

厚生労働省発生食 0127 第 1 号
令和 5 年 1 月 27 日

薬事・食品衛生審議会
会長 奥田 晴宏 殿

厚生労働大臣 加藤 勝信
(公 印 省 略)

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1 次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品ジクロキサシリン
動物用医薬品セフロキシム
動物用医薬品及び飼料添加物アンプロリウム
農薬アミスルブロム
農薬アメトクトラジン
農薬シメコナゾール
農薬フルミオキサジン
農薬メタアルデヒド
農薬メフェントリフルコナゾール

以上

令和5年6月1日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和5年1月27日付け厚生労働省発生食0127第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づく別紙の3品目の動物用医薬品等に係る食品中の動物用医薬品等の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別紙)

1. アンプロリウム
2. ジクロキサシリン
3. セフロキシム

動物用医薬品・飼料添加物の暫定基準見直し

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

I アンプロリウム

1. 概要

(1) 品目名：アンプロリウム [Amprolium]

(2) 分類：動物用医薬品及び飼料添加物

(3) 用途：抗原虫剤、合成抗菌剤

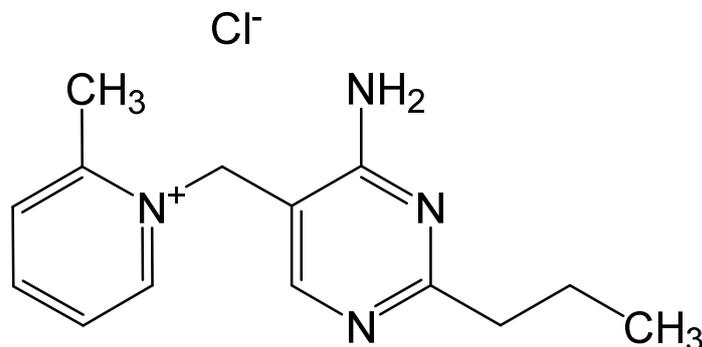
国内では、飼料添加物として飼料中の栄養成分の有効な利用促進のため、鶏用の飼料に用いられている。海外では、牛や鶏のコクシジウム症の治療に用いられている。

(4) 化学名及びCAS番号

1-[(4-Amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)methyl]-2-methylpyridinium chloride (IUPAC)

Pyridinium, 1-[(4-amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)methyl]-2-methyl-, chloride
(1 : 1) (CAS : No. 121-25-5)

(5) 構造式



分子式 C₁₄H₁₉ClN₄
分子量 278.78

2. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアンプロリウムに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

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。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小児（1～6歳）で0.011 mg/kg 体重/日と算定されている。

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^{注)}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。

注)「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日内閣府食品安全委員会動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日内閣府食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会決定）

3. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランド（以下「主要5か国」という。）について調査した結果、米国及びカナダにおいて牛、鶏等に、豪州及びニュージーランドにおいて家きんに基準値が設定されている。

4. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アンプロリウムとする。

食品健康影響評価を踏まえ、現行の規制対象を維持する。

(2) 基準値案

食品健康影響評価を踏まえ、現行の値を維持する。

(3) 暴露評価対象

アンプロリウムとする。

(4) 暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。最も値の低いEMEAによるADI (0.1 mg/kg 体重/day) を用いて算出した。詳細な暴露評価は別紙参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	4.3
幼小児 (1~6歳)	11.3
妊婦	4.9
高齢者 (65歳以上)	3.8

注) 各食品の平均摂取量は、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

(5) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1 食品の部 A 食品一般の成分規格の1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

II ジクロキサシリン

1. 概要

(1) 品目名：ジクロキサシリン[Dicloxacillin]

(2) 分類：動物用医薬品

(3) 用途：抗生物質

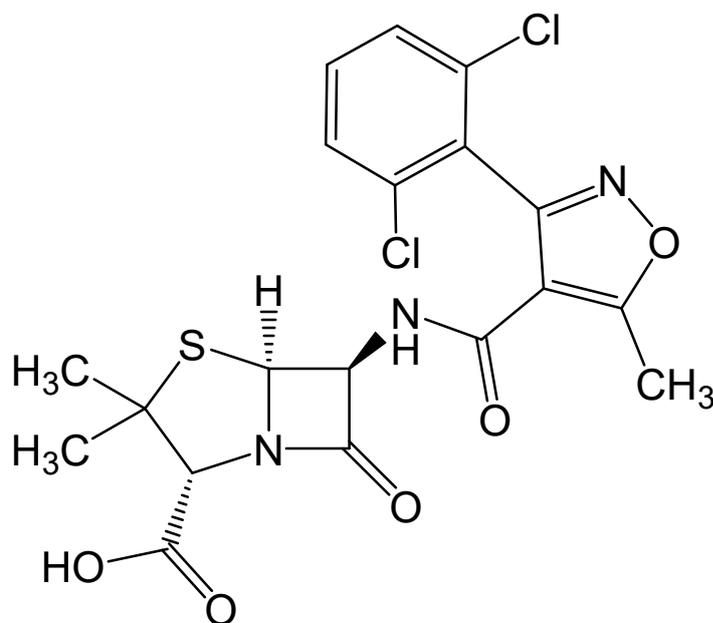
ペニシリン系の抗生物質である。国内では、動物用医薬品として牛の乳房炎の治療に用いられている。海外でも、牛の乳房炎等の治療に用いられている。

(4) 化学名及びCAS番号

(2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-([3-(2,6-Dichlorophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid (IUPAC)

4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid, 6-[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, (2*S*, 5*R*, 6*R*)- (CAS : No. 3116-76-5)

(5) 構造式



分子式 $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$
分子量 470.33

2. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジクロキサシリンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

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児（1～6歳）で0.00046 mg/kg 体重/日と算定されている。

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^{注1)}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^{注2)}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。

注1) 暴露マージン (Margin of Exposure) : NOAEL等の毒性指標と摂取量の大きさの違いを示す指標。

リスク管理の優先度を検討するとき等に用いられる。

注2) 「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日内閣府食品安全委員会動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日内閣府食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会決定）

3. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

主要5か国について調査した結果、EUにおいて全ての食用動物に基準値が設定されている。

4. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジクロキサシリンとする。

食品健康影響評価を踏まえ、現行の規制対象を維持する。

(2) 基準値案

食品健康影響評価を踏まえ、現行の値を維持する。

(3) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1 食品の部 A 食品一般の成分規格の1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

III セフロキシム

1. 概要

(1) 品目名：セフロキシム [Cefuroxime]

(2) 分類：動物用医薬品

(3) 用途：抗生物質

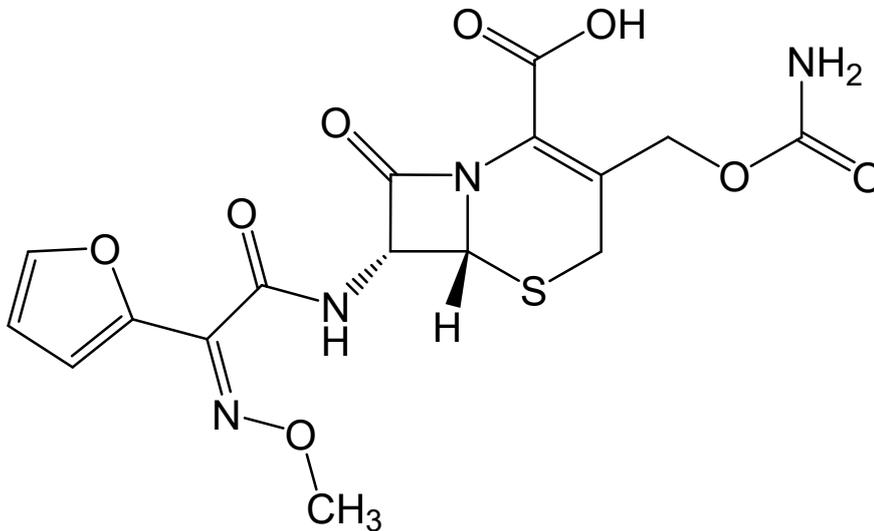
セファロsporin系の抗生物質である。国内では、動物用医薬品として牛の乳房炎の治療に用いられている。海外でも、牛の乳房炎治療に用いられている。

(4) 化学名及びCAS番号

(6*R*, 7*R*)-3-[(Carbamoyloxy)methyl]-7-[[(2*Z*)-2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

5-Thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 3-[[(aminocarbonyl)oxy]methyl]-7-[[(2*Z*)-2-(2-furanyl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-, (6*R*, 7*R*)- (CAS : No. 55268-75-2)

(5) 構造式



分子式	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₈ S
分子量	424.39

2. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたセフロキシムに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

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/日と算定されている。

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^{注1)}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^{注2)}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。

注1) 暴露マージン (Margin of Exposure) : NOAEL等の毒性指標と摂取量の大きさの違いを示す指標。

リスク管理の優先度を検討するとき等に用いられる。

注2) 「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日内閣府食品安全委員会動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日内閣府食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会決定）

3. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

主要5か国について調査した結果、豪州において牛に基準値が設定されている。

4. 基準値案

(1) 残留の規制対象

セフロキシムとする。

食品健康影響評価を踏まえ、現行の規制対象を維持する。

(2) 基準値案

食品健康影響評価を踏まえ、現行の値を維持する。

(3) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1 食品の部 A 食品一般の成分規格の1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

アンプロリウムの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉*	0.5	30.6	19.4	41.8	19.8
牛の脂肪*	2				
牛の肝臓	0.5	0.1	0.0	0.7	0.0
牛の腎臓	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.5	0.3	0.0	1.7	0.2
鶏の筋肉*	0.03	0.6	0.4	0.6	0.4
鶏の脂肪*	0.03				
鶏の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.03	0.1	0.0	0.1	0.0
その他の家きんの筋肉	0.5	0.1	0.0	0.0	0.1
その他の家きんの脂肪	0.5				
その他の家きんの肝臓	1				
その他の家きんの腎臓	1				
その他の家きんの食用部分	1				
鶏の卵	5	206.5	164.0	239.0	188.5
その他の家きんの卵	5	1.5	2.0	1.5	1.5
計		239.6	185.9	285.4	210.6
ADI 比 (%)		4.3	11.3	4.9	3.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成19年	8月28日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（ジクロキサシリン）
平成23年	1月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（セフロキシム）
令和2年	3月17日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（アンプロリウム）
令和4年	7月20日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知（ジクロキサシリン）
令和4年	11月10日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知（アンプロリウム、セフロキシム）
令和5年	1月27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和5年	2月10日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- ◎ 穂山 浩 学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○ 折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤 くみ子 学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田 真軌 東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科主任研究員
魏 民 公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐藤 洋 国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵 雅之 学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科
生物有機化学研究室教授
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
田口 貴章 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島 美紀 国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所
薬物代謝安全性学研究室教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田 隆志 一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村 睦子 日本生活協同組合連合会常務理事

(◎：部会長、○：部会長代理)

答申（案）

アンプロリウム

今回残留基準値を設定する「アンプロリウム」の規制対象は、アンプロリウムのみとする。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.5
牛の脂肪	2
牛の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.5
牛の食用部分 ^{注1)}	0.5
鶏の筋肉	0.03
その他の家きん ^{注2)} の筋肉	0.5
鶏の脂肪	0.03
その他の家きんの脂肪	0.5
鶏の肝臓	0.03
その他の家きんの肝臓	1
鶏の腎臓	0.03
その他の家きんの腎臓	1
鶏の食用部分	0.03
その他の家きんの食用部分	1
鶏の卵	5
その他の家きんの卵	5

注1) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注2) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

答申（案）

ジクロキサシリン

今回残留基準値を設定する「ジクロキサシリン」の規制対象は、ジクロキサシリンのみとする。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.03
豚の筋肉	0.3
その他の陸棲哺乳類 ^{注1)} に属する動物の筋肉	0.3
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.3
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3
牛の食用部分 ^{注2)}	0.1
豚の食用部分	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3
乳	0.01
鶏の筋肉	0.3
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.3
鶏の脂肪	0.3
その他の家きんの脂肪	0.3
鶏の肝臓	0.3
その他の家きんの肝臓	0.3
鶏の腎臓	0.3
その他の家きんの腎臓	0.3
鶏の食用部分	0.3
その他の家きんの食用部分	0.3
魚介類（さけ目魚類に限る。）	0.3
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）	0.3
魚介類（すずき目魚類に限る。）	0.3
魚介類（その他の魚類 ^{注4)} に限る。）	0.3
魚介類（貝類に限る。）	0.3
魚介類（甲殻類に限る。）	0.3
その他の魚介類 ^{注5)}	0.3

注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注3) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

注4) 「その他の魚類」とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。

注5) 「その他の魚介類」とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

答申（案）

セフロキシム

今回残留基準値を設定する「セフロキシム」の規制対象は、セフロキシムのみとする。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
牛の食用部分 ^{注1)}	0.08
乳	0.02

注1) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府食第622号
令和4年11月10日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和2年3月17日付け厚生労働省発生食第0317第1号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められたアンプロリウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アンプロリウムの現行のリスク管理を基にした体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、欧州医薬品審査庁（EMA）のADIの値を超えないことから、「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）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。

別添

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〉

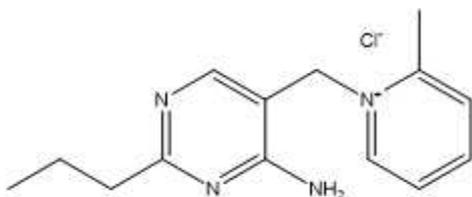
今井 俊夫（国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長）
山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）
山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究開発機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室）

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小児（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）

府 食 第 3 8 6 号
令和 4 年 7 月 2 0 日

厚生労働大臣
後藤 茂之 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年8月28日付け厚生労働省発食安第0828004号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められたジクロキサシリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジクロキサシリンのNOAELと現行のリスク管理を基にした体重（1 kg）当たり及び1日当たりの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「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）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。

別添

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)

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進（委員長*）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 淑子
村田 容常

* : 2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
山本 茂貴
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(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

(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

堀口 逸子

吉田 充

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〉

(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

(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)

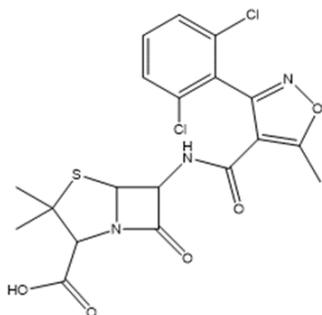
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
疾病対策部 病性鑑定室)

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> (WP2uvrA)	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

府食第623号
令和4年11月10日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年1月20日付け厚生労働省発食安第0120第15号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められたセフロキシムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

セフロキシムのNOAELと現行のリスク管理を基にした体重（1 kg）当たり及び1日当たりの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「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）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。

別添

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〉

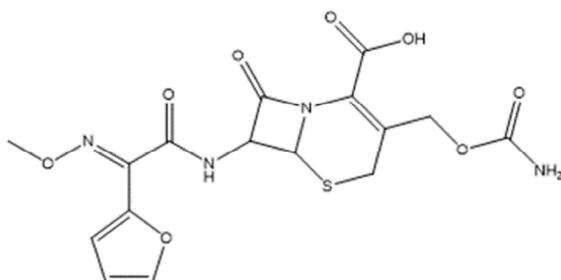
今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長)
山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
疾病対策部 病性鑑定室)

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）