

## 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。

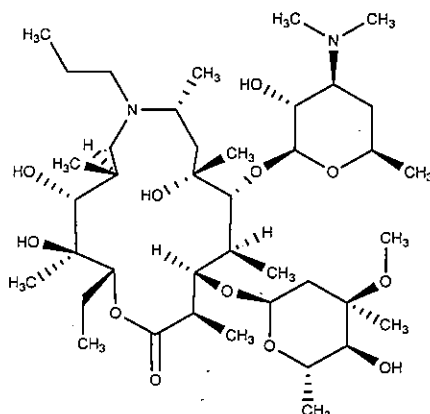
海外では、欧州、米国等で、動物用医薬品として牛の細菌性呼吸器複合感染症に対する治療薬として使用されている。国内では、現在は承認されておらず、今般牛の細菌性肺炎の治療薬として製造販売承認申請がされたものである。

ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：

(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：C<sub>40</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

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。）	1日量として体重1kg当たり6mg（力価*）以下の量を皮下に注射する。	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 $\mu$ g（力価）は、標準ガミスロマイシン1 $\mu$ 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

② 分析法の概要

試料に内部標準物質として安定同位体[ $^2H$ ]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  $\mu$ 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	最終投与後日数			
	20日	30日	40日	65日
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(4)	0.25±0.23(4)	0.13±0.10(4)	<0.01(2) 0.06, 0.02
腎臓	0.29±0.05(4)	0.08±0.02(4)	0.05±0.02(4)	<0.01(4)
小腸	0.06±0.01(4)	0.02±0.01(4)	<0.01(3), 0.01	<0.01(4)

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。

- 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	最終投与後日数			
	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(4)	<0.01(3), 0.03	<0.01(4)	<0.01(4)
肝臓	0.37±0.17(4)	0.18±0.05(4)	0.11±0.05(4)	<0.01(2), 0.01, 0.02
腎臓	0.47±0.18(4)	0.17±0.06(4)	0.13±0.04(4)	<0.01(2), 0.02(2)
小腸	0.10±0.04(4)	0.03±0.02(4)	0.02(4)	<0.01(4)

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。

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<sup>注)</sup>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1項第1号の規定に基づき、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<sub>calc</sub>\*1は0.00074 mg/mL、細菌が暴露される分画に0.06\*2、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。

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

\*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值

\*2：経口投与による利用可能な分画：0.348×0.167=0.06

#### 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切であると考えられる。

### 4. 諸外国における状況

JECFAにおいて評価されておらず、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

1日当たり摂取する農薬等の量の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)	0.2
幼小児 (1~6歳)	0.2
妊婦	1.4
高齢者 (65歳以上)	0.1

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 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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、総残留を用いて暴露評価を行った。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。

動薬名 ガミスロマイシン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 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	0.06	

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)	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	0.01	0.037	0.6*2	0.4*2	0.8*2	0.4*2
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)

\*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 $\times 100/10$

\*2: 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
- 平成27年 7月16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(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 <sup>注)</sup>	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。

## ガミスロマイシンに係る注射部位の取扱いについて

平成27年7月16日  
厚生労働省食品安全部基準審査課

## 1. 注射部位の残留について

- 今般製造販売承認の申請があったガミスロマイシン製剤は、牛の頸部皮下に投与する注射剤であるところ、残留試験の結果によれば、注射部位直下の筋肉には、他の通常部位に比べて高濃度のガミスロマイシンが残留している（表1）。
- 一方、注射剤の残留基準については、従来より、筋肉の大部分を占める通常部位に対応した基準値を設定することによりその適正使用を確保することとしており、本剤についても、現在の基準値案（0.01 ppm）は当該考え方に基づいたものとなっている。  
注）本剤について、仮に注射部位の残留濃度を考慮した場合は、筋肉の基準値案は6 ppmとなる見込みであるが、この場合、適正使用の有無にかかわらず、筋肉の大部分を占める通常部位について、およそ基準値を超過する可能性がなくなる。
- ただし、この場合、本剤を適正に使用した場合でも、たまたま注射部位の筋肉を採取して残留検査を行った場合（確率的には低いと考えられる）には、基準値案（0.01 ppm）を超過する可能性がある。

表1: 牛にガミスロマイシンを単回皮下投与した後のガミスロマイシン濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

	組織	最終投与後日数			
		20日	30日	40日	65日
試験①	筋肉	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	注射部位直下筋肉	10.63± 4.69(4)	4.26± 2.56(4)	1.10±1.03(4)	0.09±0.09(4)
試験②	筋肉	<0.01, 0.01(3)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	注射部位直下筋肉	3.46±2.94(4)	0.56± 0.71(4)	0.11±0.06(4)	<0.01(2), 0.01, 0.03

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：0.01  $\mu\text{g/g}$

## 2. 注射部位の摂取を考慮した場合の安全性について

- 注射部位直下の筋肉へのガミスロマイシンの残留について、残留試験の結果から統計学的解析により投与後49日時点（休薬期間相当）の平均的な残留濃度を推定すると0.35 ppmであり、仮に人が摂取するすべての筋肉部位に0.35 ppmのガミスロマイシンが残留するとした場合でも、ガミスロマイシンの推定摂取量（総残留による暴露評価）はADI比において最大7.6%（幼小児）にとどまる。

したがって、本剤が適正に使用される限り、注射部位直下の筋肉が摂取されたとしても、特段安全性上の問題はないと考えられる。

### 3. 諸外国（米国、EU、豪州）における注射剤の取扱い

- いずれの国においても、筋肉の残留基準値の設定に当たっては、基本的に、注射部位の残留濃度を考慮せず、通常部位の残留濃度に基づき設定している。
- 一方、休薬期間の設定に当たっては、①注射部位の残留濃度が基準値を下回るように休薬期間を設定している国（EU<sup>(注)</sup>）や、②安全性上の懸念がない限り、注射部位の残留濃度が基準値を下回るかどうかを考慮せずに休薬期間を設定している国（米国、豪州）がある。

注）ただし、安全性上の懸念がない場合であっても休薬期間が長くなるため、現在EUでは取扱いの見直しを検討中（European Medicines Agency “Revised reflection paper on injection site residues: considerations for risk assessment and residue surveillance”）

### 4. 対応

- 本剤について、注射部位の残留濃度に対応した基準値を設定することは、大部分を占める通常部位の筋肉にとっては不要に高い基準値を設定することになり、妥当ではないと考えられる。

そのため、諸外国における取扱いも参考に、通常部位の筋肉に対応した基準値を設定しつつ、それを前提とした場合に、安全性上の問題がない範囲において注射部位の残留濃度が基準値を超過する可能性があることへの対応については、引き続き検討することとする。