*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-4, 6-Diamino-3-[[(2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-amino-6-[(*R*)-1-(methylamino)ethyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-hydroxycyclohexyl]oxy]-5-methyl-4-(methylamino)tetrahydro-2*H*-pyran-3, 5-diol (IUPAC)

D-Streptamine, *O*-2-amino-2, 3, 4, 6, 7-pentadeoxy-6-(methylamino)- α -D-riboheptopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*-(3-deoxy-4-*C*-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 6))-2-deoxy- (CAS : No. 25876-10-2)

ゲンタマイシン C_{1a}

(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-[[(1*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-4, 6-Diamino-3-[[(2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-amino-6-(aminomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-hydroxycyclohexyl]oxy]-5-methyl-4-(methylamino)tetrahydro-2*H*-pyran-3, 5-diol (IUPAC)

D-Streptamine, *O*-3-deoxy-4-*C*-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*-(2, 6-diamino-2, 3, 4, 6-tetradeoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl-

(1→4))-2-deoxy (CAS : No. 26098-04-4)

ゲンタマイシン C₂

(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-[[(1*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-4, 6-Diamino-3-[[(2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-amino-6-(1*R*-aminoethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-hydroxycyclohexyl]oxy]-5-methyl-4-(methylamino) tetrahydro-2*H*-pyran-3, 5-diol (IUPAC)

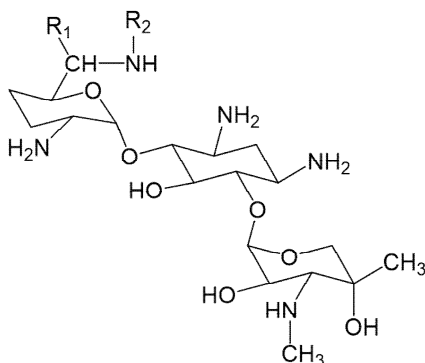
D-Streptamine, *O*-3-deoxy-4-*C*-methyl-3-(methylamino)-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)-*O*-(2, 6-diamino-2, 3, 4, 6, 7-pentadeoxy-α-D-ribo-heptopyranosyl-(1→4))-2-deoxy- (CAS : No. 25876-11-3)

ゲンタマイシン C_{2a}

(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-[[(1*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-4, 6-Diamino-3-[[(2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-amino-6-(1*S*-aminoethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-hydroxycyclohexyl]oxy]-5-methyl-4-(methylamino) tetrahydro-2*H*-pyran-3, 5-diol (IUPAC)

D-Streptamine, *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- (CAS : No. 59751-72-3)

(4) 構造式及び物性



ゲンタマイシンC₁ : R₁ = R₂ = CH₃

分子式 C₂₁H₄₃N₅O₇

分子量 477. 60

ゲンタマイシンC_{1a} : R₁ = R₂ = H

分子式 C₁₉H₃₉N₅O₇

分子量 449. 54

ゲンタマイシンC₂ : R₁ = CH₃ R₂ = H (R配位)

ゲンタマイシンC_{2a} : R₁ = CH₃ R₂ = H (S配位)

分子式 C₂₀H₄₁N₅O₇

分子量 463. 57

市販のゲンタマイシンの主要な構成成分は、ゲンタマイシンC₁ (25~55%)、ゲンタマイシンC_{1a} (5~30%) 並びにゲンタマイシンC₂及びゲンタマイシンC_{2a} (ゲンタマイシンC₂及びゲンタマイシンC_{2a}の合計25~50%) である。

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする飲水添加剤	牛 (生後3か月を超えるものを除く。)	1日量として体重1 kg当たり2 mg (力価) 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	30日
	豚 (生後4か月を超えるものを除く。)	飲水1 L当たり6.25 mg (力価) 以下の量を溶かして経口投与する。	17日
ゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする強制経口投与剤	豚 (生後10日を超えるものを除く。)	1日量として1頭当たり5 mg (力価) 以下の量を強制的に経口投与する。	14日

② 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
ゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする液剤	乳牛	4%液剤5 mL又は10%液剤2 mLを生理食塩水20～50 mLに混じて子宮内に注入する。	ブルガリア	7日 (注射部位筋肉及び腎臓：45日) (乳：2日)
	繁殖牝馬	4%液剤12.5 mL又は10%液剤5 mLを生理食塩水200 mLに混じて子宮内に注入する。		
	反芻獣馬	体重1 kg当たり2～4 mgの量を12時間間隔で筋肉内に最大7日間投与する。		
	豚	体重1 kg当たり5 mgの量を12時間間隔で筋肉内に最大7日間投与する。		7日 (注射部位筋肉及び腎臓：45日)
	鶏	4%液剤2.5 mL又は10%液剤1 mLを飲水1 Lに混じて4～5日間投与する。		
	鶏 (1日齢)	4%液剤又は10%液剤を滅菌蒸留水でそれぞれ40倍及び100倍に希釈し、0.2 mLを皮下に投与する。		
ゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする粉剤	子牛	体重100 kg当たり5 gの量を飲水に溶かして12時間間隔で2回投与し、引き続き体重100 kg当たり4 gの量を飲水に溶かして1日1回投与する。	ルーマニア	10日 (筋肉)
	子豚	飲水100 L当たり11～22 gの量を溶かして1日1回3～5日間投与する。		25日 (筋肉)
	家きん	飲水100 L当たり5 gの量を溶かして5～7日間投与する。		
ゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする注射剤	鶏 (1日齢)	1 mg/mLを0.2 mL皮下に投与する。	米国	35日
	七面鳥 (1～3日齢)	5 mg/mLを0.2 mL皮下に投与する。		63日
ゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする乳房内投与剤	乳牛	1乳房当たり100 mgの量を12時間間隔で乳房内に投与する。	EU	30日 (乳：96時間)

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

- ・ ゲンタマイシン

② 分析法の概要

i) 放射免疫測定法 (RIA)

筋肉、腎臓及び小腸は試料から10%塩化ナトリウム含有0.05 mol/Lグリシン緩衝液 (pH 9.0) ・エタノール (7 : 3) 混液で、脂肪は試料から0.05 mol/Lグリシン緩衝液 (pH 9.0) ・エタノール (7 : 3) 混液で、肝臓は試料から0.05 mol/Lグリシン緩衝液 (pH 9.0) で抽出し、遠心分離した後、RIAキットで測定する。

定量限界 : 0.05 mg/kg

【海外】

① 分析対象物質

- ・ ゲンタマイシン
- ・ ゲンタマイシン_{C₁}
- ・ ゲンタマイシン_{C_{1a}}
- ・ ゲンタマイシン_{C₂}
- ・ ゲンタマイシン_{C_{2a}}

② 分析法の概要

i) バイオアッセイ

Staphylococcus epidermidis ATCC12228を用いたバイオアッセイで定量する。

定量限界 : 0.05~0.08 mg (力価) /kg

ii) RIA

試料から0.5 mol/L硫酸及び水で抽出して遠心分離した後、pH 7.4に調整する。再度遠心分離し、トリス緩衝液で希釈した後、RIAキットで測定する。

定量限界 : 0.03~0.04 mg/kg

iii) 蛍光光度型検出器付き液体クロマトグラフ (HPLC-FL) を用いた方法

試料から0.1 mol/Lリン酸カリウム緩衝液で抽出する。沸騰水中で加熱し、冷却した後、遠心分離する。pH 6.4~6.5とした後、弱陽イオン交換樹脂を用いて精製する。シリカゲルカラムに負荷し、カラムにo-フタルアルデヒド (OPA) を流下して約1分間保持し、ゲンタマイシンを誘導体化する。カラムからゲンタマイシンのOPA誘導体を溶出し、HPLC-FLで定量する。

定量限界：0.2~0.4 mg/kg

iv) ポストカラム反応蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-FL (ポストカラム)) を用いた方法

試料から1 mmol/L EDTA含有5%トリクロロ酢酸で抽出する。30%水酸化ナトリウム溶液でpH 7.0±0.2とした後、0.1 mol/L硫酸ナトリウム-0.1 mol/Lリン酸水素二カリウム溶液で希釈する。弱陽イオン交換樹脂を用いて精製した後、HPLC-FL (ポストカラム：OPA及び2-メルカプトエタノール溶液) で定量する。

定量限界：筋肉及び脂肪	0.01 mg/kg
肝臓	0.20 mg/kg
腎臓	1.00 mg/kg

v) 液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた方法

試料にシアノプロピル粉末を加えて混和し、カラムに詰め、マトリックス固相分散により精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.10 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛 (ホルスタイン種、4~5週齢、雄2~3頭/時点) にゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする強制経口投与剤を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) し、最終投与0 (最終投与3時間後)、3、7、14、20、30及び40日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるゲンタマイシン濃度をRIAで測定した (表1)。(承認申請資料, 1983)

表1. 牛にゲンタマイシン硫酸塩を7日間強制経口投与後の試料中のゲンタマイシン濃度 (mg (力価) /kg)

投与量 (mg (力価) /kg 体重/ 日)	試料	最終投与後日数						
		0	3	7	14	20	30	40
2	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (2)	-	-	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (2)	-	-	-	-	-
	肝臓	0.11 (3)	<0.05, 0.09	<0.05 (3)	<0.05 (2)	-	-	-
	腎臓	5.6 (3)	3.1 (2)	1.2 (3)	0.69 (2)	1.4 (2)	0.18 (2)	-
	小腸	0.25 (3)	<0.05, 0.55	<0.05 (3)	<0.05 (2)	-	-	-
4	筋肉	<0.05 (3)	-	<0.05 (3)	-	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	-	<0.05 (3)	-	-	-	-
	肝臓	0.17 (3)	-	<0.05 (2), 0.07	<0.05 (2)	<0.05 (2)	-	-
	腎臓	11 (3)	-	3.2 (3)	0.56 (2)	2.0 (2)	1.4 (2)	0.15 (2)
	小腸	1.2 (3)	-	<0.05 (3)	<0.05 (2)	-	-	-
20	筋肉	<0.05 (2), 0.05	-	<0.05 (3)	-	-	-	-
	脂肪	<0.05, 0.49, 0.77	-	<0.05 (2), 0.12	-	-	-	-
	肝臓	0.92 (3)	-	0.67 (3)	-	-	-	-
	腎臓	67 (3)	-	27 (3)	-	-	-	-
	小腸	5.7 (3)	-	0.30 (3)	-	-	-	-

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.05 mg (力価) /kg

-：分析せず

- ② 離乳子牛 (体重約60 kg、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、最終投与7、30、60、70及び80日後に採取した筋肉、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉におけるゲンタマイシン濃度をバイオアッセイで測定した (表2)。

(JECFA, 1998、EMEA, 2016)

表2. 子牛にゲンタマイシンを3日間筋肉内投与後の試料中のゲンタマイシン濃度 (mg (力価) /kg)

試料	最終投与後日数				
	7	30	60	70	80
筋肉	<0.05 (5)	<0.05 (3)	<0.05 (5)	<0.05 (3)	<0.05 (3)
肝臓	3.6 (5)	0.8 (3)	0.6 (5)	0.3 (3)	<0.05 (2), 0.10
腎臓	>10 (5)	2.0 (3)	1.1 (5)	0.9 (3)	0.6 (3)
投与部位筋肉	-	<0.05 (3)	<0.05 (5)	-	-

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.05 mg (力価) /kg

-：分析せず

- ③ 子牛（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、最終投与10、20、30、40、50、60、70及び80日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉におけるゲンタマイシン C_{1a} 、ゲンタマイシン C_2 又はゲンタマイシン C_{2a} 濃度をHPLC-FLで測定した（表3）。（EMEA, 2002）

表3. 子牛にゲンタマイシンを3日間筋肉内投与後の試料中のゲンタマイシン濃度（mg/kg）

試料	分析対象	最終投与後日数							
		10	20	30	40	50	60	70	80
筋肉	C_2	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)
脂肪	C_2	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)
肝臓	C_{2a}	2.78(4)	1.46(4)	0.73(4)	0.81(4)	0.40(4)	0.61(4)	<0.20(4)	0.21(4)
腎臓	C_{1a}	20.76(4)	2.12(4)	2.69(4)	1.32(4)	1.26(4)	<1.00(4)	<1.00(4)	<1.00(4)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：筋肉及び脂肪 0.10 mg/kg、肝臓 0.20 mg/kg、腎臓 1.00 mg/kg

投与部位筋肉におけるゲンタマイシン C_2 濃度は、ほとんどの時点において、0.20 mg/kg程度であった。

- ④ 泌乳牛（雌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、最終投与24、38、46、60、68、82及び90時間後に採取した乳におけるゲンタマイシン濃度をRIAで測定した（定量限界：0.05 mg/kg）。最終投与46時間後の1例から0.07 mg/kgが検出されたが、他の全試料は定量限界未満であった。（JECFA, 1998）
- ⑤ 成牛（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日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるゲンタマイシン濃度をバイオアッセイで測定した。投与15日後では、3頭中2頭の腎臓から0.11及び0.13 mg（力価）/kgのゲンタマイシンが検出され、投与20日後では、3頭中1頭の腎臓から0.38 mg（力価）/kgのゲンタマイシンが検出された。両試験において他の組織からはゲンタマイシンは検出されなかった。（JECFA, 1998）
- ⑥ 泌乳牛（ホルスタイン種、3歳齢、3頭/時点）にゲンタマイシンを子宮内投与（200 mg/頭）し、投与7、15及び30日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓並びに投与後12時間ごとに5日間採取した乳におけるゲンタマイシン濃度をRIAで測定した（定量限界：0.01 mg/kg又はmg/L）。筋肉、脂肪、肝臓及び乳においては、ゲンタマイシンは検出されなかった。腎臓においては、投与7及び15日後に0.121及び0.017 mg/kgが検出され、投与30日後の1例から0.010 mg/kgが検出された。（JECFA, 1998）
- ⑦ 泌乳牛（ホルスタイン種、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）、12時間間隔の搾乳時に投与）し、最終投与12、24、36、48、60及び72時間後に採取した乳におけるゲンタマイシン濃度を測定した（分析法不明）（表4）。（JECFA, 1998）

表4. 乳牛にゲンタマイシン硫酸塩を3回乳房内投与後の乳中のゲンタマイシン濃度 (mg/L)

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

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数(分房数)を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.05 mg/L

注) 個別の分房では定量限界を僅かに超える濃度が検出されたが、プールした試料では定量限界未
満であった。

- ⑧ 豚(交雑種(LW)、約5週齢、3頭/時点)にゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする強制経口投与剤を単回強制経口投与(20 mg(力価)/頭)し、投与1、7、14、21、28及び35日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるゲンタマイシン濃度をRIAで測定した(表5)。(承認申請資料, 1986)

表5. 豚にゲンタマイシン硫酸塩を単回強制経口投与後の試料中のゲンタマイシン濃度 (mg(力価)/kg)

試料	投与後日数					
	1	7	14	21	28	35
筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
肝臓	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
腎臓	0.51(3)	0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
小腸	<0.05, 0.06(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.05 mg(力価)/kg

-: 分析せず

- ⑨ 豚(3日齢、3頭/時点)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、投与1、3、6、11、14及び17日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総放射活性濃度を測定した(表6)。(JECFA, 1998)

表6. 豚に³H標識ゲンタマイシンを単回経口投与後の試料中の総放射活性濃度 (mg eq/kg)

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

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.05 mg eq/kg

- ⑩ 豚（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、最終投与1、3、5及び7日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総放射活性濃度を測定した（表7）。

さらに、腎臓におけるゲンタマイシン濃度をバイオアッセイ及びRIAで測定した。最終投与1日後には、バイオアッセイでは0.210 mg（力価）/kg、RIAでは0.160 mg/kg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 mg（力価）/kg）未満であったが、RIAでは最終投与3及び7日後には0.040 mg/kg及び0.030 mg/kg未満であった。抗菌活性を有する総残留物に対するゲンタマイシンの比率は、最終投与1日後には腎臓で0.76（0.16/0.210）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。他の食用組織では比率の測定は実施されなかった。（EMEA, 2001）

表7. 豚に³H標識ゲンタマイシンを3日間飲水投与後の試料中の総放射活性濃度（mg eq/kg）

試料	最終投与後日数			
	1	3	5	7
筋肉	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.03(3)
脂肪	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.03(3)
肝臓	0.11(3)	0.08(3)	0.05(3)	0.04(3)
腎臓	0.18(3)	0.06(3)	0.04(3)	<0.03, 0.04(2)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.03 mg eq/kg

- ⑪ 豚（交雑種（LWD又はLWH）、約1か月齢、去勢雄3頭/時点）にゲンタマイシン硫酸塩を有効成分とする飲水添加剤を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0（最終投与1時間後）、1、3、5、7、9、11、14、17、21及び28日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるゲンタマイシン濃度をRIAで測定した（表8）。

（承認申請資料，1982）

表8. 豚にゲンタマイシン硫酸塩を7日間飲水投与後の試料中のゲンタマイシン濃度 (mg/kg)

投与量 (mg (力価) /L)	試料	最終投与後日数										
		0	1	3	5	7	9	11	14	17	21	28
6.25	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	腎臓	0.46 (3)	0.25 (3)	0.15 (3)	0.15 (3)	0.11 (3)	0.08 (3)	<0.05, 0.06, 0.07	<0.05 (2)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	小腸	<0.05 (3)	<0.05 (2), 0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-
12.5	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	腎臓	0.72 (3)	0.69 (3)	0.38 (3)	0.17 (3)	0.18 (3)	0.22 (3)	0.08 (3)	0.08 (3)	<0.05 (2), 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)
	小腸	<0.05 (3)	<0.05 (2), 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-
31.25	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	腎臓	2.19 (3)	1.74 (3)	2.00 (3)	1.05 (3)	0.69 (3)	0.36 (3)	0.16 (3)	0.17 (3)	0.12 (3)	0.06 (3)	<0.05 (3)
	小腸	0.26 (3)	<0.05 (2), 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-	-	-

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.05 mg (力価) /kg

-：分析せず

- ⑫ 豚 (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、投与14、28、35、42及び49日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉における総放射活性濃度を測定した (表9)。また、ゲンタマイシン濃度をバイオアッセイ及びRIAで測定した (表10)。 (EMEA, 2016)

表9. 豚に³H標識ゲンタマイシンを単回筋肉内投与後の試料中の総放射活性濃度 (mg eq/kg)

試料	投与後日数				
	14	28	35	42	49
筋肉	<0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (1)
脂肪	<0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (1)
肝臓	0.419(2)	0.111(3)	0.060(3)	0.037(3)	0.024(1)
腎臓	0.677(2)	0.178(3)	0.073(3)	0.051(3)	0.022(1)
投与部位筋肉	0.117(2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (1)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.02 mg eq/kg

表10. 豚に³H標識ゲンタマイシンを単回筋肉内投与後の腎臓中のゲンタマイシン濃度

測定法	投与後日数				
	14	28	35	42	49
バイオアッセイ (mg (力価) /kg)	0.610(2)	0.123(3)	<0.080(3)	<0.080(3)	<0.080(1)
RIA (mg/kg)	0.672(2)	0.200(3)	0.071(3)	0.046(3)	0.020(1)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：バイオアッセイ 0.080 mg (力価) /kg

- ⑬ 豚 (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、最終投与10、20、30、40、50、60及び70日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉におけるゲンタマイシン C_2 又はゲンタマイシン C_{2a} 濃度をHPLC-FLで測定した (表11)。(EMEA, 2000)

表11. 豚にゲンタマイシンを3日間筋肉内投与後の試料中のゲンタマイシン濃度 (mg/kg)

試料	測定物質	最終投与後日数						
		10	20	30	40	50	60	70
筋肉	C_{2a}	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)
脂肪	C_2	<0.10(4)	<0.10(4)	0.16(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)
肝臓	C_{2a}	-	1.14(4)	0.69(4)	0.39(4)	0.29(4)	<0.20(4)	<0.20(4)
腎臓	C_2	12.75(4)	5.09(4)	1.17(4)	<1.00(4)	<1.00(4)	<1.00(4)	<1.00(4)
投与部位筋肉	C_{2a}	0.20(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)	<0.10(4)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：筋肉及び脂肪 0.10 mg/kg、肝臓 0.20 mg/kg、腎臓 1.00 mg/kg

-：数値の記載なし

- ⑭ 鶏 (1日齢) にゲンタマイシンを皮下投与 (0.2 mg/羽) し、組織におけるゲンタマイシン濃度を測定した (分析法不明)。筋肉、皮膚付き脂肪及び肝臓において最高濃度は4.0~4.4 mg/kgの範囲内であり、投与後3時間以内に検出された。投与7日後には、筋肉からは検出されなかったが、皮膚付き脂肪及び肝臓においてそれぞれ0.1及び1.1 mg/kg検出された。(JECFA, 2000)

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたゲンタマイシンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) 毒性学的 ADI について

無毒性量：10 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) カプセル経口
(試験の種類) 亜急性毒性試験
(期間) 14週間
安全係数：100
ADI：0.1 mg/kg 体重/day

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^{注)}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。

注) チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

(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の調査」から得られたMIC_{calc}^{*1} 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/dayと算出した。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.003^{*1}(\text{mg/mL}) \times 220^{*2}(\text{g/day})}{1^{*3} \times 60^{*4}(\text{kg})} = 0.011$$

*1：MIC_{calc} 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 (mg/mL)

*2：結腸内容物の量 (g/day)

*3：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」を適用した。

*4：ヒトの体重 (kg)

(3) ADIの設定について

微生物学的ADIが毒性学的ADIより小さくなることから、ゲンタマイシンのADIとして、0.011 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

4. 諸外国における状況

JECFAにおけるリスク評価が行われ、1998年にADIが設定されている。国際基準は牛及び豚に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において豚、鶏等に、カナダにおいて牛、豚等に、EUにおいて全ての哺乳類及び魚類に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ゲンタマイシン C_1 、ゲンタマイシン C_{1a} 、ゲンタマイシン C_2 及びゲンタマイシン C_{2a} の和とする。

なお、現行の規制対象はゲンタマイシンである。

残留試験は分析対象物質をゲンタマイシンとして実施されているが、ゲンタマイシンの主要な構成成分は、ゲンタマイシン C_1 、ゲンタマイシン C_{1a} 、ゲンタマイシン C_2 及びゲンタマイシン C_{2a} であり、これらは生体内でほとんど代謝されないため、ゲンタマイシン C_1 、ゲンタマイシン C_{1a} 、ゲンタマイシン C_2 及びゲンタマイシン C_{2a} の和を残留の規制対象とする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	10.6
幼小児 (1~6歳)	40.3
妊婦	15.5
高齢者 (65歳以上)	8.3

注) 各食品の平均摂取量は、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1 食品の部 A食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
豚の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
牛の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		
豚の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		
牛の肝臓	2	2.0	○	2		
豚の肝臓	2	2.0	○	2		
牛の腎臓	5	5.0	○	5		
豚の腎臓	5	5.0	○	5		
牛の食用部分	5	2	○			【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	5	2	○			【豚の腎臓参照】
乳	0.2	0.2		0.2		
鶏の筋肉		0.1				
その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪		0.1				
その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓		0.1				
その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓		0.1				
その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分		0.1				
その他の家きんの食用部分		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
申請（国内における登録、承認等の申請、インポート/エクスポート申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品として使用が認められていることを示している。

ゲンタマイシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	1.5	1.0	2.1	1.0
牛の脂肪	0.1				
牛の肝臓	2	0.2	0.0	2.8	0.0
牛の腎臓	5	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	5	2.5	0.0	17.0	2.0
豚の筋肉	0.1	4.2	3.3	4.3	3.1
豚の脂肪	0.1				
豚の肝臓	2	0.20	1.00	0.0	0.20
豚の腎臓	5	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	5	3.00	1.50	0.50	2.00
乳	0.2	52.8	66.4	72.9	43.2
計		64.5	73.2	99.6	51.5
ADI 比 (%)		10.6	40.3	15.5	8.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案 \times 各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成17年	11月29日	残留基準告示
平成23年	1月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成30年	8月28日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和元年	5月16日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和元年	5月17日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
令和元年	5月22日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和元年	5月28日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山	浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井	里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏	民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木	一昭	国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤	清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山	敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村	睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井	俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成	浩一	静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

ゲンタマイシン

今回基準値を設定するゲンタマイシンとは、ゲンタマイシンC₁、ゲンタマイシンC_{1a}、ゲンタマイシンC₂及びゲンタマイシンC_{2a}の和をいう。

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
牛の肝臓	2
豚の肝臓	2
牛の腎臓	5
豚の腎臓	5
牛の食用部分 ^{注)}	5
豚の食用部分	5
乳	0.2

注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。