

(案)

## 動物用医薬品評価書

セファロニウム

2010年7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〉 .....3
4	〈食品安全委員会委員名簿〉 .....3
5	〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉 .....3
6	要約 .....4
7	
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....5
9	1. 用途 .....5
10	2. 有効成分の一般名 .....5
11	3. 化学名 .....5
12	4. 分子式 .....5
13	5. 分子量 .....5
14	6. 構造式 .....5
15	7. 使用目的及び使用状況等 .....5
16	
17	II. 安全性に係る試験の概要 .....6
18	1. 薬物動態試験 .....6
19	(1) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ) .....6
20	(2) 薬物動態試験 (牛) .....7
21	2. 残留試験 .....8
22	(1) 残留試験 (牛、組織) .....8
23	(2) 残留試験 (牛、乳汁) .....10
24	3. 急性毒性試験 (マウス及びラット) .....11
25	4. 亜急性毒性試験 .....11
26	(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット) .....11
27	(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット) .....12
28	(3) 7日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....13
29	(4) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ) .....13
30	5. 慢性毒性及び発がん性試験 .....13
31	6. 生殖発生毒性試験 .....13
32	(1) 発生毒催奇形性試験 (ラット) .....13
33	(2) セファロスポロリンの催奇形性について .....14
34	7. 遺伝毒性試験 .....14
35	8. 微生物学的影響に関する試験 .....16
36	(1) <i>in vitro</i> の MIC に関する知見 .....16
37	(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) .....16
38	9. その他 .....17
39	(1) 眼粘膜一次刺激性試験 .....17
40	(2) 免疫毒性 .....17

1	Ⅲ. 食品健康影響評価	17
2	1. EMEA の評価について	17
3	2. 毒性学的 ADI について	18
4	3. 微生物学的 ADI について	19
5	4. ADI の設定について	19
6	5. 食品健康影響評価について	19
7		
8	表 8 EMEA における各試験の無毒性量	21
9	〈別紙 1 : 検査値等略称〉	22
10	〈参照〉	23
11		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）  
2010年 3月 19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0319第7号）  
2010年 3月 25日 第325回食品安全委員会（要請事項説明）  
2010年 7月 28日 第39回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2009年7月1日から）

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

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2009年10月1日から）

唐木 英明（座長）  
酒井 健夫（座長代理）  
青木 宙 高橋 和彦  
秋葉 征夫 舘田 一博  
池 康嘉 津田 修治  
今井 俊夫 戸塚 恭一  
江馬 眞 細川 正清  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
下位 香代子 元井 葭子  
高木 篤也 吉田 敏則

6

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

## 要約

セファロスポリン系の抗生物質である「セファロニウム」(CAS No.5575-21-3) 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、調査会後に作成。

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：セファロニウム

7 英名：Cefalonium

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(6R,7R)-3-[(4-carbamoylpyridin-1-ium-1-yl)methyl]-8-oxo-7-[(2-thiophen-

12 2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

13 CAS (No.5575-21-3)

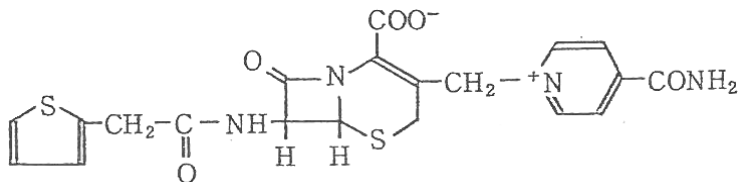
15 4. 分子式

16  $C_{20}H_{18}N_4O_5S_2$

18 5. 分子量

19 458.51

21 6. 構造式



22

23 7. 使用目的及び使用状況等

24 セファロニウムは、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スペ

25 クトルを持つ第一世代の半合成セファロsporin系抗生物質である。

26 セファロニウムの殺菌作用は、感受性菌の細胞壁にある一つ又は複数のペニシリン結

27 合タンパク質と結びつくことによる細菌細胞壁合成の阻害である。その結果、高い細胞

28 内浸透圧のために溶菌される。

29 細菌が持っているセファロsporinに対する耐性の最も一般的な作用機序は  $\beta$ -ラク

30 タマーゼによるセファロsporinの不活化である。セファロsporinに対する  $\beta$ -ラク

31 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と思われる。

32 EU では、セファロニウム二水和物が乳房注入剤として乾乳期の牛の乳房炎の潜在性

33 感染の治療や新たな感染予防を目的として1乳房当たり 250 mg の用量で使用される。

34 また、セファロニウムは眼軟膏として、セファロニウム感受性細菌による牛の角結膜

35 炎を含む眼感染に対しても使用される。1眼当たりセファロニウム 80 mg の用量で結膜

36 嚢に塗布し、必要な場合には 48 時間から 72 時間後に再投与される。(参照 2-1、2-2、

1 3-1、3-2)

2 日本でも、動物用医薬品として、乾乳期乳房炎を適応症とした乳房注入剤が承認され  
3 ている。用法用量は、乾乳期初期に 250 mg(力価)/分房以下の量を注入することとされ  
4 ており、使用禁止期間は食用に供するためにと殺する前 30 日間とされている。また、  
5 使用上の注意として、分娩予定 40 日前からは使用しないこととされている。ヒト用の  
6 医薬品としては使用されていない。

7 なお、セファロニウムはポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されて  
8 いる。

## 11 II. 安全性に係る試験の概要

12 本評価書は、EMEA レポート等をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。  
13 (参照 2、3)

### 15 1. 薬物動態試験

#### 16 (1) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ) (参照 4、2-3、3-3)

17 ラット (SD 系ラット、雄) を用いて、セファロニウムの尾静脈内投与 (10 mg/kg 体  
18 重) 後の胆汁及び尿中への排泄を投与後 24 時間まで測定し、バイオオートグラフィー  
19 により尿中代謝物を検索した。

20 投与後 24 時間までの胆汁中セファロニウム排泄量は投与量の 1.5~2 %であり、その  
21 約 1/2 が投与後 2 時間以内に排泄された。

22 尿中には、投与量の 50~80 %が排泄され、その約 80 %が投与後 2 時間以内に排泄さ  
23 れた。尿中にはセファロニウム以外の抗菌活性代謝物は検出されなかった。(参照 4 の  
24 資料番号 3-p127)

25  
26 ラット (SD 系ラット、雄) を用いて、セファロニウムの尾静脈内投与 (10 mg/kg 体  
27 重) 後の尿中への排泄を投与後 24 時間まで測定し、HPLC により尿中代謝物を検索し  
28 た。

29 尿中には、投与後 24 時間までに投与量の 36.3~88.0 %が排泄され、その 95 %が投与  
30 後 6 時間以内に排泄された。

31 セファロニウム投与及び未投与のラットの尿の HPLC クロマトグラムを比較すると  
32 セファロニウムの代謝物と考えられるピークは検出されなかった。(参照 4 の資料番号  
33 3-p130)

34  
35 ラットを用いた変異原性試験において、セファロニウムの強制経口投与 (2,000 mg/kg  
36 体重) 後の血漿中セファロニウム濃度を測定した。投与 2 時間後~4 時間後及び投与 12  
37 時間後~14 時間後における血漿中セファロニウムの濃度のピークはそれぞれ 0.38  
38  $\mu\text{g/mL}$ ~0.675  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.094  $\mu\text{g/mL}$ ~0.995  $\mu\text{g/mL}$  の範囲であった。(参照 2-3、3-3)

---

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1  
2 イヌを用いた 2 つの反復投与毒性試験において、セファロニウムの強制経口投与後の  
3 血清中セファロニウム濃度を測定した。

4 一方の試験では、セファロニウムの強制経口投与後の血清中セファロニウム濃度のピークは、10 mg/kg 体重投与では投与 2 時間後に 0.03 µg/mL 未満～0.33 µg/mL、50 mg/kg  
5 体重投与では投与 2 時間後に 0.38～0.57 µg/mL、100 mg/kg 体重投与では投与 4 時間後  
6 に 0.30～1.76 µg/mL、1,000 mg/kg 体重投与では投与 8 時間後に 1.63～2.86 µg/mL で  
7 あった。  
8

9 もう一方の試験では、セファロニウム水和物を強制経口投与（10 及び 1,000 mg/kg  
10 体重）した。血清中セファロニウム濃度は、初回投与 1 時間後ではそれぞれ 0.41～0.64  
11 µg/mL 及び 0.34～1.26 µg/mL、第 85 回投与 2 時間後では、0.38～1.06 µg/mL 及び 1.32  
12 ～1.78 µg/mL であった。（参照 2-3、3-3）  
13

## 14 (2) 薬物動態試験（牛）（参照 2-4、3-4、4）

15 乾乳牛を用いて非標識セファロニウムの乳房内投与（250 mg/分房）試験を実施した。  
16 投与後 8、12 時間及び 24 時間～72 時間における血清中セファロニウム濃度は、それぞ  
17 れ 0.21～0.42 µg/mL、0.15～0.27 µg/mL 及び 0.1 µg/mL 未満であった。

18 上記試験と同様の投与量による標識セファロニウムの投与試験では、平均血漿濃度の  
19 ピーク 0.268 µg eq/mL は投与 36 時間後に認められた。（参照 2-4、3-4）  
20

21 牛（2 頭）を用いて市販製剤の乳房内投与（セファロニウム 250 mg/分房）試験を実  
22 施した。尿中に高濃度のセファロニウムが検出された。投与 1 日後には 23 µg/mL まで  
23 の濃度で検出され、徐々に減少し、投与 8 及び 15 日後にはいずれの牛も 0.08 µg/mL 未  
24 満となった。

25 別の乳房内投与（250 mg/分房）試験では、投与 12 時間後に尿中に 4.55～24.1 µg/mL  
26 排泄され、ゆっくりと減少し、19 日後で 0.26 µg/mL となり、その後 0.08 µg/mL 未満  
27 となった。（参照 2-4、3-4）  
28

29 乾乳牛を用いて標識セファロニウムの乳房内投与（250 mg/分房）試験を実施し、尿  
30 及び糞中へのセファロニウムの排泄を調べた。投与後最初の 3 日間に、尿中に総投与放  
31 射活性の 29 %、糞中に 2 %が排泄された。投与 7、14 及び 21 日後の放射活性は、尿中  
32 でそれぞれ投与量の 0.7、0.4 及び 0.4 %、糞中で 0.3、0.08 及び 0.03 %であった。投与  
33 1～3、7、14 及び 21 日後の尿及び糞中の合計量は、投与量の 49.43 %であった。投与 4  
34 ～6、8～13 及び 15～20 日後には測定が行われなかったため、乳房から総投与量の 50 %  
35 以上が吸収されたと推測された。（参照 2-4、3-4）  
36

37 乾乳牛（8 頭）を用いて標識セファロニウムの乳房内投与（250 mg/分房）試験を実施  
38 した。供試牛は投与日に分娩予定日の 51±3 日前であった。血漿 C<sub>max</sub> は投与 48 時間後  
39 にみられ、0.015±0.038 µg eq/g であった。血漿中放射活性は、投与 96 時間後には 0.085  
40 µg eq/g にまでゆっくりと減少した。（参照 2-4、3-4）



1  
2 乾乳牛（2頭）を用いてセファロニウムの乳房内投与（前2分房及び右後1分房の計  
3 3分房にそれぞれ常用量の4倍量である1,000 mg/分房）試験を実施した。前2分房及  
4 び無投与の左後1分房からは、投与前並びに投与1、3、5、7、14、28、35及び42日  
5 後の9回乳汁を採取し、右後分房からは投与42日後に1回乳汁を採取した。また、乳  
6 汁採取日と同一日に血清及び尿を採取した。

7 前2分房の乳汁中セファロニウム濃度は投与1日後に平均558 µg/mLであったが、急  
8 速に減少し、42日目には検出限界（0.1 µg/mL）以下となった。投与後41日間無搾乳  
9 で投与42日後に搾乳した右後分房では、平均2.84 µg/mL検出された。

10 血清中セファロニウムは投与1日後にのみ0.83 µg/mL検出され、無投与の乳房の乳  
11 汁中からも投与1日及び3日後に微量（0.07及び0.05 µg/mL）のセファロニウムが検  
12 出されたことから、乳房→血液→乳汁への移行がわずかながら存在することが認められ  
13 た。尿中には投与14日後までセファロニウムが検出され、28日以降は検出されなかつ  
14 た。（参照4の資料番号3-p133）

## 15 16 2. 残留試験

### 17 (1) 残留試験（牛、組織）（参照2-18、3-18、4）

18 乾乳牛を用いて標識セファロニウムの乳房内投与（250 mg/分房）による残留試験を  
19 実施した。供試牛は投与11～42日後に分娩し、分娩7日後にと殺した。

20 最短の休薬期間である投与18日後にと殺した牛の試料における総残留濃度は、腎臓、  
21 肝臓、筋肉及び脂肪において、それぞれ265、43 µg eq/kg、13 µg eq/kg未満及び23 µg  
22 eq/kg未満であった。また、最長の休薬期間である投与49日後にと殺した牛の試料にお  
23 ける総残留濃度は、それぞれ146、28 µg eq/kg、13 µg eq/kg未満及び23 µg eq/kg未満  
24 であった。

25 乳房の総残留濃度は、14 µg eq/kg未満から644 µg eq/kgまでの範囲であった。

26 投与18、36及び49日後にと殺した3頭における腎臓中の未変化体セファロニウムの  
27 総残留に対する比率は、5～8%と低かったが、投与29日後にと殺した1頭では27%と  
28 高かった。腎臓における総残留の大部分は未同定の代謝物からなると考えられた。他の  
29 組織については、残留物の構成について調べなかった。（参照2-18、3-18）

30  
31 乾乳牛を用いて非標識セファロニウムの乳房内投与（250 mg/分房）による残留試験  
32 を実施した。

33 腎臓、肝臓、心臓、脚部筋肉及び脂肪中の残留は、投与3週間後でいずれも80 µg/kg  
34 未満であった。乳房組織における残留は、80 µg/kg未満～4,490 µg/kgの範囲であった。

35 （参照2-18、3-18）

36  
37 乾乳牛（8頭）を用いて標識セファロニウムの乳房内投与（250 mg/分房）試験を実施  
38 した。供試牛は投与日に分娩予定日の51±3日前であった。投与36及び96時間後にそ  
39 れぞれ4頭の牛をと殺した。投与36時間後のセファロニウム由来の平均総残留濃度は、  
40 腎臓で673 µg eq/kg、肝臓で60 µg eq/kg、脂肪で15 µg eq/kg、筋肉で9 µg eq/kgであ

1 った。投与 96 時間後の各組織中の総残留濃度は多少低かったが、肝臓では減少が認め  
2 られなかった。腎臓が主要な標的臓器であることが示された。

3 残留物の構成について、radio-HPLC 及び HPLC-MS/MS により検討を試みたがうまく  
4 いかなかった。抗菌活性残留の測定についてもうまくいかなかった。したがって、未  
5 変化体セファロニウムの総残留（抗菌活性）に対する比率は確認できなかった。（参照  
6 2-18、3-18）

7  
8 乾乳牛（6 頭/群）を用いてセファロニウムの乳房内投与（250（常用量）及び 500（2  
9 倍量）mg/分房）試験を実施し、残留性を検討した。血液は投与前及び投与後経時的に、  
10 尿は投与前及び投与後毎日採取した。常用量投与では、投与 1、25 及び 29 日後にそれ  
11 ぞれ 1、2 及び 3 頭を、2 倍量投与では、投与 26、31、35 日後にそれぞれ 2 頭ずつと殺  
12 し、組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、心臓、肺、十二指腸、空腸、結腸及び乳房）を採  
13 取した。セファロニウムはペーパーディスク法により定量した。（参照 4 の資料番号  
14 4-p171）

15 血清及び尿中濃度の結果を表 1 及び表 2 に示した。

16  
17 表 1 乾乳牛における血清中濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ） n=6

試料	投与量 (mg/分房)	投与後経過時間				
		8	12	14	24	54
血清	250（常用量）	0.23	—	0.24	0.12	LOD
	500（2 倍量）	0.45	0.54 <sup>#</sup>	—	0.33	0.07 <sup>#</sup>

18 LOD：検出限界（0.01  $\mu\text{g/mL}$ ）以下      —：実施せず      <sup>#</sup>：n=4

19  
20 表 2 乾乳牛における尿中濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ） n=5

試料	投与量 (mg/分房)	投与後経過日数				
		1	7	14	22	29
尿	250（常用量）	13.29	2.07	0.61	LOD	—
	500（2 倍量）	23.92	0.97	0.50 <sup>#</sup>	0.16 <sup>#</sup>	LOD

21 LOD：検出限界（0.01  $\mu\text{g/mL}$ ）以下      —：実施せず      <sup>#</sup>：n=6

22  
23 組織中濃度は、乳房を除いて、常用量投与の 1 例で投与 1 日後に心臓及び脂肪におい  
24 て、それぞれ 0.04 及び 0.03  $\mu\text{g/g}$  の微量が検出された以外はすべての時点で検出限界  
25 （0.01  $\mu\text{g/mL}$ ）以下であった。

26 乳房中残留濃度を表 3 に示した。

27  
28 表 3 乾乳牛における乳房中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ） n=2

試料	投与量 (mg/分房)	投与後経過日数					
		1	25	26	29	31	35
乳房	250（常用量）	27.50 <sup>#</sup>	0.50	—	1.11 <sup>##</sup>	—	—

	500 (2 倍量)	—	—	12.26	—	0.075 <sup>§</sup>	0.34
--	------------	---	---	-------	---	--------------------	------

— : 実施せず § : 2頭中1頭で検出限界以下の分房がみられたため1頭分のデータ。 # : n=1 ## : n=3

## (2) 残留試験 (牛、乳汁) (参照 2-19、2-20、3-19、3-20)

乾乳牛 (7 頭) を用いて標識セファロニウムの乳房内投与 (250 mg/分房) 試験を実施した。供試牛は投与 11~17 日後 (3 頭) 及び投与 29~37 日後 (3 頭) に分娩した。

分娩後初回の搾乳において総放射活性残留は 666~6,544 µg eq/kg であり、セファロニウムの濃度 (HPLC-MS/MS により測定) は 10 µg/kg 未満~448 µg/kg、抗菌活性 (微生物学的定量法により測定) は 15 µg/kg 未満~269 µg/kg であった。(参照 2-19、3-19)

乾乳牛を用いて標識セファロニウムの乳房内投与 (250 mg/分房) 試験を実施した。供試牛は投与 41~71 日後に分娩した。この試験の乾乳期間は上記試験と比べて長く、市販製剤の実際の使用をより適切に反映している。切迫と殺した1頭を除いて、すべての牛を第14回目の搾乳後にと殺した。

投与後最初の7日間で投与量の約40%が排泄された(尿中33~36%、糞中3~5%)。総投与量の3%未満が乳中に排泄された。乳中に存在する唯一の主要な残留物は未変化体セファロニウムであった。HPLC-MS/MSのデータに基づきマーカー(未変化体セファロニウム)の総放射活性残留物に対する比率は、第3、5、7及び9回目の搾乳において、それぞれ0.88、1.39、1.15及び1.18であった。また、radio-HPLCによる測定の場合には、それらの比率は、それぞれ0.61、0.64、0.61及び0.58であった。抗菌活性を測定する試みはうまくいかなかった。(参照 2-20、3-20)

乾乳牛 (20 頭) を用いて非標識セファロニウムの乳房内投与 (250 mg/分房) 試験を実施し、乳中の微生物学的活性をもったセファロニウムの残留濃度を調べた。乾乳期間は 29~97 日間であった。最も短い 29 日間の乾乳期間の牛における乳中のセファロニウム濃度は第 5 回目の搾乳における 180 µg/kg から第 22 回目の搾乳における 10 µg/kg にまで減少した。

セファロニウムの濃度及び検出可能な残留事例は乾乳期間の長さにしたがって減少した。97日間の乾乳期間の2頭の牛のうちの1頭では、第2回目の搾乳において10 µg/kgの検出可能なセファロニウムの残留が認められたが、もう1頭では検出可能な残留は認められなかった。(参照 2-20、3-20)

妊娠中の牛 (乳用種、74 頭) を用いてセファロニウム製剤の乳房内投与 (250 mg/分房) 試験を実施した。供試牛は、乾乳前の最終搾乳後に投与を行い、分娩後の乳汁中セファロニウム濃度を測定し残留性を検討した。

なお、本試験では、セファロニウムの微生物学的定量において、乳汁中に本来含まれる物質由来の抗菌活性による影響を考慮して、セファロスポリナーゼ処理を行った乳汁の値と比較してセファロニウムの濃度を決定した。

乳汁中セファロニウム残留は、乾乳日数が 32 日以下であった 3 頭の乳汁からは分娩後 6 及び 7 日後にも検出されたが、乾乳日数が 37 日以上であった牛では分娩後 5 日目

1 以降には2分房の乳汁に1時点のみ例外的に検出限界値に近い低濃度が検出されたのみ  
2 であった。(参照4の資料番号4-p179)

### 3. 急性毒性試験 (マウス及びラット) (参照2-5、3-5、4の資料番号2のp59)

5 マウス及びラットにおける急性毒性を表4に示した。

6 腹腔内投与後の主要な影響は、両動物種でみられた自発運動の抑制及び鎮静並びにラ  
7 ットにみられた腹部下垂及び蒼白であった。剖検において、経口及び皮下投与の死亡致  
8 死的な例では腸管内容物がほとんどみられなかった。一方、腹腔内投与例では局所の組  
9 織損傷がみられた。

11 表4 セファロニウムの急性毒性

動物種	系統	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
			雄	雌
マウス	ICR	経口	>12,000	>12,000
	A2G	経口	—	>15,000
	CRH	経口	>20,000	>20,000
	ICR	皮下	>2,000	>2,000
	A2G	皮下	—	約9,000
	CRH	皮下	—	>15,000
	ICR	腹腔内	>4,000	3,400
ラット	SD	経口	> <del>12,000</del> 5,000	> <del>12,000</del> 5,000
	CD	経口	>5,000	>5,000
	SD	皮下	>2,000	>2,000
	SD	腹腔内	3,580	2,680

### 4. 亜急性毒性試験

#### (1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照2-6、3-6、4の資料番号2)

15 SDラットを用いたセファロニウムの4週間混餌投与(0、400、2,000、10,000及び  
16 50,000 ppm (雄:0、43、234、1,194及び6,014 mg/kg 体重/日、雌:0、47、247、1,208  
17 及び5,834 mg/kg 体重/日))による亜急性毒性試験を実施した。

18 2,000 ppm以上投与群の雌雄で盲腸の拡張が認められた。この盲腸の拡張については、  
19 病理組織学的所見が認められたとの報告はなく、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の  
20 変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏し  
21 い変化と考えられた。

22 すべての投与群において、飲水量及び摂餌量の増加がみられたが、400及び2,000 ppm  
23 投与群においてこれら以外には毒性影響は認められておらず、これらの2群における増  
24 加は、ヒトの安全性上の意義はないものと考えられた。

1 専門委員コメント1

2 4週間亜急性毒性試験において、P11 L21の「毒性学的意義に乏しい変化と考え  
3 られた。」の後に、参照4の結果から「雌の10,000 ppm以上の投与群で尿中ケトン体  
4 の増加が認められた」を記載。

5  
6 専門委員コメント2

7 4週・13週間亜急性毒性試験において、EMEA(参照2及び3)と参照4の記載に  
8 不一致がみられるのですが・・・。用量からすると同じデータのように思われますが、  
9 EMEA本文に準ずるなら以下のコメント3～5及び13週間亜急性毒性試験のコメン  
10 ト6～9のコメントは不要です。

11  
12 専門委員コメント3

13 系統(Crj:CD(SD))を記載する。4週間だけでなく13週間亜急性毒性試験も同  
14 様です。

15  
16 専門委員コメント4

17 P11のL22について、雄の摂餌量増加は2,000 ppm以上。(参照4 p65)

18  
19 専門委員コメント5

20 GPTの増加(雄2,000 ppm以上;雌10,000 ppm以上)、T.Chol減少(雌10,000 ppm  
21 以上)、T.Bil増加(雌50,000 ppm)、Glob減少(雄50,000 ppm)、雄の腎臓・甲状腺  
22 重量増加(雄全投与群)などが毒性影響としてとれそうですが、これらは用量相関性  
23 が明らかでなかったと判断されたようです(参照4, p65)。

24  
25 (2) 13週間亜急性毒性試験(ラット) (参照2-6、3-6、4の資料番号2)

26 SDラットを用いたセファロニウムの13週間混餌投与(0、50、500、5,000及び50,000  
27 ppm(雄:0、4、39、440及び4,434 mg/kg体重/日、雌:0、4、44、462及び4,674 mg/kg  
28 体重/日))による亜急性毒性試験を実施した。

29 5,000 ppm以上投与群の雌雄で盲腸の拡張が認められた。この盲腸の拡張については、  
30 病理組織学的所見が認められたとの報告はなく、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の  
31 変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏し  
32 い変化と考えられた。

33 5,000 ppm以上投与群の雄でBUNの減少がみられた。50,000 ppm投与群の雌雄で  
34 尿中血清ケトン体の増加が認められた。5,000 ppm以上投与群の雄(群間では差はなし)  
35 及び500 ppm以上投与群の雌(用量相関性有り)で、血清Globの減少が認められた。  
36 すべての投与群において、飲水量及び摂餌量の増加がみられたが、50 ppm投与群では  
37 これら以外には毒性影響は認められておらず、この群における増加は、ヒトの安全性上  
38 の意義はないものと考えられた。

39  
40 上記(1)及び(2)のラットを用いた試験はGLP導入以前の試験であり、生デー

1 タは入手不可能であったが、50 ppm (4 mg/kg 体重/日) の投与では毒性学的な影響は  
2 認められないことが示された。したがって、4 mg/kg 体重/日の用量は毒性学的なNOAEL  
3 として受け入れ可能と考えられた。

#### 4 5 専門委員コメント6

6 P12のL33について、参照4においては、BUNの変動なし。雌のT.Cholの減少の  
7 間違い?(参照4、p66)

#### 8 9 専門委員コメント7

10 P12のL34は、血清ではなく、尿中のケトン体の増加(参照4、p66)。P63の検査  
11 項目にも血清ケトン体ははいっていません・・・

#### 12 13 専門委員コメント8

14 腎臓重量増加(雄5,000 ppm以上)あり(参照4、p66)

#### 15 16 専門委員コメント9

17 P12のL36について、飲水量の記載なし(参照4、p66)。

### 18 19 (3) 7日間亜急性毒性試験(イヌ) (参照2-7、3-7)

20 イヌ(ビーグル種、雌雄各2匹)を用いてセファロニウム二水和物の7日間強制経口  
21 投与(セファロニウムとして10、50、100及び1,000 mg/kg 体重/日)試験を実施した。

22 この用量設定試験において、高用量群で小腸に病理学的変化がみられ、これは、おそ  
23 らく多量の比較的不溶性の懸濁液の投与の結果によると考えられた。経口投与の  
24 NOAELは100 mg/kg 体重と考えられた。

### 25 26 (4) 13週間亜急性毒性試験(イヌ) (参照2-7、3-7)

27 イヌ(ビーグル種、雌雄各2匹)を用いてセファロニウム二水和物の13週間強制経  
28 口投与(セファロニウムとして0、10及び1,000 mg/kg 体重/日)試験を実施した。

29 この試験では、投与に関連すると考えられる影響は最高用量まで認められなかった。

30 しかしながら、用量の設定及び被験動物の数が少なすぎるため、いかなる結論付けも  
31 できなかった。

### 32 33 5. 慢性毒性及び発がん性試験 (参照2-11、3-11)

34 慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。セファロニウムには遺伝毒性はない  
35 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、  
36 セファロニウム分子には structural alert がない。

### 37 38 6. 生殖発生毒性試験

#### 39 (1) 発生毒催奇形性試験(ラット) (参照2-9、3-9、4の資料番号2)

40 SDラットを用いてセファロニウムの強制経口投与(0、20、200及び2,000 mg/kg

1 体重/日)、妊娠7日から17日まで11日間投与)による発生毒催奇形性試験を実施した。

2 200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に統計学的に有意な摂餌量の減少及び飲水量  
3 の増加がみられた。

4 また、すべての被験物質投与群の母動物に盲腸重量の増加がみられた。

5 しかし、本試験では、母動物に対する結果の詳細が不足していた（完全な生データを  
6 欠いている。）ため、母動物に対する信頼性のある NOAEL を設定することはできな  
7 かった。

8 胎児観察の結果、すべての被験物質投与群において、催奇形性の影響は認められず、  
9 胎児毒性及び催奇形性の NOAEL は本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考  
10 えられた。

#### 11 専門委員コメント 10

12 EMEA の資料によると盲腸重量の増加と記載があるが、参照 4 p76 には、盲腸の  
13 拡張と記載されている。このため、L4 波線部の「母動物に盲腸重量の増加」の部分  
14 を、「母動物に盲腸の拡張及び盲腸重量の増加」とする。  
15

#### 16

#### 17

#### 18 (2) セファロスポロリンの催奇形性について (参照 2-9、3-9)

19 15 種類のセファロスポロリンの発生毒催奇形性試験の結果からなるレビューは、一般的  
20 にこのグループの物質に催奇形性の証拠はほとんどないことを示している。加えて、セ  
21 フロキシム及びセフトジジムの母動物の生繁殖毒性に関する試験が報告されているが、  
22 これらの試験では、催奇形性の影響は認められず、一般的な生殖繁殖毒性（生繁殖能力、  
23 周産期及び出生後の発達）の証拠はみられていない。

24 主な影響は母動物の摂餌量及び飲水量の変化並びに母動物及び児動物の盲腸重量の  
25 増加であった。

26 セファロスポロリンは一般的に催奇形性及び繁殖毒性を示さないという結果を提供  
27 された情報を考慮すると、さらなる催奇形性及び繁殖毒性に関するデータは必要ないと  
28 考えられた。

#### 29

#### 30 7. 遺伝毒性試験 (参照 2-10、3-10、4)

31 遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 5 及び 6 に示した。

32

33 表 5 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (Microsomal assay) (参照 2-10、3-10)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、 TA1538)	用量不明 (S9±)	陰性
復帰突然変異試験 (Fluctuation test)	<i>Escherichia coli</i> (WP2、 WP2 <i>uvra</i> 、343/113 <i>lys</i> 60、	~10、20 µg/mL (S9±)	陰性

(参照 2-10、3-10)	WP2 pKM101、PW2 <i>uvra</i> pKM101)		
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537)	~10、20 µg/mL (S9±)	陰性
復帰突然変異試験 (参照 4 の資料番号 2-p68)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvra</i> )	~5,000 µg/mL (S9+) ~100 µg/mL (S9-)	陰性
遺伝子変換試験 (参照 2-10、3-10)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (JD1)	~500 µg/mL (S9±)	陰性
遺伝子突然変異試験 (参照 2-10、3-10)	マウスリンフォーマ細胞 (TK 遺伝子座)	263~1,138 µg/mL (S9-) 250~1,081 µg/mL (S9+)	陰性
染色体異常試験 (参照 2-10、3-10)	培養ヒト末梢血リンパ球	585~900 µg/mL (S9-)	陽性 <sup>1)</sup>
染色体異常試験 (直接法) (参照 4 の資料番号 2-p70)	チャイニーズハムスター肺 由来線維芽細胞 (CFL)	0.03~0.12 mg/mL (S9-)	陰性
染色体異常試験 (代謝活性化法) (参照 4 の資料番号 2-p70)	チャイニーズハムスター肺 由来線維芽細胞 (CFL)	2.5~10 mg/mL (S9±)	陽性 <sup>2)</sup>
DNA 修復試験 (参照 4 の資料番号 2-p67)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45)	0.005~0.1µg/ディスク (16 時間培養)	疑擬陽性 <sup>3)</sup>

- 1 1) 染色体構造異常 (染色分体の欠失及びギャップ) の用量依存的な増加がみられた。
- 2 2) S9-においてのみ倍数体の有意な増加がみられた。
- 3 3) 0.01 µg/ディスク以上で疑擬陽性。M45 株はβ-ラクタム系抗生物質の透過性が変化しているといわれ
- 4 ているため本試験結果は参考とみなした。

5

6 表 6 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験 (参照 2-10、3-10)  (参照 4 の資料番号 2-p71)	ラット	5,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
	ラット	~2,000 mg/kg 体重/日 2 日間経口投与	陰性
	マウス	1、2、4 g/kg 体重 単回腹腔内投与	陰性
	マウス	0.77 g/kg 体重/日 5 日間腹腔内投与	陰性



不定期 DNA 合成試験 (参照 2-10、3-10)	ラット培養肝細胞	~2,000 mg/kg 体重	陰性
--------------------------------	----------	-----------------	----

セファロニウムは、*in vitro* の染色体異常試験では一部に陽性の結果が得られているが、*in vitro* の復帰突然変異試験、遺伝子変換試験、遺伝子突然変異試験及び *in vivo* の小核試験及び不定期 DNA 合成試験では、いずれも陰性であり、セファロニウムは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

## 8. 微生物学的影響に関する試験

### (1) *in vitro* の MIC に関する知見 (参照 2-14、3-14)

ヒト腸内細菌叢を代表すると考えられる 10 属: *Peptostreptococcus* sp., *Clostridium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *Enterococcus* sp., *Proteus* sp. 及び *Escherichia coli* における *in vitro* の MIC<sub>50</sub> を測定した。約 10<sup>8</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それぞれ 4.6 及び 0.125 µg/mL であった。接種材料を 100 倍希釈すると MIC<sub>50</sub> は約 2 分の 1 に低下した。培地の pH は、MIC にはほとんど影響しないか、無影響であった。

*in vitro* 消化管モデルにおいて、シミュレートした腸管の状態での *Clostridium* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Escherichia coli* 及び *Lactobacillus* sp. の分離株 2 株のセファロニウム存在下における生残性に対する影響を調べた。本試験の試験設計の理由により、セファロニウムの活性に対する腸管の状態の影響について結論付けることはできなかった。

ヒト腸内細菌叢を代表する 10 属に分類される 90 の分離株の固有の β-ラクタマーゼ及びセファロニウムにより誘導される β-ラクタマーゼ産生を半定量的に分析した。8 菌株において有意な β-ラクタマーゼ活性が認められた。

セファロニウム感受性及び非感受性の株の共培養は、10 例中 3 例で最小殺菌濃度の上昇として認められるセファロニウム感受性株の防御をもたらした。

### (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照 5)

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 (平成 18 年 9 月~平成 19 年 3 月実施) において、ヒト臨床分離株等に対するセファロニウムの約 5×10<sup>6</sup> CFU/spot における MIC が調べられている (表 7)。

表 7 セファロニウムの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Cefalonium	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	8	2~>128

<i>Enterococcus</i> sp.	30	4	1~64
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	64~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	8	1~16
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	0.5	0.12~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	0.25	0.12~32
<i>Clostridium</i> sp.	30	2	1~4
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.12	≤0.06~1
<i>Prevotella</i> sp.	20	0.12	≤0.06~128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	1	0.12~>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	0.25	0.12~0.5

1  
2 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 *Peptococcus*  
3 *sp./Peptostreptococcus* sp.及び *Prevotella* sp.の 0.12 µg/mL であり、MICcalc<sup>2</sup>は  
4 0.427µg/mL であった。

5  
6 **9. その他**

7 (1) 眼粘膜一次刺激性試験 (参照 4 の資料番号 2-p78)

8 ウサギ(ニュージージーランドホワイト種、6 匹/群)を用いてセファロニウム製剤を 0.1 mL  
9 左眼結膜嚢内に投与(対照群には基剤を投与。)し、眼粘膜一次刺激性を調べた。

10 投与 1、24、48 及び 72 時間後にハンドスリットランプを用いて角膜、虹彩及び結膜  
11 の状態を観察し、投与 24 時間後にはフルオレセイン試験紙による角膜の損傷状態の確  
12 認も行った。

13 その結果、投与 1 時間後に結膜眼賦分泌がみられた以外に異常は認められず、ウサギ  
14 の眼粘膜に対する刺激作用はないものと考えられた。

15  
16 (2) 免疫毒性 (参照 2-12、3-12)

17 免疫毒性試験は行われていないが、反復投与毒性試験において免疫学的影響はみられ  
18 ていない。

19  
20

21 **III. 食品健康影響評価**

22 1. EMEA の評価について

23 EMEA では、毒性学的 ADI の設定において、ラットの 13 週間亜急性毒性試験の NOEL  
24 4 mg/kg 体重/日をもとに、毒性データセットの質が不十分であることを考慮して安全係  
25 数 200 を用いて、毒性学的 ADI を 0.02 mg/kg 体重/日 (1.2 mg/ヒト/日) と設定してい  
26 る。(参照 2-13、3-13)

27

<sup>2</sup> 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值から算出

1 EMEA では、*in vitro* の幾何平均 MIC<sub>50</sub> の 0.0046 mg/mL に基づいて微生物学的 ADI  
2 を設定している。これに糞便塊 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 1、ヒト  
3 体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、微生物学的 ADI は、下記のとおり算  
4 出された。(参照 2-15、3-15)

$$\text{ADI} = \frac{0.0046 \times 4^{*2} \text{ (mg/mL)}}{3^{*1}} \times \frac{150^{*3} \text{ (mL)}}{1^{*4} \times 60 \text{ (kg)}}$$

$$= 0.0153 \text{ mg/kg 体重/日}$$

9 \*1 : セファロスポリンに対する耐性因子の染色体性及びプラスミドによる伝播の可能性か  
10 ら 3 とする。

11 \*2 : 細菌叢の濃度の影響を考慮した 2 及び β-ラクタマーゼ産生菌が存在することの影響を  
12 考慮した 2 の 4 とする。

13 \*3 : 1 日糞便量として 150 mL とする。

14 \*4 : 腸内細菌叢が暴露される分画として、保守的に 1 とする

16 微生物学的 ADI (0.0153 mg/kg 体重/日) が毒性学的 ADI (0.02 mg/kg 体重/日) より  
17 若干低い値であることから、セファロニウムの ADI として、微生物学的 ADI を採用  
18 することが適当であるとしている。(参照 2-16、3-16)

## 20 2. 毒性学的 ADI について

21 セファロニウムは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を  
22 示さないと考えられること、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、反復投  
23 与による毒性試験において前がん性変化は認められていないこと、さらに、セファロニ  
24 ウム分子には structural alert がないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えら  
25 れ、ADI を設定することが可能であると判断された。

26 毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、ラットの 13 週間亜急性毒性  
27 試験における血清 Glob の減少並びに飲水量及び摂餌量の増加で、NOAEL は 4 mg/kg  
28 体重/日であった。

29 毒性学的 ADI の設定に当たっては、安全係数として種差 10、個体差 10 に、慢性毒性  
30 試験及び発がん性試験が行われていないことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用する  
31 ことが適当と考えられた。

32 したがって、セファロニウムの毒性学的 ADI は 0.004 mg/kg 体重/日と設定すること  
33 が適当であると考えられた。

### 35 専門委員コメント 11

36 13 週間亜急性毒性試験の結果から、L27 の「並びに飲水量及び摂餌量の増加」につ  
37 いては毒性学的影意義が少ないため、削除してもよいのではないか

## 1 専門委員コメント 12

2 飲水量については、盲腸所見と関連する可能性があるため、P18 の L27 の飲水量及  
3 び摂餌量の増加につきましては残してもよいのではないかと考えられます。

### 4 5 3. 微生物学的 ADI について

6 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 18 年度食  
7 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）で得られており、この  
8 結果から国際的コンセンサス<sup>3</sup>が得られている手法により微生物学的 ADI を算出するこ  
9 とができる。

10 セファロニウムの MIC<sub>calc</sub> に 0.000427 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、細菌が暴露  
11 される分画に 1、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的 ADI  
12 を算出すると、以下のとおりとなる。

$$13 \text{ ADI} = \frac{0.000427^{*1} \text{ (mg/mL)}}{1^{*3}} \times \frac{220^{*2} \text{ (g/日)}}{60 \text{ (kg)}} = 0.00157$$
$$= 0.0016 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

14  
15 \*1：薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值から  
16 算出

17 \*2：結腸内容物の量

18 \*3：セファロニウムの経口投与における吸収率等に関する知見が得られていないため、腸内細菌叢  
19 が暴露される分画としての係数を 1 とする。

20  
21 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  
22 VICH 算出式により求められた 0.0016 mg/kg 体重/日を採用するのが適当と考えられる。

### 23 24 4. ADI の設定について

25 微生物学的 ADI (0.0016 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.004 mg/kg 体重/日)  
26 よりも小さく、毒性学的安全性を担保していると考えられることから、セファロニウム  
27 の ADI としては、0.0016 mg /kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

### 28 29 5. 食品健康影響評価について

30 以上より、セファロニウムの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用  
31 することが適当と考えられる。

32  
33 セファロニウム 0.0016 mg/kg 体重/日  
34

---

<sup>3</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 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
- 2 とする。
- 3

1 表 8 EMEA における各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)
ラット	4 週間亜急性毒性試験	雄 : 0, 43, 234, 1,194, 6,014 雌 : 0, 47, 247, 1,208, 5,834 (混餌投与)	4 血清 Glob の減少、飲水量及び摂餌量の増加
	13 週間亜急性毒性試験	雄 : 0, 4, 39, 440, 4,434 雌 : 0, 4, 44, 462, 4,674 (混餌投与)	
	発生毒催奇形性試験	0, 20, 200, 2,000 (経口投与)	2,000 (胎児毒性及び催奇形性を認めず。) 詳細が不足していたため母動物の NOEL は設定できず。
イヌ	7 日間亜急性毒性試験	10, 50, 100, 1,000 (強制経口投与)	100 小腸の病理学的変化
	13 週間亜急性毒性試験	0, 10, 1000 (強制経口投与)	— 投与に関連した影響は認められず。用量の設定及び被験動物が少ないため、結論付けできず。
毒性学的 ADI		0.02 mg/kg 体重/日 SF:200 (毒性データセットの質が不十分)	
毒性学的 ADI 設定根拠		ラット 13 週間亜急性毒性試験 4 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI		0.0153 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠		ヒト腸内細菌由来菌 10 属の幾何平均 MIC <sub>50</sub> 4.6 µg/mL (CVMP の算出式)	
ADI		0.0153 mg/kg 体重/日	

2

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
BUN	血液尿素窒素
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
Glob	グロブリン
GLP	優良試験所規範
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析計
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
<u>radio-HPLC</u>	<u>ラジオ・高速液体クロマトグラフィー</u>
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）の一部を改正する件（平  
3 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 CEFALONIUM SUMMARY REPORT (1), 1999
- 6 3. EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
7 CEFALONIUM SUMMARY REPORT (2), 2002
- 8 4. 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料 セファロニウム（未公表）
- 9 5. 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ての調  
10 査
- 11