

(案)

## 動物用医薬品評価書

セファゾリン

2012年12月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
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	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（ウサギ）	7
(3) 薬物動態試験（イヌ）	8
(4) 薬物動態試験（牛）	8
(5) 薬物動態試験（羊）	9
(6) 薬物動態試験（山羊）	10
(7) 代謝試験（ヒト、イヌ及び馬）	10
(8) 代謝試験（ <i>in vitro</i> 、牛糞尿中における分解）	10
2. 残留態試験	10
(1) 残留試験（牛）	10
(2) 残留試験（羊及び山羊）	13
3. 遺伝毒性試験	13
4. 急性毒性試験	14
5. 亜急性毒性試験	14
(1) 3か月間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）	14
(2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット、腹腔内投与）〈参考データ〉	15
(3) 3か月間及び6か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉	15
(4) 1か月間亜急性毒性試験（イヌ、静脈内投与）〈参考データ〉	15
(5) 3か月間及び6か月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）〈参考データ〉	16
6. 慢性毒性及び発がん性試験	16

7. 生殖発生毒性試験	16
(1) 生殖発生毒性試験（ラット、経口投与）	16
(2) 生殖発生毒性試験（マウス、ラット及びウサギ、皮下投与）〈参考データ〉	16
(3) 生殖発生毒性試験（マウス、ラット及びウサギ、皮下及び静脈内投与） 〈参考データ〉	17
8. 対象動物を用いた試験	17
(1) 安全性試験（牛、乳房内投与）	17
(2) 安全性試験（羊及び山羊、乳房内投与）	17
9. その他の試験	18
(1) 腎臓に対する作用	18
(2) 皮膚感作性試験	18
(3) 抗原性について	18
(4) 眼粘膜刺激性試験	18
10. 微生物学的影響に関する試験	18
(1) 臨床分離菌に対する MIC	18
(2) EMEA 評価書における知見	19
III. 食品健康影響評価	19
1. EMEA における評価	19
2. 毒性学的 ADI について	20
3. 微生物学的 ADI について	20
4. ADI の設定について	21
・ EMEA における各種試験の無毒性量	22
・ 別紙：検査値等略称	23
・ 参照	24

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）  
2009年 3月 10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0310001号）、関係資料の接受  
2009年 3月 12日 第277回食品安全委員会（要請事項説明）  
2012年 4月 24日 第55回肥料・飼料等専門調査会  
2012年 12月 17日 第458回食品安全委員会（報告）

### 〈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

（2012年7月1日から）

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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

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

(2011年10月1日から)

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

## 要 約

セファロスポリン系の抗生物質である「セファゾリン」(CAS No. 25953-19-9) について、EMEA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験(ラット、ウサギ、イヌ、牛、羊及び山羊)、残留試験(牛、羊及び山羊)、遺伝毒性試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験(ラット)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

セファゾリンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られているため、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、また、structural alert がないとされていることから、発がん性に関するデータは示されていないが、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた最小の無毒性量(NOAEL)は、妊娠ラットを用いた経口投与による生殖発生毒性試験から得られた母動物への影響(下痢)及び胎児体重の減少に基づく10 mg/kg 体重/日であった。

このNOAELに安全係数1,000(種差10、個体差10並びに慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことを考慮した追加の10)を適用し、毒性学的ADIは0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えた。

現時点において国際的コンセンサスが得られているVICHの式に基づいて算出された微生物学的ADI(0.0012 mg/kg 体重/日)は、毒性学的ADI(0.01 mg/kg 体重/日)よりも小さく、毒性学的影響についても勘案していると考えられることから、セファゾリンのADIを0.0012 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：セファゾリン

英名：Cefazolin

### 3. 化学名

CAS (No. 25953-19-9)

英名：(6*R*,7*R*)-3-[[[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

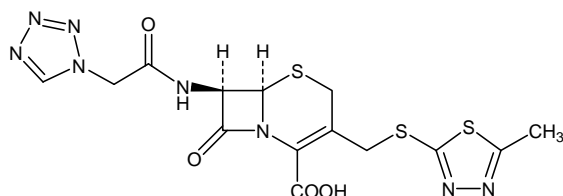
### 4. 分子式

$C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$

### 5. 分子量

454.51

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況

セファゾリンは、第一世代のセファロスポリン系抗生物質で、主に家畜における一般的な乳房炎病原菌を含むグラム陽性細菌に抗菌活性を示す。

作用機序は、細菌の細胞壁ペプチドグリカンの生合成阻害であり、殺菌的に作用する。  
(参照 3)

セファゾリンは、国内外で動物用及びヒト用医薬品として使用されている。

日本では、動物用医薬品としては、セファゾリンを有効成分とする牛の乳房炎を適応症とした乳房注入剤及びセファゾリンナトリウム又はその水和物を有効成分とする牛の細菌性肺炎、細菌性下痢症等を適応症とした静脈内及び筋肉内投与の注射剤が承認されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。(参照 1)

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA 評価書等をもとに、セファゾリンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

### 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）

セファゾリンの経口投与後の吸収はわずかで、ラットでは約 5%である。乳房内投与後の吸収もわずかで、血漿及び組織に低濃度で見られるのみである。セファゾリンの Vd は約 0.2 L/kg 体重である。（参照 4）

セファゾリンの Vd は、調べられたほとんどの種で 0.2 L/kg 体重程度である。セファゾリンの筋肉内又は皮下投与量の大部分が、投与後 24 時間以内に腎臓を経て排泄される。（参照 5）

#### (1) 薬物動態試験（ラット）

ラット（3 匹）の筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験では、投与 30 分後に血中 C<sub>max</sub>（70 µg/mL）に達し、投与後 24 時間の尿中から 82%が回収された。

ラット（3 匹）に皮下投与（20 mg/kg 体重）すると、投与 30 分後に血中 C<sub>max</sub>（64 µg/mL）に達し、投与後 24 時間の尿中から 75%が回収された。（参照 6）

ラットに <sup>14</sup>C 標識したセファゾリンを投与（10 mg/kg 体重、投与経路不明）し、投与後一定時間ごとに尿及び胆汁を採取しオートラジオグラフィ、バイオオートグラフィ及び逆同位体希釈分析を行った。

尿及び胆汁中に排泄された放射活性物質の 80~90%が未変化体で、未変化体に相当するスポットのみが検出された。

以上の結果から、セファゾリンは、体内に吸収された後、ほとんど代謝されることなく未変化体のまま排泄されると考えられた。（参照 6）

#### (2) 薬物動態試験（ウサギ）

##### ① 静脈内投与試験

ウサギ（4 匹）を用いた静脈内投与（20 mg/kg 体重）試験では、投与 5 分後の平均血中濃度は 166 µg/mL であった。消失は速やかで、2 時間後の血中にはほとんど抗菌活性は認められなかった。

投与 3 時間後までに 1,000 µg/mL を超える濃度が尿中から検出されたが、その後は速やかに減少し、投与 6~24 時間後までの尿には痕跡が認められる程度であった。（参照 6）

##### ② 筋肉内投与及び皮下投与試験

ウサギ（4 匹）を用いた筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験では、投与 30 分後に血中 C<sub>max</sub>（72 µg/mL）に達した。投与後 24 時間の尿中から 97%が回収された。（参照 6）



ウサギ (4 匹) を用いた皮下投与 (20 mg/kg 体重) 試験では、投与 30 分後に血中  $C_{max}$  (33  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、3 時間後まで比較的高めの濃度で推移した。皮下投与は他の投与方法と異なった結果を示した。投与 24 時間後までに尿中から 76% が回収された。(参照 6)

### (3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (5 匹) の筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) 試験では、投与 30 分後に血中  $C_{max}$  (23  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達した。投与後 24 時間の尿中から 80% が回収された。(参照 6)

### (4) 薬物動態試験 (牛)

#### ① 筋肉内投与及び静脈内投与試験

牛にセファゾリンを筋肉内及び静脈内に単回投与 (40 mg/kg 体重) し、血清、糞及び尿中の濃度を経時的に測定した。

血清中濃度は、筋肉内投与では 1 時間後に血中  $C_{max}$  (67  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、静脈内投与では 15 分後に血中  $C_{max}$  (95  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達した後、両投与群とも急速に減衰した。

主たる排泄経路は尿中で、筋肉及び静脈内投与 48 時間後の糞尿中への総排泄率は、それぞれ 81 及び 95% であった。両投与群ともに、その約 90% が投与 4 時間後までに排泄された。

セファゾリンは、急速に吸収・排泄され、投与経路による差は認められなかった。(参照 6)

泌乳牛にセファゾリンを単回静脈内投与 (2.5、5.0 及び 10 mg/kg 体重) し、血清中及び乳汁中濃度を経時的に測定した。

血清中セファゾリン濃度は、いずれの用量においても投与 30 分後以降に漸減し、投与 180 分後には 0.12~0.62  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の値を示した。

乳汁中濃度は漸増し、投与 180 分後には 0.09~0.31  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の値を示した。(参照 6)

#### ② 乳房内投与試験

牛 (ホルスタイン種、5 頭) を用い、乾乳開始時にセファゾリンを乳房内投与 (4 分房、250 mg(力価)/分房) し、経時的に血漿中及び尿中濃度を測定した。

血漿では、いずれの検体からもセファゾリンは検出されなかった。

尿中からは、各供試牛で投与 7 日後まで検出されたが (0.10~1.26  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、投与 14 日後以降は 1 例を除き検出限界未満となった。投与 35 日後には全て検出限界未満となった。

尿中セファゾリン濃度及び尿量 (推定値 : 31 mL/kg 体重/日) より尿中排泄量は、総投与量の 18% (平均) と算出された。

さらに、尿中の代謝物について TLC 及びバイオオートグラフィーを用いて調べたが、代謝物は検出されなかった。(参照 6)

泌乳牛 (ホルスタイン種、3 又は 5 頭/群) を用い、セファゾリンを 3 日間乳房内投与

(2分房、150又は600 mg(力価)/分房/日)し、経時的に血漿中及び尿中濃度を測定した。

150 mg 投与群の血漿中濃度は、1回目投与3時間後の3例中2例で0.07及び0.14 µg/mLであったが、それ以外の検体では全て検出限界(0.05 µg/mL)未満であった。尿中濃度は、1回目投与3時間後に最高値(11.2、15.2及び11.2 µg/mL)に達した後漸減した。3回目投与では、6時間後に最高値(5.0、21.0及び7.2 µg/mL)達した後漸減した。平均尿中排泄量は、総投与量の38%であった。

600 mg 投与群の血漿中濃度は、1回目投与3～9時間後の全ての検体において検出(0.06～0.58 µg/mL)されたが、投与24時間後には全て検出限界(0.05 µg/mL)未満となった。3回目投与では、3～9時間後の5例中2例又は5例中3例で0.05～0.12 µg/mL検出されたが、それ以降は全て検出限界(0.05 µg/mL)未満となった。

尿中濃度は、1回目投与3～9時間後に最高値(72～>100 µg/mL)に達し、24時間後には濃度低下が確認された。3回目投与では、6～9時間後に最高値(48～86 µg/mL)となり、72時間まで検出された。平均尿中排泄量は、総投与量の77%であった。

さらに、尿中の代謝物について TLC 及びバイオオートグラフィーを用いて検討したが、代謝物は検出されなかった。(参照6)

泌乳牛(5頭)を用い、セファゾリンを3日間乳房内投与(2分房、600 mg(力価)/分房/日)し、経時的にセファゾリンの乳汁中濃度を測定した。

最終投与24時間後までは、高濃度(10～>100 µg/mL)であったが、その後は急激に減少し、72時間後では、1頭で検出限界付近の値が検出された以外は全て検出限界(0.05 µg/mL)未満となった。未投与の分房からは、検出されなかった。

乳中セファゾリン濃度と乳量から乳中排泄量を算出したところ、総投与量の17%(平均)と算出された。(参照6)

泌乳牛(3頭)を用い、セファゾリンを3日間乳房内投与(2分房、150 mg(力価)/分房/日)し、経時的にセファゾリンの乳汁中濃度を測定した。

最終投与後72時間以降は検出されなかった。また、未投与の分房からは検出されなかった。(参照5)

泌乳牛(5頭)に3日間乳房内投与(4分房、150 mg(力価)/分房/日)を行った場合も、上記2分房投与の場合とほぼ同様の結果が得られた(検出限界:0.05 µg/mL)。(参照6)

## (5) 薬物動態試験(羊)

羊(雌、乾乳期)にセファゾリンを単回乳房内投与(250 mg/分房、推奨用量)した。

血漿中濃度は、投与4～7日後に  $C_{max}$  (0.040～0.103 µg/mL)に達し、投与14日後以降は定量限界(0.020～0.025 µg/mL)未満となった。

尿中の濃度も投与4～7日後に最高値(113～218 µg/mL)を示した。投与21日後においてもなお5例中2例の尿中から低濃度でセファゾリンが検出され、低い速度で乳房から吸収されていたことを示している。21日間の試験期間における尿中回収率の推定値は投与量の74～138%の範囲であった。

セファゾリンの濃度は、HPLC とバイオアッセイによりほぼ同様の結果が得られた。  
(参照 5)

## (6) 薬物動態試験 (山羊)

山羊 (雌、乾乳期) にセファゾリンを単回乳房内投与 (250 mg/分房、推奨用量) した。

血漿中濃度は、投与 4~24 時間後に  $C_{max}$  (0.047 ~0.102  $\mu\text{g/mL}$ ) に達した。セファゾリンは、投与 7 日後の 1 サンプルでなお測定可能であったが、投与 14 日後以降では検出されなかった。

尿中濃度は投与 1 日後に最高値を示した (38~131  $\mu\text{g/mL}$ )。投与 14 日後には、全ての検体で定量限界 (0.025  $\mu\text{g/mL}$ ) 未満となった。21 日間の試験期間における尿中回収率の推定値は、投与量の 21~54% の範囲であった。

セファゾリンの濃度は、HPLC とバイオアッセイによりほぼ同様の結果が得られた。  
(参照 5)

## (7) 代謝試験 (ヒト、イヌ及び馬)

セファゾリンの代謝は、調べられたほとんどの動物及びヒトにおいて極めてわずかな程度である。セファゾリン非経口投与後のヒト、イヌ及び馬においては、ほぼ 100% が変化を受けず、24 時間以内に尿中に排泄された。代謝物はほとんど生じないと考えられた。(参照 3)

羊及び山羊においては、放射標識物質を用いた残留試験が行われていないため、組織中の総残留に対するセファゾリンの割合は不明である。しかしながら、セファゾリンの代謝は、調べられた全ての動物種において極めてわずかな程度であるので、投与動物における組織残留は未変化体であると推測された。(参照 5)

## (8) 代謝試験 (*in vitro*、牛糞尿中における分解)

牛の糞、尿及び糞尿等量混合物にセファゾリンを 5,000 ppm の濃度で添加し、25 °C に保存して分解の程度を調べた。尿では、保存 14 日後で力価残存率は 28% を示したが、糞及び糞尿混合物では、それぞれ 2 及び 5 日後には添加したセファゾリンの 90% 以上が分解された。(参照 6)

## 2. 残留態試験

### (1) 残留試験 (牛)

#### ① 乳房内投与試験 (泌乳期)

泌乳牛 (3 頭/群) にセファゾリンを単回乳房内投与 (4 分房、450 及び 900 mg(力価)/分房) し、組織 (血漿、脂肪、筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び乳房) 中残留を経時的に調べた。同様の試験を 2 施設で実施した。

両投与群ともに投与 2 日後には乳房を除く各組織で検出限界 (0.05  $\mu\text{g/mL}$ ) 未満となった。(参照 6)

泌乳牛（3頭/群）にセファゾリンを単回乳房内投与（3分房、450及び900 mg(力価)/分房）し、被験牛の乳汁中セファゾリン濃度を経時的に測定した。同様の試験を2施設で実施した。

450 mg 投与群では投与60時間後、900 mg 投与群では投与72時間後には乳汁中にセファゾリンが検出されなくなった。無投与分房からは検出されず、投与分房からのセファゾリンの移行は認められなかった（検出限界：0.05 µg/mL）。（参照6）

泌乳牛に泌乳期用セファゾリン製剤を乳房内投与（4分房、300 mg/分房、2回の連続する搾乳のそれぞれの直後に投与、推奨用量）した後、混合乳における残留を調べた。最終投与後7回目の搾乳では50 µg/L未満であり、8回目の搾乳では25 µg/L未満であった。

組織では、セファゾリンは最終投与3時間後に腎臓及び肝臓のみでみられ、24時間後には腎臓のみに極めて低濃度認められた。（参照4、5）

泌乳牛（ホルスタイン種、5頭）にセファゾリンを3日間乳房内投与（4分房、150 mg(力価)/分房/日）し、最終投与1、2、3、4及び5日後に組織中濃度を測定した。

最終投与1及び2日後の乳房（1.80及び0.29 µg/kg）に残留が認められたが、その他の組織及びそれ以降の検体からは検出されなかった。（参照6）

## ② 乳房内投与試験（乾乳期）

牛（ホルスタイン種、5頭）を用い、乾乳開始時にセファゾリンを単回乳房内投与（4分房、250 mg/分房）し、投与3、15、30、40及び60日後に組織中濃度を測定した。

投与3日後の腎臓、小腸、肝臓、心臓、筋肉及び乳房で、1.35、0.10、0.07、0.12、0.11及び54 mg/kg、15日後の乳房で0.59 mg/kgの残留が認められたが、それ以外の組織及びそれ以降の検体からは検出されなかった。（参照6）

牛（ホルスタイン種、5頭）を用い、乾乳開始時にセファゾリンを単回乳房内投与（4分房、250 mg/分房）し、5頭は乾乳期間中から分娩10日後まで経時的に乳汁中濃度を測定した。

投与1から14日後までは、いずれの分房からもセファゾリンが0.12～68 mg/Lの濃度で検出され、28日後には一部で検出（0.05～0.10 mg/L）されたが、ほとんどの分房で検出限界（0.05 mg/L）未満となり、35日目以降の乾乳期間中にはいずれの乳汁からも検出されなかった（表1）。

別の5頭を用い、分娩直後から分娩10日後まで測定した試験では、分娩後いずれの乳汁からもセファゾリンは検出されなかった。（参照6）

表 1 乾乳牛におけるセファゾリンの乳房内単回投与後の乳汁中残留濃度 (mg/L)

被験牛	分房	投与前	投与後日数 (日)					
			1	3	7	14	28	35
1	右前	<0.05	20.6	16.8	5.6*	5.4	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	20.2	10.4	5.6*	4.8	<0.05	<0.05
	左前	<0.05	15.0	11.8	5.6*	5.0	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	9.6	7.0	4.8*	5.2	0.05	<0.05
2	右前	<0.05	54.0	17.6	22.0	0.15	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	54.0	14.4	16.0	0.16	<0.05	<0.05
	左前	<0.05	58.0	28.0	22.0	0.12	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	12.0	10.4	15.2	0.13	<0.05	<0.05
3	右前	<0.05	44.0	24.0	15.8	0.32	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	28.0	24.0	7.2	0.72	<0.05	<0.05
	左前	<0.05	35.0	29.0	5.6	0.24	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	18.8	17.2	4.0	0.64	<0.05	<0.05
4	右前	<0.05	66.0	24.0	11.6	0.34	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	68.0	24.0	5.8	0.32	0.06	<0.05
	左前	<0.05	66.0	22.0	14.0	0.25	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	20.0	25.0	5.6	0.38	<0.05	<0.05
5	右前	<0.05	25.0	18.8	14.4	0.56	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	24.0	11.2	18.4	0.46	0.05	<0.05
	左前	<0.05	27.0	22.0	13.6	0.38	0.10	<0.05
	左後	<0.05	31.0	14.8	13.6	0.56	<0.05	<0.05

\*: 投与 10 日後

乾乳牛に乾乳期用市販製剤を単回乳房内投与 (4 分房、250 mg/分房、推奨用量) し、残留試験を実施した。乳汁中の残留は、投与 7 日後の 3,500~16,500 µg/L から 14 日後の 40~1,400 µg/L まで低下した。21 日後には、12 分房中の 1 分房の乳汁中から検出された 1,400 µg/L を除いて、定量限界 (25 µg/L) 未満~600 µg/L となった。

分娩前の乾乳 28~40 日に投与した牛では、分娩後初回及び 2 回目の搾乳時に採取した乳汁中に残留は検出されなかった。乾乳期での投与 21 日後に採取した可食組織では、残留は検出されなかった。(参照 4、5)

### ③ 筋肉内投与試験

子牛 (3 頭/群) にセファゾリンを 5 日間筋肉内投与 (20 及び 40 mg(力価)/kg 体重/日) し、組織 (血清、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、注射部位等) 中残留について経時的に調べた。同様の試験を 2 施設で実施した。

腎臓で最も長くセファゾリンの残留がみられたが、最終投与 3 日後には全ての被験組織で検出されなくなった (検出限界: 0.05 mg/kg)。(参照 6)

泌乳牛（3頭/群）にセファゾリンを5日間筋肉内投与（20及び40 mg(力価)/kg 体重/日）し、乳汁中濃度を経時的に測定した。同様の試験を2施設で実施した。

20 mg(力価)/kg 体重/日群では、最終投与日の夕方に全例で検出（0.29～0.35 mg/L）されたが投与1日後の朝は検出限界（0.05 mg/L）未満であった。40 mg(力価)/kg 体重/日群では、最終投与1日後の朝に6例中4例で検出（0.08～0.11 mg/L）されたが、最終投与1日後の夕方には、全て検出限界未満となった。（参照6）

## （2）残留試験（羊及び山羊）

雌羊及び雌山羊にセファゾリンを単回乳房内投与（250 mg /分房、推奨用量）した試験では、投与21日後の可食組織中のセファゾリン濃度はHPLCの定量限界（50 µg/kg）未満であった。（参照5）

乾乳期の雌羊及び雌山羊に、セファゾリンを単回乳房内投与（250 mg /分房、推奨用量）し、分娩後最初の3回の搾乳で採取した乳汁においては、セファゾリン濃度は全て定量限界未満であった。

この試験に用いた雌羊の乾乳期の長さは、平均137日（70～173日）で、雌山羊では76日（69～95日）であった。（参照5）

## 3. 遺伝毒性試験

セファゾリンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表2及び3に示した。（参照6）

表2 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.5～50 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.05、0.1 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	100、500 µg/mL (±S9)	陰性

表3 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	Crj : BDF <sub>1</sub> 雄マウス	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重、 腹腔内単回投与（24時間）	陰性

*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性である。また、EMEA ではマウスリンフォーマ細胞を用いた試験において陰性の結果が得られたとしている。(参照 4) これらのことから、セファゾリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

各種動物におけるセファゾリンの急性毒性試験の結果を表 4 に示した。

表 4 各種動物におけるセファゾリンの急性毒性試験結果 (LD<sub>50</sub>)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	
		雄	雌
マウス	経口	>11,000	>11,000
	腹腔内	6,200 (5,700~6,700)	6,200 (5,300~7,400)
	静脈内	5,400 (4,800~6,100)	5,000 (4,100~6,000)
	静脈内	>2,000	
	皮下	7,600 (6,500~8,900)	9,000
ラット	経口	>11,000	>11,000
	腹腔内	7,400 (6,200~8,900)	7,600 (6,200~9,300)
	静脈内	3,300 (2,900~3,700)	3,000 (2,400~3,700)
	静脈内	>2,000	
	皮下	11,000 (推定値)	10,000 (推定値)
ウサギ	静脈内	2,500	—
	皮下	>6,000	—
イヌ	静脈内	2,200	
	皮下	4,000	

経口及び非経口の急性毒性は非常に低く、経口の LD<sub>50</sub> はマウス及びラットで 11,000 mg/kg 体重より大きく、静脈内投与による LD<sub>50</sub> は両者ともに 2,000 mg/kg 体重より大きかった。(参照 4、6)

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用い、セファゾリン水溶液の強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重/日) による 90 日間の反復経口投与毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群において盲腸腫大及び下痢が観察されたが、20 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。(参照 4、7)

本試験における NOAEL は、20 mg/kg 体重/日と考えられた。

なお、盲腸腫大については抗生物質の投与による腸内細菌叢の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い変化と判断された。

#### (2) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット、腹腔内投与) 〈参考データ〉

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いセファゾリンを 1 か月間腹腔内投与 (250、500、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日) した。一般状態の観察、体重測定、尿検査及び血液化学的検査を行い、投与終了後は、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を実施した。

全投与群で、軟便、盲腸重量増加及び ALT の低下がみられた。500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌では WBC 増加及び脾臓重量増加がみられ、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群では腹部膨満及び腹部筋弛緩がみられた。投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。これらの反応は、抗生物質の多量投与に起因するものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。(参照 6)

#### (3) 3 か月間及び 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) 〈参考データ〉

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いセファゾリンを 3 か月間 (250、500、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日) 及び 6 か月間 (250、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) 皮下投与した。また、同系ラット (雌雄各 6 匹/群) を用い 3 か月間 (250、500、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日) 皮下投与した後、投与を中止し 7 週間観察した。

一般状態の観察、体重測定、尿検査及び血液化学的検査を行い、投与終了後は、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を実施した。

全投与群で、軟便、盲腸重量増加、ALT の低下、注射部位の出血並びにそれに伴う炎症反応及び造血反応がみられ、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群では腹部筋弛緩がみられた。投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。これらの反応は、抗生物質の多量投与又は投与液が高張であることに起因するものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。(参照 6)

#### (4) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、静脈内投与) 〈参考データ〉

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹又は 3 匹/群) を用いてセファゾリンを 1 か月間静脈内投与 (64、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験を実施した。

一般状態の観察、体重測定、尿検査及び血液化学的検査を行い、投与終了後は、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を実施した。

全投与群で、ALT の低下及び肺気腫の剖検所見がみられ、125 mg/kg 体重/日以上投与群では嘔吐がみられた。250 mg/kg 体重/日以上投与群では肝臓及び腎臓の重量増加がみられ、500 mg/kg 体重/日以上投与群では軟便及び下痢がみられた。これらの反応は、抗生物質の多量投与に起因すると考えられ、嘔吐の原因は明らかではないが、セファゾリンの大量投与によるものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。(参照 6)



#### (5) 3 か月間及び6 か月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）〈参考データ〉

イヌ（ビーグル種、雌雄各2匹又は3匹/群）を用いセファゾリンを3か月間（250、500及び1,000 mg/kg 体重/日）及び6か月間（125、250及び500 mg/kg 体重/日）皮下投与し、亜急性毒性試験を実施した。また、3か月間皮下投与（1,000 mg/kg 体重/日）したイヌを、最終投与後1か月間観察した。

3か月間試験の全投与群で、ALT及びAlbの低下、肝臓及び腎臓の重量増加並びに炎症反応及び造血反応がみられ、500 mg/kg 体重/日以上投与群では嘔吐及び体重減少がみられた。

6か月間試験の全投与群で、ALTの低下、WBCの増加及び胸腺重量の低下がみられ、250 mg/kg 体重/日以上投与群では嘔吐がみられた。

投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。

嘔吐の原因は明らかではないが、セファゾリンの大量投与によるものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。（参照6）

### 6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性に関するデータは示されていない。EMEAではセファゾリンには structural alert がないこと、反復投与試験において前がん病変がみられないこと及び変異原性試験の結果から、セファゾリンには発がん性がないと考えられたとしている。（参照4）

### 7. 生殖発生毒性試験

#### (1) 生殖発生毒性試験（ラット、経口投与）

妊娠ラット（CrI : CD(SD)BR VAF/plus、21~24匹/群）を用い、セファゾリン水溶液の強制経口投与（0、10、100及び1,000 mg/kg 体重/日）により生殖発生毒性試験が実施された。

母動物への影響（下痢及び盲腸腫大）並びに同腹児数及び胎児体重の減少が認められた。これらの胎児への影響は、母動物への影響がみられた群に認められ、母動物への影響により二次的に発生した可能性も考えられた。（参照4、7）

本試験における母動物（及び胎児）に対するNOAELは、10 mg/kg 体重/日と考えられた。

なお、盲腸腫大については、セファゾリンの投与による腸内細菌叢の変動に伴うものであり、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い変化と判断された。

#### (2) 生殖発生毒性試験（マウス、ラット及びウサギ、皮下投与）〈参考データ〉

生殖に対するセファゾリンの影響は、マウス、ラット及びウサギを用い、Segment I、II及びIII試験により調べられた。皮下投与されたセファゾリンは、ラットにおける雌雄の生殖能力や児動物の出生後の発育に影響しなかった。

セファゾリンは、皮下投与後、マウス及びウサギにおいて催奇形性を示さなかった。（参照4）

### (3) 生殖発生毒性試験（マウス、ラット及びウサギ、皮下及び静脈内投与）〈参考データ〉

マウス（ICR-JCL系）及びラット（SD-JCL系）を用い、マウスにおいてはセファゾリンを妊娠7日から6日間皮下投与（500、1,000、2,000及び4,000 mg/kg 体重/日）又は静脈内投与（250、500及び1,000 mg/kg 体重/日）し、また、ラットには妊娠9日から6日間皮下投与（250、500、1,000及び2,000 mg/kg 体重/日）を行った。マウスについては出生後の哺育について観察した。

また、日本白色種ウサギの未経産動物を用い、妊娠8日から9日間皮下投与（64及び125 mg/kg 体重/日）を行った。

妊娠母体の体重推移、着床数、胎児死亡率、胎児奇形発現率、胎児の泌尿生殖器異常、骨格異常、出生後の異常及び出生後の哺育に特記すべき異常所見は認められなかった。（参照5）

## 8. 対象動物を用いた試験

### (1) 安全性試験（牛、乳房内投与）

泌乳牛（5頭/群）を用い、セファゾリンを3日間乳房内投与（2分房、600 mg/分房/日）し、安全性試験を実施した。

一般状態の観察、分房別乳量測定、乳汁検査、血液学的及び血液生化学的検査を行い、供試牛5頭中2頭については、最終投与3日後にと殺し、各種臓器の剖検及び乳房の病理組織学的検査を行った。

一般状態、泌乳状態及び乳汁検査では、全例に異常が認められなかった。

血液学的及び血液生化学的検査においては、試験期間中に各項目について若干の変動がみられたが、一定した傾向は認められなかった。

剖検では、検査した各臓器に異常はみられず、乳房の組織学的検査においても被験物質に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

泌乳牛（3頭/群）を用い、セファゾリンを単回乳房内投与（4分房、対照群：生理食塩液、試験群：900 mg(力価)/分房、常用量の2倍量）し、安全性試験を実施した。

対照群及び試験群ともに死亡例はなく、一般状態、乳量、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び乳汁検査において、被験物質に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。（参照6）

### (2) 安全性試験（羊及び山羊、乳房内投与）

セファゾリン製剤を単回乳房内投与（250 mg/分房、推奨用量）した。セファゾリンは羊及び山羊において局所的及び全身的に十分に耐受性があった。（参照5）

## 9. その他の試験

### (1) 腎臓に対する作用

ウサギ (NZW 種、雄、5 匹/群) にセファゾリンを静脈内投与 (200 mg/kg 体重) し、投与 2、3 及び 4 日後に BUN 及び Cre 濃度を測定し、投与 4 日後には、剖検及び病理組織学的検査を行った。

BUN 及び Cre 濃度に、セファゾリン投与による変動は認められなかった。剖検では、軽度の腎皮質病変及び中等度の萎縮が認められ、病理組織学的検査では、軽度の尿細管拡張及び壊死が観察された。(参照 8)

### (2) 皮膚感作性試験

モルモットを用いたマキシミゼーション試験において、セファゾリンは感作性を示さなかった。(参照 4)

### (3) 抗原性について

セファゾリンの抗原性とベンジルペニシリン及びセファロリジンとの免疫学的交差性について検討した。

セファゾリンは、ペニシリン系及び他のセファロsporin系抗生物質と同様、そのタンパク結合物で免疫した実験動物において特異沈降抗体及び血球凝集抗体を産生した。しかし、セファゾリンとベンジルペニシリン、アンピシリン及びセファロリジンとの交差性は弱かった。

セファゾリンの試験管内直接クームス反応を他の抗生物質と比較検討した結果、反応の陽性度はセファロチン、ベンジルペニシリン、セファロリジン、セファゾリンの順で、セファゾリンが最も低かった。(参照 6)

### (4) 眼粘膜刺激性試験

ウサギ (日本白色在来種) にセファゾリンを点眼し、局所麻酔作用 (角膜反射)、瞳孔影響及び眼粘膜刺激性について検討した。

セファゾリンに局所麻酔性はなく、瞳孔影響も示さず、眼粘膜刺激性も持たないと判断された。(参照 6)

## 10. 微生物学的影響に関する試験

### (1) 臨床分離菌に対する MIC

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査」(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月)において、ヒト臨床分離株等に対するセファゾリンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている (表 5)。(参照 9)

表 5 ヒト腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	4	1~32
<i>Enterococcus sp.</i>	30	64	16~128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	>128	64~>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	1	0.5~16
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	0.25	≤0.06~16
<i>Eubacterium sp.</i>	20	0.5	0.25~>128
<i>Clostridium sp.</i>	30	16	8~32
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	≤0.06	≤0.06~64
<i>Prevotella sp.</i>	20	≤0.06	≤0.06~>128
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	2	0.5~64
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	0.5	0.5~1

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 sp.* / *Peptostreptococcus sp.* 及び *Prevotella sp.* (≤0.06 µg/mL) であった。本調査の結果から MIC<sub>calc</sub><sup>2</sup>は 0.319 µg/mL (0.000319 mg/mL) と算出された。(参照 9)

## (2) EMEA 評価書における知見

ヒトの腸内細菌叢由来の 10 種の細菌 (10~20 株/種) に対する活性データから、最も感受性の高かった種に基づいて、セファゾリンのヒト腸内細菌叢に対する抗菌活性の NOEL 2.0 mg/L が設定された。(参照 4)

## III. 食品健康影響評価

### 1. EMEA における評価

毒性学的 ADI は、ラットの経口投与による生殖発生毒性試験における母動物毒性に関する NOEL (10 mg/kg 体重) に安全係数 100 を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4、5)

微生物学的 ADI については、ヒト腸内細菌叢の最も感受性の高い菌種に対する MIC<sub>50</sub> の 0.002 mg/mL を用い、菌濃度の影響に対する補正係数 2、ヒト糞便量 150 mL、ヒト体重 60 kg、腸内細菌叢が暴露される分画として 1 を適用し、CVMP の算出式により、下記のとおり算定している。(参照 4)

<sup>2</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

$$ADI = \frac{0.002^{*1} \times 2^{*2} \times 150^{*3}}{1^{*4} \times 60^{*5}} = 0.01 \text{ mg/kg 体重/日} = 600 \text{ }\mu\text{g/人/日}$$

\*1：ヒト腸内細菌叢の最も感受性の高い種に対する MIC<sub>50</sub> の最頻値：0.002 mg/mL

\*2：菌濃度の影響に対する補正のため係数 2 を使用する。

\*3：ヒト糞便量；150 mL

\*4：摂取セファゾリンの全量が微生物学的に活性のある形態で腸管に留まるとして腸内細菌叢が暴露される分画を 1 とする。

\*5：ヒト体重；60 kg

EMEA では、セファゾリンの毒性が低いため、ADI はヒトの腸内細菌叢に対する影響に基づくのが妥当と判断し、セファゾリンの ADI は、微生物学的 ADI に基づき 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 5)

## 2. 毒性学的 ADI について

セファゾリンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、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ること及びセファゾリンには structural alert がないとされていることから、発がん性に関するデータは示されていないが、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で最小の NOAEL は、妊娠ラットを用いた経口投与による生殖発生毒性試験から得られた母動物への影響（下痢）及び胎児体重の減少に基づく 10 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL に安全係数として種差 10、個体差 10、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

## 3. 微生物学的 ADI について

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査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

セファゾリンの MIC<sub>calc</sub> は 0.000319 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に 1、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI} = \frac{0.000319^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.0012 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1 : MIC<sub>calc</sub>

\*2 : 結腸内容物 (g)

\*3 : 微生物が利用可能な経口用量の分画 : セファゾリンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1とする。

\*4 : ヒトの体重 (kg)

#### 4. ADIの設定について

微生物学的 ADI (0.0012 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.01 mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒性学的影響についても勘案していると考えられることから、セファゾリンの ADI としては、0.0012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断した。

以上より、セファゾリ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。

セファゾリン 0.0012 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。

表 6 EMEA における各種試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOEL (mg/kg 体重/日) 等
ラット	3 か月間 (90 日間) 亜急性毒性試験	0、20、200、2,000 (経口投与)	20 下痢、盲腸肥大
	3 か月間 (90 日間) 亜急性毒性試験	250 (皮下投与)	NOEL 設定できず 腸管内での影響 (盲腸肥大)
	生殖発生毒性試験	0、10、100、1,000 (経口投与)	10 下痢、盲腸肥大
イヌ	3 か月間亜急性毒性 試験	0、125、250 (皮下投与)	250 投与による影響なし
	6 か月間慢性毒性試 験	0、125、250 (皮下投与)	250 投与による影響なし
毒性学的 ADI		0.1 mg/kg 体重/日 SF : 100	
毒性学的 ADI の設定根拠		ラット生殖発生毒性試験 10 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI		0.01 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI の設定根拠		MIC <sub>50</sub> : 2.0 µg/mL (CVMP 算出式)	
ADI		0.01 mg/kg 体重/日	

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
BUN	血液尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
TLC	薄層クロマトグラフィー
Vd	分布容積
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
WBC	白血球数



〈参照〉

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（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14<sup>th</sup> Edition, 2004
3. 生化学辞典 第 3 版 （株）東京化学同人
4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFAZOLIN, SUMMARY REPORT, 1996
5. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFAZOLIN (extension to sheep and goats), SUMMARY REPORT, 1997
6. シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社：平成 20 年度残留基準見直しに関する資料（医薬品承認申請資料概要より抽出）
7. EMEA: 問合せに対する回答（2009, 未公表）
8. Kim JM, Ha JR, Oh SW, Kim HG, Lee JM, Kim BO, et al.: Comparison of *In vivo* nephrotoxicity in the rabbit by a Pyrrolidinyl-Thio Carbapenem CW-270031. J Microbiol Biotechnol 2008, Nov; 18(11) p1768-72
9. 食品安全委員会：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査