

動物用医薬品エンロフロキサシンに係る意見聴取について（報告）

平成 28 年 1 月 28 日

厚生労働省 医薬・生活衛生局
生活衛生・食品安全部 基準審査課

1. 概要

動物用医薬品エンロフロキサシンについて、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があった。

エンロフロキサシンについては、既に国内において牛、豚及び鶏を対象とした動物用医薬品が承認されており、今回の意見聴取は、豚を対象とした新たな製剤の承認申請に伴うものである。

承認申請にあたり提出された豚の残留試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用基準に従って使用した場合のエンロフロキサシン及び代謝物シプロフロキサシンの残留濃度は現行の基準値の範囲内と考えられた。

以上のことから、エンロフロキサシンについて、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、現行の残留基準を上回る可能性は低く、基準値の変更は必要ないものと考えられる。

2. 承認申請及び使用基準設定の内容

エンロフロキサシンは、フルオロキノロン系抗菌性物質に属し、国内では牛、豚及び鶏の動物用医薬品として使用されており、海外でも欧州、米国等において広く使用されている。また、代謝物であるシプロフロキサシンは抗菌活性を有し、ヒト用医薬品として使用されている。

今般、豚を対象とした新たな製剤の承認申請があり、当該承認に伴い使用基準を設定するもの。（表 1 参照）

表 1. 国内における動物用医薬品エンロフロキサシンの使用方法等

動物用医薬品	対象動物、用法及び用量		使用禁止期間
エンロフロキサシン を有効成分とする 飲水添加剤	鶏 (産卵鶏を 除く。)	飲水 1 L 当たり 50 mg 以下の 量を溶かして経口投与する。	食用に供するため にと殺する前 4 日間
エンロフロキサシン を有効成分とする 強制経口投与剤	牛 (生後 3 月 を超えるも のを除く。)	1 日量として体重 1 kg 当 たり 5 mg 以下の量を強制的に 経口投与する。	食用に供するため にと殺する前 12 日間
エンロフロキサシン を有効成分とする 注射剤(次項に掲げる ものを除く。)	牛	1 日量として体重 1 kg 当 たり 5 mg 以下の量を静脈内に 注射する。	食用に供するため にと殺する前 8 日間又 は食用に供するた めに搾乳する前 60 時間
		1 日量として体重 1 kg 当 たり 5 mg 以下の量を皮下に注 射する。	食用に供するため にと殺する前 14 日間又 は食用に供するた めに搾乳する前 60 時間
	豚	1 日量として体重 1 kg 当 たり 5 mg 以下の量を筋肉内に 注射する。	食用に供するため にと殺する前 14 日間
エンロフロキサシン を有効成分とする 注射剤であってアル ギニンを含有するも の(これと有効成分、 分量、用量、効能、効 果等が同一性を有す ると認められるもの を含む。)	牛 (搾乳牛を 除く。)	1 日量として体重 1 kg 当 たり 7.5 mg 以下の量を皮下に 注射する。	食用に供するため にと殺する前 14 日間
	豚	1 日量として体重 1 kg 当たり 7.5 mg 以下の量 を筋肉内に注射する。	食用に供する ためにと殺する 前 12 日間

注) 対象動物、用法及び用量、使用禁止期間となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく使用基準の設定について意見聴取がなされたものを示している。

3. 食品健康影響評価

平成 27 年 9 月、食品安全委員会が食品健康影響評価を行い、平成 18 年に設定した ADI : 0.002 mg/kg 体重/日を維持した。

4. 食品中の残留基準

平成 18 年 5 月に農薬・動物用医薬品部会において残留基準の設定について検討

し、牛、豚、その他の陸棲哺乳類に属する動物、鶏及びその他の家きんの各組織並びに乳に基準値を設定した（表 2 参照）。

その後、承認事項の変更や使用基準の改正に伴い農林水産省から三度の意見聴取が行われたが、審議の結果、いずれも残留基準を変更する必要はないと判断されている。

今般の承認申請にあたり提出された豚の残留試験の結果（表 3 及び 4 参照）によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留濃度が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

表 2. 食品中のエンロフロキサシンの残留基準

食品名	基準値 (ppm)
牛の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
牛の食用部分	0.05
豚の筋肉	0.05
豚の脂肪	0.05
豚の肝臓	0.1
豚の腎臓	0.1
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05
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
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.1
鶏の腎臓	0.1
鶏の食用部分	0.1
その他の家きんの筋肉	0.05
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

注) 規制対象は、エンロフロキサシン及び代謝物シプロフロキサシンの和。

今般の承認申請にあたり実施された試験

2施設において、豚（約5ヶ月齢、体重67.6～84.4kg）にエンロフロキサシンを48時間間隔で2回頸部筋肉内に注射（7.5 mg/kg 体重）し、最終投与後1、2、3、5及び7日に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸に残留するエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度をHPLC-FL（筋肉、脂肪、肝臓及び小腸）及びLC-MS/MS（腎臓）により測定した。

表 3. エンロフロキサシンを豚の頸部筋肉内に注射後の食用組織中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度（施設 1） (mg/kg)

組織		最終投与後日数				
		1	2	3	5	7
筋肉	エンロフロキサシン	1.20 ±0.14(4)	0.34 ±0.18(4)	0.12 ±0.08(4)	<0.01(2), 0.01, 0.03	<0.01(4)
	シプロフロキサシン	0.13 ±0.01(4)	0.04 ±0.01(4)	<0.01(3), 0.02	<0.01(4)	<0.01(4)
脂肪	エンロフロキサシン	0.15 ±0.02(4)	0.05 ±0.03(4)	<0.01, 0.01(2), 0.04	<0.01(4)	<0.01(4)
	シプロフロキサシン	<0.01(2), 0.01(2)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
肝臓	エンロフロキサシン	2.06 ±0.23(4)	0.51 ±0.25(4)	0.18 ±0.10(4)	<0.01(3), 0.02	<0.01(3), 0.01
	シプロフロキサシン	0.29 ±0.03(4)	0.07 ±0.02(4)	0.03 ±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
腎臓	エンロフロキサシン	1.90 ±0.42(4)	0.59 ±0.20(4)	0.21 ±0.11(4)	<0.01(2), 0.03, 0.04	<0.01(3), 0.01
	シプロフロキサシン	0.30 ±0.06(4)	0.06 ±0.01(4)	0.03 ±0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
小腸	エンロフロキサシン	1.18 ±0.07(4)	0.51 ±0.17(4)	0.14 ±0.09(4)	<0.01(3), 0.02	<0.01(4)
	シプロフロキサシン	0.09 ±0.02(4)	0.03 ±0.00(4)	<0.01(3), 0.01	<0.01(4)	<0.01(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01ppm

肝臓及び腎臓について、最終投与後7日目においても一部検出されているが、統計学的解析の結果では、いずれも使用禁止期間内に残留濃度が現行基準の範囲内まで減少する。

表 4. エンロフロキサシンを豚の頸部筋肉内に注射後の食用組織中の
エンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度 (施設 2) (mg/kg)

組織		最終投与後日数				
		1	2	3	5	7
筋肉	エンロフロキサシン	3.24 ±1.50(4)	1.08 ±1.01(4)	0.46 ±0.50(4)	0.07 ±0.05(4)	<0.01(3), 0.01
	シプロフロキサシン	0.18 ±0.03(4)	0.08 ±0.02(4)	0.03 ±0.03(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
脂肪	エンロフロキサシン	0.34 ±0.11(4)	0.15 ±0.16(4)	0.06 ±0.06(4)	<0.01(2), 0.01, 0.02	<0.01(4)
	シプロフロキサシン	<0.01, 0.01(3)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
肝臓	エンロフロキサシン	4.10 ±1.49(4)	2.12 ±2.50(4)	0.43 ±0.26(4)	0.11 ±0.08(4)	<0.01(3), 0.01
	シプロフロキサシン	0.34 ±0.05(4)	0.16 ±0.03(4)	0.06 ±0.06(4)	<0.01(2), 0.01, 0.02	<0.01(4)
腎臓	エンロフロキサシン	3.33 ±1.11(4)	1.36 ±1.04(4)	0.60 ±0.55(4)	0.14 ±0.09(4)	<0.01(3), 0.02
	シプロフロキサシン	0.29 ±0.06(4)	0.16 ±0.03(4)	0.05 ±0.05(4)	<0.01, 0.01(2), 0.02	<0.01(4)
小腸	エンロフロキサシン	2.21 ±0.85(4)	0.79 ±0.67(4)	0.29 ±0.32(4)	0.05 ±0.04(4)	<0.01(4)
	シプロフロキサシン	0.09 ±0.01(4)	0.04 ±0.01(4)	<0.01(2), 0.03, 0.01	<0.01(4)	<0.01(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01ppm

筋肉、肝臓及び腎臓について、最終投与後7日目においても一部検出されているが、統計学的解析の結果では、いずれも使用禁止期間内に残留濃度が現行基準の範囲内まで減少する。

<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	11月30日	残留基準告示
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承認事項の変更について意見聴取
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承認事項の変更について意見聴取
平成22年	11月2日	農林水産大臣へ回答
平成24年	10月5日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに承認事項の変更について意見聴取
平成25年	4月5日	農林水産大臣へ回答
平成26年	11月25日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに承認事項の変更について意見聴取
平成26年	11月25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27年	9月1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28年	1月28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報告