

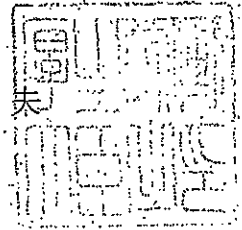
厚生労働省発食安1217第7号

平成22年12月17日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律 夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

セファレキシム

平成23年1月17日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年12月17日付け厚生労働省発食安1217第7号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくセファレキシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

## セファレキシン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：セファレキシン[Cefalexin]

(2) 用途：牛、豚、羊/セファレキシン感受性菌感染症及び乳房炎の治療

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sporin系抗生物質である。本薬剤の作用標的は、感受性菌の細胞壁にある一つ又は複数のペニシリン結合タンパク質であり、それらと結合することによって細胞壁の合成を阻害する。その結果、細胞壁が脆弱化し、高い細胞内浸透圧のために溶菌することで、抗菌力が発揮される。

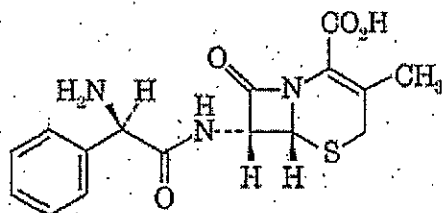
日本では、セファレキシンを含有する動物用医薬品は、現在イヌにのみ使用されている。また、ヒト用医薬品として使用されている。

(3) 化学名：

(6*R*, 7*R*)-7-[(2*R*)-2-Amino-2-phenylacetyl-amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

(6*R*, 7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

分子量：347.39

## (5) 適用方法及び用量

EUにおけるセファレキシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

	対象動物	用量	用法	休薬期間
セファレキシ ナトリウム	牛、泌乳牛、豚、羊	7、7、10、10 mg/kg 体重 (5日間まで)	筋肉内投与	牛；4日間 乳；なし 豚；2日間 羊；3日間
セファレキシ 一水和物	泌乳牛（搾乳時）	200 mg/分房 (連続4回まで)	乳房内投与	不明
	子牛	15 mg/kg 体重 (1日2回3日間 まで)	筋肉内投与	
セファレキシ ベンザチン	泌乳牛（乾乳期）	375 mg/分房	乳房内投与	

## 2. 対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

- ① 分析対象化合物：セファレキシ
- ② 分析法の概要

微生物学的定量法及び LC-MS/MS による定量法を用いて、各対象動物組織における残留性が検証されている。

#### 微生物学的定量法；

試料から 0.2 mol/L リン酸緩衝液で抽出し、遠心分離して得られた上澄液について、試験菌 (*Bacillus stearothermophilus var. calidolactus*) を調製した平板培地を用いて定量する。

#### LC-MS/MS による定量法；

試料から 1 mol/L 塩酸で抽出し、抽出液をジクロロメタンで洗浄する。脂肪の場合は、ヘキサンを加えホモジナイズ後、1 mol/L 塩酸で抽出する。C18 カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

## (2) 残留試験結果

(単位 ; ppm)

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	定量限界
牛	7mg/kg 体重を1日1回5日間筋肉注射	4日	筋肉	<0.06	0.06
			脂肪	<0.06	
			肝臓	<0.06	
			腎臓	<0.06	
泌乳牛	7mg/kg 体重を朝の搾乳後に腕頭部筋肉に注射	12時間	乳	<0.010	0.010

## 3. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会委員長あて意見を求めたセファレキシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価され、ADIとして0.06 mg/kg 体重/日が設定されている。

## ① 毒性学的ADIについて

最小毒性量 : 100mg/kg 体重/日

(動物種) マウス

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 催奇形性試験

安全係数 : 1,000

ADI : 0.1mg/kg 体重/日

## ② 微生物学的ADIについて

VICHガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が平成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調査) により得られており、国際的コンセンサスが得られているVICH算出式により、微生物学的ADIが下記のとおり算出された。

$$\text{ADI} = \frac{0.002444^{*1} \times 220^{*2}}{0.15^{*3} \times 60^{*4}} = 0.059742$$

$$= 0.060 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

\*1 : 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均MIC<sub>90</sub>の90%信頼限界の下限值から算出 (mg/mL)

\*2 : 結腸内容物の量 (g/日)

\*3 : 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%を腸内細菌が暴露される分画として係数を0.15とする

\*4 : ヒト体重 (kg)

## ③ ADIの設定について

微生物学的ADI (0.06mg/kg 体重/日) は、毒学的ADI (0.1mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒学的安全性を担保していると考えられることから、セファレキシンのADIとしては、0.06mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

#### 4. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて残留基準が設定されている。

#### 5. 基準値案

##### (1) 残留の規制対象

セファレキシンとする。

EUにおいて、抗菌活性を持つ主要な化合物であるセファレキシン本体のみが残留マーカールとされていることを踏まえ、残留の規制対象はセファレキシンとすることとした。

##### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

##### (3) 暴露評価

各食品において基準値(案)の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	0.1
幼小児(1~6歳)	0.3
妊婦	0.1
高齢者(65歳以上)*	0.1

\* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

##### (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」)が適用される。

(別紙1)

セファレキシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値現行 ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.06	0.2	0.2
牛の脂肪	0.06	0.2	0.2
牛の肝臓	0.06	0.2	0.2
牛の腎臓	0.06	1	1
牛の食用部分*1、*2	0.06	0.2	
乳	0.01	0.1	0.1

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

\*1：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

\*2：食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

セファレキシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 <sup>*4</sup> (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.06	1.2 <sup>*2</sup>	0.6 <sup>*2</sup>	1.1 <sup>*2</sup>	1.2 <sup>*2</sup>
牛の脂肪	0.06				
牛の肝臓	0.06	0.0	0.0	0.0 <sup>*3</sup>	0.0
牛の腎臓	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分 <sup>*1</sup>	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
計		2.6	2.6	2.9	2.8
ADI比 (%)		0.1	0.3	0.1	0.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

\*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、腎臓の値を参照した。

\*2: 筋肉又は脂肪の基準値 $\times$ 筋肉及び脂肪の摂取量

\*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

\*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。



(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成19年12月5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年6月24日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知  
平成22年12月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問  
平成22年12月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |         |                             |
|---------|-----------------------------|
| 青木 宙    | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授        |
| 生方 公子   | 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄  | 国立医薬品食品衛生研究所副所長             |
| 尾崎 博    | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授          |
| 加藤 保博   | 財団法人残留農薬研究所理事               |
| 斉藤 貢一   | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授            |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長        |
| 佐藤 清    | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長          |
| 志賀 正和   | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武   | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授      |
| 永山 敏廣   | 東京都健康安全研究センター医薬品部長          |
| 松田 りえ子  | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長            |
| 山内 明子   | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長      |
| 山添 康    | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男   | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授         |
| 由田 克士   | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授          |
| 鰐淵 英機   | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授     |

(○：部会長)

(答申案)

セファレキシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.06
牛の脂肪	0.06
牛の肝臓	0.06
牛の腎臓	0.06
牛の食用部分*	0.06
乳	0.01

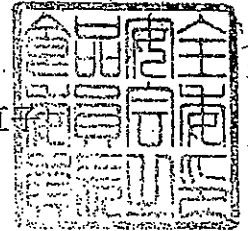
\*：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第488号  
平成22年6月24日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



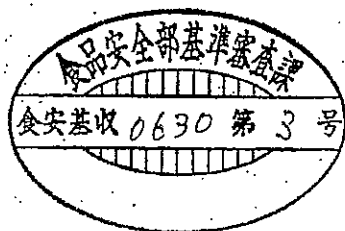
食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年2月5日付け厚生労働省発食安第0205011号をもって貴省から当委員会に意見を求められたセファレキシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

セファレキシンの一日摂取許容量を0.06 mg/kg 体重/日とする。



# 動物用医薬品評価書

セファレキシン

2010年6月

食品安全委員会

## 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 .....	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会委員名簿 .....	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等 .....	6
II. 安全性に係る試験の概要 .....	7
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験 .....	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） .....	8
(3) 薬物動態試験（豚、羊及びヒト） .....	9
(4) 薬物動態試験（牛、代謝） .....	9
(5) 薬物動態試験（牛、分布） .....	10
(6) 残留試験（牛、羊及び豚） .....	11
2. 急性毒性試験 .....	13
3. 亜急性毒性試験 .....	13
(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） .....	13
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ） .....	13
(3) 35日間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） .....	14
(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ） .....	14
(5) 1ヶ月間亜急性毒性試験（サル） .....	14
4. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	14
(1) 380日間慢性毒性試験（ラット） .....	14
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ） .....	14
(3) 発がん性試験 .....	15
5. 生殖発生毒性試験 .....	15
(1) 2世代繁殖毒性試験（ラット） .....	15
(2) 催奇形性試験（マウス） .....	15
(3) 催奇形性試験（ラット） .....	16
(4) 催奇形性試験（ウサギ） .....	16
6. 遺伝毒性試験 .....	16
7. 微生物学的影響に関する試験 .....	17

(1) <i>in vitro</i> の MIC に関する知見 .....	17
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC) .....	17
8. その他 .....	18
(1) 薬理学試験 .....	18
(2) 投与経路に対する耐容性について .....	19
(3) 免疫毒性 .....	19
(4) ヒトにおける知見 .....	19
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	20
1. EMEA の評価について .....	20
2. 毒性学的 ADI について .....	20
3. 微生物学的 ADI について .....	21
4. ADI の設定について .....	22
5. 食品健康影響評価について .....	22
表 7 .....	23
別紙 1 .....	25
参照 .....	26

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)  
2007年 2月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0205011号)  
2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会(要請事項説明)  
2008年 8月 29日 第8回動物用医薬品専門調査会確認評価部会  
2009年 12月 25日 第34回肥料・飼料等専門調査会  
2010年 5月 13日 第331回食品安全委員会(報告)  
2010年 5月 13日 から6月11日 国民からの御意見・情報の募集  
2010年 6月 21日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2010年 6月 24日 第337回食品安全委員会(報告)  
(同日付けで厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常

\*: 2007年2月1日から      \*: 2009年7月9日から  
\*\*: 2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2009年10月1日から)

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



## 要 約

セファロsporin系の抗生物質である「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。

評価に供した試験成績は、薬物動態試験 (マウス、ラット、イヌ、ネコ、牛、豚、羊及びヒト)、残留試験 (牛、羊及び豚)、急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル)、亜急性毒性試験 (ラット、イヌ及びサル)、慢性毒性試験 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

セファレキシンは、慢性毒性試験及び発がん性試験が不十分であるが、セファレキシン分子は structural alert を有していないこと、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。

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出生後の児動物の体重及び臓器重量に対する影響で LOAEL は、100 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI の設定に当たっては、この LOAEL に、安全係数として、種差 10、個体差 10 に、慢性毒性試験及び発がん性試験が不十分なこと並びに NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる追加の 10 の 1,000 を適用し、ADI を 0.1 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

一方、微生物学的影響から導き出された ADI は、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式に基づいて 0.06 mg/kg 体重/日と設定された。

この微生物学的 ADI (0.06 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒性学的安全性を担保していると考えられる。

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 0.06 mg/kg 体重/日を設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：セファレキシン

英名：Cefalexin

### 3. 化学名

IUPAC

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

CAS(15686-71-2)

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

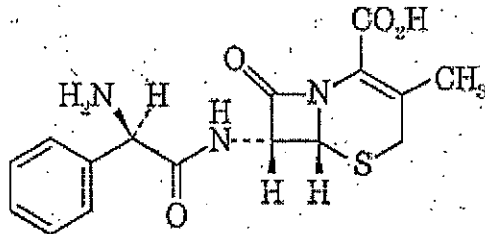
### 4. 分子式

$C_{16}H_{17}N_3O_4S$

### 5. 分子量

347.39

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等

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スペクトルを持つ第一世代セファロsporin系抗生物質である。セファレキシンの殺菌作用は、感受性菌の細胞壁にある一つ又は複数のペニシリン結合タンパク質と結びつくことによる細菌細胞壁合成の阻害である。その結果、高い細胞内浸透圧のために溶菌される。

細菌が持っているセファロsporinに対する耐性の最も一般的な作用機序はβ-ラクタマーゼによるセファロsporinの不活化である。セファロsporinに対する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。(参照2)

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

海外では、セファレキシナトリウムは、牛、羊及び豚のセファレキシン感受性菌感染症に対して、それぞれ7、10及び10 mg/kg 体重の用量で、5日間まで筋肉内投与される。セファレキシン水和物は、泌乳牛の乳房炎の治療を目的に、搾乳時に200 mg/分房の用量で、連続4回まで乳房内投与される。また、子牛の感染症には15 mg/kg 体重の用量で1日2回3日間まで筋肉内投与される。セファレキシンベンザチンは375 mg/分房が乾乳期の乳牛の感染予防を目的に乳房内投与される。

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、非経口的な投与も可能である。(参照2)

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

## II. 安全性に係る試験の概要

本評価書は、EMEA レポート等をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。(参照2)

### 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

#### (1) 薬物動態試験（マウス、ラット、イヌ及びネコ）

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

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

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時間後に血中濃度17 µg eq/mL が測定され、投与量の50%以上が投与後6時間に尿中の抗菌活性体として回収された。

ネコを用いたセファレキシンの経口投与（13~15 mg/kg 体重）試験が実施さ

<sup>1</sup> 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

れた。血清  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  及び  $T_{1/2}$  はそれぞれ約 1.5~2.5 時間、13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 1.5 時間であった。

セファレキシンの経口投与後の最大の残留組織はマウス、ラット及びイヌでは肝臓及び腎臓であった。セファレキシンはラット及びイヌの乳汁中にも排泄された。(参照 2)

## (2) 薬物動態試験 (牛)

① 乾乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシニンリシナートの単回静脈内投与 (20  $\text{mg}/\text{kg}$  体重) 試験が実施された。血漿中放射活性は、投与 1 分後の 205  $\mu\text{g eq}/\text{mL}$  から、3 時間及び 48 時間後にはそれぞれ 4.5 及び 0.2  $\mu\text{g eq}/\text{mL}$  に低下した。

② 乾乳牛 (10 頭) を用いたセファレキシニンナトリウム (油性製剤) の 5 日間筋肉内投与 (7  $\text{mg}/\text{kg}$  体重) 試験が実施された。最終投与後の平均血清  $C_{max}$  は 9.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  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。

③ 泌乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシニンナトリウム (油性製剤) の単回筋肉内投与 (7  $\text{mg}/\text{kg}$  体重) 試験が実施された。平均血漿  $C_{max}$  は、投与 0.5 時間後に観察され 11.8  $\mu\text{g eq}/\text{mL}$  であった。

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

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

⑥ 乾乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシニンリシナートの単回静脈内投与 (20  $\text{mg}/\text{kg}$  体重) 試験が実施された。投与後 48 時間に、総放射活性の約 68 % が尿から、約 16 % が糞から排泄された。尿及び糞中に認められた主要化合物は未変化体で (HPLC により測定)、投与直後及び 36 時間後に採取された尿中での未変化体の割合はそれぞれ 78 及び 95 % であり、投与 8~12 時間後及び 36~48 時間後に採取された糞中での未変化体の割合はそれぞれ 53 及び 71 % であった。

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

### (3) 薬物動態試験 (豚、羊及びヒト)

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 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  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$  は 0.5 時間、 $\text{AUC}_{0-54\text{h}}$  は 16.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  で、 $T_{1/2}$  は 1.3 時間であった。

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 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  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$  は 0.5~1 時間、 $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$  は 27.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  で、 $T_{1/2}$  は 1.3 時間であった。

ヒトにおいて、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。単回経口投与 (500 mg/ヒト) 後に、尿中から投与量の 87 % が未変化体として排泄された。 $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$  及び  $T_{1/2}$  はそれぞれ 1 時間、18  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.7 時間であった。ヒトにおけるタンパク結合は 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ァレキシリン 1 g/ヒトを経口投与したところ、乳汁中の最高濃度は投与 4 時間後に  $0.50 \pm 0.23 \mu\text{g/mL}$  に達した。セファレキシリンは、ヒトの脳脊髄液中にはほとんど入ることはなかった。(参照 2)

牛、豚、羊及びヒトのデータを表 1 にまとめた。

表 1 各動物種におけるセファレキシリン投与後の薬物動態パラメータ

動物種	投与物質	投与量 (mg/kg 体重)	投与 方法	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
牛	セファレキシ ンナトリウム	7	5 日間 筋肉内	1	9.8	1.3	22.3*
豚		10		0.5	13.4	1.3	16.7**
羊		10		0.5~1	14.6	1.3	27.1*
ヒト	セファレキシ ン	500 (mg/ヒト)	単回 経口	1	18	0.7	

\* :  $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$       \*\* :  $\text{AUC}_{0-54\text{h}}$

### (4) 薬物動態試験 (牛、代謝)

牛におけるセファレキシリンの代謝についての詳細な研究は実施されていない。  
(参照 2)

## (5) 薬物動態試験 (牛、分布)

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組織分布について検討された。(参照 2)

### ① 静脈内投与

乾乳牛 (各と殺時点 3 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシシリシナートの単回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) 試験が実施された。腎臓、肝臓、皮下脂肪、腎臓周囲脂肪及び筋肉の平均放射活性は、表 2 に示すとおりであった。(参照 2)

表 2 乾乳牛における  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン投与後の組織中残留 ( $\mu\text{g eq/kg}$ )

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

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

### ② 乳房内投与

泌乳牛 (3 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン水和物の単回乳房内投与 (セファレキシリンとして 200 mg/分房) 試験が実施された。投与 72 時間後における腎臓、肝臓、皮下脂肪及び筋肉の平均放射活性はそれぞれ 46、10、4 及び 6  $\mu\text{g eq/kg}$  であった。(参照 2)

### ③ 筋肉内投与

泌乳牛 (6 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリンナトリウムの単回筋肉内投与 (セファレキシリンとして 7 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与 4 日後の肝臓、腎臓及び投与部位における平均総放射活性はそれぞれ 42、228 及び 2,575  $\mu\text{g eq/kg}$  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界 (組織により 13~40  $\mu\text{g eq/kg}$ ) 未満であった。可食部組織の微生物学的活性は、投与部位を除いて微生物学的定量法の検出限界 (62  $\mu\text{g/kg}$ ) であった。未変化体は HPLC-MS でのみ定量可能であった (平均 52  $\mu\text{g/kg}$ )。(参照 2)

## (6) 残留試験 (牛、羊及び豚)

### ① 放射標識を用いた残留試験 (牛及び乳汁)

- a. 牛 (3 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリンナートの単回静脈内投与 (セファレキシリンとして 20 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与 3 時間後の腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪において測定された未変化体の占める割合は、それぞれの組織における総放射活性の 84、56、57 及び 74 % であった (HPLC により測定)。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、他の組織における残留は微量で検出されなかった。放射標識セファレキシリンナトリウムを単回筋肉内投与 (7 mg/kg 体重) し、投与 4 日後に採取した牛の組織及び乳汁においては、5 未満～15 % が未変化体によるものであった。(参照 2)
- b. 泌乳牛 (3 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン一水和物の単回乳房内投与 (200 mg/分房) 試験が実施された。投与後 6 回目搾乳までの乳汁中の累積排泄は、投与量の 5.45～13.21 % であった。平均総放射活性は 1 回目搾乳時の 5,575  $\mu\text{g eq/kg}$  から 6 回目搾乳時の 52  $\mu\text{g eq/kg}$  に低下した。投与後 72 時間に採取された乳汁中の未変化体濃度は総放射活性の 80～100 % であった。(参照 2)
- c. 泌乳牛 (6 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリンナトリウムの筋肉内投与 (セファレキシリンとして 7 mg/kg 体重) 試験が実施され、乳汁中の残留について検査された。投与後の総放射活性は、1 回目搾乳時の 74  $\mu\text{g eq/kg}$  から 4 回目搾乳時の 10  $\mu\text{g eq/kg}$ 、さらに 8 回目搾乳時の 4  $\mu\text{g eq/kg}$  未満に減少した。微生物学的定量法 (定量限界: 62  $\mu\text{g/L}$ ) では残留濃度は検出できなかった。1～4 回目搾乳時の未変化体の濃度は 10  $\mu\text{g/kg}$  未満であった (HPLC により測定)。(参照 2)

牛以外の動物についての総残留消失試験は入手できなかった。(参照 2)

### ② 放射標識を用いない残留試験 (牛及び乳汁)

- a. 泌乳牛を用いたセファレキシリン一水和物の 4 連続搾乳時の乳房内投与 (セファレキシリンとして 200 mg/分房) 試験が実施された。最終投与 12 時間後の乳房組織、腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉の平均セファレキシリン濃度はそれぞれ 790、1,072、60、163 及び 65  $\mu\text{g/kg}$  であった。その後、最終投与 4 日後において、乳房組織では 79  $\mu\text{g/kg}$ 、他の可食組織では定量限界未満又は定量限界に近い値にまで低下したが、最終投与 9 日後において、有意な量 (69  $\mu\text{g/kg}$ ) のセファレキシリンが乳房組織において検出された。(参照 2)

- b. 反すう胃発達後の子牛 (18 頭) を用いたセファレキシシン水和物の 5 日間筋肉内投与 (15 mg/kg 体重) 試験が実施された。最終投与 5 及び 10 日後の腎臓、肝臓、脂肪、筋肉及び投与部位において微生物学的定量法の定量限界 (100 µg/kg) 未満であった (この試験報告は未完成であった。)(参照 2)
- c. 反すう胃発達前の子牛 (12 頭) を用いてセファレキシシン水和物の筋肉内投与 (セファレキシシンとして 15 mg を 12 時間毎に 3 日間投与) 試験が実施された。最終投与 7、14、21 及び 28 日後の可食部組織において定量限界 (45 µg/kg) 以上の残留は認められなかった (HPLC により測定。)(参照 2)
- d. 乾乳牛 (5 頭) を用いたセファレキシシンナトリウム (油性製剤) の 5 日間筋肉内投与 (7 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。投与 4 日後の組織には微生物学的定量法 (定量限界: 60 µg/kg) により検出可能な残留は認められなかった。(参照 2)
- e. 泌乳牛 (10 頭) にセファレキシシン水和物を 4 回連続して搾乳時に乳房内投与 (200 mg/分房) し、乳汁中残留消失について検討された。投与期間中では乳汁中に最大で 37,320 µg/L のセファレキシシンが検出された (HPLC により測定。)。セファレキシシン濃度は最終投与後に行った 1 回目搾乳時の 1,181~37,060 µg/L から 13~15 回目搾乳時の 10 µg/L 未満に減少した。(参照 2)
- f. 牛 (10 頭) を用いたセファレキシシン水和物の 5 日間筋肉内投与 (15 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。様々な異なる微生物学的定量法により抗菌活性のわずかな痕跡が認められたが、これらは初回投与前に採取した乳汁中においても認められた。(参照 2)

### ③ 残留試験 (羊及び豚)

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

羊 (5 頭) 及び豚 (5 頭) を用いたセファレキシシンナトリウムの 5 日間投与 (10 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 3 日後 (羊) 及び 2 日後 (豚) には可食部組織において微生物学的定量法 (定量限界: 60 µg/kg) により検出可能な残留は認められなかった。(参照 2)



## 2. 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル)

急性毒性試験が数種の動物を用いて実施されている。

マウスの急性経口 LD<sub>50</sub> は 1,600~>6,200 mg/kg 体重、ラットは>3,000~>12,000 mg/kg 体重の範囲であった。

モルモット及びウサギにおいて 1,000 mg/kg 体重を単回経口投与した結果、雄 2 匹のうち 1 匹が死亡し、雌は 2 匹とも死亡しなかった。

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められず、それより高用量の試験は、嘔吐するため実施できなかった。

サルにおいては、>450 及び>1,000 mg/kg 体重の経口 LD<sub>50</sub> が報告されている。

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

ラット及びウサギの腹腔内 LD<sub>50</sub> はそれぞれ>3,700 及び>4,000 mg/kg 体重であった。

マウスはラットより感受性が高かった。マウスに認められる主要な影響は、多尿、脱水、眼瞼下垂、活動低下及び食欲不振であった。多尿はラットでも認められたが、マウスよりも高用量においてであった。(参照 2)

## 3. 亜急性毒性試験

### (1) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

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

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、死亡、腎毒性、飲水量の変化、副腎への影響、血液学的及び血液生化学的变化が、400 mg/kg 体重/日投与群において、副腎への影響、血液学的及び血液生化学的变化が認められた。血液生化学的变化は、腎毒性、副腎毒性あるいは飲水量の変化と関係があるかもしれないと考えられた。

160 mg/kg 体重/日投与群において、流涎、雌の Hb 及びカリウム値、雄の血中タンパク質への影響が認められたが、いずれも軽微なものであった。この用量は NOAEL に近いと考えられるが、明らかな NOAEL を設定することはできなかった。(参照 2)

### (2) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌを用いたセファレキシーン水和物の 3 ヶ月間強制経口投与 (0、160、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

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

### (3) 35日間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

### (4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）

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

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

### (5) 1ヶ月間亜急性毒性試験（サル）

アカゲザルを用いた1ヶ月間強制経口投与（200及び400 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群において、流涎が認められ、両投与群に下痢が認められた。しかし、この報告は詳細な情報があまりにも乏しく、NOAELは設定できなかった。（参照2）

## 4. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 380日間慢性毒性試験（ラット）

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

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

### (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

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

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

### (3) 発がん性試験

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、セファレキシン分子には structural alert がない。(参照 2)

## 5. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖毒性試験 (ラット)

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

親動物に対する毒性影響 (流涎、摂餌量及び体重への影響) が全投与群において認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、繁殖に対する悪影響 (妊娠期間の延長、受胎率及び出生率の低下) が認められた。受胎率の低下は、F<sub>1</sub> 世代の 500 mg/kg 体重/日投与群の雌 (有意差有り、受胎率: 75 %) 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 (有意差なし、受胎率: 76 %) においても認められた (対照群受胎率: 95.8 %)。

以上の結果から、本試験の LOAEL は、親動物の毒性影響に基づいて 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

### (2) 催奇形性試験 (マウス)

マウスを用いたセファレキシン水和物の強制経口投与 (0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験では、母体に対する毒性 (摂餌量及び体重減少) 及び胎児に対する毒性 (体重減少) の NOAEL はともに 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。

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

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

マウスを用いたセファレキシンの経口投与 (250 及び 500 mg/kg 体重/日) によ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った。

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

### (3) 催奇形性試験 (ラット)

ラットを用いたセファレキシン水和物の経口投与 (0、300、600 及び 1,200 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験では、全投与群において母動物への毒性影響 (摂餌量減少及び軟便) が認められたが、胎児に対する毒性影響は認められなかった。

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

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

これらの結果から、ラットにおいて母動物及び胎児に対する毒性影響が認められ、ラット催奇形性試験の LOAEL は 300 mg/kg 体重/日、NOAEL は 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性はいずれの試験でも認められなかった。

(参照 2)

### (4) 催奇形性試験 (ウサギ)

ウサギを用いたセファレキシンの経口投与 (0、100、200、400、600 及び 800 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験では、400 mg/kg 体重/日以上投与群において母動物の死亡、600 mg/kg 体重/日以上投与群で流産が認められた。胎児発育抑制は 400 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた。しかし、100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群においても母体毒性がみられたかどうか不明であることから、NOAEL を決定することはできなかった。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

## 6. 遺伝毒性試験

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

表 4. *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella</i> 5株	~40 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>Salmonella</i> 4株	~1 µg/mL (±S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> 2株	~2 µg/mL (±S9)	
点突然変異試験	CHO 細胞 (HPRT)	~5,000 µg/mL (±S9)	陰性
	マウスリンパ腫細胞 (TK)	~3,700 µg/mL (±S9)	陰性
染色体異常試験	CHO 細胞	~2,000、2,500 µg/mL (-S9)	陽性
	ヒト培養末梢血リンパ球	618.3~3,474 µg/mL (-S9)	陽性

表 5. *in vivo* 試験

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

上記のように、*in vitro* の染色体異常試験では陽性であったが、*in vitro* の復帰突然変異試験、点突然変異試験及び *in vivo* の小核試験では陰性であり、セファレキシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

## 7. 微生物学的影響に関する試験

### (1) *in vitro* の MIC に関する知見

ヒト腸内細菌叢の代表的 10 属：*Peptostreptococcus* sp.、*Clostridium* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Eubacterium* sp.、*Bacteroides* sp.、*Fusobacterium* sp.、*Lactobacillus* sp.、*Enterococcus* sp.、*Streptococcus* sp.、*Proteus* sp. 及び *Escherichia coli* における *in vitro* MIC<sub>50</sub> について 2 試験で検討された。最初の試験では、10<sup>7</sup> CFU/mL の接種レベルにおける MIC<sub>50</sub> の幾何平均値及び最小値はそれぞれ 4.0 及び 0.25 µg/mL であった。この試験においては、接種物を 10<sup>2</sup> 倍希釈 (10<sup>5</sup> CFU/mL) すると MIC<sub>50</sub> は約 2 分の 1 に低下した。もう一方の試験では、10<sup>7</sup> CFU/mL の接種レベルにおける MIC<sub>50</sub> の幾何平均値及び最小値はそれぞれ 5.9 及び 1.0 µg/mL であった。この 2 試験で認められた MIC<sub>50</sub> の幾何平均値 4.0 及び 5.9 µg/mL に基づき、MIC<sub>50</sub> の幾何平均値は 4.9 µg/mL と推測された。(参照 2)

### (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

平成 18 年度食品安全確保総合調査・動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査 (平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施) において、ヒト臨床分離株等に対するセ

ファレキシンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている。

表 6. セファレキシンの MIC<sub>50</sub>

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

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Bifidobacterium* sp. の 0.5 µg/mL であり、MIC<sub>calc</sub><sup>2</sup> は 0.002444 mg/mL であった。(参照 3)

## 8. その他

### (1) 薬理学試験

実験動物を用いた様々な薬理学試験が実施されている。マウスにおいて薬理的な作用（鎮静、弛緩作用と考えられる自発運動及び握力の低下）を伴う最低（単回）経口用量は 30 mg/kg 体重であった。30 mg/kg 体重の投与で影響は短時間しか持続しないが、100 及び 300 mg/kg 体重投与群で、その持続時間及び影響が認められる動物数は用量依存的に増加した。100~300 mg/kg 体重の単回経口投与においては、マウスのペントバルビタールによる睡眠時間の増加、ラットの消化管運動低下、カリウム排泄増加、高用量での尿中塩素濃度の上昇及び尿量減少を伴う腎臓機能への影響が認められた。(参照 2)

<sup>2</sup> 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 % 信頼限界の下限値から算出

## (2) 投与経路に対する耐容性について

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こされる局所炎症、並びに羊及び牛における少なくとも投与後 1~2 週間までの投与部位におけるセファレキシンナトリウム油性製剤の肉眼で確認できる程度の残留であった。(参照 2)

## (3) 免疫毒性

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

## (4) ヒトにおける知見

日本では、セファレキシンはヒトの医薬品として、成人には 1~2 g/ヒト/日 (分割して 2 又は 4 回/日)、小児には 25~50 mg/kg 体重/日 (分割して 6 時間毎) の経口用量で使用されている。使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査はされていないが、重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、急性腎不全、溶血性貧血等が報告されている (文献、自発報告等を参考に集計した結果では、0.1%未満)。その他の副作用として、発疹、蕁麻疹等の過敏症、悪心、嘔吐、下痢等の消化器への影響も報告されている (文献、自発報告等を参考に集計した結果では、5%未満)。(参照 4、5、6)

海外では、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、小児には 25~50 mg/kg 体重/日の経口用量 (分割して) で使用されている。これらの用量における副作用は非常に少数の患者 (3~6%) に認められているのみである。最も一般的に報告されているのは胃腸症状 (下痢) 及び過敏症 (皮膚の発疹及び掻痒) である。(参照 2)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. EMEA の評価について

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

EMEA では、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC<sub>50</sub> のみであり、ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種 10 種の幾何平均 MIC<sub>50</sub> は 0.0049 mg/mL としている。これに糞便塊 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.15、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、微生物学的 ADI は、下記のとおり算出された。(参照 2)

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

= 0.054 mg/kg 体重/日

- \*1: 染色体性及びプラスミドによるセファロスポリンに対する耐性メカニズムから 3 とする
- \*2: β-ラクタマーゼ産生について不明確であることから、細菌濃度の影響を考慮して 2 とする
- \*3: 1 日糞便量として 150 mL
- \*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

微生物学的 ADI (0.054 mg/kg 体重/日) が毒性学的 ADI (0.5 mg/kg 体重/日) より低い値であることから、セファレキシンの ADI として、微生物学的 ADI を採用することが適当であるとしている。

#### 2. 毒性学的 ADI について

セファレキシンは、慢性毒性試験及び発がん性試験が不十分であるが、セファレキシシン分子は structural alert を有していないこと、生体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から、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。



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出生後の児動物の体重及び臓器重量に対する影響で LOAEL 100 mg/kg 体重/日であった。

ADI の設定に当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10 に、慢性毒性試験及び発がん性試験が不十分なこと並びに NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる追加の 10 の 1,000 を適用することが適当と考えられた。

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

### 3. 微生物学的 ADI について

VICH ガイドラインに基づく新たな試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査（動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査）で得られており、この結果から国際的コンセンサス<sup>3</sup>が得られている手法により微生物学的 ADI を算出することができる。

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

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

\*5：薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限値から算出

\*6：結腸内容物の量

\*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 %を腸内細菌叢が暴露される分画として係数を 0.15 とする

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

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

#### 4. ADIの設定について

微生物学的 ADI (0.06 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒性学的安全性を担保していると考えられることから、セファレキシンの ADI としては、0.06 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

#### 5. 食品健康影響評価について

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 として次の値を採用することが適当と考えられる。

セファレキシシン 0.06 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。

表7 EMEAにおける各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)
マウス	催奇形性試験	0、100、200、400 (強制経口投与) セファレキシニー水和物	200 母体毒性（摂餌量及び体重減少）及び胎児毒性（体重減少）
		0、200、400、800、1,600 (経口投与)	— 母体毒性及び発生毒性
		0、100、800 (経口投与)	設定できず 全投与群で母動物及び出生後の児動物の体重及び臓器重量に用量相関的な影響
		250、500 (経口投与)	500 投与による影響なし
ラット	3ヶ月間亜急性毒性試験	0、160、400、1,000 (経口投与)	— 160で流涎、雌のHb変化・カリウム値の変化、雄の血中タンパクの変化（いずれも軽微な変化） 160がNOELに近いと考えられるが、明らかなNOELを設定できず
	3ヶ月間亜急性毒性試験	0、200、400、600、800 (強制経口投与)	— 400以上で腎臓に対する毒性、情報量が少なくNOELは設定できず
	35日間及び6ヶ月間亜急性毒性試験	0、1,000、2,000、4,000 (強制経口投与)	— 全投与群で飲水量増加、血液及び尿のパラメータの変化、盲腸容積増加
	380日間慢性毒性試験	0、150～250、300～500、600～1,000 (混餌投与)	— 全投与群で血液学的影響。情報が少なくNOELは設定できず。
	2世代繁殖毒性試験	0、250、500、1,000 (強制経口投与)	250 F <sub>1</sub> 世代雌の受胎率低下
	催奇形性試験	0、300、600、1,200 セファレキシニー水和物（経口投与）	— 全投与群において母動物への毒性影響（摂餌量減少及び軟便）

		0、500、4,000 (経口投与)	— 両投与群において母動物及び胎児の体重及び臓器重量への毒性影響
		250、500 (経口投与)	— 投与による影響なし
ウサギ	催奇形性試験	0、100、200、400、600、800 (経口投与)	— 400 以上で母動物死亡、胎児発育抑制 100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群において母体毒性がみられたかどうか明らかにされていない
イヌ	3 ヶ月間亜急性毒性試験	0、160、400、1,000 (経口投与) セファレキシント水 和物	160 血液生化学的変化
	3 ヶ月間亜急性毒性試験	0、200、400、600、800 (強制経口投与)	— 400 以上で腎臓に対する毒性、情報量が少なく NOEL は設定できず
	1 年間慢性毒性試験	100、200、400 (経口投与)	— 200 以上で流涎、情報量が少なく NOEL は設定できず
サル	1 ヶ月間亜急性毒性試験	200、400 (強制経口投与)	— 400 で下痢、情報量が少なく NOEL は設定できず
毒性学的 ADI		0.5 mg/kg 体重/日 SF:200 (投与によるいくつかの影響が認められていること)	
毒性学的 ADI 設定根拠		マウス催奇形性試験 100 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI		0.054 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠		ヒト腸内細菌由来菌 10 属 + <i>E.coli</i> の幾何平均 MIC <sub>50</sub> 4.9 µg/mL (CVMP の算出式)	
ADI		0.054 mg/kg 体重/日	

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	高速液体クロマトグラフィー・質量分析計
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

<参照>

- 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（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFALEXIN SUMMARY REPORT, 1999
- 3 平成18年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査
- 4 セファレキシン顆粒 500 mg、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品の添付文書情報  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/480235\\_6132002E2154\\_1\\_01.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/480235_6132002E2154_1_01.pdf)
- 5 センセファリンカプセル<sup>®</sup>125、センセファリン<sup>®</sup>カプセル 250、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品の添付文書情報  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400256\\_6132002M1047\\_1\\_10.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400256_6132002M1047_1_10.pdf)
- 6 オーレキシシ<sup>®</sup>ドライシロップ 50%小児用：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品の添付文書情報  
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/180069\\_6132002R4086\\_1\\_02.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/180069_6132002R4086_1_02.pdf)