

(案)

動物用医薬品評価書

セファレキシン

2008年7月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
確認評価部会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 薬物動態試験（マウス、ラット、イヌ及びネコ）	7
(2) 薬物動態試験（牛、豚、羊及びヒト）	7
(3) 代謝試験（牛）	9
(4) 分布試験（牛）	9
(5) 残留試験（牛、羊及び豚）	9
2. 急性毒性試験	11
3. 亜急性毒性試験	12
(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	12
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）	12
(3) 35日間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	12
(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）	13
(5) 1ヶ月間亜急性毒性試験（サル）	13
4. 慢性毒性及び発がん性試験	13
(1) 380日間慢性毒性試験（ラット）	13
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	13
(3) 発がん性試験	13
5. 生殖発生毒性試験	13
(1) 二世世代繁殖毒性試験（ラット）	13
(2) 催奇形性試験（マウス）	14
(3) 催奇形性試験（ラット）	14
(4) 催奇形性試験（ウサギ）	15
6. 遺伝毒性試験	15
7. 微生物学的影響に関する試験	16
(1) <i>in vitro</i> のMICに関する知見	16
(2) 発酵乳乳酸菌素菌培養液に対する影響	16

(3) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度	17
8. その他	18
(1) 薬力学試験	18
(2) 投与経路に対する耐容性について	18
(3) 免疫毒性	18
(4) ヒトにおける知見	18
Ⅲ. 食品健康影響評価	18
1. 毒性学的 ADI について	18
2. 微生物学的 ADI について	19
3. ADI の設定について	20
4. 食品健康影響評価について	20
▪ 表 4	22
▪ 別紙 1	25
▪ 参照	26

〈審議の経緯〉

2007年 3月 19日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0319001号）
2007年 3月 20日 関係書類の接受
2007年 3月 22日 第177回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 7月 16日 第7回動物用医薬品専門調査会確認評価部会

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月21日から)

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

(2008年4月1日から)

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

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

(2008年4月22日まで)

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

(2008年4月23日から)

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

1
2
3
4
5
6
7
8

要約

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

以下、部会了承後作成

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要**

2 **1. 用途**

3 抗菌剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：セファレキシン

7 英名：Cefalexin

8

9 **3. 化学名**

10 IUPAC

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

13 CAS(15686-71-2)

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

16

17 **4. 分子式**

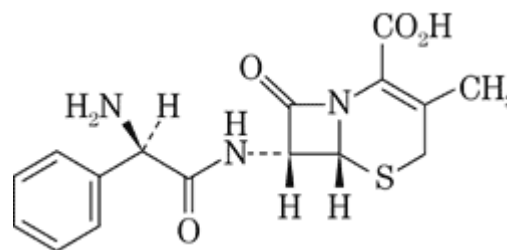
18 C₁₆H₁₇N₃O₄S

19

20 **5. 分子量**

21 347.39

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、高い浸透圧のために溶菌される。

29 セファレキシナトリウムは牛、羊、豚のセファレキシン感受性感染症に対して
30 それぞれ 7、10、10 mg/kg 体重の用量で 5 日間までの筋肉内投与で使用される。セ
31 ファレキシニー水和物は泌乳牛の乳房炎の治療に連続 4 回までの搾乳時に 200 mg/
32 分房の乳房内投与で使用される。また、子牛の感染症には 15 mg/kg 体重が 1 日 2

1 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375 mg/分房が乾乳
2 期の乳牛の感染予防を目的に乳房内投与される。

3 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
4 的な投与も可能である。(参照 1-1)

5 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-
6 ラクタマーゼによるセファロスポリンの不活性化である。セファロスポリンに対す
7 る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ようである。²

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

10 なお、セファレキシンはポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準¹が設定され
11 ている。

12

13 II. 安全性に係る知見の概要

14 本評価書は、EMEA レポート (1999 年) をもとに毒性に関する主な知見を整理
15 したものである。(参照 1)

16

17 1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

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

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

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

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

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

31 セファレキシンの経口投与後~~の=最大の残留組織は放射活性あるいは抗菌活性が、~~
32 ~~マウス、ラット及びイヌでは肝臓及び腎臓であったにおいて認められている。~~セフ
33 アレキシンはラット及びイヌの乳汁中にも排泄された。

34

35 (2) 薬物動態試験 (牛、豚、羊及びヒト) (参照 1-4)

¹ 2005 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 乾乳牛を用いた ^{14}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 mg/kg
2 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 μg 当量 $\cdot\text{h}/\text{mL}$ から、
3 3 時間及び 48 時間後にはそれぞれ 4.50 及び 0.20 μg 当量 $\cdot\text{h}/\text{mL}$ に低下した。

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

7 泌乳牛を用いた ^{14}C -標識セファレキシリンナトリウムの単回筋肉内投与 (7 mg/kg
8 体重、油性剤) 試験が実施された。総放射活性の平均最大血漿濃度 C_{max} は、投与
9 0.5 時間後で 11.8 μg 当量/ mL であった。

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

13 反芻胃発達前の子牛 (6 頭) を用いたセファレキシリンの単回経口投与 (25 mg/kg
14 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、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$
15 は 37.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。セファレキシリン一水和物の反復筋肉内投与 (15 mg/kg
16 体重、12 時間毎) 試験においては、投与 1 時間及び 2 時間後の平均血清濃度はそれ
17 ぞれ 7.94 から 11.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲であった。

18 乾乳牛を用いた ^{14}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 mg/kg
19 体重) 試験が実施された。投与後 48 時間に、放射活性の約 68 %が尿から、約 16 %
20 が糞から排泄されている。尿及び糞中に認められる主要な化合物はセファレキシリン
21 レシナートで (HPLC)、投与直後及び 36 時間後に採取された尿中には 78 及び 95 %、
22 投与 8~12 時間後及び 36~48 時間後に採取された糞試料中にはそれぞれ 53 及び
23 71 %が認められた。

24 泌乳牛 (3 頭) を用いた ^{14}C -標識セファレキシリン一水和物の単回乳房内投与 (200
25 mg/分房) 試験が実施された。投与後 72 時間に排泄された放射活性は、尿中で 63 %、
26 糞中で約 6 %であった。未変化体の放射活性は尿及び糞中のそれぞれ 83 及び 59 %
27 以上で認められた (HPLC)。

28 羊 (10 頭) を用いたセファレキシリンナトリウムの 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg
29 体重/日) 試験が実施された。最終投与後の平均血清 C_{max} は 14.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は
30 0.5~1 時間、 $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$ は 27.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ で、消失半減期は 1.3 時間であった。

31 豚 (10 頭) を用いたセファレキシリンナトリウムの 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg
32 体重/日) 試験が実施された。最終投与後の平均血清 C_{max} は 13.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は
33 0.5 時間、 $\text{AUC}_{0-54\text{h}}$ は 16.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ で、消失半減期は 1.3 時間であった。

34 ヒトにおける経口投与によるセファレキシリンの生物学的利用率は高い。単回経口
35 投与 (500 mg/ヒト) 後に、尿中から 87 %の未変化体が排泄されている。 T_{max} 、 C_{max} 、
36 $T_{1/2}$ はそれぞれ 1 時間、18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.7 時間であった。ヒトにおけるタンパク結合
37 は 6~15 %である。セファレキシリンは胎盤を通過する。6 人の授乳中の母親にセフ

1 アレキシン 1 g を経口投与したところ、乳汁中の最高濃度は投与 4 時間後の 0.50 ±
2 0.23 µg/mL であった。セファレキシンは、ヒトの脳脊髄液中にはほとんど入ること
3 はなかった。

4 5 **(3) 代謝試験 (牛)** (参照 1-19)

6 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。

7 8 **(4) 分布試験 (牛)** (参照 1-20)

9 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ンの
10 組織分布について検討された。

11 12 **① 静脈内投与**

13 乾乳牛 (屠殺時 3 頭/群) を用いた ¹⁴C-標識セファレキシンリシナーートの単回静
14 脈内投与 (セファレキシンとして 20 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与 3 時
15 間後の腎臓、肝臓、皮下脂肪、腎臓周囲脂肪及び筋肉の平均放射活性濃度はそれ
16 ぞれ 75,173、6,130、4,530 及び 5,297 µg 当量/kg で、投与 48 時間後にはそれぞ
17 れ 3,397、333、187 µg 当量/kg となり、腎臓周囲脂肪及び筋肉では定量限界 (30
18 µg 当量/kg) 未満となった。

19 20 **② 乳房内投与**

21 泌乳牛 (3 頭) を用いた ¹⁴C-標識セファレキシン一水和物の単回乳房内投与 (セ
22 ファレキシンとして 200 mg/乳房) 試験が実施された。投与 72 時間後における
23 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
24 µg 当量/kg であった。

25 26 **③ 筋肉内投与**

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

34 35 **(5) 残留試験 (牛、羊及び豚)**

36 **① 残留試験 (牛及び乳汁)** (参照 1-21)

37 牛 (3 頭) を用いた ¹⁴C-標識セファレキシンリシナーートの単回静脈内投与 (セ

1 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、
2 肝臓、筋肉及び脂肪において測定された未変化体の 占める割合濃度は、それぞれ
3 の組織における総放射活性の 84 %、56 %、57 %及び 74 %であった (HPLC)。
4 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、
5 他の組織における残留は極微量で測定されていない。7 mg/kg 体重の放射標識し
6 たセファレキシシンナトリウムを単回筋肉内投与 4 日後に採取した牛の組織及び乳
7 汁においては、非常にわずかな放射活性 (5~15 %未満) が未変化体によるもの
8 であった。

10 ② 残留試験 (牛及び乳汁) (参照 1-22,23)

11 牛以外の動物についての総残留消失試験は実施されていない。(参照 1-22)
12 放射標識を用いない組織残留消失試験が実施されている。

13 泌乳牛を用いてセファレキシシン一水和物の 4 連続搾乳時の乳房内投与 (セファ
14 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 時間後の乳房組
15 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、1,072、
16 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、乳房組織で
17 は 79 µg/kg、他の可食組織では定量限界未満あるいは定量限界に近い値にまで低
18 下したが、最終投与 9 日後において、かなりの量 (69 µg/kg) のセファレキシシン
19 が乳房組織において検出されている。

20 離乳後子牛 (18 頭) を用いてセファレキシシン一水和物の 5 日間連続筋肉内投与
21 (15 mg/kg 体重) 試験が実施された。最終投与 5 日及び 10 日後の腎臓、肝臓、
22 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 (100 µg/kg) 未満
23 であった (この試験報告は不完全なものであった)。

24 離乳前子牛 (12 頭) を用いてセファレキシシン一水和物の筋肉内投与 (セファレ
25 キシンとして 15 mg を 12 時間毎に 3 日間投与) 試験が実施された。最終投与 7、
26 14、21 及び 28 日後の可食部組織において定量限界 (45 µg/kg とされている :
27 HPLC-UV) 以上の残留は認められていない。

28 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 日間筋肉
29 内投 (7 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。投与 4 日後の組織には生物学的検定
30 法により検出可能 (定量限界 : 60 µg/kg) な残留は認められていない。

31 泌乳牛 (3 頭) を用いた ¹⁴C-標識セファレキシシン一水和物の単回乳房内投与 (200
32 mg/分房) 試験が実施された。1 回目~6 回目の搾乳乳汁中累積排泄は投与量の
33 5.45~13.21 %であった。投与後、平均総放射活性は 1 回目搾乳時の 5,575 µg 当
34 量/kg から 6 回目搾乳時の 52 µg 当量/kg に低下している。投与後 72 時間に採取
35 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。

36 泌乳牛 (6 頭) を用いた ¹⁴C-標識セファレキシシンナトリウムの筋肉内投与 (セ
37 ファレキシシンとして 7 mg/kg 体重) 試験が実施された。乳汁中残留消失について

1 検討された。投与後の総放射活性は、1 回目搾乳時の 74 μg 当量/kg から 4 回目搾
2 乳時の 10 μg 当量/kg、さらに 8 回目搾乳時の 4 μg 当量/kg 未満と減少した。生物
3 学的検定法（定量限界： $< 62 \mu\text{g/L}$ ）では残留濃度は測定できない。1~4 回目搾
4 乳時の未変化体の濃度は 10 $\mu\text{g/kg}$ 未満であった（HPLC-MS）。

5
6 泌乳牛（10 頭）を用いたセファレキシリン水和物の 4 連続搾乳時に乳房内投与
7 （200 mg/分房）試験が実施された。乳汁中残留消失について検討された。投与
8 期間中 37,320 $\mu\text{g/L}$ までの乳汁中セファレキシリン濃度が認められた（HPLC）。セ
9 ファレキシリン濃度は最終投与後 1 回目搾乳時の 1,181~37,061 $\mu\text{g/L}$ から 13~15
10 回目搾乳時の 10 $\mu\text{g/L}$ 未満と減少した。

11 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 日間筋肉内投
12 与（7 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与期間中の乳汁中において、セファ
13 レキシリン残留が生物学的検定法（Delvo テスト）により検出されている。

14 牛（10 頭）を用いたセファレキシリン水和物の 5 日間筋肉内投与（15 mg/kg
15 体重/日）試験が実施された。様々な異なる生物学的検定法により抗菌活性のわず
16 かな痕跡が認められたが、これらは最初の投与以前に採取した乳汁中においても
17 認められている。

18 19 ③ 残留試験（羊及び豚）（参照 1-24）

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

24 羊（5 頭）及び豚（5 頭）を用いたセファレキシリンナトリウムの 5 日間投与（10
25 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与（羊：3 日後、豚：2 日後）後には
26 可食部組織において生物学的検定法（定量限界： $60 \mu\text{g/kg}$ ）により検出可能な残
27 留は認められていない。

28 29 2. 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル）（参照 1-5）

30 急性毒性試験が数種の動物種を用いて実施されている。

31 マウスの急性経口 LD_{50} は 1,600~ $>6,200 \text{ mg/kg}$ 体重、ラットは $>3,000 \sim$
32 $>12,000 \text{ mg/kg}$ 体重であった。

33 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、~~被~~
34 ~~験雄~~ 2 匹のうち 1 匹が死亡し、~~被~~験雌は 2 匹とも死亡しなかった。

35 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
36 められず、それより高用量の試験は、嘔吐するためできなかった。

37 サルにおいては、 >450 及び $>1,000 \text{ mg/kg}$ 体重の経口 LD_{50} が報告されている。

1 マウス及びラットにおける非経口（腹腔内、静脈内、皮下）LD₅₀ はそれぞれ
2 400～1,370 mg/kg 体重及び>3,700～>12,000 mg/kg 体重の範囲であった。

3 ラット及びウサギの腹腔内 LD₅₀ はそれぞれ>3,700 及び>4,000 mg/kg 体重であ
4 った。

5 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
6 尿、脱水、眼瞼下垂、活動低下及び食欲不振である。多尿はラットでも認められ
7 るが、マウスよりも高用量で生じる。

8 9 **3. 亜急性毒性試験(参照 1-6)**

10 **(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）**

11 ラット（雌雄、匹数不明）を用いてセファレキシニー水和物の3ヶ月間反復経口
12 投与（セファレキシニンとして0、160、400及び1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施
13 された。

14 毒性は、1,000 mg/kg 体重/日投与群（死亡、腎臓毒性、飲水量の変化、副腎への
15 影響、血液学的及び血液生化学的変化）及び400 mg/kg 体重/日投与群（副腎への
16 影響、血液学的及び血液生化学的変化）で認められた。血液生化学的変化は腎臓及
17 び（又は）副腎毒性及び（又は）飲水量の変化と関係があると考えられる。低用量
18 群で認められた影響は軽微なもの（流涎、雌におけるHb値の変化、雌におけるカ
19 リウム値の変化、雄における血中タンパクの変化）であった。この用量レベルは
20 NOELに近いと考えられるが、明らかなNOELを設定することはできなかった。

21 22 **(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）**

23 イヌ（雌雄、匹数不明）を用いてセファレキシニー水和物の3ヶ月間反復経口投
24 与（セファレキシニンとして0、160、400及び1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施さ
25 れた。

26 400 mg/kg 体重/日投与群及び1,000 mg/kg 体重/日投与群において血液生化学的
27 検査値に軽微な影響が認められた。流涎及び嘔吐がすべての投与群で観察されてい
28 るが、流涎及び嘔吐がこの化合物の嫌な味に対する反応と考えると、この試験の
29 NOELは160 mg/kg 体重/日であった。

30 31 **(3) 35日間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）**

32 ラット(雌雄、匹数不明)を用いたセファレキシニンの35日間及び6ヶ月間反復強制
33 経口投与（0、1,000、2,000及び4,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与に
34 関係すると考えられる副腎及び腎臓に対する毒性は2,000 mg/kg 体重/日投与群及
35 び4,000 mg/kg 体重/日投与群で認められている。飲水量の増加、血液及び尿のパラ
36 メーターの変化及び盲腸容積の増加は全投与群で認められている。

1 (4) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)

2 ラット(雌雄、匹数不明)及びイヌ(雌雄、匹数不明)を用いた ~~2種類(チヌーブ使用、~~
3 ~~カプセル使用)~~ の3ヶ月間セファレキシン反復強制経口投与(0、200、400、600
4 及び800 mg/kg 体重/日)試験が実施された。ラット、イヌともに400 mg/kg 体重/
5 日以上投与群において、腎臓に対する毒性が認められた。これらの試験においては、
6 詳細な結果が不足しているためNOELは設定されていない。

7 8 (5) 1ヶ月間亜急性毒性試験(サル)

9 アカゲザル(雌雄、匹数不明)を用いた1ヶ月間強制経口投与(200、400 mg/kg 体
10 重/日)試験が実施された。その結果、400 mg/kg 体重/日投与群で流涎が認められ、
11 両投与群に下痢が認められているが、これらの報告は要約資料で、詳細についての
12 情報があまりにも乏しく、NOELは設定できなかった。

13 14 4. 慢性毒性試験及び発がん性試験(参照 1-6,11)

15 (1) 380日間慢性毒性試験(ラット)

16 ラット(雌雄、匹数不明)を用いたセファレキシンの380日間混餌投与(0、150~
17 250、300~500 及び600~1,000 mg/kg 体重/日)試験が実施された。その結果、す
18 べての投与群で血液学的影響が生じた。しかし、この報告は要約資料で、詳細につ
19 いての情報があまりにも乏しく、NOELは設定できなかった。

20 21 (2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

22 イヌ(雌雄、匹数不明)を用いた1年間経口投与(カプセル使用、100、200 及び400
23 mg/kg 体重/日)試験が実施された。その結果、200 mg/kg 体重/日以上投与群で流
24 涎が認められた。しかし、この報告は要約資料で、詳細についての情報があまりに
25 も乏しく、NOELは設定できなかった。

26 27 (3) 発がん性試験(参照 1-11)

28 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ら
29 れており、反復投与試験において前がん性変化も認められていない。さらに、セフ
30 アレキシン分子は構造的に問題となるところがないため、発がん性試験は不要と考
31 えられた。

32 33 5. 生殖発生毒性試験

34 (1) 二世代繁殖毒性試験(ラット)(参照 1-8)

35 ラット(~~雌雄、匹数不明~~)を用いてセファレキシン一水和物の強制経口投与(セフ
36 アレキシンとして0、250、500 及び1,000 mg/kg 体重/日)による二世代繁殖毒性
37 試験が実施された。親動物に対する毒性影響(流涎、摂餌量及び体重への影響)が

1 全投与群で認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、繁殖に対する悪影響（妊
2 娠期間の延長長期化、受胎率の低下及び生児出生率の低下）が認められた。受胎率
3 の低下は、もF₁世代の 500 mg/kg 体重/日投与群の雌（有意差有り、受胎率：75 %）
4 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌（有意差なし、受胎率：76 %）においても影
5 響が認められた（対照群受胎率：95.8 %）。

6 以上の結果から、親動物の一般毒性的影響に関してこのため、500 mg/kg 体重/
7 日投与群は明らかに NOEL ではなく、この試験において 250 mg/kg 体重/日は
8 LOAEL であると考えられが発生毒性における NOEL として設定された。

9

10 (2) 催奇形性試験（マウス）（参照 1-9）

11 マウス（雌雄、匹数不明）を用いてセファレキシシン水和物の強制経口投与（セフ
12 アレキシシンとして 0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験が実
13 施された。母体動物に対する毒性（摂餌量及び体重減少）及び胎児毒性（体重減少）
14 が認められの NOEL は 200 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

15

16 マウス（雌雄、匹数不明）を用いてセファレキシシンの経口投与（0、200、400、800
17 及び 1,600 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験が実施された。母体毒性動物及び胎
18 児毒性は 800 と 1,600 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、NOAEL は 400 mg/kg
19 体重/日であったが、奇形発生は認められていない。

20

21 マウスを用いた経口投与（0、100 及び 800 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験
22 では、両投与群において母動物及び生後の児動物新生児の体重及び臓器重量に用
23 量相関的な影響が認められ、800 mg/kg 体重/日投与群では同腹子数の減少も認めら
24 れた。100 mg/kg 体重/日は LOAEL であった。

25

26 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
27 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か
28 った。

29

30 これらの結果から、マウスにおいて催奇形性がないが、100 mg/kg 体重/日以上の
31 投与量において、母動物、胎児、生後の児動物新生児に対する毒性影響が認められ、
32 LOAEL が 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。
33 の誘発は示唆されるという結論が裏付けられている。

34

35 (3) 催奇形性試験（ラット）（参照 1-9）

36 ラット（雌雄、匹数不明）を用いてセファレキシシン水和物の経口投与（0、300、
37 600 及び 1,200 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験が実施された。全投与群におい

1 て母動物への毒性影響（摂餌量減少及び軟便）が認められたが、胎児毒性及び催奇
2 形性は認められなかった。

3 ラット(~~雌雄、匹数不明~~)を用いてセファレキシンの経口投与（0、500 及び 4,000
4 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験が実施された。~~＝~~両投与群において母動物及び
5 胎児のに関する毒性として、体重及び臓器重量への毒性影響が認められた。催奇
6 形性は認められていない。

7 ラットを用いた経口投与（250 及び 500 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験では
8 いずれの投与群においても投与何の影響はも認められなかったていない。

9 これらの結果から、ラットにおいて催奇形性がないが、500 mg/kg 体重/日以上の
10 投与量において、母動物及び、胎児に対する毒性影響が認められ、LOAEL が 300
11 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

12

13 (4) 催奇形性試験（ウサギ）（参照 1-9）

14 ウサギ(~~雌雄、匹数不明~~)を用いてセファレキシンの経口投与（0、100、200、400、
15 600 及び 800 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験が実施された。400~~＝800~~-mg/kg
16 体重/日 以上投与群において母動物の死亡~~例~~、600~~＝800~~-mg/kg 体重/日 以上投与群で
17 流産が認めらた。胎児毒性（胎児発育抑制遅滞）は 400 mg/kg 体重/日以上投与群
18 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
19 られたかどうか明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
20 かった。

21 ~~このレポートでは、母動物の摂餌量及び体重への影響がより低い用量群で起こ~~
22 ~~ているのかが明らかではない。~~

23

24 6. 遺伝毒性試験(参照 1-10)

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

26

27 表 1. *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella</i> spp. 5 種	～40 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>Salmonella</i> spp. 4 種	～1 µg/mL (±S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> 2 種	～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
--	-------------	----------------------------	----

1

2 表 2. *in vivo* 試験

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

3

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

7

8 7. 微生物学的影響に関する試験

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

10 ヒト腸内細菌叢の代表的 10 属：*Peptostreptococcus* spp.、*Clostridium* spp.、
11 *Bifidobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Bacteroides* spp.、*Fusobacterium* spp.、
12 *Lactobacillus* spp.、*Enterococcus* spp.、*Streptococcus* spp.、*Proteus* spp.及び
13 *Escherichia coli*における *in vitro* MIC₅₀について 2 試験で検討された。ひとつめ
14 の試験では、10⁷ CFU/mL の接種レベルにおける MIC₅₀ の幾何平均値及び最小値は
15 それぞれ 4.0 及び 0.25 µg/mL であった。この試験においては、接種物を 10² 倍希釈
16 (10⁵ CFU/mL) すると MIC₅₀ は約 **2分の1** に低下した。もう一方の試験では、
17 10⁷ CFU/mL の接種レベルにおける MIC₅₀ の幾何平均値及び最小はそれぞれ 5.9 及
18 び 1.0 µg/mL であった。この 2 試験で認められた MIC₅₀ の幾何平均値 4.0 及び 5.9
19 µg/mL に基づき、MIC₅₀ の幾何平均値は 4.9 µg/mL と推測された。¹³

20

21 (2) 発酵乳乳酸菌素菌培養液に対する影響(参照 1-14)

22 39 種の発酵乳乳酸菌素菌培養液 (dairy starter cultures) (以下、素菌培養液)
23 を用いてセファレキシン (0.01 及び 0.1 µg/mL) の酸生産に対する影響について検
24 討した。酸生産は 1 種の培養液において最低濃度で 10 % 近く阻害された。2 種の
25 培養液においては最高濃度で酸生産の阻害率は 10～11 % を呈した。別な試験では、
26 酸生産に対するセファレキシン濃度の影響が 7 種の素菌培養液において検討された。
27 1 種の培養液においては 0.1 ユニットの pH 影響を及ぼす濃度は 0.043 µg/mL で、
28 他の培養液における同様の濃度は 0.6 µg/mL またはそれ以上であった。

29 10 種の純粋な素菌培養液 (業務用混合培養液から分離されたもの) に対するセフ
30 アレキシンの MIC が牛乳添加及び無添加の場合において設定された。試験された
31 菌種はヨーグルトやチーズ、発酵乳を生産する際の代表的な培養液である。1 種類

1 を除き、分離株のセファレキシリンに対する感受性は牛乳の添加、無添加に影響され
 2 なかった。最も感受性の高い菌種は牛乳添加の 0.5 µg/mL のセファレキシリンにより
 3 抑制された。継続的に pH を測定することで 6 種の異なる濃度のセファレキシリンに
 4 暴露された混合業務用培養液の酸生産が観察された。培養液に対し、セファレキシ
 5 ンの影響はほとんど認められないが、1 種類の培養液だけは、0.2 µg/mL のセファ
 6 レキシリン濃度で明らかに抑制され、0.1 µg/mL の濃度では抑制されなかった。

7 0.2 及び 0.4 µg/mL の濃度においては、セファレキシリンは調べた 2 種類の素菌培
 8 養液の酸生産を抑制しなかった。

9 すべてのデータから乳汁中に 100 µg/L 残留していても業務用素菌培養液の生育
 10 に影響を及ぼしにくいと考えられた。

11

12 **(3) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)**

13 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
 14 成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施)

15 ヒト臨床分離株等に対するセファレキシリンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC
 16 が調べられている。

17

18 表 3. 動物用抗菌活性物質の MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Cefalexin	
		MIC ₅₀	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

19

20 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 *Bifidobacterium*

1 sp.の 0.5 µg/mL であり、MIC_{calc}²は 0.002444 mg/mL であった。

3 8. その他

4 (1) 薬力学試験(参照 1-2)

5 実験動物を用いた様々な薬力学試験が実施されている。マウスにおいて薬理学的
6 作用（鎮静、弛緩作用と考えられる自発運動及び握力低下）を伴う最低（単回）経
7 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
8 ないが、100 mg/kg 体重及び 300 mg/kg 体重の投与で、その持続時間と影響が認め
9 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
10 いてはマウスのペントバルビタール睡眠時間（増加）、ラットの消化管運動（低下）
11 及び腎臓機能影響（カリウム排泄増加、高用量での尿中塩素濃度の上昇及び尿量減
12 少）が認められた。

14 (2) 投与経路に対する耐容性について(参照 1-7)

15 牛、羊及び豚における筋肉内投与の耐容性及び牛における乳房内投与の耐容性に
16 ついて検討されている。投与に関連した主要所見はセファレキシンによって引き起
17 こされる局所炎症及び羊及び牛における少なくとも投与後 1～2 週間まで肉眼で確
18 認できるほどのセファレキシンナトリウム油性製剤の投与部位における停留であっ
19 た。

21 (3) 免疫毒性(参照 1-12)

22 免疫毒性試験についての知見はないが、反復投与試験において免疫学的な影響は
23 認められていない。一般的にセファロsporinによるアナフィラキシー反応はまれ
24 であり、ペニシリン類に対する交差過敏性は 5 %未満の患者にしか起らない。

26 (4) ヒトにおける知見(参照 1-15)

27 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
28 ～50 mg/kg 体重/日の経口用量（分割して）で使用されている。これらの用量にお
29 ける副作用は非常に少数の患者（3～6 %）にしか認められていない。最も一般的に
30 報告されているのは消化器反応（下痢）及び過敏症（皮膚の発疹及び掻痒）である。

32 Ⅲ. 食品健康影響評価

33 1. 毒性学的 ADI について(参照 1-16)

34 セファレキシンは発がん性試験が実施されていないが、生体にとって特段問題と
35 なる遺伝毒性を示さないと考えられること、EMEA の評価でセファレキシン分子は

² 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 構造的に問題となることなく発がん性試験は不要であると考えられたとされて
2 いることから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能で
3 あると判断された。

4 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
5 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新生児の体
6 重及び臓器容重量に対する影響で LOAEL 100 mg/kg 体重/日であった。

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

10 ADI の設定に当たっては、この LOAEL 100 mg/kg 体重/日を採用することが適当
11 と考えられ、安全係数 100~10,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性試験の情報が
12 不十分なため評価できないことから 1~10、LOAEL から NOAEL への変換 1~10)
13 を適用するのが適切と考えられ 1~0.01 mg/kg 体重/日と設定された。
14

15 2. 微生物学的 ADI について(参照 1-17)

16 EMEA の評価では、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro*
17 の MIC₅₀ 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 MIC₅₀
18 は 0.0049 mg/mL としている。これに糞便塊 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分
19 画として 0.15、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、下記の通り算
20 出された。

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

$$22 = 0.054 \text{ mg/kg 体重/日}$$

25 *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
26 3 とする

27 *2 : β -ラクタマーゼ産生について不確かであることから、微生物濃度への影響を考
28 慮して 2 とする

29 *3 : 1 日糞便量として 150 mL

30 *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
31 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

32
33 一方、VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成
34 18 年度食品安全確保総合調査(動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査)で得られ

1 ており、この結果から国際的コンセンサス³が得られている手法により微生物学的
2 ADIを算出することができる。

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

6

$$\text{ADI} = \frac{0.002444^{*5} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*6} \text{ (mL)}}{0.15^{*7} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.059472 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

7

8 *5：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

9 *6：結腸内容物

10 *7：ヒトではセファレキシンの少なくとも85%が尿中より排泄されることから、残り15%を腸
11 内細菌叢が暴露される分画として係数を0.15とする

12 (案1)

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

15 (案2)

16 微生物学的ADIについては、CVMP算出式とVICH算出式のより低い値を採用
17 するのが適切と考えられる。

18

19 3. ADIの設定について

20 (案1：微生物学的ADIが小さいとき)

21 微生物学的ADI(0.059 mg/kg 体重/日)は、毒性学的ADI(1~0.1 mg/kg 体
22 重/日)よりも十分低く、セファレキシンの動物用医薬品として用いられたときの
23 セファレキシンの食品中における安全性を担保していると考えられる。

24

25 (案2：毒性学的ADIが小さいとき)

26 毒性学的ADI(0.01 mg/kg 体重/日)は、微生物学的ADI(0.059 mg/kg 体重/
27 日)よりも十分低く、セファレキシンの動物用医薬品として用いられたときのセ
28 ファレキシンの食品中における安全性を担保していると考えられる。

29

30 4. 食品健康影響評価

31 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
32 採用することが適切と考えられる。

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

1
2
3
4
5
6

セファレキシン _____mg/kg 体重/日

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

1

2 表 4. EMEA における各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	催奇形性試験 ※ <u>100 mg/kg 体重/日は LOAEL</u> 100mg/kg 体重/日以上 の投与量において、 毒性の誘発は示唆さ れる	0、100、200、400 (強制経口投与)	母動物、胎児：200 <u>母体毒性 (摂餌量及び体重減少) 及び胎児毒性 (体重減少)</u> 摂餌量、体重減少 (催奇形性は認められない)
		0、200、400、800、1,600 (経口投与)	母動物、胎児：400 (催奇形性は認められない)
		0、100、800 (経口投与)	設定できず <u>体重及び臓器重量に用量相関的な影響</u> 全投与群で母動物、新生児の体重及び器官重量変化
		250、500 (経口投与)	250 <u>影響なし</u>
ラット	亜急性毒性試験 (3ヶ月間)	0、160、400、1,000 (経口)	設定できず 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 NOEL に近いと考えられるが、明らかな NOEL を設定できず
	亜急性毒性試験 (35日間、6ヶ月間)	0、1,000、2,000、4,000 (強制経口投与)	設定できず 全投与群で飲水量増加、血液及び尿のパラメーターの変化、盲腸容積増加

	慢性毒性試験 (380日間)	0、150～250、300～ 500、600～1,000 (混餌投与)	設定できず 全投与群で血液学的影響。 情報が少なく NOEL は設 定できず。
	二 世代繁殖毒性試 験	0、250、500、1,000 (強制経口投与)	<u>親動物：250</u> 母動物：設定できず <u>児動物：250</u> -(発生毒性のNOEL)- 母動物：流涎、摂餌量及び 体重への影響 <u>児動物：受胎率低下</u>
	催奇形性試験 ※ 500mg/kg 体重/ 日以上の投与量にお いて、毒性の誘発は示 唆される	0、300、600、1,200 セファレキシーン-水 和物 (経口投与)	母動物：設定できず <u>胎児：1,200</u> <u>全投与群において母動物</u> <u>への毒性影響(摂餌量減少</u> <u>及び軟便)</u> 母動物：摂餌量減少、軟便 -(催奇形性は認められな い)-
		0、500、4,000 (経口投与)	設定できず <u>両投与群において母動物</u> <u>及び胎児の体重及び臓器</u> <u>重量への毒性影響</u> 母動物及び胎児：体重、器 官重量影響 -(催奇形性は認められな い)-
		250、500 (経口投与)	二 500
ラット イヌ	亜急性毒性試験 (3ヶ月間)	0、200、400、600、 800 (強制経口投与)	設定されていない ラット、イヌともに 400 以上で腎臓に対する毒性、 情報量が少なく NOEL は

			設定されていない
ウサギ	催奇形性試験	0、100、200、400、 600、800 (経口投与)	母動物：設定できず 胎児：200 100 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 明らかにされていない 母動物：400 で死亡例。600 で流産。摂餌量及び体重へ の影響がより低い用量群 で起こっているのか明らか かでない。 胎児：400 で発育遅延。
イヌ	亜急性毒性試験 (3ヶ月間)	0、160、400、1,000 (経口投与)	160 血液生化学的変化
	慢性毒性試験 (1年間)	100、200、400	設定できず 200 以上で流涎、情報量が 少なく NOEL は設定でき ず
サル	亜急性毒性試験 (1ヶ月間)	200、400 (強制経口投与)	設定できず 400 で下痢、情報量が少な く NOEL は設定できず
毒性学的 ADI		0.5 mg/kg 体重/日 最小毒性量:100 mg/kg 体重/日 SF:200 (多少の影響が認められている用量から ADI を設定することから)	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		マウス催奇形性試験	
微生物学的 ADI		0.05 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		10 菌種の幾何平均 MIC ₅₀ 4.9 µg/mL (CVMP 式)	
ADI		0.0049 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 _{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
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
LD ₅₀	半数致死量
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
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 EMEA , COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS,

3 CEFALEXIN SUMMARY REPORT, 1999