

平成 27 年 2 月 16 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 1 月 15 日付け厚生労働省発食安 0115 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 項の規定に基づくアプラ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。

アプラマイシン

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

1. 概要

(1) 品目名：アプラマイシン [Apramycin]

(2) 用途：抗生物質

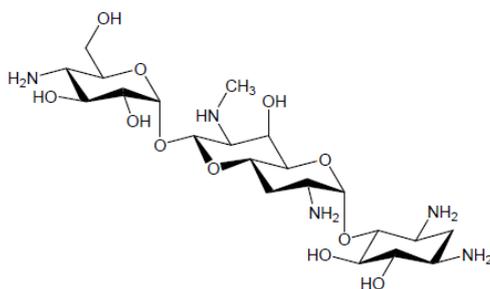
放線菌 *Streptomyces tenebrarius* が産生する一群のアミノグリコシド系抗生物質ネブラマイシンファクター2であり、グラム陽性菌及びグラム陰性菌において、ペプチジル転位のレベルでタンパク質合成を阻害することにより抗菌作用を発揮すると考えられている。動物用医薬品として開発され、牛、豚、家きん、ウサギ等の大腸菌症、サルモネラ症等の治療に用いられる。

(3) 化学名：

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-2-[[(2*R*, 3*S*, 4*R*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-7-amino-6-[(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*R*, 6*S*)-4, 6-diamino-2, 3-dihydroxycyclohexyl]oxy-4-hydroxy-3-(methylamino)-2, 3, 4, 4*a*, 6, 7, 8, 8*a*-octahydropyrano[3, 2-*b*]pyran-2-yl]oxy]-5-amino-6-(hydroxymethyl)oxane-3, 4-diol (IUPAC)

O-4-amino-4-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 8)-*O*-(8*R*)-2-amino-2, 3, 7-trideoxy-7-(methylamino)-D-glycero- α -D-allo-octodialdo-1, 5:8, 4-dipyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-D-streptamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{21}H_{41}N_5O_{11}$
 分子量 : 539.58

(5) 適用方法及び用量

アプラマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飼料添加剤	豚（生後4月を超えるものを除く。）	飼料1t当たり100g(力価)以下の量を混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前14日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	豚（生後4月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり12.5mg(力価)以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前14日間

【海外】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	牛	1日量として体重1kg当たり20-40mgを水または牛乳に溶かして5日間経口投与する。	28-42日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料1t当たり1kg以下の量を混じて経口投与する。	28日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	豚	1日量として体重1kg当たり7.5-12.5mgを水に溶かして7日間連続経口投与する。	0-28日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	鶏	125-500mg/Lを水に溶かして5日間連続経口投与する。	7日間

【海外】（つづき）

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	ウサギ	80-100mg/L を水に溶かして経口投与する。	1 日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	ウサギ	飼料 1 t 当たり 1-2kg を混じて経口投与する。	1 日間

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

・アプラマイシン

② 分析法の概要

[高速液体クロマトグラフ法]

試料からアンモニア水及びメタノールで抽出する。1%リン酸ジ- (2-エチルヘキシル) 含有酢酸エチルに転溶した後、0.25 mol/L塩酸で抽出し、中和した後、トルエンで洗浄する。o-フタルアルデヒドで蛍光誘導体化し、高速液体クロマトグラフ (FL) を用いて定量する。

定量限界：0.455～5.0 mg/kg

[微生物学的定量法]

試料から0.1 mol/L水酸化カリウム溶液(肝臓は0.05 mol/L溶液)で85°C20分間加熱して抽出する。トリクロロ酢酸で除タンパク後、pH 7.0として弱酸性陽イオン交換樹脂カラムで精製した後、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界：0.0625 mg (力価) /kg

(2) 残留試験結果

- ① 子牛に硫酸アプラマイシンを5日間経口投与（40.0mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表1: 子牛に硫酸アプラマイシンを5日間経口投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度
(mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		4時間	7日	14日	21日	28日	35日
40.0 mg/kg 体重 /day	筋肉	<0.5(4)	<0.5(4)	<0.5(4)	<0.5(3), 0.8	<0.5(4)	<0.5(4)
	脂肪	0.9	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
	肝臓	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)
	腎臓	127.4 ±39.4	<5.0, 12.4, 15.5, 21.7	<5.0(3), 17.3	<5.0(3), 9.4	<5.0(4)	<5.0(3), 9.2

定量限界：筋肉0.5 mg/kg、脂肪0.5 mg/kg、肝臓5.0 mg/kg、腎臓5.0 mg/kg
括弧内は検体数を示す。

② 豚に硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与（12.5又は37.5mg（力価）/kg 体重/day）し、最終投与2時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるアプラマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表2: 豚に硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度

(mg（力価）/kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		2時間	7日	14日	21日	28日	35日
12.5 mg（力 価）/kg 体重 /day	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	0.6183 ±0.4037	0.0964 ±0.0182	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.0893 ±0.0054	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
37.5 mg（力 価）/kg 体重 /day	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (2) , 0.2774	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	1.5658 ±0.3720	0.2530 ±0.0903	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.2921 ±0.1083	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)

定量限界：0.0625 mg（力価）/kg

括弧内は検体数を示す。

③ 豚に硫酸アプラマイシンを7日間混餌投与（0.02%、0.06%（力価））し、最終投与2時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるアプラマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表3: 豚に硫酸アプラマイシンを7日間混餌投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度

(mg (力価) /kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		2時間	7日	14日	21日	28日	35日
0.02% (力価)	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	0.4523 ±0.08	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
0.06% (力価)	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625, 0.1814, 0.0692	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	1.24364 ±0.3466	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.1502 ±0.0333	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)

定量限界：0.0625 mg (力価) /kg

括弧内は検体数を示す。

- ④ 鶏に硫酸アプラマイシンを5日間飲水投与（500mg/L）し、最終投与3、6、9及び12日後に筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表4: 鶏に硫酸アプラマイシンを5日間飲水投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間			
		3日	6日	9日	12日
500 mg/L	筋肉	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	皮膚/脂肪	<0.5(8), 0.6(2)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	肝臓	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	腎臓	<0.5(3), 1.5, 1.1, 0.9, 0.9, 0.7, 0.6, 0.6	<0.5(5), 1.0, 1.4, 0.8, 0.6, 0.5	<0.5(8), 0.6, 0.6	<0.5(9), 0.6

定量限界：0.5 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

- ⑤ ウサギに硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与（100mg/L）し、最終投与0、3、7、14及び21日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表5: ウサギに硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間				
		0日	3日	7日	14日	21日
100 mg/L	筋肉	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	脂肪	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	肝臓	<0.5(4), 0.6	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	腎臓	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)

定量限界：筋肉、脂肪及び肝臓0.5 mg/kg、腎臓2.5 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

- ⑥ ウサギに硫酸アプラマイシンを7日間混餌投与（300 mg/kg）し、最終投与0、24及び48時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表6: ウサギに硫酸アプラマイシンを7日間混餌投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間		
		0 時間	24 時間	48 時間
300 mg/kg	筋肉	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	脂肪	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	肝臓	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	腎臓	<2.275 (6)	<2.275 (6)	<2.275 (6)

定量限界：筋肉、脂肪及び肝臓0.455 mg/kg、腎臓2.275 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

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2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたアプラマイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：25 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 経口投与

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 6 か月

安全係数：100

ADI : 0.25 mg/kg 体重/day

② 微生物学的ADIについて

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

アプラマイシンのMIC_{calc}*¹は0.0083 mg/mL、細菌が暴露される分画はアプラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから1、結腸内容物に220g、ヒト体重60 kg を適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.0083 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.030$$

*1:その薬剤が活性を示す菌のうち最も関連のある属(MIC₅₀ が32 μg/mL 以下の菌種:*E. coli*、*Enterococcus* sp.、*Fusobacterium* sp.、*Peptostreptococcus* sp. 及び*Eubacterium* sp.) の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2:経口用量として生物学的に利用可能な比率(アプラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから1とした。)

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、アプラマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.030 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

JECFAにおいて評価されており、ADIが設定されている。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アプラマイシンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の 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 ^{注)} / ADI (%)
一般 (1 歳以上)	2.0
幼小児 (1~6 歳)	3.3
妊婦	5.0
高齢者 (65 歳以上)	1.4

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 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準 ppm	
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	0.5 0.06 0.5	0.5 0.06 0.05	○			<0.5 (4) <0.0625 (3) <0.455 (6)
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	0.5 0.06 0.5	1 0.06 0.05	○			<0.5 <0.0625 (3) <0.455 (6)
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	5 0.06 0.5	6 0.06 2	○			<5.0 (4) <0.0625 (3) <0.455 (6)
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	15 2 2	10 0.06 2	○			<5.0 (3), 9.2 0.6183±0.4037 <2.275 (6)
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	15 0.1 2	2 0.06 2	○			(牛の腎臓参照) 0.0893±0.0054 (その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓参照)
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.5	0.2 0.2				<0.5 (10)
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.5	0.2 0.2				<0.5 (10)
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.5	0.8 0.8				<0.5 (10)
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	2	0.8 0.8				<0.5 (5), 1.0, 1.4, 0.8, 0.6, 0.5
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	2	0.8 0.8				(鶏の腎臓参照)

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。

アプラマイシンの推定摂取量 (単位 : mg / 人 / day)

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	0.5	7.7* ¹	4.9* ¹	10.5* ¹	5.0* ¹
牛の脂肪	0.5				
牛の肝臓	5	0.5	0.0	7.0	0.0
牛の腎臓	15	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	15	7.5	0.0	51.0	6.0
豚の筋肉	0.06	2.5* ¹	2.0* ¹	2.6* ¹	1.8* ¹
豚の脂肪	0.06				
豚の肝臓	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	2	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.5	0.8* ²	0.2* ²	0.8* ²	0.8* ²
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	2				
鶏の筋肉	0.5	9.4* ¹	6.8* ¹	9.9* ¹	7.0* ¹
鶏の脂肪	0.5				
鶏の肝臓	0.5	0.4	0.3	0.0	0.4
鶏の腎臓	2	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	2	3.8	2.4	5.8	2.8
計		32.5	16.6	87.5	23.8
ADI 比 (%)		2.0	3.3	5.0	1.4

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

*1 : 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2 : 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(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22年	3月23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25年	7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通知
平成26年	7月30日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年	7月31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
平成26年	12月5日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成27年	1月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年	1月20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
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○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
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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)