

(案)

動物用医薬品評価書

クロキサシリン

令和3年（2021年）10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
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿	2
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	11
・ 参照	12

1 <審議の経緯>

2010年 2月 15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 0215 第 84 号）関係資料の接受
2010年 2月 18日 第 320 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
2020年 11月 13日 第 155 回肥料・飼料等専門調査会
2021年 10月 25日 第 167 回肥料・飼料等専門調査会
年 月 日 から 月 日まで 国民からの意見・情報の募集
年 月 日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2021年6月30日まで)	(2021年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長*)	山本 茂貴 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理*)	浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹	川西 徹 (委員長代理 第二順位)
吉田 緑	脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり	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

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿>

(2021年9月30日から)	(2021年10月1日から)
今井 俊夫 (座長)	赤沼 三恵 小林 健一
山中 典子 (座長代理)	新井 鐘蔵 佐々木 一昭
新井 鐘蔵 下位 香代子	荒川 宜親 代田 真理子
荒川 宜親 代田 真理子	井上 薫 高橋 研
井手 鉄哉* 中山 裕之	今田 千秋 中山 裕之
今田 千秋 宮島 敦子	植田 富貴子 森田 健
植田 富貴子 森田 健	川本 恵子 吉田 敏則
川本 恵子 山口 裕子	
小林 健一 山田 雅巳	
佐々木 一昭	

* : 2021年6月30日まで

6

7 <第 167 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

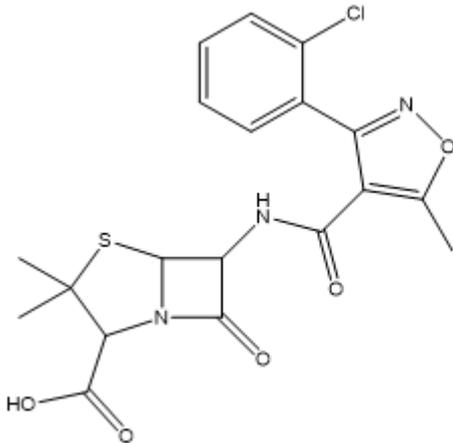
- 1 今井 俊夫 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)
- 2 山田 雅巳 (防衛大学校応用科学群応用化学科教授)
- 3 山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部
- 4 門 疾病対策部 病性鑑定室)
- 5

1 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

2 1. 一般名及び構造

3 一般名：クロキサシリン

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品

6 3. 使用目的

7 抗生物質

8 4. 提出された毒性試験の概要

9 表1、表2参照

10

11 II. 食品健康影響評価

12 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
13 等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号。以下「規格基準」という。）

14 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
15 1）が設定されているクロキサシリンについて、食品健康影響評価を実施した。

16 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
17 成18年6月29日食品安全委員会決定）の2の（2）の①の「その他の方法」として、
18 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
19 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
20 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
21 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
22 2～8）を用いて行った。

23 提出された資料によると、クロキサシリンは、APVMAにてADIが設定されている
24 ものの、遺伝毒性については評価されていなかったことから、当該評価について食品安
25 全委員会の評価と同等に扱うことは不可能と判断した。一方、別途、遺伝毒性試験（参
26 照3～5）が提出されていることから改めて評価することとした。これまで国内外におい
27 て評価が行われておらずADIの設定が行われていない。 井上先生

28 各種遺伝毒性試験（表1）によると、クロキサシリンについて生体にとって問題とな
29 る遺伝毒性はないと考えられ、遺伝毒性発がん物質ではないと判断した。 森田先生

1 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
2 た6か月亜急性毒性試験等でみられた 500 mg/kg 体重/日であった。

3 現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算さ
4 れた幼児（1～6歳）で 0.0021 mg/kg 体重/日（参照8）と算定されている。

5 したがって、クロキサシリンの体重当たり及び1日当たりの推定摂取量と NOAEL と
6 の比較による MOE は 240,000 であり、提出された資料には慢性毒性試験、発がん性試
7 験及び繁殖毒性試験高橋先生、井上先生が不足していることや、微生物学的な影響を考慮し
8 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
9 された。また、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、算出された微生物
10 学的 ADI を超えるものではなかった。今井先生これらのことから、本成分は、評価の考
11 え方の3の（3）の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
12 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。

13 【井上専門委員より】

（国内外の評価の記載について）豪州にて ADI が設定されている事実があるため、そのこと
と、前回調査会での判断を記載してはいかがでしょうか。

（MOE の判断について）繁殖毒性試験が不足していることも記載してはいかがでしょうか。

【高橋専門委員より】

（MOE の判断について）雌雄動物の生殖形成、交尾及び性成熟への影響が現状では不明
です。

【今井専門参考人より】

毒性試験結果に基づく MOE の 240,000 が強調されている印象があります。「微生物学的な
影響を考慮しても」との記載ですが、より具体的に「微生物学的 ADI についても、幼児
（1～6歳）の推定摂取量を上回っていない」などと記載することをご検討頂ければと思いま
す。

14
15
16

【事務局より】

①今回初めて、評価の考え方の3の(3)の①に該当すると考えられる成分を評価いただくものになります。そのため、評価書の構成も併せてご検討ください。

②第155回調査会(2020/11/13)にて、1度審議いただいた成分です。豪州にてADI(0.2 mg/kg 体重/日)が設定されていますが、豪州が評価に用いた資料中に遺伝毒性が含まれていなかったことから、ポジ剤スキーム3の(1)と区分せず、3の(3)に区分すべく評価を行うこととなりました。

1

2 表1 遺伝毒性試験の概要 森田先生、赤沼先生

試験	対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (Ames) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	5.00 ~、15.0、 50.0、150、500、 1,500、5,000 μg/plate (±S9)	陰性	参照3 2007年
<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/TU)	短時間処理法 1.6、2.4、3.2、 4.0、4.8 mg/mL (6時間処理、±S9) 連続処理法 1.6、2.4、3.2、 4.0、4.8 mg/mL (24時間処理、-S9)	陽性 ^a	参照4 2007年
<i>in vivo</i>	小核試験 CD1(ICR)雄マウス、 骨髓細胞 (CD1(ICR)) 雄	2日間強制経口投与 500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	陰性	参照5 2008年

3 a: 連続処理法のみ

4

【事務局より】※赤字の、頁数、試験年は、調査会終了後削除します。

① 豪州評価では用いられていませんが、リスク管理機関より表1のように国内で実施された遺伝毒性試験が提出されています。

② 一部試験にて陽性が得られておりますが、本成分の遺伝毒性を「遺伝毒性はない」としてよいかご検討ください。

③ また、遺伝毒性試験で一部の結果で陽性が得られているものの、調査会にて総合的に「遺伝毒性はない」と判断いただける場合、従来の評価書の書き方では「生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。」と記載しております(全て陰性の場合「問題となる遺伝毒性はない」としています。)ので、本成分の食品健康影響評価中、「各種遺伝毒性試験(表1)によると本成分について生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、遺伝毒性発がん物質ではないと判断した。」としております。この記載で問題ないか、ご検討ください。

【森田専門委員より】※前回調査会の際にいただいたコメントです。

in vitro CAは、短時間処理ではS9の有無にかかわらず陰性でした。一方、-S9による長時間処理では陽性をしめしましたが、雄(雌は毒性予備のみで使用)のマウスに2000 mg/kg

までを経口投与した小核試験は陰性で、*in vivo*における染色体損傷誘発性は否定されています。したがって、生体において問題となる遺伝毒性は認められないと判断されます。

【森田専門委員より】

②について

「遺伝毒性はない」に同意します。

③について

(食品健康影響評価の)最後の部分「遺伝毒性発がん物質ではない」は適切でしょうか? 遺伝毒性物質ではないので、遺伝毒性物質には該当しないというのは理屈ですが、発がん性試験およびその評価はなされておらず、発がん性についての言及は避けるのがいいのではないのでしょうか? したがって、ここは「・・・生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。」がいいと思います。

【赤沼専門委員より】

(前回調査会の)森田先生のご意見に同意致します。

in vitro 染色体異常試験の24時間処理(-S9)で、 $\geq 50\%$ の細胞毒性が認められる濃度で陽性となりました。しかしながら、短時間処理では±S9共に陰性であること、同じく染色体異常を指標とする雄マウスを用いた小核試験で、限量用量である2000 mg/kg/日×2日の投与でも小核の誘発は見られず、陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性は認められないと判断されます。

(表2の記載について)過去の評価書に併せて修正しました。

1
2
3

表2 各毒性試験の概要

森田先生、代田先生、今井先生、赤沼先生、高橋先生、井上先生、小林先生

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)	参照
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 2-b _155 頁
	12 週間亜急性 毒性試験①	0 (経口)、 100 (皮下)、 500 (経口または皮下)	500 投与による影響なし	参照 2- b_133 頁、6_6 頁、
	12 週間亜急性 毒性試験②	0、250、500、 500、 1,000 漸 増 強制経口投与	500-1,000 (漸増) 投与による影響なし	参照 2-b _165 頁
	6 か月間慢亜 急性毒性試験	経口投与 0、250、500 強制経口投与	500 投与による影響なし	参照 2-b _236 頁
	発生毒性試験	0、300、500 強制経口投与 (交配から分娩 まで)	500 母動物、児動物に投与による影 響なし ^a	参照 2-b _220 頁
	繁殖毒性試験	0、300 混餌投与 (交配 60 日前 から 2 産目の離 乳まで)	300 妊娠前、妊娠中、授乳中に投与 しても、リターサイズ、1 腹当 たりの雌雄比、児動物の形態に	参照 2- b_291 頁

			影響なし	
マウス	急性毒性試験 ①	強制経口投与	LD ₅₀ > 500 mg/kg 体重	参照 2-a_77 頁
	急性毒性試験 ②	強制経口投与	LD ₅₀ > 5,000 mg/kg 体重	参照 2-b_133 頁、 _155 頁
	発生毒性試験	0、300、500 強制経口投与 (交配から分娩 まで)	500 母動物、児動物に投与による影 響なし ^a	参照 2-b_220 頁
ウサギ	発生毒性試験	250 筋肉内投与 (妊娠 8~16 日)	250 児動物に投与による影響なし	参照 2-a_77 頁、6_7 頁
イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 2,000 mg/kg 体重	参照 2-b_155 頁
	4 週間亜急性 毒性試験	0、500、2,000 強制経口投与	2,000 投与による影響なし	参照 2-b_138 頁、6_6 頁
	12 週間亜急性 毒性試験	0、250、500、 500-1000 (漸 増) 強制経口投与	500-1,000 (漸増) 500 投与による影響なし	参照 2-b_174 頁
	6 か月間慢亜 急性毒性試験	0、250、500 強制経口投与	500 投与による影響なし	参照 2-b_248 頁
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 500 (経口投与)	
POD 根拠資料			ラット 12 週間亜急性毒性試験 ① ラット 12 週間亜急性毒性試験 ② ラット 6 か月慢亜急性毒性試験 ラット発生毒性試験 マウス 6 か月間亜急性毒性試験 マウス発生毒性試験 イヌ 12 週間亜急性毒性試験 イヌ 6 か月間慢亜急性毒性試験	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			$\frac{0.002393^a \times 500^b}{1^c \times 60^d} = 0.01994$ 0.02123	参 照 7_155 頁
MOE			240,000	

(POD/推定摂取量 (mg/kg 体重/日))	(500/0.0021)	
---------------------------	--------------	--

a : 離乳まで母児を観察した。[出生児の一部について骨格検査が行われている。胎児観察は行われていない。](#)

1
2
3

<p>【事務局より】</p> <p>①各試験のNOAEL等を表2のように判断して良いかご検討ください。</p> <p>②各試験投与による影響は認められていません。本成分のPOD案をより安全サイドに立ちラット12週等よりNOAEL500 mg/kg 体重/日としました。ご検討ください。</p> <p>③慢性毒性試験及び発がん性試験は入手できておりませんが、上記PODとする場合、MOEが240,000であることや微生物学的ADIを考慮しても問題ないことから、食品健康影響評価を「提出された資料には慢性毒性及び発がん性試験が不足していることや、微生物学的な影響を考慮しても、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された。」とする案としております。ご検討ください。 なお、ポジ剤スキームを用いた評価は、ADIの設定を目的とせず、現行のリスク管理の妥当性のみを判断する評価であることから、本成分にとってのあるべきMOEの数値は示さない案としております。</p>
<p>○事務局より①について</p> <p>【井上専門委員より】同意します。</p> <p>【森田専門委員より】ウサギ発生毒性試験では筋肉内投与によりNOAEL 250としています。NOAELは経口投与に基づいていることを明記するのがいいのではないのでしょうか？</p>
<p>○事務局より②について</p> <p>【森田、井上専門委員より】同意します。</p> <p>【代田専門委員より】(ラットの繁殖試験)1用量(300 mg/kg)の試験ですが、混餌投与による繁殖試験も行われているので追記してください。(タイトルはprenatal toxicityですが、交配前60日から、2産目の離乳まで投与が続いている試験です)ラット繁殖試験の投与期間が最も長いようです。最高用量の300 mg/kgで影響が認められていませんので、NOAELは300 mg/kg 体重/日とも考えられます。</p>
<p>○事務局より③について</p> <p>【森田、井上専門委員より】同意します。</p>
<p>○表記全般について</p> <p>【井上専門委員より】(表1も含め)信頼性がない試験について、記載等の基本的な条件を決めてはいかがでしょうか。</p>
<p>○ラット12週間亜急性毒性試験①</p> <p>経口投与は水を媒体として5mL/kg投与していますが、対照群には生理食塩水が2 mL/kg投与され、適切な比較対照になっていません。</p>
<p>○ラット発生毒性試験について</p> <p>【高橋専門委員より】新生児の匹数と体重について多重比較検定を行ったが、有意差はみられなかったなのでこの結論は妥当と考えられた。</p>
<p>○マウス急性毒性試験①について</p> <p>【森田専門委員より】ここでの>500の記載は>5000の誤記ではないのでしょうか？下行にその情報があるので、この行は削除がよいと思います。</p> <p>【赤沼専門委員より】②と同じ試験でこの数値は5000ではないのでしょうか。</p>

<p>○マウス発生毒性試験について 【高橋専門委員より】：新生児の匹数と体重について多重比較検定を行ったが、有意差はみられなかったのでこの結論は妥当と考えられた。</p>
<p>○ウサギ発生毒性試験について 【高橋専門委員より】 2-b に試験結果の詳細が見当たらなかったが、他 2 文書の記載に齟齬は無く事実と考えられた。</p>
<p>○イヌ 12 週間亜急性毒性試験について 【森田専門委員より】 中高用量で消化管刺激による影響（水様嘔吐物、軟便）が見られたようです。しかし、6 か月試験では見られていない？</p>
<p>○イヌ 6 か月間亜急性毒性試験について 【森田専門委員より】 寄生虫感染症があったようです。</p>

1
2
3

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
MIC	最小発育阻止濃度：Minimum Inhibitory Concentration
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	Point of Departure

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
- 3 2. 厚生労働省：クロキサシリンに関する資料
- 4 2-a. オーストラリア政府 Japanese Positive List Response in Support of Australia Maximum
- 5 Residue Levels for: CLOXACILLIN
- 6 2-b. TOXICITY DATA FOR SODIUM CLOXACILLIN（豪州承認時資料）
- 7 3. 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所：クロキサシリンの細菌を用いる復帰突然
- 8 変異試験 最終報告書（農林水産省委託試験） 2007
- 9 4. 日本バイオアッセイ研究センター：クロキサシリンナトリウムのほ乳類培養細胞を用
- 10 いる染色体異常試験報告書（農林水産省委託試験） 2007
- 11 5. 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所：クロキサシリンナトリウムのげっ歯類を
- 12 用いる小核試験 最終報告書（農林水産省委託試験） 2008
- 13 6. Teva Canada Limited : PRODUCT MONOGRAPH ^{Pr}TEVA-CLOXACILLIN 2018
- 14 7. 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
- 15 2007
- 16 8. 厚生労働省：クロキサシリンの推定摂取量（令和2年8月19日付）

17

18 ※赤字の参照は調査会終了後、参照2に集約します。