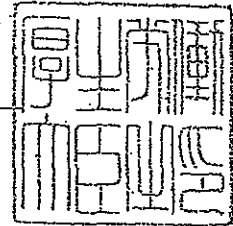


厚生労働省発食安第0304007号  
平成21年3月4日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

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

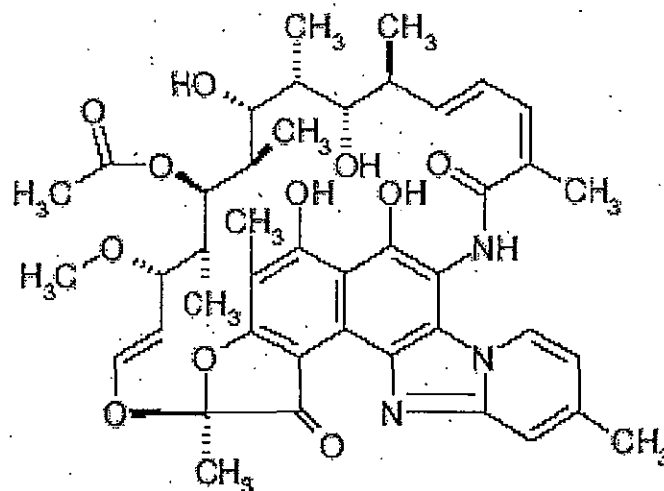
リファキシミンはナフトリン環状アンサマイシン系の抗生物質で、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つ。動物用医薬品として我が国では承認されていないが、EUでは牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防、産後の子宮炎の治療に対して用いられている。また牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染にも用いられている。

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*D*)-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 $\mu$ g/mL 検出限界:0.01 $\mu$ 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、産後の膣部損傷、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 $\mu$ g/L、検出限界8 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/kg、定量限界30 $\mu$ 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 $\mu$ g/L、検出限界:8 $\mu$ 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 µg/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 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)。

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 µg/mL バイオアッセイ法: 0.025 µg/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 µg/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%信頼限界の下限值）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面に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<sub>calc</sub> 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<sub>calc</sub> 0.000122mg/mL、結腸内容物220g、細菌が暴露される分面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MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值
- \*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。