

ピルリマイシン (案)

1. 概要

(1) 品目名：ピルリマイシン (pirlimycin)

(ピルリマイシン塩酸塩水和物 (pirlimycin hydrochloride hydrate))

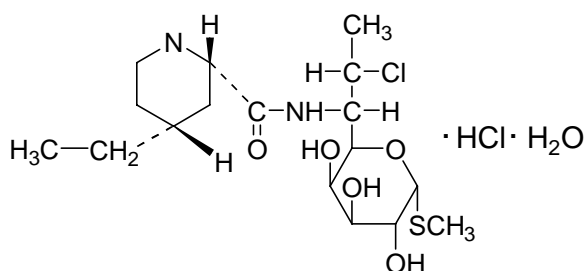
(2) 用途：泌乳期の牛乳房炎の治療

ピルリマイシンはリンコマイシン系抗生物質である。主として、グラム陽性菌に対して有効であり、作用機序は細菌細胞の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合してペプチドトランスフェラーゼを阻害することにより、蛋白質合成を阻害するものと考えられている。一般的な乳房炎の病原菌である*Staphylococcus*属 (*S. aureus*) 及び*Streptococcus*属 (*S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して有効である。米国やEU諸国等において泌乳期の牛乳房炎の治療を目的として、乳房注入剤として使用されている。

(3) 化学名：

(2*S*-*cis*)-methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[4-ethyl-2-piperidinyl)carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranoside (CAS)methyl (2*S*-*cis*)- 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[4-ethyl-2-piperidinyl)carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranoside (IUPAC)

(4) 構造式及び物性

分子式：C₁₇H₃₁ClN₂O₅S·HCl·H₂O

分子量：465.43

常温における性状：白色の結晶性粉末

融点：210.5～212.5℃

水溶解度：70 g/L (pH 4.5)、3 g/L (pH 13)

(5) 適用方法及び用量

ピルリマイシンの使用対象動物の主な国における、用法用量及び休薬期間を以下に示す。

なお、今般の残留基準設定については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申

請がなされたことに伴い、内閣府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によるものである。

各国における、ピルリマイシンの使用方法等

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	1日1回1分房あたり50 mgの用量を24時間間隔で2回乳房内注入投与	米国	9日
		カナダ	14日
		ニュージーランド	10日
		日本	20日
	1日1回1分房あたり50 mgの用量を24時間間隔で8回乳房内注入投与	EU	23日
泌乳牛	1日1回1分房あたり50 mgの用量を24時間間隔で2回乳房内注入投与	米国	36時間
		カナダ	48時間
		ニュージーランド	60時間
		日本	60時間
	1日1回1分房あたり50 mgの用量を24時間間隔で8回乳房内注入投与	EU	5日

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 吸収試験

泌乳牛（12頭）に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与（1分房当たり200 mg×4分房、24時間間隔2回）した。血液試料は第1回投与後96時間（第2回投与後72時間）まで17時点で採取された。乳房内に投与されたピルリマイシンは大部分が投与後12時間以内に排泄され、これらは血中に移行せずに排泄されたものと考えられたが、一部は血液/乳房を介して全身の組織循環に入り、2相性の薬物動態が認められた。最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は第1回投与時が9～12時間、第2回投与時が6～12時間、最高血漿中濃度（Cmax）は第1回投与時が平均0.083 μg/mL、第2回投与時が平均0.131 μg/mLであった。第2回投与時は第1回投与時の影響があり、約1.5倍であった。消失半減期（T1/2）（α相）は平均2.89時間、T1/2（β相）は37.6時間であった。血中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC0-120）は2.269～7.114 μg・hr/mLであった。

泌乳牛（23頭）に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与（1分房当たり50 mg、24時間間隔2回）し、最終投与後6、10、14、18日までそれぞれ5頭（14日のみ8頭）について乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が50.7%、尿中が12.7%、糞中が27.6%であった。

(2) 代謝試験

泌乳牛（12頭）に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与（1分房当たり200 mg×4分房、24時間間隔で2回）した。第2回投与後4、6、14、28日に各3頭を用いた肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は調査されたいずれの時点においても肝臓で最も高く、ついで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少した。

泌乳牛（12頭）に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与（1分房当たり200 mg×4分

房、24時間間隔で2回)した。第2回投与後4、6、14、28日に各3頭を用いて組織を採取した。また、それまでの間乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取した。採取された総サンプルの尿、糞、乳汁、肝臓中それぞれの代謝物の平均存在比は、尿中では、ピルリマイシン未変化体が80.6%、ピルリマイシンスルホキシドが8.0%、未同定の極性物質1が3.8%、2が6.7%、その他0.4%であった。糞中ではピルリマイシン未変化体が44.6%、ピルリマイシンスルホキシドが1.5%、未同定の極性物質1が32.2%、未同定の極性物質2が17.8%、その他2.6%であった。肝臓中ではピルリマイシン未変化体が21.9%、ピルリマイシンスルホキシドが76.5%であった。乳汁ではピルリマイシン未変化体が90.0%以上を占めていた。

3. 残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物：ピルリマイシン（肝臓についてはピルリマイシン及びその代謝物であるピルリマイシンスルホキシド）

② 分析法の概要

バイオアッセイ法及びHPLC/MS（液体クロマトグラフィー質量分析）法が、乳及び組織において用いられている。

肝臓の場合には、肝臓酵素による代謝により代謝物成分に部分的な変化が起こり、ピルリマイシンスルホキシドがピルリマイシン親化合物へと可逆的変化が起こることから、37℃で24時間放置する操作を行い、ピルリマイシンスルホキシドをピルリマイシンに変換した後、分析に供した。

(2) 組織における残留

① 牛にピルリマイシンとして1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後7日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳房におけるピルリマイシン濃度（HPLC/MS法により測定）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の食用組織中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳房
7	<0.025(3),0.070	<0.025	0.608±0.188	0.058±0.010	0.148±0.114

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.025 ppm

② 牛にピルリマイシンとして1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後7日における筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のピルリマイシン濃度（バイオアッセイ法により測定）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の食用組織中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
7	<0.05	<0.02	0.78±0.41	<0.05,0.07(2), 0.10	<0.02,0.03(3)

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、肝臓及び腎臓 0.05 ppm、脂肪及び小腸 0.02 ppm

(3) 乳における残留

- ① 泌乳牛に1分房当たりピルリマイシン 50mg を4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後36時間の乳中のピルリマイシン濃度 (バイオアッセイ法及びHPLC/MS法) を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の乳中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	バイオアッセイ法	HPLC/MS法
36	0.22±0.23	0.21±0.31

数値は、平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.02 ppm

- ② 泌乳牛に1分房当たりピルリマイシン 50mg を4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後12から96時間の乳中のピルリマイシン濃度 (バイオアッセイ法) を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の乳中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
36	0.13±0.03

数値は、平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.04 ppm

実施された残留試験成績の結果の詳細については、別紙1を参照

4. 許容一日摂取量 (ADI) 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、平成20年2月12日付け厚生労働省発食安第0212006号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたピルリ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。

ピルリ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。

ピルリマイシン 0.008mg/kg体重/日

5. 諸外国における使用状況

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、米国、EU等で泌乳期の乳牛に使用が承認されている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI として 0.008 mg/kg 体重/日が設定されている。

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：ピルリマイシン（肝臓についてはピルリマイシン及びその代謝物であるピルリマイシンスルホキシド）

(2) 残留基準値

残留基準値は別紙 2 のとおりである。

本剤については、食品、添加物等の規格基準 第 1 食品 A 食品一般の成分規格の一般規則 6 において基準値が設定されているところである。

(3) ADI 比

各食品において基準値の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））の ADI に対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	10.6
幼小児（1～6歳）	47.6
妊婦	12.9
高齢者（65歳以上）*	10.4

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙 3 のとおりである。

(4) 本剤については、残留基準値の欄に記載のない食品及び表中にない食品に関して、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 食品一般の成分規則の項 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。

(別紙1)

対象動物におけるピルリマイシンの残留試験

- ① 牛にピルリマイシンとして1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後2、7、14、21及び28日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳房におけるピルリマイシン濃度（HPLC/MS法により測定）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の食用組織中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳房
2	<0.025(2),0.040, 0.050	<0.025	1.690±0.206	0.455±0.071	1.035±0.356
7	<0.025(3),0.070	<0.025	0.608±0.188	0.058±0.010	0.148±0.114
14	<0.025	<0.025	0.205±0.115	<0.025	<0.025(3),0.040
21	<0.025	<0.025	<0.025(1),0.030, 0.070,0.150	<0.025	<0.025
28	<0.025	<0.025	<0.025(3),0.140	<0.025	<0.025

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.025 ppm

- ② 牛にピルリマイシンとして1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後1、2、7及び14日における筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のピルリマイシン濃度（バイオアッセイ法により測定）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の食用組織中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1	<0.05(2),0.05, 0.07	<0.02(2),0.03, 0.13	2.15±0.34	1.15±0.50	0.30±0.13
2	<0.05	<0.02(3),0.08	1.78±0.17	0.46±0.11	0.18±0.05
7	<0.05	<0.02	0.78±0.41	<0.05,0.07(2), 0.10	<0.02,0.03(3)
14	<0.05	<0.02	0.28±0.07	<0.05	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：筋肉、肝臓及び腎臓 0.05 ppm、脂肪及び小腸 0.02 ppm

- ③ 泌乳牛に1分房当たりピルリマイシン50mgを4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後12から96時間の乳中のピルリマイシン濃度（バイオアッセイ法及びHPLC/MS法）を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の乳中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	バイオアッセイ法	HPLC/MS 法
12	13.6±7.18	10.4±4.99
24	0.77±0.86	0.82±0.76
36	0.22±0.23	0.21±0.31
48	0.10±0.06	0.11±0.07
60	0.05±0.02	0.07±0.02
72	<0.02(5),0.02(3)0.03,0.04(5)0.05,0.06	0.05±0.02
84	<0.02(2),0.02(4),0.03(7)0.04(3)	<0.02(2),0.02(3),0.03(6),0.04(4),0.05
96	<0.02(6),0.02(7),0.03(2),0.04	<0.02(4),0.02(8),0.03(2),0.04(2)

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

- ④ 泌乳牛に1分房当たりピルリマイシン 50mg を4分房全てに24時間間隔で2回乳房内投与した。最終投与後12から96時間の乳中のピルリマイシン濃度 (バイオアッセイ法) を以下に示す。

ピルリマイシンとして、50 mg/分房を4分房全てに乳房内投与した時の乳中のピルリマイシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
12	8.02±1.89
24	0.63±0.19
36	0.13±0.03
48	0.08±0.02
60	<0.04(3),0.04(4),0.05(7),0.06(2),0.07,0.08,0.09(2)
72	<0.04(13),0.04(2),0.05(3),0.06,0.07
84	<0.04(16),0.05(3),0.06
96	<0.04(18),0.04(2)

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.04 ppm

(別紙2)

ピルリマイシン

食品名	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	米国 ppm	EU ppm	カナダ ppm	NZ ^{*1} ppm
牛の筋肉	0.1	0.1	0.3	0.1	0.3	0.05
牛の脂肪	0.1	0.1		0.1		0.05
牛の肝臓	1	1	0.5	1	0.5	0.5
牛の腎臓	0.4	0.4		0.4		0.1
牛の食用部分 ^{*2}	0.4					
乳	0.3	0.2	0.4	0.1	0.4	0.1

注：本剤については、表中にない食品に関して、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 食品一般の成分規則の項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。

*1：ピルリマイシン、ピルリマイシンスルホン及びピルリマイシンスルホキシドの和として

*2：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。

(別紙3)

ピルリマイシン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*3 (65 歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	2.0*1	0.9*1	1.9*1	2.0*1
牛の脂肪	0.1				
牛の肝臓	1	0.1	0.1	0.1*2	0.1
牛の腎臓	0.4	0.2	0.1	0.3	0.2
牛の食用部分	0.4	0.2	0.02	0.1	0.2
乳	0.3	59.1	59.1	54.9	59.1
計		45.2	60.2	57.4	45.2
ADI 比 (%)		10.6	47.6	12.9	10.4

*1: 脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*3: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

平成16年12月3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16年12月9日	第73回食品安全委員会(要請事項説明)
平成17年1月18日	第22回動物用医薬品専門調査会
平成17年2月3日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成17年2月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成17年3月2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17年3月10日	第85回食品安全委員会(報告) 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17年3月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成17年7月20日	残留基準の告示
平成20年2月12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20年2月14日	第226回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年2月29日	第89回動物用医薬品専門調査会
平成20年3月27日	第231回食品安全委員会(報告) 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20年5月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年5月23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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

ピルリマイシンについては、現行の食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を変更しないことが適当である。