

(案)

動物用医薬品評価書

セフロキシム

令和4年（2022年）9月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿	3
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見	4
1. 一般名及び構造	4
2. 用途	4
3. 使用目的	4
4. 提出された毒性試験の概要	4
II. 食品健康影響評価	4
表1 遺伝毒性試験の概要	6
表2 各毒性試験の概要	8
・ 別紙：検査値等略称	11
・ 参照	12

〈審議の経緯〉

2011年 1月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0120 第 15 号）、関係資料の接受
2011年 1月 27日 第 364 回食品安全委員会（要請事項説明）
2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
2022年 6月 10日 第 175 回肥料・飼料等専門調査会
2022年 7月 27日 第 177 回肥料・飼料等専門調査会
2022年 9月 6日 第 872 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 淑子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2011年1月13日から * : 2012年7月2日から * : 2018年7月2日から

(2018年6月30日まで)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長*)
山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理*)
山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	吉田 充

* : 2018年7月2日から

(2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿〉

(2022年4月1日から)

森田 健 (座長*)

川本 恵子 (座長代理*)

吉田 敏則 (座長代理*)

赤沼 三恵 植田 富貴子

新井 鐘蔵 小林 健一

荒川 宜親 佐々木 一昭

井上 薫 高橋 研

今田 千秋 中山 裕之

* : 2022年4月25日から

〈第175・177回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長)

山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)

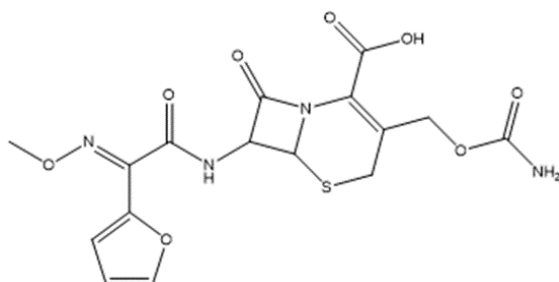
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
疾病対策部 病性鑑定室)

I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

1. 一般名及び構造

一般名：セフロキシム

<構造>



2. 用途

動物用医薬品

3. 使用目的

抗生物質

4. 提出された毒性試験の概要

表1、表2参照

II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているセフロキシムについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「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」（平成18年6月29日食品安全委員会決定）の2（2）①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照2～21）を用いて行った。

セフロキシムは、APVMAにてADIが設定されているものの、詳細が不明であったことから、当該評価について食品安全委員会の評価と同等に扱うことは困難と判断した。

各種遺伝毒性試験（表1）から、セフロキシムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

各種毒性試験（表2）の結果から最も低い用量で見られたNOAELは、ラットを用いた生殖毒性試験③でみられた250 mg/kg 体重/日であった。

現行のリスク管理における体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼児（1～6歳）で0.00041 mg/kg 体重/日¹（参照21）と算定されてい

¹ 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をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

る。

したがって、セフロキシムの体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは610,000であり、評価に用いた資料には発がん性試験が不足していることに加え、乳汁中に未同定のセフロキシム由来分解物が確認されることを考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。また、本成分の体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、算出された微生物学的ADIを超えるものではなかった。

これらのことから、本成分は、評価の考え方の3（3）①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

表 1 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	用量 ^a	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^b	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA98、TA100) <i>Escherichia coli</i> (WP2/pKM101)	0.0013～1.0 µg/mL(±S9) ^c	陰性	参照 3
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101)	0.00026～0.16 µg/mL(±S9) ^c		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	0.05～2.0 µg/mL (±S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (JD1)	100～5,000 µg/mL (±S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	前進変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	140～4,500 µg/mL (±S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	3 時間処理 2,200～4,500 µg/mL(+S9) 4,500 µg/mL(-S9) 20 時間処理 750～1,500 µg/mL(-S9) 44 時間処理 480 µg/mL(-S9)	陽性 ^d	参照 3
<i>in vivo</i>	小核試験	雌マウス(CR/H)、骨髄	100、1,000、10,000 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与	陰性	参照 3
<i>in vivo</i>	小核試験	雄マウス、骨髄	372、743、1,114、1,486 mg/kg 体重 経口投与 投与 24 及び 48 時間後に骨髄採取	陰性	参照 4

±S9：代謝活性系存在及び非存在下

a：経口投与の試験はセフロキシムアキセチル (C₂₀H₂₂N₄O₁₀S 分子量 510.47、CAS 64544-07-6) で実施。それ以外はセフロキシムナトリウム塩 (C₁₆H₁₅N₄NaO₈S 分子量 446.37、CAS 56238-63-2) にて実施されており、用量はそれぞれ投与成分としての量。セフロキシムアキセチルは経口投与後、腸管のエステラーゼによりセフロキシムに変換されて吸収される。

b : Fluctuation 法

c : セフロキシムは細菌に対し、強い抗菌性を示した。試験用量は抗菌活性に基づき設定した。

d : 3時間処理 (±S9) では陰性であったが、20時間 (-S9) 及び44時間 (-S9) 処理で陽性であった。

遺伝毒性について :

in vitro 染色体異常試験において陽性であったが、*in vivo* 小核試験で陰性であったことから、肥料・飼料等専門調査会は、セフロキシムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 ^a (セフロキシムアキセチルとして mg/kg 体重/日)	無毒性量等(セフロキシムアキセチル として mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量でみられた所見 ^b	参照
マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重	参照 3、5
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >3,000 mg/kg 体重	参照6
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重	参照6
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重	参照 3、5
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >3,000 mg/kg 体重	参照6
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重	参照6
	5週間 亜急性毒性 試験①	0、125、250、 500、1,000 強制経口投与	1,000 投与による毒性影響なし	参照7
	5週間 亜急性毒性 試験②	0、125、250、 500、1,000、 1,500 強制経口投与 ^c	500 体重増加抑制(雄のみ)	参照8
	26週間 慢性毒性 試験	0、30、75、200、 500 強制経口投与	500 投与による毒性影響なし	参照9
	生殖毒性 試験① (胎児の器 官形成期投 与試験)	0、100、300、 1,000 強制経口投与 (妊娠7~17日)	母動物 1,000 投与による毒性影響なし 児動物 1,000 投与による毒性影響なし	参照10

			F1 1,000 投与による毒性影響なし	
			F2 1,000 投与による毒性影響なし	
	生殖毒性試験② (妊娠前及び妊娠初期投与試験)	0、50、150、500 強制経口投与 (雄：雌と同居前63日間及び同居開始以降28日間(計91日間)、雌：同居前14日間及び同居開始以降妊娠7日迄)	親動物 500 投与による毒性影響なし 児動物 500 投与による毒性影響なし	参照 11
	生殖毒性試験③ (周産期及び授乳期投与試験)	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠17日～分娩20日後)	母動物 300 死亡 児動物 1,000 投与による毒性影響なし	参照 12
ウサギ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =約 200 mg/kg 体重(雌雄)	参照 6
	発生毒性試験 (胎児の器官形成期投与試験) (参考資料) ^d	0、7.5、15、30 強制経口投与 (妊娠6～18日)	母動物 7.5 死亡 児動物 7.5 24時間生存率低下	参照 13
イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	参照 14
	5週間亜急性毒性試験①	0、250、700、2,000 強制経口投与	2,000 投与による毒性影響なし	参照 14
	5週間亜急性毒性試験②	0、250、700、2,000 強制経口投与 ^c	2,000 投与による毒性影響なし	参照 15
	27週間	0、100、400、	400	参照

	慢性毒性試験	1,600(セフロキシムとして) 経口投与	体重増加抑制、RBC、Hb、Ht 減少、Ret 増加、PT 及び APTT 延長、凝固第 VII 因子の低下、TP、Alb、Chol 低下、TG 増加	3、5
POD (セフロキシムアキセチルとして mg/kg 体重/日)		NOAEL : 300 (セフロキシムとして 250)		
POD 根拠資料		ラットの生殖毒性試験③		
MOE (POD/推定摂取量(セフロキシムとして mg/kg 体重/日))		610,000 (250/0.00041 ^e)		
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)		$\frac{0.00041^f \times 500^g}{1^h \times 60^i} = 0.0034$		参照 16

- a : 毒性試験はすべてセフロキシムアキセチル (C₂₀H₂₂N₄O₁₀S 分子量 510.47、CAS 64544-07-6) にて実施されており、投与量は、イヌの 27 週間慢性毒性試験を除きセフロキシムアキセチルとしての量。イヌの 27 週間慢性毒性試験の投与量はセフロキシム (C₁₆H₁₆N₄O₈S 分子量 424.38、CAS 55268-75-2) としての量。
- b : 各毒性試験の投与群で、軟便、一過性の下痢、水消費量の増加、盲腸拡張、盲腸重量の増加及び胃内検体残留が認められたが、これらの影響については、病理組織学的所見が見られないことから本成分の抗菌作用による腸内細菌叢の変化に基づく影響と判断し、本評価ではこれらを投与による毒性影響とはしなかった。
- c : 錠剤を 1%CMC に懸濁して強制経口投与している。
- d : 当該試験はウサギの抗生物質に対する感受性の高さから POD 根拠としなかったが、母体毒性のない用量では、胎児影響がないことを確認できることから参考資料とした。
- e : 推定摂取量はセフロキシムとして試算されている。
- f : MICcalc(mg/mL) g : ヒト結腸内容物の容積(mL) h : 微生物が利用可能な経口用量の分画 i : ヒトの体重(kg)

乳汁中の代謝物について :

セフロキシムについて、JECFA は 2002 年の評価で暫定 ADI として 0.03 mg/kg 体重/日を設定したが、乳牛による乳房内投与による薬物動態試験にて、乳汁から検出された投与由来成分のうち約 20%がセフロキシムであり、残りの約 80%が未同定分解物であることについて、当該分解物の発生のメカニズム及び毒性に関する情報が入手できなかったことから 2004 年の評価ではこの暫定 ADI を取り下げた。(参照 3、5、17~20)。

肥料・飼料等専門調査会では、当該分解物について、セフロキシムに遺伝毒性が認められないこと及びセフロキシムと当該分解物の毒性が同等との仮定に加えて、セフロキシムと当該分解物を合わせた推定摂取量について上記乳汁中の検出割合を考慮しセフロキシムの 5 倍と仮定しても、現行のリスク管理を基にした推定摂取量であれば、POD との間に十分な余裕があると判断したことから、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、未同定分解物を含めたセフロキシムの食品健康影響は無視できる程度と判断した。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン：Albumin
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間：Activated Partial Thromboplastin Time
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
Chol	コレステロール：Cholesterol
Hb	ヘモグロビン（血色素量）：Hemoglobin
Ht	ヘマトクリット値：Hematocrit
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose 50
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	出発点：Point of Departure
PT	プロトロンビン時間：Prothrombin Time
RBC	赤血球数：Red Blood Cell
Ret	網状赤血球数：Reticulocyte
TG	トリグリセリド：Triglyceride
TP	総蛋白質：Total Protein

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日 厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：セフロキシムに関する資料
3. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 49, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2002.
4. Auro Pharma Inc. : PRODUCT MONOGRAPH AURO-CEFEXIME Cefixime Axetil Tablets BP 250 mg and 500 mg Cefuroxime Antibiotic, 2021.
5. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fifty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 911, 2002.
6. Takeuchi M, et al : MCXM_AX のマウス ラット及びウサギにおける急性毒性試験,1989.
7. Nagata R, et al : CXM_AX のラットにおける経口投与亜急性毒性試験,1989.
8. Takeuchi M, et al : CXM 錠のラットにおける経口投与亜急性毒性試験,1989.
9. Takeuchi M, et al : CXM_AX のラットにおける経口投与慢性毒性試験,1989.
10. Furuhashi T et al : CXM_AX の生殖試験_1—ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験,1989.
11. Furuhashi T et al : CXM_AX の生殖試験_2—ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験,1989.
12. Furuhashi T et al : CXM_AX の生殖試験_3—ラットにおける周産期及び授乳期投与試験,1989.
13. Furuhashi T et al : CXM_AX の生殖試験_4—ウサギにおける胎仔の器官形成期投与試験,1989.
14. Nagata R et al : CXM_AX のビーグルにおける経口投与急性および亜急性毒性試験,1989.
15. Nagata R et al : CXM_AX の幼若ビーグルにおける5週間経口投与亜急性毒性試験,1989.
16. 食品安全委員会：調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査,2007.
17. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper, No. 41/14, 2002.
18. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fifty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 925, 2004.
19. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper, No. 41/16, 2004.
20. Food additives series: 53, CEFUROXIME (addendum) (report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO, 2004.
21. 厚生労働省：セフロキシムの推定摂取量（令和2年8月19日）