

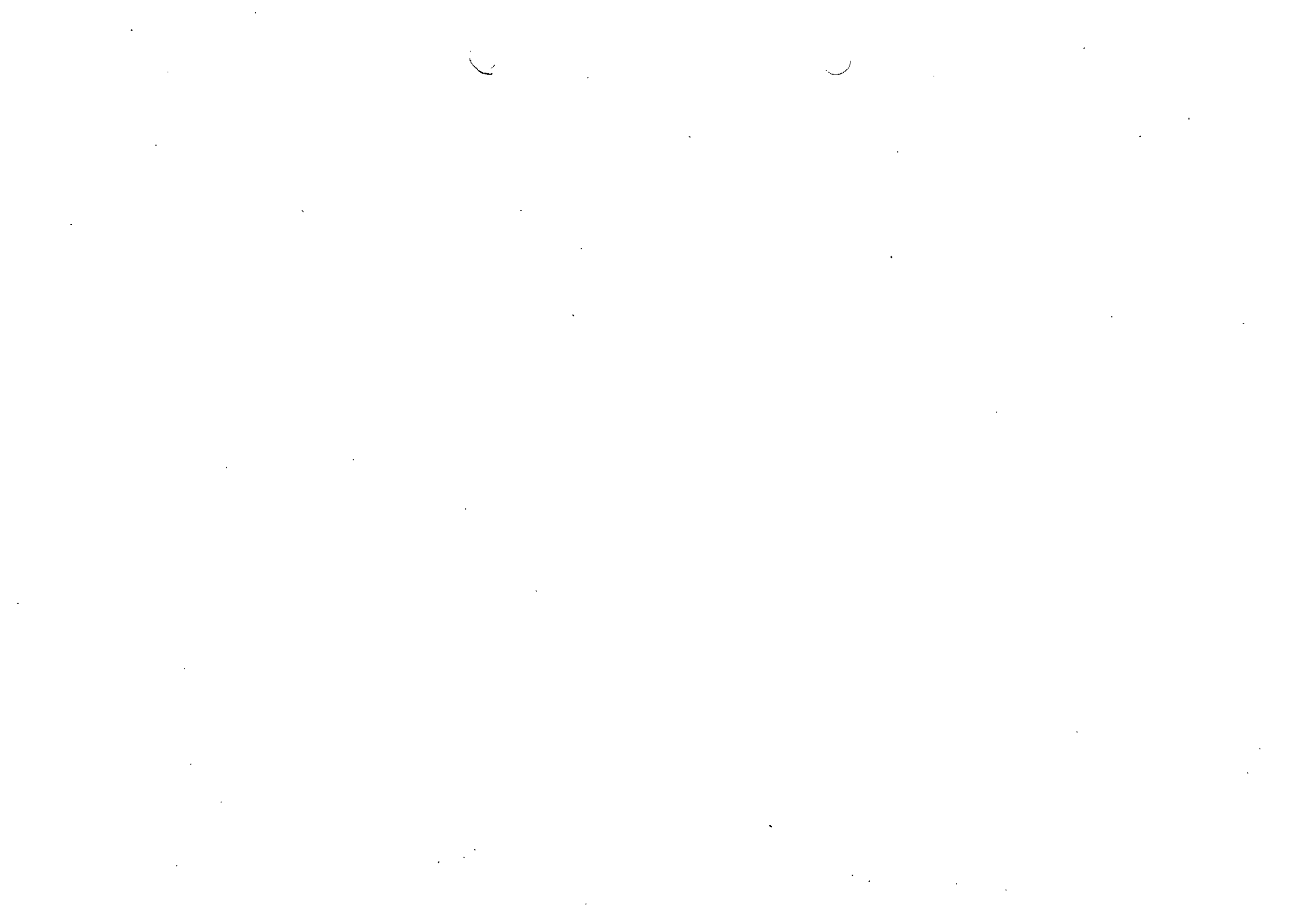
分科会 報告品目（動物用医薬品関係）

- ・ チアンフェニコール（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・ 1
- ・ ベンジルペニシリン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・ 34

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。



厚生労働省発食安0213第5号
平成24年2月13日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

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

チアンフェニコール

平成24年3月6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24年2月13日付け厚生労働省発食安0213第5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項の規定に基づくチアンフェニコールに係る食品規格（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。

チアンフェニコール

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：チアンフェニコール [Thiamphenicol]

(2) 用途：合成抗菌剤

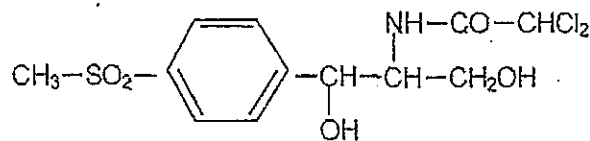
細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、タンパク質合成を阻害すると考えられている。

国内では、牛、豚及び鶏の細菌性呼吸器感染症並びに魚病に使用されている。海外では、牛、豚、鶏、羊及び魚類に対して使用が認められている。

(3) 化学名：

2,2-dichloro-*N*[(1*R*,2*R*)-1,3-dihydroxy-1-(4-methylsulfonylphenyl)propan-2-yl]acetamide (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₂H₁₅Cl₂NO₅S

分子量 356.24

(5) 適用方法及び用量

国内でのチアンフェニコール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		休業期間
飼料添加剤	豚 (生後4月を超え るものを除く。)	200g 以下/飼料 1t の量を混じて 経口投与。	21 日
	鶏 (産卵鶏を除く。)	500g 以下/飼料 1t の量を混じて 経口投与。	14 日
	すずき目魚類	1 日量として 50mg 以下/kg 体重を 飼料に混じて経口投与。	15 日
飲水添加剤	鶏 (産卵鶏を除く。)	500mg 以下/飲水 1L の量を溶かし て経口投与。	14 日
注射剤	牛 (搾乳牛を除く。)	1 日量として 30mg 以下/kg 体重を 筋肉内注射。	21 日
	豚 (生後4月を超え るものを除く。)	1 日量として 30mg 以下/kg 体重を 筋肉内注射。	10 日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・チアンフェニコール

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル(脂肪は80%アセトン)で抽出し、ヘキサンで洗浄した後、酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製し、高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。

定量限界 : 0.02 ~ 0.05 ppm

(2) 残留試験結果

(単位 : ppm)

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	検出限界
牛	30 mg/kg 体重を1日1回 3日間連続筋肉内投与	7日	筋肉	<0.02	0.02
			脂肪		
			肝臓		
			腎臓		
			小腸		

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	検出限界
豚	30 mg/kg 体重を1日1回 3日間連続筋肉内投与	5日	筋肉	<0.02	0.02
			脂肪		
			肝臓		
			腎臓		
			小腸		
鶏	500 mg/飼料1 kg を添加し た飼料を7日間連続経口投 与	2日	筋肉	<0.05	0.05
			脂肪付皮膚	0.12	
			肝臓	<0.05	
			腎臓	<0.05	
			肺	<0.05	
		7日	脂肪付皮膚	0.16	
鶏	500 mg/飲水1L を溶解した 飲水を14日間連続経口投与	7日	筋肉	<0.02	0.02
			脂肪	<0.04	0.04
			肝臓	<0.05	0.05
			腎臓	0.02 (<0.02~0.02)	0.02
		14日	腎臓	<0.02	0.02
		ブリ	45 mg/kg 体重/day を14日 間連続経口投与	7~28日	筋肉
脂肪付皮膚					
肝臓					
腎臓					

3. ADIの評価

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、食品安全委員会にて意見を求めたチアンフェニコールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：5 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） ラット

（投与方法） 飲水投与

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI : 0.05 mg/kg 体重/day

② 微生物学的ADI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、JECFAにおいては微生物学的ADIは最も感受性の高かった *Fusobacterium nucleatum* 及び *Propionibacterium* spp. のMIC₅₀の0.5 μg/mL、結腸内容物220 g、細菌が暴露される分面に糞中排泄率の40%、ヒト体重に60 kgを適用するJECFAの算出式より、

$$ADI = \frac{0.0005(\text{mg/mL}) \times 220(\text{g})}{0.4 \times 1 \times 60(\text{kg})} = 0.0046 \text{ mg/kg 体重/day}$$

と算出している。

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）から得られた結果をVICH*の算出式に基づいて微生物学的ADIを算出した場合、MICcalcは0.003118 mg/mL、細菌が暴露される分面を0.7(1-0.3)、結腸内容物220 g、ヒト体重60 kgを通して、

$$ADI = \frac{0.003118(\text{mg/mL}) \times 220(\text{g})}{(1-0.3) \times 60(\text{kg})} = 0.016 \text{ mg/kg 体重/day}$$

となり、JECFAの微生物学的ADIは十分な安全域を有していると考えられる。したがって、現時点においては、暫定的基準の見直しに当たって、提出される資料に基づき、JECFAと同様の値を採用することが適当と考えられる。

* VICH: 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際会議

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、チアンフェニコールの残留基準を設定するに際してのADIとしては0.005 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されており、ADIとして0-5 μg/kg 体重/dayが設定されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

チアンフェニコールとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までチアンフェニコールが残留していると仮定した場合、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1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^注
国民平均	2.3
幼小児（1～6歳）	6.6
妊婦	1.7
高齢者（65歳以上）	2.3

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (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、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項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)

チアンフェニコール

食品名	基準値(案)	基準値現行	薬事法
	ppm	ppm	ppm
牛の筋肉	0.02	0.02	0.02
豚の筋肉	0.02	0.02	0.02
牛の脂肪	0.02	0.02	0.02
豚の脂肪	0.02	0.02	0.02
牛の肝臓	0.02	0.02	0.02
豚の肝臓	0.02	0.02	0.02
牛の腎臓	0.02	0.02	0.02
豚の腎臓	0.02	0.02	0.02
牛の食用部分	0.02	0.02	0.02
豚の食用部分	0.02	0.02	0.02
乳		0.05	
鶏の筋肉	0.05	0.02	0.02
鶏の脂肪	0.2	0.04	0.04
鶏の肝臓	0.05	0.05	0.05
鶏の腎臓	0.05	0.02	0.02
鶏の食用部分*	0.05	0.02	0.02
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.02	0.02	0.02

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。

*：鶏の食用部分については、肝臓又は腎臓の値を参照した。

(別紙2)

チアンフェニコールの推定摂取量 (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 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.4 ^{*1}	0.2 ^{*1}	0.4 ^{*1}	0.4 ^{*1}
牛の脂肪	0.02				
牛の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.02	0.7 ^{*1}	0.5 ^{*1}	0.8 ^{*1}	0.7 ^{*1}
豚の脂肪	0.02				
豚の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.02	0.0	0 ^{*2}	0.0	0.0
豚の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.05	4.0 ^{*1}	3.9 ^{*1}	2.6 ^{*1}	4.0 ^{*1}
鶏の脂肪	0.2				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
鶏の腎臓	0.05	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0 ^{*2}
鶏の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.02	0.6	0.3	0.4	0.6
計		5.7	4.8	4.4	5.7
ADI 比 (%)		2.3	6.6	1.7	2.3

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

高齢者及び妊婦については摂取量データ一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成18年 7月18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10月 4日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年 2月13日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年 2月21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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

チアンフェニコール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.02
豚の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
豚の腎臓	0.02
牛の食用部分 ^注	0.02
豚の食用部分	0.02
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.2
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.02

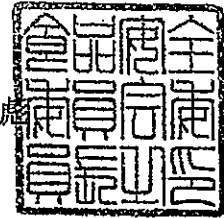
注) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第973号
平成19年10月4日

厚生労働大臣
舛添 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17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913004号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718019号をもって貴省から当委員会に意見を求められたチアンフェニコール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紙のとおりです。

記

チアンフェニコールの一日摂取許容量を0.005mg/kg体重/日とする。

動物用医薬品評価書

チアンフェニコールに係る食品健康影響評価について

2007年10月

食品安全委員会

〈目次〉

	頁
・目次	1
・審議の経緯	2
・食品安全委員会委員名簿	2
・食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
・要約	3
1. 薬剤の概要	4
2. 毒性試験の概要	
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	4
2-2. 毒性試験	8
(1) 急性毒性試験	8
(2) 亜急性毒性試験	8
(3) 慢性毒性	12
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	12
(5) 遺伝毒性試験	14
(6) 微生物学的影響に関する特殊試験	15
(7) ヒトにおける知見について	16
3. 食品健康影響評価について	17
4. 参考資料	18

〈審議の経緯〉

平成17年 9月13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、関係書類接受
平成17年 9月15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 7月18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、関係書類の接受（24条2項関連）
平成18年 7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 6月22日	第76回動物用医薬品専門調査会
平成19年 7月20日	第78回動物用医薬品専門調査会
平成19年 8月 9日	第202回食品安全委員会（報告）
平成19年 8月 9日	
— 9月 7日	国民からの意見情報の募集
平成19年 9月28日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年10月 4日	第209回食品安全委員会（報告）
	同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

平成18年6月30日まで	平成18年12月20日まで	平成18年12月21日から
委員長 寺田 雅昭	委員長 寺田 雅昭	委員長 見上 彪
委員長代理 寺尾 允男	委員長代理 見上 彪	委員長代理 小泉 直子
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

*平成19年2月1日から
**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

平成17年9月30日まで	平成19年2月11日まで	平成19年2月12日から
三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)	井上 松久 (座長代理)	井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二	青木 宙 津田 修治	青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子	明石 博臣 寺本 昭二	明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸	江馬 眞 長尾 美奈子	江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 林 眞一	大野 泰雄 中村 政幸	大野 泰雄 林 眞一
菅野 純 藤田 正一	小川 久美子 林 眞一	小川 久美子 林 眞一
嶋田 甚五郎	小川 久美子 藤田 正一	小川 久美子 藤田 正一
鈴木 勝士	洪谷 淳 藤田 正一	洪谷 淳 藤田 正一
津田 洋幸	嶋田 甚五郎 吉田 緑	嶋田 甚五郎 吉田 緑
	鈴木 勝士	鈴木 勝士 修治

要約

本評価書は、EMEAレポート(1997年⁽¹⁾⁽²⁾、1998年⁽³⁾)、JECFAレポート(FAS38(1996年)⁽⁴⁾、FAS43(1999年)⁽⁵⁾)及び動物用医薬品の承認時添付資料概要を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

チアンフェニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である。効果は一部の菌種を除いて静菌的であり、細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、たんぱく質合成を阻害する。

遺伝毒性については、*in vitro* の細菌、酵母及びヒトを含む動物細胞を用いた DNA 修復試験、突然変異試験、染色体異常試験、及び *in vivo* のマウス骨髄小核試験のいずれも陰性であり、チアンフェニコールは遺伝毒性を示さないものと考えられる。また、発がん性は示さないと考えられる。

各毒性試験の無毒性量の最小値はラットを用いた2年間発がん性試験の 5mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05mg/kg 体重/日と設定した。一方、微生物学的影響から導き出された ADI は 0.005mg/kg 体重/日と設定した。

以上より、チアンフェニコールの食品健康影響評価については、ADIとして0.005 mg/kg 体重/日を設定した。なお、薬剤耐性菌を介した影響については別途考慮する必要があり、これについては検討中である。

チアンフェニコールの食品健康影響評価について

EMEAレポート(1997年⁽¹⁾⁽²⁾、1998年⁽³⁾)、JECEFAレポート(FAS38(1996年)⁽⁴⁾、FAS43(1999年)⁽⁵⁾及び動物用医薬品の承認時添付資料概要を基に毒性に関する主な科学的知見を整理した。

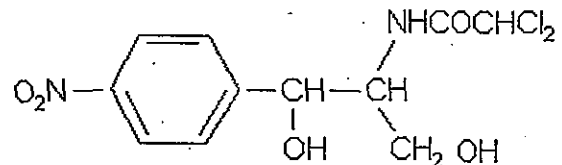
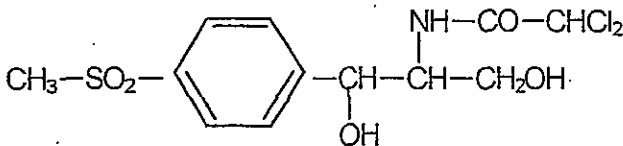
1. 薬剤の概要⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

(1)物質名

チアンフェニコール(Thiamphenicol)

(2)構造式

<参考>クロラムフェニコール(Chloramphenicol)



(3)分子式 : C₁₂H₁₅Cl₂NO₂S

(4)分子量 : 356.24

(5)常温における性状 : 白色結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(6)融点 : 164.3~166.3°C

(7)使用目的及び使用状況等

チアンフェニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である。効果は一部の菌種を除いて静菌的であり、細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、たん白質合成を阻害する。

チアンフェニコールを主剤とする動物用医薬品は、国内では鶏、豚、牛の細菌性呼吸器感染症の他、魚病にも使用されている。欧州においても鶏、豚、牛、羊及び魚類(finfish)に対して使用が認められているが、米国における承認はない。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける単回投与試験】⁽⁴⁾⁽⁵⁾

ラット(系統、数不明)において、30 mg/kg 体重のチアンフェニコールを静脈内投与したときの T_{1/2} は 46.3 分であった。また、フェノバルビタールで前処理されたラットにおいて、クロラムフェニコールの T_{1/2} が 21.5 分から 9.3 分に減ったのに対し、チアンフェニコールでは T_{1/2} が 46.3 分から 55.2 分に延長した。

ラット(系統不明、6匹)に 200 mg/kg 体重のチアンフェニコールを単回経口投与し、投与後 4 時間までの尿中からは、総投与量の 90%以上が未変化体として回収された。

ラット(系統、数不明)に 30 mg/kg 体重のチアンフェニコールを経口あるいは筋肉内投与し、投与後 48

時間までの尿中から、それぞれ62%、47%が回収され、ほとんどが未変化体であった。胆汁中からは投与後4時間までに3.4%が未変化体、10-12%が抱合体として検出された。糞中からは75時間以内に36%が回収され、そのほとんどは未変化体であった。組織中分布では、腎臓と肝臓で血漿中より高濃度が認められたが、脳からはほとんど検出されなかった。

エーテルで麻酔したラット(系統不明、雄7匹)に100 mg/kg体重のチアンフェニコールを十二指腸内投与し24時間までの胆汁と尿中の代謝物を調べた。総投与量の約82%が胆汁中と尿中から回収された。胆汁中からの回収率は約29%で、尿中からの回収率は約53%であった。代謝物の約38%がグルクロン酸抱合体であったが、胆汁中に限ると約94%がグルクロン酸抱合体であった。

この他、EMEAのレポートにおいては次のように報告されている。ラットに30mg/kg体重の¹⁴C標識チアンフェニコールを単回経口投与し、尿及び糞を採取した。48時間以内に総投与量の97%が排泄され、そのうち65%が尿中で排出された。糞中には75時間までに30%以上が排泄された。これらのほとんどは未変化体であった。胆汁中には投与後4時間までに3.4%が未変化体、12%が抱合体として検出された。また、組織への分布状況が調べられており、脳を除くほとんど全ての組織で分布が認められ、最も高濃度であったのは肝臓と腎臓であった。投与72時間後には肝臓以外の全ての組織で全て不検出となった。

【モルモットにおける単回投与試験】

ペントバルビタールとウレタンで麻酔したモルモット(系統不明、雄10匹)に100mg/kg体重のチアンフェニコールを十二指腸内単回投与し、投与後24時間の胆汁中と尿中の代謝物を調べた。総投与量の約31%が胆汁中と尿中から回収され、胆汁からの回収率は約25%であった。代謝物の約93%がグルクロン酸抱合体であった。

ペントバルビタールとウレタンで麻酔したモルモット(系統不明、雄4匹)に100mg/kg体重のチアンフェニコールを静脈内投与し、投与後7時間までの胆汁中と尿中の代謝物を調べた。総投与量の約86%が胆汁中と尿中から回収され、胆汁からの回収率は約53%であった。代謝物の約86%がグルクロン酸抱合体であった。

【イヌにおける単回投与試験】⁽⁴⁾

イヌに70 mg/kg体重のチアンフェニコールを十二指腸内単回投与し、投与後8時間までの尿中の代謝物が調べられた。8時間以内に総投与量の30%が尿中から未変化体として排泄された。筋肉内投与では8時間以内に24.2%の未変化体が尿に排泄された。

【ウサギにおける単回投与試験】⁽⁴⁾

ペントバルビタールとウレタンで麻酔したウサギ(系統不明、雄4匹)に12.5 mg/kg体重のチアンフェニコールを静脈内投与し、投与後7時間までの胆汁と尿中の代謝物を調べた。総投与量の約73%が胆汁中と尿中から回収され、そのうち胆汁からの回収率は1%程度であった。代謝物のほとんどが未変化体で、グルクロン酸抱合体の割合は約8%であった。

【ブタにおける単回投与試験】⁽⁴⁾⁽⁶⁾

子ブタ(ランドレースと大ヨークシャーの交雑種5頭)におけるチアンフェニコールの単回筋肉内(30 mg/kg体重)投与において、 T_{max} は0.5(投与後最初の採血)-2時間であり、その時の血清中濃度の C_{max} は11.98-16.54 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は1.53-1.80時間であった。

子ブタ(ランドレースと大ヨークシャーの交雑種9頭)にチアンフェニコールを単回筋肉内(30 mg/kg 体重)投与し、0.5, 1, 4 時間後の組織中分布が調査された。血清、肝臓、肺、腎臓の濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、最高値は血清が 12.72 µg/mL、各臓器は順に 8.77, 11.80, 51.33 µg/g であった。脾臓では 0.5、1 時間後の値はほぼ同様であったが 1 時間後(9.33 µg/g)が若干高かった。各臓器と血清中最高濃度の比較では腎臓が約 4 倍の高濃度を示したが、いずれの臓器でも 4 時間後には初期濃度の 1/4 以下に減少していた。

ブタ(品種不明)におけるチアンフェニコールの 5 日間混餌 (30 mg/kg 体重/日) 投与において、血漿中 T_{max} は初回投与後 8 時間であり、その時の C_{max} は 1.28 µg/mL (JECFA 本文では 1.28 mg/litre と記載) であった。投与期間中の平均血漿中濃度は 0.22-0.80 µg/mL で、最終投与 4 時間以降は、検出限界未満となった。

【ウシにおける単回投与試験】⁽⁶⁾

子ウシ(ホルスタイン種、 F_1 種併せて 5 頭)におけるチアンフェニコールの単回筋肉内(30 mg/kg 体重)投与において、 T_{max} は 1-2 時間であり、その時の血清中濃度の C_{max} は 11.97-21.27 µg/mL、 $T_{1/2}$ は 2.88-4.76 時間であった。

子ウシ(ホルスタイン種9頭)にチアンフェニコールを単回筋肉内(30 mg/kg 体重)投与し、1, 2, 6 時間後の組織中分布が調査された。血清、肝臓、肺、腎臓、脾臓とも、投与 1-2 時間後の濃度はほぼ同様で、その最高値は血清が 18.40 µg/mL、各臓器は順に 23.75, 16.63, 56.88, 19.79 µg/g であった。各臓器と血清中最高濃度の比較では、肺と脾臓はほぼ同程度であり、肝臓ではやや高く、腎臓では約 3 倍の高濃度を示したが、いずれの臓器でも 6 時間後には初期濃度の 1/3-1/4 程度に減少していた。

【ニワトリにおける単回投与試験】⁽²⁾

EMEA の報告書においてブロイラーにおける代謝について報告されている。¹⁴C 標識チアンフェニコールの単回経口 (25 mg/kg 体重) 投与において、血漿中 T_{max} は 1-2 時間、その時の C_{max} は雄 6.59 µg/mL、雌 4.58 µg/mL、 AUC_{0-24h} は 0.97 µg/h/mL であった。24 時間以内に投与量の約 90%が未変化体として胆汁と尿から排泄された。5 日後における消化管を含む体内の残留量は 1%未満となった。

ブロイラー (48 羽) を用いた ¹⁴C 標識チアンフェニコールの 5 日間経口 (50 mg/kg 体重) 投与(投与は 1 日 2 回に分けて実施)においては、48-72 時間以内に約 95%が未変化体で排泄された。組織及び胆汁中での消失は 2 相性を示した($T_{1/2}$ の記載なし)。

【ヒトボランティアにおける投与試験】⁽¹⁾⁽⁴⁾

ヒトボランティア (健康ボランティア 9 名、肝硬変患者 4 名、男性 10、女性 3)に対するチアンフェニコールの静脈内 (10 mg/kg 体重) 投与において、 T_{max} は投与直後で、その時の C_{max} は 10.2-21.6 µg/mL、 $T_{1/2}$ は約 2 時間であった。これらのパラメーターに肝硬変の影響は認められなかった。一方、クロラムフェニコールでは健康ボランティアと肝硬変患者における $T_{1/2}$ はそれぞれ 2.29、4.05 時間であった。また、500 mg のチアンフェニコール経口摂取では 24 時間後までに 51.3%が尿中から検出された。

ヒト (健康者 6 名) に対するチアンフェニコールの経口(用量不明)投与において、48 時間後には総投与量の 30%が尿中から排出されている。

⁶ 標識部位は不明

【ブタにおける残留試験】^⑥

2か月齢のブタ(SPF 去勢、LW 種、15頭/群)にチアンフェニコールを30mg/kg 体重(常用最高量群)及び60mg/kg 体重(2倍量群)に3日間連続して筋肉内注射をし、最終投与後1,3,5,7,10日に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留試験が実施された。残留試験の結果については、以下の表に示されており、いずれの投与群においても投与終了後5日目以降は全ての試料で検出限界未満であった。

① 残留試験(N3)

試料		最終投与後の日数		
		1	3	5
常用 最高量群	筋肉	ND	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND
	小腸	0.02,0.03*	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	ND	ND	ND
	血漿	ND	ND	ND
	注射部位筋肉	0.05	ND	ND
	注射部位周囲筋肉	0.07	ND	ND
2倍量群	筋肉	ND	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND
	小腸	0.02,0.06*	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	0.04	0.03,0.05*	ND
	血漿	ND	ND	ND
	注射部位筋肉	0.20	ND	ND
	注射部位周囲筋肉	0.05	ND	ND

・単位は µg/ml または µg/g ・ND: 検出限界未満 ・(*)3 例中 1 例が検出限界未満

同じ試験を異なるブタ(2か月齢、SPF 去勢、LW 種、16頭/群)で実施した残留試験の結果は下記の表で示されている。①残留試験の結果と同様に、投与後5日目以降は全ての試料で検出限界未満となった。

② 残留試験(N3)

試料		最終投与後の日数		
		1	3	5
常用 最高量群	筋肉	ND	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND
	小腸	0.03,0.04*	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	0.03,0.03*	ND	ND
	血漿	ND	ND	ND
	注射部位筋肉	0.04,0.06*	ND	ND
	注射部位周囲筋肉	0.02,0.03*	ND	ND
	筋肉	0.02	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND
	小腸	0.05	ND	ND

2倍量群	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	0.07	0.02,0.04*	ND
	血漿	0.02	ND	ND
	注射部位筋肉	4.57	ND	ND
	注射部位周囲筋肉	0.14	0.03	ND

・単位はµg/ml またはµg/g ・ND：検出限界未満 ・(*)3例中1例が検出限界未満

【ウシにおける残留試験】⁽⁶⁾

ウシ(ホルスタイン種、雌、2ヶ月齢 31頭:3頭/群、対照群1頭)にチアンフェニコール(30mg/kg 体重:常用最高量、60mg/kg 体重:2倍量)を3日間連続筋肉内投与し、経時的(1、3、7、14、21日)に最終投与後の可食臓器、組織及び血漿中の残留試験が実施された。

残留試験の結果は下記の表で示されている。これらの結果、常用量投与群では最終投与後7日目、2倍量投与群では14日目に全ての部位からチアンフェニコールは検出限界値未満となった。

①残留試験(N3)

試料		最終投与後の日数			
		1	3	7	14
常用 最高量群	筋肉	0.09	ND	ND	/
	脂肪	0.04	ND	ND	
	小腸	0.17	ND	ND	
	肝臓	0.30	ND	ND	
	腎臓	1.09	ND	ND	
	血漿	0.17	ND	ND	
	注射部位筋肉	156.2	9.58	ND	
	注射部位周囲筋肉	15.1	0.03	ND	
2倍量群	筋肉	0.34	0.02**	ND	ND
	脂肪	0.06	ND	ND	ND
	小腸	0.30	0.02**	ND	ND
	肝臓	0.46	0.06**	ND	ND
	腎臓	1.72	0.17**	0.07**	ND
	血漿	0.29	ND	ND	ND
	注射部位筋肉	229.9	1.97	3.07,0.25*	ND
	注射部位周囲筋肉	146.8	4.96	1.22**	ND

・単位はµg/ml またはµg/g ・ND：検出限界未満 ・(*)3例中1例が検出限界未満
 ・(**)3例中2例が検出限界未満

同じ試験で異なるウシ(ホルスタイン種、雄、31頭:3頭/群、対照群1頭)にチアンフェニコール(30:常用最高量、60mg/kg 体重:2倍量)を3日間連続筋肉内投与し、経時的(1、3、7、14、21日)に最終投与後の可食臓器、組織及び血漿中のチアンフェニコールの残留試験が実施された。

残留試験の結果は下記の表に示されている。チアンフェニコールの残留濃度は、両群ともに、いずれの部位においても漸減し、最終投与後7日目には両群ともに3例中1例の注射部位周囲筋肉から微量のチアンフェニコールを検出するのみであった。14日目では、両群ともにすべての部位において検出限界値未満であった。

②残留試験(N3)

試料		最終投与後の日数			
		1	3	7	14
常用 最高量群	筋肉	0.27	ND	ND	NA
	脂肪	0.04	ND	ND	NA
	小腸	0.14	ND	ND	NA
	肝臓	0.59	0.03**	ND	ND
	腎臓	1.83	0.02**	ND	ND
	血漿	0.2	ND	ND	NA
	注射部位筋肉	20.08	0.13	ND	ND
	注射部位周囲筋肉	0.66	0.11	0.03**	ND
2倍量群	筋肉	0.79	0.05**	ND	ND
	脂肪	0.45	0.06**	ND	ND
	小腸	0.48	0.02**	ND	ND
	肝臓	1.54	0.14**	ND	ND
	腎臓	4.06	0.20**	ND	ND
	血漿	0.86	0.03**	ND	ND
	注射部位筋肉	461.1	22.51	ND	ND
	注射部位周囲筋肉	2.82	0.15	0.02**	ND

- ・単位は $\mu\text{g/ml}$ または $\mu\text{g/g}$ ・ND: 検出限界未満 ・NA: 測定せず
- ・(**) 3例中2例が検出限界未満

2-2.毒性試験

(1)急性毒性試験^{(2),(4),(6)}

ICR系マウスに対する2000 mg/kg体重までの筋肉内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。Sprague-Dawley系ラットに対する2000 mg/kg体重までの筋肉内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。

また、経口投与によるLD₅₀はdd系マウスでは雌雄とも7000 mg/kg体重以上、Wistar系ラットでは雌雄とも5000 mg/kg体重以上であった。腹腔内投与ではdd系マウス、Wistar系ラットの雌雄とも5000 mg/kg体重以上であった。チアンフェニコールグルシネート塩酸塩を静脈内投与したときのLD₅₀はdd系マウスの雌で379 mg/kg体重、雄で368 mg/kg体重、Wistar系ラットでは雌雄とも339 mg/kg体重であった。皮下投与したときのLD₅₀はdd系マウスの雌で4300 mg/kg体重、雄で4190 mg/kg体重、Wistar系ラットでは雌雄とも4000 mg/kg体重以上であった。イヌ(mix)に対する2000 mg/kg体重までの経口投与において死亡動物は認められなかった。

(2)亜急性毒性試験

【ラットを用いた亜急性毒性試験】^{(2),(4),(5),(6)}

Wistar系ラット(雌雄各5匹/群)を用いて50 mg/kg体重/日投与群は4ヶ月間、200 mg投与群は2ヶ月間、400 mg投与群は10日間の強制経口投与による亜急性毒性試験が実施されている。400 mg投与群は当初の試験で下痢や粘膜出血のため全動物が15~20日で死亡したため、10日間に期間を短縮された。また、一部は2週間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察された。

一般的な臨床症状観察では、200 mg 投与群の3週目から雌雄共に軟便が認められ、試験末期には粗毛化が認められた。400 mg 投与群では5日目頃から著しい下痢、運動失調、粗毛化を呈した。これらの症状は回復期間後には回復した。

体重変化では、200 mg 投与群では3週から、400 mg 投与群では投与開始直後から雌雄で体重増加が減少した。400 mg 投与群の回復群では、休薬6日以降には通常に回復した。

摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査については報告されていない。

臓器重量では、200 mg 投与群の雄で精巣、雌で心臓の絶対重量の減少が認められ、特に精巣重量の減少は顕著であった。相対重量については報告されていない。

剖検・病理組織学的検査では、全ての投与群で脾臓において白脾髄の萎縮と赤脾髄におけるRBCの減少が用量依存的に認められ、特に400 mg 投与群では白脾髄が部分的に殆ど消失している例及び赤脾髄の細胞成分が高度に減少している例が認められた。200 mg 以上投与群で肝臓における肝細胞索の配列の乱れ^b、核の濃縮、骨髄における赤芽球の減少、副腎皮質の萎縮、精巣の萎縮と精子形成減少が認められた。これらに加えて400 mg 投与群では腎臓の尿細管上皮の変性、消化管の充血、びらん、浮腫、卵巣の萎縮、脾臓の萎縮が認められ、血液塗抹標本では、赤血球が小球性、低色素性の傾向を呈した。休薬2週間後、これらの所見は一部の例で軽度ながら残存が認められたものの、各臓器はほとんど正常な組織像を呈した。

試験項目が不足していることから、評価には用いなかった。本試験におけるNOAELは求められなかった。

Wistar系ラット(雄各10匹/群)を用いた経口(0、50、100、200 mg/kg 体重/日)投与による6ヶ月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、100 mg までの投与群では特に異常は認められなかったが、200 mg 投与群で投与開始直後から食欲減退や下痢症状を示すなど状態が悪化し、6週頃からは粘膜出血を起し死亡例を認めたため8週間で試験が打ち切られた。

体重変化では、50 mg 投与群は対照群と比較してむしろ増加した。100 mg 投与群では試験の後半に増加量の抑制傾向が認められたが大きな差はなかった^c。200 mg 投与群では投与開始後から体重増加の抑制がみられ、死亡例では体重の減少が認められた。

摂餌量、血液生化学的検査、尿検査については報告されていない。血液学的検査については、6ヶ月の投与終了時にHtのみ測定されたが特に異常は認められなかった。

臓器重量では、100 mg 投与群で肝臓及び精巣の絶対重量が対照群と比較して低値を示したが、相対重量では差は認められなかった。200 mg 投与群では8週時点で衰弱しており、体重及び肝臓、腎臓、脾臓など腫脹の臓器の絶対重量が低値を示し、さらに精巣は相対重量でも低値を示した。

剖検・病理組織学的検査では、100 mg 以上の投与群で脾臓の白脾髄の萎縮と赤脾髄における赤血球の減少、下垂体の酸好性細胞の減少、精巣の萎縮及び精子形成の減少、副腎皮質の萎縮が認められた。200 mg 以上投与群ではさらに肝臓において肝細胞索の配列の乱れ、核の濃縮、うっ血、骨髄における赤芽球の減少が認められた。

試験項目が不足していることから、評価には用いなかった。本試験におけるNOAELは求められなかった。

^b 結論では、肝臓における肝細胞索の配列の乱れ200 mg 投与群以上と記載されているが、結果の部分では50 mg 投与群にも同様の所見が記載されている。

^c 統計学的解析は実施されていない

た。

SD ラット (雌雄各 30 匹/群)を用いた経口(0、30、45、65、100 mg/kg 体重/日)投与による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。100 mg 投与群では投与期間中他の群より高い死亡率が観察された。各群それぞれ 15 匹は投与期間終了後 8 週間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察された。

一般的な臨床症状観察では、65 mg 以上の投与群の雌雄で蒼白化、脱毛、虚脱、背弯姿勢や筋肉弛緩が認められた。これらの症状は回復期間中に回復した。

体重変化では、65 mg 以上投与群で体重の増加抑制もしくは減少が認められ、摂餌量は 45 mg 以上投与群で低値を示した。これらは回復期間中に回復した。

血液学的検査では、全ての投与群で赤血球、白血球百分率及び白血球数の減少、血液凝固系パラメーターの低下に用量相関性に影響が認められた。65 mg 以上投与群の雄では、赤血球及び白血球数は回復期間においても低値を示した。

血液生化学的検査では、65 mg 以上投与群で肝及び腎機能に関するパラメーターに影響が認められたが、8 週後には完全に回復した。

臓器重量では、65 mg 以上投与群で主要臓器の重量の減少が認められたが、回復期間後には、精巣を除いて回復した。

剖検では 100 mg 投与群の雌雄で消化管と脾臓、雄で肝臓、胸腺、精巣に影響が認められた。これらは、回復期間中に精巣を除いて回復した。赤芽球/骨髄球比が 65 mg 以上投与群の雌雄で増加し、回復期間後もやや高い値が認められた。

病理組織学的検査では、増殖活性の盛んな組織において被験物質に起因する影響が認められたが、45 mg 投与群では雄の肝細胞細胞質の染色性低下 (hepatocytic reduced basophilia)、雌の脾臓における髄外造血の亢進のみであり、30 mg 投与群では特に異常は認められなかった。65 mg 以上投与群では精巣の精上皮細胞の減少がみられた。

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日未満であった。

F344 ラット(雌雄各 12 匹/群)を用いた飲水(0、125、250、500 mg/L; 雄:0、9、17、36 mg/kg 体重/日、雌:0、12、21、39 mg/kg 体重/日)投与による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。試験期間中に死亡例は認められなかった。

体重変化は 1 週間に 1 回の頻度で測定されたが、全ての投与群で用量相関的な体重増加量の減少が認められ、250 mg 以上投与群では有意であった。摂餌量、飲水量の異常は報告されていない。

血液学的検査では、250 mg 投与群以上において MCV の高値、RBC 及び血小板数の減少が、生化学的検査では、250 mg 投与群以上の雌で総たん白質、カルシウム、コレステロールの低値、A/G 比、BUN、AP の高値がいずれも用量相関的に認められた。125 mg 投与群においても、いくつかのパラメーターで変動が認められたが、いずれも用量及び性差に関連性はなく正常範囲内であった。

臓器重量では、500 mg 投与群で肝臓と腎臓の相対重量の増加、胸腺の相対重量の減少が認められた。

剖検では、全ての投与群で盲腸の拡張が認められた。

病理組織学的検査では、500 mg 投与群で骨髄の造血抑制、精巣における精上皮細胞の空胞化、精子肉芽腫、精巣上体の精子数減少が認められ、250 mg 投与群ではこれらと同様の変化が散見された。

125 mg/L (9 mg/kg 体重/日)では、骨髄や精巣といったチアンフェニコールの標的器官に病理組織学的影

響は認められていない。また、血液学及び血液生化学的パラメーターの変化は、正常範囲内と考えられることから NOEL は 9 mg/kg 体重/日と設定された。

Wistar 系ラットの(雌雄各 30 匹/群)を用いた胃管投与(0、40、120 mg/kg 体重^a)による 6 カ月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、体重及び摂餌量は 4 週までは週 2 回、その後は週 1 回測定され、それぞれ雌雄 5 匹を投与 4、8、16 及び 24 週に尿を採取した後安楽死させ、以下の検査を実施した。なお、病理組織学的検査は肺、精巣(精子形成)、血液及び骨髄スミア、及び主要臓器について実施された。

摂餌量は 120 mg 投与群で減少が認められ、雌では体重増加量が用量相関的かつ時間の経過とともに減少した。

血液学、血液生化学的検査に異常は認められなかった。尿検査では 120 mg 投与群で尿中にアルブミンとヘモグロビンが認められた。

剖検では異常は認められなかった。病理組織学的検査は、対照群と 120 mg 投与群で実施されたが、120 mg 投与群では軽度な精子の形態変化が 8 週以降に認められた。

【イヌを用いた亜急性毒性試験】^{(2),(4)}

ビーグル犬(雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセル経口(0、40、80 mg/kg 体重/日)投与による 7 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、各群ともに雌雄各 2 匹は投与期間終了後 12 週間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察された。

一般的な臨床症状観察では、投与群において投与直後に下痢が認められ、80 mg 投与群では症状は持続した。また、80 mg 投与群では嘔吐や筋無力化が観察され、これらのうち 4 頭は 4 週時点で剖検した。

体重変化では、40 mg 投与群の 2 頭で軽度な低値、80 mg 投与群では低値が認められた。摂餌量は 80 mg 投与群で低値を示した。

血液学的検査では、いくつかのパラメーターで変化が認められたが用量相関性はなかった。

尿検査では、投与期間の終盤に尿たん白の増加が認められた。

剖検では、40 mg 投与群で胆嚢粘膜表層にびらん、80 mg 投与群では胆嚢に出血性潰瘍、びまん性の粘液性膜性腸炎(muco-membranous enteritis)及び胸腺の退縮が認められた。これらは回復期間後には認められなくなった。病理組織学的検査では、80 mg 投与群で胆嚢炎、慢性硬化性膵炎(chronic sclerosing pancreatitis)、腸炎、骨髄における重度の造血の減少(severe depletion of haematopoietic marrow)、胸腺リンパ球の減少が認められた。これらは回復期間後には認められなくなった。

ビーグル犬(雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセル経口(30、60、120 mg/kg 体重/日)投与による 4 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床観察、眼検査に異常は認められなかった。

体重変化では、120 mg 投与群の雌雄で 3 週目に、雄で 4 週目に体重の低値が認められた。摂取量について異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査は投与前及び投与終了時に実施されたが、特に異常所見は認められなかった。

^a週 6 日投与。7 日換算では 34.3、102.9 mg/kg 体重/日

臓器重量では、60 mg 以上投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加、雌で相対重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、60 mg 以上投与群で肝細胞肥大が認められた。その他には特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。

ビーグル犬 (雌雄各 7 頭/群) を用いたゼラチンカプセル経口 (0、15、30、60 mg/kg 体重/日) 投与による 6 か月の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、各群ともに雌雄各 3 匹は投与期間終了後 2 か月間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察された。投与期間中、対照群の雄 1 例が死亡し、60 mg 投与群の雌雄各 1 例が一般状態の低下、摂餌量の低下、衰弱、振戦及び脱水により瀕死状態になり、安楽死させた。

投与に関連した症状として、30 mg 投与群以上で振戦、60 mg 投与群では嗜眠、歩行異常が認められ、なめる、かむ等の行動が増加した。これらの所見は投与期間の後半 2 か月間に認められ、回復期間の後期では認められなかった。

体重変化では、60 mg 投与群の雄で低値 (対照群に比べて 4-18% 低下) が認められた。

血液学的検査では、RBC、Ht の低値が 30 mg 以上投与群の雌及び 60 mg 投与群の雄で認められた。これらは回復期間後には認められなくなった。骨髄スミアに影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、コレステロール及びリン脂質の高値が 30 mg 以上投与群の雄と 60 mg 投与群の雌で認められた。また、血糖が 30 mg 以上投与群の雌及び 60 mg 投与群の雄で顕著な高値を示した。60 mg 投与群の雌でフィブリノーゲンの高値が認められた。

臓器重量では、30 mg 以上投与群で肝臓の相対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、60 mg 投与群で胸腺の退縮、骨髄細胞密度の低下、肝臓における小葉中心性壊死と色素沈着、精巣における限局性及びびまん性の精細管萎縮、食道に潰瘍が認められた。なお、これらの所見のほとんどは瀕死屠殺例で認められ、また回復期間後には認められなかった。

本試験における NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であった。

(3) 慢性毒性試験

【ラットを用いた 2 年間発がん性試験】^{(4),(5)}

F344/DuCj ラット (雌雄各 50 匹/群) を用いた飲水 (0、125、250 mg/L ; 雄 : 5、11 mg/kg 体重/日、雌 : 7、14 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間の発がん性試験において、以下の所見が認められたと報告されている。なお、死亡率に投与群間で差は認められていない。

250 mg/L 投与群の雌雄で体重増加量の減少が認められ、雌では最終体重が有意に低値を示した。摂取量及び飲水量に差は認められなかった。最終生存率に投与の影響はみられず、むしろ投与群でやや高い傾向が認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査については報告されていない。

臓器重量では、250 mg/L 投与群の雌で下垂体重量が増加した他に影響は報告されていない。剖検・病理組織学的検査では、被験物質の投与に起因すると考えられる病変は認められず、チアンフェニコールの標的器官と考えられる骨髄や精巣にも影響は認められなかった。

腫瘍性病変については、250 mg/L 投与群の雌の下垂体腺腫の発生率の増加が認められたが (対照群 12/50、250 mg/L 群 19/50)、前がん病変の発生率に群間の差は認められなかった。また、下垂体腺腫の誘

発時期に対照群との差はなく、雄では発生率が用量相関的に減少したことから、JECFAにおいては偶発的なものと判断している。その他に認められたがん病変の発生率は F344 ラットの自然発生率の範囲内であった。

本試験における NOAEL は 5mg/kg 体重/日であった。

(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験

2 世代繁殖試験は実施されていない。

【ラットを用いた雄の妊性試験】⁽⁴⁾

Wistar ラット(雄 30 匹/群)に 0, 120, 180, 240mg/kg 体重/日のチアンフェニコールを 4, 8 あるいは 12 週間強制経口投与し、各投与期間終了時にそれぞれ 5 匹を剖検に供し、5 匹を無処理の雌と交配した。

全ての投与群で精上皮細胞の減少が認められ、受精率が低下したが、50 日以内に回復した。

胎児数、胎児重量に異常はなく、奇形も認められなかった。

【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第Ⅲ節)】⁽⁴⁾

SDラット(雌21匹/群)を用いた強制経口(0, 30, 60, 120mg/kg 体重/日)投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠15日から分娩後21日までの間行った。その後、F₁児を育成、交配し、F₂児の発育、行動が観察された。

60mg 以上投与群では、吸収胚数の増加、周産期死亡率の増加、F₁児の出生時体重の低値が認められたが、奇形は認められなかった。

授乳期間中の F₁ 児の発育抑制が用量依存的に認められたが、分娩後 30 日以降は回復した。F₁ 動物の性行動及び妊性に異常は認められず、F₂ 世代の発育についても異常は認められなかった。

【ラットを用いた催奇形性試験】⁽⁴⁾⁽⁶⁾

Wistar 系雌ラットの妊娠 9-14 日に強制経口(0, 25, 50, 100, 200 mg/kg 体重/日)投与した試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。母動物(12-18/群)は妊娠 20 日に帝王切開して胎児観察を行ったほか、対照群と 25 及び 50mg 投与群(10-12 匹/群)については自然分娩させ、F₁ 児の発育等の観察も行った。

母動物の一般状態の観察では、100mg 以上投与群で暗赤色膈分泌物と一部の母動物の衰弱が認められ、50mg 以上投与群で体重増加抑制及び剖検時に盲腸膨大が認められた。

胎児観察では、50mg 以上投与群で吸収胚数が増加し、生存胎児の平均体重に低値が認められた。催奇形性は認められなかった。

F₁ 児の生後の発達には被験物質投与の影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は 25mg/kg 体重/日であった。

Wistar 系雌ラット(15 匹/群)の妊娠 1-21 日(0, 40, 80, 160 mg/kg 体重/日)、妊娠 1-7 日、7-14 日または 14-21 日(0, 80, 960mg/kg 体重/日)に強制経口投与した試験では、いずれの投与によっても吸収胚数の増加と産児数の減少、授乳期間中の児動物の死亡率増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。

【マウスを用いた催奇形性試験】⁽⁶⁾

ICR-JCL 系雌マウスの妊娠 7-12 日に強制経口(0, 25, 400, 1000, 2000 mg/kg 体重/日)投与した試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。母動物(15-20 匹/群)は妊娠 18 日に帝王切開して胎児観察

を行ったほか、対照群と25及び400mg投与群(10匹/群)については自然分娩させ、F₁児の発育等の観察も行った。

母動物の一般状態に被験物質投与の影響はみられなかったが、1000mg以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児観察では、1000mg以上投与群で吸収胚数が増加し、400mg以上投与群で生存胎児の平均体重に低値が認められた。催奇形性は認められなかった。

F₁児の生後の発達には被験物質投与の影響はみられなかった。

本試験におけるNOAELは25mg/kg体重/日であった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】^{(4),(5)}

ニュージーランドホワイト種のウサギ(雌10匹/群)を用いた強制経口(0, 5, 30, 60, 80 mg/kg体重/日)投与による催奇形性試験が実施されている。被験物質の投与は、妊娠8日から16日の間行った。全ての投与群で用量依存的な流産と胚吸収率の増加が認められ、80mg投与群では着床胚が全て吸収された。骨格異常は認められなかった。

ウサギ(系統未記載;雌16匹/群)を用いた強制経口(0, 1.25, 2.5, 5.0 mg/kg体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠6日から18日まで行い、妊娠29日に帝王切開した。

母動物の一般状態に影響は認められなかったが、2.5mg以上投与群において、投与期間中、母動物に軽度の体重増加抑制が認められたほか、1.25mg投与群においても妊娠7-9日に母動物の体重増加抑制が認められた。

胎児には被験物質投与の影響はみられず、催奇形性は認められなかった。

以上のように、本試験においては母動物の体重に影響が認められたが、ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常認められる消化管影響を介した二次的作用と考えられることから、この指標を評価に用いるのは適切でないと考えられた。

(5)遺伝毒性試験^{(4),(6)}

遺伝毒性に関する各種の*in vitro*、*in vivo*試験の結果を次表にまとめた。

【遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
修復能試験	<i>Bacillus subtilis</i> HI7(<i>rec</i> ⁺), M45(<i>rec</i> ⁻), <i>Escherichia coli</i> W3110(<i>pol.A</i> ⁺), P3478(<i>pol.A</i> ⁻)	1~10000 µg/mL TP or TP-G ¹	陰性
Ames 試験	<i>Salmonella Typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100, <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	1~500 µg/mL(±S9) TP or TP-G	陰性
遺伝子変換及び有糸分裂交叉試験	酵母(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	2.8-140.3mM(±S9)	陰性
DNA 修復試験	ラット初代肝細胞	500, 1000µg/kg	陰性
HPRT 突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	50-5000µg/mL(±S9)	陰性

染色体異常	ヒト培養リンパ球	700-3250 μ g/mL(\pm S9)	陰性
-------	----------	--------------------------------	----

in vivo 試験

試験	対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄	2500、5000mg/kg	陰性

1 TP: チアンフェニコール, TP-G: 塩酸アミノ酢酸チアンフェニコール

上記のように、*in vitro* の細菌、酵母及びヒトを含む動物細胞を用いた DNA 修復試験、突然変異試験、染色体異常試験、及び *in vivo* のマウス骨髄小核試験のいずれも陰性であり、チアンフェニコールは遺伝毒性を示さないものと考えられる。

(6) 微生物学的影響に関する特殊試験⁽⁴⁾

①ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種のうち、*Bacteroides fragilis*(42 株)、*Bacteroides melaninogenicus*(59 株)、*Bacteroides and Selenomona* spp.(21 株)、*Fusobacterium nucleatum*(8 株)、*Fusobacterium* spp.(12 株)、*Peptococcus and Gaffkya*(17 株)、*Peptostreptococcus* spp.(15 株)、Anaerobic and microaerophilic streptococci(6 株)、Gram-negative cocci(7 株)、*Eubacterium* spp.(7 株)、*Arachnia propionica*(2 株)、*Propionibacterium* spp.(4 株)、*Actinomyces* spp.(16 株)、*Lactobacillus* spp. (10 株)、*Clostridium perfringens*(8 株)、*Clostridium* spp.(27 株)について測定されたチアンフェニコールに対する MIC は次の通りであった。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μ g/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>B. fragilis</i>	42	8.0	16.0	2.0~16.0
<i>B. melaninogenicus</i>	59	1.0	2.0	\leq 0.1~4.0
<i>Bacteroides and Selenomona</i> species	21	2.0	16.0	0.5~>64.0
<i>F. nucleatum</i>	8	0.5	0.5	0.5
<i>Fusobacterium</i> species	12	1.0	1.0	0.5~2.0
<i>Peptococcus and Gaffkya</i>	17	2.0	4.0	1.0~4.0
<i>Peptostreptococcus</i> species	15	2.0	2.0	0.5~4.0
Anaerobic and microaerophilic streptococci	6	2.0	16.0	2.0~16.0
Gram-negative cocci	7	1.0	2.0	0.5~2.0
<i>Eubacterium</i> species	7	4.0	8.0	2.0~8.0
<i>A. propionica</i>	2	1.0	2.0	1.0~2.0
<i>Propionibacterium</i> species	4	0.5	8.0	0.5~8.0
<i>Actinomyces</i> species	16	1.0	2.0	0.5~16.0
<i>Lactobacillus</i> species	10	2.0	4.0	0.5~32.0
<i>C. perfringens</i>	8	4.0	4.0	4.0
<i>Clostridium</i> species	27	4.0	16.0	1.0~64.0

報告された菌株の中で最も低い MIC₅₀ を示したのは *F. nucleatum* 及び *Propionibacterium* spp. の 0.5 μ g/mL であった。

②感染動物由来菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)⁽⁶⁾

感染動物から分離された細菌 489 菌株について測定されたチアンフェニコールに対する MIC は次の通りであった。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Bacteroides</i> species	11	2	16	1-128
<i>Bordetella</i> species	9	32	32	16-32
<i>Campylobacter</i> species	17	8	16	4-16
<i>Clostridium</i> species	37	2	4	0.25-16
<i>Corynebacterium</i> species	10	2	16	2-16
<i>E.coli</i>	61	128	>128	16->128
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i>	7	0.5	1	0.5-1
<i>Micrococcus</i> species	6	0.5	0.5	0.5-8
<i>Mycoplasma</i> species	9	1	2	0.125-4
<i>Pasteurella</i> species	71	1	2	0.25-128
<i>Salmonella</i> species	34	32	32	8->128
<i>Staphylococcus</i> species	94	8	32	4->128
<i>Streptococcus</i> species	123	2	4	0.5->128

③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

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チアンフェニコールの約 5×10^6 CFU/spotにおけるMICが調べられている。

菌名	株数	最小発育阻止濃度(µg/mL)	
		Thiamphenicol	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>E.coli</i>	30	64	32->128
<i>Enterococcus</i> species	30	8	8-16
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> species	30	8	4-8
<i>Fusobacterium</i> species	20	1	0.25-2
<i>Bifidobacterium</i> species	30	4	1-4
<i>Eubacterium</i> species	20	4	4-8
<i>Clostridium</i> species	30	16	8-64
<i>Peptococcus</i> species / <i>Peptostreptococcus</i> species	30	2	1-8
<i>Prevotella</i> species	20	4	1-4
<i>Lactobacillus</i> species	30	8	4-16
<i>Propionibacterium</i> species	30	1	1-2

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*Fusobacterium* spp.及び*Propionibacterium* spp.の1µg/mLであった。

④マウスの腸内細菌叢に対する影響⁽⁴⁾

雌アルビノマウス50匹に40µg/kgの濃度のチアンフェニコールを含有する飼料を35日間投与し、処理前、投与後7日、14日、28日、35日に盲腸から細菌叢を採取して腸内細菌への影響を調査した。

投与群と対照群の間には、腸内細菌の種類や量に顕著な差は認められなかった。また、耐性菌は検出されなかった。

(7) ヒトにおける知見について

【ヒトにおけるチアンフェニコールの毒性影響】^{(4),(7),(9)}

チアンフェニコールはヒト臨床においても利用されている。

臨床で認められた副作用で一般的なものは骨髄の造血抑制で、可逆的な貧血、白血球減少、血小板減少等の血液学的異常である。類縁物質のクロラムフェニコールでは再生不良性貧血が重篤な副作用として指摘されており、生化学的メカニズムは解明されていないもののニトロ基が関与するとされている。チアンフェニコールはニトロ基を有しておらず、疫学的調査では不可逆的な再生不良性貧血とチアンフェニコールの臨床使用との間には関連性は認められなかったとされている。この他、末梢神経系への影響を指摘する報告がある。

3. 食品健康影響評価について

チアンフェニコールについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた2年間発がん性試験におけるNOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。ウサギの催奇形性試験において、1.25mg/kg 体重/日の投与でわずかな体重増加抑制が認められたが、これは消化管影響の二次的作用と考えられることから、毒性学的ADIの設定の指標としては適当でないと考えられた。この知見からADIを設定するにあたっては、種差10、個体差10の安全係数100を考慮し、毒性学的データからはADIは0.05 mg/kg 体重/日と設定される。

微生物学的影響については、現時点で利用可能なものは、in vitro のMIC₅₀のみであり、JECFA においては微生物学的ADIは最も感受性の高かった *Fusobacterium nucleatum* 及び *Propionibacterium spp.* のMIC₅₀ の0.5µg/mL、結腸内容物220g、細菌が暴露される分画に糞中排泄率の40%、ヒト体重に60kgを適用するJECFAの算出式より、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0005 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.4 \times 1 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0046 \text{ mg/kg 体重/日}$$

と算出している。

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)から得られた結果をVICHの算出式に基づいて微生物学的ADIを算出した場合、MIC_{calc}は0.003118 mg/mL、細菌が暴露される分画を0.7(1-0.3)、結腸内容物220g、ヒト体重60kgを通して、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.003118 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{(1-0.3) \times 60 \text{ (kg)}} = 0.016 \text{ mg/kg 体重/日}$$

となり、JECFAの微生物学的ADIは十分な安全域を有していると考えられる。従って、現時点においては、暫定的基準の見直しに当たって、提出される資料に基づき、JECFAと同様の値を採用することが適当と考えられる。

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、チアンフェニコールの残留基準を設定するに際してのADIとしては0.005mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

【食品健康影響評価について】

以上より、チアンフェニコール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
適当と考えられる。

チアンフェニコール 0.005mg/kg 体重/日

ただし、本評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては
検討中である。

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。

4. 参考資料

- (1) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, THIAMPHENICOL SUMMARY REPORT (1)
- (2) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, THIAMPHENICOL SUMMARY REPORT (2)
- (3) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, THIAMPHENICOL SUMMARY REPORT (3)
- (4) WHO: Food Additives Series 38, THIAMPHENICOL ; JECFA877
- (5) WHO: Food Additives Series 43, THIAMPHENICOL ; JECFA959
- (6) ネオマイゾン注射液 製造承認申請書 (未公表)
- (7) ネオマイゾン注射液、バシット注射液 再審査申請書添付資料: 効能又は効果及び安全性についての
調査資料 (未公表)
- (8) グットマン・ギルマン 薬理書 第10版; 廣川書店 (2003)
- (9) 抗菌薬使用の手引き ; 協和企画 (2004)

本評価書中で使用した略号については次にならった

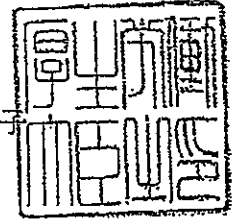
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
PEG	ポリエチレングリコール
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
TLC	薄相クロマトグラフ
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

大

厚生労働省発食安1212第8号
平成23年12月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



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

ベンジルペニシリン

平成24年2月27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23年12月12日付け厚生労働省発食安1212第8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項の規定に基づくベンジルペニシリンに係る食品規格（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。

ベンジルペニシリン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ベンジルペニシリン [Benzylpenicillin]

(2) 用途：抗生物質

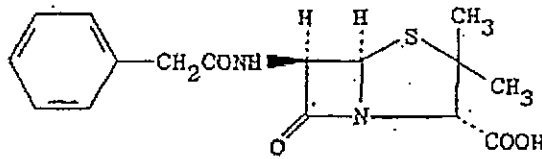
ベンジルペニシリンはβラクタム系抗生物質で、作用機序は細菌の細胞壁合成阻害で殺菌的に作用する。

ベンジルペニシリンを主剤とする動物用医薬品は、国内及び海外で牛、豚、馬、鶏等の細菌感染症の治療薬として使用されている。また、ヒト用医薬品としても古くから使用されている。

(3) 化学名：

3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl) amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{16}H_{18}N_2O_4S$

分子量 334.39

(5) 適用方法及び用量

ベンジルペニシリンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。なお、1国際単位はベンジルペニシリンで0.6μg並びに1単位はベンジルペニシリンナトリウムで0.6μg、カリウムで0.625μg、プロカインで1.0μg及びベンザチンで0.75μgに相当するとベンジルペニシリンの動物用医薬品評価書に記載されている。

【国内】

動物用医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ベンジルペニシリンカリウム (注射剤)	牛	5000 単位以下/kg 体重/day を静脈内投与。	3 日間 48 時間 (乳)

動物用医薬品	対象動物及び使用方法		休業期間
ベンジルペニシリンプロカイン (注射剤)	牛	15000 単位以下 kg 体重/day の量を筋肉内投与。	14 日間 96 時間 (乳)
	馬	5000 単位以下 kg 体重/day の量を筋肉内投与。	14 日間
	豚	50000 単位以下 kg 体重/day の量を筋肉内投与。	14 日間
硫酸カナマイシン及びベンジルペニシリンプロカイン (飼料添加剤)	豚	硫酸カナマイシン 180g (力価) 以下/飼料 1t 及びベンジルペニシリンプロカイン 6 千万単位以下/飼料 1t を経口投与。	14 日間
	鶏 (産卵鶏を除く。)	硫酸カナマイシン 270g (力価) 以下/飼料 1t 及びベンジルペニシリンプロカイン 9 千万単位以下/飼料 1t を経口投与。	12 日間
硫酸カナマイシン及びベンジルペニシリンプロカイン (乳房注入剤)	牛 (泌乳しているものに限る。)	搾乳後に 1 分房 1 回当たり、硫酸カナマイシン 300mg (力価) 以下/day 及びベンジルペニシリンプロカイン 30 万単位以下/日を注入。	50 日間 96 時間 (乳)
硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカイン (注射剤)	牛	硫酸ジヒドロストレプトマイシン 12.5mg (力価) (搾乳牛にあつては 10mg (力価)) 以下 kg 体重/day 及びベンジルペニシリンプロカイン 10000 単位 (搾乳牛にあつては 8000 単位) 以下 kg 体重/day を筋肉内投与。	90 日間 96 時間 (乳)
	馬	硫酸ジヒドロストレプトマイシン 12.5mg (力価) 以下 kg 体重/day 及びベンジルペニシリンプロカイン 10000 単位以下 kg 体重/day を筋肉内投与。	28 日間
	豚	硫酸ジヒドロストレプトマイシン 25mg (力価) 以下 kg 体重/day 及びベンジルペニシリンプロカイン 20000 単位以下 kg 体重/day を筋肉内投与。	90 日間
硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカイン (子宮・膣内投与剤)	牛	硫酸ジヒドロストレプトマイシン 400mg (力価) 以下頭/day 及びベンジルペニシリンプロカイン 40 万単位以下頭/day を子宮内投与。	7 日間 24 時間 (乳)
硫酸ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカイン (乳房注入剤)	牛 (泌乳しているものに限る。)	搾乳後に 1 分房 1 回当たり、硫酸ジヒドロストレプトマイシン 300mg (力価) 以下/day 及びベンジルペニシリンプロカイン 30 万単位以下/day を注入。	11 日間 96 時間 (乳)
	牛 (泌乳しているものを除く。)	乾乳期初期に 1 分房 1 回当たり、硫酸ジヒドロストレプトマイシン 1g (力価) 以下/day 及びベンジルペニシリンプロカイン 100 万単位以下/day を注入。	50 日間

動物用医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
硫酸ストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカイン（飼料添加剤）	豚	硫酸ストレプトマイシン180g（力価）以下/飼料1t及びベンジルペニシリンプロカイン6千万単位以下/飼料1tを経口投与。	14日間
	鶏（産卵鶏を除く。）	硫酸ストレプトマイシン270g（力価）以下/飼料1t及びベンジルペニシリンプロカイン9千万単位以下/飼料1tを経口投与。	12日間
ベンジルペニシリンプロカイン及びベンジルペニシリンベネタミン（注射剤）	牛	ベンジルペニシリンプロカイン7500単位以下kg体重/day及びベンジルペニシリンベネタミン7500単位以下kg体重/dayを筋肉内投与。	21日間 132時間（乳）
	豚	ベンジルペニシリンプロカイン15000単位以下kg体重/day及びベンジルペニシリンベネタミン15000単位以下kg体重/dayを筋肉内投与。	14日間
硫酸フラジオマイシン（フラジオマイシン硫酸塩）及びベンジルペニシリンプロカイン（乳房注入剤）	牛	1分房1回当たり、硫酸フラジオマイシン300mg（力価）/day及びベンジルペニシリンプロカイン30万単位を乳房内投与。	7日 108時間（乳）

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

ベンジルペニシリン

②分析法の概要

試料から水で抽出し、オクタデシルシリル化シリカゲル（C18）カラムで精製する。塩化水銀（II）、トリアゾールで誘導体化した後、高速液体クロマトグラフ（UV）で定量する。または、試料から水で抽出し、C18カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計タンデム型（LC-MS/MS）で定量する。

(2) 国内の残留試験結果（単位：ppm）

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	定量限界
牛	ベンジルペニシリンカリウムを1日2回、3日間5000IU/kg体重/dayを静脈内投与。	3日	筋肉	<0.005	0.005
			肝臓	<0.005	0.005
			腎臓	<0.005	0.005
牛	ベンジルペニシリンプロカインを1日1回、3日間15000IU/kg体重/dayの量を筋肉内投与	14日	筋肉	<0.005	0.005
			肝臓	<0.005	0.005
			腎臓	<0.005	0.005

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	定量限界
牛	1日1回、7日間硫酸カナマイシン300mg(力価)以下/day及びベンジルペニシリンプロカイン30万単位以下/dayを乳房注入。	7日	筋肉	<0.03	0.03
			肝臓	<0.03	0.03
			腎臓	<0.03	0.03
			脂肪	<0.03	0.03
牛	硫酸ジヒドロストレプトマイシン400mg(力価)以下頭/day及びベンジルペニシリンプロカイン40万単位以下頭/dayを単回子宮内投与。	7日	筋肉	<0.05	0.05
			肝臓	<0.05	0.05
			腎臓	<0.05	0.05
牛 (泌乳牛)	搾乳後に1分房1回、7日間硫酸ジヒドロストレプトマイシン300mg(力価)以下/day及びベンジルペニシリンプロカイン30万単位以下/dayを注入。	7日	筋肉	<0.03	0.03
			肝臓	<0.03	0.03
			腎臓	<0.03	0.03
			脂肪	<0.03	0.03
牛 (乾乳牛)	1分房1回当たり、硫酸ジヒドロストレプトマイシン1g(力価)以下/day及びベンジルペニシリンプロカイン100万単位以下/dayを注入。	50日	筋肉	<0.03	0.03
			肝臓	<0.03	0.03
			腎臓	<0.03	0.03
			脂肪	<0.03	0.03
牛	1日1回、3日間ベンジルペニシリンプロカイン7500単位以下kg体重/day及びベンジルペニシリンベネタミン7500単位以下kg体重/dayを筋肉内投与。	21日	筋肉	<0.005	0.005
			肝臓	<0.005	0.005
			腎臓	<0.005	0.005
牛	硫酸フラジオマイシン300mg(力価)及び1分房ベンジルペニシリンプロカイン30万単位を乳房投与。	7日	筋肉	<0.05	0.05
			肝臓	<0.05	0.05
			腎臓	<0.05	0.05
牛	硫酸フラジオマイシン300mg(力価)及び1分房ベンジルペニシリンプロカイン30万単位を乳房投与。	3日	筋肉	<0.03	0.03
			肝臓	<0.03	0.03
			腎臓	<0.03	0.03
			脂肪	<0.03	0.03
豚	体重1kg当りベンジルペニシリンとして50000単位を筋肉内投与。	7日	筋肉	<0.006	0.006
			肝臓	<0.006	0.006
			腎臓	<0.006	0.006
			心臓	<0.006	0.006
馬	体重1kg当りベンジルペニシリンとして5000単位で7日間筋肉内投与。	9日	筋肉	<0.0025	0.0025
			肝臓	<0.0025	0.0025
			腎臓	<0.0025	0.0025
			脂肪	<0.0025	0.0025
			小腸	<0.0025	0.0025

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	定量限界
ブリ	1日1回、5日間でトピシリンをベンジルペニシリンとして20万単位(力価)/kg体重の2倍量を混和した飼料を投与。	3日	筋肉	<0.05	0.05
			肝臓	<0.05	0.05
		5日	腎臓	<0.05	0.05

3. ADIの評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたベンジルペニシリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

ベンジルペニシリンのヒトの健康への影響については、 $40\mu\text{g}$ 未満のベンジルペニシリンの経口摂取によっても過敏症が生じたと考えられる症例に基づき、一日摂取量を $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと食品安全委員会が判断している。今般、ヒトにおける危害情報を含め、毒性や安全性について特に新たな知見は報告されておらず、現時点における食品健康影響評価としては、一日摂取量を $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険を及ぼさないと判断するとした評価を変更する必要はないと考えられる。なお、ベンジルペニシリンの摂取を実行上可能な限り少なくすることが望ましいとする付記については、引き続き留意されるべきであることを申し添える。

4. 諸外国における状況

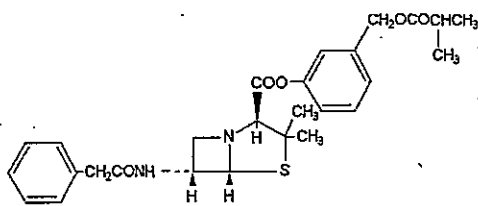
FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)において評価されており、ADIとして $30\mu\text{g}$ /ヒト/day未満が設定され、国際基準が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドを調査した結果、米国、カナダ、EU、オーストラリアにおいて基準値が設定されている。

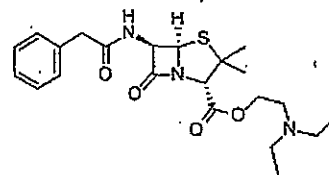
5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ベンジルペニシリンとする。なお、トピシリン及びペネタメート由来のベンジルペニシリンが含まれること。



トピシリン



ペネタメート

トピシリン及びペネタメートは、ベンジルペニシリンのエステル誘導体の動物用医薬品である。トピシリン及びペネタメートは、ベンジルペニシリンに代謝される。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までベンジルペニシリンが残留していると仮定した場合、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1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^注
国民平均	19.9
幼小児（1～6歳）	45.6
妊婦	17.8
高齢者（65歳以上）	19.5

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(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、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項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)

ベンジルペニシリン

食品名	基準値(案)	基準値 現行	国際 基準	米国	EU	豪州	カナダ
	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm
牛の筋肉	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05
豚の筋肉	0.05	0.05	0.05		0.05	0.06	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.003	0.06			0.05	0.06	
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05	0.05	0.06	0.05
豚の脂肪	0.05	0.05			0.05	0.06	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.003	0.05			0.05	0.06	
牛の肝臓	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05
豚の肝臓	0.05	0.05	0.05		0.05	0.06	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.003	0.06			0.05	0.06	
牛の腎臓	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05
豚の腎臓	0.05	0.05	0.05		0.05	0.06	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.003	0.06			0.05	0.06	
牛の食用部分*	0.05	0.05		0.05		0.06	0.05
豚の食用部分*	0.05	0.06				0.06	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.003	0.06				0.06	
乳	0.004	0.004	0.004		0.004	0.0015	0.01 (IU/ml)
鶏の筋肉	0.05	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの筋肉		0.02		0.01	0.05		0.01
鶏の脂肪	0.05	0.05			0.05		
その他の家きんの脂肪		0.02		0.01	0.05		0.01
鶏の肝臓	0.05	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの肝臓		0.02		0.01	0.05		0.01

(別紙1) つづき

ベンジルペニシリン

食品名	基準値(案) ppm	基準値 現行 ppm	国際 基準 ppm	米国 ppm	EU ppm	豪州 ppm	カナダ ppm
鶏の腎臓	0.05	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの腎臓		0.02		0.01	0.05		0.01
鶏の食用部分*	0.05	0.05					
その他の家きんの食用部分		0.01		0.01			0.01
鶏の卵		0.004					
その他の家きんの卵		0.004					
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.05			0.05		
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.05			0.05		
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.05	0.05			0.05		
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.05			0.05		
魚介類(貝類に限る。)		0.05			0.05		
魚介類(甲殻類に限る。)		0.05			0.05		
その他の魚介類		0.05			0.05		
はちみつ		0.004					

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。

*: 食用部分については、肝臓又は腎臓の値を参照した。

(別紙2)

ベンジルペニシリンの推定摂取量 (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 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.05	1.0 ^{*1}	0.5 ^{*1}	0.9 ^{*1}	1.0 ^{*1}
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.05	1.8 ^{*1}	1.1 ^{*1}	2.0 ^{*1}	1.8 ^{*1}
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.05	0.0	0 ^{*2}	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.003	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.003				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.003				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.003				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.003				
乳	0.004	0.6	0.8	0.7	0.6
鶏の筋肉	0.05	1.0 ^{*1}	1.0 ^{*1}	0.7 ^{*1}	1.0 ^{*1}
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
鶏の腎臓	0.05	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0 ^{*2}
鶏の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類 (すずき目魚類に 限る。)	0.05	1.5	0.7	1.0	1.5
計		6.0	4.1	5.6	6.0
ADI 比 (%) ^{*3}		19.9	45.6	17.8	19.5

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

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: 筋肉 (脂肪) の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*3: 幼小児、妊婦及び高齢者については国民平均との体重比を考慮した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 2月 5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 5月31日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成23年12月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年 1月27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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

ベンジルペニシリン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.003
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.003
牛の肝臓	0.05
豚の肝臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.003
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.003
牛の食用部分 ^{注2)}	0.05
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.003
乳	0.004
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05

今回基準値を設定するベンジルペニシリンとは、トピシリン及びペネタメート由来のベンジルペニシリンが含まれること。

注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

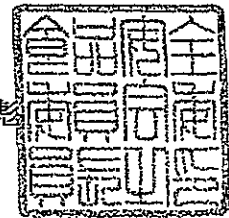
注2) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第538号
平成19年5月31日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年2月5日付け厚生労働省発食安第0205012号をもって貴省から当委員会に対し意見を求められたベンジルペニシリ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

一日摂取量を30 μ g/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとした評価を変更する必要はないと考えられる。なお、ベンジルペニシリンの摂取を実行上可能な限り少なくすることが望ましいとする付記については、引き続き留意されるべきであることを申し添える。

動物用医薬品評価書

ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について

2007年5月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. 薬剤の概要	4
2. 毒性試験の概要	4
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	4
2-2. 毒性試験	6
3. 食品健康影響評価について	7
4. 参考資料	7

〈審議の経緯〉

平成19年 2月 6日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成19年 2月 8日	第177回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 2月28日	第1回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成19年 3月13日	第70回動物用医薬品専門調査会
平成19年 4月19日	第187回食品安全委員会（報告）
平成19年 4月19日	
— 5月18日	国民からの意見情報の募集
平成19年 5月29日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年 5月31日	第192回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長	見上 彪
委員長代理*	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	廣瀬 雅雄**
	本間 清一
	*平成19年2月1日から
	**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

			平成19年2月12日から		
三森 国敏(座長)			三森 国敏(座長)		
井上 松久(座長代理)			井上 松久(座長代理)		
青木 宙	津田 修治		青木 宙	寺本 昭二	
明石 博臣	寺本 昭二		明石 博臣	長尾 美奈子	
江馬 眞	長尾 美奈子		江馬 眞	中村 政幸	
大野 泰雄	中村 政幸		小川 久美子	林 眞	
小川 久美子	林 眞		洪谷 淳	平塚 眞明	
渋谷 淳	藤田 正一		嶋田 甚五郎	藤田 正一	
嶋田 甚五郎	吉田 緑		鈴木 勝士	吉田 緑	
鈴木 勝士			津田 修治		

〈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〉

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

要約(ベンジルペニシリン)

本評価書は、JECFA レポート(1990年)⁽¹⁾、EMEA レポート⁽²⁾、厚生労働省の畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告⁽³⁾及びベンジルペニシリンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料⁽⁴⁾等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

ベンジルペニシリンは β ラクタム系抗生物質で、作用機序は細菌の細胞壁合成阻害で殺菌的に作用する。ベンジルペニシリンを主剤とする動物用医薬品は、国内及び国外で牛、豚、馬、鶏等の細菌感染症の治療薬として使用されている。またヒト用医薬品としても古くから使用されている。

評価に利用できる毒性学的知見は少ないが、ペニシリンに感作されたヒトがベンジルペニシリンを含む食品を摂取した際に認められた悪影響に関する報告が存在している。現時点における食品健康影響評価としては、JECFA、あるいは我が国で過去に実施された40 μ g未満のベンジルペニシリンの経口摂取によって過敏症が生じたと考えられる症例に基づく、一日摂取量が30 μ g/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないとする判断や、過敏症であることから、その量的な判断は難しく、ベンジルペニシリンの摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ましいと付記するとして評価を変更する必要はないと考えられた。

ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について

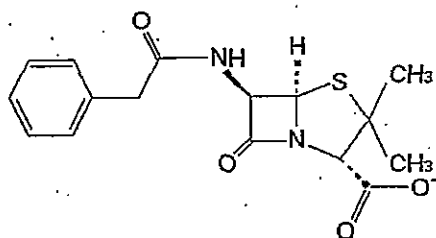
本評価書は、JECFA レポート(1990年)⁽¹⁾、EMEA レポート⁽²⁾、厚生労働省の畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告⁽³⁾及びベンジルペニシリンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料⁽⁴⁾等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

1. 薬剤の概要

(1) 物質名

ベンジルペニシリン (Benzylpenicillin)

(2) 構造式



(3) 分子式 : $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ (ベンジルペニシリンカリウム)

(4) 分子量 : 372.48

(5) 使用目的及び使用状況等

ベンジルペニシリンは β ラクタム系抗生物質で、作用機序は細菌の細胞壁合成阻害で殺菌的に作用する。

ベンジルペニシリンを主剤とする動物用医薬品は、国内及び国外で牛、豚、馬、鶏等の細菌感染症の治療薬として使用されている。またヒト用医薬品としても古くから使用されている。⁽¹⁻⁴⁾

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ウシにおける投与試験】

ホルスタイン種の泌乳牛(5頭/群、平均体重 530 kg(436-611kg))にカナマイシンとベンジルペニシリンの合剤 2 製剤を単回乳房内投与する試験が実施されている。2 製剤とも 1 投与当たり硫酸カナマイシン 300mg(力価)及びベンジルペニシリンナトリウム 30万IU^aを含んでいる。投与は投与当日の朝の搾乳直後に実施し、投与後 4 日まで朝、夕の 1 日 2 回搾乳して乳汁中濃度を測定した。投与後 0 日の夕の乳汁中濃度はカナマイシンで 11.5、5.1 μ g(力価)/mL、ベンジルペニシリンで 14.2、9.4IU/mLであったが、投与後 4 日には検出限界(カナマイシン 0.05 μ g(力価)/mL、ベンジルペニシリン 0.005 IU/mL)となった。投与後 1 日朝から 4 日夕までに採取した各乳汁を乳量比で混合した合乳中の平均濃度はカナマイシンで 0.21、0.20^b μ g(力価)/mL、ベンジルペニシリンで 0.067、0.047IU/mL

^a 1IU は 0.6 μ g のベンジルペニシリンに相当

^b 1 頭が検出限界未満であったため、4 頭の平均。

であった。⁽⁴⁾

ホルスタイン種の雌ウシ 2 頭にベンジルペニシリンカリウム 5000 単位/kg 体重を静脈内投与後 24 時間までの血中濃度が測定されている。血中濃度は投与後 5 分で 34.9-44.1 単位/mL であったが、投与後 3 時間で 1 単位/mL 以下となり、12 時間で定量限界 (0.01 単位/mL) 未満となった。⁽⁴⁾

ホルスタイン種の泌乳牛 2 頭にベンジルペニシリンカリウム 5000 単位/kg 体重を静脈内投与後 12 時間ごとに 120 時間までの乳汁中濃度が測定されている。乳汁中濃度は投与後 12 時間で 0.18-0.21 単位/mL であったが、36 時間以降では定量限界 (0.01 単位/mL) 未満となった。⁽⁴⁾

ホルスタイン種の泌乳牛 2 頭にベンジルペニシリンカリウム 5000 単位/kg 体重を静脈内投与後 4 時間の血清及び組織中濃度が測定されている。血清中濃度は 0.13-0.43 単位/mL であった。組織中濃度は腎臓で 0.72-1.35 単位/g と最も高く、以降肝臓 0.62-0.89 単位/g、脂肪 0.07-0.13 単位/g、筋肉 0.06-0.09 単位/g の順であった。⁽⁴⁾

ホルスタイン種の泌乳牛 2 頭 (体重 550-600kg) にベンジルペニシリンカリウム 300 万単位/頭を静脈内投与後 72 時間までの乳汁中濃度がペーパーディスク法で測定されている。投与後 24 時間までは残留が認められたが、36 時間以降は検出されなかった。⁽⁴⁾

ベンジルペニシリンカリウムを泌乳牛 15 頭に 5000 単位/kg 体重、6 頭に 10000 単位/kg 体重を静脈内投与後 72 時間までの乳汁中濃度がペーパーディスク法で測定されている。両投与群とも投与後 36 時間までは残留が認められたが、48 時間以降は検出限界 (0.0025-0.005 単位/mL) 未満となった。⁽⁴⁾

¹⁴C-標識ベンジルペニシリン 6.7mg/kg 体重を筋肉内投与した後の尿中及び糞中への排泄が測定されている。46 時間までに投与量の 70.6% が尿中、6.6% が糞中から回収され、このうちの 98% 以上は 22 時間以内に排泄されていた。⁽¹⁾

非標識ベンジルペニシリン 6mg/kg 体重あるいは ¹⁴C-標識ベンジルペニシリン 6.7mg/kg 体重の投与 2 時間後の各組織中濃度が放射活性、バイオアッセイあるいは HPLC で測定されている。測定法によって臓器間での分布の違いに差が認められるが、肝臓、腎臓で高く、筋肉中では低かった。⁽¹⁾

【ブタにおける投与試験】

約 60 日齢の LHD 雑種の雄子ブタ (4 頭/群) にベンジルペニシリンカリウム又はベンジルペニシリンプロカインをそれぞれ 10 万単位/kg 体重を単回経口投与後 2 及び 4 時間にそれぞれ 2 頭ずつの血清及び組織中濃度が測定されている。いずれの試料からも、直腸内容物を除く全採取部位において抗菌活性が検出され、最も高濃度に分布したのは小腸内容物で、以下胃内容物、血清、肺、肝臓の順となった。⁽⁴⁾

。教科書的には 1 単位はベンジルペニシリンナトリウムで 0.6µg、カリウムで 0.625µg、プロカインで 1.0µg、ベンザチンで 0.75µg。ただし、参照資料中には単位と IU との整合性についての記載はない。

JECFA ではペニシリン V^dを用いた試験が報告されている。

6 週齢のブタ 40 頭にペニシリン V を 6 週間混餌投与(10mg/kg 体重)後 0、1、5、7、84 日に 6 頭から組織が採取され、組織中濃度が測定されている。全採取時期において、筋肉、肝臓、皮膚及び脂肪中において検出限界(50g/kg)未満であった。腎臓において、投与後 0 日に 3/6 頭から 54、60、62g/kg が検出されたが、それ以降は検出限界未満となった。⁽¹⁾

吸収、分布、代謝、排泄については、その他、鶏などでも試験されているが、動物種間での差はなく、いずれも速やかに吸収、排泄されていた。⁽⁴⁾

【ヒトにおける投与試験】

ヒトでは経口投与されたベンジルペニシリン量の約 1/3 が最適条件下で腸管から吸収されるが、胃から吸収される量は少なく、吸収は主として十二指腸で行われるとされている。腸吸収は食物摂取により妨げられる。投与されたベンジルペニシリンは全身に広く分布する。主として腎臓を介して体内から速やかに排出される。⁽¹⁾

経口投与後、30-60 分で C_{max} に達する。 $T_{1/2}$ は成人では約 30 分であるが、生後 0-6 日の乳児では約 3 時間、生後 14 日には 1.4 時間となる。^{(1),(5)}

【生体内変化】

胃酸によってアミド側鎖が加水分解され、 β ラクタム環が開裂すると同時に、抗菌活性は失われる。ベンジルペニシリンの生体内変化に関してはよく理解されていないが、大部分は未変化のまま排泄され(ヒト筋肉内投与において約 60-90%が注射後 1 時間以内に尿中に排泄)、残りはペニシロン酸に代謝されるとされている。^{(1),(5)}

2-2. 毒性試験

JECFA⁽¹⁾あるいは我が国の厚生省(当時)食品衛生分科会における評価⁽³⁾では、毒性学的性質の評価をするのに必要な条件を満たした文献報告はないが、ベンジルペニシリンが残留した食品を摂取したヒトにおける悪影響についての知見を報告している。

【ヒトにおける知見】⁽¹⁾

JECFA では、食品の摂取に伴ってアレルギー反応を起こした実例として 4 例を紹介している。

1969 年の論文では、1mL 当たり約 10IU を含んだ市販牛乳を摂取したヒトで、急性アレルギー反応を起こした事例が報告されている。

1961 年の論文では、ペニシリンが残留した牛乳(残留量不明)に起因して、中程度の症状の亜急性湿疹を起こした事例が報告されている。

1972 年の論文では、1g 当たり 0.3-0.45IU のペニシリンを含む挽肉を摂取したペニシリンアレルギーを有するヒトに急性血管性水腫及び掻痒が発現した事例が報告されている。

^d 半合成ペニシリン。ベンゾイル側鎖($C_6H_5-O-CH_2$)を有している。

1981年の論文では、0.024~0.04 $\mu\text{g/g}$ のベンジルペニシリンを含む豚肉150gを、9名のペニシリンアレルギーを有するボランティアが摂取したときの免疫反応が報告されている。この試験では9名中2名で、摂取後2時間の間にかゆみ又は局所的麻痺が認められたが、アナフィラキシー様症状はいずれも認められなかったと報告されている。

3. 食品健康影響評価について

評価に利用できる毒性学的知見は少ないが、ペニシリンに感作されたヒトがベンジルペニシリンを含む食品を摂取した際に認められた悪影響に関する報告が存在している。JECFA、あるいは我が国で過去に実施された評価では、これらの報告が主として過敏症に関するものであること、あるいは既知見から考えて、ベンジルペニシリンのヒトの健康への影響については、ヒトへの過敏症の影響を特に考慮する必要があると考えられるとしている。許容量については、40 μg 未満のベンジルペニシリンの経口摂取によっても過敏症が生じたと考えられる症例に基づき、一日摂取量が30 μg /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとともに、過敏症であることから、その量的な判断は難しく、ベンジルペニシリンの摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ましいと付記している。

今般、ヒトにおける危害情報を含め、毒性や安全性について特に新たな知見は報告されておらず、現時点における食品健康影響評価としては、一日摂取量を30 μg /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとして評価を変更する必要はないと考えられる。なお、ベンジルペニシリンの摂取を実行上可能な限り少なくすることが望ましいとする付記については、引き続き留意されるべきであることを申し添える。

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。

4. 参考資料

- (1) BENZYL PENICILLIN (WHO Food Additives Series 27)
- (2) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS; PENICILLINS
- (3) 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告
- (4) ベンジルペニシリンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料(未公表)
- (5) グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版; 廣川書店

