

(案)

動物用医薬品評価書

セファレキシン

2008年8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会  
確認評価部会

## 目次

|  | 頁  |
|--|----|
| ○審議の経緯 .....                           | 3  |
| ○食品安全委員会委員名簿 .....                     | 3  |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 .....        | 3  |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿 .....    | 4  |
| ○要約 .....                              | 5  |
| <br>                                   |    |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....                 | 6  |
| 1. 用途 .....                            | 6  |
| 2. 有効成分の一般名 .....                      | 6  |
| 3. 化学名 .....                           | 6  |
| 4. 分子式 .....                           | 6  |
| 5. 分子量 .....                           | 6  |
| 6. 構造式 .....                           | 6  |
| 7. 使用目的及び使用状況等 .....                   | 6  |
| <br>                                   |    |
| II. 安全性に係る試験の概要 .....                  | 7  |
| 1. 吸収・分布・代謝・排泄試験 .....                 | 7  |
| (1) 薬物動態試験（マウス、ラット、イヌ及びネコ） .....       | 7  |
| (2) 薬物動態試験（牛） .....                    | 8  |
| (3) 薬物動態試験（豚、羊及びヒト） .....              | 9  |
| (4) 代謝試験（牛） .....                      | 9  |
| (5) 分布試験（牛） .....                      | 9  |
| (6) 残留試験（牛、羊及び豚） .....                 | 10 |
| 2. 急性毒性試験 .....                        | 12 |
| 3. 亜急性毒性試験 .....                       | 12 |
| (1) 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） .....            | 12 |
| (2) 3 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ） .....             | 13 |
| (3) 35 日間及び 6 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） .....    | 13 |
| (4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ） .....        | 13 |
| (5) 1 ヶ月間亜急性毒性試験（サル） .....             | 13 |
| 4. 慢性毒性及び発がん性試験 .....                  | 13 |
| (1) 380 日間慢性毒性試験（ラット） .....            | 13 |
| (2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ） .....               | 13 |
| (3) 発がん性試験 .....                       | 14 |
| 5. 生殖発生毒性試験 .....                      | 14 |
| (1) 二世世代繁殖毒性試験（ラット） .....              | 14 |
| (2) 催奇形性試験（マウス） .....                  | 14 |
| (3) 催奇形性試験（ラット） .....                  | 15 |
| (4) 催奇形性試験（ウサギ） .....                  | 15 |
| 6. 遺伝毒性試験 .....                        | 15 |
| 7. 微生物学的影響に関する試験 .....                 | 16 |
| (1) <i>in vitro</i> の MIC に関する知見 ..... | 16 |

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 ..... | 16 |
| 8. その他 .....                | 17 |
| (1) 薬力学試験 .....             | 17 |
| (2) 投与経路に対する耐容性について .....   | 18 |
| (3) 免疫毒性 .....              | 18 |
| (4) ヒトにおける知見 .....          | 18 |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 .....           | 18 |
| 1. 毒性学的 ADI について .....      | 18 |
| 2. 微生物学的 ADI について .....     | 19 |
| 3. ADI の設定について .....        | 20 |
| 4. 食品健康影響評価について .....       | 20 |
| ▪ 表 4 .....                 | 21 |
| ▪ 別紙 1 .....                | 24 |
| ▪ 参照 .....                  | 25 |

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照 1)  
2007年 2月 5日 厚生労働大臣より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 0205011 号)  
2007年 2月 6日 関係書類の接受  
2007年 2月 8日 第 177 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2008年 8月 29日 第 8 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月21日から)

- 見上 彪 (委員長) \* : 2007年2月1日から  
小泉 直子 (委員長代理\*) \*\* : 2007年4月1日から  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

- 三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 平塚 明  
嶋田 甚五郎 藤田 正一  
鈴木 勝士 吉田 緑  
津田 修治

(2008年3月31日まで)

- 三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

- 三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 能美 健彦  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
林 真 (座長代理)  
渋谷 淳  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
寺本 昭二  
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)  
林 真 (座長代理)  
井上 松久  
今井 俊夫  
津田 修治  
寺本 昭二  
頭金 正博

(2008年4月23日から)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
今井 俊夫  
津田 修治  
寺本 昭二  
頭金 正博  
能美 健彦

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

## 要約

グラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に活性のある広域抗菌スペクトルを持つ第一世代セファロスポリンである抗生物質「セファレキシン」(CAS No. 15686-71-2)について、各種評価書等(EMEA レポート等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

以下、部会了承後作成

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：セファレキシン

7 英名：Cefalexin

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：8-(2-amino-2-phenyl-acetyl)amino-4-methyl-7-oxo-2-thia-6-azabicyclo  
12 [4.2.0]oct-4-ene-5-carboxylic acid

13 CAS(15686-71-2 )

14 英名：(6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)* -2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5  
15 -thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

16

17 4. 分子式

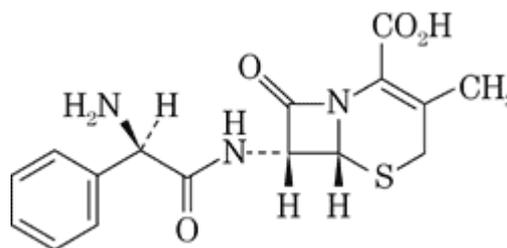
18 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

19

20 5. 分子量

21 347.39

22 6. 構造式



23

24

25 7. 使用目的及び使用状況等(参照 1、2-1,2)

26 セファレキシンは、グラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に活性のある広域抗菌  
27 スペクトルを持つ第一世代セファロスポリンである。セファレキシンの殺菌作用は、  
28 感受性菌の細胞壁にある一つ又は複数のペニシリン結合タンパクと結びつくこと  
29 による細菌細胞壁合成の阻害である。その結果、高い浸透圧のために溶菌される。

30 わが国においては、セファレキシンを含有する動物用医薬品は、現在イヌにのみ  
31 使用されている。また、ヒト用医薬品としても使用されている。

32 海外では、セファレキシンナトリウムは、牛、羊及び豚のセファレキシン感受性  
感染症に対して、それぞれ 7、10 及び 10 mg/kg 体重の用量で、5 日間まで筋肉内

1 投与される。セファレキシニー水和物は、泌乳牛の乳房炎の治療に、搾乳時に 200  
2 mg/分房の用量で、連続 4 回まで乳房内投与される。また、子牛の感染症には 15  
3 mg/kg 体重で 1 日 2 回 3 日間まで筋肉内投与される。セファレキシンベンザチンは  
4 375 mg/分房が乾乳期の乳牛の感染予防を目的に乳房内投与される。

5 セファレキシンはヒトの医薬品として、大部分は経口的に用いられるが、非経口  
6 的な投与も可能である。

7 細菌が持っているセファロスポリンに対する耐性の最も一般的な作用機序は  $\beta$ -  
8 ラクタマーゼによるセファロスポリンの不活性化である。セファロスポリンに対す  
9 る  $\beta$ -ラクタマーゼは染色体とプラスミド両方にコードされているようである。

10 なお、セファレキシンはポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準が設定され  
11 ている。

## 12 **II. 安全性に係る試験の概要**

13 本評価書は、EMA レポート（1999 年）をもとに毒性に関する主な知見を整理  
14 したものである。（参照 2）

### 15 **1. 吸収・分布・代謝・排泄試験**

#### 16 **(1) 薬物動態試験（マウス、ラット、イヌ及びネコ）（参照 2-3）**

17 マウスを用いた放射標識セファレキシンの経口投与（16 mg/kg 体重）試験におい  
18 て、投与 30 分後の尿中に 6  $\mu$ g 当量/mL が測定され、投与後 24 時間以内に放射活  
19 性の 90 % が尿中に排泄された。

20 ラットを用いた放射標識セファレキシンの経口投与（16 mg/kg 体重）試験におい  
21 ては、投与後 24 時間に放射活性の 84 % が尿から、15 % が糞から回収された。 $T_{max}$ 、  
22  $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  はそれぞれ 1 時間、3.8  $\mu$ g/mL、1.5 時間であった。成獣ラットの経口投  
23 与による生物学的利用率は 90 % であった。

24 イヌを用いた経口投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。投与 2 時間後に血中  
25 濃度 17  $\mu$ g 当量/mL が測定され、投与量の 50 % 以上が投与後 6 時間に尿中の抗菌  
26 活性として回収された。

27 ネコを用いたセファレキシンの経口投与（13~15 mg/kg 体重）試験においては、  
28 血清  $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  はそれぞれ約 1.5~2.5 時間、13  $\mu$ g/mL、1.5 時間であった。

29 セファレキシンの経口投与後の最大の残留組織はマウス、ラット及びイヌでは肝  
30 臓及び腎臓であった。セファレキシンはラット及びイヌの乳汁中にも排泄された。

1 (2) 薬物動態試験 (牛) (参照 2-4)

2 ① 乾乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリンリシナートの単回静脈内投与 (20  
3 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿中放射活性は投与 1 分後の  $205 \mu\text{g}$  当量・  
4 h/mL から、3 時間及び 48 時間後にはそれぞれ  $4.50$  及び  $0.20 \mu\text{g}$  当量・h/mL に  
5 低下した。

6  
7 ② 乾乳牛 (10 頭) を用いたセファレキシリンナトリウムの 5 日間連続筋肉内 (7  
8 mg/kg 体重、油性製剤) 投与試験が実施された。最終投与後の平均血清  $C_{\text{max}}$  は  
9  $9.8 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 1 時間、 $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$  は  $22.3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{1/2}$  は 1.3 時間であっ  
10 った。

11  
12 ③ 泌乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリンナトリウムの単回筋肉内投与 (7  
13 mg/kg 体重、油性剤) 試験が実施された。~~総放射活性の~~平均最大血漿濃度  $C_{\text{max}}$   
14 は、投与 0.5 時間後~~に~~に観察され  $11.8 \mu\text{g}$  当量・h/mL であった。

15  
16 ④ 泌乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン一水和物の単回乳房内投与 (200 mg/  
17 分房) 試験が実施された。血漿  $C_{\text{max}}$  は  $0.252\sim 0.387 \mu\text{g}$  当量/mL、 $T_{\text{max}}$  は 3~  
18 12 時間、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$  は  $4.278\sim 5.387 \mu\text{g}$  当量・h/mL であった。

19  
20 ⑤ 反すう胃発達前の子牛 (6 頭) を用いたセファレキシリンの単回経口投与 (25  
21 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿  $C_{\text{max}}$  は  $3.75 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 5.33 時間、  
22  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は  $37.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。セファレキシリン一水和物の反復筋肉内投  
23 与 (15 mg/kg 体重、12 時間毎) 試験においては、投与 1 時間から 2 時間後の平  
24 均血清濃度は  $7.94\sim 11.6 \mu\text{g/mL}$  の範囲であった。

25  
26 ⑥ 乾乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリンリシナートの単回静脈内投与 (20  
27 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与後 48 時間に、総放射活性の約 68 %が尿  
28 から、約 16 %が糞から排泄された。尿及び糞中に認められる主要な化合物は~~セ~~  
29 ~~ファレキシリンリシナート~~未変化体 (HPLC)、投与直後及び 36 時間後に採取さ  
30 れた尿中~~には~~での未変化体の割合は 78 及び 95 %であり、投与 8~12 時間後及  
31 び 36~48 時間後に採取された糞試料中~~にはそれぞれ~~での未変化体の割合は 53  
32 及び 71 %が認められたであった。

33  
34 ⑦ 泌乳牛 (3 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン一水和物の単回乳房内投与  
35 (200 mg/分房) 試験が実施された。投与後 72 時間までに排泄された総放射活  
36 性は、~~の~~63%が尿中に~~で~~63%、約 6%が糞中に排泄された~~で~~約 6%であった。  
37 未変化体の放射活性は尿及び糞中で測定された放射活性のうち、それぞれ 83 及

1 び 59 %以上で認められたは未変化体であった (HPLC)。

### 3 (3) 薬物動態試験 (豚、羊及びヒト) (参照 2-4)

4 豚 (10 頭) を用いたセファレキシシナトリウムの 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg  
5 体重/日) 試験が実施された。最終投与後の平均血清  $C_{max}$  は 13.4  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}$  は  
6 0.5 時間、 $AUC_{0-54h}$  は 16.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  で、~~消失半減期~~ $T_{1/2}$  は 1.3 時間であった。

7  
8 羊 (10 頭) を用いたセファレキシシナトリウムの 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg  
9 体重/日) 試験が実施された。最終投与後の平均血清  $C_{max}$  は 14.6  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}$  は  
10 0.5~1 時間、 $AUC_{0-96h}$  は 27.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  で、~~消失半減期~~ $T_{1/2}$  は 1.3 時間であった。

11  
12 ヒトにおけるでの経口投与によるセファレキシシンの生物学的利用率は高い。 単回  
13 経口投与 (500 mg/ヒト) 後に、尿中から投与量の 87 %が未変化体として排泄  
14 された。 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  はそれぞれ 1 時間、18  $\mu\text{g/mL}$ 、0.7 時間であった。ヒト  
15 におけるタンパク結合は 6~15 %である。セファレキシシンは胎盤を通過する。6 人  
16 の授乳中の母親にセファレキシシン 1 g を経口投与したところ、乳汁中の最高濃度は  
17 投与 4 時間後に 0.50±0.23  $\mu\text{g/mL}$  に達した。 セファレキシシンは、ヒト  
18 の脳脊髄液中にはほとんど入ることはなかった。

### 20 (4) 代謝試験 (牛) (参照 2-19)

21 牛におけるセファレキシシンの代謝についての詳細な研究は実施されていない。

### 23 (5) 分布試験 (牛) (参照 2-20)

24 牛の静脈内投与、乳房内投与及び筋肉内投与後における放射標識セファレキシシン  
25 の組織分布について検討された。

#### 27 ① 静脈内投与

28 乾乳牛 (と殺時 3 頭/群) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシシナトリウムの単回静  
29 脈内投与 (セファレキシシンとして 20 mg/kg 体重) 試験が実施された。腎臓、肝  
30 臓、皮下脂肪、腎臓周囲脂肪及び筋肉の平均放射活性濃度は、投与 3 時間後に、  
31 それぞれ 75,173、6,130、4,530、5,297  $\mu\text{g}$  当量/kg となり、 投与 48 時間後には  
32 腎臓、肝臓、皮下脂肪の平均放射活性濃度はそれぞれ 3,397、333、187  $\mu\text{g}$  当量/kg  
33 となり、腎臓周囲脂肪及び筋肉では定量限界 (30  $\mu\text{g}$  当量/kg) 未満となった。

#### 35 ② 乳房内投与

36 泌乳牛 (3 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシシン一水和物の単回乳房内投与 (セ  
37 ファレキシシンとして 200 mg/乳房) 試験が実施された。投与 72 時間後における

1 腎臓、肝臓、皮下脂肪及び筋肉の平均放射活性濃度はそれぞれ 46、10、4 及び 6  
2 µg 当量/kg であった。

### 3 4 ③ 筋肉内投与

5 泌乳牛（6 頭）を用いた <sup>14</sup>C-標識セファレキシナトリウムの単回筋肉内投与  
6 （セファレキシシンとして 7 mg/kg 体重）試験が実施された。投与 4 日後の肝臓、  
7 腎臓及び投与部位における平均総放射活性濃度はそれぞれ 42、228 及び 2,575 µg  
8 当量/kg であった。この時点において、脂肪、筋肉及び乳房の放射活性は定量限  
9 界（組織により 13~40 µg 当量/kg）未満であった。可食部組織の微生物学的活性  
10 は投与部位を除いて微生物学的定量法の感度（<62 µg 当量/kg）未満であった。  
11 未変化体は HPLC-MS でのみ定量可能であった（平均 52 µg/kg）。

## 12 13 (6) 残留試験（牛、羊及び豚）

### 14 ① 放射標識を用いた残留試験（牛及び乳汁）（参照 2-21,22,23）

15 a. 牛（3 頭）を用いた <sup>14</sup>C-標識セファレキシリンリシナートの単回静脈内投与（セ  
16 ファレキシシンとして 20 mg/kg 体重）試験が実施された。投与 3 時間後の腎臓、  
17 肝臓、筋肉及び脂肪において測定された未変化体の占める割合は、それぞれの  
18 組織における総放射活性の 84 %、56 %、57 %及び 74 %であった（HPLC）。  
19 静脈内投与 48 時間後には、腎臓における放射活性の 19 %が未変化体から成り、  
20 他の組織における残留は極微量で測定されていない。7 mg/kg 体重の放射標識  
21 したセファレキシナトリウムを単回筋肉内投与 4 日後に採取した牛の組織及  
22 び乳汁においては、~~非常に~~わずかな放射活性（5~15 %未満）が未変化体によ  
23 るものであった。

24  
25 b. 泌乳牛（3 頭）を用いた <sup>14</sup>C-標識セファレキシリン水和物の単回乳房内投与  
26 （200 mg/分房）試験が実施された。1 回目から 6 回目までの搾乳乳汁中累積  
27 排泄は投与量の 5.45~13.21 %であった。~~投与後、~~平均総放射活性は 1 回目搾  
28 乳時の 5,575 µg 当量/kg から 6 回目搾乳時の 52 µg 当量/kg に低下した。投与  
29 後 72 時間に採取された乳汁中の未変化体濃度は総放射活性の 80~100 %であ  
30 った。

31  
32 c. 泌乳牛（6 頭）を用いた <sup>14</sup>C-標識セファレキシナトリウムの筋肉内投与（セ  
33 ファレキシシンとして 7 mg/kg 体重）試験が実施された。乳汁中残留消失につ  
34 いて検討された。投与後の総放射活性は、1 回目搾乳時の 74 µg 当量/kg から 4  
35 回目搾乳時の 10 µg 当量/kg、さらに 8 回目搾乳時の 4 µg 当量/kg 未満と減少し  
36 た。生物学的検定法（定量限界：<62 µg/L）では残留濃度は検出できなかった。  
37 1~4 回目搾乳時の未変化体の濃度は 10 µg/kg 未満であった（HPLC-MS）。

1  
2 牛以外の動物についての総残留消失試験は入手できなかった。

3  
4 **② 放射標識を用いない残留試験（牛及び乳汁）（参照 2-23）**

5 a. 泌乳牛を用いてセファレキシニー水和物の 4 連続搾乳時の乳房内投与（セフ  
6 アレキシシンとして 200 mg/分房）試験が実施された。最終投与 12 時間後の乳  
7 房組織、腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉の平均セファレキシシン濃度はそれぞれ 790、  
8 1,072、60、163 及び 65 µg/kg であった。その後、最終投与 4 日後において、  
9 乳房組織では 79 µg/kg、他の可食組織では定量限界未満あるいは定量限界に近  
10 い値にまで低下したが、最終投与 9 日後において、かなりの量（69 µg/kg）の  
11 セファレキシシンが乳房組織において検出された。

12  
13 b. 反すう胃発達後の子牛（18 頭）を用いてセファレキシニー水和物の 5 日間連  
14 続筋肉内投与（15 mg/kg 体重）試験が実施された。最終投与 5 日及び 10 日後  
15 の腎臓、肝臓、脂肪、筋肉及び投与部位において微生物学的定量法の定量限界  
16 （100 µg/kg）未満であった（この試験報告は未完成であった）。

17  
18 c. 反すう胃発達前の子牛（12 頭）を用いてセファレキシニー水和物の筋肉内投  
19 与（セファレキシシンとして 15 mg を 12 時間毎に 3 日間投与）試験が実施され  
20 た。最終投与 7、14、21 及び 28 日後の可食部組織において定量限界（45 µg/kg：  
21 HPLC-UV）以上の残留は認められなかった。

22  
23 d. 乾乳牛（5 頭）を用いたセファレキシシンナトリウム（油性製剤）の 5 日間筋  
24 肉内投与（7 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与 4 日後の組織には生物学  
25 的検定法により検出可能（定量限界：60 µg/kg）な残留は認められなかった。

26  
27 e. 泌乳牛（10 頭）~~を用いた~~にセファレキシニー水和物~~を~~を 4 回連続して搾乳時  
28 に乳房内投与（200 mg/分房）~~試験が実施された。~~し、乳汁中残留消失につい  
29 て検討された。投与期間中では乳汁中に最大で 37,320 µg/L ~~までの乳汁中~~セフ  
30 アレキシシン濃度が認められた検出された（HPLC）。セファレキシシン濃度は最終  
31 投与後に行った 1 回目搾乳時の 1,181~37,061 µg/L から 13~15 回目搾乳時の  
32 10 µg/L 未満と減少した。

33  
34 f. 牛（10 頭）を用いたセファレキシニー水和物の 5 日間筋肉内投与（15 mg/kg  
35 体重/日）試験が実施された。様々な異なる生物学的検定法により抗菌活性のわ  
36 ずかな痕跡が認められたが、これらは初回の投与以前に採取した乳汁中におい  
37 ても認められた。

1  
2 **③ 残留試験（羊及び豚）（参照 2-24）**

3 羊（3頭）及び豚（3頭）を用いたセファレキシリンナトリウム（油性製剤）の5  
4 日間筋肉内投与（セファレキシリンとして7 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最  
5 終投与10日後には可食部組織において生物学的検定法（定量限界：60 µg/kg）に  
6 より検出可能な残留は認められなかった。

7  
8 羊（5頭）及び豚（5頭）を用いたセファレキシリンナトリウムの5日間投与（10  
9 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与3日後（羊）及び2日後（豚）には  
10 可食部組織において生物学的検定法（定量限界：60 µg/kg）により検出可能な残  
11 留は認められなかった。

12  
13 **2. 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル）（参照 2-5）**

14 急性毒性試験が数種の動物種を用いて実施されている。

15 マウスの急性経口 LD<sub>50</sub> は 1,600～>6,200 mg/kg 体重、ラットは>3,000～  
16 >12,000 mg/kg 体重の範囲であった。

17 モルモット及びウサギにおいて 1,000 mg/kg 体重を単回経口投与した結果、雄  
18 2匹のうち1匹が死亡し、雌は2匹とも死亡しなかった。

19 ネコ及びイヌにおいては、500～1,000 mg/kg 体重までの経口投与で死亡例は認  
20 められず、それより高用量の試験は、嘔吐するためできなかった。

21 サルにおいては、>450 及び>1,000 mg/kg 体重の経口 LD<sub>50</sub> が報告されている。

22 マウス及びラットにおける非経口（腹腔内、静脈内、皮下）LD<sub>50</sub> はそれぞれ  
23 400～1,370 mg/kg 体重及び>3,700～>12,000 mg/kg 体重の範囲であった。

24 ラット及びウサギの腹腔内 LD<sub>50</sub> はそれぞれ>3,700 及び>4,000 mg/kg 体重であ  
25 った。

26 マウスはラットより感受性が高かった。マウスに認められる主要な影響は、多  
27 尿、脱水、眼瞼下垂、活動低下及び食欲不振である。多尿はラットでも認められ  
28 たが、マウスよりも高用量においてであった。

29  
30 **3. 亜急性毒性試験（参照 2-6）**

31 **（1）3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）**

32 ラットを用いてセファレキシリン一水和物の3ヶ月間反復強制経口投与（セファレ  
33 キシン一水和物として0、160、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

34 毒性は、1,000 mg/kg 体重/日投与群（死亡、腎毒性、飲水量の変化、副腎への影  
35 響、血液学的及び血液生化学的変化）及び 400 mg/kg 体重/日投与群（副腎への影  
36 響、血液学的及び血液生化学的変化）で認められた。血液生化学的変化は腎臓及び  
37 （又は）副腎毒性及び（又は）飲水量の変化と関係があると考えられる。160 mg/kg

1 体重/日投与群で認められた影響（流涎、雌における Hb 値、雌における及びカリウ  
2 ム値、雄における血中タンパク）は軽微なものであった。この用量は NOAEL に近  
3 いと考えられるが、明らかな NOAEL を設定することはできなかった。

#### 5 (2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）

6 イヌを用いてセファレキシリン水和物の3ヶ月間反復経口投与（セファレキシリン  
7 水和物として0、160、400及び1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

8 400 mg/kg 体重/日投与群及び1,000 mg/kg 体重/日投与群において血液生化学的  
9 検査値に軽微な影響が認められた。流涎及び嘔吐がすべての投与群で観察されたが、  
10 この化合物の嫌な味に対する反応と考えると、この試験の NOAEL は 160 mg/kg  
11 体重/日と考えられた。

#### 13 (3) 35日間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

14 ラットを用いたセファレキシリンの35日間及び6ヶ月間反復強制経口投与（0、  
15 1,000、2,000及び4,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与に関係すると考  
16 えられる副腎及び腎臓に対する毒性は2,000 mg/kg 体重/日投与群及び4,000 mg/kg  
17 体重/日投与群で認められた。飲水量の増加、血液及び尿のパラメーターの変化及び  
18 盲腸容積の増加は全投与群で認められた。

#### 20 (4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）

21 ラット及びイヌを用いた3ヶ月間セファレキシリン反復経口投与（0、200、400、  
22 600及び800 mg/kg 体重/日）試験が実施された。ラット、イヌともに400 mg/kg  
23 体重/日以上投与群において、腎毒性が認められた。これらの試験においては、詳細  
24 な結果が不足しているため NOAEL は設定できなかった。

#### 26 (5) 1ヶ月間亜急性毒性試験（サル）

27 アカゲザルを用いた1ヶ月間強制経口投与（200、400 mg/kg 体重/日）試験が実  
28 施された。その結果、400 mg/kg 体重/日投与群で流涎が認められ、両投与群に下痢  
29 が認められた。しかし、この報告は詳細についての情報があまりにも乏しく、  
30 NOAEL は設定できなかった。

### 32 4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### 33 (1) 380日間慢性毒性試験（ラット）（参照 2-6）

34 ラットを用いたセファレキシリンの380日間混餌投与（0、150～250、300～500  
35 及び600～1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。その結果、すべての投与群で  
36 血液学的影響が認められた。しかし、この報告は詳細についての情報があまりにも  
37 乏しく、NOAEL は設定できなかった。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

**(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) (参照 2-6)**

イヌを用いた1年間経口投与(100、200及び400 mg/kg 体重/日)試験が実施された。その結果、200 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎が認められた。しかし、この報告は詳細についての情報があまりにも乏しく、NOAELは設定できなかった。

**(3) 発がん性試験(参照 2-11)**

発がん性試験は実施されていない。セファレキシンには変異原性遺伝毒性はないと考えられており、反復投与試験において前がん性変化も認められていない。さらに、セファレキシン分子は構造的に問題となるところがないため、発がん性試験は不要と考えられた。

**5. 生殖発生毒性試験**

**(1) 二世世代繁殖毒性試験 (ラット) (参照 2-8)**

ラットを用いてセファレキシン一水和物の強制経口投与 (~~セファレキシンとして~~ 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による二世世代繁殖毒性試験が実施された。親動物に対する毒性影響(流涎、摂餌量及び体重への影響)が全投与群で認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、繁殖に対する悪影響(妊娠期間の延長、受胎率の低下及び生児出生率の低下)が認められた。受胎率の低下は、F<sub>1</sub> 世代の 500 mg/kg 体重/日投与群の雌(有意差有り、受胎率: 75%) 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌(有意差なし、受胎率: 76%) においても認められた(対照群受胎率: 95.8%)。

以上の結果から、親動物の一般毒性的影響に関して 250 mg/kg 体重/日は LOAEL であると考えられた。

**(2) 催奇形性試験 (マウス) (参照 2-9)**

マウス(~~雌雄、匹数不明~~)を用いてセファレキシン一水和物の強制経口投与 (~~セファレキシンとして~~ 0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。母体毒性(摂餌量及び体重減少)及び胎児毒性(体重減少)が認められ NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。

マウスを用いてセファレキシンの経口投与(0、200、400、800 及び 1,600 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。母体毒性及び胎児毒性は 800mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、NOAEL は 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。

マウスを用いた経口投与(0、100 及び 800 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験では、両投与群において母動物及び生後の児動物の体重及び臓器重量に用量相関的

1 な影響が認められ、800 mg/kg 体重/日投与群では同腹子児数の減少も認められた。  
2 100 mg/kg 体重/日は LOAEL であると考えられた。

3  
4 マウスを用いたセファレキシンの経口投与 (250 及び 500 mg/kg 体重/日) による  
5 催奇形性試験では、いずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

6  
7 これらの結果から、マウスにおいて母動物、胎児、生後の児動物に対する毒性影  
8 響が認められ、LOAEL は 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認め  
9 られなかった。

10

### 11 (3) 催奇形性試験 (ラット) (参照 2-9)

12 ラットを用いてセファレキシシン一水和物の経口投与 (0、300、600 及び 1,200  
13 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。全投与群において母動物への毒  
14 性影響 (摂餌量減少及び軟便) が認められたが、胎児に対する毒性影響は認められ  
15 なかった。

16 ラットを用いてセファレキシシンの経口投与 (0、500 及び 4,000 mg/kg 体重/日)  
17 による催奇形性試験が実施された。両投与群において母動物及び胎児の体重及び臓  
18 器重量への毒性影響が認められた。

19 ラットを用いた経口投与 (250 及び 500 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験では  
20 いずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

21 これらの結果から、ラットにおいて母動物及び胎児に対する毒性影響が認められ、  
22 LOAEL は ~~300~~250 mg/kg 体重/日 であると考えられた。催奇形性は認められな  
23 かった。

24

### 25 (4) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 2-9)

26 ウサギを用いてセファレキシシンの経口投与 (0、100、200、400、600 及び 800 mg/kg  
27 体重/日) による催奇形性試験が実施された。400 mg/kg 体重/日以上投与群におい  
28 て母動物の死亡、600 mg/kg 体重/日以上投与群で流産が認められた。胎児毒性 (胎  
29 児発育抑制) は 400 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた。しかし、100 及び 200  
30 mg/kg 体重/日投与群においても母体毒性がみられたかどうか明らかにされていな  
31 いことから、NOAEL を決定することはできなかった。催奇形性は認められなかつ  
32 た。

33

## 34 6. 遺伝毒性試験(参照 2-10)

35 遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 1、2 にまとめた。

36

37 表 1. *in vitro* 試験

| 試験       | 対象                         | 用量                          | 結果 |
|----------|----------------------------|-----------------------------|----|
| 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella.</i> 5株      | ~40 µg/plate (±S9)          | 陰性 |
|          | <i>Salmonella.</i> 4株      | ~1 µg/mL (±S9)              | 陰性 |
|          | <i>Escherichia coli</i> 2株 | ~2 µg/mL (±S9)              |    |
| 点突然変異試験  | CHO細胞 (HPRT)               | ~5,000 µg/mL (±S9)          | 陰性 |
|          | マウスリンパ腫細胞 (TK)             | ~3,700 µg/mL (±S9)          | 陰性 |
| 染色体異常試験  | CHO細胞                      | ~2,000、2,500 µg/mL<br>(-S9) | 陽性 |
|          | ヒト培養末梢血リンパ球                | 618.3~3,474 µg/mL<br>(-S9)  | 陽性 |

1

2 表 2. *in vivo* 試験

| 試験   | 対象       | 投与量                    | 結果 |
|------|----------|------------------------|----|
| 小核試験 | CD-1 マウス | ~1,250mg/kg 体重<br>単回経口 | 陰性 |

3

4 上記のように、*in vitro*の染色体異常試験では陽性であったが、*in vitro*の復帰  
5 突然変異試験、点突然変異試験及び *in vivo*の小核試験では陰性であり、セファレ  
6 キシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

7

## 8 7. 微生物学的影響に関する試験

### 9 (1) *in vitro*の MIC に関する知見(参照 2-13)

10 ヒト腸内細菌叢の代表的 10 属：*Peptostreptococcus* spp.、*Clostridium* spp.、  
11 *Bifidobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Bacteroides* spp.、*Fusobacterium* spp.、  
12 *Lactobacillus* spp.、*Enterococcus* spp.、*Streptococcus* spp.、*Proteus* spp.及び  
13 *Escherichia coli*における *in vitro* MIC<sub>50</sub>について 2 試験で検討された。ひとつめ  
14 の試験では、10<sup>7</sup> CFU/mL の接種レベルにおける MIC<sub>50</sub>の幾何平均値及び最小値は  
15 それぞれ 4.0 及び 0.25 µg/mL であった。この試験においては、接種物を 10<sup>2</sup>倍希釈  
16 (10<sup>5</sup> CFU/mL) すると MIC<sub>50</sub>は約 2 分の 1 に低下した。もう一方の試験では、10<sup>7</sup>  
17 CFU/mL の接種レベルにおける MIC<sub>50</sub>の幾何平均値及び最小値はそれぞれ 5.9 及び  
18 1.0 µg/mL であった。この 2 試験で認められた MIC<sub>50</sub>の幾何平均値 4.0 及び 5.9  
19 µg/mL に基づき、MIC<sub>50</sub>の幾何平均値は 4.9 µg/mL と推測された。

20

### 21 (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照 3)

22 平成 18 年度食品安全確保総合調査；動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査 (平

1 成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施)  
 2 ヒト臨床分離株等に対するセファレキシンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC  
 3 が調べられている。

4  
 5

表 3. 動物用抗菌活性物質の MIC<sub>50</sub>

| 菌名  | 株数 | 最小発育阻止濃度 (μg/mL)  |         |
|---|----|-------------------|---------|
|   |    | Cefalexin         |         |
|   |    | MIC <sub>50</sub> | 範囲      |
| 通性嫌気性菌  |    |                   |         |
| <i>Escherichia coli</i>                               | 30 | 16                | 8～>128  |
| <i>Enterococcus</i> sp.                               | 30 | 16                | 8～>128  |
| 嫌気性菌  |    |                   |         |
| <i>Bacteroides</i> sp.                                | 30 | 128               | 32～>128 |
| <i>Fusobacterium</i> sp.                              | 20 | 32                | 2～32    |
| <i>Bifidobacterium</i> sp.                            | 30 | 0.5               | 0.12～8  |
| <i>Eubacterium</i> sp.                                | 20 | 2                 | 2～16    |
| <i>Clostridium</i> sp.                                | 30 | 32                | 16～32   |
| <i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp. | 30 | 2                 | 0.5～8   |
| <i>Prevotella</i> sp.                                 | 20 | 1                 | 0.5～128 |
| <i>Lactobacillus</i> sp.                              | 30 | 16                | 8～>128  |
| <i>Propionibacterium</i> sp.                          | 30 | 1                 | 0.5～1   |

6  
 7 調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Bifidobacterium*  
 8 sp. の 0.5 μg/mL であり、MIC<sub>calc</sub><sup>1</sup> は 0.002444 mg/mL であった。

9  
 10

## 8. その他

### (1) 薬力学試験(参照 2-2)

12 実験動物を用いた様々な薬力学試験が実施されている。マウスにおいて薬理学的  
 13 作用（鎮静、弛緩作用と考えられる自発運動及び握力の低下）を伴う最低（単回）  
 14 経口用量は 30 mg/kg 体重であった。30 mg/kg 体重の投与で影響は短時間しか持続  
 15 しないが、100 mg/kg 体重及び 300 mg/kg 体重の投与で、その持続時間と影響が認  
 16 められる動物数は用量依存的に増加した。100～300 mg/kg 体重の単回経口投与に  
 17 においてはマウスのペントバルビタール睡眠時間（増加）、ラットの消化管運動（低下）  
 18 及び腎臓機能影響（カリウム排泄増加、高用量での尿中塩素濃度の上昇及び尿量減

<sup>1</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

1 少) が認められた。

2

### 3 (2) 投与経路に対する耐容性について(参照 2-7)

4 牛、羊及び豚における筋肉内投与の耐容性及び牛における乳房内投与の耐容性に  
5 ついて検討されている。投与に関連した主要所見はセファレキシンによって引き起  
6 こされる局所炎症並びに羊及び牛における少なくとも投与後 1~2 週間までの肉眼  
7 で確認できる程度の投与部位におけるセファレキシンナトリウム油性製剤の停留で  
8 あった。

9

### 10 (3) 免疫毒性(参照 2-12)

11 免疫毒性試験についての知見はないが、反復投与試験において免疫学的な影響は  
12 認められていない。一般的にセファロsporinによるアナフィラキシー反応はまれ  
13 であり、ペニシリン類に対する交差過敏症は患者の 5%未満に生じる。

14

### 15 (4) ヒトにおける知見(参照 2-15)

16 セファレキシンはヒトの医薬品として、成人には 1~4 g/ヒト/日、子どもには 25  
17 ~50 mg/kg 体重/日の経口用量(分割して)で使用されている。これらの用量にお  
18 ける副作用は非常に少数の患者(3~6%)に認められているのみである。最も一般  
19 的に報告されているのは胃腸管反応(下痢)及び過敏症(皮膚の発疹及び掻痒)で  
20 ある。

21

## 22 III. 食品健康影響評価

### 23 1. 毒性学的 ADI について(参照 2-16)

24 セファレキシンは発がん性試験が実施されていないが、生体にとって特段問題と  
25 なる遺伝毒性を示さないと考えられること、EMEA の評価でセファレキシン分子は  
26 構造的に問題となることなく発がん性試験は不要であると考えられたとされて  
27 いることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

28 毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられ  
29 る指標はマウスを用いた催奇形性試験における母動物及び生後の児動物の体重及び  
30 臓器重量に対する影響で LOAEL 100 mg/kg 体重/日であった。

31 EMEA では、100 mg/kg 体重/日投与群において、投与による影響が認められて  
32 いることから安全係数として 200 を用いて、毒性学的 ADI を 0.5 mg/kg 体重/日と  
33 している。

34 ADI の設定に当たっては、この LOAEL 100 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 (種  
35 差 10、個体差 10、慢性毒性試験に関するの情報が不十分なため評価できないこと  
36 及び LOAEL から NOAEL への変換による追加の 10) を適用するのが適切と考え  
37 られ毒性学的 ADI は、0.1 mg/kg 体重/日と設定された。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

## 2. 微生物学的 ADI について(参照 2-17)

EMEA の評価では、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC<sub>50</sub> のみであり、ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種 10 種の幾何平均 MIC<sub>50</sub> は 0.0049 mg/mL としている。これに糞便塊 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.15、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、下記の通り算出された。

$$\text{ADI} = \frac{0.0049 \times 2^{*2} \text{ (mg/mL)}}{3^{*1}} \times \frac{150^{*3} \text{ (mL)}}{0.15^{*4} \times 60 \text{ (kg)}}$$

9

$$= 0.054 \text{ mg/kg 体重/日}$$

10

11  
12 \*1 : 染色体性及びプラスミドによるセファロスポリンに対する耐性メカニズムから  
13 3 とする

14 \*2 : β-ラクタマーゼ産生について不明確であることから、微生物濃度への影響を考  
15 慮して 2 とする

16 \*3 : 1 日糞便量として 150 mL

17 \*4 : ヒトではセファレキシンの少なくとも 85% が尿中より排泄されることから、残  
18 り 15% を腸内細菌叢が暴露される分画として係数を 0.15 とする

19

20 一方、VICH ガイドラインに基づく新たな試算を行うに足る詳細な知見が、平成  
21 18 年度食品安全確保総合調査（動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査）で得られ  
22 ており、この結果から国際的コンセンサス<sup>2</sup>が得られている手法により微生物学的  
23 ADI を算出することができる。

24 セファレキシンの MIC<sub>calc</sub> に 0.002444 mg/mL、結腸内容物 220 g、細菌が暴露さ  
25 れる分画に 15%、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学  
26 的 ADI を算出した場合、下記の通りとなる。

27

$$\text{ADI} = \frac{0.002444^{*5} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*6} \text{ (mL)}}{0.15^{*7} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.059742$$
$$= 0.060 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

---

<sup>2</sup> 国内の動物用医薬品の申請ガイドラインについても、2006 年 3 月より VICH ガイドラインが採用されている。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

\*5：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限値

\*6：結腸内容物

\*7：ヒトではセファレキシンの少なくとも 85%が尿中より排泄されることから、残り 15%を腸内細菌叢が暴露される分画として係数を 0.15 とする

微生物学的 ADI については、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切と考えられる。

**3. ADI の設定について**

微生物学的 ADI (0.060 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日) よりも低く、毒性学的安全性を担保していると考えられることから、セファレキシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.060 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

**4. 食品健康影響評価**

以上より、セファレキシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

セファレキシシン 0.060 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

1

2 表 4. EMEA における各試験の無毒性量

| 動物種 | 試験                     | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                 | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)  |
|-----|------------------------|-------------------------------------|---|
| マウス | 催奇形性試験                 | 0、100、200、400<br>(強制経口投与)           | 200<br>母体毒性(摂餌量及び体重減少)及び胎児毒性(体重減少)  |
|     |                        | 0、200、400、800、<br>1,600<br>(経口投与)   | 400<br>母体毒性及び胎児毒性   |
|     |                        | 0、100、800<br>(経口投与)                 | 設定できず<br><u>母動物及び生後の児動物の体重及び臓器重量に用量相関的な影響</u><br>100 mg/kg 体重/日は<br>LOAEL                                   |
|     |                        | 250、500<br>(経口投与)                   | <u>500</u><br>投与による影響なし   |
| ラット | 亜急性毒性試験<br>(3ヶ月間)      | 0、160、400、1,000<br>(経口投与)           | 設定できず<br><br>160 で流涎、雌の Hb 変化・カリウム値の変化、雄の血中タンパクの変化(いずれも軽微な変化)<br>160mg が NOAEL に近いと考えられるが、明らかな NOAEL を設定できず |
|     | 亜急性毒性試験<br>(35日間、6ヶ月間) | 0、1,000、2,000、<br>4,000<br>(強制経口投与) | 設定できず<br><br>全投与群で飲水量増加、血液及び尿のパラメーターの変化、盲腸容積増加  |
|     | 慢性毒性試験                 | 0、150~250、300~                      | 設定できず   |

|           |  |  |   |
|-----------|--|--|---|
|           | (380 日間)   | 500、600~1,000<br>(混餌投与)                      | 全投与群で血液学的影響。<br>情報が少なく NOAEL は<br>設定できず。  |
|           | 二世代繁殖毒性試験  | 0、250、500、1,000<br>(強制経口投与)                  | <del>親動物：250</del><br><u>設定できず</u><br>流涎、摂餌量及び体重への<br>影響  |
|           | 催奇形性試験   | 0、300、600、1,200<br>セファレキシニー水<br>和物<br>(経口投与) | <u>設定できず</u><br>全投与群において母動物<br>への毒性影響(摂餌量減少<br>及び軟便)  |
|           | <del>※500mg/kg 体重/<br/>日以上の投与量にお<br/>いて、毒性の誘発は示<br/>唆される</del> | 0、500、4,000<br>(経口投与)                        | 設定できず<br>両投与群において母動物<br>及び胎児の体重及び臓器<br>重量への毒性影響   |
|           |  | 250、500<br>(経口投与)                            | 投与による影響なし   |
| ラット<br>イヌ | 亜急性毒性試験<br>(3ヶ月間)  | 0、200、400、600、<br>800<br>(強制経口投与)            | 設定できず<br><br>ラット、イヌともに 400<br>以上で腎臓に対する毒性、<br>情報量が少なく NOAEL<br>は設定できず                                       |
| ウサギ       | 催奇形性試験   | 0、100、200、400、<br>600、800<br>(経口投与)          | 設定できず<br><u>400 以上で母動物死亡、<br/>胎児発育抑制</u><br>100 及び 200 mg/kg 体重/<br>日投与群において母体毒<br>性がみられたかどうか明<br>らかにされていない |
| イヌ        | 亜急性毒性試験<br>(3ヶ月間)  | 0、160、400、1,000<br>(経口投与)                    | 160<br><br>血液生化学的变化   |

|                |                   |  |  |
|----------------|-------------------|--|--|
|                | 慢性毒性試験<br>(1年間)   | 100、200、400<br>(経口投与)  | 設定できず<br><br>200以上で流涎、情報量が少なく NOAEL は設定できず |
| サル             | 亜急性毒性試験<br>(1ヶ月間) | 200、400<br>(強制経口投与)  | 設定できず<br>400で下痢、情報量が少なく NOAEL は設定できず       |
| 毒性学的 ADI       |                   | 0.5 mg/kg 体重/日<br>最小毒性量:100 mg/kg 体重/日<br>SF:200 (多少の影響が認められている用量から ADI を設定することから) |  |
| 毒性学的 ADI 設定根拠  |                   | マウス催奇形性試験  |  |
| 微生物学的 ADI      |                   | 0.054 mg/kg 体重/日   |  |
| 微生物学的 ADI 設定根拠 |                   | 10 属 + <i>E.coli</i> の幾何平均 MIC <sub>50</sub> 4.9 µg/mL<br>(CVMP の算出式)              |  |
| ADI            |                   | 0.054 mg/kg 体重/日   |  |

1

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

| 略称               | 名称                         |
|------------------|----------------------------|
| ADI              | 一日摂取許容量                    |
| AUC              | 血漿薬物濃度曲線下面積                |
| CHO              | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株         |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                       |
| CVMP             | 欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会          |
| EMA              | 欧州医薬品庁                     |
| Hb               | ヘモグロビン（血色素量）               |
| HPLC             | 高速液体クロマトグラフィー              |
| HPLC-MS          | 高速液体クロマトグラフィー質量分析計         |
| HPLC-UV          | 高速液体クロマトグラフィー紫外吸光光度検出器     |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                      |
| LOAEL            | 最小毒性量                      |
| MIC              | 最小発育阻止濃度                   |
| NOAEL            | 無毒性量                       |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                      |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                   |
| VICH             | 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議 |

2

1 <参照>

2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する  
3 件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）

4 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
5 CEFALEXIN SUMMARY REPORT, 1999

6 3 平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響につい  
7 ての調査

8