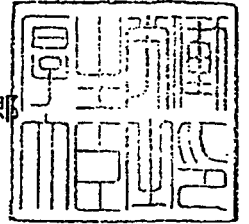


厚生労働省発食安第0830010号

平成 1 8 年 8 月 3 0 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



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

食品中に残留する次の動物用医薬品の基準設定について

オフロキサシン

平成 18 年 12 月 1 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉 倉 廣 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 井 上 達

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 18 年 8 月 30 日付け厚生労働省発食安第 0830010 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 項の規定に基づくオフロキサ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とりまとめたので、これを報告する。

(別 添)

オフロキサシン

1. 概要

(1) 品目名：オフロキサシン (Ofloxacin)

(2) 用途：鶏の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症の治療

オフロキサシンはニューキノロン剤に属し、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対しても有効である。国内において鶏の呼吸器性マイコプラズマ病 (*Mycoplasma gallisepticum*) 及び大腸菌症を対象に使用されている。また、ヒト臨床において上・下気道感染症や尿路感染症の治療薬として使用されている。

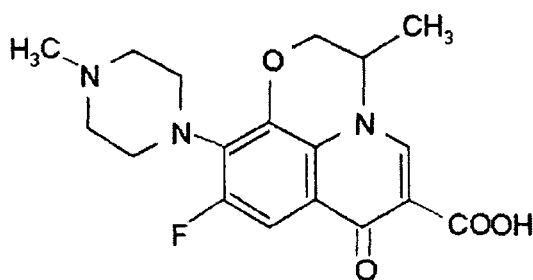
今般の残留基準設定は、オフロキサシンを有効成分とする薬剤 (オキササルジン液) が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間 (6年) が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてオフロキサシンについて ADI 設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

和名：(±)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-デ] [1, 4] ベンゾキサジン-6-カルボン酸

英名：(±)-9-fluoro-2, 3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1, 2, 3-de] [1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acid

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : C₁₈H₂₀FN₃O₄

分 子 量 : 361.37

常温における性状 : 帯微黄白色～淡黄白色の結晶又は結晶性粉末

融 点 : 260～270°C (分解)

溶 解 度 : 2 g/L (20°C)

蒸 気 圧 : nonvolatile

(5) 適用方法及び用量

飲水 1L 当たりオフロキサシンとして 50~100 mg を均一に溶かして、又は 1 日体重 1 kg 当たりオフロキサシンとして 5~10 mg を飲水に均一に溶かして鶏（産卵鶏を除く）に 3~5 日間経口投与する。使用禁止期間は 7 日間である。なお、オキササルジン液については、使用基準が設定され、要指示薬になっている。また、第一選択薬が無効の症例のみに使用することとされている。

2. 対象動物における分布、代謝

鶏にオフロキサシンを単回経口投与したときの血中濃度推移並びに主要臓器及び組織への分布を、*Bacillus subtilis* ATCC 6051 を定量菌とするバイオアッセイにより調べた。

鶏に 12.5、25、50 mg/kg 体重のオフロキサシンを単回経口投与したときの血中濃度は、投与 1~2 時間後でそれぞれ 5.8、8.5、12.9 $\mu\text{g/mL}$ と最高に達し、以後は速やかに減少して、それぞれ 8、12、24 時間後に定量限界（0.8 $\mu\text{g/mL}$ ）以下となった。

また、鶏に 25 mg/kg 体重のオフロキサシンを単回経口投与したときの各組織における分布を以下に示す。

主要臓器、組織及び血清におけるオフロキサシンの分布

部位	血清	筋肉	肝臓	腎臓	心臓	肺
最高濃度到達時間 (hr)	1	2	1	1	1	1
最高濃度 (ppm)	5.8 \pm 0.8	9.4 \pm 2.4	37.6 \pm 7.1	44.7 \pm 4.9	6.9 \pm 0.5	8.8 \pm 0.8

気道系及び血清におけるオフロキサシンの分布

部位	肺	気管	気囊	血清
最高濃度到達時間 (hr)	1	0.5	1	1
最高濃度 (ppm)	11.4 \pm 2.0	30.2 \pm 4.3	8.1	5.7 \pm 1.0

なお、オフロキサシンは大部分が未変化体として尿中に排泄されることが実験動物において認められている。総排泄腔から尿のみを排泄するよう処置した鶏にオキササルジン液 2 mL/kg（オフロキサシンとして 100 ppm）を単回経口投与し、主要代謝物である *N*-脱メチル体のオフロキサシン未変化体に対する排泄比を求めた結果、最大で 0.44% であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：オフロキサシン

② 分析法の概要

酸性下励起波長 298 nm、蛍光波長 502 nm による蛍光法（定量限界 0.02 ppm）及びジアゾメタン添加により得られるメチル化体を分析対象とした検出波長 295 nm による HPLC 法（定量限界 0.05 ppm）を用いた。

(2) 組織における残留

① 鶏にオキササルジン液を 0.4% 濃度（オフロキサシンとして 200 ppm）飲水に添加し

て7日間自由摂取させた。投与後1、3、5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、皮膚及び血清におけるオフロキサシン濃度を蛍光法により測定した結果を以下に示す。

鶏にオフロキサシンとして200 ppmの飲水を7日間自由摂取させた時の食用組織中のオフロキサシン濃度(ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	皮膚	血清
1	0.07±0.02	<0.02 (2), 0.02, 0.03, 0.04	1.0±0.1	0.12±0.06	0.09±0.03	0.06±0.02
3	<0.02 (2) 0.03 (3)	<0.02	0.04±0.00	0.05±0.01	0.05±0.00	0.03±0.01
5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

定量限界:0.02 ppm

② 鶏にオキサリジン液を0.2%濃度又は0.4%濃度（オフロキサシンとして100 ppm又は200 ppm）飲水に添加して7日間自由摂取させた。投与後1、3、5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、皮膚及び血清におけるオフロキサシン濃度をHPLC法により測定した結果を以下に示す。

鶏にオフロキサシンとして100 ppm又は200 ppmの飲水を7日間自由摂取させた時の食用組織中のオフロキサシン濃度(ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm
1	<0.05 (3), 0.08, 0.09	<0.05 (4), 0.05	<0.05 (4), 0.05	0.11±0.02	<0.05 (2), 0.05 (2), 0.06	0.08±0.01
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
5	<0.05	—	<0.05	<0.05	<0.05	—

試験日 (投与後日数)	腎臓		皮膚		血清	
	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm
1	<0.05	0.08±0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	—
5	—	—	—	<0.05	—	—

定量限界:0.05 ppm — : 検査実施せず

4. 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1項第1号の規定に基づき、平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913002号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたオフロキサ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ている。

オフロキサシンについては、遺伝毒性、発がん性を示さないと考えられ、ADIを設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、幼若イヌを用いた8日間関節毒性試験におけるNOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。この知見からADIを設定するにあたっては、種差10、個体差10の安全係数100に加え、関節毒性試験の試験期間が短いこと、及び、発がん性/慢性毒性試験の知見がないこと等を総合的に考慮して10を適用し、ADIは0.005 mg/kg 体重/日

と設定される。

一方、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 のみであった。

結腸内容物に 220 g、細菌が暴露される分画に 30% (尿中回収率より推測) 安全係数に 1、ヒト体重に 60 kg を適用すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0005 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.3 \times 1 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.006 \text{ mg/kg 体重/日}$$

となる。

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、現時点においては毒性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、オフロキサシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

オフロキサシン 0.005 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

オキサリジン液はアジアの数カ国でも使用実績があるが、主剤であるオフロキサシンの欧州や米国における食用動物を対象とした使用はない。また、EMEA、FDA、JECFA における評価は行われていない (平成 18 年 8 月現在)。

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：オフロキサシン

(2) 残留基準値(案)

残留試験成績結果を鑑み、以下のとおり残留基準値を設定する。なお、国内における使用禁止期間は 7 日である。

また、今後、食品安全委員会において薬剤耐性菌を介した影響についての評価が示された段階で、必要に応じて残留基準値を見直すこととする。

部位 (対象動物)	残留基準値(*2)	残留基準値(案)
筋肉 (鶏)	0.05	0.05
脂肪 (鶏)	0.05	0.05
肝臓 (鶏)	0.05	0.05
腎臓 (鶏)	0.05	0.05
食用部分 (鶏) (*1)	0.05	0.05

*1：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除く食用に供される部分をいう。

*2：平成 17 年厚生労働省告示第 499 号により設定 (平成 18 年 5 月 29 日施行)。

(3) ADI比

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日当たり摂取するオフロキサシンの量（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	0.38
小児（1～6歳）	1.3
妊婦	0.29
高齢者（*）	0.37

* 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。

<試算の詳細>国民平均の摂取量の試算例（体重 53.3kg）

食品	基準値案 (ppm) (A)	当該食品の摂食量 (g/人/日) (B)	オフロキサシン 推定摂取量(μg/人/日) (A)×(B)
筋肉（鶏）	0.05	19.76	0.988（*）
脂肪（鶏）	0.05		
肝臓（鶏）	0.05	0.29	0.015
腎臓（鶏）	0.05	0	0
食用部分（鶏）	0.05	0.15	0.008
計（μg/人/日）			1.01
許容一日摂取量（μg/人/日）			266.5
ADI比（%）			0.38

* 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

(4) 本剤については、食品、添加物の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）一般規則7に残留基準が定められているが、今般、我が国における科学的評価に基づき残留基準を設定するため、一般規則7より削除し、一般規則6に新たに残留基準を定めるものとする。

答申 (案)

オフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分 ^(注1)	0.05

(注1) 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除く食用に供される部分をいう。

(参 考)

これまでの経緯

- 平成17年 9 月 13 日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成17年 11 月 24 日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知
- 平成18年 8 月 30 日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成18年 9 月 6 日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

● 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
- 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
- 井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 志賀 正和 社団法人農林水産先端技術産業振興センター研究開発部長
- 下田 実 東京農工大学農学部獣医学科助教授
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 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 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○ : 部会長)

「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の動物用医薬品（オフロキサシン）の残留基準設定）」についての意見・情報の募集結果について

平成18年12月
厚生労働省医薬食品局
食品全部基準審査課

「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の動物用医薬品（オフロキサシン）の残留基準設定）」について、平成18年11月1日から12月1日まで、インターネットのホームページを通じて御意見を募集したところです。

その結果、当該案に対する御意見は寄せられませんでした。

今後、本案については、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の答申を得て、告示の改正を行う予定です。