

分科会 文書による報告事項等（農薬関係）

- ・ 2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤（製造販売承認申請に伴う基準値の検討）
..... 1-1 ~ 1-24
- ・ ツラスロマイシン（製造販売承認申請及び使用基準の設定に伴う基準値の検討）
..... 2-1 ~ 2-54
- ・ 農薬6品目の一括削除
..... 3-1 ~ 3-23

各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

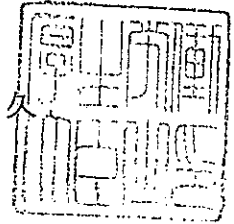




厚生労働省発食安 0924 第1号
平成 27 年 9 月 24 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品 2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキシノイド結合物

平成 27 年 10 月 2 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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

平成 27 年 9 月 24 日付け厚生労働省発食安 0924 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 2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物に係る食品規格（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。

2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・

ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたことに伴い、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：2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤

(2) 用途：牛の発情行動の抑制

主剤は2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物（以下「2-10-GnRH類縁体・DT結合物」という。）溶液である。本製剤1 mL（1頭分）中に2-10-GnRH類縁体・DT結合物が0.4 mg含まれている。また、本製剤中にアジュバント2種類、保存剤及び溶剤が含まれている。

日本では、本製剤と同一の主剤を用いた豚の製剤が承認されている。

(3) 適用方法及び用量

性成熟前あるいは性成熟後の雌牛の頸部皮下に1 mLずつ3～4週間隔で2回投与する。初発情を抑制する場合には、1、2回目の投与を各々4～13、5～14ヵ月齢を目処に行う必要がある。なお、2回目の投与は、発情行動の抑制を予定する2週間前に行うこと。3回目以降の追加投与は、発情行動の抑制を予定する2週間前に1 mLを1回頸部皮下に行うこと。

(4) 諸外国における使用状況

本製剤は、2007年9月にニュージーランドで承認されて以降、豪州、ブラジル及びメキシコで承認されている。また、本製剤と同一の主剤を用いた豚及び馬の製剤が承認されている。

2. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた2-10-GnRH類縁体・DT結合物を有効成分とする牛の注射剤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。

本製剤は、2-10-GnRH類縁体・DT結合物を免疫原として免疫学的機序によりGnRHの作用を抑制するものである。

羊を用いた静脈内投与試験、ラット及び豚を用いた経口投与試験から、本製剤の主剤である2-10-GnRH類縁体・DT結合物は、経口投与において、GnRH様作用及び抗体応答を示さず、毒性影響も認められないことから、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断した。

また、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチドである。豚を用いた経口投与試験において、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は免疫応答を刺激しなかったことから、本製剤を投与した牛由来の食品を介してヒトが2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を経口摂取した場合には、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失することが示唆された。

本製剤に含まれている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

牛に対する安全性試験及び臨床試験において、常用量の投与では、投与部位反応等がみられたが、一般状態及び体重について投与に起因する異常は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

3. 基準値の取扱い

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

平成27年	3月10日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取 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27年	7月14日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	9月24日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年	9月29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

● 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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	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	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
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組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

(答申)

2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物については、食品規格(食品中の動物用医薬品の残留基準)を設定しないことが妥当である。



府食第602号
平成27年7月14日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成26年3月10日付け厚生労働省発食安0.310第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

動物用医薬品評価書

2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする
牛の注射剤（ボプリバ）

2015年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
(1) 主剤	6
(2) 添加剤	9
2. 牛に対する安全性	10
(1) 牛に対する安全性試験①	10
(2) 牛に対する安全性試験②<参考資料>	11
(3) 牛に対する安全性試験③<参考資料>	12
(4) 牛に対する臨床試験	13
III. 食品健康影響評価	14
・別紙：検査値等略称	15
・参照	16

<審議の経緯>

- 2015年 3月 11日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請(26消安第6024号)、関係資料の接受
- 2015年 3月 12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0310第2号)、関係資料の接受
- 2015年 3月 17日 第553回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2015年 4月 16日 第177回動物用医薬品専門調査会
- 2015年 6月 2日 第563回食品安全委員会(報告)
- 2015年 6月 3日から7月2日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 7月 8日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 7月 14日 第570回食品安全委員会(報告)
(同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進(委員長) | 佐藤 洋(委員長) |
| 佐藤 洋(委員長代理) | 山添 康(委員長代理) |
| 山添 康(委員長代理) | 熊谷 進 |
| 三森 国敏(委員長代理) | 吉田 緑 |
| 石井 克枝 | 石井 克枝 |
| 上安平 冽子 | 堀口 逸子 |
| 村田 容常 | 村田 容常 |

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

- (2013年10月1日から)
- | | | |
|--------------|-------|-------|
| 山手 丈至(座長) | 須永 藤子 | 山崎 浩史 |
| 小川 久美子(座長代理) | 辻 尚利 | 吉田 和生 |
| 青木 博史 | 寺岡 宏樹 | 吉田 敏則 |
| 青山 博昭 | 能美 健彦 | 渡邊 敏明 |
| 石川 さと子 | 舞田 正志 | |
| 石川 整 | 松尾 三郎 | |
| 川治 聡子 | 宮田 昌明 | |

要 約

2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤（ボプリバ）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤は、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を免疫原として免疫学的機序により GnRH の作用を抑制するものである。

羊を用いた静脈内投与試験、ラット及び豚を用いた経口投与試験から、本製剤の主剤である 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、経口投与において、GnRH 様作用及び抗体応答を示さず、毒性影響も認められないことから、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断した。

また、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチドである。豚を用いた経口投与試験 [II. 1. (1)③] において、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は免疫応答を刺激しなかったことから、本製剤を投与した牛由来の食品を介してヒトが 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を経口摂取した場合には、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失することが示唆された。

本製剤に含まれている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

牛に対する安全性試験及び臨床試験において、常用量の投与では、投与部位反応等がみられたが、一般状態及び体重について投与に起因する異常は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体（以下「2-10-GnRH 類縁体」という。）・ジフテリアトキソイド（以下「DT」という。）結合物溶液である。本製剤1 mL（1頭分）中に2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物が0.4 mg含まれている。（参照1）

2. 効能・効果

効能・効果は牛の発情行動の抑制である。（参照1）

3. 用法・用量

性成熟前あるいは性成熟後の雌牛に、少なくとも3週間隔で2回、頸部皮下に1回1 mL投与する。2回目の投与は、発情行動の抑制を予定する2週間前に行うこと。ただし、初発情を抑制する場合には、1、2回目の投与を各々4～13、5～14か月齢を目処に行う必要がある。（参照1）

4. 添加剤等

本製剤1 mL中に、アジュバント2種類、保存剤及び溶剤が含まれている¹。（参照1）

5. 開発の経緯及び使用状況

雌牛の発情行動は、発情周期の約21日間のうち発情期である約7～21時間に発現し、他の牛に対し攻撃的となる、他の牛に乗駕を試みる等の行動がみられる。その際のストレス、闘争行動及び乗駕による事故発生の危険性が問題となっている。（参照2）

本製剤の主剤は、DTをキャリアータンパクとして2-10-GnRH 類縁体と結合させた2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物である。2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物自体はホルモン活性を示さないが、本製剤を皮下投与することにより2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物が免疫原として働き、投与動物にGnRHに対する特異抗体を産生させ、GnRHを特異的に中和するという免疫学的機序によりGnRHの作用を抑制する。本製剤は、雌牛の発情のコントロールを目的としたもので、性腺ホルモン（雄牛におけるテストステロン、雌牛におけるエストロゲン及びプロゲステロン）の産生を抑制する。（参照2）なお、本製剤の主剤の構成材料となる2-10-GnRH 類縁体は、合成した9個のアミノ酸からなるペプチドであり、天然型（内因性）GnRHの1番目のアミノ酸である5-oxoProのみが置換されたものである。（参照3、4）

和牛雌牛の肥育農場で約2年間に出荷された101頭について、発情に起因すると推測される事故の発生状況を調査したところ、事故は4頭に発生し、2頭は淘汰、1頭は治療後に繁殖に転用、1頭は治療により回復したものの、半身が廃棄されたと報告された。また、出荷した牛の枝肉評価では、発情行動に起因すると推測される肉質の低下が18頭でみられ、3.8%の損失であったと概算された。このような雌牛を肥育する際の発情行動

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成15年7月1日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその量を記載していない。

による生産性の低下を非観血的に低減する目的で本製剤が開発された。(参照 2)

海外では、本製剤は 2007 年 9 月にニュージーランドで承認されて以降、豪州、ブラジル及びメキシコで承認されている (2012 年 10 月現在)。また、本製剤と同一の主剤を用いた豚及び馬の製剤が承認されている。(参照 2)

日本では、本製剤と同一の主剤を用いた製剤が、無去勢雄豚の外科的去勢の代替 (免疫学的去勢効果) の目的で承認されている。(参照 2)

今回、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を有効成分とする牛の注射剤が製造販売承認申請されたことに伴い、農林水産省から、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年法律第 145 号) 第 83 条第 1 項の規定により読み替えて適用される同法第 14 条第 1 項の規定に基づき、本製剤を承認することについて、厚生労働省から、食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づき、食品中の残留基準を設定することについて、食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

本製剤の主剤である 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、過去に食品安全委員会で評価された性腺刺激ホルモン放出因子・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射剤（インプロバック）（参照 5）の主剤「性腺刺激ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物」と同一物質である。下記の試験により、本製剤の主剤の安全性について検討された。

① GnRH 様作用確認試験（羊、静脈内投与）

プロゲステロンレベルが高く、黄体形成ホルモン（以下「LH」という。）のパルス状分泌頻度が低い黄体期にある発情周期 8 日目の羊（3 頭/群）に、モルヒネ 20 mg を 30 分間隔で 3 回静脈内投与し GnRH 分泌を阻害させ、その後、各投与物質〔生理食塩液、天然型 GnRH（1 µg/頭）、2-10-GnRH 類縁体（50 µg/頭）又は 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物（50 µg/頭）〕のいずれかを静脈内投与し、経時的に採血して血漿中の LH 濃度を RIA により測定した（検出限界：0.11 ng/mL）。採血を投与前、投与 5、10、15、20、30、40、60、90、120 及び 180 分後に実施した。投与前後の LH 濃度を比較することにより、各投与物質の GnRH 様作用を検討した。

投与後の血漿中 LH 濃度から投与前の血漿中 LH 濃度を差し引いたときの最大値を LH 反応とし、各投与群の血漿中 LH 反応を表 1 に示した。天然型 GnRH 投与群では全例において LH 分泌量の確実な増加（LH のピーク：11.63 ng/mL）が、2-10-GnRH 類縁体投与群では全例にわずかな LH 反応（LH のピーク：1.18 ng/mL）が認められ、天然型 GnRH に対する 2-10-GnRH 類縁体の相対比率は 0.2%であった。2-10-GnRH・DT 結合物投与群及び生理食塩液投与群では LH 反応（GnRH 様作用）は認められなかった。

以上より、2-10-GnRH 類縁体には低レベルの GnRH 様作用が認められたが、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物には GnRH 様作用は認められないと考えられた。（参照 4、5）

表 1 GnRH 分泌阻害羊における各投与物質投与後の血漿中 LH 反応（ng/mL）

投与物質	各個体の反応	反応の平均±SD
生理食塩液	0.02、0.0、0.0	反応なし
天然型 GnRH	9.75、7.44、17.71	11.63±5.03
2-10-GnRH 類縁体	1.41、0.89、1.23	1.18±0.26
2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物	0.0、0.0、0.19	反応なし

LH 反応：[投与後血漿中 LH 濃度（ng/mL）－投与前血漿中 LH 濃度] の最大値

※2-10-GnRH 類縁体の相対力価（GnRH=100%）は、(2-10-GnRH 類縁体反応/天然型 GnRH 反応×1/50×100) から 0.2%となる。

② 投与試験（ラット、経口及び皮下投与）

a. 血清中 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物

ラット（SD 系、6～8 週齢、雌雄各 3 匹/投与群、雌雄各 5 匹/対照群）に 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物製剤を 4 週間隔で 2 回経口（2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物として 462 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/回）又は皮下投与（2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物として 27.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/回）し、経時的に採血して血清中の 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物濃度を電気化学免疫アッセイにより測定した（検出限界：0.0331 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、定量限界：0.0980 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。採血を初回投与前、初回投与 1、4、8、12 及び 24 時間、2、7、14 及び 21 日後、第 2 回投与前、第 2 回投与 1、4、8、12 及び 24 時間、2、7、14、21 及び 28 日後に実施した。

血清中の 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物濃度は、経口投与群の雄 1 例に初回投与 24 時間及び 2 日後において検出限界以上定量限界未満（0.0356～0.0493 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で認められたのみで、両投与群のその他の被験動物では、いずれの時点においても検出限界未満であった。（参照 4、5）

b. 血清中抗 2-10-GnRH 類縁体抗体

[II. 1. (1) ② a.] で採取した血液について、血清中抗 GnRH 抗体濃度を電気化学免疫アッセイにより測定した（検出限界：0.258 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、定量限界：0.715 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

皮下投与群では、初回投与 14 日後には 6 例中 4 例において、定量可能な抗 GnRH 抗体が認められ（1～30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、第 2 回皮下投与 7～28 日後においては、全例で定量可能な抗 GnRH 抗体（3～1,340 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が認められた。このことから、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物製剤の皮下投与により抗体応答を示すことが示唆された。

一方、経口投与群では、初回投与 21 日後の雄 1 例で検出限界以上定量限界未満（0.283 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、この検体のレプリケートでは検出限界未満）の抗 GnRH 抗体が認められたが、この検体以外についてはいずれの検体からも抗 GnRH 抗体は検出されず、本製剤の経口投与では、全身性の抗体応答は示さないと考えられた。（参照 4、5）

③ 投与試験（豚、経口投与）

豚（交雑種(LW)、13～14 週齢、雄 6 頭/群）に 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物製剤を 4 週間隔で 2 回経口投与（2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物として 0.4 $\text{mg}/\text{頭}/\text{回}$ ）し、経時的に採血して血清中テストステロン及び抗 GnRH 抗体価を測定し、免疫学的作用及び内分泌学的作用について検討した。なお、採血を初回投与 2、4 及び 6 週間後に実施し、テストステロン値を市販キットを用いた RIA により、抗 GnRH 抗体価²をトリチウム化ホルモン及び PEG 沈殿法を用いた RIA により測定した。対照として無投与群を設定した。

経時的な血清中テストステロン値を表 2 に示した。血清中テストステロンは全例から検出可能で、検討した週齢の動物における標準値の範囲内であった。いずれの時点においても、群間に有意差は認められなかった。

² 残存するトレーサー標識が 30%となる血清の希釈倍数として判定。希釈倍数の逆数として表示。

抗 GnRH 抗体価は全て検出限界 (20) 未満であった。これは、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物製剤の経口投与では免疫応答を刺激しなかったことを示唆している。

また、試験期間中に有害事象は認められなかった。

以上より、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物製剤の経口投与は、性成熟期の肥育豚の免疫系及び内分泌系に影響を与えないと考えられた。(参照 4、5)

表 2 豚における 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物製剤経口投与後の平均血清中テストステロン値 (単位: nmol/L)

試験群	投与後経過日数 (日)		
	14	28	42
対照群	2.4	3.6	4.1
投与群	4.6	4.0	3.2

n=6

④ 毒性試験

a. 急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、10 週齢、雌 5 匹/経口投与群、雌雄各 5 匹/皮下投与群) を用いた単回経口又は皮下投与 (いずれも 38 mg/kg 体重の 1 用量) による 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物の急性毒性試験を実施した。

結果を表 3 に示した。いずれの投与経路においても死亡は認められなかった。毒性徴候として皮下投与直後に一過性の赤色尿が認められたが、投与 14 日後の腎臓の剖検及び病理組織学的検査では関連した所見は認められなかった。LD₅₀ は 38 mg/kg 体重以上と考えられた。(参照 4、5)

表 3 ラットにおける 2-10-GnRH・DT 結合物の急性毒性

動物	投与経路	投与量	主な毒性徴候	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
ラット (SD 系、10 週齢)	経口	38 (mg/kg 体重)	なし	> 38
	皮下		投与直後に赤色尿、 他なし	> 38
				> 38

b. 2 回投与毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (SD 系、6~8 週齢、雌雄各 5 匹/群) に 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物製剤を 4 週間隔で 2 回経口 (2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物として 11.4、272 又は 462 µg/kg 体重) 投与した。なお、対照群には滅菌水及び溶媒を経口投与した。試験終了時 (初回投与 57/58 日後) に剖検を行った。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、最終投与後の血液学的検査、凝固系検査、血液生化学的検査、ホルモン分析及び尿検査を実施した。

その結果、本試験のいずれの投与群においても試験期間中に本製剤投与に起因すると考えられる毒性影響は認められなかった。(参照 4、5)

⑤ DTについて

2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を構成する DT は、グラム陽性菌 *Corynebacterium diphtheriae* 由来のジフテリア毒素（タンパク質）をホルムアルデヒドで無毒性化したものである。DT を含むヒト用ジフテリアワクチンは、3~4 か月齢の乳児に1か月間隔で2~3回皮下接種し、通常1歳頃に追加接種されるということから安全性は高いと考えられる。（参照 4、5）また、本製剤で使用されている DT は欧州薬局方 DIPHTHERIA VACCINE (ADSORBED) の規格に適合しており、当該規格中で「ジフテリア毒素の欠失並びにトキシノイドの不可逆性（Absence of toxin and irreversibility of toxoid）」が設定されており、毒素活性が認められてはならないと規定されている。したがって、本製剤に使用されている DT にはジフテリア毒素活性が認められないことが確認されている。（参照 3）

これらの羊を用いた静脈内投与試験並びにラット及び豚を用いた経口投与試験 [II. 1. (1)①~⑤] から、本製剤の主剤である 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、経口投与において、GnRH 様作用及び抗体応答を示さず、経口投与による毒性影響も認められないことから、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断した。

また、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチドである。ラット及び豚を用いた経口投与試験 [II. 1. (1)② b. 及び③] において、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は免疫応答を刺激しなかったことから、本製剤を投与した牛由来の食品を介してヒトが 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を経口摂取した場合には、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失することが示唆された。

(2) 添加剤

本製剤に使用されている添加剤のうち、アジュバントの一つは、植物からの抽出物、生体膜の構成物質の混合物であり、一部は既存添加物として使用されている。もう一つのアジュバントは、多糖類の誘導体で、高分子のため胃消化管の酵素で消化されず、腸管粘膜細胞に吸収されないことが報告されており、ヒトが毎日 2~3 g を経口摂取しても安全性に問題がないことが報告されている。保存剤は、ヒトの小児用ワクチンにも含有されており、EMEA では、家畜における半減期は明らかではないが、通常動物用ワクチンに用いられる用量でヒトに明白なリスクはないと考えられ、EU では、ワクチンの保存剤として 0.02% を超えない濃度で使用する限り MRL を設定する必要はないと評価されている。溶剤は、注射用医薬品の溶解・希釈剤として用いられているもので、EMA では、MRL の設定は不要と判断されている。（参照 2、4~13）

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 牛に対する安全性

(1) 牛に対する安全性試験①

肉用牛（交雑種、3か月齢³、雌3頭/群）に本製剤を3週間隔で2回皮下投与〔0、1（常用量）又は10（10倍量）mL/頭/回：2-10-GnRH類縁体・DT結合物として0、0.4又は4mg/頭/回に相当〕し、さらに第2回投与8週後に同量を1回それぞれ別の部位に皮下投与して、本製剤の安全性について検討した。各回の投与前、投与7及び14日後に採血し、約3か月間の観察期間終了後に剖検及び病理組織学検査を実施した。また、対照群には生理食塩液10mL/頭を投与した。

試験期間中、いずれの群にも死亡は認められなかった。

一般状態では、10倍量投与群で初回投与1～6日後、第2回投与1～3日後及び第3回投与1日後に軽度の食欲減退が1～2頭にみられた。摂餌量は、10倍量投与群で一過性の減少がみられた。体重については、両投与群とも対照群との比較で有意な差はみられなかった。

体温では、両投与群ともに各回の投与3～7日後まで高値又は高値傾向がみられた。

投与部位の観察では、両投与群ともに全例で腫脹、硬結及び熱感が認められた。各投与群の各回投与後の所見を表4に示した。膿瘍は、両投与群のいずれの回の投与部位でもみられなかった。

血液学的検査では、10倍量投与群で第2及び第3回投与後にWBCの一過性の減少がみられた。

血液生化学的検査では、常用量投与群で第3回投与後にA/G比及びBUNの低値がみられた。10倍量投与群では、初回及び第2回投与後にLDHの高値及びAlbの低値が、第2回及び第3回投与後にTP及びGlobの高値並びにA/G比の低値がみられた。Alb、Glob、TP及びA/G比の変化は抗体産生に伴う変化であると考えられたが、BUN及びLDHについては、関連のある臨床症状等がみられなかったことから生物学的に意義のない変化と考えられた。

血中プロゲステロン濃度は全ての群で試験期間を通じて低値を維持し、大きな変動はみられなかった。これは、被験動物が3か月齢と性成熟前で、黄体が未発達であることによると考えられた。両投与群ともに初回投与14日後から血中抗GnRH抗体価の増加が確認された。

剖検では、全ての群の胸腹部器官に投与の影響はみられなかった。投与部位（皮下及び皮筋を含む。）における所見を表4に示した。筋層に変化はみられなかった。

臓器重量に投与の影響はみられなかった。

投与部位（皮下、皮筋並びに骨格筋を含む周辺組織を含む。）の病理組織学的検査の結果を表4に示した。皮下組織に細胞浸潤や壊死等の可逆性の反応性変化が認められた。筋層には投与の影響はみられなかった。投与14日後の第3回投与部位に異物（アジュバント様物質）の残存を示唆するようなシスト形成は確認されなかった。

以上より、本試験において、常用量投与群では、一過性の発熱及び投与部位反応がみ

³ 本製剤が投与される時期は、一般的に4～6か月齢になると推測されるが、性成熟が若干早いことを想定して投与時期を早めに設定される可能性があることから、設定された。

られたが、発熱は摂餌量及び体重に影響を及ぼすものではなく、投与部位反応は回復が確認されたことから、本製剤の常用量の臨床使用における牛に対する安全性に問題はないと考えられた。(参照 2、3、14)

表 4 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物各回皮下投与後の
投与部位の観察、剖検及び病理組織学的所見

試験群	第 1 回投与部位	第 2 回投与部位	第 3 回投与部位
10 倍量投与群	<観察> ・腫脹及び硬結：試験終了時まで回復せず。 ・熱感：投与 8 日後に回復 <剖検> ・皮下組織に赤褐色混濁域 <病理組織学的所見> ・皮下組織に細胞浸潤、線維化 (3/3 例)	<観察> ・腫脹及び硬結：試験終了時まで回復せず。 ・熱感：投与 8 日後に回復 <剖検> ・皮下組織に赤褐色混濁域 <病理組織学的所見> ・皮下組織に細胞浸潤、壊死、石灰化、肉芽腫様病変 (3/3 例)	<観察> ・腫脹及び硬結：試験終了時まで回復せず。 ・熱感：投与 2 日後に回復 <剖検> ・皮下組織に赤褐色混濁域 <病理組織学的所見> ・皮下組織に細胞浸潤、壊死、肉芽腫様病変 (3/3 例)
常用量投与群	<観察> ・腫脹及び硬結：投与 80 日後までに消失 ・熱感：投与 4 日後に回復 <病理組織学的所見> ・皮下組織に細胞浸潤 (2/3 例)	<観察> ・腫脹及び硬結：投与 40 日後までに消失 ・熱感：投与 6 日後に回復 <病理組織学的所見> ・皮下組織に細胞浸潤 (1/3 例)	<観察> ・腫脹及び硬結：投与 14 日後でも回復せず。 ・熱感：投与 2 日後に回復 <剖検> ・皮下に赤褐色混濁域がみられたが、筋層に変化はみられなかった。 <病理組織学的所見> ・皮下組織に細胞浸潤、壊死、石灰化 (3/3 例)

(2) 牛に対する安全性試験②<参考資料 4>

上記試験 [II. 2. (1)] では、3 か月齢の牛を用いて実施されたが、3 か月齢の牛では GnRH 受容体の反応性が低く、GnRH 作用及び抗 GnRH 作用の検出力が低下することから、性成熟後の牛を用いて本製剤の有効性に起因する抗 GnRH 作用による有害反応について検討した。

2~6 回の分娩歴を有し、直近の分娩 88~201 日後の泌乳牛 (Swiss Fleckvieh 種、雌 11 頭) に本製剤を 4 週間隔で 2 回皮下投与 [1 mL (常用量) / 頭] し、発情行動、一般状態 (体温、心拍数、呼吸速度及び泌乳量) 及び投与部位の観察、血中プロゲステロン濃度、エストロゲン濃度及び血中抗 GnRH 抗体価の測定並びに超音波診断装置を用いた卵胞及び黄体の観察を実施した。また、第 2 回投与 26 週後からブセレリン⁵の筋肉内

4 対照群の設定のない非 GLP 試験であり、[II. 2. (1)] の安全性試験と試験設定が異なることから、安全性試験として参考資料とした。

5 Buserelin : GnRH 誘導体制剤

投与、プロゲステロン経腔投与及びクロプロステノール⁶の筋肉内投与を処置し、その後、人工授精を行った。人工授精は妊娠が成立するまで繰り返した。

発情行動は、全例で第2回投与26週後の人工授精開始前までみられなかった。

一般状態では、投与48時間後までに一過性の発熱、心拍数増加及び呼吸速迫がみられたのみで、その他投与に起因する影響はみられなかった。

投与部位の観察では、腫脹及び疼痛がみられたが、投与2週間後には軽減した。

血中プロゲステロン濃度は第2回投与3週間までに11例中7例で減少し、第2回投与10～15週間まで低値を持続したが、血中エストロゲン濃度に投与の影響はみられなかった。

血中抗GnRH抗体価は、第1回投与2～3週間後から増加し、第2回投与2週後にピークに達した。

卵胞は、直径5mm以下のものでは投与の影響はみられなかったが、直径6～9mmのものは第2回投与3～13週間後で減少し、さらに直径9mmを超える大きさのものは11例中10例で第2回投与7～16週間後に全くみられなかった。

初回の人工授精の結果、11例中10例で妊娠が確認され、残りの1例も2回目の人工授精で妊娠が成立した。

以上のことから、本製剤の投与により発情行動は抑制されたが、その間一過性の発熱、心拍数増加、呼吸速迫及び投与部位反応が認められたのみであり、生殖周期の抑制は可逆的であった。(参照2、15)

(3) 牛に対する安全性試験③<参考資料7>

牛(様々な純血種及び交雑種、5～7か月齢、雄12頭及び雌11頭)に表5の設定でGnRH類縁体・DT結合物製剤を単回又は2週間隔で3回それぞれ別の部位に皮下投与[1mL(常用量)/頭/回: GnRH類縁体・DT結合物として0.5mg/頭/回]し、安全性試験が実施された。観察期間は単回投与群で投与35日後(試験35日)まで、反復投与及び対照群で初回投与42日後(試験42日)までとし、一般状態及び投与部位の観察並びに体温及び体重測定を実施して、単回投与群のみ投与35日後の投与部位の病理組織学的検査を行った。

一般状態では、反復投与群の第2回投与後の1例に呼吸困難、呼吸速迫、発咳、下痢及び沈鬱状態が、別の1例に呼吸速迫、発咳及び感情鈍磨がみられた。

体温は、両投与群で投与後一過性の上昇がみられた。

体重は、反復投与群の1例を除き観察期間の間増加した。

投与部位については、両投与群の全例で腫脹及び硬結がみられたが熱感及び疼痛を伴わなかった。この投与部位反応は、初回投与部位では、単回投与群では8例中5例で、反復投与群では8例中7例で観察期間終了時(それぞれ初回投与35及び42日後)にも消失しなかった。反復投与群の第2回及び第3回投与部位では、8例中5例で投与28日後、8例中8例で投与14日後においても消失が確認されなかった。

⁶ Cloprostenol: 合成ホルモン剤。

⁷ 本製剤の濃度と異なるもの(GnRH類縁体・DT結合物として0.5mg、本製剤は0.4mg)を用いたことから参考資料とした。アジュバントは本製剤と同一である。

病理組織学的検査では、単回投与群の投与 35 日後の投与部位全例に慢性炎症を示す所見が観察された。(参照 2、16)

表 5 牛を用いた安全性試験の設定

試験群	治験薬	投与量 (mL/頭)	投与部位	投与時期	動物数 (頭)
対照群	生理食塩液	1	皮下	第 1 回投与：試験 0 日 第 2 回投与：試験 14 日 第 3 回投与：試験 28 日	7
単回投与群	2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物製剤			試験 0 日	8
反復投与群				第 1 回投与：試験 0 日 第 2 回投与：試験 14 日 第 3 回投与：試験 28 日	8

(4) 牛に対する臨床試験⁸

牛（交雑種、9～15 か月齢、雌 45 頭/群）を用いて、本製剤の臨床試験が表 6 の要領で 2 施設（A 及び B）において実施され、一般状態、体重及び投与部位の異常から本製剤の安全性について検討した。

その結果、一般状態及び体重に投与に起因する異常は認められなかった。また、被験群では、投与部位反応がみられたが、全症例で分泌物は伴わず、いずれの投与時点においても投与 5～10 週後までに回復した。

これらのことから、本製剤は臨床使用上の牛に対する安全性に問題はないと考えられた。(参照 2、17)

表 6 牛を用いた臨床試験の要領

試験群	施設	治験薬	投与量 (mL/頭)	投与部位	投与時期	動物数 (頭)
対照群	A	生理食塩液	1	頸部皮下	第 1 回：試験 0 日 第 2 回：第 1 回投与 4 週間 ^a	45
	B					45
被験群	A	本製剤			第 3 回：第 2 回投与 7.5 か月 後 ^b	45
	B					45

a：試験 28 日、b：試験 252 日

⁸ 本試験において、試験 21～41 日の期間から試験 252～272 日の期間まで、何らかの発情行動を示した牛の割合の推定値は被験群で有意に低く、血中プロゲステロン濃度は試験 42 日以降有意に減少した。抗 GnRH 抗体価は試験 42 日にピークを示した後、経時的に低下し、第 3 回投与後には再度上昇した。

III. 食品健康影響評価

本製剤は、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を免疫原として免疫学的機序により GnRH の作用を抑制するものである。

羊を用いた静脈内投与試験、ラット及び豚を用いた経口投与試験から、本製剤の主剤である 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、経口投与において、GnRH 様作用及び抗体応答を示さず、毒性影響も認められないことから、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断した。

また、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチドである。豚を用いた経口投与試験 [II. 1. (1)③] において、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は免疫応答を刺激しなかったことから、本製剤を投与した牛由来の食品を介してヒトが 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を経口摂取した場合には、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失することが示唆された。

本製剤に含まれている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

牛に対する安全性試験及び臨床試験において、常用量の投与では、投与部位反応等がみられたが、一般状態及び体重について投与に起因する異常は認められなかった。

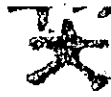
以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
A/G 比	アルブミングロブリン比
Alb	アルブミン
BUN	血中尿素窒素
EM(E)A	欧州医薬品庁
DT	ジフテリアトキソイド
Glob	グロブリン
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LH	黄体形成ホルモン
MRL	最大残留基準値
PEG	ポリエチレングリコール
RIA	放射免疫測定法
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

<参照>

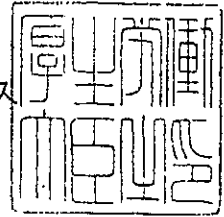
1. ゾエティス・ジャパン株式会社. 食品健康影響評価資料「ボプリバ」: 動物用医薬品製造販売承認申請書 (非公表)
2. ゾエティス・ジャパン株式会社. 食品健康影響評価資料「ボプリバ」: 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料概要 (非公表)
3. ゾエティス・ジャパン株式会社. 食品健康影響評価資料「ボプリバ」: ヒアリング指摘回答書 (非公表)
4. ゾエティス・ジャパン株式会社. 食品健康影響評価資料「ボプリバ」: 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料概要別添 (非公表)
5. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価結果の通知について」(平成 21 年 9 月 10 日付け府食第 871 号): 別添 動物用医薬品評価書「性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射剤 (インプロバック)」 2009 年 9 月
6. 既存添加物名簿 (平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号)
7. 丸善総合食品辞典. 五十嵐脩、小林彰夫、田村真八郎編. 丸善株式会社. 1998 年
8. EMA: Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/2009, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. EMA/CVMP/519714/2009-Rev.25, 15 January 2015
9. 医薬品添付文書、2013 年 10 月改訂 (第 16 版)
10. 医薬品添付文書、2015 年 2 月改訂 (第 13 版)
11. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report. 1996.
12. EU: COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. Official Journal of the European Union, L15, 20.1.2010
13. 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011 年
14. ゾエティス・ジャパン株式会社. 食品健康影響評価資料「ボプリバ」: 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 9-1 (非公表)
15. ゾエティス・ジャパン株式会社. 食品健康影響評価資料「ボプリバ」: 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 9-2 (非公表)
16. ゾエティス・ジャパン株式会社. 食品健康影響評価資料「ボプリバ」: 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 9-3 (非公表)
17. ゾエティス・ジャパン株式会社. 食品健康影響評価資料「ボプリバ」: 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 14-1 (非公表)



厚生労働省発生食 1204 第 2 号
平成 27 年 12 月 4 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品イプロニダゾール
農薬チアメトキサム
動物用医薬品ツラスロマイシン
農薬ピコキシストロビン
農薬フェンメディファム

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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

平成 27 年 12 月 4 日付け厚生労働省発生食 1204 第 2 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 項の規定に基づくツラスロマイシンに係る食品規格（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。

ツラスロマイシン

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を変更することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、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：ツラスロマイシン [Tulathromycin]

(2) 用途：合成抗菌剤

半合成マクロライド系抗生物質で、2つの異性体（ツラスロマイシンA及びB）の平衡混合物であり、これらは平衡時溶液中において9:1の比で存在している。細菌細胞のリボソームの50Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害するものであり、静菌的に作用すると考えられている。

牛及び豚における細菌性肺炎の病原菌である *Pasteurella* 属 (*P. haemolytica*, *P. multocida*)、*Haemophilus somnus*、*Actinobacillus pleuropneumoniae* 及び *Mycoplasma hyopneumoniae* 等に有効である。

海外では、欧州、米国等で、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患治療及び予防を目的とする動物用医薬品として使用されている。国内では、ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品として、豚の細菌性肺炎を適応症とした注射剤が承認されている。

また、ヒト用医薬品としては国内外とも使用されていない。

(3) 化学名

ツラスロマイシンA

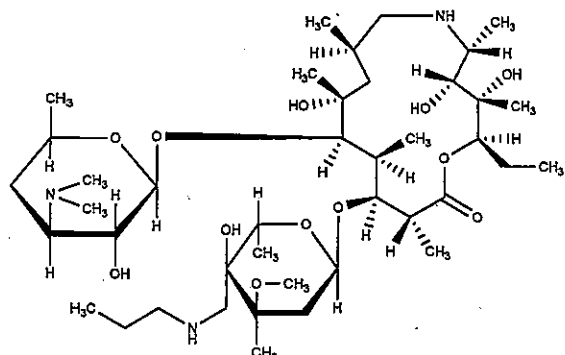
(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-13-[(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 8, 10, 12, 14-hexamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one (CAS)

ツラスロマイシンB

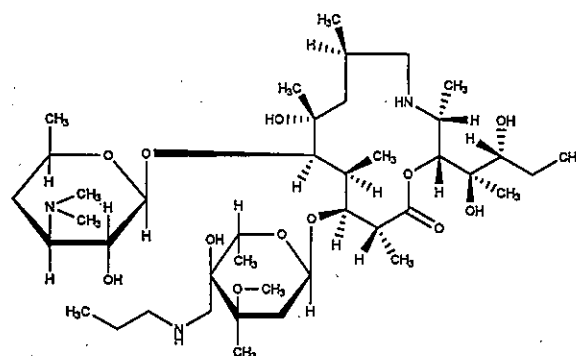
(2*R*, 3*R*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 11*S*, 12*R*)-11-[[2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1*R*, 2*R*)-1, 2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3, 6, 8, 10, 12-pentamethyl-9-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-

4-azacyclotridecan-13-one (CAS)

(4) 構造式及び物性



ツラスロマイシン A



ツラスロマイシン B

分子式：C₄₁H₇₉N₃O₁₂

分子量：806.08

(5) 適用方法及び用量

ツラスロマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

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
ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤	牛(生後 13 月を超える雌の乳牛(食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。))を除く。)	1 日量として体重 1 kg 当たり 2.5 mg (力価) 以下の量を皮下に注射する。	食用に供するためにと殺する前 53 日間
	豚	1 日量として体重 1 kg 当たり 2.5 mg (力価) 以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前 28 日間

②海外での使用方法

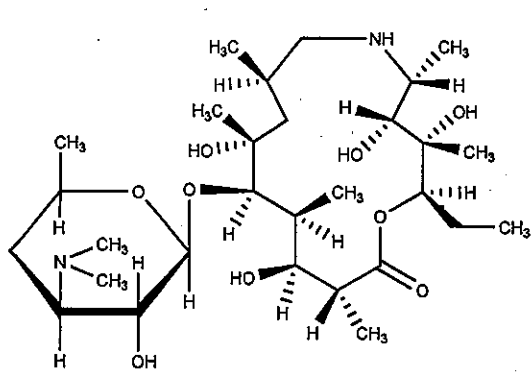
医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤	牛	2.5 mg(力価)/kg 体重を単回皮下投与する	米国, ブラジル	18 日
			EU, ノルウェー, スイス, エジプト, ベトナム, 韓国, 台湾, 中国, タイ	49 日
			カナダ	44 日
			豪州	35 日
			米国	5 日
	豚	2.5 mg(力価)/kg 体重を単回筋肉内投与する	EU	33 日
			カナダ	8 日
			豪州	14 日

2. 対象動物における残留試験

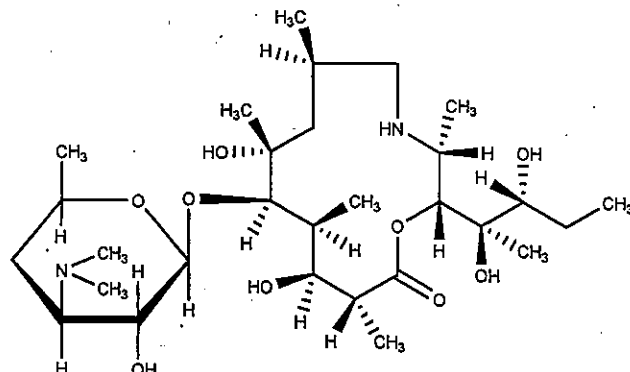
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ツラスロマイシン
- ・ 代謝物M1 ((2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-2-ethyl-3, 4, 10, 13-tetrahydroxy-3, 5, 8, 10, 12, 14-hexamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one) (当該物質はツラスロマイシンA由来の代謝物である。)
- ・ 加水分解により代謝物M1に変換される代謝物
- ・ 代謝物M1の異性体
((2*R*, 3*R*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 11*S*, 12*R*)-2-[(1*R*, 2*R*)-1, 2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8, 11-dihydroxy-3, 6, 8, 10, 12-pentamethyl-9-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one) (当該物質はツラスロマイシンB由来の代謝物である。以下、当該物質を「代謝物M1の異性体」という。)
- ・ 加水分解により代謝物M1の異性体に変換される代謝物



代謝物M1



代謝物M1の異性体

② 分析法の概要

試料から2 mol/L塩酸で抽出し、60°Cに加熱して加水分解し、代謝物M1に変換する。脂肪の場合は、ジクロロメタンで洗浄する。逆相-陽イオン交換カラム (MCX) で精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。代謝物M1の定量値から、換算係数1.4を用いて、ツラスロマイシンに換算する。なお、代謝物M1の定量値を求める際には、代謝物M1の異性体を含める。

定量限界 : 0.03 µg/g

(2) 残留試験結果

① 牛(交雑種、6~7か月齢、雌雄各3頭/時点/投与群)にツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg(力価)/kg体重)し、最終投与5、12、18、25、36及び48日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓におけるツラスロマイシンの残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表 1. 牛にツラスロマイシンを単回皮下投与した後の組織中のツラスロマイシン相当濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数					
	5	12	18	25	36	48
筋肉	0.68±0.07(6)	0.19±0.05(6)	0.111±0.019(6)	0.05±0.03(6)	0.023±0.01(6)	NE
脂肪	0.21±0.08(6)	0.09±0.04(6)	0.05±0.04(6)	0.026±0.011(6)	0.012±0.002(6)	NE
肝臓	5.7±1(6)	3.8±1(6)	3.1±0.5(6)	2.1±0.9(6)	1.1±0.5(6)	0.51±0.13(6)
腎臓	5.2±0.7(6)	2.9±0.5(6)	1.5±0.4(6)	0.8±0.3(6)	0.4±0.2(6)	0.23±0.1(6)

検出限界: 筋肉0.011 ppm, 脂肪0.0026 ppm, 肝臓0.0091 ppm, 腎臓0.0038 ppm

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界未満の分析値が含まれる場合は検量線からの算出値(外挿値も含む)を採用した上で平均値を算出した。

NE:算出せず

② 牛(交雑種、6~8 か月齢、雌雄各 3 頭/時点/投与群)にツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg (力価) /kg 体重) し、最終投与 0.5、1、3、6、10 及び 15 日後の肺組織におけるツラスロマイシンの残留濃度について LC-MS/MS により測定した。

表 2. 牛にツラスロマイシンを単回皮下投与した後の組織中のツラスロマイシン相当濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数					
	0.5	1	3	6	10	15
肺	3.3±0.7(6)	4.1±0.5(6)	3.6±0.4(6)	3.1±0.6(6)	2.0±0.4(6)	1.2±0.3(6)

検出限界: 0.0007 ppm

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

③ 豚(交雑種、2~3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群)にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg (力価) /kg 体重) し、最終投与 4、12、24 及び 36 日後の筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるツラスロマイシンの残留濃度について LC-MS/MS により測定した。

表 3. 豚にツラスロマイシンを単回筋肉内投与した後の組織中のツラスロマイシン相当濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数			
	4	12	24	36
筋肉	0.620±0.054(4)	0.135±0.027(4)	0.046±0.012(4)	0.018±0.005(4)
脂肪	0.0991±0.032(4)	0.0282±0.017(4)	0.0121±0.0048(4)	0.0206±0.024(4)
肝臓	2.47±0.32(4)	1.18±0.23(4)	0.583±0.104(4)	0.210±0.064(4)
腎臓	6.80±0.65(4)	2.6±0.99(4)	0.84±0.18(4)	0.255±0.078(4)

検出限界: 筋肉 0.0014 ppm, 脂肪 0.0025 ppm, 肝臓 0.0043 ppm, 腎臓 0.0273 ppm

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界未満の分析値が含まれる場合は検量線からの算出値 (外挿値も含む) を採用した上で平均値を算出した。

④ 豚(交雑種、2~3 か月齢、雌雄各 3 頭/時点/投与群)にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg (力価) /kg 体重) し、投与後 0.5、1、3、6、10 及び 15 日後の肺組織におけるツラスロマイシン濃度を LC-MS/MS により測定した。

表 4. 豚にツラスロマイシンを単回筋肉内投与した後の組織中のツラスロマイシン相当濃度 (µg/g)

組織	投与後日数					
	0.5	1	3	6	10	15
肺	2.84± 0.127(6)	3.47± 0.48(6)	2.69± 0.519(6)	1.7± 0.445(6)	1.24± 0.361(6)	0.651± 0.168(6)

検出限界: 0.0007 ppm

数値は分析値又は平均値(幾何平均値)±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑤ 豚(交雑種、3~4か月齢、雌雄各3頭/時点/投与群)にツラスロマイシンを単回筋肉内投与(2.5 mg(力価)/kg体重)し、最終投与5、12、18、25及び36日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓におけるツラスロマイシンの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表 5. 豚にツラスロマイシンを単回筋肉内投与した後の組織中のツラスロマイシン相当濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数				
	5	12	18	25	36
筋肉	0.44±0.15(6)	0.095±0.015(6)	0.07±0.04(6)	0.035±0.019(6)	0.018±0.007(6)
脂肪	0.23±0.06(6)	0.11±0.05(6)	0.06±0.03(6)	0.02±0.009(6)	0.015±0.008(6)
肝臓	1.7±0.3(6)	0.96±0.13(6)	0.73±0.17(6)	0.28±0.04(6)	0.15±0.04(6)
腎臓	2.9±0.5(6)	1.2±0.2(6)	0.8±0.3(6)	0.31±0.07(6)	0.17±0.06(6)

検出限界:筋肉0.0014 ppm, 脂肪0.0025 ppm, 肝臓0.0043 ppm, 腎臓0.0273 ppm

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界未満の分析値が含まれる場合は検量線からの算出値(外挿値も含む)を採用した上で平均値を算出した。

- ⑥ 豚(交雑種、3~4か月齢、去勢雄及び雌各2頭/時点/投与群)にツラスロマイシンを単回筋肉内投与(2.5 mg(力価)/kg体重)し、最終投与2、5、10、15及び20日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるツラスロマイシンの残留濃度についてHPLC/MSにより測定した。

表 6. 豚にツラスロマイシンを単回筋肉内投与した後の組織中のツラスロマイシン相当濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数				
	2	5	10	15	20
筋肉	1.14±0.08 (4)	0.70±0.06 (4)	0.27±0.05 (4)	0.16±0.02 (4)	0.09±0.03 (4)
脂肪	0.54±0.11 (4)	0.37±0.10 (4)	0.24±0.06 (4)	0.15±0.01 (4)	0.07±0.03 (4)
肝臓	2.21±0.15 (4)	2.39±0.36 (4)	1.95±0.35 (4)	1.15±0.29 (4)	0.91±0.25 (4)
腎臓	8.64±0.14 (4)	3.78±1.22 (4)	3.27±1.48 (4)	2.10±0.35 (4)	1.31±0.42 (4)
小腸	0.81±0.06 (4)	0.67±0.12 (4)	0.55±0.11 (4)	0.36±0.13 (4)	0.27±0.14 (4)

定量限界:0.03 ppm

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界未満の分析値が含まれる場合は検量線からの算出値(外挿値も含む)を採用した上で平均値を算出した。

承認申請にあたり実施された試験

- ⑦ 牛（ホルスタイン種雄及び交雑種雌、4～8か月齢、雌雄各2頭/時点）にツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg（力価）/kg 体重）し、最終投与4、10、18、26、36及び46日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるツラスロマイシンの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表7. 牛にツラスロマイシンを単回皮下投与した後の組織中のツラスロマイシン相当濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

組織	最終投与後日数					
	4	10	18	26	36	46
筋肉	0.56 \pm 0.05 (4)	0.27 \pm 0.07 (4)	0.08 \pm 0.03 (4)	0.03 (2), 0.05, <0.03	<0.03 (4)	<0.03 (4)
脂肪	0.41 \pm 0.11 (4)	0.21 \pm 0.12 (4)	0.11 \pm 0.03 (4)	0.15, 0.08, <0.03, 0.04	0.05, <0.03 (2), 0.04	<0.03 (3), 0.03
肝臓	6.4 \pm 0.91 (4)	6.23 \pm 1.03 (4)	4.45 \pm 0.97 (4)	2.19 \pm 1.52 (4)	1.5 \pm 0.27 (4)	1.21 \pm 0.22 (4)
腎臓	5.15 \pm 0.97 (4)	3.97 \pm 0.69 (4)	1.43 \pm 0.53 (4)	0.94, 1.02, <0.03, 0.65	0.33 \pm 0.11 (4)	0.21 \pm 0.07 (4)
小腸	0.91 \pm 0.04 (4)	0.59 \pm 0.09 (4)	0.31 \pm 0.14 (4)	0.07, 0.19, <0.03, 0.12	0.06 \pm 0.02 (4)	<0.03, 0.05, 0.03, 0.04

定量限界:0.03 ppm

数値は分析値又は平均値 \pm 標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑧ 牛（ホルスタイン種去勢雄及び交雑種雌、4～8か月齢、去勢雄及び雌各2頭/時点）にツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）し、最終投与4、10、18、26、36及び46日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるツラスロマイシンの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表8. 牛にツラスロマイシンを単回皮下投与した後の組織中のツラスロマイシン相当濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

組織	最終投与後日数					
	4	10	18	26	36	46
筋肉	0.9 \pm 0.02 (4)	0.32 \pm 0.04 (4)	0.12 \pm 0.01 (4)	0.04 \pm 0.01 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)
脂肪	0.3 \pm 0.07 (4)	0.24 \pm 0.11 (4)	0.21 \pm 0.16 (4)	0.08 \pm 0.03 (4)	0.18, 0.07, <0.03 (2)	<0.03 (4)
肝臓	7.78 \pm 1.2 (4)	6.37 \pm 0.61 (4)	4.1 \pm 0.26 (4)	2.54 \pm 0.61 (4)	1.65 \pm 0.3 (4)	1.01 \pm 0.12 (4)
腎臓	7.12 \pm 0.25 (4)	3.4 \pm 0.66 (4)	1.93 \pm 0.13 (4)	0.78 \pm 0.09 (4)	0.51 \pm 0.17 (4)	0.34 \pm 0.05 (4)
小腸	1.13 \pm 0.21 (4)	0.73 \pm 0.33 (4)	0.52 \pm 0.25 (4)	0.19 \pm 0.04 (4)	0.15 \pm 0.05 (4)	0.08 \pm 0.02 (4)

定量限界:0.03 ppm

数値は分析値又は平均値 \pm 標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

残留試験の統計学的解析^{註)}の結果、ツラスロマイシンの残留濃度が現行の基準値以下まで減衰するのに要する期間は、脂肪において最長で53日であることが確認された。

注)「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係の事務の取り扱いについて」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省医薬品検査所長通知)の別添2の「14-6 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析」に準じて統計解析を行った。

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号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたツラスロ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

最小毒性量：15 mg(力価)/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口投与
(試験の種類) 繁殖毒性試験
(期間) 二世世代

最小毒性量：15 mg(力価)/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口投与
(試験の種類) 発生毒性試験
(期間) 13週間

安全係数：1000

ADI：0.015 mg/kg 体重/day

安全係数については、最小毒性量を用いることによる追加の10を加えた1,000が適用された。

② 微生物学的ADIについて

ツラスロマイシンの微生物学的影響について利用可能な知見は、*in vitro*のMIC₅₀のみであった。*Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus*等の偏性嫌気性菌、*Enterococcus*、*E. coli*、*Lactobacillus*、*Proteus*の通性嫌気性菌、それぞれ10菌株を用いてMIC₅₀が求められており、最も低いMIC₅₀が報告されたのは*Bifidobacterium*で、MIC₅₀は1 µg/mLであった。

結腸内容物に220 g、細菌が暴露される分画に90%* (吸収率から推定)、安全係数に1、ヒト体重60 kgを適用し、JECFAの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.001 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.9 \times 1 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.004$$

*：経口投与による利用可能な分画：0.348×0.167=0.06

しかしながら、ツラスロマイシンについては、同時に次のような*in vitro*における糞便等への結合、糞便結合状態における抗菌活性の低下、pHの変化による抗菌活性の低下について、それぞれ試験が計画・実施された。また、これらの影響が*in vivo*においても認められる可能性について豚における試験結果を用いて考察された。

- ①肉培地をペプシン及びパンクレアチン処理した溶液では20 μg/mLまでのツラスロマイシンは*Bifidobacterium*及び*Fusobacterium*の増殖を妨げなかった。
- ②糞便とツラスロマイシンを混合した場合、可溶分画のツラスロマイシン量は20°Cで50%未満に低下した。37°Cでは30%未満に低下した。
- ③糞便とツラスロマイシンを混合した場合、混合しないものと比較してCPGIは2~16倍の高値を示した。
- ④pHが7.0から6.5に低下すると、抗菌活性が1/4程度に低下した。
- ⑤豚において、*in vitro*のMICが1.56 μg/mLのサルモネラが、少なくとも数十μg/gを超えるツラスロマイシンを含むと考えられる糞便中で影響を受けなかった。

これらのように、少なくとも*in vitro*の試験において、食物や糞便等との共存によりツラスロマイシンの抗菌活性が低下すること、その理由の一つと考えられる糞便とツラスロマイシンの結合が複数の試験で確認され、さらにpHの変化によっても抗菌活性が低下することが確認された。生体内の条件下では、食物や糞便との結合による遊離体の減少が考えられ、さらにマクロライド系抗生物質、特にツラスロマイシンは構造上生体内のpHで抗菌力が低下することから、結合しなかった遊離体についても抗菌力の減弱が推定され、*in vitro*のMIC測定試験で認められたものよりも抗菌活性が著しく低下する可能性が高いと考えられた。さらに、豚の試験において、*in vitro*で求められたMICより数十倍程度高い濃度のツラスロマイシンが消化管中に存在していても、サルモネラを指標とした微生物学的影響は認められず、*in vitro*で認められた諸条件による抗菌活性低下の現象は、*in vivo*においても認められることが示唆された。

微生物学的影響についてVICHガイドライン36では、対象物質に抗菌活性が認められるか、その物質が結腸内に入るか、結腸内に入る場合微生物学的活性が残っているか、を検討することとし、これらが認められない場合はこれ以上の評価を行う必要はないとしている。ツラスロマイシンの場合、*in vitro*の糞便との共存培養や豚の腸管において抗菌活性が低下することが確認されているが、提出されたデータからは結腸内における抗菌活性消失の確認はできないと考えられ、微生物学的影響そのものを無視す

ることはできないとされた。

抗菌活性の低下に関する知見を定量的に評価することはできないものの、ヒト腸管内では *in vitro* の条件と比較して、控えめにみても 1/10 程度に抗菌活性が低下するものと考えられる。したがって、抗菌活性の低下を考慮した微生物学的 ADI の試算値は 0.04mg/kg 体重/日程度と考えられた。

③ ADI の設定について

毒性学的 ADI は、微生物学的 ADI と比較してより低い値であり、微生物学的影響についても十分な安全域を確保していると考えられることから、ツラスロマイシンの ADI は 0.015 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 においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

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、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ツラスロマイシン、代謝物 M1、代謝物 M1 の異性体及び加水分解により代謝物 M1 又は代謝物 M1 の異性体に変換される代謝物とする。

(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薬等の量の 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)}
一般 (1 歳以上)	11.4
幼小児 (1~6 歳)	29.6
妊婦	12.6
高齢者 (65 歳以上)	8.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~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 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、食品一般の成分規格 6 に食品に残留する量の限度 (現行基準) が定められている。

今般の製造販売の承認申請にあたり実施された試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

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 豚の筋肉	0.3 2	0.3 2	申 ○		0.3 EU	【NE(n=6)】※ 0.620±0.05(n=4)
牛の脂肪 豚の脂肪	0.2 0.3	0.2 0.3	申 ○			0.05±0.04(n=6) 0.099±0.032(n=4)
牛の肝臓 豚の肝臓	5 4	5 4	申 ○			3.1±0.5(n=6) 2.47±0.32(n=4)
牛の腎臓 豚の腎臓	3 9	3 9	申 ○			1.5±0.4(n=6) 6.8±0.65(n=4)
牛の食用部分 豚の食用部分	3 5	3 5	申 ○			1.2±0.3(n=6)(肺) 2.69±0.51(n=6)(肺)

※NE:算出せず。

なお、同一の残留試験において、投与後48日のマーカ化合物(代謝物M1)の残留濃度は0.009±0.002 ppmであった。

ツラスロマイシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (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	0.3	4.6*	2.9*	6.3*	3.0*
牛の脂肪	0.2				
牛の肝臓	5	0.5	0.0	7.0	0.0
牛の腎臓	3	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	3	1.5	0.0	10.2	1.2
豚の筋肉	2	84*	66.8*	86.4*	61.2*
豚の脂肪	0.3				
豚の肝臓	4	0.4	2.0	0.0	0.4
豚の腎臓	9	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	5	3.0	1.5	0.5	2.0
計		94.0	73.2	110.4	67.8
ADI 比 (%)		11.4	29.6	12.6	8.1

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

*: 筋肉又は脂肪の高い方の基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 8月 1日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価について要請
- 平成17年11月29日 残留基準告示
- 平成18年 3月 9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
- 平成18年11月30日 残留基準告示
- 平成21年11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22年10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
- 平成27年 3月10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27年 8月 4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
- 平成27年12月 4日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年12月15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

● 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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐々木 一昭 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 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
- 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組合員活動部部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

ツラスロマイシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.3
豚の筋肉	2
牛の脂肪	0.2
豚の脂肪	0.3
牛の肝臓	5
豚の肝臓	4
牛の腎臓	3
豚の腎臓	9
牛の食用部分 ^{注)}	3
豚の食用部分	5

※今回基準値を設定するツラスロマイシンは、ツラスロマイシン、代謝物M1、代謝物M1の異性体及び加水分解により代謝物M1又は代謝物M1の異性体に変換される代謝物をツラスロマイシンに換算したものの和をいう。

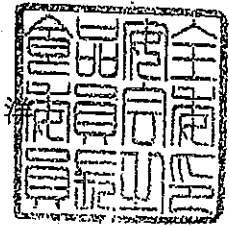
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第659号
平成27年8月4日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年3月10日付け厚生労働省発食安0310第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたツラスロマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ツラスロマイシンの一日摂取許容量を0.015 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシン
(第3版)

2015年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	8
7. 開発の経緯及び使用状況等	8
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (牛・吸収)	8
(2) 薬物動態試験 (牛・分布)	9
(3) 薬物動態試験 (牛・代謝物)	10
(4) 薬物動態試験 (牛・排泄)	10
(5) 薬物動態試験 (豚・吸収)	10
(6) 薬物動態試験 (豚・分布)	12
(7) 薬物動態試験 (豚・代謝物)	13
(8) 薬物動態試験 (豚・排泄)	13
2. 残留試験	14
(1) 残留試験 (牛) ①	14
(2) 残留試験 (牛) ②	15
(3) 残留試験 (豚) ①	16
(4) 残留試験 (豚) ②	17
3. 急性毒性試験	18
4. 亜急性毒性試験	18
(1) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(2) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット)	19
(3) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	19
(4) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
5. 慢性毒性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	20

6. 発がん性試験	21
7. 生殖発生毒性試験	21
(1) 二世世代繁殖毒性試験 (ラット)	21
(2) 発生毒性試験 (ラット)	22
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	22
8. 遺伝毒性試験	23
9. 微生物学的影響に関する試験	24
(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度	24
(2) <i>in vitro</i> gut model における感受性細菌の最小発育阻止濃度 (MIC)	25
(3) ヒト糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討	25
(4) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響	26
(5) 豚における <i>in vivo</i> の知見	26
10. その他の特殊試験 (皮膚感作試験)	27
11. ヒトにおける知見 (ヒトにおけるマクロライド系抗生物質の影響)	28
III. 食品健康影響評価	28
1. 薬物動態及び残留試験について	28
2. 毒性学的影響について	28
(1) 繁殖毒性及び発生毒性について	28
(2) 遺伝毒性/発がん性について	29
(3) 毒性学的 ADI について	29
3. 微生物学的影響について	29
(1) 微生物学的 ADI について	29
4. ADI の設定について	31
5. 食品健康影響評価について	31
▪ 別紙1: 検査値等略称	32
▪ 参照	33

〈審議の経緯〉

第1版関係 (インポートトレランス申請関係)

2005年	8月	1日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2005年	8月	4日	第106回食品安全委員会 (要請事項説明)
2005年	9月	26日	第35回動物用医薬品専門調査会
2005年	10月	19日	第38回動物用医薬品専門調査会
2005年	11月	9日	第40回動物用医薬品専門調査会
2005年	12月	16日	第42回動物用医薬品専門調査会
2006年	12月	22日	第125回食品安全委員会(報告)
2006年	12月	22日	より2006年1月18日 国民からの意見情報の募集
2006年	2月	24日	第47回動物用医薬品専門調査会
2006年	3月	8日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2006年	3月	9日	第134回食品安全委員会 (報告) 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知
2006年	11月	30日	残留基準設定に関する告示を公布

第2版関係 (承認申請関係)

2009年	11月	20日	厚生労働大臣より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1120第2号) 関係書類の接受
2009年	11月	26日	第311回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年	1月	21日	第35回肥料・飼料等専門調査会
2010年	8月	26日	第345回食品安全委員会 (報告)
2010年	10月	22日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010年	10月	28日	第353回食品安全委員会 (報告) 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

第3版関係 (承認申請関係)

2015年	3月	10日	厚生労働大臣より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0310第1号) 関係書類の接受
2015年	3月	17日	第553回食品安全委員会 (要請事項説明)
2015年	5月	27日	第102回肥料・飼料等専門調査会
2015年	7月	30日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年	8月	4日	第572回食品安全委員会 (報告) (同日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)
 寺田 雅昭 (委員長)
 寺尾 允男 (委員長代理)
 小泉 直子
 坂本 元子
 中村 靖彦
 本間 清一
 見上 彪

(2006年12月20日まで)
 寺田 雅昭 (委員長)
 見上 彪 (委員長代理)
 小泉 直子
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 本間 清一

(2009年6月30日まで)
 見上 彪 (委員長)
 小泉 直子 (委員長代理*)
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 廣瀬 雅雄**
 本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)
 小泉 直子 (委員長)
 見上 彪 (委員長代理*)
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 廣瀬 雅雄
 村田 容常
 * : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)
 小泉 直子 (委員長)
 熊谷 進 (委員長代理*)
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 廣瀬 雅雄
 村田 容常
 * : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)
 熊谷 進 (委員長*)
 佐藤 洋 (委員長代理*)
 山添 康 (委員長代理*)
 三森 国敏 (委員長代理*)
 石井 克枝
 上安平 冽子
 村田 容常
 * : 2012年7月2日から

(2015年7月1日から)
 佐藤 洋 (委員長)
 山添 康 (委員長代理)
 熊谷 進
 吉田 緑
 石井 克枝
 堀口 逸子
 村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)
 三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙
 明石 博臣
 江馬 眞
 大野 泰雄
 菅野 純
 嶋田 甚五郎
 鈴木 勝士
 津田 洋幸

寺本 昭二
 長尾 美奈子
 中村 政幸
 林 眞
 藤田 正一

(2007年2月11日まで)
 三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙
 明石 博臣
 江馬 眞
 大野 泰雄
 小川 久美子
 渋谷 淳
 嶋田 甚五郎
 鈴木 勝士

津田 修治
 寺本 昭二
 長尾 美奈子
 中村 政幸
 林 眞
 藤田 正一
 吉田 緑

(2007年9月30日まで)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
明石 博臣		長尾 美奈子	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		林 眞	
渋谷 淳		平塚 明	
嶋田 甚五郎		藤田 正一	
鈴木 勝士		吉田 緑	
津田 修治			

(2008年3月31日まで)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		林 眞	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

(2009年9月30日まで)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		能美 健彦	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

〈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)

唐木 英明	(座長)		
酒井 健夫	(座長代理)		
青木 宙	高橋 和彦		
秋葉 征夫	館田 一博		
池 康嘉	津田 修治		
今井 俊夫	戸塚 恭一		
江馬 眞	細川 正清		
桑形 麻樹子	宮島 敦子		
下位 香代子	元井 葭子		
高木 篤也	吉田 敏則		

(2013年9月30日まで)

唐木 英明	(座長)		
津田 修治	(座長代理)		
青木 宙	高橋 和彦		
秋葉 征夫	館田 一博		
池 康嘉	戸塚 恭一		
今井 俊夫	細川 正清		
江馬 眞	宮島 敦子		
桑形 麻樹子	山中 典子		
下位 香代子	吉田 敏則		

(2013年10月1日から)

津田 修治	(座長*)		
今井 俊夫	(座長代理*)		
荒川 宜親	戸塚 恭一		
池 康嘉	中山 裕之		
石原 加奈子	細川 正清		
今田 千秋	宮島 敦子		
桑形 麻樹子	宮本 亨		
小林 健一	山田 雅巳		
下位 香代子	山中 典子		
高橋 和彦	吉田 敏則		

* : 2013年10月10日から

〈第102回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

マクロライド系抗生物質である「ツラスロマイシン」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態（牛）及び残留（牛）の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験（牛及び豚）、残留試験（牛及び豚）、急性毒性試験（ラット及びイヌ）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、慢性毒性試験（イヌ）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

ツラスロマイシンについては、遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験においていずれも陰性であること、並びに発がん性試験は行われていないが、亜急性及び慢性毒性のいずれの試験においても前腫瘍性病変又は増殖性病変は認められていないことから、ツラスロマイシンは、遺伝毒性及び発がん性を示さないと考えられ、ADI の設定は可能であると判断された。

各種動物における毒性試験の結果、毒性学的 ADI は、ラットの二世世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験における肝臓重量の減少及び胎児体重の低下に基づく LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日に、安全係数として種差 10、個体差 10、追加の安全係数 10 を考慮した 0.015 mg/kg 体重/日と考えられた。

一方、微生物学的影響については、現時点で利用可能なデータからは、抗菌活性の低下に関する定量的な評価は困難であるものの、*in vitro* の MIC₅₀ の最も低い値から算出された微生物学的 ADI の試算値は、ヒトの腸管内における抗菌活性の低下を考慮すると 0.04 mg/kg 体重/日程度と考えられた。

毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日は、微生物学的 ADI の試算値の 0.04 mg/kg 体重/日と比較してより低い値であり、微生物学的影響についても十分な安全域を確保していると考えられることから、ADI 設定に当たっては、毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられた。

以上より、ツラスロマイシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.015 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ツラスロマイシン

英名：Tulathromycin

3. 化学名

ツラスロマイシン A

CAS (217500-96-4)

和名：(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-4-C-[(プロピルアミノ)メチル]- α -L-ribo-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-3,5,8,10,12,14-ヘキサメチル-11-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-xylo-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-15-オン

英名：(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclo-Pentadecan-15-one

ツラスロマイシン B

CAS (280755-12-6)

和名：(2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[[2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-4-C-[(プロピルアミノ)メチル]- α -L-ribo-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-[(1R,2R)-1,2-ジヒドロキシ-1-メチルブチル]-8-ヒドロキシ-3,6,8,10,12-ペンタメチル-9-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-xylo-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-13-オン

英名：(2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[[2,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

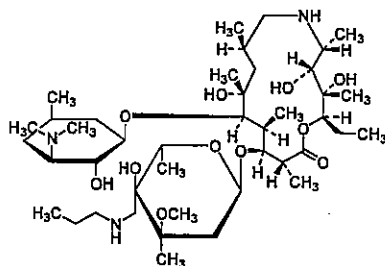
4. 分子式

$C_{41}H_{79}N_3O_{12}$

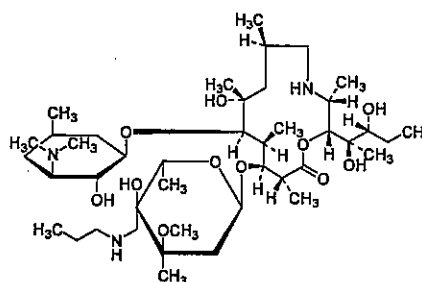
5. 分子量

806.08

6. 構造式



ツラスロマイシン A
217500-96-4



ツラスロマイシン B
280755-12-6

7. 開発の経緯及び使用状況等

ツラスロマイシンは半合成のマクロライド系抗生物質で2種の構造異性体（ツラスロマイシンA及びツラスロマイシンB）の平衡混合物である。溶液中で動的に平衡している場合の異性体比は約9:1とされている。

ツラスロマイシンの作用機序は、他のマクロライド系抗生物質と同様に、細菌細胞のリボソームの50Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害するものであり、静菌的に作用すると考えられている。

牛及び豚の肺炎の起因菌に対して有効性が認められていることから、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患治療及び予防を目的とする動物用医薬品として開発された。

ツラスロマイシンは、ヒト用医薬品としては、国内外とも使用されていない。国内では、ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品として、豚の細菌性肺炎を適応症とした注射剤が承認されており、休薬期間は28日間である。EU及び米国等でも牛及び豚に使用されている。EU及び米国における用法・用量は、ツラスロマイシンとして2.5 mg(力価)/kg 体重の用量を牛には皮下、豚には筋肉内への単回投与である。休薬期間はEUでは牛:49日、豚:33日、米国では牛:18日、豚:5日である。(参照1)

ツラスロマイシンはEMEA(2002年)及びFDA(2005年)において既に評価されており、それぞれ0.011及び0.015 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量(ADI)が設定されている。EMAでは、2015年にADIを0.05 mg/kg 体重/日に変更している。(参照44) 日本においても、2006年に食品安全委員会において0.015 mg/kg 体重/日のADIが設定されている。(参照45)

今回、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤が製造販売承認申請されたことに伴い、厚生労働省から残留基準の設定について、食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験(牛・吸収)

牛(約6~8ヶ月齢、雌及び去勢雄計42頭¹⁾)にツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg(力価)/kg 体重)し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与360時

¹ 無投与対照群6頭を含む。

間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺について、投与 12、24、72、144、240 及び 360 時間後に各 6 頭から組織を採取した。

血漿中の T_{max} は 0.5~1.8 時間、 C_{max} は 0.36~1.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 58~99 時間であった。一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、 C_{max} は 4.1 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は 184 時間であった。(参照 2)

牛 (約 5~6 ヶ月齢、雌及び去勢雄計 18 頭²⁾) にツラスロマイシンを単回皮下 (2.5 mg(力価)/kg 体重) 及び静脈内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 144 時間及び 336 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 及び 360 時間後に各 4 頭から組織を採取した。

皮下投与時の血漿中 T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.41 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 92 時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ³⁾ は 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 65 時間であった。一方、肺組織中濃度は投与 168 時間後に皮下投与で 2.4 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 2.2 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後に皮下投与で 1.2 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.7 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 3)

牛 (約 4~7 週齢、雌雄計 18 頭⁴⁾) にツラスロマイシンを単回皮下 (2.5 mg(力価)/kg 体重) 及び静脈内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 168 時間及び 336 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 及び 336 時間後に雌雄各 2 頭から組織を採取した。

皮下投与時の血漿中 T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.41 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 87 時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ⁵⁾ は 5.98 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 96 時間であった。一方、肺組織中濃度は投与 168 時間後には皮下投与で 1.7 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 1.5 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後には皮下投与で 0.9 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.8 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 4)

(2) 薬物動態試験 (牛・分布)

牛 (約 5~7 ヶ月齢、雌及び去勢雄計 26 頭⁶⁾) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 36 及び 48 日後までの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、総放射活性、未変化体及び残留マーカー⁷⁾を測定した。

組織中濃度は注射部位を除き調査したいずれの時点においても肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少し、投与 36 日後の時点で筋肉、投与 48 日後の時点で脂肪が検出限界未満となった。投与 48 日後の肝臓及び腎臓における残留量は 1.2 及び 0.25 $\mu\text{g eq/g}$ であった。投与 0.5 から 48 日後までの間に摘出した組織中の未変化体と総残留物の比率の平均は肝臓が 0.40、腎臓が 0.62、投与部位が 0.77、筋肉が 0.71、残留マーカーと総残留物の比率は肝臓が 0.61、腎臓が 0.78、脂肪が 0.46、筋肉が 0.79 であった。注射部位については投与直後 (投与 0.5 日後) の時点では最も高

²⁾ 無投与対照群 2 頭を含む。

³⁾ C_0

⁴⁾ 無投与対照群 2 頭を含む。

⁵⁾ C_0

⁶⁾ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

⁷⁾ 組織の酸化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカーとしている。

い残留が認められたが、投与 5 日以降は肝臓より低くなり、その後経時的に減少した。
(参照 5)

ツラスロマイシンの牛血漿タンパク結合について検討した。10%リン酸溶液で pH 7.4 に調整した牛の血漿に、¹⁴C 標識ツラスロマイシン (比放射能 : 1422 kBq/mg) を 0.1、0.5 及び 1 µg (力価) /mL となるように加え試料溶液とし、6 時間、37°C で平衡透析後、総放射活性を LSC 法で測定し、*in vitro* でのタンパク結合率を算出した。

結果を表 1 に示した。添加したツラスロマイシン濃度 0.1~1 µg(力価)/mL において、その血漿タンパク結合率は 32~39 % であり、ツラスロマイシン濃度が変動しても結合率に変化はみられなかった。(参照 46、47)

表 1 ツラスロマイシンの *in vitro* での血漿タンパク結合率

ツラスロマイシン濃度 (µg(力価)/mL)	タンパク結合率 (%)
0.1	32 ± 4
0.5	39 ± 1
1	38 ± 2

算術平均値 ± 標準偏差

(3) 薬物動態試験 (牛・代謝物)

薬物動態試験 (牛・分布) で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定を実施した。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、筋肉、肝臓で約 66%、腎臓で約 77%、脂肪では約 36% を占めた。主要代謝物はツラスロマイシンの脱クラディノース環体であったが、その含有量は最大で糞中の約 8.76% であった。胆汁中で認められたツラスロマイシンの脱プロピル体 (約 16.3%) を除き、その他の代謝物の割合はいずれも低かった。(参照 6)

(4) 薬物動態試験 (牛・排泄)

牛 (約 5~7 ヶ月齢、雌及び去勢雄計 10 頭⁸⁾) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 1~4、14、24、35 及び 47 日⁹⁾ に尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。

排泄物中の総放射活性はいずれも投与 24 時間以内にピークとなった。また、投与 5 日以内に尿から投与量の約 24.1%、糞から約 23.7%、合計約 47.8% が排泄され、投与後 35 日では尿と糞を併せて約 62.8%、投与後 47 日では約 68.7% が排泄された。(参照 7)

(5) 薬物動態試験 (豚・吸収)

豚 (約 2~3 ヶ月齢、雌雄各 21 頭¹⁰⁾) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、投与 12、24、72、144、240 及び 360 時間後に雌雄各 3 頭から組織を採取した。血漿及び肺試料

⁸ 無投与対照群雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

⁹ 投与群は 35 日までは 8 頭、47 日は 4 頭について、対照群は雌雄各 1 頭の 2 頭について採取

¹⁰ 無投与対照群 3 頭を含む。

は LC-MS/MS により分析した。

血漿中 T_{max} は 0.5 時間¹¹、 C_{max} は 0.58 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 91 時間¹²であった。一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、 C_{max} は 3.47 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は 142 時間であった。(参照 8)

豚 (約 2~3 ヶ月齢、雌雄各 11 頭¹³) にツラスロマイシンを単回筋肉内 (2.5 mg(力価)/kg 体重) 及び静脈内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 168 時間後及び 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 時間後に雌雄各 2 頭、360 時間後に雌雄各 3 頭から組織を採取した。血漿及び肺試料は LC-MS/MS により分析した。

筋肉内投与時の血漿中 T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.616 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (試料採取期間が 360 時間の群) は 75.6 時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ¹⁴ は 9.68 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (試料採取期間が 360 時間の群) は 67.5 時間であった。一方、肺組織中の濃度は投与 168 時間後に筋肉内投与で 1.38 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 1.44 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後に筋肉内投与で 0.78 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.77 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 9)

豚 (雑種、体重 36.0 kg、計 14 頭：投与群各 6 頭、対照群 2 頭) にツラスロマイシンを単回強制経口 (2.5 mg/kg 体重) 及び筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 168 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、168 時間後に組織を採取した。

筋肉内投与時の血漿中 T_{max} は 0.917 時間、 C_{max} は 0.711 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 61.5 時間、AUC は 14.0 $\mu\text{g/h/mL}$ であった。経口投与時の各パラメータは暴露量が低く、変動も大きいいため測定できなかつたとされているが、測定した血漿試料中濃度の比較からは経口吸収率は 10 %以下と推定された。一方、肺組織中濃度は投与 168 時間後に筋肉内投与で 1.58 $\mu\text{g/g}$ であり、経口投与では 3 例 (3/6) から検出され 0.13 $\mu\text{g/g}$ ¹⁵であった。(参照 10)

豚 (交雑種、体重 36.0 kg、計 6 頭：投与群 4 頭、対照群 2 頭) に、ツラスロマイシンを単回強制経口投与 (2.5 mg/kg 体重) し、最長投与 336 時間後までの尿及び糞を採取した。また、投与 336 時間後には最も高濃度の残留が想定されている肺について組織を採取した。

尿中の排泄は投与後 24 時間までの分画が最も高く平均濃度は 0.45 $\mu\text{g/mL}$ であり、糞中の排泄は投与 24~48 時間までの分画が最も高く平均濃度は 68.7 $\mu\text{g/g}$ であった。尿及び糞中からの未変化体回収率は約 30~50 %であった。肺組織中の濃度は投与 336 時間後では 2 例 (2/4) から検出され、0.09 $\mu\text{g/g}$ ¹⁶であった。(参照 10)

¹¹ 2 つの外れ値 (投与 4 時間後及び投与 12 時間後) を除外して算定

¹² 試料採取期間が最も長い投与群から算定

¹³ 無投与対照群各 1 頭を含む。

¹⁴ C_0

¹⁵ 3 頭の定量下限値以下の値を 0 として計算。

¹⁶ 2 頭の定量下限値以下の値を 0 として計算。

(6) 薬物動態試験 (豚・分布)

豚 (約 2~3 ヶ月齢、雌及び去勢雄計 18 頭¹⁷⁾) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、最長投与 36 日後までの筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、総放射活性、未変化体及び残留マーカ-¹⁸を測定した。

組織中濃度は注射部位を除き調査したいずれの時点においても腎臓で最も高く、次いで肝臓、皮膚/脂肪、筋肉の順であったが、いずれの場合も経時的に減少した。皮膚/脂肪及び筋肉については投与 36 日後の時点で検出限界未満となったが、腎臓及び肝臓ではそれぞれ未変化体が 0.255 及び 0.210 µg/g 残留していた (表 2)。(参照 11)

表 2 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均各組織中濃度 n=4 (µg/g±標準偏差)

組織	残留物	投与後時間 (日)			
		4	12	24	36
肝臓	未変化体	2.47±0.32	1.18±0.23	0.583±0.104	0.210±0.064
	残留マーカ-*1	2.54±0.25	1.32±0.24	0.538±0.069	0.192±0.060
	総放射活性*1	2.85±0.42	1.39±0.23	0.565±0.101	0.196±0.056
腎臓	未変化体	6.80±0.65	2.6±0.99	0.84±0.18	0.255±0.078
	残留マーカ-*1	5.34±0.64	2.03±0.70	0.698±0.134	0.220±0.068
	総放射活性*1	6.61±0.55	2.50±0.84	0.793±0.160	0.266±0.077
筋肉	未変化体	0.620±0.054	0.135±0.027	0.0464±0.0120	0.0176±0.0048
	残留マーカ-*1	0.557±0.037	0.115±0.293	0.0436±0.0121	0.0116±0.0044
	総放射活性*1	0.613±0.039	0.124±0.026	0.058±0.006	<LLOQ
注射部位	未変化体	4.86±0.52	2.40±0.74	1.44±0.21	0.814±0.425
	残留マーカ-*1	4.14±0.58	2.14±0.64	1.30±0.18	0.680±0.370
	総放射活性*1	4.73±0.69	2.44±0.61	1.40±0.31	0.76±0.41
皮膚/脂肪	未変化体	0.0991±0.0318	0.0282±0.0168	0.0121±0.0048	0.0206±0.0240
	残留マーカ-*1	0.182±0.041	0.0437±0.0249	0.0125±0.0074	0.0042*2±0.0020
	総放射活性*1	0.478±0.058	0.178±0.041	0.100±0.000*3	<LLOQ

残留マーカ- : 2N HCl による組織の酸消化により生成される共通フラグメント

LLOQ : 定量下限値 (12 cpm)

*1 : 濃度はツラスロマイシン当量

*2 : 検出限界下限値未満の 1 例は除外して平均値を算定

*3 : 定量限界下限値未満の 2 例は除外して平均値を算定

肝臓及び腎臓において残留マーカ-と未変化体の消失は平行する消失曲線を示した。各組織における主要残留物は未変化体であった。未変化体と総残留物の比率は、肝臓

¹⁷ 無投与対照群 2 頭を含む。

¹⁸ 組織の酸消化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカ-としている。

0.96、腎臓 1.02、筋肉 0.96、皮膚/脂肪 0.18、残留マーカと総残留物の比率は肝臓 0.94、腎臓 0.83、筋肉 0.86、皮膚/脂肪 0.28 であった。

(7) 薬物動態試験 (豚・代謝物)

薬物動態試験 (豚・分布) で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物を同定した。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、60～95%を占めた。その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

皮膚/脂肪では、デソサミン N-オキシドと同定された代謝物が、残留放射活性の 19.7%を占めたが、皮膚/脂肪における残留放射量は試験期間の全時点で他のいずれの組織よりはるかに低かった。皮膚/脂肪以外のすべての組織で総放射活性の 6.2%を超える代謝物はなかった。(参照 12)

(8) 薬物動態試験 (豚・排泄)

豚 (約 3 ヶ月齢、雌及び去勢雄、計 18 頭¹⁹⁾) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 1～5 及び 12、23、35 日²⁰⁾の尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。排泄物中の放射活性は尿中で投与 24 時間以内、糞中で投与 3 日以内にピークを示した。また、投与 5 日以内に尿から投与量の約 27.5%、糞から約 43.5%、合計で約 71.0%が排泄され、投与 35 日までに尿と糞を併せ約 95.8%以上が排泄された。(参照 13)

各薬物動態試験の結果を表 3～5 にまとめた。

表 3 牛及び豚のツラスロマイシン投与における血漿中薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)
牛	皮下	2.5	0.5～1.8	0.36～1.3	58～99
			0.25	0.41	92
	0.25		0.41	87	
	静脈内		投与直後	2.0	65
	投与直後		5.98	96	
豚	経口		測定不可。吸収率は 10%以下と推定		
	筋肉内		0.5	0.58	91
			0.25	0.616	75.6
		0.917	0.711	61.5	
静脈内	投与直後	9.68	67.5		

表 4 牛及び豚のツラスロマイシン投与における肺組織中濃度 (µg(力価)/g)

¹⁹⁾ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

²⁰⁾ 投与群は 23 日までは 8 頭、35 日は 4 頭について、対照群は雌雄各 1 頭の 2 頭について採取

動物種	投与経路	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	投与後時間 (h)	
			168	360
牛	皮下	2.5	2.4	1.2
			1.7	0.9
	静脈内		2.2	0.7
			1.5	0.8
豚	経口		0.13*	
	筋肉内		1.58	
			1.38	0.78
	静脈内		1.44	0.77

* : 3/6 例から検出された

表5 牛及び豚の¹⁴C 標識ツラスロマイシン投与における放射活性排泄率 (%)

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試料	投与後時間 (日)		
				5	35	47
牛	皮下	2.5	尿	24.1	62.8	68.7
			糞	23.7		
豚	筋肉内		尿	27.5	95.8	
			糞	43.5		

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

牛 (ホルスタイン種雄及び交雑種雌、4~8 か月齢、体重 151~197 kg、雌雄各 2 頭/時点) にツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシン濃度を測定した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表 6 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓 (6.40 µg/g) で認められ、次いで腎臓 (5.15 µg/g) 及び注射部位周辺筋肉 (1.35 µg/g) であった。注射部位に関する組織を除く各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照 46、48、49)

表6 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度^a n=4 (µg/g)

試料	投与後時間 (日)					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	6.40	6.23	4.45	2.19	1.50	1.21
腎臓	5.15	3.97	1.43	<0.03~ 1.02	0.33	0.21
小腸	0.91	0.59	0.31	<0.03~ 0.19	0.06	<0.03~ 0.05
筋肉	0.56	0.27	0.08	<0.03~ 0.05	<0.03	<0.03
脂肪	0.41	0.21	0.11	<0.03~ 0.15	<0.03~ 0.05	<0.03~ 0.03
注射部位筋肉 ^b	1.25	0.50	1.67	<0.03~ 0.17	<0.03~ 0.03	<0.03~ 0.16
注射部位周辺筋肉 ^c	1.35	0.72	0.93	<0.03~ 0.31	<0.03~ 0.05	<0.03~ 0.23
注射部位 500 g 相当 ^d	1.20	0.63	1.04	<0.03~ 0.21	<0.03~ 0.05	0.08

^a: 組織中濃度の平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均値を算出せず範囲で示した。

定量限界: 0.03 µg/g

^b: 注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取

^c: 注射部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400~404 g 採取

^d: 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をそれぞれ均一化した後に 1:4 の比率で混合して調整

(2) 残留試験 (牛) ②

牛 (ホルスタイン種去勢雄及び交雑種雌、4~8 か月齢、体重 151~194 kg、去勢雄及び雌各 2 頭/時点) にツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシン濃度を測定した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表 7 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓 (7.78 µg/g) で認められ、次いで腎臓 (7.12 µg/g) 及び注射部位周辺筋肉 (1.21 µg/g) であった。各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照 46、49、50)

表7 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度^a n=4 (µg/g)

試料	投与後時間 (日)					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	7.78	6.37	4.10	2.53	1.65	1.01
腎臓	7.12	3.40	1.93	0.78	0.51	0.34
小腸	1.13	0.73	0.52	0.19	0.15	0.08
筋肉	0.90	0.32	0.12	0.04	<0.03	<0.03
脂肪	0.30	0.24	0.21	0.08	<0.03~ 0.18	<0.03
注射部位筋肉 ^b	1.01	0.73	0.37	0.34	<0.03~ 0.04	<0.03~ 0.48
注射部位周辺筋肉 ^c	1.21	0.50	0.28	0.22	<0.03~ 0.04	<0.03~ 0.09
注射部位 500 g 相当 ^d	0.91	0.53	0.29	0.21	<0.03~ 0.03	<0.03~ 0.14

a: 組織中濃度の平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均値を算出せず範囲で示した。

定量限界: 0.03 µg/g

b: 注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取

c: 注射部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400~404 g 採取

d: 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をそれぞれ均一化した後に 1:4 の比率で混合して調整

(3) 残留試験 (豚) ①

豚 (LWD 系、3~4 ヶ月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群、去勢雄及び雌各 1 頭/対照群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群: 無投与) し、経時的 (投与 2、5、10、15 及び 20 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MSを用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表8に示した。

表 8 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=4 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)					
	対照 (n=1)	2	5	10	15	20
筋肉	<0.03	1.14	0.70	0.27	0.16	0.09
脂肪	<0.03	0.54	0.37	0.24	0.15	0.07
肝臓	<0.03	2.21	2.39	1.95	1.15	0.91
腎臓	<0.03	8.64	3.78	3.27	2.10	1.31
小腸	<0.03	0.81	0.67	0.55	0.36	0.27
注射部位筋肉*1	<0.03	31.25	13.74	10.40	6.63	5.38
注射部位周辺筋肉*2	<0.03	5.41	1.74	1.35	0.95	0.36
注射部位 500 g 相当*3	<0.03	8.91	4.46	2.76	1.89	1.63

定量限界：0.03 µg/g

*1：注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取。

*2：注射部位筋肉採取後の周辺筋肉を 400～404 g 採取。

*3：注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をミンチにし、均一化した後に 1:4 の比率で混合して調製

投与 2 日後では、最も高い残留濃度は注射部位筋肉 (31.25 µg/g) で認められ、次いで注射部位 500 g 相当 (8.91 µg/g)、腎臓 (8.64 µg/g)、注射部位周辺筋肉 (5.41 µg/g) 及び肝臓 (2.21 µg/g) であった。各組織中残留は、時間の経過に伴い減少し、投与 20 日後には全て投与 2 日後の 50 %以下にまで減少した。筋肉、脂肪及び小腸における濃度は、投与 5 日後には 0.7 µg/g 以下であった。(参照 14)

(4) 残留試験 (豚) ②

豚 (3~4 ヶ月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群：無投与) し、経時的 (投与 5、12、18、25 及び 36 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 9 に示した。

表 9 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=6 (µg/g±標準偏差)

組織	投与後時間 (日)					
	対照	5	12	18	25	36
肝臓	<LLOQ	1.7±0.3	0.96±0.13	0.73±0.17	0.28±0.04	0.15±0.04
注射部位*1	<LLOQ	2.3±0.3	1.5±0.6	1.1±0.3	0.5±0.4	0.6±0.2
腎臓	<LLOQ	2.9±0.5	1.2±0.2	0.8±0.3	0.31±0.07	0.17±0.06
筋肉	<LLOQ*2	0.44±0.15	0.095± 0.015	0.07±0.04	0.035± 0.019	0.018± 0.007
皮膚/脂肪	<LLOQ*2	0.23±0.06	0.11±0.05	0.06±0.03	0.02± 0.009	0.015± 0.008

LLOQ: 定量下限値 (組織分取検体の量と処理した抽出物分取検体の量に依存した。)

*1: 筋膜と下層の筋肉を含め約 500 g を採取

*2: 一部の試料は実測値で定量可能な低い値を示したが、試料処理の時点でのコンタミネーションの可能性が考えられた。

投与 5 日後では、最も高い残留濃度は腎臓 (2.9 µg/g) で認められ、次いで注射部位 (2.3 µg/g) 及び肝臓 (1.7 µg/g) で認められた。各組織中残留は時間の経過に伴い減少し、投与 5 日後に高濃度に認められた腎臓、注射部位及び肝臓では、投与 36 日後には約 30 % 以下にまで減少した。筋肉及び皮膚/脂肪における濃度は、投与 5 日後には 0.5 µg/g 未満であった。注射部位を含む全ての組織において、投与 36 日後には ppb レベルにまで減少した。(参照 15)

3. 急性毒性試験

ラット (SD 系、雌雄各 3 匹/群) を用いた急性毒性試験において、ツラスロマイシン A の経口投与では 2,000 mg(力価)/kg 体重までの単回投与で死亡は認められなかった。ツラスロマイシンの静脈内投与では 10 mg(力価)/kg 体重²¹では単回投与で死亡は認められなかったが、30 mg(力価)/kg 体重では全例が死亡した。(参照 16)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群²²) を用いた急性毒性試験において、ツラスロマイシンの経口投与では 1,000 mg(力価)/kg 体重²³まで、静脈内投与では 30 mg(力価)/kg 体重²³までの単回投与で死亡は認められなかった。(参照 17)

4. 亜急性毒性試験

(1) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (10、50 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴) による 1 ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量では、投与に起因する影響は認められなかった。

²¹ ツラスロマイシン A としての用量

²² 30 mg/kg 体重の静脈投与については 1 頭

²³ ツラスロマイシン A としての用量

²⁴ ツラスロマイシン A としての用量

血液学的検査では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群で単球及び好酸球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群の雄でAST及びALTの高値が認められた。

臓器重量では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群の雄で肝臓比重量の低値が認められた。尿検査、眼検査、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験におけるNOAELは50 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照18)

(2) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD系、雌雄各20匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5、15及び100 mg(力価)/kg 体重/日) による3ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態、体重、摂餌量及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、15 mg(力価)/kg 体重/日群の雄でAST及びALTの高値、100 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄でAST及びALT、雌でコハク酸脱水素酵素 (SDH) の高値、雄で総タンパク質、アルブミン及びグロブリンの低値が認められた。

尿検査、眼検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。100 mg(力価)/kg 体重/日群について8種類の肝チトクロムP450系酵素の活性が測定されたが、いずれも対照群と差は認められなかった。

以上より、本試験におけるNOAELは5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照19)

また、本試験の衛星群²⁵を用いて、肺組織中のツラスロマイシン濃度を測定した。肺組織中のツラスロマイシン濃度は高投与量でより高値が認められた。経時的には投与開始30日後までの増加率が高く、その後試験終了時までの増加は緩やかであった。

(3) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各4匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5、15及び50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶) による1ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態では、対照群を含め軟便が認められたが、50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶群の3例で頻度が高かった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、心電図、眼検査、尿検査及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

²⁵ 予備的に本試験群と並行して同様に被験物質投与された群

²⁶ ツラスロマイシンAとしての用量

血液生化学的検査では、50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶群の雄で ALT 及び AST の上昇、雌で AST の上昇が認められ、雄では総タンパク質及びグロブリンの軽度の低値が認められた。

臓器重量では、50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶群の雌で腎臓の絶対及び比重量に高値が認められた。

血圧では、50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶群の雄で低下がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日²⁶と考えられた。(参照 20)

(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5.7、17.0 及び 56.7 mg(力価)/kg 体重/日) による 3 ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の 1 例が誤投与により死亡した他に死亡例は認められなかった。

一般状態では、対照群を含め軟便が認められたが、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で頻度が高かった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、血圧及び心電図に投与に起因する影響は認められなかった。

眼検査では 17.0 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄各 1 例で、限局性で片側性の小さな銀色点が複数、網膜の壁紙 (タペタム) 結合部付近に認められたが、この所見に対応する病理組織学的異常は認められなかった。また、この変化は対照群を含め、他の投与群では認められなかった。

血液学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、17.0 mg(力価)/kg 体重/日群の雌 1 例で AST、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で ALT 及び AST の上昇が認められた。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では特に投与に起因する影響は認められなかった。投与終了後、9 種類の肝チトクロム P450 系酵素の活性が測定されたが、いずれも対照群と差は認められなかった。投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、高用量群でより高かった。

以上より、本試験における NOAEL は 5.7 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 21)

5. 慢性毒性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、2、5 及び 25 mg(力価)/kg 体重/日) による 1 年間慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に、死亡例は認められなかった。

一般状態では、投与群で散発的な流涎が認められたが、5 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群でわずかに頻度が高く、特に雌で顕著であった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、血圧、心電図、眼検査、血液学的検査及び尿検査に、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査は投与 12、31、85、176、273 及び 357 日後に行われており、25 mg(力価)/kg 体重/日群の雌で ALT 及び AST の上昇が認められた。雄においては AST が投与 85 日後以降に上昇傾向を示し、投与 176 日後で有意であった。

臓器重量では、25 mg(力価)/kg 体重/日群で精巣の絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、5 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で認められた散発的な流涎をもとに、本試験における NOEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。しかしながら、この影響の程度はごくわずかで、統計学的には検証できていない。また、頻度に差はあるが対照群を含めて認められており、被験物質投与に用いられた媒体の pH が弱酸性であることの影響があるものと思われる。さらには、関連した病変、特に消化管に病変は認められておらず、慢性毒性影響の評価指標としては適切でないと考えられる。このため、本試験で毒性影響と認められる指標は血液生化学的検査におけるいくつかのパラメータの変化で、NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日であると判断された。(参照 22)

なお、25 mg(力価)/kg 体重/日群の初回投与及び 1 年間の投与終了後 24 時間の AUC の比較では、1 年間の投与終了時で 6 倍程度高い値が認められ、長期投与による蓄積が認められたが、2 mg(力価)/kg 体重/日群では初回及び 1 年間の投与終了後の血漿中濃度はともに低く、蓄積は確認されなかった。投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、投与量順に 0.75、4.02 及び 321 µg(力価)/g で高投与量群でより高かったが、先の 3 か月間亜急性毒性試験の知見と比較してさらなる蓄積は認められなかった。

6. 発がん性試験

発がん性試験については実施されていない。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 二世世代繁殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、15、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日) による二世世代繁殖毒性試験を実施した。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施した。

F₀世代では、雌雄各 30 匹/群に交配開始前に最低 70 日間投与し、さらに交配、妊娠、ほ育期間を通じ、F₁離乳後の剖検時まで投与した。F₁世代は離乳時に雌雄各 30 匹/群を交配のため選抜した。F₁動物には F₀と同様に交配開始前に最低 70 日間投与し、さらに交配、妊娠及びほ育期間を通じ、F₂離乳後の剖検時まで投与した。F₂児動物は離乳時に剖検した。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。体重増加抑制が、F₀及びF₁世代の100 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で散発的に認められ、雌ではF₁世代の50 mg(力価)/kg 体重/日群で妊娠0~4日、100 mg(力価)/kg 体重/日群で妊娠0~20日に認められた。摂餌量は、F₀及びF₁世代の100 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で散発的に低下が認められた。血液生化学的検査はF₀世代の投与9及び18週で実施されたが、総タンパク質の低値が50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与9及び18週、ASTの高値が50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与18週並びにBUNの低値が50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与9週、雌の投与18週及び全投与群の雄の投与18週で認められた。肝臓の絶対及び比重量の減少がF₀世代の全投与群の雌雄にみられ、F₁世代においても肝臓の比重量が全投与群の雄と50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌で減少した。病理組織学的検査では、肝臓を含め検査したいずれの臓器にも異常は認められなかった。

繁殖に関する影響のパラメータ(受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠率、分娩率及び発情周期)には、F₀及びF₁ともに投与の影響は認められなかった。

F₁及びF₂新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率及び性成熟までの日数に投与の影響は認められなかった。離乳時のF₁及びF₂児の剖検及び臓器重量に被験物質の投与に起因する影響は認められなかった。

本試験における親動物の一般毒性についてのLOAELは15 mg(力価)/kg 体重/日、生殖発生毒性に対するNOAELは本試験における最高用量である100 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照23)

(2) 発生毒性試験(ラット)

ラット(SD系、22匹/群)を用いたツラスロマイシンの強制経口投与(0、15、100及び200 mg(力価)/kg 体重/日)による発生毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠6日から17日まで行い、妊娠20日に帝王切開した。対照群にはクエン酸媒体を投与した。

母動物に死亡は認められず、一般状態でも投与に起因する影響は認められなかった。100 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で、体重減少はみられなかったが、妊娠6~9及び9~12日の摂餌量の減少が認められた。

試験実施機関の背景データの範囲内の変化ではあったが、100 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で、総吸収胚率、着床後胚死亡率の有意な増加及び一腹当たり生存胎児率の有意な低下が認められた。15 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で雌雄の胎児体重の有意な低下がみられた。黄体数、着床前胚死亡数、着床数及び性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験の母動物に対するNOAELは15 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対するLOAELは15 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。(参照24)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、22匹/群）を用いたツラスロマイシンの強制経口投与（0、5、15及び50 mg(力価)/kg 体重/日）による発生毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠7日から20日まで行い、妊娠29日に帝王切開した。対照群にはクエン酸媒体を投与した。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。50 mg(力価)/kg 体重/日群で、体重減少はみられなかったが、妊娠7～10日の摂餌量の減少が認められた。

生存胎児数、早期/後期吸収胚数、着床数、黄体数、胎児体重及び胎盤重量に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物に対するNOAELは15 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは本試験における最高用量である50 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。（参照25）

8. 遺伝毒性試験

ツラスロマイシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表10及び11にまとめた。（参照26～30）

表10 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験*	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.02, 0.1, 0.5, 2.0, 5.0, 10, 50 µg(力価)/plate (-S9)	陰性 ¹
		0.02, 0.1, 0.5, 2.0, 5.0, 10, 50 µg(力価)/plate (+S9)	陰性 ²
		0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5.0, 15 µg(力価)/plate (-S9)	陰性 ³
		0.15, 0.5, 1.5, 5.0, 15, 50 µg(力価)/plate (+S9)	陰性 ⁴
染色体異常試験*	ヒト末梢血リンパ球	608, 812, 1,084, 1,450, 1,810 µg(力価)/mL (-S9 ; 3hr+21hr)	陰性 ⁵
		1,450, 1,810, 2,260, 2,820, 3,520 µg(力価)/mL (+S9 ; 3hr+21hr)	陰性 ⁶
		198, 248, 608, 1,084 µg(力価)/mL (-S9 ; 24 hr)	陰性 ⁷
前進突然変異試験	CHO 細胞 (K1-BH4/Hprt)	500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 µg(力価)/mL (-S9 ; 5 hr+7 days)	陰性 ⁸
		500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 µg(力価)/mL (+S9 ; 5 hr+7 days)	陰性 ⁹
		5,000, 6,000 µg(力価)/mL (+S9 ; 5 hr+7 days)	陰性 ⁹
	L5178Y マウスリンパ腫 細胞 (TK)	100, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 µg(力価)/mL (-S9)	陰性 ¹⁰
		300, 325, 350, 400, 425, 450,	陰性 ¹¹

		475, 500 µg(力価)/mL (-S9)	
		400, 500, 600, 700, 800, 900, 950, 1,000 µg(力価)/mL (+S9)	陰性 ¹²

*: ツラスロマイシン A を投与。用量もツラスロマイシン A としての用量。

- 1 2 µg(力価)/plate(TA1535)、5 µg(力価)/plate(TA1537、TA98、TA100)、10 µg(力価)/plate(E. coli)以上の用量で菌の生育阻害が認められた。
- 2 5 g(力価)/plate(TA1535、TA100)、10 µg(力価)/plate(TA1537、TA98)、50 µg(力価)/plate(E. coli)以上の用量で菌の生育阻害が認められた。
- 3 5 µg(力価)/plate(TA1535、TA1537、TA98、TA100)、15 µg(力価)/plate(E. coli)以上の用量で菌の生育阻害が認められた。
- 4 5 µg(力価)/plate(TA1535、TA100)、15 µg(力価)/plate(TA1537、TA98、E. coli)以上の用量で菌の生育阻害が認められた。
- 5 1,810 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 50 %に低下した。
- 6 3,520 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 56 %に低下した。
- 7 1,084 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 66 %に低下した。
- 8 2,000 µg(力価)/mL 以上では細胞毒性が認められた。
- 9 いずれの用量においても細胞毒性は認められなかった。
- 10 300 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 50 %に低下した。
- 11 425 µg(力価)/mL 以上では溶媒対照と比較して細胞生存率の著しい低下が認められた。
- 12 800 µg(力価)/mL 以上では溶媒対照と比較して細胞生存率の著しい低下が認められた。

表 11 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験*	ラット骨髄細胞	500, 1,000, 2,000 mg(力価)/kg 体重/日, 3 日間強制経口投与	陰性

*: ツラスロマイシン A を投与。用量もツラスロマイシン A としての用量。

上記のように、*in vitro* 試験においては復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験のいずれも代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示し、げっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験でも陰性であった。

以上のように、*in vitro* 及び *in vivo* の複数の試験でいずれも陰性であることから、ツラスロマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度

ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種のうち、*Escherichia coli*、*Proteus mirabilis*、*Enterococcus* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Bacteroides* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Eubacterium lentum* それぞれ 10 菌株について測定されたツラスロマイシンに対する MIC は表 12 のとおりであった。(参照 31)

表 12 MIC の要約

菌種	菌株数	1/100 接種濃度 (10^{4-7} CFU/spot)		標準接種濃度 (10^{6-9} CFU/spot)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	10	2	4	4	4
<i>Proteus mirabilis</i>	10	>128	>128	>128	>128
<i>Enterococcus</i> spp.	10	1	4	2	8
<i>Lactobacillus</i> spp.	10	4	128	4	128
<i>Bacteroides</i> spp.	10	64	>128	64	>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	10	2	4	2	4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10	16	128	32	>128
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	0.5	8	1	16
<i>Clostridium</i> spp.	10	16	32	32	32
<i>Eubacterium lentum</i>	10	16	>128	32	>128

調査された範囲では *Bifidobacterium* spp. が最も感受性が高い細菌種であり、その 10^6 CFU/spot における MIC₅₀ 値は 1 µg/mL であった。

(2) *in vitro* gut model における感受性細菌の最小発育阻止濃度 (MIC)

2~20 µg/mL のツラスロマイシンを Cooked meat 培地に加え、適当な塩濃度、約 pH 2 の条件下でペプシン処理し、さらに約 pH 7 に調整し、胆汁酸塩及びパンクレアチン処理することにより、ヒト消化管内の食物の通過をシミュレートした溶液に、*Bifidobacterium* 及び *Fusobacterium* (それぞれ 2 菌株) を約 10^{5-6} CFU/mL で加え、約 35 °C で 18 時間培養したときの菌の生存状態を検討した。この擬似消化管溶液中においては、20 µg/mL までのツラスロマイシンは細菌の増殖に影響を与えなかった。(参照 32、33)

(3) ヒト糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討

ヒト 6 名 (男女各 3 名) から採取された糞便を混合し 0.01 M の CaCl₂ に 1/150~1/5 で希釈して滅菌した溶液に、25 ppm の ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを添加した時の糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 1/150 希釈では約 88% であったが濃度とともに減少し、1/5 希釈では 47% に低下した。1/5 希釈における吸着係数 K_d は 8.5 と計算された。(参照 34)

また、別の試験において、健常男性 4 名から採取された糞便を混合し 0.01 M の CaCl₂ で 1/10 に希釈して滅菌した溶液に、¹⁴C 標識ツラスロマイシンを添加した時の糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。この試験においてはさらに 20 及び 37 °C における結合活性の差についても検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 20 °C で約 37~43 %²⁷ で K_d=17、37 °C で 24~28 % で K_d=32 とされた。

この条件では、ツラスロマイシンはヒトの体温に近い 37 °C でヒト糞便溶液に対しより高い結合活性を示した。(参照 35)

²⁷ 添加 4、20 及び 24 時間時点の 3 点の値。

(4) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響

マイクロタイターブロス法 (0.031~128 µg/mL のツラスロマイシンを含み、約 pH 7.1 又は 7.4 及び約 pH 6.5 に調整された培養培地並びに 3% 糞便懸濁培地を 96 穴マイクロタイタープレートに満たし、 5×10^5 CFU/mL 菌液を各穴に添加し培養) により、種々の濃度のツラスロマイシンを含んだ培地及び糞便懸濁培地で 3 種 (*E. coli*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*; 各 4 菌株) の細菌を培養し、MIC を測定した。さらに各プレート穴中の培養液を寒天培地に移植し、寒天培地上にコロニーが得られなかった元のタイタープレートに添加されていたツラスロマイシン濃度を増殖阻止濃度 (CPG) とした。CPG はタイタープレートにおける培養による静菌的な作用によって増殖が認められなかった場合でも、抗菌剤を含まない寒天培地における培養によって発育することが想定され、MIC よりも高い値となると考えられる。

全ての菌で培地培養後の CPG よりも糞便懸濁培地培養後の CPG が高い値を示し、糞便懸濁培地では抗菌活性が低下することが示唆された。特に、先の MIC₅₀ 検討試験において最も感受性の高かった *Bifidobacterium* については MIC が 0.5、0.5、2、8 であった 4 菌株が使用されたが、培地培養後の CPG に対する糞便懸濁培地培養後の CPG は平均値で約 2~6 倍、個別の比較では 2~16 倍高い値を示し、糞便に対する結合により抗菌活性が低下することが示唆された。

また、*Bifidobacterium* の pH については 7 よりも 6.5 において、*in vitro* の MIC が 4 倍程度の活性低下を示した (表 13)。(参照 36)

Fusobacterium については 10 菌株について pH の影響が検討されたが、MIC₅₀ は 2 (pH 7) から 8 (pH 6.6) に変化し、4 倍の低下が認められた。(参照 37)

マクロライド系抗生物質は非イオン型の時に細菌細胞によく取り込まれることが知られており、一般にアルカリ性で抗菌作用が増強される。逆に酸性側の pH においては抗菌作用が低下することが知られており、ツラスロマイシンは NH 基を 2 つ有するため、この傾向が強いと推定されている。

表 13

	<i>Escherichia coli</i>		<i>Enterococcus</i>		<i>Bifidobacterium</i>	
	平均	範囲	平均	範囲	平均	範囲
MIC (pH7.1 or 7.4)	5	4~8	6	4~8	4.3	≤0.031~16
MIC (pH6.5)	128	128~>128	128	128~>128	16.3	0.062~64
培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	68	8~>128	14	4~32	7.0	0.125~16
培地 CPG (pH6.5)	128	128~>128	128	128~>128	18.3	0.125~64
糞便懸濁培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	128	128~128	128	128~>128	40.5	2~>128
糞便懸濁培地 CPG (pH6.5)	128	>128	128	>128	40.0	8~>128

*平均 CPG の算出に際しては >128 は 128 として扱われた

(5) 豚における *in vivo* の知見

Salmonella enterica serovar Typhimurium (ST) で豚を攻撃後、10 又は 15 mg/kg 体重のツラスロマイシンを単回筋肉内投与し、投与後 28 日までの糞を採取した。本試験の ST 株の MIC は 1.56 µg/mL であったが、各投与群とも対照群との間で糞中のサルモネラ排出量に影響は認められなかった。(参照 38)

投与後 3 日間の豚の糞中のツラスロマイシン濃度は、2.5 mg/kg 体重の筋肉内投与において 10~70 µg/g であることが確認されており、ツラスロマイシンは豚の消化管内では著しく抗菌活性が低下することが示唆された。(参照 13)

これらのように、*in vitro* の試験において、ツラスロマイシンは糞便等への吸着が示唆され、実際 *in vitro* の抗菌活性は糞便等の存在下では低下した。pH についても、特性上、生体内の pH 条件下では *in vitro* の MIC 測定試験で認められたものよりも抗菌活性が低下する可能性が高いと思われる。さらに、豚の試験において、攻撃試験時の *Salmonella* 排泄に *in vitro* で求められた MIC の数十倍と推定される濃度のツラスロマイシン存在下でも影響は認められておらず、*in vitro* において示された種々の要因による抗菌活性低下は *in vivo* においても認められることが示唆された。

10. その他の特殊試験 (皮膚感作試験)

モルモット (10 匹) にプロピレングリコールに溶解した 5% のツラスロマイシン、プロピレングリコール溶解 5% ツラスロマイシンとフロイント完全アジュバントのエマルジョン及びフロイント完全アジュバントのみをそれぞれ皮下接種し、1 週間後にプロピレングリコールで湿らせたツラスロマイシンを投与部位をカバーするようにパッチで 1 日間局所投与した。さらに 2 週間後にプロピレングリコールで湿らせたツラスロマイシン、もしくはプロピレングリコールのみで投与部位とは別の部位を攻撃した。最終攻撃 24 及び 48 時間後の評価時点で、9/10 例で陽性反応が認められ、ツラスロマイシンはモルモットにおいて接触感作性物質であることが示唆された。(参照 39)

このモルモットの皮膚で認められたアレルギー反応は細胞性免疫に関するものであるが、食物アレルギーで主として問題となるのは液性免疫で、特にアナフィラキシー等の重篤な障害をもたらす I 型アレルギーとは性質が異なっている。

経口投与におけるアレルギーについては、動物における種々の経口投与の毒性試験の知見が報告されているが、特にアレルギー様反応は認められていない。ただし、一般に動物におけるアレルギー反応の知見をそのままヒトに外挿することは難しいと考えられている。一方、マクロライド系抗生物質については、ヒト臨床における比較的長い使用歴がある。臨床におけるアレルギー様の副作用として、エリスロマイシンの例では発疹、掻痒、じんましん、血管浮腫等が知られているが、その頻度はまれであると報告されている。さらに、マクロライド系抗生物質間の比較では 15 員環のマクロライド系抗生物質はエリスロマイシンよりもアレルギー様副作用の発生頻度はまれであると報告されている。アレルギーの惹起は用量依存的であると考えられるが、臨床使用と比較して食品を介した暴露量は著しく少ないことが想定され、食品を介して生体にとって問題となるアレルギー反応が生じる可能性は無視できる程度であると考えられる。

1 1. ヒトにおける知見（ヒトにおけるマクロライド系抗生物質の影響）

ツラスロマイシンのヒト臨床における使用歴はないが、マクロライド系の抗生物質は古くからヒト臨床において利用されている。

マクロライド系の抗生物質による重篤な副作用はまれにしか起こらないとされているが、エリスロマイシンでは胆汁うっ滞性肝炎があるとされ、初期の特徴は悪心、嘔吐、腹痛とされている。その他、経口及び静脈内投与で特に高用量の場合には腹痛、悪心、嘔吐及び下痢を呈することがあるとされる。エリスロマイシンについては米国 NTP においてマウスを用いた発がん性試験が実施されているが、発がん性は認められなかったとされている。

また、ツラスロマイシンと同じ 15 員環マクロライドであるアジスロマイシンの臨床試験及び市販後の副作用調査で頻度が高かったのは血液検査値（特に肝酵素）の変動及び消化管への影響（下痢、軟便等）であった。（参照 40～43）

III. 食品健康影響評価

1. 薬物動態及び残留試験について

ツラスロマイシンの対象動物における血漿中半減期は 58～99 時間と比較的緩やかな減少を示し、イヌの 1 年間慢性毒性試験においては 25 mg(力価)/kg 体重/日の投与では投与終了時に投与開始時と比較して AUC の高値が認められ、5 mg(力価)/kg 体重/日の投与では投与開始時との比較は出来なかったが AUC の上昇が示唆された。しかし、2 mg(力価)/kg 体重/日の投与では投与開始時及び投与終了時の血漿中濃度は共に低く、低用量の投与では 1 年間の長期投与においても蓄積は認められなかった。また報告された試験の多くで、肺において残留が認められているが、報告された各種の毒性試験において、肺に対する毒性所見は認められなかった。

2. 毒性学的影響について

(1) 繁殖毒性及び発生毒性について

生殖発生毒性についてはラットを用いた二世世代繁殖毒性試験及びラット、ウサギを用いた発生毒性試験が実施されている。二世世代繁殖毒性試験（0、15、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日）においては、受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠率、分娩率、発情周期等の生殖に関する指標や、新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率、性成熟までの日数等の発生に関する指標のいずれにも被験物質の投与による影響は認められなかった。一方、一般毒性については、肝臓の絶対及び比重量の減少が F₀雌雄の全投与群で認められ、F₁でも雄の全投与群で比重量の減少が認められたため、NOAEL が得られなかったと判断され、LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性についてはラット（0、15、100 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日）及びウサギ（0、5、15 及び 50 mg(力価)/kg 体重/日）ともに認められなかったが、ラットにおいて 15 mg(力価)/kg 体重/日の用量において雌雄の胎児体重に低値が認められたため、NOAEL は得られなかったと判断され、LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

(2) 遺伝毒性/発がん性について

発がん性試験については実施されていない。

ツラスロマイシンは *in vitro* の復帰突然変異試験、染色体異常試験、前進突然変異試験 (CHO/Hprt、マウスリンフォーマ Tk) 及び *in vivo* の小核試験 (ラット骨髄細胞) のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。また、亜急性及び慢性毒性のいずれの試験においても前腫瘍性病変又は増殖性病変は認められていない。さらに、マクロライド系の抗生物質については比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、副作用として腫瘍の発生は知られておらず、代表的な薬剤であるエリスロマイシンの発がん性試験では発がん性は認められていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていても ADI の設定は可能であると判断された。

(3) 毒性学的 ADI について

ツラスロマイシンについては、遺伝毒性及び発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると考えられた。亜急性又は慢性毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの 1 年間慢性毒性試験における血液生化学的検査のいくつかのパラメータの変化で、NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日であると判断された。

一方、ラットの二世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験において、それぞれ肝臓重量の減少及び胎児体重の低下が最低用量群で認められたため、NOAEL が設定できず、いずれも LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日であった。

イヌの 1 年間慢性毒性試験における NOAEL 5 mg(力価)/kg 体重/日から ADI を設定する場合、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、0.05 mg/kg 体重/日となる。一方、ラットの二世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験の LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日から ADI を設定する場合は、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 に加え、LOAEL を使用することによる追加の安全係数 10 を考慮し、0.015 mg/kg 体重/日と設定される。最も長期の慢性毒性試験で NOAEL が得られているが、これとは質的に異なる生殖発生毒性試験で毒性影響が認められ、こちらがより感度の高い指標となることから、毒性学的影響から導かれる ADI は 0.015 mg/kg 体重/日を採用するのが適当と判断された。

3. 微生物学的影響について

(1) 微生物学的 ADI について

ツラスロマイシンの微生物学的影響について利用可能な知見は、*in vitro* の MIC₅₀ のみであった。*Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus* 等の偏性嫌気性菌、*Enterococcus*、*E. coli*、*Lactobacillus*、*Proteus* の通性嫌気性菌、それぞれ 10 菌株を用いて MIC₅₀ が求められており、最も低い MIC₅₀ が報告されたのは *Bifidobacterium* で、MIC₅₀ は 1 µg/mL であった。結腸内容物に 220 g、細菌が暴露される分面に 90% (吸収率から推定)、安全係数に 1、ヒト体重に 60 kg を適用し、JECFA の算定式に当てはめ微生物学的影響を試算すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.001 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.9 \times 1 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.004 \text{ mg/kg 体重/日}$$

となる。

しかしながら、ツラスロマイシンについては、同時に次のような *in vitro* における糞便等への結合、糞便結合状態における抗菌活性の低下、pH の変化による抗菌活性の低下について、それぞれ試験が計画・実施された。また、これらの影響が *in vivo* においても認められる可能性について豚における試験結果を用いて考察された。

- ①肉培地をペプシン及びパンクレアチン処理した溶液では 20 µg/mL までのツラスロマイシンは *Bifidobacterium* 及び *Fusobacterium* の増殖を妨げなかった。
- ②糞便とツラスロマイシンを混合した場合、可溶分画のツラスロマイシン量は 20 °C で 50 %未満に低下した。37 °C では 30%未満に低下した。
- ③糞便とツラスロマイシンを混合した場合、混合しないものと比較して CPG は 2~16 倍の高値を示した。
- ④pH が 7.0 から 6.5 に低下すると、抗菌活性が 1/4 程度に低下した。
- ⑤豚において、*in vitro* の MIC が 1.56 µg/mL のサルモネラが、少なくとも数十 µg/g を超えるツラスロマイシンを含むと考えられる糞便中で影響を受けなかった。

これらのように、少なくとも *in vitro* の試験において、食物や糞便等との共存によりツラスロマイシンの抗菌活性が低下すること、その理由の一つと考えられる糞便とツラスロマイシンの結合が複数の試験で確認され、さらに pH の変化によっても抗菌活性が低下することが確認された。生体内の条件下では、食物や糞便との結合による遊離体の減少が考えられ、さらにマクロライド系抗生物質、特にツラスロマイシンは構造上生体内の pH で抗菌力が低下することから、結合しなかった遊離体についても抗菌力の減弱が推定され、*in vitro* の MIC 測定試験で認められたものよりも抗菌活性が著しく低下する可能性が高いと考えられた。さらに、豚の試験において、*in vitro* で求められた MIC より数十倍程度高い濃度のツラスロマイシンが消化管中に存在していても、サルモネラを指標とした微生物学的影響は認められず、*in vitro* で認められた諸条件による抗菌活性低下の現象は、*in vivo* においても認められることが示唆された。

微生物学的影響について VICH ガイドライン 36 では、対象物質に抗菌活性が認められるか、その物質が結腸内に入るか、結腸内に入る場合微生物学的活性が残っているか、を検討することとし、これらが認められない場合はこれ以上の評価を行う必要はないとしている。ツラスロマイシンの場合、*in vitro* の糞便との共存培養や豚の腸管において抗菌活性が低下することが確認されているが、提出されたデータからは結腸内における抗菌活性消失の確認はできないと考えられ、微生物学的影響そのものを無視することはできないとされた。

抗菌活性の低下に関する知見を定量的に評価することはできないものの、ヒト腸管内では *in vitro* の条件と比較して、控えめにみても、1/10 程度に抗菌活性が低下するものと考えられる。したがって、抗菌活性の低下を考慮した微生物学的 ADI の試算値は 0.04 mg/kg 体重/日程度と考えられた。

4. ADIの設定について

毒性学的 ADI は、ラットの二世世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験において得られた LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日に、安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 に加え、さらに追加の安全係数 10 を考慮した 0.015 mg/kg 体重/日と考えられた。

一方、微生物学的影響については、現時点で利用可能なデータからは、抗菌活性の低下に関する定量的な評価は困難であるものの、*in vitro* の MIC₅₀ の最も低い値から算出された微生物学的 ADI の試算値は、抗菌活性の低下を考慮すると 0.04 mg/kg 体重/日程度と考えられた。

毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日は、微生物学的 ADI の試算値の 0.04 mg/kg 体重/日と比較してより低い値であり、微生物学的影響についても十分な安全域を確保していると考えられることから、ADI 設定に当たっては、毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられた。

5. 食品健康影響評価について

以上より、ツラスロ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。

ツラスロマイシン 0.015 mg/kg 体重/日

〈別紙1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血（漿）中濃度
EM(E)A	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析計
LSC	液体シンチレーションカウンター
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NTP	米国国家毒性プログラム
T _{max}	最高血（漿）中濃度到達時間
T _{1/2}	消失半減期
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈参照〉

1. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 1(未公表)
2. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 44； [Study # 1530N-60-00-359] (未公表)
3. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 45； [Study # 1530N-60-00-363] (未公表)
4. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 46； [Study # 1530N-60-00-362] (未公表)
5. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 48； [Study # 1535N-60-99-294] (未公表)
6. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 47； [Study # 1576N-60-00-209] (未公表)
7. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 39； [Study # 1535N-60-99-296] (未公表)
8. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 39；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚におけるツラスロマイシンの血漿中および肺組織中薬物動態(未公表)
9. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 40；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚におけるツラスロマイシンの生物学的利用能(未公表)
10. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 51； [Study # 1521E-60-01-194] (未公表)
11. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 41；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ ツラスロマイシンの残留消長試験(未公表)
12. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 42；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ ツラスロマイシンの組織中代謝分析試験(未公表)
13. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 43；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ ツラスロマイシンの組織および排泄物の代謝分析試験(未公表)
14. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 45；残留試験に関する資料 PC-5145 の豚における国内残留試験(未公表)
15. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 46；残留試験に関する資料 CP-472,295(e)の豚における海外残留試験(未公表)
16. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 16；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 のラットにおける単回経口および静脈内投与毒性試験(未公表)
17. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 17；毒

- 性および安全性に関する資料 CP-472,295 のビーグル犬における単回経口および静脈内投与毒性試験(未公表)
18. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 18;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295のSprague-Dawley系ラットにおける1ヶ月間経口毒性試験(未公表)
 19. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 20;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)の Sprague-Dawley 系ラットにおける3ヶ月間経口毒性試験(未公表)
 20. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 19;毒性および安全性に関する資料 ビーグル犬における CP-472,295 の1ヶ月間経口毒性試験(未公表)
 21. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 21;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のビーグル犬における3ヶ月間経口毒性試験(未公表)
 22. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 22;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のビーグル犬における1年間経口毒性試験(未公表)
 23. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 25;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のラットにおける経口(強制)投与二世代生殖毒性試験(未公表)
 24. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 23;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のラットの催奇形性試験(未公表)
 25. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 24;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のウサギの催奇形性試験(未公表)
 26. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 26;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295の細菌を用いた復帰突然変異試験(未公表)
 27. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 27;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295のヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験(未公表)
 28. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 28;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e) マウスリンパ腫 L5178YTK+/+ 細胞を用いた前進突然変異試験(未公表)
 29. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 29;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のCHO細胞を用いた遺伝子突然変異試験(未公表)
 30. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 30;毒性および安全性に関する資料 CP-472,295のラット骨髄細胞を用いた小核試験(未公表)
 31. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン:添付資料 30 [Study # 1671N-03-00-217](未公表)

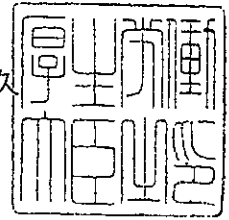
32. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 32； [Study# 1671N-03-01-231](未公表)
33. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 33； [Study# 1671N-03-01-240](未公表)
34. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 34； [Study# 1A72N-60-00-203](未公表)
35. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 35； [Study# 53056/54866](未公表)
36. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 36； [Study# 1671N-03-01-226](未公表)
37. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 37； [Study# 1671N-03-01-232](未公表)
38. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 38； [Study# 98-RJY-002] (未公表)
39. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 19； [Study# 00-1507-24](未公表)
40. William 2001；抗微生物薬 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版；廣川書店
41. 梅崎倫也 他(2005)；Azithromycin の使用成績調査. 日本化学療法学会雑誌：2005, 53(5), 313-325
42. 青木宏二 他(2005)；小児を対象とした azithromycin の市販後調査. 日本化学療法学会雑誌：2005, 53(6), 371-383
43. 青木宏二 他(2005)；成人を対象とした azithromycin の市販後調査. 日本化学療法学会雑誌：2005, 53(7), 421-430
44. EMA：European public MRL assessment report (EPMAR), Tulathromycin (modification of the microbiological ADI and MRLs in bovine and porcine species), 2015
45. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成18年3月9日付府食第182号)
46. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要 (非公表)
47. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 12-3：牛、豚、犬及びラット血漿における CP-472,295 (e)の蛋白結合 (未公表)
48. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-1：PC-5145 の牛における残留試験 (未公表)
49. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-3：PC-5145 の牛における残留試験～牛の臓器・組織中ツラスロマイシン分析法の確立試験～ (未公表)
50. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-2：PC-5145 の牛における組織中残留試験 (未公表)



厚生労働省発生食 1204 第 3 号
平成 27 年 12 月 4 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

別添の 6 品目の農薬の食品中の残留基準設定について

(別添)

1. 4-アミノピリジン
2. クロロベンジレート
3. ジノセブ
4. チオメトン
5. チフェンスルフロン
6. トリクロロ酢酸ナトリウム塩

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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

平成 27 年 12 月 4 日付け厚生労働省発生食 1204 第 3 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 項の規定に基づく別紙の 6 品目の農薬に係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）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。

(別紙)

1. 4-アミノピリジン
2. クロロベンジレート
3. ジノセブ
4. チオメトン
5. チフェンスルフロン
6. トリクロロ酢酸ナトリウム塩

農薬 6 品目 (4-アミノピリジン等)

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入前に設定された残留基準及び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. 経緯

我が国では、2006年より食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）に関し、ポジティブリスト制度を導入しているところであるが、制度を開始する際に円滑な施行を図るために農薬等 758 品目にコーデックス基準やデータの提供等について協力を申し出た米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランド（以下「海外主要国」という。）の基準値などを参考として暫定的に残留基準を定めた。暫定基準については、基準値を参照した海外主要国等から提出される科学的データに基づき順次見直しを行っているところである。

今般、制度開始から 9 年近く経過して、改めて暫定基準を確認したところ、6 品目において国内の登録がないもの、暫定基準を設定する際に参照とした国において基準値が削除されているもの等、現状に則していないことが確認できた。

2. 概要

	品目名	英名	主な用途
1	4-アミノピリジン	4-Aminopyridine	農薬・鳥類忌避剤
2	クロロベンジレート	Chlorobenzilate	農薬・ダニ駆除剤
3	ジノセブ	Dinoseb	農薬・除草剤
4	チオメトン	Thiometon	農薬・殺虫剤・ダニ駆除剤
5	チフェンスルフロン	Thifensulfuron	農薬・除草剤
6	トリクロロ酢酸ナトリウム塩 (TCA)	Sodium TCA	農薬・除草剤

3. 食品健康影響評価

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6品目に係る食品健康影響評価において、以下のとおり示されている。

別紙に掲載の6品目について、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）に定める食品中の残留基準を削除することは、当該6品目が国内外において、食用及び飼料の用に供される農作物（以下「農作物」という。）並びに食用に供される動物及び食用に供される乳、卵等の生産物を生産している動物（以下「対象動物」という。）に使用されていないこと又は当該6品目が国内において農作物及び対象動物に使用されておらず、かつ当該6品目が使用された農作物及び対象動物の肉、乳その他の食用に供される生産物が輸入されていないことを前提とした場合、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。

4. 諸外国における状況

国際基準は設定されていない。

海外主要国について調査した結果は、a)基準値が設定されていない、b)分析法の定量下限値を残留基準としている、c)定量下限以外の基準が設定されている、であった。a)～c)の状況については別紙1を参照。

5. 基準値案

別紙2-1から別紙2-6のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

調査の結果、これらの6品目については、国内の登録がない又は失効しており、今後申請される予定がないこと、国外において一部の食品に残留基準が設定されているが、農薬登録がされていないことや、登録はあるものの対象食品が対日輸出されていないこと、JMPRにおける毒性評価がされている成分はあるもののコーデックス基準もなく、設定も見込めないこと等が確認できた。また、過去5年間の輸入時検査においても、食品衛生法違反はなく検出事例もなかった。これらを踏まえ、国内において当該6品目が残留する食品が流通する可能性は非常に低く、基準値を削除しても支障はないと判断出来ることから、基準を維持し続けることは不要であると考えられる。

なお、これらの6品目については一律基準の0.01 ppmが適用されることになる。

(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27年 8月31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27年 9月 8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回答
平成27年12月 4日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年12月15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

● 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]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 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 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 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組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

海外主要国における残留基準等設定状況

	品目名	英名	主な用途	残留基準等設定状況(海外主要国)			
				a)基準が設定されていないもの	b)分析法の定量下限を基準値としているもの	c)定量下限以外の基準値が設定されているもの	基準値
1	4-アミノピリジン	4-AMINOPYRIDINE	農薬 鳥類忌避剤	○			
2	クロロベンジレート	CHLOROBENZILATE	農薬 ダニ駆除剤		○		EU: 定量下限値
3	ジノセブ	DINOSEB	農薬 除草剤		○		EU: 定量下限値
4	チオメトン	THIOMETON	農薬 殺虫剤・ダニ駆除剤		○	○	豪州: 穀類、果実等1ppm、畜産物等は定量下限値
5	チフェンスルフロン	THIFENSULFURON	農薬 除草剤		○	○	豪州: 乳0.01ppm、他は定量下限値 チフェンスルフロンはチフェンスルフロンメチル*を指すことを確認。
6	トリクロロ酢酸ナトリウム塩 (TCA)	SODIUM TCA	農薬 除草剤			○	カナダ: 大麦、エンバク0.5ppm

*チフェンスルフロンメチルについては食品安全委員会が評価
日本、豪州及びEU等で登録されている。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし		0.1				
ひまわりの種子		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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし		0.02				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにやくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレソン		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.02				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.02				
パースニップ		0.02				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				
その他のせり科野菜		0.02				
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.02				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.02				
しろり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.02				
みかん		5.0				
なつみかんの果実全体		5.0				
レモン		5.0				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		5.0				
グレープフルーツ		5.0				
ライム		5.0				
その他のかんきつ類果実		5.0				
りんご		0.02				
日本なし		0.02				
西洋なし		0.02				
マルメロ		0.02				
びわ		0.02				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アプリコットを含む。)		0.02				
すもも(プルーンを含む。)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む。)		0.02				
いちご		0.02				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハックルベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
べにばなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード		0.02 0.02 0.02 0.02				
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
茶 ホップ		0.1 0.1				
その他のスパイス その他のハーブ		5 0.02				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1 0.1 0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1 0.1 0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1 0.1 0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1 0.1 0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1 0.1 0.1				
乳		0.1				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.1 0.1				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.1 0.1				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.1 0.1				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.1 0.1				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.1 0.1				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.1 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。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.01				
小麦		0.01				
大麦		0.01				
ライ麦		0.01				
とうもろこし		0.05				
そば		0.01				
その他の穀類		0.01				
大豆		0.05				
小豆類		0.05				
えんどう		0.05				
そら豆		0.05				
らっかせい		0.05				
その他の豆類		0.05				
ばれいしょ		0.05				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ		0.05				
やまいも(長いもをいう。)		0.05				
こんにゃくいも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05				
かぶ類の根		0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.05				
クレソン		0.05				
はくさい		0.05				
キャベツ		0.05				
芽キャベツ		0.05				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
ブロッコリー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.05				
ごぼう		0.05				
サルシフィー		0.05				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.05				
その他のさく科野菜		0.05				
たまねぎ		0.05				
ねぎ(リーキを含む。)		0.05				
にんにく		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス		0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.05				
にんじん		0.05				
パースニップ		0.05				
パセリ		0.05				
セロリ		0.05				
みつば		0.05				
その他のせり科野菜		0.05				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
トマト		0.05				
ピーマン		0.05				
なす		0.05				
その他のなす科野菜		0.05				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05				
しろり		0.05				
すいか		0.05				
メロン類果実		0.05				
まくわうり		0.05				
その他のうり科野菜		0.05				
ほうれんそう		0.05				
たけのこ		0.05				
オクラ		0.05				
しょうが		0.05				
未成熟えんどう		0.05				
未成熟いんげん		0.05				
えだまめ		0.05				
マッシュルーム		0.05				
しいたけ		0.05				
その他のきのこ類		0.05				
その他の野菜		0.05				
みかん		0.05				
なつみかんの果実全体		0.05				
レモン		0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.05				
グレープフルーツ		0.05				
ライム		0.05				
その他のかんきつ類果実		0.05				
りんご		0.05				
日本なし		0.05				
西洋なし		0.05				
マルメロ		0.05				
びわ		0.05				
もも		0.05				
ネクタリン		0.05				
あんず(アプリコットを含む。)		0.05				
すもも(プルーンを含む。)		0.05				
うめ		0.05				
おうとう(チェリーを含む。)		0.05				
いちご		0.05				
ラズベリー		0.05				
ブラックベリー		0.05				
ブルーベリー		0.05				
クランベリー		0.05				
ハuckleベリー		0.05				
その他のベリー類果実		0.05				
ぶどう		0.05				
かき		0.05				
バナナ		0.05				
キウイ		0.05				
アボカド		0.05				
パイナップル		0.05				
グアバ		0.05				
マンゴー		0.05				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
パッションフルーツ		0.05				
なつめやし		0.05				
その他の果実		0.05				
ひまわりの種子		0.05				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実		0.05				
なたね		0.05				
その他のオイルシード		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
茶		0.1				
ホップ		0.1				
その他のスパイス		0.05				
その他のハーブ		0.05				
牛の筋肉		0.01				
豚の筋肉		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01				
牛の脂肪		0.01				
豚の脂肪		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01				
牛の肝臓		0.01				
豚の肝臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01				
牛の腎臓		0.01				
豚の腎臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01				
牛の食用部分		0.01				
豚の食用部分		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.01				
その他の家きんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家きんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		0.01				

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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.01				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.01				
かんしょ		0.01				
やまいも(長いもをいう。)		0.01				
こんにゃくいも		0.01				
その他のいも類		0.01				
てんさい		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.10				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.10				
かぶ類の根		0.10				
かぶ類の葉		0.10				
西洋わさび		0.10				
クレソン		0.10				
はくさい		0.10				
キャベツ		0.10				
芽キャベツ		0.10				
ケール		0.10				
こまつな		0.10				
きょうな		0.10				
チンゲンサイ		0.10				
カリフラワー		0.20				
ブロッコリー		0.20				
その他のあぶらな科野菜		0.10				
ごぼう		0.10				
サルシフィー		0.10				
アーティチョーク		0.10				
チコリ		0.10				
エンダイブ		0.10				
しゅんぎく		0.10				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.10				
その他のきく科野菜		0.10				
たまねぎ		0.10				
ねぎ(リーキを含む。)		0.10				
にんにく		0.10				
にら		0.10				
アスパラガス		0.10				
わけぎ		0.10				
その他のゆり科野菜		0.10				
にんじん		0.10				
パースニップ		0.10				
バセリ		0.10				
セロリ		0.10				
みつば		0.10				
その他のせり科野菜		0.10				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
トマト		0.10				
ピーマン		0.10				
なす		0.30				
その他のなす科野菜		0.10				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.30				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.10				
しろうり		0.10				
すいか		0.05				
メロン類果実		0.05				
まくわうり		0.05				
その他のうり科野菜		0.10				
ほうれんそう		0.10				
たけのこ		0.10				
オクラ		0.10				
しょうが		0.10				
未成熟えんどう		0.10				
未成熟いんげん		0.10				
えだまめ		0.10				
マッシュルーム		0.10				
しいたけ		0.10				
その他のきのこ類		0.10				
その他の野菜		0.10				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.05				
レモン		0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.05				
グレープフルーツ		0.05				
ライム		0.05				
その他のかんきつ類果実		0.05				
りんご		0.05				
日本なし		0.05				
西洋なし		0.05				
マルメロ		0.05				
びわ		0.05				
もも		0.05				
ネクタリン		0.05				
あんず(アプリコットを含む。)		0.05				
すもも(プルーンを含む。)		0.05				
うめ		0.05				
おうとう(チェリーを含む。)		0.05				
いちご		0.05				
ラズベリー		0.05				
ブラックベリー		0.05				
ブルーベリー		0.05				
クランベリー		0.05				
ハックルベリー		0.05				
その他のベリー類果実		0.05				
ぶどう		0.05				
かき		0.05				
バナナ		0.05				
キウイ		0.05				
パパイヤ		0.05				
アボカド		0.05				
パイナップル		0.05				
グアバ		0.05				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
マンゴー		0.05				
パッションフルーツ		0.05				
なつめやし		0.05				
その他の果実		0.05				
ひまわりの種子		0.05				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実		0.05				
なたね		0.05				
その他のオイルシード		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
ホップ		0.20				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.05				
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪		0.05				
その他の家きんの脂肪		0.05				
鶏の肝臓		0.05				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.05				
その他の家きんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分		0.05				
その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵		0.05				
その他の家きんの卵		0.05				

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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
大豆		0.1				
小豆類		0.1				
えんどう		0.1				
そら豆		0.1				
らっかせい		0.1				
その他の豆類		0.1				
てんさい		0.05				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
その他のスパイス		0.1				
牛の筋肉		0.01				
豚の筋肉		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01				
牛の脂肪		0.01				
豚の脂肪		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01				
牛の肝臓		0.01				
豚の肝臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01				
牛の腎臓		0.01				
豚の腎臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01				
牛の食用部分		0.01				
豚の食用部分		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.01				
その他の家きんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家きんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		0.01				

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。

食品名	基準値 素 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大麦 その他の穀類		0.5 0.5			

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。

答申

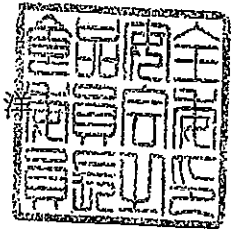
4-アミノピリジン、クロロベンジレート、ジノセブ、チオメトン、チフェンスルフロ
ン及びトリクロロ酢酸ナトリウム塩については食品中の残留基準を設定しないことが妥当
である。



府食第720号
平成27年9月8日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



食品健康影響評価について

平成27年8月31日付け厚生労働省発食安0831第1号により貴省から当委員会に対し意見を求められた事項について、下記のとおり回答いたします。

記

別紙に掲載の6品目について、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）に定める食品中の残留基準を削除することは、当該6品目が国内外において、食用及び飼料の用に供される農作物（以下「農作物」という。）並びに食用に供される動物及び食用に供される乳、卵等の生産物を生産している動物（以下「対象動物」という。）に使用されていないこと又は当該6品目が国内において農作物及び対象動物に使用されておらず、かつ当該6品目が使用された農作物及び対象動物の肉、乳その他の食用に供される生産物が輸入されていないことを前提とした場合、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。

(別紙)

1. 4-アミノピリジン
2. クロロベンジレート
3. ジノセブ
4. チオメトン
5. チフェンスルフロン
6. トリクロロ酢酸ナトリウム塩 (TCA)