

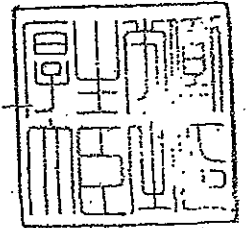


厚生労働省発食安第1020010号

平成20年10月20日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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

パロモマイシン

平成21年3月19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20年10月20日付け厚生労働省発食安第1020010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項の規定に基づくパロモ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。

パロモマイシン

1. 概要

(1) 品目名：パロモマイシン(Paromomycin)

(2) 用途：牛、豚、鶏等の細菌性疾病の治療

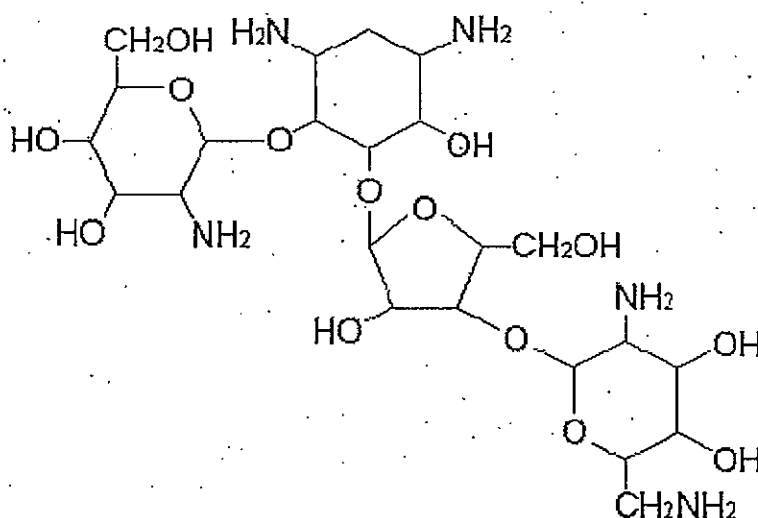
パロモマイシンはアミノグリコシド系抗生物質であり、作用機序は細菌のタンパク質合成阻害で殺菌的に作用する。動物用医薬品として我が国では承認されていないが、EU諸国で牛、豚、鶏等に大腸菌症やサルモネラ症等の細菌性疾病の治療薬として承認されている。また、海外ではヒト用医薬品として承認されており、腸管アメーバ症、糸虫感染症、鞭毛虫症に適用される。

今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりパロモマイシンについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてパロモマイシンについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-5-amino-6-[(1*R*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 6*S*)-4, 6-diamino-2-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-3-amino-6-(aminomethyl)-4, 5-dihydroxy-oxan-2-yl]oxy-3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxy-3-hydroxy-cyclohexyl]oxy-2-(hydroxymethyl)oxane-3, 4-diol (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{23}H_{45}N_5O_{14}$

分子量 : 615.63

溶解性 : 水に溶解やすく、エタノールに溶けにくい。

(5) 適用方法及び用量

パロモマイシンのEUにおける使用対象動物及び用法・用量を以下に示す。

対象動物	用法・用量
牛、豚、家きん、兎 (ただし泌乳牛、産卵鶏を除く。)	10-50 mg/kg 体重/日を3-5日間連続して飼料添加もしくは飲水投与

2. 対象動物における投与試験

・ウシにおける投与試験

様々な日齢の牛26頭に硫酸パロモマイシン50 mg/kg体重を経口投与し、投与24時間後までの血漿中濃度を測定した。日齢が若いほど吸収率が高く、生後1時間の牛では24%が吸収され、30日齢のウシでは1%であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) は日齢に関わらず2-6時間であった。

3-4週齢の牛6頭に硫酸パロモマイシン21 mg/kg体重/日を反復投与したところ、静脈内への反復投与では血漿中への蓄積は認められなかったが、比較的長い分布半減期(約1時間)と消失半減期(5時間)を示した。筋肉内投与では、パロモマイシンは速やかに吸収され、分布半減期は7分以下であった。投与後0.5時間以内に C_{max} は22.0-28.4 μ g/mLを示した。尿中排泄率は80.2-107.9%であった。腎臓では投与後30日まで残留が認められた。蝸牛前庭や他の内耳組織では検出されなかった。

・ブタにおける投与試験

豚26頭に硫酸パロモマイシン1000、2000 mg/kg飼料または水の濃度で飼料添加または飲水投与した。血清中濃度は1000 mg/kg 飼料添加投与群は検出限界(0.2 μ g/mL)未滿、1000 mg/kg 飲水投与群及び2000 mg/kg飼料添加投与群は検出限界値をわずかに上回る程度が検出された。

・ニワトリにおける投与試験

幼若鶏250羽に硫酸パロモマイシン(パロモマイシンとして、43mg/kg 体重)を経口投与した。投与は生後1、3、5、8及び15日に実施し、投与後24時間まで採血した。パロモマイシンはほとんど吸収されなかったが、日齢の若い方で比較的吸収が良く、生後1日の投与においては投与後24時間まで検出可能(検出限界0.125 μ g/mL)であったが、それ以降の日齢の鶏に投与した場合は投与6時間まで検出可能であった。

・ウサギにおける投与試験

ウサギ9匹に硫酸パロモマイシン80 mg/日を7日間経口投与したところ、最終投与後48時間に血清中にパロモマイシンが検出されたのは1匹のみで、濃度は検出限界(0.16 μ g/mL)付近であった。投与量の80%以上が糞中に排泄された。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：パロモマイシン

② 分析法の概要：

バイオアッセイ法により、各対象動物組織における残留性が確認されている。

(2) 組織における残留

- ① ウシに硫酸パロモマイシン 21 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与した。
筋肉では、投与後 7 日で検出限界 (0.2 ppm) 未満であった。
注射部位では、投与後 7 日で 1 ppm であり、15 日で検出限界未満であった。
脂肪では、投与後 15 日で検出限界未満であった。
腎臓及び肝臓では、投与後 7 日にそれぞれ最高濃度 26 ppm、4.7 ppm であり、投与後 30 日にそれぞれ 0.45 ppm、0.4 ppm となった。
- ② ブタに硫酸パロモマイシン 21 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与した。
筋肉及び肝臓では、投与後 7 日で検出限界 (0.16 ppm) 未満であった。
注射部位では、投与後 7 日まで残留が認められた。
脂肪では、投与後 15 日で検出限界未満であった。
腎臓では、投与後 7 日に最高濃度 2 ppm であり、20 日に 0.45 ppm となった。
- ③ ニワトリに硫酸パロモマイシン 280 mg/kg 飼料/日を 5 日間連続して飼料添加し、投与後 0、2、4、7、14 及び 21 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び皮膚中のパロモマイシン濃度を測定した。
筋肉及び肝臓では、いずれの時点においても検出限界 (100 ppb) 未満であった。
皮膚及び脂肪では、投与後 0 日に 1400 ppb であり、7 日に 500 ppb となり、14 日には検出限界未満であった。
腎臓では、投与後 0 日に 2600 ppb であったが、4 日に検出限界未満となった。
- ④ ウサギに硫酸パロモマイシン 80 mg/日を 7 日間連続して経口投与し、投与後 2、4 時間及び 7 日の筋肉、肝臓及び腎臓のパロモマイシン濃度を測定した。
筋肉及び肝臓では、投与後 2 時間に検出限界 (0.16 ppm) 未満であった。
腎臓では、投与後 2 日以内に検出限界未満となった。

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 2 項の規定に基づき、平成 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112019 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたパロモマイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

パロモマイシンは遺伝毒性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。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標

はイヌ 2年間慢性毒性試験における白内障及び尿管病変の増加で、NOAEL 3.4 mg/kg体重/日であった。この知見に安全係数100を適用し、ADIは 0.034 mg/kg体重/日と設定される。

微生物学的影響について現時点で利用可能なものは*in vitro*のMIC₅₀のみであり、最も低いMIC₅₀は*Escherichia coli*と*Lactobacilli*の10 µg/mLであった。これに結腸内容物150 mL、細菌が暴露される分画に95%、ヒト体重に60 kgを適用し、次のCVMPの算出式により、微生物学的ADIを

$$\text{ADI}(\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) = \frac{10 \times 1^{*2}}{1^{*1}} \times 150 = 25 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$$
$$\frac{0.95^{*3} \times 60}{(0.025 \text{ mg}/\text{kg 体重}/\text{日})}$$

*1: 最も低いMIC₅₀を採用したことから1

*2: *in vitro* から*in vivo* への補正に関するデータがないことから1

*3: 細菌が暴露される分画95%。経口投与による生物学的利用率はわずかで正確な推定ができないため、保守的に考え95%が吸収されないものとした。

と算出している。このCVMP算出式に基づいて算出された微生物学的ADIは、JECFAの古い保守的な計算式を用いた場合と同様の値となっている。今後の評価で汎用されるであろう、現行のVICHガイドラインに基づく結果とは異なると考えられるが、新たに試算を行うに足る詳細な知見は得られていない。従って、現時点においては、暫定基準の見直しに当たって提出された資料に基づき、保守的なEMEAと同様の値を採用しておくことが適当と考えられる。

毒性学的影響から導かれるADIと微生物学的影響から導かれるADIを比較すると、現時点においては微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、パロモマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては0.025 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられる。

パロモ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。

パロモマイシン 0.025 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EUで牛、豚、家きん、兔に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成 21年 2月現在)。