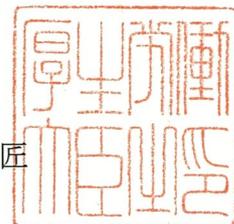


大

厚生労働省発生食 0726 第 3 号  
令和元年 7 月 26 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 根本



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品セファピリン  
農薬クロルピクリン  
農薬ジクロベンチアゾクス  
農薬フェンピコキサミド  
農薬フルチアニル  
農薬プロチオホス

以上

令和元年8月21日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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

令和元年7月26日付け厚生労働省発生食0726第3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ピリンに係る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。

# セファピリン

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、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：セファピリン [ Cephapirin ]

(2) 用途：半合成抗菌剤

第一世代の半合成セファロスポリン系抗菌剤である。細菌の細胞壁の合成を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品として承認されていない。

海外では、動物用医薬品として、セファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンが、牛の乳房炎等の治療に使用されている。

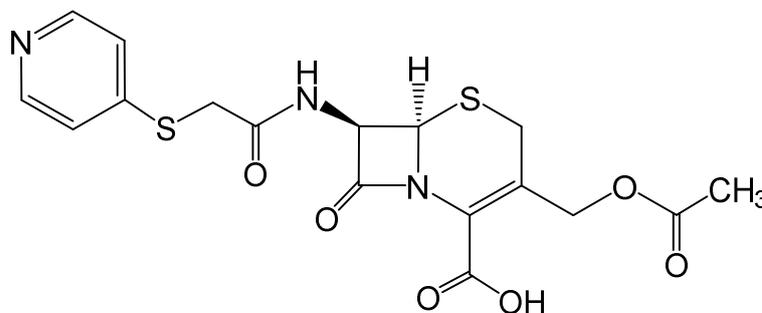
ヒト用医薬品としては、海外でのみ使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

(6*R*, 7*R*)-3-(Acetyloxymethyl)-8-oxo-7-[(2-pyridin-4-ylsulfanylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

5-Thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[[2-(4-pyridinylthio)acetyl]amino]-, (6*R*, 7*R*)- (CAS : No. 21593-23-7)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{17}H_{17}N_3O_6S_2$

分子量 423.47

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
セファピリン ナトリウムを 有効成分とする 乳房注入剤	牛 (泌乳牛。)	搾乳後に1分房1回当たり200 mg (力価)の量を12時間間隔で 2回乳房内に注入する。	米国	4日 (乳：96時間)
			カナダ	4日 (乳：96時間)
セファピリン ナトリウム及び プレドニゾロンを 有効成分とする 乳房注入剤	ただし、 泌乳している ものに限る。)	搾乳後に1分房1回当たり300 mg (力価)の量(プレドニゾロン については20 mgの量)を 12時間間隔で4回乳房内に注入 する。	EU	4日 (乳：132時間)
			ニュー ジーランド	3日 (乳：120時間)
セファピリン ベンザチンを 有効成分とする 乳房注入剤	牛 (泌乳牛。 ただし、 泌乳している ものを除く。)	1日量として1分房1回当たり 300 mg (力価)の量を乳房内に 注入する。ただし、分娩前30日 は使用しない。	米国	42日 (乳：分娩後 72時間)
			カナダ	42日 (乳：分娩後 84時間)
			ニュー ジーランド	21日 (乳：分娩後 96時間)
セファピリン ベンザチンを 有効成分とする 子宮内投与剤	牛	1日量として1頭当たり500 mg (力価)の量を子宮内に投与 する。	カナダ	2日 (乳：0時間)
			EU	1日 (乳：0時間)
			豪州	2日 (乳：0時間)
			ニュー ジーランド	4日 (乳：0時間)

## 2. 対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象物質

・セファピリン

#### ② 分析法の概要

筋肉、肝臓、腎臓及び乳については、試料から80%アセトンで抽出する。脂肪、小腸及び乳房については、試料から80%アセトンで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953を用いたバイオアッセイで定量する。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

### (2) 残留試験結果

① 乳牛（ホルスタイン種系、雌2～6歳齢、泌乳時、体重438～643 kg、6頭/時点）にセファピリンナトリウムを有効成分とする乳房注入剤を3日間乳房内投与（200 mg (力価) /分房又は400 mg (力価) /分房、3分房に投与）し、最終投与2及び8時間、並びに1、2、4及び5日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓（最終投与2及び8時間、並びに1及び2日後についてはバイオプシーによる採取）、腎臓、小腸及び乳房におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（表1）。（承認申請資料，1992）

表1. 乳牛にセファピリンナトリウムを3日間乳房内投与後の試料中のセファピリン濃度  
(mg (力価) /kg)

試料	投与量 (mg (力価) /分房)	最終投与後時間		最終投与後日数			
		2 <sup>※1</sup>	8 <sup>※1</sup>	1 <sup>※1</sup>	2 <sup>※1</sup>	4 <sup>※2</sup>	5 <sup>※2</sup>
筋肉	200	-	-	-	-	<0.03 (6)	-
	400	-	-	-	-	<0.03 (3)	<0.03 (3)
脂肪	200	-	-	-	-	<0.03 (6)	-
	400	-	-	-	-	<0.03 (3)	<0.03 (3)
肝臓	200	<0.03 (3), 0.06~ 0.09 (3)	<0.03 (3), 0.03~ 0.06 (3)	<0.03 (6)	<0.03 (6)	<0.03 (6)	-
	400	<0.03, 0.11~ 0.30 (5)	<0.03 (2), 0.04~ 0.32 (4)	<0.03 (6)	<0.03 (6)	<0.03 (3)	<0.03 (3)
腎臓	200	-	-	-	-	<0.03 (6)	-
	400	-	-	-	-	<0.03 (3)	<0.03 (3)
小腸	200	-	-	-	-	<0.03 (6)	-
	400	-	-	-	-	<0.03 (3)	<0.03 (3)
乳房	200	-	-	-	-	0.04~ 0.36 (6)	-
	400	-	-	-	-	0.16~ 0.20 (3)	0.13~ 0.28 (3)

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

※1 バイオプシーによる採取

※2 200 mg (力価) /分房投与群については、最終投与4日後に6頭から試料を採取し、400 mg (力価) /分房投与群については、最終投与4及び5日後に各3頭から試料を採取した。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

-：分析せず

② 乳牛（ホルスタイン種系、雌5～6歳齢、乾乳時、体重444～684 kg、8頭/時点）にセファピリンベンザチンを有効成分とする乳房注入剤を単回乳房内投与（300 mg (力価) /分房又は600 mg (力価) /分房、4分房に投与）し、投与8時間、並びに1、2、3、21及び29日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓（投与8時間、並びに1、2及び3日後についてはバイオプシーによる採取）、腎臓、小腸及び乳房におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（表2）。（承認申請資料，1992）

表2. 乳牛にセファピリンベンザチンを単回乳房内投与後の試料中のセファピリン濃度  
(mg (力価) /kg)

試料	投与量 (mg (力価) /分房)	投与後時間	投与後日数					
		8 <sup>※1</sup>	1 <sup>※1</sup>	2 <sup>※1</sup>	3 <sup>※1</sup>	21 <sup>※2</sup>	29 <sup>※2</sup>	
筋肉	300	-	-	-	-	-	<0.03(4)	<0.03(4)
	600	-	-	-	-	-	<0.03(3) <sup>※3</sup>	<0.03(4)
脂肪	300	-	-	-	-	-	<0.03(4)	<0.03(4)
	600	-	-	-	-	-	<0.03(3) <sup>※3</sup>	<0.03(4)
肝臓	300	<0.03, 0.04~ 0.18(7)	<0.03(3), 0.04~ 0.08(5)	<0.03(7), 0.03	<0.03(8)	<0.03(4)	<0.03(4)	
	600	0.07~ 0.30(7) <sup>※3</sup>	0.03~ 0.12(7) <sup>※3</sup>	<0.03(3), 0.03~ 0.07(4) <sup>※3</sup>	<0.03(7) <sup>※3</sup>	<0.03(3) <sup>※3</sup>	<0.03(4)	
腎臓	300	-	-	-	-	-	<0.03(4)	<0.03(4)
	600	-	-	-	-	-	<0.03(3) <sup>※3</sup>	<0.03(4)
小腸	300	-	-	-	-	-	<0.03(4)	<0.03(4)
	600	-	-	-	-	-	<0.03(3) <sup>※3</sup>	<0.03(4)
乳房	300	-	-	-	-	-	<0.03, 0.49~ 1.08(3)	<0.03, 0.03~ 0.25(3)
	600	-	-	-	-	-	0.54~ 1.00(3) <sup>※3</sup>	<0.03, 0.03~ 1.24(3)

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

※1 バイオプシーによる採取

※2 投与21及び29日後については、各4頭から試料を採取した。

※3 600 mg (力価) /分房投与群については、肝膿瘍を認めた1頭を除いた。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

-：分析せず

- ③ 乳牛（ホルスタイン種、雌2～6歳齢、泌乳時、体重500～697 kg、6頭/群）にセファピリンナトリウムを有効成分とする乳房注入剤を3日間乳房内投与（200 mg (力価) /分房又は400 mg (力価) /分房、3分房に投与）し、最終投与0、1、2、3、4及び5日後に1日2回採取した乳におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（表3）。（承認申請資料，1994）

表3. 乳牛にセファピリンナトリウムを3日間乳房内投与後の試料中のセファピリン濃度  
(mg (力価) /kg)

試料	投与量 (mg (力価) /分房)	最終投与後日数						
		0	1		2		3	
		夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕*
乳	200	63.7~ 112.4(6)	2.1~ 5.9(6)	0.25~ 0.74(6)	<0.03(3), 0.06~ 0.10(3)	<0.03(6)	<0.03(6)	<0.03(3)
	400	107.9~ 179.8(6)	2.2~ 8.5(6)	0.14~ 0.95(6)	0.03~ 0.16(6)	<0.03(6)	<0.03(6)	<0.03(3)

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

※最終投与3日後の夕については、3頭から試料を採取した。

最終投与4及び5日後については分析せず。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

- ④ 乳牛（ホルスタイン種系、雌3～7歳齢、妊娠乾乳時、体重545～780 kg、6頭/群）にセファピリンベンザチンを有効成分とする乳房注入剤を単回乳房内投与（300 mg (力価) /分房又は600 mg (力価) /分房、4分房に投与）し、分娩0、1、2、3、5及び7日後に採取した乳におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（表4）。（承認申請資料，1992）

表4. 乳牛にセファピリンベンザチンを単回乳房内投与後の試料中のセファピリン濃度  
(mg (力価) /kg)

試料	投与量 (mg (力価) /分房)	分娩後日数					
		0 <sup>※1</sup>	1	2 <sup>※2</sup>	3 <sup>※2</sup>	5 <sup>※2</sup>	7 <sup>※2</sup>
乳	300	<0.03(5), 0.04	<0.03(6)	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.03(3)
	600	<0.03(5), 0.32	<0.03(5), 0.48	<0.03(2), 0.21	<0.03(2), 0.08	<0.03(3)	<0.03(3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

※1 300 mg (力価) /分房投与群については、投与28～41日後、600 mg (力価) /分房投与群については、投与18～36日後。

※2 分娩2、3、5及び7日後については、各3頭から試料を採取した。

定量限界：0.03 mg (力価) /kg

⑤ 乳牛（4頭/時点）にセファピリンベンザチンを有効成分とする子宮内投与剤を単回子宮内投与（500 mg（力価）/頭）し、投与1、2及び3日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（分析法の詳細不明）。いずれも定量限界未満であった（定量限界：0.02 mg（力価）/kg）。（ニュージーランド，1995）

⑥ 乳牛（28頭/群）にセファピリンベンザチンを有効成分とする子宮内投与剤を単回子宮内投与（500 mg（力価）/頭）し、投与後初回搾乳時に採取した乳におけるセファピリン濃度をバイオアッセイで測定した（分析法の詳細不明）。1頭で残留を認められた（0.016 mg（力価）/kg）が、他は定量限界未満であった（定量限界：0.01 mg（力価）/kg）。（ニュージーランド，1995）

### 3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたセファピリンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

#### （1）毒性学的ADIについて

無毒性量：22.6 mg/kg 体重/day

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 13週間

安全係数：1000（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による追加係数：10）

ADI：0.023 mg/kg 体重/day

各種毒性試験で得られたNOAELの最小値は、ラットの発生毒性試験の7.51 mg（力価）/kg 体重/日であった。しかしながら、この発生毒性試験の用量設定の公比は10と大きく、実際のNOAELは7.51から75.1 mg（力価）/kg 体重/日の間にあると考えられた。この発生毒性試験よりも投与期間が長いラットの13週間亜急性毒性試験において、NOAEL 22.6 mg（力価）/kg 体重/日が得られている。一方、イヌの13週間亜急性毒性試験においては、NOAEL 20 mg（力価）/kg 体重/日が得られており、ラットの13週間亜急性毒性試験のNOAELよりも低い。ほかに評価可能なイヌの試験もないことから、ADIの設定の根拠としては適切でないと考えられた。以上から、ラットの13週間亜急性毒性試験のNOAELをADIの設定の根拠として採用することが適切であると考えられた。

(参考)

評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、セファピリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

## (2) 微生物学的ADIについて

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」の結果から得られた $MIC_{calc}^{*1}$  0.000475 mg/mLを用いて、VICHの算出式により、微生物学的ADIを0.00196 mg/kg 体重/dayと算出した。

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

\*1:  $MIC_{calc}$ : 薬剤が活性を示す菌のうち、最も関連のある属の平均 $MIC_{50}$ の90%信頼限界の下限值 (mg/mL)

\*2: 結腸内容物の量 (g/day)

\*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画: 「0.89」を適用。

\*4: ヒトの体重 (kg)

## (3) ADIの設定について

微生物学的ADIが毒性学的ADIより小さくなることから、セファピリンのADIとして、0.002 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

## 4. 諸外国における状況

JECFAにおけるリスク評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても牛に基準値が設定されている。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

セファピリンとする。

代謝物の抗菌活性は親化合物と比較し低いと考えられることから、親化合物のみを残留の規制対象とする。

なお、米国及びカナダにおいてもセファピリンを残留の規制対象としている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民全体 (1歳以上)	7.6
幼小児 (1~6歳)	31.1
妊婦	10.0
高齢者 (65歳以上)	6.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

(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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.03	0.03				<0.03(n=6)(最終投与4日後), <0.03(n=4)(投与21日後)
牛の脂肪	0.03	0.03				<0.03(n=6)(最終投与4日後), <0.03(n=4)(投与21日後)
牛の肝臓	0.03	0.03				<0.03(n=6)(最終投与4日後), <0.03(n=4)(投与21日後)
牛の腎臓	0.03	0.03				<0.03(n=6)(最終投与4日後), <0.03(n=4)(投与21日後)
牛の食用部分	0.03	0.03				(牛の腎臓参照)
乳	0.03	0.03				<0.03(n=6)(最終投与3日後)

平成17年11月29日厚生労働省告示第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。

(別紙2)

セファピリンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.03	0.31	0.19	0.42	0.20
牛の脂肪	0.03				
牛の肝臓	0.03	0.00	0.00	0.04	0.00
牛の腎臓	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
牛の食用部分	0.03	0.02	0.00	0.10	0.01
乳	0.03	7.92	9.96	10.94	6.48
計		8.4	10.3	11.7	6.8
ADI 比 (%)		7.6	31.1	10.0	6.1

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

TMDI試算法: 基準値案 $\times$ 各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 9月13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17年11月29日 残留基準告示
- 平成18年 7月18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30年 9月11日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 令和 元年 7月26日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 令和 元年 7月30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]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
- 井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
- 大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
- 折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
- 魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科  
環境リスク評価学准教授
- 佐々木 一昭 国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
- 佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
- 瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
- 永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 吉成 浩一 静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

セファピリン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.03
牛の脂肪	0.03
牛の肝臓	0.03
牛の腎臓	0.03
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	0.03
乳	0.03

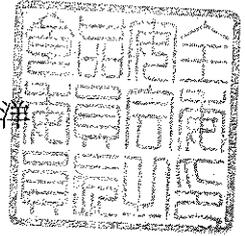
注) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 5 8 7 号  
平 成 3 0 年 9 月 1 1 日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913012号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718027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ピリ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

セファピリンの一日摂取許容量を 0.002 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

セファピリン

2018年9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.....	4
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	5
○要約.....	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 使用目的及び使用状況等.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	9
1. 薬物動態試験.....	9
(1) 薬物動態試験（マウス）.....	9
(2) 薬物動態試験（ラット）.....	9
(3) 薬物動態試験（イヌ）.....	13
(4) 薬物動態試験（牛）.....	14
(5) 薬物動態試験（ヒト）.....	16
2. 残留試験.....	20
(1) 残留試験（牛、静脈内投与）.....	20
(2) 残留試験（泌乳牛、乳房内投与、組織）.....	20
(3) 残留試験（泌乳牛、乳房内投与、乳汁）.....	22
(4) 残留試験（乾乳牛、乳房内投与、組織）.....	23
(5) 残留試験（乾乳牛、乳房内投与、乳汁）.....	23
3. 遺伝毒性試験.....	25
4. 急性毒性試験（マウス、ラット）.....	27
5. 亜急性毒性試験.....	27
(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット）①.....	27
(2) 4週間亜急性毒性試験（ラット）②.....	28
(3) 9週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞.....	29
(4) 3か月間亜急性毒性試験①（ラット）＜参考資料＞.....	30
(5) 3か月間亜急性毒性試験②（ラット）＜参考資料＞.....	31
(6) 13週間亜急性毒性試験（ラット）.....	31

(7) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	31
(8) 26週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	32
(9) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	33
7. 生殖発生毒性試験	33
(1) 生殖毒性試験（ラット）〈参考資料〉	33
(2) 発生毒性試験（マウス）〈参考資料〉	33
(3) 発生毒性試験（マウス及びラット）〈参考資料〉	33
(4) 発生毒性試験（ラット）	34
(5) 発生毒性試験（ラット）〈参考資料〉	34
(6) 発生毒性試験（ウサギ）〈参考資料〉	34
(7) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）〈参考資料〉	35
8. その他の毒性試験	35
(1) 局所麻酔作用	35
(2) 局所刺激作用	35
(3) 抗原性	35
9. 一般薬理試験	35
(1) 中枢神経系への作用	35
(2) 呼吸及び循環器系への作用	36
(3) 自律神経系への作用	38
(4) 体性神経系への作用	39
(5) 腎機能に対する作用	39
(6) 血液への作用	39
10. 微生物学的影響に関する特殊試験	39
(1) <i>in vitro</i> の最小発育阻止濃度（MIC）に関する試験	39
(2) 臨床分離菌に対する MIC	40
III. 国際機関等における評価	41
1. EMEA における評価	41
2. 豪州における評価	41
IV. 食品健康影響評価について	42
1. 毒性学的 ADI について	42
2. 微生物学的 ADI について	42
3. ADI の設定について	43
表 30 EMEA、豪州及び食品安全委員会における無毒性量等の比較	44
〈別紙 1：検査値等略称〉	46
〈参照〉	47

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0913012号）、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718027号）、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 7月 20日 第78回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 8月 25日 第40回肥料・飼料等専門調査会
- 2018年 7月 31日 第707回食品安全委員会（報告）
- 2018年 8月 1日から8月30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2018年 9月 5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
- 2018年 9月 11日 第711回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

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

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理*)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理*)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

\* : 2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)  
佐藤洋 (委員長)  
山添康 (委員長代理)  
熊谷進  
吉田緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

(2018年6月30日まで)  
佐藤洋 (委員長)  
山添康 (委員長代理)  
吉田緑  
山本茂貴  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

(2018年7月1日から)  
佐藤洋 (委員長)  
山本茂貴 (委員長代理)  
川西徹  
吉田緑  
香西みどり  
堀口逸子  
吉田充

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)  
三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木宙 津田洋幸  
明石博臣 寺本昭二  
江馬眞 長尾美奈子  
大野泰雄 中村政幸  
菅野純 林眞  
嶋田甚五郎 藤田正一  
鈴木勝士

(2007年2月11日まで)  
三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木宙 津田修治  
明石博臣 寺本昭二  
江馬眞 長尾美奈子  
大野泰雄 中村政幸  
小川久美子 林眞  
渋谷淳 藤田正一  
嶋田甚五郎 吉田緑  
鈴木勝士

(2007年9月30日まで)  
三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木宙 寺本昭二  
明石博臣 長尾美奈子  
江馬眞 中村政幸  
小川久美子 林眞  
渋谷淳 平塚明  
嶋田甚五郎 藤田正一  
鈴木勝士 吉田緑  
津田修治

(2008年3月31日まで)  
三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木宙 寺本昭二  
今井俊夫 頭金正博  
今田由美子 戸塚恭一  
江馬眞 中村政幸  
小川久美子 林眞  
下位香代子 山崎浩史  
津田修治 吉田緑  
寺岡宏樹

(2009年9月30日まで)  
三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木宙 寺本昭二  
今井俊夫 頭金正博  
今田由美子 戸塚恭一  
江馬眞 中村政幸  
小川久美子 能美健彦  
下位香代子 山崎浩史  
津田修治 吉田緑  
寺岡宏樹

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(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 葭子  
高木 篤也 吉田 敏則

(2013年9月30日まで)

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

(2015年9月30日まで)

津田 修治 (座長)  
今井 俊夫 (座長代理)  
荒川 宜親 戸塚 恭一  
池 康嘉 中山 裕之  
石原 加奈子 細川 正清  
今田 千秋 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 宮本 亨  
小林 健一 山田 雅巳  
下位 香代子 山中 典子  
高橋 和彦 吉田 敏則

(2016年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 菅井 基行  
石原 加奈子 高橋 和彦  
今田 千秋 戸塚 恭一  
植田 富貴子 中山 裕之  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

(2017年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 戸塚 恭一  
川本 恵子 中山 裕之  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長\*)  
山中 典子 (座長代理\*)  
新井 鍾蔵 下位 香代子  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 中山 裕之  
川本 恵子 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 山田 雅巳  
小林 健一 吉田 敏則  
佐々木 一昭

\* : 2017年10月25日から

## 要 約

抗菌剤である「セファピリン (CAS No. 21593-23-7)」について、「セファピリンベンザチン (CAS No. 94768-37-6)」及び「セファピリンナトリウム (CAS No. 24356-60-3)」の EMEA の評価書、動物用医薬品再審査申請時の添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験 (マウス、ラット、イヌ、牛及びヒト)、残留試験 (牛)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (ラット)、遺伝毒性試験、一般薬理試験等の成績である。

遺伝毒性試験の結果では、セファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンの *in vitro* の試験において陽性のものがあったが、他の *in vitro* 試験においていずれも陰性であった。また、マウスを用いた腹腔内投与による *in vivo* の小核試験では高用量を投与した場合でも陰性であったこと等から、セファピリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、セファピリンの ADI を設定することは可能と考えた。

各種毒性試験において認められた主な影響は、体重増加抑制等であった。

生殖発生毒性試験においては、母動物に立毛、脱毛等が認められたが催奇形性は認められなかった。

発がん性についての試験は実施されていないが、EMEA の評価結果、亜急性毒性試験において前腫瘍性病変が認められないこと等から、追加の安全係数を加えることにより ADI を設定することが可能であると判断した。

毒性学的 ADI は、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験の NOAEL 22.6 mg(力価)/kg 体重/日に、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安全係数 10 を適用し、安全係数 1,000 で除した 0.023 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI は 0.002 mg/kg 体重/日と算出した。

微生物学的 ADI が毒性学的 ADI よりも小さいことから、セファピリンの ADI を 0.002 mg/kg 体重/日と設定した。

# 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：セファピリン

英名：Cephapirin

## 3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No.21593-23-7)

英名：Cephapirin

(参照 2、3)

## 4. 分子式

セファピリン：C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

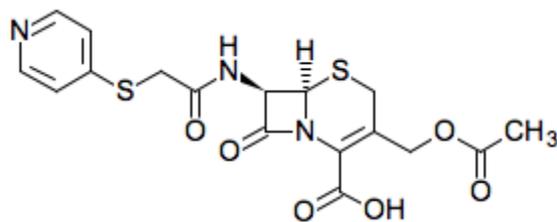
(参照 2、3)

## 5. 分子量

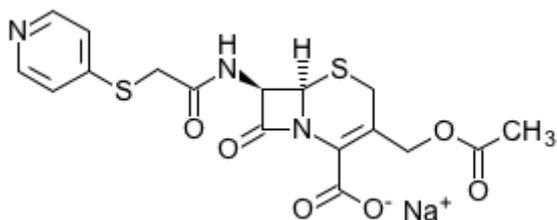
セファピリン：423.46

(参照 2、3)

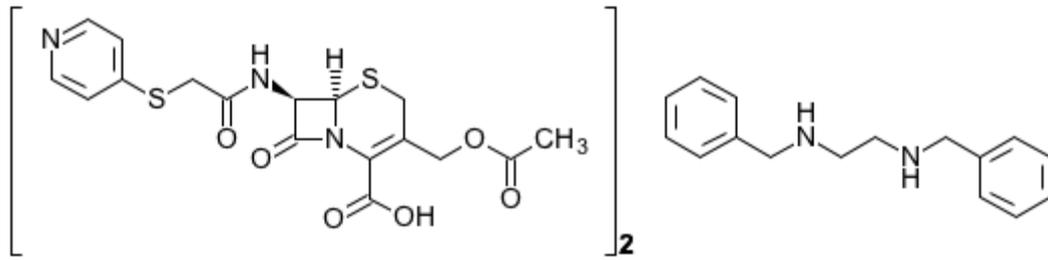
## 6. 構造式



セファピリン (CAS No. 21593-23-7)



セファピリンナトリウム (CAS No. 24356-60-3)



セファピリンベンザチン (CAS No. 97468-37-6)

(参照 2、3)

## 7. 使用目的及び使用状況等

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。

動物用医薬品として、セファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンが、米国等で牛<sup>1</sup>の乳房炎等の治療に使用されている。(参照 4、5) 日本では、動物用医薬品及びヒト用医薬品として承認されていない。

なお、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準<sup>2</sup>が設定されている。

<sup>1</sup>本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品及び飼料添加物の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

<sup>2</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 (参照 1)。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMA の評価書、動物用医薬品再審査申請時の添付資料等を基に、セファピリンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (マウス)

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

投与 30 分後のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度はそれぞれ 33.1 及び 107 µg/mL、投与後 24 時間の尿中排泄率は 20.0 及び 39.8%であった。(参照 6)

#### (2) 薬物動態試験 (ラット)

##### ① 吸収・排泄 (腹腔内投与)

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

結果を表 1 に示した。セファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度は、両投与群とも投与 30 分後に最高値を示し、200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 58.4 及び 24.6 µg/mL、1,000 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 753 及び 354 µg/mL であった。以後急速に低下し、200 mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後に 3.3 及び 1.9 µg/mL、1,000 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後に 1.5 及び 0.8 µg/mL となった。投与後 24 時間のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの尿中排泄率は、200 mg/kg 体重投与群で 5.2 及び 28.1%、1,000 mg/kg 体重投与群で 8.1 及び 26.3%であった。(参照 6)

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

投与群 (mg/kg 体重/ 日)	分析対象	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	投与後 24 時間 尿中排泄率 (%)
200	セファピリン	58.4	0.5	5.2
	脱アセチルセファピリン	24.6	0.5	28.1
1,000	セファピリン	753	0.5	8.1
	脱アセチルセファピリン	354	0.5	26.3

##### ② 分布 (筋肉内投与)

ラット (Wistar 系、雌 3 匹/群) にセファピリンナトリウム又は脱アセチルセファ

ピリンを単回筋肉内投与（100 mg/kg 体重）し、投与 4 時間後までの血清及び組織中セファピリン濃度を測定した。

結果を表 2 に示した。両物質とも血清及び組織中濃度は投与 30 分後に最高となり、投与 4 時間後には著しく減少した。セファピリン投与 30 分後の血清及び組織中濃度は、血清 14.6 µg/mL、腎臓 10.2 µg/g、脾臓 8.5 µg/g、肺 5.8 µg/g、肝臓 2.2 µg/g の順であった。脱アセチルセファピリン投与 30 分後の血清及び組織中濃度は、腎臓 45.8 µg/g、血清 41.0 µg/mL、脾臓 38.0 µg/g、肺 28.5 µg/g、肝臓 14.2 µg/g の順であり、セファピリン投与の場合より高値を示した。（参照 7）

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

採材部位	血清及び組織中濃度（µg/mL 又は µg/g）			
	セファピリンナトリウム投与		脱アセチルセファピリン投与	
	投与 30 分後	投与 4 時間後	投与 30 分後	投与 4 時間後
血清	14.6	0.03	41.0	0.07
肝臓	2.2	—	14.2	0.15
腎臓	10.2	0.27	45.8	1.4
肺	5.8	—	28.5	0.25
脾臓	8.5	—	38.0	—

— 分析せず

### ③ 分布・排泄（筋肉内投与）

ラット（SD 系、雄 3 匹）にセファピリンを単回筋肉内投与（50 mg/kg 体重）し、投与 1 時間後までの血清、肝臓、腎臓及び肺中の濃度並びに投与後 24 時間の尿中排泄率を測定した。

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

表 3 ラットにおけるセファピリンの単回筋肉投与後のセファピリン（脱アセチルセファピリン含む）及び脱アセチルセファピリンの組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$  又は  $\mu\text{g/mL}$ ）

採材部位	組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ ）			
	セファピリン （脱アセチルセファピリンを含む）		脱アセチルセファピリン	
	投与 30 分後	投与 1 時間後	投与 30 分後	投与 1 時間後
血 清	12.4 $\pm$ 2.7	1.6 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 1.8	0.9 $\pm$ 0.5
肝 臓	1.5	0.2	1.5	0.2
腎 臓	18.4	2.2	16.8	2.0
肺	1.9	0.3	1.9	0.3

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

分析対象	投与後時間（時間）			
	0～3	3～6	6～24	0～24
セファピリン（脱アセチルセファピリンを含む）	19.8	0.3	—	20.1
脱アセチルセファピリン	9.9	0.2	—	10.1

—：分析せず

#### ④ 分布（皮下投与）

ラット（Wistar 系、雄、匹数不明）にセファピリンナトリウム（20、40 又は 80 mg/kg 体重）又は脱アセチルセファピリンナトリウム（40～80 mg/kg 体重）を単回皮下投与し、投与 4 時間後まで経時的に、各組織中濃度をバイオアッセイで測定した。

結果を表 5 に示した。セファピリンナトリウムの投与（40 mg/kg 体重）では、リン酸緩衝液で抽出したセファピリンの組織中濃度はいずれも投与後 30 分以内に最高となり、その後漸減し、投与 4 時間後にはいずれも低値を示した。投与 30 分後の血清及び組織中濃度は血清が 24.2  $\mu\text{g/mL}$  で最も高く、他は腎臓で 6.63  $\mu\text{g/g}$ 、肺で 2.06  $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 0.089  $\mu\text{g/g}$ 、脾臓で 0.806  $\mu\text{g/g}$ 、心臓で 0.183  $\mu\text{g/g}$ 、筋肉で 0.083  $\mu\text{g/g}$ 、脳で 0.077  $\mu\text{g/g}$  と低値であった。この分布傾向は 20 又は 80 mg/kg 体重の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の投与（40 mg/kg 体重）では、リン酸緩衝液で抽出した投与 30 分後の脱アセチルセファピリンの血清及び組織中濃度は血清で 23.6  $\mu\text{g/mL}$ 、腎臓で 11.8  $\mu\text{g/g}$ 、肺で 2.45  $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 0.280  $\mu\text{g/g}$ 、脾臓で 1.63  $\mu\text{g/g}$  であり、肝臓では、セファピリンナトリウムの投与時に比べやや高く、また持続性を示した。

セファピリンナトリウムの投与（40 mg/kg 体重）では、アセトンで抽出したセファピリンの血清及び組織中濃度はいずれも投与後 30 分以内に最高となった。投与 30 分後の血清及び組織中濃度は、腎臓で 33.7  $\mu\text{g/g}$ 、血清で 22.6  $\mu\text{g/mL}$ 、肺で 5.92  $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 0.574  $\mu\text{g/g}$ 、脾臓で 1.20  $\mu\text{g/g}$  となり、血清を除き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の投与 (40mg/kg 体重) では、アセトン抽出した投与 30 分後の脱アセチルセファピリンの組織中濃度は、血清を除き増加した。

ラット (Wistar 系、雄、匹数不明) に  $^{14}\text{C}$  標識セファピリンナトリウム (標識部位不明) を単回皮下投与 (40mg/kg 体重) し、組織中濃度をシンチレーションカウンターで測定した。組織中濃度は投与後 30 分以内に最高となった。投与 30 分後の血清及び組織中濃度は、腎臓で 137  $\mu\text{g eq/g}$ 、肝臓で 26.5  $\mu\text{g eq/g}$ 、血清で 21.7  $\text{eq } \mu\text{g/mL}$ 、肺で 4.65  $\mu\text{g eq/g}$  であった。筋肉、心臓及び脾臓では低く、脳への移行は非常に少なかった。(参照 9)

表 5 ラットにおけるセファピリンナトリウム及び脱アセチルセファピリンナトリウムの単回皮下投与後 (40 mg/kg 体重) の血清及び組織中濃度 ( $\mu\text{g/g}$  又は  $\mu\text{g/mL}$ )

採材部位	血清及び組織中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ )			
	セファピリン投与			脱アセチルセファピリン投与
	リン酸緩衝液抽出	アセトン抽出	$^{14}\text{C}$ 標識 <sup>a</sup>	リン酸緩衝液抽出
血清	24.2	22.6	21.7	23.6
肝臓	0.089	0.574	26.5	0.280
腎臓	6.63	33.7	137	11.8
心臓	0.183	—	LC	—
筋肉	0.083	—	LC	—
肺	2.06	5.92	4.65	2.45
脾臓	0.806	1.20	LC	1.63
脳	0.077	—	LC	—

a セファピリン等量 ( $\mu\text{g eq/g}$  又は  $\mu\text{g eq/mL}$ )

LC: 微量で測定値の表示なし

—: 分析せず

### ⑤ 排泄 (皮下投与)

ラット (Wistar 系、雄、匹数不明) にセファピリンナトリウムを単回皮下投与 (100 mg/kg 体重) したときの投与後 4 時間の尿中排泄率は 42.4% 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、 $^{14}\text{C}$  標識セファピリンナトリウム (標識部位不明) を単回皮下投与 (40 mg/kg 体重) したときの投与後 4 時間の尿中排泄率は 58.6% であり、糞中排泄率は 0.24% であった。結果を表 6 に示した。(参照 9)

表 6 ラットにおけるセファピリンナトリウム単回皮下投与4時間後のセファピリンの尿中又は糞中排泄率 (%)

投与物質	投与量 (mg/kg 体重)	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
セファピリンナトリウム	100	42.4 <sup>a</sup>	—*
<sup>14</sup> C 標識セファピリンナトリウム	40	58.6	0.24

a: 大部分が脱アセチルセファピリンナトリウム。(セファピリンナトリウム: 4.92%、脱アセチルセファピリンナトリウム: 37.5%)

—\*: 不明

### (3) 薬物動態試験 (イヌ)

#### ① 排泄 (静脈内投与)

麻酔下開腹したイヌ (雌、2 匹) にセファピリンナトリウムを単回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) し、投与4時間後までの血液及び胆汁中濃度並びに胆汁中及び尿中排泄率を測定した。

血中濃度は投与直後に最高となり、以後急速に減少した。T<sub>1/2</sub>は0.4時間であった。胆汁中濃度は投与後60分以内に最高となり、以後血中濃度と並行して減少したが、その濃度は血中濃度の2~10倍の高値を示した。尿及び胆汁中排泄率は、1匹では投与後3時間でそれぞれ78.6及び0.23%、他の1匹では4時間でそれぞれ88.9及び0.45%であった。(参照7)

#### ② 排泄 (静脈内投与)

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

結果を表7及び8に示した。セファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度の最高値は、それぞれ、投与5分後の92.3及び投与15分後に14.5 µg/mLで、投与4時間後にセファピリンは0.2 µg/mL、投与3時間後に脱アセチルセファピリンは定量限界 (1.0 µg/mL) 未満となった。投与後8時間の尿中排泄率は、セファピリン及び脱アセチルセファピリンとしてそれぞれ32.0及び65.9%であった。(参照6)

表 7 イヌにおけるセファピリンナトリウム単回静脈投与後のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度 (µg/mL)

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

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

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

a : 平均値±標準誤差

#### (4) 薬物動態試験 (牛)

##### ① セファピリンナトリウム

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

乳牛にセファピリンナトリウムを静脈内投与 (8.6 mg/kg 体重) し、胆汁及び尿中セファピリン濃度を測定した。投与 6 時間後の胆汁中濃度は 10.3  $\mu\text{g}/\text{g}$  であり、投与 6 時間後の尿中濃度は 1,700  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と高値であった。(参照 10)

泌乳牛<sup>3</sup> (ホルスタイン種、3 頭) にセファピリンナトリウムを単回乳房内投与 (セファピリンとして、1 分房当たり 400 mg(力価)/kg 体重を 3 分房に投与。) し、経時的に血漿、乳汁 (朝・夕に分房ごとに採取) 及び糞尿を採取し、セファピリン濃度を測定した。

結果を表 9 及び 10 に示した。血漿の  $T_{max}$  は投与 4~8 時間後にみられ、投与 12 時間後には全例が検出限界 (0.03  $\mu\text{g}$ (力価)/g) 未満になった。乳汁中濃度は全例の平均が投与日の夕に最高値を示した後、急速に低下し投与 3 日後の朝には全例で検出限界 (0.03  $\mu\text{g}$ (力価)/g) 未満になった。尿中濃度は、投与 8 時間後に最高となり、急速に低下し投与 48 時間後には全例で検出限界 (0.05  $\mu\text{g}$ (力価)/g) 未満となった。糞中濃度は、いずれの時点においても全例で検出限界 (0.05  $\mu\text{g}$ (力価)/g) 未満であった。(参照 11)

表 9 牛におけるセファピリンナトリウム投与後のセファピリンの血清又は血漿中薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}$ (力価)/mL)	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (mg/L/h)
筋肉内投与 (血清)	8.5	14	0.5	1	
静脈内投与	8.5			1.1	11
乳房内投与 (血漿)	400×3 分房	0.06~0.13	4~8		

<sup>3</sup> 泌乳牛 : 泌乳している時期の乳牛

表 10 牛におけるセファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの尿中及び糞中濃度 ( $\mu\text{g}$ (力価)/g)

試料	投与後時間 (時間)				
	4	8	12	24	48
尿	9.05	34.1	8.39	0.56	<LOD
糞	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

## ② セファピリンベンザチン

### a. 吸収 (筋肉内投与、子宮内投与及び乳房内投与)

乳牛にセファピリンベンザチンを筋肉内投与 (8.3 mg/kg 体重) 若しくは子宮内投与 (500 mg/kg 体重)、又は乾乳牛<sup>4</sup>にセファピリンベンザチンを乳房内投与 (381 mg/kg 体重) し、血清及び血漿中セファピリン濃度を測定した。

結果を表 11 に示した。(参照 10)

表 11 乳牛におけるセファピリンベンザチン投与後のセファピリンの血清又は血漿中薬物動態パラメーター

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

### b. 吸収・排泄 (乳房内投与)

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

結果を表 12 に示した。血漿の T<sub>max</sub> は投与 4~8 時間後にみられ、投与 1 日後には検出限界 (0.03  $\mu\text{g}$ (力価)/g) 未満となった。尿中濃度は投与 8~12 時間後にピークを迎えた後、急速に低下し投与 24 日後に全例が検出限界 (0.05  $\mu\text{g}$ (力価)/g) 未満となった。糞中濃度はいずれの時点においても全例が検出限界 (0.05  $\mu\text{g}$ (力価)/g) 未満であった。(参照 12)

<sup>4</sup> 乾乳牛：出産に控えて搾乳を休ませている時期の乳牛

表 12 乾乳牛におけるセファピリンベンザチン乳房内投与後の血漿、尿及び糞中セファピリン濃度 (µg(力価)/g)

分析部位	投与後時間								
	投与前	4時間後	8時間後	12時間後	1日後	2日後	4日後	8日後	24日後
血漿	<LOD	0.16	0.14	0.12	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
糞	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
尿	<LOD	26.0	51.6	48.1	—	4.69	0.60	0.17	<LOD

—：分析せず

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

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

#### c. 排泄（子宮内投与、乳房内投与）

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

牛にセファピリンベンザチンを乳房内投与（381 mg/kg 体重）したときの尿中濃度は、投与 1 日後で 2.4～17 µg/mL、投与 7 日後で検出限界（0.04 µg/mL）未満であった。（参照 10）

#### d. 分布（筋肉内投与）

乳牛にセファピリンベンザチンを筋肉内投与（8.5 mg/kg 体重）し、組織中セファピリン濃度を測定した。投与 4.5 時間後の組織中濃度は腎臓で 1,000～5,000 µg/kg、筋肉で 8～24 µg/kg 未満、肝臓で 45 µg/kg 未満、胆汁で 0.3 µg/g であった。（参照 10）

### （5）薬物動態試験（ヒト）

#### ① 排泄（静脈内投与）

成人にセファピリンナトリウムを単回静脈内投与（4 人にそれぞれ 1 g、3 人にそれぞれ 2 g）し、セファピリンの投与 4 時間後までの血中濃度及び投与後 4 時間の尿中排泄率を測定した。

結果は表 13 に示した。血中濃度は、投与 15 分後は 1 及び 2 g 投与群でそれぞれ

36.1 及び 78.7 µg/mL を示し、以後漸減して投与 4 時間後には 0.1 及び 0.67 µg/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 及び 43.2%であった。  
(参照 7)

表 13 ヒトにおけるセファピリンナトリウム静脈内投与後のセファピリンの血中濃度及び尿中排泄率

投与群	血中濃度 (µg/mL)		投与後 4 時間の尿中排泄率 (%)
	投与 15 分後	投与 4 時間後	
1 g 投与群 (n=4)	36.1	0.1	64.3
2 g 投与群 (n=3)	78.7	0.67	43.2

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

結果を表 14 に示した。投与 7.5 分後の血清中濃度は、セファピリン及び脱アセチルセファピリンとしてそれぞれ 81.6 及び 6.7 µg/mL であった。セファピリンは投与 4.04 時間後は 0.2 µg/mL、脱アセチルセファピリンは投与 2.04 時間後は 0.5 µg/mL であった。また、投与後 6.04 時間の尿中排泄率はセファピリンで 47.9%、脱アセチルセファピリンで 37.2%であった。(参照 14)

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

分析対象	血清中濃度 (µg/mL)							投与後 6.04 時間の尿中排泄率 (%)
	投与後時間							
	7.5 分	32.5 分	1.04 時間	2.04 時間	2.54 時間	3.04 時間	4.04 時間	
セファピリン	81.6	13.2	4.7	1.4	0.9	0.55	0.2	47.9
脱アセチルセファピリン	6.7	3.0	1.3	0.5	—	—	—	37.2

— : 分析せず

健常ヒトボランティア (男性、2 人) にセファピリンを単回静脈内投与 (500 mg/kg 体重) し、セファピリン及び脱アセチルセファピリンの投与 3 時間後までの血漿中濃度及び投与後 8 時間の尿中排泄率を測定した。

結果を表 15 及び 16 に示した。投与 15 分後の血漿中濃度はセファピリンでは 9.8 及び 14.6 µg/mL、脱アセチルセファピリンでは 0.2 及び 0.6 µg/mL であった。セファピリンは、投与 2 時間後において 0.3 及び 0.4 µg/mL であった。脱アセチルセファピリンは、投与 30 分後において 0.1 及び 0.1 µg/mL であった。投与後 8 時間の尿中排泄率は、セファピリンでは 41.0 及び 44.0%、脱アセチルセファピリンでは 4.3 及び 6.72%、ラクトンセファピリンでは 0.18 及び 0.4%であり、ほとんどが投与後 4 時間

以内に排泄された。(参照 8)

表 15 ヒトにおけるセファピリン単回静脈内投与後のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度 (µg/mL)

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

— : 分析せず

表 16 ヒトにおけるセファピリン単回静脈内投与後のセファピリン、脱アセチルセファピリン及びラクトンセファピリンの尿中排泄率 (%)

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

健常ヒトボランティア (男性、10人) にセファピリンナトリウムを静脈内投与 (1g/人) し、セファピリン及び脱アセチルセファピリンの投与 4 時間後までの血漿中濃度及び投与後 6 時間の尿中排泄率を測定した。

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

表 17 ヒトにおけるセファピリンナトリウム単回静脈投与後のセファピリン及び脱アセチルセファピリンの血漿中濃度及び尿中排泄率

分析対象 (n=8)	血漿中濃度 (µg/mL)						投与後 6 時間の尿中 排泄率 (%)
	投与後時間						
	5分	30分	1時間	1.5時間	2時間	4時間	
セファピリン	63.6±5.2 <sup>a</sup>	10.2±0.8	3.0±0.3	1.7±0.2	0.9±0.1	0.2±0.02	48.5
脱アセチルセ ファピリン <sup>b</sup>	2.5	1.9	1.0	0.3	—	—	45.3

a: 平均値±標準誤差

b: 投与 5 分後に 8 例中 3 例で、投与 0.5 時間後に 8 例中 5 例で、投与 1.5 時間後に 8 例中 2 例で検出された。

—: 分析せず

## ② 吸収・排泄（筋肉内投与）

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

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

健常ヒトボランティア（男性、8人）にセファピリンナトリウムを単回筋肉内投与（セファピリンとして 950mg）し、投与 6 時間後までの血清中濃度及び投与後 24 時間の尿中排泄率を測定した。

結果を表 18 に示した。セファピリンの血清中濃度は投与 1 時間後に最高値 8.0 µg/mL を示し、投与 6 時間後には 0.8 µg/mL となった。脱アセチルセファピリンの血清中濃度は投与 1.5 時間後には最高値 1.3 µg/mL を示し、投与 4 時間後には 0.2 µg/mL となった。投与後 24 時間の尿中排泄率はセファピリンが投与量の 43.3%、脱アセチルセファピリンが投与量の 43.4% であった。（参照 14）

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

分析対象	投与後時間								投与後 24 時 間の尿中排泄 率 (%)
	10分	30分	1時間	1.5時間	2時間	3時間	4時間	6時間	
セファ ピリン	4.4	6.8	8.0	6.8	5.8	2.7	1.7	0.8	43.3
脱アセ チル セファ ピリン	—	0.4	0.7	1.3	0.7	0.6	0.2	—	43.4

—: 分析せず

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛、静脈内投与)

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

### (2) 残留試験 (泌乳牛、乳房内投与、組織)

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

泌乳牛 (ホルスタイン種、3 頭/群) にセファピリンナトリウムを 3 日間連続乳房内投与 (セファピリンとして、常用量群には 1 分房当たり 200 mg(力価)を 3 分房、2 倍量群には 1 分房当たり 400 mg(力価)を 3 分房) し、セファピリンの血漿、尿及び肝臓中濃度をバイオアッセイにより測定した。

結果を表 19 及び 20 に示した。血漿中濃度は、常用量群の最終投与 2 時間後までに 3 例中 2 例で検出限界 (0.03 µg(力価)/g) 未満となり、8 時間後には全てで検出限界未満となった。2 倍量群では、最終投与 8 時間後まで低レベル (最終投与 2 及び 8 時間後の平均はそれぞれ 0.09 及び 0.08 µg(力価)/mL) であったが、1 日後には検出限界未満となった。尿中濃度は、常用量群では最終投与 2 日後には全例で検出限界 (0.05 µg(力価)/g) 未満となり、2 倍量群でも最終投与 2 日後には 3 例中 2 例が検出限界未満となった。肝臓 (バイオプシー検体) では、常用量群及び 2 倍量群ともに最終投与 8 時間後まで検出されたが、1 日後以降では全個体が検出限界 (0.03 µg(力価)/g) 未満となった。また、最終投与 4 又は 5 日後に血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸及び乳房について測定したが、両群ともに乳房にのみ薬剤が検出され、他の組織への残留は認められなかった。(参照 15)

表 19 セファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの血漿、尿及び肝臓中残留濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )

用量	採取部位	投与後時間						
		投与前	2時間後	8時間後	1日後	2日後	3日後	4日後
常用量	血漿	<LOD	0.05 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD	<LOD	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
	尿	<LOD	5.24	12.7	0.39	<LOD	<LOD	—
	肝臓	— <sup>c</sup>	0.06、 0.09 <sup>b</sup>	0.06、 0.05 <sup>b</sup>	<LOD	<LOD	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
2倍量	血漿	<LOD	0.09	0.08	<LOD	<LOD	—	— <sup>c</sup>
	尿	<LOD	23.0	41.3	0.98	0.24 <sup>a</sup>	0.07 <sup>a</sup>	<LOD <sup>c</sup>
	肝臓	— <sup>c</sup>	0.18	0.19	<LOD	<LOD	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>

—：分析せず

a：3例中2例で検出限界未満

b：3例中1例で検出限界未満

c：3例中2例は分析せず

表 20 セファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの組織中残留濃度① ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )

採材部位	常用量 <sup>b</sup>	2倍量 <sup>c</sup>
血漿	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	<LOD
腎臓	<LOD	<LOD
筋肉	<LOD	<LOD
脂肪	<LOD	<LOD
小腸	<LOD	<LOD
乳房左前	0.14	0.35
乳房左後	0.12	0.08、0.21 <sup>d</sup>
乳房右前	0.13	0.17
乳房右後 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD

a：無投与乳房

b：最終投与4日後にと殺

c：最終投与5日後にと殺

d：3例中1例で検出限界未満

同様の試験を異なる泌乳牛（ホルスタイン種、3頭群）を用いて実施した。

結果を表 21 及び 22 に示した。血漿中濃度は、常用量群の最終投与2時間後までに3例中2例で検出限界 ( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となり、8時間後には全てで検出限界未満となった。2倍量群では、最終投与8時間後までに3例中2例で検出限界未満となり、1日後には全てで検出限界未満となった。尿中濃度は、常用量群の最終投与3日後、2倍量群の2日後に検出限界 ( $0.05 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となった。肝臓（バイオプシー検体）では、常用量群及び2倍量群の最終投与1日後以降全てで検出限界 ( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となった。最終投与4日後に採材した血漿、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び乳房では両群ともに乳房にのみ薬剤が検出され、他の組織への残留は認められな

かった。(参照 16)

表 21 セファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの血漿、尿及び肝臓中残留濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )

用量	採取部位	投与後時間					
		投与前	2 時間後	8 時間後	1 日後	2 日後	3 日後
常用量	血漿	<LOD	0.03 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD	<LOD	—
	尿	<LOD	2.52	10.8	0.52	0.09 <sup>a</sup>	<LOD
	肝臓	—	0.07 <sup>a</sup>	0.03 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD	—
2 倍量	血漿	<LOD	0.08	0.03 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD	—
	尿	<LOD	23.7	14.1	0.41	<LOD	<LOD
	肝臓	—	0.11、 0.30 <sup>b</sup>	0.04 <sup>a</sup>	<LOD	<LOD	—

— : 分析せず

a : 3 例中 2 例で検出限界未満

b : 3 例中 1 例で検出限界未満

表 22 セファピリンナトリウム乳房内投与後のセファピリンの組織中残留濃度② ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )

採材部位	常用量	2 倍量
血漿	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	<LOD
腎臓	<LOD	<LOD
筋肉	<LOD	<LOD
脂肪	<LOD	<LOD
小腸	<LOD	<LOD
乳房左前	0.13	0.15
乳房左後	0.13	0.22
乳房右前	0.41	0.18
乳房右後 <sup>a</sup>	0.06 <sup>b</sup>	<LOD

a : 無投与分房、

b : 3 例中 2 例で検出限界未満

### (3) 残留試験 (泌乳牛、乳房内投与、乳汁)

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

血漿では、常用量群の最終投与 4 時間後以降全てが検出限界 (0.03  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となった。2 倍量群では、最終投与 1 日後において検出限界未満となった。乳汁中濃度は、常用量群の最終投与当日は 79.0  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  であったが、2 日後の夕には検出限界 (0.03  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となった。2 倍量群では最終投与当日には 127  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$

であったが、2日後の夕には検出限界未満となった。(参照 17)

同様の試験を異なる泌乳牛(ホルスタイン種、3頭/群)を用いて実施した。

常用量群の乳汁中濃度は、最終投与当日に  $90.9 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  であったが、2日後には検出限界 ( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ) 未満となった。2倍量群の乳汁中濃度は、最終投与当日に  $159 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  であったが、2日後の夕には検出限界未満となった。(参照 18)

#### (4) 残留試験(乾乳牛、乳房内投与、組織)

乾乳牛(ホルスタイン種、4頭/常用量群、3頭/2倍量群)にセファピリンベンザチンを単回乳房内投与(セファピリンとして、常用量群に1分房当たり  $300 \text{mg}(\text{力価})$  を4分房、2倍量群には1分房当たり  $600 \text{mg}(\text{力価})$  を4分房)し、セファピリンの血漿、尿、肝臓(バイオプシー検体)及び組織中濃度を測定した。

血漿中濃度は、常用量群の投与1日後には4例中3例で検出限界 ( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満であったが、2日後には全てで検出限界未満となった。2倍量群も投与1日後には低レベル(平均  $0.04 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) であったが、2日後には全てで検出限界未満となった。肝臓(バイオプシー検体)では、常用量群の投与2日後には4例中3例で検出限界 ( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満、2倍量群の投与2日後は低レベル(平均  $0.06 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) であったが、投与3日後には両群とも検出限界未満となった。尿中濃度は、常用量群の投与16日後以降、2倍量群の投与20日後以降に検出限界 ( $0.05 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となった。投与21及び29日後に採材した組織で両群ともに乳房のみに残留が認められ、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸への残留は認められなかった。(参照 19)

同様の試験を異なる乾乳牛(ホルスタイン種、4頭/群)を用いて実施した。

血漿濃度は、常用量群及び2倍量群とも投与1日後には4例中3例で検出限界 ( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となり、投与2日後には全てで検出限界未満となった。肝臓(バイオプシー検体)では、常用量群の投与1日後に4例中2例が検出限界 ( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となり、投与2日後には全てで検出限界未満となった。2倍量群では投与2日後に4例中3例が検出限界未満となり、投与3日後に全てが検出限界未満となった。尿中濃度は両群とも投与20日後以降には全てで検出限界 ( $0.05 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 未満となった。投与21及び29日後に採材した組織においては両群とも乳房にのみ残留が認められ、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸への残留は認められなかった。(参照 20)

#### (5) 残留試験(乾乳牛、乳房内投与、乳汁)

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

結果を表 23 に示した。血漿中濃度は、常用量群の投与10時間後には  $0.04 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  であったが、投与1日後には検出限界 ( $0.03 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{kg}$  体重/日) 未満となった。

2倍量群では投与1日後に0.05 $\mu\text{g}$ (力価)/gであったが、2日後に検出限界(0.03 $\mu\text{g}$ (力価)/kg体重/日)未満となった。乳汁では、常用量群及び2倍量群の分娩直後にはセファピリンは全てで検出限界(0.03 $\mu\text{g}$ (力価)/g)未満であった。(参照21)

表23 セファピリンベンザチン単回乳房内投与後のセファピリンの乳汁中残留濃度①  
( $\mu\text{g}$ (力価)/g)

	牛番号	分娩後時間			
		直後	1日目	2日目	3日目
常用量群	1	<LOD (投与41日後)	<LOD	—	—
	2	<LOD (投与29日後)	<LOD	—	—
	3	<LOD (投与41日後)	<LOD	—	—
2倍量群	4	<LOD (投与34日後)	<LOD	—	—
	5	<LOD (投与36日後)	<LOD	—	—
	6	<LOD (投与35日後)	<LOD	—	—

—: 分析せず

同様の試験を異なる乾乳牛(ホルスタイン種、妊娠牛、3頭/群)を用いて実施した。結果を表24に示した。血漿中濃度は、常用量群の投与1日後において3例中1例が検出限界(0.03 $\mu\text{g}$ (力価)/g)未満であったが、2日後以降は全てが検出限界未満となった。2倍量群では、投与2日後において3例中1例が検出限界未満、他の2例が0.04及び0.08 $\mu\text{g}$ (力価)/gであったが、分娩1日後には全てが検出限界未満となった。乳汁では、常用量群の分娩直後において3例中1例からセファピリンが検出(0.04 $\mu\text{g}$ (力価)/g)されたが、1日後以降は全てが検出限界(0.03 $\mu\text{g}$ (力価)/g)未満となった。2倍量群では、分娩直後において3例中2例が検出限界未満であったが、5日後には全てが検出限界未満となった。(参照22)

表24 セファピリンベンザチン単回乳房内投与後のセファピリンの乳汁中残留濃度②  
( $\mu\text{g}$ (力価)/g)

	牛番号	分娩後時間					
		直後	1日後	2日後	3日後	5日後	7日後
常用量群	1	<LOD (投与28日後)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	2	<LOD (投与40日後)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	3	0.04 (投与35日後)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
2倍量群	4	<LOD (投与35日後)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	5	<LOD (投与35日後)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	6	0.32 (投与18日後)	0.48	0.21	0.08	<LOD	<LOD

### 3. 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 25 に示した。(参照 10、23～29)

表 25 セファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンの遺伝毒性試験結果

区分	試験系	対象	被験物質	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	セファピリンナトリウム	0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 µg/plate <sup>5</sup> (±S9) <sup>a)</sup>	陰性	23
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100		156、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate <sup>6</sup> (±S9) <sup>b)</sup>	陰性	23
		<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	セファピリンベンザチン	1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、100 µg/plate <sup>7</sup> (±S9)	陰性 <sup>g)</sup>	26
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100		156、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate <sup>8</sup> (±S9) <sup>c)</sup>	陽性 (-S9 TA100) <sup>h)</sup>	26
遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	セファピリンナトリウム	333、1,000、3,300、5,000 µg/mL <sup>9</sup> (±S9)	陰性	10、25	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞	セファピリンナトリウム	62.5、125、250、500 µg/mL <sup>10</sup> (-S9 ; 24h、48h) <sup>d)</sup>	陽性 <sup>i)</sup> (24h では陰性)	24	

<sup>5</sup> 0.7、1.5、2.9、5.8、11.7、23.3、46.6 µg(力価)/plate

<sup>6</sup> 145、292、583、1,170、2,330、4,660 µg(力価)/plate

<sup>7</sup> 1.21、2.41、4.82、9.63、19.3、38.6、77.1 µg(力価)/plate

<sup>8</sup> 120、241、482、964、1,930、3,860 µg(力価)/plate

<sup>9</sup> 313、940、3,100、4,700 µg(力価)/mL

<sup>10</sup> 58.3、117、233、466 µg(力価)/mL

				1,250、2,500、 5,000 µg/mL <sup>11</sup> (±S9 ; 6h+18h)	陰性	24
			セファピリン ベンザチン	15.6、31.3、 62.5、125、250 µg/mL <sup>12</sup> (-S9 ; 24h、48h) <sup>e)</sup>	陰性	27
				250、500、 1,000、2,000 µg/mL <sup>13</sup> (±S9 ; 6h+18h)	陰性	27
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄	セファピリン ナトリウム	250、500、 1,000、2,000 mg/kg 体重/日 <sup>14</sup> 、 単回腹腔内	陰性	28
			セファピリン ベンザチン	125、250、500、 1,000 mg/kg 体重/ 日 <sup>15</sup> 、単回腹腔内 f)	陰性	29

- a) 25 µg/plate (TA1535-S9, TA1537-S9)、50 µg/plate (TA1535±S9, TA1537±S9, WP2uvzA±S9) で菌の生育阻害がみられた。
- b) 5,000 µg/plate (TA100±S9) で菌の生育阻害がみられた。
- c) 5,000 µg/plate (TA100±S9) で菌の生育阻害がみられた。
- d) 48 h の 500 µg/mL で細胞毒性がみられた。
- e) 48 h の 125 及び 250 µg/mL で細胞毒性がみられた。
- f) 予備試験で 2,000 mg/kg 体重投与群で投与後 24 時間までに 9 例中 5 例の死亡がみられた。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。
- g) 25 µg/plate (TA1537-S9)、50 µg/plate (TA1535-S9, TA1537-S9, WP2uvzA-S9)、100 µg/plate (TA1535±S9, TA1537±S9, WP2uvzA±S9) で菌の生育阻害がみられた。
- h) 復帰変異コロニー数の用量依存的な増加 (0、156、313、625、1,250、2,500 µg/plate でそれぞれ 97、176、258、368、563、620、349 復帰変異コロニー数/plate)。
- i) 染色体構造異常細胞の用量依存的な増加がみられた (62.5、125、250 µg/mL でそれぞれ 1、6、43%)。

セファピリンナトリウムは、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験ではいずれも陰性であった。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (-S9) において、陽性を示したが、そのときの用量は分裂中期像がほとんど見られなくなる用量に近かった。また、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陰性であった。

セファピリンベンザチンは、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験において塩基置換型の変異を検出する *S. typhimurium* TA100 株で陽性 (-S9) が得られているが、

<sup>11</sup> 1,170、2,330、4,660 µg(力価)/mL

<sup>12</sup> 12.1、24.1、48.2、96.4、193 µg(力価)/mL

<sup>13</sup> 193、386、771、1,540 µg(力価)/mL

<sup>14</sup> 245、490、979、1,980 mg(力価)/kg 体重/日

<sup>15</sup> 93.6、187、375、749 mg(力価)/kg 体重/日

これは TA100 株に導入されたプラスミドのアンピシリン耐性遺伝子から産生された  $\beta$ -ラクタマーゼがセファピリンベンザチンの化学構造に含まれる  $\beta$ -ラクタム環を分解したことに起因することが示唆された。TA100 株と同じ標的遺伝子配列を持つ TA1535 株、並びにフレームシフト型の変異を検出する TA98 株及び TA1537 株では陰性であった。また、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験においても陰性であった。

薬物動態試験の結果から、セファピリンは腹腔内投与において、血中に移行しやすく、骨髄へのばく露が多いと考えられるが、マウスを用いた *in vivo* の小核試験において、セファピリンベンザチンをマウス個体に対して十分な毒性が見られる用量で腹腔内投与した場合において陰性であった。また、セファピリンナトリウムは、セファピリンベンザチンの 2 倍量を腹腔内投与した場合においても陰性であった。

以上のことから、食品安全委員会は、セファピリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

#### 4. 急性毒性試験（マウス、ラット）

マウス (ICR 系) 及びラット (Wistar 系) にセファピリンナトリウムを経口、静脈内、腹腔内及び皮下投与したときの LD<sub>50</sub> を表 26 に示した。(参照 30)

表 26 各投与経路における急性毒性（マウス及びラット）

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	26,100	28,200
	静脈内	7,600	7,600
	腹腔内	8,900	8,970
	皮下	13,600	13,600
ラット	経口	17,600	16,400
	静脈内	6,050	6,280
	腹腔内	9,530	7,850
	皮下	>14,400	>14,400

マウス (ICR 系) 及びラット (SD 系) にセファピリンベンザチンを強制経口及び皮下投与したときの LD<sub>50</sub> は、経口投与時で雌雄とも 2,000 mg/kg 体重<sup>16</sup>以上、皮下投与時で雌雄とも 5,000 mg/kg 体重<sup>17</sup>以上であった。(参照 31、32)

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）①

ラット (SD 系、雌雄各 6 匹/群) にセファピリンナトリウムを 4 週間強制経口投与 (0、30、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日<sup>18</sup>) し、亜急性毒性試験を実施した。毒

<sup>16</sup> セファピリンとして 1,500 mg(力価)/kg 体重

<sup>17</sup> セファピリンとして 3,760 mg(力価)/kg 体重

<sup>18</sup> セファピリンとして 0、29、98、294 又は 979 mg(力価)/kg 体重/日

性所見を表 27 に示した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

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

尿検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、雌及び雄に尿比重の増加又は増加傾向が認められた。

血液生化学的検査では、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でカリウムが 10%程度減少した。また、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に BUN の減少及び雄に TP の増加が認められたが、その毒性学的意義は低いと考えられた。

剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に盲腸の拡張が観察された。

病理組織学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞の脂肪変性がみられたが、その他の群において投与に起因する影響は、いずれの臓器にもみられなかった。なお、剖検で観察された拡張した盲腸には、粘膜や筋層の単純な伸展がみられたのみで、病的な所見は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に観察された盲腸の拡張は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変化に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。（参照 33）

食品安全委員会は、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞の脂肪変性が認められたことから、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日（セファピリンとして 294 mg(力価)/kg 体重/日）と判断した。

表 27 ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験①における毒性所見

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,000	・肝細胞の脂肪変性(2/6 例)	(1,000 以下)
300 以下	・毒性影響なし	・毒性影響なし

## (2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②

ラット (SD 系、雌雄各 6 匹/群) にセファピリンベンザチンを 4 週間強制経口投与 (0、10、50、200 又は 1,000mg/kg 体重/日<sup>19</sup>) し、亜急性毒性試験を実施した。毒性所見を表 28 に示した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態では、1,000 mg/kg 体重/日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観察されたが、この症状は時間の経過に伴い必ずしも増強せず、投与終了時には雄全例と雌 1 例ではほとんど目立たなくなった。

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

尿検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に尿比重及び尿中タンパク質の増加、雌に尿中ケトン体の増加が認められた。

<sup>19</sup> セファピリンとして 0、7.5、38、150 又は 751 mg(力価)/kg 体重/日

血液生化学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に AST 活性の軽度な上昇が認められた。

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

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

病理組織学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に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の増加がみられた。また、剖検で観察された拡張した盲腸には、粘膜や筋層の単純な伸展がみられたのみで、病的な所見は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に観察された盲腸の拡張は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変化に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。（参照 34）

食品安全委員会は、1,000 mg/kg 体重/日の雌雄にみられた尿検査所見、血液生化学的所見、臓器重量の変化及び病理組織学的所見から、NOAEL は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日（セファピリンとして 150 mg(力価)/kg 体重/日）と判断した。

表 28 ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験②における毒性所見

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿比重増加*及び尿中タンパク質の増加*</li> <li>・AST 活性の上昇*</li> <li>・心臓の絶対重量の減少*</li> <li>・腎臓の比重量の増加*</li> <li>・腎臓の核濃縮及び好酸性細胞質を伴った尿細管上皮の変性の増加*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿比重増加*及び尿中タンパク質の増加*</li> <li>・尿中ケトン体の増加*</li> <li>・AST 活性の上昇*</li> <li>・腎臓の絶対重量の増加*</li> <li>・心臓及び脾臓の比重量の減少*</li> </ul>
200 以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

\*:  $p < 0.05$

### (3) 9 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞<sup>20</sup>

ラット（SD 系、雌雄各 20 匹/群）にセファピリンナトリウムを 9 週間腹腔内投与（0、200、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日<sup>21</sup>）し、亜急性毒性試験を実施した。

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

<sup>20</sup> 非経口投与であることから、参考資料とした。

<sup>21</sup> 週 6 日の投与。

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

摂餌量、体重及び尿検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に ALT の僅かな高値がみられた。

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

剖検では、投与に起因する影響は観察されなかった。

同様に、病理組織学的検査でも異常は観察されなかった。(参照 35)

#### (4) 3 か月間亜急性毒性試験① (ラット) <参考資料><sup>20</sup>

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) にセファピリンナトリウムを 3 か月間腹腔内投与 (0, 262.5, 1,050 又は 4,200 mg/kg 体重/日<sup>22</sup>) し、亜急性毒性試験を実施した。

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

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

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

摂餌量、尿検査及び血液学的検査では異常はみられなかった。

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

臓器重量では、1,050 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に卵巣重量の増加、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に腎臓重量の増加並びに肝臓重量の増加又は増加傾向、雄に副腎、精巣及び脳重量の増加が認められた ( $p<0.01$ )。

剖検では、1,050 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に肝被膜肥厚がみられた。4,200 mg/kg 体重/日投与群の生存全例に肝肥大がみられ、その 6~7 例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、更に雄 2 例で肝臓、胸膜、腹壁、胃、脾臓及び脾臓の癒着がみられた。

病理組織学的検査では、1,050 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例に、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄のうち生存例の半数に肝細胞の核の大小不同及び核消失がみられた。1,050 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び雌 1 例に、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雄の半数及び雌 1 例に肝被膜の肥厚がみられた。263 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 1,050 mg/kg 体重/日投与群の雌の各 1 例に、1,050 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 4,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄のそれぞれ約半数に尿細管上皮の核濃縮がみられた。263 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び雌 1 例に、1,050 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の約半数、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例に脾臓の被膜肥厚がみられた。1,050 及び 4,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の約半数に白脾髄 (脾小節) の萎縮、境界の不

---

<sup>22</sup> 週 5 日の投与。

鮮明化及び胚中心への多核球の浸潤並びに赤脾髄の脾洞網状構造の不明瞭化及び巨核球の減少がみられた。1,050 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例に、4,200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に腸間膜リンパ節内結合組織及び周囲組織に肥満細胞の増加がみられた。(参照 36)

#### (5) 3 か月間亜急性毒性試験② (ラット) <参考資料><sup>20</sup>

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) にセファピリンナトリウムを 3 か月間皮下投与 (0、278、833 又は 2,500 mg/kg 体重/日<sup>22</sup>) し、亜急性毒性試験を実施した。試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、2,500 mg/kg 体重/日投与群で投与直後の泣鳴、投与 1 週間後に未吸収検体による投与部位の膨腫が少数例ながらみられた。この所見は 1 か月後に約半数に観察されるようになり、硬結せず弾性、波動を持ち、投与直後に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。

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

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

病理組織学的検査では、278 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝細胞の核の大小不同及び核消失、雄で尿細管上皮の核濃縮がみられた。また、278 及び 833 mg/kg 体重/日投与群の雌でも尿細管上皮の核濃縮がみられた。833 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に糸球体のうっ血及び細胞浸潤像が、雄に肺炎像が観察された。また、833 mg/kg 体重/日投与群の雌に肺炎像が観察された。(参照 36)

#### (6) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 20 匹/群) にセファピリンナトリウムを 13 週間混餌投与 (セファピリンとして雄: 0 又は 22.6 mg(力価)/kg 体重/日、雌: 0 又は 23.8 mg(力価)/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験を実施した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

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

体重は、投与群の雄で増加した。

臓器重量では、投与群の雄に肝臓で比重量の高値が認められた ( $p=0.05$ ) が、病理組織学的検査では異常はみられなかった。(参照 37)

食品安全員会は、本試験において、投与群に被験物質の投与に起因する影響がみられなかったことから、NOAEL は雄で 22.6 mg(力価)/kg 体重/日、雌で 23.8 mg(力価)/kg 体重/日と判断した。

#### (7) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料><sup>20</sup>

ラット (Wistar 系、雄 10 匹/群) にセファピリンナトリウムを 6 か月間腹腔内投与 (0、132、264、525 又は 1,050 mg/kg 体重/日<sup>22</sup>) し、亜急性毒性試験を実施した。

試験期間中死亡例はみられなかった。

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

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

剖検では、1,050 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に肝肥厚及び腹壁内の出血斑がみられた。

病理組織学的検査では、264 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に、525 mg/kg 体重/日投与群の 4 例に、1,050 mg/kg 体重/日投与群の 7 例の肝臓に肝細胞の脂肪変性、局所壊死、小葉間結合織及び類洞への小円形細胞浸潤、被膜直下のうっ血等が観察され、対照群 1 例及び 132 mg/kg 体重/日投与群 1 例に軽度のうっ血がみられた。腎臓では、対照群 2 例に、132 mg/kg 体重/日投与群 1 例に、264 mg/kg 体重/日投与群 3 例に、525 及び 1,050 mg/kg 体重/日投与群 5 例に所見が観察された。525 及び 1,050 mg/kg 体重/日投与群では、比較的重いものでは尿細管上皮の核濃縮が皮髄境界部において顕著であり、軽いものでは皮質の一部に限局していた。264 mg/kg 体重/日以下投与群では糸球体のうっ血及び細胞浸潤にとどまった。脾臓では 132 及び 525 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例に、1,050 mg/kg 体重/日投与群の 3 例にうっ血及びヘモジデリンの沈着がみられた。副腎では、1,050 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に髄質細胞の核濃縮が、3 例に皮質束状層の細胞配列の乱れがみられた。肺では、264 及び 525 mg/kg 体重/日投与群の各 2 例に、1,050 mg/kg 体重/日投与群の 4 例に肺炎及び気管支炎がみられた。胃では、264 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に、1,050 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に胃腺傍細胞の核濃縮がみられた。(参照 36)

#### (8) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料><sup>20</sup>

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) にセファピリンナトリウムを 26 週間腹腔内投与 (0、200、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日<sup>21</sup>) し、亜急性毒性試験を実施した。

試験期間中の死亡は対照群の雌 1 例であった。

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

体重では、全投与群の雌及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に増加抑制がみられた。

摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 38)

#### (9) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) にセファピリンナトリウムを 13 週間経口投与 (セファピリンとして 0 又は 20mg(力価)/kg 体重/日：ゼラチンカプセルで投与) し、亜急性毒性試験を実施した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

嘔吐が、対照群の 8 例中 1 例及び投与群の 8 例中 6 例にみられた。

体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。（参照 37）

食品安全委員会は、本試験において、投与群に被験物質投与に起因する影響はみられなかったことから、NOAELは雌雄とも 20 mg(力価)/kg 体重/日と判断した。

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 生殖毒性試験（ラット）＜参考資料＞<sup>20</sup>

ラット（FDRL系、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又は500 mg/kg 体重/日）し、生殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は、雄には交配前63日から交配期間中まで、雌には交配前14日から開始し、約半数には妊娠13日（帝王切開）まで、残りの半数には分娩後21日までの間行った。

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

各投与群の受胎率、出産率、妊娠期間、着床数、生存産児数、哺育児の体重、生存率及び離乳率は対照群と比較して差は認められなかった。

本試験において生殖毒性は認められなかった。（参照 39）

### (2) 発生毒性試験（マウス）＜参考資料＞<sup>20</sup>

マウス（Swiss Webster系、雌18～20匹/群）にセファピリンナトリウムを皮下投与（0、200又は500 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験を実施した。被験物質は、妊娠6～15日に投与し、妊娠18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。

母動物及び胎児において投与に起因する影響はみられなかった。

本試験において催奇形性は認められなかった。（参照 39）

### (3) 発生毒性試験（マウス及びラット）＜参考資料＞<sup>20</sup>

マウス及びラット（ICR-JCL系及びWistar系、各々雌20匹/群）にセファピリン（塩不明）を皮下投与（0、5又は2,500 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験を実施した。被験物質は、マウスでは妊娠7～12日、ラットでは妊娠9～14日に投与し、妊娠18日と妊娠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。マウス及びラットともに残りの5匹は自然分娩させ、児動物について生後6週まで発育を観察した。

マウス及びラットともに母動物に投与に起因する影響はみられなかった。

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

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

本試験において、マウス及びラットともに催奇形性は認められなかった。(参照 40)

#### (4) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、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 又は 1,000 mg/kg 体重/日<sup>23</sup>) し、発生毒性試験を実施した。被験物質は、妊娠 7~17 日に投与し、妊娠 20 日に帝王切開して着床数、胚・胎児死亡率、生存胎児数、性比、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表、内臓、骨格所見等について検討した。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群において立毛、脱毛等がみられたほか、摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた ( $p<0.05$ )。

胎児では、投与に起因する影響はみられず、奇形や変異の発現率にも影響はみられなかった。(参照 41)

食品安全委員会は、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で立毛、脱毛、摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められたが、胎児では投与に起因する影響がみられなかったことから、母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日 (セファピリンとして 7.51 mg/kg 体重/日)、胎児に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日 (セファピリンとして 751 mg/kg 体重/日) と判断した。催奇形性はみられなかった。

#### (5) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料><sup>20</sup>

ラット (FDRL 系、雌 22 匹/群) にセファピリンナトリウムを皮下投与 (0、200 又は 500 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験を実施した。被験物質は、妊娠 6~16 日に投与し、妊娠 20 日に帝王切開し、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。

母動物及び胎児において投与に起因する影響はみられなかった。

本試験において催奇形性は認められなかった。(参照 39)

#### (6) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料><sup>20</sup>

ウサギ (日本白色種、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 又は 200 mg/kg 体重/日<sup>24</sup>) し、発生毒性試験を実施した。被験物質は、妊娠 6~18 日に投与し、妊娠 28 日に帝王切開し、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。

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

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低値が認められたが、奇形及び変異の発現率に影響はみられなかった。

本試験において催奇形性は認められなかった。(参照 42)

<sup>23</sup> セファピリンとして 0、7.51、75.1 又は 751 mg(力価)/kg 体重/日

<sup>24</sup> セファピリンとして 9.32、46.6、186 mg(力価)/kg 体重/日

## (7) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) <参考資料><sup>20</sup>

ラット (FDRL 系、雌 22 匹/群) にセファピリンナトリウムを皮下投与 (0、200 又は 500 mg/kg 体重/日) し、周産期及び授乳期投与試験を実施した。被験物質は妊娠 15 ～分娩後 21 日まで投与した。

試験期間中、母動物の一般状態及び体重に投与に起因する影響はみられなかった。

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

本試験において生殖発生毒性は認められなかった。(参照 39)

## 8. その他の毒性試験

### (1) 局所麻酔作用

イエウサギ (雄) にセファピリンナトリウム溶液 (50、100 又は 200 mg/mL) を点眼し、点眼後 5、10、20、30 及び 60 分に角膜刺激に対する瞬膜反射を経時的に観察したが、何ら影響を及ぼさなかった。(参照 43)

### (2) 局所刺激作用

イエウサギ (3 匹/群) にセファピリンナトリウム溶液 (50、100 又は 200 mg/mL) を 0.1 mL を右眼に点眼し、点眼 3 時間後までの症状を観察したが、何ら変化はみられなかった。(参照 43)

### (3) 抗原性

モルモット (雄 3 匹) にセファピリンナトリウム 100 mg/匹を FREUND のアジュバントと混和して足蹠皮下に感作し、その 1 週間後に 100 mg/匹を腹腔内投与し増感した。その 2 週間後に採血して、血清中の抗体価を沈降反応 (single diffusion 法) で測定したが、反応はみられなかった。また、採血翌日に 10 mg/匹を静脈内投与したが、アナフィラキシーショックはみられなかった。(参照 43)

イヌの 6 か月間亜急性毒性試験 (セファピリンナトリウム : 0、100、200 又は 400 mg/kg 体重/日、筋肉内投与) において投与群に重篤な貧血がみられ、これを説明するものとして本剤に対する過敏症の有無が特に調べられたが、過敏症は認められなかった。また、ヒトにおいてペニシリン系とセファロsporin系抗生物質のアレルギーの交差反応の発生は低く、ペニシリン過敏症患者における発生は 5%に過ぎない。(参照 10)

## 9. 一般薬理試験

### (1) 中枢神経系への作用

#### ① 一般症状及び行動 (マウス)

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

250 mg/kg 体重投与の雄で運動失調及び立毛がみられた。500 mg/kg 体重以上投与

群の雌雄に用量相関的に運動性及び認知力の低下等がみられ、更に 2,000 mg/kg 体重投与群に呼吸数減少、皮膚蒼白、苦悶、姿勢の異常、運動失調、筋緊張の低下等の抑制作用及びそれに関連する行動変化が観察された。また、1,000 mg/kg 体重以上投与では上記変化の重度化した全身の抑制状態下で、驚き反応、振戦、痙攣、挙尾等の中枢興奮作用がみられ、投与後 30 分～3 時間に 1,000 mg/kg 体重投与群の雌 3 例中 1 例及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄全例が死亡した。生存例には、投与 1～3 時間以降立毛がみられた。その他の変化は、投与 3～6 時間以降回復傾向がみられたが、24 時間後でも完全には回復しなかった。(参照 44)

マウス (ddY 系) にセファピリンナトリウムを皮下投与 (200～2,000 mg/kg 体重) したときの自発運動及び鎮痛作用については、セファピリンの影響はみられなかった。(参照 43)

## ② 慢性脳波 (ウサギ)

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

30 mg/kg 体重以下投与群では脳波波形に変化はみられなかったが、100 mg/kg 体重投与群では、投与途中から脳波波形が徐波後大きく乱れ、投与終了直後に死亡した。(参照 44)

## ③ 体温 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種、雄) にセファピリンベンザチンを静脈内投与 (10 又は 30 mg/kg 体重) したときの体温測定において、30 mg/kg 体重投与群の 3 例中 1 例に投与後 5 分～3 時間まで軽度な体温上昇がみられた以外には明らかな影響はみられなかった。(参照 44)

ウサギにセファピリンナトリウムを静脈内投与 (1～500 mg/kg 体重) したときの体温測定では、500 mg/kg 体重投与群で体温が 0.9 °C 上昇し、投与 4 時間後には回復した。(参照 43)

## (2) 呼吸及び循環器系への作用

ウサギ (日本白色種、雄) にセファピリンベンザチンを静脈内漸増投与 (3、10、30 又は 100 mg/kg 体重) し、血圧、心拍数及び呼吸数を測定した。

10 及び 30 mg/kg 体重投与群で、投与直後から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 1 分後から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 体重投与群で投与 1 分後に減少がみられ、3 分後には回復傾向がみられた。100 mg/kg 体重投与群では投与直後に血圧が急激な下降を示し、同時に呼吸運動は浅速化を呈し、更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。(参照 44)

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

血圧は 50 mg/kg 体重投与で 4%、100 mg/kg 体重投与で 8%、200 mg/kg 体重投与で 15%、400 mg/kg 体重投与で 14%の一過性の血圧下降作用がみられた。下降の持続時間は短く、いずれも 1~2 分であった。心拍数は 100 mg/kg 体重以上投与で約 13%の抑制がみられたが、心電図には異常はみられなかった。呼吸は 100、200 及び 400 mg/kg 体重投与で振幅がそれぞれ 18、33 及び 50%の増加、呼吸数がそれぞれ 10、21 及び 26%の増加及び明らかな興奮がみられた。アドレナリンに対しては、50、100 及び 200 mg/kg 体重投与でそれぞれ 22、33 及び 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 及び 400 mg/kg 体重投与でそれぞれ 16、17 及び 22%のアセチルコリンによる降圧作用の抑制がみられた。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 及び 200 mg/kg 体重投与でそれぞれ 29、70 及び 83%のヒスタミンによる降圧作用の抑制がみられた。

ウサギにセファピリンナトリウムを皮内投与し、毛細管透過性を調べた。

軽度の亢進作用（ヒスタミンの 5 万分の 1）がみられ、血管透過性亢進作用の閾値は 1 mg/mL であった。（参照 43）

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

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

セファピリン 1~1,000  $\mu$ g LOCKE 液適用時のウサギ（雄）の皮膚血管透過性について、LOCKE 液及びヒスタミン 10  $\mu$ g 並びにアセチルコリン 1  $\mu$ g を対照として色素透過度を比較することにより調べた。

色素透過開始時間は 1~100  $\mu$ g では 5 分で対照と同様であったが、1,000  $\mu$ 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、セファピリン 1 及び 10  $\mu$ g では対照と同様であったが、100 及び 1,000  $\mu$ g ではより大きくなった。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色素透過度に類似していた。以上から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。（参照 45）

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

20 mg/kg 体重以上で一過性の血圧下降がみられ、200 mg/kg 体重でも 3 分後には回復した。その際の呼吸は、200 mg/kg 体重で一過性の軽度の呼吸促迫がみられた。（参照 45）

### （3）自律神経系への作用

モルモット（Hartley 系、雄）の摘出回腸についてマグヌス法で調べたところ、セファピリンベンザチン  $1.5 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度で軽度な収縮作用がみられ、更に  $5 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度でアセチルコリン ( $5 \times 10^{-8}$  g/mL) の収縮並びに  $5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度でニコチン ( $1 \times 10^{-6}$  g/mL) 及びヒスタミン ( $5 \times 10^{-8}$  g/mL) の収縮に対し抑制作用を示した。（参照 44）

モルモット（雄）の摘出回腸についてマグヌス法で調べたところ、セファピリンナトリウム  $10^{-5} \sim 10^{-3}$  g/mL TYRODE 液の濃度で自動運動の亢進並びに収縮及び弛緩作用のいずれもみられず、アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮にも影響を及ぼさなかった。（参照 43）

セファピリン  $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-3}$  g/mL TYRODE 液適用時のモルモット（雄）の摘出腸管、セファピリン  $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-3}$  g/mL TYRODE 液適用時のウサギ（雄）の摘出腸管及びセファピリンベンザチン  $5 \times 10^{-4}$  g/mL TYRODE 液適用時のモルモット（Hartley 系、雄）の摘出輸精管をマグヌス法により調べたところ、セファピリンの影響はみられなかった。（参照 44、45）

マウス（ICR 系、雄）にセファピリンベンザチンを皮下投与（250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重）したときの小腸輸送能及びウサギ（日本白色種、雄）にセファピリンベンザチンを静脈内投与（10 又は 30 mg/kg 体重）したときの瞳孔径について、セファピリンの影響はみられなかった。（参照 44）

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

10 mg/kg 体重投与により 3 例中 1 例に子宮運動の基線の下降並びに収縮の頻度及び振幅の減少がみられた。この個体では投与 15 分後には概ね回復し、60 分後に 30 mg/kg 体重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 体重投与でもこのような変化はみられなかったが、100 mg/kg 体重投与では、基線の上昇及び収縮頻度の増加を伴って投与直後に死亡した。（参照 44）

セファピリンナトリウム  $10^{-5} \sim 10^{-3}$  g/mL TYRODE 液適用時のラット（Wistar 系、雌）の摘出子宮をマグヌス法により調べたところ、自動運動及び緊張度について、セファピリンの影響はみられなかった。（参照 43）

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

非妊娠ラットにおいて  $10^{-4}$ ~ $2 \times 10^{-4}$  g/mL で自動運動の消失がみられた。妊娠ラットにおいては、 $10^{-3}$  g/mL 以下で影響はみられなかったが、 $2 \times 10^{-3}$  g/mL で振幅が減少した。（参照 45）

セファピリン  $10^{-6}$ ~ $5 \times 10^{-4}$  g/mL RINGER 液適用時のモルモット（雄）の摘出気管筋をマグヌス法で調べたところ、セファピリンの影響は全くみられなかった。（参照 45）

#### （４）体性神経系への作用

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

10 mg/kg 体重投与では、直接及び間接刺激による前脛骨筋収縮に影響はみられなかった。30 mg/kg 体重投与では、両刺激による筋収縮は増大したが投与 30 分後には回復した。100 mg/kg 体重投与では、投与直後に死亡したが、死亡後に両刺激による筋収縮の増大がみられた。（参照 44）

#### （５）腎機能に対する作用

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

1,000 mg/kg 体重以下投与では、変化はみられなかった。2,000 mg/kg 体重投与では尿浸透圧の上昇、尿中  $\text{Na}^+$  及び  $\text{Cl}^-$  濃度の増加並びに  $\text{K}^+$  濃度の減少傾向がみられた。いずれも統計学的に有意な変化ではなかったものの、極めて高い用量の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、タンパク質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。（参照 44）

#### （６）血液への作用

ウサギ（日本白色種、雄）にセファピリンベンザチン（ $1.5 \times 10^{-5}$ ~ $1.5 \times 10^{-3}$  g/mL）を *in vitro* で作用させたときの血液凝固時間及び溶血作用（37°C で 2 時間放置）にセファピリンの影響はみられなかった。（参照 44）

### 10. 微生物学的影響に関する試験

#### （１）*in vitro* の最小発育阻止濃度（MIC）に関する試験

ヒト腸内細菌に対するセファピリンの  $10^4$  CFU における MIC<sub>50</sub> が報告されている。調査された菌種は、*Clostridium* sp.、*Peptostreptococcus* sp.、*Bacteroides* sp.、*Fusobacterium* sp.、*Proteus* sp.、*Escherichia coli*、*Streptococcus* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Eubacterium* sp. 及び *Lactobacillus* sp. の 10 菌種でそれぞれ 10 菌株であった。感受性が高かったのは *Peptostreptococcus* sp.、*Lactobacillus* sp. 及び *Clostridium* sp. で、幾何平均 MIC<sub>50</sub> の範囲は 0.4~1.4 µg/mL であった。全菌種の幾何平均 MIC<sub>50</sub> は

脱アセチルセファピリンで 24.1 µg/mL、セファピリンで 11.9 µg/mL であり、脱アセチルセファピリンはセファピリンより微生物学的活性が低かった。セファピリンに対する幾何平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值は、4.53 µg/mL と算出された。（参照 10）

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

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

## （2）臨床分離菌に対する 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」において、セファピリンのヒト臨床分離株等に対する MIC が調べられた（表 29）。（参照 46）

表 29 セファピリンのヒト臨床分離株等に対する MIC

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

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 *Prevotella* sp. と *Propionibacterium* sp. の 0.12 µg/mL であり、*Propionibacterium* sp. に対する MIC<sub>calc</sub><sup>25</sup> は 0.475 µg/mL であった。

<sup>25</sup> 薬剤がその菌に対して活性を有する最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值

### Ⅲ. 国際機関等における評価

#### 1. EMEA における評価

EMEA は、セファピリンナトリウムを用いたラット及びイヌの 3 か月間経口投与による試験における NOEL (20 mg/kg 体重/日) に、用いた用量が 1 用量であったため、安全係数 200 を適用し、毒性学的 ADI を 0.1 mg/kg 体重/日 (6 mg/kg 体重/人) としている。

微生物学的 ADI は、ヒト腸内細菌叢分離菌を用いた MIC の結果から MIC<sub>50</sub> 4.53 µg/mL を算出し、CVMP の算出式から 2.54 µg/kg 体重/日としている。

微生物学的 ADI が毒性学的 ADI より小さかったことから、セファピリンの ADI を 0.00254 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 10)

#### 2. 豪州における評価

2001 年にセファピリンベンザチンを対象としてヒトへの安全性を評価している。毒性試験の感受性が高いイヌを用いた 13.5 週間経口投与試験から得られた LOEL 20 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、毒性学的 ADI を 0.02 mg/kg 体重/日としている。(参照 47)

#### IV. 食品健康影響評価について

今般、抗菌剤であるセファピリンの残留基準設定に係る食品健康影響評価を行った。

各種動物又はヒトにおけるセファピリン、セファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンの非経口投与での薬物動態試験において、脱アセチルセファピリンを含むセファピリンは腎臓に多く分布した。排泄については、いずれの動物種でも主に尿からセファピリン又はその脱アセチル体として排泄された。

牛の残留試験においては、セファピリンナトリウムの乳房内投与において投与 4 又は 5 日後には乳房以外の組織へのセファピリンの残留は認められなかった。セファピリンベンザチンの乳房内投与でも同様の傾向であった。

遺伝毒性試験の結果では、セファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンの *in vitro* の試験において陽性のものがあったが、他の *in vitro* 試験においていずれも陰性であった。また、マウスを用いた腹腔内投与による *in vivo* の小核試験では高用量を投与した場合でも陰性であったこと等から、セファピリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、セファピリンの ADI を設定することは可能と考えた。

各種毒性試験において認められた主な影響は、体重増加抑制等であった。

生殖発生毒性試験においては、母動物に立毛、脱毛等が認められたが催奇形性は認められなかった。

発がん性についての試験は実施されていないが、EMEA の評価結果、亜急性毒性試験において前腫瘍性病変が認められないこと等から、追加の安全係数を加えることにより ADI を設定することが可能であると判断した。

##### 1. 毒性学的 ADI について

各種毒性試験で得られた NOAEL の最小値は、ラットの発生毒性試験の 7.51 mg(力価)/kg 体重/日であった。しかしながら、この発生毒性試験の用量設定の公比は 10 と大きく、実際の NOAEL は 7.51 から 75.1 mg(力価)/kg 体重/日の間にあると考えられた。この発生毒性試験よりも投与期間が長いラットの 13 週間亜急性毒性試験において、NOAEL 22.6 mg(力価)/kg 体重/日が得られている。一方、イヌの 13 週間亜急性毒性試験においては、NOAEL 20 mg(力価)/kg 体重/日が得られており、ラットの 13 週間亜急性毒性試験の NOAEL よりも低い、ほかに評価可能なイヌの試験もないことから、ADI の設定の根拠としては適切でないと考えられた。以上から、ラットの 13 週間亜急性毒性試験の NOAEL を ADI の設定の根拠として採用することが適切であると考えられた。

以上のことから毒性学的 ADI は、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験の NOAEL 22.6 mg(力価)/kg 体重/日に、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安全係数 10 を適用し、安全係数 1,000 で除した 0.023 mg(力価)/kg 体重/日と設定することが適切であると考えた。

##### 2. 微生物学的 ADI について

セファピリンは生体内で代謝され、脱アセチルセファピリンとなるが、脱アセチルセファピリンの抗菌活性はセファピリンより低いことから、セファピリンの *in vitro* の MIC<sub>50</sub> を用いて検討するのが適切と考えられた。

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」の結果から得られた MICcalc に 0.000475 mg/mL を用いて、VICH の算出式により微生物学的 ADI を算出した。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000475^a \times 220^b}{0.89^c \times 60^d} = 0.00196 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

b : 結腸内容物 (g)

c : 細菌が暴露される分画 (経口用量として生物学的に利用可能な比率)

d : ヒト体重 (kg)

### 3. ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.002 mg/kg 体重/日) が毒性学的 ADI (0.023 mg/kg 体重/日) より小さいことから、セファピリンの ADI として、0.002 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

以上から、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た。

ADI 0.002 mg/kg 体重/日

ばく露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準の見直しを行う際に確認することとする。

表 30 EMEA、豪州及び食品安全委員会における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
			EMEA	豪州	食品安全委員会
ラット	4 週間亜急性毒性試験	0、30、100、300、1,000 (ナトリウム塩) (強制経口)			300 (セファピリンとして 294) 肝細胞脂肪変性 (雄)
	4 週間亜急性毒性試験	0、10、50、200、1,000 (ベンザチン塩) (強制経口)			200 (セファピリンとして 150) 尿検査所見、血液生化学的所見、臓器重量の変化、病理組織学的所見 (雌雄)
	13 週間亜急性毒性試験	0、22.6 (雄) 又は 23.8 (雌) (ナトリウム塩) (混餌)	20	20	22.6~23.8 (セファピリンとして) 影響なし
	発生毒性試験	0、10、100、1,000 (ベンザチン塩) (強制経口)			母動物：10 (セファピリンとして 7.51) 立毛、脱毛、摂餌量減少、体重増加抑制 胎児：1,000 (セファピリンとして 751) 影響なし
イヌ	13 週間亜急性毒性	0、20 (ナトリウム塩) (経口)	20	20	20 (セファピリンとして) 影響なし
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.1 NOEL : 20 安全係数 : 200	0.02 LOEL : 20 安全係数 : 1,000	0.023 NOAEL : 22.6 安全係数 : 1,000
毒性学的 ADI の根拠資料			ラット及びイヌを用いた 3 か月間経口投与による亜急性毒性試験	イヌを用いた 13.5 週間経口投与 (カプセル) による亜急性毒性試験	ラットを用いた 13 週間経口投与による亜急性毒性試験

微生物学的ADI (mg/kg 体重/日)	0.00254		0.00196
微生物学的ADI の根拠資料	ヒト腸内細菌叢分離菌に対するセファピリンの MIC <sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限値を基に CVMP の式から算定。		平成 18 年度食品安全確保総合調査において得たヒト臨床分離株等に対するセファピリンの MIC <sub>calc</sub> を基に、VICH ガイドラインに基づき算出。
ADI (mg/kg 体重/日)	0.00254	0.02	0.002

／：記載なし

〈別紙 1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [= グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [= グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <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	欧州医薬品審査庁
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 48 Cephapirin sodium の化学と試験規格の設定の基礎検討（社内資料）（非公表）
3. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 34 Cephapirin benzathin の化学と試験規格の設定の基礎検討（社内資料）（非公表）
4. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査申請書「KP ラック-5G」：添付資料 1 使用成績の調査概要（非公表）
5. EMEA: Cefapirin: Committee for Veterinary Medicinal Products. Summary Report (1), 1996  
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/mrls/012896en.pdf>
6. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 35 Comparative pharmacokinetics and Metabolism of Cephapirin in Laboratory Animals and Humans : Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol.10, No.2, p.307-317, 1976
7. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 33 Cephapirin:基礎および臨床検討：Chemotherapy, Vol.22, No.8, p.1219-1227, 1974
8. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 36 Serum Level and Urinary Excretion of Parent Antibiotics and Deacetyl Forms After Parenteral Administration of Cephalothin and Cephapirin : The Japanese Journal of Antibiotics xxVIII-4, p.628-633, 1975
9. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 32 山中康光, 河野清子, 建石英樹, 荒谷春恵. Cephapirin に関する薬理学的研究第 2 報 体内分布、運命、排泄. Chemotherapy, Vol.22, No.8, p.1208-1218, 1974
10. EMEA: Cefapirin: Committee for Veterinary Medicinal Products. Summary Report (2), 2001  
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/mrls/074500en.pdf>
11. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 38 KP-10 の乳房内投与による泌乳牛の吸収・排泄試験（社内資料）（非公表）
12. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 25 KP-11 の乳房内投与による泌乳牛の吸収・排泄試験（社内資料）（非公表）
13. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 27 Metabolic and Pharmacokinetic Studies: Cephapirin（社内資料）（非公表）
14. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 37 The Role of the Kidney in the Elimination of Cephapirin in Man : Journal of Pharmacokinetics and

Biopharmaceutics, Vol.3, No.6, p.419-438, 1975

15. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 40 KP-10 の乳房内投与による泌乳牛の組織残留試験（Ⅰ）（社内資料）（非公表）
16. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 41 KP-10 の乳房内投与による泌乳牛の組織残留試験（Ⅱ）（社内資料）（非公表）
17. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 42 KP-10 の乳房内投与による乳汁中残留試験（Ⅰ）（社内資料）（非公表）
18. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 43 KP-10 の乳房内投与による乳汁中残留試験（Ⅱ）（社内資料）（非公表）
19. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 28 KP-11 の乳房内投与による乾乳牛の組織中残留試験（Ⅰ）（社内資料）（非公表）
20. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 29 KP-11 の乳房内投与による乾乳牛の組織中残留試験（Ⅱ）（社内資料）（非公表）
21. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 30 KP-11 の乳房内投与による乳汁中残留試験（Ⅰ）（社内資料）（非公表）
22. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 31 KP-11 の乳房内投与による乳汁中残留試験（Ⅱ）（社内資料）（非公表）
23. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：補足番号 10 KP-10（セファピリンナトリウム）の細菌を用いた復帰変異試験（社内資料）（非公表）
24. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 11 セファピリンナトリウム（略称：KP-10）の哺乳動物培養最近を用いる染色体異常試験（社内資料）（非公表）
25. EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF CEPHAPRIN-SODIUM REPORT, 1990（非公表）
26. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 5 KP-11（セファピリンベンザチン）の細菌を用いた復帰変異試験（社内資料）（非公表）
27. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 6 セファピリンベンザチン（略称：KP-11）の哺乳動物培養細菌を用いる染色体異常試験（社内資料）（非公表）
28. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 12 セファピリンナトリウム（KP-10）のマウスを用いる小核試験（社内資料）（非公表）
29. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足

- 資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」：資料番号 7  
セファピリンベンザチン (KP-11) のマウスを用いる小核試験 (社内資料) (非公表)
30. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 1 新抗生物質、Cephapirin sodium の急性毒性：東邦医学会雑誌 21、p.279-281、1974
  31. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」：資料番号 1 KP-11 のマウスを用いた経口及び皮下投与による急性毒性試験 (社内資料) (非公表)
  32. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」：資料番号 2 KP-11 のラットを用いた経口及び皮下投与による急性毒性試験 (社内資料) (非公表)
  33. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 2 セファピリンナトリウム (KP-10) のラットを用いた強制経口投与による 4 週間の亜急性毒性試験 (社内資料) (非公表)
  34. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」：資料番号 3 セファピリンベンザチン (KP-11) のラットを用いた強制経口投与による 4 週間の亜急性毒性試験 (社内資料) (非公表)
  35. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 4 SUBACUTE INTRAPERITONEAL STUDY RATS (腹腔内投与による亜急性毒性試験・ラット) (社内資料) (非公表)
  36. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 3 新抗生物質 Cephapirin の亜急性、および慢性毒性：東邦医学会雑誌 21、p.211-224、1974
  37. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 5 90 DAY ORAL STUDIES・RATS& DOGS (90 日経口投与・ラットとイヌ) (社内資料) (非公表)
  38. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 6 CHRONIC INTRAPERITONEAL TOXICITY RATS (腹腔内投与による慢性毒性試験・ラット) (社内資料) (非公表)
  39. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 7 繁殖試験 マウスとラット BL-P1322 (社内資料) (非公表)
  40. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 8 新抗生物質 Cephapirin のマウス・ラット胎仔および生後発育に及ぼす影響：東邦医学会雑誌 21、205-210、1974
  41. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」：資料番号 4 セファピリンベンザチン (略称：KP-11) のラットを用いた経口投与による催奇形性 (非公表)

42. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 9 セファピリンナトリウム（略称：KP-10）のウサギを用いた皮下投与による催奇形性試験（社内資料）（非公表）
43. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 29 新抗生物質 Cephapirin の一般薬理作用：東邦医学会雑誌、21、p.198-204、1974
44. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ドライ-5G、セファピリンベンザチン「コーキン」」：資料番号 24 KP-11 の一般薬理試験（社内資料）（非公表）
45. コーキン化学株式会社. 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料「製品名：KP ラック-5G」：資料番号 30 Cephapirin に関する薬理学的研究第 1 報 一般薬理作用：Chemotherapy,Vo22, No.8, p,1201-1207, 1974
46. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査、2007
47. Public Release Summary on Evaluation of the new active CEPHAPIRIN in the product/s Metricure Benzathine cephalosporin intra -uterine suspension, National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals, September 2001, Canberra, Australia CRIS NO:47091]