

クラブラン酸 (案)

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：クラブラン酸 [Clavulanic acid]

(2) 用途：β-ラクタマーゼ阻害作用

構造的にペニシリン類に関連した化合物で、*Streptomyces clavigulerus* によって産生される。特異的、不可逆的β-ラクタマーゼ阻害薬で、本物質自体の抗菌活性はほとんどなく、アモキシシリンとの配合剤として用いることにより、アモキシシリンに通常耐性を有する細菌に対する抗菌性が強化される。クラブラン酸の活性はβ-ラクタム構造と関連している。

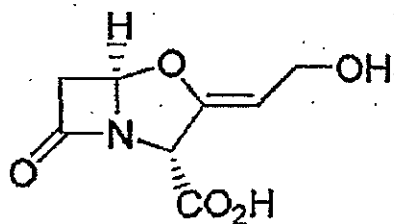
我が国では、クラブラン酸を有効成分とする動物用医薬品は承認されていない。ヒト用医薬品では、アモキシシリンとの配合剤として使用されている。

(3) 化学名：

(2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-aza-bicyclo[3.2.0]heptanes-2-carboxylic acid (IUPAC)

[2*R*-(2α,3*Z*,5α)]-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : C₈H₉NO₅

分子量 : 199.16

(5) 適用方法及び用量

対象動物	使用方法		使用国	休薬期間
牛	経口投与	2.5mg/kg 体重を12時間おきに6回投与する。	EU	肉：9日間
			豪州	肉：4日間 食肉用子牛には使用しないこと
	乳房注入	50mg/分房を12時間おきに乳房に3回注入する。	EU	肉：7日間 乳：60時間
豪州			肉：7日間 乳：48時間	
	筋肉注射	8.75mg/kg 体重を1日1回3-5日間注射する。	EU	肉：42日間 乳：60時間
豚	筋肉注射	8.75mg/kg 体重を1日1回3-5日間注射する。	EU	肉：31日間

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：クラブラン酸

②分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、ジクロロメタンを用いて夾雑物を除去した後、イミダゾール誘導体化して、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

(2) 残留試験結果

○経口投与における残留試験結果 (単位：ppm)

対象動物	投与量	試験対象	投与後		定量限界	検出限界
			8時間	56時間		
牛	2.5mg/kg 体重を12時間おきに6回投与する。	筋肉	-	ND	0.0501	0.0496
		脂肪	-	ND	0.0501	0.0103
		肝臓	-	ND	0.100	0.0615
		腎臓	-	ND	0.200	0.0300
		肺	<LOQ	-	0.102	0.0151

○牛の乳房注入における残留試験結果 (単位 : ppm)

対象動物	投与量	試験対象	投与後		定量限界	検出限界
			48 時間	72 時間		
泌乳牛	50 mg/分房を 12 時間おきに乳房に 3 回注入する。	筋肉	-	ND	0.0501	0.0496
		脂肪	-	ND	0.0501	0.0103
		肝臓	-	ND	0.100	0.0615
		腎臓	-	ND	0.200	0.0300
		乳	<LOQ	-	0.0501	0.0185

○豚の筋肉注射における残留試験結果 (単位 : ppm)

対象動物	投与量	試験対象	投与後	定量限界	検出限界
			5 日		
豚	8.75mg/kg 体重を 1 日 1 回 5 日間頸部に注射する。	筋肉	ND	0.0499	0.0227
		脂肪	ND	0.0499	0.0391
		肝臓	ND	0.0999	0.0105
		腎臓	<LOQ	0.0999	0.0515
		肺	ND	0.0503	0.0276

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クラブラン酸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 0.01 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 : 10 mg/kg 体重/日

(試験の種類) ラットの 1 世代繁殖毒性試験

ラットの催奇形性試験

マウスの催奇形性試験

(投与方法) 強制経口投与

安全係数 : 1000

ADI : 0.01mg/kg 体重/日

② 微生物学的 ADI について

EMEA において、微生物学的評価については、CVMP の算出式に基づき、*in vitro* の MIC₅₀ の値を用いて微生物学的 ADI が算出されている。

$$\text{微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.00884 \times 2^{*1}}{5^{*2} \times 150^{*3}} \times \frac{1}{0.1^{*4} \times 60^{*5}} = 0.0884 \text{ mg/kg 体重/日}$$

- *1: 生体への換算係数: 細菌濃度の増加に伴い MIC 値が上昇すること及びクラブラン酸の擬似消化管通過後において MIC 値が有意に上昇することから 2 とする。
- *2: クラブラン酸により阻害を受けない染色体及びプラスミド性の β -ラクタマーゼが存在することから 5 とする。
- *3: 結腸内容物の量 (g/日)
- *4: 微生物が利用可能な経口用量の分画: ヒトにおける ^{14}C -標識クラブラン酸の経口投与試験のデータから 0.1 とする。
- *5: ヒト体重 (kg)

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おらず、国際基準も設定されていない。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 において牛、豚及び乳に、豪州において牛及び乳に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

クラブラン酸とする。

クラブラン酸は速やかに代謝され、組織、乳中においてそれぞれ総残留の 10%、33% となるが、同定された主要な成分であることから、残留の規制対象をクラブラン酸とする。なお、EU 及び豪州においても、クラブラン酸が規制対象物質とされている。

(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 日当たりの摂取する本剤の量 (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	19.2
幼小児 (1~6歳)	59.0
妊婦	21.5
高齢者 (65歳以上) *	18.9

*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、暴露評価については、食品中の全ての残留がクラブラン酸であると仮定して試算を行った。その詳細は別紙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)

クラブラン酸

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	EU ppm	豪州 ppm
牛の筋肉	0.1	0.06	0.1	0.01
豚の筋肉	0.1	0.1	0.1	
牛の脂肪	0.1	0.1	0.1	
豚の脂肪	0.1	0.1	0.1	
牛の肝臓	0.2	0.1	0.2	0.01
豚の肝臓	0.2	0.2	0.2	
牛の腎臓	0.4	0.2	0.4	0.01
豚の腎臓	0.2	0.4	0.4	
牛の食用部分*1*2	0.2	0.01		0.01
豚の食用部分	0.1	0.2		
乳	0.1	0.1	0.2	0.01

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、肺の値を参照した。

(別紙2)

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 ^{*5} (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	19.7 ^{*2}	9.3 ^{*2}	18.9 ^{*2}	19.7 ^{*2}
牛の脂肪	0.1				
牛の肝臓	0.2	0.2	0.1	0.2 ^{*4}	0.2
牛の腎臓	0.4	1.6	0.7	3.4	1.6
牛の食用部分 ^{*1}	0.2	0.8	0.1	0.6	0.8
豚の筋肉	0.1	35.8 ^{*2}	23.0 ^{*2}	40.1 ^{*2}	35.8 ^{*2}
豚の脂肪	0.1				
豚の肝臓	0.2	0.3	0.1	0.3 ^{*4}	0.3
豚の腎臓	0.2	0.1	0 ^{*3}	0.1 ^{*4}	0.1
豚の食用部分 ^{*1}	0.1	0.4	0.3	0.4 ^{*4}	0.4
乳	0.1	43.2	59.7	55.5	43.2
計		102.3	93.2	119.4	102.3
ADI 比 (%)		19.2	59.0	21.5	18.9

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し、肺の値を参照した。

*2：筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3：摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4：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。

*5：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。

(国民平均の試算例)

食品名	基準値 (ppm) (A)	総残留に占める クラブラン酸の 割合 (%) (B)	当該食品の摂 取量 (g/人/日) (C)	全ての残留をクラブラン酸と 仮定した場合のクラブラン酸 摂取量 (μg) (A) × (100/ (B)) × (C)
牛の筋肉	0.1	10	19.71	19.7
牛の脂肪	0.1	10		
牛の肝臓	0.2	10	0.12	0.2
牛の腎臓	0.4	10	0.4	1.6
牛の食用部分 ^{*1}	0.2	10	0.42	0.8
豚の筋肉	0.1	10	35.83	35.8
豚の脂肪	0.1	10		
豚の肝臓	0.2	10	0.17	0.3
豚の腎臓	0.2	10	0.04	0.1
豚の食用部分 ^{*1}	0.1	10	0.39	0.4
乳	0.1	33	142.7	43.2
計				102.3
ADI 比 (%)				19.2

(参考)

これまでの経緯

- 平成19年 3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大臣へ通知
平成23年 2月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 2月10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 | 埼玉衛生研究所食品部門専門研究員 |
| ○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 |
| 斎藤 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官 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋技術研究科教授 |
| 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)

(答申案)

クラブラン酸

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.2
豚の肝臓	0.2
牛の腎臓	0.4
豚の腎臓	0.2
牛の食用部分*	0.2
豚の食用部分	0.1
乳	0.1

*：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。