

セフォペラゾンの食品健康影響評価について(案)

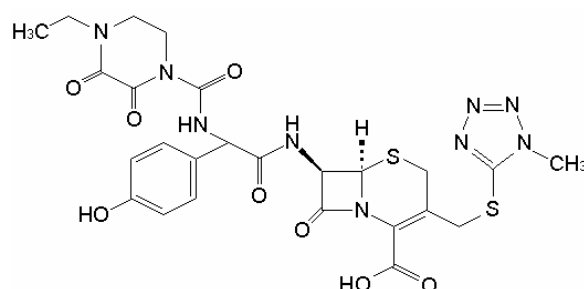
本評価書は、EMEA レポート(1998 年⁽¹⁾、2000 年⁽²⁾)をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。

1.薬剤の概要

(1)物質名

セフォペラゾン (Cefoperazone)

(2)構造式



(3)分子式

$$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$$

(4)分子量

645.67

(5)使用目的及び使用状況

β -ラクタム系抗生物質。セフォペラゾン[®]は第三世代の半合成セファロスポリンで、*in vitro* では好気性および嫌気性のグラム陽性およ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。

セフォペラゾンの主剤とする動物用医薬品は、国内での使用はなく、EU 諸国で乳牛における臨床型乳房炎の治療に使用されている。投与量は、セフォペラゾンナトリウムは乳房当たり250mgを1回投与、セフォペラゾン二水和物は乳房当たり100mgを2回投与、休薬期間は24時間とされている。

また、ヒト用医薬品としても使用されている。

2.毒性試験の概要

2-1. 吸收・分布・代謝・排泄

【マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトにおける投与試験】

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよ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。血漿中半減期は筋注、静注、皮下注およ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、サルおよびウサギでは 86～89%であるのに対し、イヌ、ラットおよびマウスでは 15～48%である。セフォペラゾン(放射能ラベルおよび非放射能ラベル)は全身に速やかに分布し(マウスでは 15 分以内)、肝臓および腎臓では高濃度で短時間(4～6 時間以内)、尿中およ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検出されることは滅多にない。各組織およ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 日以内に急速に排出される。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、糞およ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で 7 日間反復投与した場合は、最終投与後 2 日で尿中および糞中に投与量の 100%が排泄された。また、ラットに経口投与した場合は、胆汁中に約 9%、尿中に 2%、そして 96% が糞中に排泄された。

セフォペラゾンはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトでは殆ど代謝されず、マウス、ラット、ウサギ、イヌおよ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^aおよび T-1551-F^bは、尿中および胆汁中にわずかに認められる程度であるが(5%に満たない程度)、糞中では高濃度に認められ、T-1551-F^bはラットでは 9%、マウスでは 17%に達する。さらに、代謝物の T-1551-D^cは糞中にのみ認められ、ラットで 9%、マウスでは 29%の量で検出される。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、放射能ラベルしたこの代謝物をラットの十二指腸内に投与しても殆ど吸収されることはない。

【ウシにおける残留試験】

泌乳牛にセフォペラゾンナトリウムとして 250 mg を 4 分房に投与したところ、投与後 8～9 時間の血清中濃度は 0.03-0.68 μ g/mL(検出限界 0.02 μ g/mL)と低かった。投与後 4 日間で、投与量の約 10%が尿中へ排泄された。

泌乳牛 28 頭に ¹⁴C-標識セフォペラゾンを 1 分房当たり 250mg の用量で単回投与し、投与後 12、24、72、96、120 時間に各 4 頭、168 時間に 8 頭について組織中濃度を測定した。筋肉、脂肪組織、肝臓、腎臓および乳房組織中の総放射活性における各平均濃度は、投与後 12 時間では肝臓で 123 μ g-eq/kg、腎臓で 426 μ g-eq/kg、筋肉で 24 μ g-eq/kg、脂肪組織で 50 μ g-eq/kg、乳房組織で 10816 μ g-eq/kg、投与後 24 時間では肝臓で 34 μ g-eq/kg、腎臓で 278 μ g-eq/kg、筋肉で 9 μ g-eq/kg、脂肪組織で 21 μ g-eq/kg、

^a 構造式は不明。

^b 同上。

^c 同上。

乳房組織で 1421 $\mu\text{g-eq/kg}$ であり、それ以降はいずれにおいても低濃度であった。
LC-MS/MS を用いて測定された未変化体の濃度は投与後 12 時間では、肝臓で 42 $\mu\text{g/kg}$ 未満- 145 $\mu\text{g-eq/kg}$ 未満、腎臓で 165- 320 $\mu\text{g-eq/kg}$ 未満、筋肉で 18 $\mu\text{g-eq/kg}$ (定量限界)未満、脂肪組織で 16 $\mu\text{g/kg}$ (定量限界) 未満- 17 $\mu\text{g-eq/kg}$ 未満、24 時間では肝臓で 39 $\mu\text{g/kg}$ (定量限界) 未満- 61 $\mu\text{g-eq/kg}$ 未満、腎臓で 33-73 $\mu\text{g-eq/kg}$ 未満、筋肉で 18 $\mu\text{g-eq/kg}$ (定量限界)未満、脂肪組織で 16 (定量限界) $\mu\text{g-eq/kg}$ 未満であった。それ以降は、いずれにおいても低濃度であった。乳房組織中での未変化体の濃度は、投与後 12 時間で 17500 $\mu\text{g-eq/kg}$ 、投与後 24 時間では 1890 $\mu\text{g-eq/kg}$ であった。

泌乳牛 28 頭に ^{14}C -標識セフォペラゾン¹を 1 分房当たり 250mg の用量で単回投与し、投与後 144 時間までの乳汁中総放射活性濃度について測定した。28 頭全例から搾乳された乳汁中の総放射活性濃度は、投与後 12 時間で 55000-116000 $\mu\text{g-eq/kg}$ 、24 時間で 3000-30000 $\mu\text{g-eq/kg}$ であり、投与 60 時間後には 6-204 $\mu\text{g-eq/kg}$ まで減少し、投与 144 時間後には 1-2 $\mu\text{g-eq/kg}$ 未満となった。乳汁中濃度は低泌乳牛の方が高泌乳牛よりも高くなる傾向にあった。未変化体は、低泌乳牛および高泌乳牛 (各 4 例) で投与 60 時間後まで検出され、濃度は投与後 12 時間で 62000-138000 $\mu\text{g/kg}$ 、24 時間で 44000-19000 $\mu\text{g/kg}$ であり、投与 60 時間後には定量限界 (17 $\mu\text{g/kg}$)-92 $\mu\text{g/kg}$ まで減少し、投与 84 時間後には定量限界未満となった。総放射活性に対する未変化体の割合は様々であったが、投与後 4 回までに搾乳された乳汁では 高い割合を示した高濃度 (最大 100%) が検出された。5 回目の搾乳における平均未変化体濃度はおよそ 30 $\mu\text{g/kg}$ で、総放射活性に対する割合は 70% であり、それ以降搾乳された乳汁中からは検出できなかった。

泌乳牛に非放射能標識のセフォペラゾンナトリウムを 1 分房当たり 250 mg の用量で投与し、投与後 1、3、5 日の各組織中濃度を測定した。セフォペラゾンの濃度は、肝臓、腎臓、筋肉および脂肪組織で 25 $\mu\text{g/kg}$ 未満であり、乳房組織では投与日のみ 250-400 $\mu\text{g/kg}$ の濃度が検出された。

泌乳牛に非放射能標識のセフォペラゾンナトリウムを 1 分房当たり 250 mg の用量で投与後、初回搾乳で得られた乳汁中濃度は 8000-330000 $\mu\text{g/kg}$ であった。その後、5 回から 8 回目の搾乳ではおよそ 30 $\mu\text{g/kg}$ まで、7 回から 9 回目の搾乳では 10 $\mu\text{g/kg}$ まで減少した。

同様の結果は、セフォペラゾン 2 水和物 100 mg を全分房に単回あるいは 2 回投与した際に認められている。

2-2.毒性試験

(1)急性毒性試験

ラットおよびマウスにおける経口投与による LD_{50} は 12 g/kg 体重以上、非経口投与ではおよそ 4-10 g/kg 体重である。

(2) 亜急性毒性試験

反復経口投与毒性試験は実施されていない。

【ラットを用いた非経口投与毒性試験】

ラットでは1および6ヶ月間の皮下(125-2000 mg/kg 体重/日)投与試験、1、3および6ヶ月間の腹腔内(500-4000 mg/kg 体重/日)投与試験の計5つの反復毒性試験が実施されている。薬物による影響は全ての用量で認められており、最低用量では軽度な成長増加抑制、腸内容物の流動性の増加、盲腸の拡張、また時に軟便が認められた。なお、盲腸の拡張は、腸内細菌叢に対する抗菌作用によるものと考えられる。本試験ではNOELは得られなかった。

【イヌを用いた非経口投与毒性試験】

イヌでは35日間の皮下(250-1000 mg/kg 体重/日)投与試験、3および6ヶ月間の筋肉内(100-500 mg/kg 体重/日)投与試験、1、3および6ヶ月間の静脈内(75-4000 mg/kg 体重/日)投与試験が実施されている。静脈内投与試験におけるNOELは75 mg/kg 体重/日と設定された。

【サルを用いた1ヶ月間亜急性毒性試験】

サルを用いた1ヶ月間の筋肉内(0、100、200、400 mg/kg 体重/日)投与試験が実施された。200 mg/kg 以上で、主に投与部位の局所組織の損傷およびそれに伴う変化と考えられる血液学的影響が認められた。

(3) 慢性毒性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

(4) 発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。セフォペラゾン(注)は反復投与毒性試験で前がん病変を誘発する作用が認められないこと、遺伝毒性試験の結果が陰性であること、また一般にβ-ラクタム系薬物は遺伝毒性および発がん性作用を有さないことを考慮し、発がん性試験は不要と判断している。

(5) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【ラットを用いた2世代繁殖毒性試験】

【ラットを用いた出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験】

ラットを用いた皮下(125-1000 mg/kg 体重/日)投与による2世代繁殖毒性試験、出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験が実施されている。毒性影響および催奇形性は認められなかった。また、母動物および胎児にも影響は認められなかった。

【マウスを用いた催奇形性試験】

マウスを用いた静脈内(0、125、250、500、1000 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性

試験が実施されている。催奇形性および胎児毒性は認められなかった。また、母体に対する薬物の影響は認められなかった。本試験における NOEL は母動物および胎児で 1000 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた催奇形性試験】

ラットを用いた静脈内(0、125、250、500、1000 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験が実施されている。催奇形性および胎児毒性は認められなかった。125 mg/kg 以上で母体毒性(盲腸の腫大)が認められた。

【リスザルを用いた催奇形性試験】

リスザルを用いた静脈内(0、50、100、400 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験が実施されている。催奇形性および胎児毒性は認められなかった。50 mg/kg 以上で母体毒性(軟便などの消化管毒性)が認められた。

(6)遺伝毒性試験

【遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧】

セフォペラゾンおよびその代謝物について、以下の試験が実施されており、いずれも遺伝毒性を示さなかった。

in vitro 試験

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> 、 <i>E.coli</i>	—	陰性
組み換え試験	<i>Bacillus subtilis</i>	—	陰性
マウス宿主経路試験	<i>S. typhimurium</i>	—	陰性

in vivo 試験

試験系	試験対象	用量	結果
マウス優性致死試験	—	—	陰性
マウス染色体異常試験	骨髓細胞	—	陰性

(7) ウサギ、モルモット、マウスおよびラットを用いた免疫毒性試験

ウサギ、モルモット、マウスおよびラットを用いた免疫毒性試験が実施されている。これらの動物に、セフォペラゾン単独あるいはセフォペラゾンとアジュバントの混合物で感作した際に、抗原性(抗体の産生)は認められなかった。一方、ウサギにセフォペラゾン-BSA 結合物を皮内投与により感作した際には、特異抗体(ウサギ抗セフォペラゾン-BSA 抗体)が確認された。赤血球凝集反応では、ウサギ抗セフォペラゾン-BSA 抗体の抗体価は陽性対照として用いた他の 2 種類のセファロスポリン系薬物の抗体に比べて低値を示した。また、ウサギ抗セフォペラゾン-BSA 抗体とセファロスポリン系薬物との交差反応性は認められなかった。

【モルモットを用いた受身皮膚アナフィラキシー試験】

モルモットを用いた受身皮膚アナフィラキシー試験が実施された。モルモットの背部皮膚にセフォペラゾン-BSA 結合物で感作したウサギから得られた血清を皮内投与し、セフォペラゾン-BSA 結合物にて誘発した際に陽性反応が認められた。一方、セフォペラゾン単独で誘発した際には陰性であった。

【モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験】

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験が実施された。感作されたモルモットにセフォペラゾン単独で誘発した際に、アナフィラキシー反応は認められなかった。

【ヒトにおけるクームス試験】

ヒトの血清を用いてクームス試験が実施され、弱い反応が認められた。

以上の免疫毒性試験の結果から、セフォペラゾンの抗原性は、他の β -ラクタム系抗生物質と同等以下であることが確認された。

(8)微生物学的影響に関する試験

【*in vitro* の MIC に関する試験】

ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種 10 種を 10^6 および 10^9 cfu/mL のレベルで接種した際の MIC₅₀ 及び幾何学平均 MIC₅₀ は以下の通りである。

菌種	標準接種濃度 (10^6 cfu/mL)		高接種濃度 (10^9 cfu/mL)	
	MIC ₅₀ (μ g/mL)	幾何平均 MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₅₀ (μ g/mL)	幾何平均 MIC ₅₀ (μ g/mL)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	0.031	0.93	0.063	2.38

文献上のデータに加え、これらのデータは細菌密度の増加につれセフォペラゾンの MIC₅₀ は増加し、*in vivo* の状況では 10^9 cfu/mL を接種した時の MIC₅₀ 値は少なくとも係数 2 を乗じた増加が見込まれることを示している。腸内環境と同様の条件下において、3 種の *E.coli* に対するセフォペラゾンの抗菌作用について検討した結果、抗菌作用にわずかな低下が認められた。このときの係数は最大 2 であった。

文献的に、細菌のセフォペラゾンに対する耐性は、プラスミドの構造と同様に、染色体性の構造が要因である可能性も示唆されている。

【臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)】

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(平成18年9月～平成19年3月実施)

ヒト臨床分離株等に対するセフォペラゾンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		Cefoperazone	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>E. coli</i>	30	0.25	0.12-4
<i>Enterococcus</i> species	30	32	8-128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> species	30	>128	64->128
<i>Fusobacterium</i> species	20	16	2-32
<i>Bifidobacterium</i> species	30	≤0.06	≤0.06-1
<i>Eubacterium</i> species	20	1	0.25->128
<i>Clostridium</i> species	30	8	4-32
<i>Peptococcus</i> species/ <i>Peptostreptococcus</i> species	30	≤0.06	≤0.06-2
<i>Prevotella</i> species	20	0.5	0.5-32
<i>Lactobacillus</i> species	30	4	1-128
<i>Propionibacterium</i> species	30	0.5	0.5-1

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Bifidobacterium* species 及び *Peptococcus* species/*Peptostreptococcus* species の 0.06μg/mL 以下であった。

(9)その他

【ヒトにおける知見】

セフォペラゾンのヒトに対する影響が報告されている。セフォペラゾンをヒトに 12 時間毎に 1-8 g の用量で非経口投与した際に、皮膚の発赤、発熱、下痢、血清トランスアミナーゼの一過性の高値および一過性の好酸球増多症が認められている。セフォペラゾンの副作用の一般的パターンは他のセファロスポリン系薬剤のそれと類似しているが、下痢のような消化管障害は他のセファロスポリン系薬剤に比べセフォペラゾンでより頻繁に認められている。消化管に対する影響は、セフォペラゾンが胆汁中および糞中に高濃度に排泄されること、微量な代謝物が腸内細菌叢に何らかの影響を与えていることに起因すると考えられる。

3.食品健康影響評価について

【ADI の設定について】

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が可能とされている。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる

指標は、イヌの静脈内投与試験の NOEL 75 mg/kg 体重であった。この知見に安全係数 100 を適用し、ADI は 0.75 mg/kg 体重/日と設定される。

EMA 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 パーセントایل) 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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{\frac{0.00085 \times 4^{*2}}{3^{*1}} \times 150}{1^{*3} \times 60} = 0.0028$$

*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 及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

CVMP 算出式に基づいて算出された微生物学的 ADI は、今後の評価で汎用されるであろう、現行の VICH ガイドラインに基づく結果とは異なると考えられる。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、現時点における微生物学的 ADI の評価としては、以下のとおり算出した値を採用しておくことが適当と考えられる。

国際的コンセンサスが得られる手法として、MIC_{calc} 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 60kg 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。

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

毒性学的影響から導かれる ADI と微生物学的影響から導かれる ADI を比較すると、現時点においては微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、セフォペラゾンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、
_____mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

【食品健康影響評価について】

以上より、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当と考えられる。

セフォペラゾン _____mg/kg 体重/日

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

1 ととする。

2

3 **4.参考資料**

4 (1) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFOPERAZONE SUMMARY
5 REPORT (1)

6 (2) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFOPERAZONE SUMMARY
7 REPORT (2)

各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
			EMEA
マウス	催奇形性試験	0, 125, 250, 500, 1000 (静脈内投与)	母動物: 1000 胎児 : 1000 (催奇形性は認められなかった)
ラット	反復投与試験 (1, 6 ヶ月間)	125-2000 (皮下投与)	—
	反復投与試験 (1, 3, 6 ヶ月間)	500-4000 (腹腔内投与)	成長増加抑制、腸内容物の流動性の増加、盲腸の拡張、軟便
	2世代繁殖毒性試験／ 出生前及び出生後の発生 並びに母動物の機能に関する試験	125-1000 (皮下投与)	母動物: 1000 胎児 : 1000 (催奇形性は認められなかった)
	催奇形性試験	0, 125, 250, 500, 1000 (静脈内投与)	母動物: — 胎児 : 1000 母動物: 盲腸の腫大 (催奇形性は認められなかった)
イヌ	反復投与試験 (35 日間)	250-1000 (皮下投与)	—
	反復投与試験 (3, 6 ヶ月間)	100-500 (筋肉内投与)	—
	反復投与試験 (1, 3, 6 ヶ月間)	75-4000 (静脈内投与)	75
サル	亜急性毒性試験(1 ヶ月間)	0, 100, 200, 400 (筋肉内投与)	100 投与部位の局所組織の損傷、それに伴う血液学的影響
リスザル	催奇形性試験	0, 50, 100, 400 (静脈内投与)	母動物: — 胎児 : 400 母動物: 軟便などの消化管毒性 (催奇形性は認められなかった)
毒性学的 ADI			0.75 mg/kgbw/day NOEL: 75mg/kgbw/day (イヌ静脈内反復投与試験) SF: 100
微生物学的 ADI			0.0012723 mg/kgbw/day
ADI			0.0012723 mg/kgbw/day

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
MRL	平均滞留時間
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
PEG	ポリエチレングリコール
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
TLC	薄相クロマトグラフ
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間