

薬生食基発 0409 第 2 号
平成 31 年 4 月 9 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第二課長 殿

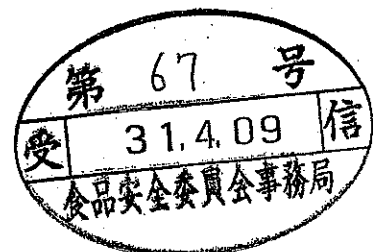
厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長
(公印省略)

「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

サラフロキサシン（以下「本剤」という。）については、平成 24 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安 0821 第 14 号及び平成 31 年 1 月 23 日付け厚生労働省発食安 0123 第 10 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 号及び第 2 項に基づく意見聴取を行い、平成 30 年 5 月 8 日付け府食第 297 号及び平成 31 年 1 月 29 日付け府食第 43 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本剤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、本剤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、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。



平成 31 年 3 月 20 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 30 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食 1225 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくサラフロキサシンに係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

サラフロキサシン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、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：サラフロキサシン [Sarafloxacin]

(2) 用途：合成抗菌剤

フルオロキノロン系合成抗菌剤である。細菌のトポイソメラーゼⅡ（DNAジャイレース）を阻害することにより、抗菌作用を示すと考えられている。

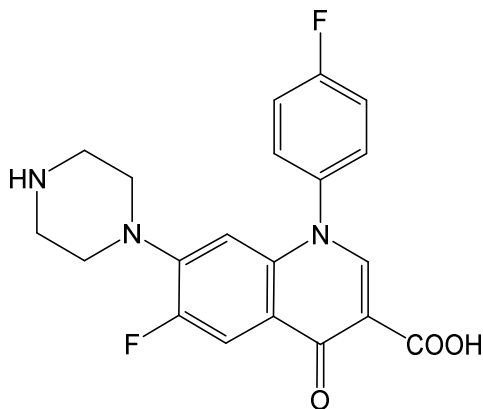
日本では、動物用医薬品及びヒト用医薬品として承認されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

6-Fluoro-1-(4-fluorophenyl)-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

3-Quinolinecarboxylic acid, 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)- (CAS : No. 98105-99-8)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{20}H_{17}F_2N_3O_3$

分子量 385.36

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
サラフロキサシン塩酸塩を有効成分とする飲水添加剤	鶏 (ブロイラー)	3週齢以上の鶏に、1日量として体重1kg当たりサラフロキサシン塩酸塩として4mgの量を飲水に溶かして投与する。	EU	18時間
	七面鳥	7週齢以上の七面鳥に、1日量として体重1kg当たりサラフロキサシン塩酸塩として4mgの量を飲水に溶かして投与する。		

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 鶏（雌雄各3羽）又は七面鳥（雌雄各3羽）に¹⁴C標識サラフロキサシン塩酸塩を5日間反復強制経口投与（サラフロキサシン塩酸塩として鶏：3.34±0.26 mg/kg 体重、七面鳥：6.9 mg/kg 体重）し、最終投与6時間後に採取し性別ごとにプールした肝臓から酸性及び塩基性アセトニトリルで分析試料を抽出した。鶏の雄では総残留物の85%が、雌では87%が抽出され、七面鳥では83%が抽出された。サラフロキサシン及び代謝物の総残留濃度に占める割合（総残留比）を示した（表1）。（JECFA, 1998）

表1. 鶏又は七面鳥に¹⁴C標識サラフロキサシン塩酸塩を5日間反復強制経口投与後の肝臓中のサラフロキサシン及び代謝物の総残留濃度に占める割合（総残留比）（%）

分析対象	鶏		七面鳥	
	雄	雌	雄	雌
サラフロキサシン	69	65	20	21
N-硫酸抱合体	8	13	7	6
グルクロン酸抱合体	8	13	20	25
N-グルクロン酸抱合体	8	13	30	16
その他 (4) 注)	8	9	6	15

注)：未同定代謝物の数

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

- ・サラフロキサシン

② 分析法の概要

試料から脂肪以外の食用組織についてはアセトニトリルで、脂肪についてはアセトニトリル・ジクロロメタン混液で抽出し、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-FL) で定量する。

定量限界：0.005 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 鶏 (肉用種、3週齢、6羽/時点) に¹⁴C標識サラフロキサシン塩酸塩を5日間反復強制経口投与 (サラフロキサシン塩酸塩として0.54 mg/kg 体重/回、4回/日、2.2 mg/羽/日 (3.4 mg/kg 体重/日)) し、最終投与6、18、36及び72時間後に採取した白筋^{注1)}、赤筋^{注2)}、脂肪、脂肪付き皮膚、肝臓及び腎臓における総残留濃度を液体シンチレーションカウンタ (LSC) で測定した (表2)。(JECFA, 1998)

注1) light muscle：胸部筋肉と考えられる。

注2) dark muscle：大腿部筋肉と考えられる。

表2. 鶏に¹⁴C標識サラフロキサシン塩酸塩を5日間反復強制経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg) ^{注)}

組織	最終投与後時間			
	6	18	36	72
白筋	0.035±0.008 (6)	<0.022 (6)	<0.022 (6)	<0.022 (6)
赤筋	0.028±0.008 (6)	<0.022 (6)	<0.022 (6)	<0.022 (6)
脂肪	0.022±0.021 (6)	<0.022 (6)	<0.022 (6)	<0.022 (6)
脂肪付き皮膚	0.029±0.007 (6)	<0.021 (4) ~ 0.048 (2)	<0.021 (6)	<0.021 (6)
肝臓	0.322±0.092 (6)	0.070±0.075 (6)	0.021±0.004 (6)	<0.015 (6)
腎臓	-	-	-	-

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界 (投与6時間後)：白筋及び脂肪付き皮膚 0.005 mg/kg、赤筋及び脂肪 0.006 mg/kg、肝臓 0.004 mg/kg

(投与18、36及び72時間後)：白筋、赤筋及び脂肪 0.022 mg/kg、脂肪付き皮膚 0.021 mg/kg、肝臓 0.015 mg/kg

-：分析せず

注)：塩酸塩としての濃度

- ② 鶏 (肉用種、体重 1.84~2.54 kg、雌雄各 3羽/時点) にサラフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤を 119 時間飲水投与 (15.5~18.0 mg/L (2.7 mg/kg 体重/日相当)) した。最終投与 0、26、96 及び 122 時間後に採取した筋肉、脂肪、皮膚、肝臓及び腎臓におけるサラフロキサシン濃度を HPLC-FL で測定した (表 3)。(JECFA, 1998)

表3. 鶏にサラフロキサシンを119時間飲水投与後の組織中のサラフロキサシン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	0	26	96	122
筋肉	0.036±0.016 (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)	-
脂肪	<0.005 (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)	-
皮膚	0.044±0.013 (6)	0.019±0.0043 (6)	0.0078±0.0025 (6)	0.0087±0.0028 (6)
肝臓	0.483±0.250 (6)	0.0062±0.0009 (6)	<0.005 (6)	-
腎臓	0.229±0.160 (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)	-

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.005 mg/kg

-：分析せず

- ③ 七面鳥（体重2.7～3.7 kg、6羽/時点）に¹⁴C標識サラフロキサシン塩酸塩を5日間反復強制経口投与（4.25 mg（1.75 mg/kg 体重）/回、4回/日、21 mg/羽/日（約7 mg/kg 体重/日））し、最終投与6、18、36及び72時間後に採取した白筋、赤筋、脂肪、脂肪付き皮膚、肝臓及び腎臓における総残留濃度をLSC測定した（表4）。（JECFA, 1998）

表4. 七面鳥に¹⁴C標識サラフロキサシン塩酸塩を5日間反復強制経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg) 注)

組織	最終投与後時間			
	6	18	36	72
白筋	0.012±0.003 (6)	<0.013 (6)	<0.013 (6)	<0.013 (6)
赤筋	0.012±0.004 (6)	<0.012 (6)	<0.012 (6)	<0.012 (6)
脂肪	0.052±0.056 (6)	<0.025 (4)～ 0.033 (2)	<0.025 (6)	<0.025 (6)
脂肪付き皮膚	0.028±0.005 (6)	<0.016 (1)～ 0.028 (5)	<0.016 (3)～ 0.026 (3)	<0.016 (6)
肝臓	0.388±0.175 (6)	0.087±0.020 (6)	0.060±0.011 (6)	0.035±0.006 (6)
腎臓	-	-	-	-

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界（投与6時間後）：白筋、赤筋及び肝臓 0.003 mg/kg、脂肪 0.006 mg/kg、

脂肪付き皮膚 0.004 mg/kg

（投与18、36及び72時間後）：白筋 0.013 mg/kg、赤筋 0.012 mg/kg、脂肪 0.025 mg/kg、

脂肪付き皮膚 0.016 mg/kg、肝臓 0.015 mg/kg

-：分析せず。

注)：塩酸塩としての濃度

- ④ 七面鳥（種不明、体重6～8.7 kg、6羽/時点）にサラフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤を5日間飲水投与（21.1～28.5 mg/L（2.88 mg/kg 体重/日相当））し、最終投与0、24及び120時間後に採取した筋肉、脂肪、皮膚、肝臓及び腎臓におけるサラフロキサシン濃度をHPLCで測定した（表5）。（JECFA, 1998）

表5. 七面鳥にサラフロキサシンを5日間飲水投与後の組織中のサラフロキサシン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間		
	0	24	120
筋肉	0.0053±0.0007 ^{注)} (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)
脂肪	<0.005 (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)
皮膚	0.044±0.013 (6)	0.019±0.0043 (6)	0.0078±0.0025 (6)
肝臓	0.034±0.016 (6)	0.0045±0.0017 ^{注)} (6)	<0.005 (6)
腎臓	0.012±0.005 (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.005 mg/kg

注)：定量限界未満の分析値を含む。

4. ADIの評価

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、食品安全委員会にて意見を求めたサラフロキサシンに係る食品健康影響評価において、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：5 mg/kg 体重/day

(動物種) 雌イヌ

(投与方法) カプセル経口

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 90日間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

遺伝毒性については、*in vitro*の遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験及び染色体異常試験において陽性であったが、これらの試験結果はDNAへの直接傷害ではなく、トポイソメラーゼⅡ阻害作用に起因すると考えた。また、*in vivo*試験のうち、不定期DNA合成試験及び小核試験において陰性であり、また参考資料であるが、*in vitro*の復帰突然変異試験並びに*in vivo*の小核試験及び優性致死試験において陰性との報告があったことから、サラフロキサシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、ADIの設定は可能であると考えた。

(2) 微生物学的ADIについて

平成26年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」から得られたMIC_{calc}*¹は0.00123 mg/mLを用いて、VICHの算出式により、微生物学的ADIを0.064 mg/kg 体重/dayと算出した。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.00123^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*2} \text{ (g)}}{0.7^{*3} \times 60^{*4} \text{ (kg)}} = 0.0064$$

- *1: MIC_{calc}: 試験薬が活性を示す菌のうち、最も適切な属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值
- *2: 結腸内容物
- *3: 微生物が利用可能な経口用量の分画 (ヒトの経口投与態試験の結果から「0.7」を適用した。)
- *4: ヒト体重

(3) ADI の設定について

微生物学的 ADI が、毒性学的 ADI よりも小さいことから、サラフロキサシンの ADI として、0.0064 mg/kg 体重/day と設定することが適当であると判断した。

5. 諸外国における状況

JECFA におけるリスク評価が行われ、1998 年に ADI が設定されている。国際基準は鶏及び七面鳥に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EU において鶏及びさけ目魚類に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

サラフロキサシンとする。

なお、JECFA はサラフロキサシン (親化合物) がすべての組織において主要な残留物であることから規制対象を親化合物としている。また、代謝物は親化合物に比べて微生物に対する活性が有意に低いことから、暴露評価で考慮する必要がないとしている。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の 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 (%) ^{注)}
国民全体 (1 歳以上)	0.2
幼小児 (1~6 歳)	0.4
妊婦	0.2
高齢者 (65 歳以上)	0.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

- (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。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01		
七面鳥の筋肉		0.01		0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01			0.01		
鶏の脂肪	0.02	0.02		0.02		
七面鳥の脂肪		0.02		0.02		
その他の家きんの脂肪	0.02			0.02		
鶏の肝臓	0.08	0.08		0.08		
七面鳥の肝臓		0.08		0.08		
その他の家きんの肝臓	0.08			0.08		
鶏の腎臓	0.08	0.08		0.08		
七面鳥の腎臓		0.08		0.08		
その他の家きんの腎臓	0.08			0.08		
鶏の食用部分	0.08	0.08				【鶏の肝臓及び腎臓の基準値参照】
七面鳥の食用部分		0.08				
その他の家きんの食用部分	0.08					【その他の家きんの肝臓及び腎臓の基準値参照】
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.03				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値(暫定基準)については、網をつけて示した。
申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

サラフロキサシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
鶏の筋肉	0.01	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*
鶏の脂肪	0.02				
鶏の肝臓	0.08	0.1	0.0	0.0	0.1
鶏の腎臓	0.08	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.08	0.2	0.1	0.2	0.1
その他の家さんの筋肉	0.01	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*
その他の家さんの脂肪	0.02				
その他の家さんの肝臓	0.08				
その他の家さんの腎臓	0.08				
その他の家さんの食用部分	0.08				
計		0.6	0.4	0.6	0.5
ADI 比 (%)		0.2	0.4	0.2	0.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月26日 残留基準告示
平成24年8月21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30年5月8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30年12月25日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年12月26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]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

サラフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん ^{注1)} の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.02
その他の家きんの脂肪	0.02
鶏の肝臓	0.08
その他の家きんの肝臓	0.08
鶏の腎臓	0.08
その他の家きんの腎臓	0.08
鶏の食用部分 ^{注2)}	0.08
その他の家きんの食用部分	0.08

注1)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

注2)「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う。