

動物用医薬品・飼料添加物
評価書
アンプロリウム

令和4年（2022年）11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見	3
1. 一般名及び構造	3
2. 用途	3
3. 使用目的	3
4. 海外評価状況	3
II. 食品健康影響評価	3
表1 海外評価状況	4
・ 別紙：検査値等略称	5
・ 参照	6

〈審議の経緯〉

2020年 3月 17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
2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）
2022年 7月 27日 第177回肥料・飼料等専門調査会
2022年 9月 6日 第872回食品安全委員会（報告）
2022年 9月 7日 から10月 6日まで 国民からの意見・情報の募集
2022年 11月 2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
2022年 11月 8日 第879回食品安全委員会（報告）
11月10日付で厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋（委員長*）
山本 茂貴（委員長代理*）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

(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

*：2018年7月2日から

〈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177回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名義〉

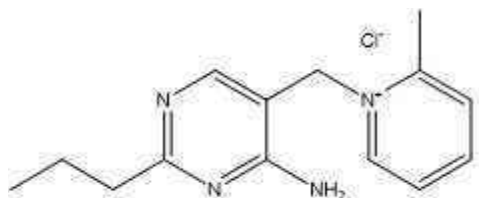
今井 俊夫（国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長）
山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）
山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究開発機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室）

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：アンプロリウム

<構造>



2. 用途

動物用医薬品・飼料添加物

3. 使用目的

合成抗菌剤、抗原虫剤

4. 海外評価状況

表1 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）が設定されているアンプロリウムについて、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（2）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（参照2）を用いて行った。

提出された資料によると、アンプロリウムのADIはEMEAにより0.1 mg/kg 体重/日と設定されている（参照3、4）。また、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、最大と試算された幼児（1～6歳）で0.011 mg/kg 体重/日¹（参照5）と算定されている。

したがって、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、当該EMEAのADIの値を超えないことから、アンプロリウムは、評価の考え方の3（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 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
EMEA (2001)	0.1	<p>ラット (35 匹/性/群) を用いた 2 年間慢性毒性試験 (用量: 0 (対照群)、20、200、1,000 mg/kg 体重/日、経口投与) の結果、雄の 200 mg/kg 体重/日以上で体重減少がみられたことから、NOAEL=20 mg/kg 体重/日と判断された。</p> <p>安全係数: 200 (本試験の質を考慮) (参照 3)</p>

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
EMA	欧州医薬品審査庁：European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2009年にEMAに改称）
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	出発点：Point of Departure

<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：アンプロリウムに関する資料
3. EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, AMPROLIUM, SUMMARY REPORT (2), EMEA/MRL/767/00-FINAL, January 2001
4. Official Journal of the European Union, COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2021/2047 of 23 November 2021, concerning the authorisation of amprolium hydrochloride (COXAM) as a feed additive for chickens for fattening and chickens reared for laying (holder of authorisation: HuvePharma NV).
5. 厚生労働省：アンプロリウムの推定摂取量（令和 2 年 3 月 17 日）

動物用医薬品評価書

ジクロキサシリン

令和4年（2022年）7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿	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	7
・ 別紙：検査値等略称	9
・ 参照	10

〈審議の経緯〉

2007年 8月 28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（厚生労働省発食安第0828004号）関係資料の接受
2007年 8月 30日 第204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
2022年 5月 17日 第858回食品安全委員会（報告）
2022年 5月 18日 から6月16日まで 国民からの意見・情報の募集
2022年 7月 13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
2022年 7月 19日 第867回食品安全委員会（報告）
7月20日付で厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から
* : 2009年7月9日から
* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)
熊谷 進（委員長*）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	山本 茂貴
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	石井 克枝
上安平 淑子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2012年7月2日から

(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

〈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)	(2022年4月1日から)
森田 健 (座長)	森田 健 (座長*)
川本 恵子 (座長代理)	川本 恵子 (座長代理*)
吉田 敏則 (座長代理)	吉田 敏則 (座長代理*)
赤沼 三恵 小林 健一	赤沼 三恵 植田 富貴子
新井 鐘蔵 佐々木 一昭	新井 鐘蔵 小林 健一
荒川 宜親 代田 眞理子	荒川 宜親 佐々木 一昭
井上 薫 高橋 研	井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之	今田 千秋 中山 裕之
植田 富貴子	* : 2022年4月25日から

〈第171回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

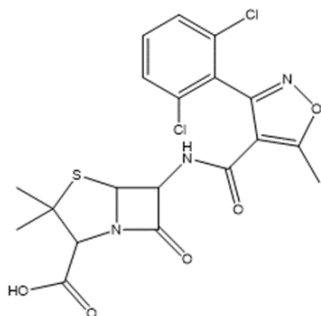
今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長)
山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
疾病対策部 病性鑑定室)

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：ジクロキサシリン

<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）が設定されているジ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（2）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（参照 2～7）を用いて行った。

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 の設定が行われていない。

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 か月間慢性毒性試験による 25 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0.00046 mg/kg 体重/日¹（参照7）と算定されている。

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（3）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EDI（Estimate Daily Intake：推定一日摂取量）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> (TA1535、TA1537、TA98、TA100) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	①5.00~5,000 µg/plate (±S9) ②39.1~5,000 µg/plate (±S9)	陰性 ^a	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)	1.5、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 mg/mL (24 時間処理、-S9)	陽性 ^b	参照 4
<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

±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：菌株によって異なるが、生育阻害が 1,250 µg/plate からみられた。

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、1,000、2,000 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：*in vitro* 染色体異常試験の結果は陽性と判断した。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。

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
	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 摂餌量減少 (投与開始 3~4 日間、-30% ~-50%) 胎児及び児動物：1,000 投与による影響なし	参照 6
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
	21 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000 強制経口投与	1,000 (LOAEL) 肝臓及び脾臓の肥大 ^a	参照 6
	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
	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
	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
	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 体重増加抑制(-16%)	参照 6
	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：1,000 投与による影響なし	参照 6
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
	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

	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
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
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 25	
POD 根拠資料			ラットの6か月間慢性毒性試験	
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

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容物の微増がみられたが、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はしなかった。

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め、投与による影響とはしなかった。

c : Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照9) の換算値により推定。

d : 検査項目は、体重、血液、尿。

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。

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)

<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

<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：ジクロキサシリンに関する資料
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験（農林水産省委託試験）2007（非公開）
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）
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（農林水産省委託試験）2009（非公開）
6. 厚生労働省：ジクロキサシリン提出資料 2007年8月
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）
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 2007
9. WHO：Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 DOSE CONVERSION TABLE 2009

動物用医薬品評価書

セフロキシム

令和4年（2022年）11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿	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.....	11
・ 参照	12

〈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

2022年 7月 27日 第 177 回肥料・飼料等専門調査会

2022年 9月 6日 第 872 回食品安全委員会（報告）

2022年 9月 7日 から 10月 6日 まで 国民からの意見・情報の募集

2022年 11月 2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

2022年 11月 8日 第 879 回食品安全委員会（報告）

11月 10日 付で厚生労働大臣に通知

〈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

(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

〈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・177回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

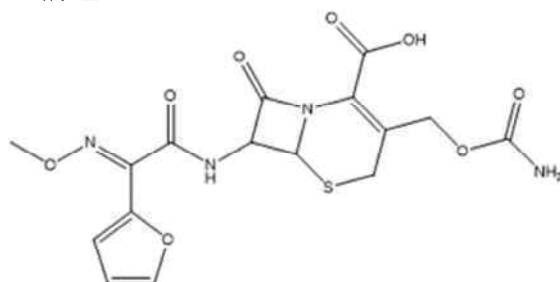
今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長)
山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
疾病対策部 病性鑑定室)

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：セフロキシム

<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）が設定されているセフロキシムについて、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（2）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（参照2～21）を用いて行った。

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は困難と判断した。

各種遺伝毒性試験（表1）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。

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、ラットを用いた生殖毒性試験③でみられた250 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児（1～6歳）で0.00041 mg/kg 体重/日¹（参照21）と算定されてい

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。

る。

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NOAELとの比較によるMOEは610,000であり、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に加え、乳汁中に未同定のセフロキシム由来分解物が確認され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（3）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。

表 1 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	用量 ^a	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^b	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA98、TA100) <i>Escherichia coli</i> (WP2/pKM101)	0.0013～1.0 µg/mL(±S9) ^c	陰性	参照 3
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101)	0.00026～0.16 µg/mL(±S9) ^c		
<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 3
<i>in vitro</i>	遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (JD1)	100～5,000 µg/mL (±S9)	陰性	参照 3
<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 3
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	3 時間処理 2,200～4,500 µg/mL(+S9) 4,500 µg/mL(-S9) 20 時間処理 750～1,500 µg/mL(-S9) 44 時間処理 480 µg/mL(-S9)	陽性 ^d	参照 3
<i>in vivo</i>	小核試験	雌マウス(CR/H)、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
<i>in vivo</i>	小核試験	雄マウス、骨髄	372、743、1,114、1,486 mg/kg 体重 経口投与 投与 24 及び 48 時間後に骨髄採取	陰性	参照 4

±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 (C₂₀H₂₂N₄O₁₀S 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 (C₁₆H₁₅N₄NaO₈S 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。セフロキシムアキセチルは経口投与後、腸管のエステラーゼによりセフロキシムに変換されて吸収される。

b : Fluctuation 法

c : セフロキシムは細菌に対し、強い抗菌性を示した。試験用量は抗菌活性に基づき設定した。

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。

遺伝毒性について :

in vitro 染色体異常試験において陽性であったが、*in vivo* 小核試験で陰性であったことから、食品安全委員会は、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。

表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 ^a (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 ^b	参照
マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重	参照 3、5
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >3,000 mg/kg 体重	参照 6
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重	参照 6
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重	参照 3、5
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >3,000 mg/kg 体重	参照 6
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重	参照 6
	5週間 亜急性毒性試験①	0、125、250、 500、1,000 強制経口投与	1,000 投与による毒性影響なし	参照 7
	5週間 亜急性毒性試験②	0、125、250、 500、1,000、 1,500 強制経口投与 ^c	500 体重増加抑制(雄のみ)	参照 8
	26週間 慢性毒性試験	0、30、75、200、 500 強制経口投与	500 投与による毒性影響なし	参照 9
	生殖毒性試験① (胎児の器官形成期投与試験)	0、100、300、 1,000 強制経口投与 (妊娠 7~17日)	母動物 1,000 投与による毒性影響なし 児動物 1,000 投与による毒性影響なし	参照 10

			F1 1,000 投与による毒性影響なし	
			F2 1,000 投与による毒性影響なし	
	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)	親動物 500 投与による毒性影響なし 児動物 500 投与による毒性影響なし	参照 11
	生殖毒性試験③ (周産期及び授乳期投与試験)	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠17日～分娩20日後)	母動物 300 死亡 児動物 1,000 投与による毒性影響なし	参照 12
ウサギ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ ＝約 200 mg/kg 体重(雌雄)	参照 6
	発生毒性試験 (胎児の器官形成期投与試験) (参考資料) ^d	0、7.5、15、30 強制経口投与 (妊娠6～18日)	母動物 7.5 死亡 児動物 7.5 24時間生存率低下	参照 13
イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	参照 14
	5週間亜急性毒性試験①	0、250、700、2,000 強制経口投与	2,000 投与による毒性影響なし	参照 14
	5週間亜急性毒性試験②	0、250、700、2,000 強制経口投与 ^c	2,000 投与による毒性影響なし	参照 15
	27週間	0、100、400、	400	参照

	慢性毒性試験	1,600(セフロキシムとして) 経口投与	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	3、5
POD (セフロキシムアキセチルとして mg/kg 体重/日)		NOAEL : 300 (セフロキシムとして 250)		
POD 根拠資料		ラットの生殖毒性試験③		
MOE (POD/推定摂取量(セフロキシムとして mg/kg 体重/日))		610,000 (250/0.00041 ^e)		
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)		$\frac{0.00041^f \times 500^g}{1^h \times 60^i} = 0.0034$		参照 16

- a : 毒性試験はすべてセフロキシムアキセチル (C₂₀H₂₂N₄O₁₀S 分子量 510.47、CAS 64544-07-6) にて実施されており、投与量は、イヌの 27 週間慢性毒性試験を除きセフロキシムアキセチルとしての量。イヌの 27 週間慢性毒性試験の投与量はセフロキシム (C₁₆H₁₆N₄O₈S 分子量 424.38、CAS 55268-75-2) としての量。
- 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れたが、これらの影響については、病理組織学的所見が見られないことから本成分の抗菌作用による腸内細菌叢の変化に基づく影響と判断し、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。
- c : 錠剤を 1%CMC に懸濁して強制経口投与している。
- 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、胎児影響がないことを確認できることから参考資料とした。
- e : 推定摂取量はセフロキシムとして試算されている。
- 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)

乳汁中の代謝物について :

セフロキシムについて、JECFA は 2002 年の評価で暫定 ADI として 0.03 mg/kg 体重/日を設定したが、乳牛による乳房内投与による薬物動態試験にて、乳汁から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、当該分解物の発生の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 2004 年の評価ではこの暫定 ADI を取り下げた。(参照 3、5、17~20)。

食品安全委員会では、当該分解物について、セフロキシムに遺伝毒性が認められないこと及びセフロキシムと当該分解物の毒性が同等との仮定に加えて、セフロキシムと当該分解物を合わせた推定摂取量について上記乳汁中の検出割合を考慮しセフロキシムの 5 倍と仮定しても、現行のリスク管理を基にした推定摂取量であれば、POD との間に十分な余裕があると判断したことから、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は無視できる程度と判断した。

<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
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間：Activated Partial Thromboplastin Time
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
Chol	コレステロール：Cholesterol
Hb	ヘモグロビン（血色素量）：Hemoglobin
Ht	ヘマトクリット値：Hematocrit
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose 50%
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
TG	トリグリセリド：Triglyceride
TP	総蛋白質：Total Protein

<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：セフロキシムに関する資料
3. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 49, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2002.
4. Auro Pharma Inc. : PRODUCT MONOGRAPH AURO-CEFEXIME Cefixime Axetil Tablets BP 250 mg and 500 mg Cefuroxime Antibiotic, 2021.
5. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fifty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 911, 2002.
6. 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験,1989.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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試験,1989.
11. 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与試験,1989.
12. 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試験,1989.
13. 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試験,1989.
14. 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験,1989.
15. 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験,1989.
16. 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.
17. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper, No. 41/14, 2002.
18. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fifty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 925, 2004.
19. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper, No. 41/16, 2004.
20. Food additives series: 53, CEFUROXIME (addendum) (report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO, 2004.
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）

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)

1 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物¹の状況

- (1) 平成18年5月、食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）に関するポジティブリスト制度を導入する際、厚生労働省は、「人の健康に悪影響が及ぶことを防止し、又は抑制するため緊急を要する場合で、あらかじめ食品健康影響評価を行ういとまがない」（食品安全基本法第11条第1項第3号）として、食品健康影響評価を行うことなく基準値を設定した。
- (2) これらのいわゆる暫定基準値については、「事後において、遅滞なく、食品健康影響評価が行われなければならない」（同法第11条第2項）ことから、厚生労働省は平成18年から5年間を目途に評価依頼をすること（「食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（平成17年11月28日付け厚生労働省発第1128001号）」）とし、優先評価物質を含め順次、同法第24条第2項に基づく評価要請を行ってきた。
- (3) 他方、食品安全委員会は、食品健康影響評価を円滑に進めるため、「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日付け食品安全委員会決定。以下「実施手順」という。）」を策定し、ADI（許容一日摂取量）の設定を中心とした食品健康影響評価を行ってきた。

2 課題と対応方向

- (1) 国民の健康保護の観点からは、暫定基準値が設定されている成分について、速やかに最新の科学的知見による食品健康影響評価が行われ、評価結果に基づき、暫定基準値の見直し等が行われる必要がある。しかしながら、これらについては、これまで行ってきたADIの適切な算定に必要なかつ十分な資料があるとは言えない状況にある。
- (2) 他方、実施手順2の(2)の①では、優先評価物質以外の評価については、一定の条件の下において、ADIの設定またはその他の方法で評価を行うこととされている。また、ポジティブリスト制度の導入以降、実際のばく露状況が把握できていること、これまでの食品健康影響評価の積み重ねや新たなリスク評価技術の確立など評価をめぐる状況も変化している。
- (3) このような状況の下において、暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物のうち食品健康影響評価が行われていない未評価の成分について、ADIの設定に加えて、現在実施されているリスク管理の妥当性について食品健康影響評価を実施することとする。
- (4) なお、本考え方は、実施手順の「その他の方法」を動物用医薬品及び飼料添加物につ

¹ 農薬として使用される成分を除く。

いて具体化するものであり、実施手順の対象以外の動物用医薬品及び飼料添加物については、それぞれ「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針」（平成 30 年 4 月 10 日食品安全委員会決定）及び「飼料添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成 30 年 9 月 25 日食品安全委員会決定）に基づき評価を行うものとする。

3 未評価成分の評価の考え方

実施手順の優先評価物質²については、実施手順に基づく通常の評価を実施する。優先評価物質以外については、各成分の状況に応じて以下のように区分し、実施する。

(1) 国際機関等において ADI 等が設定されており、かつ現行のリスク管理に基づく推定摂取量が当該 ADI 等を上回らない成分

本項目には、国際機関（JECFA、JMPR）、外国政府機関（米国、EU、豪州等）等において ADI 等が設定されておりその評価について検討した結果、食品安全委員会の評価と同等に扱うことが可能と考えられる成分であって、ポジティブリスト制度導入以来のリスク管理について検討した結果、1 日当たりの推定摂取量が当該 ADI 等を超えない成分が区分される。

したがって、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品及び飼料添加物として使用される限りにおいて、本項目に該当する成分の食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

(2) 遺伝毒性発がん物質であることを否定できない成分

本項目には、(1) に該当しない成分であって、提出された資料等から遺伝毒性発がん物質であることが否定できない成分が区分される。

なお、既に不検出として管理されている場合、当該成分の食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

(3) 提出された資料等より NOAEL (無毒性量) 等を確認することができる成分

本項目には、(1) 及び (2) に該当せず、提出された資料等より NOAEL 等を確認することができる成分が区分される。

① 資料等から確認された NOAEL 等と現行のリスク管理をもとにした推定摂取量を比較し十分な余裕があると言える成分

ポジティブリスト制度施行以来のリスク管理について検討した結果、確認された NOAEL 等と 1 日当たりの推定摂取量を比較した結果、十分な余裕があると言える成分が区分される。

したがって、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品及び飼料添加物として使用される限りにおいて、本項目に該当する成分の食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

② 資料等から確認された NOAEL 等と現行のリスク管理をもとにした推定摂取量を比較し十分な余裕があると言えない成分

資料等から確認された NOAEL 等と現行のリスク管理をもとにした推定摂取量を比較

² 「食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（平成 17 年 11 月 28 日付け厚生労働省発第 1128001 号）」で優先的に食品健康影響評価の依頼を行うとされた 5 成分（アレスリン、オキシロニック酸、キシラジン、スルファチアゾール、タイロシン：下線については未評価）。

し十分な余裕があると言えない場合は、従来型の ADI を算定するリスク評価を実施する。

(4) 食品健康影響評価が実施できない成分

本項目には、(1)、(2) 及び (3) に該当しない成分が区分される。すなわち、当該成分については国際機関等における ADI 等の設定がされておらず、かつ、NOAEL 等を確認することが可能な資料の提出等がなく、食品健康影響評価を実施することができない。

別紙：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

