

(別 添)

ツラスロマイシン(案)

今般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、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：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。細菌細胞のリボソーム 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、その結果静菌的作用を示すものであり、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 somnus*、*Actinobacillus pleuropneumoniae* 及び *Mycoplasma hyopneumoniae* 等に有効である。

(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

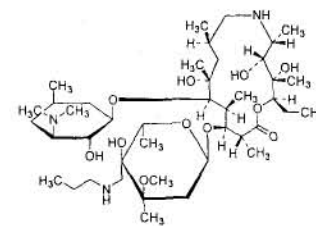
英名：(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- α -*L*-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

CP-547,272

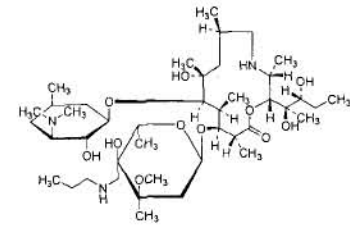
和名：(2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-11-[(2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル-3-*O*-メチル-4-*C*-[(プロピルアミノ)メチル]- α -*L*-*ribo*-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-[(1*R*,2*R*)-1,2-ジヒドロキシ-1-メチルブチル]-8-ヒドロキシ-3,6,8,10,12-ペンタメチル-9-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -*D*-*xylo*-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-13-オン

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		使用国	休業期間
牛	2.5mg(力価)/kg 体重を単回皮下投与	米国	18日
		E U	49日
		カナダ	44日
		オーストラリア	35日
豚	2.5mg(力価)/kg 体重を単回筋肉内投与	米国	5日
		E U	33日
		カナダ	8日
		オーストラリア	14日
		日本	28日

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、肺組織及び小腸において検証されている。

試料から 2 mol/L 塩酸で抽出し、60°C に加熱して加水分解して、脂肪の場合はジクロロメタンで洗浄する。逆相-陽イオン交換カラムで精製した後、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。加水分解物 (CP-60,300) の定量値から、換算係数 1.4 を用いて、ツラスロマイシンに換算する。

承認申請に当たり実施された試験

(2) 組織における残留

- ① 牛にツラスロマイシンの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 豚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、皮膚/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。

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 豚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2、5、10、15、20日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸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)	脂肪 (ppm)	肝臓 (ppm)	腎臓 (ppm)	小腸 (ppm)
2	1.14±0.08	0.54±0.11	2.21±0.15	8.64±0.14	0.81±0.06
5	0.70±0.06	0.37±0.10	2.39±0.36	3.78±1.22	0.67±0.12
10	0.27±0.05	0.24±0.06	1.95±0.35	3.27±1.48	0.55±0.11
15	0.16±0.02	0.15±0.01	1.15±0.29	2.10±0.35	0.36±0.13
20	0.09±0.03	0.07±0.03	0.91±0.25	1.31±0.42	0.27±0.14

数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

LOQは0.03ppmである。

(3) まとめ

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)	小腸 (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	—	—
	日本	28(*6)	0.09±0.03	0.07±0.03	0.91±0.25	1.31±0.42	—	0.27±0.14

数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。n.e.: 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

*6: 投与後日数20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、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、以下のとおり示されている。

最小毒性量: 15mg(力価)/kg 体重/日

(動物種) ラット

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 2世代繁殖毒性試験、催奇形性試験

安全係数: 1000

毒性的ADI: 0.015mg/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、スイス、オーストラリア及びカナダ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。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において、評価は行われていない。

諸外国・地域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	オーストラリア	カナダ
筋肉 (牛)			0.1	0.1	1.0
脂肪 (牛)		0.1		0.1	
肝臓 (牛)	7.7	3	3	3	2.0
腎臓 (牛)		3	3	1	4.0
食用部分 (牛) (*1)					
筋肉 (豚)				0.5	1.5
脂肪 (豚)		0.1	0.1	0.3	
肝臓 (豚)		3	3	2	4.0
腎臓 (豚)	21	3	3	3	5.0
食用部分 (豚)					

*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、CP-472,295 の加水分解から生じるフラグメントである CP-60,300 をマーカー残留物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ー残留物の分子量比) 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

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) 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	10.5
小児 (1~6歳)	21.6
妊婦	11.1
高齢者	10.3

(試算の詳細)

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*9 (65歳以上) TMDI
筋肉 (牛)	0.3	5.9*2	2.8*2	5.7*2	5.9*2
脂肪 (牛)	0.2				
肝臓 (牛)	5	0.6	0.3	0.6*4	0.6
腎臓 (牛)	3	1.2	0.5	2.5	1.2
食用部分 (牛) *1	3	1.3	0.2	0.8	1.3
筋肉 (豚)	2	71.7*2	45.9*2	80.2*2	71.7*2
脂肪 (豚)	0.3				
肝臓 (豚)	4	0.7	0.3	0.7*4	0.7
腎臓 (豚)	9	0.4	0*3	0.4*4	0.4
食用部分 (豚) *1	5	2.0	1.3	2.0*4	2.0
計		83.6	51.2	92.8	83.6
ADI 比 (%)		10.5	21.6	11.1	10.3

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、肺の値を参照した。

*2: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 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。

*5: 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。

(4) 本剤については、平成18年11月30日付け厚生労働省告示第645号により、食品一般の成分規格6に食品に残留する量の限度 (現行基準) が定められている。

今般の承認申請にあたり実施された残留試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

(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 残留基準告示
平成17年11月29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 1月18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 7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 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
平成18年 9月26日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成18年10月27日	薬事・食品衛生審議会会長から厚生労働大臣あてに答申
平成18年11月30日	残留基準の告示
平成21年11月20日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに製造販売の承認及び使用基準の 設定に係る意見の聴取
平成22年10月28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 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
平成22年12月17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22年12月24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

(答申案)

ツラスロマイシンについては、現行の食品規格(食品中の動物用医薬品の残留基準)を変更
しないことが適当である。

● 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
斎藤 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)