

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 28 年 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 1 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 項の規定に基づくスピラマイシンに係る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。

スピラマイシン

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前に設定された残留基準及び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：スピラマイシン [Spiramycin]

(2) 用途：抗生物質

Streptomyces ambofaciens が産生するマクロライド系の抗生物質で、スピラマイシンⅠ、Ⅱ及びⅢの混合物である。50Sリボソームに結合することにより、タンパク質合成を阻害すると考えられている。

国内外でヒト用及び動物用医薬品として使用されている。

日本では、動物用医薬品として、すずき目魚類を対象としたエンボン酸スピラマイシンを有効成分とする飼料添加剤が承認されている。

海外では、動物用医薬品として、牛では肺炎、腸炎、乳房炎等の、豚では肺炎、発咳、感染性胃腸炎等の治療及び予防に用いられている。

(3) 化学名及びCAS番号

スピラマイシン（スピラマイシンⅠ、Ⅱ及びⅢの混合物）

Spiramycin (CAS : No. 8025-81-8)

スピラマイシンⅠ

2-[(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 10*R*, 11*E*, 13*E*, 16*R*)-6-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-5-[(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5-Dihydroxy-4, 6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-4-hydroxy-5-methoxy-9, 16-dimethyl-2-oxo-1-oxacyclohexadeca-11, 13-dien-7-yl]acetaldehyde (IUPAC)
Leucomycin V, 9-*O*-[(2*R*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino) tetrahydro-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]-
(CAS : No. 24916-50-5)

スピラマイシンⅡ

[(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 10*R*, 11*E*, 13*E*, 16*R*)-6-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-5-[(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5-Dihydroxy-4, 6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(2*R*, 5*S*, 6*S*)-5-(dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-methoxy-9, 16-dimethyl-2-oxo-7-(2-oxoethyl)-1-oxacyclohexadeca-11, 13-dien-4-yl] acetate (IUPAC)

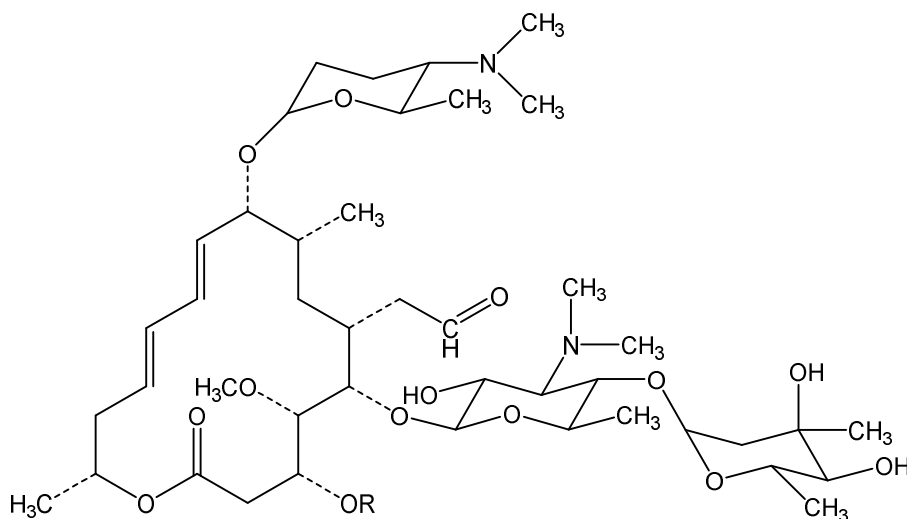
Leucomycin V, 9-*O*-[(2*R*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino) tetrahydro-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]-, 3-acetate (CAS : No. 24916-51-6)

スピラマイシンⅢ

[(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 10*R*, 11*E*, 13*E*, 16*R*)-6-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-5-[(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5-Dihydroxy-4, 6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(2*R*, 5*S*, 6*S*)-5-(dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-methoxy-9, 16-dimethyl-2-oxo-7-(2-oxoethyl)-1-oxacyclohexadeca-11, 13-dien-4-yl] propanoate (IUPAC)

Leucomycin V, 9-*O*-[(2*R*, 5*S*, 6*R*)-5-(dimethylamino) tetrahydro-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]-, 3-propanoate (CAS : No. 24916-52-7)

(4) 構造式及び物性



スピラマイシンⅠ R = H
 スピラマイシンⅡ R = COCH₃
 スピラマイシンⅢ R = COCH₂CH₃

(スピラマイシンⅠを約50~70%含有)

スピラマイシンⅠ	分子式	C ₄₃ H ₇₄ N ₂ O ₁₄
	分子量	843.05
スピラマイシンⅡ	分子式	C ₄₅ H ₇₆ N ₂ O ₁₅
	分子量	885.09
スピラマイシンⅢ	分子式	C ₄₆ H ₇₈ N ₂ O ₁₅
	分子量	899.11

(5) 適用方法及び用量

スピラマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
エンボン酸 スピラマイシン を有効成分とする 飼料添加剤	すずき目魚類	1日量として体重1 kg 当たり 40 mg (力価) 以下の量を混餌投与する。	30 日

② 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間	
スピラマイシン を有効成分とする 注射剤	牛	乳腺炎 に対して	1日量として体重1 kg 当たり 9 mg (力価) の量を筋肉内に注射する。	EU	62～75 日 (乳:13.5 日)
		呼吸器 感染症 に対して	1日量として体重1 kg 当たり 30 mg (力価) の量を筋肉内に注射する。 (泌乳牛を除く。)	EU	62～75 日
エンボン酸 スピラマイシン を有効成分とする 飼料添加剤	豚		—	不明	

JECFA の評価書を参考とする場合、使用国の欄には記載しない

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 牛における分布、代謝

牛（品種、性別及び頭数不明）にスピラマイシンを 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与（100,000 IU/kg 体重（約 32 mg（力価）/kg 体重¹））し、最終投与 14、21、28 及び 35 日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるスピラマイシン及びネオスピラマイシン²の濃度を高速液体クロマトグラフ（HPLC）で、微生物学的抗菌活性をバイオアッセイ³により測定した。

¹ IU の換算は、WHO の標準力価「3,200 IU/mg」に基づいている。

² スピラマイシンは生体内で脱ミカロース体（以下、ネオスピラマイシンという）に代謝される。ネオスピラマイシンはネオスピラマイシン I、II 及び III の混合物であり、抗菌活性はスピラマイシンの 88% と推定される。

³ 以下、バイオアッセイは *Micrococcus luteus* ATCC 9341（現在の菌名は、*Kocuria rhizophila*）株を試験菌としている。

表1. 牛にスピラマイシンを2回筋肉内投与後の組織中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	測定方法	最終投与後日数			
		14	21	28	35
筋肉	HPLC ^a	0.09	<0.06	<0.03	<0.03
	バイオアッセイ ^b	0.066	0.053	<0.025	0.027
	比率 (%) ^c	100	100	100	100
脂肪	HPLC	—	—	<0.03	0.05
	バイオアッセイ	—	—	0.085	0.069
	比率 (%)	—	—	35	72
肝臓	HPLC	0.48	0.3	0.14	<0.12
	バイオアッセイ	0.718	0.22	0.151	0.118
	比率 (%)	67	100	93	100
腎臓	HPLC	0.47	0.17	<0.05	<0.03
	バイオアッセイ	0.742	0.172	0.085	0.048
	比率 (%)	63	99	59	62

数値は分析値又は平均値を示す。

—：測定せず

^a HPLC の測定値は、スピラマイシン及びネオスピラマイシンの残留濃度の合計を示す。

^b バイオアッセイの測定値は、(mg (力価) /kg) で表す。

^c HPLC で得られた残留濃度/バイオアッセイで得られた残留濃度×100

定量限界：不明

2 方法による組織中濃度の比較から、スピラマイシン及びネオスピラマイシンが、牛の組織における抗菌活性を有する総残留の大部分を占めることが示された。筋肉では、スピラマイシン及びネオスピラマイシンのみが検出可能な残留物であった。肝臓では、最終投与 21 日以降にはスピラマイシン及びネオスピラマイシンが、抗菌活性を有する残留物の 93%以上を占めることが示された。腎臓では、その結果にばらつきがあり、スピラマイシン及びネオスピラマイシンの比率は抗菌活性を有する代謝物の 60~100%の範囲であった。脂肪の測定値は最終投与 28 及び 35 日後の限定的なもので、それぞれ 35 及び 72%であった。肝臓及び腎臓中の少量の未知の代謝物は、L-システインがネオスピラマイシンに付加されることにより極性代謝物へ代謝されることによるものと考えられた。

(2) 豚における分布、代謝

① 豚 (品種不明、去勢雄、4 頭/時点) にエンボン酸スピラマイシンを 7 日間混餌投与 (22 mg (力価) /kg 体重/日) し、最終投与 0、3 及び 10 日後に、肝臓における代謝物の濃度を HPLC 及びバイオアッセイにより測定した。

スピラマイシン及びネオスピラマイシンは速やかに L-システインと結合し、チアゾリジン誘導体が生成されるものと考えられた。

表2. 豚にエンボン酸スピラマイシンを7日間混餌投与後の肝臓中の代謝物濃度 (mg/kg)

スピラマイシン代謝物	最終投与後日数		
	0	3	10
スピラマイシン I +ネオスピラマイシンⅢのシステイン抱合体 (共溶出)	1.0(4)	0.43(4)	<0.1(4)
スピラマイシンⅢ	0.2(4)	<0.1(4)	<0.1(4)
スピラマイシン I のシステイン抱合体	1.8(4)	0.08(4)	<0.1(4)
スピラマイシンⅢのシステイン抱合体	1.8(4)	0.28(4)	0.08(4)
ネオスピラマイシン I	0.1(4)	0.13(4)	0.03(4)
ネオスピラマイシン I のシステイン抱合体	0.2(4)	<0.1(4)	<0.1(4)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.1 mg/kg

表3. 豚にエンボン酸スピラマイシンを7日間混餌投与後の肝臓中の代謝物濃度 (mg/kg)

試験方法	最終投与後日数		
	0	3	10
HPLC ^a	5.0(4)	0.9(4)	0.1(4)
バイオアッセイ ^b	5.3(4)	1.3(4)	0.2(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

^a HPLC の測定値は、スピラマイシン、ネオスピラマイシン及びそのシステイン抱合体の残留濃度の合計を示す。

^b バイオアッセイの測定値は、(mg (力価) /kg) で表す。

定量限界：HPLC 0.1 mg/kg バイオアッセイ 不明

- ② 子豚（品種及び性別不明、4頭）にエンボン酸スピラマイシンを7日間混餌投与（200 mg (力価) /kg 体重/日）し、最終投与直後に、筋肉及び腎臓における代謝物の濃度をバイオアッセイ又はHPLCにより測定した。筋肉及び腎臓では、スピラマイシン I がそれぞれ総残留の65%及び30%を占める主要残留物であった。

(3) 鶏における分布、代謝

鶏（品種及び性別不明、6羽/時点）にアジピン酸スピラマイシンを3日間飲水投与（0.8 g/L）し、最終投与5、10、15及び20日後に、筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるスピラマイシン及びネオスピラマイシンの濃度をHPLCにより測定した。

表4. 鶏にアジピン酸スピラマイシンを3日間飲水投与後の組織中のスピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度 (mg/kg)

組織	分析対象	最終投与後日数			
		5	10	15	20
筋肉	スピラマイシン	0.055(2), <0.05(4)	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)
	ネオスピラマイシン	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)
皮膚/脂肪	スピラマイシン	0.099(3), <0.075(3)	<0.075(6)	<0.075(6)	<0.075(6)
	ネオスピラマイシン	<0.075(6)	<0.075(6)	<0.075(6)	<0.075(6)
肝臓	スピラマイシン	0.699(5), <0.1	0.423(2), <0.1(4)	<0.1(6)	<0.1(6)
	ネオスピラマイシン	0.579(6)	0.491(6)	<0.1(6)	<0.1(6)
腎臓	スピラマイシン	0.28(2), <0.2(4)	<0.2(6)	<0.2(6)	<0.2(6)
	ネオスピラマイシン	<0.2(6)	<0.2(6)	<0.2(6)	<0.2(6)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.05 mg/kg、皮膚/脂肪 0.075 mg/kg、肝臓 0.1 mg/kg、腎臓 0.2 mg/kg

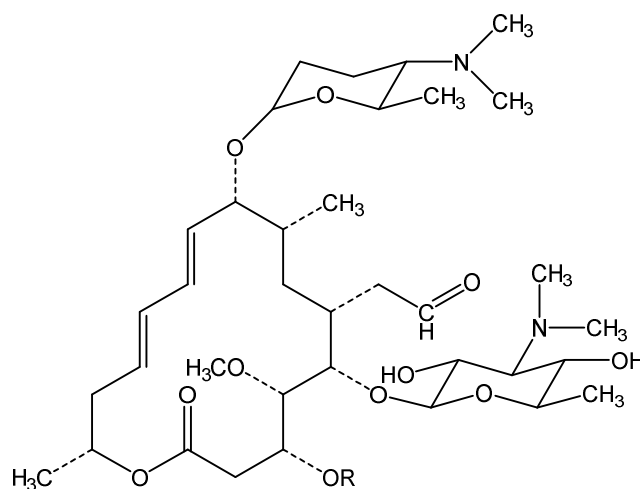
代謝試験より、スピラマイシンは加水分解によりネオスピラマイシンに代謝されるものと考えられた。鶏の組織において、抗菌活性を有する残留物のうち、筋肉ではほぼ100%が、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓では50%がスピラマイシン及びネオスピラマイシンであると考えられた。

3. 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

- スピラマイシン
- ネオスピラマイシン



ネオスピラマイシン I R = H

ネオスピラマイシン II R = COCH₃

ネオスピラマイシン III R = COCH₂CH₃

② 分析法の概要

【国内】

微生物学的定量法（バイオアッセイ）

鶏については、試料から0.1 mol/Lリン酸緩衝液で抽出後、同緩衝液で希釈し、*Kocuria rhizophila* ATCC 9341を試験菌とした平板円筒法により定量する。

魚介類の筋肉については、試料を水でホモジナイズしpH 9に調整して加熱後、メタノールで抽出し、水を加えて酢酸エチルに転溶する。肝臓、腎臓及び脾臓については、試料を0.05 mol/L塩酸でホモジナイズし加熱後、酢酸エチルで洗浄し、水層をpH 11に調整して酢酸エチルに転溶する。水及びリン酸緩衝液（pH 8.5）を加えて減圧濃縮した後、pH 8.5に調整し、*Kocuria rhizophila* ATCC 9341を試験菌とした平板円筒法により定量する。

定量限界：0.16～0.45 mg（力価）/kg

【海外】

i）紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）を用いた方法

試料からクロロホルムで抽出し、エチルシリル化シリカゲル（C₂）カラムで精製した後、HPLC-UVで定量する。なお、ネオスピラマイシンの分析値については、換算係数0.88を用いて親化合物に換算する。

定量限界：0.015～1 mg/kg

ii）微生物学的定量法（バイオアッセイ）

組織については、試料からメタノール・リン酸緩衝液（pH 9）（7：3）混液で抽出した後、乳については、試料を直接又はリン酸緩衝液で希釈後、*Kocuria rhizophila* ATCC 9341を試験菌としたAgar well法により定量する。

定量限界：0.01～0.3 mg（力価）/kg

（2）残留試験結果

- ① 牛（シャロレー種又は交雑種、雄6頭及び雌12頭、3頭/時点）にスピラマイシンを2回筋肉内投与（100,000 IU/kg 体重（31 mg（力価）/kg 体重）/回、48時間間隔）し、最終投与14、21、28、35、42及び49日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉におけるスピラマイシン及びネオスピラマイシンの濃度をHPLC-UVにより測定した。結果は、スピラマイシンとネオスピラマイシンをスピラマイシンに換算したものの和を示す。

表5. 牛にスピラマイシンを2回筋肉内投与後の組織中のスピラマイシン及びネオスピラマイシンの濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	14	21	28	35	42	49
筋肉	0.09(3)	<0.06(3)	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.015(3)	<0.015(3)
脂肪	—	—	<0.015(3)	0.05(3)	<0.03(3)	<0.015(3)
肝臓	0.48(3)	0.30(3)	0.14(3)	<0.12(3)	<0.12(3)	<0.06(3)
腎臓	0.47(3)	0.17(3)	0.05(3)	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.015(3)
投与部位①	20.91(3)	10.23(3)	0.47(3)	0.11(3)	0.13(3)	0.05(3)
投与部位②	35.12(3)	10.30(3)	0.60(3)	0.31(3)	0.16(3)	0.04(3)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

—：測定せず

定量限界：スピラマイシン又はネオスピラマイシン

筋肉 0.03 mg/kg、脂肪 不明、肝臓 0.06 mg/kg、腎臓 0.03 mg/kg

検出限界：0.015 mg/kg

- ② 泌乳牛（品種不明、6頭）にスピラマイシンを単回筋肉内投与（30,000 IU/kg 体重（9.3 mg（力価）/kg 体重））し、投与後25回の搾乳にわたり、乳におけるスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物の濃度をAgar well法によるバイオアッセイにより測定した。

表6. 泌乳牛にスピラマイシンを単回筋肉内投与後の乳中のスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物濃度 (mg (力価) /L)

投与後搾乳回数	濃度 (mg (力価) /L)
1	16.54±7.50(6)
2	10.00±3.18(6)
3	5.27±1.62(6)
4	2.74±0.90(6)
5	1.50±0.40(6)
6	1.06±0.25(6)
7	0.74±0.15(6)
8	0.57±0.09(6)
9	0.43±0.08(6)
10	0.40±0.05(6)
11	0.32±0.06(6)
12	0.30±0.06(6)
13	0.24±0.10(6)
14	0.19±0.03(6)
15	0.16±0.03(6)
16	0.14±0.03(6)
17	0.09(6)
18~25	<0.06(6)

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：0.062 mg (力価) /kg

- ③ 豚（品種及び性別不明、4頭）にエンボン酸スピラマイシンを7日間混餌投与（20 mg（力価）/kg 体重/日）し、最終投与直後に、肝臓における代謝物の濃度を HPLC により測定した。スピラマイシン I が主要化合物であり、総残留の 48.8%を占めていた。

表 7. 豚にエンボン酸スピラマイシンを7日間混餌投与後の肝臓中の代謝物濃度（mg/kg）

組織	スピラマイシン代謝物	濃度
肝臓	スピラマイシン I	6.5(4)
	スピラマイシン III	4.8(4)
	ネオスピラマイシン I	1.1(4)
	ネオスピラマイシン III	1.0(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：不明

- ④ 豚（品種及び性別不明、10～12週齢、3頭/時点）にスピラマイシンを3日間筋肉内投与（25 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、5、7及び14日後に、筋肉、脂肪、皮膚、肝臓、腎臓、心臓及び脳におけるスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物の濃度をバイオアッセイ（詳細不明）により測定した。

表 8. 豚にスピラマイシンを3日間筋肉内投与後の組織中のスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物濃度（mg（力価）/L）

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	7	14
筋肉	0.29(3)	0.20(3)	0.05(3)	<0.025(3)	<0.025(3)
脂肪	0.03(3)	0.09(3)	0.05(3)	0.04(3)	<0.025(3)
皮膚	0.11(3)	0.20(3)	0.07(3)	0.04(3)	<0.025(3)
肝臓	9.01(3)	2.26(3)	0.68(3)	0.49(3)	<0.025(3)
腎臓	21.59(3)	4.75(3)	1.24(3)	0.48(3)	0.04(3)
心臓	0.32(3)	0.20(3)	0.10(3)	0.07(3)	<0.025(3)
脳	0.04(3)	<0.025(3)	<0.025(3)	<0.025(3)	<0.025(3)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：不明

検出限界：0.025 mg（力価）/kg

- ⑤ 豚（交雑種（LW）、雌雄、3頭/時点）にエンボン酸スピラマイシンを7日間経口投与（16又は25 mg/kg 体重/日）し、最終投与0.5、3、7、10、15及び20日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物の濃度を Agar well法によるバイオアッセイにより測定した。

表9. 豚にエンボン酸スピラマイシンを7日間経口投与（16 mg/kg 体重/日）後の組織中のスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物濃度（mg（力価）/L）

組織	最終投与後日数					
	0.5	3	7	10	15	20
筋肉	0.12±0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	—	—	—
脂肪	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	—	—
肝臓	6.26±1.26(3)	1.44±0.24(3)	0.58±0.19(3)	<0.30(3)	<0.30(3)	<0.30(3)
腎臓	8.90±1.75(3)	1.30±0.56(3)	0.23±0.07(3)	<0.15(3)	<0.15(3)	<0.15(3)

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。

—：測定せず

定量限界：筋肉 0.01 mg（力価）/kg、脂肪 0.01 mg（力価）/kg、肝臓 0.3 mg（力価）/kg
腎臓 0.15 mg（力価）/kg

表10. 豚にエンボン酸スピラマイシンを7日間経口投与（25 mg/kg 体重/日）後の組織中のスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物濃度（mg（力価）/L）

組織	最終投与後日数		
	7	10	20
筋肉	<0.10(3)	—	—
脂肪	<0.10(3)	<0.10(3)	—
肝臓	1.45±0.40(3)	0.89±0.35(3)	<0.30(3)
腎臓	0.56±0.11(3)	0.19±0.05(3)	<0.15(3)

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。

—：測定せず

定量限界：筋肉 0.01 mg（力価）/kg、脂肪 0.01 mg（力価）/kg、
肝臓 0.3 mg（力価）/kg、腎臓 0.15 mg（力価）/kg

- ⑥ 豚（品種及び性別不明、3～4頭/時点）にスピラマイシンを7日間混餌投与（20 mg/kg 体重/日）し、最終投与2時間、3及び7日後に、筋肉及び肝臓におけるスピラマイシン及びネオスピラマイシンの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表11. 豚にスピラマイシンを7日間混餌投与後の組織中のスピラマイシン及びネオスピラマイシン濃度（mg/kg）

組織	分析対象	最終投与後日数		
		2時間	3	10
筋肉	スピラマイシン	0.06	<LOD	<LOD
	ネオスピラマイシン	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	スピラマイシン	0.4	<LOD	<LOD
	ネオスピラマイシン	0.15	<LOD	<LOD

数値は分析値又は平均値を示す。

定量限界：スピラマイシン 筋肉 0.025 mg/kg、肝臓 0.2 mg/kg

ネオスピラマイシン 筋肉 0.025 mg/kg、肝臓 0.1 mg/kg

検出限界：不明 <LOD：検出限界未満

- ⑦ 鶏（肉用鶏（品種不明）、性別不明、13羽）にスピラマイシンを10日間混餌投与（43 mg/羽相当/日）し、最終投与0、1、3、5及び8日後に、筋肉及び肝臓におけるスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物の濃度をバイオアッセイ（詳細不明）により測定した。

表12. 鶏にスピラマイシンを10日間混餌投与後の組織中のスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物濃度（mg（力価）/kg）

組織	最終投与後日数				
	0	1	3	5	8
筋肉	0.19	0.08	0.04	<0.02	<0.02
肝臓	3.78	1.67	0.89	0.21	<0.02

数値は分析値又は平均値を示す。

定量限界：不明

検出限界：0.02 mg（力価）/kg

- ⑧ ぶり（当歳魚、3尾/時点、水温24～29℃飼育）にエンボン酸スピラマイシンを10日間混餌投与（80 mg（力価）/kg 体重/日）し、最終投与1、3、6、24、48、96、144、240及び336時間後に、筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物の濃度を円筒平板法によるバイオアッセイにより測定した。

表13. ぶりにエンボン酸スピラマイシンを10日間混餌投与後の組織中のスピラマイシン及び抗菌活性を有する代謝物濃度（mg（力価）/kg）

組織	最終投与後時間									
	1	3	6	24	48	96	144	240	336	
筋肉	3.5(3)	5.4(3)	6.3(3)	7.3(3)	3.1(3)	1.6(3)	0.7(3)	<0.16(3)	<0.16(3)	
肝臓	11.5(3)	25.6(3)	14.1(3)	19.9(3)	16.4(3)	5.4(3)	6.6(3)	1.8(3)	<0.16(3)	
腎臓	4.5(3)	24.0(3)	17.5(3)	20.0(3)	8.5(3)	5.9(3)	3.6(3)	0.7(3)	<0.16(3)	
脾臓	8.9(3)	21.5(3)	18.5(3)	9.0(3)	8.9(3)	4.6(3)	2.9(3)	0.6(3)	<0.16(3)	

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.16 mg（力価）/kg

4. 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号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたスピラマイシンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) 毒性学的 ADI について

JECFA は毒性学的 ADI を決定していないが、食品安全委員会は、毒性試験の成績に基づき、アジピン酸スピラマイシンの毒性学的 ADI を次のように推定した。

各種毒性試験のうち何らかの毒性影響が認められた試験の最小の NOAEL は、イヌを用いた 28 週間亜急性毒性試験における 60 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、当該試験よりも長期試験であるイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の成績があり、当該

試験の NOAEL 75 mg/kg 体重/日を用いることのほうが適当と考えられた。この NOAEL 75 mg/kg 体重/日に、通常使用される安全係数の最大値 1,000（種差及び個体差 100、追加の安全係数として 10）を適用したとしても、毒性学的 ADI の推定値は 0.075 mg/kg 体重/日であった。

この毒性学的 ADI の推定値は、（2）において算出されたスピラマイシンの微生物学的 ADI と比較して約 2.5 倍のマージンがある。

（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} は 0.000347 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画 0.05、結腸内容物に 220 g、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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000347^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.05^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.025$$

*1：試験薬に感受性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

*2：ヒトの経口投与試験における糞便中のスピラマイシン濃度から利用可能な経口投与の分画として、0.05 を適用。

（3）ADI の設定について

毒性学的 ADI の推定値が微生物学的 ADI よりも高い値であることから、食品安全委員会は、ADI としては微生物学的 ADI を採用することが適切であると判断した。

なお、当該評価は JECFA の評価と同様であった。

以上より、スピラマイシンの ADI は 0.025 mg/kg 体重/day と設定することが適当であると判断した。

5. 諸外国における状況

1998 年に JECFA におけるリスク評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準は牛、豚及び鶏に設定されている。

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、EU において牛、豚及び鶏に基準値が設定されている。

6. 基準値案

（1）残留の規制対象

スピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I とする。

牛及び鶏の代謝試験において、組織中における抗菌活性を有する代謝物はスピラマイシン及びネオスピラマイシンが大部分であったことが示されている。

また、スピラマイシンにおいてはスピラマイシン I が主要な構成比を占めているこ

と、さらに機器分析における測定の有用性を勘案し、残留の規制対象をスピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I とする。

なお、国際機関においては、牛及び鶏についてはスピラマイシンとネオスピラマイシンを、豚についてはスピラマイシン等価を規制対象としている。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取する動物用医薬品等の量の 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 (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	7.7
幼小児 (1~6 歳)	24.3
妊婦	8.9
高齢者 (65 歳以上)	6.3

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 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

暴露評価は、食品中に残留するスピラマイシン由来の残留物の全てがスピラ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。食用組織中の総残留に占めるスピラマイシン及びネオスピラマイシンの割合 (総残留比) は表 14 のとおりと仮定した。

表 14. 食用組織中の総残留に占めるスピラマイシン及びネオスピラマイシンの割合 (総残留比) (%)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
牛及び鶏	100	50	50	50	100
豚*	65	—	50	30	—

(JECFA, 1997 EMEA, 1999)

* 豚についてはスピラマイシン I の割合を示す。ネオスピラマイシン I の総残留比は示されていないことから、暴露評価にはスピラマイシン I の総残留比を用いた。

(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。

食品名	基準 値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.2	0.2		0.2		
豚の筋肉	0.2	0.2		0.2		
牛の脂肪	0.3	0.3		0.3		
豚の脂肪	0.3	0.3		0.3		
牛の肝臓	0.6	0.6		0.6		
豚の肝臓	0.6	0.6		0.6		
牛の腎臓	0.3	0.3		0.3		
豚の腎臓	0.3	0.3		0.3		
牛の食用部分	0.6	0.1				(牛の肝臓の基準値参照)
豚の食用部分	0.6	1				(豚の肝臓の基準値参照)
乳	0.2	0.2		0.2		
鶏の筋肉	0.2	0.2		0.2		
その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪	0.3	0.3		0.3		
その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓	0.6	0.6		0.6		
その他の家きんの肝臓		1				
鶏の腎臓	0.8	0.8		0.8		
その他の家きんの腎臓		1				
鶏の食用部分	0.8	1				(鶏の腎臓の基準値参照)
その他の家きんの食用部分		1				
魚介類		0.2				
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.2		○			<0.16(n=3)(投与後336時間)

平成17年11月29日厚生労働省告示第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。
 申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

スピラ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 用いた値* (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	0.2	0.2	1.5*	1.0*	2.1*	1.0*
牛の脂肪	0.3	0.6				
牛の肝臓	0.6	1.2	0.1	0.0	1.7	0.0
牛の腎臓	0.3	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.6	1.2	0.6	0.0	4.1	0.5
豚の筋肉	0.2	0.31	4.2*	3.3*	4.3*	3.1*
豚の脂肪	0.3	0.3				
豚の肝臓	0.6	1	0.1	0.6	0.0	0.1
豚の腎臓	0.3	1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.6	2	1.2	0.6	0.2	0.8
乳	0.2	0.2	52.8	66.4	72.9	43.2
鶏の筋肉	0.2	0.2	1.9*	1.4*	2.0*	1.4*
鶏の脂肪	0.3	0.6				
鶏の肝臓	0.6	1.2	0.8	0.6	0.0	1.0
鶏の腎臓	0.8	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.8	1.6	3.0	1.9	4.6	2.2
魚介類 (すずき目魚類に 限る。)	0.2	0.2	13.6	5.8	8.2	17.0
計			105.7	100.3	129.5	88.5
ADI 比 (%)			7.7	24.3	8.9	6.3

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

TMDI試算: 基準値案×各食品の平均摂取量

※基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

*各部位のうち最も高い基準値を用いた。

(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23年1月24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28年9月27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28年12月20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28年12月20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28年12月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年12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]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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

スピラマイシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉	0.2 0.2
牛の脂肪 豚の脂肪	0.3 0.3
牛の肝臓 豚の肝臓	0.6 0.6
牛の腎臓 豚の腎臓	0.3 0.3
牛の食用部分 ^{注)} 豚の食用部分	0.6 0.6
乳	0.2
鶏の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.3
鶏の肝臓	0.6
鶏の腎臓	0.8
鶏の食用部分	0.8
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.2

※今回基準値を設定するスピラマイシンとは、スピラマイシン I 及びネオスピラマイシン I をスピラマイシン I 含量に換算したものの和をいう。

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。