

（案）

動物用医薬品評価書

セファピリン

2010年8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	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	5
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況等	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (マウス)	8
(2) 薬物動態試験 (ラット)	8
(3) 薬物動態試験 (イヌ)	11
(4) 薬物動態試験 (牛)	12
(5) 薬物動態試験 (ヒト)	15
2. 残留試験 (牛)	18
(1) 残留試験 (静脈内投与)	18
(2) 残留試験 (泌乳牛、組織、乳房内投与)	18
(3) 残留試験 (泌乳牛、乳汁、乳房内投与)	21
(4) 残留試験 (乾乳牛、組織、乳房内投与)	21
(5) 残留試験 (乾乳牛、乳汁、乳房内投与)	22
3. 急性毒性試験 (マウス、ラット)	23
4. 亜急性毒性試験	24
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット、セファピリンナトリウム)	24
(2) 4週間亜急性毒性試験 (ラット、セファピリンベンザチン)	25
(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット、セファピリンナトリウム)	27
(4) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ、セファピリンナトリウム)	27
(参考1) 9週間亜急性毒性試験 (ラット、腹腔内投与)	28
(参考2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、腹腔内投与)	28
(参考3) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与)	29
(参考4) 6ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、腹腔内投与)	30

(参考5) 26週間亜急性毒性試験(ラット、腹腔内投与)	30
5. 慢性毒性試験/発がん性試験	31
6. 生殖発生毒性試験	31
(1) 催奇形性発生毒性試験(ラット)	31
(参考1) 1世代繁殖毒性試験(第I節)(ラット、皮下投与)	31
(参考2) 催奇形性発生毒性試験(マウス、皮下投与)	32
(参考3) 催奇形性発生毒性試験(ラット、皮下投与)	32
(参考4) 催奇形性発生毒性試験(マウス及びラット、皮下投与)	32
(参考5) 催奇形性発生毒性試験(ウサギ、皮下投与)	32
(参考6) 周産期及び授乳期投与試験(第III節)(ラット、皮下投与)	33
7. 遺伝毒性試験	33
8. 一般薬理試験	35
(1) 中枢神経系への作用	35
(2) 呼吸及び循環器系への作用	36
(3) 自律神経系への作用	38
(4) 体性神経系への作用	39
(5) 腎機能に対する作用	39
(6) 血液への作用	39
9. その他	39
(1) 局所麻酔作用	39
(2) 局所刺激作用	39
(3) 抗原性	40
10. 微生物学的影響に関する特殊試験	40
(1) <i>in vitro</i> のMICに関する試験	40
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)	40
III. 食品健康影響評価について	41
1. 毒性学的影響について	41
(1) 亜急性毒性試験	41
(2) 慢性毒性/発がん性試験	41
(3) 生殖発生毒性試験	41
(4) 遺伝毒性試験	42
(5) 溶血性貧血、免疫毒性について	42
2. 微生物学的影響について	42
(1) EMAにおける微生物学的ADIについて	42
(2) VICHのガイドラインの算出法による微生物学的ADIについて	43
3. ADIの設定について	43
(1) 毒性学的ADIについて	43
(2) 微生物学的ADIについて	44
(3) ADIの設定	44

4. 食品健康影響評価について	44
表 32 セファピリンの各種毒性試験の比較	45
〈別紙 1 : 検査値等略称〉	48
〈参照〉	49

〈審議の経緯〉

- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣より残留基準の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0913012号)、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準の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0718027号)、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2007年 7月 20日 第78回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 8月 25日 第40回肥料・飼料等専門調査会

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年 6月 30日まで)	(2008年 12月 20日まで)	(2009年 6月 30日まで)
寺田 雅昭(委員長)	寺田 雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾 允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉 直子(委員長代理)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄
見上 彪	本間 清一	本間 清一

(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〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 洋幸
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
菅野 純 林 眞
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士

(2007年2月11日まで)

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

(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

(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 葎子
高木 篤也 吉田 敏則

要 約

1
2
3
4
5
6
7

抗菌剤であるセファピリン（セファピリンベンザチン(CAS No.94768-37-6)及びセファピリンナトリウム(CAS No.24356-60-3)）について、動物用医薬品再審査申請時の添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

以下調査会終了後作成。

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 2、3) (2:ラック補足 48、3:ドライ補足 34)

2 1. 用途

3 抗菌剤

4
5 2. 有効成分の一般名

6 和名：セファピリン

7 英名：cefapirin

8
9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(6*R*,7*R*)-3-(acetyloxymethyl)-8-oxo-7-[(2-pyridin-4-ylsulfanylacetyl)amino]-
12 5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

13 CAS (No.21593-23-7)

14 英名：cephapirin

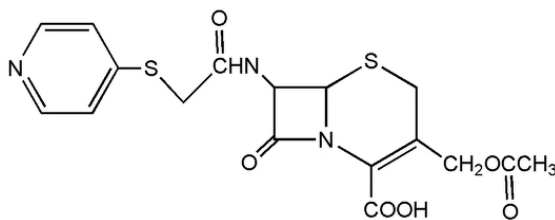
15
16 4. 分子式

17 セファピリン：C₁₇H₁₇N₃O₆S₂

18
19 5. 分子量

20 セファピリン：423.46338

21
22 6. 構造式



セファピリン

23

24 7. 使用目的及び使用状況等 (参照 4、5) (4:KPラック添付 1、5:EMA(1)-1)

25 セファピリンは、第一世代の半合成セファロスポリン系抗菌剤であり、その作用機序
26 は、細胞壁合成の阻害によるものである。

27 現在、動物用医薬品として、国内ではセファピリンナトリウム及びセファピリンベン
28 ザチンが、牛の乳房炎の治療にのみ使用されている。国外では、米国等の海外 9 ヶ国で
29 牛の乳房炎に対してセファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンが使用され
30 ているほか、セファピリンベンザチンは、牛の子宮内の治療又は慢性子宮内膜炎の治療
31 にも使用されている。また、国外ではヒトの医薬品としても広く使用されている。

32 なお、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準¹が設定されている。

33 ※ セファピリン Na は、第 15 改正日本薬局方に収載されているが、現在、製造販売はされていな

¹ 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 (参照 1)。

1 い。第 16 改正薬局方案では削除される。

2 3 II. 安全性に係る知見の概要

4 1. 薬物動態試験

5 (1) 薬物動態試験 (マウス) (参照 6) (6:KP ラック補足 35)

6 マウス (Swiss Webster 系、30 匹) にセファピリンナトリウムを単回皮下投与 (200
7 mg/kg 体重) し、血漿及び尿中のセファピリン及びセファピリンの代謝物である脱アセ
8 チルセファピリンの濃度を調べた。

9 投与 30 分後のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度はそれぞれ
10 33.1 及び 106.7 µg/mL、投与後 24 時間の尿中排泄率は 20.0 及び 39.8 %であった。

11 12 (2) 薬物動態試験 (ラット) (参照 6~9)

13 ① 腹腔内投与 (吸収・排泄)

14 ラット (Miller 系、8 匹) にセファピリンナトリウムを単回腹腔内投与 (200、1,000
15 mg/kg 体重) し、血漿中濃度及び尿中排泄率を調べた。

16 結果を表 1 に示した。セファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度は両投
17 与群とも投与 30 分後に最高値を示し、200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 58.4 及び 24.6
18 µg/mL、1,000 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 753.2 及び 353.8 µg/mL であった。以後急
19 速に低下し、200 mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後に 3.3 及び 1.9 µg/mL、1,000 mg/kg
20 体重投与群では投与 6 時間後に 1.5 及び 0.8 µg/mL となった。投与後 24 時間のセファ
21 ピリン及び脱アセチルセファピリンの尿中排泄率は、200 mg/kg 体重投与群で 5.2 及び
22 28.1 %、1,000 mg/kg 体重投与群で 8.1 及び 26.3 %であった。(参照 6) (6:KP ラック補足 35)

23
24 表 1 ラットにおけるセファピリンナトリウム単回腹腔内投与後のセファピリン及
25 び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度及び尿中排泄率 (%) [表新規作成]

投与群 (mg/kg 体重/日)	分析対象	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	投与後 24 時間尿 中排泄率 (%)
200	セファピリン	58.4	0.5	5.2
	脱アセチルセファピリン	24.6	0.5	28.1
1,000	セファピリン	753.2	0.5	8.1
	脱アセチルセファピリン	353.8	0.5	26.3

26 27 ② 筋肉内投与 (分布)

28 ラット (Wistar 系、雌 3 匹/群) にセファピリンナトリウムを単回筋肉内投与 (100
29 mg/kg 体重) し、投与 4 時間後までの血清及び組織中のセファピリン及び脱アセチルセ
30 ファピリン濃度を測定した。

31 結果を表 2 に示した。両物質とも血清及び組織中濃度は投与 30 分後に最高となり、
32 投与 4 時間後には著しく減少した。投与 30 分後のセファピリンの血清及び組織中濃度
33 は血清 14.6 µg/mL、腎臓 10.2 µg/g、脾臓 8.5 µg/g、肺 5.8 µg/g、肝臓 2.2 µg/g の順であ
34 った。脱アセチルセファピリンは腎臓 45.8 µg/g、血清 41.0 µg/mL、脾臓 38.0 µg/g、肺

28.5 µg/g、肝臓 14.2 µg/g の順であり、セファピリンより高値を示した。(参照 7) (7:KP
ラック補足 33c)

表 2 ラットにおけるセファピリンナトリウムの単回筋肉内投与後のセファピリン
及び脱アセチルセファピリンの血清及び組織中濃度 (µg/mL or g) [表新規作成]

採材部位	血清及び組織中濃度 (µg/mL or g)			
	セファピリン		脱アセチルセファピリン	
	投与 30 分後	投与 4 時間後	投与 30 分後	投与 4 時間後
血 清	14.6	0.03	41.0	0.07
肝 臓	2.2	—	14.2	0.15
腎 臓	10.2	0.27	45.8	1.4
肺	5.8	—	28.5	0.25
脾 臓	8.5	—	38.0	—

③ 筋肉内投与 (分布・排泄)

ラット (SD 系、雄 3 匹) にセファピリンナトリウムを単回筋肉内投与 (50 mg/kg 体
重) し、投与 1 時間後までの血清血漿、肺、肝臓及び腎臓中の濃度並びに投与後 24 時
間の尿中排泄率を測定した。

結果を表 3 に示した。投与 30 分後の血清血漿及び組織中のセファピリン (脱アセチ
ルセファピリンを含む) 及び脱アセチルセファピリンの濃度は、セファピリンとしてそ
れぞれ血清血漿で 12.4 及び 5.6 µg eq/mL、肺で 1.9 及び 1.9 µg eq/g、肝臓で 1.5 及び
1.5 µg eq/g、腎臓で 18.4 及び 16.8 µg eq/g であった。投与 1 時間後では、血清血漿で
1.6 及び 0.9 µg eq/mL、肺で 0.3 及び 0.3 µg eq/g、肝臓で 0.2 及び 0.2 µg eq/g、腎臓で
2.2 及び 2.0 µg eq/g であった。また、投与後 24 時間の尿中排泄率は表 4 のとおりセフ
ァピリン (脱アセチルセファピリンを含む) 及び脱アセチルセファピリンとしてそれぞ
れ 20.1 及び 10.1 % で、ほとんどが投与後 3 時間以内に排泄された。(参照 8) (8:KP
ラック補
足 36)

表 3 ラットにおけるセファピリンナトリウムの単回筋肉投与後のセファピリン (脱
アセチルセファピリン含む) 及び脱アセチルセファピリンの血清血漿及び組織中濃
度 (µg eq/g) [表新規作成]

採材部位	血清血漿及び組織中濃度 (µg eq/g)			
	セファピリン及び 脱アセチルセファピリン		脱アセチルセファピリン	
	投与 30 分後	投与 1 時間後	投与 30 分後	投与 1 時間後
血 清 漿	12.4±2.7	1.6±0.5	5.6±1.8	0.9±0.5
肝 臓	1.5	0.2	1.5	0.2
腎 臓	18.4	2.2	16.8	2.0
肺	1.9	0.3	1.9	0.3

1 表 4 ラットにおけるセファピリンの単回筋肉投与後のセファピリン（脱アセチルセ
2 ファピリン含む）及び脱アセチルセファピリンの尿中排泄率（%）〔表新規作成〕

	投与後時間（時間）			
	0~3	3~6	6~24	0~24
セファピリン及び 脱アセチルセファピリン	19.8	0.3	—	20.1
脱アセチルセファピリン	9.9	0.2	—	10.1

3
4 〔専門委員コメント〕

5 ・表 3 に関しては論文では 2 時間目の枠がありますが、すべて「—」の表記になっています。表 4 に関し
6 ては、比較実験を行っている Cephalothin で 6~24hrs に N.D の表記があることから、N.D と—の区別
7 があると思われませんが、検出限界と測定せずの判断が付きません。

8
9 ④ 皮下投与（分布）

10 ラット（Wistar 系、雄、数不明）にセファピリンナトリウム（20、40、80 mg/kg 体
11 重）及び脱アセチルセファピリンナトリウム（40~80 mg/kg 体重）を単回皮下投与し、
12 投与 4 時間後まで経時的に各組織中の微生物学的活性濃度を調べた。

13 セファピリンナトリウムの投与（40 mg/kg 体重）後、リン酸緩衝液で抽出したセファ
14 ピリンの血清及び組織中濃度はいずれも投与後 30 分以内に最高となり、その後漸減し、
15 投与 4 時間後にはいずれも低値を示した。投与 30 分後の血清及び組織中濃度は血清が
16 24.234 µg/mL で最も高く、他は腎臓で 6.626 µg/g、肺で 2.056 µg/g、肝臓で 0.089 µg/g、
17 脾臓で 0.806 µg/g、心臓で 0.183 µg/g、筋肉で 0.083 µg/g、脳で 0.077 µg/g と低値であ
18 った。この結果は表 5 に示した。この分布傾向は 20、80 mg/kg 体重の投与時でも同様に
19 みにみられた。脱アセチルセファピリンナトリウムの投与（40 mg/kg 体重）では、リン酸
20 緩衝液で抽出した投与 30 分後の脱アセチルセファピリンの血清及び組織中濃度は血清
21 で 23.585 µg/mL、腎臓で 11.815 µg/g、肺で 2.448 µg/g、肝臓で 0.280 µg/g、脾臓で 1.631
22 µg/g であり、肝臓では、セファピリンナトリウムの投与時に比べやや高く、また持続性
23 を示した。

24 セファピリンナトリウムの投与（40 mg/kg 体重）後、アセトンで抽出したセファピリ
25 ンの血清及び組織中濃度はいずれも投与後 30 分以内に最高となった。投与 30 分後の血
26 清及び組織中濃度は、腎臓で 33.745 µg/g、血清で 22.567 µg/mL、肺で 5.924 µg/g、肝
27 臓で 0.574 µg/g、脾臓で 1.199 µg/g となり、リン酸緩衝液抽出による測定値より、血清
28 を除き 2~10 倍の高値を示した。脱アセチルセファピリンナトリウムの投与（40 mg/kg
29 体重）では、アセトン抽出した投与 30 分後の脱アセチルセファピリンの組織中濃度は、血清
30 を除き増加した。

31 ラット（Wistar 系、雄、数不明）に ¹⁴C 標識セファピリンナトリウム（標識部位不明）
32 を単回皮下投与（40 mg/kg 体重）し、組織中濃度をシンチレーションカウンターで調べ
33 た。投与後 30 分以内に組織中濃度は最高となった。投与 30 分後の血清及び組織中濃度
34 は、腎臓で 136.845 µg eq/g、肝臓で 26.516 µg eq/g、血清で 21.669 µg eq/g、肺で 4.647
35 µg eq/g であった。筋肉、心臓及び脾臓では低く、脳への移行は非常に少なかった。（参

1 照 9) (9:KPラック補足 32)

2
3 表 5 ラットにおけるセファピリンナトリウム及び脱アセチルセファピリンナトリ
4 ウムの単回皮下投与後 (40 mg/kg 体重) のセファピリン及び脱アセチルセファピリ
5 ンの血清及び組織中濃度 (µg/g or mL) [表新規作成]

採材部位	血清及び組織中濃度 (µg/g or mL)			
	セファピリン			脱アセチル セファピリン
	リン酸緩衝液抽出	アセトン抽出	¹⁴ C 標識*	リン酸緩衝液抽出
血 清	24.234	22.567	21.669	23.585
腎 臓	6.626	33.745	136.845	11.815
肺	2.056	5.924	4.647	2.448
肝 臓	0.089	0.574	26.516	0.280
脾 臓	0.806	1.199		1.631
心 臓	0.183			
筋 肉	0.083			
脳	0.077			

6 *:セファピリン等量(µg eq/g or mL)

7
8 ⑤ 皮下投与 (排泄)

9 ラット (Wistar 系、雄、数不明) にセファピリンナトリウムを単回皮下投与 (100 mg/kg
10 体重) したときの投与後 4 時間の尿中排泄率は 42.44 % であり、その大部分は脱アセチ
11 ルセファピリンナトリウムであった。

12 また、¹⁴C 標識セファピリンナトリウム (標識部位不明) を単回皮下投与 (40 mg/kg
13 体重) したときの投与後 4 時間の尿中排泄率は 58.59 % であり、糞中排泄率は 0.235 %
14 であった。結果を表 6 に示した。(参照 9) (9:KPラック補足 32)

15
16 表 6 ラットにおけるセファピリンナトリウム単回皮下投与後のセファピリンの尿
17 中又は糞中排泄率 (%) [表新規作成]

投与物質	投与量 (mg/kg 体重)	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
セファピリンナトリウム	100	42.44 ¹⁾	
¹⁴ C 標識セファピリンナトリウム	40	58.59	0.235

18 1) 大部分が脱アセチルセファピリンナトリウム。(セファピリンナトリウム : 4.92 %、脱アセチ
19 ルセファピリンナトリウム : 37.52 %)

20
21 (3) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 6、7)

22 ① 静脈内投与 (排泄)

23 麻酔下開腹したイヌ (雌、2 匹) にセファピリンナトリウムを単回静脈内投与 (20 mg/kg
24 体重) し、セファピリンの投与 4 時間後までの血液及び投与後 4 時間の胆汁中濃度並び

1 に胆汁中及び尿中排泄率を調べた。

2 血中濃度は投与直後に最高となり、以後急速に減少した。 $T_{1/2}$ は0.4時間であった。
3 胆汁中濃度は投与後60分以内に最高となり、以後血中濃度と平行して減少しているが、
4 その濃度は血中濃度の2~10倍の高値を示した。尿中排泄及び胆汁中排泄率は、一方が
5 投与後3時間でそれぞれ78.6及び0.23%、他方が4時間でそれぞれ88.9及び0.45%
6 であった。~~胆汁中排泄率は投与後3時間で0.23%、4時間で0.45%であった。~~ (参照7)
7 (7:KPラック補足33b)

8 ② 静脈内投与（排泄）

9 イヌ（ビーグル種、4匹）にセファピリンナトリウムを単回静脈内投与（30 mg/kg 体
10 重）し、血漿及び尿中のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの濃度を調べた。

11 結果は表7及び8に示した。セファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度
12 の最高値は、それぞれ、投与5分後直後にそれぞれ92.3及び投与15分後に14.5
13 $\mu\text{g/mL}$ ~~での最高値を示し~~、投与4時間後にセファピリンは0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、投与3時間後に
14 脱アセチルセファピリンは定量限界（1.0 $\mu\text{g/mL}$ ）以下未満となった。投与後8時間の
15 尿中排泄率は、セファピリン及び脱アセチルセファピリンとしてそれぞれ32.0及び
16 65.9%であった。（参照6）（6:KPラック補足35 Table4,5）
17

18
19 表7 イヌにおけるセファピリンナトリウム単回静脈投与後のセファピリン及び脱
20 アセチルセファピリンの血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）〔表新規作成〕

	投与後時間						
	5分	15分	30分	1時間	2時間	3時間	4時間
セファピリン	92.3	52.0	26.9	10.5	2.1	0.6	0.2
脱アセチルセファピリン	9.9	14.5	13.9	11.9	4.0	<1.0	<1.0

21
22 表8 イヌにおけるセファピリンナトリウム単回静脈内投与後のセファピリン及び
23 脱アセチルセファピリンの尿中排泄率（%）〔表新規作成〕

	投与後時間（時間）				
	0.5	1	2	4	8
セファピリン	20.9±3.1 ¹⁾	27.0±4.1	30.3±3.9	31.0±3.9	32.0±4.0
脱アセチルセファピリン	27.9±4.6	44.3±4.3	60.4±4.7	64.8±4.8	65.9±4.9

24 1) モル百分率±Standard error

25 (4) 薬物動態試験（牛）（参照10~13）

26 ① セファピリンナトリウム

27 乳牛にセファピリンナトリウムを筋肉内投与（8.5 mg/kg 体重）したときの血清中 C_{max}
28 は14 $\mu\text{g/mL}$ で、 T_{max} が30分、 $T_{1/2}$ が1時間であった。これらは子牛でも同様の結果で
29 あった。また、静脈内投与（8.5 mg/kg 体重）したときは、 $T_{1/2}$ が1.1時間、AUCが11
30 mg/L/hであった。（参照10）（10:EMA(2)-21）
31
32

1 乳牛にセファピリンナトリウムを静脈内投与（8.6 mg/kg 体重）し、胆汁及び乳汁中
 2 のセファピリン濃度を測定した。投与 6 時間後の胆汁中濃度は 10.3 µg/g であり、投与 6
 3 時間後の尿中濃度は 1,700 µg/mL と高値であった。（参照 10）（10:EMA(2)-22）

4
 5 泌乳牛²（ホルスタイン種、3 頭）にセファピリンナトリウムを単回乳房内投与（セフ
 6 アピリンとして、1 分房当たり 400 mg(力価)/kg 体重を 3 分房に投与）し、経時的に血
 7 漿、乳汁（朝・夕に分房毎に採取）及び糞尿を採取し、セファピリン濃度を調べた。

8 血漿の T_{max} は投与 4~8 時間後に見られ、投与 12 時間後には全例が検出限界（0.03
 9 µg(力価)/g）以下未満になった。乳汁中濃度は全例の平均が投与日の夕に最高値を示し
 10 た後、急速に低下し投与 3 日後の朝には全例が検出限界（0.03 µg(力価)/g）以下未満に
 11 なった。尿中濃度は投与 8 時間後に最高となり、急速に低下し投与 48 時間後には全個
 12 体が検出限界（0.05 µg(力価)/g）以下未満となった。糞中濃度はいずれの検査時におい
 13 ても全例が検出限界（0.05 µg(力価)/g）以下未満であった。結果を表 9 及び 10 に示した。

14 （参照 11）（11:KP ラック補足 38）

15
 16 表 9 牛におけるセファピリンナトリウム投与後のセファピリンの血清又は血漿中
 17 薬物動態パラメータ〔表新規作成〕

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C _{max} (µg(力価)/mL or g)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC (mg/L/h)
筋肉内投与（血清）	8.5	14	0.5	1	
静脈内投与	8.5			1.1	11
乳房内投与（血漿）	400×3 分房	0.060-11~0.13	4~8		

18
 19 表 10 牛におけるセファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの尿中及び
 20 糞中濃度（µg(力価)/g）〔表新規作成〕

	投与後時間（時間）				
	4	8	12	24	48
尿中濃度	9.05	34.10	8.39	0.56	<0.05
糞中濃度	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

21
 22 ② セファピリンベンザチン

23 a. 吸収（筋肉内投与、子宮内投与及び乳房内投与）

24 乳牛にセファピリンベンザチンを筋肉内投与（8.3 mg/kg 体重）又は子宮内投与（500
 25 mg/kg 体重）、若しくは乾乳牛³にセファピリンベンザチンを乳房内投与（381 mg/kg 体
 26 重）したときのセファピリンの血清又は血漿中濃度を測定した。

27 結果を表 11 に示した。（参照 10）（10:EMA(2)-21）

28
 29
 2 ² 泌乳牛：泌乳している時期の乳牛。

3 ³ 乾乳牛：出産に控えて搾乳を休ませている時期の乳牛

1 表 11 乳牛におけるセファピリンベンザチン投与後のセファピリンの血清又は血漿
2 中薬物動態パラメータ [表新規作成]

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (mg/mL/min)
筋肉内投与 (血清)	8.3	0.33	11	1
子宮内投与 (血漿)	500	0.13	1~3	
乳房内投与 (血漿)	381	0.025~0.32	6~12	

3
4 b. 吸収・排泄 (乳房内投与)

5 乾乳牛 (ホルスタイン種、3 頭) にセファピリンベンザチンを単回乳房内投与 (セフ
6 アピリンとして、1 分房当たり 600 mg(力価)/kg 体重を 4 分房に投与) し、経時的に採
7 取した血漿及び糞尿についてセファピリン濃度を測定した。

8 結果を表 12 に示した。血漿の T_{max} は投与 4~8 時間後で、投与 1 日後に定量検出限界
9 (0.03 µg(力価)/g) 以下未満となった。尿中濃度は投与 8~12 時間後にピークを迎えた
10 後、急速に低下し投与 24 日後に全例が定量検出限界 (0.05 µg(力価)/g) 以下未満となっ
11 た。糞中濃度はいずれの検査時においても全個体が定量検出限界 (0.05 µg(力価)/g) 以
12 下未満であった。(参照 12) (12:KPドライ補足 25)

13
14 表 12 乾乳牛におけるセファピリンベンザチン乳房内投与後のセファピリンの血漿、
15 尿及び糞中濃度 (µg(力価)/g) [表新規作成]

分析 部位	投与後時間								
	投与前	4 時間後	8 時間後	12 時間後	1 日後	2 日後	4 日後	8 日後	24 日後
血漿	<0.03	0.16	0.14	0.12	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	—
糞	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
尿	<0.05	25.98	51.61	48.09	—	4.69	0.60	0.17	<0.05

16
17 乳牛 (3 頭) にセファピリンベンザチンを乳房内投与 (セファピリンとして、1 分房
18 当たり 300 mg(力価)/kg 体重を 4 分房に投与) し、投与 60 時間後までのセファピリン
19 及び脱アセチルセファピリンの乳汁中濃度を測定した。

20 投与後 60 時間の乳汁中排泄率はセファピリンで 44~63 %、脱アセチルセファピリン
21 で 13~30 %であった。乳汁中排泄半減期はセファピリンで 18.7 時間、脱アセチルセフ
22 アピリンで 14.6 時間であった。乳汁中濃度が検出限界未満となるのはセファピリン (検
23 出限界 0.02 µg/mL) 及び脱アセチルセファピリン (検出限界 6 µg/mL) でそれぞれ投与
24 210 及び 56 時間後、実質的にゼロとなるのは投与 210 及び 100 時間後と考えられた。
25 (参照 13) (13:KPドライ補足 27)

26
27 c. 排泄 (子宮内投与、乳房内投与)

28 牛にセファピリンベンザチンを子宮内投与 (500 mg/kg 体重) したときの投与 1~12
29 時間後の尿中濃度は 2~57 µg/mL、投与 72 時間後は検出限界 (0.05 µg/mL) 未満であっ
30 た。(参照 10) (10:EMA(2)22)

1
2 牛にセファピリンベンザチンを乳房内投与（381 mg/kg 体重）したときの投与 1 日後
3 の尿中濃度は 2.4~17 µg/mL、投与 7 日後は検出限界（0.04 µg/mL）未満であった。（参
4 照 10）（10:EMA(2)22）

5
6 d. 分布（筋肉内投与）

7 乳牛にセファピリンベンザチンを筋肉内投与（8.5 mg/kg 体重）し、組織中のセファ
8 ピリン濃度を調べた。投与 4.5 時間後の組織中濃度は腎臓で 1,000~5,000 µg/kg、筋肉で
9 8~24 µg/kg 未満、肝臓で 45 µg/kg 未満、胆汁中で 0.3 µg/g であった。（参照 10）（10:EMA(2)22、
10 24）

11
12 (5) 薬物動態試験（ヒト）（参照 6~8、14）

13 ① 静脈内投与（吸収・排泄）

14 成人（74人）にセファピリンナトリウムを単回静脈内投与（4人に1g、3人に2g）
15 し、投与 4 時間後までの血中濃度及び投与後 4 時間の尿中排泄率を調べた。

16 結果は表 13 に示した。血中濃度は投与 15 分後において 1 g 及び 2 g 投与群でそれぞ
17 れ 36.1 及び 78.7 µg/mL を示し、以後漸減して投与 4 時間後では 0.1 及び 0.67 µg/mL
18 となった。セファピリンの尿中排泄率は投与後 4 時間で 64.3 及び 43.2 % であった。（参
19 照 7）（7:KP ラック補足 33d）

20
21 表 13 ヒトにおけるセファピリンナトリウム静脈内投与後のセファピリンの血中濃
22 度及び尿中排泄率〔表新規作成〕

投与群	血中濃度（µg/mL）		投与後 4 時間の 尿中排泄率（%）
	投与 15 分後	投与 4 時間後	
1 g 投与群	36.1	0.1	64.3
2 g 投与群	78.7	0.67	43.2

23
24 〔専門委員コメント〕

25 ・同一例に対して、同量の Cephalothin 投与し、クロスオーバー実験を行っているが、本文からは、1g 投
26 与、2g 投与の健常人が重複しているかどうかは判断つかない。4例+3例で7人と捉えるか、人数の記
27 載を削除すべきではないか。

28
29 健常ヒトボランティア（男性、8人）にセファピリンナトリウムを単回静脈内投与（セ
30 ファピリンとして 950 mg）し、投与 4.04 時間後までの血清中濃度及び投与後 6.04 時
31 間の尿中排泄率を測定した。

32 結果は表 14 に示した。投与 7.5 分後の血清中濃度はセファピリン、脱アセチルセファ
33 ピリンとしてそれぞれ 81.6 及び 6.7 µg/mL であった。セファピリンは投与 4.04 時間後
34 において 0.2 µg/mL、脱アセチルセファピリンは投与 2.04 時間後において 0.5 µg/mL で
35 あった。後 2.54 時間で検出限界以下となった。また、投与後 6.04 時間の尿中排泄率は
36 セファピリンが 47.9 %、脱アセチルセファピリンが 37.2 % であった。（参照 14）（14:KP

ラック補足 37)

※ 血清中濃度について表中で“－”と記載されているものを検出限界以下として読んでいたが、資料中に明記されていないので、データを読める範囲の記載に修正した。

表 14 ヒトにおけるセファピリンナトリウム単回静脈投与後のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの血清中濃度及び尿中排泄率〔表新規作成〕

	投与後時間							投与後 6.04 時間の尿中排泄率 (%)
	7.5 分	32.5 分	1.04 時間	2.04 時間	2.54 時間	3.04 時間	4.04 時間	
セファピリン	81.6	13.2	4.7	1.4	0.9	0.55	0.2	47.9
脱アセチルセファピリン	6.7	3.0	1.3	0.5	－	－	－	37.2

健康ヒトボランティア (男性、2 人) にセファピリンナトリウムを単回静脈内投与 (500 mg/kg 体重) し、投与 3 時間後までの血漿中濃度及び投与後 8 時間の尿中排泄率を測定した。

結果を表 15 及び 16 に示した。投与 15 分後の血漿中濃度はセファピリンでは 9.8 及び 14.6 µg/mL、脱アセチルセファピリンでは 0.2 及び 0.6 µg/mL であった。セファピリンは投与後 3 時間において 1 例で 0.2 µg/mL、もう 1 例で検出限界以下となった。脱アセチルセファピリンは投与後 1 時間で検出限界以下となった。セファピリンは投与 2 時間後において 0.3 及び 0.4 µg/mL であった。脱アセチルセファピリンは投与 30 分後において 0.1 及び 0.1 µg/mL であった。投与後 8 時間の尿中排泄率はセファピリン 41.0 及び 44.0 %、脱アセチルセファピリン 4.3 及び 6.72 %、ラクソンセファピリン 0.18 及び 0.4 % であり、ほとんどが投与後 4 時間以内に排泄された。(参照 8) (8:KP ラック補足 36)

※ 血漿中濃度について表中で“－”と記載されているものを検出限界以下として読んでいたが、資料中に明記されていないので、データを読める範囲の記載に修正した。

〔専門委員コメント〕

・参照 8 については、同様の疑問が p.9 の 7 行以降の表 3、表 4 でも見られます。参照 8 の論文内では、N.D も用いられており、Cephlothin のヒトボランティアデータでは、「+」という表記もあり、いずれも略号説明がないため、判断できません。

表 15 ヒトにおけるセファピリンナトリウム単回静脈内投与後のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度 (µg/mL) 〔表新規作成〕

	ボランティア	投与後時間				
		15 分	30 分	1 時間	2 時間	3 時間
セファピリン	A	14.6	6.5	2.3	0.4	－
	B	9.8	5.1	1.0	0.3	0.2
脱アセチルセファピリン	A	0.6	0.1	－	－	－
	B	0.2	0.1	－	－	－

1 表 16 ヒトにおけるセファピリンナトリウム単回静脈内投与後のセファピリン及び
2 脱アセチルセファピリンの尿中排泄率 (%) [表新規作成]

	ボランティア	投与後時間 (時間)				
		0~2	2~4	4~6	6~8	0~8
セファピリン	A	40.2	0.79	0.05	0.01	41.0
	B	41.2	2.6	0.1	0.02	44.0
脱アセチルセファピリン	A	6.44	0.25	0.03	0.0002	6.72
	B	3.7	0.53	0.06	0.01	4.3
ラクトンセファピリン	A	0.16	0.01	0.01	0.004	0.18
	B	0.18	0.03	0.20	0.01	0.4

3
4 健康ヒトボランティア (男性、10人) にセファピリンナトリウムを静脈内投与 (1g)
5 し、血漿中のセファピリン及び脱アセチルセファピリン濃度を測定した。

6 結果を表 17 に示した。セファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度は投
7 与直後にそれぞれ 63.6 及び 2.5 µg/mL の最高値を示し、セファピリンでは投与 4 時間
8 後に 0.2 µg/mL となったが、脱アセチルセファピリンは投与 2 時間後には検出されな
9 かった。投与後 6 時間の尿中排泄率はセファピリン及び脱アセチルセファピリンとしてそ
10 れぞれ 48.5 及び 45.3 %であった。(参照 6) (6:KP ラック補足 35)

11
12 表 17 ヒトにおけるセファピリンナトリウム単回静脈投与後のセファピリン及び脱
13 アセチルセファピリンの血漿中濃度及び尿中排泄率 (µg/mL) n=8 [表新規作成]

	投与後時間						投与後 6 時間の尿中排泄率 (%)
	5 分	30 分	1 時間	1.5 時間	2 時間	4 時間	
セファピリン	63.6±5.2 ¹⁾	10.2±0.8	3.0±0.3	1.7±0.2	0.9±0.1	0.2±0.02	48.5
脱アセチルセファピリン ²⁾	2.5	1.9	1.0	0.3	ND ³⁾		45.3

14 1) µg/mL ±SE (Standard Error)

15 2) 投与 5 分後に 8 例中 3 例で、投与 0.5 時間後に 8 例中 5 例で、投与 1.5 時間後に 8 例中 2 例
16 で検出された。

17 3) ND : Not determined

18
19 ② 筋肉内投与 (吸収・排泄)

20 成人 (3人) にセファピリンナトリウムを単回筋肉内投与 (1g) し、投与 6 時間後ま
21 での血中濃度及び投与後 6 時間の尿中排泄率を調べた。

22 投与 30 分後に測定したものは 1 例のみであったが、その血中濃度は最高値 27.0 µg/mL
23 を示した。投与 4 時間後では 0.42~0.93 µg/mL であった。セファピリンの尿中排泄率は
24 投与後 6 時間で 56.8~92.8 %であった。(参照 7) (7:KP ラック補足 33)

25
26 健康ヒトボランティア (男性、8人) にセファピリンナトリウムを単回筋肉内投与 (セ

1 ファピリンとして 950 mg) し、投与 6 時間後までの血清中濃度及び投与後 24 時間の尿
2 中排泄率を測定した。

3 結果を表 18 に示した。セファピリンの血漿中濃度は投与 1 時間後に最高値 8.0 µg/mL
4 を示し、投与 6 時間後には 0.8 µg/mL となった。脱アセチルセファピリンの血清中濃度
5 は投与 1.5 時間後に最高値 1.3 µg/mL を示し、投与後 6 時間には検出限界以下となった
6 投与 4 時間後に 0.2 µg/mL となった。投与後 24 時間の尿中排泄率はセファピリンが投
7 与量の 43.3 %、脱アセチルセファピリンは投与量の 43.4 %であった。(参照 14) (14:KP
8 ヲグ補足 37)

9 ※ 血漿中濃度について表中で“—”と記載されているものを検出限界以下として読んでいたが、資料中に
10 明記されていないので、データで読める範囲の記載に修正した。

11
12 表 18 ヒトにおけるセファピリンナトリウム単回筋肉内投与後のセファピリン及び
13 脱アセチルセファピリンの血清中濃度 (µg/mL) [表新規作成]

	投与後時間							
	10分	30分	1時間	1.5時間	2時間	3時間	4時間	6時間
セファピリン	4.4	6.8	8.0	6.8	5.8	2.7	1.7	0.8
脱アセチル セファピリン	—	0.4	0.7	1.3	0.7	0.6	0.2	—

14
15 **2. 残留試験 (牛)**

16 (1) 残留試験 (静脈内投与) (参照 10)

17 乳牛にセファピリンナトリウムを静脈内投与 (7.5 mg/kg 体重) したときの投与 4.5
18 時間後の組織中濃度は、腎臓で 1,500~6,800 µg/kg、筋肉で 8~24 µg/kg 以下未満、肝臓
19 で 370 µg/kg であった。(参照 10) (10:EMA SR(2)-24)

20
21 (2) 残留試験 (泌乳牛、組織、乳房内投与) (参照 10、15、16)

22 泌乳牛にセファピリンベンザチンを乳房内投与 (1 分房当たり 300 mg を 2 分房に投
23 与) したときのセファピリンの腎臓中濃度は、投与 6 時間後で 42~51 µg/kg、15 時間後
24 で 21~93 µg/kg となり、24 時間後には筋肉、肝臓、脂肪及び腎臓の全ての検体で 20 µg/kg
25 を下回った。腎臓中の脱アセチルセファピリン濃度は投与 6 時間後で 88~286 µg/kg、
26 15 時間後で 19~61 µg/kg、24 時間後で 15 µg/kg であった。(参照 10) (10:EMA SR(2)26)

27 ※ 投与したのはベンザチンではないのではないかと。原著にはセファピリンとしか記載されていない。投与
28 した動物が泌乳牛なのでナトリウムと推測される。

29
30 泌乳牛 (ホルスタイン種、3 頭/群) にセファピリンナトリウムを 3 日間連続乳房内投
31 与 (セファピリンとして、常用量群には 1 分房当たり 200 mg(力価)を 3 分房、2 倍量群
32 には 1 分房当たり 400 mg(力価)を 3 分房) し、血漿及び組織中のセファピリン濃度を調
33 べた。

34 結果を表 19 及び 20 に示した。血漿については、常用量群の最終投与 2 時間後までに
35 3 例中 2 例が検出限界 (0.03 µg(力価)/g) 未満となり、8 時間後にはすべて検出限界未満

1 となった。2倍量群では最終投与8時間後まで低レベル（最終投与2及び8時間後の平均はそれぞれ0.09及び0.08 µg(力価)/mL)であったが、1日後には検出限界未満となった。
 2 尿については、常用量群では最終投与2日後に全例が検出限界（0.05 µg(力価)/g）
 3 以下未満となり、2倍量群でも最終投与2日後に3例中2例が検出限界以下未満となっ
 4 た。肝臓（バイオプシー検体）については、常用量群及び2倍量群ともに最終投与8時
 5 間後まで検出されたが、1日後以降では全個体が検出限界（0.03 µg(力価)/g）以下未満
 6 となった。また、最終投与4又は5日後に投与群をと殺し、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、
 7 脂肪、小腸及び乳房について分析したが、両群ともに乳房にのみ薬剤が検出され、他の
 8 組織への残留は認められなかった。（参照15）（15:KPラック補足40）
 9

10
 11 表19 セファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの血漿、尿及び肝臓中
 12 濃度①（µg(力価)/g）〔表新規作成〕

用 量	採 取 部 位	投与後時間						
		投与前	2時間後	8時間後	1日後	2日後	3日後	4日後
常用量	血 漿	<0.03	0.05 ¹⁾	<0.03	<0.03	<0.03	—	/
	尿	<0.05	5.24	12.74	0.39	<0.05	<0.05	—
	肝 臓	/	0.06、 0.09 ²⁾	0.06、 0.05 ²⁾	<0.03	<0.03	/	/
2倍量	血 漿	<0.03	0.09	0.08	<0.03	<0.03	—	/
	尿	<0.05	23.02	41.29	0.98	0.24 ¹⁾	0.07 ¹⁾	<0.05 ³⁾
	肝 臓	/	0.18	0.19	<0.03	<0.03	/	/

13 —：分析の省略、

14 1) 3例中2例で検出限界未満、

15 2) 3例中1例で検出限界未満、

16 3) 3例中2例の分析を省略

17
 18 表20 セファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの組織中残留濃度①
 19 （µg(力価)/g）〔表新規作成〕

採材部位	常用量 ²⁾	2倍量 ³⁾
血 漿	<0.03	<0.03
肝 臓	<0.03	<0.03
腎 臓	<0.03	<0.03
筋 肉	<0.03	<0.03
脂 肪	<0.03	<0.03
小 腸	<0.03	<0.03
乳房 左前	0.14	0.35
乳房 左後	0.12	0.08、0.21 ⁴⁾
乳房 右前	0.13	0.17
乳房 右後 ¹⁾	<0.03	<0.03

20 1) 無投与乳房、

- 1) 最終投与 4 日後にと殺—
 2) 最終投与 5 日後にと殺
 3) 最終投与 5 日後にと殺
 4) 3 例中 1 例で検出限界未満—

同様の試験を異なる泌乳牛（ホルスタイン種、3 頭/群）を用いて実施した。

結果を表 21 及び 22 に示した。血漿については、常用量群の最終投与 2 時間後までに 3 例中 2 例が検出限界（0.03 µg(力価)/g）以下未満となり、8 時間後にはすべてが検出限界未満となった。2 倍量群では、最終投与 8 時間後までに 3 例中 2 例が検出限界以下未満となり、1 日後にはすべてが検出限界未満となった。尿については、常用量群の最終投与 3 日後、2 倍量群の 2 日後に検出限界（0.05 µg(力価)/g）以下未満となった。肝臓（バイオプシー検体）については、常用量群及び 2 倍量群の最終投与 1 日後以降すべてが検出限界（0.03 µg(力価)/g）以下未満となった。最終投与 4 日後にと殺、解剖し採材した血漿、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び乳房においては両群ともに乳房にのみ薬剤が検出され、他の組織への残留は認められなかった。（参照 16）（16:KP ラック補足 41）

表 21 セファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの血漿、尿及び肝臓中濃度②（µg(力価)/g）〔表新規作成〕

用量	採取部位	投与後時間					
		投与前	2 時間後	8 時間後	1 日後	2 日後	3 日後
常用量	血漿	<0.03	0.03 ¹⁾	<0.03	<0.03	<0.03	—
	尿	<0.05	2.52	10.82	0.52	0.09 ¹⁾	<0.05
	肝臓		0.07 ¹⁾	0.03 ¹⁾	<0.03	<0.03	
2 倍量	血漿	<0.03	0.08	0.03 ¹⁾	<0.03	<0.03	
	尿	<0.05	23.69	14.07	0.41	<0.05	<0.05
	肝臓		0.11、 0.30 ²⁾	0.04 ¹⁾	<0.03	<0.03	

—：分析の省略、

1) 3 例中 2 例で検出限界未満、

2) 3 例中 1 例で検出限界未満

表 22 セファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの組織中残留濃度②（µg(力価)/g）〔表新規作成〕

採材部位	常用量	2 倍量
血漿	<0.03	<0.03
肝臓	<0.03	<0.03
腎臓	<0.03	<0.03
筋肉	<0.03	<0.03
脂肪	<0.03	<0.03
小腸	<0.03	<0.03
乳房 左前	0.13	0.15

乳房 左後	0.13	0.22
乳房 右前	0.41	0.18
乳房 右後 ¹⁾	0.06 ²⁾	<0.03

1) 無投与分房、

2) 3例中2例で検出限界未満、

4 (3) 残留試験（泌乳牛、乳汁、乳房内投与）（参照 17、18）

5 泌乳牛（ホルスタイン種、3頭/群）にセファピリンナトリウムを3日間連続乳房内投
6 与（セファピリンとして、常用量群には1分房当たり200 mg(力価)を3分房、2倍量群
7 には1分房当たり400 mg(力価)を3分房）し、最終投与5日後までの血漿及び乳汁中の
8 セファピリン濃度を経時的に調べた。

9 血漿については、常用量群の最終投与4時間後以降すべてが検出限界（0.03 µg(力
10 価)/g）以下未満となった。2倍量群では、最終投与1日後において検出限界以下未満と
11 なった。乳汁については、常用量群の最終投与当日は78.98 µg(力価)/gであったが、2
12 日後の夕には検出限界（0.03 µg(力価)/g）以下未満となった。2倍量群では最終投与当
13 日には127.30 µg(力価)/gであったが、2日後の夕には検出限界以下未満となった。（参
14 照 17）（17:KPラック補足 42）

15 同様の試験を異なる泌乳牛（ホルスタイン種、3頭/群）を用いて実施した。

16 常用量群の乳汁中濃度は最終投与当日に90.85 µg(力価)/mLであったが、2日後には
17 検出限界（0.03 µg(力価)/mL）未満となった。2倍量群の乳汁中濃度は最終投与当日に
18 158.51 µg(力価)/mLであったが、2日後の夕には検出限界未満となった。（参照 18）（18:KP
19 ラック補足 43）

22 (4) 残留試験（乾乳牛、組織、乳房内投与）（参照 19、20）

23 乾乳牛（ホルスタイン種、4頭/常用量群、3頭/2倍量群）にセファピリンベンザチン
24 を単回乳房内投与（セファピリンとして、常用量群に1分房当たり300 mg(力価)を4
25 分房、2倍量群には1分房当たり600 mg(力価)を4分房）し、血漿、尿、肝臓（バイオ
26 プシー検体）及び組織中のセファピリン濃度を調べた。

27 血漿については、常用量群の投与1日後において4例中3例が検出限界（0.03 µg(力
28 価)/g）以下未満であったが、2日後にはすべてが検出限界未満となった。2倍量群も投
29 与1日後において低レベル（平均0.04 µg(力価)/g）であったが、2日後にはすべてが検
30 出限界未満となった。肝臓（バイオプシー検体）については、常用量群の投与2日後に
31 において4例中3例が検出限界（0.03 µg(力価)/g）以下未満、2倍量群の投与2日後にお
32 いて低レベル（平均0.06 µg(力価)/g）であったが、投与3日後には両群とも検出限界未
33 満となった。尿については、常用量群の投与16日後以降、2倍量群の投与20日後以降
34 に検出限界（0.05 µg(力価)/g）以下未満となった。投与21及び29日後にと殺し、採材
35 した組織においては両群ともに乳房のみに残留が認められ、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、
36 脂肪及び小腸への残留は認められなかった。（参照 19）（19:KPドライ補足 28）

1 同様の試験を異なる乾乳牛（ホルスタイン種、4頭/群）を用いて実施した。

2 血漿については、常用量群及び2倍量群とも投与1日後に4例中3例が検出限界(0.03
3 μg (力価)/g) 以下未満となり、投与2日後にはすべてが検出限界未満となった。肝臓（バ
4 イオプシー検体）については、常用量群の投与1日後に4例中2例が検出限界(0.03 μg (力
5 価)/g) 以下未満となり、投与2日後にはすべてが検出限界未満となった。2倍量群では
6 投与2日後に4例中3例が検出限界以下未満となり、投与3日後にすべてが検出限界未
7 満となった。尿については両群とも投与20日後以降すべてが検出限界(0.05 μg (力価)/g)
8 以下未満となった。投与21及び29日後にと殺し、採材した組織においては両群とも乳
9 房のみに残留が認められ、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸への残留は認められ
10 なかった。（参照20）(20:KPドライ補足29)

12 (5) 残留試験（乾乳牛、乳汁、乳房内投与）（参照21、22）

13 乾乳牛（ホルスタイン種、妊娠牛、3頭/群）にセファピリンベンザチンを単回乳房内
14 投与（セファピリンとして、常用量群には1分房当たり300 mg(力価)を4分房、2倍量
15 群には1分房当たり600 mg(力価)を4分房）し、投与後及び分娩後の血漿並びに分娩後
16 の乳汁中のセファピリン濃度を調べた。

17 結果を表23に示した。血漿については、常用量群の投与10時間後において0.04 μg (力
18 価)/gであったが、1日後には検出限界(0.03 μg (力価)/g) 未満となった。2倍量群では
19 投与1日後に0.05 μg (力価)/gであったが、2日後に検出限界(0.03 μg (力価)/g) 未満と
20 なった。乳汁については、常用量群及び2倍量群の分娩直後においてセファピリンはい
21 ずれも検出限界(0.03 μg (力価)/g) 未満であった。（参照21）(21:KPドライ補足30)

22
23 表23 セファピリンベンザチン単回乳房内投与後のセファピリンの乳汁中残留濃度
24 ① (μg (力価)/g) [表新規作成]

	牛番号	分娩後時間			
		分娩直後	1日目	2日目	3日目
常用 量 群	1	<0.03 (投与41日後)	<0.03	—	—
	2	<0.03 (投与29日後)	<0.03	—	—
	3	<0.03 (投与41日後)	<0.03	—	—
2 倍 量 群	4	<0.03 (投与34日後)	<0.03	—	—
	5	<0.03 (投与36日後)	<0.03	—	—
	6	<0.03 (投与35日後)	<0.03	—	—

25 —；分析の省略

26 同様の試験を乾乳牛（ホルスタイン種、妊娠牛、3頭/群）を用いて実施した。

27 結果を表24に示した。血漿については、常用量群の投与1日後において3例中1例
28 が検出限界(0.03 μg (力価)/g) 以下未満であったが、2日後以降はすべてが検出限界以
29 下未満となった。2倍量群では、投与2日後において3例中1例が検出限界以下未満、
30

1 他の2例が0.04及び0.08 µg(力価)/gと低レベルの値であったが、分娩1日後にはすべて
 2 検出限界未満となった。乳汁については、常用量群の分娩直後において3例中1例
 3 からセファピリンが検出(0.04 µg(力価)/g)されたが、1日後以降はすべてが検出限界
 4 (0.03 µg(力価)/g)以下未満となった。2倍量群では、分娩直後において3例中2例が
 5 検出限界以下未満であったが、5日後にはすべてが検出限界未満となった。(参照 22)
 6 (22:KPドラ補足 31)

7
 8 表 24 セファピリンベンザチン単回乳房内投与後のセファピリンの乳汁中残留濃度
 9 ② (µg(力価)/g) [表新規作成]

	牛番号	分娩後時間					
		直後	1日後	2日後	3日後	5日後	7日後
常用 量 群	1	<0.03 (投与 28 日後)	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	2	<0.03 (投与 40 日後)	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	3	0.04 (投与 35 日後)	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
2 倍 量 群	4	<0.03 (投与 35 日後)	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	5	<0.03 (投与 35 日後)	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	6	0.32 (投与 18 日後)	0.48	0.21	0.08	<0.03	<0.03

10
 11 3. 急性毒性試験 (マウス、ラット) (参照 23~25)

12 マウス (ICR 系) 及びラット (Wistar 系) にセファピリンナトリウムを経口、静脈内、
 13 腹腔内、皮下投与したときの LD₅₀ を表 25 に示した。~~は経口投与時の雄で 26,088 mg/kg~~
 14 ~~体重、雌で 28,152 mg/kg 体重、静脈内投与時の雌雄で 7,602 mg/kg 体重、腹腔内投与~~
 15 ~~時の雄で 8,899 mg/kg 体重、雌で 8,972 mg/kg 体重、皮下投与時の雄で 13,606 mg/kg~~
 16 ~~体重、雌で 13,556 mg/kg 体重であった。~~

17 ~~ラット (Wistar 系) の LD₅₀ は経口投与時の雄で 17,592 mg/kg 体重、雌で 16,356 mg/kg~~
 18 ~~体重で、静脈内投与時の雄で 6,048 mg/kg 体重、雌で 6,276 mg/kg 体重、腹腔内投与時~~
 19 ~~の雄で 9,525 mg/kg 体重、雌で 7,850 mg/kg 体重、皮下投与時の雌雄で 14,400 mg/kg~~
 20 ~~体重以上であった。(参照 23) (23:KPラック補足 1)~~

21
 22 表 25 各投与経路における急性毒性 (マウス及びラット)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	26,088	28,152
	静脈内	7,602	7,602
	腹腔内	8,899	8,972
	皮下	13,606	13,556
ラット	経口	17,592	16,356
	静脈内	6,048	6,276

	腹腔内	9,525	7,850
	皮下	>14,400	>14,400

1
2 マウス (ICR 系) 及びラット (SD 系) にセファピリンベンザチンを強制経口及び皮
3 下投与したときの LD₅₀ は経口投与時で雌雄とも 2,000 mg/kg 体重⁴以上、皮下投与時で
4 雌雄とも 5,000 mg/kg 体重⁵以上であった。(参照 24、25) (24:KPドライ補足 1、25:KPドライ補足
5 2)

7 4. 亜急性毒性試験

8 (1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、セファピリンナトリウム) (参照 26) (26:KPラック補
9 足 2)

10 ラット (SD 系、雌雄各 6 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの強制経口投与 (0、
11 30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日⁶) による 4 週間亜急性毒性試験を実施した。

12 試験期間中に死亡例はみられなかった。

13 一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臓器重量には投与に起因する影響はみられ
14 なかった。

15 尿検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、雌及び雄に尿比重の増加又は増加
16 傾向が認められたが、雄では有意差は認められなかった。

17 ~~血液学的検査では、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に MCHC の軽度の減少が認め
18 られたが、有意差は認められなかった。~~

19 血液生化学的検査では、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で TP の増加及びカリウムの
20 減少が認められた。また、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に用量相関性はないが
21 BUN の減少が認められたがその毒性学的意義は低いと考えられた。

22 剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与群において雌雄に盲腸の拡張が観察された。

23 病理組織学的検査では、対照群と 1,000 mg/kg 体重/日投与群について検査した。1,000
24 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞の脂肪変性がみられたため、その他の群についても検
25 査したが、投与に起因する影響はいずれの臓器にもみられなかった。なお、剖検で観察
26 された拡張した盲腸には、粘膜や筋層の単純な伸展がみられたのみで、病的な異常は認
27 められなかった。

28 本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で観察された盲腸の拡張は、抗菌性
29 物質の投与による腸内細菌叢の変化に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考
30 慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。したがって、300 mg/kg 体重/日
31 以上投与群の雌雄に血液生化学的所見 (TP の増加 (雄)、カリウムの減少 (雄) 又は BUN
32 の減少 (雌雄)) が認められたことから、本試験における雌雄ラットの NOAEL はそれ
33 ぞれ 300 mg/kg 体重/日 (セファピリンとして 294 mg/kg 体重/日)、100 mg/kg 体重/日
34 (セファピリンとして 98 mg(力価)/kg 体重/日) であると考えられた。

4 セファピリンとして 1,502 mg(力価)/kg 体重

5 セファピリンとして 3,755 mg(力価)/kg 体重

6 セファピリンとして 0、29、98、294、979 mg(力価)/kg 体重/日。

1 表 26 4 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見 (ラット、セファピリンナトリウ
2 ム) [表新規作成]

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,000	・尿比重の増加傾向 (有意差なし) ・肝細胞の脂肪変性 (2/6 例)	・尿比重の増加*
300 以上	・MCHC の減少* (有意差なし) ・TP の増加及びカリウムの減少* ・BUN の減少* (用量相関性なし)	・BUN の減少* (用量依存性なし)
100 以下以上	・毒性影響なし盲腸の拡張	・毒性影響なし盲腸の拡張
30	・毒性影響なし	・毒性影響なし

3 * : $p < 0.05$

4 ※ 前回の結論では雄 300、雌 100 mg/kg 体重/日を NOAEL としている。

5 300 mg/kg 体重/日投与群雌雄における BUN の減少を毒性影響とみなすか否か。

6 1,000 mg/kg 体重/日投与群雌における尿比重の増加を毒性影響とみなすか否か。

7 〔専門委員コメント①〕

8 ・BUN の減少については、肝臓の機能、障害との関連性が否定できないので慎重に評価すべきであるが、
9 今回は肝臓に重篤な所見がないこと、用量反応性が明らかでないことから、毒性影響と考えない。

10 ・尿比重やカリウムの減少、TP の増加は盲腸所見との関連が示唆される上、内容的にも毒性学的な意義は
11 乏しい。

12 ・本試験で NOAEL の判断根拠とするのは肝細胞の脂肪変性のみでよいと考える。

13 〔専門委員コメント②〕

14 ・盲腸所見に伴う脱水 (尿量の減少) を反映しているのかもしれませんが、次項のベンザチン塩 (経口) では
15 1,000 mg/kg 体重/日で腎毒性がありますが、ナトリウム塩 (経口) では腎毒性はないと思われます。

16 ・TP や K : 盲腸所見に伴う脱水や K の排泄亢進とも取れます。ただし、確証はないので、このまま毒性と
17 して残す方向が良いのではないかと考えています。

18 ・BUN : その減少の毒性学的意義が低いことを考えると、毒性と取らなくてもよいと思います。なお、ナ
19 トリウム塩にも腎毒性があることはこの後の ip の試験結果 (参考 2~4) から明らかです (BUN の増加を
20 含む。)

21 〔専門委員コメント③〕

22 ・BUN の減少については、毒性でないと言い切る根拠がないので、あえて削る必要はないと思います。

23 ・尿比重は、雄では有意差がないので雌だけを毒性影響とすれば良いと思います。

24

25 (2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、セファピリンベンザチン) (参照 27) (27:KP ドライ
26 補足 3)

27 ラット (SD 系、雌雄各 6 匹/群) を用いたセファピリンベンザチンの強制経口投与 (0、
28 10、50、200、1,000 mg/kg 体重/日⁷) による 4 週間亜急性毒性試験を実施した。

29 試験期間中に死亡例はみられなかった。

⁷ セファピリンとして 0、7.5、38、150、751 mg(力価)/kg 体重/日。

1 一般状態では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例において投与 6 日後以降に軽度
 2 の腹部膨満が観察されたが、この症状は時間の経過に伴い必ずしも増強せず、投与終了
 3 時には雄全例と雌 1 例ではほとんど目立たなくなった。

4 体重では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の最終体重が有意に減少した。 摂餌量、眼
 5 科学的検査及び血液学的検査に投与による影響はみられなかった。

6 尿検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に尿の酸性化傾向並びに比重及び尿中
 7 タンパク質の増加、雌に尿中ケトン体及び沈渣中の扁平上皮*の増加が認められた。

8 血液生化学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に AST 活性の軽度な上昇
 9 が認められた。※ 残すのであれば、「上皮細胞の増加」

10 臓器重量では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で心臓の絶対重量の減少、脳、腎臓及
 11 び精巣の体重比重量（以下「比重量」という。）の増加が見られたが、最終体重の減少
 12 による二次的影響と考えられた。 雌で腎臓の絶対重量の増加及び心臓及び脾臓の比重量
 13 の減少が認められた。

14 剖検では、200 mg/kg 体重/日投与群で雌雄各 2 例、1,000 mg/kg 体重/日投与群で雌雄
 15 全例に軽度から重度の盲腸の拡張が観察されたほかは特に異常はみられなかった。

16 病理組織学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓に核濃縮及び好酸性細
 17 胞質を伴った尿細管上皮の変性の増加がみられた。また、剖検で観察された拡張した盲
 18 腸には、粘膜や筋層の単純な伸展がみられたのみで、病的な異常は認められなかった。

19 本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で観察された盲腸の拡張は、抗菌性
 20 物質の投与による腸内細菌叢の変化に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考
 21 慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。 したがって、1,000 mg/kg 体重/
 22 日の雌雄に見られた尿検査所見、血液学的所見、臓器重量の変化、病理組織学的所見か
 23 ら、NOAEL は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日（セファピリンとして 150 mg(力価)/kg 体
 24 重/日） であると考えられた。

25
 26 表 27 4 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見（ラット、セファピリンベンザチ
 27 ン）〔表新規作成〕

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,000	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部膨満 ・尿の酸性化傾向*、尿比重増加*及 び尿中タンパク質の増加* ・AST 活性の上昇* ・心臓の絶対重量の減少* ・脳、腎臓及び精巣の比重量の増加* ・腎臓の核濃縮及び好酸性細胞質を 伴った尿細管上皮の変性の増加* 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部膨満 ・尿の酸性化傾向*、尿比重増加*及 び尿中タンパク質の増加* ・尿中ケトン体*及び尿沈渣中の扁平 上皮の増加* ・AST 活性の上昇* ・腎臓の絶対重量の増加* ・心臓及び脾臓の比重量の減少*
200 以下以上	・毒性所見なし盲腸の拡張	・毒性所見なし盲腸の拡張
50 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

28 *; $p < 0.05$

1 〔専門委員コメント〕

2 ・摂餌制限を負荷した時の臓器重量の変化はいくつか文献がありますが、今回の1,000 mg/kg 体重/日投与
3 群の雄でみられた心臓の絶対重量の減少、脳、腎臓及び精巣の比重量の増加は、それに当てはまりそうで
4 す。雌では最終体重に変化がないので、重量変化を毒性と取らざるを得ないのですが、対応する組織変化
5 がないので、それほど重要な所見ではなさそうです（腎臓除く）。腎臓については、雄において組織変化
6 が認められていること、雌雄の尿検査で所見が得られていることから、雄の相対重量の増加を体重減少と
7 単純に関連付けられるかどうかは気になる点です。雌の腎絶対重量の変化についても、組織変化がないも
8 の腎毒性との関連性を示唆しているかもしれません。

9
10 (3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、セファピリンナトリウム）（参照 28）(28:KPラック
11 補足 5)

12 ラット（Long-Evans 系、雌雄各 20 匹/群）を用いたセファピリンナトリウムの混餌
13 投与（セファピリンとして雄：0、22.6 mg(力価)/kg 体重/日、雌：0、23.8 mg(力価)/kg
14 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験を実施した。

15 試験期間中に死亡例はみられなかった。

16 一般状態、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的
17 検査に投与による影響はみられなかった。

18 体重は、投与群の雄で増加した。

19 臓器重量では、投与群の雄に肝臓で比重量の高値が認められた ($p=0.05$) が、病理組
20 織学的検査では異常はみられなかった。

21 本試験において、投与群に投与に起因する影響がみられなかったことから、NOAEL
22 は雄で 22.6 mg(力価)/kg 体重/日、雌で 23.8 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。
23 求められなかった。

24
25 (4) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、セファピリンナトリウム）（参照 28）(28:KPラック補足
26 5)

27 イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）を用いたセファピリンナトリウムの経口投与（セ
28 ファピリンとして 0、20 mg(力価)/kg 体重/日：ゼラチンカプセルで投与）による 13 週
29 間亜急性毒性試験を実施した。

30 試験期間中に死亡例はみられなかった。

31 嘔吐が対照群の 1/8 例及び投与群の 5/8 例にみられた。

32 体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、
33 剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響はみられなかった。

34 本試験において、投与群に投与に起因する影響はみられなかったことから、NOAEL
35 は雌雄とも 20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。

36 ※ 嘔吐は影響としなくてもよいか？

37 〔専門委員コメント①〕

38 ・本試験で見られた嘔吐は、試験期間を通して 1 回あるいは 3 回のみであり、対照群でも低頻度ながら見
39 られているので、毒性影響とは考えない。

40 〔専門委員コメント②〕

1 ・セファレキシンの評価の際もイヌの嘔吐は毒性としていません。本剤に「不快な味」などの情報があれ
2 ば、それに伴う非特定の反応と解釈できると思います。なお、粘膜に対する「刺激性」はなさそうで
3 す。(p.38 ウサギの試験参照)

4 〔専門委員コメント③〕

5 ・関連する毒性兆候がないので影響としなくても良いと思います。

6 〔専門委員コメント④〕

7 ・嘔吐に関しては、対照群では試験中投与前に1日、投与群では、投与後の嘔吐(4時間)が1例のみ1
8 日で、他は投与前に1日であることから、条件反射等が考えられますが、被験物質自身の影響と考えなく
9 てよいと思われます。

10
11 以下に示す亜急性毒性試験については、非経口投与による試験であるため、評価には
12 用いなかったが、参考として記載した。

13 (参考1) 9週間亜急性毒性試験(ラット、腹腔内投与) (参照29) (29:KPラック補足4)

14 ラット(SD系、雌雄各20匹/群)を用いたセファピリンナトリウムの腹腔内投与(0、
15 200、500、1,000 mg/kg 体重/日⁸)による9週間亜急性毒性試験を実施した。

16 試験期間中、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄1例が投与5日後に慢性肺炎の症状を示
17 して死亡した。

18 一般状態では、~~やや~~軟便が投与群及び対照群で軟便が同程度に観察された以外、投与
19 に起因する影響はみられなかった。

20 摂餌量、体重及び尿検査、病理組織学的検査では投与に起因する影響はみられなかつ
21 た。

22 血液生化学的検査では200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各1例、1,000 mg/kg 体重/日
23 投与群の雄1例でALTのわずかな高値がみられた。

24 臓器重量では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で副腎の比重量の増加、1,000 mg/kg
25 体重/日投与群の雌で肝臓の比重量の増加が認められた($p<0.05$)。

26 剖検では、投与に起因する影響所見は観察されなかった。

27 同様に、病理組織学的検査でも異常は観察されなかった。

28
29 (参考2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット、腹腔内投与) (参照30) (30:KPラック補足3)

30 ラット(Wistar系、雌雄各10匹/群)を用いたセファピリンナトリウムの腹腔内投与
31 (0、262.5、1,050、4,200 mg/kg 体重/日⁹)による3ヶ月間亜急性毒性試験を実施した。

32 試験期間中、死亡例は対照群の雌1例、1,050 mg/kg 体重/日投与群の雄1例、4,200
33 mg/kg 体重/日投与群の雄3例及び雌4例であった。対照群の死亡は、腹腔内に血塊が見
34 られたことから、注射時の傷害によるものと考えられた。

35 一般状態では、4,200 mg/kg 体重/日投与群で投与直後の泣鳴、ストレッチ(stretching
36 movement)、その後、軽度の鎮静及び閉眼が観察された。

37 体重では、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雄で増加抑制が認められた。($p<0.05$)

⁸ 週6日の投与。

⁹ 週5日の投与。

1 摂餌量、尿検査及び血液学的検査では異常はみられなかった。

2 血清生化学的検査では、1,050 mg/kg 体重/日投与群の雄で AST の減少、4,200 mg/kg
3 体重/日投与群の雌雄で AST、TP 及び T.Bil の減少、雌で ALT の減少が認められた。
4 ($p<0.05$)

5 臓器重量では、1,050 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で卵巣重量の増加、4,200 mg/kg
6 体重/日投与群の雌雄で腎臓重量の増加並びに肝臓重量の増加又は増加傾向雌では臓器
7 重量で卵巣重量の増加、雄で副腎、精巣及び脳重量の増加、雌雄で肝、腎臓重量の増加
8 が認められた。($p<0.01$)

9 剖検では、1,050 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に肝被膜大肥厚がみられた。4,200
10 mg/kg 体重/日投与群の生存全例に肝肥大がみられ、その 6~7 例割の腹腔内壁に高濃度
11 液の反復刺激によると考えられる出血斑、さらに雄 2 例で肝臓、胸膜、腹壁、胃、膵臓、
12 脾臓の癒着がみられた。

13 病理組織学的検査では、1,050 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例、4,200 mg/kg 体重
14 /日投与群の雌雄のうち生存例の半数に肝細胞の核の大小不同及び核消失がみられた。
15 1,050 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び雌 1 例、4200 mg/kg 体重/日投与群の雄の半数
16 及び雌 1 例に肝被膜の肥厚がみられた。また、~~投与量に関係なく各検体群の 3~4 割に腎~~
17 ~~皮質の充血又はうっ血がみられ、対照群にも雌雄各 2 例がみられた。~~262.5 mg/kg 体重/
18 日投与群の雌雄及び 1,050 mg/kg 体重/日投与群の雌の各 1 例、1,050 mg/kg 体重/日投
19 与群の雄及びの約半数、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄のそれぞれ約半数に尿細管上
20 皮の核濃縮がみられた。262.5 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び雌 1 例、1,050 mg/kg
21 体重/日投与群の雌雄の約半数、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例に脾臓の被膜肥厚
22 がみられた。1,050 及び 4,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の約半数に白脾髄 (脾小節)
23 の萎縮、及び境界の不鮮明化及び~~胚中心への多核球の浸潤、赤脾髄の脾類洞 (sinusoid)~~
24 ~~の粗鬆網状構造の不明瞭化及び~~巨核球の減少がみられた。1,050 mg/kg 体重/日投与群
25 の雌 2 例、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に腸間膜リンパ節内結合組織及び周囲組
26 織に肥満細胞の増加がみられた出現率が高かった。

27
28 (参考 3) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (参照 30) (30:KP ラック補足 3)

29 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの皮下投与 (0、
30 278、833、2,500 mg/kg 体重/日¹⁰) による 3 ヶ月間亜急性毒性試験を実施した。

31 試験期間中、死亡例はみられなかった。

32 一般状態では、2,500 mg/kg 体重/日投与群で投与直後の泣鳴、投与 1 週間後に未吸収
33 検体による投与部位の膨腫が少数例ながらみられた。この所見腫瘍は 1 ヶ月後に約半
34 数に観察されるようになり、硬結せず弾性、波動をもち、投与直後に注射針刺入口から
35 出血することが多かった。痛感以外、何ら特別の症状はなかった。

36 体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、剖検及び臓器重量では投与に起因する影響は
37 みられなかった。

38 血清生化学的検査では、2,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で TP の減少が認められた。
39 ($p<0.05$)

¹⁰ 週 5 日の投与。

1 病理組織学的検査では、278 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞の核の大小不同、
2 核消失、雄で尿細管上皮の核濃縮がみられた。また、278 及び 833 mg/kg 体重/日投与群
3 の雌でも尿細管上皮の核濃縮がみられた。833 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で糸球体
4 のうっ血及び細胞浸潤像が、雄で肺炎像が観察された。また、833 mg/kg 体重/日投与群
5 の雌でも肺炎像が観察された。

7 (参考4) 6ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、腹腔内投与) (参照30) (30:KPラック補足3)

8 ラット (Wistar 系、雄 10 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの腹腔内投与 (0、
9 132、264、525、1,050 mg/kg 体重/日¹¹) による 6 ヶ月間亜急性毒性試験を実施した。
10 試験期間中死亡例はみられなかった。

11 一般状態では、1,050 mg/kg 体重/日投与群で一過性の注射時の痛みのみがみられた。
12 体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査及び臓器重量では投与に起因する影響はみられ
13 なかった。

14 血清生化学的検査では 132、525 及び 1,050 mg/kg 体重/日投与群で BUN の高値が認
15 められた。(p<0.05)

16 剖検では、1,050 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に肝肥厚及び腹壁内の出血斑がみられた。
17 病理組織学的検査では、264 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、525 mg/kg 体重/日投与群
18 の 4 例、1,050 mg/kg 体重/日投与群の 7 例のに肝臓に肝実質細胞の脂肪変性、局所壊死、
19 小葉間結合織及び sinusoid 類洞への小円形細胞浸潤、被膜直下のうっ血等の異常像が観
20 察され、対照群 1 例及び 132 mg/kg 体重/日投与群 1 例、264 mg/kg 体重/日投与群 2 例、
21 ~~525 mg/kg 体重/日投与群 4 例、1,050 mg/kg 体重/日投与群 7 例~~では軽度のうっ血がみ
22 られた。腎臓では対照群 2 例、132 mg/kg 体重/日投与群 1 例、264 mg/kg 体重/日投与
23 群 3 例、525 及び 1,050 mg/kg 体重/日投与群 5 例に異常所見が観察された。525 及び
24 1,050 mg/kg 体重/日投与群では、障害の程度は用量相関的であり、比較的重いものでは
25 尿細管上皮の核濃縮が皮髄境界部において尿細管上皮の核濃縮が顕著しかったであり、
26 軽いものでは、525 及び 1,050 mg/kg 体重/日投与群では、核濃縮が皮質の主部尿管の一
27 部に局限している個体も散見された。が、264 mg/kg 体重/日以下投与群ではもっぱら
28 糸球体のうっ血と細胞浸潤にとどまった。脾臓では 132 及び 525 mg/kg 体重/日投与群
29 各 1 例、1,050 mg/kg 体重/日投与群 3 例にうっ血とヘモジデリンの沈着がみられ、~~1,050~~
30 ~~mg/kg 体重/日投与群の障害像が最も高度であった。~~副腎では 1,050 mg/kg 体重/日投与
31 群 2 例に髓質細胞の核濃縮、3 例に皮質束状層の細胞配列の乱れがみられた。肺では 264
32 及び 525 mg/kg 体重/日投与群各 2 例、1,050 mg/kg 体重/日投与群 4 例に肺炎及び気管
33 支炎がみられた。胃では 264 mg/kg 体重/日投与群 1 例、1,050 mg/kg 体重/日投与群 2
34 例に胃腺傍細胞の核濃縮がみられた。肺、胃ともに異常例数は少ないが、~~薬用量と並行~~
35 ~~関係が認められた。~~

37 (参考5) 26週間亜急性毒性試験 (ラット、腹腔内投与) (参照31) (31:KPラック補足6)

38 ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの腹腔内投与 (0、

¹¹ 週 5 日の投与。

1 200、500、1,000 mg/kg 体重/日¹²⁾ による 26 週間亜急性毒性試験を実施した。

2 試験期間中の死亡は対照群の雌 1 例であった。

3 一般状態では、200、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群のそれぞれ 1、2 及び 4 例
4 に一過性の軽い貧血がみられた。

5 体重では、全投与群の雌と 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で増加抑制を示した。

6 摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学
7 的検査では投与に起因する影響はみられなかった。

8 9 5. 慢性毒性試験／発がん性試験

10 慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていない。

11 12 6. 生殖発生毒性試験

13 (1) 催奇形性発生毒性試験 (ラット) (参照 32) (32:KPドライ補足 4)

14 ラット (SD 系、雌 20~24 匹/群) を用いたセファピリンベンザチンの強制経口投与 (0、
15 10、100、1,000 mg/kg 体重/日¹³⁾ による催奇形性発生毒性試験を実施した。被験物質
16 の投与は、妊娠 7 日から 17 日まで行い、妊娠 20 日に帝王切開して着床数、胚・胎児死
17 亡率、生存胎児数、性比、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表、内臓、骨格所見等につい
18 て検討した。

19 母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群において立毛、脱毛等がみられたほか、摂
20 餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。

21 胎児では、投与に起因する影響はみられず、奇形や変異の発現率にも影響はみられな
22 かった。

23 本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で立毛、脱毛、摂餌量の
24 減少、体重増加抑制が認められたが、胎児では投与に起因する影響がみられなかったこ
25 とから、NOAEL は母動物に対して 10 mg/kg 体重/日 (セファピリンとして 7.51 mg/kg
26 体重/日)、胎児に対して 1,000 mg/kg 体重/日 (セファピリンとして 751 mg/kg 体重/日)
27 であり、催奇形性は認められなかった。

28 29 (参考 1) 1 世代繁殖毒性試験 (第 I 節) (ラット、皮下投与) (参照 33) (33:KP ラック補足 7-1)

30 ラット (FDRL 系、雄: 11 匹/群、雌: 22 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの
31 皮下投与 (0、200、500 mg/kg 体重/日) による 1 世代繁殖毒性試験を実施した。被験
32 物質の投与は、雄には交配前 63 日から交配期間中を通じて、雌には交配前 14 日から開
33 始し、約半数には妊娠 13 日 (帝王切開) まで、残りの半数には分娩後 21 日までの間行
34 った。

35 試験期間中に雌雄の親動物に死亡はみられず、一般状態、体重及び摂餌量に投与に起
36 因する影響はみられなかった。

37 各投与群の妊娠期間、着床数、受胎率、出産率、妊娠期間、着床数、生存産児数、哺

¹²⁾ 週 6 日の投与。

¹³⁾ セファピリンとして 0、7.51、75.1、751 mg(力価)/kg 体重/日。

1 育児の体重、生存率、離乳率に对照群と比較して差は認められなかった。

2 本試験において生殖発生毒性は認められなかった。

3

4 (参考2) 催奇形性発生毒性試験 (マウス、皮下投与) (参照 33) (33:KPラック補足 7-2)

5 マウス (Swiss Webster 系、雌 18~20 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの皮
6 下投与 (0、200、500 mg/kg 体重/日) による催奇形性発生毒性試験を実施した。被験
7 物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日まで行われ、被験動物は、妊娠 18 日に帝王切開して
8 着床数、生存胎児数、胎児体重、胎児の外表、内臓及び骨格所見等について検討した。

9 母動物妊娠マウス及び胎児において投与に起因する影響はみられなかった。

10 本試験において催奇形性は認められなかった。

11

12 (参考3) 催奇形性発生毒性試験 (ラット、皮下投与) (参照 33) (33:KPラック補足 7-3)

13 ラット (FDRL 系、雌 22 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの皮下投与 (0、
14 200、500 mg/kg 体重/日) による催奇形性発生毒性試験を実施した。被験物質の投与は、
15 妊娠 6 日から 16 日まで行い、被験動物を妊娠 20 日に帝王切開し、着床数、生存胎児数、
16 胎児体重、胎児の外表、内臓及び骨格所見等について検討した。

17 母動物妊娠ラット及び胎児において投与に起因する影響はみられなかった。

18 本試験において催奇形性は認められなかった。

19

20 (参考4) 催奇形性発生毒性試験 (マウス及びラット、皮下投与) (参照 34) (34:KPラック

21 補足 8)

22 マウス及びラット (ICR-JCL 系及び Wistar 系、各々雌 20 匹/群) を用いたセファピ
23 リンナトリウム (塩不明) の皮下投与 (0、5、2,500 mg/kg 体重/日) による催奇形性発
24 生毒性試験を実施した。被験物質の投与は、マウスでは妊娠 7 日から 12 日まで、ラッ
25 トでは妊娠 9 日から 14 日まで行い、それぞれ妊娠 18 日と妊娠 20 日に 15 匹を帝王切
26 開して着床数、生存胎児数、胎児体重、胎児の外表、内臓及び骨格所見等について検討
27 した。マウス及びラットともに残りの 5 匹は自然分娩させ、児動物について生後 6 週ま
28 で発育観察を行った。

29 マウス及びラットとも母動物に投与に起因する影響はみられなかった。

30 妊娠末期胎児への影響として、マウスの平均胎児体重が 2,500 mg/kg 体重/日投与群で
31 小さかったが、ラットでは影響はみられなかった。外表、内臓及び骨格の奇形や変異の
32 発現率には、いずれの動物種においても影響はみられなかった。

33 分娩後の児動物では、マウス及びラットともに投与に起因する影響はみられなかった。

34 本試験において、マウス及びラットともに催奇形性は認められなかった。

35

36 (参考5) 催奇形性発生毒性試験 (ウサギ、皮下投与) (参照 35) (35:KPラック補足 9)

37 ウサギ (日本白色種、雌 13~15 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの皮下投与

1 (0、10、50、200 mg/kg 体重/日¹⁴) による催奇形性発生毒性試験を実施した。被験物
 2 質の投与は、妊娠 6 日から 18 日まで行い、被験動物を妊娠 28 日に帝王切開し、着床数、
 3 生存胎児数、胎児体重、胎児の外表、内臓及び骨格所見等について検討した。

4 母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量の減少とそれに伴う尿量及び排
 5 糞量の減少、下痢等の一般症状がみられ、流産の発現率が増加した。

6 胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群において胎児体重の低値が認められたが、奇形や
 7 変異の発現率に影響はみられなかった。

8 本試験において催奇形性は認められなかった。

9
 10
 11 (参考 6) 周産期及び授乳期投与試験 (第Ⅲ節) (ラット、皮下投与) (参照 33) (33:KP
 12 ヲック補足 7-4)

13 ラット (FDRL 系、雌 22 匹/群) を用いたセファピリンナトリウムの皮下投与 (0、
 14 200、500 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験を実施した。被験物質の投与は妊娠 15
 15 日から分娩後 21 日まで行った。

16 試験期間中、母動物の一般状態及び体重に投与に起因する影響はみられなかった。

17 各投与群の~~妊娠期間、着床数、~~受胎率、出産率、妊娠期間、着床数、生存産児数、哺
 18 育児の体重、生存率及び離乳率にも投与に起因する影響はみられなかった。

19 本試験において生殖発生毒性は認められなかった。

20
 21 7. 遺伝毒性試験 (参照 10、36~41)

22 遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 28~30 にまとめた。

23
 24 表 28 セファピリンナトリウムの *in vitro* 試験

試験系	対象	用量	結果
復帰突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.78、1.56、3.13、6.25、 12.5、25、50 µg/plate ¹⁵ (±S9) ¹⁾	陰性 (参照 36) (36:KP ヲック補足 10)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100	156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate ¹⁶ (±S9) ²⁾	陰性 (参照 36) (36:KP ヲック補足 10)
染色体異常試 験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞	62.5、125、250、500 µg/mL ¹⁷ (直接法 ; 24h、48h) ³⁾	陽性 ⁴⁾ (24h では陰性) (参照 37) (37:KP ヲック補足 11)

¹⁴ 9.32、46.6、186.4 mg(力価)/kg 体重/日

¹⁵ 0.7、1.5、2.9、5.8、11.7、23.3、46.6 µg(力価)/plate

¹⁶ 145.4、291.7、582.5、1,165、2,330、4,660 µg(力価)/plate

¹⁷ 58.3、116.5、233、466 µg(力価)/mL

		1,250、2,500、5,000 µg/mL ¹⁸ (±S9 ; 6h+18h)	陰性 (参照 37) (37:KP ラック補足 11)
前進突然変異 試験	L5178Y マウスリンパ腫細 胞	333、1,000、3,300、 5,000 µg/mL ¹⁹ (±S9)	陰性 (参照 10、38) (9:EMA(2), 38:report)

- 1 1) 25 µg/plate (TA1535-S9, TA1537-S9)、50 µg/plate (TA1535±S9, TA1537±S9, WP2uvrA±S9)
2 で菌の生育阻害がみられた。
3 2) 5,000 µg/plate (TA100±S9) で菌の生育阻害がみられた。
4 3) 48 h の 500 µg/mL で細胞毒性がみられた。
5 4) 染色体構造異常細胞の用量依存的な増加がみられた (62.5、125、250 µg/mL でそれぞれ 1、6、
6 43%)。

7
8 表 29 セファピリンベンザチンの *in vitro* 試験

試験系	対象	用量	結果
復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	1.56、3.13、6.25、12.5、 25、50、100 µg/plate ²⁰ (±S9)	陰性 ⁵⁾ (参照 39) (39:KP ドライ補足 5)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100	156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate ²¹ (±S9) ⁶⁾	陽性 (-S9 TA100) ⁸⁾ (参照 39) (39:KP ドライ補足 5)
染色体異常試 験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞	15.625、31.25、62.5、 125、250 µg/mL ²² (直接法 ; 24h、48h) ⁷⁾	陰性 (参照 40) (40:KP ドライ補足 6)
		250、500、1,000、2,000 µg/mL ²³ (±S9 ; 6h+18h)	陰性 (参照 40) (40:KP ドライ補足 6)

- 9 5) 25 µg/plate (TA1537-S9)、50 µg/plate (TA1535-S9, TA1537-S9, WP2uvrA-S9)、100 µg/plate
10 (TA1535±S9, TA1537±S9, WP2uvrA±S9) で菌の生育阻害がみられた。
11 6) 5,000 µg/plate (TA100±S9) で菌の生育阻害がみられた。
12 7) 48 h の 125 及び 250 µg/mL で細胞毒性がみられた。
13 8) 復帰変異コロニー数の用量依存的な増加 (0、156、313、625、1,250、2,500 µg/plate でそれぞ
14 れ 97、176、258、368、563、620、349 復帰変異コロニー数/plate)。

18 1,165、2,330、4,660 µg(力価)/mL

19 313、940、3,102、4,700 µg(力価)/mL

20 1.21、2.41、4.82、9.63、19.28、38.55、77.1 µg(力価)/plate

21 120.28、241.32、481.88、963.75、1,927.5、3,855 µg(力価)/plate

22 12.05、24.09、48.19、96.38、192.75 µg(力価)/mL

23 192.75、385.5、771、1,542 µg(力価)/mL

1 上記のように、~~in vitro~~ の試験においては Ames 試験で ~~S9~~ 条件下で、また、ほ乳類
 2 培養細胞を用いた染色体異常試験で直接法による 48 時間処理で陽性の結果が得られて
 3 いる。

4
 5 表 30 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	被験物質	用量	結果
小核試験	マウス骨髄	セファピリン ナトリウム	250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 ²⁴ 、単回腹腔 内	陰性 (参照 41) (41:KP ラック補足 12)
		セファピリン ベンザチン	125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日 ²⁵ 、単回腹腔 内 ⁹⁾	陰性 (参照 42) (42:KP ドライ補足 7)

6 9) 予備試験で 2,000 mg/kg 体重投与群で投与後 24 時間までに 5/9 例の死亡がみられた。投与後
 7 72 時間までの生存例の多染性赤血球における小核頻度に差は認められなかった。

8
 9 上記のとおり、げっ歯類を用いた *in vivo* の骨髄小核試験では陰性であった。

10 セファピリンの遺伝毒性については、~~セファピリンベンザチンは、~~ *in vitro* の ~~セファ~~
 11 ~~ピリンベンザチンにおける~~細菌を用いた復帰突然変異試験 (~~S9~~ 条件下) において、セ
 12 ファピリンナトリウムは、 ~~における~~ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (直接法)
 13 において、細胞生存率がかなり低下した濃度で陽性の結果が得られたている。しかし、
 14 投与の上限用量及び個体に著しい毒性がみられる用量まで試験された *in vivo* のマウス
 15 を用いた小核試験では陰性であった。

16 これらのことから、セファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンは生体にと
 17 って特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

18 19 8. 一般薬理試験

20 (1) 中枢神経系への作用 (参照 43、44)

21 ① 一般症状及び行動 (マウス)

22 マウス (ICR 系、雌雄) にセファピリンベンザチンを腹腔内投与 (250~2,000 mg/kg
 23 体重) し、Irwin の多次元観察法により経時的に観察を行った。

24 250 mg/kg 体重投与の雄で運動失調、立毛がみられた。500 mg/kg 体重以上投与群の
 25 雌雄で用量相関的に運動性及び認知力の低下等がみられ、さらに 2,000 mg/kg 体重投与
 26 群では呼吸数減少、皮膚蒼白、苦悶、姿勢の異常、運動失調及び筋緊張の低下等の抑制
 27 作用並びにそれに関連する行動変化が観察された。また 1,000 mg/kg 体重以上投与で上
 28 記変化の重度化した全身の抑制状態下で、投与後 30 分~3 時間に死亡例が発現し、死亡
 29 動物の多くに驚き反応、振戦、痙攣、挙尾反応等の中枢興奮作用がみられ、投与後 30~3
 30 時間に 1,000 mg/kg 体重投与群の雌 1 例及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄全例が死亡
 31 した。生存例には投与 1~3 時間以降立毛がみられた。その他の変化は投与 3~6 時間以降

²⁴ 244.75、489.5、979、1,978 mg(力価)/kg 体重/日

²⁵ 93.63、187.25、374.5、749 mg(力価)/kg 体重/日

1 回復傾向がみられたが、24 時間後でも完全には回復しなかった。(参照 43) (43:KPドライ補
2 足 24)

3
4 マウス (dd-Y 系) にセファピリンナトリウムを皮下投与 (200~2,000 mg/kg 体重)
5 したときの自発運動及び鎮痛作用については、セファピリンの影響はみられなかった。
6 (参照 44) (44:KPラック補足 29)

7 8 ② 慢性脳波 (ウサギ)

9 ウサギ (日本白色種、雄) にセファピリンベンザチンを静脈内漸増投与 (3~100 mg/kg
10 体重) し、脳波測定を行った。

11 30 mg/kg 体重以下投与群では脳波波形に変化はみられなかったが、100 mg/kg 体重
12 投与群では、投与途中から脳波波形が徐波後大きく乱れ、投与終了直後に死亡した。(参
13 照 43) (43:KPドライ補足 24)

14 15 ③ 体温 (ウサギ)

16 ウサギ (日本白色種、雄) にセファピリンベンザチンを静脈内投与 (10、30 mg/kg
17 体重) したときの体温測定において、30 mg/kg 体重投与群の 3 例中 1 例に投与後 5 分
18 ~3 時間まで軽度な体温上昇がみられた以外には明らかな影響はみられなかった。(参照
19 43) (43:KPドライ補足 24)

20
21 ウサギにセファピリンナトリウムを静脈内投与 (1~500 mg/kg 体重) したときの体温
22 について、500 mg/kg 体重投与群で体温が 0.9 °C 上昇し、投与 4 時間後には回復した。
23 (参照 44) (44:KPラック補足 29)

24 25 (2) 呼吸及び循環器系への作用 (参照 43~45)

26 ウサギ (日本白色種、雄) にセファピリンベンザチンを静脈内漸増投与 (3、10、30、
27 100 mg/kg 体重) し、血圧、心拍数及び呼吸数の観察を行った。

28 10 及び 30 mg/kg 体重投与群で、投与直後より用量依存的に一過性の血圧下降がみら
29 れ、呼吸は浅速化後深大化した。投与 1 分後より呼吸数の増加もみられたが、その後徐々
30 に回復した。心拍数は 30 mg/kg 体重投与により投与 1 分後で減少がみられ、3 分後
31 には回復傾向がみられた。100 mg/kg 体重投与では投与直後に血圧は急激な下降を示し、
32 同時に呼吸運動は浅速化を呈し、さらに血圧がほとんど消失した時点で深大呼吸を示し、
33 1~3 分で死亡した。(参照 43) (43:KPドライ補足 24)

34
35 ウサギ (雄) にセファピリンナトリウムを静脈内投与 (10、50、100、200、400 mg/kg
36 体重) し、~~血~~血圧、呼吸、心拍数、アドレナリン (3 µg/kg 体重、静脈内投与) に対す
37 る作用、アセチルコリン (0.5~1 µg/kg 体重、静脈内投与) に対する作用及びヒスタミ
38 ン (1~2 µg/kg 体重、静脈内投与) に対する作用を調べた。

39 血圧は 50 mg/kg 体重投与で 4 %、100 mg/kg 体重投与で 8 %、200 mg/kg 体重投与
40 で 15 %、400 mg/kg 体重投与で 14 %の一過性の血圧下降作用がみられた。下降の持続

1 時間は短く、いずれも 1~2 分であった。心拍数は 100 mg/kg 体重以上投与で約 13 %の
2 抑制がみられたが、心電図には異常はみられなかった。呼吸については 100、200 及び
3 400 mg/kg 体重投与で振幅がそれぞれ 18、33 及び 50 %の増加、呼吸数がそれぞれ 10、
4 21 及び 26 %の増加と明らかな興奮がみられた。アドレナリンに対しては 50、100 及び
5 200 mg/kg 体重投与でそれぞれ 22、33 及び 59 %の α 作用の増強がみられたが、一過性
6 で 40 分後には消失した。アセチルコリンに対しては、100、200 及び 400 mg/kg 体重
7 投与でそれぞれ 16、17 及び 22 %のアセチルコリンによる降圧の抑制がみられた。抑制
8 作用は 20 分後に最も強く、40 分後には回復した。ヒスタミンに対しては、50、100 及
9 び 200 mg/kg 体重投与でそれぞれ 29、70 及び 83 %のヒスタミンによる降圧作用の抑
10 制がみられた。

11
12 ウサギにセファピリンナトリウムを皮内投与し、毛細管透過性を調べた。

13 軽度の亢進作用（ヒスタミンの 5 万分の 1）がみられ、血管透過性亢進作用の閾値は
14 1 mg/mL であった。（参照 44）（44:KP ラック補足 29）

15
16 セファピリン 10^{-6} ~ 5×10^{-2} g/mL RINGER 液適用時のカエルの摘出心臓、セファピリン
17 10^{-6} ~ 2×10^{-3} g/mL TYRODE 液適用時のモルモット（雄）の摘出心臓、セファピリン
18 1~100 mg/kg 体重の静脈内投与時のウサギ（雄）の心電図に対するセファピリンの影響
19 については、摘出心臓において自動運動を抑制し、心電図において軽度の徐脈傾向がみ
20 られた。

21
22 セファピリン 10^{-6} ~ 10^{-1} g/mL LOCKE 液適用時のウサギ（雄）の摘出耳殻血管灌流量
23 （1 分間）は適用前 50 滴/分に対し、 10^{-6} ~ 10^{-2} g/mL で 50~51 滴/分とほとんど変わらな
24 かったが、 10^{-1} g/mL で 55.7 滴/分と増加し拡張作用を示した。

25
26 セファピリン 1~1,000 μ g LOCKE 液適用時のウサギ（雄）の皮膚血管透過性につい
27 て、LOCKE 液、ヒスタミン 10 μ g 及びアセチルコリン 1 μ g を対照として色素透過度を
28 比較することにより調べた。

29 色素透過開始時間は 1~100 μ g では 5 分で対照と同様であったが、1,000 μ g では 2 分
30 でアセチルコリンとほぼ同じであった。30 分後の色素透過度はセファピリン 1 及び 10
31 μ g では対照と同様であったが、100 及び 1,000 μ g ではより大きくなった。その際の色
32 素透過度は注射部位を中心としたものであり、ヒスタミンよりもアセチルコリンの色
33 素透過度に類似していた。以上よりセファピリンはウサギ皮膚血管透過性に亢進作用を示
34 した。（参照 45）（45:KP ラック補足 30）

35
36 ウサギ（雄）にセファピリンをペントバルビタール麻酔下にて静脈内投与（1~200
37 mg/kg 体重）したときの血圧及び呼吸への影響を調べた。

38 20 mg/kg 体重以上で一過性の血圧下降がみられ、200 mg/kg 体重においても 3 分後
39 には回復した。その際の呼吸は 200 mg/kg 体重において一過性の軽度の呼吸促迫がみら
40 れた。（参照 45）（45:KP ラック補足 30）

1 (3) 自律神経系への作用 (参照 43~45)

2 モルモット (Hartley 系、雄) の摘出回腸についてマグヌス法で調べたところ、セフ
3 ファピリンベンザチン $1.5 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-4}$ g/mL の濃度で軽度な収縮作用がみられ、さらに
4 5×10^{-4} g/mL の濃度でアセチルコリン (5×10^{-8} g/mL) の収縮、 $5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$ g/mL の
5 濃度でニコチン (1×10^{-6} g/mL) 及びヒスタミン (5×10^{-8} g/mL) の収縮に対し抑制作用
6 を示した。(参照 43) (43:KPドライ補足 24)

7 モルモット (雄) の摘出回腸についてマグヌス法で調べたところ、セファピリンナト
8 リウム $10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL TYRODE 液の濃度で自動運動の亢進、収縮及び弛緩作用のい
9 ズれもみられず、アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮にも影響を及
10 ぼさなかった。(参照 44) (44:KPラック補足 29)

11
12 セファピリン $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/mL TYRODE 液適用時のモルモット (雄) の摘出腸管、
13 セファピリン $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/mL TYRODE 液適用時のウサギ (雄) の摘出腸管及びセフ
14 ファピリンベンザチン 5×10^{-4} g/mL TYRODE 液適用時のモルモット (Hartley 系、雄)
15 の摘出輸精管をマグヌス法で調べたところ、セファピリンの影響はみられなかった。(参
16 照 43、45) (43:KPドライ補足 24、45:KPラック補足 30)

17
18 マウス (ICR 系、雄) にセファピリンベンザチンを皮下投与 (250、500、1,000、2,000
19 mg/kg 体重) したときの小腸輸送能及びウサギ (日本白色種、雄) にセファピリンベン
20 ザチンを静脈内投与 (10、30 mg/kg 体重) したときの瞳孔径について、セファピリン
21 の影響はみられなかった。(参照 43) (43:KPドライ補足 24)

22
23 ウサギ (日本白色種、雌) にセファピリンベンザチンを静脈内投与 (1、3、10、30、
24 100 mg/kg 体重) したときの生体位子宮運動を調べた。

25 10 mg/kg 体重投与により 3 例中 1 例に子宮運動の基線の下昇と収縮の頻度及び振幅
26 の減少がみられた。この個体は投与 15 分後には概ね回復し、60 分後に 30 mg/kg 体重
27 を累積投与したところ基線の上昇がみられ、3 分後に死亡した。他の 2 例では 30 mg/kg
28 体重でもこのような変化はみられなかったが、100 mg/kg 体重投与では、基線の上昇と
29 収縮頻度の増加を伴って投与直後に死亡した。(参照 43) (43:KPドライ補足 24)

30
31 セファピリンナトリウム $10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL TYRODE 液適用時のラット (Wistar 系、雌)
32 の摘出子宮をマグヌス法で調べたところ、自動運動及び緊張度について、セファピリン
33 の影響はみられなかった。(参照 44) (44:KPラック補足 29)

34
35 セファピリン $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/mL RINGER-LOCKE 液適用時の非妊娠及び妊娠ラット
36 (雌) の摘出子宮をマグヌス法で調べた。

37 非妊娠ラットにおいて $10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/mL で自動運動の消失がみられた。妊娠ラットに
38 においては 10^{-3} g/mL 以下で影響はみられなかったが、 2×10^{-3} g/mL で振幅が減少した。(参
39 照 45) (45:KPラック補足 30)

1 セファピリン 10^{-6} ~ 5×10^{-4} g/mL RINGER 液適用時のモルモット (雄) の摘出気管筋
2 をマグヌス法で調べたところ、全くセファピリンの影響はみられなかった。(参照 45)
3 (45:KP ラック補足 30)

4 5 (4) 体性神経系への作用 (参照 43)

6 ウサギ (日本白色種、雄) にセファピリンベンザチンを静脈内投与 (10、30、100 mg/kg
7 体重) したときの前脛骨筋収縮を調べた。

8 10 mg/kg 体重投与では直接及び間接刺激による前脛骨筋収縮に影響はみられなかつ
9 た。30 mg/kg 体重投与では両刺激による筋収縮は増大したが投与 30 分後には回復した。
10 100 mg/kg 体重投与では投与直後に死亡したが、死亡後に両刺激による筋収縮の増大が
11 みられた。(参照 43) (43:KP ドライ補足 24)

12 13 (5) 腎機能に対する作用 (参照 43)

14 ラット (Wistar 系、雄) にセファピリンベンザチンを皮下投与 (250、500、1,000、
15 2,000 mg/kg 体重) したときの尿排泄を調べた。

16 1,000 mg/kg 体重以下の投与では、変化はみられなかった。2,000 mg/kg 体重投与に
17 より尿浸透圧の上昇、尿中 Na^+ 及び Cl^- 濃度の増加並びに K^+ 濃度の減少傾向がみられた。
18 いずれも統計学的に有意な変化ではなかったものの、極めて高用量投与において軽度な
19 腎機能に対する影響がうかがわれた。しかしながら、尿量、タンパク質及び潜血反応等
20 に腎障害が疑われるような変化はなかった。(参照 43) (43:KP ドライ補足 24)

21 22 (6) 血液への作用 (参照 43)

23 ウサギ (日本白色種、雄) にセファピリンベンザチン (1.5×10^{-5} ~ 1.5×10^{-3} g/mL) を
24 *in vitro* で作用させたときの血液凝固時間及び溶血作用 (37°C で 2 時間放置) に、セフ
25 アピリンの影響はみられなかった。(参照 43) (43:KP ドライ補足 24)

26 27 9. その他

28 (1) 局所麻酔作用 (参照 44)

29 イエウサギ (雄) にセファピリンナトリウム溶液 (50、100、200 mg/mL) を点眼後、
30 5、10、20、30 及び 60 分に角膜刺激に対する瞬膜反射を経時的に観察したが、何ら影
31 響を及ぼさなかった。(参照 44) (44:KP ラック補足 29)

32 33 (2) 局所刺激作用 (参照 44)

34 イエウサギ (3 匹/群) にセファピリンナトリウム溶液 (50、100、200 mg/mL) の 0.1
35 mL を右眼に点眼 3 時間後までの症状を観察したが、何ら変化はみられなかった。(参
36 照 44) (44:KP ラック補足 29)

37

1 (3) 抗原性 (参照 10、44)

2 モルモット (雄 3 匹) にセファピリンナトリウム 100 mg/匹を FREUND のアジュバ
3 ントと混和して足蹠皮下に感作し、その 1 週間後に 100 mg/匹を腹腔内投与し増感した。
4 その 2 週間後に採血して、血清中の抗体価を沈降反応 (single diffusion 法) で測定した
5 が、反応はみられなかった。また採血翌日に 10 mg/匹を静脈内投与したが、アナフィラ
6 キシーショックはみられなかった。(参照 44) (44:KP ラック補足 29)

7
8 イヌの 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (セファピリンナトリウム : 0、100、200、400 mg/kg/
9 日、筋肉内投与) において投与群に貧血がみられたが、これを説明するものとして本剤
10 に対する過敏症の有無が特に調べられたが、過敏症は認められなかったは免疫作用によ
11 るものではなく、赤血球細胞膜に直接傷害を受けたことが原因と考えられた。また、ヒ
12 トにおいてペニシリン系とセファロsporin系抗生物質のアレルギーの交差反応の発
13 生は低く、ペニシリン過敏症アレルギー患者における発生は 5 % にすぎない。(参照 10)
14 (10:EMA SR(2)-7、-14)

15
16 10. 微生物学的影響に関する特殊試験

17 (1) *in vitro* の MIC に関する試験 (参照 10)

18 ヒト腸内細菌に対するセファピリンの 10^9 CFU/mL における MIC₅₀ が報告されてい
19 る。調査された菌種は *Clostridium* sp.、*Peptostreptococcus* sp.、*Bacteroides* sp.、
20 *Fusobacterium* sp.、*Proteus* sp.、*Escherichia coli*、*Streptococcus* sp.、*Bifidobacterium*
21 sp.、*Eubacterium* sp.、*Lactobacillus* sp. の 10 菌種でそれぞれ 10 菌株であった。感受
22 性が高かったのは *Peptostreptococcus* sp.、*Lactobacillus* sp.、*Clostridium* sp. で、幾何
23 平均 MIC₅₀ の範囲は 0.4~1.4 µg/mL であった。全菌種の幾何平均 MIC₅₀ は脱アセチル
24 セファピリンで 24.1 µg/mL、セファピリンで 11.9 µg/mL であり、脱アセチルセファピ
25 リンはセファピリンより微生物学的活性が低かった。セファピリンに対する幾何平均
26 MIC₅₀ の 90 % 信頼限界の下限值は 4.53 µg/mL と算出された。(10:EMA SR(2)-15)

27
28 *in vitro* の消化管モデルを用いて実際の腸管の状態を再現し、肉、低脂肪乳及び人工
29 唾液の存在下でのセファピリンの残留物に対する影響を調べた。

30 セファピリンを経口摂取した量の 89 % が、活性を持った形でヒトの平均的な胃腸管状
31 態の胃及び十二指腸を通過すると推測された。(10:EMA SR(2)-16)

32
33 (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照 46)

34 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
35 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ピリンの
36 約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。(46:H18 調査)

1 表 31 セファピリンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Cephapirin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	32	8~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	16	4~32
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	64~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	1	0.25~16
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	0.25	≤0.06~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	1	0.25~64
<i>Clostridium</i> sp.	30	4	2~4
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.25	≤0.06~1
<i>Prevotella</i> sp.	20	64	≤0.06~>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	2	0.5~128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	0.12	≤0.06~0.25

2
3 調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Propionibacterium* sp.
4 の 0.12 µg/mL であり、MICcalc²⁶ は 0.000475 mg/mL であった。

5
6 Ⅲ. 食品健康影響評価について

7 1. 毒性学的影響について

8 (1) 亜急性毒性試験

9 亜急性毒性試験については、ラットを用いた 4 及び 13 週間並びにイヌを用いた 13 週
10 間の試験が実施されている。これらの試験において得られた最も低い NOAEL は、イヌ
11 を用いた 13 週間亜急性毒性試験において投与に起因する影響がみ見られなかったこと
12 から、20 mg(力価)/kg 体重/日であった。なお、ラットを用いた試験において最も低い
13 NOAEL は、13 週間亜急性毒性試験において投与に起因する影響がみ見られなかったこ
14 とから、22.6 mg(力価)/kg 体重/日であった。

15
16 (2) 慢性毒性／発がん性試験

17 慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていない。

18
19 (3) 生殖発生毒性試験

20 生殖発生毒性試験については、ラットの発生毒性試験が実施され、催奇形性は認めら
21 れなかった。この試験において得られた NOAEL は、母動物において立毛、脱毛、摂餌

²⁶ 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

1 量の減少、体重増加抑制が認められたが、胎児では投与による影響は認められなかった
2 ことから、7.51 mg(力価)/kg 体重/日であった。

3 また、皮下投与であるが、ラットを用いた1世代繁殖毒性試験、発生毒性試験、周産
4 期及び授乳期投与試験、マウス又はウサギを用いた発生毒性試験が実施されている。こ
5 れらの試験において生殖発生毒性又は催奇形性は認められなかった。
6

7 (4) 遺伝毒性試験

8 遺伝毒性試験については、*in vitro* のセファピリンナトリウムにおける細菌を用いた
9 復帰突然変異試験 (-S9 条件下)、セファピリンベンザチンにおけるほ乳類培養細胞を用
10 いた染色体異常試験 (直接法) で陽性の結果が得られた。しかし、投与の上限用量及び
11 個体に著しい毒性がみられる用量まで試験された *in vivo* のマウスを用いた小核試験で
12 は陰性であったことから、セファピリンに生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない
13 ものと考えられる。

14 発がん性についての試験は実施されていないが、EMA では遺伝毒性がないこと、亜
15 急性毒性試験で前腫瘍性病変が認められないこと及びセファピリンの化学構造から発
16 がん性試験を実施しなくとも評価は可能であるとしている。

17 以上のことから発がん性試験は実施されていないが、追加の安全係数を加えることに
18 よって ADI を設定することが可能であると判断された。
19

20 (5) 溶血性貧血、免疫毒性について

21 セファロsporin系抗生物質の重篤な副作用として溶血性貧血やアナフィラキシーシ
22 ョックがある。EMA の評価では筋肉内投与によるイヌの6ヶ月間亜急性毒性試験にお
23 いて投与群に貧血がみられたことについて、免疫作用の関与の可能性は低くによるもの
24 ではなく、赤血球細胞膜に直接傷害を受けた可能性があるとしているが、*in vitro* の溶
25 血性試験で陰性であったため、貧血のことが原因については未だ明らかではないと考
26 えられるとしている。また、免疫毒性については、EMA は提供された情報からセファピ
27 リンの免疫毒性はなさそうであるが、アレルギー反応はペニシリン系抗生物質の過敏症
28 患者において起こるかもしれないとヒトにおいてペニシリン系とセファロsporin系抗
29 生物質の交差反応の発生は低く、ペニシリンアレルギー患者における発生は5%にすぎ
30 ないとしている。

31 [専門委員コメント]

32 ・参考までにp28(参考4)の脾臓のうっ血とヘモジデリン沈着は溶血性貧血でみられる所見です。
33

34 2. 微生物学的影響について

35 セファピリンは生体内で代謝され、脱アセチルセファピリンとなるが、脱アセチルセ
36 ファピリンの抗菌活性はセファピリンより低いことから、セファピリンの *in vitro* の
37 MIC₅₀を用いて検討するのが適当と考えられた。

38 (1) EMAにおける微生物学的ADIについて

39 EMA の評価ではMIC₅₀ 4.53 µg/mL、結腸内容物 150 g、細菌が暴露される分画 89 %、

1 ヒト体重 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、

2

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.00453 \text{ (mg/mL)}^{1)} \times 150^{3)}}{5^{2)} \times 0.89^{4)} \times 60^{5)}} = 0.00254 \text{ mg/kg 体重/日}$$

3 1) 幾何平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

4 2) 染色体性及びプラスミドによる耐性メカニズムから 5 とする。

5 3) 結腸内容物 (g)

6 4) 細菌が暴露される分画 (経口用量として生物学的に利用可能な比率)

7 5) ヒト体重 (kg)

8

9 と算出している。

10

11 (2) VICH のガイドラインの算出法による微生物学的 ADI について

12 微生物学的影響については、VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳
13 細な知見が、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
14 調査) から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

15 MICcalc に 0.000475 mg/mL、細菌が暴露される分画に 89 %、結腸内容物 220 g、ヒ
16 ト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、

17

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000475 \text{ (mg/mL)}^{1)} \times 220^{2)}}{0.89^{3)} \times 60^{4)}} = 0.00196 \text{ mg/kg 体重/日}$$

18 1) 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

19 2) 結腸内容物 (g)

20 3) 細菌が暴露される分画 (経口用量として生物学的に利用可能な比率)

21 4) ヒト体重 (kg)

22

23 と算出された。

24

25 3. ADI の設定について

26 (1) 毒性学的 ADI について

27 毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響がみられたと考えられる
28 指標は、ラットの発生毒性試験における母動物に対する影響で、NOAEL は 7.51 mg(力
29 価)/kg 体重/日である。しかしながら、この発生毒性試験の用量設定の公比は 10 と大き
30 く、実際の NOAEL は 7.51~75.1 mg(力価)/kg 体重/日の間にあると考えられた。この発
31 生毒性試験よりも投与期間が長いラットの 13 週間亜急性毒性試験では、1 用量のみの設
32 定ではあるが、NOAEL 22.6 mg(力価)/kg 体重/日が得られている。一方、イヌの 13 週
33 間亜急性毒性試験では、NOAEL 20 mg(力価)/kg 体重/日が得られており、ラットの 13

1 週間亜急性毒性試験の NOAEL よりも低い、1 用量のみの試験であり、他に評価可能
2 なイヌの試験もがないことから、ADI の設定の根拠としては適切でないと考えられた。
3 以上のことから、ラットの 13 週間亜急性毒性試験の NOAEL を ADI の設定の根拠とし
4 て採用することが適切であると考えられた。

5 この知見から ADI を設定するに当たっては、安全係数として種差 10、個体差 10 に、
6 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
7 を適用し、毒性学的 ADI は 0.023 mg(力価)/kg 体重/日と設定された。

8 [参考] EMA では 3 ヶ月間 (イヌ) の NOEL 20mg/kgbw/day に安全係数 200 (試験が 1 用量であるため追
9 加の 2) を適用して毒性学的 ADI を 0.1 mg/kgbw/day と評価している。

10 [専門委員コメント]

11 ・これまでの例にならって、追加の安全係数は 10 で良いと思います。

13 (2) 微生物学的 ADI について

14 微生物学的 ADI は EMA の評価における CVMP 算出式及び VICH 算出式に基づく
15 ADI が得られているが、現時点において国際的なコンセンサスを得られている VICH 算
16 出式における微生物学的 ADI (0.002 mg/kg 体重/日) を採用する方が適切であると考え
17 られた。

19 (3) ADI の設定

20 微生物学的 ADI (0.002 mg/kg 体重/日) は毒性学的 ADI (0.023 mg/kg 体重/日) よ
21 りも小さく、毒性学的安全性も担保していると考えられることから、セファピリンの
22 ADI としては、0.002 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられた。

24 4. 食品健康影響評価について

25 以上より、セファピ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
26 ることが適当と考えられる。

28 セファピリン 0.002 mg/kg 体重/日

30 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
31 とする。

1 表 32 セファピリンの各種毒性試験の比較

動物種	試験	用量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 及び認められた毒性影響
(参考) マウス	<u>発生毒性</u> 催奇 形性試験	0、200、500 (ナトリウム塩) (皮下投与)	—500 (母動物及び胎児)— 影響なし 催奇形性なし
ラット	4週間亜急性毒 性試験	0、30、100、1,000 (ナトリウム塩) (強制経口投与)	100 30 (セファピリンとして 9829) 1,000 雌雄：尿比重の増加、雄：肝細胞の脂肪変性 300 以上 雌雄： BUN MCHC の減少、雄： MCHC の 減少、 TP の増加、カリウムの減少、 BUN の減少 —100 以上：雌雄>盲腸の拡張
ラット	4週間亜急性毒 性試験	0、10、50、200、1,000 (ベンザチン塩) (強制経口投与)	200 (セファピリンとして 150) 1,000 雌雄：腹部膨満、尿の酸性化傾向・尿比重増加、 TP の増加、 <u>AST</u> の上昇、雄：心臓の絶対重量の減 少、脳・腎臓・精巣の比重量の増加、腎臓の核濃縮 及び好酸性細胞質を伴った尿細管上皮の変性の増 加、雌：尿ケトン体及び尿沈渣中の扁平上皮細胞の 増加、腎臓の絶対重量の増加、心臓及び脾臓の比重 量の減少 —200 以上：雌雄>盲腸の拡張
ラット	13 週間亜急性 毒性試験	0、22.6 (雄) 又は 23.8 (雌) (ナトリウム塩) (混餌投与)	22.6~23.8 (セファピリンとして) 影響なし
(参考) ラット	9 週間亜急性毒 性試験	0、200、500、1,000 (ナトリウム塩) (腹腔内投与、5 日/週)	—(LOAEL 200)— 1,000 雌：肝臓の比重量の増加 200 以上 雌雄：軟便、 <u>ALT</u> の高値 (500 除く)、副 腎の比重量増加
(参考) ラット	3ヶ月間亜急性 毒性試験	0、262.5、1,050、4,200 (ナトリウム塩) (腹腔内投与、5 日/週)	—(LOAEL 128)— 4,200 雌雄：死亡例、 <u>泣鳴</u> 、 <u>ストレッチ</u> 、 <u>鎮静</u> 、 <u>閉眼</u> 、 <u>AST</u> ・ <u>TP</u> ・ <u>T.Bil</u> の減少、 <u>肝肥大</u> 、 <u>肝臓及び腎臓重</u> <u>量の増加</u> 、雄： <u>泣鳴</u> 、 <u>ストレッチ</u> 、 <u>鎮静</u> 、 <u>閉眼</u> 、 <u>体</u> <u>重増加抑制</u> 、 <u>肝臓</u> ・ <u>腎臓</u> ・ <u>副腎</u> ・ <u>精巣</u> ・ <u>脳重量</u> の増 加、 <u>腹腔内壁の出血斑</u> 、 <u>肝臓</u> ・ <u>胸膜</u> ・ <u>腹壁</u> ・ <u>胃</u> ・ <u>脾</u> <u>臓</u> ・ <u>脾臓</u> の癒着、 <u>腸間膜リンパ節内結合組織及び周</u> <u>囲組織に肥満細胞の増加</u> 出現率の上昇 (4,200 の み)、 <u>雌</u> ： <u>ALT</u> の減少 1,050 以上 雌雄：肝細胞の核の大小不同・核消失、 肝被膜の肥厚、雄： <u>AST</u> の減少、雌： <u>卵巣重量</u> の増 加、 <u>肝被膜肥厚</u> 、 <u>腸間膜リンパ節内結合組織及び</u> <u>周囲組織に肥満細胞の増加</u> 出現率の上昇

			262.5 以上 雌雄：尿細管上皮の核濃縮、脾臓の被膜肥厚、 <u>白脾髄（脾小節）の萎縮、及び境界の不明瞭化及び、</u> 胚中心への多核球浸潤、赤脾髄の脾洞（sinusoid）の粗鬆網状構造の不明瞭化及び、 巨核球の減少
(参考) ラット	3ヶ月間亜急性 毒性試験	0、278、833、2,500 (ナトリウム塩) (皮下投与、5日/週)	—(LOAEL 278)— 2,500 雌雄：泣鳴、 <u>投与部位の腫瘍、痛感、TP の減少</u> 833 以上 雌雄：糸球体のうっ血及び細胞浸潤像、肺炎像、雌：尿細管上皮の核濃縮 278 以上 雌雄：肝細胞の核の大小不同・核消失、雄：尿細管上皮の核濃縮
(参考) ラット	6ヶ月間亜急性 毒性試験	0、132、264、525、1,050 (雄のみ) (ナトリウム塩) (腹腔内投与、5日/週)	—(LOAEL 132)— 1,050 注射時の痛み、肝肥厚、腹壁内の出血斑、副腎の髓質細胞の核濃縮、皮質束状層の細胞配列の乱れ 525 以上 核濃縮が皮質の <u>主尿管の一部に局限</u> 264 以上 <u>肝実質細胞の脂肪変性、局所壊死、小葉間結合織及び類洞への小円形細胞浸潤、被膜直下のうっ血等</u> 、肺炎、気管支炎、胃腺傍細胞の核濃縮 132 以上 BUN の高値、肝臓のうっ血、腎臓の異常所見、脾臓のうっ血・ヘモジデリンの沈着
(参考) ラット	26 週間亜急性 毒性試験	0、200、500、1,000 (ナトリウム塩) (腹腔内投与、6日/週)	—(LOAEL 200)— 1,000 雄：平均体重増加抑制量の低値 200 以上 雌雄不明：貧血、雌：平均体重増加抑制
ラット	<u>発生毒性</u> 催奇 形性試験	0、10、100、1,000 (ベンザチン塩) (強制経口投与)	母動物：10 (<u>セファピリンとして 7.51</u>) 胎児：1,000 (<u>セファピリンとして 751</u>) 100 以上 母動物：立毛、脱毛、摂餌量の減少、体重増加抑制 催奇形性なし
(参考) ラット	1 世代繁殖 <u>毒性</u> 試験	0、200、500 (ナトリウム塩) (皮下投与)	—(母動物：500)— 影響なし 生殖発生毒性なし
(参考) ラット	<u>発生毒性</u> 催奇 形性試験	0、200、500 (ナトリウム塩) (皮下投与)	—(母動物及び胎児：500)— 影響なし 催奇形性なし
(参考) ラット	周産期及び授 乳期投与試験	0、200、500 (ナトリウム塩) (皮下投与)	—(母動物及び乳動物：500)— 影響なし 生殖発生毒性なし
(参考) マウス及	<u>発生毒性</u> 催奇 形性試験	0、5、2,500 (<u>塩不明ナトリウム</u>)	—(母動物及びラット胎児：2,500、マウス胎児：5)— 2,500 胎児体重の減少

びラット		(皮下投与)	催奇形性なし
(参考) ウサギ	<u>発生毒性</u> 催奇 形性試験	0、10、50、200 (ナトリウム塩) (皮下投与)	—(母動物及び胎児：50)— 200 母動物：摂餌量の減少、尿量・排糞量の減少、 下痢、流産の発現率増加、胎児：胎児体重の低値 催奇形性なし
イヌ	13 週間亜急性 毒性試験	0、20 (ナトリウム塩) (ゼラチンカプセルに よる経口投与)	20 (セファピリンとして) 影響なし

1

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [= グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	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
LD ₅₀	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
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の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 3 2. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 4 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 48 Cephapirin sodium の化学と試験規
- 5 格の設定の基礎検討（社内資料）（非公表）
- 6 3. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 7 資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 34
- 8 Cephapirin benzathin の化学と試験規格の設定の基礎検討（社内資料）（非公表）
- 9 4. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査申請書「KP ラック-5G」：添付資料 1
- 10 使用成績の調査概要（非公表）
- 11 5. EMA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
- 12 “CEFAPIRIN”, SUMMARY REPORT (1), 1996
- 13 <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/mrls/012896en.pdf>
- 14 6. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 15 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 35 Comparative pharmacokinetics and
- 16 Metabolism of Cephapirin in Laboratory Animals and Humans : Antimicrobial
- 17 Agents and Chemotherapy, Vol.10, No.2, p.307-317, 1976
- 18 7. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 19 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 33 Cephapirin:基礎および臨床検討：
- 20 Chemotherapy, Vol.22, No.8, p.1219-1227, 1974
- 21 8. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 22 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 36 Serum Level and Urinary Excretion
- 23 of Parent Antibiotics and Deacetyl Forms After Parenteral Administration of
- 24 Cephalothin and Cephapirin : The Japanese Journal of Antibiotics xxVIII-4,
- 25 p.628-633, 1975
- 26 9. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 27 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 32 山中康光, 河野清子, 建石英樹, 荒谷
- 28 春恵. Cephapirin に関する薬理学的研究第 2 報 体内分布、運命、排泄. Chemotherapy,
- 29 Vol.22, No.8, p.1208-1218, 1974
- 30 10. EMA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
- 31 “CEFAPIRIN”, SUMMARY REPORT (2)), 2001
- 32 <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/mrls/074500en.pdf>
- 33 11. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 34 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 38 KP-10 の乳房内投与による泌乳牛の
- 35 吸収・排泄試験（社内資料）（非公表）
- 36 12. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 37 資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 25
- 38 KP-11 の乳房内投与による泌乳牛の吸収・排泄試験（社内資料）（非公表）
- 39 13. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
- 40 資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 27

- 1 Metabolic and Pharmacokinetic Studies: Cephapirin (社内資料) (非公表)
- 2 14. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
3 資料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 37 The Role of the Kidney in the
4 Elimination of Cephapirin in Man : Journal of Pharmacokinetics and
5 Biopharmaceutics, Vol.3, No.6, p.419-438, 1975
- 6 15. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
7 資料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 40 KP-10 の乳房内投与による泌乳牛の
8 組織残留試験 (I) (社内資料) (非公表)
- 9 16. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
10 資料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 41 KP-10 の乳房内投与による泌乳牛の
11 組織残留試験 (II) (社内資料) (非公表)
- 12 17. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資
13 料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 42 KP-10 の乳房内投与による乳汁中残留
14 試験 (I) (社内資料) (非公表)
- 15 18. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資
16 料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 43 KP-10 の乳房内投与による乳汁中残留
17 試験 (II) (社内資料) (非公表)
- 18 19. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
19 資料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 28
20 KP-11 の乳房内投与による乾乳牛の組織中残留試験 (I) (社内資料) (非公表)
- 21 20. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資
22 料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 29
23 KP-11 の乳房内投与による乾乳牛の組織中残留試験 (II) (社内資料) (非公表)
- 24 21. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
25 資料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 30
26 KP-11 の乳房内投与による乳汁中残留試験 (I) (社内資料) (非公表)
- 27 22. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
28 資料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 31
29 KP-11 の乳房内投与による乳汁中残留試験 (II) (社内資料) (非公表)
- 30 23. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
31 資料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 1 新抗生物質、Cephapirin sodium の急
32 性毒性: 東邦医学会雑誌 21、p.279-281、1974
- 33 24. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
34 資料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 1
35 KP-11 のマウスを用いた経口及び皮下投与による急性毒性試験 (社内資料) (非公表)
- 36 25. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
37 資料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 2
38 KP-11 のラットを用いた経口及び皮下投与による急性毒性試験 (社内資料) (非公表)
- 39 26. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
40 資料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 2 セファピリンナトリウム (KP-10) の

- 1 ラットを用いた強制経口投与による4週間の亜急性毒性試験（社内資料）（非公表）
- 2 27. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
3 資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号3
4 セファピリンベンザチン（KP-11）のラットを用いた強制経口投与による4週間の亜
5 急性毒性試験（社内資料）（非公表）
- 6 28. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
7 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号5 90 DAY ORAL STUDIES・RATS&
8 DOGS（90日経口投与・ラットとイヌ）（社内資料）（非公表）
- 9 29. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
10 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号4 SUBACUTE INTRAPRRITONEAL
11 STUDY RATS（腹腔内投与による亜急性毒性試験・ラット）（社内資料）（非公表）
- 12 30. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
13 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号3 新抗生物質 Cephapirin の亜急性、お
14 よび慢性毒性：東邦医学会雑誌21、p.211-224、1974
- 15 31. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
16 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号6 CHRONIC INTRAPRRITONEAL
17 TOXICITY RATS（腹腔内投与による慢性毒性試験・ラット）（社内資料）（非公表）
- 18 32. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
19 資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号4
20 セファピリンベンザチン（略称：KP-11）のラットを用いた経口投与による催奇形性
21 （非公表）
- 22 33. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
23 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号7 繁殖試験 マウスとラット BL-P1322
24 （社内資料）（非公表）
- 25 34. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
26 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号8 新抗生物質 Cephapirin のマウス・ラ
27 ット胎仔および生後発育に及ぼす影響：東邦医学会雑誌21、205-210、1974
- 28 35. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
29 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号9 セファピリンナトリウム（略称：KP-10）
30 のウサギを用いた皮下投与による催奇形性試験（社内資料）（非公表）
- 31 36. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
32 資料「製品名：KP ラック-5G」：補足番号10 KP-10（セファピリンナトリウム）の
33 細菌を用いた復帰変異試験（社内資料）（非公表）
- 34 37. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
35 資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号11 セファピリンナトリウム（略称：KP-10）
36 の哺乳動物培養最近を用いる染色体異常試験（社内資料）（非公表）
- 37 38. EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF CEPHAPRIN-SODIUM
38 REPORT, 1990（非公表）
- 39 39. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
40 資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号5

- 1 KP-11 (セファピリンベンザチン) の細菌を用いた復帰変異試験 (社内資料) (非公
2 表)
- 3 40. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
4 資料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 6
5 セファピリンベンザチン (略称: KP-11) の哺乳動物培養細菌を用いる染色体異常試
6 験 (社内資料) (非公表)
- 7 41. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
8 資料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 12 セファピリンナトリウム (KP-10) の
9 マウスを用いる小核試験 (社内資料) (非公表)
- 10 42. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
11 資料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 7
12 セファピリンベンザチン (KP-11) のマウスを用いる小核試験 (社内資料) (非公表)
- 13 43. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
14 資料「製品名: KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」: 資料番号 24
15 KP-11 の一般薬理試験 (社内資料) (非公表)
- 16 44. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
17 資料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 29 新抗生物質 Cephapirin の一般薬理作
18 用: 東邦医学会雑誌、21、p.198-204、1974
- 19 45. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足
20 資料「製品名: KP ラック-5G」: 資料番号 30 Cephapirin に関する薬理学的研究第
21 1 報 一般薬理作用: Chemotherapy, Vo22, No.8, p,1201-1207, 1974
- 22 46. 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
23 的影響についての調査、2007