

令和元年8月21日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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

令和元年7月26日付け厚生労働省発生食0726第3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ァピリンに係る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。

セファピリン

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：セファピリン [Cephapirin]

(2) 用途：半合成抗菌剤

第一世代の半合成セファロスポリン系抗菌剤である。細菌の細胞壁の合成を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品として承認されていない。

海外では、動物用医薬品として、セファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンが、牛の乳房炎等の治療に使用されている。

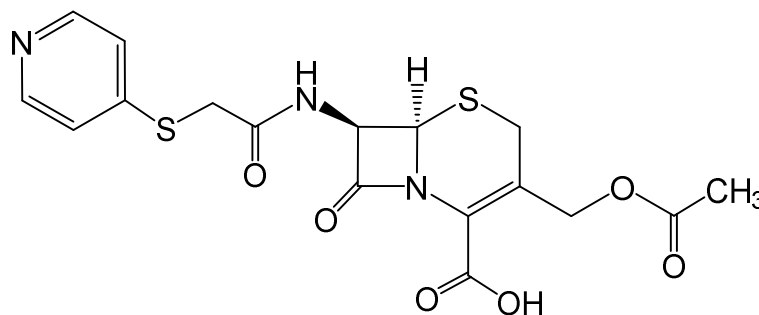
ヒト用医薬品としては、海外でのみ使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

(6*R*, 7*R*)-3-(Acetyloxymethyl)-8-oxo-7-[(2-pyridin-4-ylsulfanylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

5-Thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[[2-(4-pyridinylthio)acetyl]amino]-, (6*R*, 7*R*)- (CAS : No. 21593-23-7)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{17}H_{17}N_3O_6S_2$
分子量 423.47

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 海外での使用方法

| 医薬品 | 対象動物及び使用方法 | | 使用国 | 休薬期間 |
|---|---|--|--------------|------------------------|
| セファピリン ナトリウムを 有効成分とする 乳房注入剤 | 牛 (泌乳牛。) | 搾乳後に1分房1回当たり200 mg (力価)の量を12時間間隔で 2回乳房内に注入する。 | 米国 | 4日 (乳：96時間) |
| | | | カナダ | 4日 (乳：96時間) |
| セファピリン ナトリウム及び プレドニゾロンを 有効成分とする 乳房注入剤 | ただし、 泌乳している ものに限る。) | 搾乳後に1分房1回当たり300 mg (力価)の量(プレドニゾロン については20 mgの量)を 12時間間隔で4回乳房内に注入 する。 | EU | 4日 (乳：132時間) |
| | | | ニュー ジーランド | 3日 (乳：120時間) |
| セファピリン ベンザチンを 有効成分とする 乳房注入剤 | 牛 (泌乳牛。 ただし、 泌乳している ものを除く。) | 1日量として1分房1回当たり 300 mg (力価)の量を乳房内に 注入する。ただし、分娩前30日 は使用しない。 | 米国 | 42日 (乳：分娩後 72時間) |
| | | | カナダ | 42日 (乳：分娩後 84時間) |
| | | | ニュー ジーランド | 21日 (乳：分娩後 96時間) |
| セファピリン ベンザチンを 有効成分とする 子宮内投与剤 | 牛 | 1日量として1頭当たり500 mg (力価)の量を子宮内に投与 する。 | カナダ | 2日 (乳：0時間) |
| | | | EU | 1日 (乳：0時間) |
| | | | 豪州 | 2日 (乳：0時間) |
| | | | ニュー ジーランド | 4日 (乳：0時間) |

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

・セファピリン

② 分析法の概要

筋肉、肝臓、腎臓及び乳については、試料から80%アセトンで抽出する。脂肪、小腸及び乳房については、試料から80%アセトンで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953を用いたバイオアッセイで定量する。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

(2) 残留試験結果

① 乳牛（ホルスタイン種系、雌2～6歳齢、泌乳時、体重438～643 kg、6頭/時点）にセファピリンナトリウムを有効成分とする乳房注入剤を3日間乳房内投与（200 mg (力価) /分房又は400 mg (力価) /分房、3分房に投与）し、最終投与2及び8時間、並びに1、2、4及び5日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓（最終投与2及び8時間、並びに1及び2日後についてはバイオプシーによる採取）、腎臓、小腸及び乳房におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（表1）。（承認申請資料，1992）

表1. 乳牛にセファピリンナトリウムを3日間乳房内投与後の試料中のセファピリン濃度
(mg (力価) /kg)

| 試料 | 投与量 (mg (力価) /分房) | 最終投与後時間 | | 最終投与後日数 | | | |
|----|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| | | 2 ^{※1} | 8 ^{※1} | 1 ^{※1} | 2 ^{※1} | 4 ^{※2} | 5 ^{※2} |
| 筋肉 | 200 | - | - | - | - | <0.03 (6) | - |
| | 400 | - | - | - | - | <0.03 (3) | <0.03 (3) |
| 脂肪 | 200 | - | - | - | - | <0.03 (6) | - |
| | 400 | - | - | - | - | <0.03 (3) | <0.03 (3) |
| 肝臓 | 200 | <0.03 (3), 0.06~ 0.09 (3) | <0.03 (3), 0.03~ 0.06 (3) | <0.03 (6) | <0.03 (6) | <0.03 (6) | - |
| | 400 | <0.03, 0.11~ 0.30 (5) | <0.03 (2), 0.04~ 0.32 (4) | <0.03 (6) | <0.03 (6) | <0.03 (3) | <0.03 (3) |
| 腎臓 | 200 | - | - | - | - | <0.03 (6) | - |
| | 400 | - | - | - | - | <0.03 (3) | <0.03 (3) |
| 小腸 | 200 | - | - | - | - | <0.03 (6) | - |
| | 400 | - | - | - | - | <0.03 (3) | <0.03 (3) |
| 乳房 | 200 | - | - | - | - | 0.04~ 0.36 (6) | - |
| | 400 | - | - | - | - | 0.16~ 0.20 (3) | 0.13~ 0.28 (3) |

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

※1 バイオプシーによる採取

※2 200 mg (力価) /分房投与群については、最終投与4日後に6頭から試料を採取し、400 mg (力価) /分房投与群については、最終投与4及び5日後に各3頭から試料を採取した。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

-：分析せず

② 乳牛（ホルスタイン種系、雌5～6歳齢、乾乳時、体重444～684 kg、8頭/時点）にセファピリンベンザチンを有効成分とする乳房注入剤を単回乳房内投与（300 mg (力価) /分房又は600 mg (力価) /分房、4分房に投与）し、投与8時間、並びに1、2、3、21及び29日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓（投与8時間、並びに1、2及び3日後についてはバイオプシーによる採取）、腎臓、小腸及び乳房におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（表2）。（承認申請資料，1992）

表2. 乳牛にセファピリンベンザチンを単回乳房内投与後の試料中のセファピリン濃度
(mg (力価) /kg)

| 試料 | 投与量 (mg (力価) /分房) | 投与後時間 | 投与後日数 | | | | | |
|----|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | | 8 ^{※1} | 1 ^{※1} | 2 ^{※1} | 3 ^{※1} | 21 ^{※2} | 29 ^{※2} | |
| 筋肉 | 300 | - | - | - | - | - | <0.03(4) | <0.03(4) |
| | 600 | - | - | - | - | - | <0.03(3) ^{※3} | <0.03(4) |
| 脂肪 | 300 | - | - | - | - | - | <0.03(4) | <0.03(4) |
| | 600 | - | - | - | - | - | <0.03(3) ^{※3} | <0.03(4) |
| 肝臓 | 300 | <0.03, 0.04~ 0.18(7) | <0.03(3), 0.04~ 0.08(5) | <0.03(7), 0.03 | <0.03(8) | <0.03(4) | <0.03(4) | |
| | 600 | 0.07~ 0.30(7) ^{※3} | 0.03~ 0.12(7) ^{※3} | <0.03(3), 0.03~ 0.07(4) ^{※3} | <0.03(7) ^{※3} | <0.03(3) ^{※3} | <0.03(4) | |
| 腎臓 | 300 | - | - | - | - | - | <0.03(4) | <0.03(4) |
| | 600 | - | - | - | - | - | <0.03(3) ^{※3} | <0.03(4) |
| 小腸 | 300 | - | - | - | - | - | <0.03(4) | <0.03(4) |
| | 600 | - | - | - | - | - | <0.03(3) ^{※3} | <0.03(4) |
| 乳房 | 300 | - | - | - | - | - | <0.03, 0.49~ 1.08(3) | <0.03, 0.03~ 0.25(3) |
| | 600 | - | - | - | - | - | 0.54~ 1.00(3) ^{※3} | <0.03, 0.03~ 1.24(3) |

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

※1 バイオプシーによる採取

※2 投与21及び29日後については、各4頭から試料を採取した。

※3 600 mg (力価) /分房投与群については、肝膿瘍を認めた1頭を除いた。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

-：分析せず

- ③ 乳牛（ホルスタイン種、雌2～6歳齢、泌乳時、体重500～697 kg、6頭/群）にセファピリンナトリウムを有効成分とする乳房注入剤を3日間乳房内投与（200 mg (力価) /分房又は400 mg (力価) /分房、3分房に投与）し、最終投与0、1、2、3、4及び5日後に1日2回採取した乳におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（表3）。（承認申請資料，1994）

表3. 乳牛にセファピリンナトリウムを3日間乳房内投与後の試料中のセファピリン濃度
(mg (力価) /kg)

| 試料 | 投与量 (mg (力価) /分房) | 最終投与後日数 | | | | | | |
|----|-------------------------|--------------------|----------------|------------------|-------------------------------|----------|----------|----------|
| | | 0 | 1 | | 2 | | 3 | |
| | | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕* |
| 乳 | 200 | 63.7~ 112.4(6) | 2.1~ 5.9(6) | 0.25~ 0.74(6) | <0.03(3), 0.06~ 0.10(3) | <0.03(6) | <0.03(6) | <0.03(3) |
| | 400 | 107.9~ 179.8(6) | 2.2~ 8.5(6) | 0.14~ 0.95(6) | 0.03~ 0.16(6) | <0.03(6) | <0.03(6) | <0.03(3) |

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

※最終投与3日後の夕については、3頭から試料を採取した。

最終投与4及び5日後については分析せず。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

- ④ 乳牛（ホルスタイン種系、雌3～7歳齢、妊娠乾乳時、体重545～780 kg、6頭/群）にセファピリンベンザチンを有効成分とする乳房注入剤を単回乳房内投与（300 mg (力価) /分房又は600 mg (力価) /分房、4分房に投与）し、分娩0、1、2、3、5及び7日後に採取した乳におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（表4）。（承認申請資料，1992）

表4. 乳牛にセファピリンベンザチンを単回乳房内投与後の試料中のセファピリン濃度
(mg (力価) /kg)

| 試料 | 投与量 (mg (力価) /分房) | 分娩後日数 | | | | | |
|----|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| | | 0 ^{※1} | 1 | 2 ^{※2} | 3 ^{※2} | 5 ^{※2} | 7 ^{※2} |
| 乳 | 300 | <0.03(5), 0.04 | <0.03(6) | <0.03(3) | <0.03(3) | <0.03(3) | <0.03(3) |
| | 600 | <0.03(5), 0.32 | <0.03(5), 0.48 | <0.03(2), 0.21 | <0.03(2), 0.08 | <0.03(3) | <0.03(3) |

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

※1 300 mg (力価) /分房投与群については、投与28～41日後、600 mg (力価) /分房投与群については、投与18～36日後。

※2 分娩2、3、5及び7日後については、各3頭から試料を採取した。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

⑤ 乳牛（4頭/時点）にセファピリンベンザチンを有効成分とする子宮内投与剤を単回子宮内投与（500 mg（力価）/頭）し、投与1、2及び3日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（分析法の詳細不明）。いずれも定量限界未満であった（定量限界：0.02 mg（力価）/kg）。

（ニュージーランド，1995）

⑥ 乳牛（28頭/群）にセファピリンベンザチンを有効成分とする子宮内投与剤を単回子宮内投与（500 mg（力価）/頭）し、投与後初回搾乳時に採取した乳におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（分析法の詳細不明）。1頭で残留を認められた（0.016 mg（力価）/kg）が、他は定量限界未満であった（定量限界：0.01 mg（力価）/kg）。（ニュージーランド，1995）

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1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたセファピリンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（1）毒性学的ADIについて

無毒性量：22.6 mg/kg 体重/day

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 13週間

安全係数：1000（慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことによる追加係数：10）

ADI：0.023 mg/kg 体重/day

各種毒性試験で得られたNOAELの最小値は、ラットの発生毒性試験の7.51 mg（力価）/kg 体重/日であった。しかしながら、この発生毒性試験の用量設定の公比は10と大きく、実際のNOAELは7.51から75.1 mg（力価）/kg 体重/日の間にあると考えられた。この発生毒性試験よりも投与期間が長いラットの13週間亜急性毒性試験において、NOAEL 22.6 mg（力価）/kg 体重/日が得られている。一方、イヌの13週間亜急性毒性試験においては、NOAEL 20 mg（力価）/kg 体重/日が得られており、ラットの13週間亜急性毒性試験のNOAELよりも低い。ほかに評価可能なイヌの試験もないことから、ADIの設定の根拠としては適切でないと考えられた。以上から、ラットの13週間亜急性毒性試験のNOAELをADIの設定の根拠として採用することが適切であると考えられた。

(参考)

評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、セファピリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) 微生物学的ADIについて

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」の結果から得られた MIC_{calc}^{*1} 0.000475 mg/mLを用いて、VICHの算出式により、微生物学的ADIを0.00196 mg/kg 体重/dayと算出した。

$$ADI \text{ (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000475^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*2} \text{ (g/day)}}{0.89^{*3} \times 60^{*4} \text{ (kg)}} = 0.00196$$

*1: MIC_{calc} : 薬剤が活性を示す菌のうち、最も関連のある属の平均 MIC_{50} の90%信頼限界の下限值 (mg/mL)

*2: 結腸内容物の量 (g/day)

*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画: 「0.89」を適用。

*4: ヒトの体重 (kg)

(3) ADIの設定について

微生物学的ADIが毒性学的ADIより小さくなることから、セファピリンのADIとして、0.002 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

4. 諸外国における状況

JECFAにおけるリスク評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても牛に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

セファピリンとする。

代謝物の抗菌活性は親化合物と比較し低いと考えられることから、親化合物のみを残留の規制対象とする。

なお、米国及びカナダにおいてもセファピリンを残留の規制対象としている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

| | TMDI/ADI (%) ^{注)} |
|-------------|----------------------------|
| 国民全体 (1歳以上) | 7.6 |
| 幼小児 (1～6歳) | 31.1 |
| 妊婦 | 10.0 |
| 高齢者 (65歳以上) | 6.1 |

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

(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。

| 食品名 | 基準値 案 ppm | 基準値 現行 ppm | 承認 有無 | 参考基準値 | | 残留試験成績等 ppm |
|--------|-----------------|------------------|----------|-----------------|------------------|--|
| | | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| 牛の筋肉 | 0.03 | 0.03 | | | | <0.03(n=6)(最終投与4日後), <0.03(n=4)(投与21日後) |
| 牛の脂肪 | 0.03 | 0.03 | | | | <0.03(n=6)(最終投与4日後), <0.03(n=4)(投与21日後) |
| 牛の肝臓 | 0.03 | 0.03 | | | | <0.03(n=6)(最終投与4日後), <0.03(n=4)(投与21日後) |
| 牛の腎臓 | 0.03 | 0.03 | | | | <0.03(n=6)(最終投与4日後), <0.03(n=4)(投与21日後) |
| 牛の食用部分 | 0.03 | 0.03 | | | | (牛の腎臓参照) |
| 乳 | 0.03 | 0.03 | | | | <0.03(n=6)(最終投与3日後) |

平成17年11月29日厚生労働省告示第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)

セファピリンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

| 食品名 | 基準値案 (ppm) | 国民全体 (1歳以上) TMDI | 幼小児 (1~6歳) TMDI | 妊婦 TMDI | 高齢者 (65歳以上) TMDI |
|-----------|---------------|------------------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 牛の筋肉 | 0.03 | 0.31 | 0.19 | 0.42 | 0.20 |
| 牛の脂肪 | 0.03 | | | | |
| 牛の肝臓 | 0.03 | 0.00 | 0.00 | 0.04 | 0.00 |
| 牛の腎臓 | 0.03 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 牛の食用部分 | 0.03 | 0.02 | 0.00 | 0.10 | 0.01 |
| 乳 | 0.03 | 7.92 | 9.96 | 10.94 | 6.48 |
| 計 | | 8.4 | 10.3 | 11.7 | 6.8 |
| ADI 比 (%) | | 7.6 | 31.1 | 10.0 | 6.1 |

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

TMDI試算法: 基準値案 \times 各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 9月13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30年 9月11日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 令和 元年 7月26日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 令和 元年 7月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
- 井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
- 大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
- 折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
- 魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
- 佐々木 一昭 国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
- 佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
- 瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
- 永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 吉成 浩一 静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

セファピリン

| 食品名 | 残留基準値 ppm |
|----------------------|--------------|
| 牛の筋肉 | 0.03 |
| 牛の脂肪 | 0.03 |
| 牛の肝臓 | 0.03 |
| 牛の腎臓 | 0.03 |
| 牛の食用部分 ^{注)} | 0.03 |
| 乳 | 0.03 |

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。