

分科会審議品目（乳肉水産基準②）

○ポジティブリスト制度導入時に設定した残留基準の見直し

| | |
|-----------|-----|
| ・パロモマイシン | 1 |
| ・セフォペラゾン | 27 |
| ・リファキシミン | 61 |
| ・デストマイシンA | 93 |
| ・テルデカマイシン | 105 |

各剤について、

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。



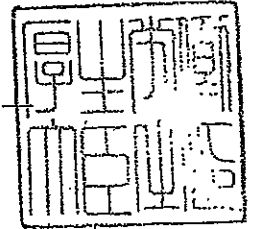
厚生労働省発食安第1020010号

平成20年10月20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

パロモマイシン

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20年10月20日付け厚生労働省発食安第1020010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項の規定に基づくパロモマイシンに係る食品規格（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。

パロモマイシン

1. 概要

(1) 品目名：パロモマイシン(Paromomycin)

(2) 用途：牛、豚、鶏等の細菌性疾病の治療

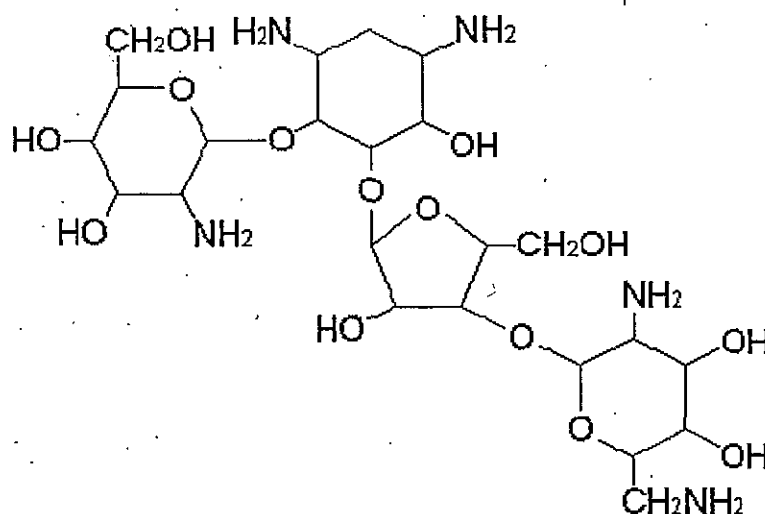
パロモマイシンはアミノグリコシド系抗生物質であり、作用機序は細菌のタンパク質合成阻害で殺菌的に作用する。動物用医薬品として我が国では承認されていないが、EU諸国で牛、豚、鶏等に大腸菌症やサルモネラ症等の細菌性疾病の治療薬として承認されている。また、海外ではヒト用医薬品として承認されており、腸管アメーバ症、糸虫感染症、鞭毛虫症に適用される。

今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりパロモマイシ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パロモマイシンについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-5-amino-6-[(1*R*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 6*S*)-4, 6-diamino-2-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-3-amino-6-(aminomethyl)-4, 5-dihydroxy-oxan-2-yl]oxy-3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxy-3-hydroxy-cyclohexyl]oxy-2-(hydroxymethyl)oxane-3, 4-diol (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{23}H_{45}N_5O_{14}$

分子量 : 615.63

溶解性 : 水に溶解やすく、エタノールに溶解にくい。

(5) 適用方法及び用量

パロモマイシンのEUにおける使用対象動物及び用法・用量を以下に示す。

| 対象動物 | 用法・用量 |
|-------------------------------|--|
| 牛、豚、家きん、兎 (ただし泌乳牛、産卵鶏を除く。) | 10-50 mg/kg 体重/日を3-5日間連続して飼料添加もしくは飲水投与 |

2. 対象動物における投与試験

・ウシにおける投与試験

様々な日齢の牛26頭に硫酸パロモマイシン50 mg/kg体重を経口投与し、投与24時間後までの血漿中濃度を測定した。日齢が若いほど吸収率が高く、生後1時間の牛では24%が吸収され、30日齢のウシでは1%であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) は日齢に関わらず2-6時間であった。

3-4週齢の牛6頭に硫酸パロモマイシン21 mg/kg体重/日を反復投与したところ、静脈内への反復投与では血漿中への蓄積は認められなかったが、比較的長い分布半減期(約1時間)と消失半減期(5時間)を示した。筋肉内投与では、パロモマイシンは速やかに吸収され、分布半減期は7分以下であった。投与後0.5時間以内に C_{max} は22.0-28.4 $\mu\text{g/mL}$ を示した。尿中排泄率は80.2-107.9%であった。腎臓では投与後30日まで残留が認められた。蝸牛前庭や他の内耳組織では検出されなかった。

・ブタにおける投与試験

豚26頭に硫酸パロモマイシン1000、2000 mg/kg飼料または水の濃度で飼料添加または飲水投与した。血清中濃度は1000 mg/kg 飼料添加投与群は検出限界(0.2 $\mu\text{g/mL}$)未満、1000 mg/kg 飲水投与群及び2000 mg/kg飼料添加投与群は検出限界値をわずかに上回る程度が検出された。

・ニワトリにおける投与試験

幼若鶏250羽に硫酸パロモマイシン(パロモマイシンとして、43mg/kg 体重)を経口投与した。投与は生後1、3、5、8及び15日に実施し、投与後24時間まで採血した。パロモマイシンはほとんど吸収されなかったが、日齢の若い方で比較的吸収が良く、生後1日の投与においては投与後24時間まで検出可能(検出限界0.125 $\mu\text{g/mL}$)であったが、それ以降の日齢の鶏に投与した場合は投与6時間まで検出可能であった。

・ウサギにおける投与試験

ウサギ9匹に硫酸パロモマイシン80 mg/日を7日間経口投与したところ、最終投与後48時間に血清中にパロモマイシンが検出されたのは1匹のみで、濃度は検出限界(0.16 $\mu\text{g/mL}$)付近であった。投与量の80%以上が糞中に排泄された。

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：パロモマイシン

② 分析法の概要：

バイオアッセイ法により、各対象動物組織における残留性が確認されている。

(2) 組織における残留

- ① ウシに硫酸パロモマイシン 21 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与した。
筋肉では、投与後 7 日で検出限界 (0.2 ppm) 未満であった。
注射部位では、投与後 7 日で 1 ppm であり、15 日で検出限界未満であった。
脂肪では、投与後 15 日で検出限界未満であった。
腎臓及び肝臓では、投与後 7 日にそれぞれ最高濃度 26 ppm、4.7 ppm であり、投与後 30 日にそれぞれ 0.45 ppm、0.4 ppm となった。
- ② ブタに硫酸パロモマイシン 21 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与した。
筋肉及び肝臓では、投与後 7 日で検出限界 (0.16 ppm) 未満であった。
注射部位では、投与後 7 日まで残留が認められた。
脂肪では、投与後 15 日で検出限界未満であった。
腎臓では、投与後 7 日に最高濃度 2 ppm であり、20 日に 0.45 ppm となった。
- ③ ニワトリに硫酸パロモマイシン 280 mg/kg 飼料/日を 5 日間連続して飼料添加し、投与後 0、2、4、7、14 及び 21 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び皮膚中のパロモマイシン濃度を測定した。
筋肉及び肝臓では、いずれの時点においても検出限界 (100 ppb) 未満であった。
皮膚及び脂肪では、投与後 0 日に 1400 ppb であり、7 日に 500 ppb となり、14 日には検出限界未満であった。
腎臓では、投与後 0 日に 2600 ppb であったが、4 日に検出限界未満となった。
- ④ ウサギに硫酸パロモマイシン 80 mg/日を 7 日間連続して経口投与し、投与後 2、4 時間及び 7 日の筋肉、肝臓及び腎臓のパロモマイシン濃度を測定した。
筋肉及び肝臓では、投与後 2 時間に検出限界 (0.16 ppm) 未満であった。
腎臓では、投与後 2 日以内に検出限界未満となった。

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 0112019 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたパロモマイシ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。

パロモマイシン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。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標

はイヌ2年間慢性毒性試験における白内障及び尿細管病変の増加で、NOAEL3.4 mg/kg体重/日であった。この知見に安全係数100を適用し、ADIは0.034 mg/kg体重/日と設定される。

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、最も低いMIC₅₀は*Escherichia coli*と*Lactobacilli*の10 µg/mLであった。これに結腸内容物150 mL、細菌が暴露される分画に95%、ヒト体重に60 kgを適用し、次のCVMPの算出式により、微生物学的ADIを

$$\text{ADI}(\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{10 \times 1^{*2}}{1^{*1}} \times 150 = \frac{25 \mu\text{g/kg 体重/日}}{0.95^{*3} \times 60} = (0.025 \text{ mg/kg 体重/日})$$

*1: 最も低いMIC₅₀を採用したことから1

*2: *in vitro* から *in vivo* への補正に関するデータがないことから1

*3: 細菌が暴露される分画95%。経口投与による生物学的利用率はわずかで正確な推定ができないため、保守的に考え95%が吸収されないものとした。

と算出している。このCVMP算出式に基づいて算出された微生物学的ADIは、JECFAの古い保守的な計算式を用いた場合と同様の値となっている。今後の評価で汎用されるであろう、現行のVICHガイドラインに基づく結果とは異なると考えられるが、新たに試算を行うに足る詳細な知見は得られていない。従って、現時点においては、暫定基準の見直しに当たって提出された資料に基づき、保守的なEMEAと同様の値を採用しておくことが適当と考えられる。

毒性学的影響から導かれるADIと微生物学的影響から導かれるADIを比較すると、現時点においては微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、パロモマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては0.025 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

パロモマイシ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当と考えられる。

パロモマイシン 0.025 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、豚、家きん、兎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：パロモマイシン

(2) 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

パロモマイシンの残留基準については、ポジティブリスト制度の導入に際し、EUの残留基準を参考に設定したところであるが、EUにおける本剤の承認状況、用法用量及び残留基準設定の根拠となる試験データ等の詳細な情報が確認できなかったため、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号（以下、告示第370号という。））第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項7より残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、告示第370号第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙)

パロモマイシン (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 |
|----------------------|-------------|--------------|-------------|-----------|
| 牛の筋肉 | | 0.5 | | 0.5 |
| 豚の筋肉 | | 0.5 | | 0.5 |
| その他の陸棲哺乳類*1に属する動物の筋肉 | | 0.5 | | 0.5 |
| 牛の脂肪 | | 0.5 | | 0.5 |
| 豚の脂肪 | | 0.5 | | 0.5 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪 | | 0.5 | | 0.5 |
| 牛の肝臓 | | 2 | | 2 |
| 豚の肝臓 | | 2 | | 2 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓 | | 2 | | 2 |
| 牛の腎臓 | | 2 | | 2 |
| 豚の腎臓 | | 2 | | 2 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓 | | 2 | | 2 |
| 牛の食用部分*2 | | 2 | | 2 |
| 豚の食用部分 | | 2 | | 2 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 | | 2 | | 2 |
| 鶏の筋肉 | | 0.5 | | 0.5 |
| その他の家きん*3の筋肉 | | 0.5 | | 0.5 |
| 鶏の脂肪 | | 0.5 | | 0.5 |
| その他の家きんの脂肪 | | 0.5 | | 0.5 |
| 鶏の肝臓 | | 2 | | 2 |
| その他の家きんの肝臓 | | 2 | | 2 |
| 鶏の腎臓 | | 2 | | 2 |
| その他の家きんの腎臓 | | 2 | | 2 |
| 鶏の食用部分 | | 2 | | 2 |
| その他の家きんの食用部分 | | 2 | | 2 |
| 魚介類 (さけ目魚類に限る。) | | 0.5 | | 0.5 |
| 魚介類 (うなぎ目魚類に限る。) | | 0.5 | | 0.5 |
| 魚介類 (すずき目魚類に限る。) | | 0.5 | | 0.5 |
| 魚介類 (その他の魚類*4に限る。) | | 0.5 | | 0.5 |
| 魚介類 (貝類に限る。) | | 0.5 | | 0.5 |
| 魚介類 (甲殻類に限る。) | | 0.5 | | 0.5 |
| その他の魚介類*5 | | 0.5 | | 0.5 |

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

- *1: その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- *2: 食用部分は、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
- *3: その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
- *4: その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。
- *5: その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

(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 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 | 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 5 月31日 | 第192回食品安全委員会 (報告) |
| 平成20年10月20日 | 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 6 日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会 |

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

| | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー |
| 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)

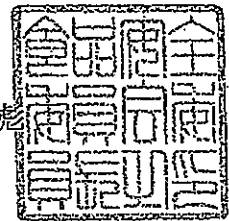
パロモマイシンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第537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1月12日付け厚生労働省発食安第0112019号をもって貴省から当委員会に対し意見を求められたパロモマイシ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

パロモマイシンの1日摂取許容量を0.025mg/kg体重/日と設定する

動物用医薬品評価書

パロモマイシ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 |
| (1) 急性毒性試験 | 6 |
| (2) 亜急性毒性試験 | 6 |
| (3) 慢性毒性試験 | 6 |
| (4) 発がん性試験 | 6 |
| (5) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験 | 6 |
| (6) 遺伝毒性試験 | 7 |
| (7) 微生物学的影響に関する試験 | 7 |
| (8) その他 | 7 |
| 3. 食品健康影響評価について | 8 |
| 4. 参考資料 | 11 |

〈審議の経緯〉

| | |
|-------------|---|
| 平成19年 1月15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 1月18日 | 第174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 眞明 | |
| 小川 久美子 | 林 眞 | | 渋谷 淳 | 平塚 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 明 |

要約(パロモマイシン)

本評価書は EMEA レポート(2000⁽¹⁾、2002⁽²⁾年)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。

パロモマイシンはアミノグリコシド系抗生物質であり、作用機序は細菌のたん白質合成阻害で殺菌的に作用する。国内で承認されたパロモマイシンを主剤とする動物用医薬品はないが、EU 諸国で細菌感染症の治療薬として、牛、乾乳期の牛、豚、子豚、ブロイラーを対象とし、通常硫酸パロモマイシンとして使用されている。ヒト用医薬品としても使用されており、臨床用量は腸管アメーバ症に成人、小児、妊婦を含めて25~35mg/kg 体重を5~10 日程度、糸虫感染症に45~67mg/kg 体重を1~7 日程度、鞭毛虫症に成人、小児、妊婦を含めて25~30mg/kg 体重を5~10 日程度である。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標はイヌ 2 年間慢性毒性試験における白内障及び尿細管病変の増加で、NOAEL 3.4mg/kg 体重/日であった。この知見に安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI は 0.034mg/kg 体重/日と設定される。一方、微生物学的 ADI は CVMP 算出式により 0.025mg/kg 体重/日と算出されている。

毒性学的 ADI と微生物学的 ADI を比較すると、微生物学的 ADI がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、パロモマイシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては 0.025mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

以上より、パロモマイシ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当と考えられる。

パロモマイシン 0.025 mg /kg 体重/日

パロモマイシンの食品健康影響評価について

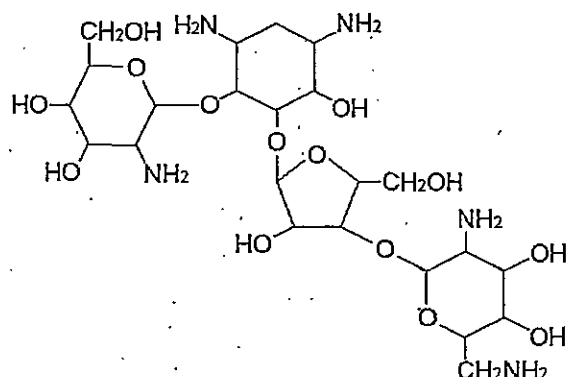
本評価書は EMEA レポート(2000⁽¹⁾、2002⁽²⁾年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

1. 薬剤の概要

(1) 物質名

パロモマイシン (Paromomycin)

(2) 構造式



(3) 分子式 : $C_{23}H_{45}N_5O_{14}$

(4) 分子量 : 615.63

(5) 使用目的及び使用状況等

パロモマイシンはアミノグリコシド系抗生物質で、作用機序は細菌のたんぱく質合成阻害で殺菌的に作用する。

動物用医薬品として国内では使用されていない。EU諸国で牛、乾乳期の牛、豚、子豚、ブロイラーを対象に細菌感染症の治療薬として使用している。通常硫酸パロモマイシンとして使用されている。ヒト用医薬品としても使用されており、臨床用量は腸管アメーバ症に25~35mg/kg 体重を5~10日程度、糸虫感染症に45~67mg/kg 体重を1~7日程度、鞭毛虫症に成人、小児、妊婦を含めて25~30mg/kg 体重を5~10日程度である。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

硫酸パロモマイシンは経口投与した場合、消化管からはほとんど吸収されず、大半がそのまま未変化体として糞中に排泄される。一方、非経口投与の場合、大部分は未変化体として尿中から排出されるが、腎皮質及び蝸牛への蓄積が認められた。

【ウシにおける投与試験】

様々な日齢のウシ26頭に硫酸パロモマイシン50mg/kg 体重を経口投与し、投与24時間後までの血漿中濃度を測定した。日齢が若いほど吸収率が高く、生後1時間のウシでは24%が吸収され、30日齢のウシでは1%であった。 C_{max} は日齢に関わらず2-6時間であった。

3-4週齢のウシ6頭に硫酸パロモマイシン21mg/kg 体重/日を反復投与した試験が実施された。

静脈内への反復投与では血漿中への蓄積は認められなかったが、比較的長い分布半減期(約 1 時間)と消失半減期(5 時間)を示した。筋肉内投与では、パロモマイシンは速やかに吸収され、分布半減期は 7 分以下であった。投与後 0.5 時間以内に C_{max} は 22.0-28.4 $\mu\text{g/mL}$ を示した。尿中排泄率は 80.2-107.9%であった。腎臓では投与後 30 日まで残留が認められた。蝸牛前庭や他の内耳組織では検出されなかった。

【ブタにおける投与試験】

ブタ 26 頭に硫酸パロモマイシンを 1000、2000mg/kg の濃度で混餌又は飲水投与した。血清中濃度は 1000mg/kg 混餌投与群は定量限界(0.2 $\mu\text{g/mL}$)未満、1000mg/kg 飲水投与群及び 2000mg/kg 混餌投与群は定量限界値をわずかに上回る程度が検出された。

【鶏における投与試験】

幼若鶏 250 羽に硫酸パロモマイシン(パロモマイシンとして、43mg/kg 体重)を経口投与した。投与は生後 1、3、5、8、15 日に実施し、投与後 24 時間まで採血した。パロモマイシンはほとんど吸収されなかった。日齢の若い方で吸収が良く、生後 1 日の投与においては投与後 24 時間まで検出可能(検出限界 0.125 $\mu\text{g/mL}$)であったが、それ以降に投与した場合は投与 6 時間までであった。

【ウサギにおける投与試験】

ウサギ 9 匹に硫酸パロモマイシン 80mg/日を 7 日間経口投与したところ、最終投与後 48 時間に血清中にパロモマイシンが検出されたのは 1 匹のみで、濃度は検出限界(0.16 $\mu\text{g/mL}$)付近であった。投与量の 80%以上が糞中に排泄された。

【ウシにおける残留試験】

ウシ 24 頭に硫酸パロモマイシン 21mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、組織中濃度を測定した。組織中濃度は、筋肉では最終投与後 7 日に検出限界(0.2mg/kg)未満となった。注射部位では最終投与後 7 日に 1mg/kg 未満であったが、15 日では検出限界未満となった。腎臓及び肝臓では、最終投与後 30 日まで定量(定量限界 0.3mg/kg)可能で、濃度はそれぞれ 0.45、0.4mg/kg であった。投与後 7 日にそれぞれ最高濃度 26、4.7mg/kg となった。脂肪では最終投与後 15 日で検出限界未満となった。

【ブタにおける残留試験】

ブタ 32 頭に硫酸パロモマイシン 21mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、組織中濃度を測定した。組織中濃度は、肝臓及び筋肉では最終投与後 7 日に検出限界(0.16mg/kg)未満となった。注射部位では最終投与後 7 日まで残留が認められた。腎臓では最終投与後 7 日に最高濃度 2mg/kg となり、その後 20 日まで定量(定量限界 0.32mg/kg)可能で、20 日の濃度は 0.45mg/kg であった。脂肪では最終投与後 15 日で検出限界未満となった。

【鶏における残留試験】

鶏に硫酸パロモマイシンを 5 日間混餌(280mg/kg 飼料/日)投与し、最終投与後 0、2、4、7、14、21 日の組織中濃度を測定した。組織中濃度は、筋肉及び肝臓はいずれの時点においても検出限界(100 $\mu\text{g/kg}$)未満であった。皮膚及び脂肪では、最終投与後 0 日で 1400 $\mu\text{g/kg}$ であり、その後 7

日で 500µg/kg まで減少し、14 日には検出限界未満となった。腎臓では最終投与後 0 日で 2600µg/kg であったが、4 日には検出限界未満となった。

【ウサギにおける残留試験】

ウサギに硫酸パロモマイシン 80mg/日を 7 日間経口投与し、最終投与後 2 時間、4 時間、7 日の組織中濃度を測定した。組織中濃度は、筋肉及び肝臓では最終投与後 2 時間で検出限界 (0.16mg/kg) 未満となった。腎臓では最終投与後 48 時間以内に検出限界未満となった。

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

ラットにおける最小致死濃度は 10000mg/kg 体重(経口)、670mg/kg 体重(筋肉内)、620mg/kg 体重(静脈内)であった。

(2) 亜急性毒性試験

【マウス、ラット、ウサギ、ネコを用いた亜急性毒性試験】

マウス及びラット(2 ヶ月、皮下投与)、ウサギ(1 ヶ月、筋肉内投与)、ネコ(1 ヶ月、皮下投与)で亜急性毒性試験が実施された。マウス、ラット、ウサギにおいてそれぞれ 400、200、60mg/kg 体重投与で典型的な尿細管性腎症が認められた。NOAEL は設定できなかった。ネコでは、前庭及び神経の変性が 50mg/kg 体重で認められた。

(3) 慢性毒性試験

【イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験】

ビーグル犬に硫酸パロモマイシンを 2 年間混餌(約 0、3.4、68、1700mg/kg 体重/日)投与したところ、68mg/kg 以上投与群で投与量依存的に白内障及び尿細管病変の増加が認められた。NOAEL は約 3.4mg/kg 体重/日であった。

(4) 発がん性試験

【ラットを用いた 2 年間慢性/発がん性併合試験】

SD ラットに硫酸パロモマイシンを 2 年間混餌(約 0、3.9、78.5、1950mg/kg 体重/日)投与したところ、1950mg/kg 投与群で体重増加量及び飼料効率が減少した。また、尿 pH に持続的な低値がみられた。尿の pH の低値はその他の投与群でも時折認められた。投与量依存的な腫瘍性及び非腫瘍性病変の増加は認められなかった。NOAEL は約 78.5mg/kg 体重/日であった。

(5) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【マウスを用いた催奇形性試験】

ICR マウス(20 匹/群)にパロモマイシンを筋肉内(100、200、400mg/kg 体重/日)投与する試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 7 日から 13 日までの間行い、一部は妊娠 18 日で帝王切開し、残りの母体については分娩させた。400mg/kg 投与群においても毒性影響は認められなかった。

【ラット及びウサギを用いた出生前および出生後の発生に関する試験】

SD ラット(15 匹/群)にパロモマイシンを妊娠 0 日から 19 日まで皮下(100、200mg/kg 体重/日)投与する試験が実施されているほか、別の雌 10 匹に 200mg/kg 体重/日を皮下投与し、分娩させ、F₁ 児動物について生後 3 ヶ月まで飼育し、血液学的検査、血液生化学的検査を実施し、その後形態学的検査、病理学的検査を実施したが、F₁ 児動物の生殖器官を含め、特に異常は認められなかった。

Donryu ラット(20 匹/群)にパロモマイシンを妊娠 7 日から 13 日まで筋肉内(100、200、300mg/kg 体重/日)投与する試験が実施されており、5 匹の母動物について分娩させ、6 週までほ育させたが、4 週齢の F₁ 児雄及び 5 週齢の F₁ 児雌の生殖器官に異常は認められなかった。

ラットに妊娠 7 日から 13 日の間、400mg/kg までの用量を筋肉内投与した試験及び妊娠期間中を通して 200mg/kg 体重までの用量を皮下投与した試験が実施されたが、最高用量においても発生毒性は認められなかった。皮下投与試験では児動物の一般状態及び聴覚機能も検査されたが、異常は認められなかった。げっ歯類において、腎臓はパロモマイシンに対する感受性が耳よりも高いと考えられるが、その影響については試験されていない。

ニュージーランドホワイトウサギ(25 もしくは 30 匹/群)にパロモマイシンを妊娠 0 日から 28 日まで皮下(12.5、25mg/kg 体重/日)投与する試験が実施されたが、母動物の死亡、流産の頻度、正常妊娠率、平均黄体数、着床数に被験物質投与の影響は認められず、正常胎児率、胎児体重、胎児体長にも影響は認められなかった。

(6) 遺伝毒性試験

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

| 試験系 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|-----------|--------|----|----|
| Ames 試験 | — | —※ | 陰性 |
| 遺伝子突然変異試験 | CHO 細胞 | —※ | 陰性 |

※ —は不明。

in vivo 試験

| 試験系 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|------|------|----|----|
| 小核試験 | マウス | —※ | 陰性 |

※ —は不明。

上記のように *in vitro* 試験、*in vivo* 試験が実施されたが、いずれも陰性であった。このことからパロモマイシンは遺伝毒性を示さないものと考えられる。

(7) 微生物学的影響に関する試験

【*in vitro* の MIC に関する試験】

最も低い MIC₅₀ は *Escherichia coli* と *Lactobacilli* の 10µg/mL であった。

(8) その他

【免疫毒性試験】

免疫毒性試験は実施されていないが、パロモマイシンを2ヶ月混餌(1000mg/kg feed)投与した鶏に家禽コレラワクチンを投与した試験において免疫反応に影響は認められなかった。また、他の毒性試験においても免疫系に対する影響は認められていない。

【ヒトにおける知見】

パロモマイシンはヒト臨床において広く使用されており、生殖機能に対する毒性影響の報告はない。また妊婦を含め子供、幼児、若年成人に対する広範囲な使用歴があり、生殖機能への副作用はないものと考えられている。

パロモマイシンはランブル鞭毛虫症の治療における選択薬と考えられている。実質的に消化管から吸収されないため、妊娠中でも高用量での投与が可能である。子供や幼児に対する広範囲な臨床上の知見より、パロモマイシンの若年層における安全性が示されている。授乳中の母親及び乳児に対する影響、また青年及び成人の膿漏尿道炎の治療における知見から、生殖機能への影響もないと考えられている。

その他報告されている毒性影響はまれなアレルギー、尿細管性腎症など、他のアミノグリコシド系抗生物質と同様である。ヒトの知見から NOEL を決定できるだけの知見は得られていない。

ヒトボランティアの経口投与試験においては、最低試験投与量の 12.5mg/kg 体重(糞中のパロモマイシン濃度は少なくとも 300mg/L)でも腸内細菌叢への影響が認められている。

3. 食品健康影響評価について

【ADI の設定について】

パロモマイシン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。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標はイヌ2年間慢性毒性試験における白内障及び尿細管病変の増加で、NOAEL 3.4mg/kg 体重/日¹であった。この知見に安全係数 100 を適用し、ADI は 0.034mg/kg 体重/日と設定される。

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、最も低い MIC₅₀ は *Escherichia coli* と *Lactobacilli* の 10µg/mL であった。これに結腸内容物 150mL、細菌が暴露される分画に 95%、ヒト体重に 60kg を適用し、次の CVMP の算出式により、微生物学的 ADI を

$$\text{ADI}(\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) = \frac{10 \times 1^{*2}}{1^{*1} \times 0.95^{*3} \times 60} \times 150 = 25\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日} \\ (0.025\text{mg}/\text{kg 体重}/\text{日})$$

*1: 最も低い MIC₅₀ を採用したことから 1

*2: *in vitro* から *in vivo* への補正に関するデータがないことから 1

*3: 細菌が暴露される分画 95%。経口投与による生物学的利用率はわずかで正確な推定ができないため、保守的に考え 95%が吸収されないものとした。

¹ LOAEL は 68mg/kg 体重/日であり、かなり保守的な NOAEL となっている。

と算出している。この CVMP 算出式に基づいて算出された微生物学的 ADI は、JECFA の古い保守的な計算式を用いた場合と同様の値となっている。今後の評価で汎用されるであろう、現行の VICH ガイドラインに基づく結果とは異なると考えられるが、新たに試算を行うに足る詳細な知見は得られていない。従って、現時点においては、暫定基準の見直しに当たって提出された資料に基づき、保守的な EMEA と同様の値を採用しておくことが適当と考えられる。

毒性学的影響から導かれる ADI と微生物学的影響から導かれる ADI を比較すると、現時点においては微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、パロモマイシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては 0.025mg/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、パロモマイシ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当と考えられる。

パロモマイシン 0.025 mg /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。

各試験における無毒性量の比較(パロモマイシン)

| 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 | 2ヶ月間 亜急性毒性試験 | 400 (皮下) | — 尿細管性腎症 |
| | 催奇形成試験 (妊娠 7-13 日投与) | 100、200、400 | 400 毒性所見なし。(催奇形性は認められない) |
| ラット | 2ヶ月間 亜急性毒性試験 | 200 (皮下) | — 尿細管性腎症 |
| | 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | 0、3.9、78.5、1950 | 78.5 体重増加量の低下等。(発がん性は認められない) |
| | 発生毒性試験① (妊娠 0-19 日投与) | 100、200 (皮下) | 200 毒性所見なし |
| | 発生毒性試験② (妊娠 7-13 日投与) | 100、200、300 (筋肉内) | 300 毒性所見なし |
| | 発生毒性試験③ (妊娠 7-13 日投与) | ~400 (筋肉内) | 400 発生毒性所見なし |
| | 発生毒性試験④ (妊娠期間中投与) | ~200 (皮下) | 200 発生毒性所見なし |
| イヌ | 2年間慢性毒性試験 | 0、3.4、68、1700 | 3.4 白内障及び尿細管病変の増加 |
| ウサギ | 1ヶ月間 亜急性毒性試験 | 60 (筋肉内) | — 尿細管性腎症 |
| | 発生毒性試験 (妊娠 0-28 日投与) | 12.5、25 (皮下) | 25 毒性所見なし |
| その他 | ネコ1ヶ月間 亜急性毒性試験 | 50 (皮下) | — 前庭及び神経の変性 |
| 毒性学的 ADI | | | NOAEL:3.4 SF:100 ADI:0.034 |
| 毒性学的 ADI 設定根拠資料 | | | イヌ 2年間慢性毒性試験 |
| 微生物学的 ADI | | | 0.025 |
| 微生物学的 ADI 設定根拠資料 | | | <i>E. coli</i> と <i>Lactobacilli</i> の MIC ₅₀ 10µg/mL(CVMP 式) |
| ADI | | | 0.025 |

4. 參考資料

- (1) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; PAROMOMYCIN SUMMARY REPORT(2)
- (2) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; PAROMOMYCIN SUMMARY REPORT(3)

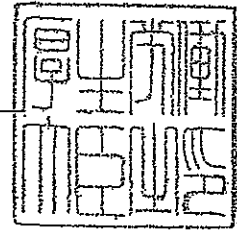
厚生労働省発食安第0304006号

平成 2 1 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

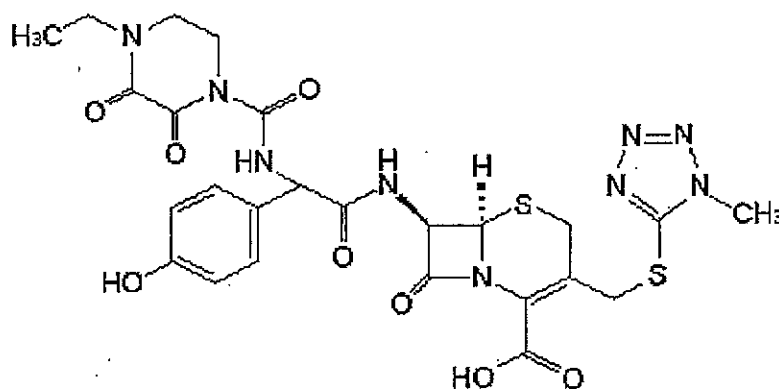
セフォペラゾンはβ-ラクタム系抗生物質であり、第三世代の半合成セファロスポリンとして好気性及び嫌気性のグラム陽性及び陰性菌の大部分に対して広域抗菌スペクトラムを有する。我が国では動物用医薬品としての承認はされていないが、EU諸国で承認されている。また、ヒト用医薬品としては我が国においても承認されている。

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 : $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$

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 | 休薬期間 | |
|------------|------------------------|---------|----------------|------|
| | | | 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は糞中にも認められ、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。

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

$$\frac{1^3 \times 60}{}$$

- *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)

セフォペラゾン (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)

セフォ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)

セフトペラゾン

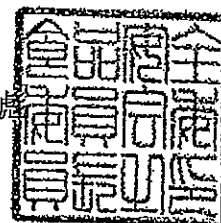
| 食品名 | 残留基準値 ppm |
|-----|--------------|
| 乳 | 0.05 |



府食第1242号
平成19年12月20日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 様



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内摂取許容量を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。

I. 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)

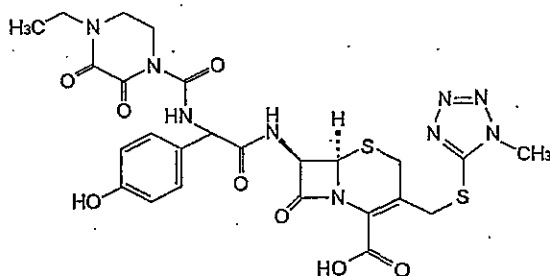
4. 分子式

$C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$

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) 3.5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.</i> Typhimurium | — | 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 | 骨髄細胞 | — | 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sporin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sporin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 μg/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スポリン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スポリン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 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。

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

*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

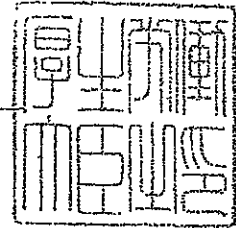
厚生労働省発食安第0304007号

平成 2 1 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 要一



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

リファキシミン

平成21年6月12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0304007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項の規定に基づくリファキシミンに係る食品規格（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。

リファキシミン

1. 概要

(1) 品目名：リファキシミン(Rifaximin)

(2) 用途：牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防、産後の子宮炎等の治療

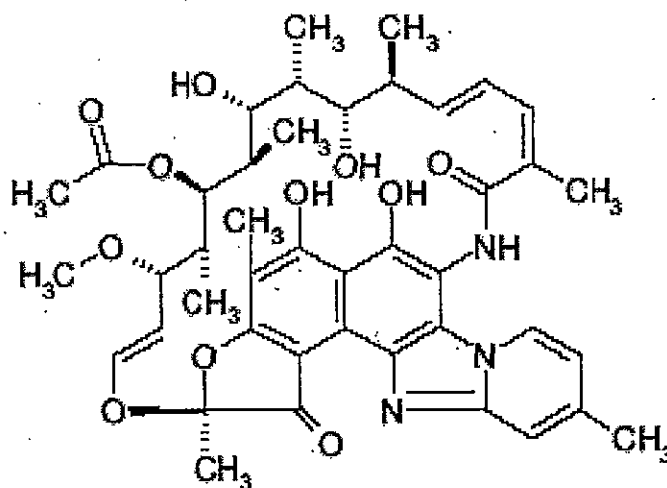
リファキシミンはナブタリン環状アンサマイシン系の抗生物質で、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つ。動物用医薬品として我が国では承認されていないが、EUでは牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防、産後の子宮炎の治療に対して用いられている。また牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染にも用いられている。

今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりリファキシミ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食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

(2*S*, 16*Z*, 18*E*, 20*S*, 21*S*, 22*R*, 23*R*, 24*R*, 25*S*, 26*S*, 27*S*, 28*E*)-5, 6, 21, 23, 25-pentahydroxy-27-methoxy-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-octamethyl-2, 7-(epoxypentadeca-[1, 11, 13]trienimino)benzofuro[4, 5-*e*]pyrido[1, 2-*a*]-benzimidazole-1, 15(2*H*)-dione, 25-acetate (IUPAC)

(4) 構造式及び物性

分子式 : $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

分子量 : 785.879

(5) 適用方法及び用量

リファキシミンはEUにおいて、牛の乾乳期乳房炎には1分房あたり100mgの乳房内投与、産後の子宮炎には1頭あたり50~200mgの子宮内投与、また、牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染には1頭あたり2~9mgを1日1~2回、5~10日間噴霧投与するのが望ましいとされている。

2. 対象動物における投与試験

・牛における乳房内投与試験

乳牛において乳房内投与における薬物動態試験が実施されている。搾乳牛又は乾乳期の牛において、1分房あたり100mgのリファキシミン(2または4分房に投与)を乳房内投与した場合、血漿中にその痕跡を認めることはできなかった(定量限界:0.02 μ g/mL 検出限界:0.01 μ g/mL)。

なお、併せてラット及びヒトにおいても経口投与により薬物動態試験が実施され、同様に体内吸収は無視できる程度であった。

・牛、羊及びウサギにおける経皮投与試験

①牛における投与試験

搾乳牛(11頭)を用いてリファキシミンの単回投与試験(用量:5~9mg/頭、投与部位:皮膚組織の損傷部位(足部損傷、産後の膺部損傷、皮膚や断尾部の損傷))が実施された。投与12、24、36時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった(定量限界:10 μ g/L、検出限界8 μ g/L)。

子牛(5頭)を用いた連続投与試験(通常用量:0.34mg/kg体重/日、1日2回10日間、投与部位:皮膚の損傷部位(表皮の機械的摩耗))が実施された。リファキシミンは投与後、血漿中から検出されなかった(検出限界:8 μ g/L)。

子牛(5頭)を用いた連続投与試験(通常用量:0.34mg/kg体重/日、1日2回10日間、投与部位:皮膚の損傷部位(表皮の機械的摩耗))が実施された。リファキシミンは最終投与直後(2時間以内)、投与部位の筋肉中から検出されなかった(検出限界:10 μ g/kg、定量限界30 μ g/kg)。

なお、血漿中及び組織中ともに検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。

②羊における投与試験

羊(泌乳中雌3頭)を用いて単回投与試験(用量:5~9mg/頭、投与部位:皮膚組織の損傷部位(腐蹄炎))が実施された。投与4、6、12、24時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった(定量限界:10 μ g/L、検出限界:8 μ g/L)。

③ウサギにおける投与試験

ウサギ (14匹) を用いたリファキシミンの連続投与試験 (通常用量: 2.44mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位: 皮膚の損傷部位) が実施された。リファキシミンはウサギ血漿中に検出されなかった (定量限界: 12 μ g/kg)。

ウサギ (14匹) を用いて連続投与試験が実施された。皮膚の損傷部位 (表皮の機械的摩耗) へ通常用量 (2.31~2.44mg/kg 体重/日、1日2回10日間) が投与された。最終投与直後 (1時間30分以内)、14匹のうち2匹の脂肪からリファキシミンが検出、定量された (56.5及び174.2 μ g/kg)。他の全ての脂肪サンプルにおいては、リファキシミン濃度は定量限界未満 (50 μ g/kg 未満) または検出限界未満であった (20 μ g/kg 未満)。筋肉中においてリファキシミン濃度は定量限界未満 (30 μ g/kg 未満) または検出限界未満であった (10 μ g/kg 未満)。

なお、血漿中、筋肉及び脂肪中で検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。

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: リファキシミン

②分析法の概要: HPLC法、バイオアッセイ法により残留性が確認されている。

(2) 組織における残留

①乳房内投与による乳汁中残留試験

乳汁中のリファキシミンの減少について、搾乳牛の治療後のリファキシミン残留量を定量する2試験 (用量: 100mg/分房、第1試験では2分房、第2試験では4分房に投与) が実施されている。乳汁中の残留は18回目の搾乳以後検出限界未満となった (HPLC: 0.01 μ g/mL バイオアッセイ法: 0.025 μ g/mL)。

第3試験では、乾乳期に投与された (用量: 100mg/分房) 牛の分娩後の乳汁中からリファキシミンが検出されなかった。

②子宮内投与による残留試験

分娩直後の牛において、坐薬 (1, 200mg/頭) または泡剤 (200mg/頭) による子宮内投与後96時間までの血漿及び乳汁中濃度は定量限界 (HPLC: 0.01 μ g/mL) 未満であった。

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5月22日付け厚生労働省発食安第0522008号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたリファキシミ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

リファキシミンは慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、*in vitro*及び*in vivo*における各遺伝毒性試験において、いずれも陰性を示し、遺伝毒性はないと考えられることから、慢性毒性/発がん性試験を欠いていても追加の安全係数を加えることによってADIを設定することが可能であると判断された。

毒性試験において最も低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、EMEAの評価書を参考にするとラット3ヶ月亜急性毒性試験における血中コレステロール値の上昇、及び総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少でNOAELが25mg/kg 体重/日であった。EMEAでは、NOELを25mg/kg 体重/日とし、毒性学的ADIを0.25mg/kg 体重/日としているが、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数10とし安全係数1,000とした場合、毒性学的ADIは0.025mg/kg 体重/日となる。

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MICのみであり、ヒトの腸内細菌叢で感受性のある*Bacteroides fragilis*の平均MIC値（90%信頼限界の下限値）は0.0002mg/mLとしている。EMEAのレポートでは、これに糞便塊150g、細菌が暴露される分画に1、ヒト体重に60kgを適用し、CVMPの算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0002 \times 4^{*2}}{1^{*1}} \times 150 = 0.002$$
$$1 \times 60$$

*1: 感受性菌株に対し片側検定10%以下の信頼限界（90%信頼限界の下限値）で算定されたMIC変動性から、補正值1を利用している

*2: EMEAでは接種菌量の影響を考慮して、補正值4を利用している。

と算出している。

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）で得られている。この結果からMIC_{calc}が算出され、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。

リファキシミンのMIC_{calc} 0.000122mg/mL、結腸内容物220g、細菌が暴露される分画100%、ヒト体重60kg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、下記のとおりとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000122^{*3} \times 220^{*4}}{1^{*5} \times 60^{*6}} = 0.00045$$

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

*4: 結腸内容物220g

*5：経口用量として生物学的に利用可能な比率

*6：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。

③ADIの設定について

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、リファキシミンの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、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的ADI (0.025mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。このことから、リファキシミンの残留基準を設定するに際してのADIとしては、0.00045mg/kg 体重/日と設定することが適当であるとされる。

④食品健康影響評価

以上より、リファキシミ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当と考えられる。

リファキシミン 0.00045mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況等

EUで牛、羊、山羊、馬及びウサギに対する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4月現在)。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：リファキシミン

(2) 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

リファキシミンの残留基準については、ポジティブリスト制度の導入に際し、EUの残留基準を参考に設定したところであるが、残留基準設定の根拠となる試験データ等の詳細な情報が確認できなかったため、食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号 (以下、告示第370号という。)) 第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項7より残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、告示第370号第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙)

リファキシミン (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 |
|-----|-------------|--------------|-------------|-----------|
| 乳 | | 0.06 | | 0.06 |

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。

(参考)

これまでの経緯

| | |
|-------------|--|
| 平成19年 5月22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24日 | 第191回食品安全委員会(要請事項説明) |
| 平成20年 1月29日 | 第4回動物用医薬品専門調査会確認評価部会 |
| 平成20年 3月25日 | 第90回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成20年 4月17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20年 6月5日 | 第241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 5月20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

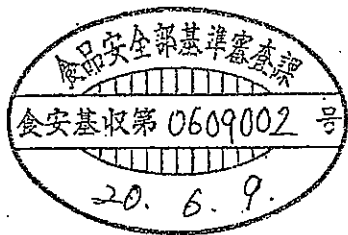
[委員]

| | |
|---------|--|
| 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 | 元独立行政法人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)

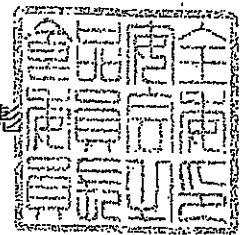
リファキシミンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第617号
平成20年6月5日

厚生労働大臣
舩添 要一 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5月22日付け厚生労働省発食安第0522008号をもって貴省から当委員会に意見を求められたリファキシミ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

リファキシミンの一日摂取許容量を0.00045 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

リファキシミン

2008年6月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

| | 頁 |
|----------------------------------|----|
| ○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 |
| ○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 | 3 |
| ○要約 | 4 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 | 5 |
| 1. 用途 | 5 |
| 2. 有効成分の一般名 | 5 |
| 3. 化学名 | 5 |
| 4. 分子式 | 5 |
| 5. 分子量 | 5 |
| 6. 構造式 | 5 |
| 7. 使用目的及び使用状況等 | 6 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要 | 6 |
| 1. 吸収・分布・代謝・排泄試験 | 6 |
| (1) 薬物動態試験（ラット、ヒト及び牛） | 6 |
| (2) 経皮投与による吸収及び残留排泄試験 | 6 |
| (3) 乳房内及び子宮内投与によるリファキシミン残留試験 | 9 |
| 2. 急性毒性試験 | 9 |
| 3. 亜急性毒性試験 | 9 |
| 4. 発生毒性試験 | 9 |
| 5. 遺伝毒性試験 | 10 |
| 6. 微生物学的影響に関する試験 | 10 |
| (1) <i>in vitro</i> の MIC に関する知見 | 10 |
| (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) | 10 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 11 |
| 1. 毒性学的 ADI について | 11 |
| 2. 微生物学的 ADI について | 11 |
| 3. ADI の設定について | 12 |
| 4. 食品健康影響評価 | 12 |
| | |
| ・表2 EMEA における各試験の無毒性量 | 14 |
| ・別紙1 検査値等略称 | 15 |
| ・参照 | 16 |

〈審議の経緯〉

2007年 5月 22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0522008号）、関係書類の接受
2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 1月 29日 第4回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 3月 25日 第90回動物用医薬品専門調査会
2008年 4月 17日 第234回食品安全委員会（報告）
2008年 4月 17日 より2008年5月16日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 6月 3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
2008年 6月 5日 第241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

（2008年3月31日まで）

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

（2008年4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 能美 健彦
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

(2008年4月1日から)

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

要約

海外で乳牛の乾乳期乳房炎の治療と予防、産後の子宮炎の治療及び牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染症の治療に使用される「リファキシミン」(CAS No.80621-81-4) について、各種評価書等 (EMEA レポート等) を用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 (ラット、ヒト及び牛)、残留試験 (経皮：ラット、ウサギ、牛、豚及び羊、経乳房：乳汁、経子宮：牛)、急性毒性試験 (ラット)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、発生毒性試験 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

リファキシミンは、ナフタリン環状アンサマイシン (リファンピシン、リファマイシン) 系の抗生物質でグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを持つ。経口投与及び局所投与でも活性薬物の体内吸収は無視できる程度であり、乾乳期に投与された牛の分娩後の乳汁中からリファキシミンは検出されていない。また、胎児毒性・催奇形性及び *in vitro*、*in vivo* における遺伝毒性は認められていない。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験における 25 mg/kg 体重/日であった。EMEA では、毒性学的 ADI については、NOEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用しているが、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数 10 とし安全係数 1,000 とした場合、ADI は 0.025 mg/kg 体重/日となる。また、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 0.00045 mg/kg 体重/日と設定した。この微生物学的 ADI は、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

以上より、リファキシミンの食品健康影響評価については、ADI として 0.00045 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1~4)

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：リファキシミン

英名：Rifaximin

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]-benzimidazole-1,15(2H)-dione,25-acetate

CAS(No.80621-81-4)

英名：(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26R,27S,28E)-25-(Acetyloxy)-5,6,21,23-tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]benzimidazole-1,15(2H)-dione

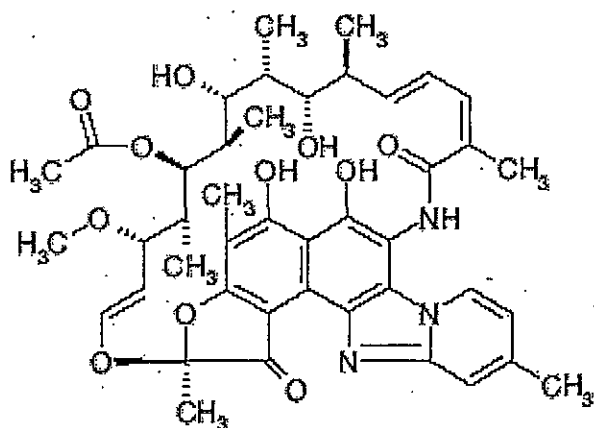
4. 分子式

$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

5. 分子量

785.879

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

リファキシミンは *Streptomyces mediterranei* によって産生されるナフタリン環状アンサマイシン（リファンピシン、リファマイシン）系の抗生物質で、グラム陽性菌（*Staphylococci*、*Streptococci*、*Corynebacterium* sp.）及びグラム陰性菌（*Escherichia coli*、*Pasteurella* sp.、*Pseudomonas* sp.、*Proteus* sp.）に対し広い抗菌スペクトルを持つ。

EU では動物用医薬品として、次のように使用されている。牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防に対しては乳房内投与、産後の子宮炎の治療に対しては子宮内投与が適用されている。用量は、乾乳期乳房炎には1乳房当たり 100 mg、子宮炎には1頭当たり 50~200 mg の子宮内投与が望ましいとされている。（参照 1-4）また牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染にも使用されている。噴霧投与する場合、リファキシミンを動物1頭当たり 2~9 mg を1日 1~2 回、5~10 日間投与（用量範囲：動物種により 0.34~2.44 mg/kg 体重/日）するのが望ましいとされている。（参照 3）

わが国においては、リファキシミンを用いた動物用医薬品は使用されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

本評価書は、EMEA レポート（1995 年、1997 年、1998 年）（参照 1~3）をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 薬物動態試験（ラット、ヒト及び牛）

ラット、ヒトにおいて経口投与、乳牛では乳房内投与における薬物動態試験が実施されている。リファキシミンは経口投与でも局所投与でも活性薬物の体内吸収は無視できる程度である。ラットのリファキシミン経口投与後の血漿濃度は低いレベルを維持し、投与量（10 mg/kg または 100 mg/kg）の 0.1% 未満を示す。投与後 168 時間には、投与量の 95% 以上が糞便中に排泄される。搾乳牛または乾乳期の牛において、1 乳房当たり 100 mg のリファキシミン（2 または 4 乳房に投与）を乳房内投与した場合、血漿中にその痕跡を認めることはできなかった（HPLC、検出限界：搾乳牛-0.02 µg/mL 乾乳牛-0.01 µg/mL）。（参照 1,2）

(2) 経皮投与による吸収及び残留排泄試験

リファキシミン経皮投与後の吸収に関するラット、牛、羊、豚、ウサギのデー

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

タが示されている。(参照 3)

①投与試験 (ラット)

ラット (6 匹/群) を用いて単回投与試験 (用量: 100 mg/kg 体重、投与部位: 剃毛した皮膚) が実施された。局所投与 1、3、6 時間後、血漿中にはリファキシミンは検出されなかった。投与 1、3、6 時間後、適用部位である腹部皮下の間質液のみ、各群 4、3、2 匹においてリファキシミンが微量に検出された。14 日間の連続投与試験 (用量: 100 mg/kg 体重/日) においても同様の結果が得られている。しかし、実験計画や体液中のリファキシミン濃度を測定する微生物学的方法も不十分で、検出限界や定量限界値も得られていないため、これらの結果は注意を持って取り扱う必要がある。(参照 3)

②投与試験 (牛)

搾乳牛 (11 頭) を用いてリファキシミンの単回投与試験 (用量: 5~9 mg/頭、投与部位: 損傷のある皮膚組織 (足部損傷、産後の膺部損傷、皮膚や断尾部の損傷)) が実施された。投与 12、24、36 時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった (HPLC (UV 検出)、定量限界: 10 µg/L、検出限界: 8 µg/L)。

子牛 (5 頭) を用いた連続投与試験 (通常用量: 0.34 mg/kg 体重/日、1 日 2 回 10 日間、投与部位: 皮膚の損傷部位 (表皮の機械的磨耗)) が実施された。投与後、リファキシミンは血漿中に検出されなかった (HPLC、検出限界 8 µg/L)。(参照 3)

子牛 (5 頭) を用いた連続投与試験 (通常用量: 0.34 mg/kg 体重/日、1 日 2 回 10 日間、投与部位: 皮膚の損傷部位 (表皮の機械的磨耗)) が実施された。リファキシミンは、最終投与直後 (2 時間以内) に投与部位の筋肉中から検出されなかった (HPLC (UV/Vis 検出)、検出限界: 10 µg/kg、定量限界: 30 µg/kg)。リファキシミンは、血漿中からも組織中からも検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。(参照 3)

③投与試験 (羊)

羊 (泌乳中雌 3 頭) を用いて単回投与試験 (用量: 5~9 mg/頭、投与部位: 皮膚組織の損傷部位 (腐蹄炎)) が実施された。投与 4、6、12、24 時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった (HPLC (UV 検出)、定量限界: 10 µg/L、検出限界: 8 µg/L)。(参照 3)

④投与試験（豚）

豚（6頭）を用いて連続投与試験（2倍用量：0.9 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位：皮膚の損傷部位（表皮の機械的磨耗））が実施された。投与期間中、血漿リファキシミン濃度は低く定量（HPLC、30 µg/kg 未満）できなかつた。分析した90%の試料においてリファキシミンは検出されていない。（参照3）

豚（6頭）を用いた連続投与試験（2倍用量：0.9 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位：皮膚の損傷部位（表皮の機械的磨耗））が実施された。最終投与30分後に、大量のリファキシミン（2,033±977 µg/kg）が皮膚中に検出された。最終投与30分後にリファキシミンは被験動物5頭の投与部位の筋肉及び脂肪ではリファキシミンは検出限界未満であった。1頭では、その濃度が定量限界未満であった。リファキシミンはHPLCで分析（定量限界：筋肉-30 µg/kg 脂肪-50 µg/kg、検出限界：筋肉-10 µg/kg 脂肪-20 µg/kg）されている。リファキシミンは血漿、筋肉及び脂肪で検出されなかつたので、他の可食組織においては分析されていない。（参照3）

⑤投与試験（ウサギ）

ウサギ（14匹）を用いたリファキシミンの連続投与試験（通常用量：2.44 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位：損傷した皮膚）が実施された。リファキシミンはウサギ血漿中に検出されなかつた（HPLC、定量限界 12 µg/kg）。（参照3）

ウサギ（14匹）を用いて、連続投与試験が実施された。リファキシミンは損傷した皮膚（表皮の機械的磨耗）へ通常用量（2.31~2.44 mg/kg 体重/日、1日2回10日間）が投与された。最終投与直後（1時間30分以内）、リファキシミンは14匹のうち2匹の脂肪から検出、定量された（56.5及び174.2 µg/kg）。他の全ての脂肪サンプルにおいては、リファキシミン濃度は定量限界未満（50 µg/kg 未満）または検出限界未満であった（20 µg/kg 未満）。筋肉中においてリファキシミン濃度は定量限界未満（30 µg/kg 未満）または検出限界未満であった（10 µg/kg 未満）。

リファキシミンは血漿中、筋肉及び脂肪中で検出されなかつたので、他の可食組織においては分析されていない。（参照3）

(3)乳房内及び子宮内投与によるリファキシミン残留試験

①乳房内投与による乳汁中残留試験

乳汁中リファキシミンの減少について、搾乳牛の治療後のリファキシミン残留量を定量する2試験（用量：100 mg/分房、第1試験では2分房、第2試験では4分房に投与）が実施されている。乳汁中の残留は18回目の搾乳以後検出限界未満となった（HPLC、0.01 µg/mL、微生物学的方法、0.025 µg/mL）。（参照1,2）

第3試験では、乾乳期に投与された（用量：100 mg/分房）牛の分娩後の乳汁中からはリファキシミンを検出されなかったことが示されている。検出限界は上記2試験と同様である。（参照1,2）

②子宮内投与による残留試験

分娩直後の牛において、坐薬（1,200 mg/頭）または泡剤（200 mg/頭）による子宮内投与後96時間までの血漿及び乳汁中濃度は定量限界（HPLC、0.01 µg/mL）未満である。（参照1,2）

2. 急性毒性試験

ラットについてのみ、単回経口投与試験が実施され、LD₅₀は>2,000 mg/kgであった。（参照1,2）

3. 亜急性毒性試験

ラット及びイヌを用いて、3ヶ月間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（0、25、50、100 mg/kg 体重/日）が実施された。最も感受性の高い動物種はラットであった。ラットにおいて、25 mg/kg以上投与群で肝脂肪症（liver steatosis）が認められた。血液生化学検査では、コレステロールの著しい増加と総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少が50及び100 mg投与群において認められている。EMEAでは、25 mg/kg以上投与群で認められた肝脂肪症（liver steatosis）を毒性とは判断していないことからNOELを25 mg/kg 体重/日にしている。（参照1,2）

4. 発生毒性試験

ラット及びウサギにおいて、器官形成期にリファキシミン（0、50、100 mg/kg 体重/日）投与後の胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。（参照1,2）

5. 遺伝毒性試験

リファキシミンは *in vitro* における 5 試験 (Ames 試験、酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*, *Saccharomyces cerevisiae*) を用いた染色体異常及び遺伝子変換試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、CHO/HGPRT 試験) 及び *in vivo* におけるラットを用いた経口投与後の小核試験の結果、いずれも陰性で遺伝毒性はないと考えられる。(参照 1,2)

6. 微生物学的影響に関する試験

(1) *in vitro* の MIC に関する知見

ヒト腸内細菌叢で感受性のある *Bacteroides fragilis* の平均 MIC 値 (90%信頼限界の下限值) は 0.2 µg/mL であった。

(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 5)

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)により、ヒト臨床分離株等に対するリファキシミンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。

表 1 動物用抗菌活性物質の MIC₅₀

| 菌名 | 株数 | 最小発育阻止濃度 (µg/mL) | |
|---|----|-------------------|------------|
| | | Rifaximin | |
| | | MIC ₅₀ | 範囲 |
| 通性嫌気性菌 | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 30 | 8 | 4-64 |
| <i>Enterococcus species</i> | 30 | 4 | 0.25-64 |
| 嫌気性菌 | | | |
| <i>Bacteroides species</i> | 30 | 0.25 | 0.12-1 |
| <i>Fusobacterium species</i> | 20 | >128 | 16->128 |
| <i>Bifidobacterium species</i> | 30 | 1 | 0.25-4 |
| <i>Eubacterium species</i> | 20 | ≤0.06 | ≤0.06-2 |
| <i>Clostridium species</i> | 30 | >128 | >128 |
| <i>Peptococcus species/Peptostreptococcus species</i> | 30 | ≤0.06 | ≤0.06-0.25 |
| <i>Prevotella species</i> | 20 | 0.12 | ≤0.06-0.5 |
| <i>Lactobacillus species</i> | 30 | 2 | ≤0.06-32 |
| <i>Propionibacterium species</i> | 30 | ≤0.06 | ≤0.06 |

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 *Eubacterium* species、*Peptococcus* species/*Peptostreptococcus* species 及び *Propionibacterium* species の 0.06µg/mL 以下であった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

リファキシミンは慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、*in vitro* 及び *in vivo* における各遺伝毒性試験において、リファキシミンはいずれも陰性を示し、遺伝毒性はないと考えられることから、慢性毒性/発がん性試験を欠いていても追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において最も低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、EMEA の評価書を参考にするとラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験における血中コレステロール値の上昇、及び総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少で NOAEL が 25mg/kg 体重/日であった。EMEA では、NOEL を 25 mg/kg 体重/日とし、毒性学的 ADI を 0.25 mg/kg 体重/日としている（参照 1,2）が、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数 10 とし安全係数 1,000 とした場合、ADI は 0.025 mg/kg 体重/日となる。

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 MIC のみであり、ヒトの腸内細菌叢で感受性のある *Bacteroides fragilis* の平均 MIC 値（90%信頼限界の下限值）は 0.0002 mg/mL としている。EMEA のレポートでは、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 の算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0002 \times 4^{*2}}{1^{*1}} \times \frac{150}{1 \times 60}$$

$$= 0.002$$

*1: 感受性菌株に対し片側検定 10%以下の信頼限界（90%信頼限界の下限值）で算定された MIC 変動性から、補正值 1 を利用している。

*2: EMEA では接種菌量の影響を考慮して、補正值 4 を利用している。

と算出している。

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）で得られている。この結果から MIC_{calc} が算出され、国際的コンセンサス²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。

リファキシミンの MIC_{calc} 0.000122 mg/mL、結腸内容物 220 g、細菌が暴露される分画 100%、ヒト体重 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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000122^{*3} \times 220^{*4}}{1^{*5} \times 60^{*6}} = 0.00045$$

* 3: 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

* 4: 結腸内容物 220 g

* 5: 経口用量として生物学的に利用可能な比率

* 6: 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。

3. ADI の設定について

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、リファキシミンの 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、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。このことから、リファキシミンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.00045 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

4. 食品健康影響評価

以上より、リファキシミ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当と考えられる。

リファキシミン 0.00045 mg/kg 体重/日

² 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。

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2 EMEAにおける各試験の無毒性量

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) |
|------------------|-------------------------|--|--|
| ラット イヌ | 3ヶ月、6ヶ月間 亜急性毒性試験 | 0、25、50、100 | 25 (ラット:3ヶ月) 血中コレステロール値の上 昇・総コレステロールに対す るエステル型コレステロー ルの割合の低下 |
| ラット ウサギ | 胎児毒性・催奇形性 試験 (器官形成期) | 0、50、100 | — 胎児毒性・催奇形性: な し |
| 毒性学的 ADI | | 0.25 mg/kg 体重/日 無毒性量:25 mg/kg 体重/日 SF:100 | |
| 毒性学的 ADI 設定根拠資料 | | ラット 3ヶ月間亜急性毒性試験 | |
| 微生物学的 ADI | | 0.002 mg/kg 体重/日 | |
| 微生物学的 ADI 設定根拠資料 | | <i>Bacteroides fragilis</i> の MIC ₅₀ 0.20 µg/mL (CVMP 式) | |
| ADI | | 0.002 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 |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフ |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LOAEL | 最小毒性量 |
| MIC | 最小発育阻止濃度 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| 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 :
RIFAXIMIN REVISED SUMMARY REPORT, 1995
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :
RIFAXIMIN SUMMARY REPORT (2), 1997
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :
RIFAXIMIN (Extension to topical use) SUMMARY REPORT (3), 1998
- 4 リファンピン、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、2003, p1621-1624
- 5 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



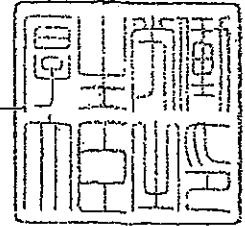
厚生労働省発食安第0413004号

平成21年4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 舩添 要一



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

次に掲げる飼料添加物の食品中の残留基準設定について

デストマイシンA

平成21年5月26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4月13日付け厚生労働省発食安第0413004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項の規定に基づくデストマイシンAに係る食品規格（食品中の飼料添加物の残留基準）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。

(別添)

デストマイシンA

1. 概要

(1) 品目名：デストマイシンA (Destomycin A)

(2) 用途：豚及び鶏の回虫駆除による生産性向上

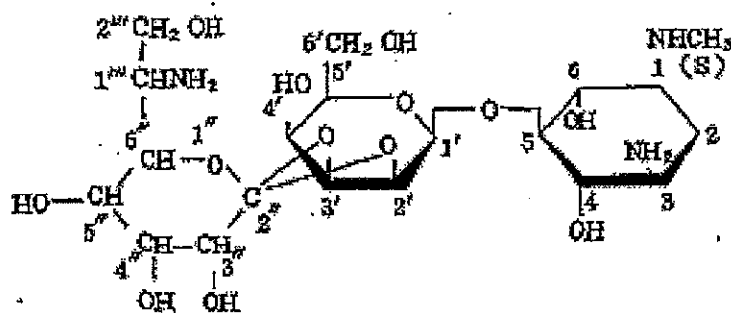
デストマイシンAは、*Streptomyces rimofaciens* より産生されたアミノグリコシド系抗生物質で、豚及び鶏の回虫駆除による生産性向上を目的として、飼料添加により用いられるものである。リボソームに作用し、タンパク質生合成を阻害することが作用機序とされており、回虫卵の卵膜形成阻害が認められている。

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

(3) 化学名：

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

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{20}H_{37}N_3O_{13}$

分子量 : 527.52

常温における性状 : 白色の粉末

溶解度 : 水及び低級アルコールに溶けやすく、有機溶剤には溶けにくい。

2. 許容一日摂取量（ADI）評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成21年3月24日付け厚生労働省発食安第032401-1号により、デストマイシンAの残留基準の設定について、食品安全委員会委員長あて意見を求めたところ、食品安全委員会において、デストマイシンAの残留基準を削除することについては、食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当するとされた。

3. 諸外国における使用状況等

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

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されていない（平成21年4月現在）。

4. 基準値案

別紙のとおりである。

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

これに伴い、本剤については、告示第370号第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙)

デストマイシンA

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

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*1：食用部分は、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(参考)

これまでの経緯

| | |
|-------------|--|
| 平成21年 3月24日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成21年 3月26日 | 第279回食品安全委員会(要請事項説明) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知 |
| 平成21年 4月13日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成21年 4月14日 | 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会 |

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

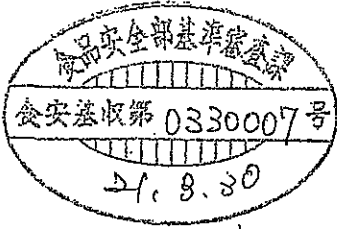
[委員]

| | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

(答申案)

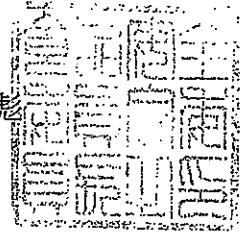
デストマイシンAについては、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府 食 第 2 7 9 号
平成 21 年 3 月 26 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



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

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

記

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

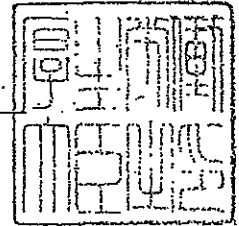
厚生労働省発食安第0413003号

平成21年4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 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

テルデカマイシン

平成21年5月26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4月13日付け厚生労働省発食安第0413003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項の規定に基づくテルデカマイシンに係る食品規格（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。

テルデカマイシン

1. 概要

(1) 品目名：テルデカマイシン (Terdecamycin)

(2) 用途：豚赤痢、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病の治療

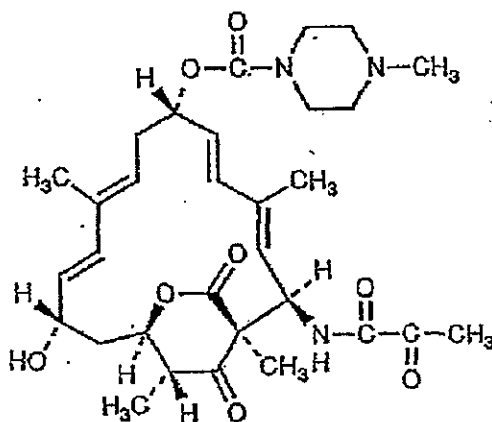
マクロライド系抗生物質であるテルデカマイシンは、豚赤痢、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病に有効である。その作用機序は、細菌のリボソームの 50S サブユニットに作用し、タンパク質合成を阻害することが主であると考えられている。

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

(3) 化学名：

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

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{31}H_{43}N_3O_8$

分子量 : 585.70

常温における性状 : 白色の結晶性の粉末

溶解度 : メタノールにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

2. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

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

3. 諸外国における使用状況等

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

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成21年4月現在)。

4. 基準値案

別紙のとおりである。

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

これに伴い、本剤については、告示第370号第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙)

テルデカマイシン

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

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*1：食用部分は、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(参考)

これまでの経緯

| | |
|-------------|--|
| 平成21年 3月24日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成21年 3月26日 | 第279回食品安全委員会(要請事項説明) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知 |
| 平成21年 4月13日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成21年 4月14日 | 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会 |

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

| | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○: 部会長)

(答申案)

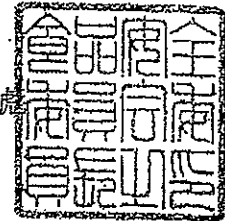
テルデカマイシンについては、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府食第 278 号
平成 21 年 3 月 26 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



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

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

記

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

