

## 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	館田 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 霞子
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

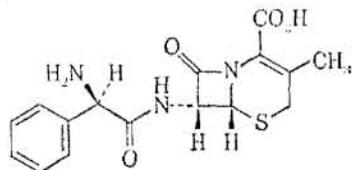
### 4. 分子式

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

### 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薬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<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>及びT<sub>1/2</sub>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  $\mu\text{g/mL}$  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、ラット及びブイズ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ブイズ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  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン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。血漿中放射活性は、投与 1 分後の 205  $\mu\text{g eq/mL}$  から、3 時間及び 48 時間後にはそれぞれ 4.5 及び 0.2  $\mu\text{g eq/mL}$  に低下した。

② 乾乳牛 (10 頭) を用いたセファレキシナトリウム (油性製剤) の 5 日間筋肉内投与 (7 mg/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  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}$  は 1 時間、 $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$  は 22.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{1/2}$  は 1.3 時間であった。

③ 泌乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシナトリウム (油性製剤) の単回筋肉内投与 (7 mg/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  $\mu\text{g eq/mL}$  であった。

④ 泌乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシナー水和物の単回乳房内投与 (200 mg/分房) 試験が実施された。血漿  $C_{max}$  は 0.252~0.387  $\mu\text{g eq/mL}$ 、 $T_{max}$  は 3~12 時間、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$  は 4.278~5.387  $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$  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ンの単回経口投与 (25 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿  $C_{max}$  は 3.75  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}$  は 5.33 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は 37.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。セファレキシナー水和物の反復筋肉内投与 (15 mg/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  $\mu\text{g/mL}$  の範囲であった。

⑥ 乾乳牛を用いた  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン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。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  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシナー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±0.23  $\mu\text{g/mL}$  に達した。セファレキシンは、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	7	5 日間 筋肉内	1	9.8	1.3	22.3*
豚	ンナトリウム	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  $^{14}\text{C}$ -標識セファレキシリン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 リンシナート	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シ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)