

(案)

動物用医薬品評価書

クラブラン酸

2009年12月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

○審議の経緯
○食品安全委員会委員名簿
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿
○要約
I. 評価対象動物用医薬品の概要
1. 用途
2. 有効成分の一般名
3. 化学名
4. 分子式
5. 分子量
6. 構造式
7. 使用目的及び使用状況等
II. 安全性に係る知見の概要
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験
(1) 薬物動態試験(ラット、イヌ及び牛)
(2) 薬物動態試験(牛、豚及び羊)
(3) 薬物動態試験(ヒト)
(4) 分布及び代謝物
(5) 残留試験(牛)
(6) 残留試験(豚)
(7) 残留試験(羊)
(8) 配合剤を用いた残留試験(牛及び豚)
...	
2. 急性毒性試験
3. 亜急性毒性試験
(1) 28日間及び6ヶ月間間亜急性毒性試験(ラット)
(2) 28日間及び6ヶ月間間亜急性毒性試験(イヌ)
(3) 参考試験(ラット及びイヌ)
4. 発がん性試験
5. 生殖発生毒性試験
(1) 1世代繁殖試験(ラット)
(2) 催奇形性試験(マウス)
(3) 催奇形性試験(ラット)
(4) 周産期及び授乳期投与試験(ラット)
6. 遺伝毒性試験
7. 微生物学的影響に関する試験
8. その他
(1) 皮膚感作性試験(モルモット)
(2) 皮下投与試験(ウサギ)
(3) ヒトにおける知見

Ⅲ. 食品健康影響評価
1. EMEA における評価
2. ADI の設定について
3. 食品健康影響評価について
▪ 表 11
▪ 表 12
▪ 別紙 1
▪ 参照

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照 1)
2007年 3月 5日 厚生労働大臣より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 0305030号)
2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会(要請事項説明)
2009年 12月 25日 第34回肥料・飼料等専門調査会

〈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

(2009年7月1日から)

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

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

** : 2007年4月1日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2009年10月1日から)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葎子
高木 篤也 吉田 敏則

要 約

1

2

3 β -ラクタマーゼ阻害薬である「クラブラン酸」(CAS No.58001-44-8)について、

4 各種評価書等 (EMEA レポート等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要**

2 **1. 用途**

3 β -ラクタマーゼ阻害薬

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：クラブラン酸

7 英名：Clavulanic acid

9 **3. 化学名**

10 CAS(No.58001-44-8)

11 英名：[2*R*-(2 α , 3*Z*,5 α)]-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo
12 [3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

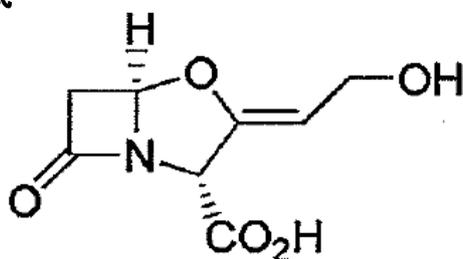
14 **4. 分子式**

15 $C_8H_9NO_5$

17 **5. 分子量**

18 199.16

20 **6. 構造式**



28 **7. 使用目的及び使用状況等**

29 クラブラン酸は構造的にペニシリン類に関連した化合物で、*Streptomyces*
30 *clavigulerus*によって産生される。特異的、不可逆的 β -ラクタマーゼ阻害薬で、本物
31 質自体の抗菌活性はほとんどなく、アモキシシリンとの配合剤として用いることによ
32 り、アモキシシリンに通常耐性を有する細菌に対する抗菌性が強化される。クラブラ
33 ン酸の抗菌活性は完全形の β -ラクタム構造と関連している。(参照 2-2、3-2)

34
35 日本では、クラブラン酸を有効成分とする動物用医薬品は承認されていない。又、
36 ヒト用医薬品として、アモキシシリンとの配合剤として使用されている。

37
38 EU では、クラブラン酸は、アモキシシリンとの配合剤として使用することにより

1 ヒト及び動物の医薬品として広く使用されている。動物用医薬品として、クラブラン
2 酸（通常はクラブラン酸カリウムとして）及びアモキシシリン三水和物が1:4の割合
3 で、牛、豚及び羊の筋肉内注射剤（1.75 mg/kg 体重を1日1回5日間）、搾乳牛の乳
4 房内注入剤（50 mg/分房、0.4 mg/kg 体重を1日2回（0.8 mg/kg 体重/日）3日間）
5 又は離乳前の子牛の経口投与剤（2.5 mg/kg 体重を1日2回（5 mg/kg 体重/日）3日
6 間）として用いられる。（参照 2-1、3-1）

7
8 なお、クラブラン酸はポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値¹が設定されて
9 いる。

10 11 II. 安全性に係る知見の概要

12 本評価書は EMEA レポート及びオーストラリア評価書等をもとに、毒性に関する
13 主な知見を整理したものである。

14 15 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

16 (1) 薬物動態試験（ラット、イヌ及び牛）

17 ~~ラット及びイヌを用いた¹⁴C-標識クラブラン酸の経口投与による薬物動態試験~~
18 ~~(*in vivo*) 並びにラット、イヌ及び子牛の肝ホモジネートを用いた生体内変換分析~~
19 ~~試験 (*in vitro*) が実施された。~~

20
21 経口投与後は、ラット及びイヌを用いた¹⁴C-標識クラブラン酸の経口投与試験が
22 実施された。投与後、~~において投与放射活性の~~かなりの量が吸収される。~~尿は主要~~
23 ~~な排泄ルートで、ラット及びイヌにおいてそれぞれ投与量の 42 及び 52 %が尿中~~
24 ~~に排泄された認められた。~~また、~~放射活性は呼気中に~~呼気中にを通して投与量の 17 %が排
25 泄放出された。

26
27 ラット及びイヌの尿から~~分析された物質は~~未変化体（ラット及びイヌの尿からの
28 回収はそれぞれ 16～23 %及び 14～38 %）及び代謝物 1-アミノ-4-ヒドロキシプタ
29 ン-2-オン（以下「代謝物 A」という。~~ラット及びイヌの尿からの回収はそれぞれ~~
30 ~~21～35 %及び 10～20 %。~~）であった。代謝物 A ~~は~~ラット及びイヌの尿からの回
31 収はそれぞれ 21～35 及び 10～20 %であった。代謝物 A はラット、イヌ及び子牛
32 肝ホモジネートを用いた *in vitro* においても主要な代謝物として検出された。~~これ~~
33 ~~は、子牛肝ホモジネート分析 (*in vitro*) における主要代謝物でもあった。~~（参照 2-3、
34 3-4）

35 36 (2) 薬物動態試験（牛、豚及び羊）

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1 泌乳牛、子牛、若齢豚及び羊を用いた 5 日間筋肉内投与 (1.75 mg/kg 体重) 及
 2 び離乳前子牛を用いたクラブラン酸の単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) による血清
 3 中薬物動態試験が実施された。(表 1)

4 子牛では単回経口投与後、投与量の 34 %が吸収された。

5 主要な排泄経路は、子牛及び豚ともに尿中であつた。(参照 2-16、3-4)

7 表 1 各動物種の血清中クラブラン酸薬物動態パラメータ

動物種	投与方法	用量 (mg/kg 体重)	T _{max} (時間)	C _{max} (µg/mL)	平均終末 T _{1/2} (時間)
泌乳牛	筋肉内 (5 日間)	1.75	1	< 2 未満	2
子牛			0.5 未満	2~3	1
若齢豚			0.5 未満	2~3	1
羊 (成獣)			0.5	4~8	0.76
離乳前子牛	経口 (単回)	2.5	3~4 以内	0.8	2.0

8
 9 (3) 薬物動態試験 (ヒト)

10 ヒトにおいて ¹⁴C-標識クラブラン酸カリウムの経口投与による薬物動態試験 (*in*
 11 *vivo*) が実施された。

12 主要な排泄経路は尿中で、投与量の 73 %が排泄さ認められた。尿中の放射活性
 13 の大半が投与後 24 時間に排泄された (投与量の 68 %)。放射活性は、投与量の 17 %
 14 が呼気から排泄され、糞便からの回収はわずか 8 %であつた。クラブラン酸は経口
 15 投与後に未変化体として投与量の 23 %が尿中に認められた尿中に認められる主要
 16 な放射活性物質であつた (投与量の 23 %)。尿中の主要な代謝物は、代謝物 A 及び
 17 代謝物 B (2つの主要な代謝物は、2,5-ジヒドロ-4-(2-ヒドロキシル)-5-オキソ-1 水
 18 素-ピロル-3-カルボキシル酸 (以下「代謝物 B」という。) 及び代謝物 A でそれぞれ
 19 投与量の 8.815.6 及び 15.69.8 %であつた。経口投与後の血漿中の主要物質はクラ
 20 ブラン酸及び代謝物 A であつた。クラブラン酸の血漿 T_{1/2} は 0.8 時間であつた。代
 21 謝物は β-ラクタム構造を有しておらず、抗菌活性は未変化体のみに認められるも
 22 のと考えられる。(参照 2-3、3-4)

23
 24 (4) 分布及び代謝物

25 クラブラン酸及び代謝物 A は、放射分析試験で得られた組織中において放射 TLC
 26 法によっても検出された。クラブラン酸の検出濃度が分析した早い時点においても
 27 非常に低かつたことは放射活性物質を用いない試験で得られた結果と同様であつ
 28 た。早い時点で生成される代謝物又は分解物である代謝物 A は、調査した可食組織
 29 においても一貫して認められた。代謝物 A は、未変化体とほぼ同等かそれ以上の濃
 30 度で存在した。未変化体及び代謝物 A の両方とも、調査したほとんどの組織におい

1 て、総残留量に対して比較的少量であった。得られたデータから、未変化体の総残
 2 留に対する割合は、試験期間の早い時点で約 10 %と概算された。クラブラン酸及
 3 び代謝物 A 以外の残留物質は検出されなかった。クラブラン酸及び代謝物 A が総
 4 放射活性~~残留~~に対し比較的少量であるという結果は、クラブラン酸が極性の高い物
 5 質に速やかに代謝~~→分解~~されるという知見と一致した。~~高度に分解された標識炭素~~
 6 ~~や代謝物が早い時点で生成される代謝物の中に入り込むことで、放射活性物質と残~~
 7 ~~留物の結合物が生成されることも示唆された。~~ (参照 3-18)

8
 9 牛及び豚を用いた放射分析試験が実施され、可食組織における総放射活性は、投
 10 与後 24 時間以内に速やかに減少することが示された。6 日間経口投与 (1 日 1 回)
 11 された子牛の最終投与 24 時間後の可食部位における放射活性濃度は、他の動物や
 12 別の経路で投与された子牛よりも高く、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪で、それぞれ
 13 12,000、6,500、1,500 及び 1,800 µg eq /kg であった。しかし、クラブラン酸は速
 14 やかに代謝され、早期に総残留の 10 %となることから、クラブラン酸濃度は腎臓、
 15 肝臓、筋肉及び脂肪においてそれぞれ 1,200、650、150 及び 180 µg eq /kg と推定
 16 される。(参照 3-26)

17 (5) 残留試験 (牛)

18 ① 泌乳牛

19 泌乳牛 (4 頭) を用いた ¹⁴C-標識クラブラン酸の乳房内投与 (45 mg、3 回)
 20 による組織残留試験が実施された。各組織中の経時的な放射活性濃度を表 2 に示
 21 した。(参照 3-16)

22
 23
 24 表 2 泌乳牛の各組織中クラブラン酸濃度の推移<乳房内投与> (µg eq/kg)

組織	投与方法	用量 (mg)	投与後時間 (時間)			
			12	24	36	48
腎臓	乳房内	45 (3 回)	936	519	201	276
肝臓			316	297	299	344
筋肉			58	41	16	41
脂肪			51	15	6	14

25
 26 泌乳牛を用いたクラブラン酸の乳房内投与 (125 mg/分房、全分房) 及び 5 日
 27 間筋肉内投与 (1.75 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、経時的な乳汁中クラブ
 28 ラン酸濃度が微生物学的定量法によって検査された。

29 結果は表 3 に示すとおりで、乳汁中のクラブラン酸濃度は、乳房内投与では投
 30 与 72 時間後、筋肉内投与では投与 24 時間後において、検出限界 (0.004 µg/mL)
 31 未満となった。(参照 2-18、3-22)

1
2
3

表3 泌乳牛の乳汁中クラブラン酸濃度の推移<乳房内投与>
(微生物学的定量法) (µg/mL)

投与方法	用量	最終投与後時間					
		8	24	32	48	56	72
乳房内	125 mg/分房 全分房投与	30	3.5	0.86	0.07	0.02	<0.004
筋肉内	1.75 mg/kg 体 重/日 (5日間)	0.02 ~ 0.04	<0.004	/			

検出限界 : 0.004 µg/mL

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

泌乳牛 (4頭) を用いた ¹⁴C-標識クラブラン酸の乳房内投与 (45mg/分房、12時間毎3回) 試験が実施された。

1、2、3及び4回目の搾乳における乳汁中¹⁴C総残留最高濃度はそれぞれ11.4、0.937、0.192及び0.119 µg eq/gmLであった。クラブラン酸及び代謝物Aは1~3回目の搾乳時に検出され、それぞれ¹⁴C総放射活性の41~33%及び45~23%であった。この結果から、クラブラン酸は、乳汁中の残留マーカーになりうると考えられた。(参照3-20)

②子牛

14
15
16
17
18

子牛 (4頭) を用いた ¹⁴C-標識クラブラン酸の筋肉内投与 (1.7 mg/kg 体重、5回) による組織中残留試験が実施された。各組織中の放射活性濃度の推移を表4に示した。(参照3-16)

表4 子牛の各組織中クラブラン酸濃度の推移<筋肉内投与> (µg eq/kg)

組織	投与方法	用量 (mg/kg 体重)	最終投与後時間 (時間)			
			8	24	32	48
腎臓	筋肉内	1.7 (5回)	5,910	4,660	/	/
肝臓			2,480	1,910	/	/
筋肉			619	264	/	/
脂肪			283	180	/	/
注射部位			16,300	4,060	1,960	3,420

20
21
22
23
24

子牛 (4頭) を用いた ¹⁴C-クラブラン酸の6日間経口投与 (3.1~3.4 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。各組織中の放射活性濃度の推移を表5に示した。(参照3-16)

1
2

表5 子牛の各組織中クラブラン酸濃度の推移<経口投与> (μg eq/kg)

組織	投与方法	用量 (mg/kg 体重)	最終投与後時間 (時間)	
			8	24
腎臓	経口	3.1~3.4 (6日間)	10,900	12,600
肝臓			5,400	6,770
筋肉			1,310	1,430
脂肪			3,140	1,810

3
4
5
6
7
8

子牛を用いたクラブラン酸の3日間経口投与(8 mg/kg 体重/日)試験が実施され、最終投与3日後以降にと殺し、各組織を微生物学的定量法により検査した。また、肥育子牛を用いた5日間筋肉内投与(1.75 mg/kg 体重/日)試験が実施され、投与10日後以降に、注射部位も含めて各組織を微生物学的定量法により検査した。

9 これらの試験では、検出可能な残留は認められなかった(10 μg/kg 未満)。(参照2-17、3-19)

10
11
12

(6) 残留試験 (豚)

13 豚(4頭)を用いた¹⁴C-標識クラブラン酸の単回筋肉内投与(1.5~1.8 mg/kg
14 体重)試験が実施された。各組織中の放射活性濃度の推移を表6に示した。(参
15 照3-16)

16
17

表6 豚の各組織中クラブラン酸濃度の推移<筋肉内投与> (μg eq/kg)

組織	投与方法	用量 (mg/kg)	投与後時間 (時間)			
			8	24	32	48
腎臓	筋肉	1.5~1.8 (単回)	3,110	1,940		
肝臓			2,160	1,870		
筋肉			390	310		
脂肪+皮膚			462	361		
注射部位			1,520	926	656	796

18
19
20
21
22
23
24

豚を用いたクラブラン酸の5日間筋肉内投与(1.75 mg/kg 体重/日)試験が実施され、それぞれ投与7日後以降に、注射部位も含めて各組織を微生物学的定量法により検査した。

本試験では、検出可能な残留は認められなかった(10 μg/kg 未満)。(参照2-17、3-19)

1 (7) 残留試験 (羊)

2 泌乳羊を用いたクラブラン酸の 5 日間筋肉内投与 (1.75 mg/kg 体重/日) 試験が
3 実施された。

4 最終投与 8 時間後の乳汁中に 0.02 µg/mL の残留が認められたが、24 時間後には
5 検出されなかった。(参照 2-18、3-23)

6
7 羊を用いたクラブラン酸の 5 日間筋肉内投与 (1.75 mg/kg 体重) 試験が実施さ
8 れ、投与 14 日後以降に、注射部位も含めて各組織を微生物学的定量法により検査
9 した。

10 本試験では、検出可能な残留は認められなかった (10 µg/kg 未満)。(参照 2-17、
11 [3-19](#))

12 (8) 配合剤を用いた残留試験 (牛及び豚)

13 ①クラブラン酸/アモキシシリン/プレドニゾロン配合剤を用いた残留試験 (牛)

14 牛 (20 頭) を用いた非放射標識クラブラン酸/アモキシシリン/プレドニゾロ
15 ン配合剤の 3 日間乳房内投与 (1 シリンジ/分房 (クラブラン酸 50 mg)、1 日 2
16 回) 試験が実施され、クラブラン酸の組織中濃度が HPLC を用いて測定され
17 た。
18

19 乳牛 (乳房内投与) の腎臓試料 1 例において、投与 48 時間後に 258 µg/kg
20 の濃度が認められた。その他の組織については、クラブラン酸残留濃度は、投
21 与 12 時間後以降にはそれぞれの定量限界 (50~200 µg/kg) 未満となった。(参
22 照 3-17)

23
24 泌乳牛 (フリージアン種、7 頭) を用いたクラブラン酸/アモキシシリン/プ
25 レドニゾロン配合剤の乳房内投与 (クラブラン酸 125 mg/分房、全分房、総計：
26 クラブラン酸として 1,000 mg/頭、24 時間毎 2 回) 試験が実施され、血清及び
27 組織中残留について検討された。血清は投与前及び最終投与 74 時間後に採取、
28 分析された (検出限界：0.004 µg/mL)。最終投与 7 及び 14 日後にそれぞれ 3
29 頭ずつと殺され、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳房中のクラブラン酸について
30 分析された (検出限界：10 µg/kg)。

31 血清中クラブラン酸は 7 頭のうち 4 頭からは検出されなかったが、他の 3 頭
32 では最終投与 0.5~25 時間後に 0.005~0.04 µg/mL が検出された。バルク乳か
33 らは、最終投与 96 時間後まで検出された。投与 7 及び 14 日後の肝臓、腎臓、
34 筋肉、脂肪、乳房に残留は認められなかった。(参照 4-5.5)

35
36 泌乳牛 (8 頭) を用いた前述の試験と同じ製剤の乳房内投与 (クラブラン酸
37 125 mg/分房、12 時間毎 3 回、全分房、総計：クラブラン酸として 1,500 mg/
38 頭) 試験が実施され、投与 4 及び 7 日後 (各 4 頭) におけるクラブラン酸の組

1 織中残留について検査された（定量限界：10 µg/kg）。

2 試験期間中においてどの被験動物にも、疼痛、腫脹、反応等に異常所見は認
3 められなかった。クラブラン酸は、いずれの時点においても、どの組織からも
4 検出されなかった。（参照 4-5.6）。

5
6 泌乳牛（8 頭）を用いたクラブラン酸/アモキシシリン/プレドニゾロン配合剤
7 の乳房内投与（50 mg/分房、12 時間毎 3 回）による乳汁中の残留試験が実施さ
8 れた。

9 クラブラン酸濃度は最終投与 36 時間後（3 回目搾乳時）まで測定可能であっ
10 た。最高濃度は最終投与 12 時間後の 16.7 µg/mL で、24 時間後では 2.14 µg/mL、
11 36 時間後には 0.379 µg/mL であった。最終投与 48 時間後以降は、定量限界（0.05
12 µg/mL、HPLC）未満であった。（参照 3-21）

13
14 泌乳牛（6 頭、平均乳量 18～22 L/日）を用いたクラブラン酸/アモキシシリン/
15 プレドニゾロン配合剤の乳房内投与（クラブラン酸として 125 mg/分房、12 時間
16 毎 3 回 2 分房（右前及び左後））試験が実施された。投与分房のバルク乳、非投
17 与分房の貯乳、4 分房すべてからの貯乳を第 2 回投与 10 時間後及び最終投与後
18 は活性が認められなくなるまですべての搾乳時に採取した。

19 乳汁中のクラブラン酸濃度は、投与分房では投与 48 時間後までに 0.01 µg/mL
20 未満に、非投与分房では 34 時間後までに 0.01 µg/mL 以下に、4 分房すべてから
21 の貯乳では投与 48 時間後までに 0.01 µg/mL 未満に低下した。クラブラン酸は最
22 最終投与 48 時間後には分房の 58 %、58 時間後にはすべてから検出されなかった
23 （微生物学的定量法、検出限界：0.004 mg/mL）。（参照 4-5.3）

24 ②クラブラン酸/アモキシシリン配合剤を用いた残留試験（牛及豚）

25 子牛（22 頭）を用いた非放射標識クラブラン酸/アモキシシリン配合剤の 3 日
26 間経口投与（クラブラン酸として 2.5～3.3 mg/kg 体重、1 日 2 回）及び 5 日間
27 乳房内投与（クラブラン酸として 1.75 mg/kg 体重/日）試験、豚（30 頭）を用い
28 た非放射標識クラブラン酸/アモキシシリン配合剤の 5 日間筋肉内投与（クラブ
29 ラン酸として 1.75 mg/kg 体重/日）試験が実施され、クラブラン酸は HPLC を用
30 いて測定された。

31 クラブラン酸は非常に早い時点においてのみ、主に子牛の腎臓（経口投与、8
32 時間後 356 µg/kg）及び豚の筋肉内注射部位（6 時間後 153 µg/kg）で検出された。
33 調査対象の子牛及び豚のいずれの組織においても、投与 12 時間後以降にはそれ
34 ぞれの定量限界（50～200 µg/kg）未満となった。（参照 3-17）

35
36
37 泌乳牛（フリージアン種、3.5～10 歳齢、5 頭；低泌乳牛（12 L/日）1 頭・低/
38 中泌乳牛（15.7～18.7 L/日）3 頭・中泌乳牛（22.8 L/日）1 頭）を用いたクラブ

1 ラン酸/アモキシシリン配合剤（クラブラン酸 50 mg/シリンジ（3 g））の乳房内
2 投与（全分房に投与、12 時間毎 3 回、総計：クラブラン酸として 0.6 g/頭）試験
3 が実施された。最終投与 7 日後に被験動物はと殺され、試料（筋肉、肝臓、腎臓、
4 脂肪(腎臓周囲)）が採取され、クラブラン酸は HPLC を用いて測定された。

5 最終投与 7 日後の可食部組織におけるクラブラン酸の残留は、すべての組織に
6 おいて定量限界（5 µg/kg）未満となった。（参照 5-3.4、Appendix2.1）

7
8 泌乳牛を用いたクラブラン酸/アモキシシリン配合剤の乳房内投与試験では、乳
9 汁中のクラブラン酸最高濃度は 12 時間後の 11.9 µg/mL で、24 時間後では 0.645
10 µg/mL、36 時間後では 0.058 µg/mL、48 時間後では検出限界（0.018 µg/mL、
11 HPLC）未満であり、ブレドニゾロンを含む剤と同じような範囲であった。（参
12 照 3-21）

13
14 泌乳牛（フリージアン種、4～7 歳齢、9 頭）を用いたクラブラン酸/アモキシ
15 シリン配合剤（クラブラン酸 50 mg/シリンジ（3g））の乳房内投与（全分房、総
16 計：クラブラン酸として 0.6 g/頭、12 時間毎 3 回）試験が実施された。乳汁試料
17 は投与前、最終投与 0、10、24、34、48、58、72、82、96、106、120、130、
18 144 時間後に採取され、クラブラン酸は HPLC を用いて測定された。

19 乳房内投与後の乳汁中クラブラン酸濃度を表 7 にまとめた。乳汁中クラブラン
20 酸濃度は、最終投与 58 時間後（5 回目搾乳時）において、<0.01～0.072 µg/g の
21 範囲で、7 回目搾乳時（最終投与 82 時間後）までに 0.01 µg/g 未満に低下した（定
22 量限界：0.01 µg/g）。（参照 5-3.4、Appendix2.2）

23
24 表 7 乳汁中クラブラン酸濃度の推移<乳房内投与>

試料採取時間 (最終投与後時間)	クラブラン酸残留 (µg/g)	
	範囲	Mean ± SD
10	9.27～35.8	25.4 ± 10.4
24	1.08～5.55	3.02 ± 1.48
34	0.066～4.50	1.19 ± 1.41
48	<0.01～0.679	0.125 ± 0.214
58	<0.01～0.072	0.017 ± 0.021
72	<0.01～0.022	0.011 ± 0.004
82 時間以降	<0.01	<0.01 ± 0

25 定量限界：0.01 µg/g

26 2. 急性毒性試験

27 ラット及びマウスの成獣に対するクラブラン酸の経口急性毒性は弱低く、LD₅₀ は
28

1 2,000 mg/kg 体重以上であった。しかし、離乳前ラットの単回投与試験での毒性は強
2 高く、最低投与量 (125 mg/kg 体重) においても消化管に対すおほる影響や死亡例が
3 認められた。(参照 2-4、3-5)

4 5 **3. 亜急性毒性試験**

6 **(1) 28 日間及び 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)**

7 ラットを用いたクラブラン酸カリウムの 4 週間経口投与 (0、30、90、270 mg/kg
8 体重/日) 及び 6 ヶ月間経口投与 (0、10、20、50、400 mg/kg 体重/日) による亜
9 急性毒性試験が実施された。

10 クラブラン酸投与による最も感受性の高い影響は、尿量減少、尿浸透圧及び白血
11 球数増加で、NOAEL は 6 ヶ月間経口投与における 20 mg/kg 体重/日であった。こ
12 の他に、盲腸腫大が 6 ヶ月間投与の 20 mg/kg 体重/日までより低い用量レベルで観
13 察されたが、病理組織学的所見が認められたとの報告はない (盲腸腫大の NOAEL
14 は 10 mg/kg 体重/日)。これは抗菌性物質投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化
15 であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性影響の指標としては適当で
16 ないと判断された。(参照 2-6、3-6)

17 専門委員コメント

18 原文でも盲腸腫大の NOAEL を括弧書きで示しており、最終的に毒性としてな
19 いことが読み取れます。

21 専門委員コメント

22 EMEA レポートと本調査会における見解とは区別して記載した方が良いと思
23 います。また、指標として適当でないとするよりは、人に対する評価においては
24 考慮する必要がない、などの表現がよいのではないかと思います。

26 盲腸腫大がより低い用量レベルで観察された。(参照 2-6、3-6)

28 上記の盲腸腫大の観察に関して、病理組織学的所見が認められたとの報告はなく、
29 抗菌性物質投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特
30 異性を考慮すると、人に対する食品健康影響評価において、毒性影響の指標として
31 考慮する必要はないと判断された。

33 **(2) 28 日間及び 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)**

34 イヌを用いたクラブラン酸カリウムの 4 週間経口投与 (0、30、90、270 mg/kg
35 体重/日) 及び 6 ヶ月間経口投与 (0、5、10、20、50 mg/kg 体重/日) による亜急
36 性毒性試験が実施された。

37 臨床症状 (嘔吐、流涎) 及び肝細胞の水腫性変化が認められ、NOAEL は 6 ヶ月
38 間経口投与試験における 20 mg/kg 体重/日であった。(参照 2-6、3-6)

1
2 **(3) 参考試験 (ラット、イヌ)**

3 ラット及びイヌを用いたクラブラン酸カリウム及びクラブラン酸/アモキシシリン
4 配合剤 (1:2) の経口毒性試験が数種実施された。全般的には、クラブラン酸/ア
5 モキシシリン配合剤の方がクラブラン酸カリウムよりわずかに毒性が強かった。反
6 復投与試験では、クラブラン酸/アモキシシリン配合剤を投与されたラット及びイヌ
7 で最低投与量 (それぞれ 30 及び 15 mg/kg 体重/日) においても消化管に刺激が認
8 められ、最も感受性の高い影響はイヌにおける尿細管の空胞化であった (NOAEL
9 15 mg 活性物質/kg 体重/日 ; クラブラン酸としては 5 mg/kg 体重/日)。しかし、こ
10 れらの配合剤を用いた試験の結果からは、クラブラン酸の毒性学的影響を考える上
11 でアモキシシリンによる干渉は無視できないため、ADI 総合的な NOAELを設定
12 するために使用することはできなかった。(参照 2-5、3-5)

13
14 **4. 発がん性試験**

15 発がん性試験は実施されていない。クラブラン酸は遺伝毒性がないという観点から
16 発がん性試験のデータは要求されなかった。(参照 2-9、3-9)

17
18 **5. 生殖発生毒性試験**

19 EMEA では、クラブラン酸の経口投与による以下の試験において、全身性又は母
20 体毒性をわずかに誘発する用量レベルにおいて、雌の受胎能、胎児の成長及び生存率
21 の中程度の低下が認められたことを考慮し、総合的に判断を行い、NOAEL を 10
22 mg/kg 体重/日と設定している。(参考資料 2-7、3-7)

23
24 **(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)**

25 ラットを用いたクラブラン酸カリウムの強制経口投与 (0、10、50、400 mg/kg
26 体重/日) による 1 世代繁殖試験が実施された。

27 投与は、雄では交配前 63 日から F₁ 児の出生誕生直後まで、雌では交配前 14 日
28 から妊娠 19 日又は分娩後出産-21 日後まで行った。F₁ 世代は非投与で交配させ、
29 同腹児について妊娠 20 日に F₂ 胎児を検査した。

30 400 mg/kg 体重/日投与群の雄で、~~投与~~第 2 週から軟便、流涎及び赤褐色尿の発
31 現頻度が増加するとともにわずかな体重増加抑制が認められたが、~~雌~~雌では毒性徴
32 候は認められなかった。

33 400 mg/kg 体重/日投与群において、~~母動物当たりの平均~~黄体数、着床数及び生
34 存胎児数の有意な減少が、50 及び 10 mg/kg 体重/日投与群において、用量依存的
35 な黄体数及び着床数の減少傾向が認められた。400 mg/kg 体重/日投与群において、
36 生後 21 日の F₁ 雌雄児ともに体重がわずかに減少し、雄では離乳後においても体重
37 減少が認められた。~~妊娠 20 日の~~F₂ 児では影響は認められなかった。しかしながら、
38 50 mg/kg 体重/日以上投与群において、F₁ 母動物のわずかな体重減少が認められた。

1 本試験の NOAEL は、50 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2-7、3-7)

2 3 (2) 催奇形性試験 (マウス)

4 マウス の妊娠 6~15 日にを用いた クラブラン酸カリウム を の強制経口投与 (0、
5 10、50、400 mg/kg 体重/日) したによる 催奇形性試験 ではが実施された。 投与は
6 妊娠 6~15 日に実施された。 母体毒性及び胎児 に対する 毒性は認めら ず、れなか
7 た。

8 NOAEL は、本試験の最高投与量である 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。

9 フォローアップ群 (投与方法は前と同じ) において、F₁ 児の成長及び発育につい
10 て離乳 まで後に 観察し、その後、 雌雄各 10 匹/群について、非投与で 交配させ、妊
11 娠 20 日に F₂ 胎児を 検査した。

12 離乳期及び離乳 終子 後の期間を通して、400 mg/kg 体重/日投与群において、雌
13 雄ともに体重が わずかに 減少した。全投与 群において、母動物 (F₁) において当た
14 りの平均 黄体数及び着床数 の 減少が認められたが、明らかな用量依存性は認められ
15 なかった。本試験における LOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられる。

16
17 上記と同様の 設計による 試験がクラブラン酸/アモキシシリン配合剤 (1:2) を用
18 いて実施された。クラブラン酸の投与量は、上記試験と同じであった。

19 母体毒性は認められなかった。投与に関連する唯一の所見は、400 mg/kg 体重/
20 日投与群の F₁ 雌における着床前及び着床後胚 死亡損失 のわずかな増加であった。
21 (参照 2-7、3-7)

22 23 (3) 催奇形性試験 (ラット)

24 ラット の妊娠 6~15 日にを用いた クラブラン酸カリウム を の強制経口投与 (0、
25 10、50、400 mg/kg 体重/日) してによる 催奇形性試験が実施された。投与は妊娠 6
26 ~15 日に実施された。

27 母動物では、400 mg/kg 体重/日投与群において、投与期間中 の に 体重増加 抑制
28 量及び摂餌量の 減少低下、脱毛及び軟便の 発生頻度 の増加が認められた。妊娠 20
29 日の 着床所見、受胎産物において胎児に 投与に関連する 異常所見 は認められなかつ
30 た。

31 本試験の NOAEL は、50 mg/kg 体重/日と考えられた。

32
33 フォローアップ群 (投与方法は前と同じ) において、F₁ 児の成長及び発育につい
34 て離乳 まで後に 観察し、その後、 雌雄 10 匹/群について、非投与で交配させ、妊娠
35 20 日に F₂ 胎児を 検査した。F₁ 世代では、全投与子宮内暴露 群の雌雄ともに、離乳
36 時の体重が有意に減少したが、明らかな用量依存性は認められなかった。50mg/kg
37 体重/日以上投与群において、生後の死亡率のわずかな増加が認められた。NOAEL

1 は、10 mg/kg 体重/日と考えられる。

2 F₁ 及び F₂ 世代における生殖への影響は認められなかった。対照群において、早
3 産発生率が高かった (6/9) ことからその評価が難しかったが、投与群においては、
4 用量依存的な影響は認められなかった。

5 本試験における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられる。 (参照 2-7、3-7)

7 (4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

8 ラット の妊娠 15 日から出産 21 日後にを用いて、 クラブラン酸カリウム を の強制
9 経口投与 (0、10、50、400 mg/kg 体重/日) して、による 周産期及び授乳期投与試
10 験が実施された。 投与は妊娠 15 日から出産 21 日後まで実施された。 F₁ 児は非投
11 与で交配し、妊娠 20 日に F₂ 胎児について検査した。

12 母動物については、50 mg/kg 体重/日以上投与群において、投与 3~5 日後に母
13 動物の体重増加抑制及び摂餌量の 減少低下 が、400 mg/kg 体重/日投与群で脱毛 の発
14 現 率の増加が認められた。児動物については、400 mg/kg 体重/日投与群において、
15 出生 時異 及び離乳 時異 の体重減少が雌雄ともに認められた。

16 F₁ 世代の 交尾繁殖 行動及び F₂ 世代に影響は認められなかった。

17 本試験の NOAEL は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、児動物で 50 mg/kg 体重/日と
18 考えられた。(参照 2-7、3-7)

20 6. 遺伝毒性試験

21 遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* の試験結果を表 8 及び 9 にまとめた。(参
22 照 2-8、3-8)

24 表 8 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhymurium</i> TA100、TA98	5~50 µg/plate クラブラン酸カリウム (±S9)	陰性
		0.5~30 µg/plate クラブラン酸 : アモキシシリン (1:2) (±S9)	陰性
	<i>S.typhymurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538 <i>Escherihia. Coli</i> WP2	100~350 µg/plate クラブラン酸カリウム(±S9)	陰性
		6~11 µg/plate クラブラン酸 : アモキシシリン (1:2) (±S9)	陰性
遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces</i>	0、1,000、3,000、9,000 µg/ml	陰性

	<i>cerevistae</i>	クラブラン酸：アモキシシリン（1:4）	
前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	0、2,000、4,000、6,000、8,000、9,000 µg/ml クラブラン酸：アモキシシリン（1:4） （±S9）	陽性 ¹⁾
		600、1,200、1,800、2,400、3,600、4,400 µg/ml クラブラン酸：アモキシシリン（1:4） （-S9）	陽性

1¹⁾：突然変異率の有意な増加は、S9 非存在下で認められ、S9 存在下ではより低い
2 程度で認められた。S9 存在下では 4,000 µg/mL、S9 非存在下では 8,000 µg/mL の
3 用量で陽性となり、細胞毒性も同時に認められた。

4

5 表 9 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
優性致死試験	マウス	0、500、1,500 mg/kg 体重 クラブラン酸カリウム 単回強制経口投与	陰性
優性致死試験	マウス	0、1,500、4,500 mg/kg 体重 クラブラン酸：アモキシシリン(1:4) 単回強制経口投与	陰性
小核試験	マウス	0、750、1,500、3,000 mg/kg 体重 クラブラン酸カリウム 単回強制経口投与	陰性
小核試験	マウス	0、800、3,200 mg/kg 体重 クラブラン酸：アモキシシリン(1:4) 強制経口投与（試料採取 24 及び 48 時間前の 2 回）	陰性
小核試験	マウス	～9,000 mg/kg 体重 経口投与	陰性

6

7 上記のように、*in vitro* の前進突然変異試験では細胞毒性が見られる高用量におい
8 て陽性の結果が得られているが、*in vitro* の復帰突然変異試験及び遺伝子変換試験、
9 *in vivo* の優性致死試験及び小核試験では陰性であり、クラブラン酸は生体にとって
10 特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

11

12

7. 微生物学的影響に関する試験

ヒトの腸内細菌由来の細菌（約 100 株）の MIC について調査された。MIC₅₀ は、表 10 に示すとおりであった。（参照 3-13）

表 10 主要なヒト腸内細菌の MIC₅₀

菌種	MIC ₅₀ (µg /kg)
<i>Eubacterium</i>	128
<i>Proteus</i>	32
<i>Escherichia</i>	32
<i>Lactobacillus</i>	32
<i>Peptostreptococcus</i>	8
<i>Enterococcus</i>	512
<i>Bifidobacterium</i>	12
<i>Bacteroides</i>	8
<i>Clostridium</i>	8
<i>Fusobacterium</i>	2

8. その他

(1) 皮膚感作試験（モルモット）

クラブラン酸は Magnusson – Kligman 法による試験を実施した結果、モルモットに対して皮膚感作性は示さなかった。（参照 2-10、3-10）

(2) 皮下投与試験（ウサギ）

ウサギにクラブラン酸/アモキシシリン配合剤を皮下投与（クラブラン酸として 25.5 mg 以上）したところ、抗体価がわずかに低下した。（参照 2-10、3-10）

(3) ヒトにおける知見

クラブラン酸/アモキシシリンの配合剤はヒトの医薬品として長年の間広く用いられてきた。動物用医薬品としては、クラブラン酸だけを使用するのではなく、必ずアモキシシリンと併用する。したがって、クラブラン酸の影響とアモキシシリンの影響とを区別するのは容易ではない。ヒトの患者では、250～875 mg のアモキシシリンと 125 mg のクラブラン酸の経口用錠剤が使用される。過敏症と副作用（ほとんどが消化管）が他の β-ラクタム系物質と同様の割合、重篤度で生じると報告されている。

ヒトボランティア（男性）の投与試験（経口 125 mg ; 通常のヒトの抗菌剤治療に用いられるクラブラン酸用量）により、クラブラン酸を直接投与した場合のデータが得られている。多くの臨床薬理学的パラメータについて検討した結果、血行動

1 態（脈拍、血圧）、血液学的所見、臨床化学的所見、又は尿所見に関して薬理学的
2 変化は認められなかった。（参照 2-12、3-11）

3 4 5 Ⅲ. 食品健康影響評価

6 1. EMEA における評価

7 EMEA では、ラット及びマウスの生殖発生毒性試験において得られた NOAEL 10
8 mg/kg 体重/日をもとに、この投与で認められたラット及びマウスの繁殖能への影響
9 を考慮して、安全係数 200 を適用し、ADI は 0.05 mg/kg 体重/日と設定した。（参照
10 2-13、3-12）

11
12 微生物学的評価については、CVMP の算出式に基づき、*in vitro* の MIC₅₀ の値を用
13 いて微生物学的 ADI を算出している。検査した全ての属の MIC₅₀ の幾何平均の 10 %
14 信頼限界の下限值として 8.84 µg/mL、1 日糞便量として 150 mL、微生物が利用可能
15 な経口用量の分画として 10 %、ヒト体重に 60 kg を適用して次式により算出された。
16 （参照 3-13）

17
18 微生物学的 ADI(mg/kg 体重/日) =
$$\frac{0.00884 \times 2^{*1}}{5^{*2} \times 0.1^{*3}} \times \frac{150}{60} = 0.0884 \text{ mg/kg 体重/日}$$

19
20
21 *1: 生体への換算係数：細菌濃度の増加に伴い MIC 値が上昇すること及びクラブ
22 ラン酸の擬似消化管通過後において MIC 値が有意に上昇することから 2 とす
23 る。

24 *2: 染色体及びプラスミドに対する耐性が認められたことから 5 とする。

25 *3: 微生物が利用可能な経口用量の分画：ヒトにおける ¹⁴C-標識クラブラン酸の
26 経口投与試験のデータから 0.1 とする。

27
28 毒性学的 ADI (0.05 mg/kg 体重/日) は微生物学的 ADI (0.09 mg/kg 体重/日) に
29 比べると低い値であることから、毒性学的 ADI が消費者のリスクを評価するための
30 ADI として適切であるとされた。（参照 3-14）

31 32 2. ADI の設定について

33 毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる
34 指標は、ラットの周産期及び授乳期投与試験における母動物の体重増加抑制及び摂餌
35 量の低下で、NOAEL は、マウス催奇形性試験における黄体数及び着床数の減少であ
36 り、LOAEL 10 mg/kg 体重/日であった。

37 毒性学的 ADI の設定に当たっては、この LOAEL に安全係数として、種差 10、
38 個体差 10 に、LOAEL からの外挿及び試験の不備（慢性毒性試験及び発がん性試験

1 ~~が実施されていないこと) 慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないこと、~~
2 ~~マウス及びラットの生殖発生毒性試験において母動物の黄体数及び着床数の減少が~~
3 ~~認められたこと~~から追加の 10 を適用し、1,000 とすることが適当と考えられた。

4 以上のことから、クラブラン酸の毒性学的 ADI としては、~~LN~~NOAEL 10 mg/kg 体
5 重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えら
6 れた。

7 また、この値は、EMEA において算出された微生物学的 ADI 0.09 mg/kg 体重/日
8 よりも十分低い値である。

9

10 3. 食品健康影響評価

11 以上より、クラブラン酸の食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用
12 することが適当であると考えられる。

13

14 クラブラン酸 0.01 mg/kg 体重/日

15

16 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認するこ
17 ととする。

1 表 11 EMEA における各試験の無毒性量

動物種	試験	投与方法	用量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 及び影響
<u>マウス</u>	<u>催奇形性試験</u>	<u>経口</u>	<u>0、10、50、400</u>	10
<u>ラット</u>	<u>1 世代繁殖試験</u>	<u>経口</u>	<u>0、10、50、400</u>	母体毒性及び胎児毒性
	<u>催奇形性試験</u>	<u>経口</u>	<u>0、10、50、400</u>	
	<u>周産期及び授乳期投与試験</u>	<u>経口</u>	<u>0、10、50、400</u>	
	<u>亜急性毒性 (28 日間)</u>	<u>経口</u>	<u>0、30、90、270</u>	—
	<u>亜急性毒性 (6 ヶ月間)</u>	<u>経口</u>	<u>0、10、20、50、400</u>	20 <u>尿量減少、尿浸透圧及び白血球数増加 盲腸腫大に関する無毒性量は 10</u>
イヌ	亜急性毒性 (28 日間)	経口	0、30、90、270	—
	亜急性毒性 (6 ヶ月間)	経口	0、10、20、50、400	20 嘔吐、流涎及び肝細胞水腫
毒性学的 ADI				0.05 mg/kg 体重/日 SF: 200 (<u>この用量で認められたマウス及びラットの繁殖能への影響を考慮</u>)
毒性学的 ADI 設定根拠資料				<u>マウス及びラットの</u> 生殖発生毒性試験 NOAEL:10 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI				0.09 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠資料				10 属の幾何平均 MIC ₅₀ 8.84 µg/mL (CVMP の算出式)
ADI				0.05 mg/kg 体重/日

2

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間

1 <参照>

- 2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する
3 件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL
5 PRODUCTS :CLAVULANIC ACID SUMMARY REPORT (1), 1996
- 6 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL
7 PRODUCTS :CLAVULANIC ACID SUMMARY REPORT (2), 2001
- 8 4 NRA, CHEMICAL RESIDUES SECTION EVALUATION REPORT
9 (Amoxicillin and Clavulanic acid), 1996
- 10 5 APVMA, RESIDUES EVALUATION REPORT
11 (Amoxicillin (200mg/syringe;present as the trihydrate) and clavulanic acid
12 (50mg/syringe;present as the potassium salt)) ,2004
13