

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
議事次第

日時：平成22年12月24日（金）

14:00～17:00

場所：厚生労働省専用第23会議室

1. 開会

2. 議題

(1) 食品中の残留農薬等に係る残留基準設定について

- ・エフロトマイシン（飼料添加物）
- ・セファレキシン（動物用医薬品）
- ・ツラスロマイシン（動物用医薬品）
- ・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症・マイコプラズマ・シノピエ感染症
混合生ワクチン（動物用医薬品）
- ・ゾキサミド（農薬）
- ・メチオカルブ（農薬）
- ・トリフルスルフロメチル（農薬）
- ・フェンチオン（農薬）
- ・インダノファン（農薬）
- ・ミクロブタニル（農薬）

(2) その他

3. 閉会

(配付資料)

【エフロトマイシン (飼料添加物)】

資料1-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料1-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【セファレキシン (動物用医薬品)】

資料2-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料2-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【ツラスロマイシン (動物用医薬品)】

資料3-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料3-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症・マイコプラズマ・シノビエ感染症
混合生ワクチン (動物用医薬品)】

資料4-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料4-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【ゾキサミド (農薬)】

資料5-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料5-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【メチオカルブ (農薬)】

資料6-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料6-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【トリフルスルフロンメチル (農薬)】

資料7-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料7-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【フェンチオン (農薬)】

資料8-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料8-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【インダノファン (農薬)】

資料9-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料9-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【ミクロブタニル (農薬)】

資料10-1 農薬・動物用医薬品部会報告 (案)

資料10-2 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

(別添)

エフロトマイシン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の飼料添加物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、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名: エフロトマイシン[Efrotomycin]

(2) 用途: 豚飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進

Novcardia lactandurans の培養液から発見された *N*-メチルヒドロキシピリドングリコシド系抗生物質である。主としてグラム陽性菌に有効な狭範囲スペクトルの抗生物質である。細菌のリボソームにおけるタンパク質合成時において、伸長因子 (EF-Tu) に結合することによりタンパク質合成を阻害し、抗菌作用を示す。*Salmonella*、*Escherichia*、*Bordetella* 等には活性を示さないが、家畜において重要な伝染病を引き起こす *Brachyspira hyodysenteriae*、*Clostridium perfringens* 等に有効である。

エフロトマイシンは、エフロトマイシン A_1 及びその異性体であるエフロトマイシン A_2 並びにエフロトマイシン B の混合物である。それぞれの存在比は、 A_1 は 70~80%、 A_2 は 1~5%、B は 5~15% となっている。また、エフロトマイシンの力価は、エフロトマイシン A_1 としての量を重量 (力価) で示す。

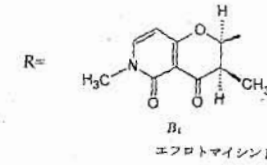
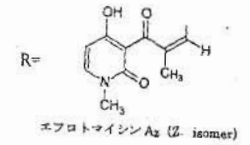
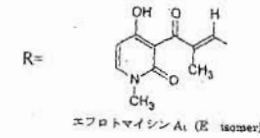
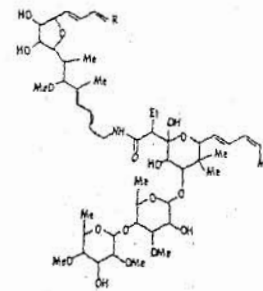
日本では、飼料添加物として指定されている。また、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名:

2-[2,3-dihydroxy-4-[3-hydroxy-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-4-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-5,5-dimethyl-6-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]oxan-2-yl]-N-[(2E,4E)-7-[3,4-dihydroxy-5-[(1E,3E,5E)-7-(2-hydroxy-1-methyl-4-oxopyridin-3-yl)-6-methyl-7-oxohepta-1,3,5-trienyl]oxolan-2-yl]-6-methoxy-5-methylocta-2,4-dienyl]butanamide (IUPAC)

31-O-[6-deoxy-4-O-(6-deoxy-2,4-di-O-methylhexopyranosyl)-3-O-methylhexopyranosyl]-1-methylmocimycin (CAS)

(4) 構造式及び物性

分子式: $C_{59}H_{98}N_2O_{20}$

分子量: 1145.33

(5) 適用方法及び用量

国内でのエフロトマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

		対象動物及び使用方法 (飼料 1 トン当たり)	
豚	ほ乳期用	2~16 g 力価	
	子豚期用	2~16 g 力価	

ほ乳期用: 体重がおおむね 30 kg 以下の豚用飼料

子豚期用: 体重がおおむね 30 kg を超え 70kg 以下の豚 (種豚育成中のものを除く。) 用飼料

・エフロトマイシンの力価は、エフロトマイシン A_1 としての量を重量 (力価) で示す。1 μ g (力価) は、標準エフロトマイシン 1 μ g に対応する。

・食用を目的として殺する前 7 日の豚に使用してはならない。

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物: エフロトマイシン A_1

② 分析法の概要

試料から酢酸エチル又はジクロロメタンで抽出し、液液分配及び限外ろ過により精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

(2) 残留試験結果

対象動物	投与量	試験対象	投与後時間			
			0日目	1日目	3日目	5日目
豚	常用量 (16ppm)	筋肉	ND	-	-	-
		脂肪	ND	-	-	-
		肝臓	t	ND	ND	-
		腎臓	ND	-	-	-
		小腸	t	ND	ND	-

※ t : 個体又は分析くり返しの一方がNDの場合
 ND : 検出限界 (0.03ppm) 以下
 - : 分析せず

3. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会委員長あて意見を求めたエフロトマイシンに係る食品健康影響評価においては、VICH ガイドラインに基づく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) により得られていることから、VICH 算出式により算出することができ、以下の微生物学的 ADI を採用することが適当と考えられると評価されている。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000482^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60} = 0.00177$$

$$= 0.0018 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

- *1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₉₀の90%信頼限界の下限值
- *2: 結腸内容物(g)
- *3: 動物に対する投与試験の結果から、エフロトマイシンの大部分が糞中より排泄されることから、腸内細菌叢が暴露される分画としての係数を1.0とする

4. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。
 米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国においても残留基準は設定されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エフロトマイシンA₁とする。
 実験動物を用いた代謝試験の結果により、豚の消化管中で生成するエフロトマイシンBは、吸収され難いことが確認されており、残留の可能性はA₁よりさらに低く、また、エフロトマイシンAzはもともと含量が5%と低いことから、残留の規制対象はエフロトマイシンA₁のみとすることとした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	1.1
幼小児 (1~6歳)	2.5
妊婦	1.2
高齢者 (65歳以上) *	1.1

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(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。

(別紙1)

エフロトマイシン

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	飼安法 ppm
豚の筋肉	0.03	0.03	0.03
豚の脂肪	0.03	0.03	0.03
豚の肝臓	0.03	0.03	0.03
豚の腎臓	0.03	0.03	0.03
豚の食用部分*	0.03	0.03	0.03

平成17年11月29日厚生労働省告示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。

*：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。

(別紙2)

エフロトマイシンの推定摂取量(単位：μg/人/日)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 ^{※5} (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.03	1.1 ^{※2}	0.7 ^{※2}	1.2 ^{※2}	1.1 ^{※2}
豚の脂肪	0.03				
豚の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0 ^{※4}	0.0
豚の腎臓	0.03	0.0	0 ^{※3}	0.0 ^{※4}	0.0
豚の食用部分 ^{※1}	0.03	0.0	0.0	0.0 ^{※4}	0.0
計		1.1	0.7	1.2	1.1
ADI比(%)		1.1	2.5	1.2	1.1

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

*1：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い、腎臓の値を参照した。

*2：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3：摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4：妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*5：高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留基準告示
 平成20年19月12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22年11月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
 平成22年12月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
 平成22年12月24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]

青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
 生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
 ○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
 佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
 志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
 豊田 正武 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
 吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
 鱈淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

エフロトマイシン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.03
豚の脂肪	0.03
豚の肝臓	0.03
豚の腎臓	0.03
豚の食用部分*	0.03

*: 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。

飼料添加物評価書

エフロトマイシン

2010年11月

食品安全委員会

(5) 繁殖試験 (豚)	14
6. 遺伝毒性試験	14
7. 飼養試験 (豚)	15
8. その他の知見	16
(1) 急性眼刺激性試験 (ウサギ)	16
(2) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ)	16
9. 薬理学的試験	16
10. 微生物学的影響に関する試験	17
(1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	17
III. 食品健康影響評価	17
1. 毒性学的 ADI について	17
2. 微生物学的 ADI について	18
3. ADI の設定について	18
4. 食品健康影響評価	19
・別紙 1 : 検査値等略称	22
・参照	23

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日	暫定基準告示 (参照 1)
2008年 9月 12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 0912007 号)
2008年 9月 25日	第 255 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年 4月 16日	第 37 回肥料・飼料等専門調査会
2010年 9月 30日	第 349 回食品安全委員会 (報告)
2010年 9月 30日	から 10月 29日 国民からの御意見・情報の募集
2010年 11月 25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 11月 25日	第 357 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

* : 2009年 7月 9日から

〈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	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

要 約

N-メチルヒドロキシピリドングリコシド系抗生物質である飼料添加物エフロトマイシン (CAS No.61288-15-1) について、飼料添加物指定時の試験成績等の抄録、FDA の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 (ラット及び豚)、残留試験 (豚)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性試験 (ラット及びマウス)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及び豚)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

エフロトマイシンは、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と考えられること、また、発がん性試験において発がん性は認められていないことから、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、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた亜急性毒性試験における雄の ALP の増加で、NOAEL は、10 mg(力価)/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI は、この NOAEL に、安全係数として、種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、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 算出式に基づいて 0.0018 mg/kg 体重/日と設定された。

この微生物学的 ADI (0.0018 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒性学的な安全性も担保していると考えられる。

以上より、エフロトマイシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.0018 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：エフロトマイシン

英名：Efrotomycin

3. 化学名

CAS (No.61288-15-1)

英名：31-O-[6-deoxy-4-O-(6-deoxy-2,4-di-O-methylhexopyranosyl)-3-O-methylhexopyranosyl]-1-methylmocimycin

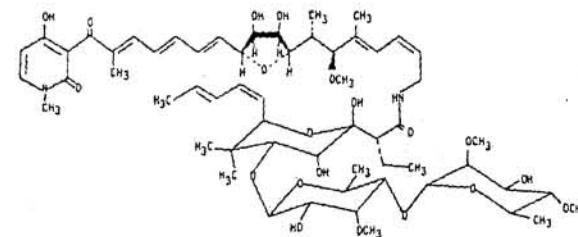
4. 分子式

C₅₉H₈₈N₂O₂₀

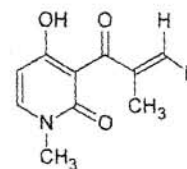
5. 分子量

1145.33

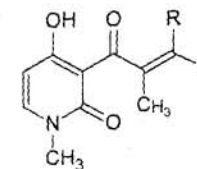
6. 構造式



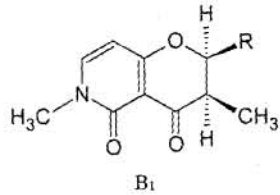
エフロトマイシン A₁



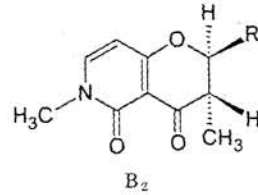
エフロトマイシン A₁ (E isomer)



エフロトマイシン A₂ (Z isomer)



B₁



B₂

エフロトマイシン B (立体異性体 B₁ 及び B₂ の混合物)

7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2、3)

エフロトマイシンは、1976 年に *Nocardia lactamdurans* の培養液から発見された N-メチルヒドロキシピリドングリコシド系抗生物質である。

本品は、主としてグラム陽性菌に有効な狭範囲スペクトルの抗生物質で、*Salmonella*、*Escherichia*、*Bordetella* 等には活性を示さないが、家畜において重要な *Brachyspira hyodysenteriae*、*Clostridium perfringens* 等に有効であり、飼料添加物分野で開発されることとなった。

エフロトマイシンは、エフロトマイシン A₁ 及びその異性体であるエフロトマイシン A₂ 並びにエフロトマイシン B の混合物である。

エフロトマイシンの力価は、エフロトマイシン A₁ としての量を重量 (力価) で示す。

日本では、昭和 62 年に飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律 (昭和 28 年法律第 35 号) に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途とする飼料添加物として指定されている。海外においては、使用されていない。

また、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては使用されていない。

なお、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、飼料添加物エフロトマイシンの指定時の試験成績等の抄録、FDA の資料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、3)

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 (ラット) (参照 2)

ラットを用いた ¹⁴C 標識エフロトマイシンの単回経口投与 (0.8 mg/kg 体重) 試験を実施した。

投与後 48 時間の糞及び尿を経時的に測定した結果、糞中へは投与量の 104.4 % が、尿中には、投与量の 4.7 % が排泄された。

ラットを用いて ¹⁴C 標識エフロトマイシンをコールドキャリアーと共に単回経口投与 (500 mg/kg 体重) し、吸収、分布及び排泄について調べた。

投与 6 時間後、4 % が尿中に排泄され、84 % が消化管内に存在していた。また、投与 6 時間後における臓器への移行率は、肝臓 1.2 %、血液 0.8 %、腎臓 0.3 %、筋肉 0.1 % 及び脂肪では 0.0 % であった。全体の回収率は、91 % であった。

ラットを用いて ¹⁴C 標識エフロトマイシン A₁ を経口投与 (0.8 mg/kg 体重) し、投与後 24 時間の胆汁を集めて分析を行った。

投与量の約 13 % が胆汁中に排泄され、その大部分は極性代謝物であり異性体のエフロトマイシン B は認められなかった。

(2) 代謝 (ラット) (参照 2)

ラットを用いて ¹⁴C 標識エフロトマイシン A₁ をコールドキャリアーと共に単回経口投与 (500 mg/kg 体重) し、代謝物について調べた。

肝臓中では、約 70 % がエフロトマイシン A₁ のまま回収され、他は代謝物であった。

糞中では、エフロトマイシン A₁ が約 60 %、エフロトマイシン B が 24 % であり、尿中では、エフロトマイシン A₁ は約 14 %、極性代謝物が 67~86 % であった。

(3) 薬物動態試験 (豚) (参照 2)

豚を用いた ¹⁴C 標識エフロトマイシンの 7 日間混餌投与 (16 ppm) 試験を実施した。

尿及び糞中のエフロトマイシンの濃度は投与開始 3 日後からはほぼ一定 (糞中では約 10 ppm、尿中では 0.4 ppm) となり、投与を中止すると 2 日後から急減する傾向を示した。

排泄物からの回収率は、糞から 58~76 %、尿からは約 2 % であり、合計 60~78 % であった。

(4) 代謝 (豚) (参照 2)

豚を用いて ¹⁴C 標識エフロトマイシン A₁ を 7 日間混餌投与 (16 ppm) し、代謝物について逆同位体希釈分析 (RIDA) により調べた。

豚に投与されたエフロトマイシン A₁ は、豚の消化管内で、約 20 % がエフロトマイシン B へ代謝される一方、吸収されたエフロトマイシン A₁ は、肝臓や腎臓では約 60~70 % がエフロトマイシン A₁ のまま存在し、残りはより極性の高い代謝物となることが判明した。エフロトマイシン B は臓器や尿中に認められないことから、この異性体は消化管から吸収されないものと推定された。

¹ 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

(5) 残留試験 (豚) (参照2)

豚を用いたエフロトマイシンの14週間混餌投与(16, 80及び160 ppm)による残留試験を実施した。

投与42日目、休薬0, 1, 3, 5, 7日目の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血清中のエフロトマイシンA₁濃度についてHPLCにより分析した。

16 ppm投与群では、投与42日目及び休薬0日目ではほとんど検出されず、休薬1日目には全試料で検出限界(0.03 ppm)以下となった。

また、高濃度群(80及び160 ppm投与群)では、主として小腸、肝臓、血清等に約1 ppm以下が認められたが、休薬により急激に減少し、休薬3日目には全試料で検出限界以下であった。

これらの成績からエフロトマイシンを長期(14週間)にわたって連続投与しても、主要臓器・組織中には蓄積又は残留しないと考えられた。

(6) 残留試験 (豚) (参照2)

豚を用いたエフロトマイシンの7日間混餌投与(16 ppm)による残留試験を実施した。

休薬6時間、1, 2, 3日目の筋肉、肝臓、腎臓及び血漿中のエフロトマイシンA₁濃度についてHPLCにより分析した。

休薬6時間後には、肝臓及び血漿を中心に0.014~0.066 ppmの残留が認められたが、以後急激に減少し、休薬1日目には全臓器で検出限界(0.01 ppm)以下となった。

2. 急性毒性試験 (マウス及びラット) (参照2)

マウス及びラットを用いたエフロトマイシンの急性毒性試験の結果を表1に示した。

表1 急性毒性試験

動物	投与方法	投与量 mg/kg 体重	LD ₅₀ 値 mg/kg 体重	一般症状
マウス	経口	5,000 ~20,000	雄 約15,600 雌 >20,000	20,000 mg/kg 体重投与群において、投与翌日に雄雌で振戦を、また、雄で投与1週間後に元気消失を認めた。
	腹腔内	840 ~2,400	雄 958 (649~1,413)	840 mg/kg 体重以上投与群で、投与2日後に活動低下、徐呼吸及び元気消失を認めた。 投与1週間後に生存マウスは、衰

			雌 927 (688~1,249)	弱を示し、その23~80%に体重減少がみられたが、1例を除き次の1週間では全て体重増加を示した。 1,090 mg/kg 体重以上投与群では、投与2日後に眼瞼下垂、運動失調及び振戦を認めた。
ラット	経口	3,330 ~7,500	雌及び雄 >7,500	著変認めず。
	腹腔内	592 ~1,690	雄 1,582 (1,181~2,120) 雌 1,481 (1,122~1,955)	投与2時間以内に1,690 mg/kg 体重投与群の雄で活動低下及び徐呼吸、雌で徐呼吸を認めた。投与2日後には、770 mg/kg 体重以上投与群で活動低下及び徐呼吸、1,000 mg/kg 体重以上投与群で被毛粗剛様の所見、1,300及び1,690 mg/kg 体重投与群では、振戦及び運動失調を認めた。 投与2及び3日後に1,000 mg/kg 体重以上投与群で衰弱がみられ、投与8日後には1,000及び1,300 mg/kg 体重投与群の雄数例で腹部膨満がみられた。

3. 亜急性毒性試験

(1) 13週間亜急性毒性試験 (マウス) (参照2)

マウス(ICR系、雌雄各10匹/群)を用いたエフロトマイシンの13週間混餌投与(0, 1,000, 3,000, 10,000及び30,000 ppm)による亜急性毒性試験を実施した。

一般症状、体重、摂餌量、食餌効率、被験物質摂取量、尿検査、血液学的、生化学的検査及び病理学的検査の各項目について検査した。

1,000 ppm及び3,000 ppm投与群では、投与の影響はみられなかった。

10,000 ppm以上投与群では、腎臓において尿細管上皮の変性が雌雄に、軽度の尿細管の拡張及び腎盂の拡張が雄にみられた。肝臓の絶対及び比重量の増加が雄にみられた。また、血小板数の増加が雌雄に、総コレステロール値の増加が雌にみられた。

30,000 ppm投与群では、雌雄とも投与開始後一過性に摂餌量の減少に伴う軽度の体重減少及び食餌効率の低下がみられた。また、RBC、Hb及びHtの減少、脾臓の髓外造血亢進傾向、尿の酸性化傾向、肝臓の小葉中心性肝細胞腫大、尿タンパク及びウロビリノーゲンの減少並びに心臓の比重量の減少傾向が雄に、血漿グロブ

リン及び無機リンの増加並びに卵巣の絶対及び比重量の減少が雌にみられた。

なお、10,000 ppm 以上投与群の雄及び全投与群の雌にみられた組織病変を伴わない盲腸の拡張については、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類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判断された。

以上より、本試験における NOAEL は、3,000 ppm (雄 340 mg(力価)/kg 体重/日、雌 431 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

(2) 14 週間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 3)

マウス (ICR 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間混餌投与 (0、0.5、1.0、2.0 及び 5.0 %) による用量設定試験を実施した。体重、摂餌量、臨床症状、剖検所見及び病理学的検査 (腎臓) の各項目について検査した。

2.0 及び 5.0 % 投与群の雌雄で、糸球体腎炎及び尿細管上皮再生の発生数の増加が認められた。

以上より、本試験における NOAEL は、1.0 % (雄 1,720 mg(力価)/kg 体重/日、雌 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

(3) 14 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間混餌投与 (0、0.5、1.0、2.0 及び 5.0 %) による用量設定試験を実施した。体重、摂餌量、臨床症状、血液学的検査、尿検査及び病理学的検査の各項目について検査した。

2.0 % 投与群の雄及び 5.0 % 投与群の雌雄では、投与 1~4 週に体重増加抑制、摂餌量の低下及び糸球体腎炎が認められた。

5.0 % 投与群では、RBC、Hb 及び Ht の軽度の減少、腎臓の比重量の増加並びに尿細管上皮の再生を含む腎臓病変が雌雄で認められた。

以上より、本試験における NOAEL は、1.0 % (雄 706 mg(力価)/kg 体重/日、雌 810 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

ラット (CRCD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) による亜急性毒性試験を実施した。本試験では、5 の (1) の繁殖毒性試験 (p12) により得られた子宮内暴露を受けた児動物を無作為に抽出して用いた。臨床症状、体重、眼科検査、血液学的検査、生化学的検査及び病理学的検査の各項目について検査した。

200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で投与に起因する流涎がみられ、2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群では苦悶反応も認められた。

剖検では、すべての投与群で病理組織学的所見を伴わない盲腸拡張がみられた。この盲腸拡張は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類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判断された。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で肝臓及び腎臓の絶対及び比重量の増加並びに精巣の絶対及び脳比重量の減少が認められた。

病理学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。

(4) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) 試験を実施した。臨床症状、体重、眼科検査、心電図検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査及び微生物学的検査の各項目について検査した。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で嘔吐、軟便及び流涎が投与後 1~2 週に頻繁に認められた。

20 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄及び 200 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌で、投与 4 週後に ALP が増加し、試験終了時には、平均で 50~100 % の増加を示した。200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群では肝臓の絶対及び比重量の増加が雌雄にみられた。しかし、いずれの投与群においても肝臓の病理学的変化は観察されなかった。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、BUN 及びクレアチニンの増加が雌に、腎臓の尿細管拡張、皮質癒痕及び亜急性腎乳頭炎が雌雄にみられた。

以上より、本試験における NOAEL は、雌では 20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられたが、雄では特定できなかった。

上記試験において NOAEL が設定できなかったため、イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間強制経口投与 (0、2、5、10 及び 20 mg(力価)/kg 体重/日) 試験を実施した。

20 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄で腎臓の比重量の増加がみられたが、前回の試験では 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群においても腎臓重量に影響が認められなかったため、投与に起因する影響ではないと考えられた。前回の試験でみられた ALP の増加は、最高用量の 20 mg(力価)/kg 体重/日投与群においても認められなかった。

上記二つの試験結果より、NOAEL は雄では 10 mg(力価)/kg 体重/日、雌では 20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。

4. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 105 週間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) (参照 2、3)

ラット (CRCD 系、雌雄各 65 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 105 週間混餌投与 (0、0.1、0.33 及び 1.0 %) 試験を実施した。このうち、雌雄各 15 匹/群を投

与 53 週後にと殺して中間検査を行った。臨床症状、体重、摂餌量、眼科検査、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査の各項目について検査した。

1.0 %投与群の雌で投与 52 週後において対照群と比べ約 10 %、投与 105 週後において約 20 %の有意な体重増加抑制がみられた。

0.33 %及び 1.0 %投与群の雌で投与 105 週後において慢性腎炎の発生増加がみられた。

その他の検査項目には、投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、雄では本試験の最高用量である 1.0 % (450 mg(力価)/kg 体重/日)、雌では 0.1 % (55 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

また、投与に起因する腫瘍の発生増加はみられず、発がん性は認められなかった。

(2) 94 週間発がん性試験 (マウス) (参照 3)

マウス (ICR 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 94 週間混餌投与 (0、0.1、0.33 及び 1.0 %) 試験を実施した。

臨床症状、体重、飼料摂取量、剖検及び病理組織学的検査の各項目について検査した。

1.0 %投与群の雄で投与開始約 50 週後から試験期間を通じて、死亡率のわずかな増加がみられた。

1.0 %投与群の雌雄で慢性腎炎の発生増加がみられた。

投与に起因する腫瘍の発生増加はみられず、発がん性は認められなかった。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 繁殖毒性試験 (ラット) (参照 2)

ラット (CRCD 系、雌 12 匹/群) を用いたエフロトマイシンの強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) による繁殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は、交配 14 日前より妊娠・授乳期間を通じて分娩 21 日後まで実施した。

母動物の一般症状、体重、交配率、生殖状況及び妊娠期間並びに胎児の着床後生存率、発育、体重、外表、内臓及び骨格異常について検査した。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、妊娠 15 日から試験終了日まで流産が発生した。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、妊娠期間の有意な延長がみられ、これに起因したと考えられる児動物平均体重の有意な増加が認められた。

児動物の外表検査では 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群 1 例で短躯がみられた。内臓検査では、同一児に多発性奇形 (馬蹄形腎、短縮尿管、精巢位置異常及び右副腎欠損) がみられた。また、死亡した児では、対照群 2 例に腰椎及び仙椎の欠損、対照群 1 例に脊椎骨間過剰化骨部位、2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群 1 例に頸椎の融合及び不整列がみられた。これらの変化は偶発的なものと考えられた。

(2) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット) (参照 2)

ラット (CRCD 系、雌雄各 30 匹/群) を用いたエフロトマイシンの混餌投与 (0、0.1、0.33 及び 1.0 %) による 2 世代繁殖毒性試験を実施した。1 世代につき 2 回分娩させた。

F₀ 及び F₁ 親動物については、臨床症状、体重、飼料摂取量、雌の繁殖状況等について検査し、F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b} 児動物については、臨床症状、体重、摂餌量のほか、生存率、性比、性成熟等を調べた。

2 世代の繁殖を通じ、いずれの投与群においても繁殖、受胎、妊娠期間、新生児生存率、児動物の性比及び成長に何ら影響は認められなかった。また、剖検においても、生殖器、腎臓、膀胱に投与に起因する肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。

(3) 催奇形性試験 (マウス) (参照 2)

マウス (CF₁S 系) の妊娠 6 から 15 日に、エフロトマイシンを強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) し、母動物の生存率、一般症状、体重及び生殖状況並びに胎児の外表、内臓及び骨格異常について検査した。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、母動物の体重増加抑制傾向及び平均胎児体重の有意な減少がみられ、左眼の網膜皺 (胎児 2 例) が認められた。対照群を含む各群に外表、骨格又は内臓の異常が散見されたが、発現頻度に用量反応関係は認められず、対照群と投与群の間に有意差もみられなかった。

上記試験でみられた胎児の体重減少及び網膜皺が、被験物質投与により再現されるかを検討するために、マウス (CF₁S 系) の妊娠 6 から 15 日に、エフロトマイシンを強制経口投与 (0、20、200、1,000 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) し、母動物の生存率、一般症状、体重及び生殖状況並びに胎児の外表、内臓及び骨格異常について検査した。

母動物については、1,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1 例に死亡、対照群の 1 例に流産がみられた。母動物の体重増加抑制作用にも用量反応関係は認められず、その他の毒性症状も認められなかった。胎児についても投与の影響はみられなかった。

全投与群において、投与に起因する発生毒性/催奇形性は認められなかった。上記の試験結果は再現されなかった。

以上より、エフロトマイシンの最高 2,000 mg(力価)/kg 体重/日までの妊娠マウスへの投与において、催奇形性は認められなかった。

(4) 催奇形性試験 (ラット) (参照 2)

ラット (CRCD 系、雌 20 匹/群) の妊娠 6 から 15 日に、エフロトマイシンを強

制経口投与 (0, 20, 200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) し、母動物の生存率、一般症状、体重及び生殖状況並びに胎児の外表、内臓及び骨格異常について検査した。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群の1例で妊娠16日に強制制経口投与による事故死が発生した。また、同群の平均胎児体重に有意な減少がみられた。全投与群で投与に起因する催奇形性は認められなかった。

(5) 繁殖試験 (豚) (参照2)

豚 (ヨークシャー交雑種、11週齢未経産雌、16頭/群) を用いたエフロトマイシンの112日間 (子豚期～仕上期) 混餌投与 (0 及び 16 ppm) 試験を実施した。投与2ヶ月後に雄豚と交配させて、分娩21日後に試験を終了した。

雌親豚の臨床症状、体重、妊娠率、分娩率、出生児の生存数、体重、一般症状等について検査を実施した。投与に起因する臨床症状、不妊及び流産はみられず、妊娠率及び分娩率にも有意差は認められなかった。

また、子豚の生存数及び体重にも何ら副作用はみられなかった。

以上のことから、未経産雌豚に対する子豚期から仕上期におけるエフロトマイシンの16 ppmの濃度での混餌投与は、生殖能及び出生児に影響を与えないと考えられた。

6. 遺伝毒性試験 (参照2)

エフロトマイシンの遺伝毒性試験の結果を表2及び3に示した。*in vitro* 及び *in vivo* のいずれの試験についても陰性であった。

したがって、エフロトマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられた。

表2 遺伝毒性試験 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA92, TA98, TA100, TA1535, TA1536, TA1537, TA1538	エフロトマイシン (0.25~100 µg/プレート) ±S9	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット肝培養細胞	エフロトマイシン (25, 50, 100, 150 µg/mL)	陰性
遺伝子突然変異試験	V-79 チャイニーズハムスター肺細胞	エフロトマイシン (0.003~3.0 mM) ±S9	陰性

表3 遺伝毒性試験 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス (CF ₁ S 系)	エフロトマイシン (0, 60, 180, 540 mg/kg 体重/回、 2回経口投与)	陰性

7. 飼養試験 (豚) (参照2)

子豚 (LW ハイブリッド種、1ヶ月齢、6頭/群) を用いたエフロトマイシンの14週間混餌経口投与 (0, 16, 80 及び 160 ppm) 試験を実施した。

160 ppm 投与群の2例で、軟便又は下痢、脱肛部外傷による出血、16 ppm 投与群の1例で、軽度の体重増加抑制を伴う発咳、発熱等が散見されたが、いずれもエフロトマイシン投与に起因する所見ではないと考えられた。

80 ppm 投与群では、対照群と比べて、体重の減少傾向がみられ、摂餌量の低下傾向によるものと考えられた。

尿検査、血液学的及び血液生化学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

剖検では、対照群を含むすべての群の1例ずつに腎臓の嚢胞形成に伴う陥凹がみられ、また対照群1例で腎臓の軽度萎縮がみられた。

臓器重量では投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

エフロトマイシンの16, 80 及び 160 ppm の濃度での混餌投与は、子豚に対する安全性に問題はみられなかった。

子豚 (ジャーマン・ランドレース種、8週齢、雄雌各3頭/群) を用いたエフロトマイシンの28日間混餌投与 (0, 60, 80, 160 及び 320 ppm) 試験を実施した。

いずれの豚にも副作用、異常な反応は認められなかった。

16 ppm の20倍の濃度のエフロトマイシンを混餌投与しても安全性に問題はみられなかった。

子豚 (ヨークシャー種、9~10週齢、雌雄各3頭/群) を用いたエフロトマイシンの21日間混餌投与 (0, 16 及び 400 ppm) 試験を実施した。

400 ppm 投与群では、17日間にわたり、半固形便、下痢、血便様の下痢及び肛門周囲紅斑がみられた。16 ppm 投与群では、臨床上の影響はみられなかった。

体温、摂餌量、体重増加及び剖検では、投与に起因する変化は認められなかった。

子豚に対して、21日間、予定最高用量の16 ppm の25倍量 (400 ppm) のエフロトマイシンを混餌投与しても安全性に問題はみられなかった。

子豚 (ヨークシャー種、11週齢、雌雄各3頭/群) を用いた、エフロトマイシ

ンの90日間混餌投与(0、16、48及び80ppm)試験を実施した。

48ppm投与群の1例及び80ppm投与群の3例に9日間軟便及び肛門周囲紅斑がみられた。

AST(雄)及び総ビリルビン(雌)において投与及び日数の間に有意な相関がみられ、RBC、Ht、単球、好酸球、好塩基球、ALP及び総タンパクにおいて投与との有意な相関がみられたが、これらは、いずれも投与に起因するものではないと考えられた。

子豚に対して80ppmの濃度でエフロトマイシンを90日間混餌投与しても安全性に問題はみられなかった。

8. その他の知見

(1) 急性眼刺激性試験(ウサギ)(参照2)

ウサギ(ニュージーランドホワイト種)を用いて、眼結膜嚢にエフロトマイシン・アルギン酸マグネシウム(20%製剤)を100mg入れ、60秒間暴露した後、無洗浄とする場合及び20秒間暴露した後、温水道水で洗浄する場合の眼反応を検査した。

無洗浄の場合では、15分後に軽度の強膜充血及び液状分泌物がみられたが、2時間後に軽快又は消失し、24時間後には正常となった。洗浄した場合では、15分後に軽度の強膜充血を示し、2時間後には1例を除き正常となり、24時間後には全眼正常となった。

以上より、20%製剤の眼刺激性はわずかであると結論された。

(2) 急性皮膚刺激性試験(ウサギ)(参照2)

ウサギ(ニュージーランドホワイト種)を用いて、エフロトマイシン・アルギン酸マグネシウム(20%製剤)を500mg皮膚擦過部位及び健常被験部位に暴露し、皮膚刺激性を調べた。

その結果、皮膚刺激症状及び全身の毒性症状は全く認められなかった。

9. 薬理学的試験(参照2)

マウスの一般症状の観察では、エフロトマイシン500及び1,000mg/kg体重の腹腔内投与で活動低下、元気消失等の症状が観察された。100及び200mg/kg体重の腹腔内投与ではほとんど投与の影響は認められなかった。

エフロトマイシン20mg/kg体重を静脈内投与したウサギは、投与直後に死亡した。ウサギの体温及び瞳孔では、エフロトマイシン10mg/kg体重の静脈内投与では大きな変動はみられなかったが、250mg/kg体重の腹腔内投与では体温の低下が認められた。ウサギの呼吸数及び心拍数は、10mg/kg体重の静脈内投与及び250mg/kg体重の腹腔内投与で大きな変動はみられなかった。

10. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)(参照4)

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エフロトマイシンの約 5×10^6 CFU/spotにおけるMICが調べられている(表4)。

表4 エフロトマイシンのMIC₅₀

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

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*Eubacterium* sp.及び*Peptococcus* sp./*Peptostreptococcus* sp.の≤0.06μg/mLであり、MICcalc²は0.000482mg/mLであった。

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的ADIについて

エフロトマイシンは、遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、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、また、発がん性試験において発がん性は認められていないことから、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、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、

² 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限値

イヌを用いた14週間亜急性毒性試験において20 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄にみられたALPの増加で、NOAELは、10 mg(力価)/kg 体重/日であった。

イヌの14週間亜急性毒性試験では、高用量投与群において腎臓への影響が認められており、ラットを用いた14週間亜急性毒性試験及び105週間慢性毒性/発がん性試験においても腎臓への影響がみられているが、このラットの105週間慢性毒性/発がん性試験では、NOAEL 55 mg(力価)/kg 体重/日が得られている。したがって、イヌの14週間亜急性毒性試験のNOAEL 10 mg(力価)/kg 体重/日は、長期投与による腎臓への影響についても十分担保しているものと考えられるため、ADIの設定に当たっては、追加の安全係数を適用する必要はないと判断された。

以上のことから、毒性学的ADIは、イヌの14週間亜急性毒性試験のNOAEL 10 mg(力価)/kg 体重/日に、安全係数100(種差10、個体差10)を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定された。

2. 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。

エフロトマイシンのMIC_{calc}に0.000482 mg/mL、結腸内容物220 g/日、細菌が暴露される分画に1.0、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。

$$\text{ADI} = \frac{0.000482^{*1} \times 220^{*2}}{1.0^{*3} \times 60} = 0.00177$$
$$= 0.0018 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2: 結腸内容物の量

*3: 動物に対する投与試験の結果から、エフロトマイシンの大部分が糞中より排泄されることから、腸内細菌叢が暴露される分画としての係数を1.0とする

3. ADIの設定について

微生物学的ADI(0.0018 mg/kg 体重/日)は、毒性学的ADI(0.1 mg/kg 体重/日)よりも小さく、毒性学的な安全性を担保していると考えられることから、エフロトマイシンのADIは、0.0018 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

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

4. 食品健康影響評価

以上より、エフロトマイ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。

エフロトマイシン 0.0018 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5 FDAにおける無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	無毒性量 (mg(力価)/kg 体重/日)
マウス	14 週間亜急性 毒性試験	雄: 860、1,720、3,400、 9,370 雌: 1,040、2,000、 4,320、10,640 (混餌経口投与)	雄: 1,720 雌: 2,000 (糸球体腎炎、尿細管細胞上皮再生の発 生増加)
	発がん性試験	150、500、1,500 (混餌経口投与)	500 (有意な死亡増加、慢性腎炎の発生増 加)
	催奇形性試験	20、200、2,000 (強制経口投与)	母体毒性: 2,000 (影響なし) 胎児毒性: 200 (胎児重量減少、左目網 膜皺)
	催奇形性試験	20、200、1,000、2,000 (強制経口投与)	— (影響なし)
ラット	14 週間亜急性 毒性試験	雄: 360、710、1,440、 3,790 雌: 400、810、1,645、 4,300 (混餌経口投与)	雄: 710 雌: 810 (糸球体腎炎、尿細管細胞上皮再生の発 生増加)
	慢性毒性試験	雄: 43、146、450 雌: 55、178、570 (混餌経口投与)	雄: 43 雌: 55 (体重増加抑制)
	発がん性試験	雄: 43、146、450 雌: 55、178、570 (混餌経口投与)	— (腫瘍の発生増加なし)
	催奇形性試験	20、200、2,000 (強制経口投与)	母体毒性: 2,000 (影響なし) 胎児毒性: 200 (体重減少)
イヌ	14 週間亜急性 毒性試験	20、200、2,000 (強制経口投与)	設定できず。 ALP の増加
	14 週間亜急性 毒性試験 (追加試験)	2、5、10、20 (1、2.5、 5、10mg(力価)/kg 体重 × 2 回/日/強制経口投 与)	20 (10 mg(力価)/kg 体重×2 回 / 日) 影響は認められなかった。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日 SF: 1,000
ADI 設定根拠資料	NOAEL: 10 イヌ 14 週間亜急性毒性試験(追加試験 含む)

〈別紙1 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
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))
FDA	米国食品医薬品庁
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
Ht	ヘマトクリット値
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
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. 旭化成ファーマ株式会社，エフロトマイシン（MK-621）についての試験成績等の抄録（未公表）
3. FDA、Freedom of Information Summary NADA140-818、1992
4. 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

(別添)

セファレキシン (案)

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、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：セファレキシン[Cefalexin]

(2) 用途：牛、豚、羊/セファレキシン感受性菌感染症及び乳房炎の治療

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スペクトルを持つ第一世代セファロスポリン系抗生物質である。本薬剤の作用標的は、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であり、それらと結合することによって細胞壁の合成を阻害する。その結果、細胞壁が脆弱化し、高い細胞内浸透圧のために溶菌することで、抗菌力が発揮される。

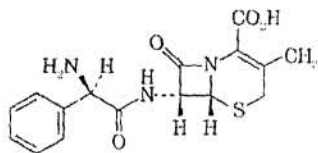
日本では、セファレキシンを含有する動物用医薬品は、現在イヌにのみ使用されている。また、ヒト用医薬品として使用されている。

(3) 化学名：

(6*R*, 7*R*)-7-[(2*R*)-2-Amino-2-phenylacetyl-amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

(6*R*, 7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性

分子式：C₁₆H₁₇N₃O₄S

分子量：347.39

(5) 適用方法及び用量

EUにおけるセファレキシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

	対象動物	用量	用法	休薬期間
セファレキシ ナトリウム	牛、泌乳牛、豚、羊	7, 7, 10, 10 mg/kg 体重 (5日間まで)	筋肉内投与	牛；4日間 乳；なし 豚；2日間 羊；3日間
セファレキシ 一水和物	泌乳牛（搾乳時）	200 mg/分房 (連続4回まで)	乳房内投与	不明
	子牛	15 mg/kg 体重 (1日2回3日間 まで)	筋肉内投与	
セファレキシ ベンザチン	泌乳牛（乾乳期）	375 mg/分房	乳房内投与	

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：セファレキシ

② 分析法の概要

微生物学的定量法及び LC-MS/MS による定量法を用いて、各対象動物組織における残留性が検証されている。

微生物学的定量法；

試料から 0.2 mol/L リン酸緩衝液で抽出し、遠心分離して得られた上澄液について、試験菌 (*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactus*) を調製した平板培地を用いて定量する。

LC-MS/MS による定量法；

試料から 1 mol/L 塩酸で抽出し、抽出液をジクロロメタンで洗浄する。脂肪の場合は、ヘキサンを加えホモジナイズ後、1 mol/L 塩酸で抽出する。C18 カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

(2) 残留試験結果

(単位; ppm)

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	定量限界
牛	7mg/kg 体重を1日1回5日間筋肉注射	4日	筋肉	<0.06	0.06
			脂肪	<0.06	
			肝臓	<0.06	
			腎臓	<0.06	
泌乳牛	7mg/kg 体重を朝の搾乳後に腕頭部筋肉に注射	12時間	乳	<0.010	0.010

3. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会委員長あて意見を求めたセファレキシシシに係る食品健康影響評価においては、VICHガイドラインに基づく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)により得られていることから、VICH算出式により算出することができ、以下の微生物学的ADIを採用することが適当と考えられると評価されている。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.002444^{*1} \times 220^{*2} \text{ (g/日)}}{0.15^{*3} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.059742$$

$$= 0.060 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*1: 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MIC₉₀の90%信頼限界の下限値から算出

*2: 結腸内容物の量

*3: ヒトではセファレキシシシの少なくとも85%が尿中より排泄されることから、残り15%を腸内細菌が暴露される分画として係数を0.15とする

4. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて残留基準が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

セファレキシシシとする。

EUにおいて、抗菌活性を持つ主要な化合物であるセファレキシシシ本体のみが残留マーカーとされていることを踏まえ、残留の規制対象はセファレキシシシとすることとした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品において基準値(案)の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査

結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	0.1
幼小児(1~6歳)	0.3
妊婦	0.1
高齢者(65歳以上)*	0.1

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(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。

(別紙1)

セファレキシン

食品名	基準値(案)	基準値現行	EU
	ppm	ppm	ppm
牛の筋肉	0.06	0.2	0.2
牛の脂肪	0.06	0.2	0.2
牛の肝臓	0.06	0.2	0.2
牛の腎臓	0.06	1	1
牛の食用部分*1、*2	0.06	0.2	
乳	0.01	0.1	0.1

平成17年11月29日厚生労働省告示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。

*1: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。

*2:食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

セファレキシンの推定摂取量(単位:µg/人/日)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*4 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.06	1.2 ^{*2}	0.6 ^{*2}	1.1 ^{*2}	1.2 ^{*2}
牛の脂肪	0.06				
牛の肝臓	0.06	0.0	0.0	0.0 ^{*3}	0.0
牛の腎臓	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分*1	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
計		2.6	2.6	2.9	2.8
ADI比(%)		0.1	0.3	0.1	0.1

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

*1: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い、腎臓の値を参照した。

*2:筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3:妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4:高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
- 平成19年12月5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22年6月24日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
- 平成22年12月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成22年12月24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]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
- 志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
- 豊田 正武 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
- 鱒淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

セファレキシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.06
牛の脂肪	0.06
牛の肝臓	0.06
牛の腎臓	0.06
牛の食用部分*	0.06
乳	0.01

*：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。

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

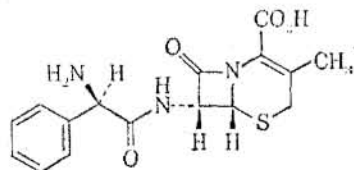
4. 分子式

C₁₆H₁₇N₃O₄S

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。セファレキシナー水和物は、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¹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_{max}、C_{max}及びT_{1/2}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

¹ 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}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}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}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}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}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}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}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}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}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}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}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}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)

- 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、MICcalc² 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

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)

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

- *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。

$$\text{ADI} = \frac{0.002444^{*5} \text{ (mg/mL)}}{0.15^{*7}} \times \frac{220^{*6} \text{ (g/日)}}{60 \text{ (kg)}} = 0.059742 \\ = 0.060 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

- *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