

(案)

動物用医薬品評価書

セファゾリン

2012年 月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
〈審議の経緯〉	3
〈食品安全委員会委員名簿〉	3
〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉	3
要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）	6
(1) 薬物動態試験（ラット）	6
(2) 薬物動態試験（ウサギ）	7
(3) 薬物動態試験（イヌ）	7
(4) 薬物動態試験（牛）	7
(5) 薬物動態試験（羊）	9
(6) 薬物動態試験（山羊）	9
(7) 代謝試験（各種動物、ヒト、イヌ、馬）	9
(8) 代謝試験（ <i>in vitro</i> 、牛糞尿中における分解）	10
2. 残留試験	10
(1) 残留試験（牛）	10
(2) 残留試験（羊、山羊）	12
3. 遺伝毒性試験	13
4. 急性毒性試験	14
5. 亜急性毒性試験	15
(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）	15
(2) 1ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、腹腔内投与）	15
(3) 3ヶ月間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）	15
(4) 1ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、静脈内投与）	15
(5) 3ヶ月間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）	16
6. 慢性毒性及び発がん性試験	16
7. 生殖発生毒性試験	17
(1) 生殖発生毒性試験（ラット：経口投与）	17
(2) 生殖発生毒性試験（マウス、ラット、ウサギ：皮下投与）	17

(3) 生殖発生毒性試験（マウス、ラット、ウサギ；皮下投与、静脈内投与）	17
8. 対象動物を用いた試験	18
(1) 安全性試験（牛：乳房内投与）	18
(2) 許容性試験（羊、山羊：乳房内投与）	18
9. その他の試験	18
(1) 腎臓に対する作用	18
(2) 皮膚感作性試験	19
(3) 抗原性について	19
(4) 眼粘膜刺激性試験	19
10. 微生物学的影響に関する試験	19
(1) 臨床分離菌に対する MIC	19
(2) EMEA レポートにおける知見	20
III. 食品健康影響評価	20
1. EMEA における評価について	20
2. 毒性学的 ADI について	21
3. 微生物学的 ADI について	21
4. ADI の設定について	22
表 6 EMEA における各種試験の無毒性量	23
〈別紙：検査値等略称〉	24
〈参照〉	25

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2009年 3月 10日 厚生労働大臣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0310001号）、関係資料の接受

2009年 3月 12日 第277回食品安全委員会（要請事項説明）

2012年 **月 **日 第**回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

(2011年1月6日まで)

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2011年1月7日から)

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

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

(2011年10月1日から)

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

6

7

1
2
3
4
5
6
7
8

要 約

セファロスポリン系の抗生物質である「セファゾリン」(CAS No. 25953-19-9) について、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、調査会終了後作成。]

DRAFT

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：セファゾリン

7 英名：Cefazolin

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(6*R*,7*R*)-3-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-8-oxo-7-
12 [(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2
13 -carboxylic acid

14 CAS (No. 25953-19-9)

15

(The Merck Index)

16 4. 分子式

17 $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$

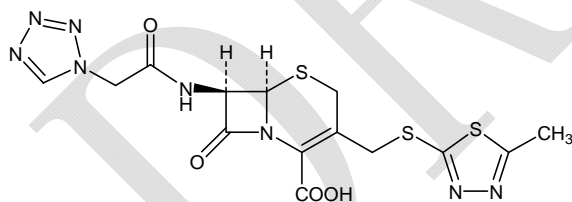
18

19 5. 分子量

20 454.51

21

22 6. 構造式



23

24

(The Merck Index)

25

26 7. 使用目的及び使用状況

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

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

30 (参照 1) [生化学辞典、第3版]

31

32 セファゾリンは、国内外で動物用及びヒト用医薬品として使用されている。

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

5
6 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

7 8 II. 安全性に係る知見の概要

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

11 12 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）

13 セファゾリンの経口投与後の吸収はわずかで、ラットでは約5%である。乳房内投与
14 後の吸収もわずかで、血漿及び組織に低濃度で見られるのみである。セファゾリンのVd
15 は約0.2L/Kg 体重である。（参照3）[EMEA 1996, 2]

16 セファゾリンのVdは、調べられたほとんどの種で0.2 L/kg 体重のオーダーの程度で
17 ある。セファゾリンの筋肉内又は皮下投与量のほとんど全てが、投与後24時間以内に
18 腎臓を経て排泄される。（参照4）[EMEA 1997, 13]

19 20 専門委員コメント

21 アンダーラインの部分ですが、下記の（1）の皮下投与24時間までに75%回収の結
22 果と矛盾しますが、試験が違うので仕方がないのでしょうか。

23 24 25 (1) 薬物動態試験（ラット）

26 ラット（3匹）の筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験では、投与30分後に平均血中C_{max}
27 （70 µg/ml）に達し、投与24時間後までに尿中から82%が回収された。

28 ラット（3匹）に皮下投与（20 mg/kg 体重）すると、投与30分後に平均血中C_{max}
29 （64 µg/ml）に達し尿中から投与24時間後までに75%が回収された。（参照5）[承認申
30 請時資料、吸収等試験 p34～36]

31
32 ラットに¹⁴C 標識したセファゾリンを投与（10 mg/kg 体重、投与経路不明）し、投与
33 後一定時間ごとに尿及び胆汁を採取しオートラジオグラフィ、バイオオートグラフィ
34 ー及び逆同位体希釈分析を行った。

35 尿及び胆汁に排泄された放射エネルギーの80～90%が未変化体で、未変化体に相当するス
36 ポットのみが検出された。

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 以上の結果から、セファゾリンは、体内に吸収された後、ほとんど代謝されることなく
2 未変化体のまま排泄されると考えられた。(参照 5) [承認申請時資料吸収等試験代謝 p37]

3 4 (2) 薬物動態試験 (ウサギ)

5 ① 静脈内投与試験

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

9 尿中から投与 3 時間後までに 1,000 $\mu\text{g/mL}$ を超える濃度が検出されたが、その後は速
10 やかに減少し、投与 6~24 時間後までの尿には痕跡が認められる程度であった。(参照 5)
11 [承認申請時資料 吸収等試験 p34~36]

12 13 ② 筋肉内投与及び皮下投与試験

14 ウサギ (4 匹) を用いた筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) 試験では、投与 30 分後に最大
15 平均血中濃度 C_{max} (72 $\mu\text{g/mL}$) に達した。尿中から投与 24 時間後までに 97 %が回収
16 された。

17
18 ウサギ (4 匹) を用いた皮下投与 (20 mg/kg 体重) 試験では、投与 30 分後に最大平
19 均血中濃度 C_{max} (33 $\mu\text{g/mL}$) に達し、3 時間後まで比較的高めの濃度で推移した。皮下
20 投与は他の投与経路方法と異なった結果を示した。尿中から投与 24 時間後までに尿中
21 から 76 %が回収された。(参照 5) [承認申請時資料 吸収等試験 p34~36]

22 23 (3) 薬物動態試験 (イヌ)

24 イヌ (5 匹) の筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) 試験では、投与 30 分後に最大平均血中
25 濃度 C_{max} (23 $\mu\text{g/mL}$) に達した。尿中から投与後 24 時間までに 80 %が回収された。

26 (参照 5) [承認申請時資料、製剤①吸収等試験 p34~36]

27 28 (4) 薬物動態試験 (牛)

29 ① 筋肉内投与及び静脈内投与試験

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

32 血清中濃度は、筋肉内投与では 1 時間後に最大血中濃度 C_{max} (67 $\mu\text{g/ml}$) に達し、静
33 脈内投与では 15 分後に最大血中濃度 C_{max} (95 $\mu\text{g/mL}$) を示したに達した後、両投与群
34 とも急速に減衰した。

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

38 セファゾリンは、急速に吸収・排泄され、投与経路による差は認められなかった。(参
39 照 5) [承認申請時資料 吸収等試験、p44]

40

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

3 血清中セファゾリン濃度は、いずれの用量においても投与 30 分後以降に漸減し、投
4 与 180 分後には 0.12～0.62 µg/mL の値を示した。

5 乳汁中濃度は漸増し、投与 180 分後には 0.09～0.31 µg/mL の値を示した。（参照 5）

6 [承認申請時資料、吸収等試験 p44～47]

7 8 ② 乳房内投与試験

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

11 血漿では、いずれの検体からもセファゾリンは検出されなかった。

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

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

17 さらに、尿中の代謝物について TLC 及びバイオオートグラフィーを用いて調べたが、
18 代謝物は検出されなかった。（参照 5） [承認申請時資料、残留性に関する試験 p61～62]

19
20 泌乳牛（ホルスタイン種、3 又は 5 頭/群）を用い、セファゾリンを 3 日間乳房内投与
21 （2 分房、150 又は 600 mg(力価)/分房/日）し、経時的に血漿中及び尿中濃度を測定し
22 た。

23 150 mg 投与群の血漿中濃度は、1 回目投与 3 時間後の 2/3 検体で 0.07 及び 0.14 µg/mL
24 であったが、それ以外の検体では全て検出限界（0.05 µg/mL）未満であった。尿中濃度
25 は、1 回目投与 3 時間後に最高値（11.2、15.2 及び 11.2 µg/mL）に達した後漸減した。
26 3 回目投与では、6 時間後に最高値（5.0、21.0 及び 7.2 µg/mL）達した後漸減した。平
27 均尿中排泄量は、総投与量の 38%であった。

28 600 mg 投与群の血漿中濃度は、1 回目投与 3～9 時間後の全ての検体において検出
29 （0.06～0.58 µg/mL）されたが、投与 24 時間後には全て検出限界（0.05 µg/mL）未満
30 となった。3 回目投与では、3～9 時間後の 2/5 又は 3/5 検体で 0.05～0.12 µg/mL 検出
31 されたが、それ以降は全て検出限界（0.05 µg/mL）未満となった。

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

35 さらに、尿中の代謝物について TLC 及びバイオオートグラフィーを用いて検討した
36 が、代謝物は検出されなかった。（参照 5） [承認申請時資料、残留性に関する試験 p65～67]

37
38 泌乳牛（5 頭）を用い、セファゾリンを 3 日間乳房内投与（2 分房、600 mg(力価)/分
39 房/日）し、経時的にセファゾリンの乳汁中濃度を測定した。

1 最終投与 24 時間後までは、高濃度 (10~>100 µg/mL) であったが、その後は急激
2 に減少し、72 時間後では、1 頭で検出限界付近の値が検出された以外は全て検出限界
3 (0.05 µg/mL) 未満となった。未投与の分房からは、検出されなかった。

4 乳中セファゾリン濃度と乳量から乳中排泄量を算出したところ、総投与量の 17% (平
5 均) が乳中から回収された。(参照 5) [承認申請時資料 残留性に関する試験 p69①]

6
7 泌乳牛 (3 頭) を用い、セファゾリンを 3 日間乳房内投与 (2 分房、150 mg(力価)/分
8 房/日) し、経時的にセファゾリンの乳汁中濃度を測定した。

9 最終投与後 72 時間以降は検出されなかった。また、未投与の分房からは検出されな
10 かった。(参照 5) [承認申請時資料、残留性に関する試験 p69②]

11 泌乳牛 (5 頭) に 3 日間乳房内投与 (4 分房、150 mg(力価)/分房/日) を行った場合も、
12 上記 2 分房投与の場合とほぼ同様の結果が得られた。(検出限界 : 0.05 µg/mL) (参照 5)
13 [承認申請時資料、残留性に関する試験 p69③]

14 15 (5) 薬物動態試験 (羊)

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

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

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

23 セファゾリンの濃度は、HPLC 法とバイオアッセイによりほぼ同様の結果が得られた。
24 (参照 4) [EMA 1997,7]

25 26 (6) 薬物動態試験 (山羊)

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

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

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

35 セファゾリンの濃度は、HPLC 法とバイオアッセイによりほぼ同様の結果が得られた。
36 (参照 4) [EMA 1997, 7]

37 38 (7) 代謝試験 (ヒト、イヌ、馬)

39 セファゾリンの代謝は、調べられたほとんどの動物及びヒトにおいて極めてわずかな
40 程度である。セファゾリン非経口投与後のヒト、イヌ及び馬においては、ほぼ 100% が

1 変化を受けず、24 時間以内に尿中に排泄された。主要な代謝物はほとんど生じないと考
2 えられた。(参照 3) [EMEA 1996, 3]

3 羊及び山羊においては、放射標識物質を用いた残留試験が行われていないため、組織
4 中の総残留に対するセファゾリンの割合は不明である。しかしながら、セファゾリンの
5 代謝は、調べられた全ての動物種において極めてわずかな程度であるので、投与動物に
6 おける組織残留は未変化体であると推測された。(参照 4) [EMEA 1997, 8]

8 (8) 代謝試験 (*in vitro*、牛糞尿中における分解)

9 牛の糞、尿及び糞尿等量混合物にセファゾリンを 5,000 ppm の濃度で添加し、25 °C
10 に保存して分解の程度を調べた。尿では、保存 14 日で力価残存率が 28 %であったが、
11 糞及び糞尿混合物では、それぞれ 2 及び 5 日で添加したセファゾリンの 90 %以上が分
12 解された。(参照 5) [承認申請時資料、吸収等試験 p4]

14 2. 残留試験

15 (1) 残留試験 (牛)

16 ①乳房内投与試験 (泌乳期)

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

20 両投与群ともに投与 2 日後には乳房を除く各組織で検出限界 (0.05 µg/mL) 未満とな
21 った。(参照 5) [承認申請時資料、残留性に関する試験 p26~30]

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

26 450 mg 投与群では投与 60 時間後、900 mg 投与群では投与 72 時間後には乳汁中に
27 セファゾリンが検出されなくなった。無投与分房からは検出されず、投与分房からのセ
28 ファゾリンの移行は認められなかった (検出限界 : 0.05 µg/mL)。(参照 5) [承認申請時資
29 料、残留性に関する試験 p26~28]

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

35 組織では、セファゾリンは最終投与 3 時間後に腎臓及び肝臓でのみみられ、24 時間後
36 には腎臓にのみ極めて低濃度で認められた。(参照 3、4) [EMEA 1996, 15、EMEA 1997, 1]

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

最終投与 1 及び 2 日後の乳房 (1.80 及び 0.29 µg/kg) に残留が認められたが、その他の組織及びそれ以降の検体からは検出されなかった。(参照 5) [承認申請時資料、残留性に関する試験 p72]

② 乳房内投与試験 (乾乳期)

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

投与 3 日後の腎臓、小腸、肝臓、心臓、筋肉及び乳房で、1.35、0.10、0.07、0.12、0.11 及び 54 mg/kg、15 日後の乳房で 0.59 mg/kg の残留が認められたが、それ以外の組織及びそれ以降の検体からは検出されなかった。(参照 5) [承認申請時資料、残留性に関する試験 p64]

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

投与後 1 日から 14 日後までは、いずれの分房からもセファゾリンが 0.12~68 mg/L の濃度で検出され、28 日後には一部で検出 (0.05~0.10 mg/L) されたが、ほとんどの分房で検出限界 (0.05 mg/L) 未満となり、35 日目以降の乾乳期間中及び分娩後にはいずれの乳汁からも検出されなかった (表 1)。(参照 5) [承認申請時資料、残留性に関する試験 p63]

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

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

	左前	<0.05	66.0	22.0	14.0	0.25	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	20.0	25.0	5.6	0.38	<0.05	<0.05
5	右前	<0.05	25.0	18.8	14.4	0.56	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	24.0	11.2	18.4	0.46	0.05	<0.05
	左前	<0.05	27.0	22.0	13.6	0.38	0.10	<0.05
	左後	<0.05	31.0	14.8	13.6	0.56	<0.05	<0.05

* : 投与後 10 日

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

分娩前の乾乳28~40日に投与した牛では、分娩後初回及び2回目の搾乳時に採取した乳汁中に残留は検出されなかった。乾乳期での投与の後、21日目に採取した可食組織には、残留は検出されなかった。（参照3、4）[EMEA 1996, 16、EMEA 1997, 1]

③ 筋肉内投与試験

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

腎臓で最も長くセファゾリンの残留がみられたが、最終投与3日後には全ての被験組織で検出されなくなった（検出限界：0.05 mg/kg）。（参照5）[承認申請時資料、残留性に関する試験 p60~64]

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

20 mg 投与群では、最終投与日の夕方に全例で検出（0.29~0.35 mg/L）されたが投与1日後の朝は検出限界未満であった。40 mg 投与群では、最終投与1日後の朝に4/6例で検出（0.08~0.11 mg/L）されたが、最終投与1日後の夕方には、全て検出限界（0.05 mg/L）未満となった。（参照5）[承認申請時資料、製剤③残留性に関する試験 p60]

(2) 残留試験（羊、山羊）

雌羊及び雌山羊にセファゾリンを単回乳房内投与（250 mg/分房、推奨用量）した試験では、投与21日後の可食組織中のセファゾリン濃度はHPLC法の定量限界（50 µg/kg）未満であった。（参照4）[EMEA 1997, 9]

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

この試験に用いた雌羊の乾乳期の長さは、平均 137 日（70～173 日）で、雌山羊では 76 日（69～95 日）であった。（参照 4） [EMEA 1997, 10]

3. 遺伝毒性試験

セファゾリンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 2 及び 3 に示した。（参照 3、5） [EMEA 1996, 7、承認申請時資料、変異原性試験、毒性試験 p19、製剤③毒性試験 p26]

表 2 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	0.5～50 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> WP2uvrA	0.05、0.1 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	100、500 µg/mL (±S9)	陰性
	Ames 試験株 (<i>S. typhimurium</i> 等)	—	陰性
前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	—	陰性

表 3 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	Crj:BDF1 系雄マウス	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重、腹腔内単回投与 (24 時間)	陰性
小核試験	マウス	—	陰性

in vitro 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、セファゾリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

専門委員コメント

復帰突然変異試験の 4 つ目の枠、前進突然変異試験、2 つ目の小核試験に

1 つについては、資料中に文で書かれており、陰性の結果だということは明記されてま
 2 すが、用量やマウスの系統などがわかりません。情報がよくわからないので、削
 3 除してもいいのではないかと思います。Ames 試験と小核試験の結果は他ので示
 4 されていますので、もし、記すとしたら文献を引用して文中に「マウスリンフォ
 5 ーマ試験においても陰性だった」などの説明文を入れるだけでいいのではと思
 6 います。

7
8
9 **4. 急性毒性試験**

10 各種動物におけるセファゾリンの急性毒性試験の結果を表 4 に示した。

11
12 表 4 各種動物におけるセファゾリンの急性毒性試験結果 (LD₅₀)

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

13
14 経口及び非経口の急性毒性は非常に低く、経口の LD₅₀ はマウス及びラットで 11,000
 15 mg/kg 体重以上であり、静脈内投与による LD₅₀ は両者ともに 2,000 mg/kg 体重より大き
 16 かった。(参照 3、5) [EMA 1996, 4 承認申請時資料 毒性試験 p14~15]

5. 亜急性毒性試験

(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）

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

200 mg 群において盲腸肥大腫大及び下痢が観察されたが、20 mg 群では認められなかった。（参照 3、6） [EMEA 1996, 5、EMEA 回答 2009]

本試験における NOAEL は、20 mg/kg 体重と考えられた。

なお、盲腸肥大腫大については抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。

(2) 1ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、腹腔内投与）（参考データ）

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

全投与群で、軟便、盲腸重量増加及び ALT の低下がみられた。500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌では WBC 増加及び脾臓重量増加がみられ、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群では腹部膨満及び腹部筋弛緩がみられた。投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。これらの反応は、~~通常~~抗生物質の多量投与に起因するものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。（参照 5） [承認申請時資料、毒性試験 p16]

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

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

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

全投与群で、軟便、盲腸重量増加、ALT 低下、注射部位の出血並びにそれに伴う炎症反応及び造血反応がみられ、1000 mg/kg 体重/日以上投与群では腹部筋弛緩がみられた。投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。これらの反応は、~~通常~~抗生物質の多量投与又は投与液が高張であることに起因するものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。（参照 5） [承認申請時資料、毒性試験 p16]

(4) 1ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、静脈内投与）（参考データ）

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

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

3 全投与群で、ALT の低下及び肺気腫がみられ、125 mg/kg 体重/日以上投与群では嘔
4 吐がみられた。250 mg/kg 体重/日以上投与群では肝臓及び腎臓の重量増加がみられ、500
5 mg/kg 体重/日以上投与群では軟便及び下痢がみられた。これらの反応は、抗生物質の多
6 量投与に起因するとみられ、嘔吐はセファゾリンが胆汁に多量に排泄され、胃を間接的
7 的に刺激したものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。(参
8 照 5) [承認申請時資料、毒性試験 p16]

9 10 専門委員コメント 1

11 本文 5 行目に「全投与群で... 肺気腫がみられ」とあるのに、9 行目には「主要臓
12 器に病理組織学的な変化は認められなかった」とあります。
13 肺気腫では明瞭な組織学的変化がありますので、この点が矛盾しています。原典
14 の表 11 の記述は確かにそうなっているのですが、どう取り扱うべきでしょうか。

15 16 専門委員コメント 2

17 肺気腫は慢性疾患なので、このような試験で発生するとは考えにくいのですが。おそら
18 く気腫状になっていただけの非特異的なものと思われます（組織検査でも肺の所見はとら
19 れていないようです）。

20 21 (5) 3ヶ月間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）（参考データ）

22 イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹又は 3 匹/群）を用いセファゾリンを 3 ヶ月間（250、
23 500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）及び 6 ヶ月間（125、250 及び 500 mg/kg 体重/日）皮
24 下投与し、亜急性毒性試験を実施した。また、3 ヶ月間皮下投与（1,000 mg/kg 体重/日）
25 したイヌを、最終投与後 1 ヶ月間観察した。

26 3 ヶ月間試験の全投与群で、ALT 及び Alb の低下、肝臓及び腎臓の重量増加並びに炎
27 症反応及び造血反応がみられ、500 mg/kg 体重/日以上投与群では嘔吐及び体重減少がみ
28 られた。

29 6 ヶ月間試験の全投与群で、ALT の低下、WBC の増加及び胸腺重量の低下がみられ、
30 250 mg/mLkg 体重/日以上投与群では嘔吐がみられた。

31 投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。

32 嘔吐はセファゾリンが胆汁に多量に排泄され、胃を間接的に刺激したものと考えられ
33 た。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。(参照 5) [承認申請時資料、毒性
34 試験 p16]

35 36 6. 慢性毒性及び発がん性試験

37 慢性毒性及び発がん性に関するデータは示されていない。EMEA ではセファゾリンには
38 structural alert がないこと、反復投与試験において前がん病変が見られないこと及び変異
39 原性試験の結果から、セファゾリンには発がん性がないと考えられたとしている。(参照 3)
40 [EMEA 1996, 8]

1
2 7. 生殖発生毒性試験

3 (1) 生殖発生毒性試験 (ラット：経口投与)

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

7 母動物への影響 (下痢及び盲腸肥大腫大) 及び同腹児数並びに胎児体重重量の減少が
8 認められた。これらの胎児への影響は、母動物への影響がみられた群に認められ、母動
9 物への影響により二次的に発生した可能性ものと考えられ、~~胎児に特異的な影響はな
10 かったと判断された。~~(参照 3、6) [EMEA 1996、6、EMEA 回答 2009]

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

13 なお、盲腸肥大腫大については、セファゾリンの投与による腸内細菌叢の変動に伴う
14 ものであり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判
15 断された。

16
17 (2) 生殖発生毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ：皮下投与) (参考データ)

18 生殖に対するセファゾリンの影響は、マウス、ラット及びウサギを用い、Segment I、
19 II 及び III 試験により調べられた。

20 皮下投与されたセファゾリンは、ラットにおける雌雄の生殖能力や児動物の出生後の
21 発育達に影響しを与えなかった。

22 セファゾリンは、皮下投与後、マウス及びウサギにおいて催奇形性を示さなかった。
23 (参照 3) [EMEA 1996、6]

24
25 (3) 生殖発生毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ；皮下投与、静脈内投与) (参考データ)

26 ICR-JCL 系マウス及び SD-JCL 系ラットを用い、マウスにおいてはセファゾリンを
27 妊娠 7 日目から 6 日間皮下投与 (500、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日) 及びある
28 いは静脈内投与 (250、500、1,000 mg/kg 体重/日) し、ラットには妊娠 9 日目から 6
29 日間皮下投与 (250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日) を行った。マウスについては
30 出生後の哺育について観察し、対照群と比較した。

31 また、日本白色種ウサギの未経産動物を用い、妊娠 8 日目から 9 日間皮下投与 (64、
32 125 mg/kg 体重/日) を行った。

33 妊娠母体の体重推移増加度、平均着床数、胎児死亡死胎仔率、胎児外形奇形発現仔率、
34 胎児仔の泌尿生殖器異常、骨格異常、出生後の異異常、等を調べ、またマウスについて
35 は出生後の哺育について観察し、対照群と比較した結果、特記すべき異常所見は認めら
36 れなかった。 (参照 5)[承認申請時資料、毒性試験 4、p19]

8. 対象動物を用いた試験

(1) 安全性試験（牛：乳房内投与）

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

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

一般状態、泌乳状態及び乳汁検査では、全頭に異常が認められなかった。

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

剖検では、検査した各臓器に異常は見られず、乳房の組織学的検査においても被験物質によると考えられる異常は認められなかった。（参照5）[承認申請時資料 p83]

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

対照群及び試験群ともに死亡例はなく、一般状態、乳量、体重、血液学的検査、血液学的検査、尿検査及び乳汁検査において、被験物質に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。（参照4）[承認申請時資料、安全性試験 p12]

(2) 安全性試験（羊、山羊：乳房内投与）

セファゾリン製剤を乳房内単回投与（250 mg/分房、推奨用量）した時、セファゾリンは羊及び山羊において局所的及び全身的に十分に耐受性があった。（参照4）[EMA 1997, 6]

9. その他の試験

(1) 腎臓に対する作用

セファロsporin系誘導体であるセファロリジンがウサギで強い腎毒性を示すことが知られている。

そこで、ウサギにセファゾリンを皮下投与し、投与48時間後に腎機能検査、尿検査、病理組織学的検査等を行いセファロリジンの作用と比較検討した。

その結果、セファゾリンにおいても腎毒性が認められたが、その程度はセファロリジンより低く同用量のセファロリジンの約1/8であった。（参照5）[承認申請時資料、毒性試験 p14、毒性試験 p25]

専門委員コメント

セファロリジンとの腎毒性の比較で、もし用量関係がわかれば教えてください。

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、5匹/群）にセファゾリンを静脈内投与（200 mg/kg 体重）し、投与2、3及び4日後に血漿中尿素窒素（BUN）及びクレアチニン（Cre）

1 濃度を測定した。投与 4 日後には、剖検及び病理組織学的検査を行い、腎毒性について
2 同用量のセファロリジンの作用と比較した。

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

6 セファロリジン投与では、BUN 及び Cre 濃度がセファゾリンの場合の約 8 倍であり、
7 剖検及び病理組織学的検査では強度の腎毒性病変が認められた。(参照 7) [J. Microbiol.
8 Biotechnol. (2008)]

10 (2) 皮膚感作性試験

11 モルモットを用いた最大化試験において、セファゾリンは感作性を示さなかった。(参
12 照 3) [EMEA 1996, 9]

14 (3) 抗原性について

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

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

21 セファゾリンの試験管内直接クームス反応を他の抗生物質と比較検討した結果、反応
22 の陽性度はセファロチン>ベンジルペニシリン>セファロリジン>セファゾリンの順
23 で、セファゾリンが最も低かった。(参照 5) [承認申請時資料、毒性試験 p20]

25 (4) 眼粘膜刺激性試験

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

28 セファゾリンは局所麻酔性はなく、瞳孔影響も示さず、眼粘膜刺激性ももたないと判
29 断された。(参照 5) [承認申請時資料、毒性試験 p26]

31 10. 微生物学的影響に関する試験

32 (1) 臨床分離菌に対する MIC

33 平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての
34 調査」(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月)において、ヒト臨床分離株等に対するセファ
35 ゴリンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている(表 5)。(参照 8) [H18
36 年度調査事業]

1
2

表5 ヒト腸内細菌に対する MIC₅₀

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

3
4
5
6
7

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 *Peptococcus sp.* /*Peptostreptococcus sp.* 及び *Prevotella sp.* の ≤0.06 µg/mL であった。本調査の結果から MIC_{calc}² は 0.319 µg/mL (0.000319 mg/mL) と算出された。(参照 8) [H18 年度調査事業]

8
9

(2) EMEA レポートにおける知見

ヒトの腸内細菌叢由来の 10 種の細菌 (10~20 株/種) に対する活性データから、最も感受性の高かった種に基づいて、セファゾリンのヒト腸内細菌叢に対する抗菌活性の NOEL 2.0 µg/L が設定された。(参照 3) [EMEA 1996, 10]

10
11
12

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. EMEA における評価について

毒性学的 ADI は、ラットの経口投与による催奇形生殖発生毒性試験における母動物毒性に関する NOEL (10 mg/kg 体重) に安全係数 100 を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、4) [EMEA 1996, 14、EMEA 1997, 3]

13
14
15
16
17
18
19
20
21

微生物学的 ADI については、ヒト腸内細菌叢の最も感受性の高い菌種に対する MIC₅₀ の 2.00.002 mg/mL を用い、菌濃度の影響に対する補正係数 2、ヒト糞便量 150 mL、ヒ

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 ト体重 60 kg、腸内細菌叢が暴露される分画として 1 を適用し、CVMP の算出式により、
2 下記のとおり算定している。(参照 3) [EMEA 1996, 13]

3
4

$$\text{ADI} = \frac{2.00.002^{*1} \times 2^{*2} \times 0.150^{*3}}{1^{*4} \times 60^{*5}} = 0.01 \text{ mg/kg 体重/日} = 600 \text{ }\mu\text{g/人/日}$$

5

6 *1: ヒト腸内細菌叢の最も感受性の高い種に対する MIC₅₀ の最頻値: 2.00.002 mg/mL

7 *2: 菌濃度の影響に対する補正のため係数 2 を使用する

8 *3: ヒト糞便量; 0.150 mL、

9 *4: 摂取セファゾリンの全量が微生物学的に活性のある形態で腸管に留まるとして腸内細菌叢が暴露され
10 る分画を 1 とする

11 *5: ヒト体重; 60 kg

12

13 EMEA では、セファゾリンの毒性が低いため、ADI はヒトの腸内細菌叢に対する影響
14 に基づくのが妥当と判断し、セファゾリンの ADI は、微生物学的 ADI に基づき 0.01 mg/kg
15 体重/日と設定している。(参照 4) [EMEA 1997, 3]

16

17 2. 毒性学的 ADI について

18 セファゾリンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、生体
19 にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、及び、また、発がん性に関する
20 データは示されていないが、セファゾリンには structural alert がないとされているこ
21 とから、発がん性に関するデータは示されていないが、ラット及びイヌを用いた 6 ヶ月間
22 亜急性毒性試験において前がん病変は認められていない。

23 これらのことから、セファゾリンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設
24 定することが可能であると判断された。

25

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

29 毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL に安全係数として種差 10、個体
30 差 10、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことを考慮した追加の 10 の
31 1000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考
32 られた。

33

34 3. 微生物学的 ADI について

35 平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調
36 査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微
37 生物学的 ADI を算出することができる。

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

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

5
6 *1 : MIC_{calc}

7 *2 : 結腸内容物 (g)

8 *3 : 微生物が利用可能な経口用量の分画 : セファゾリンの経口投与における糞中回収率等に関する知見
9 が得られていないため、係数を 1 とする。

10 *4 : ヒトの体重 (kg)

11 12 4. ADI の設定について

13 微生物学的 ADI (0.0012 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.01 mg/kg 体重/日) よ
14 りも小さく、毒性学的影響についても担保していると考えられることから、セファゾリン
15 の ADI としては、0.0012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

16
17 以上より、セファゾリンの食品影響評価については、ADI として次の値を採用すること
18 が適当と考えられる。

19
20 セファゾリン 0.0012 mg/kg 体重/日

21
22 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
23 する。

表 6 EMEA における各種試験の無毒性量

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

1 <別紙：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ラーゼ (GPT))
CFU	コロニー形成単位
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
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
MRL	最大残留基準値
MIC ₅₀	50 %最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
TLC	薄層クロマトグラフィー
Vd	分布容積
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

2

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
3 成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. 生化学辞典 第 3 版（株）東京化学同人
- 5 3. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
6 CEFAZOLIN, SUMMARY REPORT, 1996
- 7 4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
8 CEFAZOLIN (extension to sheep and goats), SUMMARY REPORT, 1997
- 9 5. 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料（医薬品承認申請資料概要より抽出）
- 10 6. EMEA: 問合せに対する回答（2009, 未公表）
- 11 7. Kim J M, Ha J R, Oh SW, Kim HG, Lee JM, Kim BO et al.: Comparison of In vivo
12 nephrotoxicity in the rabbit by a Pyrrolidiny-Thio Carbapenem CW-270031. J
13 Microbiol Biotechnol 2008, Nov; 18(11) p1768-72
- 14 8. 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
15 的影響についての調査