

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 soumnu*s、*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

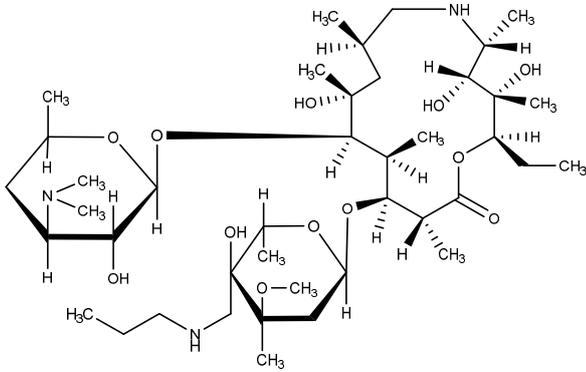
(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-13-[(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 8, 10, 12, 14-hexamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one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

ツラスロマイシンB

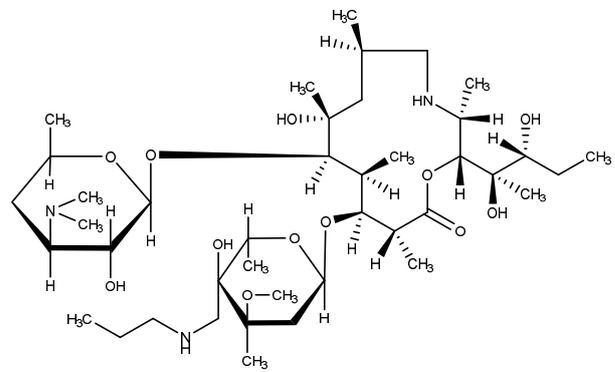
(2*R*, 3*R*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 11*S*, 12*R*)-11-[[2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1*R*, 2*R*)-1, 2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3, 6, 8, 10, 12-pentamethyl-9-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-

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：C<sub>41</sub>H<sub>79</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

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

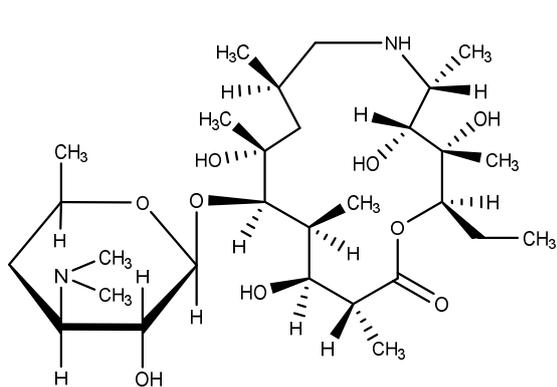
医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤	牛	2.5 mg(力価)/kg 体重を単回皮下投与する	米国, ブラジル	18 日
			EU, ノルウェー, スイス, エジプト, ベトナム, 韓国, 台湾, 中国, タイ	49 日
			カナダ	44 日
			豪州	35 日
	豚	2.5 mg(力価)/kg 体重を単回筋肉内投与する	米国	5 日
			EU	33 日
			カナダ	8 日
			豪州	14 日

## 2. 対象動物における残留試験

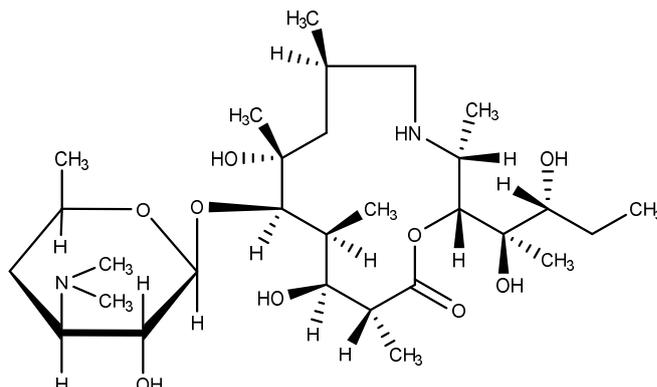
### (1) 分析の概要

#### 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℃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。逆相一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。

定量限界未滿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<sup>注)</sup>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、食品安全委員会に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MIC<sub>50</sub>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MIC<sub>50</sub>が求められており、最も低いMIC<sub>50</sub>が報告されたのは*Bifidobacterium*で、MIC<sub>50</sub>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： $0.348 \times 0.167 = 0.06$

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  $\mu\text{g/mL}$ 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  $\mu\text{g/mL}$ のサルモネラが、少なくとも数十 $\mu\text{g/g}$ 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 (%) <sup>注)</sup>
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日のマーカー化合物(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	※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 【 ((2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>R</i> , 11 <i>R</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>S</i> , 14 <i>R</i> )-2-エチル-3, 4, 10, 13-テトラヒドロキシ-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- <i>D</i> -キシロ-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) 】, 代謝物M1の異性体 【 ((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>S</i> , 11 <i>S</i> , 12 <i>R</i> )-2-[(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-1, 2-ジヒドロキシ-1-メチルブチル]-8, 11-ジヒドロキシ-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- <i>D</i> -キシロ-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) 】, 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。
牛の筋肉 豚の筋肉	0.3 2	
牛の脂肪 豚の脂肪	0.2 0.3	
牛の肝臓 豚の肝臓	5 4	
牛の腎臓 豚の腎臓	3 9	
牛の食用部分 <sup>注)</sup> 豚の食用部分	3 5	

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。