

平成26年2月3日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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

平成26年1月8日付け厚生労働省発食安0108第5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項の規定に基づくオルビ
フロキサシンに係る食品規格（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。

オルビフロキサシン

今般の残留基準の検討については、本成分を有効成分とする製剤に関する動物用医薬品としての製造販売の承認申請がなされたことに伴う薬事法に基づく使用基準の設定について農林水産大臣から意見聴取があつたことに伴い、食品中の農薬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）の見直しを含め、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：オルビフロキサシン [Orbifloxacin]

(2) 用途：抗菌剤

オルビフロキサシンはフルオロキノロン系合成抗菌剤である。細菌のDNAジャイレスを阻害することにより殺菌的な作用を持ち、グラム陽性菌、グラム陰性菌、マイコプラズマなど広い抗菌スペクトルを有する。

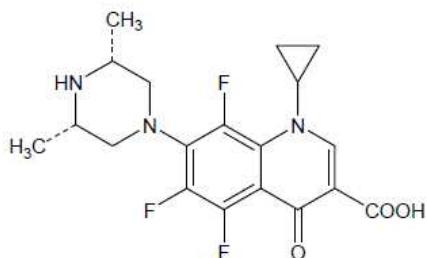
動物用医薬品として開発された抗菌剤であり、ヒト用医薬品としては使用されていない。国内では、食用動物に使用する動物用医薬品として、牛の細菌性肺炎及び大腸菌性下痢症並びに豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症を適応症とする注射剤が承認されている。

(3) 化学名：

1-cyclopropyl-7-[(3S, 5R)-3, 5-dimethylpiperazin-1-yl]-5, 6, 8-trifluoro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

Rel-1-cyclopropyl-7-[(3R, 5S)-3, 5-dimethyl-1-piperazinyl]-5, 6, 8-trifluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : C₁₉H₂₀F₃N₃O₃
分子量 : 395.37

(5) 適用方法及び用量

医薬品、対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)に基づく製造販売の承認及び使用基準の改正について意見聴取がなされたものを示している。

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
オルビフロキサシンを有効成分とする注射剤	牛	1 日量として体重 1kg 当たり 5mg 以下の量を筋肉内に注射する。	21 日間 72 時間 (乳)
	豚	1 日量として体重 1kg 当たり 5mg 以下の量を筋肉内に注射する。	14 日間
オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤	豚	1 日 1 回、体重 1kg 当たり 5mg 以下の量を飲水に均一に溶かして経口投与する。	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

- ・オルビフロキサシン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで脱脂した後、高速液体クロマトグラフ (FL) を用いて定量する。

定量限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

(2) 組織における残留

① 子豚（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量)mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7、10及び14日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表1：子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のオルビフロキサシン濃度

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

投与量	組織	投与後日数				
		1日	3日	7日	10日	14日
5mg/kg 体重 /day	筋肉	0.03±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	肝臓	0.06±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	0.16±0.07	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	小腸	0.04±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
10mg/kg 体重 /day	筋肉	0.08, 0.02, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	肝臓	0.09±0.06	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	0.30±0.17	0.04±0.01	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.05±0.03	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—

数値(n=3)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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

② 子豚（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表2：子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のオルビフロキサシン濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与量	組織	投与後日数			
		1日	3日	7日	10日
5mg/kg体重 /day	筋肉	0.19±0.05	0.03, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	脂肪	0.05±0.01	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	肝臓	0.35±0.08	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	腎臓	1.1±0.17	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.21±0.05	<0.02(3)	<0.02(3)	—
10mg/kg体重 /day	筋肉	0.22±0.05	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	脂肪	0.07±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	肝臓	0.52±0.11	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	腎臓	1.3±0.32	0.02±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.24±0.06	<0.02(3)	<0.02(3)	—

数値(n=3)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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

③ 子牛（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7、10、14、21及び28日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表3：子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のオルビフロキサシン濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与量	組織	投与後日数					
		1日	3日	7日	10日	14日	28日
5mg/kg 体重 /day	筋肉	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—	—
	肝臓	0.04±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	腎臓	0.16±0.09	0.02, 0.03, <0.02	0.02, <0.02(2)	0.02±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
10mg/k g体重 /day	筋肉	0.04±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—	—
	肝臓	0.08±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	腎臓	0.37±0.02	0.05±0.02	0.04, <0.02(2)	<0.02, 0.03(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.07±0.03	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—

数値(n=3)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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

- ④ 子牛（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7、10及び14日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表4：子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のオルビフロキサシン濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与量	組織	投与後日数				
		1日	3日	7日	10日	14日
5mg/kg体重 /day	筋肉	<0.02, 0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02(2), 0.06	<0.02(2), 0.07	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	肝臓	0.04±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	0.17±0.04	0.02, 0.04, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	小腸	0.03±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
10mg/kg体重 /day	筋肉	0.10±0.10	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02, 0.05, 0.03	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	肝臓	0.14±0.10	<0.02, 0.03, 0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	腎臓	0.51±0.37	0.07±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	小腸	0.11±0.03	0.02, <0.02, 0.03	<0.02(3)	<0.02(3)	—

数値(n=3)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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

⑤ 牛（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/day）し、乳汁中の残留試験が実施された。投与前、最終投与6時間後以降7日後まで、1日2回搾乳し、乳汁中濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表5：牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与した時の乳汁中のオルビフロキサシン濃度
($\mu\text{ g/g}$)

投与後日数	投与量	
	5mg/kg 体重/day	10mg/kg 体重/day
投与前	<0.02(3)	<0.02(3)
6時間	0.71±0.11	0.97±0.24
22時間	0.07±0.03	0.24±0.01
33時間	<0.02, 0.04, 0.05	0.16±0.04
46 時間	<0.02(2), 0.02	0.09±0.04
57時間	<0.02(3)	0.07±0.03
70時間	<0.02(3)	0.08, 0.06, <0.02
81時間	—	0.05, 0.04, <0.02
94時間	—	0.05, 0.04, <0.02
105時間	—	0.04, 0.03, <0.02
118時間	—	0.03(2), <0.02
129時間	—	0.03, <0.02(2)
142時間	—	<0.02(3)
153時間	—	<0.02(3)
166時間	—	—
177時間	—	—

数値(n=3)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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02 $\mu\text{ g/g}$

⑥ 牛（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/day）し、乳汁中の残留試験が実施された。投与前、最終投与6時間後以降7日後まで、1日2回搾乳し、乳汁中濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表6：牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与した時の乳汁中のオルビフロキサシン濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与後日数	投与量	
	5mg/kg 体重/day	10mg/kg 体重/day
投与前	<0.02(3)	<0.02(3)
6時間	0.75±0.01	1.5±0.99
18時間	0.09±0.01	0.22±0.05
30時間	0.03±0.01	0.06±0.01
42 時間	<0.02(2), 0.03	0.03±0.01
54時間	<0.02(3)	<0.02(2), 0.03
66時間	<0.02(3)	<0.02(3)
78時間	—	<0.02(3)
90時間	—	—
102時間	—	—
114時間	—	—
126時間	—	—
138時間	—	—
150時間	—	—
162時間	—	—
174時間	—	—

数値(n=3)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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$

承認申請にあたり実施された試験

⑦ 子豚（3頭/時点/投与群、1頭/対照群）にオルビフロキサシン製剤を3日間飲水投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/day、対照群には水道水を投与）し、残留試験が実施された。最終投与1、5、6、7及び8日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表7：子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与した時の食用組織中のオルビフロキサシン濃度

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

投与量	組織	投与後日数				
		1日	5日	6日	7日	8日
5mg/kg体重 /day	筋肉	0.06±0.03	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	肝臓	0.11±0.05	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	0.38±0.18	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	小腸	0.06±0.03	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
10mg/kg体重 /day	筋肉	0.18±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	0.04±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	肝臓	0.33±0.06	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	1.0±0.10	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	小腸	0.17±0.03	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—

数値(n=3)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。

—：測定せず

定量限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

- ⑧ 子豚（3頭/時点/投与群、1頭/対照群）にオルビフロキサシン製剤を3日間飲水投与（オルビフロキサシンとして0.5又は10mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、6、7、8及び9日後（投与8日後の採材は10mg/kg 体重/day投与群のみ）に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表8：子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与した時の食用組織中のオルビフロキサシン濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与量	組織	投与後日数				
		1日	6日	7日	8日	9日
5mg/kg 体重 /day	筋肉	0.27±0.40	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02(2), 0.17	<0.02(3)	<0.02(3)		—
	肝臓	0.55±0.76	<0.02(3)	<0.02(3)		—
	腎臓	1.70±2.12	<0.02(3)	<0.02(3)		—
	小腸	0.30±0.42	<0.02(3)	<0.02(3)		—
10mg/kg 体重 /day	筋肉	0.18±0.20	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	0.03, 0.09, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	肝臓	0.37±0.32	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	1.24±1.12	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	小腸	0.18±0.18	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—

数値(n=3)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。

—：測定せず

定量限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条の規定の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたオルビフロキサシンに係る食品健康影響評価について、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：12.5 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 30日間

安全係数：1000

ADI : 0.013 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、オルビフロキサシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

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。

MIC_{calc}^{*1} は0.003373 mg/mL、細菌が暴露される分画に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。

$$ADI (\text{mg/kg 体重/day}) = \frac{0.003373 (\text{mg/mL}) \times 220 (\text{g})}{1^{*2} \times 60 (\text{kg})} = 0.012$$

*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均 MIC_{50} の90%信頼限界の下限値

*2：経口用量として生物学的に利用可能な比率。オルビフロキサシンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られないため、係数1 を採用した。

③ ADIの設定について

otoxicological data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、オルビ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 0.012 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

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア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

オルビ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

各食品について基準値案の上限までオルビフロキサシンが残留していると仮定した

場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取するオルビプロキサシンの量の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)}
国民平均	0.6
幼小児（1～6歳）	2.4
妊婦	0.7
高齢者（65歳以上）	0.6

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(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。

今般の承認にあたり実施された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禁止期間内に残留量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。

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。

(別紙1)

オルビプロキサシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm
牛の筋肉	0.02	0.02	0.02
豚の筋肉	0.02	0.02	0.02
牛の脂肪	0.02	0.02	0.02
豚の脂肪	0.02	0.02	0.02
牛の肝臓	0.02	0.02	0.02
豚の肝臓	0.02	0.02	0.02
牛の腎臓	0.02	0.02	0.02
豚の腎臓	0.02	0.02	0.02
牛の食用部分	0.02	0.02	0.02
豚の食用部分	0.02	0.02	0.02
乳	0.02	0.02	0.02

平成17年11月29日厚生労働省告示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)

オルビプロキサシンの推定摂取量（単位： $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.4 ^{*1}	0.2 ^{*1}	0.4 ^{*1}	0.4 ^{*1}
牛の脂肪	0.02				
牛の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.02	0.7 ^{*1}	0.5 ^{*1}	0.8 ^{*1}	0.7 ^{*1}
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 ^{*2}	0.0	0.0
豚の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
計		4.0	4.6	4.9	4.0
ADI 比 (%)		0.6	2.4	0.7	0.6

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

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2：摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 4月11日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
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11月29日 残留基準告示
- 平成18年 7月18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25年10月21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26年 1月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年 1月17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
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
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
斎藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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
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	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕 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)