

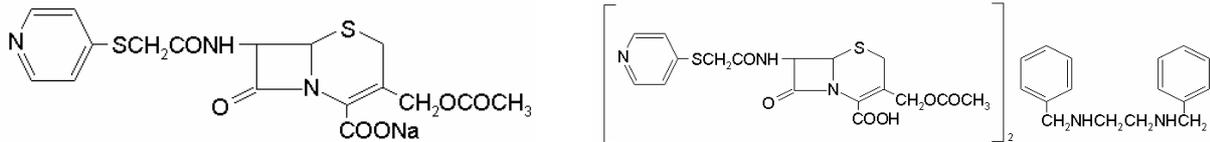
## セファピリンの食品健康影響評価について (案)

## 1. 薬剤の概要

## (1)物質名 (ラ資料48、ド資料34)

セファピリンナトリウム(Cephapirin sodium) セファピリンベンザチン(Cephapirin Benzathine)

## (2)構造式

(3)分子式 : (セファピリンナトリウム)  $C_{17}H_{16}N_3NaO_6S_2$ (セファピリンベンザチン)  $C_{50}H_{54}N_8O_{12}S_4$ 

(4)分子量 : (セファピリンナトリウム) 445.44

(セファピリンベンザチン) 1087.26

(5)常温における性状 : (セファピリンナトリウム) 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末

(セファピリンベンザチン) 微黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い

(6)溶解性 : (セファピリンナトリウム) 水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくい。エタノール、ベンゼン、アセトン、クロロホルムにはほとんど溶けない

(セファピリンベンザチン) ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホアミドに溶けにくく、水、メタノールに極めて溶けにくい。エタノール、エーテル、アセトン、ベンゼン、クロロホルムにはほとんど溶けない

## (7) 使用状況

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、その作用機序は、細胞壁合成の阻害によるものである。

現在、国内では牛の乳房炎の治療にのみ使用されている。諸外国では、欧州でウシに対して使用されている。また、ヒトの医薬品としても広く使用されている。

## 2. 毒性試験の概要

## 2-1.吸収・分布・代謝・排泄

## 【ラットにおける投与試験】

(ラット体内分布)

Wistar 系雄ラットにセファピリンナトリウム(20~80mg/kg)、脱アセチルセファピリンナトリウム(40~80mg/kg)を単回皮下投与し、投与4時間後まで経時的に採血し、採血後すみやかに臓器を摘出した。

セファピリンナトリウム40 mg/kg 投与時、リン酸緩衝液で抽出した血清及び臓器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4時間後にはいずれも低値を示した。投与後30分の組織中

濃度は血清が 24.234  $\mu$ g/g で最も高く、他は腎臓 6.626  $\mu$ g/g、肺 2.056  $\mu$ g/g、肝臓 0.089  $\mu$ g/g、脾臓 0.806  $\mu$ g/g、心臓 0.183  $\mu$ g/g、筋肉 0.083  $\mu$ g/g、脳 0.077  $\mu$ g/g と低値であった。この傾向は 20、80 mg/kg 投与時でも同様にみられた。脱アセチルセファピリンナトリウム 40 mg/kg 皮下投与時、投与後 30 分の体内分布はリン酸緩衝液で抽出した血清 23.585  $\mu$ g/g、腎臓 11.815  $\mu$ g/g、肺 2.448  $\mu$ g/g、肝臓 0.280  $\mu$ g/g、脾臓 1.631  $\mu$ g/g であり、セファピリンナトリウム投与時に比べやや高く、また持続性を示した。セファピリンナトリウム 40 mg/kg 皮下投与時、アセトン抽出した血清及び臓器中濃度はいずれも投与後 30 分以内に最高となった。投与後 30 分の体内分布は腎臓 33.745  $\mu$ g/g、血清 22.567  $\mu$ g/g、肺 5.924  $\mu$ g/g、肝臓 0.574  $\mu$ g/g、脾臓 1.199  $\mu$ g/g となり、臓器中濃度はリン酸緩衝液抽出による測定値より 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 40 mg/kg 皮下投与時、投与後 30 分の体内分布についてもアセトン抽出した臓器中濃度は増加した。

Wistar 系雄ラットに  $^{14}$ C 標識セファピリンナトリウム (標識部位 ; 現在調査中) を 40 mg/kg 皮下投与したときの体内分布は 30 分以内に臓器中濃度は最高となり、腎臓 136.845  $\mu$ g/g、肝臓 26.516  $\mu$ g/g、血清 21.669  $\mu$ g/g、肺 4.647  $\mu$ g/g であった。筋肉、心臓、脾臓では低く、脳への移行は非常に少なかった。(ラ資料 32)

(ラット尿中排泄)

Wistar 系雄ラットにセファピリンナトリウム 100 mg/kg 皮下投与後 4 時間までの尿中排泄量は 42.44% であり、その大部分は脱アセチルセファピリンナトリウムであった。また  $^{14}$ C 標識セファピリンナトリウムを 40 mg/kg 皮下投与後 4 時間までの尿中排泄量は 58.59% であり、糞中排泄量は 0.235% であった。(ラ資料 32)

Wistar 系雌ラット (3 匹/群) に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ウム 100 mg/kg を筋肉内投与し、投与後 4 時間までの血清及び臓器中濃度を測定した。血清及び臓器中濃度は両物質とも投与後 30 分で最高となり、4 時間後には著しく減少した。セファピリンナトリウム投与群の投与後 30 分の血清及び臓器中濃度は血清 14.6  $\mu$ g/mL、腎臓 10.2  $\mu$ g/g、脾臓 8.5  $\mu$ g/g、肺 5.8  $\mu$ g/g、肝臓 2.2  $\mu$ g/g の順であった。脱アセチルセファピリンナトリウム投与群では腎臓 45.8  $\mu$ g/g、血清 41.0  $\mu$ g/mL、脾臓 38.0  $\mu$ g/g、肺 28.5  $\mu$ g/g、肝臓 14.2  $\mu$ g/g の順であり、セファピリンナトリウム投与群より高値を示した。(ラ資料 33)

Miller ラット 8 匹にセファピリンナトリウム 200、1000 mg/kg を腹腔内投与時において、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ウム血漿中濃度は両投与群とも投与後 30 分に最高値を示し、200 mg/kg 投与群でそれぞれ 58.4、24.6  $\mu$ g/mL、1000 mg/kg 投与群で 753.2、353.8  $\mu$ g/mL であった。以後急速に低下し、200 mg/kg 投与群では投与 4 時間後に 3.3、1.9  $\mu$ g/mL、1000 mg/kg 投与群では投与 6 時間後に 1.5、0.8  $\mu$ g/mL となった。投与後 24 時間までの尿中排泄率は 200 mg/kg 投与群で 5.2、28.1%、1000 mg/kg 投与群で 8.1、26.3% であった。(ラ資料 35)

SD 系ラット 3 匹にセファピリンナトリウム 50 mg/kg を単回筋肉内投与し、投与後 1 時間までの血漿、肺、肝臓、腎臓中濃度及び 24 時間までの尿中排泄率を測定した。投与後 30 分の血漿及び組織中濃度はセファピリンナトリウム、脱アセチルセファピリンナトリウムとしてそれぞれ血漿 12.4、5.6  $\mu$ g/mL、肺 1.9、1.9  $\mu$ g/mL、肝臓 1.5、1.5  $\mu$ g/mL、腎臓 18.4、16.8  $\mu$ g/mL であった。投与後 1 時間では血漿 1.6、0.9  $\mu$ g/mL、肺 0.3、0.3  $\mu$ g/mL、肝臓 0.2、0.2  $\mu$ g/mL、腎臓 2.2、2.0  $\mu$ g/mL であった。投与後 24 時間までの尿中排泄率はセファピリンナトリウム、脱アセチルセファピリンナトリウムとしてそれぞれ 20.1、

10.1%で、ほとんどが投与後3時間以内に排泄された。

(ラ資料36)

#### 【ヒトにおける投与試験】

成人3人にセファピリン ナトリウム 1 g を筋肉内投与し、投与後6時間までの血中濃度及び尿中排泄率を測定した。血中濃度は投与後30分で測定したものは1例であったが、最高値  $27.0 \mu\text{g/mL}$  を示した。投与後4時間では  $0.42\sim 0.93 \mu\text{g/mL}$  であった。セファピリン ナトリウム の尿中排泄率は投与後6時間で  $56.8\sim 92.8\%$  であった。(ラ資料33)

成人4人にセファピリン 1 g、3人に2 g を静脈内投与し、投与後4時間までの血中濃度及び尿中排泄率を測定した。血中濃度は1 g、2 g 投与群において投与後15分でそれぞれ  $36.1$ 、 $78.7 \mu\text{g/mL}$  を示し、以後漸減して投与後4時間では  $0.1$ 、 $0.67 \mu\text{g/mL}$  となった。セファピリンの尿中排泄率は投与後4時間で  $64.3$ 、 $43.2\%$  であった。(ラ資料33)

健常男性ヒトボランティア8人にセファピリン 950 mg を単回静脈内投与し、投与後4.04時間までの血清中濃度及び投与後6.04時間までの尿中排泄率を測定した。投与7.5分の血清中濃度はセファピリン、脱アセチルセファピリンとしてそれぞれ  $81.6 \mu\text{g/mL}$ 、 $6.7 \mu\text{g/mL}$  であった。セファピリンは投与後4.04時間において  $0.2 \mu\text{g/mL}$ 、脱アセチルセファピリンは投与後2.54時間で検出限界以下となった。投与後6.04時間までの尿中排泄率はセファピリン  $47.9\%$ 、脱アセチルセファピリン  $37.2\%$  であった。

健常男性ヒトボランティア8人にセファピリン 950 mg を筋肉内投与し、投与後6.0時間までの血清中濃度及び投与後24時間までの尿中排泄率を測定した。セファピリンの血漿中濃度は投与後1時間に最高値  $8.0 \mu\text{g/mL}$  を示し、投与後6時間には  $0.8 \mu\text{g/mL}$  となった。脱アセチルセファピリンの血清中濃度は投与後1.5時間に最高値  $1.3 \mu\text{g/mL}$  を示し、投与後6.0時間には検出限界以下となった。投与後24時間までの尿中排泄率はセファピリンが投与量の  $43.3\%$ 、脱アセチルセファピリンは投与量の  $43.4\%$  であった。(ラ資料37)

健常男性ヒトボランティア2人にセファピリン 500 mg を静脈内投与し、投与後3時間までの血漿中濃度及び投与後8時間までの尿中排泄率を測定した。投与後15分の血漿中濃度はセファピリン、脱アセチルセファピリンとしてそれぞれ  $9.8$ 、 $14.6 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.2$ 、 $0.6 \mu\text{g/mL}$  であった。セファピリンは投与後3時間において1例で  $0.2 \mu\text{g/mL}$ 、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。投与後8時間までの尿中排泄率はセファピリン  $41.0$ 、 $44.0\%$ 、脱アセチルセファピリン  $4.3$ 、 $6.72\%$ 、ラクトンセファピリン  $0.18\sim 0.4\%$  であり、ほとんどが投与後4時間以内に排泄された。(ラ資料35)

健常男性ヒトボランティア10人へのセファピリン 1 g の静脈内投与時において、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与直後にそれぞれ  $63.6$ 、 $2.5 \mu\text{g/mL}$  の最高値を示し、投与後4時間でセファピリン  $0.2 \mu\text{g/mL}$ 、投与後2時間で脱アセチルセファピリンは検出されなかった。投与後6時間までの尿中排泄率はセファピリン、脱アセチルセファピリンとしてそれぞれ  $48.5$ 、 $45.3\%$  であった。

(ラ資料35)

#### 【イヌにおける投与試験】

1 麻酔下開腹した雌イヌ2匹にセファピリン20 mg/kgを静脈内投与し、投与後4時間までの血液、胆汁、  
2 尿を経時的に採取した。血中濃度は投与直後最高となり、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、その濃度は血中  
4 濃度の2~10倍の高値を示した。尿中排泄率は投与後3時間で78.6%、4時間で88.9%であった。胆汁中  
5 排泄率は投与後3時間で0.23%、4時間で0.45%であった。(ラ資料33)

6  
7 ビーグル犬4匹にセファピリン30 mg/kgを静脈内投与時において、セファピリン及び脱アセチルセフ  
8 アピリンの血漿中濃度は投与直後にそれぞれ92.3、9.9  $\mu\text{g/mL}$ の最高値を示し、投与後4時間でセフ  
9 アピリンは0.2  $\mu\text{g/mL}$ 、投与後3時間で脱アセチルセファピリンは定量限界(1.0  $\mu\text{g/mL}$ )以下となった。  
10 投与後8時間までの尿中排泄率は、セファピリン、脱アセチルセファピリンとしてそれぞれ32.0、65.9%  
11 であった。(ラ資料35)

### 12 13 【マウスにおける投与試験】(ラ資料35)

14 Swiss Webster マウス30匹にセファピリン200 mg/kgを皮下投与時において、投与後30分のセファピ  
15 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33.1、106.7  $\mu\text{g/mL}$ 、24時間までの尿中排泄  
16 率は20.0、39.8%であった。

### 17 18 【ウシにおける投与試験】

#### 19 <セファピリンナトリウム>

20 ホルスタイン(3頭)に1分房あたりセファピリンナトリウム400 mg(力価)/kgを3分房に単回投与し、  
21 投与後96時間まで経時的に採血した。また乳汁について投与後4日までの朝夕に採取した。尿について  
22 投与後120時間、糞について投与後96時間まで経時的に採取した。血漿中の $T_{\max}$ は4~8時間で、投与  
23 後12時間には全個体が検出限界(0.03  $\mu\text{g}$ (力価)/g)以下になった。乳汁中濃度は全個体の平均が投与後0  
24 日の夕に最高値を示した後、急速に低下して投与後3日朝には全個体が検出限界(0.03  $\mu\text{g}$ (力価)/g)以下に  
25 なった。尿中濃度は投与8時間後にピークを迎えた後、急速に低下し投与48時間後には全個体が検出限界  
26 (0.05  $\mu\text{g}$ (力価)/g)以下となった。糞便中濃度はどの検査時においても全個体が検出限界(0.05  $\mu\text{g}$ (力価)  
27 /g)以下であった。(ラ資料38)

28  
29 乳牛にセファピリンナトリウム8.5 mg/kgを筋肉内投与したときの血清中濃度は、 $C_{\max}$ 14  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$   
30 30分、 $T_{1/2}$ 1時間であった。これらは子牛でも同様の結果であった。また、静脈内投与したときは、 $T_{1/2}$ 1.1時  
31 間、AUC11 mg/L/hであった。(EMA SR2)

32  
33 乳牛にセファピリンナトリウム8.5 mg/kgを静脈内投与したときは、 $T_{1/2}$ 1.1時間、AUC11 mg/L/hであつ  
34 た。(EMA SR2)

35  
36 乳牛にセファピリンナトリウム8.6 mg/kgを静脈内投与後6時間の胆汁中濃度は10.3  $\mu\text{g/g}$ であり、静脈  
37 内投与後6時間の尿中濃度は1700  $\mu\text{g/mL}$ と高値であった。(EMA SR2)

38  
39 ~~乳牛にセファピリンナトリウム7.5 mg/kgを静脈内投与後4.5時間の組織中濃度は腎臓1.5-6.8 mg/kg、筋  
40 肉8-24  $\mu\text{g/kg}$ 以下、肝臓370  $\mu\text{g/kg}$ であった。(EMA SR2)~~

1  
2 **<セファピリンベンザチン>**

3 ホルスタイン(3頭)に1分房あたりセファピリンベンザチン 600 mg (力価) /kg を4分房に単回乳房内  
4 投与し、投与後8日まで経時的に採血した。また尿について投与後40日、糞について投与後4日まで経  
5 時的に採取した。血漿中の  $T_{max}$  は4~8時間で、投与後1日で定量限界( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )以下となった。  
6 尿中濃度は投与8~12時間後にピークを迎えた後、急速に低下し投与後24日で全個体が定量限界( $0.05 \mu\text{g}$   
7 ( $\text{力価})/\text{g}$ )以下となった。糞便中濃度はどの検査時においても全個体が定量限界( $0.05 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )以下で  
8 あった。(ド資料25)

9  
10 ウシ(3頭)に1分房あたりセファピリンベンザチン 300 mg (力価) /kg を4分房に単回乳房内投与し、  
11 投与後60時間までの乳汁中濃度を測定した。投与後60時間までの乳汁中排泄率はセファピリン44-63%、  
12 脱アセチルセファピリン 13-30%であった。排泄半減期はセファピリンで18.7時間、脱アセチルセファ  
13 ピリンで14.6時間であった。乳汁中濃度が検出限界以下となるのはセファピリン(検出限界  $0.02 \mu\text{g}/\text{mL}$ )、  
14 脱アセチルセファピリン(検出限界  $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ )でそれぞれ210、56時間、実質的にゼロとなるのは投与後210、  
15 100時間と考えられた。(ド資料27)

16  
17 乳牛にセファピリンベンザチン  $8.3 \text{ mg}/\text{kg}$  を筋肉内投与したときは、 $C_{max}$   $0.33 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  11時間、  
18 AUC  $1 \text{ mg}/\text{mL}/\text{min}$  であった。(EMEA SR2)

19  
20 乾乳牛にセファピリンベンザチン  $381 \text{ mg}/\text{kg}$  を乳房内投与したときの血漿中濃度は、 $C_{max}$   $0.025\text{-}0.32 \mu$   
21  $\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  6-12時間であった。(EMEA SR2)

22  
23 乳牛にセファピリンベンザチン  $8.5 \text{ mg}/\text{kg}$  を筋肉内投与後4.5時間の組織中濃度は腎臓  $1000\text{-}5000 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、  
24 筋肉  $8\text{-}24 \mu\text{g}/\text{kg}$  以下、肝臓  $45 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、胆汁中濃度は  $0.3 \mu\text{g}/\text{g}$  であった。(EMEA SR2)

25  
26 セファピリンベンザチンを一分房あたり  $300 \text{ mg}/\text{kg}$  を投与後14-21日の脂肪、筋肉、腎臓、肝臓中の  
27 濃度は  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  を下回った。(EMEA SR2)

28  
29 セファピリンベンザチンを一分房あたり  $381 \text{ mg}/\text{kg}$  を投与後21-42日の脂肪、筋肉、乳房、腎臓、肝  
30 臓中の濃度は検出限界 ( $20\text{-}50 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) を下回った。(EMEA SR2)

31  
32 ~~泌乳牛にセファピリンベンザチンを一分房あたり  $300 \text{ mg}$  を2分房に投与したとき、投与6時間後で腎~~  
33 ~~臓中濃度は  $42\text{-}51 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、15時間後で  $21\text{-}93 \mu\text{g}/\text{kg}$  となり、24時間後には筋肉、肝臓、脂肪、腎臓全ての~~  
34 ~~検体で  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  を下回った。脱アセチルセファピリンは投与6時間後で  $88\text{-}286 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、15時間後で  $19\text{-}61$~~   
35  ~~$\mu\text{g}/\text{kg}$ 、24時間後で腎臓  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  であった。(EMEA SR2)~~

36  
37  
38 **【ウシの静脈内投与による組織残留試験】(EMEA SR2)**

39 乳牛にセファピリンナトリウム  $7.5 \text{ mg}/\text{kg}$  を静脈内投与後4.5時間の組織中濃度は腎臓  $1.5\text{-}6.8 \text{ mg}/\text{kg}$ 、筋  
40 肉  $8\text{-}24 \mu\text{g}/\text{kg}$  以下、肝臓  $370 \mu\text{g}/\text{kg}$  であった。

## 【ウシの乳房内投与による組織残留試験】

泌乳牛にセファピリンベンザチンを一分房あたり 300mg を二分房に投与したとき、投与 6 時間後で腎臓中濃度は 42-51  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15 時間後で 21-93  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となり、24 時間後には筋肉、肝臓、脂肪、腎臓全ての検体で 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を下回った。脱アセチルセファピリンは投与 6 時間後で 88-286  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15 時間後で 19-61  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、24 時間後で腎臓 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。(EMEA SR2)

搾乳牛(ホルスタイン/各群3頭) 6頭を用いて、セファピリンナトリウムの投与試験(セファピリンナトリウムの常用量群には1分房につき製剤1本セファピリンとして 200mg(力価)を3分房、2倍量群には1分房につき製剤2本を3分房にそれぞれ3日間連続投与)を行った。その結果、血漿への薬剤の移行は常用量群(200mg 力価)では最終投与後2時間までに3頭中2頭で検出限界未満となり、2倍量群(400mg 力価)は8時間までに検出されたが低レベル(平均 0.09-0.08ug/mL)であった。尿からの排泄は2日目に常用量群は全個体で検出限界以下となり、2倍量群では3頭のうち2頭は検出限界以下となった。肝臓(バイオプシー検体)については、常用量群及び2倍量群ともに最終投与後8時間目まで検出されていたが、1日目以降は全て検出限界値であった。また、常用量群及び2倍量群は最終投与後4日目または5日目に搾乳牛を屠殺し、採取した血漿・肝臓・腎臓・筋肉・脂肪・小腸・乳房臓器・組織において両群ともに乳房にのみ薬剤が検出され、他の臓器・組織への残留は認められなかった。(ラ資料 40, 41)

同様の試験を異なる 搾乳牛(ホルスタイン/各群3頭) 6頭を用いて実施した。その結果、血漿への薬剤移行は、常用量群は最終投与後2時間で3頭のうち2頭は検出限界以下、2倍量群は8時間まで3頭のうち2頭は検出限界以下となった。尿からの排泄は常用量群は最終投与後3日目、2倍量群では2日目に検出限界以下となった。肝臓においては常用量群は1日目及び2倍量群では2日目にすべて検出限界以下であった。最終投与後4日目に屠殺、解剖し採材した血漿・肝臓・腎臓・脂肪・小腸・乳房臓器・組織においては両群ともに乳房にのみ薬剤が検出され、他の臓器・組織への残留は認められなかった。(ラ資料 40, 41)

## 【乳房内投与による乳汁中残留試験】(ラ資料 42、43)

搾乳牛(ホルスタイン/各群3頭) 6頭を用いて、セファピリンナトリウムの投与試験(セファピリンナトリウムの常用量群には製剤1本セファピリンとして 200mg(力価)を3分房、2倍量群には1分房につき製剤2本を3分房にそれぞれ3日間連続投与した。最終投与後、5日目-24時間まで経時的に乳汁中のセファピリンナトリウムの残留量を調べた。常用量群では最終投与後0日目では 78.98 ug(力価)/gであったが2日目には検出限界以下であった。2倍量群では、最終投与後0日目では 127.30 ug(力価)/gであったが2日目には検出限界以下となった。血漿については、常用量群はすべて検出限界以下であった。2倍量群は最終投与後1日目ですべて検出限界以下であった。

## 【乳房内投与による乾乳牛の組織残留試験】(ド資料 28、29)

搾乳牛乾乳牛(ホルスタイン/各群4頭) 8頭を用いて、セファピリンベンザチンの投与試験(セファピリンベンザチンの常用量群には製剤1本セファピリン 300mg(力価)を4分房、2倍量群には1分房につき注入剤2本を4分房にそれぞれ単回投与)した。その結果、血漿への薬剤移行は1日目では、常用量群では4頭のうち3頭は検出限界以下及び2倍量群は低レベル(平均 0.04 ug(力価)/g)であった。バイオプシーで採取した肝組織では肝臓については、投与後2日目での常用量群は4頭のうち3頭は検出限界以下、2倍量群では低レベル(平均 0.06 ug(力価)/g)が検出された。尿については常用量群は16日目以降、

2 倍量群では20日目以降にすべて検出限界以下であった。投与後、投与21日目及び29日目に屠殺し、採材した臓器・組織においては両群ともに乳房のみに薬剤が検出され、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸他の臓器・組織への残留は認められなかった。

同様の試験を異なる乾乳牛搾乳牛(ホルスタイン/各群4頭)8頭を用いて実施した。その結果、血漿への薬剤移行は1日目では、常用量群及び2倍量群では4頭のうち3頭は検出限界以下であった。バイオプシーで採取した肝組織では肝臓については、1日目では常用量群は4頭のうち2頭は検出限界以下、2日目では2倍量群では4頭のうち3頭は検出限界以下であった。尿については両群とも20日目以降にすべて検出限界以下であった。投与後、投与21日目及び29日目に屠殺し、採材した臓器・組織においては両群ともに乳房のみに薬剤が検出され、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸他の臓器・組織への残留は認められなかった。

#### **【乳房内投与による乾乳牛の乳汁中残留試験】(ド資料30、31)**

搾乳牛乾乳牛(ホルスタイン、妊娠乾乳牛/各群3頭)6頭を用いて、セファピリンベンザチンの投与試験—(セファピリンベンザチンの常用量群には注入剤1本セファピリンとして300mg(力価)を4分房、2倍量群には1分房につき注入剤2本を4分房にそれぞれ単回投与した。その結果、分娩直後及び1日目においても乳汁中には常用量群及び2倍量群のいずれも薬剤は検出限界未満であった検出されなかった。また、血漿への薬剤移行は常用量群では10時間目で0.04ug(力価)/g、2倍量群では1日目で0.05ug(力価)/gが検出された。いずれも低レベルの値であった。

同様の試験を搾乳牛乾乳牛(ホルスタイン、妊娠乾乳牛/各群3頭)6頭を用いて実施した。その結果、常用量群からは分娩直後に3頭のうち1頭から検出(0.04ug(力価)/g)されているが、1日目以降は全て検出限界以下であった。2倍量群は分娩直後、3頭のうち2頭は検出限界以下であった。血漿への薬剤移行は常用量群では、投与後1日目では3頭のうち1頭は検出限界以下、2日目以降はすべて検出限界以下であった。2倍量群では、2日目では3頭のうち1頭は検出限界以下、他の2頭については0.04、0.08ug(力価)/gと低レベルの値であった。

## **2-2.毒性試験**

### **(1)急性毒性試験(ラ資料1、ド資料1、ド資料2)**

ICR系マウスのLD<sub>50</sub>は経口投与時雄で26088mg/kg、雌で28152mg/kg 静脈内投与時の雌雄で7602mg/kg、腹腔内投与時の雄で8899mg/kg、雌で8972mg/kg、皮下投与時雄で13606mg/kg、雌で13556mg/kg、であった。

Wistar系ラットのLD<sub>50</sub>は経口投与時雄で17592mg/kg、雌で16356mg/kgであった。静脈内投与時の雄で6048mg/kg、雌で6276mg/kg、腹腔内投与時の雄で9525mg/kg、雌で7850mg/kg、皮下投与時雌雄で14400mg/kg以上、(ラ資料1)

ICR系マウス及びSD系ラットにセファピリンベンザチンを強制経口及び皮下投与したときのLD<sub>50</sub>は経口投与時雌雄とも2000mg/kg<sup>a</sup>以上、皮下投与時雌雄とも5000mg/kg<sup>b</sup>以上であった。(ド資料1、ド資料2)

<sup>a</sup>セファピリンとして1502mg(力価)kg

<sup>b</sup>セファピリンとして3755mg(力価)kg

## (2) 亜急性毒性試験

### 【ラットを用いた4週間亜急性毒性試験】(ラ資料2)

SD系ラット(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、30、100、300、1000 mg/kg/日<sup>c</sup>)における4週間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下の通りであった。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

臨床症状、体重、摂餌量、眼科学的所見、臓器重量には異常は認められなかった。

尿検査では、1000 mg/kg 投与群において雌に有意差は認められなかったが盲腸拡張による水分吸収の変動に関連して尿比重の増加が認められ、また同様の傾向は雄にも認められた。

血液学的検査では、300 mg/kg 以上投与群雄に平均赤血球血色素濃度の軽度の減少が認められたが、有意差は認められなかった。血液生化学的検査では総タンパク量の増加及びカリウム量の減少が認められた。また、300 mg/kg 以上投与群雌雄に用量相関性はないが、BUNの減少が認められた。

剖検では、100 mg/kg 以上投与群において雌雄に盲腸の拡張が認められた。

病理組織学的検査では、対照群と1000mg/kg 投与群について検査した。雄の肝臓について1000 mg/kg 投与群で肝細胞の脂肪変性が認められたため、その他の群についても検査したが、被験物質投与に関連すると考えられる変化はいずれの臓器にも認められなかった。

本試験における雌雄ラットのNOAELはそれぞれ300mg/kg 体重/日(セファピリンとして294mg/kg 体重/日)、100 mg/kg 体重/日(セファピリンとして98 mg/kg 体重/日)であった。

### 【ラットを用いた4週間亜急性毒性試験】(ド資料3)

SD系ラット(雌雄各6匹/群)にセファピリンベンザチンを強制経口投与(0、10、50、200、1000 mg/kg 体重/日)<sup>d</sup>した4週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、1000 mg/kg 投与群の雌雄全例に投与6日後以降に軽度の腹部膨満が認められたが、この症状は経過につれて必ずしも増強せず、投与終了時には雄全例と雌1例ではほとんど目立たなくなった。

体重変化、摂餌量、眼検査、血液学的検査では異常は認められなかった。

尿所見では、1000 mg/kg 投与群雌雄に尿の酸性化傾向並びに比重とタンパクの増加、雌にケトン体及び沈渣中の扁平上皮の増加が認められた。

血液生化学的検査では、1000 mg/kg 投与群雌雄にGOT活性の軽度な上昇が認められた。

臓器重量では、1000 mg/kg 投与群雄で心臓の絶対重量の減少、脳、腎臓及び精巣の相対重量の増加、雌で腎臓の絶対重量の増加及び心臓及び脾臓の相対重量の減少が認められた。

剖検では、200、1000 mg/kg 投与群でそれぞれ雌雄各2例、雌雄全例に軽度から重度の盲腸の拡張がみられたほかは特に異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、1000 mg/kg 投与群雄で腎臓に核濃縮及び好酸性細胞質を伴った尿細管上皮の変性好酸性化の増加が認められた。

本試験におけるNOAELは200 mg/kg 体重/日であった。

<sup>c</sup>セファピリンとして0、29、98、294、979mg(力価)/kg

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

1  
2 **【ラットを用いた9週間亜急性毒性試験】**（ラ資料4）

3 SD系ラット(雌雄各20匹/群)にセファピリンナトリウムを腹腔内投与(0、200、500、1000 mg/kg 体重/日<sup>e</sup>)し  
4 た9週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

5 1000 mg/kg 投与群雄1例が投与5日目に慢性肺炎の症状を示して死亡した。

6 臨床症状観察では、やや軟便が投与群、対照群同程度に認められる以外異常は認められなかった。

7 摂餌量、体重変化、尿検査、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

8 血液生化学的検査では200 mg/kg 投与群雌雄各1例、1000 mg/kg 投与群雄1例でGPTのわずかな高  
9 値が認められた。

10 臓器重量では、200 mg/kg 以上投与群雌で副腎重量の増加、1000 mg/kg 投与群雌で肝臓重量の増加が認  
11 められた。

12 剖検では、セファピリンナトリウムに起因すると考えられる異常な肉眼所見は認められない。

13 同様に、病理組織学的異常も認められなかった。

14  
15 上記の試験は投与経路が経口以外のなので、毒性評価には用いず、ラットの投与試験の項に移動したほうが  
16 いいと思います。

17  
18 **【ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験】**（ラ資料3）

19 Wistar系ラット(雌雄各10匹/群)にセファピリンを腹腔内(0、262.5、1050、4200mg/kg 体重/日<sup>f</sup>)及び皮下(0、  
20 278、833、2500mg/kg 体重/日<sup>g</sup>)投与における3ヶ月間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下の通  
21 りであった。

22 死亡例は腹腔内投与の対照群雌1例、1050mg/kg 投与群雄1例、4200mg/kg 投与群雄3例及び雌4例で  
23 あった。対照群の死亡は注射時の傷害によるものと考えられた。皮下投与群では試験期間中死亡例は認め  
24 られなかった。

25 臨床症状観察では、腹腔内4200mg/kg 投与群で投与直後の泣鳴、ストレッチ、その後、軽度の沈静、閉眼  
26 が認められた。皮下2500mg/kg 投与群で投与直後の泣鳴、投与1週間後に未吸収検体の腫瘍が少数例なが  
27 ら認められた。この腫瘍は1ヵ月後に約半数にみられるようになり、硬結せず弾性、波動をもち、投与直後に  
28 注射針刺入口から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。

29 体重変化では、腹腔内4200mg/kg 投与群雄で体重増加抑制がみられた。

30 摂餌量、尿検査、血液学的検査では異常は認められなかった。

31  
32 腹腔内の投与群雌では臓器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  
33 重量の増加が認められた。皮下投与群では異常は認められなかった。

34 剖検では、腹腔内1050mg/kg 投与群雌の1例に肝被膜肥大厚がみられた。4200mg/kg 投与群の生存全  
35 例に肝肥大がみられ、その6~7割の腹腔内壁に高濃度液の反復刺激によると考えられる出血斑、さらに雄

<sup>e</sup> 週5日の投与。6日間で換算すると0、171、429、857 mg/kg 体重/日。セファピリンとして0、128、322、644 mg(力価)/kg 体重/日。

<sup>f</sup> 週5日の投与。7日間で換算すると0、187.5、750、3000 mg/kg 体重/日。

<sup>g</sup> 週5日の投与。7日間で換算すると0、198.6、595、1786 mg/kg 体重/日。

2 例で肝、胸膜、腹壁、胃、脾、脾の癒着がみられた。皮下投与群では異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、腹腔内投与の 1050mg/kg 投与群の雌雄各 1 例、4200mg/kg 投与群雌雄の生存例の半数に肝細胞の核の大小不同、核消失がみられた。1050mg/kg 投与群雄 2 例、雌 1 例、4200mg/kg 投与群の雄の半数、雌 1/3 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 割に腎皮質の充血、うっ血がみられ、対照群にも雌雄各 2 例が認められた。262.5mg/kg 投与群雌雄各 1 例、1050mg/kg 投与群雄、4200mg/kg 投与群雌雄の約半数に尿細管上皮の核濃縮がみられた。262.5mg/kg 投与群雄 2 例、雌 1 例、1050mg/kg 投与群雌雄の約半数、4200mg/kg 投与群雌雄全例に脾臓の被膜肥厚がみられた。1050、4200mg/kg 投与群雌雄の約半数に脾小節の萎縮及び境界の不鮮明化に胚中心への多核球の浸潤、sinusoid の粗鬆網状構造の不明瞭化、巨核球の減少がみられた。1050mg/kg 投与群雌 2 例、4200mg/kg 投与群雄 1 例に腸間膜リンパ節内結合組織及び周囲組織に肥満細胞の出現率が高かった。皮下投与群 278mg/kg 投与群雌雄各 1 例、833mg/kg 投与群雌雄 2~3 例、2500mg/kg 投与群雄の半数に腹腔内投与群と同様な肝細胞の核の大小不同、核消失がみられた。278、833mg/kg 投与群雌雄 1~3 割、2500mg/kg 投与群雄 5 例に尿細管上皮の核濃縮、833mg/kg 投与群雄 1 例、雌 2 例、2500mg/kg 投与群雄 3 例、雌 2 例に糸球体のうっ血と細胞浸潤像が認められた。対照群雄 2 例、雌 1 例にもみられたが、833mg/kg 投与群雄 3 例、雌 5 例、2500mg/kg 投与群雄 2 例に肺炎像がみられた。

上記の試験は投与経路が経口以外のなので、毒性評価には用いず、ラットの投与試験の項に移動したほうが良いと思います。

Long-Evans 系ラット(雌雄各 20 匹/群) にセファピリンナトリウムを混餌投与(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 体重/日)した 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

臨床症状観察、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

体重変化では、投与群雄に増加が認められた。

臓器重量では、投与群雄に肝臓重量の高値がみられたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は求められなかった。(ラ資料 5)

### 【ラットを用いた 6 ヶ月間亜急性毒性試験】 (ラ資料 3)

Wistar 系ラット(雄 10 匹/群) にセファピリンナトリウムの腹腔内投与(0、132、264、525、1050mg/kg 体重/日<sup>h</sup>) における 6 ヶ月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

試験期間中死亡例は認められなかった。

臨床症状観察では、1050mg/kg 投与群で一過性の注射時の痛みのみが認められた。

体重変化、摂餌量、尿検査、血液学的検査、臓器重量では異常は認められなかった。

血液生化学的検査では 132、525、1050mg/kg 投与群で BUN の高値が認められた。

<sup>h</sup>週 5 日の投与。7 日間で換算すると 0、94、189、375、750 mg/体重 kg/日。セファピリンとして 0、92、185、367、734 mg/kg 体重/日。

1 剖検では、1050mg/kg 投与群 3 例に肝肥厚と腹壁内の出血斑が認められた。

2 病理組織学的検査では、肝臓に実質細胞の脂肪変性、局所壊死、小葉間結合織及び sinusoid への小円形  
3 細胞浸潤、被膜直下のうっ血などの異常像が認められた。対照群 1 例、132 mg/kg 投与群 1 例、264 mg/kg 投  
4 与群 2 例、525 mg/kg 投与群 4 例、1050mg/kg 投与群 7 例では軽度のうっ血がみられた。腎臓では対照群 2  
5 例、132 mg/kg 投与群 1 例、264 mg/kg 投与群 3 例、525、1050mg/kg 投与群 5 例に異常所見が認められた。  
6 障害の程度は用量相関的であり、比較的重いものでは皮髄境界部に尿細管上皮の核濃縮が著しかった。  
7 525、1050mg/kg 投与群では、核濃縮が皮質の主部尿管の一部に限局する個体も散見されたが、264 mg/kg  
8 以下投与群ではもっぱら糸球体のうっ血と糸球体への細胞浸潤にとどまった。脾臓では 132、525mg/kg 投与  
9 群各 1 例、1050mg/kg 投与群 3 例にうっ血とヘモジデリンの沈着がみられ、1050mg/kg 投与群の障害像が最  
10 も高度であった。副腎では 1050mg/kg 投与群 2 例に髄質細胞の核濃縮、3 例に皮質束状層の細胞配列の乱  
11 れが認められた。肺では 264、525mg/kg 投与群各 2 例、1050mg/kg 投与群 4 例に肺炎、気管支炎が認めら  
12 れた。胃では 264mg/kg 投与群 1 例、1050mg/kg 投与群 2 例に胃腺傍細胞の核濃縮がみられた。肺、胃とも  
13 に異常例数は少ないが、薬用量と並行関係が認められた。

14  
15 上記の試験は投与経路が経口以外のなので、毒性評価には用いず、ラットの投与試験の項に移動したほうが  
16 いいと思います。

#### 17 18 【ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験】（ラ資料 6）

19 SD 系ラット(雌雄各 15 匹/群) にセファピリンナトリウムを腹腔内投与(0、200、500、1000 mg/kg 体重/日<sup>i</sup>)し  
20 た 26 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

21 試験期間中の死亡は対照群雌 1 例にみられた。

22 一般的な臨床症状観察では、200、500、1000 mg/kg 投与群のそれぞれ 1、2、4 例に一過性の軽い貧血が  
23 みられた。

24 体重変化では、全投与群雌と 1000 mg/kg 投与群雄の平均増体重がわずかに低値を示した。

25 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、病理組織学的検査では異常は認  
26 められなかった。

27  
28 上記の試験は投与経路が経口以外のなので、毒性評価には用いず、ラットの投与試験の項に移動したほうが  
29 いいと思います。

#### 30 31 【イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】（ラ資料 5）

32 ビーグル犬(雌雄各 4 匹/群) にセファピリンナトリウムを経口投与(セファピリンとして 0、20 mg(力価)/kg  
33 体重/日<sup>j</sup>)した 13.5 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

34 試験期間中に死亡例は認められなかった。

35 嘔吐が対照群 1 例、投与群 5 例にみられた。

36 体重変化、摂餌量、尿検査、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的  
37 検査では異常は認められなかった。

<sup>i</sup> 週 6 日の投与。7 日間で換算すると 0、171、429、857 mg/kg 体重/日。セファピリンとして 0、167、420、839mg(力価)/kg 体重/日。

<sup>j</sup> ゼラチンカプセルで投与。

1 本試験における NOAEL は 20 mg(力価)/kg 体重/日であった。

### 2 3 (3)慢性毒性試験

4 慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていない。

### 5 6 (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

#### 7 【ラットを用いた一代繁殖毒性試験(第I節)】(ラ資料7)

8 FDRL系ラット(雄:11匹/群、雌:22匹/群)にセファピリンナトリウムを皮下投与(0、200、500 mg/kg 体重/日)  
9 した試験が実施されている。において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、雄  
10 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 日から開始し、約半数には妊娠 13 日(帝王切  
11 開)まで、残りの半数にはあるいは分娩後 21 日までの間行った。

12 試験期間中に雌雄の親動物に死亡は認められなかった。臨床症状、親動物の雄の一般状態、体重及  
13 び摂餌量に投与の影響、特に異常は認められなかった。

14 投与群雌に体重増加が認められた。

15 妊娠 13 日目に帝王切開された雌では、投与群に投与量に比例して吸収胚数の増加が認められたが、自  
16 然分娩した雌には胚毒性又は胎児死亡を示す証拠はなかった。

17 各投与群の妊娠期間、平均着床数、生存産児数、受胎率、出産率、生存産児数、哺育児の体重、生存率、  
18 離乳率に对照群と比較して差異常は認められなかった。

19 本試験において生殖毒性は認められなかったおける NOAEL は、親動物の一般毒性、生殖発生毒性に対  
20 しては 500 mg/kg 体重/日(セファピリンとして 490 mg(力価)/kg 体重/日)であった。

#### 21 22 【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第III節)】(ラ資料7)

23 FDRL系ラット(雌:22匹/群)にセファピリンナトリウムを皮下投与(0、200、500 mg/kg 体重/日)した試験が実  
24 施されている。において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与はを、妊娠 15 日か  
25 ら分娩後 21 日まで行った投与した。

26 試験期間中、母動物の一般状態、体重に投与の影響は見られなかった。に 200 mg/kg 投与群の母動物 1  
27 例が死亡した。

28 各投与群の妊娠期間、着床数、生存産児数、出生時の平均児体重、受胎率、出産率、生存産児数、哺育児  
29 の体重、生存率、離乳率にも投与の影響は認められなかった。離乳時の平均児体重、哺乳率は投与群が高  
30 かった。

31 本試験において生殖毒性は認められなかった。おける NOAEL は母動物及び胎児に対して 500 mg/kg 体  
32 重/日であった。

#### 33 34 【ラットを用いた催奇形性試験(第II節)】(ラ資料7)

35 FDRL系ラット(雌:22匹/群)にセファピリンナトリウムを皮下投与(0、200、500 mg/kg 体重/日)した試験が実  
36 施されている。において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 16  
37 日まで行い、投与し、妊娠 20 日に帝王切開して、た。平均着床数、生存胎児数、死亡胎児数、平均胎児体重、  
38 胎児の外表面、内臓及び骨格所見等について検討した。

39 妊娠ラット及び胎児においてに投与の影響と考えられる変化は認められなかった。骨格検査において小さ  
40 な変異がみられたが、いずれも通常みられる変化であり、被験物質の投与によるものではなかった。

41 本試験において催奇形性は認められなかった。おける NOAEL は母動物及び胎児に対して 500 mg/kg 体

重/日であった。催奇形性は 500 mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。

SD 系ラット(雌: 20~24 匹/群)にセファピリンベンザチンを強制経口投与(0、10、100、1000mg/kg 体重/日)した試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、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、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。

母動物の観察では、100mg/kg 以上投与群において立毛や脱毛などの臨床症状が認められたほか、摂餌量の減少と体重の増加抑制が認められた。

胎児の観察では、投与の影響と考えられる変化は認められず、奇形や変異の発現率にも影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は母動物に対して 10mg/kg 体重/日、胎児に対して 1000mg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められなかった。

#### 【マウスを用いた催奇形性試験(第Ⅱ節)】(ラ資料 7)

Swiss Webster 系マウス(雌: 18~20 匹/群)にセファピリンナトリウムを皮下投与(0、200、500 mg/kg 体重/日)した試験が実施されている。において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与はを、妊娠 6 日から 15 日まで行い、投与し、妊娠 18 日目に帝王切開して着床数、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した。

試験期間中に母動物に死亡例、流産は認められなかった。

妊娠マウス及び胎児において投与の影響と考えられる変化は認められなかった。妊娠中の体重増加、平均着床数、生存胎児数、平均胎児体重に投与の影響は認められなかった。胎児の肉眼的観察に異常は認められなかった。骨格検査においていくつか変異がみられたが、いずれも通常みられる変化であり、被験物質の投与によるものではなかった。

本試験において催奇形性は母動物及び胎児に対して 500 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は 500 mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。

#### 【マウス、ラットを用いた催奇形性試験】(ラ資料 8)

ICR-JCL 系マウス及び Wistar 系ラット(各々雌: 20 匹/群)にセファピリンを皮下投与(0、5、2500 mg/kg 体重/日)した試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与はを、マウスでは妊娠 7 日から 12 日、ラットでは妊娠 9 日から 14 日まで行い投与し、マウスはそれぞれ妊娠 18 日と、ラットは妊娠 20 日にそれぞれ 15 匹を帝王切開して着床数、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した。マウス、ラットともに残りの 5 匹は自然分娩させ、子児動物について生後 6 週まで発育観察を行った。

マウス、ラットとも母動物の平均体重、帝王切開群の平均着床数及び胎児死亡率に被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

妊娠末期胎児への影響として、マウスの平均胎児体重が 2500 mg/kg 投与群で小さかったが、ラットでは影響は認められなかった。外表、内臓及び骨格の奇形や変異の発現率には、いずれの動物種においても影響は認められなかった。

分娩後の子動物では、自然分娩群の周産期死亡児は認められなかった。マウス、ラットともに分娩率、生後離乳期までの哺育率、生後 6 週までの生存率、平均見体重、離乳時における外表分化、行動、性機能の発育、内臓及び骨格観察における奇形や変異の発現率に投与の影響は認められなかった。

本試験において、マウス、ラットともに催奇形性はおけるNOAELはマウスの母動物に対して2500 mg/kg 体重/日、胎児に対して5 mg/kg 体重/日、ラットの母動物及び胎児に対して2500 mg/kg 体重/日であった。マウス及びラットで催奇形性は2500 mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。

**【ウサギを用いた催奇形性試験】**

日本白色種ウサギ（雌：13～15 匹/群）にセファピリンナトリウムを皮下投与（0、10、50、200mg/kg 体重/日）した試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠6日から15日まで行い、妊娠28日に帝王切開して着床数、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した。

母動物の観察では、200mg/kg 投与群において摂餌量の減少とそれに伴う尿量や排糞量の減少、下痢などの臨床症状が認められ、流産の発現率が増加した。

胎児の観察では、200mg/kg 投与群において胎児体重の低値が認められたが、奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

本試験において催奇形性は認められなかった。

**(5) 遺伝毒性試験**

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

**【遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧】**

*in vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.78～50 $\mu$ g/plate(±S9) <sup>1</sup> (セファピリンナトリウム)	陰性 (ラ資料10)
		1.56～100 $\mu$ g/plate(±S9) <sup>2</sup> (セファピリンベンザチン)	陰性 (ド資料5)
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	156～5000 $\mu$ g/plate(±S9) <sup>3</sup> (セファピリンナトリウム)	陰性 (ラ資料10)
		156～5000 $\mu$ g/plate(±S9mix) <sup>4</sup> (セファピリンベンザチン)	陽性 (-s9 TA100) (ド資料5)
染色体異常試験	CHL	62.5～500 $\mu$ g/mL <sup>5</sup> (直接法；24h、48h) (セファピリンナトリウム)	陽性 (24hでは陰性) (ラ資料11)
		1250～5000 $\mu$ g/mL (±S9mix；6h+18h) (セファピリンナトリウム)	陰性 (ラ資料11)
		15.625～250 $\mu$ g/mL <sup>6</sup> (直接法；24h、48h) (セファピリンベンザチン)	陰性 (ド資料6)
		250～2000 $\mu$ g/mL (±S9mix；6h+18h)	陰性 (ド資料6)

(セファピリンベンザチン)

- 1 25(TA1535-S9, TA1537-S9)、50(TA1535±S9, TA1537±S9, WP2±S9)  $\mu$ g/plate で菌の生育阻害が認められた。  
2 25(TA1537-S9)、50(TA1535-S9, TA1537-S9, WP2-S9)、100(TA1535±S9, TA1537±S9, WP2±S9)  $\mu$ g/plate で菌の生育阻害が認められた。  
3 5000(TA100±S9)  $\mu$ g/plate で菌の生育阻害が認められた。  
4 5000(TA100±S9)  $\mu$ g/plate で菌の生育阻害が認められた。  
5 48h の 500 $\mu$ g/mL で細胞毒性が認められた。  
6 48h の 125、250 $\mu$ g/mL で細胞毒性が認められた。

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

#### *in vivo* 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄	250, 500, 1000, 2000 mg/kg/日, 単回腹腔内	陰性 (ラ資料 12)
		125, 250, 500, 1000 mg/kg/日 <sup>7</sup> , 単回腹腔内	陰性 (ド資料 7)

7 予備試験で 2000 mg/kg 投与群で投与後 24 時間までに(5/9)の死亡例が認められた。投与後 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。

上記の通り、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。

セファピリンの遺伝毒性については、*in vitro* の Ames 試験で-S9 条件下でのみ、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験(直接法)でによる試験のみで陽性の結果が得られている。しかし、投与の上限用量及び個体に著しい毒性が認められる用量まで試験されたマウスを用いた小核試験では陰性であった。

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って問題となる遺伝毒性を示すの可能性は低いと考えられる。

#### (6)一般薬理試験

##### 【中枢神経系への作用】

##### ①一般症状及び行動

ICR 系マウス (セファピリンベンザチン 250~2000 mg/kg 腹腔内投与) を Irwin の多次元観察法で経時的に観察した。250 mg/kg 投与雄で運動失調、立毛がみられた。500mg/kg 以上投与の雌雄で用量依存的に運動性及び認知力の低下などがみられ、さらに高用量投与では呼吸数減少、皮膚蒼白、苦悶、姿勢の異常、運動失調及び筋緊張の低下などの抑制作用とそれに関連する行動変化が認められた。また 1000 mg/kg 以上投与で投与後 30 分~3 時間に死亡例が発現し、死亡動物の多くに振戦、痙攣及び挙尾反応などの中枢興奮作用が認められた。生存例には 1~3 時間以降立毛が認められた。その他の変化は 3~6 時間以降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。(ド資料 24)

dd-Y 系マウス (セファピリン 200~2000mg/kg 皮下投与) では自発運動及び鎮痛作用に対して投与による影響は認められなかった。(ラ資料 29)

## ②ウサギの慢性脳波

日本白色種ウサギ（セファピリンベンザチン 3~100 mg/kg の静脈内漸増投与）の脳波測定において、30 mg/kg 以下の投与では脳波波形に変化は認められなかったが、100 mg/kg 投与では、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。（ド資料 24）

## ③ウサギの体温

日本白色種ウサギ（セファピリンベンザチン 10,30 mg/kg の静脈内投与）の体温測定において、30 mg/kg 投与の 3 例中 1 例に投与後 5 分~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。（ド資料 24）

ウサギ（セファピリン 1~500mg/kg 静脈内投与）では、500mg/kg 投与で 0.9 度発熱し、投与後 4 時間で回復した。（ラ資料 29）

## 【呼吸及び循環器系への作用】

日本白色種ウサギ（セファピリンベンザチン 3,10,30,100 mg/kg の静脈内漸増投与）の血圧、心拍数及び呼吸数を観察すると、10,30 mg/kg の投与で、投与直後より用量依存的に一過性の血圧下降がみられ、呼吸は浅速化後深大化した。投与後 1 分より呼吸数の増加もみられたが、その後徐々に回復した。心拍数は 30 mg/kg 投与により投与後 1 分で減少がみられ、3 分後には回復傾向が認められた。100 mg/kg 投与では直後に血圧は急激な下降を示し、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、1~3 分で死亡した。（ド資料 24）

ウサギ（セファピリン 10、50、100、200、400 mg/kg の静脈内投与）の血圧、呼吸、心拍数、アドレナリンに対する作用、アセチルコリンに対する作用、ヒスタミンに対する作用が観察された。血圧は 50 mg/kg 投与で 4%、100 mg/kg 投与で 8%、200 mg/kg 投与で 15%、400 mg/kg 投与で 14%の一過性の血圧下降作用がみられた。下降の持続時間は短く、いずれも 1~2 分であった。心拍数は 100 mg/kg 以上投与で約 13%の抑制が認められたが、心電図には異常は認められなかった。呼吸については 100、200、400 mg/kg 投与で振幅がそれぞれ 18、33%、50%の増加、呼吸数がそれぞれ 10、21、26%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、200 mg/kg 投与でそれぞれ 22、33、59%の $\alpha$ -作用の増強がみられたが、一過性で 40 分後には消失した。アセチルコリンに対しては、100、200、400 mg/kg 投与でそれぞれ 16、17、22%のアセチルコリンによる降圧の抑制がみられた。抑制作用は 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、200 mg/kg 投与でそれぞれ 29、70、83%のヒスタミンによる降圧作用の抑制がみられた。

セファピリンの毛細管透過性（ウサギ）が観察され、軽度の亢進作用（ヒスタミンの 5 万分の 1）がみられた。亢進作用の閾値は 1mg/mL であった。（ラ資料 29）

摘出力エル心臓（セファピリン  $10^{-6}$ ~ $5 \times 10^{-2}$ g/mL RINGER 液）、摘出モルモット心臓（セファピリン  $10^{-6}$ ~ $2 \times 10^{-3}$ g/mL TYRODE 液）、ウサギ心電図（セファピリン 1~100 mg/kg の静脈内投与）のセファピリンに対する影響は特別認められなかった。

セファピリン  $10^{-6}$ ~ $10^{-1}$ g/mL LOCKE 液適用時の摘出ウサギ耳殻血管灌流量（1 分間）は適用前 50 滴/分

1 に対し、 $10^6\sim 10^2\text{g/mL}$  で 50~51 滴/分とほとんど変わらなかったが、 $10^1\text{g/mL}$  で 55.7 滴/分と増加し拡張作用を示した。(ラ資料 30)

4 ウサギ皮膚血管透過性 (セファピリン 1~1000  $\mu\text{g}$  LOCKE 液適用) の色素透過度を対照として、LOCKE 液、ヒスタミン 10  $\mu\text{g}$ 、アセチルコリン 1  $\mu\text{g}$  のそれと比較した。色素透過開始時間は 1~100  $\mu\text{g}$  では 5 分で対照と同様であったが、1000  $\mu\text{g}$  では 2 分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 1、10  $\mu\text{g}$  では対照と同様であったが、100、1000  $\mu\text{g}$  では大となった。その際の色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それに類似していた。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した。(ラ資料 30)

11 ウサギの血圧及び呼吸 (1~200 mg/kg をペントバルビタール麻酔下にて静脈内投与) では 20 mg/kg 以上で一過性の血圧下降がみられ、200 mg/kg においても 3 分後には回復した。その際の呼吸は 200 mg/kg において一過性軽度の呼吸促進がみられた。(ラ資料 30)

### 15 【自律神経系への作用】

16 摘出回腸 (Hartley 系モルモット; マグヌス法) ではセファピリンベンザチン  $1.5\times 10^4\sim 5\times 10^4\text{g/mL}$  の濃度で軽度な収縮作用がみられ、さらに  $5\times 10^4\text{g/mL}$  でアセチルコリン ( $5\times 10^8\text{g/mL}$ ) 収縮に対し、  
18 また  $5\times 10^5\sim 5\times 10^4\text{g/mL}$  でニコチン ( $1\times 10^6\text{g/mL}$ ) 及びヒスタミン ( $5\times 10^8\text{g/mL}$ ) の収縮に対し抑制作用を示した。(ド資料 24)

20 摘出回腸 (モルモット; マグヌス法) では、セファピリン  $10^5\sim 10^3\text{g/mL}$  TYRODE 液の濃度で自動運動の亢進、収縮、弛緩作用のいずれも認められず、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮にも影響を及ぼさなかった。(ラ資料 29)

24 摘出腸管 (モルモット; マグヌス法)、摘出腸管 (ウサギ; マグヌス法)、摘出輸精管 (Hartley 系モルモット; マグヌス法) においてのセファピリンの影響は認められなかった。

27 小腸輸送能 (ICR 系マウス; セファピリンベンザチン 250~2000 mg/kg 皮下投与) に対する投与及び瞳孔径 (日本白色種ウサギ; セファピリンベンザチン 10、30 mg/kg 静脈内投与) に対する投与の影響は認められなかった。(ド資料 24)

31 子宮運動 (日本白色種ウサギ; セファピリンベンザチン 1~100 mg/kg 静脈内投与) では 10 mg/kg 投与により 3 例中 1 例 (30 mg/kg 投与で死亡例) に子宮運動の基線の下降と収縮の頻度及び振幅の減少がみられた。この個体は投与 15 分後には概ね回復し、60 分後に 30 mg/kg 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 でもこのような変化はみられなかったが、100 mg/kg 投与では、基線の上昇と収縮頻度の増加を伴って投与直後に死亡した。(ド資料 24)

37 摘出子宮 (WISTER 系ラット; マグヌス法) ではセファピリン  $10^5\sim 10^3\text{g/mL}$  TYRODE 液の濃度で自動運動及び緊張度に対して影響を及ぼさなかった。(ラ資料 29)

39 摘出子宮 (非妊娠及び妊娠ラット; マグヌス法) では非妊娠ラットにおいてセファピリン  $10^4\sim 2\times 10^4\text{g/mL}$  RINGER-LOCKE 液で自動運動の消失がみられた。妊娠ラットにおいては  $10^3\text{g/mL}$  以下で影響は認められなかったが、 $2\times 10^3\text{g/mL}$  で振幅が減少した。(ラ資料 30)

1  
2 摘出気管筋（モルモット；マグヌス法）ではセファピリン  $10^6 \sim 5 \times 10^4$  g/mL RINGER 液で全く影響は認  
3 められなかった。（ラ資料 30）  
4

#### 6 【体性神経系への作用】

7 前脛骨筋収縮（日本白色種ウサギ；セファピリンベンザチン 10~100 mg/kg を静脈内投与）では、10  
8 mg/kg 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った。30 mg/kg 投与では両刺  
9 激による筋収縮は増大したが 30 分後には回復した。100 mg/kg 投与では投与直後に死亡したが、死亡後  
10 に両刺激による筋収縮の増大がみられた。（ド資料 24）  
11

#### 12 【腎機能に対する作用】

13 尿排泄（Wistar 系ラット；セファピリンベンザチン 250~2000 mg/kg を皮下投与）では、1000mg/kg  
14 以下の投与では、変化はみられなかった。2000 mg/kg 投与により尿浸透圧の上昇、尿中  $\text{Na}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  濃度  
15 の増加並びに  $\text{K}^+$  濃度の減少傾向が認められた。いずれも統計学的に有意な変化ではなかったものの、極  
16 めて高用量投与において軽度な腎機能に対する影響がうかがわれた。しかしながら、尿量、たんぱく質  
17 及び潜血反応等に腎障害が疑われるような変化はなかった。（ド資料 24）  
18

#### 19 【血液への作用】

20 血液凝固時間、溶血作用（日本白色種ウサギ；セファピリンベンザチン  $1.5 \times 10^5 \sim 1.5 \times 10^3$  g/mL）に  
21 影響は認められなかった。（ド資料 24）  
22

### 23 (7) その他

#### 24 【局所麻酔作用】

25 雄イエウサギにセファピリン 50、100、200 mg/mL の溶液を点眼後、5、10、20、30、60 分に角膜刺  
26 激に対する瞬膜反射を経時的に観察したが、何ら影響を及ぼさなかった。（ラ資料 29）  
27

#### 28 【局所刺激作用】

29 イエウサギ（3 匹群）にセファピリン 50、100、200 mg/mL の溶液 0.1mL を右目に点眼後 3 時間まで  
30 の症状を観察したが、何ら変化は認められなかった。（ラ資料 29）  
31

#### 32 【抗原性】

33 雄モルモット 3 匹にセファピリン 100 mg/匹を FREUND のアジュバントと混和して足蹠皮下に感作し、  
34 その 1 週間後に 100 mg/匹を腹腔内投与し増感した。その 2 週間後に抗体価を沈降反応（single diffusion  
35 法）で測定したが、反応は認められなかった。また採血翌日に 10 mg/匹を静脈内投与したが、アナフィ  
36 ラキシーショックも認められなかった。（ラ資料 29）  
37

38 イヌ 6 ヶ月間亜急性毒性試験（0、100、200、400 mg/kg/日を筋肉内投与）において投与群に貧血がみ  
39 られたが、これは赤血球細胞膜に直接傷害を受けたのが原因であろうと考えられ、免疫作用によるもの  
40 ではなかった。またヒトにおいてペニシリン系とセファロsporin 系抗生物質の交差反応の発生は低く、  
41 ペニシリンアレルギー患者における発生は 5% にすぎない。（EMEA SR(2)）

1  
2 (8) 微生物学的影響に関する特殊試験

3 【in vitro のMICに関する試験】

4 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 MIC<sub>50</sub> が報告されている。調査された菌種は  
5 *Clostridium* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Bacteroides* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Proteus* spp.、*Escherichia coli*、  
6 *Streptococcus* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Lactobacillus* spp. の 10 菌種でそれぞれ 10 菌株で  
7 あった。感受性が高かったのは *Peptostreptococcus* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Clostridium* spp. で、平均幾何学  
8 MIC<sub>50</sub> の範囲は 0.4-1.4  $\mu$ g/mL であった。全菌種の平均幾何学 MIC<sub>50</sub> は脱アセチルセファピリン 24.1  $\mu$ g/mL  
9 はセファピリン 11.9  $\mu$ g/mL となり、脱アセチルセファピリンはセファピリンより微生物学的活性は低くなった。

10 (EMA SR(2))

11  
12 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

14 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)

15 ヒト臨床分離株等に対するチアンフェニコールの約  $5 \times 10^6$ CFU/spot における MIC が調べられている。

16

菌名	株数	最小発育阻止濃度( $\mu$ g/mL)	
		Thiamphenicol	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	32	8->128
<i>Enterococcus</i> species	30	16	4-32
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> species	30	>128	64->128
<i>Fusobacterium</i> species	20	1	0.25-16
<i>Bifidobacterium</i> species	30	0.25	$\leq$ 0.06-4
<i>Eubacterium</i> species	20	1	0.25-64
<i>Clostridium</i> species	30	4	2-4
<i>Peptococcus</i> species/ <i>Peptostreptococcus</i> species	30	0.25	$\leq$ 0.06-1
<i>Prevotella</i> species	20	64	$\leq$ 0.06->128
<i>Lactobacillus</i> species	30	2	0.5-128
<i>Propionibacterium</i> species	30	0.12	$\leq$ 0.06-0.25

17  
18 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 *Propionibacterium* spp. の 0.12 $\mu$ g/mL であった。

19  
20 【薬剤耐性菌について】

21 セファピリンはヒト临床上において広く使用されている。

22  
23 3. 食品健康影響評価について

24 【繁殖毒性及び催奇形性について】

1 繁殖毒性及び催奇形性については、皮下投与によるラットのI節及び1世代繁殖試験を含むIII節試験  
2 が実施されているが、生殖毒性は認められていない。催奇形性については、皮下投与によるマウス、ラッ  
3 ト、ウサギの催奇形性試験及び経口投与によるラット催奇形性試験（いずれも皮下投与）が実施されて  
4 おり、いずれにおいても催奇形性は認められていない。いる。マウスの催奇形性試験で2500mg/kg/日の  
5 用量で胎児体重が低値となり、その次に低い用量の5mg/kg/日がNOAELとなった。ウサギの催奇形性  
6 試験で母動物に下痢、体重減少、流産等、胎児に体重減少が認められたが、経口投与によるラット催奇  
7 形性試験では、母動物に対する毒性影響に基づきNOAEL5010mg/kg体重/日が得られている。であった。  
8 マウス、ラット、ウサギに催奇形性は認められなかった。

#### 9 10 【遺伝毒性/発がん性について】

11 遺伝毒性試験については、*in vitro* のAmes試験で-S9条件下でのみ、また、ほ乳類培養細胞を用いた  
12 染色体異常試験で(直接法)による試験のみで陽性の結果が得られている。しかし、投与の上限用量及び  
13 個体に著しい毒性が認められる用量まで試験されたマウスを用いた小核試験では陰性であった。これら  
14 のことから、セファピリンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

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

#### 19 20 【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ョックがある  
22 が、EMEAはイヌ6ヶ月間亜急性毒性試験において投与群に貧血がみられたが、これは赤血球細胞膜に  
23 直接傷害を受けたのが原因であろうと考えられ、免疫作用によるものではなかったとしている。またヒ  
24 トにおいてペニシリン系とセファロsporin系抗生物質の交差反応の発生は低く、ペニシリンアレルギー  
25 一患者における発生は5%にすぎないとしている。

#### 26 27 【毒性学的影響のエンドポイントについて】

28 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認められたと考えられる指標は、イヌの13  
29 週間亜急性毒性試験で投与に関連した異常が認められなかったことによるNOAELは20mg/kg体重/日  
30 であった。

#### 31 32 【微生物学的影響のエンドポイントについて】

33 微生物学的影響の評価については、ヒトの腸内細菌叢への影響を十分に反映できる単独の試験法が確  
34 立されていない現状を考慮すると、得られている知見のうち最も適切と考えられるものを用いて微生物  
35 学的ADIを設定する手法が妥当であると考えられる。セファピリンの微生物学的影響について利用可能  
36 なものは*in vitro* のMIC<sub>50</sub>の知見のみであった。セファピリンは生体内で代謝され、脱アセチルセファピ  
37 リンとなるが、脱アセチルセファピリンの抗菌活性はセファピリンの約半分である。したがってセファ  
38 ピリンの*in vitro* のMIC<sub>50</sub>を用いて検討するのが適当と考えられた。

39 セファピリンのMIC<sub>50</sub>については、ヒト腸内細菌叢から優勢に検出される*Clostridium* spp.、  
40 *Peptostreptococcus* spp.、*Bacteroides* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Proteus* spp.、*Escherichia coli*、*Streptococcus* spp.、  
41 *Bifidobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Lactobacillus* spp.の10菌種について、それぞれ10菌株のMIC<sub>50</sub>の情

1 報が得られている。

2 感受性が高かったのは *Peptostreptococcus* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Clostridium* spp.で、平均幾何学 MIC<sub>50</sub>  
3 の範囲は 0.4-1.4 μg/mL であり、現時点においてはこれらにおける MIC<sub>50</sub> の 0.4 μg/mL を採用することが適  
4 当であると判断された。

## 6 【ADI の設定について】

### 7 ①毒性学的 ADI について

8 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認められたと考えられる指標は、イヌ  
9 の 13 週間亜急性毒性試験における NOAEL 20 mg/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するに  
10 あたっては、種差 10、個体差 10、用量が 1 段階であったことを考慮し追加の 2 を乗じた安全係数 200 を考  
11 慮し、毒性学的データからは ADI は 0.1 mg/kg 体重/日と設定される。

12  
13 *上記は EMEA 式、あと選択肢として亜急性毒性で慢性毒性がないことより安全係数 1000 の ADI 0.02*  
14 *mg/kg 体重/日、催奇形性の胎児毒性 NOAEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 の 0.05 mg/kg 体重/日などが*  
15 *ある。これら選択肢を先生方に示して御意見を伺う。*

### 17 ①微生物学的 ADI について

- 18 ・ EMEA の評価では 0.0025mg/kg 体重/日を微生物学的 ADI
- 19 ・ 平成 18 年度食品安全確保総合調査の評価では 0.00174 mg/kg 体重/日  
20 (どれを採用とするのか)

## 22 【食品健康影響評価について】

23 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ることが適当と考え  
24 られる。なお、本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、  
25 これについては検討中である。

26  
27  
28 セファピリン mg/kg 体重/日  
29  
30  
31  
32

本評価書中で使用した略号については次にならった	2	
	3	
ADI	一日許容摂取量	4
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	5
AP	アルカリフォスファターゼ	6
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	7
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積	8
BUN	血液尿素窒素	9
cAMP	サイクリック AMP	10
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株	11
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株	12
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度	13
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ	14
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ	15
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ	16
Hb	ヘモグロビン(血色素)	17
Ht	ヘマトクリット	18
LOAEL	最小毒性量	19
LOEL	最小作用量	20
MCH	平均赤血球血色素量	21
MCHC	平均赤血球血色素濃度	22
MCV	平均赤血球容積	23
MIB	最小殺菌濃度	24
MIC	最小発育阻止濃度	25
MLA	マウスリンフォーマ試験	26
NOAEL	無毒性量	27
NOEL	無作用量	28
T <sub>1/2</sub>	消失半減期	
TBIL	総ビリルビン	
Tcho	総コレステロール	
TDI	耐容一日摂取量	
TG	トリグリセリド	
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間	

1 4. 參考資料  
2