

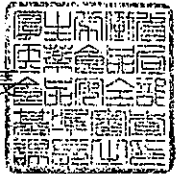


参考

食安基発第0904001号
平成19年9月4日

内閣府食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長

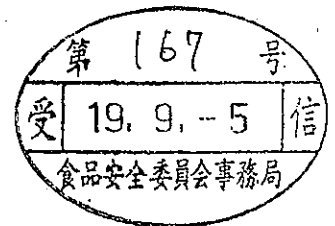


「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に
基づく報告について

動物用医薬品ジフロキサシンについては平成17年8月22日付け厚生労働省
発食安第0822003号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第24条第1項第1
号に基づく意見聴取を行い、平成17年8月25日付け府食第827号をもって貴
委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく当該動物用医薬品に係る残留基準の設定について、
薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での審議が終了したことから、平成18年
6月29日付け府食第542号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響
評価の実施手順」に基づき、当該動物用医薬品に係る推定摂取量等について別添
により報告します。

なお、本件については、今後、薬事・食品衛生審議会の答申を受けた後、食品、
添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



(別添)

ジフロキサシン

1. 概要

(1) 品目名：ジフロキサシン (Difloxacin)

(2) 用途：牛、豚及び鶏における細菌性呼吸器感染症及び消化管感染症の治療

ジフロキサシンはニューキノロン系に属する合成抗菌剤であり、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対して有効である。作用は殺菌的であり、細菌のⅡ型トポイソメラーゼであるDNAジャイレースに作用し、DNA複製を阻害するものと考えられている。通常塩酸塩が使用されており、国内においては豚の細菌性肺炎 (*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Pasteurella multocida* 等) の治療を目的として使用されている。

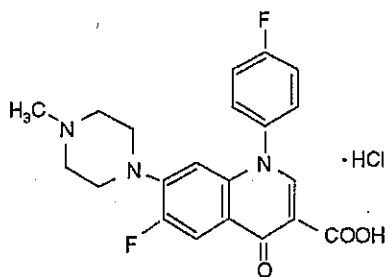
一般の残留基準設定は、塩酸ジフロキサシンを有効成分とする薬剤 (ベテキノン可溶散25%) が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間 (6年) が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてジフロキサシンについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

和名：6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・一塩酸塩

英名：6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid monohydrochloride

(4) 構造式及び物性



分子式：C₂₁H₁₉F₂N₃O₃·HCl

分子量：435.86

常温における性状：白色～微黄白色の結晶性粉末

融点：210.5～212.5℃

溶解性：水に溶けにくく、アセトニトリル又は無水エタノールに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない

蒸気圧：nonvolatile

(5) 適用方法及び用量

1日1回体重1kg当たりジフロキサシンとして2.5～5.0 mgを飲水に均一に溶かして豚に3日間経口投与する。休薬期間は7日である。なお、本製剤については、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

ブタに塩酸ジフロキサシンを単回経口投与したときのジフロキサシン未変化体及び主要代謝物である*N*-脱メチル化体 (*N*-デスメチルジフロキサシン(サラフロキサシン))の血漿中濃度推移並びに主要臓器及び組織等への分布を調べた。

ブタにジフロキサシンとして10 mg/kg体重を単回経口投与したときのジフロキサシン未変化体の血漿中濃度は、投与後2時間で最高に達し、緩徐に減少して、72時間で定量限界(0.02 ppm)以下となった。*N*-脱メチル化体は投与後0.5時間で0.06 ppmとなり、1～8時間でほぼ一定の値(0.09～0.19 ppm)で推移した後、以後減少して、48時間で定量限界以下となった。

また、ブタにジフロキサシンとして10 mg/kg体重を単回経口投与して2時間後の主要臓器及び組織等における分布を以下に示す。

主要臓器、組織、血漿及び胆汁におけるジフロキサシン未変化体及び*N*-脱メチル化体の分布 (ppm)

部位	血漿	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
未変化体濃度	4.9±0.5	8.3±1.0	15.3±1.2	10.8±1.9	1.8±0.1
<i>N</i> -脱メチル化体濃度	0.19±0.04	0.18±0.06	0.83±0.32	0.63±0.17	0.03±0.01

部位	小腸	心臓	肺	胃	胆汁
未変化体濃度	11.3±6.7	8.3±0.7	8.7±1.0	17.0±2.6	50.7±27.1
<i>N</i> -脱メチル化体濃度	0.19±0.06	0.22±0.07	0.20±0.04	0.28±0.04	0.59±0.36

ジフロキサシン未変化体は胆汁中で最も高濃度(50.7 ppm)に検出された。また、*N*-脱メチル化体は肝臓で最も高濃度(0.83 ppm)であったが、ジフロキサシン未変化体に対する比率は5.4%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：ジフロキサシン

② 分析法の概要

蛍光検出器(酸性下励起波長280 nm、蛍光波長445 nm)を用いた高速液体クロマトグラフィーにより、対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

ブタにジフロキサシンとして5mg/kg 体重/日又は10mg/kg 体重/日を3日間自由飲水投与した。投与後1、3、5及び7日の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び肺におけるジフロキサシン未変化体濃度を以下に示す。

ブタにジフロキサシンとして常用量(5mg/kg 体重/日)又は2倍量(10mg/kg 体重/日)を3日間自由飲水投与した時の食用組織中のジフロキサシン未変化体濃度(ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		肝臓		腎臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	0.11±0.10	0.16±0.17	0.18±0.16	0.28±0.28	0.15±0.12	0.23±0.22
3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02(5),0.02	<0.02(3),0.02(3)
5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
7	—	—	<0.02	<0.02	—	—

試験日 (投与後日数)	脂肪		小腸		肺	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	<0.02(2),0.02(2), 0.06,0.08	<0.02(2),0.02, 0.05(2),0.13	0.14±0.13	0.25±0.28	0.10±0.08	0.15±0.16
3	<0.02(2), 0.02	0.02±0.00	<0.02(5),0.02	<0.02(3),0.02(3)	<0.02	<0.02
5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
7	—	—	<0.02	<0.02	—	—

数値は、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。

—は分析を実施せず。

定量限界：0.02 ppm

4. 許容一日摂取量 (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8月22日付け厚生労働省発食安第0822003号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたジフロキサシンに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

ジ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ることから、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、若齢犬における関節影響についてのNOAEL 1 mg/kg 体重/日であった。この知見は13週間の試験におけるものであるが、感受性の高い時期について計画された試験であることから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を考慮し、毒性学的データからはADIは0.01 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220g、細菌が暴露される分画に70%(尿中回収率より推測)、8菌株に

についての知見であること、腸管内で一部がサラフロキサシンに代謝されることを考慮して安全係数に2、ヒト体重に60 kgを適用すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0005 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.7 \times 2 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0013 \text{ mg/kg 体重/日}$$

となる。

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り、感受性が高いと考えられる。また、サラフロキサシンのADIが2桁で表されていることを考慮して、ジ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、0.0013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

ジフロキサシン 0.0013 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

ジフロキサシンは、EUにおいて牛、豚、家きん及び養殖水産動物等を含む、全ての畜水産物に使用が認められており、残留基準が設定されている。

なお、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されていない（平成19年4月現在）。

我が国及びEUにおける休薬期間は以下のとおりである。

我が国及びEUにおけるジフロキサシンの休薬期間設定状況

主な品名	牛	豚	家きん類
ベテキノン可溶散 (2.5~5.0 mg/kg 体重/日)		日本 : 7日	
ジクラール注射液 (5 mg/kg 体重/日)	EU : 46日		
ジクラール経口液 (10 mg/kg 体重/日)			EU : 24時間

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象 : ジフロキサシン

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

牛、その他の陸棲哺乳類、鶏、その他の家きん及び魚介類に関しては、残留試験デー

タが確認できないことから、残留基準値を設定しない。

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。

(3) 暴露評価

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日当たり摂取する本剤の量（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	1.05
幼小児(1～6歳)	2.37
妊婦	1.11
高齢者(65歳以上)	1.03

なお、詳細な暴露評価については、別紙2のとおりである。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

動物用医薬品名：ジフロキサシン

畜産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	EU ppm
筋肉 (牛)		0.4	0.4
脂肪 (牛)		0.1	0.1
肝臓 (牛)		1	1.4
腎臓 (牛)		0.8	0.8
食用部分 (牛)		0.8	
筋肉 (豚)	0.02	0.02	0.4
脂肪 (豚)	0.02	0.02	0.1
肝臓 (豚)	0.02	0.02	0.8
腎臓 (豚)	0.02	0.02	0.8
食用部分 (豚)	0.02 ^{*3}	0.02	
筋肉 (その他の陸棲哺乳類 ^{*1})		0.4	0.4
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)		0.1	0.1
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)		1	1.4
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)		0.8	0.8
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)		0.8	
筋肉 (鶏)		0.3	0.3
脂肪 (鶏)		0.4	0.4
肝臓 (鶏)		2	1.9
腎臓 (鶏)		0.6	0.6
食用部分 (鶏)		0.6	
筋肉 (その他の家きん ^{*2})		0.3	0.3
脂肪 (その他の家きん)		0.4	0.4
肝臓 (その他の家きん)		2	1.9
腎臓 (その他の家きん)		0.6	0.6
食用部分 (その他の家きん)		0.6	
魚介類 (さけ目魚類に限る。)		0.3	0.3
魚介類 (うなぎ目魚類に限る。)		0.3	0.3
魚介類 (すずき目魚類に限る。)		0.3	0.3
魚介類 (その他の魚類に限る。)		0.3	0.3
魚介類 (貝類に限る。)		0.3	0.3
魚介類 (甲殻類に限る。)		0.3	0.3
魚介類 (その他の魚介類)		0.3	0.3

*1：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

*3：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い、豚については小腸及び肺を参考とした。

ジフロキサシン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	高齢者*2 (65歳以上) TMDI	妊婦 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI
筋肉 (豚)	0.02	0.7166*1	0.7166*1	0.8024*1	0.4592*1
脂肪 (豚)	0.02				
肝臓 (豚)	0.02	0.0034	0.0034	0	0.0014
腎臓 (豚)	0.02	0.0008	0.0008	0	0
食用部分 (豚)	0.02	0.0078	0.0078	0	0.0052
計		0.7286	0.7286	0.8024	0.4658
ADI 比 (%)		1.05	1.03	1.11	2.37

*1: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。