

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 26 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安 0311 第 2 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 項の規定に基づくチアムリ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。

チアムリン

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：チアムリン[Tiamulin]

(2) 用途：抗生物質

バルネムリンと類似のプレウロムチリンの化学構造を有するジテルペン系抗生物質である。リボソームのタンパク質合成を阻害することにより、主にグラム陽性菌及びマイコプラズマに抗菌活性を發揮する。

国内では、豚赤痢、豚のマイコプラズマ性肺炎、豚ヘモフィルス感染症、慢性型豚増殖性腸炎等を適応症として、フマル酸チアムリンが飼料添加剤及び飲水添加剤として、チアムリンが注射剤として用いられる。

海外では、赤痢、肺炎及びマイコプラズマ感染の予防のため、豚、ウサギ及び家きんに用いられる。

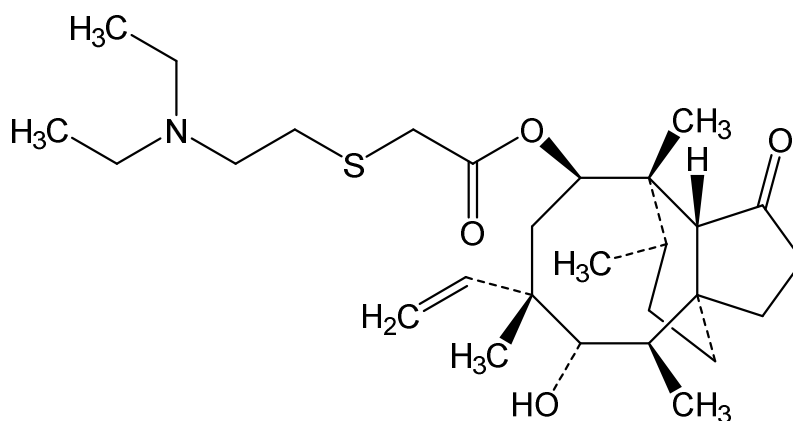
ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

(3a*R*, 4*R*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 9*R*, 9a*S*, 12*S*)-8-Hydroxy-4, 7, 9, 12-tetramethyl-3-oxo-7-vinyldecahydro-4, 9a-propanocyclopenta[8]annulen-5-yl 2-
{[2-(diethylamino)ethyl]thio}acetate (IUPAC)

Acetic acid, 2-[[2-(diethylamino)ethyl]thio]-, (3a*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*, 8*R*, 9*S*, 9a*R*, 10*R*)-6-ethenyldecahydro-5-hydroxy-4, 6, 9, 10-tetramethyl-1-oxo-3a, 9-propano-3a*H*-cyclopentacycloocten-8-yl ester (CAS : No. 55297-95-5)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{28}H_{47}NO_4S$

分子量 493.74

(5) 適用方法及び用量

チアムリンの使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

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
フマル酸チアムリンを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料 1 t 当たり 300 g (力価) 以下の量を混じて経口投与する。	7 日
フマル酸チアムリンを有効成分とする飲水添加剤		飲水 1 L 当たり 60 mg (力価) 以下の量を溶かして経口投与する。	5 日
チアムリンを有効成分とする注射剤		1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg (力価) 以下の量を筋肉内に注射する。	21 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
チアムリンを有効成分とする飲水添加剤	豚	1 日量として体重 1 kg 当たり 23.1 mg 以下の量を 5 日間経口投与する。体重 113 kg を超える豚には使用してはならない。	米国	7 日
		1 日量として体重 1 kg 当たり 7.7 mg 以下の量を 5 日間経口投与する。体重 113 kg を超える豚には使用してはならない。		3 日

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
フマル酸チアムリンを有効成分とする 飲水添加剤	豚	1日量として体重1kg当たりチアムリンとして23.1mg以下の量を5日間経口投与する。	米国	7日
		1日量として体重1kg当たりチアムリンとして7.7mg以下の量を5日間経口投与する。		3日
飼料1t当たりチアムリンとして200g以下の量を混じて14日間経口投与する。		7日		
飼料1t当たりチアムリンとして35g以下の量を混じて10日以上経口投与する。		2日		
フマル酸チアムリンを有効成分とする 飼料添加剤				
フマル酸チアムリンを有効成分とする 飼料添加剤	豚	1日量として体重1kg当たり5~10mgの量を7~10日間経口投与する。	EU	6日
		1日量として体重1kg当たり7.5mgの量を10~14日間経口投与する。		6日
	鶏	1日量として体重1kg当たり2.0mgの量を2~4週間経口投与する。		1日
		1日量として体重1kg当たり25mgの量を3~5日間経口投与する。		1日 (卵0日)
	七面鳥	1日量として体重1kg当たり40mgの量を3~5日間経口投与する。		4日
	ウサギ	1日量として体重1kg当たり3mgの量を経口投与する。流行性ウサギ全腸炎(ERE)の治療の場合は、臨床症状が消失した後2~3日目まで、EREの予防の場合は、離乳後1週目から3~4週間投与する。		0日
フマル酸チアムリンを有効成分とする 飲水添加剤	豚	1日量として体重1kg当たり17.6mgの量を6日間経口投与する。	豪州	5日
		1日量として体重1kg当たり8.8mgの量を3~5日間経口投与する。		
	家きん	1日量として体重1kg当たり40mgの量を6日間経口投与する。食用の卵を生産する可能性のある家きんには使用してはならない。		
		1日量として体重1kg当たり20mgの量を3~5日間経口投与する。食用の卵を生産する可能性のある家きんには使用してはならない。		

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 豚における分布、代謝

- ① 豚（雌雄各2頭/時点）に³H標識フマル酸チアムリンを5日間経口投与（10 mg/kg体重/日）し、最終投与3日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留濃度を液体シンチレーション計数法（LSC）により測定した。

表1. 豚に³H標識フマル酸チアムリンを5日間経口投与後の組織中の総残留濃度（mg/kg）

組織	最終投与3日後
筋肉	0.055 (4)
脂肪	0.150 (4)
肝臓	3.223 (4)
腎臓	0.150 (4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 豚（雌雄各2頭/時点）に³H標識フマル酸チアムリンを10日間経口投与（10 mg/kg体重/日）し、最終投与2、5、10及び25日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留濃度をLSCにより測定した。

表2. 豚に³H標識フマル酸チアムリンを10日間経口投与後の組織中の総残留濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	2	5	10	25
筋肉	0.11 (4)	0.05 (4)	0.03 (4)	0.01 (4)
脂肪	0.18 (4)	0.12 (4)	0.07 (4)	0.04 (4)
肝臓	8.77 (4)	2.09 (4)	0.93 (4)	0.17 (4)
腎臓	0.48 (4)	0.13 (4)	0.05 (4)	0.01 (4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ③ 豚に³H標識フマル酸チアムリンを経口投与した結果、6-脱メチルチアムリンは、胆汁及び尿中の総残留濃度の1%未満しか占めておらず、その抗菌活性はチアムリンの抗菌活性の67%であった。他の4種の代謝物における抗菌活性は、チアムリンの0.7~3.3%、その他の代謝物では全て0.3%未満であった。

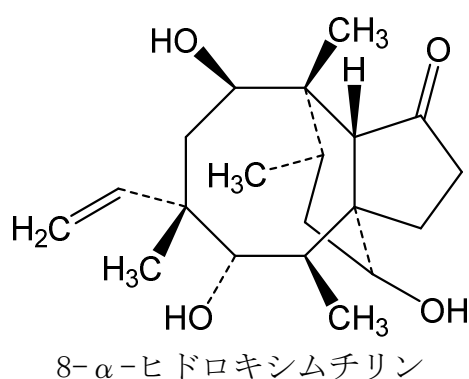
(2) 家きんにおける分布、代謝

- ① 採卵鶏に³H標識チアムリンを5日間経口投与（50 mg/kg体重/日）し、最終投与2及び8時間後に筋肉、皮膚/脂肪及び肝臓における総残留の濃度をLSCにより測定した。また、最終投与8時間後に8- α -ヒドロキシムチリンの残留濃度を測定した（分析法不明）。

表3. 採卵鶏に³H標識チアムリンを5日間経口投与後の組織中の代謝物及び総残留濃度

(mg/kg)

組織	分析対象	最終投与後時間	
		2	8
筋肉	8- α -ヒドロキシムチリン	-	0.05
	総残留	3.80	1.35
皮膚/脂肪	8- α -ヒドロキシムチリン	-	<0.05
	総残留	5.20	ND
肝臓	8- α -ヒドロキシムチリン	-	17.5
	総残留	93.8	106.7



- ② 採卵鶏に³H標識フマル酸チアムリンを5日間経口投与（50 mg/kg体重/日）し、最終投与3、5及び6日後に卵黄及び卵白における総残留の濃度をLSCにより測定した。また、チアムリン及び8- α -ヒドロキシムチリンの残留濃度を測定した（分析法不明）。

表4. 採卵鶏に³H標識フマル酸チアムリンを5日間経口投与後の卵中のチアムリン、代謝物及び総残留濃度 (mg/kg)

組織	分析対象	最終投与後日数		
		3	5	6
卵黄	チアムリン	4.3	8.4	7.6
	8- α -ヒドロキシムチリン	<LOQ	<LOQ	<0.07
	総残留	8.1	15.4	19.1
卵白	チアムリン	4.0	4.1	4.0
	8- α -ヒドロキシムチリン	0.06	0.11	0.05
	総残留	8.0	9.4	7.9

- ③ 七面鳥に³H標識チアムリンを5日間経口投与（50 mg/kg体重/日）し、最終投与2時間後に筋肉、皮膚/脂肪及び肝臓における総残留の濃度をLSCにより測定した。また、最終投与2時間後に8- α -ヒドロキシムチリンの残留濃度を測定した（分析法不明）。

表5. 七面鳥に³H標識チアムリンを5日間経口投与後の組織中の代謝物及び総残留濃度 (mg/kg)

組織	分析対象	最終投与 2 時間後
筋肉	8- α -ヒドロキシムチリン	0.11
	総残留	3.15
皮膚/脂肪	8- α -ヒドロキシムチリン	0.12
	総残留	4.6
肝臓	8- α -ヒドロキシムチリン	8.3
	総残留	87

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

- ・チアムリン
- ・加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物

② 分析法の概要

i) チアムリン

バイオアッセイによる方法

試料から水・メタノール (1 : 2) 混液で抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、*Micrococcus luteus* ATCC9341 を試験菌とした円筒平板法で定量する。

または、試料にリン酸緩衝液 (pH 3.5) を加えて加熱した後、遠心分離する。冷却して脂肪を固化し、水層を採り、石油エーテルで洗浄する。水酸化ナトリウム溶液で pH 11.0~11.5 として塩化カリウムを加え、四塩化炭素に転溶し、*Micrococcus luteus* ATCC9341 を試験菌とした円筒平板法で定量する。

あるいは、試料からメタノール・0.1 mol/L 塩酸 (3 : 2) 混液で抽出する。脂肪は緩衝液 (pH 3.5) で抽出する。水を加え沸騰水浴中で加熱した後、遠心分離し、上清液を氷冷して固化した脂肪を除去する。アルカリ性としてジクロロメタンに転溶した後、*Micrococcus luteus* ATCC9341 を試験菌とした円筒平板法で定量する。

検出限界 0.02~0.08 mg (力価) /kg

液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) による方法

試料 (鶏卵) から 0.1% (w/v) 酒石酸溶液で抽出し、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 0.1 mg/kg

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) による方法

試料 (鶏卵) からアセトンで抽出し、濃縮乾固後ヘキサンに溶かし、0.5 mol/L 塩酸で抽出する。エーテルで洗浄した後、クロロホルムに転溶し、HPLC-UVで定量する。

定量限界 0.5 mg/kg

ii) 加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物

試料から0.5 mol/L 塩酸・アセトン (1 : 60) 混液で抽出し、塩酸及び7 mol/L水酸化ナトリウム溶液で加水分解した後、塩酸酸性下ジクロロメタンに転溶する。ペンタフルオロプロピオン酸無水物を加えて誘導體化し、フロリジルカラムで精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。

定量限界 0.05 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 豚 (3頭/時点) にチアムリンを10日間強制経口投与 (10 及び30 mg (力価)/kg体重/日) し、最終投与1、2、3、6及び7日後に筋肉 (大腿筋)、脂肪、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸及び肺におけるチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した。

表6. 豚にチアムリンを10日間経口投与後の組織中のチアムリン濃度 (mg (力価)/kg)

投与量	組織	最終投与後日数				
		1	2	3	6	7
10 mg力価 /kg体重/ 日	筋肉	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	脂肪	<0.08 (3)	<0.08 (3)	—	—	—
	肝臓	0.268±0.282 (3)	0.025±0.044 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)
	腎臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	心臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	胃	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	回腸	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	肺	0.063±0.066 (3)	<0.04 (3)	<0.04	—	—
30 mg力価 /kg体重/ 日	筋肉	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)
	脂肪	<0.08 (3)	<0.08 (3)	<0.08 (3)	—	—
	肝臓	0.364±0.139	0.137±0.080 (3)	0.050±0.002 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)
	腎臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—
	心臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—
	胃	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—
	回腸	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—
	肺	0.054±0.048 (3)	0.016±0.028 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (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。

検出限界：筋肉、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸及び肺 0.04 mg(力価)/kg、脂肪 0.08 mg(力価)/kg

- ② 豚（3頭/時点）にフマル酸チアムリンを24時間間隔で2回、筋肉内注射（チアムリンとして10 mg(力価)/kg体重/日）し、最終投与1、7、14、21及び28日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した。

表7. 豚にフマル酸チアムリンを24時間間隔で2回筋肉内注射後の組織中のチアムリン濃度

(mg(力価)/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	7	14	21	28
筋肉	0.317±0.038(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
脂肪	0.143±0.042(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
肝臓	0.414±0.121(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
腎臓	0.084±0.018(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
心臓	0.058±0.020(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
小腸	0.122±0.018(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(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。

検出限界：0.02 mg(力価)/kg

- ③ 豚にチアムリンを24時間間隔で2回、筋肉内注射（10及び30 mg(力価)/kg体重/日）し、最終投与1、7、14、21及び28日後に筋肉、脂肪、心臓、肝臓、腎臓及び小腸におけるチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した。

表8. 豚にチアムリンを24時間間隔で2回筋肉内注射後の組織中のチアムリン濃度 (mg(力価)/kg)

投与量	組織	最終投与後日数				
		1	7	14	21	28
10 mg力価 /kg体重/ 日	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	脂肪	0.190±0.068(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	肝臓	0.449±0.121(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.149±0.053(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	心臓	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.070±0.010(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(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。

検出限界：0.02 mg(力価)/kg

表9. 豚にチアムリンを24時間間隔で2回筋肉内注射後の組織中のチアムリン濃度 (mg(力価)/kg)

投与量	組織	最終投与後日数				
		1	7	14	21	28
30 mg力価 /kg体重/ 日	筋肉	0.126±0.105(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	脂肪	0.657±0.243(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	肝臓	1.50 ±1.39(3)	0.148±0.095(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.355±0.029(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	心臓	0.154±0.096(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.284±0.151(3)	<0.02, <0.02, <0.101	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(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。

検出限界：0.02 mg(力価)/kg

- ④ 豚にチアムリンを2週間間隔で2回、筋肉内注射（10 mg(力価)/kg体重/日）し、最終投与1、7及び14日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、大腸及び肺におけるチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した。

表10. 豚にチアムリンを2週間間隔2回筋肉内注射後の組織中のチアムリン濃度 (mg(力価)/kg)

組織	最終投与後日数		
	1	7	14
筋肉	<0.032(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
脂肪	0.217±0.082(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
肝臓	0.995±0.302(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
腎臓	<0.066(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
大腸	0.134±0.052(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
肺	0.902±0.193(3)	<0.02(3)	<0.02(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。

定量限界：0.02 mg(力価)/kg

- ⑤ 豚（雌雄各4頭 /時点）にチアムリンを10日間混餌投与（39 ppm）し、最終投与2及び12時間後に肝臓における加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物の合計濃度をGC-ECDにより測定した。

表11. 豚にチアムリンを10日間混餌投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間	
	2	12
肝臓	0.447(8)	0.247(8)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑥ 豚（雌雄各2頭/時点）にフマル酸チアムリンを5日間強制経口投与（23 mg/kg体重/日）し、最終投与2、3、4、5及び6日後に肝臓における8- α -ヒドロキシムチリン濃度をGCにより測定した（分析法の詳細不明）。

表12. 豚にフマル酸チアムリンを5日間経口投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度(mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	2	3	4	5	6
肝臓	0.645±0.196(4)	0.313±0.074(4)	0.202±0.086(4)	0.167±0.076(4)	0.115±0.052(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。

- ⑦ 豚（雌雄各2頭 /時点）にフマル酸チアムリンを14日間混餌投与（200 ppm）し、最終投与12、24、48、72及び96時間後に肝臓における8- α -ヒドロキシムチリン濃度をGCにより測定した（分析法の詳細不明）。

表13. 豚にフマル酸チアムリンを14日間混餌投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	12	24	48	72	96
肝臓	0.595±0.185(4)	0.715±0.320(4)	0.384±0.156(4)	0.271±0.116(4)	0.199±0.068(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。

- ⑧ 豚（8～12頭/時点）にチアムリンを10～18日間混餌投与（35 ppm、平均投与量1.7～2.1 mg/kg体重/日）し、最終投与2、12、16、20及び24時間後に肝臓における8- α -ヒドロキシムチリン濃度をGCにより測定した（分析法の詳細不明）。

表14. 豚にチアムリンを10～18日間混餌投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度(mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	2	12	16	20	24
肝臓	0.447±0.104(8)	0.226±0.085(12)	0.256±0.118(8)	0.214±0.066(8)	0.175±0.059(8)

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。

- ⑨ 採卵鶏（6羽/時点）にチアムリンを5日間混餌投与（27.8 mg/kg体重/日）し、最終投与0、6、12、24及び48日後に肝臓における加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物の濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表15. 採卵鶏にチアムリンを5日間混餌投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	0	6	12	24	48
筋肉	<0.05 (6)	<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)	<0.05 (6)
肝臓	0.445±0.091 (6)	0.133±0.027 (6)	0.145±0.039 (6)	0.143±0.066 (6)	<0.1 (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：筋肉・皮膚/脂肪 0.05 mg/kg、肝臓 0.1 mg/kg

- ⑩ 採卵鶏（12羽/時点）にチアムリンを5日間飲水投与（飲水中濃度0.025%）し、最終投与0及び8時間並びに1、2、3及び5日後に筋肉、皮膚/脂肪、肝臓における加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物の濃度をGC-ECDにより測定した。また、卵におけるチアムリン濃度をHPLC-UVにより測定した。

表16. 採卵鶏にチアムリンを5日間飲水投与後の組織中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間・日数			
	0時間	8時間	1日	2日
筋肉	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-	-
皮膚/脂肪	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)
肝臓	1.56±0.78 (6)	0.850±0.149 (6)	0.318±0.065 (6)	0.083±0.045 (6)

組織	最終投与後時間・日数	
	3日	5日
筋肉	-	-
皮膚/脂肪	<0.05 (6)	<0.05 (6)
肝臓	0.0791, <0.05 (5)	<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。

定量限界：0.05 mg/kg

表17. 採卵鶏にチアムリンを5日間飲水投与後の鶏卵中のチアムリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間・日数				
	0時間	8時間	1日	2日	5日
卵	<0.5 (10)	0.585, 0.511, <0.5 (7)	<0.5 (10)	<0.5 (10)	<0.5 (10)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.5 mg/kg

- ⑪ 採卵鶏（14羽）にフマル酸チアムリンを5日間混餌投与（27.8 mg/kg体重/日）し、最終投与0、1、2、3、4、5、6及び7日後に卵におけるチアムリンの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表18. 採卵鶏にフマル酸チアムリンを5日間混餌投与後の鶏卵中のチアムリン濃度（mg/kg）

最終投与後日数	チアムリン濃度（mg/kg）
0	<0.1(12)
1	<0.1(13)
2	<0.1(14)
3	<0.1(14)
4	<0.1(14)
5	<0.1(14)
6	<0.1(14)
7	<0.1(11)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.1 mg/kg

- ⑫ 七面鳥（雌雄各6羽/時点）にチアムリンを5日間飲水投与（0.025 w/v%）し、最終投与0及び8時間後並びに1、2及び3日後に筋肉、皮膚/脂肪及び肝臓における8- α -ヒドロキシムチリンの濃度をGC-ECDにより測定した（分析法の詳細不明）。

表19. 七面鳥にチアムリンを5日間飲水投与後の組織中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後時間・日数				
	0時間	8時間	1日	2日	3日
筋肉	<0.05(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	<0.05(12)
皮膚/ 脂肪	0.072, <0.05(11)	0.090, <0.05(11)	0.071, <0.05(11)	<0.05(12)	<0.05(12)
肝臓	0.905(12)	0.518(12)	0.527(12)	0.253(12)	0.228(12)

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：0.05 mg/kg

- ⑬ ウサギ（6匹/時点）にチアムリンを21日間経口投与（13 mg/kg体重/日）し、最終投与0及び8時間後並びに1、2及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物の濃度をGC-ECDにより測定した（分析法の詳細不明）。

表20. ウサギにチアムリンを21日間経口投与後の組織中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間・日数				
	0時間	8時間	1日	2日	3日
筋肉	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)
脂肪	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02	<0.02 (6)	<0.02 (6)
肝臓	0.529 (6)	0.283 (6)	0.127 (6)	0.063 (6)	0.037 (6)
腎臓	0.035 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (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：0.02 mg/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2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたチアムリ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：3 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 1年間慢性毒性試験及び26週間亜急性毒性試験

安全係数：100

ADI：0.03 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。

チアムリンの MIC_{calc}^{*1}に 0.000030 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、細菌が暴露される分画に 0.05、ヒト体重に 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。

$$ADI = \frac{0.000030^{*1} \times 220^{*2}}{0.05^{*3} \times 60} = 0.0022 \text{ mg/kg 体重/day}$$

*1：MIC_{calc}：薬剤がその菌に対して活性を有する属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值から算出

*2：結腸内容物の量

*3：イヌにおける糞中排泄率が55～72%であり、抗菌活性を示したのは排泄物中の約7%であることから0.05とした。

(3) ADI の設定について

微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも小さいことから、チアムリンの ADI は、微生物学的 ADI の 0.0022 mg/kg 体重/day とすることが適当であると判断された。

5. 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豚に、EU において豚、鶏等に、豪州において豚及び家きん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

鶏の卵にあつてはチアムリンとし、その他の食品にあつては加水分解により 8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物とする。

鶏の卵については、採卵鶏を用いた代謝試験等により、チアムリンが主要残留物であることが示唆されていることから、チアムリンを残留の規制対象とする。

その他の食品については、対象動物を用いた代謝試験等により、チアムリンは投与後速やかに代謝されることが示唆されており、主要残留物である加水分解により 8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物を残留の規制対象とする。

(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。なお、鶏の卵を除く食品については、チアムリンに対する 8- α -ヒドロキシムチリンの分子量比 (1.47) を用いて、基準値案をチアムリン濃度に換算して暴露評価に用いた。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	16.0
幼小児 (1~6 歳)	41.7
妊婦	15.2
高齢者 (65 歳以上)	13.1

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

(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

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 ^{注1} ppm	基準値現行 ^{注1} ppm	承認有無	参考基準値 ^{注1}		残留試験成績等 ^{注1} ppm
				国際基準 ppm	外国基準値 ppm	
豚の筋肉	0.1	0.04	○		0.1	(注2参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1			0.1	【<0.02(n=6)(投与後8時間)(EU)】
豚の脂肪	0.1	0.08	○			(注2参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1				【<0.02(n=6)(投与後8時間)(EU)】
豚の肝臓	0.6	0.04	○		0.6	【0.175±0.059(n=8)(投与後24時間)(米国)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	0.5			0.5	【0.283(n=6)(投与後8時間)(EU)】
豚の腎臓	0.1	0.04	○			(注2参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.5				【<0.02(n=6)(投与後8時間)(EU)】
豚の食用部分	0.1	0.04	○			(注2参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.5				(その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓参照)
鶏の筋肉	0.1	0.1			0.1	【<0.05(n=6)(投与後6時間)(EU)】
その他の家さんの筋肉	0.1	0.1			0.1	【<0.05(n=12)(投与後3日)(EU)】
鶏の脂肪	0.1	0.1			0.1	【<0.05(n=6)(投与後6時間)(EU)】
その他の家さんの脂肪	0.1	0.1			0.1	【<0.05(n=12)(投与後3日)(EU)】
鶏の肝臓	1	0.6			1	【0.318±0.065(n=6)(投与後1日)(EU)】
その他の家さんの肝臓	0.3	0.2			0.3	【0.228(n=12)(投与後3日)(EU)】
鶏の腎臓	0.1	0.1				(鶏の筋肉及び脂肪の基準値参照)
その他の家さんの腎臓	0.1	0.1				(その他の家さんの筋肉及び脂肪の基準値参照)
鶏の食用部分	0.1	0.1				(鶏の筋肉及び脂肪の基準値参照)
その他の家さんの食用部分	0.1	0.1				(その他の家さんの筋肉及び脂肪の基準値参照)
鶏の卵	0.2	1				【<0.1(n=12)(投与後0日)(EU)】
その他の家さんの卵		1				

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。

注1) 基準値案、参考基準値及び残留試験成績は8- α -ヒドロキシムチリンとしての濃度で、基準値現行はチアムリンとしての濃度でそれぞれ示している。ただし、鶏の卵については、いずれもチアムリンとしての濃度で示している。

注2) 豚について、代謝試験の結果等から肝臓以外の組織におけるチアムリン及びその代謝物の残留性が低いことが示されているため、ほとんどの残留試験が肝臓を標的臓器として実施されている。このため、肝臓以外の組織について、代謝試験の結果や分析法の定量限界(0.05 mg/kg)、海外の基準値等を考慮して、残留基準として0.1 ppmを設定することとする。

チアムリンの推定摂取量 (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
豚の筋肉	0.1	0.15	6.2*	4.9*	6.3*	4.5*
豚の脂肪	0.1	0.15				
豚の肝臓	0.6	0.88	0.09	0.44	0.0	0.09
豚の腎臓	0.1	0.15	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.6	0.88	0.53	0.26	0.09	0.35
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.1	0.15	0.3*	0.07*	0.3*	0.3*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.1	0.15				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.5	0.73				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.1	0.15				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.5	0.73				
鶏の筋肉	0.1	0.15	2.7*	2.0*	2.9*	2.0*
鶏の脂肪	0.1	0.15				
鶏の肝臓	1	1.47	1.0	0.7	0.0	1.2
鶏の腎臓	0.1	0.15	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.15	0.3	0.2	0.4	0.2
その他の家きんの筋肉	0.1	0.15	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*
その他の家きんの脂肪	0.1	0.15				
その他の家きんの肝臓	0.3	0.44				
その他の家きんの腎臓	0.1	0.15				
その他の家きんの食用部分	0.1	0.15				
鶏の卵	0.2	0.2	8.3	6.6	9.6	7.5
計			19.4	15.1	19.6	16.2
ADI 比 (%)			16.0	41.7	15.2	13.1

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

*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

※鶏の卵を除く食品については、チアムリンに対する8- α -ヒドロキシムチリンの分子量比 (1.47) を用いて、基準値案をチアムリン濃度に換算して暴露評価に用いた。

(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22年 2月16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25年 6月17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 3月11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)

チアムリン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.1 0.1
豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1 0.1
豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.6 0.5
豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1 0.1
豚の食用部分 ^{注2)} その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1 0.1
鶏の筋肉 その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.1 0.1
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.1 0.1
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	1 0.3
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.1 0.1
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.1 0.1
鶏の卵	0.2

※今回基準値を設定するチアムリンとは、鶏の卵にあつてはチアムリンをいい、その他の食品にあつては加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物を8- α -ヒドロキシムチリンに換算したものをいう。

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、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。