

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

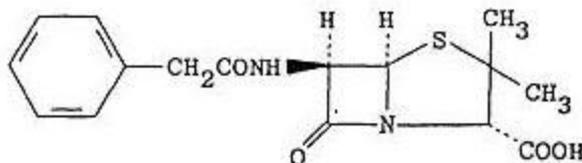
ベンジルペニシリンはβラクタム系抗生物質で、作用機序は細菌の細胞壁合成阻害で殺菌的に作用する。

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		休業期間
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		休薬期間
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	1 4 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倍量を混和した餌料を投与。	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、食品安全委員会に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 μ 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 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 μ 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。

4. 諸外国における状況

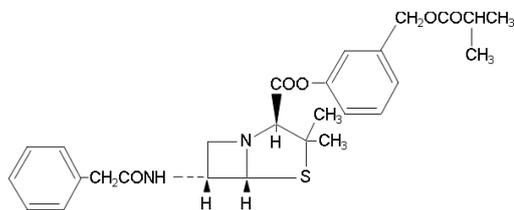
FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)において評価されており、ADIとして30 μ g/ヒト/day未満が設定され、国際基準が設定されている。

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。

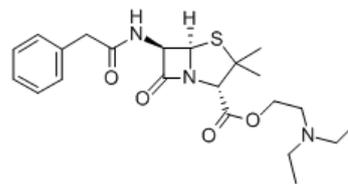
5. 基準値案

(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) ppm	基準値 現行 ppm	国際 基準 ppm	米国 ppm	EU ppm	豪州 ppm	カナダ 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)