

チルジピロシン (案)

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、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：チルジピロシン[Tildipirosin]

(2) 用途：抗生物質

半合成マクロライド系抗生物質である。細菌のリボソーム50Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害することにより、細菌増殖抑制及び静菌作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品として承認されていない。

海外では、米国、EU等において、牛又は豚を対象とした細菌性肺炎の治療薬が動物用医薬品として承認されている。

ヒト用医薬品としては承認されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

PMT

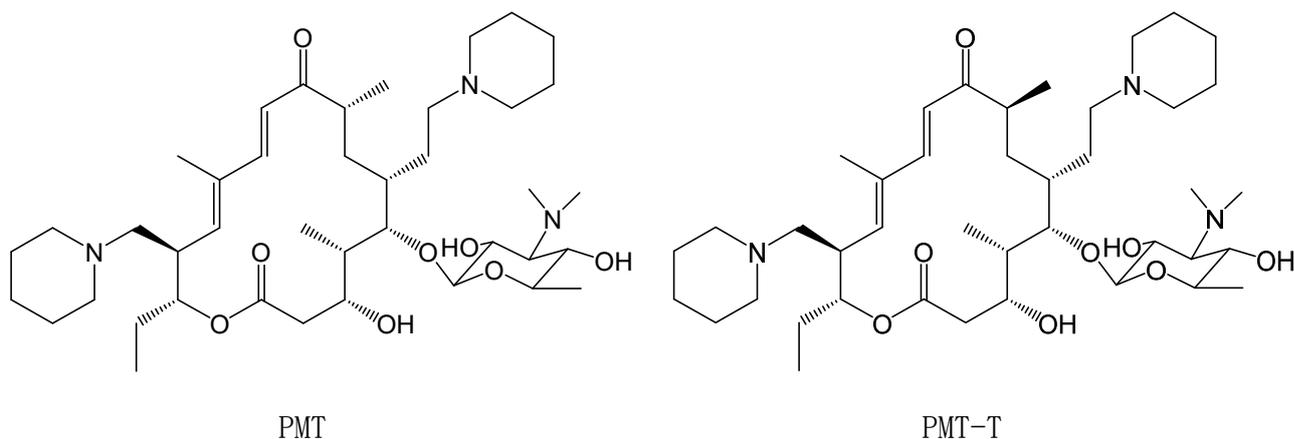
(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 15*R*, 16*R*)-6- {[(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-4-(Dimethylamino)-3, 5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-16-ethyl-4-hydroxy-5, 9, 13-trimethyl-7-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-15-(piperidin-1-ylmethyl)oxacyclohexadeca-11, 13-diene-2, 10-dione (IUPAC)

PMT-T

(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*S*, 11*E*, 13*E*, 15*R*, 16*R*)-6- {[(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-4-(Dimethylamino)-3, 5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-16-ethyl-4-hydroxy-5, 9, 13-trimethyl-7-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-15-(piperidin-1-ylmethyl)oxacyclohexadeca-11, 13-diene-2, 10-dione (IUPAC)

Tylonolide, 20-deoxo-23-deoxy-5-*O*-[3, 6-dideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-glucopyranosyl]-20, 23-di-1-piperidinyl- (CAS : No. 328898-40-4)

(4) 構造式及び物性



(PMT : PMT-T = 94 : 6)

分子式 $C_{41}H_{71}N_3O_8$

分子量 734.02

2. 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

動物用医薬品となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）に基づく使用基準の設定について意見聴取がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

動物用医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
チルジピロシンを 有効成分とする注射剤	豚	1日量として体重1 kg当たり4 mg（力価） 以下の量を筋肉内に注射する。	13日

3. 対象動物における分布、代謝

(1) 豚における分布、代謝

- ① 豚（ランドレース交雑種、体重15.0～25.0 kg、雌雄各2頭/時点）に¹⁴C標識チルジピロシンを頸部に単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）し、投与3、7、14、21及び28日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓における総放射性残留物（TRR, Total Radioactive Residue）濃度を液体シンチレーション計数法（LSC）で、チルジピロシン濃度を液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で測定した（表1）。各時点におけるTRRに対するチルジピロシンの比を算出した（表2）。

（承認申請資料，2016）

表1. 豚に¹⁴C標識チルジピロシンを単回筋肉内投与後の試料中のTRR濃度 (mg eq/kg) 及びチルジピロシン濃度 (mg/kg)

試料	分析対象	投与後日数		
		3	7	14
筋肉	TRR	0.946±0.143 (4)	0.493±0.036 (4)	0.177±0.016 (4)
	チルジピロシン	0.537±0.091 (4)	0.259±0.025 (4)	0.091±0.008 (4)
皮膚/脂肪	TRR	0.741±0.066 (4)	0.452±0.075 (4)	0.200±0.004 (4)
	チルジピロシン	0.559±0.080 (4)	0.337±0.050 (4)	0.161±0.030 (4)
肝臓	TRR	9.310±1.460 (4)	5.908±1.791 (4)	5.561±0.943 (4)
	チルジピロシン	3.849±0.372 (4)	2.889±0.797 (4)	1.990±0.292 (4)
腎臓	TRR	20.225±2.793 (4)	9.385±2.224 (4)	4.348±0.571 (4)
	チルジピロシン	12.424±1.477 (4)	5.420±1.304 (4)	2.464±0.322 (4)

試料	分析対象	投与後日数	
		21	28
筋肉	TRR	0.107±0.019 (4)	0.058±0.011 (4)
	チルジピロシン	<0.050 (2), 0.069, 0.075	<0.050 (4)
皮膚/脂肪	TRR	0.122±0.010 (4)	0.069±0.009 (4)
	チルジピロシン	0.082±0.007 (4)	<0.050 (4)
肝臓	TRR	4.420±0.903 (4)	2.794±0.748 (4)
	チルジピロシン	1.242±0.356 (4)	0.577±0.143 (4)
腎臓	TRR	3.453±0.563 (4)	2.027±0.437 (4)
	チルジピロシン	1.706±0.307 (4)	0.883±0.209 (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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界 (LC-MS/MS) : 0.050 mg/kg

表2. 豚に¹⁴C標識チルジピロシンを単回筋肉内投与後の試料中のTRRに対するチルジピロシンの比

試料	投与後日数				
	3	7	14	21	28
筋肉	0.567 (4)	0.526 (4)	0.513 (4)	-	-
皮膚/脂肪	0.752 (4)	0.750 (4)	0.802 (4)	0.679 (4)	-
肝臓	0.416 (4)	0.495 (4)	0.361 (4)	0.279 (4)	0.208 (4)
腎臓	0.616 (4)	0.577 (4)	0.567 (4)	0.493 (4)	0.436 (4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 算出せず

4. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

・チルジピロシン

② 分析法の概要

試料（脂肪を除く）から、アセトニトリルで抽出する。脂肪は、0.1%酢酸及びアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。HLBカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.050 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 豚（交雑種、3か月齢、体重42.2～54.0 kg、雌及び去勢雄各2頭/時点）にチルジピロシンを有効成分とする注射剤を頸部に単回筋肉内投与（4 mg（力価）/kg 体重）し、最終投与4、8、12、16、24及び32日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるチルジピロシン濃度をLC-MS/MSで測定した（表3）。（承認申請資料，2016）

表3. 豚にチルジピロシンを単回筋肉内投与後の試料中のチルジピロシン濃度（mg/kg）

試料	投与後日数		
	4	8	12
筋肉	0.564±0.070 (4)	0.327±0.075 (4)	0.201±0.083 (4)
脂肪	0.662±0.049 (4)	0.386±0.039 (4)	0.221±0.014 (4)
肝臓	3.912±0.638 (4)	3.153±0.871 (4)	2.345±0.308 (4)
腎臓	9.572±1.800 (4)	5.336±0.955 (4)	3.939±1.571 (4)
小腸	1.278±0.280 (4)	0.926±0.101 (4)	0.574±0.037 (4)

試料	投与後日数		
	16	24	32
筋肉	0.092±0.036 (4)	0.066±0.017 (4)	<0.050 (3), 0.107
脂肪	0.114±0.031 (4)	<0.050 (3), 0.054	<0.050 (4)
肝臓	1.360±0.289 (4)	0.611±0.217 (4)	0.304±0.116 (4)
腎臓	2.207±0.312 (4)	1.196±0.453 (4)	0.629±0.087 (4)
小腸	0.379±0.106 (4)	0.176±0.057 (4)	0.137±0.041 (4)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.050 mg/kg

上記の残留試験結果から、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸について、統計学的解析^{注)}により投与13日後における最大許容濃度の上限(95%信頼区間、99%ile値)を算出した(表4)。

表4. チルジピロシンの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
豚(投与13日後)	0.560	0.262	4.175	8.349	1.346

注)「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知)に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて残留最大許容濃度の上限を算出した。

② 豚(交雑種(LW系)、9週齢、体重41.2~49.7 kg、雌及び去勢雄各2頭/時点)にチルジピロシンを有効成分とする注射剤を頸部に単回筋肉内投与(4 mg(力価)/kg体重)し、最終投与4、8、12、16、24及び32日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるチルジピロシン濃度をLC-MS/MSで測定した(表5)。

(承認申請資料, 2016)

表5. 豚にチルジピロシンを単回筋肉内投与後の試料中のチルジピロシン濃度 (mg/kg)

試料	投与後日数		
	4	8	12
筋肉	0.385±0.088(4)	0.189±0.042(4)	<0.050, 0.061, 0.075, 0.127
脂肪	0.501±0.144(4)	0.236±0.017(4)	0.102±0.044(4)
肝臓	3.592±0.650(4)	3.406±2.889(4)	1.792±0.291(4)
腎臓	9.070±1.766(4)	4.741±1.038(4)	2.633±0.912(4)
小腸	0.901±0.131(4)	0.478±0.115(4)	0.311±0.035(4)

試料	投与後日数		
	16	24	32
筋肉	<0.050(2), 0.052, 0.079	<0.050(4)	<0.050(4)
脂肪	0.100±0.048(4)	<0.050, 0.055, 0.058, 0.061	<0.050(3), 0.090
肝臓	1.313±0.253(4)	1.019±0.514(4)	0.474±0.062(4)
腎臓	2.146±0.528(4)	1.117±0.373(4)	0.736±0.262(4)
小腸	0.233±0.018(4)	0.124±0.031(4)	<0.050, 0.090(2), 0.155

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界: 0.050 mg/kg

上記の残留試験結果から、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸について、統計学的解析により投与13日後における最大許容濃度の上限（95%信頼区間、99%ile値）を算出した（表6）。

表6. チルジピロシンの最大許容濃度の上限（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
豚（投与13日後）	0.325	0.534	4.346	9.143	0.618

5. ADIの評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたチルジピロシ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

最小毒性量：6 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） カプセル経口

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 13週間

安全係数：200（最小毒性量を用いたことによる追加係数2を使用）

ADI：0.03 mg/kg 体重/day

薬物動態試験並びに急性毒性試験及び亜急性毒性試験の結果から、ラットと比較しイヌの方が毒性影響について感受性が高いと考えられた。

イヌを用いた13週間亜急性毒性試験におけるLOAELは6 mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた55週間慢性毒性試験におけるNOAELは10 mg/kg 体重/日であった。

本物質の毒性学的ADIの設定根拠となる無毒性量等については、ラットを用いた亜急性毒性試験でみられた神経毒性を示唆する所見についても考慮した上で、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験におけるLOAELである6 mg/kg 体重/日を採用することとした。安全係数については、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験のLOAELを判断した所見が器質的な変化を伴わない散発的なものであること、投与期間を延長しても作用が増強されないこと及びイヌを用いた55週間慢性毒性試験においてより高い10 mg/kg 体重/日でNOAELが得られていることを考慮し、追加の安全係数を2とし、安全係数200を適用した。以上から、PMT^{注)}の毒性学的ADIは、0.03 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断した。

注) ここでは、PMT及びPMT-Tの混合物を指す。

(2) 微生物学的ADIについて

VICHの算出式により、微生物学的ADIを0.28601 mg/kg 体重/dayと算出した。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.0052^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 500^{*2} \text{ (mL/day)}}{(0.425^{*3} \times 0.713^{*4} \times 0.5^{*5}) \times 60^{*6} \text{ (kg)}} = 0.28601$$

*1：試験菌種（10菌種）を対象としたMIC_{calc} (mg/mL) : 5.2 µg/mL = 0.0052 mg/mL

薬剤が活性を示す菌のうち、最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值 (mg/mL)

*2：結腸内容物容積 (mL/day)

*3：腸内容からの利用可能な画分 (%) : 42.5%

*4：遊離残留物の比率

*5：活性残存率

*6：ヒト体重 (kg)

(3) ADIの設定について

毒性学的ADIが微生物学的ADIより小さくなることから、チルジピロシンのADIとして、0.03 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

6. 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、米国において牛に、カナダにおいて牛に、EUにおいて牛、豚等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

チルジピロシンとする。

主要な残留物はチルジピロシンであることから、残留の規制対象をチルジピロシンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価対象

チルジピロシン及びチルジピロシン由来の代謝物の全てを含む総残留物とする。

(4) 暴露評価

① 長期暴露評価

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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	3.5
幼小児 (1～6歳)	9.8
妊婦	2.9
高齢者 (65歳以上)	2.5

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試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

暴露評価は、食品中に残留するチルジピロシン由来の残留物の全てがチルジピロシンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるチルジピロシンの割合（総残留比）は表7のとおりと仮定した。

表7. 食用組織中の総残留に占めるチルジピロシンの割合（総残留比）（%）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
豚	54	77	42	59

- (5) 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 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
豚の筋肉	0.6		申			0.560(投与13日後)(統計学的解析)
豚の脂肪	0.6		申			0.534(投与13日後)(統計学的解析)
豚の肝臓	5		申			4.346(投与13日後)(統計学的解析)
豚の腎臓	10		申			9.143(投与13日後)(統計学的解析)
豚の食用部分	10		申			(豚の腎臓参照)

「承認有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の設定について意見聴取がなされたものであることを示している。

チルジピロシンの推定摂取量 (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 ^{注1)} (ppm)	国民全体 (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	0.6	1.1	47.1 ^{注2)}	37.4 ^{注2)}	48.4 ^{注2)}	34.3 ^{注2)}
豚の脂肪	0.6	0.8				
豚の肝臓	5	11.8	1.2	5.9	0.0	1.2
豚の腎臓	10	17.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	10	17.1	10.2	5.1	1.7	6.8
計			58.5	48.4	50.1	42.3
ADI 比 (%)			3.5	9.8	2.9	2.5

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

TMDI試算式: 基準値案×各食品の平均摂取量

注1) 基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

注2) 各部位の総残留濃度のうち最も高い値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成30年11月20日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
- 平成30年11月21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
- 令和元年11月19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
- 令和2年3月24日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 令和2年4月3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 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
- 井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
- 大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
- 折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
- 魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科環境リスク評価学准教授
- 佐々木 一昭 国立大学法人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
- 佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
- 瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
- 永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
- 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 元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 吉成 浩一 静岡県公立大学法人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）

チルジピロシン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.6
豚の脂肪	0.6
豚の肝臓	5
豚の腎臓	10
豚の食用部分 ^{注)}	10

注) 「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。