

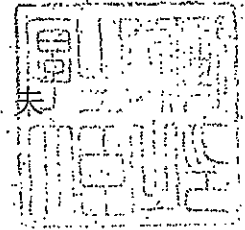
厚生労働省発食安1217第7号

平成22年12月17日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律 夫



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

セファレキシム

平成23年1月17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22年12月17日付け厚生労働省発食安1217第7号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくセファレキ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。

(別添)

セファレキシン

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、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：セファレキシン[Cefalexin]

(2) 用途：牛、豚、羊/セファレキシン感受性菌感染症及び乳房炎の治療

グラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に活性のある広域抗菌スペクトルを持つ第一世代セファロsporin系抗生物質である。本薬剤の作用標的は、感受性菌の細胞壁にある一つ又は複数のペニシリン結合タンパク質であり、それらと結合することによって細胞壁の合成を阻害する。その結果、細胞壁が脆弱化し、高い細胞内浸透圧のために溶菌することで、抗菌力が発揮される。

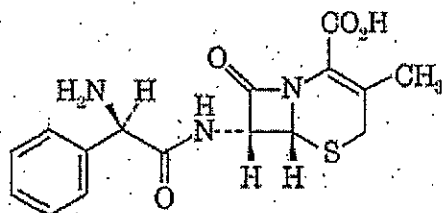
日本では、セファレキシンを含有する動物用医薬品は、現在イヌにのみ使用されている。また、ヒト用医薬品として使用されている。

(3) 化学名：

(6*R*, 7*R*)-7-[(2*R*)-2-Amino-2-phenylacetyl-amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

(6*R*, 7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₆H₁₇N₃O₄S

分子量：347.39

(5) 適用方法及び用量

EUにおけるセファレキシ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	用量	用法	休薬期間
セファレキシ ナトリウム	牛、泌乳牛、豚、羊	7、7、10、10 mg/kg 体重 (5日間まで)	筋肉内投与	牛；4日間 乳；なし 豚；2日間 羊；3日間
セファレキシ 一水和物	泌乳牛（搾乳時）	200 mg/分房 (連続4回まで)	乳房内投与	不明
	子牛	15 mg/kg 体重 (1日2回3日間 まで)	筋肉内投与	
セファレキシ ベンザチン	泌乳牛（乾乳期）	375 mg/分房	乳房内投与	

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

- ① 分析対象化合物：セファレキシ
- ② 分析法の概要

微生物学的定量法及び LC-MS/MS による定量法を用いて、各対象動物組織における残留性が検証されている。

微生物学的定量法；

試料から 0.2 mol/L リン酸緩衝液で抽出し、遠心分離して得られた上澄液について、試験菌 (*Bacillus stearothermophilus var. calidolactus*) を調製した平板培地を用いて定量する。

LC-MS/MS による定量法；

試料から 1 mol/L 塩酸で抽出し、抽出液をジクロロメタンで洗浄する。脂肪の場合は、ヘキサンを加えホモジナイズ後、1 mol/L 塩酸で抽出する。C18 カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

(2) 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	7mg/kg 体重を1日1回5日間筋肉注射	4日	筋肉	<0.06	0.06
			脂肪	<0.06	
			肝臓	<0.06	
			腎臓	<0.06	
泌乳牛	7mg/kg 体重を朝の搾乳後に腕頭部筋肉に注射	12時間	乳	<0.010	0.010

3. 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、食品安全委員会委員長あて意見を求めたセファレキシ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、ADIとして0.06 mg/kg 体重/日が設定されている。

① 毒性学的ADIについて

最小毒性量 : 100mg/kg 体重/日

(動物種) マウス

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 催奇形性試験

安全係数 : 1,000

ADI : 0.1mg/kg 体重/日

② 微生物学的ADIについて

VICHガイドラインに基づく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) により得られており、国際的コンセンサスが得られているVICH算出式により、微生物学的ADIが下記のとおり算出された。

$$\text{ADI} = \frac{0.002444^{*1} \times 220^{*2}}{0.15^{*3} \times 60^{*4}} = 0.059742$$

$$= 0.060 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*1 : 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均MIC₉₀の90%信頼限界の下限值から算出 (mg/mL)

*2 : 結腸内容物の量 (g/日)

*3 : ヒトではセファレキシンの少なくとも85%が尿中より排泄されることから、残り15%を腸内細菌が暴露される分画として係数を0.15とする

*4 : ヒト体重 (kg)

③ ADIの設定について

微生物学的ADI (0.06mg/kg 体重/日) は、毒学的ADI (0.1mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒学的安全性を担保していると考えられることから、セファレキシンのADIとしては、0.06mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

4. 諸外国における状況等

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。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて残留基準が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

セファレキシンとする。

EUにおいて、抗菌活性を持つ主要な化合物であるセファレキシン本体のみが残留マーカールとされていることを踏まえ、残留の規制対象はセファレキシンとすることとした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

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	0.1
幼小児 (1~6歳)	0.3
妊婦	0.1
高齢者 (65歳以上) *	0.1

* 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、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)

セファレキシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値現行 ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.06	0.2	0.2
牛の脂肪	0.06	0.2	0.2
牛の肝臓	0.06	0.2	0.2
牛の腎臓	0.06	1	1
牛の食用部分*1、*2	0.06	0.2	
乳	0.01	0.1	0.1

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

*2：食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

セファレキシンの推定摂取量 (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*4 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.06	1.2*2	0.6*2	1.1 *2	1.2*2
牛の脂肪	0.06				
牛の肝臓	0.06	0.0	0.0	0.0*3	0.0
牛の腎臓	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分*1	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
計		2.6	2.6	2.9	2.8
ADI 比 (%)		0.1	0.3	0.1	0.1

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

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、腎臓の値を参照した。

*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 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にした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留基準告示
平成19年12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22年6月24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22年12月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成22年12月24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
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
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
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
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執行役員組織推進本部長
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	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
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)

(答申案)

セファレキシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.06
牛の脂肪	0.06
牛の肝臓	0.06
牛の腎臓	0.06
牛の食用部分*	0.06
乳	0.01

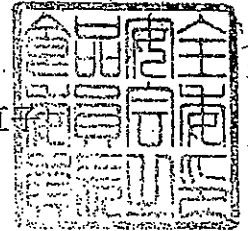
*：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第488号
平成22年6月24日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



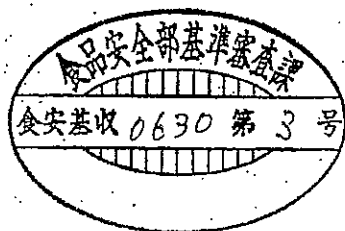
食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年2月5日付け厚生労働省発食安第0205011号をもって貴省から当委員会に意見を求められたセファレキ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

セファレキシンの一日摂取許容量を0.06 mg/kg 体重/日とする。



動物用医薬品評価書

セファレキシン

2010年6月

食品安全委員会