

アビラマイシン (案)

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 : アビラマイシン [Avilamycin]

(アビラマイシン A (60%以上)、アビラマイシン B (18%未満) 及び 14 の微量因子¹の混合物)

(2) 用途 : 抗生物質

オルトマイシン系の抗生物質である。細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害すると考えられている。主に、グラム陽性菌に抗菌力を有し、グラム陰性菌にはほとんど抗菌力を持たない。

国内では、動物用医薬品としては承認されておらず、豚及び鶏を対象とした飼料添加物として指定されている。海外では、豚、鶏、七面鳥及びウサギの腸内細菌感染のコントロールを目的として使用されている。なお、ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名 :

アビラマイシン A

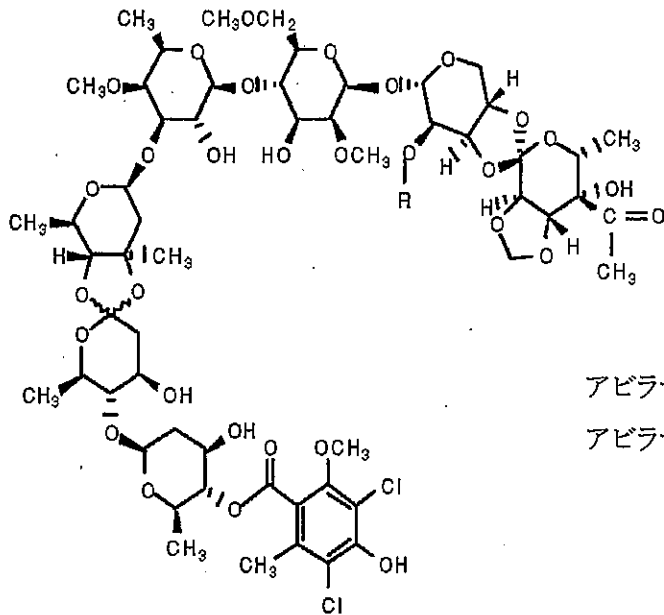
O-(1R)-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-*O*-methylene-D-galactopyranosylidene-(1' 3-4)-2-*O*-(2-methyl-1-oxopropyl)- α -L-lyxopyranosyl-*O*-2,6-dideoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)- β -D-arabino-hexopyranosyl-(1' 4)-*O*-2,6-dideoxy-D-arabino-hexopyranosylidene-(1' 3-4)-*O*-2,6-dideoxy-3-C-methyl- β -D-arabino-hexopyranosyl(1' 3)-*O*-6-deoxy-4-*O*-methyl- β -D-galactopyranosyl-(1' 4)-2,6-di-*O*-methyl- β -D-mannopyranoside

アビラマイシン B

O-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-*O*-methylenehexo-pyranosylidene-(1' 3-4)-2-*O*-acetyl-L-lyxopyranosyl-*O*-2,6-dideoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)- β -D-arabino-hexopyranosyl-(1,4)-*O*-2,6-dideoxy-D-ribo-hexopyranosylidene-(1' 3-4)-*O*-2,6-dideoxy-3-C-methyl-D-arabino-hexo-pyranosyl-(1' 3)-*O*-6-deoxy-4-*O*-methyl- β -D-galactopyranosyl-(1' 4)-2,6-di-*O*-methyl-D-mannopyranoside

¹ 14 微量因子 : アビラマイシン A'、C、D₁、D₂、E、F、G、H、I、J、K、L、M 及び N

(4) 構造式及び物性



アビラマイシン A : R=COCH(CH₃)₂

アビラマイシン B : R=COCH₃

分子式 C₆₁H₈₈Cl₂O₃₂ (アビラマイシン A)

C₅₉H₈₄Cl₂O₃₂ (アビラマイシン B)

分子量 1,403 (アビラマイシン A)

1,375 (アビラマイシン B)

(5) 適用方法及び用量

【国内】

アビラマイシンの飼料添加物としての使用量等 (飼料1トン当たり)

対象動物	使用時期	使用量
豚	ほ乳期用	10~40 g 力価*
	子豚期用	5~40 g 力価
鶏 (ブロイラーを除く。)	幼すう用・中すう用	2.5~10 g 力価
ブロイラー	前期用	2.5~10 g 力価
	後期用	2.5~10 g 力価

- ・うずらに対しても飼料添加物として使用することができる
- ・産卵中の鶏又はうずら並びに食用を目的として屠殺する前7日間の豚、鶏又はうずらに使用してはならない

*アビラマイシンの力価は、アビラマイシン A としての量を重量 (力価) で示す。1μg(力価)はアビラマイシン1μgに対応する

【海外】

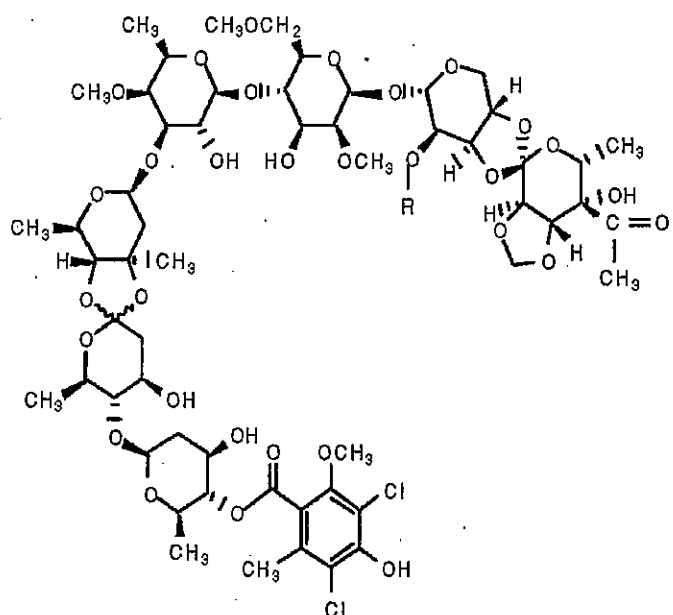
対象動物	飼料中の使用量	使用国
豚	10~40 ppm	ニュージーランド
鶏 (肉用鶏)	2.5~15 ppm	オーストラリア
	10 ppm	ニュージーランド

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

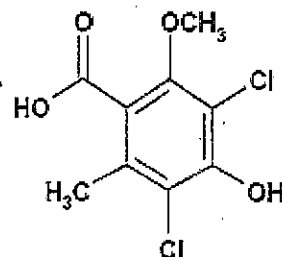
① 分析対象の化合物

- ・アビラマイシン
- ・アビラマイシン代謝物



アビラマイシン A : $R = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$

アビラマイシン B : $R = \text{COCH}_3$



ジクロロイソエバニニック酸 (DIA)

② 分析法の概要

アビラマイシン及びその代謝物

試料からアセトンで抽出し、NaOH でアビラマイシン及びその代謝物を DIA に加水分解する。アルミナカラムを用いて精製し、LC-MS/MS で定量する。

残留試験結果については、換算係数 5.6 を用いて DIA をアビラマイシンに換算した値で示す。

定量限界 : 0.003~0.03 mg/kg

(2) 豚における残留試験結果

① 豚 (交雑種、雌雄各6頭、体重9~15kg) にアビラマイシンを21日間混餌投与 (150 ppm : 9~12 mg/kg 体重/day) し、経時的 (最終投与0、6及び24時間後) に肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のアビラマイシン残留についてDIAをマーカーとしてLC-MS/MS及び微生物学的定量法により分析した。

アビラマイシンのDIA 部分は豚の肝臓では最終投与0 及び6 時間後に定量可能で、最終投与6 時間後までに半分以下に減少した。残留は、最終投与24 時間後には、アビラマイシンとして28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満となった。DIA の残留は、腎臓で最終投与0 及び6 時間後に検出限界以上定量限界未満となり、最終投与24 時間後には、検出限界未満となった。筋肉及び皮膚/脂肪では、どの時点においても残留は検出されなかった。*Micrococcus luteus* を用いた微生物学的定量法 (検出限界 : 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の結果から、いずれの組織においても抗菌活性は検出されなかった。

表1 豚に21日間連続投与した際の食用組織中のアビラマイシン濃度(mg/kg)

試験日 (時間)	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0	<0.0042	<0.0055	0.103±0.026	<0.028
6	<0.0042	<0.0055	0.042±0.009	<0.028
24	<0.0042	<0.0055	<0.032	ND

(3) 鶏における残留試験結果

① 鶏 (ブロイラー、雌雄各9羽) を用いて、アビラマイシンを21日間混餌投与 (150 ppm : 30 mg/kg体重/day) し、経時的 (最終投与後0、6 及び24 時間後) に、組織中アビラマイシン残留についてDIAをマーカーとしてLC-MS/MSにより分析した。

筋肉、脂肪/皮膚及び腎臓の全ての DIA は、検出限界未満又は定量限界未満であった。肝臓中の DIA の残留は、最終投与0 時間後に5/6 例において、アビラマイシンとして31.9 ~113 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が検出され、最終投与6 時間後には、1/6 例で肝臓中の残留が、アビラマイシンとして29.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が検出されたのみであった。最終投与24 時間後には、全例の肝臓中残留は、検出限界未満又は定量限界未満であった。

表2 鶏に21日間連続投与した際の食用組織中のアビラマイシン濃度(mg/kg)

試験日 (時間)	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0	<0.0044	<0.028	0.067±0.032	<0.028
6	<0.0044	<0.028	<0.030	<0.028
24	<0.0044	<0.0050	<0.028	<0.0049

(4) 七面鳥における残留試験結果

①七面鳥 (約8週齢、雌雄各3羽、体重2.9~5.2kg) にアビラマイシンを7日間混餌投与 (150 ppm : 30 mg/kg 体重/day) し、最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のアビラマイシン残留についてDIA をマーカーとしてLC-MS/MSにより分析した。

最終投与直後の肝臓及び皮膚/脂肪中残留濃度は非常に低く (アビラマイシンとしてそれぞれ67.6~195 及び37.3~105 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、筋肉及び腎臓ではアビラマイシンとして28 μ

g/kg 未満であった。なお、肝臓、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。

表3 七面鳥に7日間連続投与した際の食用組織中のアビラマイシン濃度(mg/kg)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0	<0.0044	0.061±0.030	0.117±0.047	<0.028

(5) ウサギにおける残留試験結果

①ウサギ(約7週齢、雄3匹、雌2匹、体重1.06~1.46 kg)にアビラマイシンを7日間混餌投与(125 ppm:7.7 mg/kg 体重/day)した。最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のアビラマイシン残留についてDIAをマーカーとしてLC-MS/MSにより分析した。

最終投与直後の肝臓及び腎臓中残留濃度は非常に低く(アビラマイシンとしてそれぞれ93~145及び228~352 µg/kg)、筋肉及び脂肪ではアビラマイシンとして28 µg/kg未満であった。なお、肝臓、脂肪、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。

表4 ウサギに7日間連続投与した際の食用組織中のアビラマイシン濃度(mg/kg)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
0	<0.028	<0.028	0.124±0.022	0.284±0.052

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、食品安全委員会あて意見を求めたアビ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:150 mg(力価)/kg 体重/day (発がん性は認められなかった)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性試験

(期間) 2年間

安全係数:100

ADI: 1.5 mg/kg 体重/day

② 微生物学的ADIについて

アビラマイシンのヒト腸内細菌への影響については、ヒトの腸内細菌に対するMIC、糞中結合相互作用及びアビラマイシン残留物の微生物学的活性が評価された。

アビラマイシンは、主にヒト腸内細菌叢のいくつかの属及び種を含むグラム陽性菌に対して微生物学的に活性である。残留アビラマイシンは大部分が代謝され、ヒト結腸中に入るまでに微生物学的活性が非常に低いものになる。さらに、豚及び鶏の可食部位組織から

は微生物学的に活性な残留物は検出されない。

また、アビラマイシンは、速やかに、大部分 (>95%) が、結腸中で、糞便内容物と結合することが示され、微生物学的活性はさらに低下すると考えられた。

したがって、残留アビラマイシンはヒト消化管内において定着障壁を崩壊させるとは考えられない。

アビラマイシンは、豚に常在する腸球菌の中のアビラマイシン耐性菌を選択する可能性があるが、一旦選択圧が除去されればアビラマイシン耐性菌は感受性の細菌叢に駆逐され生残不可能であると推測された。

アビラマイシンに対し交差耐性を示す唯一の薬剤である evernimicin は、実用化されておらず、アビラマイシン類の抗生物質はヒト用医薬品として使用されていない。また、アビラマイシン及び evernimicin は、タンパク質合成を阻害すると考えられているが、他のタンパク質合成阻害剤とは交差耐性を示さないとされている。したがって現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物用及びヒト用の医薬品として一般に使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進展するとは考えられない。

以上のことからアビラマイシンに対する微生物学的 ADI の設定は不要であると考えられた。

③ ADI の設定について

微生物学的 ADI については、上述のとおり設定する必要はないと考えられたことから、アビラマイシンの ADI は、毒性学的 ADI の 1.5 mg/kg 体重/day とすることが適当であると判断された。

4. 諸外国の状況

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 2 mg/kg 体重/day が設定され、国際基準が設定されている。

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を調査した結果、EU 及びオーストラリア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

指標残留としてのジクロロイソエバニニック酸 (DIA) とする。

アビラマイシンは、吸収されにくく、大部分が速やかに代謝・排泄され、組織中から検出されないこと等を踏まえ、国際基準においては、指標残留をジクロロイソエバニニック酸 (DIA) と設定している。なお、DIA はアビラマイシン及びその代謝物が有する特異的な構造であり、加水分解により生成される。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアピラマイシンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するアピラマイシンの量の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)}
国民平均	0.1
幼小児 (1~6歳)	0.2
妊婦	0.1
高齢者 (65歳以上)	0.1

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(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。

(別紙1)

アピラマイシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	飼安法 ppm	国際 基準 ppm	EU ppm	オースト ラリア ppm
豚の筋肉	0.2	0.03	0.025	0.2	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の筋肉	0.2			0.2	0.05	
豚の脂肪	0.2	0.03	0.025	0.2	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の脂肪	0.2			0.2	0.1	
豚の肝臓	0.3	0.03	0.025	0.3	0.3	
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の肝臓	0.3			0.3	0.3	
豚の腎臓	0.2	0.03	0.025	0.2	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の腎臓	0.2			0.2	0.2	
豚の食用部分*	0.3	0.03	0.025			
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の食用部分*	0.3					
鶏の筋肉	0.2	0.03	0.025	0.2	0.05	0.05
その他の家きんの筋肉	0.2	0.05		0.2	0.05	0.05
鶏の脂肪	0.2	0.03	0.025	0.2	0.1	0.05
その他の家きんの脂肪	0.2	0.05		0.2	0.1	0.05
鶏の肝臓	0.3	0.03	0.025	0.3	0.3	0.05
その他の家きんの肝臓	0.3	0.05		0.3	0.3	0.05
鶏の腎臓	0.2	0.03	0.025	0.2	0.2	0.05
その他の家きんの腎臓	0.2	0.05		0.2	0.2	0.05
鶏の食用部分*	0.3	0.03	0.025			0.05
その他の家きんの食用部分*	0.3	0.05				0.05

平成17年11月29日厚生労働省告示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。

*：食用部分については、肝臓の値を参照した。

(別紙2)

アビラ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)	暴露評価に用いたアビラマイシン相当量 (ppm) *1	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.2	1.12	40.1*2	25.7*2	44.9*2	40.1*2
豚の脂肪	0.2	1.12				
豚の肝臓	0.3	1.68	0.3	0.1	0.3	0.3
豚の腎臓	0.2	1.12	0.0	0*4	0.0	0.0
豚の食用部分	0.3	1.68	0.7	0.4	0.7	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2	1.12	0.6*3	0.1*3	0.6*3	0.6*3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2	1.12				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	1.68				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	1.12				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	1.68				
鶏の筋肉	0.2	1.12	22.1*2	21.7*2	14.8*2	22.1*2
鶏の脂肪	0.2	1.12				
鶏の肝臓	0.3	1.68	0.5	0.2	4.3	0.5
鶏の腎臓	0.2	1.12	0*4	0*4	0*4	0*4
鶏の食用部分	0.3	1.68	0.3	0.1	0.7	0.3
その他の家きんの筋肉	0.2	1.12	0.2*3	0.1*3	0.2*3	0.2*3
その他の家きんの脂肪	0.2	1.12				
その他の家きんの肝臓	0.3	1.68				
その他の家きんの腎臓	0.2	1.12				
その他の家きんの食用部分	0.3	1.68				
計			64.7	48.4	66.4	64.7
ADI 比 (%)			0.1	0.2	0.1	0.1

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

高齢者及び妊婦については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。

*1: アビラマイシン相当量とは、食品中の全ての残留をアビラマイシンと仮定した場合の量。

基準値案 \times 5.6 (分子量の比)

*2: 筋肉又は脂肪の基準値 \times 筋肉及び脂肪の摂取量。

*3: 各部位のうち、基準値が最も高い肝臓の値を用いた。

*4: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(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20年9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23年6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23年12月12日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年12月21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24年2月21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25年8月19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（国際基準の採用）に係る食品健康影響評価について要請
平成25年8月26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25年9月24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	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
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業務執行理事・化学部長
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	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
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（案）

アビラマイシン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.2
豚の脂肪	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2
豚の肝臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3
豚の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
豚の食用部分 ^{注2)}	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3
鶏の筋肉	0.2
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.2
その他の家きんの脂肪	0.2
鶏の肝臓	0.3
その他の家きんの肝臓	0.3
鶏の腎臓	0.2
その他の家きんの腎臓	0.2
鶏の食用部分	0.3
その他の家きんの食用部分	0.3

注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注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。

注3) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

※ 今回基準値を設定するアビラマイシンとは、ジクロロイソエバニニック酸を指標残留として分析したものをいう。