

## エンロフロキサシン (案)

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく承認事項の変更及び使用基準の改正について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、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：エンロフロキサシン [ Enrofloxacin ]

(2) 用途：合成抗菌剤

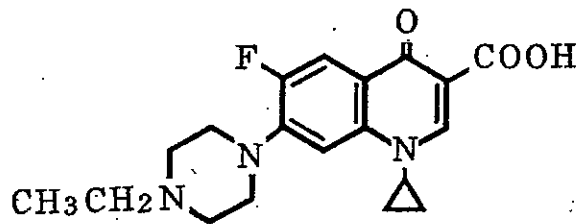
エンロフロキサシンはニューキノロン系に属し、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対しても有効である。国内において牛及び豚の細菌性呼吸器病 (*Mycoplasma bovis*, *Ureaplasma divesum*, *Pasteurella multocida*等) 及び大腸菌性下痢症、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病 (*Mycoplasma gallisepticum*) 及び大腸菌症の治療を目的として使用されている。また、代謝物であるシプロフロキサシンは抗菌活性を有し、ヒト臨床において使用されている。

(3) 化学名：

1-cyclopropyl-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

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

(4) 構造式及び物性



分 子 式 :  $C_{19}H_{22}FN_3O_3$   
分 子 量 : 359.40

(5) 適用方法及び用量

エンロ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、今回薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)に基づく承認事項の変更について意見聴取がなされたものを示している。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	2.5~5mg/kg 体重/day を 3~5 日間連続して頸部皮下注射	日本	14 日
		ドイツ	14 日
		オランダ	9 日
		イタリア	9 日
		ニュージーランド	7 日
	5mg/kg 体重/day を 2 日間連続して静脈内注射	日本	8 日
	5mg/kg 体重/day を 2~5 日間連続して静脈内注射	ドイツ	7 日
牛 (3ヶ月齢を超える牛を除く)	2.5~5mg/kg 体重/day を 3~5 日間連続して強制経口投与	日本	12 日
		ドイツ	7 日
		オランダ	10 日
		イタリア	7 日
泌乳牛	2.5~5mg/kg 体重/day を 3~5 日間連続して頸部皮下注射	日本	60 時間
		ドイツ	5 日
		オランダ	4 日
		イタリア	4.5 日
	5mg/kg 体重/day を 2 日間連続して静脈内注射	日本	60 時間
	5mg/kg 体重/day を 2~5 日間連続して静脈内注射	ドイツ	3 日
豚	1.25~5mg/kg 体重/day を 1~3 日間連続して頸部筋肉内注射	日本	14 日
		ドイツ	9 日
		オランダ	10 日
		イタリア	10 日
		ニュージーランド	7 日
鶏	飲水 1L あたり 50mg を均一に混和し 3 日間連続して飲水投与	日本	4 日
		ドイツ	9 日
		オランダ	3 日
		イタリア	3 日

## 2. 対象動物における分布、代謝

### (1) ウシにおける分布、代謝試験

3~4週齢の仔ウシに<sup>14</sup>C標識エンロフロキサシン5 mg/kg体重/dayを7日間強制経口投与し、最終投与後12あるいは72時間における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の代謝物を同定した。主要な化合物は未変化体とシプロフロキサシンで、肝臓でシプロフロキサシンが51.1%、未変化体が30.9%、腎臓でそれぞれ45.3%、37.4%、筋肉で44.4%、51.5%、脂肪で37.3%、49.9%検出された。検出濃度は経時的に減少したが、肝臓で最も高濃度であった。

### (2) ブタにおける分布、代謝試験

ブタに<sup>14</sup>C標識エンロフロキサシン5 mg/kg体重/dayを7日間強制経口投与し、最終投与後12あるいは72時間における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の代謝物を同定した。主要な化合物は未変化体とシプロフロキサシンで、併せて78~98%を占め、そのほとんどは未変化体であった。検出濃度は経時的に減少したが、肝臓で最も高濃度であった。

### (3) 鶏における分布、代謝試験

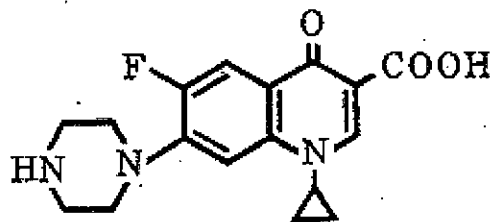
30日齢の鶏に対して<sup>14</sup>C標識エンロフロキサシン12 mg/kg体重/dayを7及び10日間経口投与し、最終投与6時間後の肝臓、筋肉、皮膚中の代謝物を同定した。いずれの組織においても主要な化合物は未変化体で65.7、78.5、49.7%を占めた。また、シプロフロキサシンがそれぞれ13.3%、3.1%、4.1%検出された。その他の代謝物は微量であったが、皮膚については未同定の1代謝物が7.6%検出された。

## 3. 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

- ・エンロフロキサシン
- ・シプロフロキサシン



シプロフロキサシン

## ② 分析法の概要

### 組織

試料からアセトニトリル・0.1 mol/Lリン酸緩衝液 (pH12) (3:1) 混液で抽出し、アセトニトリル飽和n-ヘキサンで洗浄した後、高速液体クロマトグラフ (FL) を用いて定量する。

または、試料からアセトニトリル・0.3%メタリン酸溶液 (2:3) 混液で抽出し、ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体 (HLB) カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (FL) を用いて定量する。

定量限界 エンロフロキサシン : 0.005~0.01ppm

シプロフロキサシン : 0.005~0.01 ppm

### 乳

試料からアセトニトリル・0.1 mol/Lリン酸緩衝液 (pH12) (3:1) 混液で抽出し、アセトニトリル飽和n-ヘキサンで洗浄した後、高速液体クロマトグラフ (FL) を用いて定量する。

定量限界 エンロフロキサシン : 0.005~0.02ppm

シプロフロキサシン : 0.005~0.02 ppm

## (2) 組織における残留

- ① ウシにエンロフロキサシンとして5 mg/kgを1日1回、5日間連続して頸部皮下投与した。投与後1、7、14、21、28日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、血清及び小腸におけ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以下に示す。

表1 ウシにエンロフロキサシン5 mg/kgを5日間頸部皮下投与した時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濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	<0.01 (2), 0.02 (2), 0.07, 0.08	<0.01 (2), 0.03 (2), 0.19, 0.24	0.08±0.08	<0.01 (2), 0.02 (2), 0.04 (2)
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	<0.01 (2), 0.02 (2), 0.09 (2)	0.12±0.10	0.04±0.03	0.14±0.15
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	血清		小腸	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	<0.01 (4), 0.03 (2)	<0.01 (4), 0.04 (2)	<0.01 (2), 0.04 (2), 0.08 (2)	<0.01 (2), 0.04 (2), 0.08, 0.09
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値(n=6)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

- ② 仔ウシにエンロフロキサシンとして5 mg/kgを1日1回、5日間連続して経口投与した。投与後1、3、5、7、9日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけ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以下に示す。

表2 仔ウシにエンロフロキサシン5 mg/kgを5日間経口投与した時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濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.144±0.073	0.220±0.071	0.076±0.041	0.125±0.064
3	<0.01	0.021±0.013	0.039±0.008	0.018±0.011
5	<0.01	<0.01	0.016±0.008	0.016±0.013
7	<0.01	<0.01	<0.01	0.012±0.009
9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.321±0.107	0.759±0.066	0.267±0.108	0.884±0.239
3	0.027±0.013	0.104±0.052	0.021±0.005	0.097±0.043
5	<0.01	0.016±0.004	<0.01	0.019±0.015
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値 (n=4) は分析値又は平均値±標準偏差で示す。

定量限界 : 0.01ppm

- ③ 泌乳牛にエンロフロキサシンとして5mg/kgを1日1回、5日間連続して皮下投与した。投与後から12時間おきの乳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を以下に示す。

表3 泌乳牛にエンロフロキサシン5mg/kgを5日間頸部皮下投与した時の乳中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
12	0.054±0.016	0.750±0.227
24	<0.02 (11), 0.020	0.401±0.138
36	<0.02	0.107±0.042
48	<0.02	0.082±0.037
60	<0.02	<0.02, 0.020, 0.025, 0.029(3), 0.038(2), 0.044, 0.052, 0.061, 0.078
72	<0.02	<0.02(2), 0.020, 0.023(2), 0.026, 0.027, 0.036, 0.038, 0.050, 0.060, 0.063
84	<0.02	<0.02(7), 0.021, 0.023, 0.028, 0.036, 0.037
96	<0.02	<0.02(7), 0.021, 0.024, 0.028, 0.030, 0.063
108	<0.02	<0.02 (11), 0.032
120	<0.02	<0.02 (11), 0.027
132	<0.02	<0.02
144	<0.02	<0.02

数値 (n=12) 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 : 0.02 ppm

- ④ 泌乳牛にエンロフロキサシンとして5mg/kgを1日1回、5日間連続して皮下投与した。投与後から12時間おきの乳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を以下に示す。

表4 泌乳牛にエンロフロキサシン5mg/kgを5日間頸部皮下投与した時の乳中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (時間)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
初回投与前	<0.02	<0.02
投 与		
最終投与後 12	0.11±0.03	0.78±0.46
24	<0.02 (3), 0.02 (3)	0.15±0.07
36	<0.02	0.05±0.01
48	<0.02	<0.02 (3), 0.02 (2), 0.04
60	—	<0.02 (5), 0.02
72	—	<0.02

数値(n=6)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。

—：分析せず

定量限界：0.02 ppm

- ⑤ ブタにエンロフロキサシンとして5 mg/kgを1日1回、5日間連続して筋肉内投与した。投与後1、7、14、20、25日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、血清及び小腸におけ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以下に示す。

表5 ブタにエンロフロキサシン5 mg/kgを5日間筋肉内投与した時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濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.21±0.05	0.05±0.01	0.07±0.02	<0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.28±0.09	0.06±0.01	0.37±0.10	0.09±0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	血清		小腸	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.08±0.03	0.02	0.24±0.07	0.03
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値(n=6)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：0.01 ppm

- ⑥ ブタにエンロフロキサシンとして2.5 mg/kgを1日1回、3日間連続して筋肉内投与した。投与後1、3、6、9、14日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び皮におけ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以下に示す。

表6 ブタにエンロフロキサシン2.5 mg/kgを3日間頸部皮下投与した時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濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.335±0.356	0.021±0.008	0.085±0.065	<0.01
3	0.022±0.006	<0.01	<0.01	<0.01
6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01



試験日 (投与後日数)	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.614±0.520	0.057±0.016	0.653±0.440	0.075±0.029
3	0.039±0.019	<0.01	0.058±0.015	0.010±0.011
6	0.011±0.012	<0.01	0.027±0.034	0.013±0.016
9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	皮	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.141±0.125	<0.01
3	0.023±0.016	<0.01
6	0.011±0.011	<0.01
9	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01

数値(n=4)は分析値又は平均値±標準偏差で示す。

定量限界：0.01ppm

- ⑦ ヒツジにエンロフロキサシンとして7.5 mg/kgを単回経口投与した。投与後2、4、8、16日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけ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以下に示す。

表7 ヒツジにエンロフロキサシン7.5 mg/kgを単回経口投与した時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濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
2	0.99±0.66	0.38±0.11	1.37±1.62	0.18±0.08
4	0.02±0.01	<0.01, 0.01 (2), 0.02	<0.01, 0.01 (2), 0.02	<0.01 (3), 0.02
8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
2	1.68±0.41	0.48±0.15	0.60±0.07	0.39±0.17
4	0.05±0.06	0.05±0.04	0.02±0.02	0.03±0.02
8	<0.01, 0.01, 0.09, 0.14	<0.01 (2), 0.44, 0.62	<0.01	<0.01
16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値(n=4)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

- ⑧ 鶏にエンロフロキサシンとして50 mg/Lの5日間自由摂取させた。投与後0.5、1、2、3、5日後の筋肉、皮、肝臓及び腎臓におけ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以下に示す。

表8 鶏にエンロフロキサシン50 mg/Lの飲水を5日間自由摂取させた時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濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		皮	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
0.5	0.099±0.006	<0.01	0.047±0.022	<0.01
1	0.053±0.013	<0.01	0.030±0.010	<0.01
2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3	<0.01	<0.01	0.010±0.011	<0.01
5	<0.01	—	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
0.5	0.202±0.153	0.090±0.096	0.148	0.018
1	0.130±0.061	0.051±0.022	0.122	0.013
2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値(n=6)は分析値又は平均値±標準偏差で示す。

腎臓については、各検体をまとめてから測定した。

—：分析せず

定量限界：0.01ppm

- ⑨ 七面鳥にエンロフロキサシンとして50 mg/Lの飲水を5日間自由摂取させた。投与後1、2、3、5、7日後の筋肉、皮、肝臓及び腎臓におけ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以下に示す。

表9 七面鳥にエンロフロキサシン50 mg/Lの飲水を5日間自由摂取させた時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濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		皮	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.074±0.031	<0.01	0.080±0.008	<0.01
2	0.032±0.020	<0.01	0.065±0.026	<0.01
3	<0.01	<0.01	0.028±0.004	<0.01
5	0.014±0.018	<0.01	0.012±0.002	<0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.125±0.053	0.080±0.036	0.088	<0.01
2	0.071±0.051	0.046±0.035	0.041	<0.01
3	0.013±0.002	0.011±0.003	0.011	<0.01
5	0.022±0.030	0.015±0.017	0.011	<0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値(n=6)は分析値又は平均値±標準偏差で示す。

定量限界：0.01ppm

承認事項の変更にあたり実施された試験

- ⑩ 乳牛にエンロフロキサシンとして5 mg/kgを1日1回、2日間連続して静脈内投与した。投与後1、2、3、4日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけ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以下に示す。

表10 乳牛にエンロフロキサシン5 mg/kgを2日間静脈内投与した時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濃度 (ppm)

臓器	試験日	施設 I			施設 II		
	(投与後 日数)	エンロフロ キサシン	シプロフロ キサシン	合計値*	エンロフロ キサシン	シプロフロ キサシン	合計値*
筋肉	1	<0.005~ 0.014	0.016~ 0.054	0.016~0.068	<0.005~ 0.012	0.027~ 0.042	0.027~0.054
	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005~ 0.006	<0.005~0.006
	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005~ 0.009	<0.005~ 0.007	<0.005~0.016
	4	-	-	-	<0.005	<0.005	<0.005
脂肪	1	0.035~ 0.236	0.082~ 0.267	0.117~0.503	<0.005~ 0.010	<0.005~ 0.070	<0.005~0.079
	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005~ 0.014	<0.005	<0.005~0.014
	3	<0.005~ 0.151	<0.005~ 0.692	<0.005~0.843	<0.005	<0.005	<0.005
	4	<0.005~ 0.008	<0.005	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	<0.005
肝臓	1	0.009~ 0.034	0.057~ 0.337	0.066~0.371	0.013~ 0.032	0.097~ 0.258	0.117~0.290
	2	<0.005~ 0.006	0.017~ 0.038	0.017~0.044	<0.005~ 0.010	0.024~ 0.061	0.026~0.071
	3	<0.005	0.010~ 0.035	0.010~0.035	<0.005~ 0.016	0.006~ 0.065	0.006~0.081
	4	<0.005	0.009~ 0.032	0.009~0.032	<0.005	<0.005~ 0.014	<0.005~0.014

臓器	試験日	施設Ⅰ			施設Ⅱ		
	(投与後 日数)	エンロフロ キサシン	シプロフロ キサシン	合計値*	エンロフロ キサシン	シプロフロ キサシン	合計値*
腎臓	1	0.013～ 0.055	0.067～ 0.308	0.080～0.363	0.019～ 0.042	0.128～ 0.185	0.147～0.226
	2	<0.005～ 0.007	0.005～ 0.0027	0.005～0.034	<0.005～ 0.013	0.017～ 0.054	0.017～0.067
	3	<0.005	0.006～ 0.010	0.006～0.010	<0.005～ 0.037	<0.005～ 0.040	<0.005～0.060
	4	<0.005～ 0.006	<0.005～ 0.018	<0.005～0.024	<0.005	<0.005～ 0.006	<0.005～0.006
小腸	1	0.039～ 0.257	0.091～ 0.291	0.130～0.548	0.071～ 0.151	0.107～ 0.270	0.178～0.385
	2	0.027～ 0.096	0.018～ 0.067	0.087～0.116	0.020～ 0.089	0.064～ 0.173	0.084～0.262
	3	<0.005～ 0.022	0.012～ 0.052	0.012～0.074	0.012～ 0.104	0.027～ 0.084	0.044～0.188
	4	0.006～ 0.025	0.026～ 0.053	0.039～0.078	<0.005～ 0.019	0.027～ 0.079	0.027～0.098
	8**						0.043

－：分析せず

定量限界：0.005ppm

\*：各個体におけるエンロフロキサシンとシプロフロキサシンの残留濃度を合計し、その値の範囲を記載した。残留濃度が定量限界未満のものは0として計算し、両方の残留濃度が定量限界未満のものは<0.005と記載した。

\*\*：残留最大許容濃度の上限

#### 残留最大許容濃度の上限

小腸の4日目における残留濃度の平均が基準値(0.05ppm)を超過していることから、「薬事法関係事務の取扱いについて」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知)に基づく直線回帰分析を行った結果、施設Ⅱにおいて直線回帰分析のための条件を満たした。エンロフロキサシン投与後8日目における小腸の残留最大許容濃度の上限(片側での99%上側許容限界に対する95%上側信頼限界)は0.043ppmと算出され、基準値(0.05ppm)に収まることを確認した。

承認事項の変更にあたり実施された試験

- ⑩ 乳牛にエンロフロキサシンとして5 mg/kgを1日1回、2日間連続して静脈内投与した。投与後12、24、36、48、60、72、84及び96時間の乳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を以下に示す。

表11 乳牛にエンロフロキサシン5 mg/kgを2日間静脈内投与した時の乳中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

	試験日 (投与後 時間)	施設 I			施設 II		
		エンロフロ キサシン	シプロフロ キサシン	合計値*	エンロフロ キサシン	シプロフロ キサシン	合計値*
乳	12 時間後	0.006~ 0.027	0.397~ 1.309	0.403~1.336	0.012~ 0.032	0.640~ 0.877	0.652~0.909
	24 時間後	<0.005	0.046~ 0.142	0.046~0.142	<0.005~ 0.006	0.092~ 0.135	0.092~0.141
	36 時間後	<0.005	0.017~ 0.082	0.017~0.082	<0.005	0.027~ 0.050	0.027~0.050
	48 時間後	<0.005	0.008~ 0.019	0.008~0.019	<0.005	0.013~ 0.024	0.013~0.024
	60 時間後	<0.005	0.006~ 0.011	0.006~0.011	<0.005	0.006~ 0.014	0.006~0.014
	72 時間後	<0.005	<0.005~ 0.008	<0.005~0.008	<0.005	<0.005~ 0.009	<0.005~0.009
	84 時間後	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005~ 0.006	<0.005~0.006

定量限界：0.005ppm

\*：各個体におけるエンロフロキサシンとシプロフロキサシンの残留濃度を合計し、その値の範囲を記載した。残留濃度が定量限界未満のものは0として計算し、両方の残留濃度が定量限界未満のものは<0.005と記載した。

施設I及び施設IIの残留試験の結果、休薬期間（60時間）経過後において、牛乳中のエンロフロキサシンとシプロフロキサシンの残留濃度は、現行の基準値（0.05ppm）以下となることが確認された。

#### 4. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたエンロ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

無毒性量：2.9 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) 2年間

安全係数：100

ADI : 0.029 mg/kg 体重/day

なお、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* 試験ではすべて陰性の結果が得られたので、エンロ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

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 MIC<sub>50</sub> のみであった。結腸内容物に220g、細菌が暴露される分画に20%、ヒト体重に60kgを適用すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000125 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.2^* \times 60 \text{ (kg)}} = 0.002$$

\* : シプロフロキサシンのヒトにおける知見に基づく

となる。

### 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、エンロ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 0.002 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

## 5. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)において評価されており、ADIとして0.002 mg/kg 体重/day が設定されている。

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、米国、カナダ及びEUにおいて基準値が設定されている。

## 6. 基準値の取扱い

### (1) 残留の規制対象

エンロフロキサシン及びシプロフロキサシンとする。

(2) 基準値の取扱い

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エンロ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基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大1日摂取量（TMDI））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 (%) <sup>注)</sup>
国民平均	10.4
幼小児（1～6歳）	39.6
妊婦	11.9
高齢者（65歳以上）	10.2

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、食品一般の成分規格6に食品に残留する量の限度（現行基準）が定められている。

今般の承認事項変更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。



## (別紙1)

## エンロフロキサシン

食品名	残留基準値*2 ppm	米国 ppm	カナダ ppm	EU*2 ppm
牛の筋肉	0.05		0.02*3	0.1
豚の筋肉	0.05			0.1
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の筋肉	0.05			0.1
牛の脂肪	0.05			0.1
豚の脂肪	0.05			0.1
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の脂肪	0.05			0.1
牛の肝臓	0.1	0.1*3		0.3
豚の肝臓	0.1			0.2
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の肝臓	0.1			0.3
牛の腎臓	0.1		0.07*3	0.2
豚の腎臓	0.1	0.5		0.3
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の腎臓	0.1			0.2
牛の食用部分	0.05			
豚の食用部分	0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の食用部分*1	0.05			
乳	0.05			0.1
鶏の筋肉	0.05			0.1
その他の家きんの筋肉	0.05			0.1
鶏の脂肪	0.05			0.1
その他の家きんの脂肪	0.05			0.1
鶏の肝臓	0.1			0.2
その他の家きんの肝臓	0.1			0.2
鶏の腎臓	0.1			0.3
その他の家きんの腎臓	0.1			0.3
鶏の食用部分*1	0.1			
その他の家きんの食用部分*1	0.1			

\*1：食用部分については、肝臓及び腎臓の値を参照した。

\*2：エンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの和として。

\*3：デスエチレンシプロフロキサシンとして。

## (別紙2)

エンロフロキサシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値現行 (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	0.05	1.0* <sup>1</sup>	0.5* <sup>1</sup>	0.9* <sup>1</sup>	1.0* <sup>1</sup>
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.05	1.8* <sup>1</sup>	1.1* <sup>1</sup>	2.0* <sup>1</sup>	1.8* <sup>1</sup>
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0* <sup>2</sup>	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.05	0.0* <sup>3</sup>	0.0* <sup>3</sup>	0.0* <sup>3</sup>	0.0* <sup>3</sup>
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	7.1	9.9	9.2	7.1
鶏の筋肉	0.05	1.0* <sup>1</sup>	1.0* <sup>1</sup>	0.7* <sup>1</sup>	1.0* <sup>1</sup>
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.3	0.0
鶏の腎臓	0.1	0* <sup>2</sup>	0* <sup>2</sup>	0* <sup>2</sup>	0* <sup>2</sup>
鶏の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の家きんの筋肉	0.05	0.0* <sup>3</sup>	0.0* <sup>3</sup>	0.0* <sup>3</sup>	0.0* <sup>3</sup>
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				
計		11.1	12.5	13.3	11.1
ADI 比 (%)		10.4	39.6	11.9	10.2

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（脂肪）の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

\*2：摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

\*3：各部位のうち、基準値が最も高い肝臓、腎臓又は食用部分の値を用いた。

(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24年11月20日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成24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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 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
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 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 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 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
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

エンロフロキサシンについては、現行の食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を変更しないことが適当である。