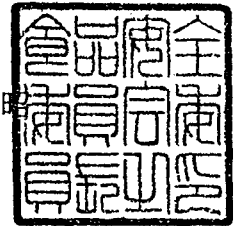




府食第 402号
平成18年 5月18日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅晴



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913001号をもって貴省から当委員会に対して求められたエンロフロキサシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

エンロフロキサシンの1日摂取許容量を0.002mg/kg体重/日と設定する。

動物用医薬品評価書

エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体(バイトリル原体)、鶏の飲水添加剤(バイトリル 10%液)、牛の強制経口投与剤(バイトリル 2.5%HV 液)並びに牛及び豚の注射剤(バイトリル 2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液)の再審査に係る食品健康影響評価について

2006年5月

食品安全委員会

〈目次〉

	頁
1. バイトリルについて	3
2. 再審査における安全性に関する知見等について	3
3. 再審査に係る評価について	4
4. 参考文献	4

〈別添目次〉

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	1
2-2. 毒性試験	4
(1) 急性毒性試験	4
(2) 亜急性毒性試験	4
(3) 慢性毒性試験	8
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	11
(5) 遺伝毒性試験	14
(6) 一般薬理試験	15
(7) その他	16
(8) 微生物学的影響に関する特殊試験	17
(9) ヒトにおける知見について	19
3. 食品健康影響評価について	19
4. 参考文献	24

〈審議の経緯〉

平成16年10月29日	農林水産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16年11月4日	第68回食品安全委員会（要請事項説明）
平成16年11月16日	第20回動物用医薬品専門調査会
平成17年9月13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17年9月15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年11月9日	第39回動物用医薬品専門調査会
平成17年12月16日	第41回動物用医薬品専門調査会
平成18年2月24日	第46回動物用医薬品専門調査会
平成18年3月16日	第135回食品安全委員会
平成18年3月16日	
平成18年4月12日	国民からの意見情報の募集
平成18年4月28日	第52回動物用医薬品専門調査会
平成18年5月17日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成18年5月18日	第143回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣、厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

座長	三森	国敏	
座長代理	井上	松久	
	青木	宙	津田 洋幸
	明石	博臣	寺本 昭二
	江馬	眞	長尾 美奈子
	大野	泰雄	中村 政幸
	菅野	純	林 眞
	嶋田	甚五郎	藤田 正一
	鈴木	勝士	

H17. 10. 1から

座長	三森	国敏	
座長代理	井上	松久	
	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	

エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体(バイトリル原体)、鶏の飲水添加剤(バイトリル10%液)、牛の強制経口投与剤(バイトリル2.5%HV液)並びに牛及び豚の注射剤(バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. バイトリルについて⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

バイトリル原体、バイトリル10%液、バイトリル2.5%HV液については平成3年11月15日、バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液については平成4年6月2日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はエンロフロキサシンである。

②効能・効果

適応症はバイトリル10%液が鶏の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症(適応菌種はマイコプラズマ・ガリセプティカム、大腸菌)、バイトリル2.5%HV液が牛の肺炎、大腸菌性下痢症(適応菌種はマイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバーサム、パストツレラ・ムルトシダ、大腸菌)、バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液が牛の肺炎、大腸菌性下痢症、豚の胸膜肺炎、大腸菌性下痢症(適応菌種は大腸菌、パストツレラ・ムルトシダ、アクチノバチルス・プルロニューモニエ、マイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバーサム)である。

③用法・用量

バイトリル10%液は飲水1L当たりエンロフロキサシンとして50mgを均一に混和して飲水投与する。バイトリル2.5%HV液は1日1回体重1kg当たりエンロフロキサシンとして牛の肺炎については2.5～5mgを3～5日間、大腸菌性下痢症については2.5mgを3日間、強制経口投与する。バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液は、1日1回体重1kg当たりエンロフロキサシンとして牛の肺炎については2.5～5mgを3～5日間、大腸菌性下痢症については2.5mgを3日間、頸部皮下に注射、豚の胸膜肺炎については2.5～5mgを3日間、大腸菌性下痢症については1.25～2.5mgを1～3日間、頸部筋肉内に注射する。休薬期間はバイトリル10%液が7日、バイトリル2.5%HV液が30日、バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液が牛については21日(搾乳は96時間)、豚については20日である。なお、これらの製剤については、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. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

バイトリルについては、上記の通り国内では鶏の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症、牛の肺炎、大腸菌性下痢症、豚の豚胸膜肺、大腸菌性下痢症を対象に使用されている。また、欧州、米国においても広く使用されており、EMEAで6.2µg/kg体重/日⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾、FDAで3µg/kg体重/日⁽¹²⁾、JECFAで2µg/kg体重/日⁽¹³⁾のADIが設定されている。日本においてADI及びMRLの設定はされていない。なお、米国ではフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスク評価が実施され、鶏に対する使用許可が2005年9月12日に取り消された。⁽¹⁴⁾

(2)安全性に関する研究報告について⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、分析、耐性菌に関する報告等が複数報告されている。

(3)承認後の副作用報告について^{(15),(16)}

対象動物に対する安全性については、10%液について調査期間中に鶏171,313羽、2.5%HV液について牛661頭、2.5%注射液については牛358頭及び豚481頭、5%注射液については牛513頭及び豚502頭、10%注射液については牛431頭及び豚356頭の調査が実施され、いずれも対象動物に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る評価について

本製剤は鶏に飲水投与、牛や豚に筋肉内注射されるが、日本においてMRLの設定はなされていないことから、エンロフロキサシンのADI設定について別添の通り評価を実施した。

エンロフロキサシ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。

エンロフロキサシン 0.002mg/kg体重/日

ただし、本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについてはなお検討中である。

4. <参考文献>

- (1) バイトリル原体 再審査申請書(未公表)
- (2) バイトリル2.5%HV液 再審査申請書(未公表)
- (3) バイトリル10%液 再審査申請書(未公表)
- (4) バイトリル2.5%注射液 再審査申請書(未公表)
- (5) バイトリル5%注射液 再審査申請書(未公表)
- (6) バイトリル 10%注射液 再審査申請書(未公表)
- (7) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(1) ;EMEA
- (8) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(2) ;EMEA
- (9) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(3) ;EMEA
- (10) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(4) ;EMEA
- (11) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(5) ;EMEA
- (12) 21CFR 556.228
- (13) WHO Food Additives Series 39, ENROFLOXACIN
- (14) <http://www.fda.gov/cvm/FQWithdrawal.html>
- (15) バイトリル原体, バイトリル 2.5%HV 液, バイトリル 10%液 再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)
- (16) バイトリル 2.5%注射液, バイトリル 5%注射液, バイトリル 10%注射液 再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

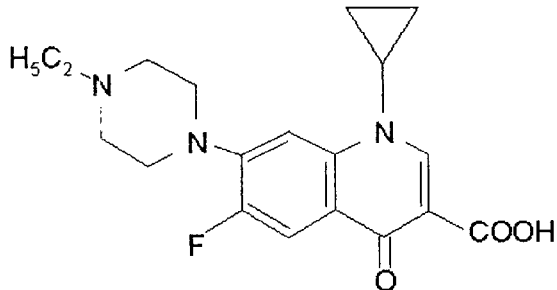
(別添)

エンロフロキサシンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名⁽¹⁾

エンロフロキサシン(Enrofloxacin)



分子式 : $C_{19}H_{22}FN_3O_3$

分子量 : 359.40

常温における性状 : 淡黄色～黄色の結晶性粉末

融点 : 約 222°C (分解)

溶解度 : 溶解性 クロロホルムに溶けやすく、メタノール、アセトンに溶けにくく、水、エーテルにほとんど溶けない。

蒸気圧 : nonvolatile

(2) 効能・効果

エンロフロキサシンはニューキノロン^a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。作用は殺菌的であり、細菌のⅡ型トポイソメラーゼ^bである DNA ジャイレース、あるいはトポイソメラーゼⅣに作用し DNA 複製を阻害するものと考えられている。⁽¹⁾

(3) その他

エンロフロキサシンを主剤とする動物用医薬品は、国内では鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症、牛の肺炎、大腸菌性下痢症、豚の胸膜肺炎、大腸菌性下痢症を対象に使用されている。欧州、米国等においも広く使用されているが、米国ではフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスクを高める恐れがあるとして鶏への適用を取りやめている。また、代謝物である ciprofloxacin は抗菌活性を有し、ヒト臨床において使用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける投与試験】

Wistar 系雄ラット(各4匹/群)に¹⁴C 標識エンロフロキサシン(5mg/kg)を単回強制経口投与あるいは静脈内

^a ノルフロキサシン以降に合成された塩基性環の6位にフッ素、7位に環状塩基性基を有するキノロン薬を総称して言う。

^b DNA 鎖に一時的な切れ目を導入し、閉環 DNA の超らせんの程度の調節や連環状二量体の形成・解離に作用する。

投与し、最長 48 時間までの血液を経時的に採取した。 T_{max} はいずれも投与直後(0.5 時間)に認められ、 C_{max} は経口投与で 570ng-eq/mL、静脈内投与で 1448ng-eq/mL、 $T_{1/2}(\beta)$ はそれぞれ 11.7 と 7.9 時間、AUC は 2941.8 と 3824.3 ng·h/mL で生物学的利用率は 75.3%であった。また、単回強制経口投与後 24 時間までの胆汁中からは約 40%が回収された。

Wistar 系雄ラット(各 3 匹/群)に ^{14}C 標識エンロフロキサシン(5mg/kg)を単回強制経口投与し、2、4、8、24、36、48 時間後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の放射活性が測定されている。放射活性は各組織とも投与 2 時間後に最高濃度に達し、その時の濃度は順に 1.85、1.14、0.52、0.02ppm であった。その後の消失は速やかであり、投与後 48 時間ではすべて 0.01ppm 以下となった。

6 時間後までの胆汁中の主要な代謝物は未変化体で 73.6%を占め、極性代謝物が 9.8%、シプロフロキサシンが 4.6%、その他 5 種類の未同定代謝物が検出された。尿中からは未変化体が 30.3%、シプロフロキサシンが 33.8%、極性代謝物が 24.7%検出された。⁽¹⁹⁾

Wistar 系ラットに ^{14}C 標識エンロフロキサシン 165mg/kg 体重/日を 3 日間、50mg/kg 体重/日を 4 日間連続で強制経口投与し、6 日目の投与後 24 時間までの尿について代謝物の同定が実施されている。主要な化合物として未変化体が雌 36.2%、雄 30.5%、極性代謝物が雌 31.2%、雄 26.0%、シプロフロキサシンが雌 19.0%、雄 28.9%検出された。⁽²⁰⁾

未同定の極性代謝物についてさらに詳細な検討が実施されたところ、この代謝物はエンロフロキサシンのグルクロン酸抱合体であることが示唆された。⁽²¹⁾

【ウシにおける投与試験】

3 日～約 8 週齢のウシ(フリージアン種)にエンロフロキサシン 2.5 mg/kg を静脈内(6 頭)、皮下(10 頭)あるいは経口(各 4 頭)経路で単回投与し、*E. coli* を検定菌としたバイオアッセイ法により最長 24 時間までの血清中濃度が検討された。

静脈投与における T_{max} は投与直後(0.5 時間)で C_{max} は $1.8 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}(\beta)$ は 5.4 ± 0.9 時間で、24 時間後の平均血清中濃度は $0.06 \mu\text{g/mL}$ であった。皮下投与の T_{max} は投与後 1～2 時間(1.7 ± 0.48)に認められ、 C_{max} は $1.1 \pm 0.24 \mu\text{g/mL}$ で、2 時間後以降は静脈投与と同様に推移した。経口投与はミルク媒体と直接投与の 2 試験が実施され、 T_{max} はそれぞれ 4-6 時間、1 時間、 C_{max} は $0.9 \pm 0.23 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.5 \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$ 、であった。24 時間後の血清中濃度はそれぞれ 0.3 ± 0.19 、 $0.2 \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、各群 6 頭のウシに 2.5 あるいは 5mg/kg 体重を皮下投与後 24 時間間隔でさらに 2 回経口投与し、1、2、4、6、24 時間後の血液がそれぞれ採取された。 T_{max} は投与量にかかわらず皮下投与で 2 時間、経口投与で 6 時間、 C_{max} は 2.5 mg 投与群の皮下投与で $1.5 \pm 0.47 \mu\text{g/mL}$ 、経口投与は 2 回ともに $1.1 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 、5.0mg 投与群の皮下投与で $2.2 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ 、1 回経口投与後で $1.8 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 、2 回経口投与後で $1.9 \pm 0.59 \mu\text{g/mL}$ で、蓄積性は認められなかった。

さらに、各群 6 頭のウシを用いて 2.5mg/kg 体重を単回筋肉内投与後 1、4、12 時間の血清、胆汁、尿及び各組織中濃度が検討された。投与 1 及び 4 時間後に血清中より高濃度の抗菌活性が検出されたのは、肺、腎臓、肝臓、脾臓、心臓、リンパ節、腸管壁で、特に腎臓と肝臓で約 3～4 倍の濃度であった。4 時間後で最高値となった尿を除き組織中濃度は経時的に減少していた。⁽²²⁾

3～4 週齢の仔ウシに ^{14}C 標識エンロフロキサシン 5mg/kg 体重/日を 7 日間強制経口投与し、最終投与後 12 あるいは 72 時間における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の代謝物の同定が実施されている。主要な化合物は未変化体とシプロフロキサシンで、肝臓でシプロフロキサシンが 51.1%、未変化体が 30.9%、腎臓でそれぞれ 45.3%、37.4%、筋肉で 44.4%、51.5%、脂肪で 37.3%、49.9%検出された。検出濃度は経時的に減少したが、肝臓で最も高濃度であった。⁽²³⁾