

## 2. ゲンタマイシンについて

佐々木 滋

(塩野義製薬(株)動植薬開発部)

Gentamicin

Shigeru SASAKI

Plant and Animal Science Development, Shionogi Co., Ltd.

### 1. 開発の経緯

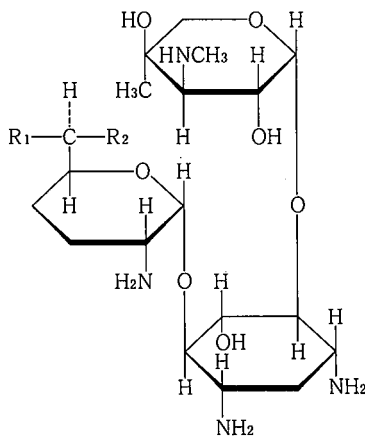
ゲンタマイシンは、シエリング社研究所の Weinstein らによって発見された広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を示すアミノグリコシド系抗生物質である (図1)。

塩野義製薬(株)は、ゲンタマイシンが牛および豚由来の大腸菌および *Salmonella* に優れた抗

菌力を示し、既存の動物用抗菌剤と交差耐性を示さないことを確認し、子牛および子豚に多発する細菌性下痢症を対象に、経口投与剤として開発を進めてきた。

### 2. 物 性

本品は白色～帯黄かつ色の粉末で、臭気はない。本品は湿気を避けて室温に保存すれば安定



ゲンタマイシンC<sub>1</sub> : R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> = NHCH<sub>3</sub>

ゲンタマイシンC<sub>2</sub> : R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>

ゲンタマイシンC<sub>1a</sub> : R<sub>1</sub> = H

R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>

ゲンタマイシンC<sub>1</sub> 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 分子量 477.60

ゲンタマイシンC<sub>2</sub> 分子式 C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 分子量 463.57

ゲンタマイシンC<sub>1a</sub> 分子式 C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 分子量 449.55

図1 ゲンタマイシンの構造式

であるが、加湿に対しては不安定であり、外観の変化、力価の低下がみられる。本品を水に溶解した場合、力価は48時間後も変化しない。代用乳に溶解した場合、力価は24時間後に約5%低下する。

### 3. 吸収, 分布, 排泄

#### 1) 子牛

哺乳子牛3頭に20mg(力価)/kgを1回強制経口投与し、血中濃度の推移、尿中および糞中への排泄について観察した。

血中濃度は、3頭中2頭は投与1.5時間後、他の1頭は投与8時間後にピークを示し、約6時間の生物学的半減期で減衰した。

尿中には、投与後6~7日目でも低濃度が検

出され、投与7日後までに、投与量の4.6~16.0%が排泄された。

糞中には、投与7日後までに、投与量の66.4~91.2%が排泄された。

哺乳子牛に1, 2および10mg(力価)/kgを1日2回、7日間連続経口投与した時、休業0日目(最終投与3時間後)の主要臓器、組織内分布は表1のとおりである。腎臓に最も高濃度に、ついで小腸、肝臓に分布した。

#### 2) 子豚

離乳子豚3頭に10mg(力価)/kgを1回強制経口投与し、血中濃度の推移、尿中および糞中への排泄について観察した。

血中濃度は、投与1.5~2時間後にピークを示し、約3, 4時間の生物学的半減期で減衰した。

表1 ゲンタマイシンの臓器、組織への分布(子牛)

単位:  $\mu\text{g}$  (力価)/g

群	試料名	肝 臓	腎 臓	筋 肉	心 臓	脂 肪	小 腸
1mg(力価)/kg投与群		0.13	4.7	<0.05	<0.05	<0.05	0.42
		0.11	6.3	<0.05	<0.05	<0.05	0.10
		0.08	5.7	<0.05	<0.05	<0.05	0.23
	平均	0.11	5.6	<0.05	<0.05	<0.05	0.25
2mg(力価)/kg投与群		0.24	12.0	<0.05	<0.05	<0.05	2.3
		0.14	12.0	<0.05	<0.05	<0.05	0.49
		0.14	7.6	<0.05	<0.05	<0.05	0.68
	平均	0.17	10.5	<0.05	<0.05	<0.05	1.2
10mg(力価)/kg投与群		0.64	43.0	<0.05	<0.05	<0.05	7.0
		1.30	120.0	0.05	0.10	0.77	3.2
		0.84	39.0	<0.05	0.15	0.49	7.0
	平均	0.92	67.0	—	—	—	5.7

注) 未発表: 城戸靖雅ほか(畜安研)

表2 ゲンタマイシンの臓器、組織への分布(子豚)

単位:  $\mu\text{g}$  (力価)/g

群	試料名	肝 臓	腎 臓	筋 肉	脂 肪	小 腸
25mg(力価)/4l投与群		<0.05	0.56	<0.05	<0.05	<0.05
		<0.05	0.45	<0.05	<0.05	<0.05
		<0.05	0.36	<0.05	<0.05	<0.05
	平均	<0.05	0.46	<0.05	<0.05	<0.05
50mg(力価)/4l投与群		<0.05	0.63	<0.05	<0.05	<0.05
		<0.05	0.94	<0.05	<0.05	<0.05
		<0.05	0.59	<0.05	<0.05	<0.05
	平均	<0.05	0.72	<0.05	<0.05	<0.05
125mg(力価)/4l投与群		<0.05	2.20	<0.05	<0.05	0.37
		<0.05	2.34	<0.05	<0.05	0.21
		<0.05	2.02	<0.05	<0.05	0.20
	平均	<0.05	2.19	<0.05	<0.05	0.26

注) 未発表: 早川龍雄ほか(畜安研)

表3 ゲンタマイシンのLD<sub>50</sub> (小泉ほか<sup>2)</sup>)

投与方法	動物		マウス	ラット
	性			
経口	♂		5,000以上	5,000以上
	♀		5,000以上	5,000以上
静脈内	♂		91(74.6~111.0)	102(72.9~142.8)
	♀		75(60.0~93.8)	96(73.8~124.8)
腹腔内	♂		370(321.7~425.5)	660(578.9~752.4)
	♀		245(217.8~275.6)	1,450(734.6~2,827.5)
筋肉内	♂		335(299.1~375.2)	580(491.5~684.4)
	♀		250(211.9~295.5)	570(491.4~661.2)

注1. LD<sub>50</sub>(mg/kg)注2. LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法により算出

注3. ( )内は95%の信頼限界

尿中には、投与48時間後までに投与量の約2~3%が排泄された。

糞中には、投与12時間後から急速に排泄が高まり、観察期間の48時間目に最高排泄を示し、48時間以降もさらに排泄が継続することが示唆された。

離乳子豚に25, 50および125 mg(力価)/4lの濃度で7日間自由飲水投与した時、休薬0日目(投与終了1時間後)の主要臓器、組織内分

布は表2のとおりである。腎臓に最も高濃度に分布したが、肝臓、筋肉、脂肪には検出されなかった。

#### 4. 毒性

##### 1) 急性毒性

マウスおよびラットの雌雄別、投与経路別のLD<sub>50</sub>は表3のとおりである。

表4 ゲンタマイシンの抗菌スペクトラム

菌種	株数	MIC(μg/ml)
<i>Staphylococcus</i>	5	0.2 ~1.56
<i>Streptococcus</i>	12	0.1 ~12.5
<i>Micrococcus luteus</i>	1	1.56
<i>Bacillus</i>	6	0.2 ~1.56
<i>Corynebacterium</i>	3	0.2 ~0.78
<i>Salmonella</i>	19	0.1 ~6.25
<i>Escherichia coli</i>	23	0.39~6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1.56
<i>Proteus</i>	3	0.78~3.13
<i>Serratia marcescense</i>	1	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1.56
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4	1.56~12.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	7	1.56~6.25
<i>Pasturella multocida</i>	1	1.56

注) 未発表: 扇元敬司(東北大)

2) 亜急性毒性

ラットに400, 2,000, 10,000, および50,000 ppmの濃度で飼料混入し, 4週間経口投与した結果, 最大無作用量は雄では400 ppm, 雌では2,000 ppmであった。また, 雄では2,000 ppm以上, 雌では10,000 ppm以上で腎の皮質尿管上皮変性, 盲腸の粘膜上皮過形成が認められた。

3) 催奇形性試験

ラットおよびマウスを用いた催奇形性試験において催奇形性は認められなかった。

4) 変異原性試験

*Salmonella typhimurium* TA系菌株および

*Escherichia coli*菌株を用いた復帰変異原性試験において変異原性は認められなかった。

5. 抗菌作用

1) 抗菌スペクトラム

家畜由来のグラム陽性菌, 陰性菌に対する抗菌スペクトラムを表4に示す。広い菌種に対し, 強い抗菌力を示した。

2) 牛由来大腸菌および *Salmonella* に対する抗菌力

牛由来の大腸菌66株および *Salmonella* 63株に対する感受性試験の結果を表5および表6に示す。他剤耐性株に対しゲンタマイシンは優れた感受性を示した。

表5 牛由来の大腸菌に対する各種薬剤のMIC分布

薬 剤 名	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
ゲンタマイシン	0	0	2	60	4	0	0	0	0	0	0
アンピシリン	0	0	0	1	16	28	1	0	0	2	18
オキシテトラサイクリン	0	0	0	0	3	5	5	0	1	5	47
カナマイシン	0	0	1	0	5	42	1	1	0	0	16
コリスチン*	0	0	0	18	44	1	0	0	2	1	0

注) \*unit/ml 表中の数値は菌株数を示す。

注) 未発表: 佐藤儀平ほか (帯畜大)

表6 牛由来の *Salmonella* に対する各種薬剤のMIC分布

薬 剤 名	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
ゲンタマイシン	0	0	2	51	10	0	0	0	0	0	0
アンピシリン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	63
オキシテトラサイクリン	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	57
カナマイシン	0	0	0	0	10	6	0	0	0	0	47
コリスチン*	0	0	0	0	6	57	0	0	0	0	0

注) \*unit/ml 表中の数値は菌株数を示す。

注) 未発表: 佐藤儀平ほか (帯畜大)

6. 残留試験成績

1) 子牛

①子牛に、1 mg(力価)/kg および 2 mg(力価)/kg を 1日2回、7日間連続強制経口投与した結果を表7-1に示す。腎臓で最も長期の残留が認められ、休薬30日目にも残留が認められた。

②子牛に、常用量の1 mg(力価)/kg を 1日2回、3日間連続強制経口投与し、バイオブシー法により連続して腎組織を採取し、腎臓中の濃度の経時的推移を調べた結果を表7-2に示す。

その結果、休薬20日目および30日目では定量限界以下であった。

2) 子豚

子豚に、25 mg(力価)/4l および 50 mg(力価)/4l の濃度で溶かし、7日間自由飲水投与した結果を表8に示す。休薬17日目には常用量投与ではすべての臓器、組織において定量限界以下であった。

7. 臨床試験成績

1) 子牛

①2カ月齢以下のホルスタイン種子牛で水様性または泥状の下痢便を排するものを対象に、1 mg(力価)/kg または 0.5 mg(力価)/kg を 1日2回、最高6回連続経口投与した結果を図2に

表7-1 子牛における残留試験成績

臓器・組織	定量限界 (ppm)	投与終了直後の残留濃度(ppm)		消 失 日 数	
		1 mg(力価)/kg	2 mg(力価)/kg	1 mg(力価)/kg	2 mg(力価)/kg
血 清	0.01	0.02	0.04	3日	7日
肝 臓	0.05	0.11	0.17	7日	14日
腎 臓	0.05	5.6	10.5	30日以上	40日以上
心 臓	0.05	<0.05	< 0.05	0日	0日
小 腸	0.05	0.25	1.2	7日	7日
筋 肉	0.05	<0.05	< 0.05	0日	0日
脂 肪	0.05	<0.05	< 0.05	0日	0日

注) 定量法は試験管固相法によるラジオイムノアッセイ法

注) 未発表：城戸靖雅ほか(畜安研)

表7-2 子牛における残留試験成績

単位：ppm

個体番号	休 薬 日 数				
	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	——*	<0.05
平 均	1.17	0.48	0.18	——	<0.05

注) \*：採材ミス

定量法は試験管固相法によるラジオイムノアッセイ法。

注) 未発表：城戸靖雅(畜安研)

表 8 子豚における残留試験成績

臓器・組織	定量限界 (ppm)	投与終了直後の残留濃度(ppm)		消 失 日 数	
		25mg(力価)/4l	50mg(力価)/4l	25mg(力価)/4l	50mg(力価)/4l
血 清	0.01	<0.01	<0.01	0日	0日
肝 臓	0.05	<0.05	<0.05	0日	0日
腎 臓	0.05	0.46	0.72	17日	21日
小 腸	0.05	— *	— *	3日	3日
筋 肉	0.05	<0.05	<0.05	0日	0日
脂 肪	0.05	<0.05	<0.05	0日	0日

注)\*: 定量限界以上のものと以下のものがあるため平均値算出不可。

定量法は試験管固相法によるラジオイムノアッセイ法。

注) 未発表: 早川龍雄ほか (畜安研)

示す。

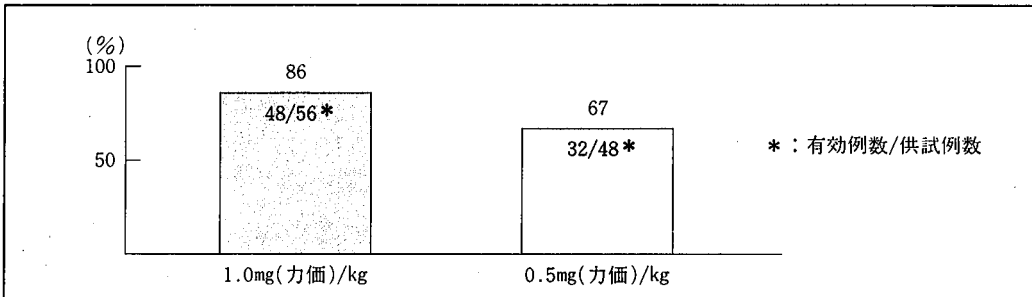
1 mg(力価)/kg 投与群の治癒率は 86% であり、治癒したものの、約半数は 2~4 回投与で、約半数は 5~6 回投与で治癒した。

② 3 カ月齢以下の黒毛和種子牛で、水様便、粘

液便または軟便を排するものを対象に、0.5~1.0 mg(力価)/kg を、1 日 2 回、最高 6 回連続経口投与し、既存抗生物質投与と効果の比較を行った。その結果を図 3 に示す。

0.5~1.0 mg(力価)/kg 投与群の治癒率は 90

① 治癒率



注) 試験開始後 4 日目までに糞便性状の改善が認められた場合に有効と判定した。

試験開始後 2 週間以内に死亡した場合は糞便性状の改善が認められても無効と判定した。

② 治癒に要した投与回数

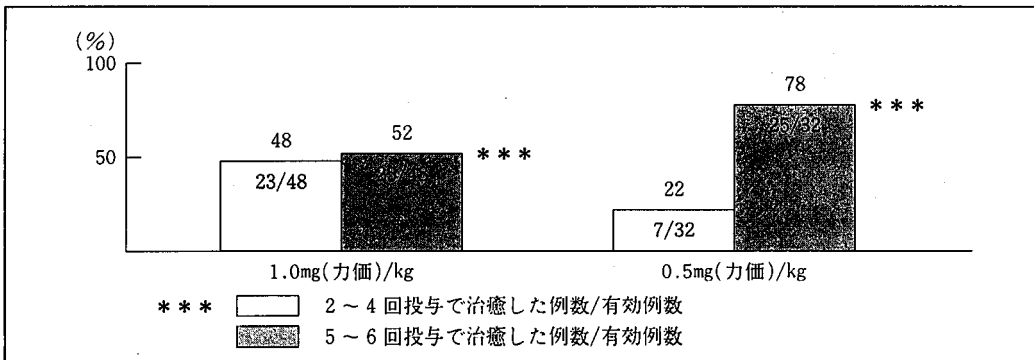
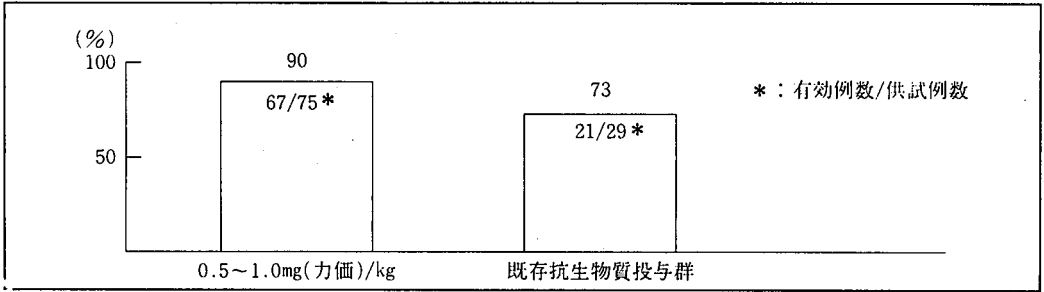


図 2 子牛における臨床試験成績 (更科ほか<sup>4)</sup>)

① 治癒率



注) 試験開始後4日目までに正常便となり、一般症状にも異常のない場合を有効と判定した。

② 治癒に要した投与回数

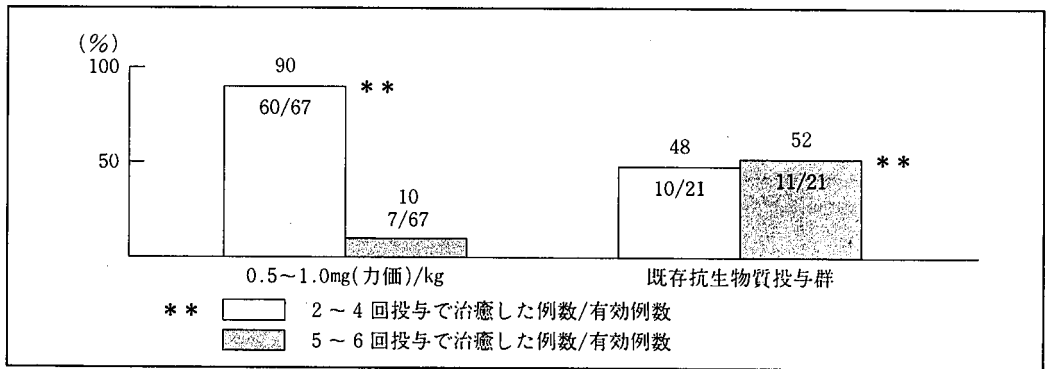
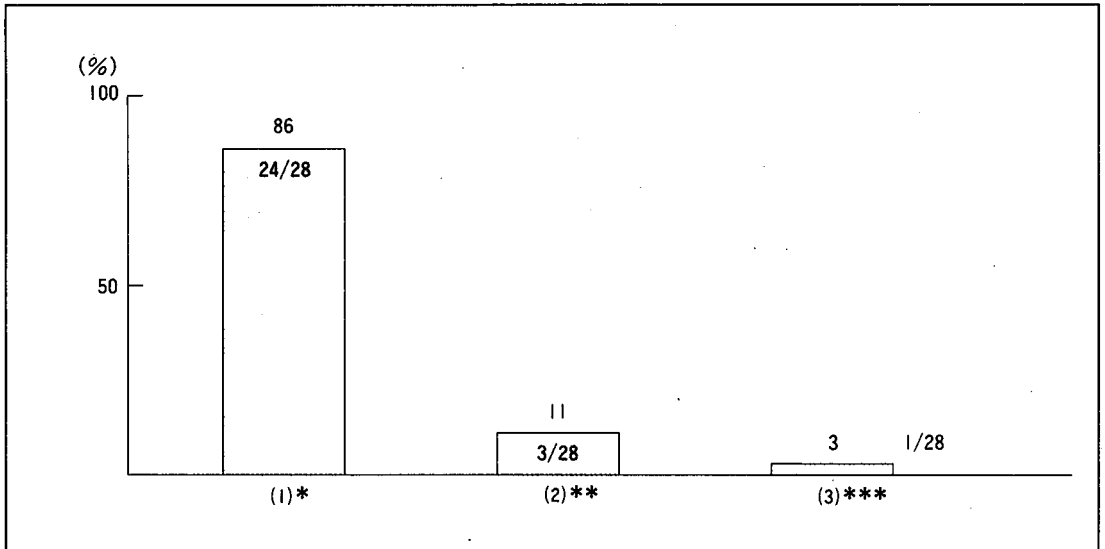


図3 子牛における臨床試験成績 (郡山ほか<sup>3)</sup>)



(1)\* 試験開始4日目サルモネラ陰性例数/試験開始時サルモネラ陽性例数

(2)\*\* 試験開始4日目サルモネラ陽性例数/試験開始時サルモネラ陽性例数

(3)\*\*\* 死亡のため検査不能例数/試験開始時サルモネラ陽性例数

図4 糞便中の Salmonella の分離成績 (井上<sup>1)</sup>)

%であり、治癒したものの、約90%は2~4回投与で、約10%は5~6回投与で治癒した。

③ 18日齢以下のホルスタイン種子牛で水様性または泥状の下痢便を排するものを対象に、1mg(力価)/kgを、1日2回、最高6回連続経口投与した。試験開始時に46例中28例(61%)より *Salmonella* が分離されたが、これら27例(1例は死亡)中24例(89%)は試験開始後4日目には *Salmonella* は分離されず、*Salmonella* に対する抑制効果が優れていることが確認された(図4)。

2) 子豚

離乳時の子豚の下痢症に対し、25.0mg(力

価)/4lおよび12.5mg(力価)/4lの濃度で3日間連続自由飲水し、その効果を比較した。結果を図5に示す。

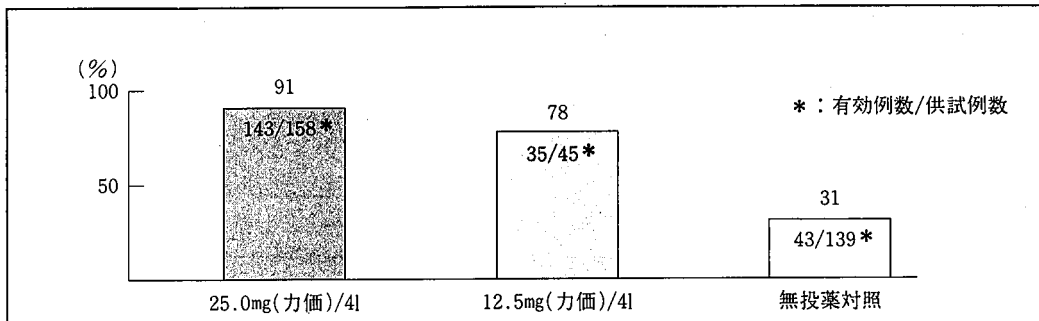
25.0mg(力価)/4l群の治癒率は91%と優れており、増体重においても優れていた。

8. 安全性、副作用

1) 子牛

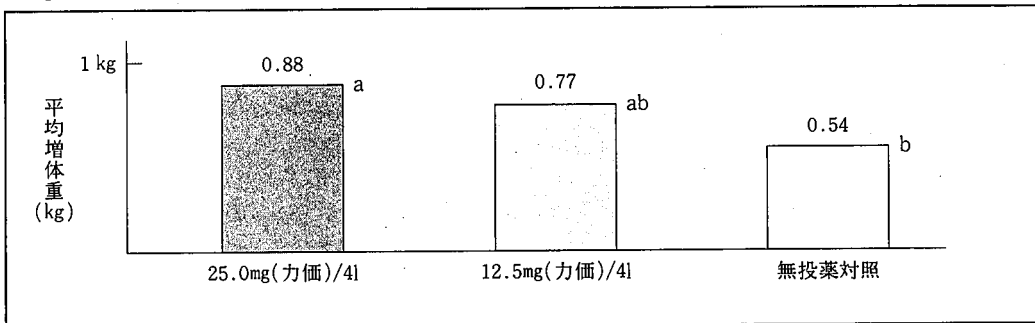
4~5週齢のホルスタイン種雄子牛に1, 2または10mg(力価)/kgを1日2回、7日間連続強制経口投与し、子牛におよぼす影響を調べた。その結果、いずれの投与群においても増体重、飼料摂取量は対照群との間に有意差はなく、一

① 治癒率



注) 試験開始後5日目までに正常便となった場合を有効と判定した。

② 増体重



注) 試験期間5日間の1頭当りの増体重を算出した。

アルファベット異符号間には5%水準で有意差あり。

注) (渡辺ほか<sup>5)</sup>)

未発表: 三船亮介ほか (南丹家保)

未発表: 山田義和 (岡山家保)

図5 子豚における臨床試験成績



般症状、血液学的検査、血清生化学的検査および尿検査も異常は認められなかった。

## 2) 子豚

30日齢の去勢豚に25, 50および125mg(力価)/4lを7日間連続給与し、子豚におよぼす影響を調べた。その結果、いずれの投与群においても増体重、飼料摂取量は対照群との間に有意差はなく、一般症状、血液学的検査、血清生化学的検査および尿検査も異常は認められなかった。

## (参考)

ゲンタマイシンの製剤名と承認事項および使用上の注意は表9のとおりである。

## 文 献

- 1) 井上侃：D-GMの子牛の下痢症に対する効果試験，獣医畜産新報，761:52 (1984)
- 2) 小泉治子ほか：Gentamicinの Maus, ラットにおける急性毒性試験，実中研・前臨床研究報，8:219 (1982)
- 3) 郡山不二夫ほか：D-GMの子牛の下痢症に対する治療試験，家畜診療，256:27 (1984)
- 4) 更科孝夫ほか：子牛の下痢症に対するゲンタマイシンの治療効果，日本獣医師会雑誌，38:235 (1985)

## 討 論 (座長：橋本和典・家衛試)

質問 (井上勇・日本大学)：① 野外試験で、サルモネラと E. coli の両種が混合感染していた例は。② 菌数と治療効果との関係は。

答 (佐々木滋・シオノギ製薬)：① サルモネラが特に問題となった野外試験ではサルモネラに注目したので、混合感染については不明である。② 試験開始時の下痢便の菌数に大きなバラツキがあった為、治療効果との間に明確な相関関係は得られなかった。

質問 (小野浩臣・日獣大)：医薬品として緑膿菌耐性と発言があったが、家畜由来株について耐性をみられたか。

答 (佐々木滋)：家畜由来株の緑膿菌の耐性に

表9 製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名：動物用ゲンタリン散
成分含量：1瓶(60g)中、粗硫酸ゲンタマイシン1g(力価)を含有する。
用法用量：牛：1回体重kg当たり本剤60mg(粗硫酸ゲンタマイシンとして1.0mg(力価))を代用乳または水に溶かし、1日2回、3日間経口投与する。
豚：飲水4l当たり本剤を1.5g(粗硫酸ゲンタマイシンとして25.0mg(力価))の割合に均一に溶かし、3日間経口投与する。
効能効果：有効菌種：大腸菌，サルモネラ
適応症：子牛の細菌性下痢症 子豚の細菌性下痢症
使用上の注意：・3カ月齢を超える牛および4カ月齢を超え豚：飲水 <sup>4</sup> 使用しないこと。
・本剤投与後下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。
牛：30日 豚：17日
・本品は定められた用法・用量を厳守して使用すること。
注意一獣医師の処方せん・指示により使用すること。

- 5) 渡辺光雄ほか：D-GMの子豚細菌性下痢症に対する治療効果試験，獣医畜産新報，758:48 (1984)

についてはみていないが、最近緑膿菌による乳房炎の発生がみられるということで乳房炎治療薬としての開発を検討したいと考えている。

質問 (橋本和典・家畜衛試)：細菌性下痢の治療効果の判定は仲々難しいと思う。菌の回収(間隔、期間)、治療開始時期、混合感染の有無、その他臨床的事項等総合的に判定することが必要である。とくにサルモネラの病性などからみると再発の有無についての検討なども必要ではないか。なおこの問題は「ゲンタマイシン」のみでなく、細菌性下痢に対するすべての抗菌剤にあてはまるものと思う。

答 (佐々木滋)：今後の課題として検討することが必要と考える。