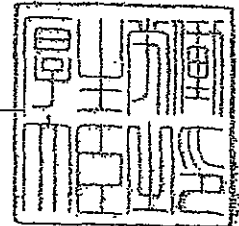


厚生労働省発食安第0304006号
平成21年3月4日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

セフォペラゾン

平成21年3月19日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年3月4日付け厚生労働省発食安第0304006号をもって諮問された食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づくセフォペラゾンに係る食品規格(食品中の動物用医薬品の残留基準)の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

セフォペラゾン

1. 概要

(1) 品目名：セフォペラゾン(Cefoperazone)

(2) 用途：乳牛における臨床型乳房炎の治療

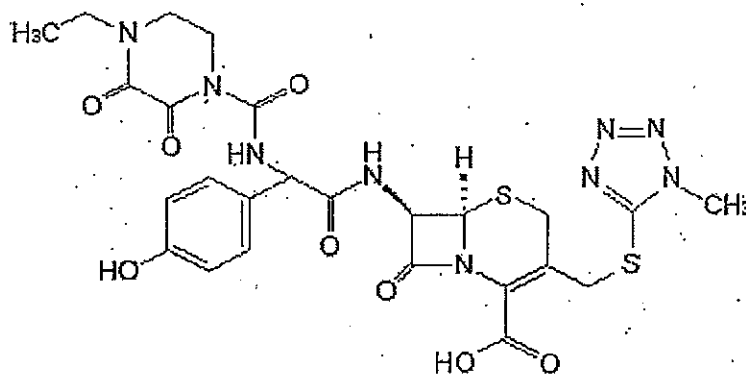
セフォペラゾンはβ-ラクタム系抗生物質であり、第三世代の半合成セファロスポリンとして好気性及び嫌気性のグラム陽性及び陰性菌の大部分に対して広域抗菌スペクトラムを有する。我が国では動物用医薬品としての承認はされていないが、EU諸国で承認されている。また、ヒト用医薬品としては我が国においても承認されている。

今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりセフォペラゾンについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてセフォペラゾンについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

(6*R*, 7*R*)-7-[[2-[(4-ethyl-2,3-dioxo-piperazine-1-carbonyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{22}H_{27}N_5O_5S_2$

分子量 : 645.67

常温における性状 : 白色～帯黄白色の結晶性粉末

融点(分解点) : 182-187°C

溶解性 : 水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノールに溶けにくい。

(5) 適用方法及び用量

セフォペラゾンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間	
			乳	肉
泌乳牛	1分房当たり 250 mg を単回乳房内投与	イタリア	1.5 日 (36 時間)	適用なし
		フランス	3 日 (72 時間)	適用なし
		チェコ	3 日 (72 時間)	2 日
		デンマーク		
		スロバキア		
		スペイン		
		アイルランド	3.5 日 (84 時間)	2 日
		ポーランド		
		ポルトガル		
		スロベニア		
		英国	4 日 (96 時間)	2 日
		ベルギー		
		キプロス		
		ギリシア		
		ルクセンブルク	4.5 日 (108 時間)	2 日
		ルーマニア		
オランダ				
			6 日 (144 時間)	3 日

2. 分布、代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトに非経口的に投与した際の血漿中半減期は、8～120分である。血漿中半減期は筋肉内、静脈内、皮下及び腹腔内投与において、投与経路による明らかな差はない。蛋白結合率については大きな種差が認められ、ヒト、サル及びウサギでは86～89%であるのに対し、イヌ、ラット及びマウスでは15～48%である。セフォペラゾンは全身に速やかに分布し、肝臓及び腎臓では高濃度で短時間（4～6時間以内）、尿中及び腸の内容物中には高濃度で長時間（4～6時間以上）分布する。セフォペラゾンは中枢神経系でほとんど検出されることはない。各組織及び臓器に分布したセフォペラゾンは、腸の内容物と尿を除き、1日以内に急速に排泄される。ラットに50 mg/kg体重の用量で経口投与した際のバイオアベイラビリティは低い（約10%）ことが確認されている。

セフォペラゾンは尿、糞及び胆汁を介して排泄され、排泄パターンには種差が認められている。セフォペラゾンをラットに非経口投与すると、その大部分は胆汁中に排泄されたが（胆汁中：60-84%、尿中：14-39%）、ウサギ、イヌ、サルでは大部分は尿中に排泄された（尿中：49-57%、胆汁中：8-21%）。ラットに50 mg/kg 体重の用量で非経口投与にて7日間反復投与した場合は、最終投与後2日で尿中及び糞中に投与量の100%が排泄された。また、ラットに経口投与した場合は、約9%が胆汁中に、2%が尿中に、約96%が糞中に排泄された。

セフォペラゾンにはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトではほとんど代謝されず、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの尿中には親化合物以外の抗菌成分は認められない。代謝物であるT-1551-A及びT-1551-Fは、尿中及び胆汁中にわずかに認められる程度である（5%に満たない程度）が、糞中では高濃度に認められ、T-1551-Fはラットでは9%、マウスでは17%が検出される。さらに、代謝物のT-1551-Dは糞中にのみ認められ、ラットで9%、マウスでは29%が検出される。この代謝物は腸内細菌のβ-ラクタマーゼによる加水分解により生じたものと考えられ、放射能ラベルした代謝物をラットの十二指腸内に投与してもほとんど吸収されないことが確認されている。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：セフォペラゾン

② 分析法の概要：

高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ウシにセフォペラゾンとして1乳房当たり250 mgを単回乳房内投与した。投与後0.5日、1、3、4及び5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳房におけるセフォペラゾン濃度を以下に示す。

セフォペラゾンとして1乳房当たり250 mgを単回乳房内投与した時の食用組織中のセフォペラゾン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳房
0.5	<0.018	<0.016(3), 0.017	0.078±0.046	0.237±0.063	17.500±2.270
1	<0.018	<0.016	<0.039(2), 0.041 0.061	0.048±0.017	1.890±1.010
3	<0.018	<0.016	<0.039	<0.022	<0.018
4	<0.018	<0.016	<0.039(3), 0.052	<0.022	<0.018(3), 0.034
5	<0.018(3), 0.020	<0.016	<0.039	<0.022	<0.018

数値(n=4)は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉及び乳房0.018 ppm、脂肪0.016 ppm、肝臓0.039 ppm、腎臓0.022 ppm

- ② ウシにセフォペラゾンとして1乳房当たり 250 mg を単回乳房内投与した。投与後 0.5 日 (12 時間) から 6 日 (144 時間) の乳中におけるセフォペラゾン濃度を以下に示す。

セフォペラゾンとして1乳房当たり 250 mg を単回乳房内投与した時の乳中のセフォペラゾン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	乳
0.5	108.013±24.575
1	8.873±4.545
1.5	1.028±0.684
2	0.143±0.080
2.5	<0.017, 0.020, 0.023, 0.024, 0.033, 0.037, 0.042, 0.092
3	<0.017(6), 0.021, 0.035
3.5	<0.017
4	<0.017
4.5	<0.017
5	<0.017
5.5	<0.017
6	<0.017

数値(n=8)は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.017 ppm

4. 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 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112016 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたセフォペラゾンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

1. 毒性学的ADIについて

EMEAでは、セフォペラゾンは経口投与でのバイオアベイラビリティが低いいため、毒性学的ADIは非経口投与試験で得られたNOELの結果をもとに設定することを可能とし、最も用量の低いところで投与の影響が認められたイヌの静脈内投与試験のNOEL75 mg/kg体重/日から安全係数100を適用し、ADIは0.75 mg/kg体重/日と設定している。

2. 微生物学的ADIについて

EMEAでは、微生物学的影響について現時点で利用可能なものはin vitroのMIC₅₀のみであり、ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種10種の幾何平均MIC₅₀値 (10パーセンタイル) は0.00085 mg/mLとしている。これに糞便塊150 g、細菌が暴露される分画に1、ヒト体重に60 kgを適用し、CVMPの算出式に基づいて微生物学的ADIを算出した場合、以下の通りとなる。

$$ADI = \frac{0.00085 \times 4^2}{3^1} \times 150 = 0.0028 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

$$1^3 \times 60$$

*1: 染色体性およびプラスミドによる耐性メカニズムに対して、1から5の間の中間値として3を採用

*2: 接種濃度に対する補正2および腸内環境に対する補正2による補正4

*3: 細菌が暴露される分画として1

一方、VICHガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成18年度食品安全確保総合調査（動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査）で得られており、この結果から国際的コンセンサスが得られている手法により微生物学的ADIを算出することができる。国際的コンセンサスが得られる手法として、MICcalcに0.000347 mg/mL、結腸内容物に220g、細菌が暴露される分画に100%、ヒト体重に60 kgを適用し、VICHの算出式に基づいて微生物学的ADIを算出した場合、下記の通りとなる。

$$ADI = \frac{0.000347^1 \times 220^2}{1^3 \times 60^4} = 0.0013 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC50の90%信頼限界の下限值

*2: 結腸内容物220g

*3: 経口用量として生物学的に利用可能な比率

*4: ヒト体重 (kg)

微生物学的ADIについては、現時点においては国際的コンセンサスが得られているVICH算出式を採用するのが適切と考えられる。

EMEAでは、微生物学的ADIが毒性学的ADIに比べて十分に低いことを理由に、セフォペラゾンのADIとして微生物学的ADIを採用している。VICH算出式により算出された微生物学的ADIは、慢性毒性試験・発がん性試験がないことを踏まえて、仮に安全係数1,000を適用した場合の毒性学的ADI (0.075 mg/kg体重/日) よりも十分小さく、セフォペラゾンが動物用医薬品として用いられたときの食品中における安全性を十分に担保していると考えられる。

セフォペラゾンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適切と考えられる。

セフォペラゾン 0.0013 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EUで牛に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成 21 年 2 月現在)。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：セフォペラゾン

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

EU において、乳以外の牛の組織については、MRL の設定が必要でないものとされているため、基準値案について乳のみを設定した。

(3) ADI 比

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	10.3
幼小児 (1~6 歳)	48.0
妊婦	12.7
高齢者 (65 歳以上) *	10.1

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

なお、詳細の暴露評価については、別紙 2 のとおりである。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、表中にない食品に関して、食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) 第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙1)

セフトペラゾン (抗生物質)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	国際 基準 ppm	EU ppm	休薬期間の設 定国及び地域	残留試験成績	
						参照値 (ppm)	試験日
牛の筋肉							
牛の脂肪							
牛の肝臓							
牛の腎臓							
牛の食用部分							
乳	0.05	0.05		0.05	1.5日：イタリ 3日：フランス等	1.028±0.684 <0.017(6), 0.021, 0.035	1.5日 3日

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。

(別紙2)

セフトペラゾンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*1 (65歳以上) TMDI
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		7.1	9.9	9.2	7.1
ADI 比 (%)		10.3	48.0	12.7	4.2

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

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

(参考)

これまでの経緯

平成19年 1 月12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19年 1 月18日	第174回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年 9 月28日	第2回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成19年10月23日	第82回動物用医薬品専門調査会
平成19年11月 8 日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成19年12月20日	第220回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成21年 3 月 4 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年 3 月 6 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
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)

セフォペラゾン

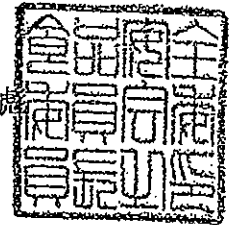
食品名	残留基準値 ppm
乳	0.05



府食第1242号
平成19年12月20日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 殿



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年1月12日付け厚生労働省食安第0112016号をもって貴省から当委員会に意見を求められたセフォペラゾンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

セフォペラゾンの一日摂取許容量を0.0013mg/kg体重/日とする。

動物用医薬品評価書

セフォペラゾン

2007年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的および使用状況等	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄	7
(1) 投与試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒト）	7
(2) 残留試験（ウシ）	8
2. 急性毒性試験	9
3. 亜急性毒性試験	9
(1) 1ヶ月および6ヶ月（皮下）亜急性毒性試験（ラット）	9
(2) 35日間（皮下）、3ヶ月および6ヶ月間（筋肉内）、1ヶ月、3ヶ月 および6ヶ月間（静脈内）亜急性毒性試験（イヌ）	9
(3) 1ヶ月間（筋肉内）亜急性毒性試験（サル）	9
4. 慢性毒性試験	9
5. 発がん性試験	9
6. 生殖発生毒性試験	10
(1) 2世代繁殖試験および第Ⅲ節試験（ラット）	10
(2) 発生毒性試験（マウス）	10
(3) 発生毒性試験（ラット）	10
(4) 発生毒性試験（アカゲザル）	10
7. 遺伝毒性試験	10
(1) 遺伝毒性に関する各種試験	10
8. 免疫毒性試験	11
(1) 免疫毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、モルモット）	11
(2) 受身皮膚アナフィラキシー試験（モルモット）	11

(3) 能動的全身性アナフィラキシー試験 (モルモット)	11
(4) クームス試験 (ヒト)	11
9. 微生物学的影響に関する試験	11
(1) <i>in vitro</i> の MIC に関する試験	11
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	12
10. その他	12
(1) ヒトにおける知見	12
III. 食品健康影響評価	13
1. 毒性学的 ADI について	13
2. 微生物学的 ADI について	13
3. 食品健康影響評価について	14
・表 4 EMEA における各試験の無毒性量等	15
・別紙 1 検査値等略称	16
・参照	17

〈審議の経緯〉

- 2007年 1月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0112016号）
- 2007年 1月 15日 関係書類接受
- 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 9月 28日 第2回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
- 2007年 10月 23日 第82回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 11月 8日 第214回食品安全委員会（報告）
- 2007年 11月 8日 より 2007年 12月 7日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 12月 18日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 12月 20日 第220回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

- 見上 彪 （委員長）
- 小泉 直子 （委員長代理）
- 長尾 拓
- 野村 一正
- 畑江 敬子
- 廣瀬 雅雄
- 本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2007年9月30日まで）

- 三森 国敏 （座長）
- 井上 松久 （座長代理）
- 青木 宙 寺本 昭二
- 明石 博臣 長尾 美奈子
- 江馬 眞 中村 政幸
- 小川 久美子 林 眞
- 渋谷 淳 平塚 明
- 嶋田 甚五郎 藤田 正一
- 鈴木 勝士 吉田 緑
- 津田 修治

（2007年10月1日から）

- 三森 国敏 （座長）
- 井上 松久 （座長代理）
- 青木 宙 寺本 昭二
- 今井 俊夫 頭金 正博
- 今田 由美子 戸塚 恭一
- 江馬 眞 中村 政幸
- 小川 久美子 林 眞
- 下位 香代子 山崎 浩史
- 津田 修治 吉田 緑
- 寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

要 約

乳牛における臨床型乳房炎の治療を目的として用いられるβ-ラクタム系抗生物質であるセフォペラゾン (CAS No. 62893-19-0) について、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒト)、残留試験 (ウシ)、急性毒性試験 (マウス、ラット)、亜急性毒性試験 (ラット、イヌおよびサル)、繁殖毒性試験 (ラット)、発生毒性試験 (マウス、ラットおよびアカゲザル)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

試験の結果から、繁殖能に対する影響、催奇形性および遺伝毒性は認められなかった。また、発がん性試験は実施されていないが、セフォペラゾンは反復投与毒性試験で前がん病変を誘発する作用が認められないこと、遺伝毒性試験の結果が陰性であること、また一般にβ-ラクタム系薬物は遺伝毒性および明らかな発がん性を有さないことを考慮し、発がん性試験は不要と判断した。

各毒性試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた 35 日間の皮下投与試験の 75mg/kg 体重/日であった。微生物学的影響から導き出された ADI は、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式に基づいて微生物学的 ADI を 0.0013mg/kg 体重/日と設定した。この微生物学的 ADI はセフォペラゾンが動物用医薬品として用いられた時の食品中における安全性を十分に担保していると考えられる。

以上より、セフォペラゾンの食品健康影響評価については、ADI として 0.0013mg/kg 体重/日を設定した。

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

乳牛における臨床型乳房炎の治療

2. 有効成分の一般名

和名：セフォペラゾン

英名：Cefoperazone

3. 化学名

IUPAC

英名：(6R,7R)-7-[[2-[(4-ethyl-2,3-dioxo-piperazine-1-carbonyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

CAS(No.62893-19-0)

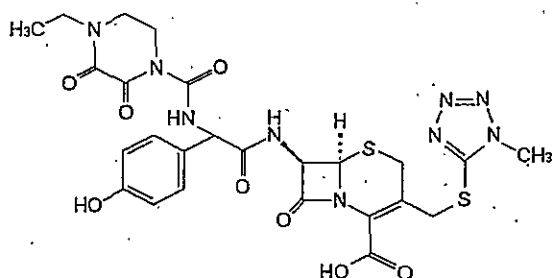
4. 分子式

$C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$

5. 分子量

645.67

6. 構造式



7. 使用目的および使用状況等

セフォペラゾンはβ-ラクタム系抗生物質であり、第三世代の半合成セファロスポリンとして *in vitro* では好気性および嫌気性のグラム陽性および陰性菌の大部分に対して広域抗菌スペクトラムを有する。

セフォペラゾンを主剤とする動物用医薬品は、国内での使用はなく、EU 諸国で乳牛における臨床型乳房炎の治療に使用されている。投与量は、セフォペラゾンナトリウムは乳房当たり 250mg を 1 回投与、セフォペラゾンシ二水和物は乳房当たり 100mg を 2 回投与、休薬期間は 24 時間とされている。セフォペラゾンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されている。

また、ヒト用医薬品としても使用されている。

II. 安全性に係る試験の概要

本評価書は、EMEA レポート (1998 年、2000 年) をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。(参照 1,2)

1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 投与試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒト)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトに非経口的に投与した際の血漿中半減期は、8~120 分である。血漿中半減期は筋注、静注、皮下注および腹腔内投与において、投与経路による明らかな差はない。蛋白結合率については大きな種差が認められ、ヒト、サルおよびウサギでは 86~89% であるのに対し、イヌ、ラットおよびマウスでは 15~48% である。セフォペラゾン (標識および非標識) は全身に速やかに分布し (マウスでは 15 分以内)、肝臓および腎臓では高濃度で短時間 (4~6 時間以内)、尿中および腸の内容物中には高濃度で長時間 (4~6 時間以上) 分布する。セフォペラゾンは中枢神経系で殆ど検出されることはない。各組織および臓器に分布したセフォペラゾンは、腸の内容物と尿を除き、1 日以内に急速に排泄される。ラットに 50 mg/kg 体重の用量で経口投与した際のバイオアベイラビリティは低い (約 10%) ことが確認されている。

セフォペラゾンは尿、糞および胆汁を介して排泄され、排泄パターンには種差が認められている。セフォペラゾンをラットに非経口投与すると、その大部分は胆汁中に排泄されたが (胆汁中: 60-84%、尿中: 14-39%)、ウサギ、イヌ、サルでは大部分は尿中に排泄された (尿中: 49-57%、胆汁中: 8-21%)。ラットに 50 mg/kg 体重の用量で非経口投与にて 7 日間反復投与した場合は、最終投与後 2 日で尿中および糞中に投与量の 100% が排泄された。また、ラットに経口投与した場合は、胆汁中に約 9%、尿中に 2%、そして 96% が糞中に排泄された。

セフォペラゾンはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトでは殆ど代謝されず、マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルの尿中には親化合物以外の抗菌成分は認められない。代謝物である T-1551-A¹ および T-1551-F² は、尿中および胆汁中にわずかに認められる程度であるが (5% に満たない程度)、糞中では高濃度に認められ、T-1551-F² はラットでは 9%、マウスでは 17% に達する。さらに、代謝物の T-1551-D³ は糞中にのみ認められ、ラットで 9%、マウスでは 29% の量で検出される。この代謝物は腸内細菌の β -ラクタマーゼによる加水分解により生じたものと考えられ、放射能ラベルしたこの代謝物をラットの十二指腸内に投与しても殆ど吸収されることはない。

1 構造式は不明。

2 同上。

3 同上。

(2) 残留試験 (ウシ)

泌乳牛にセフォペラゾンナトリウムとして 250 mg を 4 分房に投与したところ、投与後 8~9 時間の血清中濃度は 0.03-0.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (検出限界 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と低かった。投与後 4 日間で、投与量の約 10% が尿中へ排泄された。

泌乳牛 28 頭に ^{14}C -標識セフォペラゾンを 1 分房当たり 250mg の用量で単回投与し、投与 12、24、72、96、120 時間後に各 4 頭、168 時間後に 8 頭について組織中濃度を測定した。筋肉、脂肪組織、肝臓、腎臓および乳房組織中の総放射活性における各平均濃度は、投与 12 時間後では肝臓で 123 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、腎臓で 426 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、筋肉で 24 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、脂肪組織で 50 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、乳房組織で 10816 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、投与 24 時間後では肝臓で 34 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、腎臓で 278 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、筋肉で 9 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、脂肪組織で 21 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、乳房組織で 1421 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ であり、それ以降はいずれにおいても低濃度であった。LC-MS/MS を用いて測定された未変化体の濃度は投与 12 時間後では、肝臓で 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満-145 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓で 165-320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉で 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (定量限界) 未満、脂肪組織で 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (定量限界) 未満-17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、24 時間後では肝臓で 39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (定量限界) 未満-61 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満、腎臓で 33-73 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉で 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (定量限界) 未満、脂肪組織で 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (定量限界) 未満であった。それ以降は、いずれにおいても低濃度であった。乳房組織中での未変化体の濃度は、投与 12 時間後で 17500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、投与 24 時間後では 1890 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

泌乳牛 28 頭に ^{14}C -標識セフォペラゾンを 1 分房当たり 250mg の用量で単回投与し、投与後 144 時間までの乳汁中総放射活性濃度について測定した。28 頭全例から搾乳された乳汁中の総放射活性濃度は、投与 12 時間後で 55000-116000 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 、24 時間後で 3000-30000 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ であり、投与 60 時間後には 6-204 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ まで減少し、投与 144 時間後には 1-2 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ 未満となった。乳汁中濃度は低泌乳牛の方が高泌乳牛よりも高くなる傾向にあった。未変化体は、低泌乳牛および高泌乳牛 (各 4 例) で投与 60 時間後まで検出され、濃度は投与 12 時間後で 62000-138000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、24 時間後で 44000-19000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、投与 60 時間後には定量限界 (17 $\mu\text{g}/\text{kg}$) -92 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで減少し、投与 84 時間後には定量限界未満となった。総放射活性に対する未変化体の割合は様々であったが、投与後 4 回までに搾乳された乳汁では高い割合を示した (最大 100%)。5 回目の搾乳における平均未変化体濃度はおよそ 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、総放射活性に対する割合は 70% であり、それ以降搾乳された乳汁中からは検出できなかった。

泌乳牛に非標識のセフォペラゾンナトリウムを 1 分房当たり 250 mg の用量で投与し、投与 1、3、5 日後の各組織中濃度を測定した。セフォペラゾンの濃度は、肝臓、腎臓、筋肉および脂肪組織で 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満であり、乳房組織では投与日のみ 250-400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の濃度が検出された。

泌乳牛に非標識のセフォペラゾンナトリウムを1分房当たり250 mgの用量で投与後、初回搾乳で得られた乳汁中濃度は8000-330000 µg/kgであった。その後、5回から8回目の搾乳ではおよそ30 µg/kgまで、7回から9回目の搾乳では10 µg/kgまで減少した。

同様の結果は、セフォペラゾン2水和物100 mgを全分房に単回あるいは2回投与した際に認められている。

2. 急性毒性試験

ラットおよびマウスにおける経口投与によるLD₅₀は12 g/kg体重以上、非経口投与ではおよそ4-10 g/kg体重である。

3. 亜急性毒性試験 (表4参照)

反復経口投与毒性試験は実施されていない。

(1) 1ヶ月および6ヶ月(皮下)亜急性毒性試験(ラット)

ラットでは1および6ヶ月間の皮下(125-2000 mg/kg体重/日)投与試験、1、3および6ヶ月間の腹腔内(500-4000 mg/kg体重/日)投与試験の計5つの反復投与毒性試験が実施されている。薬物による影響は全ての用量で認められており、最低用量では軽度な成長遅延、腸内容物の流動性の増加、盲腸の拡張、また時に軟便が認められた。なお、盲腸の拡張は、腸内細菌叢に対する抗菌作用によるものと考えられる。本試験ではNOELは得られなかった。

(2) 35日間(皮下)、3ヶ月および6ヶ月間(筋肉内)、1ヶ月、3ヶ月および6ヶ月間(静脈内)亜急性毒性試験(イヌ)

イヌでは35日間の皮下(250-1000 mg/kg体重/日)投与試験、3および6ヶ月間の筋肉内(100-500 mg/kg体重/日)投与試験、1、3および6ヶ月間の静脈内(75-4000 mg/kg体重/日)投与試験が実施されている。本試験の毒性に関する詳細な知見は記載されていないが、静脈内投与試験におけるNOELは75 mg/kg体重/日と設定された。

(3) 1ヶ月間(筋肉内)亜急性毒性試験(サル)

サルを用いた1ヶ月間の筋肉内(0、100、200、400 mg/kg体重/日)投与試験が実施された。200 mg/kg以上で、主に投与部位の局所組織の損傷およびそれに伴う変化と考えられる血液学的影響が認められた。

4. 慢性毒性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

5. 発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。セフォペラゾンは反復投与毒性試験で前がん病変を誘発する作用が認められないこと、遺伝毒性試験の結果が陰性であるこ

と、また一般にβ-ラクタム系薬物は遺伝毒性および明らかな発がん性を有さないことを考慮し、発がん性試験は不要と判断している。

6. 生殖発生毒性試験 (表4参照)

(1) 2世代繁殖試験および第Ⅲ節試験 (ラット)

ラットを用いた皮下 (125-1000 mg/kg 体重/日) 投与による2世代繁殖試験、ならびに周産期および授乳期投与試験が実施されている。生殖能に対する毒性影響は認められなかった。

(2) 発生毒性試験 (マウス)

マウスを用いた静脈内 (0, 125, 250, 500, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施されている。母体に対する薬物投与の影響は認められなかった。胎児に投与の影響は認められなかった。本試験におけるNOAELは母動物および胎児で1000 mg/kg 体重/日と評価されている。

(3) 発生毒性試験 (ラット)

ラットを用いた静脈内 (0, 125, 250, 500, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施されている。125 mg/kg 以上で母体毒性 (盲腸の拡張) が認められたが、腸内細菌叢に対する抗菌作用によると考えられた。胎児に対しては投与の影響は認められなかった。

(4) 発生毒性試験 (アカゲザル)

アカゲザルを用いた静脈内 (0, 50, 100, 400 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施されている。50 mg/kg 以上で母体毒性 (軟便などの消化管毒性) が認められたが、腸内細菌叢に対する抗菌作用によると考えられた。胎児に対しては投与の影響は認められなかった。

7. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性に関する各種試験

セフォペラゾンおよびその代謝物について、以下の試験が実施されており、いずれも遺伝毒性を示さなかった。

表1 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella</i> Typhimurium、 <i>Escherichia coli</i>	—	陰性
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	—	陰性
マウス宿主経路試験	<i>S.Typhimurium</i>	—	陰性

表2 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
マウス優性致死試験	—	—	陰性
マウス染色体異常試験	骨髓細胞	—	陰性

8. 免疫毒性試験

(1) 免疫毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、モルモット)

ウサギ、モルモット、マウスおよびラットを用いた免疫毒性試験が実施されている。これらの動物に、セフォペラゾン単独あるいはセフォペラゾンとアジュバントの混合物で感作した際に、抗原性 (抗体の産生) は認められなかった。一方、ウサギにセフォペラゾン-BSA 結合物を皮内投与により感作した際には、特異抗体 (ウサギ抗セフォペラゾン-BSA 抗体) が確認された。赤血球凝集反応では、ウサギ抗セフォペラゾン-BSA 抗体の抗体価は陽性対照として用いた他の 2 種類のセファロスポリン系薬物の抗体に比べて低値を示した。また、ウサギ抗セフォペラゾン-BSA 抗体とセファロスポリン系薬物との交差反応性は認められなかった。

(2) 受身皮膚アナフィラキシー試験 (モルモット)

モルモットを用いた受身皮膚アナフィラキシー試験が実施された。モルモットの背部皮膚にセフォペラゾン-BSA 結合物で感作したウサギから得られた血清を皮内投与し、セフォペラゾン-BSA 結合物にて誘発した際に陽性反応が認められた。一方、セフォペラゾン単独で誘発した際には陰性であった。

(3) 能動的全身性アナフィラキシー試験 (モルモット)

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験が実施された。感作されたモルモットにセフォペラゾン単独で誘発した際に、アナフィラキシー反応は認められなかった。

(4) クームス試験 (ヒト)

ヒトの血清を用いてクームス試験が実施され、弱い反応が認められた。

(1) ~ (4) の免疫毒性試験の結果から、セフォペラゾンの抗原性は、他の β -ラクタム系抗生物質と同等以下であることが確認された。

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) *in vitro* の MIC に関する試験

ヒトの腸内細菌叢の 10 菌種 (接種濃度 10^6 および 10^9 cfu/mL) について *in vitro* における MIC₅₀ が得られている。これら 2 つの濃度における MIC₅₀ の最低値は 0.031 および 0.063 μ g/mL (両方とも *Bifidobacterium*) で MIC₅₀ の幾何平均は 0.93 およ

び 2.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (10 パーセントイル: 0.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。

文献上のデータに加え、これらのデータは細菌密度の増加につれセフォペラゾンの MIC₅₀ は増加し、*in vivo* の状況では 10⁹ cfu/mL を接種した時の MIC₅₀ 値は少なくとも係数 2 を乗じた増加が見込まれることを示している。腸内環境と同様の条件下において、3 種の *E. coli* に対するセフォペラゾンの抗菌作用について検討した結果、抗菌作用にわずかな低下が認められた。このときの係数は最大 2 であった。

文献的に、細菌のセフォペラゾンに対する耐性は、プラスミドの構造と同様に、染色体性の構造が要因である可能性も示唆されている。

(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

平成 18 年度食品安全確保総合調査 (参照 3)

動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施)

ヒト臨床分離株等に対するセフォペラゾンの約 5 \times 10⁶CFU/spot における MIC が調べられている。

表 3 動物用抗菌活性物質の MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		Cefoperazone	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>E. coli</i>	30	0.25	0.12-4
<i>Enterococcus species</i>	30	32	8-128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides species</i>	30	>128	64->128
<i>Fusobacterium species</i>	20	16	2-32
<i>Bifidobacterium species</i>	30	≤ 0.06	$\leq 0.06-1$
<i>Eubacterium species</i>	20	1	0.25->128
<i>Clostridium species</i>	30	8	4-32
<i>Peptococcus species/Peptostreptococcus species</i>	30	≤ 0.06	$\leq 0.06-2$
<i>Prevotella species</i>	20	0.5	0.5-32
<i>Lactobacillus species</i>	30	4	1-128
<i>Propionibacterium species</i>	30	0.5	0.5-1

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Bifidobacterium species* および *Peptococcus species/Peptostreptococcus species* の 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。

10. その他

(1) ヒトにおける知見

セフォペラゾンのヒトに対する影響が報告されている。セフォペラゾンをヒトに12時間毎に1-8gの用量で非経口投与した際に、皮膚の発赤、発熱、下痢、血清トランスアミナーゼの一過性の高値および一過性の好酸球増多症が認められている。セフォペラゾンの副作用の一般的パターンは他のセファロsporin系薬剤のそれと類似しているが、下痢のような消化管障害は他のセファロsporin系薬剤に比べセフォペラゾンでより頻繁に認められている。消化管に対する影響は、セフォペラゾンが胆汁中および糞中に高濃度に排泄されること、微量な代謝物が腸内細菌叢に何らかの影響を与えていることに起因すると考えられる。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

EMEA では、セフォペラゾンは経口投与でのバイオアベイラビリティが低いため、毒性学的 ADI は非経口投与試験で得られた NOEL の結果をもとに設定することを可能とし、最も用量の低いところで投与の影響が認められたイヌの静脈内投与試験の NOEL 75 mg/kg 体重/日から安全係数 100 を適用し、ADI は 0.75 mg/kg 体重/日と設定している。

2. 微生物学的 ADI について

EMEA では、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC₅₀ のみであり、ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種 10 種の幾何平均 MIC₅₀ 値 (10 パーセントイル) は 0.00085 mg/mL としている。これに糞便塊 150 g、細菌が暴露される分画に 1、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合、以下の通りとなる。

$$ADI = \frac{0.00085 \times 4^{*2}}{3^{*1}} \times 150 \div \frac{1^{*3} \times 60}{1} = 0.0028 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*1: 染色体性およびプラスミドによる耐性メカニズムに対して、1 から 5 の間の中間値として 3 を採用

*2: 接種濃度に対する補正 2 および腸内環境に対する補正 2 による補正 4

*3: 細菌が暴露される分画として 1

一方、VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査 (動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査) で得られており、この結果から国際的コンセンサス⁴が得られている手法により微生物学的 ADI を算出することができる。

国際的コンセンサスが得られる手法として、MIC_{calc} に 0.000347 mg/mL、結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に 100%、ヒト体重に 60kg を適用し、VICH

⁴ 国内の動物用医薬品の申請ガイドラインについても、平成 18 年 3 月より VICH ガイドラインが採用されている。

の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合、下記の通りとなる。

$$\text{ADI} = \frac{0.000347^{*4} \times 220^{*5}}{1^{*6} \times 60^{*7}} = 0.0013 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*4：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

*5：結腸内容物 220g

*6：経口用量として生物学的に利用可能な比率

*7：ヒト体重 (Kg)

微生物学的 ADI については、現時点においては国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切と考えられる。

EMEA では、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI に比べて十分に低いことを理由に、セフォペラゾンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。VICH 算出式により算出された微生物学的 ADI は、慢性毒性試験・発がん性試験がないことを踏まえて、仮に安全係数 1,000 を適用した場合の毒性学的 ADI (0.075mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、セフォペラゾンが動物用医薬品として用いられたときの食品中における安全性を十分に担保していると考えられる。

3. 食品健康影響評価について

以上より、セフォペラゾンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適切と考えられる。

セフォペラゾン 0.0013mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表4 EMEAにおける各試験の無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
			EMEA
マウス	発生毒性試験	0, 125, 250, 500, 1000 (静脈内投与)	母動物 : 1000 胎児 : 1000 (催奇形性は認められなかった)
ラット	亜急性毒性試験 (1, 6ヶ月間)	125-2000 (皮下投与)	—
	亜急性毒性試験 (1, 3, 6ヶ月間)	500-4000 (腹腔内投与)	成長遅延、腸内容物の流動性の増加、盲腸の拡張、 軟便
	2世代繁殖試験および第 III節試験	125-1000 (皮下投与)	母動物 : 1000 胎児 : 1000 (生殖能に対する影響は認められなかった)
	発生毒性試験	0, 125, 250, 500, 1000 (静脈内投与)	母動物 : — 胎児 : 1000 母動物 : 盲腸の拡張 (催奇形性は認められなかった)
イヌ	亜急性毒性試験 (35日間)	250-1000 (皮下投与)	—
	亜急性毒性試験 (3, 6ヶ月間)	100-500 (筋肉内投与)	—
	亜急性毒性試験 (1, 3, 6ヶ月間)	75-4000 (静脈内投与)	75
サル	亜急性毒性試験 (1ヶ月間)	0, 100, 200, 400 (筋肉内投与)	100 投与部位の局所組織の損傷、それに伴う血液学的影 響
アカゲザ ル	発生毒性試験	0, 50, 100, 400 (静脈内投与)	母動物 : — 胎児 : 400 母動物 : 軟便などの消化管毒性 (催奇形性は認められなかった)
毒性学的 ADI			0.75 mg/kg 体重/日 NOEL : 75mg/kg 体重/日 (イヌ静脈内反復投与試験) SF : 100
微生物学的 ADI			0.0028 mg/kg 体重/日
ADI			0.0028 mg/kg 体重/日

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

<参照>

1. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFOPERAZONE SUMMARY REPORT(1)
2. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFOPERAZONE SUMMARY REPORT(2)
3. 食品安全委員会 平成 18 年度食品安全確保総合調査:
動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査