



薬食審第 0627014 号
平成15年 6 月27日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会

分科会長 吉 倉 廣 殿

乳肉水産食品部会

部会長 熊 谷 進

毒性部会

部会長 福 島 昭 治

畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する

乳肉水産食品・毒性合同部会報告について

平成15年3月18日厚生労働省発食第 0318001 号をもって厚生労働大臣から諮問された下記動物用医薬品について、当合同部会において審議を行った結果、別紙のとおり取りまとめたので報告する。

記

カルバドックス

(別紙)

カルバドックスの残留基準値の改正について

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

乳肉水産食品部会

毒 性 部 会

カルバドックスは、豚の成長促進あるいは細菌性下痢症の治療目的に使用されている抗菌性物質である。アメリカ、台湾、チリ等で使用されており、わが国では、豚赤痢治療薬としてのみ使用されている。

1 これまでの経緯

わが国においては、平成7年から当時の食品衛生調査会で審議の結果、平成9年3月に残留基準値を設定している。

カルバドックス及びその代謝物であるヒドラジン、デスオキシカルバドックスは遺伝毒性発がん性物質であるが、最終代謝物であるキノキサリン-2-カルボン酸(QCA)には毒性試験において有害な影響は認められていない。また、ヒドラジン、デスオキシカルバドックスは速やかに代謝され、最終的にはQCAに変化する。

これらのことから、カルバドックスについてADIを設定することはできないが、QCAを指標とし、HPLC-UVを用いた分析法の検出限界値をもって基準値とした。

残留基準値

キノキサリン-2-カルボン酸(QCA) 豚 筋肉・・・5ppb
肝臓・・・30ppb

また、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)においても、1990年第36回会合において、同様の基準値を勧告しており、これを受けFAO/WHO 合同食品規格計画(Codex)において同じ基準値を国際基準として設定している。

2 審議概要

今般、新たに残留に関する試験結果が得られたことから、平成9年の食品衛生調査会(現、薬事・食品衛生審議会)の報告書や本年2月に開催されたJECFAでの議論を踏まえ審議した。

(1) 毒性

これまでの毒性試験等から親化合物のカルバドックス、中間代謝物であるデスオキシカルバドックス、ヒドラジンについては、遺伝毒性発がん性物質であると認められるが、最終代謝物であるQCAについては、遺伝毒性や発がん性は認められていないことが確認された。

(2) 残留

2000年にカナダにおいて、適切な休薬期間を守らずに出荷された豚肉からカルバドックスが検出されたことから、通常の休薬期間（28日以上）より短い休薬期間（15日）での残留試験が実施された。

試験は飼料添加濃度 55ppm を投与し、休薬期間は平衡状態に達すると考えられる 15 日間とした。分析方法は新たに開発された HPLC-MS/MS を用いた方法により実施され、定量限界はカルバドックスで 0.05ppb、デスオキシカルバドックスで 0.03ppb、QCA は 15ppb であった。また、組織内での結合物を測定するため、試料の抽出時に胃液又は腸液を加えて培養する方法が実施された。

試験の結果、休薬期間 10 日、15 日の肝臓において、QCA が 17～28ppb、16～21ppb 検出され、デスオキシカルバドックスが 1.7～7.0 ppb、0.96～6.1 ppb 検出された。休薬期間別の肝臓における検出結果は次表のとおりである。

表 肝臓におけるカルバドックス及びその代謝物の残留試験結果（単位：ppb）

休薬期間	カルバドックス			デスオキシカルバドックス			キノキサリン-2-カルボン酸 (QCA)		
	処理なし	抽出にあたり酵素の処理を行った場合		処理なし	抽出にあたり酵素の処理を行った場合		処理なし	抽出にあたり酵素の処理を行った場合	
		胃液	腸液		胃液	腸液		胃液	腸液
0 時間	0.31～0.50	NQ～0.20	0.48～0.85	8.2～13.4	14.1～24.4	28.4～38.1	115～281	NQ	NQ
3 時間	0.04～0.16	0.06～0.30	0.09～0.25	2.9～5.5	13.6～27.7	18.3～40.5	97～203	NQ	NQ
6 時間	0.06～0.20	0.08～0.22	0.21～0.28	6.4～8.8	9.5～14.0	7.5～17.9	84～162	NQ	NQ
9 時間	0.07～0.19	0.05～0.08	0.12～0.17	5.5～9.9	12.5～16.1	16.9～24.2	93～142	NQ	NQ
12 時間	0.04～0.22	NQ～0.10	0.10～0.14	4.7～5.7	13.8～26.3	13.2～29.8	161～232	NQ	NQ
24 時間	0.04～0.13	NQ～0.10	0.08～0.21	2.6～5.7	6.2～12.9	4.5～9.3	118～182	NQ	NQ
36 時間	0.02～0.05	NQ～0.05	NQ～0.09	2.6～3.4	13.3～13.9	17.8～23.6	127～156	NQ	NQ
48 時間	0.04～0.06	NQ～0.06	0.09～0.11	1.9～2.5	10.0～15.3	12.1～15.2	150～155	NQ	NQ
4 日	NQ	NQ	NQ	1.0～1.6	5.3～13.8	4.8～7.5	75～93	NQ	NQ
7 日	NQ	NQ～0.06	NQ	0.27～1.7	2.8～12.5	6.5～17.4	34～51	NQ	NQ
10 日	NQ	NQ	NQ	0.19～0.29	2.4～5.1	1.7～7.0	17～28	NQ	NQ
15 日	NQ	NQ	NQ	0.08～0.22	0.72～3.2	0.96～6.1	16～21	NQ	NQ

NQ: 定量限界以下、定量限界:カルバドックス 0.05ppb、デスオキシカルバドックス 0.03ppb、QCA15ppb

また、休薬期間 15 日において、筋肉、皮、脂肪についても測定されており、QCA は

検出されていないが、デスオキシカルバドックスが筋肉中から $NQ \sim 0.07\text{ppb}$ 、皮から $0.05 \sim 0.10\text{ppb}$ 検出された。脂肪からは検出されなかった。なお、カルバドックスについては、筋肉、皮、脂肪からは検出されなかった。

(3) JECFA での概要

2003 年 2 月、JECFA はカルバドックスの残留基準値を取消した。その発表概要は次のとおりである。

(仮訳) フルメキンとカルバドックスのADI及びMRLの取消し

第60回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、これまでのフルメキンとカルバドックスのMRLを支持しないことを決定した。これらの物質の残留と毒性に関する新しい情報の評価結果から、委員会はこれまで勧告していたフルメキンとカルバドックスのADI及びMRLを支持できないこととした。

しかし、適正に使用されたこれらの物質の残留量は、人の健康に何らかの影響を与えるレベルではないことを消費者は信用すべきである。これらの物質の残留量は、実験的に影響が認められるレベルよりも低いレベルである。

注；フルメキンは抗菌性物質であり、わが国では「含有してはならない」として規制されている。

(4) 意図的に使用される遺伝毒性発がん性物質について

動物用医薬品や添加物等、意図的に使用される遺伝毒性発がん性物質についての規制の方法について、米国における発がん性物質の評価方法 (100 万人に 1 人の発がんのリスク) も参考に議論されたが、新たな合意は得られず、JECFA の考え方とも整合していることから、これまでどおり「不検出」として規制する。

(5) 試験方法について

現行の残留基準値は公定検査法での定量限界値をもって基準値としている。更に現在の定量限界より高感度かつ実用的な方法を開発する必要がある。

3 まとめ

カルバドックス及びその代謝物であるヒドラジン、デスオキシカルバドックスは、閾値 (遺伝毒性を発現する量・濃度) が設定できない遺伝毒性発がん性物質である。

新たな残留試験の結果、現在の残留基準である QCA が 30ppb 以下 ($16 \sim 21\text{ppb}$) であっても、デスオキシカルバドックスが $0.96 \sim 7.0\text{ppb}$ 検出されたこと、QCA が定量限界 (15ppb) 以下であってもデスオキシカルバドックスが筋肉中から $NQ \sim 0.07\text{ppb}$ 、皮から $0.05 \sim 0.10\text{ppb}$ 検出されたことから、現在の基準値をもって、発がん性が懸念されるカルバドックスや一部の代謝物が残留しないことを担保することは困難であると考えられる。

このようなことから、QCA の残留基準値を改正し、新たに「不検出」とする。

また、現在の残留基準値は HPLC-UV を用いた分析法の定量限界値をもって基準値としていることから、高感度で実用的な試験方法の開発を急ぐべきである。

残留基準値

キノキサリン-2-カルボン酸 (QCA)	豚の筋肉及び肝臓・・・不検出
----------------------	----------------

なお、休薬期間の遵守などカルバドックスが適正に使用された豚肉等については、直ちに健康確保の支障となる懸念は少ないものと考えられる。

(参考1) カルバドックスの豚生体内における代謝過程

