

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 300 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 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_{catc} 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。

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

=0.060 (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。

セファレキシリン 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) セファレキシリン水和物	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 で流産、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
		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 セファレキシリン水和物 (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) セファレキシシン-水和物	160 血液生化学的变化
	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, CEFALOXIN 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 オーレキシン[®]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