

平成18年9月12日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 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 井上 達

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18年2月7日付け厚生労働省発食安第0207002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項の規定に基づくツラスロマイシンに係る食品規格（畜水産食品等に係る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。

(別 添)

ツラスロマイシン

1. 概要

(1) 品目名：ツラスロマイシン (Tulathromycin)

(2) 用途：牛及び豚における細菌性肺炎の治療

ツラスロマイシンは半合成マクロライド系抗生物質であり、2つの異性体 (CP-472,295 及び CP-547,272) の平衡混合物である。これらは平衡時溶液中において9：1の比で存在している。牛及び豚における細菌性肺炎の病原菌である *Pasteurella* 属 (*P. haemolytica*, *P. multocida*)、*Haemophilus soumnuis*、*Actinobacillus pleuropneumoniae* 及び *Mycoplasma hyopneumoniae* 等に有効である。米国やEU等において牛及び豚における細菌性肺炎の治療の目的として、牛に 2.5 mg/kg 単回皮下投与、豚に 2.5 mg/kg 単回筋肉内投与で使用されている。

今般の残留基準設定については、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針」(平成16年2月5日付け厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知)に基づき、残留基準設定について要請がなされたものである。なお、我が国において、ツラスロマイシンは薬事法等において認められておらず、食用動物に使用されていない。

(3) 化学名：

CP-472,295

和名：(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル-3-*O*-メチル-4-*C*-[(プロピルアミノ)メチル]- α -*L*-*ribo*-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-3,5,8,10,12,14-ヘキサメチル-11-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -*D*-*xylo*-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-15-オン

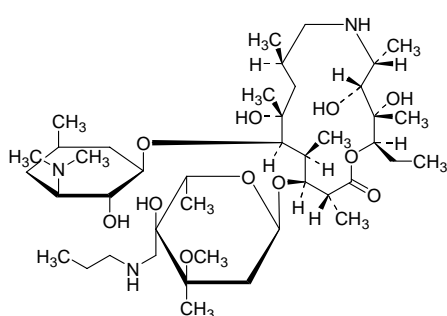
英名：(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13- [(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- α -*L*-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

CP-547,272

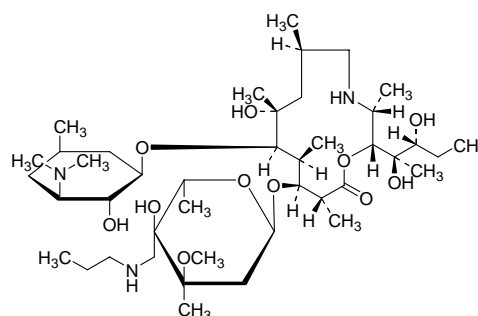
和名：(2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-11-[(2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル-3-*O*-メチル-4-*C*-[(プロピルアミノ)メチル]- α -*L*-*ribo*-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-[(1*R*,2*R*)-1,2-ジヒドロキシ-1-メチルブチル]-8-ヒドロキシ-3,6,8,10,12,-ペンタメチル-9-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -*D*-*xylo*-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-13-オン

英名：(2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-11-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihydroxy-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

(4) 構造式及び物性



CP-472,295



CP-547,272

分子式：C₄₁H₇₉N₃O₁₂

分子量：806.08

常温における性状：白色の結晶性粉末

融点：190~192°C

溶解度：>380 mg/mL (pH<8.3)、330 mg/mL (pH 8.6)

蒸気圧：nonvolatile

(5) 適用方法及び用量

ツラスロマイシンを主成分とする製剤は、米国、EU等4カ国で承認されている（平成18年2月現在）。適用方法及び用量については、米国及びEUでは、ツラスロマイシンの2.5 mg/kg（体重）を単回皮下投与、豚にはツラスロマイシンの2.5 mg/kg（体重）単回筋肉内投与である。休薬期間は、米国において牛：18日、豚：5日であり、EUにおいては牛：49日、豚：33日である。

2. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物：ツラスロマイシン

② 分析法の概要

牛においてはHPLC/MS法、豚においてはHPLC/MS/MS法が、筋肉、脂肪又は皮膚/脂肪、腎臓、肝臓及び肺組織において検証されている。

(2) 組織における残留

- ① ウシにツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回皮下投与した。投与後 5、12、18、25、36、48 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるツラスロマイシン濃度並びに投与後 0.5、1、3、6、10、15 日後の肺組織におけるツラスロマイシン濃度を以下に示す。

牛にツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回皮下投与した時の食用組織中のツラスロマイシン濃度

試験日 (投与後日数)	筋肉 (ppm)	脂肪 (ppm)	肝臓 (ppm)	腎臓 (ppm)	肺 (ppm)
0.5	—	—	—	—	3.3±0.7
1	—	—	—	—	4.1±0.5
3	—	—	—	—	3.6±0.4
5	0.68±0.07	0.21±0.08	5.7±1	5.2±0.7	—
6	—	—	—	—	3.1±0.6
10	—	—	—	—	2.0±0.4
12	0.19±0.05	0.09±0.04	3.8±1	2.9±0.5	—
15	—	—	—	—	1.2±0.3
18	0.111±0.019	0.05±0.04	3.1±0.5	1.5±0.4	—
25	0.05±0.03	0.026±0.011	2.1±0.9	0.8±0.3	—
36	0.023±0.01	0.012±0.002	1.1±0.5	0.4±0.2	—
48	n.e.	n.e.	0.51±0.13	0.23±0.1	—

数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。n.e. : 算出せず

LOD は筋肉 : 0.011 ppm、脂肪 : 0.0026 ppm、肝臓 : 0.0091 ppm、腎臓 : 0.0038 ppm 及び肺 : 0.0007 ppm である。

- ② ブタにツラスロマイシンの 2.5 mg/kg を単回筋肉内投与した。投与後 4、12、24、36 日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるツラスロマイシン濃度、投与後 4、12、36 日後の皮膚/脂肪におけるツラスロマイシン濃度並びに投与後 0.5、1、3、6、10、15 日後の肺組織におけるツラスロマイシン濃度を以下に示す。

豚にツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回皮下投与した時の食用組織中のツラスロマイシン濃度

試験日 (投与後日数)	筋肉 (ppm)	皮膚/脂肪 (ppm)	肝臓 (ppm)	腎臓 (ppm)	肺 (ppm)
0.5	—	—	—	—	2.84±0.127
1	—	—	—	—	3.47±0.48
3	—	—	—	—	2.69±0.519
4	0.620±0.054	0.0991±0.032	2.47±0.32	6.80±0.65	—
6	—	—	—	—	1.7±0.445
10	—	—	—	—	1.24±0.361
12	0.135±0.027	0.0282±0.017	1.18±0.23	2.6±0.99	—
15	—	—	—	—	0.651±0.168
24	0.046±0.012	0.0121±0.0048	0.583±0.104	0.84±0.18	—
36	0.018±0.005	0.0206±0.024	0.210±0.064	0.255±0.078	—

数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

LOD は筋肉 : 0.0014 ppm、脂肪 : 0.0025 ppm、肝臓 : 0.0043 ppm、腎臓 : 0.0273 ppm 及び肺 : 0.0007 ppm である。

(3) まとめ

諸外国における、適用方法、用量及び休薬期間における残留量を整理すると次のとおりである。

各国の休薬期間における食用組織中のツラスロマイシン濃度

	各国の休薬期間 (投与後日数)		筋肉 (ppm)	脂肪 (ppm)	肝臓 (ppm)	腎臓 (ppm)	肺 (ppm)
牛	米 国	18	0.111±0.019	0.05±0.04	3.1±0.5	1.5±0.4	1.2±0.3(*1)
	E U	49(*2)	n.e.	n.e.	0.51±0.13	0.23±0.1	—
豚	米 国	5(*3)	0.620±0.05	0.099±0.032	2.47±0.32	6.80±0.65	2.69±0.51(*4)
	E U	33(*5)	0.018±0.01	0.021±0.024	0.21±0.06	0.26±0.08	—

数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。n.e. : 一算出せず

- *1: 投与後日数15日目の試験結果
- *2: 投与後日数48日目の試験結果
- *3: 投与後日数4日目の試験結果
- *4: 投与後日数3日目の試験結果
- *5: 投与後日数36日目の試験結果

3. 許容一日摂取量 (ADI) 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、平成17年8月1日付け厚生労働省発食安第0801009号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたツラスロマイシンに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価結果 (案) を公表している。

ツラスロマイシンについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与に関連した毒性影響が認められたと考えられる指標は、慢性毒性についてのNOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。この知見からADIを設定する場合、種差10、個体差10の安全係数100を考慮し、0.05 mg/kg 体重/日となる。一方、ラットの2世代繁殖試験及び催奇形性試験において、それぞれ肝臓重量及び胎児体重に影響が認められたことから、いずれの試験でもLOAEL 15mg/kg 体重/日が得られている。これらの知見からADIを設定する場合は、種差10、個体差10の安全係数100に加え、さらに追加の安全係数10を考慮し、0.015mg/kg 体重/日と設定される。最も長期の慢性毒性試験でNOAELが得られているが、これとは質的に異なる生殖発生毒性試験で毒性影響が認められ、こちらがより感度の高い指標となることから、毒性学的影響から導かれるADIは0.015mg/kg 体重/日を採用するのが適当と判断された。

一方、微生物学的影響については、現時点で利用可能なデータからは、定量的な評価は困難であるが、毒性学的影響から導かれるADIと比較して十分安全域にあると考えられた。

以上より、ツラスロマイシンのADIとして次の値を採用することが適当と考えられた。

ツラスロマイシン 0.015 mg/kg 体重/日

4. 諸外国における使用状況

ツラスロマイシンは、米国、EU及びスイスにおいて牛及び豚に使用が認められており、以下のとおり残留基準が設定されている。また、オーストラリア農薬・動物薬当局に対して、2005年3月にMRL設定の申請がなされており、現在検討中である。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、ツラスロマイシンの評価は行われていない。

諸外国等における残留基準設定状況 単位(ppm)

部位 (対象動物)	米国 (*2)	EU	スイス	残留基準 (平成18年5月29日施行)
筋肉 (牛)			0.1	0.1
脂肪 (牛)		0.1		0.1
肝臓 (牛)	7.7	3	3	4
腎臓 (牛)		3	3	3
食用部分 (牛)(*1)				3
筋肉 (豚)				0.1
脂肪 (豚)		0.1	0.1	0.1
肝臓 (豚)		3	3	3
腎臓 (豚)	21	3	3	9
食用部分 (豚)				3

*1：食用部分とは、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除く食用に供される部分をいう。

*2：米国は、マーカ-残留物である CP-60,300 として基準を設定しているため、補正係数=1.4 (ツラスロマイシンとマーカ-残留物の分子量比) を用いてツラスロマイシンとして示した。

5. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：ツラスロマイシン

(2) 残留基準値 (案)

米国、EU等の基準値の設定条件及び残留試験成績結果を鑑み、以下のとおり残留基準値案を設定する。

部位 (対象動物)	基準値案 (ppm)
筋肉 (牛)	0.3
脂肪 (牛)	0.2
肝臓 (牛)	5
腎臓 (牛)	3

食用部分 (牛) ^(*)	3
筋肉 (豚)	2
脂肪 (豚)	0.3
肝臓 (豚)	4
腎臓 (豚)	9
食用部分 (豚) ^(*)	5

*：食用部分は、臓器（肺）の残留試験結果を参考とした。

(3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	10.31
小児（1～6歳）	22.60
妊婦	10.70

(試算の詳細) 国民平均の摂取量の試算例

食品	基準値(案) (ppm) (A)	当該食品の摂取量 (g/人/日) (B)	ツラスロマイシン 推定摂取量(μg) (A)×(B)
筋肉 (牛)	0.3	19.71	5.91 (*)
脂肪 (牛)	0.2		
肝臓 (牛)	5	0.12	0.60
腎臓 (牛)	3	0.04	0.12
食用部分 (牛)	3	0.42	1.26
筋肉 (豚)	2	35.83	71.66 (*)
脂肪 (豚)	0.3		
肝臓 (豚)	4	0.17	0.68
腎臓 (豚)	9	0.04	0.36
食用部分 (豚)	5	0.36	1.80
計 (μg)			82.39
ADI 比 (%)			10.31

*：筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

(4) 本剤については、食品、添加物の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）一般規則7に残留基準が定められているが、今般、我が国における科学的評価に基づき残留基準を設定するため、一般規則7より削除し、一般規則6に新たに残留基準を定めるものとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 8月 1日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成18年 1月18日 ・食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成18年 2月 7日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成18年 2月17日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
- 平成18年 3月 9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結果通知

● 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]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
- 井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所化学部長
- 志賀 正和 社団法人農林水産先端技術産業振興センター研究開発部長
- 下田 実 東京農工大学農学部獣医学科助教授
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○：部会長)