

(案)

動物用医薬品評価書

ジクロキサシリン

令和4年（2022年）5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	7
・ 別紙：検査値等略称	9
・ 参照	10

〈審議の経緯〉

2007年 8月 28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（厚生労働省発食安第0828004号）関係資料の接受
2007年 8月 30日 第204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 3月 16日 第171回肥料・飼料等専門調査会
2022年 5月 17日 第858回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進（委員長*）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 淑子
村田 容常

* : 2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
山本 茂貴
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋（委員長*）
山本 茂貴（委員長代理*）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり

(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

堀口 逸子

松永 和紀

吉田 充

吉田 充

* : 2018年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿〉

(2021年10月1日から)

(2022年4月1日から)

森田 健 (座長)

森田 健 (座長*)

川本 恵子 (座長代理)

川本 恵子 (座長代理*)

吉田 敏則 (座長代理)

吉田 敏則 (座長代理*)

赤沼 三恵 小林 健一

赤沼 三恵 植田 富貴子

新井 鐘蔵 佐々木 一昭

新井 鐘蔵 小林 健一

荒川 宜親 代田 眞理子

荒川 宜親 佐々木 一昭

井上 薫 高橋 研

井上 薫 高橋 研

今田 千秋 中山 裕之

今田 千秋 中山 裕之

植田 富貴子

* : 2022年4月25日から

〈第171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)

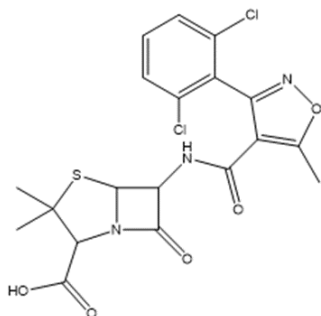
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
疾病対策部 病性鑑定室)

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：ジクロキサシリン

<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）が設定されているジクロキサシリンについて、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 2～7）を用いて行った。

ジクロキサシリンは、これまで国内外において評価が行われておらず ADI の設定が行われていない。

各種遺伝毒性試験（表 1）の結果から、ジクロキサシリン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 NOAEL は、ラットを用いた 6 か月間慢性毒性試験による 25 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

と試算された幼小児（1～6歳）で0.00046 mg/kg 体重/日¹（参照7）と算定されている。

したがって、ジクロキサシリンの体重（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54,000であり、評価に用いた資料には発がん性試験及び生殖毒性試験が不足してい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。

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EDI（Estimate Daily Intake：推定一日摂取量）による。

表 1 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA98、TA100) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)	①5.00～5,000 µg/plate (±S9) ②39.1～5,000 µg/plate (±S9)	陰性 ^a	参照 3
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	1.5、2.2、3.3 mg/mL (6 時間処理、処理後 18 時間培養、±S9) 0.31、0.63、1.3、2.5 mg/mL (24 時間処理、-S9)	陽性 ^b	参照 4
<i>in vivo</i>	小核試験	CD1(ICR) 雌雄マウス (1 群 5 匹)、骨髄	単回強制経口投与 500、1,000、2,000 mg/kg 体重、投与 24 時間後骨髄採取 ^c	陰性	参照 5

±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：菌株によって異なるが、生育阻害が 1,250 µg/plate からみられた。

b：代謝活性化系の有無にかかわらず構造異常を有する細胞が統計学的に有意に増加した。

c：250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 24 時間後及び 48 時間後に骨髄を採取した予備試験において、各投与群に小核誘発頻度の上昇がみられなかったため、本試験の骨髄採取時間を投与 24 時間後とした。

注：*in vitro* 染色体異常試験の結果は陽性と判断した。しかしながら、同じく染色体異常を指標とする雌雄マウスを用いた小核試験では、限度用量である 2,000 mg/kg 体重を投与したが、小核の誘発は見られず陰性であった。したがって、ジクロキサシリン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 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等(mg/kg 体重/日) 及び最小毒性量でみられた所見	参照
マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =4,560 mg/kg 体重 LD ₅₀ =4,500 mg/kg 体重	参照 6
	発生毒性試験	0、200、1,000 (妊娠 7~14 日) 強制経口投与 帝王切開群、出産群	母動物：200 摂餌量減少 (投与開始 3~4 日間、-30% ~-50%) 胎児及び児動物：1,000 投与による影響なし	参照 6
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	参照 6
	21 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000 強制経口投与	1,000 (LOAEL) 肝臓及び脾臓の肥大 ^a	参照 6
	30 日間 亜急性 毒性試験	0、125、500、2,000 強制経口投与	2,000 投与による影響なし ^{a、b}	参照 6
	13 週間 亜急性 毒性試験	0、100、500、1,000 強制経口投与	500 脾重量減少、甲状腺重量増加	参照 6
	130 日間 亜急性 毒性試験	0、125、500、2,000 強制経口投与(5 回/週)	2,000 投与による影響なし ^a	参照 6
	6 か月間 慢性 毒性試験	0、6.3、25、100 ^c (125、500、2,000 mg/kg 飼料) 混餌投与	25 体重増加抑制(-16%)	参照 6
	発生毒性試験	0、200、1,000 (妊娠 8~15 日) 強制経口投与 帝王切開群、出産群	母動物：200 体重増加抑制(-14%)、摂餌量減少(投与 開始 3~4 日間、-50%) 胎児及び児動物：1,000 投与による影響なし	参照 6
イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >3,000 mg/kg 体重	参照 6
	75~81 日間 亜急性毒性 試験	250 経口投与	250 投与による影響なし ^d	参照 6

	6 か月慢性 毒性試験	0、100、600 混餌投与	600 投与による影響なし ^{a、e}	参照 6
ウ サ ギ	急性毒性 試験	強制経口投与	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	参照 6
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 25	
POD 根拠資料			ラットの6か月間慢性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日))			54,000 (25/0.00046)	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			$\frac{0.002082^f \times 500^g}{1^h \times 60^i} = 0.017$	参照 8

a : ラットの21日間亜急性毒性試験の投与群で腸内容量の増加、30日間及び130日間亜急性毒性試験の最高用量群で下痢及び軟便、イヌの6か月間慢性毒性試験の最高用量群で腸内容物の微増がみられたが、本成分の抗菌作用によるものと判断し、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。

b : 最高用量群で、軽度の血糖値低下、血清中のカリウム減少、ALT及びALPの軽度上昇が認められたが、検査値の詳細を確認できず、同条件で実施した130日間亜急性毒性試験において上記所見に関連した毒性影響は認められなかったため、投与による影響とはしなかった。

c : Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照9) の換算値により推定。

d : 検査項目は、体重、血液、尿。

e : 最高用量群の6例中2例に、肉眼的に胃及び小腸に斑状病変が認められたが、病理組織学的に軽微であり対照群との差が認められなかったことから、投与による影響とはしなかった。

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)

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
ALP	アルカリホスファターゼ：Alkaline phosphatase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ：Alanine aminotransferase [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）]
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose
LOAEL	最小毒性量：Lowest - Observed - Adverse - Effect Level
MIC	最小発育阻止濃度：Minimum Inhibitory Concentration
MIC _{calc}	試験薬が、当該試験に用いた菌に対して活性を有する属の平均 MIC ₅₀ の90%信頼限界の下限值
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
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

<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：ジクロキサシリンに関する資料
3. 食品薬品安全センター：ジクロキサシリンナトリウムの細菌を用いる復帰突然変異試験（農林水産省委託試験）2007（非公開）
4. 食品薬品安全センター：ジクロキサシリンナトリウムのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験（農林水産省委託試験）2007（非公開）
5. ボゾリサーチセンター：ジクロキサシリンのマウスを用いた小核試験（農林水産省委託試験）2009（非公開）
6. 厚生労働省：ジクロキサシリン提出資料 2007年8月
7. 厚生労働省：ジクロキサシリンの推定摂取量（令和2年3月17日）
8. 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
9. WHO：Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 DOSE CONVERSION TABLE 2009