

1
2
3
4
5
6 (案)
7
8
9

10
11
12 動物用医薬品評価書
13
14
15
16

17 フェノキシメチルペニシリン
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

29 2008 年 8 月
30

31 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
32

33 確認評価部会
34

目次

	頁
1	
2	
3	
4	○審議の経緯 2
5	○食品安全委員会委員名簿 2
6	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 2
7	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿 3
8	○要約 4
9	
10	I. 評価対象動物用医薬品の概要 5
11	1. 用途 5
12	2. 一般名 5
13	3. 化学名 5
14	4. 分子式 5
15	5. 分子量 5
16	6. 構造式 5
17	7. 使用目的及び使用状況等 5
18	
19	II. 安全性に係る知見の概要 6
20	1. 吸収・分布・代謝・排泄試験 6
21	(1) 豚 6
22	(2) 鶏 7
23	2. 毒性試験 8
24	3. ヒトにおける知見 8
25	
26	III. 食品健康影響評価 10
27	1. ペニシリン類としてのフェノキシメチルペニシリンの評価 10
28	2. 食品健康影響評価 10
29	
30	
31	・別紙1 11
32	・参照 12

- 1 <審議の経緯>
 2 2005年11月29日 暫定基準告示(参照1)
 3 2007年5月22日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価につい
 4 て要請(厚生労働省発食安第0522006号)、関係書類の接受
 5 2007年5月24日 第191回食品安全委員会(要請事項説明)
 6 2008年8月29日 第8回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
 7
 8
 9

10 <食品安全委員会委員名簿>
 11

(2006年12月21日から) * : 2007年2月1日から
 見上 彪 (委員長) ** : 2007年4月1日から
 小泉 直子 (委員長代理*)
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 廣瀬 雅雄**
 本間 清一

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2007年2月11日まで)			(2007年9月30日まで)		
三森 国敏 (座長)			三森 国敏 (座長)		
井上 松久 (座長代理)			井上 松久 (座長代理)		
青木 宙	津田 修治		青木 宙	寺本 昭二	
明石 博臣	寺本 昭二		明石 博臣	長尾 美奈子	
江馬 眞	長尾 美奈子		江馬 眞	中村 政幸	
大野 泰雄	中村 政幸		小川 久美子	林 眞	
小川 久美子	林 眞		渋谷 淳	平塚 明	
渋谷 淳	藤田 正一		嶋田 甚五郎	藤田 正一	
嶋田 甚五郎	吉田 緑		鈴木 勝士	吉田 緑	
鈴木 勝士			津田 修治		

(2008年3月31日まで)			(2008年4月1日から)		
三森 国敏 (座長)			三森 国敏 (座長)		
井上 松久 (座長代理)			井上 松久 (座長代理)		
青木 宙	寺本 昭二		青木 宙	寺本 昭二	
今井 俊夫	頭金 正博		今井 俊夫	頭金 正博	
今田 由美子	戸塚 恭一		今田 由美子	戸塚 恭一	
江馬 眞	中村 政幸		江馬 眞	中村 政幸	
小川 久美子	林 眞		小川 久美子	能美 健彦	
下位 香代子	山崎 浩史		下位 香代子	山崎 浩史	
津田 修治	吉田 緑		津田 修治	吉田 緑	
寺岡 宏樹			寺岡 宏樹		

〈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名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

(2008年4月23日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博
能美 健彦

1
2
3
4
5
6
7

要約

抗菌剤であるフェノキシメチルペニシリン (CAS No.87-08-1) について、EMEA レポート、JECFA レポート等を基に、食品健康影響評価を実施した。

以下、部会終了後作成

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 一般名

和名：フェノキシメチルペニシリン（ペニシリンV）

英名：Phenoxymethylpenicillin

3. 化学名

CAS(No.87-08-1)

英名：(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxyacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

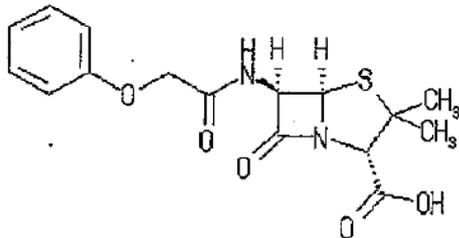
4. 分子式

C₁₆H₁₈N₂O₅S

5. 分子量

350.39

6. 構造式



7. 使用目的および使用状況等

フェノキシメチルペニシリン（ペニシリンV）は、6-アミノペニシラン酸のフェノキシメチル誘導体で、固有の前駆物質を含む培地において *Penicillium notatum* 又は関連する真菌の特定の株によって産生されるβ-ラクタム系抗生物質である。（参照 2-1）

作用機序は細菌のペプチドグリカン細胞壁の合成阻害である。（参照 6）

抗菌スペクトルも含めベンジルペニシリン（6-アミノペニシラン酸のベンジル誘導体）と性質が共通している。グラム陽性好気性菌及びグラム陽性嫌気性菌に対して強い活性を示すが、通常の治療濃度では、グラム陰性菌には、ほとんど影響を及ぼさない。β-ラクタム環が破壊されると抗菌活性は失われる。ベンジルペニシリン同様フェノキシメチルペニシリンはペニシリナーゼ／β-ラクタマーゼにより分解されやすい。

（参照 2-2）

1 我が国においては、フェノキシメチルペニシリンを含有する動物用医薬品は、承認さ
2 れていない。また、ヒト用医薬品としても承認されていない。

3
4 海外では、フェノキシメチルペニシリンのカリウム塩は、認可されている豚の 10%経
5 口用粉剤の有効成分で、連鎖球菌性髄膜炎、*Streptococcus suis* による敗血症、
6 *Actinobacillus pleuropneumoniae* に起因する胸膜肺炎、*Pasteurella multocida* による
7 二次性肺炎の治療等に用いられる。製剤としては、飼料 1 kg に対して有効成分として
8 200 mg の割合で添加し、フェノキシメチルペニシリンとして 10 mg/kg 体重/日を 2~6
9 週間混餌投与することとされている。(参照 2-1)

10
11 鶏への適用はクロストリジウム腸炎の治療で 5 日間の飲水投与 (10~20 mg/kg 体重/
12 日) が望ましいとされている。産卵鶏は使用対象とされていない。(参照 3-3)

13 フェノキシメチルペニシリンはヒト用医薬品としても数十年の間広く使用されてい
14 る。投与量は成人: 2~4 回に分けて 1 日 1,000~3,000 mg、小児: 2~3 回に分けて 30~70
15 mg/kg 体重である。フェノキシメチルペニシリンは、一般的に耐容性は良いが、一時的
16 な吐き気や下痢、アレルギー反応が散見される。経口投与に関係した真のアナフィラキ
17 シー反応は非常にまれである。(参照 2-6)

18
19 なお、フェノキシメチルペニシリンはポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準が
20 設定されている。(参照 1)

21 22 **II. 安全性に係る知見の概要** (参照 2、3、4、5、6)

23 本評価書は、EMEA レポート (1999 年、2005 年)、JECFA レポート (1990 年)、食
24 品安全委員会評価書および一般成書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したも
25 ののである。

26 27 **1. 吸収・分布・代謝・排泄試験**

28 フェノキシメチルペニシリンは酸による分解に対して比較的耐性があるため、ベンジ
29 ルペニシリンより消化管からの吸収が高い。ベンジルペニシリン及びフェノキシメチル
30 ペニシリンを同等量、成人に経口投与した場合、フェノキシメチルペニシリンの血漿中
31 濃度はベンジルペニシリンの 2~5 倍になる。フェノキシメチルペニシリンカリウムを
32 500 mg 経口投与すると 30~60 分以内に最高血漿濃度 3~5 µg/mL に達する。いったん
33 吸収されると、フェノキシメチルペニシリンの動態は本質的にベンジルペニシリンと同
34 様である。(参照 2-2)

35 36 **(1) 豚**

37 豚 (9 週齢、6 頭) を用いたフェノキシメチルペニシリンの 2 週間混餌投与試験 (飼
38 料 1 kg に対して 200 mg 添加、10 mg/kg 体重/日 (5 mg/kg 体重を 1 日 2 回)) が実施さ

1 れた。

2 血液は投与 1、3、6、10 及び 14 日後に採取され、微生物学的な分析により、血清中
3 のフェノキシメチルペニシリンを測定した。最高濃度は、投与 2 時間後に 0.1~0.175
4 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で認められた。(参照 2-8)

5
6 ~~豚を用いた放射標識フェノキシメチルペニシリンの~~を 14 日間までの、経口投与試験
7 したところ (10 mg/日)、が実施された。速やかに代謝及びされ 8 種類の代謝物の生成
8 が認められた。

9 組織中の放射活性の総放射活性に対する比率は、脂肪において最も低く (16.5~
10 20.5%)、他の可食部分では 32.5~58.1%の範囲であった。組織中からの消失期間 (最終
11 投与 2~24 時間後) における放射活性を調べると、残留の指標となるフェノキシメチル
12 ペニシリンは、肝臓及び腎臓における全抽出放射活性のそれぞれ 12~13%であった。指
13 標となるフェノキシメチルペニシリンの残留は、脂肪及び筋肉において定量限界未満で
14 あった。(参照 2-8)

15
16 子豚 (離乳期豚 40 頭) を用いたフェノキシメチルペニシリンの混餌投与 (飼料 1 kg
17 あたりフェノキシメチルペニシリンを 200 mg 添加、フェノキシメチルペニシリンとし
18 て 10 mg/kg 体重/日相当、4 週齢から開始し 6 週間) による残留消失試験が実施された。

19 供試豚 (6 頭/群) の骨格筋、肝臓、腎臓及び脂肪付き皮膚中のフェノキシメチルペニ
20 シリン含有量について、最終投与 0、1、5 及び 7 日後に調べた (検出限界 50 $\mu\text{g/kg}$)。

21 その結果、最終投与の日の 6 頭中 4 頭の腎臓からフェノキシメチルペニシリンが検出
22 (最高 62 $\mu\text{g/kg}$) され、その他の時点及び組織からは検出されなかった。
23 (参照 2-8)

24
25 **(2) 鶏**

26 鶏を用いたフェノキシメチルペニシリンカリウムの静脈内及び経口投与試験 (15
27 mg/kg 体重) が GLP 準拠で実施された。静脈内投与後の血漿中濃度-時間曲線は 2-コ
28 ンパートメント消失モデルを用いて解析された。経口投与後の血漿中濃度-時間曲線は、
29 一次吸収を伴う 1-コンパートメント消失モデルを用いて解析された。

30 静脈内投与後に得られた血漿 C_{\max} は 10 mg/L で、血漿クリアランス値は 7.1 L/h/kg、
31 消失半減期 $T_{1/2}$ は 0.58 時間と算定された。 経口投与後の血漿中濃度は、5 時間以上にわ
32 たり 0.1 mg/L を上回り、投与 1.7 時間後に C_{\max} が 0.4mg/L となりつた。~~、5 時間以上で~~
33 ~~あった。~~ 経口投与後の吸収は良好で、吸収半減期は 0.6 時間、生物学的利用率は 69 % と
34 算定された。(参照 3-4)

35
36 鶏 (16 羽) を用いた放射性標識フェノキシメチルペニシリンの経口投与 (20 mg/kg
37 体重/日、5 日間) による代謝・残留消失試験が GLP 準拠で実施された。~~供試鶏は、~~最
38 終投与 3、6、12 及び 24 時間後に供試鶏の可食組織のフェノキシメチルペニシリン濃度

1 を分析した (HPLC/MS/MS)。

2 最終投与 24 時間後のフェノキシメチルペニシリン平均濃度は、肝臓：346 µg/kg、腎
3 臓：428 µg/kg、皮膚 (脂肪付き)：122 µg/kg、筋肉 (胸部)：59 µg/kg、筋肉 (大腿部)：
4 64 µg/kg、脂肪 (腹部)：68 µg/kg であった。この試験で同定された唯一の化合物は親化
5 合物であるフェノキシメチルペニシリンであり、全ての組織中に存在したため、指標と
6 なる残留物質として選択された。総残留に対する指標となる残留物質の割合は、最終投
7 与 12 時間後には、筋肉：17 %、脂肪 (腹部)：21 %、皮膚 (脂肪付き)：14 %、肝臓：
8 11 %、腎臓：15 %と算定された。(参照 3-5)

9
10 鶏 (30 羽) を用いた放射性標識をしていないフェノキシメチルペニシリンの経口投与
11 (10~20 mg/kg 体重/日、5 日間) による残留消失試験が GLP 準拠で実施された。供試
12 鶏は、最終投与 24、48、72 及び 96 時間後にと殺し、組織の分析を行った (LC/MS/MS)。

13 フェノキシメチルペニシリン濃度は、いずれの時点においても 25 µg/kg 未満であった。

14

15 2. 毒性試験

16 フェノキシメチルペニシリンに関する急性毒性、慢性毒性、対象動物のにおける安全
17 性、繁殖毒性、変異原性・遺伝毒性及び発がん性の試験データは得られていない。しかし、
18 動物やヒトに対する直接的なペニシリン類のは動物やヒトに対する直接的な毒性は極めて
19 低いことが十分認められている。治療指数¹は 100 以上で、非アレルギー性の毒性影響
20 (骨髄抑制、顆粒球減少症、肝炎) は、極端に高用量を用いた場合にのみ認められてい
21 る。動物やヒトにおける非アレルギー性の急性毒性影響に関する報告が散見されるが、
22 これらの多くはペニシリン類がの製剤中において結合している成分の (プロカイン、カ
23 リウム) の毒性影響の結果であるとされている。ペニシリン類での催奇形性については
24 報告されていない。ペニシリン類は、変異原性・遺伝毒性及び発がん性を示す可能性はな
25 いと考えられている。(参照 2-3)

26

27 3. ヒトにおける知見

28 フェノキシメチルペニシリンの免疫毒性の可能性に関する試験は提出されていない。
29 ペニシリン類としては、最もよく認められる顕著な悪影響は過敏症で、ペニシリン類は
30 ヒトにおける薬物アレルギーの最も一般的な原因と考えられている。ペニシリン類の中
31 にアレルギー反応を引き起こさない種類のものペニシリン類があるという有力な証拠は
32 ない。すなわち、すべてのペニシリン類は交差感作性及び交差反応性があると考えられ
33 ているということである。種々の研究からペニシリン療法に伴うアレルギー反応の発生
34 頻度は 0.7~10 %であるとされている。ペニシリン類の主要な副作用は急性のアナフィ
35 ラキシー及び虚脱である。ペニシリンで治療したヒトの 0.015~0.04 %にこの症状が発
36 現すると考えられているということである。やや軽い過敏症反応 (蕁麻疹、発熱、血管
37 神経性浮腫) はより一般的である。ヒトにおけるペニシリンアレルギーの全体的な発生

¹ 薬物の最大耐容量を最小治療量で除したもの。

1 率は3~10%と推定されている。(参照 2-4)

2

3 ベンジルペニシリンについては、1990年開催のJECFA第36回会議で検討されてい
4 る。ペニシリンが残留した食品を摂取したヒトがアレルギー反応を示した症例が数例検
5 討された。JECFAでの検討には含まれていなかったが、更なる症例についての文献が報
6 告されている。ペニシリン残留が消費者であるヒトにアレルギー反応を起こすこと及び
7 そのうち重篤な症例が幾つかあることは明らかである。(参照 3-2)

8 食物中に残留したベンジルペニシリンに起因する感作の証拠は認められていない。感
9 作されたヒトにおけるペニシリン類がアレルギー反応を誘発能に関してほする場
10 合、反応を引き起こすペニシリン製剤の圧倒的多数がは非経口的に投与されている。し
11 かし、40 µg未満の経口摂取で過敏症が生じた4症例の文献報告がなされている。(参照
12 2-4、4)

13

14 CVMPは以前行ったベンジルペニシリンの評価で、アレルギーが食品中の残留に関す
15 る安全性評価の決定要因になると結論付けている。アレルギー反応に対するNOELを設
16 定するのに十分な実験データは得られていないため、ヒトの臨床データを用いて安全レ
17 ベルについて推定している。食品中に残留したベンジルペニシリンに起因するヒトへの
18 感作は認められていない。このため、すでに感作されているヒトにおいてベンジルペニ
19 シリンがアレルギー反応を誘発する可能性のある食品中の安全レベルに基づくこととさ
20 れた。ベンジルペニシリンが、10単位(6 µg)でもアレルギー反応を誘発するという報
21 告が散見されるが、CVMPではヒトの経口摂取においては、50単位(30 µg)までは重
22 要なリスクはないとしている。

23 1990年開催のJECFA第36回会議では、ベンジルペニシリンの安全性評価において、
24 CVMPと同様の考え方が採用されている。しかし、NOELを設定するための十分なデー
25 タがないため、JECFAではMRLを設定しなかったが、代わりに、ベンジルペニシリン
26 の食品からの1日摂取量はいかなる場合も30 µg未満とし、摂取を実行上可能な限り少
27 なくすることが望ましいとしている。(参照 2-7,4)

28

29 EMEAは、フェノキシメチルペニシリンの状況もベンジルペニシリンと同様で、ADI
30 の基となるNOELを設定するために十分な実験データがないが、フェノキシメチルペニ
31 シリンとベンジルペニシリンは、全ての関連ある性状が非常に類似しているので、フェ
32 ノキシメチルペニシリンについてベンジルペニシリンに適用された方法と同一の方法に
33 より評価することは合理的であるとしている。すなわち、動物由来の食品に残留するベ
34 ンジルペニシリンのヒトに対する安全性を評価した結論を、ブタ組織におけるフェノキ
35 シメチルペニシリンの残留に対しても同様に適用することとされた。(参照 2-7)

36

37 ヒトの腸内細菌叢におけるフェノキシメチルペニシリンの活性を説明する実験データ
38 は報告されていない。しかし、ペニシリンを経口投与した場合、個体ごとの腸内細菌叢

1 に変化が生じることはよく知られている。変化の程度は投与量に直接関係する。通常、
2 この影響は臨床的に重要性ではなく、投与を中止すると短時間で正常細菌叢が再構築さ
3 れる。上部感染症 (*supra-infection*) が細菌叢の変化に伴って時折発生する。(参照 2-5)

6 Ⅲ. 食品健康影響評価

7 1. ペニシリン類としてのフェノキシメチルペニシリンの評価

8 フェノキシメチルペニシリンに関する急性毒性、慢性毒性、繁殖毒性、変異原性、遺伝
9 毒性及び発がん性試験の知見はないが、ペニシリン類はこれまでに、直接的な毒性は極
10 めて低いとされており、また催奇形性についての報告はなく、変異原性、遺伝毒性及び発
11 がん性を示す可能性もないと考えられている。

12
13 全てのペニシリン類は交差感作性及び交差反応性があると考えられており、フェノキ
14 シメチルペニシリンは、ベンジルペニシリンと非常にその性状が類似していることから
15 フェノキシメチルペニシリンをベンジルペニシリンに適用されたと同一の方法で評価す
16 ることは合理的であると考えられる。フェノキシメチルペニシリンはベンジルペニシリ
17 ンよりも消化管から吸収されやすいが、ベンジルペニシリン同様、代謝及び排泄が速や
18 かであることが確認されており、いったん吸収されると、フェノキシメチルペニシリン
19 の動態は本質的にベンジルペニシリンと同様である。

20 また、フェノキシメチルペニシリンの免疫毒性に関する試験は実施されていないが、
21 ペニシリン類において最も問題となるヒトへの悪影響は過敏症であると考えられる。40
22 µg 未満のベンジルペニシリンの経口摂取においてもアレルギー反応が認められたと考
23 えられる症例に基づき JECFA では、ベンジルペニシリンの食品からの摂取はいかなる
24 場合も一日摂取量 30 µg/ヒト未満とし、実行上可能な限り少なくすることが望ましいと
25 評価されており、この評価内容を食品安全委員会においても、ベンジルペニシリンの食
26 品健康影響評価において支持している。(参照 5)

27
28 今般、ペニシリン類の毒性や安全性について新たな知見は報告されておらず、現時点
29 におけるフェノキシメチルペニシリンの食品健康影響評価として、一日摂取量 30 µg/ヒ
30 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ベンジルペニシリン
31 の評価を適用することが適切であると考えられた。なお、評価に当たって考慮した影響
32 は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評価と同様
33 に、実行上可能な限り少ない摂取とすることが望ましいと付記されるべきである。

34 35 2. 食品健康影響評価

36 以上より、フェノキシメチルペニシリンの食品健康影響評価については、一日摂取量
37 30 µg/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと考えられる。なお、フェノ
38 キシメチ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。

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー質量分析計
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー質量分析計
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
MRL	残留基準量
NOAEL	無毒性量
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

2

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件
（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS;
3 PHENOXYMETHYLPENICILLIN, SUMMARY REPORT , 1999
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE;
5 PHENOXYMETHYLPENICILLIN (Extension to poultry),
6 SUMMARY REPORT (2) , 2005
- 7 JECFA, WHO Food Additive Series 27 : BENZYL PENICILLIN, 1990
- 8 食品安全委員会、食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 5 月 31 日付
9 け府食第 538 号）：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
10 について、2007
- 11 グッドマン・ギルマン、薬理書・第 10 版 ー薬物治療の基礎と臨床ー 〔下巻〕 ,
12 廣川書店, 2003, p1504-1519