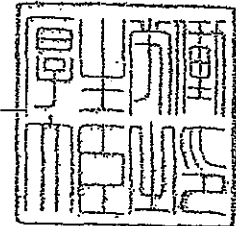


厚生労働省発食安第0304006号
平成21年3月4日

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

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ト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

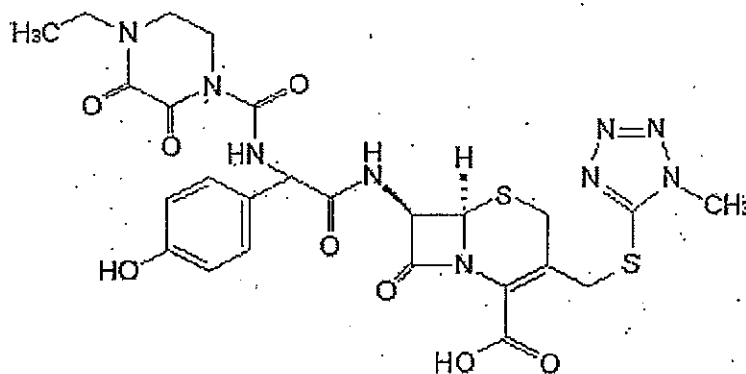
セフォペラゾンはβ-ラクタム系抗生物質であり、第三世代の半合成セファロスポリンとして好気性及び嫌気性のグラム陽性及び陰性菌の大部分に対して広域抗菌スペクトラムを有する。我が国では動物用医薬品としての承認はされていないが、EU諸国で承認されている。また、ヒト用医薬品としては我が国においても承認されている。

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 : $C_{22}H_{27}N_5O_5S_2$

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	休業期間	
			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は糞中にのみ認められ、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。

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

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

*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。

$$\text{ADI} = \frac{0.000347^1 \times 220^2}{1^3 \times 60^4} = 0.0013 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*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)

セフトペラゾン (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 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。