

カルバドックスの残留基準について

1 経緯

- (1) カルバドックスについては、平成6年2月～平成7年3月に開催された分科会において、カルバドックス及び代謝物であるデスオキシカルバドックス、ヒドラジンは、がん原性試験において肝腫瘍が誘発され、かつ、変異原性が認められることから、カルバドックスのADIは設定できない。従って、カルバドックスは食品中に含有してはならないこととするとされ、部会に報告された。
- (2) 平成7年7月に開催された乳肉水産食品・毒性合同部会において、上記分科会報告を受け、検討した結果、
 - ①カルバドックスは生体内で急速に代謝され、最終代謝物であるキノキサリン-2-カルボキシリクアシッドになること、キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドはがん原性が認められないことから、キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドの残留基準値を数値として示す、あるいは、
 - ②カルバドックスを「不検出」とする、かどうかで、委員の意見が分かれたことから、継続審議となった。

2 分科会での審議概要

部会での審議を受け、分科会において、再度審議を行った結果、

- ① カルバドックス及びその代謝物であるデスオキシカルバドックス並びにヒドラジンは、がん原性試験において肝癌等が誘発されることから、発癌物質であることが報告されている。
- ② しかしながら、上記発癌物質は急速に代謝され、最終的には、キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドに変化する。
- ③ キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドについては、一般毒性・がん原性、変異原性、催奇形性及び生殖毒性それぞれについて特に問題となるものは認められていない。
- ④ 従って、キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドを指標として残留基準値を設定するものである。
- ⑤ 前述のとおり、カルバドックス等の発癌物質は速やかに代謝し、最終的に発癌性のないキノキサリン-2-カルボキシリクアシッドに変換されることから、これを指標とし、2のとおり基準値を定めた場合、カルバドックス等の発癌物質は畜産動物体内には残留しないことが明らかになっている。

また、カルバドックスの休薬期間は、わが国では30日間、米国においては70日間が設定されており、この休薬期間の後では上述の発癌物質が残留する可能性はほとんどないと考えられる。

- ⑥ 国際的には、FAO/WHO合同食品規格委員会において、毒性学的に問題のない最終代謝物について残留基準値を定め、その残留をモニターす

る方法が勧告されていること、
から、残留基準値を数値として以下のように設定することが適当であるとされた。

2. 残留基準（案）

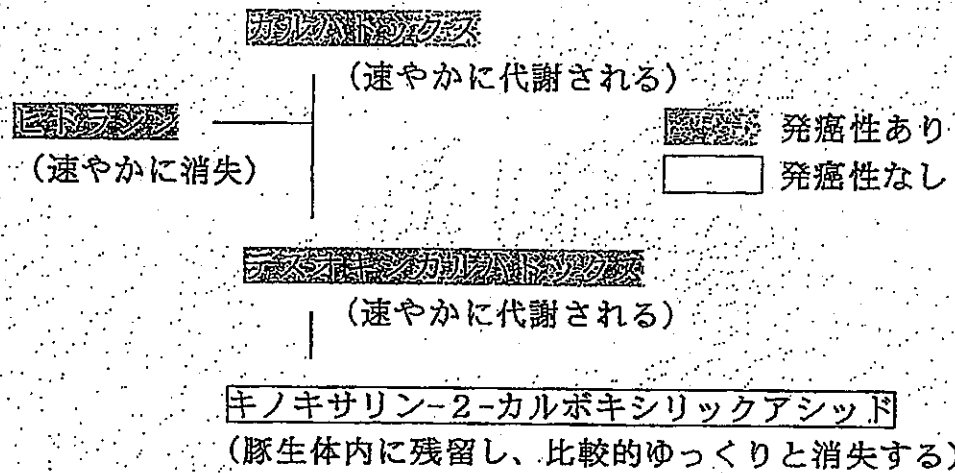
次の表の第1欄に掲げる食肉は同表の第2欄に掲げる物をそれぞれ第3欄に定める量を超えて含有するものであってはならない。

第1欄	第2欄	第3欄
豚の肝臓	カルバドックス	キノキサリン-2-カルボキシル酸として 30 ppb
豚の肉	カルバドックス	キノキサリン-2-カルボキシル酸として 5 ppb

（注）

なお、分析法については、基準値と同等の検出下限値をもつ検査法が確立されているが、今後、基準値よりもさらに低い濃度を検出できる分析法の開発が不可欠である。

(参考) カルバドックスの豚生体内における代謝過程



「乳及び乳製品の成分規格に関する省令（昭和 26 年厚生省令第 52 号）及び食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部改正（畜産食品中の動物用医薬品の残留基準設定）」に対して寄せられたご意見等について

意見 1

サラフロキサシンの MRLs には残留マーカールとして未変化体が用いられている。しかし、鶏、七面鳥等の家禽類の可食部には未変化体とともにその抱合体も多く、特に七面鳥の肝臓では残留物の約 50% が抱合体という報告がある。抱合体は人の消化管内で切断され親化合物に復帰する可能性がある。したがって、サラフロキサシンの動物用医薬品としての使用は残留濃度測定法に抱合体の抱合鎖切断操作を含めることを絶対条件とすべきである。

回答 1

抱合体に関しては、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においても、いくつかある抱合体の特異的な切断方法について検討されていますが、適切な抱合鎖切断操作を含めた分析法については、開発されておりません。

今後とも、抱合体の動態や抱合鎖切断操作を含めた残留濃度測定法については、国際的な検討状況も踏まえつつ、検討を進めていきたいと考えております。

意見 2

ジヒドロストレプトマイシン／ストレプトマイシンで問題となるのは聴覚毒性である。人に対して 15mg/kg 体重/日、7 日間の投与において前庭機能障害が報告されている。食用動物に本剤を使用した場合、動物体内での残留はほとんどない。しかし、食用動物に微量残留し、その食品を毎日食べ続けた際、人の聴覚機能への影響が懸念される。特に腎障害がある人の場合、聴覚障害の原因となるため本剤の使用は推奨されていない。

毒性合同部会では、ジヒドロストレプトマイシン／ストレプトマイシンを含有するミルクを消費する乳児における潜在的リスクを合同部会ではどのように考慮されたか、特にミルク中の MRLs 0.2ppm 設定における新生児に対するリスクはどのように評価されたか明らかにされたい。

回答 2

残留基準値の設定に当たっては、新生児への影響を考慮した 2 世代試験や発生毒性試験が実施されており、他の毒性試験も含め、有害な影響のない量である無影響量（NOEL）に安全係数（1/100）を乗じて許容一日摂取量（ADI）を決定しています。

また、日本人の小児（1～6 才）における食品の平均摂取量から理論最大摂取量を算出し、ADI と比較しても、ADI を超えることはありません。

意見3

今回のカルバドックスの残留基準についての改正は必要な措置である。カルバドックスは発がん物質であり、本来食用動物に使用すべきものではないと考える（EU やオーストラリアでは使用禁止）。

今回の改正案は最終代謝物キノキサリン-2-カルボン酸として豚肉、豚肝臓から『不検出』とされた。一方、平成9年3月（旧基準）で設定された残留基準値は豚筋肉 5ppb、豚肝臓 30ppb といった HPLC-UV を用いた分析法の検出限界が採用されていた。基準値の改正案は豚肉から『不検出』とするより『定量限界以下』もしくは『法律上履行すべき基準値（Minimums required performance limits）』等という適切な用語に修正すべきであると考えます。

回答3

基準値を「不検出」とした場合においては、同時に設定する試験法において検出しないこととなりますので、ご意見の趣旨と合致しているものと考えております。

意見4

カルバドックスを使用した食肉等が販売・流通（輸入食肉を含む）しない様、規制当局の厳しい取り締まり、モニタリング等の強化及び分析法の開発を要望する。

回答4

現在、告示改正に向けた手続き（WTO 通報）中です。試験方法については、従来の試験法より高感度で、かつ、実用的な試験法について開発中ですが、一定の時間を要するものと考えております。

また、カルバドックス（キノキサリン-2-カルボン酸として）のモニタリング検査については、これまで輸入品と国産品をあわせて、年間約 300 検体実施しており、今後とも引き続きモニタリング検査等を実施してまいりたいと考えております。

意見5

カルバドックスは獣医師の処方・指示のもとで動物用医薬品として使用できる。この物質の使用は生産者及びこれを取り扱う業者（畜産関係者）がこの発癌物質に暴露されることは必至で（使用者が発がん物質を使用している認識はない）、遺伝毒性による発がんや催奇形性などの人的被害が問題となる。したがって厚生労働省から農林水産省に対して本剤が発がん物質であり食品中への残留問題の懸念があること、並びにカルバドックスに直接暴露する生産者の安全性確保等の理由から、使用禁止措置を取るよう勧告されたい。

回答5

カルバドックスに係る薬事・食品衛生審議会の審議結果については、農林水産省担当課に対し情報提供を行ってきたところです。

また、農林水産省においては、カルバドックスについて再評価が実施されているところと聞いております。

意見 6

個別の動物用医薬品のリスクアセスメントを行い、その結果 MRL s 設定する際には、確立した分析法（定量限界を含む）を添付することを必須条件とすることを要望する。

動物用医薬品を使用する限りは、その動物を素材とする食品に当該物質が全く含まれていないことはありえない。食品衛生法での抗菌性物質は「含まれない」、「ゼロである」という規制は分析方法にのみ依存した規制であり、ある検査方法で残留濃度の測定を試みた結果、「検出できなかった」ということに過ぎない。「検出できるか、できないか」というのは技術的な問題であり、測定方法が高度になれば、ついには当該物質の存在を証明できるようになるものである。

したがって、動物用医薬品に残留基準値を設定する際には、最新の確立した分析方法を通知すべきである。なお、コーデックス残留動物用医薬品部会では分析法が確立するまでは、MRL s のステップが進まないことになっている。

回答 6

残留基準値（MRL）の設定の際には、MRL の設定と同時に分析法を設定しております。