

ノルフロキサシン (案)

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：ノルフロキサシン [Norfloxacin]

(2) 用途：合成抗菌剤

ノルフロキサシンはヒト用医薬品として開発されたフルオロキノロン系合成抗菌剤である。ノルフロキサシンは広範囲な抗菌スペクトルを有しており、特にグラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示すと考えられている。ノルフロキサシンは、ヒト用医薬品として国内外で使用されている。動物用医薬品としては、スペイン、メキシコ等で家きんの飲水添加剤、注射剤等として使用されている。

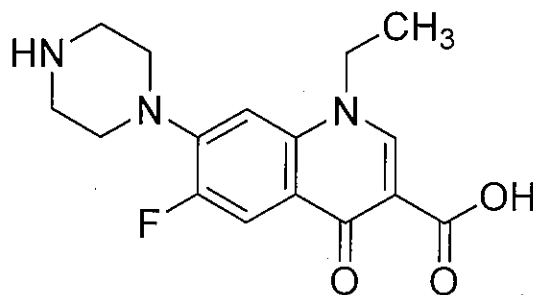
日本では、動物用医薬品として、産卵鶏を除く鶏の飲水添加剤（適応症：鶏の大腸菌症）及び豚の飼料添加剤（適応症：豚の細菌性下痢、胸膜肺炎）が承認されている。

(3) 化学名：

1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-yl-quinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : $C_{16}H_{18}FN_3O_3$
分 子 量 : 319.33

(5) 適用方法及び用量

国内でのノルフロキサシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

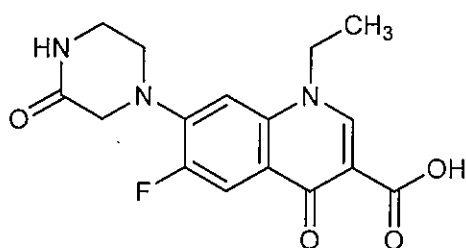
医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ノルフロキサシンを有効成分とする飼料添加剤	豚	1日量として体重1 kg 当たり 10 mg 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前7日間
ノルフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤	鶏（産卵鶏を除く。）	1日量として体重1 kg 当たり 20 mg 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前7日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ノルフロキサシン
- ・3-オキソ体（以下、代謝物Aという。）



代謝物A

② 分析法の概要

ノルフロキサシン

試料（肝臓及び腎臓を除く）からアセトニトリル・0.01 mol/Lリン酸緩衝液（pH 3.0）（1:1）混液で抽出し、高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

肝臓及び腎臓は、試料からアセトニトリル・0.1 mol/Lリン酸緩衝液（pH 12.0）（5:1）混液で抽出し、高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

検出限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

代謝物A

試料に3（w/v）%メタリン酸溶液を加えてアセトニトリルで抽出し、高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

検出限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

(2) 残留試験結果

- ① 子豚（交雑種、約2か月齢、去勢雄2頭及び雌1頭/時点/投与群）にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与（ノルフロキサシンとして10（通常量）又は20（2倍量）mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるノルフロキサシン及び代謝物Aの残留濃度について高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表1: 豚にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与した後の食用組織中のノルフロキサシン濃度

($\mu\text{g/g}$)

投与群	組織	投与後日数				
		4時間	1	3	5	7
通常量	筋肉	0.56±0.06(3)	0.03±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	0.10±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	0.95±0.05(3)	0.10±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	1.05±0.04(3)	0.12±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	1.13±0.53(3)	0.05±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
2倍量	筋肉	1.26±0.08(3)	0.14±0.05(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	0.20±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	2.13±0.21(3)	0.21±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	2.10±0.30(3)	0.24±0.06(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	2.21±0.82(3)	0.09±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-

検出限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

表2: 豚にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与した後の食用組織中の代謝物Aの濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	組織	投与後日数		
		4時間	1	3
通常量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.07±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.06±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
2倍量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.08±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.11±0.07(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.07±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

検出限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

- ② 子豚（交雑種(LWD)、約2か月齢、去勢雄1頭及び雌2頭/時点/投与群）にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与（ノルフロキサシンとして10（通常量）又は20（2倍量） mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるノルフロキサシン及び代謝物Aの残留濃度について高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表3：豚にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与した後の食用組織中のノルフロキサシン濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与群	組織	投与後日数				
		4時間	1	3	5	7
通常量	筋肉	0.63±0.15(3)	0.12±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)-	-
	脂肪	0.10±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	1.08±0.32(3)	0.10±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	1.21±0.10(3)	0.09±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	1.67±0.78(3)	0.05±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
2倍量	筋肉	1.59±0.10(3)	0.26±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)-	-
	脂肪	0.23±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	2.76±0.40(3)	0.28±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	2.92±0.21(3)	0.26±0.05(3)	0.10, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	2.97±2.48(3)	0.15±0.07(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-

検出限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

表4: 豚にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与した後の食用組織中の代謝物Aの濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	組織	投与後日数		
		4時間	1	3
通常量	筋肉	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	脂肪	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	肝臓	0.04±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	腎臓	0.05±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	小腸	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
2倍量	筋肉	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	脂肪	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	肝臓	0.04±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	腎臓	0.05±0.00 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	小腸	0.03, <0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)

検出限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

- ③ 鶏（肉用鶏(チャンキー)、6週齢、雌雄各3羽/時点/群）にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与（ノルフロキサシンとして20（通常量）又は40（2倍量）mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるノルフロキサシン及び代謝物Aの残留濃度について高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表5: 鶏にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与した後の食用組織中のノルフロキサシン濃度

($\mu\text{g/g}$)

投与群	組織	投与後日数				
		4時間	1	3	5	7
通常量	筋肉	0.49±0.10 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-	-
	脂肪	0.08±0.07 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-	-
	肝臓	8.80±1.29 (3)	0.81±0.23 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	腎臓	1.60±0.49 (3)	0.07±0.06 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	小腸	4.81±1.20 (3)	0.24±0.17 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
2倍量	筋肉	0.84±0.11 (3)	0.08±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	脂肪	0.14±0.04 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-	-
	肝臓	13.63±0.67 (3)	2.00±0.44 (3)	0.07, <0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	腎臓	2.51±0.20 (3)	0.23±0.03 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	小腸	10.24±2.20 (3)	0.55±0.27 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-

検出限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

表6: 鶏にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与した後の食用組織中の代謝物Aの濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	組織	投与後日数		
		4時間	1	3
通常量	筋肉	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	脂肪	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	肝臓	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	腎臓	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	小腸	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
2倍量	筋肉	-	<0.02 (3)	-
	脂肪	-	<0.02 (3)	-
	肝臓	<0.02, 0.06, 0.07	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	腎臓	-	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	小腸	0.06±0.03 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)

検出限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

- ④ 鶏（肉用鶏（チャンキー）、45日齢、雌雄各3羽/時点/群）にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与（ノルフロキサシンとして20（通常量）又は40（2倍量）mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるノルフロキサシン及び代謝物Aの残留濃度について高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表7: 鶏にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与した後の食用組織中のノルフロキサシン濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	組織	投与後日数				
		4時間	1	3	5	7
通常量	筋肉	0.56±0.14(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	脂肪	0.03, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	6.60±1.07(3)	0.29±0.08(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	1.36±0.45(3)	0.06±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	3.65±2.77(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
2倍量	筋肉	1.09±0.08(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	脂肪	0.06±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	14.15±1.31(3)	0.51±0.17(3)	0.05, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	3.26±1.17(3)	0.09±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	9.77±3.86(3)	0.07±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-

検出限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

表8: 鶏にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与した後の食用組織中の代謝物Aの濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	組織	投与後日数		
		4時間	1	3
通常量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.04, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
2倍量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.05±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	<0.02, 0.03, 0.04	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.04±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

検出限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

3. 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、食品安全委員会にて意見を求めたノルフロキサ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：18 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 81週間

安全係数：1000

ADI：0.018 mg/kg 体重/day

ノルフロキサシンは、遺伝毒性試験の*in vitro*試験で染色体異常を示す陽性結果が得られたものの、DNAに直接作用するものではないと考えられ、*in vivo*試験では全て陰性であったことから、閾値の設定は可能であると考えられた。また、慢性毒性及び発がん性試験においても発がん性を示唆する病変はみられておらず、ラットを用いた*in vivo*の肝イニシエーションアッセイ及びその確認試験の結果において、肝イニシエーション活性を有することが示されたが、肝細胞腫瘍の発生は認められなかった。これらのことから、ノルフロキサシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIを設定することが可能であると判断した。

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」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

ノルフロキサシンのMIC_{ca1c}は0.003775 mg/mL、細菌が暴露される分画として1、結腸内容物に220 g、ヒト体重60 kg を適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.003775 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.014$$

*1：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC50の90%信頼限界の下限值

*2：経口用量として生物学的に利用可能な比率

得られたデータのなかで、最も大きい値はラットの3週間連続経口投与による排泄試験における尿中排泄率約4.1%であった。

係数=1-0.041=0.959≒1

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、ノル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 0.014 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

JECFAにおいて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が設定されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ノルフロキサシンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の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)}
一般 (1歳以上)	0.2
幼小児 (1~6歳)	0.4
妊婦	0.2
高齢者 (65歳以上)	0.1

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 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 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	
豚の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)
豚の脂肪	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)
豚の肝臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)
豚の腎臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)
豚の食用部分	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(小腸)
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)(小腸)

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については、網をつけて示した。

(別紙2)

ノルフロキサシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.02	0.8*	0.7*	0.9*	0.6*
豚の脂肪	0.02				
豚の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.02	0.4*	0.3*	0.4*	0.3*
鶏の脂肪	0.02				
鶏の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.1	0.0
計		1.3	1.0	1.3	0.9
ADI 比 (%)		0.2	0.4	0.2	0.1

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

*: 筋肉又は脂肪の高い方の基準値を用いた。

(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18年10月16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26年 1月20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27年 9月 7日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 9月10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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	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
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
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組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

ノルフロキサシン

食品名	残留基準値
	ppm
豚の筋肉	0.02
豚の脂肪	0.02
豚の肝臓	0.02
豚の腎臓	0.02
豚の食用部分 ^{注1)}	0.02
鶏の筋肉	0.02
鶏の脂肪	0.02
鶏の肝臓	0.02
鶏の腎臓	0.02
鶏の食用部分	0.02

注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。