

(案)

動物用医薬品評価書

ジクロキサシリン

令和4年（2022年）3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	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	12
・ 参照	13

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（厚生労働省発生食 0317 第1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
2022年 3月 16日 第171回肥料・飼料等専門調査会
年 月 日 第 回食品安全委員会（報告）
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>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 淑子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
* : 2009年7月9日から	* : 2011年1月13日から	* : 2012年7月2日から

4

(2017年1月6日まで)	(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)	佐藤 洋 (委員長*)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理*)
熊谷 進	山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充
		* : 2018年7月2日から

5

(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

1

2 <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)

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 小林 健一
新井 鐘蔵 佐々木 一昭
荒川 宜親 代田 眞理子
井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之
植田 富貴子

3

4 <第171回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

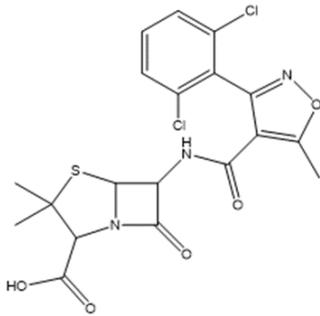
5 今井 俊夫 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)
6 山田 雅巳 (防衛大学校応用科学群応用化学科教授)
7 山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
8 疾病対策部 病性鑑定室)

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：ジクロキサシリン

<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）第1食品の部A食品一
14 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
15 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・飼料等専門調査会決
21 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
22 ～7）を用いて行った。

23 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
24 われていない。

25 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
26 となる遺伝毒性はないと判断した。

27 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
28 性毒性試験による25 mg/kg 体重/日であった。

29 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

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

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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つ
7 た。

8 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
9 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
10 できる程度と考えられる。

11

森田専門委員より：「発がん性試験」の記載 (黄色マーカー部分) の記載について、医薬品で
は、抗生物質のように投与期間が極めて短いものについては、発がん性試験は不要とされていま
す。動物用医薬品の状況はどうでしょうか？もし、発がん性試験が不要であれば、この記載は再
考が必要と思います。

12

13

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。

1 表1 遺伝毒性試験の概要 **森田専門委員、赤沼専門委員修正**

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)	5.00~5,000 µg/plate (±S9)	陰性 ^a	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/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 ^a mg/mL (24時間処理、-S9)	陽性 ^b	参照4 2007年
<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 2009年

±S9：代謝活性化系存在及び非存在下

a：1250、2500及び5000 µg/plate で生育阻害がみられた。

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、1000、2000 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)：染色体異常試験の結果、6時間処理の3.3 mg/mL(±S9)群、2.2 mg/mL(+S9)群及び24時間処理の1.3 mg/mL(-S9)で構造異常を有する細胞が統計学的に優位に増加し、本試験条件下でCHL/IU細胞に染色体異常を誘発すると判断した。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、限度用量である2,000 mg/kg 体重/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、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。

【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。

染色体異常試験が陽性になっていますが、復帰突然変異試験、小核試験で陰性となっております。発がん性試験は入手できておりません。そのため、本成分の食品健康影響評価は「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。」としております。この記載で問題ないか、ご検討ください。

また、脚注に遺伝毒性の総合判断についての説明案を記載しました。こちらの内容も併せてご検討ください。

【復帰突然変異試験について】

森田専門委員より：復帰突然変異試験について、抗菌剤なのでとりわけ生育阻害情報が必要と思います。脚注に追記しました。

赤沼専門委員より：復帰突然変異試験は用量設定試験と本試験の2回の試験で評価をするので、用量設定試験濃度も含めて記載。

【総合判断 (注) について】

森田専門委員より：総合判断の注) を

「 *in vitro* 染色体異常試験の結果は陽性と判断されたが、同じく染色体損傷性を指標とする雌雄マウスを用いた小核試験で、限度用量である 2,000 mg/kg 体重まで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、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。」

と修正してはどうでしょう。

「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断」の記載につき了解です。

赤沼専門委員より：「染色体異常試験の結果、6時間処理の-S9は3.3 mg/mL、+S9は2.2 mg/mL以上の用量で、24時間処理は1.3 mg/mLの用量で構造異常を有する細胞数が対照群に比し、統計学的に有意に増加したことから、本試験条件下において、ジクロキサシリンはCHL/IU細胞に染色体異常を誘発すると判断した。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。」

としてはいかがでしょうか。

1

2

1 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_3 頁 実施年不明
	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 (投与開始 3~4 日間、-30%~-50%) 胎児及び児動物：1000 投与による影響なし	参照 6_10 頁 実施年不明
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_3 頁 実施年不明
	21 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000 強制経口投与	1,000 (LOAEL) 肝及び脾臓の肥大 ^a	参照 6_5 頁 実施年不明
	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_5 頁 実施年不明
	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_6 頁 実施年不明
	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_5 頁 実施年不明
	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 体重低下(-16%)	参照 6_6 頁 実施年不明
	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 体重低下(-16%)、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：1000	参照 6_12 頁 実施年不明

			投与による影響なし	
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_3 頁 実施年不明
	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_5 頁 2007 年
	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_8 頁 実施年不明
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_3 頁 実施年不明
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 25	
POD 根拠資料			ラットの 6 か月間亜急性毒性試験	
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_155 頁 2007 年

- 1 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
2 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要物の微増がみられたが、本成分の抗菌作用によるものと
3 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。
4 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
5 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
6 め、投与による影響とはしなかった
7 c : Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 9) の換算値により推定。
8 d : 検査項目は、体重、血液、尿。
9 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
10 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。
11 。
12 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)
13

【マウス発生毒性試験について】

1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で投与開始後 3~4 日間で摂餌量減少がみられていますが、表 2 一般症状 (参照 6_3 頁) でマウスとラットで同じ症状がみられたとあり、その上で、ラットの 21 日間亜急性毒性試験 (経口及び皮下投与 参照 6_5 頁) で経口投与のみに食欲不振が見られたと食欲不振について毒性によるものではないとしていることから、本試験でも毒性影響としておりません。このような取り扱いでよいかご確認ください。

小林専門委員より : 事務局案に同意します。

赤沼専門委員より : 通常の発生試験と異なり、出産群もありますので、記載しました。脚注で

も良いと思います。(ラットの発生毒性試験も同様)

代田専門委員より：食品健康影響の評価には経口投与による影響は重視されると理解しております。いずれの試験でも認められている変化ですので、ラット発生毒性試験も含めて下のご質問への対応と同様の取り扱いで良いと考えます。

高橋専門委員より：強制経口投与で共通に摂餌量の低下がみられています。混餌投与でみられる場合は匂い、食味などの要因による忌避作用とみなし毒性とはしないのが適切ですが、強制経口投与でみられる場合は軽度ではあっても消化管に対する毒性と考える必要があります。

【ラット 30・130 日間亜急性毒性試験について】

2,000 mg/kg 体重/日投与群で、初期に下痢、軟便が観察されていますが、21 日間亜急性毒性試験(参照 6_5 頁)の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で、腸内細菌叢の変化の影響による腸管運動の抑制が確認されており、一時的な消化管への影響と考え、毒性影響としておりません。このような取り扱いでよいかご確認ください。

井上専門委員より：(30 日間試験について)「最高用量群で、軽度の血糖値低下、血清中カリウム減少、ALT、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」といった脚注を入れてはいかがでしょうか?「確認できたことに対する判断結果」を示してはどうかと思いました。他の先生方のご意見も伺えたらと思います。

21 日間試験の腸内容量の減少や、30・130 日間試験の下痢、軟便については、毒性影響としないことに同意します。ただし、脚注に「毒性影響ではないと判断した」旨を記載してはどうか(エンラマイシンの盲腸の所見の扱いと同様)。イヌ 6 カ月試験でも“対照区よりも腸内容がやや多くみられ”ています。

吉田専門委員より：抗菌作用による影響と考えられますので、毒性としなくてもよいと思います。

【ラット 6 か月間慢性毒性試験について】

赤沼専門委員より：

100 mg/kg/日では体重が-16%ですが、毒性としますか?

【ラット発生毒性試験について】

1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で投与開始後 3~4 日間で摂餌量減少がみられていますが、マウス催奇形性試験と同様に、本試験でも毒性影響としておりません。このような取り扱いでよいかご確認ください。

小林専門委員より：事務局案に同意します。

赤沼専門委員より：ラットでは一時的な摂餌量減少だけでなく、体重低下(対照群に比し、-14%)と体重増加抑制(-16%)がみられます。母動物では 1,000 mg/kg/day で体重低下及び体重増加抑制がみられます。毒性としますか?

高橋専門委員より：マウスと同様に毒性と考えるべき。

【イヌの 75~81 日間亜急性毒性試験について】

井上専門委員より：体重、血液、尿の検査のみで、検査項目が不十分です。「ただし、検査項目は体重、血液、尿のみ」といった脚注等が必要ではないでしょうか。

【イヌの 6 か月間慢性毒性試験について】

600 mg/kg 体重/日投与群の剖検所見で6例中2例に胃及び小腸に炎症斑が認められたとありますが、「軽微」とあることや、病理組織学的検査において変化がみられていないことから毒性影響としておりません。このような取り扱いでよいかご確認ください。

井上専門委員より：胃及び小腸の所見を毒性影響としないことについて、同意します。ただし、「600 mg/kg 体重/日投与群の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、毒性影響とはしなかった。」といった脚注を入れてはいかがでしょうか（記載内容は、病理ご担当の先生方にご意見伺っていただけたらと思います）。

吉田専門委員より：病理組織学的検査で確認できなかったため、毒性影響と判断するには根拠に乏しいと思います。

【各試験のNOAEL等について】

表2のように判断して良いかご検討ください。

井上専門委員より：事務局案に同意いたします。

【PODについて】

最小のNOAELは、ラットの6か月間慢性毒性試験のNOAEL100 mg/kg 体重/日でしたが、イヌの75～81日間亜急性毒性試験のNOAELは250 mg/kg 体重/日、ラットの13週間亜急性毒性試験のNOAELは500 mg/kg 体重/日、イヌの6か月間慢性毒性試験のNOAELは600 mg/kg 体重/日ででした。これらの差は用量設定の違いによると考えられることから、本成分のPODをイヌの6か月間慢性毒性試験のNOAEL600 mg/kg 体重/日としました。

また、このことは表2脚注bにて説明しております。

このような取り扱いでよいかご検討ください。

井上専門委員より：これらの試験のうち、イヌ6か月試験以外は病理検査を行ったかわからず、十分な検査が行われた上でのNOAEL判定とは言えませんが、得られたデータからの総合判断として、ご提案通りでよいと思います。

高橋専門委員より：マウスとラットの発生毒性試験において摂餌量減少を毒性とした場合のNOAELは200 mg/kg 体重/日となるが、上記の議論でPODを600 mg/kg 体重/日としてよいと考えます。

【MOEについて】

上記PODとする場合、MOEが1,300,000になります。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ますが、これらを考慮しても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する案としております。ご検討ください。

井上専門委員より：事務局案に同意いたします。

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
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

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日厚生省告示第370号）
- 3 2. 厚生労働省：ジクロキサシリンに関する資料
- 4 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
- 5 験（農林水産省委託試験）2007（非公開）
- 6 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
- 7 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）
- 8 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
- 9 託試験）2009（非公開）
- 10 6. 厚生労働省：ジクロキサシリン提出資料 2007年8月
- 11 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）
- 12 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
- 13 2007
- 14 9. WHO：Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk
- 15 Assessment of Chemicals in Food Annex 2 DOSE CONVERSION TABLE 2009
- 16