

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

③ 残留試験（羊及び豚）

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

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

2. 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル）

急性毒性試験が数種の動物を用いて実施されている。

マウスの急性経口 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シン水和物の3ヶ月間強制経口投与（0、160、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

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

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

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌを用いたセファレキシシン水和物の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、この化合物の不快な味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。セファレキシンの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、セファレキシンの分子には 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の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(有意差あり、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の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リ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リンの経口投与 (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リンの経口投与 (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リンの経口投与 (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)	陰性
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、セファレキシリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(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学的作用（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) 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sporin 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)

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% 信頼限界の下限值から算出