

平成 30 年 2 月 23 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

平成 29 年 12 月 19 日付け厚生労働省発食 1219 第 1 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、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動物用医薬品の承認事項変更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変更することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、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：合成抗菌剤

フルオロキノロン系の合成抗菌剤である。細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVを阻害してDNA合成を阻害することにより、殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、牛又は豚の細菌性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、大腸菌性下痢症等を適応症とする注射剤又は飲水添加剤が承認されている。

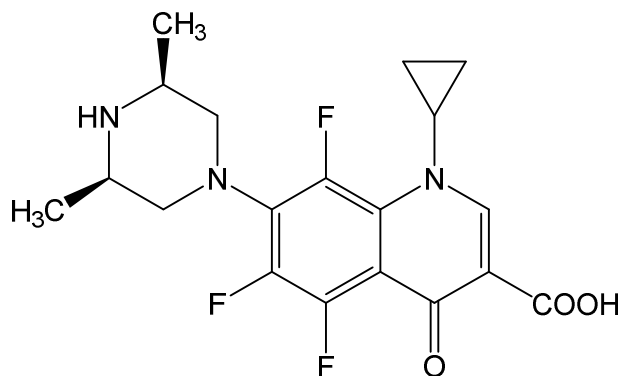
ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

1-Cyclopropyl-7-[(3*R*, 5*S*)-3, 5-dimethylpiperazin-1-yl]-5, 6, 8-trifluoro-4-oxo-1, 4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

3-Quinolinecarboxylic acid, 1-cyclopropyl-7-[(3*R*, 5*S*)-3, 5-dimethyl-1-piperazinyl]-5, 6, 8-trifluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-, *rel*-
(CAS : No. 113617-63-3)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{20}F_3N_3O_3$
分子量	395.37

(5) 適用方法及び用量

オルビ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。

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）に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

① 国内での使用方法

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 1 kg 当たり 5 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	21 日 72 時間（乳）
		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。	2 日 24 時間（乳）
	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。	14 日
オルビフロキサシン を有効成分とする 飲水添加剤	豚	1 日量として体重 1 kg 当たり 5 mg 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	7 日

2. 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

- ・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、又は試料に1%メタリン酸溶液を加えてアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-FL）で定量する。

または、試料（筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸）に1%シュウ酸溶液を加えて1%ギ酸含有アセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。肝臓及び腎臓については、HLBカラムを用いて精製する。カラムスイッチングシステム及び蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（カラムスイッチングHPLC-FL）で定量する。乳については、試料からアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、カラムスイッチングHPLC-FLで定量する。

定量限界：0.002～0.02 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 子牛（ホルスタイン種系、3～4か月齢、雌3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、7、10、14、21及び28日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表1，2）。（農林水産省，2005）

表1. 子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数						
	1	3	7	10	14	21	28
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(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—	—
腎臓	0.16± 0.09(3)	0.03, 0.02, <0.02	0.02, <0.02(2)	0.02± 0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
小腸	0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

表2. 子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数						
	1	3	7	10	14	21	28
筋肉	0.04± 0.01(3)	<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	0.37± 0.02(3)	0.05± 0.02(3)	0.04, <0.02(2)	0.03(2), <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—
小腸	0.07± 0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

- ② 子牛（ホルスタイン種系、104～116日齢、雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、7、10及び14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表3、4）。（農林水産省、2005）

表3. 子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	0.02 (2), <0.02	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—
脂肪	0.06, <0.02 (2)	0.07, <0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—
肝臓	0.04±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—
腎臓	0.17±0.04 (3)	0.04, 0.02, <0.02	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—
小腸	0.03±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

表4. 子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	0.10±0.10 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—
脂肪	0.05, 0.03, <0.02	0.02, <0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—
肝臓	0.14±0.10 (3)	0.03, 0.02, <0.02	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—
腎臓	0.51±0.37 (3)	0.07±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—
小腸	0.11±0.03 (3)	0.03, 0.02, <0.02	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

- ③ 泌乳牛（ホルスタイン種、3～7歳齢、雌3頭）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与6、22、33、46、57、70、81、94、105、118、129、142、153、166及び177時間後に採取した乳におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表5）。（農林水産省，2005）

表5. 泌乳牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与後の乳中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

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

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

- ④ 泌乳牛（ホルスタイン種、3～7歳齢、雌3頭）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与6、18、30、42、54、66、78、90、102、114、126、138、150、162及び174時間後に採取した乳におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表6）。（農林水産省，2005）

表6. 泌乳牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与後の乳中のオルビフロキサシン濃度 (mg/kg)

最終投与後 時間	投与量	
	5 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日
6	0.75±0.01 (3)	1.5 ±0.99 (3)
18	0.09±0.01 (3)	0.22±0.05 (3)
30	0.03±0.01 (3)	0.06±0.01 (3)
42	0.03, <0.02 (2)	0.03±0.01 (3)
54	<0.02 (3)	0.03, <0.02 (2)
66	<0.02 (3)	<0.02 (3)
78	—	<0.02 (3)
90~174	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

- ⑤ 子豚（交雑種（LW）、2~2.5か月齢、雌雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、7、10及び14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表7、8）。（農林水産省、2005）

表7. 子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	0.03±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—
脂肪	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—
肝臓	0.06±0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—
腎臓	0.16±0.07 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—
小腸	0.04±0.01 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

表8. 子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
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 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—
腎臓	0.30±0.17 (3)	0.04±0.01 (3)	0.02, <0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
小腸	0.05±0.03 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

- ⑥ 子豚（交雑種（LWD）、1.5～2か月齢、雌雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、7及び10日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表9, 10）。（農林水産省, 2005）

表9. 子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	3	7	10
筋肉	0.19±0.05 (3)	0.03, <0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
脂肪	0.05±0.01 (3)	0.02, <0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
肝臓	0.35±0.08 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—
腎臓	1.1 ±0.17 (3)	0.02, <0.02 (2)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
小腸	0.21±0.05 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

表10. 子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	3	7	10
筋肉	0.22±0.05(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
脂肪	0.07±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
肝臓	0.52±0.11(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
腎臓	1.3 ±0.32(3)	0.02±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
小腸	0.24±0.06(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

- ⑦ 子豚（交雑種（LW）、約2か月齢、去勢雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤を3日間飲水投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、5、6、7及び8日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表11、12）。（農林水産省、2005）

表11. 子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	5	6	7	8
筋肉	0.06±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
肝臓	0.11±0.05(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
腎臓	0.38±0.18(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
小腸	0.06±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

表12. 子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	5	6	7	8
筋肉	0.18±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
脂肪	0.04±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
肝臓	0.33±0.06(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
腎臓	1.0 ±0.10(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
小腸	0.17±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

- ⑧ 子豚（交雑種、約2か月齢、雌雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤を3日間飲水投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、6、7、8及び9日後（最終投与8日後の採取は10 mg/kg 体重/日投与群のみ）に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表13, 14）。（農林水産省，2005）

表13. 子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	6	7	9
筋肉	0.27±0.40(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
脂肪	0.17, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
肝臓	0.55±0.76(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
腎臓	1.70±2.12(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
小腸	0.30±0.42(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

表14. 子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	6	7	8	9
筋肉	0.18±0.20(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
脂肪	0.09, 0.03, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
肝臓	0.37±0.32(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
腎臓	1.24±1.12(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
小腸	0.18±0.18(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.02 mg/kg

承認事項の変更にあたり実施された試験

- ⑨ 子牛（ホルスタイン種系、3～6か月齢、雄及び去勢雄4頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を3日間静脈内投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、5、7及び14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をカラムスイッチングHPLC-FLで測定した（表15）。（農林水産省、2017）

表15. 牛にオルビフロキサシンを3日間静脈内投与後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	7	14
筋肉	0.016±0.007(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	—
脂肪	<0.002～ 0.008(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	—
肝臓	0.031±0.009(4)	0.004±0.001(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)
腎臓	0.11 ±0.034(4)	0.013±0.003(4)	0.004±0.001(4)	0.003±0.001(4)	<0.002(4)
小腸	0.024±0.003(4)	<0.002～ 0.004(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.002 mg/kg

- ⑩ 子牛（ホルスタイン種系、4～5か月齢、雄4頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を3日間静脈内投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、5、7及び14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をカラムスイッチングHPLC-FLで測定した（表16）。（農林水産省，2017）

表16. 牛にオルビフロキサシンを3日間静脈内投与後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	7	14
筋肉	0.027±0.009(4)	<0.002～ 0.003(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	—
脂肪	0.034±0.022(4)	<0.002～ 0.003(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	—
肝臓	0.056±0.015(4)	0.007±0.002(4)	0.003±0.001(4)	<0.002～ 0.002(4)	<0.002(4)
腎臓	0.19 ±0.064(4)	0.023±0.009(4)	0.008±0.002(4)	<0.002～ 0.004(4)	<0.002(4)
小腸	0.027±0.010(4)	0.003±0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.002 mg/kg

上記の残留試験結果から、筋肉及び脂肪について、最終投与1日後におけるオルビフロキサシンの濃度の平均値+3SD^{注1)}は、それぞれ0.086 mg/kg、0.52 mg/kgであった。

また、肝臓及び腎臓について、統計学的解析^{注2)}により最終投与2日後における最大許容濃度の上限を算出した（表17）。

表 17. オルビフロキサシンの最大許容濃度の上限（mg/kg）

	肝臓	腎臓
牛（最終投与2日後）	0.11	0.36

注1) オルビフロキサシンの濃度を対数変換して平均値+3SDの値を求め、その値を逆対数変換して算出した。

注2) 「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関係事務の取扱について」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて残留最大許容濃度の上限を算出した。

- ⑪ 泌乳牛（ホルスタイン種系、4～8歳齢、雌5頭）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を3日間静脈内投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に採取した乳におけるオルビフロキサシン濃度をカラムスイッチングHPLC-FLで測定した（表18）。（農林水産省，2017）

表18. 泌乳牛にオルビフロキサシンを3日間静脈内投与後の乳中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	濃度（mg/kg）
12	0.13 ±0.038(5)
24	0.017±0.003(5)
36	0.007±0.001(5)
48	0.003±0.001(5)
60	<0.002～0.003(5)
72	<0.002(5)
84	<0.002(5)
96	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.002 mg/kg

- ⑫ 泌乳牛（ホルスタイン種系、1～5歳齢、雌5頭）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を3日間静脈内投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に採取した乳におけるオルビフロキサシン濃度をカラムスイッチングHPLC-FLで測定した（表19）。（農林水産省，2017）

表19. 泌乳牛にオルビフロキサシンを3日間静脈内投与後の乳中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	濃度（mg/kg）
12	0.12 ±0.045(5)
24	0.017±0.004(5)
36	0.006±0.002(5)
48	0.003±0.001(5)
60	<0.002～0.002(5)
72	<0.002(5)
84	<0.002(5)
96	—

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。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

—：分析せず 定量限界：0.002 mg/kg

上記の残留試験結果から、乳について統計学的解析を行った結果、最終投与24時間後における最大許容濃度の上限は0.12 mg/kgと算出された。

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 1 項第 1 号の規定に基づき、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：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

各種毒性試験のうち最も低い毒性影響は、3 か月齢のイヌを用いた 10 日間の経口投与試験でみられた関節病変であり、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日投与群であったが、より若齢であり、毒性影響が大きいと考えられる 8~10 週齢のイヌを用いた 30 日間亜急性毒性試験における関節への影響による、LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠として採用するのが適切であると判断された。毒性学的 ADI は、この LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日に、LOAEL を用いること、根拠とする試験の試験期間が短いこと並びに慢性毒性及び発がん性試験の知見が不足していることから、安全係数として 1,000 を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えた。

(参考)

評価に供された遺伝毒性試験の *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。また、*in vitro* 及び *in vivo* の光遺伝毒性試験の結果はいずれも陽性であったが、オルビフロキサシンの光遺伝毒性の発現の機序は DNA に直接作用するものではなく、オルビフロキサシンは生体にとって問題となる光遺伝毒性はないことから、閾値を設定することが可能であると結論されている。

(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、微生物が利用可能な経口用量の分画 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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.003373^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*2} \text{ (g)}}{1^{*3} \times 60^{*4} \text{ (kg)}} = 0.012$$

*1：MIC_{calc}：試験薬が活性を示す菌のうち、最も適切な属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

*2：結腸内容物

*3：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

*4：ヒト体重

(3) ADI の設定について

毒性学的 ADI と微生物学的 ADI を比較すると、微生物学的 ADI の値がより小さくなることから、オルビフロキサシンの ADI は 0.012 mg/kg 体重/day と設定することが適当であると判断した。

4. 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。

薬物動態試験の結果から、オルビフロキサシンが主要残留物であることが示唆されていることから、オルビフロキサシンを残留の規制対象とする。

(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)	9.5
幼小児 (1～6 歳)	36.8
妊婦	12.5
高齢者 (65 歳以上)	7.4

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、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		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.09	0.02	○・申			0.086(n=4)(最終投与1日後)
豚の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与7日後)
牛の脂肪	0.6	0.02	○・申			0.52(n=4)(最終投与1日後)
豚の脂肪	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与7日後)
牛の肝臓	0.2	0.02	○・申			0.11(統計学的解析)(最終投与2日後)
豚の肝臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与6日後)
牛の腎臓	0.4	0.02	○・申			0.36(統計学的解析)(最終投与2日後)
豚の腎臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与7日後)
牛の食用部分	0.4	0.02	○・申			牛の腎臓の基準値参照
豚の食用部分	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与6日後)
乳	0.2	0.02	○・申			0.12(統計学的解析)(最終投与24時間後)

「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。

「承認有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の変更について意見聴取がなされたものであることを示している。

オルビ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)	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	0.09	9.2*	5.8*	12.5*	5.9*
牛の脂肪	0.6				
牛の肝臓	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0
牛の腎臓	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.4	0.2	0.0	1.4	0.2
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
乳	0.2	52.8	66.4	72.9	43.2
計		63.1	72.9	88.0	49.9
ADI 比 (%)		9.5	36.8	12.5	7.4

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(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
平成17年	4月11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	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
平成26年	10月3日	残留農薬基準告示
平成29年	8月21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承認事項変更の承認及び使用基準の変更について意見聴取
平成29年	8月31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29年	10月31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29年	12月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年	12月21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]

- 穉山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
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 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
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

(○：部会長)

答申(案)

オルビフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉	0.09 0.02
牛の脂肪 豚の脂肪	0.6 0.02
牛の肝臓 豚の肝臓	0.2 0.02
牛の腎臓 豚の腎臓	0.4 0.02
牛の食用部分 ^{注)} 豚の食用部分	0.4 0.02
乳	0.2

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。