

(4) 本剤については、平成18年11月30日付け厚生労働省告示第645号により、食品一般の成分規格6に食品に残留する量の限度（現行基準）が定められている。

今般の薬事法に基づく承認事項変更の要望にあたり提出された国内で行われた残留試験結果によると、乳の使用禁止期間を現在の96時間から60時間に短縮した場合であっても、エンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの残留量は現行基準の範囲内であることから、基準の変更を必要とするものではない。

(別紙1)

動物用医薬品名：エンロフロキサシン

食品名	基準値 現行* <sup>4</sup> ppm	米国 ppm	EU* <sup>4</sup> ppm	カナダ ppm
牛の筋肉	0.05		0.1	0.02
豚の筋肉	0.05		0.1	
その他の陸棲哺乳類* <sup>1</sup> に属する動物の筋肉	0.05		0.1	
牛の脂肪	0.05		0.1	
豚の脂肪	0.05		0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05		0.1	
牛の肝臓	0.1	0.1	0.3	0.07
豚の肝臓	0.1		0.2	
肝臓(その他の陸棲哺乳類)	0.1		0.3	
牛の腎臓	0.1		0.2	
豚の腎臓	0.1		0.3	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1		0.2	
牛の食用部分* <sup>2</sup>	0.05			
豚の食用部分	0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05			
乳	0.05		0.1	
鶏の筋肉	0.05		0.1	
その他の家きん* <sup>3</sup> の筋肉	0.05		0.1	
鶏の脂肪	0.05		0.1	
その他の家きんの脂肪	0.05		0.1	
鶏の肝臓	0.1		0.2	
その他の家きんの肝臓	0.1		0.2	
鶏の腎臓	0.1		0.3	
その他の家きんの腎臓	0.1		0.3	
鶏の食用部分	0.1			
その他の家きんの食用部分	0.1			

\*1: その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

\*2: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

\*3: その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

\*4: エンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの和として。

(別表2)

エンロフロキサシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値現行 (ppm)	国民平均 TMDI	小幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*6 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.05	1.0*2	0.5*2	0.9*2	1.0*2
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0*5	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の食用部分*1	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.05	1.8*2	1.1*2	2.0*2	1.8*2
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0*5	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0*4	0.0*5	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0*5	0.0
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の筋肉	0.05	0.0*3	0.0*3	0.0*3*5	0.0*3
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の脂肪	0.05				
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の腎臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の食用部分	0.05				
乳	0.05				
鶏の筋肉	0.05	1.0*2	1.0*2	0.7*2	1.0*2
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.3	0.0
鶏の腎臓	0.1	0.0	0*4	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の家きんの筋肉	0.05	0.0*3	0.0*3	0.0*3	0.0*3
その他の家きんの脂肪	0.05				
その他の家きんの肝臓	0.1				
その他の家きんの腎臓	0.1				
その他の家きんの食用部 分	0.1				
計		11.1	12.5	13.3	11.1
ADI 比 (%)		10.4	39.6	11.9	10.2

\*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

\*2: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

\*3: 各部位のうち、残留値が最も高いものを用いた。

\*4: 幼少児の摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

\*5: 妊婦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。

\*6: 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。

(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残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
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18年 5月18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について通知
平成18年 5月25日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成18年 5月30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
平成18年 9月26日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成18年10月27日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成18年11月30日	残留基準の告示
平成20年12月11日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに使用基準の改正について意見聴取
平成21年 2月 2日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年 2月 3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
平成21年 4月 6日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成21年 4月13日	農林水産大臣へ回答
平成22年 9月 3日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに使用基準の改正について意見聴取
平成22年 9月 9日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 9月14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

●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

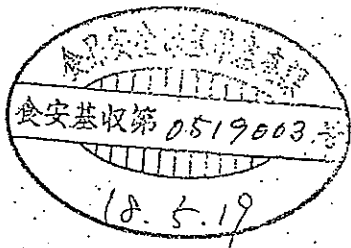
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

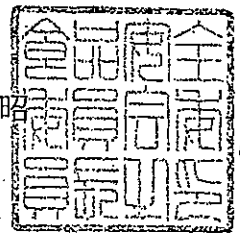
エンロフロキサシンについては、現行の食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を変更しないことが適当である。



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 雅昭



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

平成16年11月4日

平成16年11月16日

平成17年9月13日

平成17年9月15日

平成17年11月9日

平成17年12月16日

平成18年2月24日

平成18年3月16日

平成18年3月16日

—4月12日

平成18年4月28日

平成18年5月17日

平成18年5月18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

第68回食品安全委員会（要請事項説明）

第20回動物用医薬品専門調査会

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

第111回食品安全委員会（要請事項説明）

第39回動物用医薬品専門調査会

第41回動物用医薬品専門調査会

第46回動物用医薬品専門調査会

第135回食品安全委員会

国民からの意見情報の募集

第52回動物用医薬品専門調査会

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

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
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	菅野	純
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	洋幸
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一

H17. 10. 1から

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

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<sup>(1),(2),(3),(4),(5),(6)</sup>

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・ブルロニューモニエ、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、豚の豚胸膜肺炎、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<sup>(7),(8),(9),(10),(11)</sup>、FDAで3µg/kg体重/日<sup>(12)</sup>、JECFAで2µg/kg体重/日<sup>(13)</sup>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。<sup>(14)</sup>

### (2)安全性に関する研究報告について<sup>(15),(16)</sup>

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<sup>(15),(16)</sup>

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)

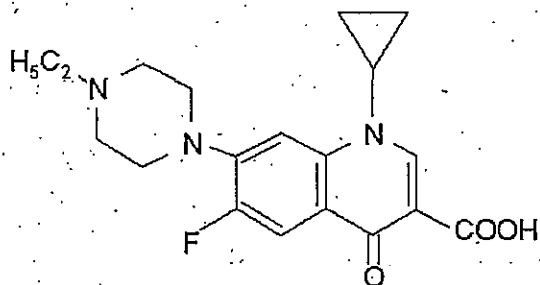
(別添)

## 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<sup>(1)</sup>

エンロフロキサシン(Enrofloxacin)



分子式 : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

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<sup>a</sup>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<sup>b</sup>である DNA ジャイレーズ、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。<sup>(2)</sup>

#### (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<sup>14</sup>C 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

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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・解除に作用する。