

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 LD₅₀ 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 LD₅₀ 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) LD₅₀ 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 LD₅₀ 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変化が、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変化が認められた。血液生化学的変化は、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一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、F₁ 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一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* MIC₅₀ について 2 試験で検討された。最初の試験では、10⁷ CFU/mL の接種レベルにおける MIC₅₀ の幾何平均値及び最小値はそれぞれ 4.0 及び 0.25 µg/mL であった。この試験においては、接種物を 10² 倍希釈 (10⁵ CFU/mL) すると MIC₅₀ は約 2 分の 1 に低下した。もう一方の試験では、10⁷ CFU/mL の接種レベルにおける MIC₅₀ の幾何平均値及び最小値はそれぞれ 5.9 及び 1.0 µg/mL であった。この 2 試験で認められた MIC₅₀ の幾何平均値 4.0 及び 5.9 µg/mL に基づき、MIC₅₀ 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 5×10^6 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 MIC₅₀

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

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Bifidobacterium* sp. の 0.5 µg/mL であり、MIC_{calc}² 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)

² 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 MIC₅₀ 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 MIC₅₀ のみであり、ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種 10 種の幾何平均 MIC₅₀ 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)

$$\text{ADI} = \frac{0.0049 \times 2^{*2} \text{ (mg/mL)}}{3^{*1}} \times \frac{150^{*3} \text{ (mL)}}{0.15^{*4} \times 60 \text{ (kg)}}$$
$$= 0.054 \text{ mg/kg 体重/日}$$

- *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³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_{calc} 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 MIC₅₀ 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。

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

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 ₁ 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 ₅₀ 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 _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	高速液体クロマトグラフィー・質量分析計
LD ₅₀	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 _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

<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
- 5 センセファリンカプセル[®]125、センセファリン[®]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
- 6 オーレキシシ[®]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