

オフロキサシン (案)

1. 概要

(1) 品目名：オフロキサシン (Ofloxacin)

(2) 用途：鶏の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症の治療

オフロキサシンはニューキノロン剤に属し、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対しても有効である。国内において鶏の呼吸器性マイコプラズマ病 (*Mycoplasma gallisepticum*) 及び大腸菌症を対象に使用されている。また、ヒト臨床において上・下気道感染症や尿路感染症の治療薬として使用されている。

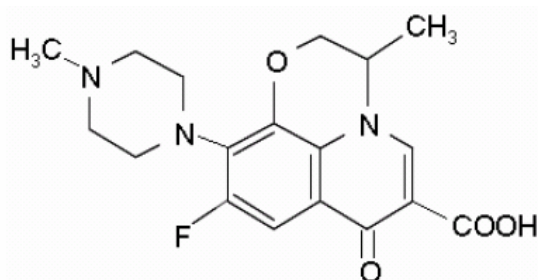
今般の残留基準設定は、オフロキサシンを有効成分とする薬剤 (オキササルジン液) が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間 (6年) が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてオフロキサシンについて ADI 設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

和名：(±)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-デ] [1, 4] ベンゾキサジン-6-カルボン酸

英名：(±)-9-fluoro-2, 3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1, 2, 3-de] [1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acid

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

分子量 : 361.37

常温における性状 : 帯微黄白色～淡黄白色の結晶又は結晶性粉末

融点 : 260～270°C (分解)

溶解度 : 2 g /L (20°C)

蒸気圧 : nonvolatile

(5) 適用方法及び用量

飲水1L当たりオフロキサシンとして50~100 mgを均一に溶かして、又は1日体重1 kg当たりオフロキサシンとして5~10 mgを飲水に均一に溶かして鶏（産卵鶏を除く）に3~5日間経口投与する。使用禁止期間は7日間である。なお、オキササルジン液については、第一選択薬が無効の症例のみに使用することとされている。

2. 対象動物における分布、代謝

鶏にオフロキサシンを単回経口投与したときの血中濃度推移並びに主要臓器及び組織への分布を、*Bacillus subtilis* ATCC 6051 を定量菌とするバイオアッセイにより調べた。

鶏に12.5、25、50 mg/kg体重のオフロキサシンを単回経口投与したときの血中濃度は、投与1~2時間後でそれぞれ5.8、8.5、12.9 $\mu\text{g/mL}$ と最高に達し、以後は速やかに減少して、それぞれ8、12、24時間後に定量限界（0.8 $\mu\text{g/mL}$ ）以下となった。

また、鶏に25 mg/kg体重のオフロキサシンを単回経口投与したときの各組織における分布を以下に示す。

主要臓器、組織及び血清におけるオフロキサシンの分布

部位	血清	筋肉	肝臓	腎臓	心臓	肺
最高濃度到達時間(hr)	1	2	1	1	1	1
最高濃度(ppm)	5.8±0.8	9.4±2.4	37.6±7.1	44.7±4.9	6.9±0.5	8.8±0.8

気道系及び血清におけるオフロキサシンの分布

部位	肺	気管	気囊	血清
最高濃度到達時間(hr)	1	0.5	1	1
最高濃度(ppm)	11.4±2.0	30.2±4.3	8.1	5.7±1.0

なお、オフロキサシンは代謝物が少なく、大部分が未変化のオフロキサシンとして尿中に排泄されることが実験動物において認められている。総排泄腔から尿のみを排泄するよう処置した鶏にオキササルジン液2 mL/kg（オフロキサシンとして100 ppm）を単回経口投与し、主要代謝物であるN-脱メチル体のオフロキサシン未変化体に対する排泄比を求めた結果、最大で0.44%であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：オフロキサシン

② 分析法の概要

酸性下励起波長298 nm、蛍光波長502 nmによる蛍光法（定量限界0.02 ppm）及びジアゾメタン添加による得られるメチル化体を分析対象とした検出波長295 nmによるHPLC法（定量限界0.05 ppm）を用いた。

(2) 組織における残留

① 鶏にオキササルジン液を0.4%濃度（オフロキサシンとして200 ppm）飲水に添加し

て7日間自由摂取させた。投与後1、3、5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、皮膚及び血清におけるオフロキサシン濃度を蛍光法により測定した結果を以下に示す。

鶏にオフロキサシンとして200 ppmの飲水を7日間自由摂取させた時の食用組織中のオフロキサシン濃度(ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	皮膚	血清
1	0.07±0.02	<0.02 (2), 0.02, 0.03, 0.04	1.0±0.1	0.12±0.06	0.09±0.03	0.06±0.02
3	<0.02 (2), 0.03 (3)	<0.02	0.04±0.00	0.05±0.01	0.05±0.00	0.03±0.01
5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

定量限界:0.02 ppm

- ② 鶏にオキサリジン液を0.2%濃度又は0.4%濃度（オフロキサシンとして100 ppm又は200 ppm）飲水に添加して7日間自由摂取させた。投与後1、3、5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、皮膚及び血清におけるオフロキサシン濃度をHPLC法により測定した結果を以下に示す。

鶏にオフロキサシンとして100 ppm又は200 ppmの飲水を7日間自由摂取させた時の食用組織中のオフロキサシン濃度(ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm
1	<0.05 (3), 0.08, 0.09	<0.05 (4), 0.05	<0.05 (4), 0.05	0.11±0.02	<0.05 (2), 0.05 (2), 0.06	0.08±0.01
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
5	<0.05	—	<0.05	<0.05	<0.05	—

試験日 (投与後日数)	腎臓		皮膚		血清	
	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm
1	<0.05	0.08±0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	—
5	—	—	—	<0.05	—	—

定量限界:0.05 ppm — : 検査実施せず

4. 一日摂取許容量 (ADI) 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、平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913002号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたオ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。

オフロキサシンについては、遺伝毒性、発がん性を示さないと考えられ、ADIを設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、幼若イヌを用いた8日間関節毒性試験におけるNOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。この知見からADIを設定するにあたっては、種差10、個体差10の安全係数100に加え、関節毒性試験の試験期間が短いこと、及び、発がん性/慢性毒性試験の知見がないこと等を総合的に考慮して10を適用し、ADIは0.005 mg/kg 体重/日

と設定される。

一方、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは*in vitro*のMIC₅₀のみであった。

結腸内容物に 220 g、細菌が暴露される分画に 30%（尿中回収率より推測）安全係数に 1、ヒト体重に 60 kg を適用すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0005 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.3 \times 1 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.006 \text{ mg/kg 体重/日}$$

となる。

毒性学的影響から導かれるADIと微生物学的影響から導かれるADIを比較すると、現時点においては毒性学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、オ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、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

オフロキサシン 0.005 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

オキサリジン液はアジアの数カ国でも使用実績があるが、主剤であるオフロキサシンの欧州や米国における食用動物を対象とした使用はない。また、EMEA、FDA、JECFA における評価は行われていない（平成18年8月現在）。

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：オフロキサシン

(2) 残留基準値(案)

残留試験成績結果を鑑み、以下のとおり残留基準値を設定する。なお、国内における使用禁止期間は7日である。

また、今後、食品安全委員会において薬剤耐性菌を介した影響についての評価が示された段階で、必要に応じて残留基準値を見直すこととする。

部位（対象動物）	残留基準値(*2)	残留基準値(案)
筋肉（鶏）	0.05	0.05
脂肪（鶏）	0.05	0.05
肝臓（鶏）	0.05	0.05
腎臓（鶏）	0.05	0.05
食用部分（鶏）(*1)	0.05	0.05

*1：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除く食用に供される部分をいう。

*2：平成17年厚生労働省告示第499号により設定（平成18年5月29日施行）。

(3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取するオフロキサシンの量（理論最大摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	0.38
小児（1～6歳）	1.3
妊婦	0.29

<試算の詳細>国民平均の摂取量の試算例（体重 53.3kg）

食品	基準値案 (ppm) (A)	当該食品の摂取量 (g/人/日) (B)	オフロキサシン 推定摂取量(μ g/人/日) (A)×(B)
筋肉（鶏）	0.05	19.76	0.988 (*)
脂肪（鶏）	0.05		
肝臓（鶏）	0.05	0.29	0.015
腎臓（鶏）	0.05	0	0
食用部分（鶏）	0.05	0.15	0.008
計 (μ g/人/日)			1.01
一日摂取許容量 (μ g/人/日)			266.5
ADI比 (%)			0.38

* 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

(4) 本剤については、食品、添加物の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）一般規則7に残留基準が定められているが、今般、我が国における科学的評価に基づき残留基準を設定するため、一般規則7より削除し、一般規則6に新たに残留基準を定めるものとする。

(参 考)

これまでの経緯

- 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食品健康影響評価依頼
- 平成17年 11 月 24 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結果通知
- 平成18年 月 日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成18年 9 月 6 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おける審議

● 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]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
- 井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 志賀 正和 社団法人農林水産先端技術産業振興センター研究開発部長
- 下田 実 東京農工大学農学部獣医学科助教授
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○ : 部会長)