

(案)

動物用医薬品評価書

セファレキシン

2009年12月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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

(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 .....	
8. その他 .....	
(1) 薬理学試験 .....	
(2) 投与経路に対する耐容性について .....	
(3) 免疫毒性 .....	
(4) ヒトにおける知見 .....	
III. 食品健康影響評価 .....	
1. EMEA の評価について .....	
2. 毒性学的 ADI について .....	
3. 微生物学的 ADI について .....	
4. ADI の設定について .....	
5. 食品健康影響評価について .....	
▪ 表 7 .....	
▪ 別紙 1 .....	
▪ 参照 .....	

### 〈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 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  
2009年 12月 25日 第34回肥料・飼料等専門調査会

### 〈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

（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

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2009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  
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〉

(2009年9月30日まで)

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

〈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

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

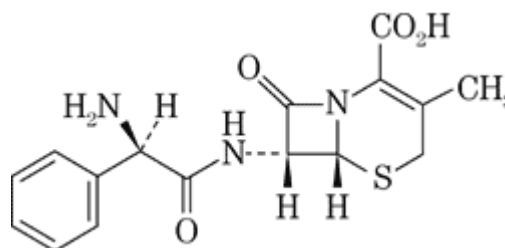
18 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

19

20 5. 分子量

21 347.39

20 6. 構造式



22

23

24 7. 使用目的及び使用状況等

25 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  
26 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、  
27 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質と結びつくこと  
28 による細菌細胞壁合成の阻害である。その結果、高い細胞内浸透圧のために溶菌さ  
29 れる。

30 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β-  
31 ラクタマーゼによるセファロスポリンの不活化である。セファロスポリンに対する  
32 β-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。(参照 2-1,2)

1  
2 日本では、セファレキシンを含有する動物用医薬品は、現在イヌにのみ使用され  
3 ている。又、ヒト用医薬品として~~も~~使用されている。

4  
5 外国では、セファレキシナトリウムは、牛、羊及び豚のセファレキシン感受性  
6 菌感染症に対して、それぞれ 7、10 及び 10 mg/kg 体重の用量で、5 日間まで筋肉  
7 内投与される。セファレキシン一水和物は、泌乳牛の乳房炎の治療に、搾乳時に 200  
8 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  
9 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  
10 375 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。

11 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  
12 的な投与も可能である。(参照 2-1,2)

13 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値<sup>1</sup>が設定さ  
14 れている。

## 15 16 II. 安全性に係る試験の概要

17 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  
18 ある。(参照 2)

### 19 20 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

#### 21 (1) 薬物動態試験（マウス、ラット、イヌ及びネコ）

22 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）試験が実  
23 施された。投与 30 分後の尿中に 6 µg eq\_当量/mL が測定され、投与後 24 時間以  
24 内に放射活性の 90 %が尿中に排泄された。

#### 25 専門委員コメント

26 eq の定義の記載はどこかにありましたか？eq は必要ですか？

27  
28 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）試験が実  
29 施された。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。

30 T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> はそれぞれ 1 時間、3.8 µg/mL 及び 1.5 時間であった。~~戒断~~  
31 ラットの経口投与による生物学的利用率は 90 %であった。

32  
33 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  
34 血中濃度 17 µg eq\_当量/mL が測定され、投与量の 50 %以上が投与後 6 時間に尿  
35 中の抗菌活性~~体~~として回収された。

---

<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 ネコを用いたセファレキシンの経口投与（13～15 mg/kg 体重）試験が実施さ  
3 れた。血清  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  及び  $T_{1/2}$  はそれぞれ約 1.5～2.5 時間、13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 1.5  
4 時間であった。

5  
6 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  
7 肝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  
8 た。（参照 2-3）

## 9 10 (2) 薬物動態試験（牛）

11 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  
12 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  $\mu\text{g}_{\text{eq}}$   
13 ~~当量~~ $\cdot\text{h}/\text{mL}$  から、3 時間及び 48 時間後にはそれぞれ 4.50 及び 0.20  $\mu\text{g}_{\text{eq}}$   
14 ~~当量~~ $\cdot\text{h}/\text{mL}$  に低下した。

15  
16 ② 乾乳牛（10 頭）を用いたセファレキシリンナトリウム（油性製剤）の 5 日間連  
17 続筋肉内投与（7 mg/kg 体重、~~油性製剤~~）試験が実施された。最終投与後の平均  
18 血清  $C_{max}$  は 9.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  は 1 時間、 $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$  は 22.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$  は 1.3  
19 時間であった。

20  
21 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（油性製剤）の単回筋肉  
22 内投与（7 mg/kg 体重、~~油性剤~~）試験が実施された。平均最大血漿濃度  $C_{max}$  は、  
23 投与 0.5 時間後に観察され 11.8  $\mu\text{g}_{\text{eq}}$ ~~当量~~ $/\text{mL}$  であった。

24  
25 ④ 泌乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン水和物の単回乳房内投与（200 mg/  
26 分房）試験が実施された。血漿  $C_{max}$  は 0.252～0.387  $\mu\text{g}_{\text{eq}}$ ~~当量~~ $/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  は 3  
27 ～12 時間、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$  は 4.278～5.387  $\mu\text{g}_{\text{eq}}$ ~~当量~~ $\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。

28  
29 ⑤ 反すう胃発達前の子牛（6 頭）を用いたセファレキシンの単回経口投与（25  
30 mg/kg 体重）試験が実施された。血漿  $C_{max}$  は 3.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  は 5.33 時間、  
31  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は 37.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。セファレキシリン水和物の反復筋肉内投  
32 与（15 mg/kg 体重、12 時間毎）試験においては、投与 1～2 時間後の平均血清  
33 濃度は 7.94～11.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲であった。

34  
35 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  
36 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  
37 から、約 16 %が糞から排泄された。尿及び糞中に認められた主要な化合物は未

1 変化体で (HPLC により測定)、投与直後及び 36 時間後に採取された尿中での  
 2 未変化体の割合はそれぞれ 78 及び 95 %であり、投与 8~12 時間後及び 36~48  
 3 時間後に採取された糞中での未変化体の割合はそれぞれ 53 及び 71 %であった。

4  
 5 ⑦ 泌乳牛 (3 頭) を用いた <sup>14</sup>C-標識セファレキシニー水和物の単回乳房内投与  
 6 (200 mg/分房) 試験が実施された。投与後 72 時間までに総放射活性の 63 %が  
 7 尿中に、約 6 %が糞中に排泄された。尿及び糞中で測定された放射活性のうち、  
 8 それぞれ 83 及び 59 %以上は未変化体であった (HPLC により測定)。(参照 2-4)

9  
 10 **(3) 薬物動態試験 (豚、羊及びヒト)**

11 豚 (10 頭) を用いたセファレキシナトリウムの 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg  
 12 体重/日) 試験が実施された。最終投与後の平均血清 C<sub>max</sub> は 13.4 µg/mL、T<sub>max</sub>  
 13 は 0.5 時間、AUC<sub>0-54h</sub> は 16.7 µg·h/mL で、T<sub>1/2</sub> は 1.3 時間であった。

14  
 15 羊 (10 頭) を用いたセファレキシナトリウムの 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg  
 16 体重/日) 試験が実施された。最終投与後の平均血清 C<sub>max</sub> は 14.6 µg/mL、T<sub>max</sub>  
 17 は 0.5~1 時間、AUC<sub>0-96h</sub> は 27.1 µg·h/mL で、T<sub>1/2</sub> は 1.3 時間であった。

18  
 19 ヒトでの経口投与によるセファレキシンの生物学的利用率は高い。単回経口投  
 20 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された。  
 21 T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> はそれぞれ 1 時間、18 µg/mL 及び 0.7 時間であった。ヒト  
 22 におけるタンパク結合は 6~15 %である。セファレキシンは胎盤を通過する。6  
 23 人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  
 24 度は投与 4 時間後に 0.50±0.23 µg/mL に達した。セファレキシシンは、ヒトの脳  
 25 脊髄液中にはほとんど入ることはなかった。(参照 2-4)

26 牛、豚、羊及びヒトのデータを表 1 にまとめた。

27  
 28 表 1 各動物種におけるセファレキシシン投与後の薬物動態パラメータ

動物種	投与物質	投与量 (mg/kg 体重)	投与 方法	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (µg·h/mL)
牛	セファレキシ ンナトリウム	7	5 日間 筋肉内	1	9.8	1.3	22.3*
豚		10		0.5	13.4	1.3	16.7**
羊		10		0.5~1	14.6	1.3	27.1*
ヒト	セファレキシ ン	500 (mg/ヒト)	単回 経口	1	18	0.7	

29 \* : AUC<sub>0-96h</sub>      \*\* : AUC<sub>0-54h</sub>

#### 1 (4) 代謝試験 (牛)

2 牛におけるセファレキシンの代謝についての詳細な研究は実施されていない。

3 (参照 2-19)

#### 5 (5) 分布試験 (牛)

6 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  
7 ンの組織分布について検討された。

##### 9 ① 静脈内投与

10 乾乳牛 (各と殺時点 3 頭/群) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリンリシナートの単  
11 回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) 試験が実施された。腎臓、肝臓、皮下脂肪、腎臓  
12 周囲脂肪及び筋肉の平均放射活性濃度は、表 2 に示すとおりであった。~~投与 3 時~~  
13 ~~間後に、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~~  
14 ~~間後には腎臓、肝臓、皮下脂肪の平均放射活性濃度はそれぞれ 3,397、333、187~~  
15  ~~$\mu\text{g}$  当量/kg 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~~  
16 ~~なった。~~ (参照 2-20)

17  
18 表 2 乾乳牛における標識セファレキシリン投与後の組織中残留 ( $\mu\text{g eq/kg}$ )

被験物質	投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	組織	投与後時間(h)	
				3	48
セファレキシ リンリシナート	20	単回 静脈内	腎臓	75	3,397
			肝臓	170	333
			皮下脂肪	6,130	187
			腎臓周囲脂肪	4,530	<30
			筋肉	5,297	<30

19 <30 : 定量限界 (30  $\mu\text{g eq/kg}$ ) 未満

##### 21 ② 乳房内投与

22 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 (セ  
23 ファレキシリンとして 200 mg/乳房) 試験が実施された。投与 72 時間後における  
24 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  
25  $\mu\text{g eq 当量/kg}$  であった。(参照 2-20)

##### 28 ③ 筋肉内投与

29 泌乳牛 (6 頭) 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

1 (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、  
2 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、230 及び 2,575  $\mu\text{g}$   
3 eq\_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  
4 限界 (組織により 13~40  $\mu\text{g}$  eq\_当量/kg) 未満であった。可食部組織の微生物学的  
5 的活性は、投与部位を除いて微生物学的定量法の感度 (<62  $\mu\text{g}$  eq\_当量/kg) 未満  
6 であった。未変化体は HPLC-MS でのみ定量可能であった (平均 52  $\mu\text{g/kg}$ )。 (参  
7 照 2-20)

## 9 (6) 残留試験 (牛、羊及び豚)

### 10 ① 放射標識を用いた残留試験 (牛及び乳汁)

11 a. 牛 (3 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシシンリシナートの単回静脈内投与 (セ  
12 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、  
13 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  
14 組織における総放射活性の 84、56、57 及び 74 % であった (HPLC により測定)。  
15 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、  
16 他の組織における残留は極微量で分析されなかった。放射標識したセファレキ  
17 シンナトリウムを単回筋肉内投与 (7 mg/kg 体重) し、投与 4 日後に採取した  
18 牛の組織及び乳汁においては、わずかな放射活性 (5 未満~15 %) が未変化体  
19 によるものであった。(参照 2-21)

#### 20 専門委員コメント

21 原文でも only very small percentages (less than 5 to 15%) とあるので、そ  
22 の訳としては問題ないのですが、15 % をわずかな放射活性として結論づけてい  
23 ることに疑問を感じます。

24  
25 b. 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  
26 (200 mg/分房) 試験が実施された。1~6 回まで搾乳した乳汁中の累積排泄は、  
27 投与量の 5.45~13.21 % であった。平均総放射活性は 1 回目搾乳時の 5,575  $\mu\text{g}$   
28 eq\_当量/kg から 6 回目搾乳時の 52  $\mu\text{g}$  eq\_当量/kg に低下した。投与後 72 時間  
29 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 % であった。(参  
30 照 2-23)

31  
32 c. 泌乳牛 (6 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシシン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、乳汁中の残留について検  
34 討された。投与後の総放射活性は、1 回目搾乳時の 74  $\mu\text{g}$  eq\_当量/kg から 4 回  
35 目搾乳時の 10  $\mu\text{g}$  eq\_当量/kg、さらに 8 回目搾乳時の 4  $\mu\text{g}$  eq\_当量/kg 未満に減  
36 少した。微生物学的定量生物学的検定法 (定量限界: <62  $\mu\text{g/L}$ ) では残留濃度  
37 は検出できなかった。1~4 回目搾乳時の未変化体の濃度は 10  $\mu\text{g/kg}$  未満であ

1 った (HPLC により測定)。 (参照 2-23)

2  
3 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。 (参照 2-22)

## 5 ② 放射標識を用いない残留試験 (牛及び乳汁)

6 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  
7 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  
8 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、  
9 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、  
10 乳房組織では 79 µg/kg、他の可食組織では定量限界未満 ~~又ある~~は定量限界に  
11 近い値にまで低下したが、最終投与 9 日後において、有意な量 (69 µg/kg) の  
12 セファレキシシンが乳房組織において検出された。 (参照 2-23)

13  
14 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  
15 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  
16 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  
17 (100 µg/kg) 未満であった (この試験報告は未完成であった)。 (参照 2-23)

18  
19 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  
20 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  
21 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 :  
22 HPLC) 以上の残留は認められなかった。 (参照 2-23)

23  
24 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  
25 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 微生物  
26 学的定量生物学的検定法により検出可能 (定量限界 : 60 µg/kg) な残留は認め  
27 られなかった。 (参照 2-23)

28  
29 e. 泌乳牛 (10 頭) にセファレキシニー水和物を 4 回連続して搾乳時に乳房内投  
30 与 (200 mg/分房) し、乳汁中残留消失について検討された。投与期間中では  
31 乳汁中に最大で 37,320 µg/L のセファレキシシンが検出された (HPLC により測  
32 定)。セファレキシシン濃度は最終投与後に行った 1 回目搾乳時の 1,181~37,060  
33 µg/L から 13~15 回目搾乳時の 10 µg/L 未満と減少した。 (参照 2-23)

34  
35 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  
36 体重/日) 試験が実施された。様々な異なる 微生物学的定量生物学的検定法によ  
37 り抗菌活性のわ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

1 た乳汁中においても認められた。(参照 2-23)

### 3 ③ 残留試験 (羊及び豚)

4 羊 (3 頭) 及び豚 (3 頭) を用いたセファレキシナトリウム (油性製剤) の 5  
5 日間筋肉内投与 (セファレキシシンとして 7 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最  
6 終投与 10 日後には可食部組織において微生物学的定量生物学的検定法 (定量限  
7 界 : 60 µg/kg) により検出可能な残留は認められなかった。(参照 2-24)

8  
9 羊 (5 頭) 及び豚 (5 頭) を用いたセファレキシナトリウムの 5 日間投与 (10  
10 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  
11 可食部組織において微生物学的定量生物学的検定法 (定量限界 : 60 µg/kg) によ  
12 り検出可能な残留は認められなかった。(参照 2-24)

## 2. 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル)

15 急性毒性試験が数種の動物種を用いて実施されている。

16 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~>12,000  
17 mg/kg 体重の範囲であった。

18 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 2  
19 匹のうち 1 匹が死亡し、雌は 2 匹とも死亡しなかった。

20 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  
21 められず、それより高用量の試験は、嘔吐するため実施できなかった。

22 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。

23 マウス及びラットにおける非経口 (腹腔内、静脈内及び皮下) LD<sub>50</sub> はそれぞれ  
24 400~1,370 mg/kg 体重及び>3,700~>12,000 mg/kg 体重の範囲であった。

25 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 体重であっ  
26 た。

27 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、多尿、  
28 脱水、眼瞼下垂、活動低下及び食欲不振であった。多尿はラットでも認められた  
29 が、マウスよりも高用量においてであった。(参照 2-5)

## 3. 亜急性毒性試験

### (1) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

33 ラットを用いてセファレキシシン一水和物の 3 ヶ月間強制経口投与 (0、160、400  
34 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

35 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、死亡、腎毒性、飲水量の変化、副腎への  
36 影響、血液学的及び血液生化学的変化が、400 mg/kg 体重/日投与群において副腎  
37 への影響、血液学的及び血液生化学的変化が認められた。血液生化学的変化は、

1 腎毒性、副腎毒性あるいは飲水量の変化と関係があるかもしれないと考えられた。  
2 160 mg/kg 体重/日投与群において、流涎、雌の Hb 及びカリウム値、雄の血中タ  
3 ンパク質への影響が認められたがいずれも軽微なものであった。この用量は  
4 NOAEL に近いと考えられるが、明らかな NOAEL を設定することはできなかった。  
5 (参照 2-6)

## 6 7 (2) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

8 イヌを用いてセファレキシン水和物の 3 ヶ月間経口投与 (0、160、400 及び  
9 1,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

10 400 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、血液生化学的検査値に軽微な影  
11 響が認められた。流涎及び嘔吐が全投与群で観察されたが、この化合物の不快な  
12 嫌な味に対する反応と考えると、この試験の NOAEL は 160 mg/kg 体重/日と考  
13 えられた。(参照 2-6)

### 14 専門委員コメント

15 流涎及び嘔吐から 160 mg/kg は LOAEL としなくてもよいでしょうか。もしく  
16 は、一般にイヌは嘔吐しやすいので、他の影響がない場合は嘔吐を毒性とと  
17 られないと考えてよいでしょうか。

## 18 19 (3) 35 日間及び 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

20 ラットを用いたセファレキシンの 35 日間及び 6 ヶ月間強制経口投与 (0、1,000、  
21 2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

22 2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日投与群において、投与に起因すると考えられる  
23 副腎及び腎臓に対する影響が認められた。飲水量の増加、血液及び尿のパラメー  
24 タの変化並びに盲腸容積の増加は全投与群で認められた。この試験の内容からは、  
25 NOAEL のは設定はできなかった。(参照 2-6)

## 26 27 (4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)

28 ラット及びイヌを用いた 3 ヶ月間セファレキシン反復経口投与 (0、200、400、  
29 600 及び 800 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

30 ラット及びイヌともに、400 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎毒性が認め  
31 られた。これらの試験においては、詳細な結果が不足しているため NOAEL は設  
32 定できなかった。(参照 2-6)

## 33 34 (5) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (サル)

35 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) による  
36 亜急性毒性試験が実施された。

37 400 mg/kg 体重/日投与群において、流涎が認められ、両投与群に下痢が認めら

1 された。しかし、この報告は詳細な情報があまりにも乏しく、NOAEL は設定でき  
2 なかった。(参照 2-6)

#### 4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

##### (1) 380 日間慢性毒性試験 (ラット)

6 ラットを用いたセファレキシンの 380 日間混餌投与 (0、150~250、300~500  
7 及び 600~1,000 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

8 全投与群において血液学的影響が認められた。しかし、この報告は詳細な情報  
9 があまりにも乏しく、NOAEL は設定できなかった。(参照 2-6)

##### (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

12 イヌを用いた 1 年間経口投与 (100、200 及び 400 mg/kg 体重/日) による慢性  
13 毒性試験が実施された。

14 200 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎が認められた。しかし、この報告は詳細な  
15 情報があまりにも乏しく、NOAEL は設定できなかった。(参照 2-6)

##### (3) 発がん性試験

18 発がん性試験は実施されていない。セファレキシンには遺伝毒性はないと考え  
19 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、  
20 セファレキシン分子は警告部分構造構造的に問題となるどころがないため、発が  
21 ん性試験は不要と考えられた。(参照 2-11)

#### 5. 生殖発生毒性試験

##### (1) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット)

25 ラットを用いたセファレキシン一水和物の強制経口投与 (0、250、500 及び  
26 1,000 mg/kg 体重/日) による 2 世代繁殖毒性試験が実施された。

27 親動物に対する毒性影響 (流涎、摂餌量及び体重への影響) が全投与群におい  
28 て認められた。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  
29 の延長、受胎率の低下及び出生率生児出生率の低下) が認められた。受胎率の低  
30 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  
31 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  
32 められた (対照群受胎率 : 95.8 %)。

33 以上の結果から、本試験の LOAEL は、親動物の一般毒性的影響に基づいてま  
34 りに関して、LOAEL は 250 mg/kg 体重/日は LOAEL であると考えられた。(参  
35 照 2-8)

##### (2) 催奇形性試験 (マウス)



1 マウスを用いたセファレキシシン一水和物の強制経口投与（0、100、200 及び 400  
2 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験では、~~が実施された。~~母体に対する毒性（摂  
3 餌量及び体重減少）及び胎児に対する毒性（体重減少）~~のをもとに~~NOAEL はと  
4 もに 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。

5  
6 マウスを用いたセファレキシシンの経口投与（0、200、400、800 及び 1,600 mg/kg  
7 体重/日）による催奇形性試験では、~~が実施された。~~800mg/kg 体重/日以上投与群  
8 で母体毒性及び~~発生胎児~~毒性が認められ、NOAEL は 400 mg/kg 体重/日であると  
9 考えられた。

10  
11 マウスを用いたセファレキシシンの経口投与（0、100 及び 800 mg/kg 体重/日）  
12 による催奇形性試験では、~~が実施された。~~両投与群において母動物及び生後の児  
13 動物の体重及び臓器重量に用量依存的な影響が認められ、800 mg/kg 体重/日投与  
14 群では同腹児数の減少も認められた。LOAEL は 100 mg/kg 体重/日 ~~は LOAEL~~ で  
15 あると考えられた。

16  
17 マウスを用いたセファレキシシンの経口投与（250 及び 500 mg/kg 体重/日）によ  
18 る催奇形性試験では、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  
19 かった。

20  
21 これらの結果から、マウスにおいて母動物、胎児及び生後の児動物に対する毒  
22 性影響が認められ、マウス催奇形性試験の LOAEL は 100 mg/kg 体重/日である  
23 と考えられた。催奇形性はいずれの試験でも認められなかった。（参照 2-9）

### 24 25 (3) 催奇形性試験（ラット）（参照 2-9）

26 ラットを用いたセファレキシシン一水和物の経口投与（0、300、600 及び 1,200  
27 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験では、~~が実施された。~~全投与群において母動  
28 物への毒性影響（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  
29 は認められなかった。

30  
31 ラットを用いたセファレキシシンの経口投与（0、500 及び 4,000 mg/kg 体重/日）  
32 による催奇形性試験では、~~が実施された。~~両投与群において母動物及び胎児の体  
33 重及び臓器重量への毒性影響が認められた。

34  
35 ラットを用いたセファレキシシンの経口投与（250 及び 500 mg/kg 体重/日）によ  
36 る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  
37 かった。

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、ラット催奇形性試験の LOAEL は 300 mg/kg 体重/日、NOAEL は 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性はいずれの試験でも認められなかった。

#### (4) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 2-9)

ウサギを用いたセファレキシンの経口投与 (0、100、200、400、600 及び 800 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験では、~~が実施された。~~400 mg/kg 体重/日以上投与群において母動物の死亡、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 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 不明である~~らかにされていない~~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った。

### 6. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 4、5 にまとめた。

表 4. *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 (-S9)	陽性
	ヒト培養末梢血リンパ球	618.3~3,474 µg/mL (-S9)	陽性

表 5. *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	CD-1 マウス	~1,250mg/kg 体重 単回経口	陰性

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。(参照 2-10)

7. 微生物学的影響に関する試験

(1) *in vitro* の MIC に関する知見

ヒト腸内細菌叢の代表的 10 属：*Peptostreptococcus* sp.、*Clostridium* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Eubacterium* sp.、*Bacteroides* sp.、*Fusobacterium* sp.、*Lactobacillus* sp.、*Enterococcus* sp.、*Streptococcus* sp.、*Proteus* sp. 及び *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。最初→~~目~~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 (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> 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 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 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。(参照 2-13)

(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (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レキシンの約 5×10<sup>6</sup> CFU/spot における MIC が調べられている。(参照 3)

表 6. 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
------------------------------	----	---	-------

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* sp. の 0.5 µg/mL であり、MIC<sub>calc</sub><sup>2</sup> は 0.002444 mg/mL であった。

## 8. その他

### (1) 薬理学試験

実験動物を用いた様々な薬理学試験が実施されている。マウスにおいて薬理学的作用（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）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しないが、100 mg/kg 体重及び 300 mg/kg 体重の投与群で、その持続時間及び影響が認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おいては、マウスのペントバルビタールによる睡眠時間の増加、ラットの消化管運動低下、並びにカリウム排泄増加、高用量での尿中塩素濃度の上昇及び尿量減少を伴う腎臓機能への影響が認められた。（参照 2-2）

#### 薬理的 ADI に関する専門委員のコメント

##### 専門委員コメント①

##### 以下を追記

なお、マウスを用いた薬理的試験において、30 mg/kg の単回経口投与で、鎮静、弛緩作用と考えられる一過性の自発運動及び握力の低下が認められている。しかしながら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 25~50 mg/kg 体重/日の経口用量で使用されているが、これらの用量における副作用は非常に少数の患者に過敏症などが認められているのみであり、鎮静、弛緩作用などの報告はない。従ってマウスで認められたこの薬理学的作用は人では実質的に起こらないものと思われる。

##### 専門委員コメント②

1) 詳細な情報に乏しいこと、2) それ以上の用量での実施された反復投与毒性試験で上記症状の発現や増悪が報告されていないこと、3) ヒトで同じ神経毒性が生じるとの報告が無く外挿性に乏しいことを考慮して、「薬理的 ADI」を算出する必要はないと思います。

##### 専門委員コメント③

EMEA レポートの 2 の薬理学試験の報告については、実験動物を用いた様々

<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

1 な薬理学試験が実施されていると述べながら、実際にはマウスにおける自発運  
2 動及び握力の低下に関するレポートしか記載されていません。記載されている  
3 データに関しても、30 mg/kg 体重/日投与群で影響が短時間持続などと、有意  
4 差に関して数値的な根拠がはっきりしません。このレポートのみからでは、詳  
5 細な結果が不足しているためNOAEL, LOAEL等の設定はできないと判定せざ  
6 るを得ないと思われます。

## 7 8 (2) 投与経路に対する耐容性について

9 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  
10 に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  
11 引き起こされる局所炎症、並びに羊及び牛における少なくとも投与後 1~2 週間  
12 まで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肉眼で確認できる  
13 程度の残留であった。(参照 2-7)

## 14 15 (3) 免疫毒性

16 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  
17 は認められていない。一般的にセファロsporinによるアナフィラキシー反応は  
18 まれであり、ペニシリン類に対する交差過敏症は患者の 5 %未満である。(参照  
19 2-12)

## 20 21 (4) ヒトにおける知見

22 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  
23 25~50 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  
24 にお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  
25 も一般的に報告されているのは胃腸症状（下痢）及び過敏症（皮膚の発疹及び搔  
26 痒）である。(参照 2-15)

### 1 Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 2 1. EMEA の評価毒性学的 ADI について

3 EMEA では、毒性学的 ADI の設定において、マウスの催奇形性試験の最低投与  
4 量である 100 mg/kg 体重/日を用いている。100 mg/kg 体重/日投与群においても、  
5 投与によるいくつかの影響が認められていることから安全係数として 200 を用いて、  
6 毒性学的 ADI を 0.5 mg/kg 体重/日 (30 mg/ヒト/日) と設定している。(参照 2-16)

7  
8 EMEA 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 された。(参照 2-17)

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

14  
15 =0.054 mg/kg 体重/日

16  
17 \*1 : 染色体性及びプラスミドによるセファロsporin に対する耐性メカニズムから  
18 3 とする

19 \*2 : β-ラクタマーゼ産生について不明確であることから、細菌微生物濃度への影響  
20 を考慮して 2 とする

21 \*3 : 1 日糞便量として 150 mL

22 \*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  
23 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

#### 25 2. 毒性学的 ADI について

26 セファレキシンは、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないが、セフ  
27 アレキシシン分子は警告部分構造を有していないこと、遺伝毒性試験で生体にとって  
28 特段問題となる遺伝毒性を示さないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考え  
29 られ、ADI を設定することが可能である。

30 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  
31 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  
32 臓器重量に対する影響で LOAEL 100 mg/kg 体重/日であった。

33 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、慢性毒性試  
34 験に関する情報が不十分なこと及び NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる

1 追加の 10 の 1,000 とすることが適当と考えられた。

2 セファレキシンの毒性学的 ADI としては、LOAEL 100 mg/kg 体重/日に安全係  
3 数 1,000 を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

4

### 5 **3-2. 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  
7 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）で得られてお  
8 り、この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  
9 を算出することができる。

10 セファレキシンの MIC<sub>calc</sub> に 0.002444 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、細菌が  
11 暴露される分画に 0.15、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微  
12 生物学的 ADI を算出した場合、下記の通りとなる。

13

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

14

15 \*5：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  
16 界の下限値から算出

17 \*6：結腸内容物の量

18 \*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  
19 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

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 算出式を採用するのが適切と考えられる。

23

### 24 **4-3. ADI の設定について**

25 微生物学的 ADI (0.06 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日)  
26 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  
27 ンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.06 mg/kg 体重/日と設定する  
28 ことが適当であると考えられる。

29

30

---

<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 **5.4. 食品健康影響評価**

2 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  
3 採用することが適当と考えられる。

4

5 セファレキシシン 0.06 mg/kg 体重/日

6

7 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  
8 こととする。

9



1 表 7 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 (mg/kg 体重/日)
マウス	催奇形性試験	0、100、200、400 (強制経口投与)	200 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、 1,600 (経口投与)	－ 母体毒性及び胎児毒性
		0、100、800 (経口投与)	設定できず 全投与群で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
		250、500 (経口投与)	500 投与による影響なし
ラット	3 ヶ月間亜急性 毒性試験	0、160、400、1,000 (経口投与)	－ 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） 160mg が NOAEL に近いと考えられるが、明らかな NOAEL を設定できず
	3 ヶ月間亜急性 毒性試験	0、200、400、600、 800 (強制経口投与)	－ 400 以上で腎臓に対する毒性、情報量が少なく NOAEL は設定できず
	35 日間及び 6 ヶ 月間亜急性毒性 試験	0、1,000、2,000、4,000 (強制経口投与)	－ 全投与群で飲水量増加、血液及び尿のパラメータの変化、盲腸容積増加
	380 日間慢性毒 性試験	0、150～250、300～ 500、600～1,000 (混餌投与)	－ 全投与群で血液学的影響。情報が少なく NOAEL は設定できず。
	2 世代繁殖毒性 試験	0、250、500、1,000 (強制経口投与)	250 F <sub>1</sub> 世代雌の受胎率低下
	催奇形性試験	0、300、600、1,200 セファレキシニー水 和物	－ 全投与群において母動物への毒性影響（摂餌量減少及び軟便）

		(経口投与)	
		0、500、4,000 (経口投与)	— 両投与群において母動物及び胎児の体重及び臓器重量への毒性影響
		250、500 (経口投与)	— 投与による影響なし
ウサギ	催奇形性試験	0、100、200、400、 600、800 (経口投与)	— 400 以上で母動物死亡、胎児発育抑制 100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群において母体毒性がみられたかどうか明らかにされていない
イヌ	3 ヶ月間亜急性 毒性試験	0、160、400、1,000 (経口投与)	160 血液生化学的变化
	3 ヶ月間亜急性 毒性試験	0、200、400、600、 800 (強制経口投与)	— 400 以上で腎臓に対する毒性、情報量が少なく NOAEL は設定できず
	1 年間慢性毒性 試験	100、200、400 (経口投与)	— 200 以上で流涎、情報量が少なく NOAEL は設定できず
サル	1 ヶ月間亜急性 毒性試験	200、400 (強制経口投与)	— 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 SF:200 (投与によるいくつかの影響が認められていること)	
毒性学的 ADI 設定根拠		マウス催奇形性試験 LOAEL:100 mg/kg 体重/日	
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 (CVMP の算出式)	
ADI		0.054 mg/kg 体重/日	

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
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