

(別添)

## ホスホマイシン (案)

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく再審査申請及び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、以下の報告をとりまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名: ホスホマイシン[Fosfomycin]

(2) 用途: 牛/パストツレラ性肺炎等、すずき目魚類/類結節症の治療

*Streptomyces fradiae*、*S. viridochromogenes* 及び *S. wedmorensis* の培養による産生又は合成により製造される抗菌性物質で、広い抗菌性スペクトルと殺菌的作用を有し、他の抗菌性物質と交差耐性が認められていない。細菌の細胞壁のペプチドグリカン合成を阻害することにより作用を示す。

ホスホマイシンはエポキシプロピル基にリン酸がC-P結合した構造を持つエポキシプロピルホスホン酸である。この遊離酸は不安定で室温に放置すると速やかに生物活性を失うため、実際は一価または二価の安定な塩として存在する。

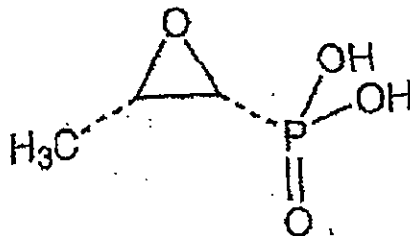
日本では、牛のパストツレラ性肺炎、大腸菌性下痢及びサルモネラ症、すずき目魚類(マダイ、ブリ等)の類結節症を適応症に承認されている。

また、国内ではヒト用医薬品としても用いられ、眼科、耳鼻科、皮膚科等の感染症に経口投与剤、注射剤、点耳薬として使用されている。

(3) 化学名:

(2*R*-cis)-(3-Methyloxiranyl)phosphonic acid (CAS)[(2*R*,3*R*)-3-methyloxiran-2-yl]phosphonic acid (IUPAC)

(4) 構造式及び物性

分子式:  $C_3H_7O_4P$ 

分子量: 138.06

(5) 適用方法及び用量

国内でのホスホ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
牛	10~20mg(力価)/kg 体重/日を静脈投与	5日
	30~40mg(力価)/kg 体重/を1日2回経口投与	7日
泌乳牛	10~20mg(力価)/kg 体重/日を静脈投与	48時間
すずき目魚類	40mg(力価)/kg 体重/日を混餌投与	15日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

- ① 分析対象化合物：ホスホマイシン本体
- ② 分析法の概要

試料にアセトン・トリス緩衝液混液またはメタノール等を加えた後に遠心分離し、上清を PSA ミニカラムを用いて精製した後 *Proteus sp.* または *Escherichia coli* を試験菌とした微生物学的定量法で定量する。

(2) 残留試験結果 (単位：μg(力価)/g(ml))

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	
牛	100mg(力価)/kg 体重を 1日2回3日間連続経口投与	4日	筋肉	<LOQ	定量限界 0.5
			脂肪	<LOQ	
			肝臓	<LOQ	
			腎臓	<LOQ	
泌乳牛	20 mg(力価)/kg 体重/日を 3日間連続静脈投与	24時間	乳	<LOD	検出限界 0.05
ブリ	80mg(力価)/kg 体重/日を 6日間連続混餌投与	6日	筋肉	<LOD	

\*：1mg(力価)はホスホマイシン1mgに対応する。

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号及び同条第2項の規定に基づき、食品安全委員会委員長あて意見を求めたホスホマイシンに係る食品健康影響評価においては、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が平成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調査) により得られていることから、VICH 算出式により算出することができ、以下の微生物学的 ADI を採用することが適当と考えられると評価されている。

$$ADI (mg/kg 体重/日) = \frac{0.004397 (mg/mL)^{*1} \times 220^{*2}}{(1-0.16)^{*3} \times 60^{*4}} = 0.019mg/kg 体重/日$$

\*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC<sub>90</sub>の90%信頼限界の下限值

\*2: 結腸内容物(g)

\*3: 経口用量として生物学的に利用可能な比率(ヒトにおける経口投与試験で投与量に対する尿中の排泄率約16.4%の知見をもとに推定した)

\*4: ヒト体重(kg)

#### 4. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国においても残留基準は設定されていない。

#### 5. 基準値案

##### (1) 残留の規制対象

ホスホマイシン本体とする。

実験動物を用いた代謝試験の結果により、ホスホマイシンは代謝されず排出されると考えられることから、残留の規制対象はホスホマイシン本体のみとすることとした。

##### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

##### (3) 暴露評価

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	1.9
幼小児(1~6歳)	5.1
妊婦	1.9
高齢者(65歳以上)*	1.8

\* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(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。

(別紙1)

ホスホマイシン

食品名	基準値 (案)	基準値現行	薬事法
	ppm	ppm	ppm
牛の筋肉	0.5	0.5	0.5
牛の脂肪	0.5	0.5	0.5
牛の肝臓	0.5	0.5	0.5
牛の腎臓	0.5	0.5	0.5
牛の食用部分*1、*2	0.5	0.5	0.5
乳	0.05	0.05	0.05
魚介類。(すずき目魚類に限る。)	0.05	0.05	0.05

平成17年11月29日厚生労働省告示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。

\*1：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。

\*2：食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

ホスホマイシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*4 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.5	9.9*2	4.6*2	9.4*2	9.9*2
牛の脂肪	0.5				
牛の肝臓	0.5	0.1	0.0	0.1*3	0.1
牛の腎臓	0.5	0.2	0.1	0.4	0.2
牛の食用部分*1	0.5	0.2	0.0	0.1	0.2
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	1.5	0.7	1.0	1.5
計		19.0	15.3	20.2	19.0
ADI 比 (%)		1.9	5.1	1.9	1.8

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

\*1: 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い、腎臓の値を参照した。

\*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

\*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

\*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年 9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17年 9月15日	第111回食品安全委員会(要請事項説明)
平成17年11月29日	残留基準告示
平成18年 7月18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18年 7月20日	第153回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年 7月16日	第96回動物用医薬品専門調査会
平成21年 1月16日	第105回動物用医薬品専門調査会
平成21年11月20日	第33回肥料・飼料等専門調査会
平成22年 3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22年 4月28日	第303回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成22年 5月27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 6月 4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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

ホスホマイシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.5
牛の脂肪	0.5
牛の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.5
牛の食用部分*	0.5
乳	0.05
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05

\*: 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。