

動物用医薬品評価書

ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について (案)

2007年4月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

<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
3．食品健康影響評価について	7
4．参考文献	7

〈審議の経緯〉

平成19年 2月 6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 2月 8日

第177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 月 日
一 月 日

国民からの意見情報の募集

〈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〉

三森 国敏(座 長)
井上 松久(座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

平成19年2月12日から

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 藤田 正一
嶋田 甚五郎 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(ベンジルペニシリン)

本評価書は、JECFA レポート(1990 年)⁽¹⁾、EMEA レポート⁽²⁾、厚生労働省の畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告⁽³⁾及びベンジルペニシリンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料⁽⁴⁾等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

ベンジルペニシリンはβラクタム系抗生物質で、作用機序は細菌の細胞壁合成阻害で殺菌的に作用する。ベンジルペニシリンを主剤とする動物用医薬品は、国内及び国外で牛、豚、馬、鶏等の細菌感染症の治療薬として使用されている。またヒト用医薬品としても古くから使用されている。

評価に利用できる毒性学的知見は少ないが、ペニシリンに感作されたヒトがベンジルペニシリンを含む食品を摂取した際に認められた悪影響に関する報告が存在している。現時点における食品健康影響評価としては、JECFA、あるいは我が国で過去に実施された40μg未満のベンジルペニシリンの経口摂取によって過敏症が生じたと考えられる症例に基づく、一日摂取量が30μg/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないとする判断や、過敏症であることから、その量的な判断は難しく、ベンジルペニシリンの摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ましいと付記するとした評価を変更する必要はないと考えられた。

ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について(案)

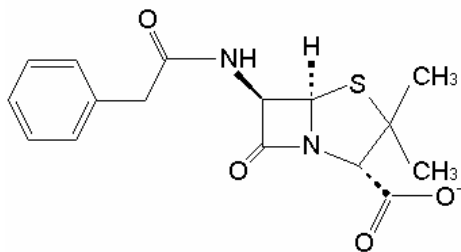
本評価書は、JECFA レポート (1990 年)⁽¹⁾、EMEA レポート⁽²⁾、厚生労働省の畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告⁽³⁾及びベンジルペニシリンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料⁽⁴⁾等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

1. 薬剤の概要

(1) 物質名

ベンジルペニシリン (Benzylpenicillin)

(2) 構造式



(3) 分子式 : $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ (ベンジルペニシリンカリウム)

(4) 分子量 : 372.48

(5) 使用目的及び使用状況等

ベンジルペニシリンは β ラクタム系抗生物質で、作用機序は細菌の細胞壁合成阻害で殺菌的に作用する。

ベンジルペニシリンを主剤とする動物用医薬品は、国内及び国外で牛、豚、馬、鶏等の細菌感染症の治療薬として使用されている。またヒト用医薬品としても古くから使用されている。⁽¹⁻⁴⁾

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

[ウシにおける投与試験]

ホルスタイン種の泌乳牛 (5 頭/群、平均体重 530 kg (436-611kg)) にカナマイシンとベンジルペニシリンの合剤 2 製剤を単回乳房内投与する試験が実施されている。2 製剤とも 1 投与当たり硫酸カナマイシン 300mg (力価) 及びベンジルペニシリンナトリウム 30 万 IU^aを含んでいる。投与は投与当日の朝の搾乳直後に実施し、投与後 4 日まで朝、夕の 1 日 2 回搾乳して乳汁中濃度を測定した。投与後 0 日の夕の乳汁中濃度はカナマイシンで 11.5、5.1 μ g (力価) /mL、ベンジルペニシリンで 14.2、9.4IU/mL であったが、投与後 4 日には検出限界 (カナマイシン 0.05 μ g (力価) /mL、ベンジルペニシリン 0.005 IU/mL) となった。投与後 1 日朝から 4 日夕までに採取した各乳汁を乳量比で混合した合乳中の平均濃度はカナマイシンで 0.21、0.20^b μ g (力価) /mL、ベンジルペニシリンで 0.067、0.047IU/mL

^a 1IU は 0.6 μ g のベンジルペニシリンに相当

^b 1 頭が検出限界未満であったため、4 頭の平均。

であった。⁽⁴⁾

ホルスタイン種の雌ウシ 2 頭にベンジルペニシリンカリウム 5000 単位^c/kg 体重を静脈内投与後 24 時間までの血中濃度が測定されている。血中濃度は投与後 5 分で 34.9-44.1 単位/mL であったが、投与後 3 時間で 1 単位/mL 以下となり、12 時間で定量限界 (0.01 単位/mL) 未満となった。⁽⁴⁾

ホルスタイン種の泌乳牛 2 頭にベンジルペニシリンカリウム 5000 単位/kg 体重を静脈内投与後 12 時間ごとに 120 時間までの乳汁中濃度が測定されている。乳汁中濃度は投与後 12 時間で 0.18-0.21 単位/mL であったが、36 時間以降では定量限界 (0.01 単位/mL) 未満となった。⁽⁴⁾

ホルスタイン種の泌乳牛 2 頭にベンジルペニシリンカリウム 5000 単位/kg 体重を静脈内投与後 4 時間の血清及び組織中濃度が測定されている。血清中濃度は 0.13-0.43 単位/mL であった。組織中濃度は腎臓で 0.72-1.35 単位/g と最も高く、以降肝臓 0.62-0.89 単位/g、脂肪 0.07-0.13 単位/g、筋肉 0.06-0.09 単位/g の順であった。⁽⁴⁾

ホルスタイン種の泌乳牛 2 頭 (体重 550-600kg) にベンジルペニシリンカリウム 300 万単位/頭を静脈内投与後 72 時間までの乳汁中濃度がペーパーディスク法で測定されている。投与後 24 時間までは残留が認められたが、36 時間以降は検出されなかった。⁽⁴⁾

ベンジルペニシリンカリウムを泌乳牛 15 頭に 5000 単位/kg 体重、6 頭に 10000 単位/kg 体重を静脈内投与後 72 時間までの乳汁中濃度がペーパーディスク法で測定されている。両投与群とも投与後 36 時間までは残留が認められたが、48 時間以降は検出限界 (0.0025-0.005 単位/mL) 未満となった。⁽⁴⁾

¹⁴C-標識ベンジルペニシリン 6.7mg/kg 体重を筋肉内投与した後の尿中及び糞中への排泄が測定されている。46 時間までに投与量の 70.6%が尿中、6.6%が糞中から回収され、このうちの 98%以上は 22 時間以内に排泄されていた。⁽¹⁾

非標識ベンジルペニシリン 6mg/kg 体重あるいは ¹⁴C-標識ベンジルペニシリン 6.7mg/kg 体重の投与 2 時間後の各組織中濃度が放射活性、バイオアッセイあるいは HPLC で測定されている。測定法によって臓器間での分布の違いに差が認められるが、肝臓、腎臓で高く、筋肉中では低かった。⁽¹⁾

[ブタにおける投与試験]

約 60 日齢の LHD 雑種の雄子ブタ (4 頭/群) にベンジルペニシリンカリウム又はベンジルペニシリンプロカインをそれぞれ 10 万単位/kg 体重を単回経口投与後 2 及び 4 時間にそれぞれ 2 頭ずつの血清及び組織中濃度が測定されている。いずれの試料からも、直腸内容物を除く全採取部位において抗菌活性が検出され、最も高濃度に分布したのは小腸内容物で、以下胃内容物、血清、肺、肝臓の順となった。⁽⁴⁾

^c 教科書的には 1 単位はベンジルペニシリンナトリウムで 0.6µg、カリウムで 0.625µg、プロカインで 1.0µg、ベンザチンで 0.75µg。ただし、参照資料中には単位と IU との整合性についての記載はない。

JECFA ではペニシリン V^dを用いた試験が報告されている。

6 週齢のブタ 40 頭にペニシリン V を 6 週間混餌投与 (10mg/kg 体重) 後 0、1、5、7、84 日に 6 頭から組織が採取され、組織中濃度が測定されている。全採取時期において、筋肉、肝臓、皮膚及び脂肪中において検出限界 (50g/kg) 未満であった。腎臓において、投与後 0 日に 3/6 頭から 54、60、62g/kg が検出されたが、それ以降は検出限界未満となった。⁽¹⁾

吸収、分布、代謝、排泄については、その他、鶏などでも試験されているが、動物種間での差はなく、いずれも速やかに吸収、排泄されていた。⁽⁴⁾

[ヒトにおける投与試験]

ヒトでは経口投与されたベンジルペニシリン量の約 1/3 が最適条件下で腸管から吸収されるが、胃から吸収される量は少なく、吸収は主として十二指腸で行われるとされている。腸吸収は食物摂取により妨げられる。投与されたベンジルペニシリンは全身に広く分布する。主として腎臓を介して体内から速やかに排出される。⁽¹⁾

経口投与後、30-60 分で C_{max} に達する。 $T_{1/2}$ は成人では約 30 分であるが、生後 0-6 日の乳児では約 3 時間、生後 14 日には 1.4 時間となる。^{(1),(5)}

[生体内変化]

胃酸によってアミド側鎖が加水分解され、 β ラクタム環が開裂すると同時に、抗菌活性は失われる。ベンジルペニシリンの生体内変化に関してはよく理解されていないが、大部分は未変化のまま排泄され (ヒト筋肉内投与において約 60-90%が注射後 1 時間以内に尿中に排泄)、残りはペニシロン酸に代謝されるとされている。^{(1),(5)}

2-2. 毒性試験

JECFA⁽¹⁾あるいは我が国の厚生省(当時)食品衛生分科会における評価⁽³⁾では、毒性学的性質の評価をするのに必要な条件を満たした文献報告はないが、ベンジルペニシリンが残留した食品を摂取したヒトにおける悪影響についての知見を報告している。

[ヒトにおける知見]⁽¹⁾

JECFA では、食品の摂取に伴ってアレルギー反応を起こした事例として 4 例を紹介している。

1969 年の論文では、1mL 当たり約 10IU を含んだ市販牛乳を摂取したヒトで、急性アレルギー反応を起こした事例が報告されている。

1961 年の論文では、ペニシリンが残留した牛乳(残留量不明)に起因して、中程度の症状の亜急性湿疹を起こした事例が報告されている。

1972 年の論文では、1g 当たり 0.3-0.45IU のペニシリンを含む挽肉を摂取したペニシリンアレルギーを有するヒトに急性血管性水腫及び掻痒が発現した事例が報告されている。

^d 半合成ペニシリン。ベンゾイル側鎖($C_6H_5-O-CH_2-$)を有している。

1981 年の論文では、0.024～0.04 μ g/g のベンジルペニシリンを含む豚肉 150g を、9 名のペニシリンアレルギーを有するボランティアが摂食したときの免疫反応が報告されている。この試験では 9 名中 2 名で、摂食後 2 時間の間にかゆみ又は局所的麻痺が認められたが、アナフィラキシー様症状はいずれも認められなかったと報告されている。

3. 食品健康影響評価について

評価に利用できる毒性学的知見は少ないが、ペニシリンに感作されたヒトがベンジルペニシリンを含む食品を摂取した際に認められた悪影響に関する報告が存在している。JECFA、あるいは我が国で過去に実施された評価では、これらの報告が主として過敏症に関するものであること、あるいは既知見から考えて、ベンジルペニシリンのヒトの健康への影響については、ヒトへの過敏症の影響を特に考慮する必要があると考えられるとしている。許容量については、40 μ g 未満のベンジルペニシリンの経口摂取によっても過敏症が生じたと考えられる症例に基づき、一日摂取量が 30 μ g/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとともに、過敏症であることから、その量的な判断は難しく、ベンジルペニシリンの摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ましいと付記している。

今般、ヒトにおける危害情報を含め、毒性や安全性について特に新たな知見は報告されておらず、現時点における食品健康影響評価としては、一日摂取量を 30 μ g/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとした評価を変更する必要はないと考えられる。なお、ベンジルペニシリンの摂取を実行上可能な限り少なくすることが望ましいとする付記については、引き続き留意されるべきであることを申し添える。

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。

<参考文献>

- (1) BENZYL PENICILLIN (WHO Food Additives Series 27)
- (2) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS; PENICILLINS
- (3) 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告
- (4) ベンジルペニシリンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料(未公表)
- (5) 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