

## ピルリマイシン (案)

## 1. 概要

(1) 品目名：ピルリマイシン (pirlimycin)

(ピルリマイシン塩酸塩水和物 (pirlimycin hydrochloride hydrate))

(2) 用途：泌乳期の牛乳房炎の治療

ピルリマイシンはリンコマイシン系抗生物質であり、一般的な乳房炎の病原菌である *Staphylococcus* 属 (*S. aureus*) 及び *Streptococcus* 属 (*S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して有効である。米国やEU諸国等において泌乳期の牛乳房炎の治療を目的として、乳房注入剤として使用されている。

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。

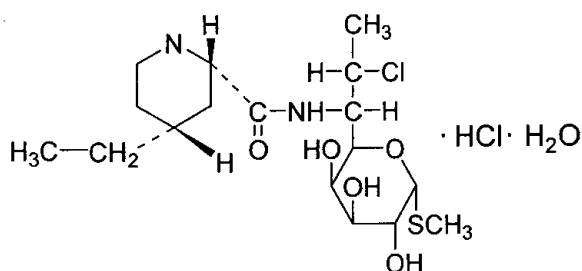
なお、我が国においては、ピルリマイシンは薬事法において使用が認められておらず、食用動物に使用されていない。

(3) 化学名：

和名：メチル 7-クロロ-6,7,8-トリデオキシ-6-[(2*S*,4*R*)-4-エチルピペリジン-2-カルボキサミド]-1-チオ-L-トレオ- $\alpha$ -D-ガラクト-オクトピラノシド-塩酸塩一水和物

英名：Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2*S*,4*R*)-4-ethylpiperidine-2-carboxamido]-1-thio-L-threo- $\alpha$ -D-galacto-octopyranoside monohydrochloride monohydrate

(4) 構造式及び物性

分子式： $C_{17}H_{31}ClN_2O_5 \cdot HCl \cdot H_2O$ 

分子量：465.43

常温における性状：白色の結晶性粉末

融点：210.5~212.5°C

溶解度：70 g/L (pH 4.5)、3 g/L (pH 13)

蒸気圧：nonvolatile

## (5) 適用方法及び用量

ピルリマイシンを主成分とする製剤は、米国、カナダ、EU諸国等27カ国で承認されている（平成16年11月現在）。適用方法及び用量については、米国、カナダ及びニュージーランドにおいて、乳牛の1分房当たりピルリマイシンとして50mgの用量を24時間間隔、2回の乳房内注入投与であり、休薬期間は米国では牛：9日、牛乳：36時間、カナダでは牛：28日、牛乳：48時間、ニュージーランドでは牛：10日、牛乳：60時間である。EUでは、乳牛の1分房当たりピルリマイシンとして50mgの用量を24時間間隔、8回の乳房内注入投与で、休薬期間は牛：23日、牛乳：5日である。

## 2. 残留試験結果

### (1) 分析の概要

① 分析対象の化合物：ピルリマイシン（肝臓についてはピルリマイシン及びその代謝物であるピルリマイシンスルホキシド）

### ② 分析法の概要

バイオアッセイ法及びHPLC/TSP/MS(HPLC/thermospray/mass spectrometry)法が、乳及び組織において用いられている。

肝臓の場合には、流通段階等で代謝物であるピルリマイシンスルホキシドがピルリマイシンへ変化することが想定されたため、以下の残留試験について、肝臓の分析に当たっては、ピルリマイシンスルホキシドをピルリマイシンに変化させるよう24時間放置する操作を追加した。

(参考) ピルリマイシンスルホキシドはピルリマイシンの主要な代謝物であり、微生物学的活性はピルリマイシンの約100分の1であったと報告されている。

### (2) 組織における残留

① 乳牛20頭に1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で2回投与した。最終投与後、2、7、14、21及び28日における各組織のピルリマイシン濃度をHPLC/TSP/MS法により測定した。休薬期間2、7及び14日における結果を以下に示す。

休薬期間 (日)	ピルリマイシン濃度(ppb)				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	乳房
2	1690±210	460±70	20±30	<LOQ	1040±350
7	610±190	60±10	<LOQ	<LOQ	150±120
14	210±120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

LOQ：定量限界(25 ppb)

② 乳牛20頭に1分房当たり50mgを4分房全てに24時間間隔で8回投与した。最終投与後、21、28、35及び42日における各組織のピルリマイシン濃度をHPLC/TSP/MS法により測定した。休薬期間21及び28日における結果を以下に示す。

休薬期間 (日)	ピルリマイシン濃度(ppb)				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	乳房
21	165±81	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
28	165±182	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

LOQ : 定量限界(25ppb)

- ③ 乳房炎を発症させた乳牛 32 頭に 1 分房当たり 50mg を 4 分房全てに 24 時間間隔で 2 回、5 回又は 8 回、あるいは 24 時間間隔で 2 回の連続投与を 1 セットとして 36 時間間隔で 3 セット (2×3、計 6 回) 投与し、一定の休薬期間における肝臓のピルリマイシン濃度を HPLC/TSP/MS 法により測定した。結果を以下に示す。

休薬期間 (日)	ピルリマイシン濃度 (ppb)			
	2 回投与	5 回投与	8 回投与	6 回投与
8	—	1000±230 (n=4)	—	1880 (n=1)
10	370 (n=1)	—	—	—
15	—	—	—	750 (n=1)
16	—	—	50 (n=1)	—
29	70±90 (n=7)	70±20 (n=4)	80±80 (n=7)	90±50 (n=6)

— : 試験せず

- ④ 国内において、泌乳牛 16 頭に 1 分房当たり 50mg を 4 分房全てに 24 時間間隔で 2 回投与する試験が、実施された。最終投与後、1、2、7 及び 14 日における各組織のピルリマイシン濃度をバイオアッセイ法により測定した。結果を以下に示す。

休薬期間 (日)	ピルリマイシン濃度(ppb)				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	小腸
1	2200	110	<50~70	<20~130	300
2	1800	460	<50	<20~80	180
7	780	<50~100	<50	<20	<20~30
14	280	<50	<50	<20	<20

### (3) 乳における残留

- ① 泌乳牛 20 頭に 1 分房当たり 50mg を 2 分房に 24 時間間隔で 2 回投与した。12 時間おきに搾乳して、ピルリマイシン濃度をバイオアッセイ法により測定した。結果を以下に示す。

搾乳時期 (時間)	ピルリマイシン濃度(ppb)
12	4720±3050
24	380±260
36	100±50
48	50±20

- ② 泌乳牛 20 頭に 1 分房当たりピルリマイシン 50mg を 4 分房全てに 24 時間間隔で 2 回投与し、12 時間おきに搾乳して、ピルリマイシン濃度をバイオアッセイ法及び

HPLC/TSP/MS 法により測定した。

また、別の試験において泌乳牛 20 頭に 1 分房当たりピルリマイシン 50mg を 4 分房全てに 24 時間間隔で 8 回投与し、12 時間おきに搾乳して、ピルリマイシン濃度をバイオアッセイ法により測定した。

さらに、乳房炎の症状を呈した乳牛に 1 分房当たりピルリマイシン 50mg を 4 分房全てに 24 時間間隔で 2 回 (8 頭) 又は 8 回 (8 頭) 投与し、12 時間おきに搾乳して、ピルリマイシンをバイオアッセイ法により測定した。

これらの結果を以下に示す。

搾乳時期 (時間)	ピルリマイシン濃度(ppb)			
	健康乳牛		乳房炎発症乳牛	
	2回投与	8回投与	2回投与	8回投与
	バイオアッセイ (HPLC/TSP/MS)	バイオアッセイ	バイオアッセイ	バイオアッセイ
12	13600±7180 (10400±4990)	18600±12200	6610±2340	6300±1710
24	770±860 (820±760)	1890±1800	420±90	650±340
36	220±230 (210±310)	450±330	200±30	260±80
48	100±60 (110±70)	160±40	100±20	120±30
60	50±20 (70±20)	120±50	80±20	90±30
72	30±20 (50±20)	80±30	60±20	70±30
84	30±10 (30±10) (注)	80±30	50±10	70±20
96	20±10 (20±10) (注)	50±20	40±10	40±20

注) 数値が検出限界(20ppb)以上、定量限界(50ppb)以下であったもの。

- ③ 国内において、泌乳牛 20 頭に 1 分房当たり 50mg を 4 分房全てに 24 時間間隔で 2 回投与する試験が実施された。最終投与後、12 時間から 120 時間まで 12 時間おきに搾乳して、ピルリマイシン濃度をバイオアッセイ法により測定した。休薬期間 48 時間までの結果を以下に示す。

休薬期間 (時間)	ピルリマイシン濃度(ppb)
12	8000±1900
24	630±190
36	130±30
48	80±20

(4) まとめ

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

部位	投与方法及び用量 (注1)	休薬期間 (注2)	ピルリマイシン濃度 (ppb)
筋肉	2回 (24時間間隔)	7日	定量限界(25ppb)未満
	8回 (24時間間隔)	21日	定量限界(25ppb)未満
脂肪	2回 (24時間間隔)	7日	定量限界(25ppb)未満
	8回 (24時間間隔)	21日	定量限界(25ppb)未満
肝臓	2回 (24時間間隔)	7日	610±190
	8回 (24時間間隔)	21日	165±81
腎臓	2回 (24時間間隔)	7日	60±10
	8回 (24時間間隔)	21日	定量限界(25ppb)未満
食用部分 ※	2回 (24時間間隔)	7日	150±120 (乳房) <20~30 (小腸)
	8回 (24時間間隔)	21日	定量限界(25ppb)未満 (乳房)
乳	2回 (24時間間隔)	36時間	220±230
	8回 (24時間間隔)	96時間	50±20

※ 食用に供される部分であって、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除いた部分

注1) 米国、カナダ、及びニュージーランドでは24時間間隔で2回、EUでは24時間間隔で8回。用量はいずれも1分房あたりピルリマイシンとして50mg。

注2) 米国では牛：9日及び牛乳：36時間、カナダでは牛：28日及び牛乳：48時間、ニュージーランドでは牛：10日及び牛乳：60時間、EUでは牛：23日、牛乳：5日

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16年12月3日付け厚生労働省発食安第1203002号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたピルリマイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価案が公表されている。

ピルリマイシンについては慢性毒性/発がん性試験が実施されていないが、ヒト臨床におけるリンコマイシン系抗生物質の使用歴及び遺伝毒性試験の結果から遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、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の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験において NOAEL 10mg/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するにあたっては、種差10、個体差10に加えて慢性毒性試験を欠くことについてさらに10の安全係数1000を考慮し、0.01 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられる。

上記の通り、毒性学的データからはADIは0.01mg/kg 体重/日と設定される。

一方、微生物学的影響については、ヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見を採用することが、現時点では最も適当であると判断された。本試験においては、個々

の用量と対照群間で統計学的有意差は得られておらず、明確な NOEL を決定することはできない。しかしながら、最低用量の 50mg/ヒトにおいては、最も影響が強く認められると考えられる投与翌日において、125mg で 3/5、250mg で 5/5、500mg で 3/5 で *Clostridium difficile* が検出されたのに対して、対照群でも認められた 1/5 の検出率にとどまっており、毒素は検出されなかった。血液生化学パラメータ等にも影響は認められなかったことから、この投与量における影響はごく限定的なものと考えられる。ヒト試験については、安全係数として個人差 10 のみが適用されるが、この試験の対象は限られた人数の健常男性であり限定的であること、明確な NOEL に基づいていないことを保守的に考慮して追加の安全係数 10 を適用するのが適当と判断された。体重補正として 60kg、安全係数として個人差 10、追加 10 の合計 100 を用いた場合、ADI は 0.0083mg/kg 体重/日と設定される。

毒性学的データから導かれる ADI と微生物学的データから導かれる ADI を比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなる。また、現時点における国際的慣行で ADI は数的に最も意味のある 1 桁で示すことを考慮し、ピルリマイシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.008mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

ピルリマイシン 0.008mg/kg 体重/日

#### 4. 諸外国における使用状況

ピルリマイシンは、米国、EU 等で泌乳期の乳牛に使用が承認されている。また、残留基準については、米国、カナダ、EU、ニュージーランド等において以下のとおり設定されている。

なお、平成 16 年 2 月に開催された第 62 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において、ピルリマイシンの評価が行われ、残留基準の国際基準が提案されており、コーデックス委員会残留動物用医薬品部会 (CCRVDF) において、残留基準の設定について、現在検討 (ステップ 5) が行われている。

諸外国等における残留基準設定状況

部位 (対象動物)	単位(ppm)					
	米国	カナダ	EU	ニュージーランド	JECFA の提案 CODEX (step5)	(参考) 暫定基準 (第 2 次案)
筋肉 (牛)	0.3	0.3	0.1	0.05	0.1	0.2
脂肪 (牛)			0.1	0.05	0.1	0.08
肝臓 (牛)	0.5	0.5	1	0.5	1	0.6
腎臓 (牛)			0.4	0.1	0.4	0.3
食用部分 (牛)						0.08
乳 (牛)	0.4	0.4 (注1)	0.1	0.1	0.1	0.3 (注2)

(注 1) 動物種は限定されていない。

(注2) 牛以外の陸棲哺乳類は、0.4ppm。

## 5. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：ピルリマイシン

(2) 残留基準値 (案)

残留基準値 (案) は以下のとおりである。

- ① 牛の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓については、JECFA の提案を踏まえ、残留実態も勘案し、それぞれ設定している。
- ② 牛の食用部分については、乳房は一般に食用とされないことから小腸の残留実態を勘案したが、残留値を見る限り残留実態は腎臓とほぼ同様かそれ以下と考えられることから0.4ppmとしている。
- ③ 乳については、JECFA において0.1ppm が提案されているが、この提案はチーズ等の乳製品製造用発酵菌への影響を考慮したものであり、その取扱いについては、CCRVDF において議論中であること、また、要請者の提案が0.3ppmであることを踏まえ、残留実態を勘案して0.3ppmとしている。

部位 (対象動物)	案 (ppm)
筋肉 (牛)	0.1
脂肪 (牛)	0.1
肝臓 (牛)	1
腎臓 (牛)	0.4
食用部分 (牛) ※	0.4
乳	0.3

※食用に供される部分であって、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除いた部分

(注) JECFA において提案されている乳の残留基準0.1ppmの根拠は、JECFA の報告によると、乳製品製造用発酵菌に影響しない乳中のピルリマイシン濃度が0.13ppm未満であったことに基づいている。

(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	10.6
小児 (1~6歳)	47.6

妊婦	12.9
----	------

(試算の詳細) 国民平均の摂取量の試算例

食品	基準値 (案) (A)	当該食品の摂食量 (g/人/日) (B)	ピルリマイシン推定 摂取量 ( $\mu\text{g}$ ) (A) × (B)
筋肉 (牛)	0.1	19.71	1.97
脂肪 (牛)	0.1		
肝臓 (牛)	1	0.12	0.12
腎臓 (牛)	0.4	0.40	0.16
食用部分 (牛)	0.4	0.42	0.17
乳	0.3	142.70	42.81
計			45.24
ADI比 (%)			10.6

- (4) 本薬については、平成16年8月に公表した食品中に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の暫定基準 (第2次案) に含まれているが、残留基準を設定するため、暫定基準 (案) から削除する。