

ERYTHROMYCIN

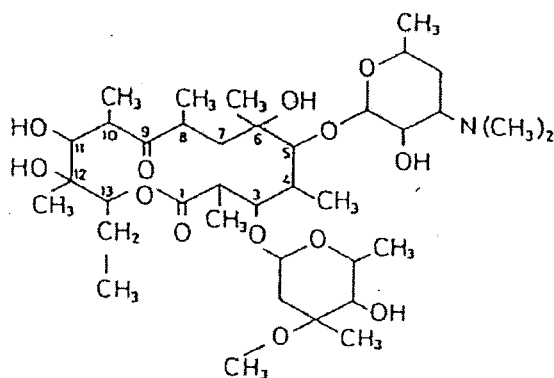
First draft prepared by
Adriana Fernández Suárez
 Buenos Aires, Argentina
 and
Richard Ellis
 Myrtle Beach, South Carolina, United States

IDENTITY

Chemical names	International Union Pure and Applied Chemistry (IUPAC) name: 6-(4-dimethylamino-3-hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4-(5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-1-oxacyclotetradecane-2,10-dione)
C.A.S. number	114-07-8
Synonyms and abbreviations	Mixture of macrolide antibiotics, the main component (erythromycin A) being (3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[3,4,6-trideoxy-3dimethylamino- β -D-xylo-hexopyranosyl)-oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione
Structural formula	See next page.
Molecular formula	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃
Molecular weight	Erythromycin A: Mz = 734; Erythromycin B: Mz = 718; Erythromycin C: Mz = 720

OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES

Appearance	White or slightly yellow powder or colorless or slightly yellow crystals
Degree of purity	Erythromycin B \leq 5.0% Erythromycin C \leq 5.0% Any impurity \leq 3.0% Sum of impurities \leq 7.0%
Qualitative composition of impurities	N-demethyl-erythromycin A, anhydroerythromycin A, erythromycin A enol ether, pseudoerythromycin A enol ether, erythromycin E, erythromycin F.
Description of physical properties	Slightly hygroscopic, slightly soluble in water but less soluble at higher temperatures, freely soluble in alcohol, soluble in methanol, sensitive to light.



Three erythromycins are produced during fermentation. Erythromycin A and B contain the same sugar moieties, desoxamine and cladinose (3-O-methylmycarose). They differ in position 12 of the aglycone, erytronolide, A having a hydroxyl group. Erythromycin C contains desoxamine and the same aglycone present in A, but differs by the presence of mycarose instead of cladinose (Merck Index). The principal product is erythromycin A with small proportions of B and C.

INTRODUCTION

Erythromycin was first reviewed by the Committee in 1968. No ADI was established but acceptable levels of residues were defined in milk (0-0.04 mg/ml), meat and eggs (0-0.3 mg/kg) (FAO/WHO, 1969).

Pharmacokinetic and metabolic studies in experimental animals, target animals and humans were evaluated, including original studies in calves and chicken and three new non radiolabelled residue depletion studies in chickens, two in laying hens and one in turkeys and the description and validation of the analytical methods used.

Conditions of use

General

Erythromycin, a macrolide antibiotic is effective *in vitro* against *Mycoplasma*, Gram positive *Cocci*, *Neisseria*, some strains of *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Pasteurella mutocida*, *Brucella*, and *Treponemes*. *Proteus*, *Pseudomonas* and *E.Coli* are relatively resistant to the drug. In veterinary medicine, this compound is used for the treatment of clinical and subclinical mastitis in lactating cows, for the treatment of infectious diseases due to erythromycin sensitive bacteria (cattle, sheep, swine, poultry) and for the treatment of chronic diseases due to mycoplasma in poultry (EMEA, 2000). In Europe, for broiler chickens and laying hens, the most often recommended dose (as erythromycin base) is 20 mg/kg/day. Uses and dose ranges are presented in Table 1.

Table 1: Formulation and dose ranges of erythromycin

Formulation	Country	Dosage
Erythromycin thiocyanate Oral powder 5 g per 100 g	Belgium France Germany	20 mg / kg / day for 5 days
	Netherlands	20 mg / kg / day for 5 to 7 days
	International zone*	5 g of erythromycin in 100 liter of drinking water for 3 to 5 days
Erythromycin thiocyanate Oral powder 5.1 g per 100 g	Greece	Curative treatment: 2-4 g of product / liter of drinking water Preventive treatment: 1-2 g of product / liter of drinking water
Erythromycin thiocyanate Oral powder 10 g per 100 g	France	20 mg / kg / day for 3 days
	Algeria	10 g of erythromycin / 100 liter of drinking water for 3 to 6 days
Erythromycin thiocyanate Oral powder 16.5 g per 100 g	Ireland and United Kingdom	25.5 mg / kg / day for 1 to 5 days
Erythromycin thiocyanate Oral powder 20 g per 100 g	France	20 mg / kg / day for 3 days
	Greece	50 mg / kg / day for 3 days
	Spain	130 mg erythromycin / liter of drinking water or 0.65 g erythromycin / liter of water For CRD: treatment for 5 days. For infectious coriza and sinusitis: treatment for 7 days
	International zone*	20 g of erythromycin in 200 liter (prevention) or 100 liter (treatment) of drinking water for 3 to 5 days
	International zone*	5 g of erythromycin per liter of drinking water for 1 to 5 days
Erythromycin Phosphate Oral powder 29.6 g per 100 g	Ireland and United Kingdom	25.5 mg / kg / day for 1 to 5 days

* Countries other than the European Union and United States

PHARMACOKINETIC AND METABOLIC STUDIES

Absorption

Erythromycin base is destroyed by gastric acid, except if administered with a protective enteric coating. Acidic media degrades erythromycin rapidly to form derivatives with little antimicrobial activity. Erythromycin stearate is more stable, however *in vitro* studies have demonstrated that erythromycin stearate dissolves in gastric acid, retains only 2% antibiotic activity and is rapidly destroyed (DiSanto and Chodos, 1981; Periti et al., 1989; Martindale, 1989). The major site of absorption in rat, dogs and humans is the small intestine. Erythromycin is only slightly absorbed from the stomach. In man, absorption occurs mainly in the duodenum (Anderson et al., 1959; Huber, 1977).

Humans

In humans, erythromycin is rather slowly absorbed after oral administration. Peak serum concentrations occur 1 to 6.3 hours after dosing and vary from 0.1 to 4.8 µg/ml, depending on the formulation, and the coating of erythromycin administered. The oral absorption is less than 50% and

erythromycin is degraded by gastric acid. It is absorbed in the small intestine as erythromycin base (DiSanto and Chodos, 1981; Griffith and Black, 1970; Burrows, 1980).

The oral bioavailability of unprotected erythromycin base and salts is less than 50 % of the dose. Food reduces the absorption of erythromycin (Griffith and Black, 1970; Burrows, 1980). Wilson and Van Boxtel (1978) observed that erythromycin propionate and stearate were better absorbed before rather than after breakfast.

Laboratory animals

In laboratory animals, erythromycin is rather slowly absorbed after oral administration in laboratory animals (except rats). Oral administration of propionyl erythromycin (25 mg/kg) in rats did not produce high peak serum concentrations ($<0.1 \mu\text{m/ml}$). However, the maximum serum concentration was reached rapidly (1 hour after administration). At the end of six hours following oral administration, only a trace of antibiotic activity was found in rat serum (Anderson et al., 1959).

Calves

In calves, 2 hours after a single intramuscular treatment of 5 mg erythromycin/kg b.w., the mean highest concentration in plasma ($0.652 \mu\text{g/ml}$) was reached. Twelve hours after treatment, the concentration of erythromycin in serum was about $0.22 \mu\text{g/ml}$. After repeated intramuscular treatments of 5 mg erythromycin/kg bw/day for 5 days, no accumulation phenomenon was observed (Report PK 5251/E-00).

Chickens

In chickens, 30 minutes after the beginning of a repeated administration of erythromycin via drinking water at a dose of 25,000 IU/kg b.w./day for 3 days (approximately 27 mg/kg b.w.), the average serum levels ranged from 0.11 to $0.22 \mu\text{g/ml}$. After the last administration, serum levels declined to approximately $0.04 \mu\text{g/ml}$ (Report PK 8400/E-00).

Distribution

Plasma protein binding

In humans, erythromycin is highly bound to plasma proteins. The extent of protein binding is $>74\%$ *in vitro* and $>90\%$ *in vivo* (Wilson and Van Boxtel, 1978). Erythromycin undergoes a relatively low extent of binding to bovine serum proteins (37-43%) (Baggot and Gingerich, 1976).

Milk protein binding

Studies show that antibiotics are bound only to a minor extent to milk proteins. However, the unbound fraction of erythromycin may be decreased because it may be bound to milk casein. Erythromycin is $<25\%$ bound to dry udder secretion and to dry udder tissue homogenates (Ziv, 1980).

Serum levels

According to Wilson and Van Boxtel (1978), dose levels of 250 mg of erythromycin base or erythromycin stearate in adults produce similar peak serum concentrations ($0.4 \mu\text{g/ml}$) within 2-4 hours after oral administration. In cattle, after intramuscular administration of erythromycin in cattle, peak serum concentrations are maintained for several hours and then decline slowly. The 12-hour levels are about 25% of peak concentration (Burrows, 1980).

The elimination half-life ($T_{1/2}$) of erythromycin following intravenous injection of a single dose in different species is shown in Table 2.

Table 2: Elimination half-life of erythromycin following intravenous injection

Species	Dose	$T_{1/2}$	References
Cow	12.5 mg/kg	3.16 ± 0.44 hours	Baggot and Gingerich, 1976
Dog	-	1 hour	Burrows, 1980
Man	100 mg	1.02 ± 0.17 hours	Wilson and Van Boxtel, 1978

Tissue distribution

Animal studies indicate that erythromycin is well distributed in the body and tissue levels (e.g. liver, spleen, kidneys, and lungs) are generally higher than serum levels and persist longer (Wilson and Van Boxtel, 1978).

Humans

In humans, erythromycin is distributed to various tissues and fluids. About 10% of erythromycin is estimated to cross the placenta and fetal blood levels are no higher than 10% (usually closer to 2%) of those present in normal circulation. An estimated 0.1% of a daily dose appears in breast milk in pregnant women (Wilson and Van Boxtel, 1978).

Rats

In rats given 100 mg erythromycin base per kg bw orally, erythromycin is concentrated in the liver, sub maxillary glands, spleen, adrenals, lungs and kidneys two hours after administration. Large amounts are also found in the thymus, skin, muscle, reproductive organs and heart (Lee et al., 1953).

Twenty hours after an intravenous treatment of 10 mg erythromycin (N-methyl-¹⁴C-erythromycin, 8 μ Ci) to rats, about 37-43% of the administered dose is recovered in the intestinal tract plus feces, 27.2 - 36.1% in the urine, and 21-29% in the expired air. It is rapidly metabolized in the liver, mainly through a demethylation process, and excreted in the bile as des-N-methyl-erythromycin, the major metabolite, present only in the bile and in the intestinal contents of rats. The isotopic methyl group is eliminated in the expired air as CO₂ (Lee et al., 1953)

Cattle

After intravenous administration, erythromycin is widely distributed in cows. The apparent volume of distribution (V_d) is 0.8 liter/kg. Tissue concentrations are higher than serum concentrations and erythromycin concentrations in milk of lactating cows (the dose fraction recovered in milk is 3.8%. At 6 hours, the percent of the dose of erythromycin in the central and tissue compartments were 6 and 19%, respectively, with 75% of the dose eliminated (Wilson and Van Boxtel, 1978; Ziv, 1980a). Compared to adult cows, a larger apparent volume of distribution and a higher body clearance rate were determined in calves (Burrows, 1980).

In lactating cows, erythromycin was well distributed in the body and mean erythromycin concentrations in renal cortex, muscle and liver varied from 0.09 to 0.14 μ g/g tissue, 16 hours after a single intramammary application of 1200 mg erythromycin base. The highest concentration was observed in the liver (Nouws and Ziv, 1979).

Five hours after intramuscular administration of erythromycin anhydrate (8.3 mg/kg bw) in cows, renal, muscle and liver concentrations were 0.11 to 0.92 μ g/g, with the highest values in the liver. At a

dose of 9 mg/kg, concentrations were less than 0.03 to 0.06 µg/g; 67 hours after intramuscular injection of erythromycin base, the renal cortex concentration was 0.1 µg/g following a dose of 17.5 mg/kg (Nouws and Ziv, 1979).

Metabolism

The metabolism of erythromycin has been studied in different animal species and in humans. (Lee et al, 1956a; Lee et al, 1956b; Wilson and Van Boxtel, 1978; Pineau et al., 1990; Tsubaki and Ichikawa, 1985). These studies show that erythromycin is rapidly metabolized in the liver, mainly through an N-demethylation process in both rats and dogs and in the liver microsomal system of rabbits. Collectively, these studies strongly suggest that the metabolism of erythromycin by N-demethylation occurs in all species tested. Des-N-methyl-erythromycin is the major metabolite and the only microbiologically active metabolite of erythromycin. However, the antimicrobial activity is presumably low and the only form of erythromycin known to be active *in vivo* is the free base. It is excreted in the bile and eliminated through the faeces. Only erythromycin was found in the liver and the absence of des-N-methyl-erythromycin indicates that it is excreted in the bile immediately after erythromycin demethylation. It is absorbed from the intestinal tract but the very minute amount of des-N-methyl-erythromycin available in the body may explain its absence from urine.

The hepatic cytochrome P-450 isozymes that catalyse erythromycin demethylation in rat are highly similar to the form of liver cytochrome P-450 present in rabbit, hamster, gerbil and mouse and this may also extend to humans since human liver contains a protein equivalent to the rat cytochrome P-450. Similarly, a high degree of similarity was found between the ovine cytochrome P-450 involved in N-demethylation of erythromycin and the form isolated in rabbits. This suggests that an equivalent form of these liver cytochrome P-450 isozymes, with similar catalytic activities, is present in the species tested. In cattle a form of cytochrome P-450 isozyme exhibiting a high catalytic activity for N-demethylation was found; this activity was not measured for erythromycin but for other substrates having a N-methyl group structure.

Excretion

Renal excretion

In humans, the portion of an erythromycin dose excreted in the urine varies from 0.02 to 20% and the elimination half-life may be prolonged in renal disease. However, except complete renal failure, renal impairment has only a minor impact on the pharmacokinetics of erythromycin (Wilson and Van Boxtel, 1978).

Urinary excretion of erythromycin accounts for approximately 10% of an administered oral or IM dose (Burrows, 1980). Twenty hours after administration of isotopic erythromycin in rats, 27 to 36% of the radioactivity was recovered in the urine (Lee et al., 1956a).

Faecal Excretion

In humans, 15% of an administered dose was excreted in the bile (Griffith and Black, 1970).

In rats, erythromycin and its metabolites are excreted mainly by way of bile, but in part, also by direct passage through the intestinal wall (Baggot and Gingerich, 1976). Two hours following intravenous injection of isotopic erythromycin, 15.1% of the dose was excreted in the bile (Lee et al, 1956b). Twenty hours following intravenous injection of isotopic erythromycin, 37-43% of the radioactivity is recovered in the intestinal tract plus faeces (Lee et al. 1956a). An enterohepatic recirculation may also contribute to the high concentrations of erythromycin in faecal samples (Kroboth et al., 1982).

Pharmacokinetic studies in calves and poultry

Calves

A 1988 study (Report PK 5251/E-00) was performed in calves to determine:

- The pharmacokinetics and bioavailability of erythrocin (erythromycin thiocyanate) injectable following single and multiple IM administrations
- Pulmonary levels after a single IM administration of erythromycin
- Residues of erythromycin in tissues after multiple IM administration of injectable erythrocin

Erythromycin concentrations were assayed by a microbiological method on agar medium using *Micrococcus Luteus* as the sensitive organism (LOD: 0.02 IU/ml in serum; 0.16IU/g in all tissues).

Erythromycin was administered as a single intravenous injection to five calves at a dose of 5 mg erythromycin activity/kg. The study demonstrated a large apparent volume of distribution (V_d area, or $V_{d\beta}$ 1.95 l/kg), a short mean residence time (MRT 2.36 h) and an efficient ability of the organism to remove the drug (Cl 0.77 l/kg/h). As a second experiment in the same assay, a single intramuscular injection of a dose of 5 mg erythromycin activity/kg was administered to seven calves. Good bioavailability was observed (F 95%). Compared to the intravenous route, the elimination half-life and volume of distribution was apparently increased. This could be related to a slow-rate of absorption from the injection site.

In another study, three calves received five consecutive intramuscular injections in the neck or gluteal muscle at a dose of 5 mg/kg at 24-h intervals. No accumulation was observed. The peak concentrations observed after each injection were similar to the C_{max} values obtained after a single injection.

In a third study, ten calves received a single intramuscular injection in the neck or into the gluteal muscle alternatively at a dose of 5 mg/kg erythromycin during five days. Drug levels in lungs were always higher than in serum. These data are consistent with the well-known higher tissue than serum concentrations of erythromycin.

In the fourth study, ten calves received a single intramuscular injection in the neck or into the gluteal muscle alternatively at a dose of 5 mg/kg erythromycin during five days. Liver, kidney, muscle non-injection sites, the last three injection sites and fat tissues were collected at different withdrawal times after the last injection. Five days after the last injection, the tissues were free of antibiotic residues except some injection sites. Seven days after the end of the treatment, all tissues, including injection sites were negative. One calf slaughtered ten days after the last injection confirmed these results.

Poultry

A study (Report PK 8400/E-00) was performed in poultry to determine:

- Pulmonary and blood levels of erythromycin after a drinking water medication for three consecutive days
- Residues of erythromycin in chicken tissues after administration by oral route in drinking water for three consecutive days
- Residues of erythromycin in whole hen eggs after a drinking water medication for seven consecutive days

In the first study, 168 adult broilers were given erythromycin thiocyanate in their drinking water for 3 consecutive days. The treated water was changed every day but the water consumption during treatment was not measured. Assuming that the water consumption was similar during the treatment period and before treatment, where water consumption was 235ml/chicken on average, the dose could be estimated to be 25 mg/kg/day. Blood and lung samples (2-10 birds/sampling time) were collected before the first administration and at:

- 30 min, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 9h and 24h on day 1 and 2 of medication

- 30 min, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 9h and 24h on day 3 of medication
- 3h, 4h, 6h, 8h, 9h and 12h after the end of medication

The microbiological method using *Micrococcus Luteus* as the sensitive organism was used to determine blood and lung levels (LOD: 0.02 IU/ml of serum; 0.2 IU/g tissue). Similar but low serum values were noted during the whole treatment period (0.03-0.2 IU/ml, on average), although large variations were observed between broilers, possibly due to differences in individual water consumption. Higher pulmonary (0.5-1 IU/g) than serum levels were observed during the three days treatment, with maximum levels occurring 4 - 12 hours after each changing of medicated water and an elimination time of eight hours. In samples collected 12 hours after the end of the medication, pulmonary levels were below the limit of detection.

In the second study, 15 adult broilers received one dose of erythromycin thiocyanate estimated to be 25 mg/kg/day by the oral route in their drinking water for 3 consecutive days with the treated water changed every 24 hours. At 3, 5, 7 and 10 days after the end of the treatment, the chickens were slaughtered and liver, muscle, fat and skin tissues were collected. The microbiological method noted above was used (LOD: 0.2 IU/g tissue). In all cases the amounts of erythromycin in chicken tissues were below the detection limits 3 days after the end of the treatment.

In the third study, 40 laying hens received the same treatment as the broilers in the previous experiment for seven consecutive days. Five eggs were collected at 3, 5 and 7 days during treatment. Erythromycin was determined in the whole egg with the microbiological method (LOD: 0.06 µg/ml whole egg). Concentration levels of the drug were below the detection limits six days after the end of the treatment.

RESIDUE DEPLETION STUDIES IN TARGET ANIMALS AND IN HENS' EGGS

No radiolabelled study was performed. The following new original residue depletion studies with unlabelled erythromycin were performed in poultry:

Table 3: Residues depletion studies with erythromycin in target animals and eggs

Species	Dose	Study number
Chicken	20 mg / kg / day for 3 days	MPK/5814/9812 MPK/Erythromycin/9957
	20 mg / kg / day for 8 days	MPK/5814/0301
	50 mg / kg / day for 3 days	MPK/210H1/0148
Laying hens	20 mg / kg / day for 3 days	MPK/5814/9908 MPK/Erythromycin/9961
	20 mg / kg / day for 7 days	MPK/5814/0417
Turkey	20 mg / kg / day for 3 days	MPK/5814/0225

The maximum recommended therapeutic dose is 20/mg/kg/day. The route of administration, the dose and the species are those intended for therapeutic use. These studies were performed in accordance with GLP and the European Community guidelines 87/18/EEC and 88/320/EEC, including all supplements published up to the day of the corresponding study start.

Residue Depletion Studies in Chicken

- Chickens treated for three consecutive days at the maximum recommended dose (MPK/5814/9812 and MPK/Erythromycin/9957)

A residue study was performed in order to assess the depletion of erythromycin and its metabolites (N-desmethyl erythromycin A) in edible tissues of broiler chickens after repeated administration. The test product was erythromycin thiocyanate 20% oral powder. Thirty six chickens (18 males and 18 females plus 6 extra birds to replace any that might become ill and not meeting the inclusion criteria were selected for the 7 day acclimatization period) were treated by oral administration of 20 mg/kg/day of erythromycin for 3 consecutive days. All birds belonged to the same strain, TR 551, and were healthy when they received the treatment. For the entire duration of the study, the experimental broiler chickens were in premises at temperature and hygrometry ranging from 16 - 20 °C and 46 - 76%, respectively. Animals were kept in individual cages and all animals were exposed to an alternating cycle of illumination (12 hours of light followed by 12 hours of darkness). Animals received an individual daily ration of maize, soya, sunflower and wheat supplemented with vegetables and had free access to water. They weighed 0.9±0.1 kg at the beginning of the treatment. Six animals per sampling time were slaughtered at 1 day, 2 days, 3 days, 4 days and 5 days after the end of treatment. Individual edible tissues collected from animals were: 100g of pectoral muscle, 100g of liver, 100g sample of kidneys and 100g of fat and skin in natural proportions.

A specific HPLC method coupled to a mass spectrometer detection system (LC/MS/MS) was used to determine erythromycin A, B and C and N-desmethyl-erythromycin-A in chicken tissues. Antimicrobial activity was measured by a microbiological plate assay. Erythromycin B and C were not detected in all samples, therefore only erythromycin A and N-desmethyl-erythromycin-A were reported. Mean concentrations of erythromycin A measured by both methods were below the LOD or the LOQ for all tissues at 1, 2, 3, 4 and 5 days after the end of the treatment (LOQ: 100 µg/g for all edible tissues and for both methods; LODs for the LC/MS/MS method were: 25 µg/kg for kidney, 30 µg/kg for liver, 3 µg/kg for muscle and 5 µg/kg for skin + fat; the LOD for the microbiological method was 50 µg /kg for all tissues). Mean concentrations of N-desmethyl-erythromycin A are presented in the following table.

Table 4: Mean concentrations of N- desmethyl-erythromycin A in edible tissues of broiler chickens receiving 20mg/kg/day for 3 days

Slaughter time after the end of treatment	Muscle (µg/kg)		Fat/skin (µg/kg)		Liver (µg/kg)		Kidney (µg/kg)	
	HPLC	Micro	HPLC	Micro	HPLC	Micro	HPLC	Micro
1 day	< LOD	< LOD	< LOQ	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
2 days	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	282*	< LOD	< LOD	< LOD
3 days	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	163*	< LOD	< LOD	< LOD

Note: * one value

Results also show that only small concentrations of N-desmethyl-erythromycin A were measured by HPLC in liver up to 3 days in only two individual samples after the end of the treatment. For days 4 and 5, concentrations of the metabolite were under the LOD. Because the depletion rate of the residue was very rapid in all edible tissues, it was not possible to provide any correlation between both methods in broiler chickens.

Following the selection of Erythromycin A as the residue marker in edible tissues of broiler chickens, the following additional residue depletion studies were performed in the broiler chickens with different doses.

- Chickens treated for eight consecutive days at the maximum recommended dose (MPK/5814/0301)

Thirty six broiler chickens (18 males and 18 females plus 6 extra birds to replace any that might become ill and not meet the inclusion criteria) were selected for the acclimatization period (10 days) before the beginning of the treatment. The animals had an approximate age of 8 weeks at start of treatment and a mean weight of 1794g (1423-2154g). They were fed *ad libitum* with a pelleted concentrate ration and had free access to water. Chickens were treated by oral administration of 20% erythromycin A thiocyanate via drinking water at 20 mg/kg/day of erythromycin for 8 consecutive days. Six animals per sampling time were slaughtered at 12 hours, 1, 2, 3 and 4 days after the last administration. Individual edible tissues were collected from animals as follows: 400g sample of breast/leg muscle, entire liver, both kidneys and 200g sample of fat and skin in natural proportions.

The concentrations of residues in edible tissue were analyzed with the same LC/MS/MS validated method as the above reported study. Mean concentrations of erythromycin A were below the LOD or the LOQ for all tissues at 12 hours, 1, 2, 3, and 4 after the end of the treatment. The study demonstrated that, whatever the duration of administration, the 20 mg/kg b.w. dose of erythromycin, leads to concentrations of residues in edible tissues below the limit of quantification.

- Chickens treated for five consecutive days at two and one-half times the maximum recommended dose (MPK/210H1/0148)

A total of 36 broiler chickens (18 males and 18 females plus 6 extra birds to replace any might become ill and not meet the inclusion criteria) were selected for the acclimatization period (10 days) before the beginning of the treatment. The study was performed with a dose of 50 mg/kg body weight. The test product was a powder containing 5.5% erythromycin thiocyanate. The animals had an approximate age of 6 weeks at start of treatment and a weighed 800-1000g. They were fed *ad libitum* with a commercial feed and had free access to water. Chickens were treated by oral administration via drinking water for five consecutive days. Six animals per sampling time were slaughtered at 6h, 10h, 24h, 2, 5 and 7 days after the end of treatment. Individual edible tissues collected from animals were: 200g of muscle, entire liver, both kidneys and 40g of fat and skin in natural proportions. Erythromycin A was assayed with the same validated LC/MS/MS method as in the two previous studies. The results are presented in Table 5.

Table 5: Mean concentrations of Erythromycin A in edible tissues of chickens treated with 50mg/kg/day for 5 days

Sampling time after the end of treatment (hours)	Muscle (µg/kg)	Fat/skin (µg/kg)	Liver (µg/kg)	Kidney (µg/kg)
6	133 ± 16	131 ± 35	3220 ± 2080	308 ± 170
10	< LOQ	< LOQ	1760 ± 2840	185 ± 79
24	< LOD	< LOQ	631 ± 393	< LOD

Note: < LOQ: below the quantification limit (100 µg/g for all edible tissues);
< LOD: below the detection limit (25 µg/kg for kidney, 30 µg/kg for liver, 3 µg/kg for muscle and 5 µg/kg for skin + fat).

Concentrations of erythromycin were measurable in all tissues at six hours after the end of the treatment but only in liver and kidney at ten hours after the end of the treatment (the concentrations in muscle and fat/skin were less than the LOQ). Residues at one day after the end of treatment were only found in liver; concentrations in other tissues were below the LOD or LOQ. At day 2 or further times post-treatment, concentrations in all tissues were below the LOQ or the LOD. The study demonstrates that the administration of doses higher than the recommended during consecutive days does not result in accumulation of residues.

Residue Depletion Studies in Laying Hens

- Laying hens treated for three consecutive days at the maximum recommended dose (MPK/5814/9908 and MPK/erythromycin/9961)

A residue study was performed in eggs from laying hens that received a repeated administration for three days. A total of 40 laying hens were selected for the acclimatization period (14 days) before the beginning of the treatment, 30 were selected for treatment according to individual egg production. From these, 25 laying hens were selected for sampling, keeping 5 animals to replace any that might become ill. All birds belonged to the same strain and were healthy when they received the treatment; no animal had received any treatment ten days before the beginning of the study. The laying hens were treated by oral administration of 20 mg/kg/day of erythromycin thiocyanate 20% oral powder. The laying hens weighed 2.1 ± 0.2 kg and were approximately 8 months at the beginning of the treatment. They were fed *ad libitum* with a commercial feed and had free access to water. All eggs produced were collected daily during the treatment and ten days after the end of the treatment. The production ranged from 19-26 eggs per day and 13-17 eggs per laying hen over the 16-day experimental period. Control samples were collected three days before the beginning of the treatment period. The total antimicrobial activity of residues was also determined with the microbiological plate assay. Test samples were a mixture of albumen and yolk of each egg at each time point. Only Erythromycin A and N-desmethyl-erythromycin-A were detected. Results are reported in the following table.

Table 6: Mean concentrations of erythromycin A and N-desmethyl-erythromycin A in eggs of laying hens treated with 20mg/kg/day for 3 days

Sampling time	Mean concentration erythromycin A (µg/kg)		Mean concentration N-desmethyl-erythromycin A (µg/kg)	Ratio HPLC / microbiological method for erythromycin A	Ratio HPLC / microbiological method for desmethyl-erythromycin A
	HPLC	Micro			
Beginning of treatment					
Day 0	109 ± nc	194 ± nc	< LOD	0.56	-
Day 1	78 ± 12	158 ± 76	< LOD	0.46	-
Day 2	83 ± 24	198 ± 76	< LOD	0.33	-
End of treatment					
1 day post treatment	57 ± 6	221 ± 80	97 ± nc	0.23	-
2 day post treatment	71 ± 6	207 ± 59	120 ± nc	0.25	0.76
3 day post treatment	54 ± nc	118 ± 21	69 ± nc	-	-
4 day post treatment	< LOQ	< LOD	64 ± nc	-	-
5 day post treatment	< LOQ	< LOD	< LOD	-	-
Mean				0.33	0.76

Note: <LOD: below the limit of detection (0.92 µg/kg for the HPLC method and 50 µg/kg for the microbiological method); <LOQ: below the limit of quantification (50 µg/kg for the HPLC method and 100 µg/kg for the microbiological method); nc: non calculated

Erythromycin A could only be quantified in 25% of eggs at day 1 and 12.5% of the eggs at day 2. Concentrations of erythromycin A after the end of the treatment measured by LC/MS/MS were near the LOQ of the method (50 µg/kg). N-desmethyl-erythromycin A had high concentrations but it has a very low antimicrobial activity. Both compounds were below the LOQ (50 µg/kg) six days after the end of treatment. Erythromycin A was identified as the marker residue for eggs.

- Laying hens treated for seven consecutive days at the maximum recommended dose (MPK/5814/0417)

Residues in eggs from laying hens were analyzed after repeated administration for seven days. The hens weighed 1.6 ± 0.16 kg and were approximately 23 weeks at the beginning of the treatment. Twenty laying hens were treated by oral administration of 20 mg/kg/day of erythromycin thiocyanate 20% oral powder. All birds belonged to the same strain and were healthy when they received the treatment after an acclimatization period of 21 days. The laying hens were fed *ad libitum* with wheat and a pelleted concentrated ration and had free access to water. Eggs were collected daily beginning five days before the start of the treatment, during the treatment and until 28 days after the last treatment. Ten eggs per day were randomly selected for sampling at each time point coming from the first ten hens having regularly laid one egg per day and throughout all study. Samples were a mixture of albumen and yolk of each egg selected at each time point. Only erythromycin A was measured in eggs with the LC/MS/MS method used in the above studies. The results are presented in Table 7.

Table 7: Mean concentrations of erythromycin A in eggs of laying hens treated with 20 mg/kg/day for seven days.

Sampling time	Mean concentration ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Beginning of treatment	
Day 1	< LOD
Day 2	< LOQ
Day 3	< LOQ
Day 4	72 ± 11.1
Day 5	$135 \pm \text{nc}$
Day 6	59 ± 7.1
Day 7	68 ± 18.3
End of treatment	
1 day post treatment	59 ± 0.7
2-8 days post treatment	< LOQ
9-21 days post treatment	< LOD

Note: < LOD: below the limit of detection ($0.9 \mu\text{g}/\text{kg}$);
 < LOQ: below the limit of quantification ($50 \mu\text{g}/\text{kg}$);
 nc: not calculated

Erythromycin could be quantified only 1 day after the end of the treatment. After this time, the concentrations of the residues were below the LOQ ($50 \mu\text{g}/\text{kg}$). The study demonstrated that, whatever the duration of the administration, the administration of $20 \text{mg}/\text{kg}$ b.w./day results in concentrations of erythromycin in eggs no higher than those found with fewer days of administration.

Residue Depletion Studies in Turkeys

- Treatment for three consecutive days at the maximum recommended dose (MP/5814/0225)

Thirty four white turkeys were treated by oral administration of 20 mg/kg/day of erythromycin thiocyanate 20% oral powder via drinking water for 3 consecutive days. All animals belonged to the same strain and were healthy when they received the treatment. Animals received a daily ration of commercial concentrated feed and had free access to water. They weighed $2289 \pm 309 \text{g}$ at the beginning of the treatment. Turkeys were selected for the acclimatization period (14 days) before the beginning of the treatment. Six animals per sampling time were collected at 3, 4, 5, 6 and 8 days after treatment (1, 2, 3, 4 and 6 days after the last dose), 4 birds used as controls were sampled at six days after the end of the treatment. Individual edible tissues collected from animals were: whole liver, both kidneys, 400g of pectoral muscle, and approximately 20-50g of fat+skin in natural proportions. The LC/MS/MS

assay method for the detection of residues in turkeys was adapted from the chicken method. Three days after the end of the treatment, residues were detectable only in liver (166±64 µg/kg). At this time, residues were measured only in one sample of kidney, muscle and fat. After four days post-treatment, all concentrations of residues were below the LOQ or the LOD in all tissues. The results are presented in Table 8.

Table 8: Mean concentrations of erythromycin A in edible tissues of turkeys treated with 20mg/kg/day for three days.

Sampling time after treatment	Muscle (µg/kg)	Fat/skin (µg/kg)	Liver (µg/kg)	Kidney (µg/kg)
3 days	266*	318*	166 ± 63.6	424*
4, 5,6 and 8 days	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOD

Note: * only one value; < LOQ: below the quantification limit (100 µg/kg for all tissues); < LOD: below the detection limit (4 µg/kg for skin/fat and 3 µg/kg for all other tissues).

METHODS OF ANALYSIS

Erythromycin A, B and C and N-methyl-erythromycin A by a LC/MS/MS method

Chicken (MPK/5814 /9812 and validation in MPK/erythromycin/9957).

Extraction procedure for muscle, liver and kidney: 1 g thawed tissue was shaken with 1 ml of double distilled water using a vortex mixer. Nine ml of acetonitrile was added and the mixture vortexed for an additional 20 seconds. The mixture was shaken for 10 minutes using a mechanical shaker. After decantation, 100µl of the supernatant was added to 300µl of the dilution solution and 15µl was injected into the chromatographic system.

Extraction procedure for skin/fat: 1 g frozen tissue was shaken with 20 ml of acetonitrile for 20 seconds using a vortex mixer followed by 10 minutes using a mechanical linear shaker. After decantation, 1 ml of supernatant and 1 ml of double distilled water and 2 ml of n-hexane were added. The mixture was shaken 10 minutes using a mechanical shaker, centrifuged at 2500 rpm for 5 minutes, n-hexane was decanted off and 15 µl of solution were injected onto the chromatographic system.

Chromatographic procedure: 15 µl was injected onto the column using the autosampler. The column used was an RP 18ec 30 x 4 mm, 5 µm. The elution was done under isocratic conditions with acetonitrile/double distilled water 50:50 v/v with 1% formic acid. The retention times were 2.7 min for erythromycin A, 3.1 min for erythromycin B, 2.0 min for erythromycin C and 2.4 min for N-desmethyl-erythromycin A. Detection was done by mass-mass using a quadripole instrument with an electrospray source in the positive ionization mode. Multiple Reaction Monitoring (MRM) was applied and the following transition ions were monitored 734.6 →576.6 for erythromycin A, and 718.6 →565.2 for erythromycin B, 720.6 →576.5 for erythromycin C, and 720.5 →562.2 for N-desmethyl-erythromycin A. No internal standard was used. Quantification of both products was done after interpolation of unknown sample peak areas against the theoretical concentrations of calibration curves. Results were expressed as free erythromycin A and N-desmethyl-erythromycin A (µg/kg). The method was validated using the following criteria consistent with internationally recognized guidelines.

Specificity: The method was found specific from endogenous compounds, erythromycin B and C, N-desmethyl-erythromycin A, tylosin, tilmicosin and spiramycin.

Linearity: The linearity of detector response was assessed in the four tissues matched with standard solutions using 100-5000 µg/kg. The correlation coefficients were 0.9996, 0.9993, 0.9998 and 0.9993

for erythromycin A in muscle, liver, kidney and skin/fat respectively and 0.9979, 0.9987, 0.9992 and 0.9976 for N-methyl-erythromycin A in the same tissues, respectively.

Stability: Stability was demonstrated at a concentration of 2000 µg/kg after 3 freeze-thaw cycles.

The within-day precision, day-to-day precision, accuracy, recovery rate, LOQ and LOD are presented in the following tables.

Table 9: Validation parameters for erythromycin A in chicken tissues

Erythromycin A	Muscle	Kidney	Fat / skin	Liver
Concentration (µg/kg)	100 - 5000	100 - 5000	100 - 5000	100 - 5000
Within-day precision (%)	1.95 - 7.57	2.30 - 7.24	2.51 - 7.80	2.89 - 8.19
Day-to-day precision (%)	2.28 - 7.57	2.30 - 7.24	2.51 - 9.36	4.31 - 13.6
Accuracy (E%)	-1.5 ≤ E% ≤ +2.0	-2.0 ≤ E% ≤ +2.4	-7.0 ≤ E% ≤ +10.1	-3.3 ≤ E% ≤ +3.0
Recovery rate (%)	> 98.9	> 92.1	> 87.4	> 98.1
LOQ (µg/kg)	100	100	100	100
LOD (µg/kg)	3	25	5	30

Table 10: Validation parameters for N-desmethyl-Erythromycin A in chicken tissues

N-desmethyl-Erythromycin A	Muscle	Kidney	Fat / skin	Liver
Range (µg/kg)	100 - 5000	100 - 5000	100 - 5000	100 - 5000
Within-day precision (%)	2.56 - 6.37	1.95 - 7.19	2.61 - 9.33	2.48 - 6.85
Day-to-day precision (%)	2.62 - 7.15	1.95 - 7.19	2.61 - 9.33	3.86 - 9.47
Accuracy (E%)	-3.0 ≤ E% ≤ +3.4	-1.2 ≤ E% ≤ +3.8	-4.0 ≤ E% ≤ +10.4	-4.2 ≤ E% ≤ +4.0
Recovery rate (%)	> 99.1	> 96.8	> 81.7	> 97.3
LOQ (µg/kg)	100	100	100	100
LOD (µg/kg)	3	25	24	48

Turkey (MPK/5814/0225)

The analytical method was adapted from the chicken method described above. It was validated using the criteria noted above. The method was partially validated as noted below. The retention time was approximately 3.6 min for erythromycin A.

Specificity: The method was found specific from endogenous compounds, erythromycin B and C, N-desmethyl erythromycin A, tylosin, tilmicosin and spiramycin.

Linearity: The linearity of detector response was assessed in the four tissues matched with standard solutions in the range of 100-5000 µg/kg. The correlation coefficients were 0.9998, 0.9997, 0.9988 and 0.9993 for erythromycin A in muscle, liver, kidney and skin/fat. The within-day precision, accuracy, recovery rate, LOQ and LOD are presented in Table 11.

Table 11: Validation parameters for erythromycin A in turkey tissues

Erythromycin A	Muscle	Liver	Kidney	Fat / skin
Range ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	100 - 5000	100 - 5000	100 - 5000	100 - 5000
Within-day precision (%)	1.1 - 2.3	1.6 - 4.6	1.1 - 2.2	4.9 - 11.2
Accuracy (E%)	-5.0 - 6.5	-8.0 - 8.4	-6.8 - 0.2	-3.3 - 8.8
LOQ ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	100	100	100	100
LOD ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	3	3	3	4

Eggs (MPK/ 5814/9908 and validation in MPK/erythromycin/9961)

Extraction procedure: 1g frozen mixed egg was shaken with 1 ml of double distilled water for 20 seconds using a vortex mixer. Nine ml of acetonitrile were added and the mixture was shaken for 20 seconds using a vortex mixer and for 10 minutes using a mechanical linear shaker. After decantation, 500 μl of supernatant were added to 500 μl of acetonitrile, 1 ml of double distilled water and 2 ml of n-hexane. The mixture was shaken 10 minutes using a mechanical shaker, centrifuged, the n-hexane was decanted off and 10 μl of solution were injected onto the chromatographic system.

Chromatographic procedure: 15 μl were injected onto a RP 18ec 30 x 4 mm, 5 μm column. The elution was obtained under isocratic conditions with acetonitrile/double distilled water 50:50 v/v with 1% formic acid. The retention times were 3 min for erythromycin A and 2.5 min for N- desmethyl-erythromycin A. Detection was done by mass-mass using a quadripole instrument with a turbo ionspray source in the positive ionization mode. MRM was applied and the following transition ions were monitored 734.6 \rightarrow 158.0 for erythromycin A and 720.5 \rightarrow 144.2 for N-desmethyl-erythromycin A. No internal standard was used. Quantification of both products was done after interpolation of unknown sample peak areas against the theoretical concentrations of calibration curves. Results were expressed as free erythromycin A and N-desmethyl-erythromycin A.

Specificity: The method was found specific from endogenous compounds, erythromycin B and C, N-desmethyl erythromycin A, tylosin, tilmicosin and spiramycin.

Linearity: The linearity of detector response was assessed matched with standard solutions in the range of 50-5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The correlation coefficients were 0.9993 and 0.9997 for erythromycin A and N-methyl-erythromycin A respectively.

Stability: The stability of erythromycin A and N-desmethyl-erythromycin A was evaluated at the concentration level of 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ after 3 freeze-thaw cycles. The mean concentration was approximately 104% of the mean reference value. Long term stability was evaluated in both compounds in a mixed frozen egg stored at -80 $^{\circ}\text{C}$ for 1 month at the concentration level of 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The mean concentration of the pool was 102% and 104% of the nominal value of erythromycin A and N-methyl-erythromycin A, respectively.

The within-day precision, day-to-day precision, accuracy, recovery rate, LOQ and LOD are presented in Table 12.

Table 12: Validation parameters for erythromycin A and N-desmethyl-erythromycin A in eggs

	Erythromycin A	N-desmethyl-Erythromycin A
Range (µg/kg)	50 - 5000	50 - 5000
Within-day precision (%)	1.76 - 9.87	1.10 - 7.79
Day-to-day precision (%)	1.76 - 11.87	1.11 - 7.79
Accuracy (E%)	-5.0 ≤ E% ≤ +7.8	-1.3 ≤ E% ≤ +2.0
Recovery rate (%)	> 82.6	> 71.9
LOQ (µg/kg)	50	50
LOD (µg/kg)	0.92	2.2

Microbiological assay method for erythromycin in chicken tissues and eggs

A microbiological method was used for the assay of erythromycin A and its related metabolites with potential microbiological activity in edible tissues (muscle, kidney, liver and fat/skin) of chicken (MPK/erythromycin/9957) and eggs (MPK/Erythromycin/9961).

Extraction procedure: 1 g of test sample was vortexed with 4 ml of acetonitrile, placed in an ultrasonic bath for five minutes and on a liner shaker for ten minutes. The extract was centrifuged at 7500g for 10 minutes and the supernatant transferred into a disposable tube. Two wells of each Petri dish were filled with this mixture.

Petri dishes: Plates were prepared (diameter 100mm) using agar medium and *Micrococcus Luteus ATCC9341* as test organism. For each point, two plates with two replicates per plates were used. The diameter of bacterial growth inhibition was the measured response. Amounts of erythromycin were calculated by interpolating the inhibition diameter into the standard curve. The method has been validated according to the following criteria.

Specificity: The method shows specificity between erythromycin and endogenous component of the tissues. Three different matrixes are tested under experimental conditions for each tissue. No inhibition zone was observed for any tissue.

Linearity in chicken tissues: The linearity of detector response was assessed in the four tissues matched with standard solutions in the range from 100 to 2000µg/kg. The correlation coefficients were 0.9994, 0.9513, 0.9571 and 0.9969 for erythromycin A in muscle, liver, kidney and skin/fat, respectively. Other validation parameters are presented in the following tables for each tissue.

Linearity in eggs: The linearity of detector response was assessed matched with standard solutions in the range from 100 to 2000µg/kg. The correlation coefficient was 0.9567 as average of 9 standard curves. Other validation parameters are presented in the following tables.

Table 13: Validation parameters of the microbiological method for erythromycin in chicken

Table 13-A

Concentrations (µg/kg).	Validation parameters for kidney						Overall
	100	200	500	1000	1500	2000	
Recovery rate (%) n=9	85.5	86.5	88.2	85.1	84.8	86.1	86.0
Repeatability, Cv,% n=3 per day	5.9	9.4	7.8	10.8	5.7	6.0	-
Intermediate precision, CV, %/ 3 days	12.9	12.8	13.5	10.8	5.7	10.5	-
Accuracy: difference (% value)	-5.11	3.78	7.07	4.02	-1.90	-4.27	0.60
Limit of Detection (LOD)				50 µg/kg			
Limit of Quantification (LOQ)				100 µg/kg			
- = not calculated							

Table 13-B

Validation parameters for fat + skin							
Concentrations ($\mu\text{g}/\text{kg}$).	100	200	500	1000	1500	2000	Overall
Recovery rate (%) n=9	101.5	102.9	100.0	97.5	97.1	96.6	99.2
Repeatability C_v ,% n=3 per day	3.7	5.6	4.6	7.5	6.9	6.7	-
Intermediate precision, C_v , %/ 3 days	3.7	5.6	5.4	7.5	6.9	6.7	-
Accuracy: difference (% value)	0.22	-0.22	-1.13	4.99	-3.44	0.67	0.18
Limit of Detection (LOD)	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$						
Limit of Quantification (LOQ)	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$						
- = not calculated							

Table 13-C

Validation parameters for muscle							
Concentrations ($\mu\text{g}/\text{kg}$).	100	200	500	1000	1500	2000	Overall
Recovery rate (%) n=9	94.1	94.0	93.6	92.6	93.1	95.9	93.9
Repeatability C_v ,% n=3 per day	9.4	13.3	7.9	4.6	7.3	4.5	-
Intermediate precision, C_v , %/ 3 days	9.8	13.3	7.9	4.6	7.3	6.2	-
Accuracy: difference (% value)	-3.22	5.22	2.53	-2.00	-1.45	1.06	0.36
Limit of Detection (LOD)	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$						
Limit of Quantification (LOQ)	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$						
- = not calculated							

Table 13-D

Validation parameters for liver							
Concentrations ($\mu\text{g}/\text{kg}$).	100	200	500	1000	1500	2000	Overall
Recovery rate (%) n=9	86.6	83.7	88.5	87.8	87.8	88.8	87.2
Repeatability, C_v ,% n=3 per day	5.2	7.6	7.0	8.8	6.1	6.3	-
Intermediate precision, C_v , %/ 3 days	9.2	7.9	13.3	8.8	6.2	6.3	-
Accuracy: difference (% value)	0.22	-5.72	9.47	4.04	1.26	-6.51	0.46
Limit of Detection (LOD)	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$						
Limit of Quantification (LOQ)	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$						
- = not calculated							

Table 14: Validation parameters of a microbiological assay method for erythromycin in eggs

Validation parameters							
Concentrations ($\mu\text{g}/\text{kg}$).	100	200	500	1000	1500	2000	Overall
Recovery rate (%) n=9	87.5	93.5	94.2	93.4	92.4	92.8	92.3
Repeatability, C_v ,% n=3 per day	2.9	2.6	4.7	3.9	4.3	4.6	-
Intermediate precision, C_v , %/ 3 days	5.0	4.5	5.1	5.7	4.5	4.6	-
Accuracy : difference (% value)	-4.89	3.11	3.87	5.77	-2.21	-4.59	0.18
Limit of Detection (LOD) :	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$						
Limit of Quantification (LOQ) :	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$						
- = not calculated							

Wang, et al. (2005) published a method for determination of five macrolide antibiotic residues in eggs (spiramycin, tilmicosin, oleandomycin, erythromycin and tylosin) using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. Data acquisition under MS/MS was achieved by multiple reaction monitoring of two or three fragment ion transitions for both quantification and confirmation. A full experimental design was used to study the measurement uncertainty arising from intermediate precision and trueness or proportional bias. The overall recoveries of spiramycin, tilmicosin, oleandomycin, erythromycin and tylosin at fortified levels of 60, 100, 200 and 300 µg/kg were 96.8, 98.2, 98.3, 98.8 and 95.4, respectively. The method detection limits (S/N ≥ 3:1) of five macrolides were <1.0 µg/kg).

APPRAISAL

Erythromycin is an old drug. It was first reviewed by the Committee in 1968. No ADI was established but acceptable levels of residues were defined in milk (0-0.04 mg/ml) and meat (0-0.3 mg/kg). Erythromycin is a mixture of three compounds produced during fermentation. The main product is erythromycin A with small portions of B (≤ 5%) and C (≤ 5%). In veterinary medicine, erythromycin is used for the treatment of clinical and subclinical mastitis in lactating cows, for the treatment of infectious diseases due to erythromycin sensitive bacteria (cattle, sheep, swine, and poultry) and for the treatment of chronic diseases due to mycoplasma in poultry. The maximum recommended therapeutic dose in veterinary use is 20/mg/kg/day as erythromycin base.

Data from pharmacokinetic and metabolic studies in experimental and target animals and humans were submitted for evaluation by the Committee together with two earlier residue studies in calves and chickens. Three new non radiolabeled residue depletion studies in chickens, laying hens and turkeys treated with erythromycin and the description and validation of the analytical procedures employed were provided.

Erythromycin is rather slowly absorbed in humans, rats, cattle and chicken with some differences related to the mode of administration (IM, IV and oral), the salt form and the coating of the administered compound. Protein binding is variable ranging from 90% in man to 38-45% in cattle. The major site of absorption is rats, dogs and humans is the small intestine. Erythromycin is only slightly absorbed in the stomach. The tissue concentrations are higher than in serum and persist longer. Erythromycin is mainly excreted in the faeces through the bile, 37 to 43 % of the dose was recovered in the intestinal tract plus faeces of rats. Urinary excretion ranged from 10 to 36 % in different species (human, rats and dogs).

Erythromycin is rapidly metabolized in the liver, mainly through an N-demethylation process in a variety of species of rodents, ruminants and humans. N-desmethyl-erythromycin was the major metabolite and the only microbiologically active metabolite of erythromycin. However, its antimicrobial activity is low and the only form of erythromycin known to be active *in vivo* is erythromycin free base.

Two studies were performed in 1988 in calves and poultry using erythromycin thiocyanate. In poultry, the residues of erythromycin were determined in chicken tissues after administration by the oral route in drinking water for 3 consecutive days. In a similar study the residues of erythromycin in whole eggs were determined following medication administered to laying hens for 7 consecutive days in drinking water. The concentration of the erythromycin in chicken tissues declined to values below the limit of detection three days after the end of treatment and six days after the end of treatment in whole eggs.

There was no radiolabelled study reported, however, four new residue depletion studies with unlabelled erythromycin were performed in poultry. The route of administration, the dose and the species are those intended for therapeutic use.

The residues with microbiological activity were measured in chickens and laying hens by a microbiological plate assay using agar medium and *Micrococcus luteus* ATCC9341 as test organism

(LOD: 50 µg/kg for all chicken tissues and eggs; LOQ: 100 µg/kg for all chicken tissues and eggs). The concentration of erythromycin A and its metabolites were simultaneously assayed using a LC/MS/MS method. For chickens, erythromycin A, B and C, the LOD are as follows: 25 µg/kg for kidney, 30 µg/kg for liver, 3 µg/kg for muscle and 5 µg/kg for skin + fat and the LOQ is 100 µg/kg in all tissues. For N-desmethyl-erythromycin A, the LOD are as follows: 25 µg/kg for kidney, 48 µg/kg for liver, 5 µg/kg for muscle and 24 µg/kg for skin + fat and the LOQ is 100µg/kg in all tissues. For eggs, the erythromycin LOQ is 50 µg/kg and the LOD is 0.92 µg/kg. For turkey, the erythromycin LOQ is 100 µg/kg for all tissues and the LOD is 4 µg/kg for skin/fat and 3 µg/kg for all other tissues.

In the chicken studies, all tissue residue depletion results showed that from day 1 to day 3 after the end of the treatment period, low concentrations of erythromycin A and N-desmethyl-erythromycin A were measured in only a few liver samples. Prolonged treatment for up to eight days resulted in the same tissue residue concentration characteristics. In eggs, during the three days of treatment, mean concentrations of erythromycin A ranged from 109 µg/kg (day 1) to 83 µg/kg (day 3) measured by the LC/MS/MS method. Taking into account the standard deviation, there are no significant differences in residue concentration between days. The egg residues of erythromycin after the end of the treatment were 57±6 µg/kg, 71± 6 µg/kg and 54± nc µg/kg for days 1, 2 and 3, respectively.

Results show that erythromycin A and its metabolite N-desmethyl-erythromycin A were the major compounds observed (the ratio erythromycin/total active microbiological metabolites was 0.33 and the ratio of N-desmethyl-erythromycin/total active microbiological metabolites was 0.75). Erythromycin could only be quantified in 25% of eggs at day 1 and 12.5% of the eggs at day 2. Concentrations of erythromycin after the end of the treatment measured by LC/MS/MS were near the LOQ (50 µg/kg). N-desmethyl-erythromycin was present at higher concentrations but had very low antimicrobial activity. Both compounds were below the LOQ at 6 days after the end of treatment. Erythromycin A was identified as the marker residue for eggs.

Tissue residue depletion studies in turkeys yielded similar results. The LC/MS/MS assay method was adapted from the chicken method. At three days after the end of the treatment, residues were detected only in liver (166±64 µg/kg). At this time, residues were measured only in one sample of kidney, muscle and fat. Four days post-treatment, all concentrations of residues were below the LOQ or the LOD.

The 66th meeting of the Committee agreed to apply a new approach to estimate chronic (long term) exposure using the median residue concentration of residues, using the standard food basket, in addition to the historically used theoretical maximum daily intake calculation based on the MRL. For numerical values reported below the LOD and the LOQ, one-half the analytical limit was applied to each, respectively, for estimating daily exposure concentrations. For erythromycin, the summary of the median residue concentrations in chickens, turkeys and eggs are presented in the following tables, derived from using individual values in all studies using an Excel spreadsheet.

Table 15a: Median residues in chicken and turkey tissues (µg/kg)

Tissue & Time	Chicken			Turkey			
	12 hours	1 day	2 days	1 day	2 days	3 days	4 days
Muscle	1.5	1.5	1.5	50	50	1.5	1.5
Liver	15	15	15	50	50	15	15
Kidney	12.5	12.5	12.5	50	12.5	12.5	12.5
Fat+Skin	50	2.5	2.5	50	25.8	2.5	2.5

Table 15b: Median residues in chicken eggs (µg/kg)

Time (days)											
0 day	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days	6 days	7 days	8 days	9 days	10 days	11 days
0.45	25	25	25	25	25	25	41	25	25	25	25

The LC/MS/MS analytical methods provided are applicable for the determination of residues of erythromycin in chicken and turkey tissues (muscle, fat, kidney and liver) and eggs. The method was validated.

MAXIMUM RESIDUE LIMITS

In recommending MRLs for erythromycin, the Committee considered the following factors:

- The marker residue is erythromycin A. Metabolites exhibited little or no microbiological activity.
- Only MRLs in poultry tissues and eggs were considered.
- Residue studies in bovine and ovine tissues suggest mean ratios of marker residue to total residues for tissues to be 0.7 for muscle and kidney, 0.5 for liver and 0.85 for fat. The ratio was not always available for all species and when it was, it was only available based on few individual data. From submitted studies, the marker residue to total residues for eggs was estimated to be 0.33.
- Residue depletion studies generated very limited numbers of residue concentrations above the limit of quantification for all studies in chickens, turkeys and eggs.
- A validated LC/MS/MS method is available with a limit of quantification of 100 µg/kg for all tissues and 50 µg/kg for eggs. The limit of quantification of the microbiological method is 100 µg/kg for all tissues and eggs.
- For residue concentrations reported below the LOD and the LOQ, one-half the analytical limit was applied to each, respectively, for estimating daily exposure concentrations.
- The ADI for erythromycin A was 0 – 0.7 µg/kg body weight, equivalent to 42 µg per person per day.

Noting the factors noted above, the Committee recommended MRLs of 100 µg/kg for chicken and turkey muscle, liver, kidney and fat/skin and 50µg/kg for eggs at the limit of quantification of the LC/MS/MS method, measured as erythromycin A.

Applying the MRLs and the standard food basket, the theoretical maximum daily intake is 55 µg, equivalent to approximately 130% of the ADI. The 66th meeting of the Committee agreed to apply the principle of using median residue concentrations to better estimate long-term (chronic) exposures to residues. Estimated daily intake (EDI) values were determined using median residue values for each tissue from each food-producing species for which data were available. Median residue values were determined using an Excel[®] spreadsheet program. Where residue values were below the LOD or LOQ of the validated method, values of ½ the LOD and ½ the LOQ, respectively, were used in the calculations. Applying the highest estimated median residue concentrations in turkeys (50 µg/kg in all tissues) – the median residue concentrations in turkey tissues were higher than the corresponding median residue concentrations in chicken tissues - and eggs (41µg/kg), the estimated daily intake is 29.1 µg/kg, equivalent to approximately 69% of the ADI. Results are shown in Table 16.

Table 16: Estimated daily intake

Tissue	Median intake ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Standard Food Basket (kg)	Daily intake (μg)
Muscle	50	0.3	15
Liver	50	0.1	5
Kidney	50	0.05	2.5
Fat	50	0.05	2.5
Eggs	41	0.1	4.1
Total			29.1

REFERENCES

- Anderson, R.C., Lee, C. C., Worth, H.M., and Harris, P.N.** (1959). *J. American Pharmaceutical Association*, XLVIII, 11, 623-628.
- Baggot J. D., and Gingerich, D. A.** (1976). Pharmacokinetic interpretation of erythromycin and tylosin activity in serum after intravenous administration of a single dose to cows. *Research in Veterinary Science*, 21, 318-323.
- Burrows, G. E.** (1980). Pharmacotherapeutics of macrolides, lincomycins, and spectinomycin. *JAVMA*, 176 (10), 1072-1077.
- DiSanto A. R., and Chodos, D .J.** (1981). Influence of study design in assessing food effects on absorption of erythromycin base and erythromycin stearate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 20 (2), 190-196.
- EMA** (2000). Committee for Veterinary Medicinal Products. Erythromycin. Summary Report (1), EMA/720/99-FINAL.
- FAO/WHO** (1969). Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some antibiotics (Twelfth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). FAO Nutrition Meetings Report Series No. 45/WHO Technical Report Series No. 430.
- Griffith R. S., and Black H. R.** (1970). Erythromycin. *Medical Clinics of North America*, 54 (5), 1199-1215.
- Huber, W. G.** (1977). Streptomycin, chloramphenicol and other antibacterial agents- Erythromycin: Chemotherapy of microbial, fungal and viral diseases, Meyer-Jones, N.H. Booth and L.E. McDonald, editors. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 49(section 13), 953-954.
- Kroboth, P. D., Brown, A., Lyon, J. A., Kroboth, F. J., and Juhl, R. P.** (1982). Pharmacokinetics of a single dose erythromycin in normal and alcoholic liver disease subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 21 (1), 135-140.
- Lee, C.-C., Anderson, R C., and Chen, K. K.** (1953). Tissue distribution of erythromycin in rats. *Antibiotics and Chemotherapy*, III (9), 920-924.
- Lee, C.-C., Anderson, R C., and Chen, K. K.** (1956a). Distribution and excretion of radioactivity in rats receiving N-methyl- ^{14}C -erythromycin, *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 117, 265-273.
- Lee, C.-C., Anderson, R C., and Chen, K. K.** (1956b). The excretory products of N-methyl- ^{14}C -erythromycin in rats. *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 117, 274-280.

- Martindale (The Extra Pharmacopoeia)** (1989). Erythromycin (Reynolds, editor), 222-227.
- Merck Index.** Erythromycin (Budivari, editor), 577-578.
- Nouws, J. F M., and Ziv, G.** (1979). Distribution and residues of macrolide antibiotics in normal dairy cows. *Archive fur Lebensmittelhygiene*, 30, 202-208.
- Periti, P., Mazzei, T., Mini E., and Novelli, A.** (1989). Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states. *Clinical Pharmacokinetics*, 16 (4), 193-214.
- Pineau, T., Galtier, P., Bonfils, C., Derancourt, J., Maurel, P.** (1990). Purification of a sheep liver cytochrome P-450 from the P450III_A gene subfamily: its contribution to the N-dealkylation of veterinary drugs. *Biochemical Pharmacology*, 39 (5), 901-909.
- Report No. PK 5251/E-00** (1988). Erythrocin injectable – Pharmacokinetic and residue study (in calves). SANOFI Santé Animale. Libourne, France.
- Report No. PK 8400/E-00** (1988). Erythrocin soluble – Pharmacokinetic and residue study (in poultry). SANOFI Santé Animale. Libourne, France.
- Report No. MPK/5814/9812** (1999). Depletion study of Erythromycin residues in edible tissues after repeated oral administrations of Erythrovet® to broiler chickens (20MG/KG/24H). SANOFI Santé Nutrition Animale. Libourne, France.
- Report No. MPK/ERYTHROMYCIN/9957** (1999). Ratio of LC/MS/MS to microbiological determination of Erythromycin residues in edible tissues after oral administrations of Erythromycin to broiler chickens. SANOFI Santé Nutrition Animale. Libourne, France.
- Report No. MPK/5814/0301** (2004). Residue study of Erythromycin in edible tissues of broiler chickens following repeated oral administrations of 5814 via the drinking water. CEVA Santé Animale. Libourne, France.
- Report No. MPK/210H1/0148** (2004). Residue study of 210A in edible tissues following repeated oral administrations of 210H1 to broiler chickens. CEVA Santé Animale. Libourne, France.
- Report No. MPK/5814/9908** (1999). Depletion study of Erythromycin-A and N-Desmethylethromycin-A residues in eggs after repeated oral administrations of Erythrovet® to laying hens (20MG/KG/24H). SANOFI Santé Nutrition Animale. Libourne, France.
- Report No. MPK/ERYTHROMYCIN/9961** (1999). Ratio of LC/MS/MS to microbiological determination of Erythromycin in residues in eggs after oral administrations of Erythrovet® to laying hens. SANOFI Santé Nutrition Animale. Libourne, France.
- Report No. MPK/5814/0417** (2004). Residues study of erythromycin in eggs following repeated oral administrations of 5814 via the drinking water to laying hens (20MG/KG/24HOURS for 7 consecutive days). CEVA Santé Animale. Libourne, France.
- Report No. MPK/5814/0225** (2003). Residue study of 210A in edible tissues following repeated oral administrations of 5814 to turkey (20MG/KG/24H). CEVA Santé Animale. Libourne, France.
- Tsubaki, M., and Ichikawa, Y.** (1985). Isolation and characterization of two consecutive forms of microsomal cytochrome P-450 from bovine liver. *Biochimica et Biophysica Acta.*, 830, 244-257.

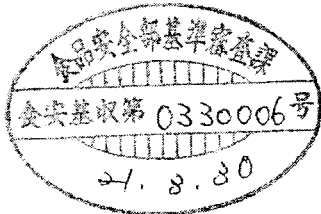
Wang, J., Leung, D., and Butterworth, F. (2005). Determination of five macrolide antibiotic residues in eggs using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.*, 53, 1857-1865.

Wilson, J. T., and Van Boxtel, C. J. (1978). Pharmacokinetics of erythromycin in man. *Antibiotics and Chemotherapy*, 25, 181-203.

Ziv, G. (1980). Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy-3: Intramammary treatment. *Veterinary Medicine/Small Animal Clinician*, 657-670.



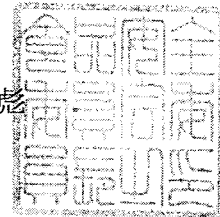
資料5-1



府食第278号
平成21年3月26日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて（回答）

平成21年3月24日付け厚生労働省発食安第0324010号により貴省から当委員会に対し意見を求められた事項について、下記のとおり回答いたします。

記

テルデカマイシンについては、国内外で製造、販売及び使用実態がないとされている。また、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）におけるテルデカマイシンの食品中の残留基準を削除した場合、貴省により、同規格基準 第1 食品の部 A 食品一般の成分規格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。」の管理措置がとられることとなると承知している。したがって、当該管理措置が適正に実施される場合にあつては、テルデカマイシンが残留した食品が国内に流通する可能性はないと考えられるので、当該残留基準の削除は食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

テルデカマイシン (案)

1. 概要

(1) 品目名：テルデカマイシン (Terdecamycin)

(2) 用途：豚の回虫駆除による生産性向上

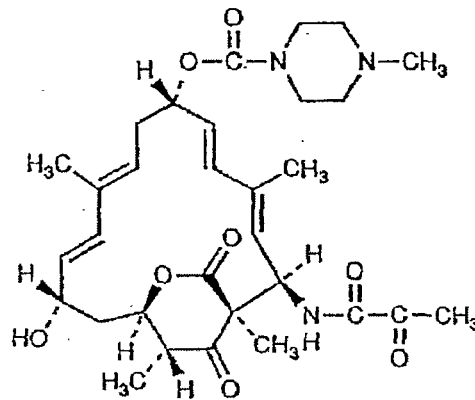
テルデカマイシンは、マクロライド系抗生物質で、細菌のリボゾームの50Sサブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害することで、静菌的に作用する。豚赤痢、豚のマイコプラズマ性肺炎、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病に有効である。

平成17年4月に農林水産省により動物用医薬品としての承認が取り下げられており、現在、製造・販売は行われておらず、国内において流通・使用はされていない。また、国外においても、製造・販売は行われておらず、流通・使用はされていない。

(3) 化学名：

(-)-*N*-[(1*S*, 2*R*, 7*S*, 13*S*, 15*R*, 19*R*)-(3*E*, 5*E*, 9*E*, 11*E*)-13-hydroxy-7-(4-methylpiperazino)carbonyloxy-1, 4, 10, 19-tetramethyl-17, 18-dioxo-16-oxabicyclo[13. 2. 2]nonadeca-3, 5, 9, 11-tetraen-2-yl]pyruvamide

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{31}H_{43}N_3O_8$

分子量 : 585.70

常温における性状 : 白色の結晶性の粉末

溶解度 : クロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、エーテル及び水に極めて溶けにくい。

2. 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2項の規定に基づき、平成21年3月24日付け厚生労働省発食安第0324010号により、テルデカマイシンの残留基準の設定について、食品安全委員会委員長あて意見を求めたところ、食品安全委員会において、テルデカマイシンの残留基準を削除することについては、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当するとされた。

3. 諸外国における使用状況等

テルデカマイシンは、我が国を含め、製造、販売及び流通は確認されておらず、使用実態についても確認されない。

なお、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（平成21年4月現在）。

4. 基準値案

別紙のとおりである。

テルデカマイシンの残留基準については、ポジティブリスト制度の導入に際し、薬事法に基づく承認申請の際に実施された残留試験の検出又は定量限界を参考に設定したところであるが、平成17年4月に動物用医薬品としての承認が既に取り下げられており、現在国内外においても製造販売は行われておらず、使用実態等が確認されないことを踏まえ、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号（以下、告示第370号という。））第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項7より残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、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)

テルデカマイシン

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	国際基準 ppm
豚の筋肉		0.05	
豚の脂肪		0.05	
豚の肝臓		0.05	
豚の腎臓		0.05	
豚の食用部分*1		0.05	
鶏の筋肉		0.3	
鶏の脂肪		0.3	
鶏の肝臓		0.3	
鶏の腎臓		0.3	
鶏の食用部分		0.3	

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。

(参考)

これまでの経緯

平成21年 3月24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21年 3月26日	第174回食品安全委員会(要請事項説明) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成21年 4月〇日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年 4月14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
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
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組織推進本部 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	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー
鰐淵 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

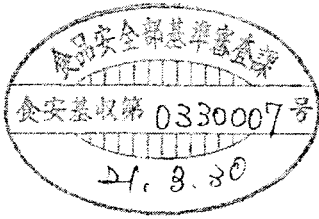
(○：部会長)

(答申案)

テルデカマイシンについては、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



資料6-1



府食第279号
平成21年3月26日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて（回答）

平成21年3月24日付け厚生労働省発食安第0324011号により貴省から当委員会に対し意見を求められた事項について、下記のとおり回答いたします。

記

デストマイシンAについては、国内外で製造、販売及び使用実態がないとされている。また、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）におけるデストマイシンAの食品中の残留基準を削除した場合、貴省により、同規格基準 第1 食品の部 A 食品一般の成分規格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。」の管理措置がとられることとなると承知している。したがって、当該管理措置が適正に実施される場合にあっては、デストマイシンAが残留した食品が国内に流通する可能性はないと考えられるので、当該残留基準の削除は食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

デストマイシン A (案)

1. 概要

(1) 品目名：デストマイシン A (Destomycin A)

(2) 用途：豚の回虫駆除による生産性向上

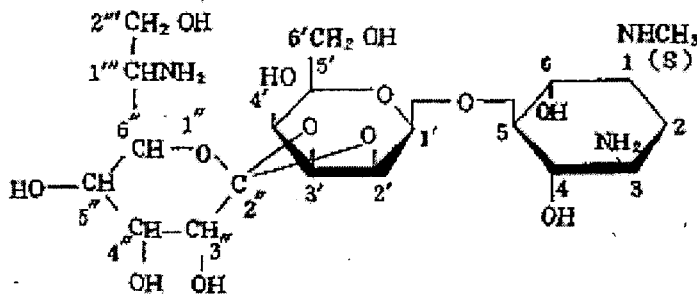
デストマイシン A は、*Streptomyces rimofaciens* より産生されたアミノグリコシド系抗生物質で、豚の回虫駆除による生産性向上を目的として、飼料添加により用いられる。作用機作は、細菌のリボゾームの 30S サブユニットと非可逆的に結合することにより、タンパク質合成を阻害し、殺菌的に作用するものである。

現在、農林水産省により飼料添加物としての指定取消しの手続きが進められており、製造・販売は行われておらず、国内において流通・使用はされていない。また、国外においても、製造・販売は行われておらず、流通・使用はされていない。

(3) 化学名：

5-0-[2',3'-0-{3'',4'',5''-trihydroxy-6''-(1''-amino-2''-hydroxyethyl)-tetrahydropyran-2''-ylidene}-β-D-talopyranosyl]-1-methyl-amino 1,2,3-trideoxy-myo-inositol

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{20}H_{37}N_3O_{13}$

分子量 : 527.52

常温における性状 : 白色の粉末

溶解度 : 水及び低級アルコールに溶けやすく、その他の有機溶剤には溶けにくい。

2. 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2項の規定に基づき、平成21年3月24日付け厚生労働省発食安第0324011号により、デストマイシンAの残留基準の設定について、食品安全委員会委員長あて意見を求めたところ、食品安全委員会において、デストマイシンAの残留基準を削除することについては、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当するとされた。

3. 諸外国における使用状況等

デストマイシンAは、ブラジル、タイ及びフィリピンにおいても豚の回虫駆除による生産性向上を目的として飼料添加により用いられてきたが、現時点において、我が国を含め、製造、販売及び流通は確認されておらず、使用実態についても確認されない。

なお、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（平成21年4月現在）。

4. 基準値案

別紙のとおりである。

デストマイシンAの残留基準については、ポジティブリスト制度の導入に際し、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（飼料安全法）に基づく指定申請の際に実施された残留試験の検出又は定量限界を参考に設定したところであるが、今般、国内において飼料添加物としての指定取消しの手続きが進められており、現在国内外においても製造販売は行われておらず、使用実態等が確認されないことを踏まえ、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号（以下、告示第370号という。））第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項7より残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、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)

デストマイシンA

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	国際基準 ppm
豚の筋肉		0.5	
豚の脂肪		0.5	
豚の肝臓		0.5	
豚の腎臓		0.5	
豚の食用部分*1		0.5	

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。

(参考)

これまでの経緯

平成21年 3月24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21年 3月26日	第174回食品安全委員会(要請事項説明) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成21年 4月〇日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年 4月14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
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	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
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組織推進本部 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	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー
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)

デストマイシンAについては、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。

参考資料 1

国民平均、幼小児、妊婦、高齢者別の農産物・畜水産物摂取量
(平成10～12年の国民栄養調査の結果より)

	1日当たりの農産物摂取量(g)			
	国民平均	高齢者 (65歳以上)	妊婦	小児 (1～6歳)
米 ※米加工品	185.1	188.8	139.7	97.7
小麦	116.8	83.4	123.4	82.3
大麦	5.9	3.6	0.3	0.1
ライ麦	0.1	0.1	0.1	0.1
トウモロコシ	2.5	0.8	2.7	4.3
ソバ	3.7	4.8	1.4	0.8
その他の穀類	0.3	0.3	0.5	0.2
大豆 ※加工品	56.1	58.8	45.5	33.7
小豆類(含インゲン、ササゲ、レンズ)	1.4	2.7	0.1	0.5
エンドウ	0.3	0.4	0.3	0.1
ソラマメ	0.2	0.4	0.1	0.1
ラッカセイ	0.5	0.6	0.2	0.3
その他の豆類	0.1	0.1	0.1	0.1
ばれいしょ	36.6	27.0	39.8	21.3
さといも類(含やつがしら)	11.6	17.3	7.9	5.7
かんしょ	15.7	16.8	13.8	17.7
やまいも(長いも)	2.6	4.3	1.6	0.5
こんにやくいも	12.9	13.4	11.0	5.7
その他のいも類 ※いも類加工品	0.4	0.4	0.8	0.3
てんさい	4.5	4.0	3.4	3.7
さとうきび ※輸入砂糖	13.4	12.1	10.3	11.3
だいこん類(含ラディッシュ)(根)	45.0	58.5	28.7	18.7
だいこん類(含ラディッシュ)(葉)	2.2	3.4	0.9	0.5
かぶ類(根)	2.6	4.2	0.7	0.7
かぶ類(葉)	0.5	1.1	0.3	0.1
西洋ワサビ	0.1	0.1	0.1	0.1
クレソン	0.1	0.1	0.1	0.1
はくさい	29.4	31.7	21.9	10.3
キャベツ(含芽キャベツ)	22.8	19.9	22.9	9.8
ケール	0.1	0.1	0.1	0.1
こまつな	4.3	5.9	1.6	2.0
きょうな	0.3	0.3	0.1	0.1
チンゲンサイ	1.4	1.9	1.0	0.3
はなやさい(カリフラワー)	0.4	0.4	0.1	0.1
はなやさい(ブロッコリー)	4.5	4.1	4.7	2.8
その他のアブラナ科野菜	2.1	3.1	0.2	0.3
ゴボウ	4.5	5.2	2.4	1.6
サルシフィー	0.1	0.1	0.1	0.1
アーティチョーク	0.1	0.1	0.1	0.1
チコリ	0.1	0.1	0.1	0.1
エンダイブ	0.1	0.1	0.1	0.1
しゅんぎく	2.5	3.7	1.9	0.6
レタス(含チシャ、サラダナ)	6.1	4.2	6.4	2.5
その他のきく科野菜	0.4	0.7	0.5	0.1
たまねぎ	30.3	22.6	33.1	18.5
ねぎ(含リーキ)	11.3	13.5	8.2	4.5
ニンニク	0.3	0.3	0.1	0.1
にら	1.6	1.6	0.7	0.7
アスパラガス	0.9	0.7	0.4	0.3
ワケギ	0.2	0.3	0.1	0.1
その他のゆり科野菜	0.9	1.8	0.1	0.1

	1日当たりの農産物摂取量 (g)			
	国民平均	高齢者 (65歳以上)	妊婦	小児 (1~6歳)
にんじん	24.6	22.3	25.1	16.3
パースニップ	0.1	0.1	0.1	0.1
パセリ	0.1	0.1	0.1	0.1
セロリ	0.4	0.4	0.3	0.1
みつば	0.2	0.2	0.1	0.1
その他のせり科野菜	0.1	0.3	0.1	0.1
トマト	24.3	18.9	24.5	16.9
ピーマン	4.4	3.7	1.9	2.0
ナス	4.0	5.7	3.3	0.9
その他のなす科野菜	0.2	0.3	0.1	0.1
きゅうり(含ガーキン)	16.3	16.6	10.1	8.2
かぼちゃ(含スカッシュ)	9.4	11.5	6.9	5.8
しろわり(野菜)	0.3	0.8	0.1	0.1
スイカ(果実)	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類(果実)	0.4	0.3	0.1	0.3
まくわり(果実)	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のうり科野菜	0.5	0.7	2.3	0.1
ほうれん草	18.7	21.7	17.4	10.1
たけのこ	2.0	1.7	2.6	0.7
おくら	0.3	0.3	0.2	0.2
しょうが	0.6	0.7	0.7	0.2
未成熟えんどう	0.6	0.6	0.7	0.2
未成熟インゲン	1.9	1.8	1.8	1.2
えだまめ	0.1	0.1	0.1	0.1
マッシュルーム	0.3	0.1	0.6	0.2
しいたけ	4.7	4.9	3.8	1.8
その他のきのこ類	9.8	9.9	7.7	4.0
その他の野菜	12.6	12.2	9.6	9.7
みかん	41.6	42.6	45.8	35.4
なつみかん	0.1	0.1	0.1	0.1
なつみかんの皮	0.1	0.1	0.1	0.1
なつみかんの果実全体	0.1	0.1	0.1	0.1
レモン	0.3	0.3	0.3	0.2
オレンジ(含ネーブルオレンジ)	0.4	0.2	0.8	0.6
グレープフルーツ	1.2	0.8	2.1	0.4
ライム	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ	0.4	0.6	0.1	0.1
りんご	35.3	35.6	30.0	36.2
日本なし	5.1	5.1	5.3	4.4
西洋なし	0.1	0.1	0.1	0.1
マルメロ	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	0.1	0.1	0.1	0.1
もも	0.5	0.1	4.0	0.7
ネクタリン	0.1	0.1	0.1	0.1
アンズ(含アプリコット)	0.1	0.1	0.1	0.1
スモモ(含ブルーーン)	0.2	0.2	1.4	0.1
ウメ	1.1	1.6	1.4	0.3
おうとう(チェリー)	0.1	0.1	0.1	0.1

	1日当たりの農産物摂取量 (g)			
	国民平均	高齢者 (65歳以上)	妊婦	小児 (1~6歳)
イチゴ	0.3	0.1	0.1	0.4
ラズベリー	0.1	0.1	0.1	0.1
ブラックベリー	0.1	0.1	0.1	0.1
ブルーベリー	0.1	0.1	0.1	0.1
クランベリー	0.1	0.1	0.1	0.1
ハuckleベリー	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のベリー類	0.1	0.1	0.1	0.1
ブドウ	5.8	3.8	1.6	4.4
かき	31.4	49.6	21.5	8.0
バナナ	12.6	17.7	8.7	11.3
キウイ	1.8	2.0	1.1	1.3
パパイヤ	0.1	0.1	0.1	0.1
アボカド	0.2	0.2	0.1	0.1
パイナップル	0.8	0.5	0.1	1.0
グアバ	0.1	0.1	0.1	0.1
マンゴー	0.1	0.1	0.1	0.1
パッションフルーツ	0.1	0.1	0.1	0.1
ナツメヤシ	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の果実	3.9	1.7	1.4	5.9
ひまわり (種子)	0.1	0.1	0.1	0.1
ゴマ (種子)	1.0	1.4	0.4	0.6
べにばな (種子)	0.1	0.1	0.1	0.1
綿実 (種子)	0.1	0.1	0.1	0.1
なたね	8.4	5.3	8.2	5.0
その他のオイルシード	0.1	0.1	0.1	0.1
ぎんなん	0.1	0.2	0.1	0.1
くり	0.7	0.8	0.1	1.3
ペカン	0.1	0.1	0.1	0.1
アーモンド	0.1	0.1	0.1	0.1
クルミ	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のナッツ	0.1	0.1	0.1	0.1
茶	3.0	4.3	3.5	1.4
コーヒー豆	2.6	1.4	1.5	0.1
カカオ豆	0.3	0.2	0.4	0.3
ホップ	0.1	0.1	0.1	0.1
みかんの皮	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のスパイス	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のハーブ	0.1	0.1	0.1	0.1

	1日当たりの畜水産物摂取量 (g)			
	国民平均	高齢者 (65歳以上)	妊婦	小児 (1~6歳)
牛・豚・羊・馬・山羊の筋肉及び脂肪	56.2	-	59.7	32.4
牛・豚・羊・馬・山羊の食用部分(筋肉及び脂肪を除く)	1.3	-	0.8	0.5
乳	142.7	-	183.1	197.0
家さんの肉類	20.2	-	16.2	18.5
家さんの卵類	40.2	-	-	29.3
魚介類	94.1	-	-	42.8
はちみつ	0.4	0.6	0.6	0.2

	国民平均	高齢者 (65歳以上)	妊婦	小児 (1~6歳)
平均体重(kg)	53.3	54.2	55.6	15.8

食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について

1)食品健康影響評価結果を受けたもの

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて取った措置等
1	エトキサゾール	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号	H15.08.05	厚生労働省発食安第0805006号	H18.05.18	府食第400号	平成20年6月20日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
2	エトキサゾール	農薬	食品安全基本法第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305008号	H20.02.21	府食第188号	平成20年6月20日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
3	クロルピリホス	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H16.10.29 H18.07.18	厚生労働省発食安第1029002号 厚生労働省発食安第0718004号	H19.03.22	府食第304号	
4	アミトラズ	農薬及び動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H18.11.06	厚生労働省発食安第1106001号	H19.05.17	府食第482号	平成20年3月12日部会審議 平成20年6月20日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
5	エチプロストン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H18.10.16	厚生労働省発食安第1016001号	H19.05.31 H21.01.15	府食第535号 府食第43号(一部改訂)	平成21年2月3日部会審議 WTO通報中・パブリックコメント募集中
6	カナマイシン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218005号	H19.05.31	府食第536号	
7	パロモマイシン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112019号	H19.05.31	府食第537号	平成21年3月6日部会審議 WTO通報中・パブリックコメント手続中
8	ベンジルペニシリン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205012号	H19.05.31	府食第538号	
9	イミダクロプリド	農薬	食品安全基本法第24条第2項 第24条第1項第1号	H18.09.04 H19.02.23	厚生労働省発食安第0904005号 厚生労働省発食安第0223003号	H19.06.14	府食第596号	
10	フルリドン	農薬	食品安全基本法第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218014号	H19.08.23	府食第801号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
11	フロルフェニコール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.09.13 H18.07.18 H19.01.12	厚生労働省発食安第0913007号 厚生労働省発食安第0718021号 厚生労働省発食安第0112020号	H19.08.30	府食第822号	平成20年6月20日部会審議 平成20年8月7日部会審議 平成20年10月10日分科会審議 平成20年10月24日部会審議
12	アメリリン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305005号	H19.09.13	府食第871号	平成20年3月12日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中
13	ヒアルロン酸ナトリウム	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112005号	H19.09.20	府食第903号	平成20年12月9日部会審議 平成20年12月25日分科会審議
14	クロルフェナビル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.10.4 H18.07.18	厚生労働省発食安第1004002号 厚生労働省発食安第0718029号	H19.09.20	府食第921号	平成20年1月30日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 平成20年11月27日告示
15	チアンフェニコール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.09.13 H18.07.18	厚生労働省発食安第0913004号 厚生労働省発食安第0718019号	H19.10.04	府食第973号	
16	テブフェノジド	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.08.06 H19.03.05	厚生労働省発食安第0806009号 厚生労働省発食安第0305017号	H19.11.08	府食第1106号	
17	シロマジン	農薬及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.03.31 H17.12.02 H18.07.18	厚生労働省発食安第0331002号 厚生労働省発食安第1202002号 厚生労働省発食安第0718010号	H19.11.29	府食第1174号	平成20年5月23日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
18	セフォペラゾン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112016号	H19.12.20	府食第1242号	平成21年3月6日部会審議
19	イミベンコナゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305007号	H19.12.20	府食第1243号	
20	ピラフルフェンエチル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305020号	H19.12.20	府食第1244号	平成20年3月12日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて取った措置等
21	フルトラニル	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.08.28	厚生労働省発食安第0828001号	H19.12.20	府食第1245号	平成20年3月12日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中
22	グリチルリチン酸モノアンモニウム	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.04.20	厚生労働省発食安第0420001号	H20.01.10	府食第20号	平成20年9月19日部会審議 平成20年10月10日分科会審議 告示手続中
23	インダノファン	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.09.13	厚生労働省発食安第0913008号	H20.01.10	府食第28号	平成20年3月4日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中
24	コリスチン	飼料添加物及び動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305025号	H20.01.24	府食第81号	
25	フルベンジアミド	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.11.09	厚生労働省発食安第1109009号	H20.01.31	府食第109号	平成20年3月4日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中
26	カフェンストロール	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号	H19.08.06	厚生労働省発食安第0806006号	H20.02.21	府食第189号	平成20年3月4日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中
27	イソプロチオラン	農薬及び動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.08.21	厚生労働省発食安第0821001号	H20.02.28	府食第216号	平成20年3月4日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中
28	エチプロール	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.12.04	厚生労働省発食安第1204001号	H20.02.28	府食第217号	平成20年4月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
29	クロチアニジン	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.01.11	厚生労働省発食安第0111003号	H20.02.28	府食第218号	平成20年12月9日部会審議 平成21年12月25日分科会審議 WTO通報中
30	プロチゾラム	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H18.10.16	厚生労働省発食安第1016003号	H20.03.13	府食第279号	平成21年4月14日部会審議予定

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
31	メフェナセット	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.09.25	厚生労働省発食安第0925002号	H20.03.13	府食第281号	平成20年3月4日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中
32	ベンゾピシクロン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305024号	H20.03.13	府食第282号	平成20年3月4日部会審議 平成20年4月21日分科会審議 告示手続中
33	ジメトモルフ	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.11.27	厚生労働省発食安第1127002号	H20.03.13	府食第283号	平成20年4月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
34	ベンチアバリカルブイソプロピル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208003号	H20.03.13	府食第284号	平成20年4月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
35	オリサストロピン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.01.11	厚生労働省発食安第0111002号	H20.03.27	府食第330号	平成20年4月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
36	インドキサカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.11.08 H18.07.18	厚生労働省発食安第1108003号 厚生労働省発食安第0718034号	H20.04.03	府食第356号	
37	チアトキサム	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H16.08.03 H18.07.18	厚生労働省発食安第0803001号 厚生労働省発食安第0718002号	H20.04.03	府食第357号	平成20年12月9日部会審議 平成21年12月25日分科会審議 WTO通報中
38	ベンゾカイン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305034号	H20.04.10	府食第384号	平成20年10月24日部会審議 平成21年12月25日分科会審議
39	フェンアミドン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.11.27 H19.06.25	厚生労働省発食安第1127003号 厚生労働省発食安第0625005号	H20.04.27	府食第450号	平成20年7月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
40	ベンフレセート	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.10.12	厚生労働省発食安第1012004号	H20.04.24	府食第451号	平成20年4月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	結果通知年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて取った措置等
41	メタミドホス	農薬	食品安全基本法第24条第2項	H20.02.12	厚生労働省発食安第0212004号	H20.05.01	府食第475号	平成20年9月19日部会審議
42	ジクロルミド	農薬	食品安全基本法第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112008号	H20.05.15	府食第525号	平成20年7月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
43	ハロスルフロンメチル	農薬	食品安全基本法第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305019号	H20.05.15	府食第526号	平成20年5月23日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
44	ブプロフェジン	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.08.21	厚生労働省発食安第0821002号	H20.05.15	府食第527号	平成20年7月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議
45	バルネムリン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218012号	H20.05.22	府食第549号	平成20年9月19日部会審議 平成20年10月10日分科会審議 告示手続中
46	リファキシミン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第2項	H19.05.22	厚生労働省発食安第0522008号	H20.06.05	府食第617号	
47	タウリン	飼料添加物	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325018号	H20.06.26	府食第715号	平成20年7月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 薬事・食品衛生審議会からの答申を受け対象外物質として意見聴取
48	カズサホス	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.03.03	厚生労働省発食安第0303010号	H20.07.03	府食第745号	平成21年2月3日部会審議 平成21年3月24日分科会審議 WTO通報中・パブリックコメント募集中
49	フェンブコナゾール	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.02.12	厚生労働省発食安第0212001号	H20.07.03	府食第746号	平成20年12月9日部会審議 平成21年12月25日分科会審議 WTO通報中
50	フロニカミド	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号	H20.02.12	厚生労働省発食安第0212002号	H20.07.03	府食第747号	平成20年8月7日部会審議 平成20年10月10日分科会審議 告示手続中

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
51	オキシソリニック酸	農薬及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項 第24条第1項第1号	H18.09.04 H19.12.25	厚生労働省発食安第0904001号 厚生労働省発食安第1225001号	H20.07.24	府食第812号	平成20年4月11日部会審議 平成20年7月30日分科会審議 告示手続中
52	フルセトスルフロン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.05.22	厚生労働省発食安第0522002号	H20.07.17	府食第793号	平成20年10月24日部会審議 平成21年12月25日分科会審議 WTO通報中
53	マンジプロバミド	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.08.06	厚生労働省発食安第0806012号	H20.07.17	府食第794号	平成20年8月7日部会審議 平成20年10月10日分科会審議 告示手続中
54	1-ナフタレン酢酸	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.08.06	厚生労働省発食安第0806003号	H20.07.24	府食第814号	平成21年2月3日部会審議 平成21年3月24日分科会審議 WTO通報中・パブリックコメント募集 中
55	トリフロキシストロピン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605003号	H20.08.01	府食第840号	
56	ミロサマイシン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.08.05 H18.07.18	厚生労働省発食安第0805005号 厚生労働省発食安第0718015号	H20.08.07	府食第862号	平成20年8月7日部会審議 平成20年10月10日分科会審議 告示手続中
57	オキサジクロメホン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.06.02 H19.03.05	厚生労働省発食安第0602001号 厚生労働省発食安第0305010号	H20.08.21	府食第905号	
58	ゾキサミド	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112009号	H20.08.21	府食第906号	
59	チアゾピル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第00605009号	H20.08.29	府食第926号	
60	メタフルミゾン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H18.02.27	厚生労働省発食安第0227001号	H20.08.29	府食第927号	平成21年3月6日部会審議 平成21年3月24日分科会審議 WTO通報中・パブリックコメント手続 中

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
61	アセタミプリド	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.02.12	厚生労働省発食安第0212003号	H20.08.29	府食第928号	平成20年12月9日部会審議 平成21年2月3日部会審議 WTO通報中・パブリックコメント手続 中
62	トリルフルアニド	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.06.02 H19.06.05	厚生労働省発食安第0602002号 厚生労働省発食安第0605010号	H20.09.04	府食第955号	
63	プロポキシカルバゾン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112012号	H20.09.04	府食第956号	
64	アセキノシル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.07.13	厚生労働省発食安第0713005号	H20.09.11	府食第984号	
65	ピリブチカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.08.06	厚生労働省発食安第0806011号	H20.09.11	府食第985号	
66	オキサジアゾン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.01.11	厚生労働省発食安第0111001号	H20.09.25	府食第1017号	
67	カルボキシシ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305011号	H20.09.25	府食第1018号	
68	クロフェンセット	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605006号	H20.10.02	府食第1041号	
69	フルフェンピルエチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112011号	H20.10.02	府食第1042号	
70	クロラントラニプロール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325001号	H20.10.09	府食第1080号	平成21年3月6日部会審議 平成21年3月24日分科会審議 WTO通報中・パブリックコメント手続 中

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
71	ピリプロキシフェン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.06.02	厚生労働省発食安第0602003号	H20.10.09	府食第1081号	
72	プレチラクロール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H15.07.01 H19.09.25	厚生労働省発食安第0701015号 厚生労働省発食安第0925001号	H20.10.09	府食第1082号	
73	フルアクリピリム	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305022号	H20.10.16	府食第1101号	
74	ベンシクロン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.09.13	厚生労働省発食安第0913007号	H20.10.16	府食第1102号	
75	イミシアホス	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H18.09.04	厚生労働省発食安第0904003号	H20.11.13	府食第1234号	平成21年4月14日部会審議予定
76	フェリムゾン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.02.05	厚生労働省発食安第0205003号	H20.11.13	府食第1235号	
77	ピラスルホトール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.08.28	厚生労働省発食安第0828003号	H20.11.20	府食第1265号	平成21年4月14日部会審議予定
78	EPN	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.02.05	厚生労働省発食安第0205001号	H20.11.27	府食第1290号	
79	フェノキサニル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.02.05	厚生労働省発食安第0205002号	H20.11.27	府食第1291号	
80	フェントラザミド	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.02.05	厚生労働省発食安第0205004号	H20.12.04	府食第1314号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
81	ヨウ化メチル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H18.05.23	厚生労働省発食安第0523003号	H20.12.04	府食第1315号	平成21年3月6日部会審議 平成21年3月24日分科会審議 WTO通報中・パブリックコメント手続 中
82	ジクロスラム	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605007号	H20.12.11	府食第1336号	
83	ヘキサジノン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305023号	H20.12.11	府食第1337号	
84	セフキノム	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218009号	H20.12.18	府食第1361号	
85	イミドカルブ	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.19	厚生労働省発食安第0319003号	H20.12.18	府食第1362号	
86	オメブラゾール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311014号	H20.12.18	府食第1365号	平成20年12月9日部会審議 平成21年12月25日分科会審議
87	ジクロシメット	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.01.11	厚生労働省発食安第0111004号	H20.12.18	府食第1366号	
88	メフェンピルジエチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605014号	H20.12.18	府食第1367号	
89	クロルエトキシホス	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311003号	H21.01.08	府食第12号	
90	プロヒドロジャスモン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.10.07	厚生労働省発食安第1007004号	H21.01.08	府食第13号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
91	プロファム	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605012号	H21.01.08	府食第14号	
92	スピネトラム	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.03.03	厚生労働省発食安第0303013号	H21.01.15	府食第44号	
93	トリブホス	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311005号	H21.01.15	府食第45号	
94	鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワクチン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.09.12	厚生労働省発食安第0912001号	H21.01.22	府食第77号	平成21年2月3日部会審議 平成21年3月24日分科会審議
95	鶏伝染性気管支炎(AK01株)生ワクチン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.09.12	厚生労働省発食安第0912002号	H21.01.22	府食第78号	平成21年2月3日部会審議 平成21年3月24日分科会審議
96	塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウム	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.09.12	厚生労働省発食安第0912004号	H21.01.22	府食第79号	平成21年3月6日部会審議 平成21年3月24日分科会審議
97	ルフェヌロン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.07.25 H18.07.18	厚生労働省発食安第0725001号 厚生労働省発食安第0718012号	H21.01.22	府食第85号	
98	豚パルボウイルス(油性アジュバント加)不活化ワクチン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.09.12	厚生労働省発食安第0912003号	H21.01.29	府食第103号	平成21年2月3日部会審議 平成21年3月24日分科会審議
99	ノバルロン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.12.09	厚生労働省発食安第1209001号	H21.02.05	府食第132号	
100	メタアルデヒド	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.12.09	厚生労働省発食安第1209004号	H21.02.05	府食第133号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
101	ブタミホス	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.04.01 H20.03.25	厚生労働省発食安第0401004号 厚生労働省発食安第0325012号	H21.02.12	府食第145号	
102	タウリン	対象外物質	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.09.22	厚生労働省発食安第0922002号	H21.02.19	府食第167号	平成21年2月3日部会審議 平成21年3月24日分科会審議 パブリックコメント募集中
103	ラフォキサニド	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112022号	H21.02.19	府食第168号	
104	テフリルトリオン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.01.11	厚生労働省発食安第0111005号	H21.02.19	府食第169号	
105	エプリノメクチン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項 第24条第1項第1号	H20.03.11 H20.06.02	厚生労働省発食安第0311013号 厚生労働省発食安第0602007号	H21.02.26	府食第186号	平成21年12月9日部会審議 平成21年3月24日分科会審議 WTO通報中・パブリックコメント募集中
106	メタラキシル及びメフェノキサム	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.05.22	厚生労働省発食安第0522004号	H21.03.05	府食第211号	
107	オキシベンダゾール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.07.13	厚生労働省発食安第0713007号	H21.03.05	府食第212号	
108	シメコナゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.10.07	厚生労働省発食安第1007003号	H21.03.12	府食第241号	
109	トリフルスルフロメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.03	厚生労働省発食安第0303014号	H21.03.19	府食第263号	
110	ピラクロストロピン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.12.09	厚生労働省発食安第1209002号	H21.03.19	府食第264号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	結果通知 年月日	文書番号	食品安全委員会からの通知を受けて 取った措置等
111	ボスカリド	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.12.09	厚生労働省発食安第1209003号	H21.03.19	府食第265号	
112	プリミスルフロンメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208009号	H21.03.26	府食第280号	
113	テルデカマイシン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324010号	H21.03.26	府食第278号	平成21年4月14日部会審議予定
114	デストマイシンA	飼料添加物	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324011号	H21.03.26	府食第279号	平成21年4月14日部会審議予定
115	メソトリオン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.04.09	厚生労働省発食安第0409002号	H21.03.26	府食第281号	
116	レピメクチン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305003号	H21.03.26	府食第282号	
117	バクロブトラゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.12.04	厚生労働省発食安第1204002号	H21.04.02	府食第312号	
118	ミルベメクチン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.11.08 H18.07.18	厚生労働省発食安第1108002号 厚生労働省発食安第0718033号	H21.04.02	府食第313号	
119	アジムスルフロン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.04.09	厚生労働省発食安第0409003号	H21.04.09	府食第344号	

2)意見聴取を行っているもの

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取年月日	文書番号	備考
1	スピノサド	農薬及び動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H16.12.22 H17.12.19 H18.07.18	厚生労働省発食安第1222001号 厚生労働省発食安第1219001号 厚生労働省発食安第0718006号	
2	ジコホール	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.02.14 H18.07.18	厚生労働省発食安第0214002号 厚生労働省発食安第0718008号	
3	オルビフロキサシン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.04.11 H18.07.18	厚生労働省発食安第0411002号 厚生労働省発食安第0718011号	
4	1-メチルシクロプロペン	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号	H17.08.23	厚生労働省発食安第0823002号	
5	アンピシリン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.09.13 H18.07.18	厚生労働省発食安第0913003号 厚生労働省発食安第0718018号	
6	ホスホマイシン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.09.13 H18.07.18	厚生労働省発食安第0913010号 厚生労働省発食安第0718024号	
7	スルファメトキサゾール	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.09.13 H18.07.18	厚生労働省発食安第0913011号 厚生労働省発食安第0718025号	
8	トリメプリム	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.09.13 H18.07.18	厚生労働省発食安第0913011号 厚生労働省発食安第0718026号	
9	セファピリン	動物用医薬品	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.09.13 H18.07.18	厚生労働省発食安第0913012号 厚生労働省発食安第0718027号	
10	プロパモカルブ	農薬	食品安全基本法第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.10.21 H18.07.18	厚生労働省発食安第1021002号 厚生労働省発食安第0718030号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
11	ホルペット	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H17.12.13 H18.07.18	厚生労働省発食安第1213002号 厚生労働省発食安第0718035号	
12	ペントキサゾン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H18.05.23	厚生労働省発食安第0523002号	
13	タイロシン	飼料添加物及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H18.09.04	厚生労働省発食安第0904002号	
14	フルアジナム	農薬	食品安全基本法 第24条第2項 第24条第1項第1号	H18.09.04 H19.02.23	厚生労働省発食安第0904007号 厚生労働省発食安第0223005号	
15	ノルフロキサシン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H18.10.16	厚生労働省発食安第1016002号	
16	クレンブテロール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H18.10.16 H19.01.12	厚生労働省発食安第1016004号 厚生労働省発食安第0112014号	
17	キシラジン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218003号	
18	アモキシシリン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218004号	
19	ドキシサイクリン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218010号	
20	フリラゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218013号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
21	ラクトフェン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218015号	
22	リンコマイシン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H18.12.18	厚生労働省発食安第1218016号	
23	イマゼタピルアンモニウム塩	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112006号	
24	シクロエート	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112007号	
25	ピノキサデン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112010号	
26	クマホス	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112013号	
27	酢酸メレンゲステロール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112015号	
28	メチルプレドニゾン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.01.12	厚生労働省発食安第0112021号	
29	スピロキサミン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205003号	
30	メチオカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205004号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
31	アレスリン	農薬及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205006号	
32	エリスロマイシン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205007号	
33	カルプロフェン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205008号	
34	クロルマジノン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205009号	
35	スルフィゾール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205010号	
36	セファレキシム	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205011号	
37	レバミゾール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.02.05	厚生労働省発食安第0205013号	
38	プロパルギット	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305004号	
39	アラクロール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.04.01 H19.03.05	厚生労働省発食安第0401003号 厚生労働省発食安第0305006号	
40	エトフメセート	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305009号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
41	キザロホップエテル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.08.06 H19.03.05	厚生労働省発食安第0806007号 厚生労働省発食安第0305012号	
42	クロメブロップ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305014号	
43	チジアズロン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305016号	
44	トリチコナゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305018号	
45	ナラシン	飼料添加物及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305026号	
46	モネンシン	飼料添加物及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305027号	
47	イソオイゲノール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305028号	
48	イソシンコメロン酸ニプロピル	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305029号	
49	クラブラン酸	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305030号	
50	ケトプロフェン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305031号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
51	ジシクラニル	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305032号	
52	ピペラジン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305033号	
53	メベンダゾール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.05	厚生労働省発食安第0305035号	
54	スルファチアゾール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.19	厚生労働省発食安第0319001号	
55	クロルスロン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.19	厚生労働省発食安第0319004号	
56	スルファジメキシシ	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.03.19	厚生労働省発食安第0319005号	
57	アバメクチン	農薬及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.04.09	厚生労働省発食安第0409004号	
58	イソキサフルトール	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.04.09	厚生労働省発食安第0409005号	
59	フェノキシメチルペニシリン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.05.22	厚生労働省発食安第0522006号	
60	ペダプロフェン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.05.22	厚生労働省発食安第0522007号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
61	イマザピックアンモニウム塩	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605004号	
62	イマザメタベンズメチルエステル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605005号	
63	スルフェントラゾン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605008号	
64	フルメツラム	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605011号	
65	メソスルフロンメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.06.05	厚生労働省発食安第0605013号	
66	キャブタン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.25	厚生労働省発食安第0625003号	
67	トリネキサパックエチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.25	厚生労働省発食安第0625004号	
68	フルジオキソニル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.06.25	厚生労働省発食安第0625006号	
69	グルホシネート	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.07.13	厚生労働省発食安第0713006号	
70	カラゾロール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.07.13	厚生労働省発食安第0713008号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
71	ジチアノン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.08.06	厚生労働省発食安第0806001号	
72	フルシラゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.08.06	厚生労働省発食安第0806004号	
73	エトベンザニド	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.08.06	厚生労働省発食安第0806005号	
74	プロスルホカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.08.21	厚生労働省発食安第0821003号	
75	アルジカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.08.21	厚生労働省発食安第0821004号	
76	アルドキシカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.08.21	厚生労働省発食安第0821005号	
77	ジクロキサシリン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H19.08.28	厚生労働省発食安第0828004号	
78	ジクロメジン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.10.02	厚生労働省発食安第1002001号	
79	モリネート	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.10.12	厚生労働省発食安第1012002号	
80	ブタクロール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.10.12	厚生労働省発食安第1012003号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
81	アミトロール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.10.30	厚生労働省発食安第1030001号	
82	ジメタメリン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.10.30	厚生労働省発食安第1030002号	
83	シヘキサチン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.10.30	厚生労働省発食安第1030003号	
84	ピリミスルファン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.10.30	厚生労働省発食安第1030004号	
85	アゾシクロチン及びシヘキサチン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.10.30	厚生労働省発食安第1030005号	
86	ピリミノバックメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.11.09	厚生労働省発食安第1109008号	
87	ピロキロン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.11.27	厚生労働省発食安第1127001号	
88	イプロベンホス	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208001号	
89	ピリフルキナゾン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208002号	
90	アセトクロール	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208004号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
91	イソキサジフェンエチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208005号	
92	オキシフルオルフェン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208006号	
93	クロピラリド	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208007号	
94	ピコリナフェン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208008号	
95	フルフェナセット	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H19.12.18	厚生労働省発食安第1208010号	
96	シクラニリド	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.03	厚生労働省発食安第0303011号	
97	1,3-ジクロロプロペン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.03.03	厚生労働省発食安第0303012号	
98	アシフルオフェン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311001号	
99	アミノエトキシビニルグリシン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311002号	
100	酸化プロピレン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311004号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
101	ヒドラメチルノン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311006号	
102	フェンチン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311007号	
103	Sec-ブチルアミン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311008号	
104	プロディファコウム	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311009号	
105	ベノキサコール	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311010号	
106	ベンダイオカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311011号	
107	オラキンドックス	飼料添加物及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.11	厚生労働省発食安第0311012号	
108	TCMTB	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325002号	
109	イプロバリカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325003号	
110	エタルフルラリン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325004号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
111	塩酸ホルメタネート	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325005号	
112	クロランスラムメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325006号	
113	ジフルフェナミド	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325007号	
114	スルホスルフロン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325008号	
115	ノルフルラゾン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325009号	
116	ピメトロジン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325010号	
117	ピリデート	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325011号	
118	フッ化スルフリル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325013号	
119	ベンスルフロンメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325014号	
120	ベンフルラリン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325015号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
121	マイクロブタニル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.03.25	厚生労働省発食安第0325016号	
122	メプロニル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.04.01 H20.03.25	厚生労働省発食安第0401005号 厚生労働省発食安第0325017号	
123	プロチオコナゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.06.02	厚生労働省発食安第0602004号	
124	ジメテナミド	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.06.02	厚生労働省発食安第0602005号	
125	ペンディメタリン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.06.02	厚生労働省発食安第0602006号	
126	トピシリン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.06.02	厚生労働省発食安第0602008号	
127	メトラクロール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.06.17	厚生労働省発食安第0617001号	
128	フルミオキサジン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.06.17	厚生労働省発食安第0617002号	
129	アセフェート	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.07.08	厚生労働省発食安第0708001号	
130	エトプロホス	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.07.08	厚生労働省発食安第0708002号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
131	クロキントセットメキシル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.07.08	厚生労働省発食安第0708003号	
132	クロジナホッププロパルギル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.07.08	厚生労働省発食安第0708004号	
133	テトラコナゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.07.08	厚生労働省発食安第0708005号	
134	ダイアジノン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.08.18	厚生労働省発食安第0818001号	
135	スピロテトラマト	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.08.18	厚生労働省発食安第0818002号	
136	アジンホスメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.09.09	厚生労働省発食安第0909001号	
137	プロバクロール	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H20.09.09	厚生労働省発食安第0909002号	
138	鶏伝染性気管支炎(4-91株)生ワクチン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.09.12	厚生労働省発食安第0912005号	
139	アピラマイシン	飼料添加物及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H20.09.12	厚生労働省発食安第0912006号	
140	エフロトマイシン	飼料添加物	食品安全基本法 第24条第2項	H20.09.12	厚生労働省発食安第0912007号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
141	ノシヘブタイド	飼料添加物	食品安全基本法 第24条第2項	H20.09.12	厚生労働省発食安第0912008号	
142	イソチアニル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.10.07	厚生労働省発食安第1007001号	
143	クロメプロップ	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H20.10.07	厚生労働省発食安第1007002号	
144	メミノストロピン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H20.12.09	厚生労働省発食安第1209005号	
145	アミスルプロム	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.01.20	厚生労働省発食安第0120001号	
146	エスプロカルブ	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.01.20	厚生労働省発食安第0120002号	
147	クロルフェナピル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.01.20	厚生労働省発食安第0120003号	
148	スピロメシフェン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.01.20	厚生労働省発食安第0120004号	
149	ピフェントリン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.01.20	厚生労働省発食安第0120005号	
150	フェンチオン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H21.01.20	厚生労働省発食安第0120006号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
151	フラメピル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H21.01.20	厚生労働省発食安第0120007号	
152	アセトアミノフェン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.01.30	厚生労働省発食安第0130001号	
153	エチクロゼート	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H21.02.03	厚生労働省発食安第0203001号	
154	ホキシム	農薬及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.03	厚生労働省発食安第0203002号	
155	エチオン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209001号	
156	オキシデメトンメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209002号	
157	カルボフラン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209003号	
158	ジクロラン	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209004号	
159	ジノカップ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209005号	
160	トリアゾホス	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209006号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
161	フェンプロピモルフ	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209007号	
162	ベナラキシル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209008号	
163	ホレート	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.02.09	厚生労働省発食安第0209009号	
164	エトフェンプロックス	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.02.17	厚生労働省発食安第0217001号	
165	モネバンテル	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.03.03	厚生労働省発食安第0303001号	
166	セファゾリン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.10	厚生労働省発食安第0310001号	
167	ダノフロキサシン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.10	厚生労働省発食安第0310002号	
168	ナナフロシン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.10	厚生労働省発食安第0310003号	
169	ピコザマイシン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.10	厚生労働省発食安第0310004号	
170	ピランテル	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.10	厚生労働省発食安第0310005号	

	物質名	用途	根拠条文	意見聴取 年月日	文書番号	備考
171	プリフィニウム	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.10	厚生労働省発食安第0310006号	
172	ピリダリル	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324001号	
173	ピリプロキシフェン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324002号	
174	メコナゾール	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324003号	
175	トリフルラリン	農薬	食品安全基本法 第24条第1項第1号 第24条第2項	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324004号	
176	パラチオンメチル	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324005号	
177	フェナミホス	農薬	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324006号	
178	ジクロルボス及びナレド	農薬及び 動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324007号	
179	アザペロン	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324008号	
180	フルベンダゾール	動物用医薬品	食品安全基本法 第24条第2項	H21.03.24	厚生労働省発食安第0324009号	