

令和2年5月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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

令和2年3月24日付け厚生労働省発生食0324第7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項の規定に基づくナナフロシンに係る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取りまとめたので、これを報告する。

ナナフロシン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ナナフロシン[Nanafrocin]

(2) 用途：抗生物質

グラム陽性菌及びマイクロスポルム、トリコフィトン等の糸状菌に対して抗菌活性を有し、牛の白癬症の治療に有効とされる抗生物質である。菌の呼吸を阻害し、真菌ではDNAの合成に参与するトポイソメラーゼⅡ等を阻害することで、抗菌作用を示すと考えられている。

日本では、動物用医薬品として、牛の皮膚糸状菌症に対する外用薬が承認されている。

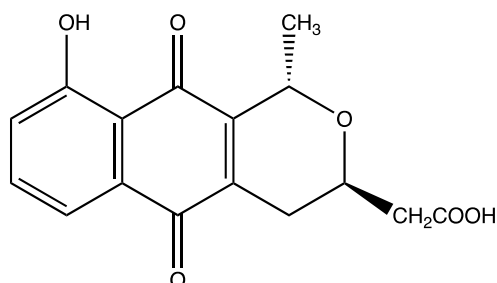
国内外において、ヒト用医薬品としては承認されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

(1*S*, 3*R*)-3-(2-Hydroperoxyethyl)-9-hydroxy-1-methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromene-5,10-dione (IUPAC)

1*H*-Naphtho[2,3-*c*]pyran-3-acetic acid, 3,4,5,10-tetrahydro-9-hydroxy-1-methyl-5,10-dioxo-, (1*S*, 3*R*)- (CAS : No. 52934-83-5)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₆H₁₄O₆
分子量 302.28

2. 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

動物用医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ナナフロシンを有効成分とする塗布剤	牛	患部に 100 cm ² 当たりナナフロシンとして 0.05～0.1 mg (力価) (0.5～1.0 mL) を刷毛等を用いて 1 回塗布する。重症の場合は塗布 1 週間又は 2 週間後再塗布する。搾乳牛の乳房には塗布しない。	-

- : 設定されていない

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

・ナナフロシン

② 分析法の概要

筋肉、肝臓、腎臓及び乳は、試料に10%スルホサリチル酸溶液を加え、クロロホルムで抽出する。飽和四ホウ酸ナトリウム溶液又は0.1 mol/Lリン酸緩衝液 (pH7.5) で抽出し、硫酸を加えてベンゼンに転溶した後、可視分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-VIS) で定量する。脂肪は、試料からクロロホルムで抽出する。飽和四ホウ酸ナトリウム溶液で抽出し、四塩化炭素で洗浄する。硫酸を加えてベンゼンに転溶した後、HPLC-VISで定量する。

定量限界 : 0.0125 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 牛 (7～8か月齢、雄2頭/群) にナナフロシン (油剤 : 0.1 mg/mL) を頭頸部又は体側部の皮膚に7日間経皮投与 (1又は10 mg/頭/日、塗布) し、最終投与1時間後に1 mg/頭/日投与群から採取した各塗布部位の皮膚 (毛を含む、約1 cm² (0.2 g))、また、最終投与2及び7日後に各2頭 (各投与群から1頭ずつ) から採取した塗布部位直下の脂肪付き筋肉、筋肉、腎周囲脂肪、肝臓及び腎臓におけるナナフロシン濃度を HPLC-VISで測定した (表1)。

表1. 牛にナナフロシンを7日間経皮投与後の試料中のナナフロシン濃度 (mg/kg)

牛	投与量 (塗布) (mg/頭/日)	塗布部位 ^a	最終投与後時間		
			1時間	2日	7日
A	1	頭頸部	2.4 ^b	-	全部位 <0.0125 ^c
B	1	体側部	1.6 ^b	全部位 <0.0125 ^c	-
C	10	頭頸部	-	全部位 <0.0125 ^c	-
D	10	体側部	-	-	全部位 <0.0125 ^c

定量限界 : 0.0125 mg/kg

- : 検査実施せず

a : 塗布部位の面積 : 90 cm² (牛A及びB)、900 cm² (牛C及びD)

b : 塗布部位の皮膚 (毛を含む、約1 cm² (0.2 g)) の測定結果

c : 各組織 (塗布部位直下の脂肪付き筋肉、筋肉、腎周囲脂肪、肝臓及び腎臓) の測定結果

② 泌乳牛 (2及び4歳、2頭) にナナフロシン (油剤 : 0.1 mg/mL) を7日間経皮投与 (10 mg/頭/日、塗布) し、最終投与1、2、3及び5日後に採取した乳におけるナナフロシン濃度をHPLC-VISで測定した。いずれの乳からもナナフロシンは検出されなかった (定量限界 : 0.0125 mg/L)。

③ 子牛 (ホルスタイン種、雌3頭/群) にナナフロシン (油剤 : 0.5 mg/mL) を4日間混餌投与 (2.5 mg/頭/日) し、最終投与1日後 (2頭) 及び5日後 (1頭) に採取した筋肉、肝臓、腎臓、第4胃、肺及び心臓におけるナナフロシン濃度をHPLC-VISで測定した。いずれの試料中からもナナフロシンは検出されなかった (定量限界 : 0.025 mg/kg)。

④ 泌乳牛 (ホルスタイン種、産歴2~4回、泌乳量約20 kg/日、3頭) にナナフロシン (油剤 : 0.5 mg/mL) を4日間混餌投与 (5 mg/頭/日、24時間ごと (夕方搾乳直後)) し、投与前、投与期間中並びに最終投与1、2及び3日後に採取した乳 (4分房の合乳) におけるナナフロシン濃度をHPLC-VISで測定した。いずれの乳からもナナフロシンは検出されなかった (定量限界 : 0.0125 mg/L)。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたナナフロシンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) 毒性学的ADIについて

最小毒性量：5 mg/kg 体重/day

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 90 日間

安全係数：500（最小毒性量を用いたことによる追加係数5を使用）

ADI：0.01 mg/kg 体重/day

毒性学的ADIの設定に当たっては、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、亜急性毒性試験では長期ばく露をした場合に発がん性を懸念させる所見はみられていないこと及び毒性学的意義が高いとはいえない毒性所見に基づくLOAELを基準とすることから、安全係数として5を追加することが適当と判断した。

(2) 微生物学的 ADI について

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についての調査」の結果から得られたMIC_{calc}*¹ 0.001226 mg/mLを用いて、VICHガイドラインの算出式により、微生物学的ADIを0.01 mg/kg 体重/dayと算出した。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.001226^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 500^{*2} \text{ (mL/day)}}{1^{*3} \times 60^{*4} \text{ (kg)}} = 0.01$$

*1：薬剤が活性を示す菌のうち、最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值 (mg/mL)

*2：ヒト結腸内容物の容積 (mL/day)

*3：糞中回収率等に関する明確な知見が示されていないため、係数を1とする。

*4：ヒトの体重 (kg)

(3) ADI の設定について

毒性学的ADI及び微生物学的ADIは同値であることから、ナナフロシンのADIとして、0.01 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

5. 諸外国における状況

JECFAにおけるリスク評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ナナフロシンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価対象

ナナフロシンとする。

(4) 暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。
詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	1.5
幼小児 (1~6歳)	6.2
妊婦	2.0
高齢者 (65歳以上)	1.2

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

(5) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1 食品の部A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.03	0.03	○		⋮	<0.0125(投与2日後)
牛の脂肪	0.03	0.03	○		⋮	<0.0125(投与2日後)
牛の肝臓	0.03	0.03	○		⋮	<0.0125(投与2日後)
牛の腎臓	0.03	0.03	○		⋮	<0.0125(投与2日後)
牛の食用部分	0.03	0.03	○		⋮	<0.0125(投与2日後)
乳	0.03	0.03	○		⋮	<0.0125(投与1日後)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値(暫定基準)については、網をつけて示した。
「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品として使用が認められていることを示している。

ナナフロシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.03	0.5	0.3	0.6	0.3
牛の脂肪	0.03				
牛の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.03	0.0	0.0	0.1	0.0
乳	0.03	7.9	10.0	10.9	6.5
計		8.4	10.3	11.7	6.8
ADI 比 (%)		1.5	6.2	2.0	1.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留基準告示
平成21年 3月10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
令和 元年11月26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
令和 2年 3月24日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和 2年 4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

● 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]

○ 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐々木 一昭 国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一 元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成 浩一 静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

ナナフロシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.03
牛の脂肪	0.03
牛の肝臓	0.03
牛の腎臓	0.03
牛の食用部分 ^{注)}	0.03
乳	0.03

注) 「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。