

令和 4 年 2 月 1 6 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 森田 健

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第84号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたクロキサシリンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

(案)

動物用医薬品評価書

クロキサシリン

令和4年（2022年）2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.....	9
・ 参照	10

〈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
2021年	12月	14日	第842回食品安全委員会（報告）
2021年	12月	15日	から2022年1月13日まで 国民からの意見・情報の募集
2022年	2月	16日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿〉

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

*：2021年6月30日まで

〈第 155 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

〈第 167 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)

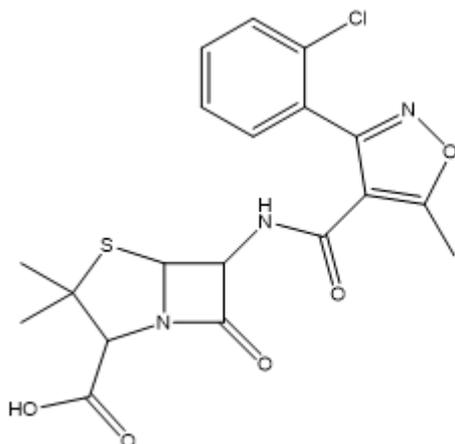
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
疾病対策部 病性鑑定室)

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：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 の（2）の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等（参照 2～10）を用いて行った。

クロキサシリンは、APVMA にて ADI が設定されているものの、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全委員会の評価と同等に扱うことが可能とは言えず、食品安全委員会の評価に直接利用することは困難と判断した。一方、別途、遺伝毒性試験（参照 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。

各種遺伝毒性試験（表 1）の結果から、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か月慢性毒性試験等による500 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0.0021 mg/kg 体重/日¹（参照9）と算定されている。

したがって、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240,000であり、評価に用いた資料には発がん性試験及び両性を用いた繁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TMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1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> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)	5.00~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	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)	1.6、2.4、3.2、4.0、4.8 mg/mL (6 時間処理、±S9) 1.6、2.4、3.2、4.0、4.8 mg/mL (24 時間処理、-S9)	陽性 ^a	参照 4
<i>in vivo</i>	小核試験	CD1(ICR)雄マウス、骨髄細胞	2 日間強制経口投与 500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	陰性	参照 5

±S9：代謝活性系存在及び非存在下

a：24 時間処理のみ陽性

注)：24 時間処理(-S9)で、50%以上の細胞毒性が認められる濃度で陽性となった。しかしながら、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、限度用量である 2,000 mg/kg 体重/日、2 日間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、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
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
	12 週間亜急性 毒性試験	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 6
	6 か月間慢性 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 6
	発生毒性試験 ^a	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	参照 6
	繁殖毒性試験 ^b	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 影響なし	参照 6
マウス	急性毒性試験①	強制経口投与	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	参照 7
	急性毒性試験②	強制経口投与	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	参照 6
	発生毒性試験 ^a	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	参照 6
ウサギ	発生毒性試験 ^c	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 7、8
イヌ	急性毒性試験	カプセル経口投 与	LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重	参照 6
	4 週間亜急性 毒性試験	0、500、2,000 カプセル経口投 与	2,000 投与による影響なし	参照 6、8
	12 週間亜急性 毒性試験	0、250、500、 500-1,000 (漸増) カプセル経口投 与	500-1,000 (漸増) 投与による影響なし	参照 6
	6 か月間慢性 毒性試験	0、250、500 カプセル経口投 与	500 投与による影響なし	参照 6
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 ラット 6 か月慢性毒性試験 ラット発生毒性試験 マウス発生毒性試験 イヌ 12 週間亜急性毒性試験 イヌ 6 か月間慢性毒性試験	
MOE (POD / 推定摂取量 (mg/kg 体重/日))	240,000 (500/0.0021)	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)	$\frac{0.002393^d \times 500^e}{1^f \times 60^g} = 0.01994$	参照 10

a : 離乳まで母児を観察している。胎児の内臓及び骨格観察は行われていないが、出生児に毒性影響がみられなかったことが胎児期の状態を反映できていると考え、本評価に資する発生毒性試験として採用した。

b : 雄への投与は実施されておらず、1 用量の試験だったため、本試験は POD の根拠としなかった。

c : 1 用量の筋肉内投与であり、試験に供した動物の匹数が少ないものの、非げっ歯類の動物を用いた唯一の発生毒性試験であることから、評価に参照した。

d : MICcalc (mg/mL) e : ヒト結腸内容物の容積 (mL) f : 微生物が利用可能な経口用量の分画 g : 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
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
LD ₅₀	半数致死量
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（Reference Point）

<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：クロキサシリンに関する資料
3. 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変異試験 最終報告書（農林水産省委託試験） 2007（非公開）
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いる染色体異常試験報告書（農林水産省委託試験） 2007（非公開）
5. 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用いる小核試験 最終報告書（農林水産省委託試験） 2008（非公開）
6. 厚生労働省：クロキサシリンに関する追加資料 添付1（非公開）
7. 厚生労働省：クロキサシリンに関する追加資料 添付2（非公開）
8. Teva Canada Limited：PRODUCT MONOGRAPH ^{Pr}TEVA-CLOXACILLIN 2018
9. 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）
10. 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

クロキサシリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年12月15日～令和4年1月13日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 頂いた意見・情報及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	肥料・飼料等専門調査会の回答
1	<p>「クロキサシリンの体重(1kg)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240,000であり、評価に用いた資料には発がん性試験及び両性を用いた繁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。」ということだが、微量でも他の残留農薬等との組合せで悪影響が起きる可能性がある。そのような複合効果等が検証されていない現状では、安全をみて原則使用禁止とし、現状の「評価の考え方」も併せて改正すべき。</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制等のリスク管理を行う行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を行っています。この食品健康影響評価は、食品安全基本法第11条第3項に基づき、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて行うこととしております。</p> <p>本成分については、「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)に基づき評価を行った結果、本成分が現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、本成分の食品を介したヒトの安全性は担保されていると考えます。</p> <p>複数の化合物へのばく露については、現段階では、JECFA(FAO/WHO合同食品添加物専門家会議)やJMPR(FAO/WHO合同残留農薬専門家会議)において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</p> <p>動物用医薬品の使用及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。