

平成 29 年 9 月 8 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 29 年 7 月 10 日付け厚生労働省発生食 0710 第 6 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 項の規定に基づくガミスロ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。

ガミスロマイシン

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：抗生物質

15員環のマクロライド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ことにより、静菌作用を示すと考えられている。

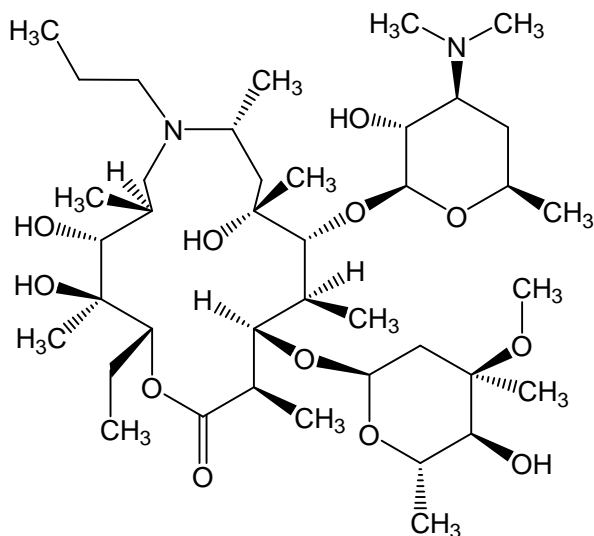
国内では、牛の細菌性肺炎の治療薬として承認審査中である。

海外では、牛又は豚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。ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

(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-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-13-{[(2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-5-hydroxy-4-methoxy-4, 6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-3, 5, 8, 10, 12, 14-hexamethyl-7-propyl-1-oxa-7-azacyclopentadecan-15-one (IUPAC)
1-Oxa-7-azacyclopentadecan-15-one, 13-[(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 8, 10, 12, 14-hexamethyl-7-propyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-, (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-
(CAS : No. 145435-72-9)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{40}H_{76}N_2O_{12}$

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。

対象動物及び使用方法、**休薬期間**となっているものについては、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について意見聴取がなされたものを示している。

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
ガミスロマイシン を有効成分とする 注射剤	牛*	1 日量として体重 1 kg 当たり 6 mg (力価**) 以下の量を 皮下に注射する。	49 日
	豚	1 日量として体重 1 kg 当たり 6 mg (力価**) 以下の量を 頸部筋肉内に注射する。	13 日

* 現在、農林水産省で動物用医薬品の承認審査中である。

** 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 mg (力価) は、標準ガミスロマイシン 1 mg 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、0.1 mol/L リン酸二水素カリウム緩衝液 (pH 約4.5) で抽出し、遠心分離する。直接又はヘキサンで洗浄後、水層を逆相-陽イオン交換ミックスマード (MCX) カラムを用いて精製した後、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 : 0.01~0.05 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛 (ホルスタイン種、去勢雄、4頭/時点) にガミスロマイシンを単回皮下投与 (6 mg (力価) /kg 体重) し、最終投与20、30、40及び65日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるガミスロマイシンの残留濃度を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後の組織中のガミスロマイシン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	20	30	40	65
筋肉	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
脂肪	0.01, <0.01 (3)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
肝臓	0.39±0.13 (4)	0.25±0.23 (4)	0.13±0.12 (4)	0.06, 0.02, <0.01 (2)
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, <0.01 (3)	<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)

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界 : 0.01 mg/kg

検出限界 : 筋肉 0.0006 mg/kg、脂肪 0.0004 mg/kg、肝臓 0.0003 mg/kg、腎臓 0.0003 mg/kg、
小腸 0.0004 mg/kg

- ② 牛（ホルスタイン種、去勢雄、4頭/時点）にガミスロマイシンを単回皮下投与（6 mg（力価）/kg 体重）し、最終投与20、30、40及び65日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるガミスロマイシンの残留濃度を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後の組織中のガミスロマイシン濃度（mg/kg）

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

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.01 mg/kg

検出限界：筋肉 0.0006 mg/kg、脂肪 0.0004 mg/kg、肝臓 0.0003 mg/kg、腎臓 0.0003 mg/kg、
小腸 0.0004 mg/kg

上記の残留試験結果から、肝臓、腎臓及び小腸について、統計学的解析^{注)}により、投与49日後における最大許容濃度の上限を算出した。

表3. ガミスロマイシンの最大許容濃度の上限（mg/kg）

	肝臓	腎臓	小腸
牛（投与後49日）	0.32	0.39	0.055

注)「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した。

承認申請にあたり実施された試験

- ③ 豚（German LandraceとPietrainの交雑種、去勢雄及び雌、6頭/時点）にガミスロマイシンを単回筋肉内投与（6 mg（力価）/kg 体重）し、最終投与1、2、4、7、10、15、22及び30日後に、筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び注射部位筋肉におけるガミスロマイシンの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表4. 豚にガミスロマイシンを単回筋肉内投与後の組織中のガミスロマイシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	2	4	7
筋肉	0.50±0.13(6)	0.33±0.12(6)	0.085, 0.084, 0.065, 0.062, <0.05(2)	<0.05(6)
皮膚/脂肪	0.51±0.11(6)	0.29±0.11(6)	0.10±0.03(6)	0.05±0.004(3), <0.05(3)
肝臓	3.28±0.94(6)	2.46±0.71(6)	0.78±0.25(6)	0.15±0.06(6)
腎臓	9.88±3.18(6)	6.14±1.16(6)	1.80±0.36(6)	0.39±0.15(6)
心臓	1.56±0.52(6)	0.77±0.24(6)	0.16±0.06(6)	0.05, <0.05(5)
注射部位筋肉	17.46±3.77(6)	18.32±11.08(6)	4.53±4.47(6)	2.59±1.40(6)

組織	最終投与後日数			
	10	15	22	30
筋肉	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)
皮膚/脂肪	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)
肝臓	0.05, <0.05(5)	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)
腎臓	0.10±0.03(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)
心臓	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)
注射部位筋肉	0.69±0.29(6)	1.262, 0.584, 0.236, 0.113, 0.053, <0.05	0.122, 0.119, 0.112, 0.083, 0.059, <0.05	<0.05(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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.05 mg/kg

検出限界：0.002 mg/kg

上記の残留試験結果から、肝臓及び腎臓について、統計学的解析^{注)}により、投与13日後における最大許容濃度の上限を算出した。

表 5. ガミスロマイシンの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	肝臓	腎臓
豚 (投与後 13 日)	0.064	0.137

注)「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した。

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

無毒性量：1 mg/kg 体重/day

ADI 設定根拠資料① 亜急性毒性試験

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口

(期間) 13 週間

ADI 設定根拠資料② 慢性毒性試験

(動物種) イヌ

(投与方法) カプセル経口

(期間) 52 週間

安全係数：100

ADI：0.01 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で弱陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ガミスロマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(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0.00074 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画0.06、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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.00074^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*2} \text{ (g)}}{0.06^{*3} \times 60^{*4} \text{ (kg)}} = 0.045$$

*1: MIC_{calc}: その薬剤に感受性のある菌のうち最も適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2: 結腸内容物

*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画: イヌの経口投与試験における糞便中のガミスロマイシン濃度 (34.8%)、そのうち微生物に利用可能と考えられる割合 (16.6%) より、 $0.348 \times 0.167 = 0.06$ で求めた。

*4: ヒト体重

(3) ADIの設定について

毒性学的ADIと微生物学的ADIを比較すると、毒性学的ADIの値がより小さくなることから、ガミスロマイシンのADIは 0.01 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

4. 諸外国における状況

JECFAにおけるリスク評価はなされておらず、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、米国及びカナダにおいて牛に、EUにおいて牛、豚に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。

なお、米国、カナダ及びEUにおいてもガミスロマイシン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)	0.6
幼小児 (1~6 歳)	1.2
妊婦	1.7
高齢者 (65 歳以上)	0.4

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試算を行った。食用組織中の総残留に占めるガミスロマイシンの割合（総残留比）は表 6 のとおりと仮定した。

表 6. 食用組織中の総残留に占めるガミスロマイシンの割合（総残留比） (%)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	その他の食用部分
牛	—	71	10	27	—
豚	100	100	39	56	—

(EMEA 2009, EMA 2015)

- (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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.01	0.01	○			<0.01(n=4)(投与後20日), <0.01(n=4)(投与後30日) <0.05(n=6)(投与後7日)
豚の筋肉	0.05		申			
牛の脂肪	0.01	0.01	○			<0.01(n=4)(投与後30日), <0.01(n=4)(投与後40日) <0.05(n=6)(投与後10日)
豚の脂肪	0.05		申			
牛の肝臓	0.4	0.4	○			0.32(統計学的解析)(投与後49日) 0.064(統計学的解析)(投与後13日)
豚の肝臓	0.1		申			
牛の腎臓	0.4	0.4	○			0.39(統計学的解析)(投与後49日) 0.137(統計学的解析)(投与後13日)
豚の腎臓	0.2		申			
牛の食用部分	0.06	0.06	○			0.055(統計学的解析)(投与後49日) <0.05(n=6)(投与後10日)
豚の食用部分	0.05		申			

「承認有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の変更について意見聴取がなされたものであることを示している。

牛については、「承認有無」の欄に「○」の記載をしているが、現在、農林水産省で動物用医薬品の承認審査中である(平成29年7月13日時点)。

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	0.01	0.01	0.2*	0.1*	0.3*	0.1*
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
豚の筋肉	0.05	0.05	2.1*	1.7*	2.2*	1.5*
豚の脂肪	0.05	0.05				
豚の肝臓	0.1	0.26	0.0	0.1	0.0	0.0
豚の腎臓	0.2	0.36	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.13	0.1	0.0	0.0	0.1
計			3.1	2.0	10.1	2.0
ADI 比 (%)			0.6	1.2	1.7	0.4

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

TMDI試算値 : 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27年12月22日	残留農薬基準告示
平成28年10月11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承認について意見聴取
平成28年10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29年5月11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承認に係る使用基準設定について意見聴取
平成29年7月10日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年7月13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 |
| 井之上 浩一 | 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授 |
| 折戸 謙介 | 麻布大学獣医学部生理学教授 |
| 魏 民 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授 |
| 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 | 元 一般財団法人残留農薬研究所理事 |
| 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 |

(○：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 豚の筋肉	0.01 0.05
牛の脂肪 豚の脂肪	0.01 0.05
牛の肝臓 豚の肝臓	0.4 0.1
牛の腎臓 豚の腎臓	0.4 0.2
牛の食用部分 ^{注)} 豚の食用部分	0.06 0.05

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。