

ガミスロマイシン (案)

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設定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：ガミスロマイシン [Gamithromycin]

(2) 用途：合成抗菌剤

15員環のマクロライド系抗菌性物質で、細菌リボソームの構成ユニットの一つである50Sサブユニット中の23SrRNAに結合することで、ペプチジルtRNAの転位を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示すものと考えられている。広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にマイコプラズマに対して優れた抗菌力を示すものと考えられている。

海外では、欧州、米国等で、動物用医薬品として牛の細菌性呼吸器複合感染症に対する治療薬として使用されている。国内では、現在は承認されておらず、今般牛の細菌性肺炎の治療薬として製造販売承認申請がされたものである。

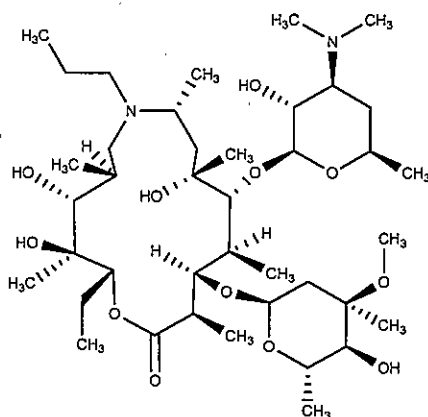
ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：

・ガミスロマイシン

(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-11-[(2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-13-[(2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-5-hydroxy-4-methoxy-4, 6-dimethyloxan-2-yl]oxy-3, 5, 8, 10, 12, 14-hexamethyl-7-propyl-1-oxa-7-azacyclopentadecan-15-one (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



ガミスロマイシン

分子式：C₄₀H₇₆N₂O₁₂

分子量：777.04

(5) 適用方法及び用量

ガミ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。

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設定（変更）について意見聴取がなされたものを示している。

ガミスロマイシンの動物用医薬品としての使用量等

医薬品	対象動物及び使用方法	休薬期間
ガミ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。）	49 日間

*ガミスロマイシンの力価は、ガミスロマイシン ($C_{40}H_{76}N_2O_{12}$) としての量を質量（力価）で示す。
1 μ g（力価）は、標準ガミスロマイシン 1 μ g に相当する。

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

ガミスロマイシン

① 分析法の概要

試料に内部標準物質として安定同位体 [2 H] で標識したガミスロマイシン標準品を加え、リン酸二水素カリウム緩衝液で抽出し、遠心分離後、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。

定量限界：0.01 μ g/g

(2) 残留試験結果

- ① 牛（4 頭/時点）にガミスロマイシンを単回皮下投与（6mg（力価）/kg 体重）し、投与 20、30、40 及び 65 日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるガミ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: 牛にガミスロマイシンを単回皮下投与した後の食用組織中のガミスロマイシン濃度 (μg/g)

組織	投与後時間 (日)			
	20	30	40	65
筋肉	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
脂肪	<0.01 (3), 0.01	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
肝臓	0.39±0.13	0.25±0.23	0.13±0.10	<0.01 (2) 0.06, 0.02
腎臓	0.29±0.05	0.08±0.02	0.05±0.02	<0.01 (4)
小腸	0.06±0.01	0.02±0.01	<0.01 (3), 0.01	<0.01 (4)

括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.01 μg/g

- ② 牛 (4頭/時点) にガミスロマイシンを単回皮下投与 (6mg (力価) /kg体重) し、投与20、30、40及び65日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるガミ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: 牛にガミスロマイシンを単回皮下投与した後の食用組織中のガミスロマイシン濃度 (μg/g)

組織	投与後時間 (日)			
	20	30	40	65
筋肉	<0.01, 0.01 (3)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
脂肪	0.05±0.06	<0.01 (3), 0.03	<0.01 (4)	<0.01 (4)
肝臓	0.37±0.17	0.18±0.05	0.11±0.05	<0.01 (2), 0.01, 0.02
腎臓	0.47±0.18	0.17±0.06	0.13±0.04	<0.01 (2), 0.02 (2)
小腸	0.10±0.04	0.03±0.02	0.02 (4)	<0.01 (4)

括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.01 μg/g

上記の残留試験結果から、肝臓、腎臓及び小腸については、統計学的解析^{注)}により残留最大許容濃度の上限を算出した (表3)。

表3. 残留最大許容濃度の上限 (μg/g)

	肝臓	腎臓	小腸
牛 (投与後 49 日)	0.32	0.39	0.055

注) 「薬事法関係事務の取扱について」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知) に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて残留最大許容濃度の上限を算出。

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ガミスロ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：1 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) 13週間
安全係数：100
ADI：0.01 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。

MIC_{calc}*¹は0.06 mg/mL、細菌が暴露される分画に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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.00074 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.06^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.045$$

*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：微生物が利用可能な経口用量の分画＝ヒトの経口投与試験における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1とする。

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、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、ガミスロマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.01 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

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らず、ADIが設定されていない。

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、米国、カナダ及びEU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

ガミスロマイシンとする。

米国、カナダ及びEUにおいても指標残留はガミスロマイシンとされている。

(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ガミスロマイシンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するガミスロマイシン相当量の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2)}
国民平均	0.2
幼小児 (1~6 歳)	0.2
妊婦	1.4
高齢者 (65 歳以上)	0.1

注1) 平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案/総残留比×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

暴露評価は、食品中に残留するガミスロマイシン由来の残留物の全てがガミスロマイシンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。総残留に占めるガミスロマイシンの割合(総残留比)は、筋肉が 0.27、脂肪が 0.71、肝臓が 0.10、腎臓が 0.27、その他の食用部分が 0.10 とした。

(4) 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2)

ガミスロマイシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価 に用いた ガミスロ マイシン 相当量*1 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI
牛の筋肉	0.01	0.037	0.6	0.4	0.8	0.4
牛の脂肪	0.01	0.014				
牛の肝臓	0.4	4	0.4	0.0	5.6	0.0
牛の腎臓	0.4	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.06	0.6	0.3	0.0	2.0	0.2
計			1.3	0.4	8.4	0.6
ADI 比 (%)			0.2	0.2	1.4	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の一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: ガミスロマイシン相当量とは、食品中に残留するガミスロマイシン由来の残留物の全てがガミスロマイシンと仮定した場合の量。

筋肉: 基準値案 $\times 100/27$

脂肪: 基準値案 $\times 100/71$

肝臓: 基準値案 $\times 100/10$

腎臓: 基準値案 $\times 100/27$

食用部分: 基準値案 $\times 100/10$

(参考)

これまでの経緯

- 平成25年11月12日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
- 平成25年11月13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26年 7月22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11月19日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年11月27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)

答申(案)

ガミスロマイシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.4
牛の腎臓	0.4
牛の食用部分 ^{注)}	0.06

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。