



食安基発第0904006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

動物用医薬品マルボフロキサシンについては平成18年11月6日付け厚生労働省発食安第1106002号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第24条第2項に基づく意見聴取を行い、平成19年8月9日付け府食第767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改正について、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、現在、パブリックコメントにより国内から意見を募集中であり、今後、WTO/SPS通報により国外から意見を募集し、薬事・食品衛生審議会の答申を受け、残留基準値改正の告示を行う見込みであることを申し添えます。



(別添)

マルボフロキサシン

1. 概要

(1) 品目名：マルボフロキサシン(Marbofloxacin)

(2) 用途：牛及び豚の細菌性肺炎の治療

マルボフロキサシンはニューキノロン系合成抗菌剤であり、牛及び豚における細菌性肺炎を適応症として欧州等で用いられている。

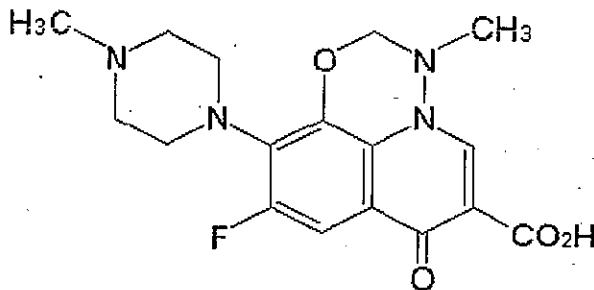
今般の残留基準設定については、農林水産省よりマルボフロキサシンを有効成分とする製剤(マルボシル2%、マルボシル10%)の申請に伴い、内閣府食品安全委員会においてマルボフロキサシンについてADI設定がなされたことによるものである。

(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-(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボン酸

英名：9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₇H₁₉FN₄O₄

分子量：362.36

常温における性状：微黄色～微黄褐色の結晶性の粉末

融点(分解点)：約267℃

溶解性：水に溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくい。

(5) 適用方法及び用量

マルボフロキサシンの使用対象動物の主な国における、用法用量及び休薬期間を以下に

示す。

各国における、マルボフロキサシンの使用方法等

対象動物及び使用方法	使用国	休薬期間
牛 (1日1回、2 mg/kg 体重/日を5日間、 静脈内又は筋肉内投与する。)	EU	4~6日
	ニュージーランド	6日
豚 (1日1回、2 mg/kg 体重/日を5日間、 筋肉内投与する。)	EU	2~4日
	ニュージーランド	4日
泌乳牛 (1日1回、2 mg/kg 体重/日を5日間、 静脈内又は筋肉内投与する。)	EU	24~36時間
	ニュージーランド	24時間

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

泌乳牛に¹⁴C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間皮下投与を行った。最終投与後8日までの血漿、排泄物、乳汁及び各組織を採取した。最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は、最終投与後0.5時間、最高血漿中濃度 (C_{max}) は、1.71-2.13 μg-eq/ml であり、投与後24時間では、0.01 μg-eq/ml となった。最終投与後2、4及び8日までの尿中排泄率は、それぞれ、46.7、41.2、45.8%、糞中排泄率は、43.6、50.2、50.4%であった。乳汁中濃度は、各投与後約7.5時間で約0.2-0.4 μg-eq/ml であったが、約16時間後には約0.01-0.02 μg-eq/ml となった。最終投与後2、4及び8日の組織中濃度は、肝臓で、それぞれ、0.10、0.02、0.01 μg-eq/g、腎臓で0.04、0.02、0.01 μg-eq/g、及び肺で0.03、0.01、0.01 μg-eq/g であった。最終投与後2日で、筋肉、腎脂肪及び大網脂肪中濃度は、定量限界 (筋肉：0.01 μg-eq/g、腎脂肪及び大網脂肪：0.03 μg-eq/g) 付近又は未満であった。組織中回収率は0.01%であった。

牛に¹⁴C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間経口及び皮下投与し、排泄物中あるいは組織中の未変化体、代謝物の存在比が検討された。経口投与では、排泄物中には未変化体が、89-96%認められ、尿中には、マルボフロキサシンN-オキシドが2-3%、極性物質が2-4%及び糞中には、脱メチル化体が3%認められた。肝臓及び腎臓では、未変化体が86-93%、極性物質が5%認められた。皮下投与では、排泄物中には未変化体が90-95%認められ、尿中には、マルボフロキサシンN-オキシドが3%、極性物質が2-4%及び糞中には、脱メチル化体が2%認められた。肝臓及び腎臓では、未変化体が71-96%、極性物質が4-9%、非極性物質が4-5%認められた。

泌乳牛に¹⁴C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間皮下投与した。乳汁中には、投与後1日に未変化体が80-93%認められた。

(2) ブタにおける分布、代謝試験

豚(雄8頭、雌8頭)に、¹⁴C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間筋肉内投与を行った。最終投与後8日までの血漿、排泄物、及び各組織を採取した。最終投与後の最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は、最終投与後0.5-2時間、最高血漿中濃度(C_{max})は、0.92-1.42 μg-eq/mlであり、投与後24時間及び48時間では、それぞれ、0.09-0.10、0.02 μg-eq/mlとなった。尿及び糞の総排泄率は、投与後24時間以内で71-79%であった。最終投与後4及び48時間の組織中濃度は、それぞれ、肝臓で1.27、0.09 μg-eq/g、腎臓で2.55、0.07 μg-eq/g、肺で1.20、0.03 μg-eq/g、筋肉で1.12、0.02 μg-eq/g、皮膚で0.65、0.09 μg-eq/g 大網脂肪で0.48、0.03 μg-eq/g 及び腎脂肪で0.73、0.02 μg-eq/gであった。最終投与後4及び8日の組織中濃度は、それぞれ、肝臓で0.05、0.03 μg-eq/g、腎臓で0.02、0.01 μg-eq/gであった。最終投与後4日で肝臓及び腎臓以外の組織は、検出限界(肝臓、腎臓、肺及び筋肉:0.004-0.005 μg-eq/g、皮膚、腎脂肪及び大網脂肪:0.01 μg-eq/g)付近又は未満となった。

豚に¹⁴C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間筋肉内投与し、排泄物中あるいは組織中の未変化体、代謝物の存在比が検討された。尿中には、未変化体が83-88%、マルボフロキサシンN-オキシドが2-5%、極性物質が5-10%、糞中には未変化体が93-98%及びマルボフロキサシンN-オキシドが4%認められた。肝臓及び腎臓では、未変化体が54-97%、腎脂肪及び大網脂肪では、未変化体が、それぞれ、95-96%、85-90%認められた。

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: マルボフロキサシン

② 分析法の概要:

蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ法により、各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

① ウシにマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、12時間、1、2及び3日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるマルボフロキサシン濃度を表1に示す。

ウシにマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、2、4及び8日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるマルボフロキサシン濃度を表2に示す。

(表1)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の食用組織中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
12時間	0.60±0.06	0.07±0.03	0.74±0.08	1.31±0.23	0.57±0.05
1日	0.23±0.13	0.04±0.01	0.34±0.10	0.70±0.19	0.25±0.08
2日	0.06±0.02	<0.02(3),0.04	0.08±0.03	0.15±0.06	0.05±0.02
3日	<0.02(2),0.02(2)	<0.02	<0.02,0.03(2), 0.04	0.05±0.01	<0.02(2),0.03(2)

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。

定量限界：0.02 ppm

(表2)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の食用組織中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
2	<0.025,0.052,0.065(2)	<0.025	0.099±0.071	0.133±0.054
4	0.035±0.007	<0.025	0.043±0.014	0.076±0.027
8	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025(3),0.036

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。

定量限界：0.025 ppm

② ブタにマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、12時間、1、2及び3日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるマルボフロキサシン濃度を表1に示す。

ブタにマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、2、3、4及び6日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるマルボフロキサシン濃度を表2に示す。

(表1)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の食用組織中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
12時間	0.46±0.06	0.08±0.01	0.50±0.04	1.11±0.08	0.42±0.02
1日	0.16±0.05	<0.02,0.03(2), 0.05	0.18±0.06	0.47±0.14	0.15±0.05
2日	<0.02(3),0.02	<0.02	<0.02,0.03(3)	0.05±0.02	<0.02(3),0.02
3日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02(3),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。
定量限界：0.02 ppm

(表2)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の食用組織中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
2	0.017±0.006	0.014±0.007	0.019±0.003	0.070±0.026
3	<0.005(2),0.009, 0.012	<0.005,0.006, 0.007,0.027	<0.005,0.007, 0.014,0.019	0.034±0.018
4	<0.005	<0.005(3),0.014	<0.005(3),0.005	0.015±0.002
6	<0.005	<0.005	<0.005	0.011±0.003

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。
定量限界：0.005 ppm

- ③ 泌乳牛にマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、12、24、48、60及び72時間の乳中におけるマルボフロキサシン濃度を表1に示す。

泌乳牛にマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、12、24、48及び60時間の乳中におけるマルボフロキサシン濃度を表2に示す。

(表1)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の乳中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
12	0.08±0.01
24	<0.02
36	<0.02
48	<0.02
60	<0.02
72	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差を示す。

定量限界：0.02 ppm

(表2)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の乳中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
12	0.378±0.119
24	0.033±0.014
36	0.013±0.003
48	0.005±0.002
60	0.003±0.001

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：0.001 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2項の規定に基づき、平成18年11月6日付け厚生労働省発食安第1106002号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたマルボ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、以下のとおり食品健康影響評価 (案) が示されている。

マルボフロキサシンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

マルボフロキサシン 0.0032 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

(1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、EU、ニュージーランドにおいて牛、豚に使用が認められている。

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6月現在)

主な国の休薬期間は以下のとおりである。

主な国における休薬期間設定状況

主な品名	牛	豚	泌乳牛
マルボシル2%、10%	EU：4-6日 NZ：6日	EU：2-4日 NZ：4日	EU：24-36時間 NZ：24時間

NZ：ニュージーランド

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：マルボフロキサシン

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(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	8.6
幼小児（1～6歳）	35.0
妊婦	10.0
高齢者（65歳以上）*	8.4

* 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。

なお、詳細の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。

(別紙1)

マルボフロキサシン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	EU ppm	NZ ppm
筋肉 (牛)	0.1	0.2	0.15	0.15
筋肉 (豚)	0.05	0.2	0.15	
脂肪 (牛)	0.05	0.05	0.05	0.05
脂肪 (豚)	0.05	0.05	0.05	
肝臓 (牛)	0.1	0.2	0.15	0.15
肝臓 (豚)	0.05	0.2	0.15	
腎臓 (牛)	0.15	0.2	0.15	0.15
腎臓 (豚)	0.1	0.2	0.15	
食用部分*1 (牛)	0.05	0.2		
食用部分 (豚)	0.05	0.2		
乳	0.075	0.08	0.075	0.075

*1: 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、牛及び豚家については小腸を参考とした。

(別紙2)

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

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*4 (65歳以上) TMDI
筋肉 (牛)	0.1	1.9*1	0.9*1	1.8*1	1.9*1
脂肪 (牛)	0.05				
肝臓 (牛)	0.1	0.0	0.0	0.0*3	0.0
腎臓 (牛)	0.15	0.0	0.0	0.1	0.0
食用部分 (牛)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
筋肉 (豚)	0.05	1.7*1	1.1*1	2.0*1	1.7*1
脂肪 (豚)	0.05				
肝臓 (豚)	0.05	0.0	0.0	0.0*3	0.0
腎臓 (豚)	0.1	0.0	0*2	0.0*3	0.0
食用部分 (豚)	0.05	0.0	0.0	0.0*3	0.0
乳	0.075	10.7	14.7	13.7	10.7
計		14.6	16.9	17.8	14.6
ADI 比 (%)		8.6	35.0	10.0	8.4

*1: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 幼小児の摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 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。