

(案)

動物用医薬品評価書

セフロキシム

令和4年（2022年）6月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
1	
2	
3 ○ 審議の経緯 .....	2
4 ○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
5 ○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿 .....	3
6	
7 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	4
8 1. 一般名及び構造 .....	4
9 2. 用途 .....	4
10 3. 使用目的 .....	4
11 4. 提出された毒性試験の概要 .....	4
12	
13 II. 食品健康影響評価 .....	4
14	
15 表1 遺伝毒性試験の概要 .....	6
16 表2 各毒性試験の概要 .....	6
17	
18 ・ 別紙：検査値等略称 .....	8
19 ・ 参照 .....	9
20	
21	
22	

1 <審議の経緯>

2011年 1月 20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 0120 第 15 号）関係資料の接受  
2011年 1月 27日 第 364 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 6月 10日 第 175 回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 淑子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

\* : 2011年1月13日から

\* : 2012年7月2日から

\* : 2018年7月2日から

4

(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*)
山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理*)
山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子
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  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿〉

(2022年4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      植田 富貴子
- 新井 鐘蔵      小林 健一
- 荒川 宜親      佐々木 一昭
- 井上 薫      高橋 研
- 今田 千秋      中山 裕之

\* : 2022年4月25日から

〈第175回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

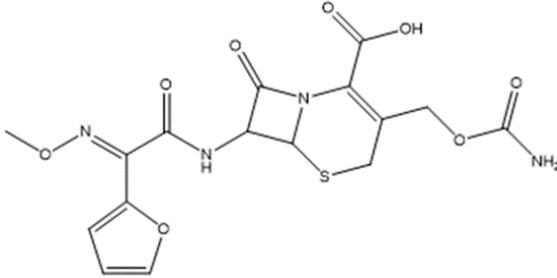
- 今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長)
- 山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)
- 山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門  
疾病対策部 病性鑑定室)

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：セフロキシム

<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）が設定されているセフ  
15 ロキシムについて、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（2）①の「その他の方法」として、動物  
18 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  
19 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  
20 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 ～24）を用いて行った。

23 セフロキシムは、APVMAにてADIが設定されているものの、詳細が不明であった  
24 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、  
25 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。

26 各種遺伝毒性試験（表1）によると、セフロキシムには生体にとって特段問題となる  
27 遺伝毒性はないと判断した。

28 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、[ラットウサギ](#)  
29 を用いた[発生生殖毒性試験②](#)でみられた4.26.2 mg/kg 体重/日であった。

30 現行のリスク管理における体重（1kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大  
31 と試算された幼児（1～6歳）で0.00041 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照20）と算定されてい

<sup>1</sup> 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

1 る。

2 したがって、セフロキシムの体重 (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 ~~15,000~~100,000 であり、評価に用いた資料には発がん  
4 性試験が不足していること、さらに乳汁中に確認される未同定のセフロキシム由来分解  
5 物を考慮しても、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  
6 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、  
7 算出された微生物学的 ADI を超えるものでは無かった。

8 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  
9 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  
10 る程度と考えられる。

11 **【JECFA の評価の経緯について】**

JECFA は本成分について 2002 年に評価をおこなっており、イヌの 27 週間亜急性毒性試験  
の NOAEL400 mg/kg 体重/日より毒性学的 ADI を 4 mg/kg 体重/日 (経口投与による反復  
投与試験はこの試験しか確認しておらず、長期毒性試験等不足の試験はあるものの、本成分  
の長年の使用経験より、安全係数 100)。微生物学的 ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と判断し、  
これらより、本成分の temporary ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定しました。乳牛への投与  
による薬物動態試験にて、乳より検出された総放射活性のうち約 20%が親化合物であるところ  
約 80%の未確認分解物が確認されたことから、「temporary ADI」としたうえで、  
JECFA はその分解物発生のメカニズム及び毒性プロファイルの提出を要求しました。(参  
照 3、4、5)

2004 年、提出された上記質問への回答について評価が行われました。スポンサーは、分解  
物が投与から排泄までの所要時間の違いにより、乳で特異的にみられる代謝物であることを  
示唆した上で、当該分解物を含めたセフロキシム由来総残留物質の推定摂取量の ADI 占有率  
の 1%であり、当該分解物が親化合物の 50 倍の毒性があったとしても問題ないと報告してい  
ますが、JECFA は当該分解物と毒性試験に使用された動物中の代謝物との同等性は依然不  
明なままとして、temporary ADI を延長しない決定をしました。(参照 6、7)

今回の評価は、ADI の設定を目的とせず、暴露マージン (MOE) により現行のリスク管理  
の妥当性を判断する観点から、スポンサーの報告を尊重し、乳にて確認される未同定の分解  
物を考慮しても、「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。

今井専門参考人より

乳汁中の分解物の比率が高い件については、当該内容に触れた上で、(他のセファロスポリ  
ン系抗生剤の遺伝毒性試験結果を踏まえて) 分解物が分解物については、「structural alert  
がない」などの文章を評価書案に書込む方が良いかどうか検討ください。

**【豪州 (APVMA) の評価について】**

1996 年にイヌの 27 週間慢性毒性試験による NOAEL400 mg/kg 体重/日 (貧血、コレステロ  
ール減少、トリグリセリド増加) を基に ADI 0.4 mg/kg 体重/日と設定しています。評価書  
等詳細は不明です。

Daily Intake : 理論最大 1 日摂取量) による。

1 表1 遺伝毒性試験の概要 赤沼専門委員、森田専門委員修正

試験	対象	用量 <sup>a</sup>	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <sup>b</sup> <i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、 <a href="#">TA98</a> 、 <a href="#">TA100</a> 、) <i>Escherichia coli</i> (WP2 pkM101-)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pkM101)	0.0013～ <a href="#">1.00.8</a> μg/mL(±S9) <sup>c</sup>  <a href="#">0.0013～0.16</a> μg/mL(±S9) <sup>c</sup>	陰性	参照 <a href="#">3_12/39</a> 頁 1996年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98)	0.0013～1.0 μg/mL (±S9)	陰性	参照 <a href="#">3_13/39</a> 頁 1996年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA100)	0.031～0.5 μg/mL (±S9)	陰性	参照 <a href="#">3_13/39</a> 頁 1996年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Escherichia coli</i> (WP2-pkM101)	0.0013～0.8 μg/mL (±S9)	陰性	参照 <a href="#">3_13/39</a> 頁 1996年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>E. coli</i> (WP2- <i>uvrA</i> pkM101)	0.00026～0.16 μg/mL (±S9)	陰性	参照 <a href="#">3_13/39</a> 頁 1996年
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	0.05～2.0 μg/mL (±S9)	陰性	参照 <a href="#">3_13/39</a> 頁 1977年
<i>in vitro</i>	遺伝子変換突然変異試験 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (JD1)	100～5,000 μg/mL (±S9)	陰性	参照 <a href="#">3_13/39</a> 頁 1977年
<i>in vitro</i>	前進変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	140～4,500 μg/mL (±S9)	陰性	参照 <a href="#">3_13/39</a> 頁 1995年
<i>in vitro</i>	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	<a href="#">3時間処理</a> <a href="#">2,200～4,500 μg/mL (+S9)</a> <a href="#">4,500 μg/m (-S9)</a>  <a href="#">20時間処理</a> <a href="#">750～1,500 μg/mL (-S9)</a>	陽性 <sup>d</sup>	参照 <a href="#">3_13/39</a> 頁 1996年

			44 時間処理 480 µg/mL (-S9)		
			750~1,500 µg/mL (20 時間処理、-S9)		
<i>in-vitro</i>	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	2,200~4,500 µg/mL (3 時間処理、+S9)	陰性	参照 3-13/39 頁 1996 年
<i>in-vitro</i>	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	480 µg/mL (44 時間処理、-S9)	陽性	参照 3-13/39 頁 1996 年
<i>in-vitro</i>	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	4,500 µg/mL (3 時間処理、±S9)	陰性	参照 3-13/39 頁 1996 年
<i>in vivo</i>	小核試験	CR/H 雌マウス(骨髄)	100、1,000、 10,000 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回 腹腔内投与	陰性	参照 3-14/39 頁 1980 年
<i>in vivo</i>	小核試験	雄マウス(骨髄)	372、743、1,114、 1,486 mg/kg 体重 24 及び 48 時間処理 経口投与	陰性	参照 22-19 頁 2021 年

±S9：代謝活性系存在及び非存在下

a：経口投与の試験はセフロキシムアキセチル (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S 分子量 510.47、CAS 64544-07-6) で実施。それ以外はセフロキシムナトリウム塩 (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>8</sub>S 分子量 446.37、CAS 56238-63-2) にて実施されており、用量はそれぞれ投与成分としての量。

b：Fluctuation 法

c：セフロキシムは最近に対し、強い抗菌性を示した。試験用量は毒性試験の結果に基づき設定した。

d：3 時間処理 (±S9) では陰性であったが、20 時間 (-S9) 及び 44 時間 (-S9) 処理で陽性であった。染色体異常誘発頻度は対照群に比し、顕著に高かったが、用量に相関した上昇はみられなかった。これは分裂頻度が高用量の方が高かったため (14% に対し 54%) と考えられた。

注)：*in vitro* 染色体異常試験において陽性であったが、の結果は陽性と判断した。長時間処理の染色体異常試験で陽性と判断したが、短時間処理の染色体異常試験で陰性となったこと、また *in vivo* 小核試験で陰性であったことからセフロキシム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。

一部染色体異常試験で陽性となっておりますが、長時間試験のみ陽性となっていること、小核試験でも陰性であったことから「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。」とする案にしています。注) の考察についてもご確認ください。

【染色体異常試験について】

赤沼専門委員より

強い細胞毒性が見られる用量で陽性であったのだと推察されます。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

14  
15

1 表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 <sup>a</sup> (セフロキシムアキセチルとして mg/kg 体重/日)	無毒性量等(セフロキシムアキセチルとして mg/kg 体重/日)及び最小毒性量でみられた所見 <sup>b</sup>	参照
マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> >10,000 mg/kg 体重	参照 3_6/39 頁、 4_16 頁 1979 年
	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> >3,000 mg/kg 体重	参照 8_65 頁 1986 年 8_69 頁 1986 年
	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> >10,000 mg/kg 体重	参照 8_65 頁 1986 年
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> >10,000 mg/kg 体重	参照 3_6/39 頁、 4_16 頁 1979 年
	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> >3,000 mg/kg 体重	参照 8_65 頁 8_69 頁 1986 年
	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> >10,000 mg/kg 体重	参照 8_65 頁 1986 年
	5 週間重急性毒性試験①	0、125、250、500、1,000 強制経口投与	250 Glu 及び TP 低下	参照 10 1986 年
	5 週間重急性毒性試験②	0、125、250、500、1,000、1,500 強制経口投与 <sup>c</sup> (錠剤)	250 体重増加抑制、TP 低下、脾臓絶対及び比重量低下	参照 11 1986 年
	26 週間慢性毒性試験	0、30、75、200、500 強制経口投与	200 体重増加抑制、 <u>GOT 及び GPT 低下</u> 、 <u>T.Chol 及び TG 低下</u> 、 <u>APTT 延長</u> 吉田専門委員修正	参照 12 1986 年
	生殖毒性試験① (胎児の器官)	0、100、300、1,000 強制経口投与	母動物 300 心臓及び胸腺の絶対重量低下、腎臓の	参照 15 1986 年

	形成期投与試験	(妊娠 7~17 日)	絶対重量増加  児動物 <del>1,000</del> 投与による毒性影響なし 胎盤重量減少  F1 <del>1,000</del> 投与による毒性影響なし 肺絶対及び相対重量増加、心臓相対重量増加、子宮絶対重量増加  F2 1,000 投与による影響なし  高橋専門委員修正	
	生殖毒性試験 ② (妊娠前及び妊娠初期投与試験)	0、50、150、 500 強制経口投与 (雄：雌と同居前 63 日間及び同居開始以降期間中-28 日間(計 91 日間)、雌：同居前 14 日間及び同居開始以降妊娠 7 日迄) 高橋専門委員修正	親動物 50 GOT 及び GPT 低下  児動物 500 投与による影響なし	参照 16 1986 年
	生殖毒性試験 ③ (周産期および授乳期投与試験)	0、100、300、 1,000 強制経口投与 (妊娠 17 日~分娩 20 日後)	母動物 100 腎臓絶対重量増加  児動物 100 体重増加抑制	参照 17 1986 年
ウサギ	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> = 約 200 mg/kg 体重(雌雄)	参照 8_65 頁 1986 年
	発生毒性試験 (胎仔の器官形成期投与試験) (参考資料) <sup>d</sup>	0、7.5、15、30 強制経口投与 (妊娠 6~18 日)	母動物 <del>7.5</del> 死亡 腎臓重量低下、胸腺重量増加 高橋専門委員修正  児動物 7.5	参照 18 1986 年

			viability 生存率低下 森田専門委員修正	
イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	>5,000 mg/kg 体重	参照 13 1986 年
	5 週間亜急性毒性試験	0、250、700、2,000 強制経口投与	250 T.Chol、ALP 及び TP 低下、A/G 比 高値 井上専門委員、高橋専門委員修正	参照 13 1986 年
	5 週間亜急性毒性試験	0、250、700、2,000 強制経口投与 <sup>c</sup> (錠剤)	2,000 投与による影響なし	参照 14 1986 年
	27 週間慢性毒性試験	0、100、400、1,600 経口投与	400 体重増加抑制、RBC、Hb、Ht 減少、Ret 増加、PT 及び APTT 延長、凝固第 VII 因子の低下、TP、Alb、Chol 低下、TG 増加、腎臓相対重量増加 井上専門委員、赤沼専門委員修正	参照 3_30/39 頁、 4_16 頁
POD (セフロキシムアキセチルとして mg/kg 体重/日)			NOAEL : 507.5 (セフロキシムとして 426.2)	
POD 根拠資料			ウサギの発生毒性試験 ラットの生殖毒性試験②	
MOE (POD/推定摂取量(セフロキシムとして mg/kg 体重/日))			100,000 15,000 (426.2/0.00041 <sup>ef</sup> )	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			$\frac{0.00041^{fd} \times 500^{ge}}{1^{hf} \times 60^{ig}} = 0.0034$	参照 20

- 1 a : 毒性試験はすべてセフロキシムアキセチル (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S 分子量 510.47、CAS 64544-07-6) にて実施されており、  
2 投与量はすべてセフロキシムアキセチルとしての量。  
3 b : 各毒性試験の投与群で、軟便、一過性の下痢、水消費量の増加、盲腸拡張、盲腸重量の増加及び胃内検体残留が認めら  
4 れたが、これらの影響については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影響とはしな  
5 かった。  
6 c : 錠剤を 1%CMC に懸濁して強制経口投与している。  
7 d : 当該試験はウサギの抗生物質に対する感受性の高さから POD 根拠としなかったが、母体毒性のない用量では、胎児影  
8 響がないことが確認できることから参考資料とした。  
9 e<sup>g</sup> : 推定摂取量はセフロキシム (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S 分子量 424.38、CAS 55268-75-2) として試算されている。  
10 f<sup>d</sup> : MICcalc(mg/mL) g<sup>e</sup> : ヒト結腸内容物の容積(mL) h<sup>f</sup> : 微生物が利用可能な経口用量の分画 i<sup>g</sup> : ヒトの体重(kg)  
11 注) : セフロキシムについて、JECFA は 2002 年、2004 年に評価を実施しているが、乳牛による薬物動態試験にて、乳汁  
12 より検出された投与由来成分のうち約 20%がセフロキシムであり、残りの約 80%が未同定分解物であることについて、  
13 当該分解物の発生メカニズム及び毒性に関する情報が入手できなかったことから ADI を設定していない (参照 3~  
14 7)。  
15 肥料・飼料等専門調査会では、当該分解物について、セフロキシムに遺伝毒性の構造アラートがないこと、当該分解物  
16 の残留を考慮した推定摂取量であっても、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  
17 ことから、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、未同定分解物を含めたセフロキシムの食品健康影響  
18 は無視できる程度と判断した。  
19  
20

#### 【毒性試験全般について】

いずれの試験も各投与群で、軟便、一過性の下痢、水消費量の増加、盲腸拡張、盲腸重量の増加及び胃内検体残留が認められていますが、これらの影響については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しない案としております。ご検討ください。

**吉田専門委員より**

病理学的変化がないようですので、この解釈でよいと思います。

**【ラット5週間亜急性毒性試験②について】**

500 mg/kg 体重/日投与群で尿中カリウムとクロール排泄量の低下について有意差がついていますが、参照中で腎機能障害を示す生化学的所見がないことから毒性を示す所見ではないとされており、評価書案も同様の取り扱いとしました。  
このような取り扱いでよいかご検討ください。

**吉田専門委員より**

(上記伺い内容について) 同意いたします。

**【ラット26週慢性毒性試験について】**

参照では、500 mg/kg 体重/日投与群で、固化した残留検体の物理的障害と考えられる胃粘膜の軽度の変化を影響としていますが、評価書案での取り扱いをご検討ください。

**吉田専門委員より**

病理組織学的所見がないようですので、記載しなくてもよいかもかもしれません。

(所見について) 体重増加抑制は回復期間中の結果でしょうか。

GOT 及び GPT の低下は毒性学的意義が低いので削除しては？

**【ラット生殖毒性試験①について】**

**高橋専門委員より**

(胎盤重量減少について) 被験物質投与の影響ではないと考察されている。最近の発生毒性試験法ガイドラインから胎盤重量は除かれているので、筆者らの考察に従って影響ではないと評価してよいと思われる。

(F1 世代の影響について) 親世代の無毒性量より次世代の無毒性量が低くなっているのは生殖毒性としては有害度が高いという印象になるが、考察に記載されている通り臓器重量の変化はいずれも軽微であり偶発的な変動と考えてよいと思われる。この場合、F1 の無毒性量は 1000 となる。

**【ウサギの発生毒性試験について】**

当該試験の NOAEL が最も低く POD としておりますが、参照では抗菌性物質へのウサギの感受性が高いことが考察されています。

JECFA (参照 4) も筋肉内投与の試験であるもののウサギの生殖発生毒性試験で死亡率の増加を確認しており、これを抗菌性物質の投与に伴う腸内細菌叢の乱れによる死亡を示唆しています。

ウサギの試験の取り扱いについてご検討ください。

**【ウサギの発生毒性試験について (事務局より追加)】**

**①. 母動物 15 mg 投与群以上でみられる死亡例増加について**

対照群及び低用量群が 0/13 匹に対し、15 mg 群は 4/14 匹、30 mg 群は 8/14 匹死亡しています。(統計学的有意差は不明。これらは死亡前に下痢を伴う著しい体重、摂餌量及び節水量減少がみられています。事務局案ではこの死亡例を腸内細菌叢の乱れによる下痢の発生、それに伴う二次的影響と考え、所見としておりません。)

評価においてこれら死亡に着目する必要はないでしょうか。また、本試験は成立していると考え評価可能でしょうか？もしくは、15 mg/kg 以下であれば、試験は成立していると考え、生存例だけに着目して評価できると言えるでしょうか？

## ②. viability 低下について

15 mg 投与群で 92.4% (有意差有)、30 mg 投与群で 86.7% (有意差無し) viability 低下が生じています。著者は実施研究所の背景データが 94.1~100%であることから 92.4%を「わずかに低値」としてはいますが、「生物学的に優位ではない」と言えるレベルでしょうか？

また、著者は viability 低下の原因を考察で「下痢、体重の著しい現象及び摂餌量の減少を示した 1 母動物より摘出した胎仔がすべて低体重仔で、これらの胎仔が帝王切開後 24 時間以内に前例死亡したことによる結果」としており、腸内細菌叢の乱れによる下痢の発生、それに伴う二次的影響とも推察されます。「viability 低下」についてご検討ください。

## ③. 試験の取り扱いについて

1. の質問とも関連しますが、ウサギの抗生物質投与試験について過去の食品安全委員会の評価状況を確認しますと、ウサギの抗生物質への感受性の高さに考慮したものが 3 評価書ほど有、ウサギの試験は不適切としたもの (セフキノム、パルネムリン。いずれも EU の評価書評価)、抗菌性物質に対するウサギの高感受性を考慮し腸内細菌叢の変動に伴う変化を「毒性学的意義に乏しい変化」と判断し、それ以外の所見で NOAEL を設定したもの (アピラマイシン) がございます。本試験の取り扱いについてご検討ください。

## 今井専門参考人より

①、③. について、死亡は下痢に伴うものであり、15 mg/kg の生存例に加え、30 mg/kg 群の生存例についても評価されており、評価の根拠とする試験に加えても良いと考えます。

②. について、背景データとの比較だけでなく、当該試験内の結果として評価されるべきと考えますが、用量との関連性もなく、二次的影響と考えて良いと思います。

## 荒川専門委員より

ウサギの死亡例については、特定の抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の乱れ等に起因する重度の下痢の発生とそれにより誘発された脱水や電解質異常などに伴う二次的な影響と考え、抗菌性物質そのものの毒性所見ではないように思います。そこで、ウサギを対象としたこの種の毒性試験は、評価ができず、不適切ということで良いと思いますが、如何でしょうか。敢えて評価するということでしたら、15 mg/kg 以下の投与群での試験は成立していると考え、生存例だけに着目して評価することは可能と考えますが、如何でしょうか。

## 中山専門委員より

抗生物質の毒性評価にウサギを用いるのは適切ではないかもしれません。

消化器以外の所見に関しても、腸内細菌叢の変化や消化器症状と関連している可能性が否定できません。ウサギを用いた試験は除外した方がいいと思います。

## 井上専門委員より

(①について)死亡や下痢に伴う諸所見は、仰る通り腸内細菌叢の乱れが原因であるため、評価において排除するという考え方が適用できますが、生存例だけで評価する方針にするならば、下痢による影響を除外する必要があると思います。30 mg/kg 群の母動物は 6 例生存ですが、うち 1 例に下痢がみられ、おそらく同個体に妊娠末期の著しい体重減少が生じたと予想します。しかし、摂餌量 (有意に低値)、飲水量 (有意に低値または低値傾向)、臓器重量 (腎臓以外の心、肺、肝などの低値傾向) の平均値データからは、下痢症状を示さなかった 30 mg 群の生存母動物が投与の影響を受けていないかを判別できない (これらの値の変動が、下痢を生じた 1 例のみが原因であることが確認できない (個別データが入手できないため)) 状況です。また、15 mg/kg では、母動物の生存例に盲腸重量の有意な高値がみられます。下痢等の症状が出ていませんが、投与の影響 (腸内細菌叢の乱れ) があったと考えられます。この所見を除けば、投与の影響がみられていないため、生存例だけで母動物の一般毒性を評価できる (本試験における母動物の一般毒性に関しては、30 mg/kg 群を評価の対象から外し、15 mg/kg (最高用量として扱う) を NOAEL とする) と思いました。一方で、腸内細菌叢の乱れが原因であって

も、死亡例が出ているため、15 mg/kg を「完璧な無毒性量」というのは難しいと思います。完全に腸内細菌叢の乱れに関連する影響を排除した評価とするならば、7.5 mg/kg 群の結果しか採用できないかもしれません。

(②について) 生殖発生毒性が専門の先生のご意見を伺ってからの判断にしたいと思いますが、viability 92.4%が生物学的に有意な低値ではないならば、最高用量群の無症状の母動物に由来する胎児の生存率は97.5%であることも確認できるため、児動物のNOAELは30 mg/kg だと考えております。ただし、最高用量群の母動物数が6例なので、本群のデータを他群と同等に扱ってもよいかについて、生殖発生毒性の先生にご意見を伺えたらと思います。

一方、生物学的に有意な低値であるならば、15 mg 投与群のviability 低下の原因が各データから推測できませんでした。参照18のTable 4において、同群の生存母動物の盲腸重量が有意に高値であることから、下痢などの症状は出なかったけれども、母動物に何らかの投与の影響があったかもしれません。しかし、それを特定して除外することができないため、viability 92.4%が生物学的に有意な低値であるならば、児動物のNOAELは7.5とするしかないと思いました。

(③について)

前述の通りです。ウサギ生殖毒性試験のNOAELを判断することはできるとは思いましたが、それをPODとして採用するかは別途考える必要があると思います。

#### 高橋専門委員より

死亡例が出ている用量で死亡より軽度の影響のみを記載するのは毒性の特異性に関して誤解を与えることになると思われます。胎児に関しても、母動物の死亡がみられる用量で胎児の生存率が低下することは二次的影響と考えてよいと思われます。

上記の理由から、ほかの剤の評価と同様にPODの根拠からはウサギの試験は除外するべきだと考えます。

母体毒性がない用量では胎児に影響がないという情報は有益なので、参考資料としてはいかがでしょうか？

#### 小林専門委員より

抗菌剤では低用量でも下痢の発現率が多いですが、死亡というのは重篤な影響なので毒性所見と考えるべきだと思います。

このウサギの無毒性量に引っ張られて、本評価のPODとするのは適さないと思います。

ウサギで抗菌剤の評価は適さないとしていいのではないのでしょうか。

アピラマイシンについては、最高用量で死亡もせず、体重減少もなく毒性所見なしとして、無毒性量を設定したのだと推測します。

生存率については15mg/kgでは有意差もありますし、30 mg/kgまで用量依存的です。15 mg/kg 群以上では死を免れた母動物への二次的影響により、その児の生存率低下となると考えます。

#### 【イヌ 27 週間慢性毒性試験について】

#### 井上専門委員より

(腎臓相対重量増加について) 雄のみで、病理組織学的変化を伴っていないようなので、削除してもよいと思います。

#### 【事務局より】

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。

② 入手できた資料より、本成分のPOD案をウサギの発生毒性試験におけるNOAEL7.5 mg/kg 体重/日としました。本試験をPODとして採用して良いかご検討ください。

③ 上記 POD とする場合、MOE が 15,000 になります。評価に用いた資料には発がん性試験が不足していること、さらに乳にて確認される未同定の分解物を考慮しても 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ことから、「評価の考え方の3の(3)の①に該当する」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**

ウサギ発生毒性試験の NOAEL 7.5 mg/kg を基点とした MOE15,000 であれば、分解物の構造や毒性が不明でも評価できるように思いますが、POD を変更し MOE の値が今より小さくなった場合であっても、分解物について懸念なしと言うには十分なマージンと言えるかどうか、判断が難しいです。他の先生方のコメントや当日の議論を踏まえて、必要に応じて当日コメントしたいと思います。

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
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン：Albumin
ALP	アルカリフォスファターゼ：Alkaline Phosphatase
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間：Activated Partial Thromboplastin Time
Chol	コレステロール：Cholesterol
Glu	グルコース（血糖）：Glucose
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ：Glutamic Oxaloacetic Transaminase
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ：Glutamic Pyruvic Transaminase
Hb	ヘモグロビン（血色素量）：Hemoglobin
LD <sub>50</sub>	半数致死量：Lethal Dose 50
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量：Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV	平均赤血球容積：Mean Corpuscular Volume
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
PT	プロトロンビン時間：Prothrombin Time
RBC	赤血球数：Red Blood Cell
Ret	網状赤血球数：Reticulocyte
T.Chol	総コレステロール：Cholesterol Total
TG	トリグリセリド：Triglyceride
TP	総蛋白質：Total Protein

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：セフロキシムに関する資料
- 4 3. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 49, Toxicological evaluation of certain
- 5 [veterinary drug residues in food, 2002.](#)
- 6 4. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fifty-eighth report of the
- 7 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report
- 8 Series, No. 911, 2002.
- 9 5. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition
- 10 Paper, No. 41/14, 2002.
- 11 6. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fifty-eighth report of the
- 12 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report
- 13 Series, No. 925, 2004.
- 14 7. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition
- 15 Paper, No. 41/16, 2004.
- 16 8. Takeuchi M, et al : MCXM\_AX のマウス ラット及びウサギにおける急性毒性試
- 17 験,1989.
- 18 9. Okazaki M, et al : CXM\_AX の幼若マウス及びラットにおける急性毒性試験,1989.
- 19 10. Nagata R, et al : CXM\_AX のラットにおける経口投与亜急性毒性試験,1989.
- 20 11. Takeuchi M, et al : CXM 錠のラットにおける経口投与亜急性毒性試験,1989.
- 21 12. Takeuchi M, et al : CXM\_AX のラットにおける経口投与慢性毒性試験,1989.
- 22 13. Nagata R et al : CXM\_AX のビーグルにおける経口投与急性および亜急性毒性試
- 23 験,1989.
- 24 14. Nagata R et al : CXM\_AX の幼若ビーグルにおける 5 週間経口投与亜急性毒性試
- 25 験,1989.
- 26 15. Furuhashi T et al : CXM\_AX の生殖試験\_1—ラットにおける胎仔の器官形成期投与
- 27 試験,1989.
- 28 16. Furuhashi T et al : CXM\_AX の生殖試験\_2—ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投
- 29 与試験,1989.
- 30 17. Furuhashi T et al : CXM\_AX の生殖試験\_3—ラットにおける周産期及び授乳期投与
- 31 試験,1989.
- 32 18. Furuhashi T et al : CXM\_AX の生殖試験\_4—ウサギにおける胎仔の器官形成期投与
- 33 試験,1989.
- 34 19. Food additives series: 53, CEFUROXIME (addendum) (report of the Joint
- 35 FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO, 2004.
- 36 20. 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
- 37 査 ,2007.
- 38 21. 厚生労働省：セフロキシムの推定摂取量（令和2年8月19日）
- 39 22. Auro Pharma Inc. : PRODUCT MONOGRAPH AURO-CEFEXIME Cefixime
- 40 Axetil Tablets BP 250 mg and 500 mg Cefuroxime Antibiotic, 2021.