

肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた塩酸セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤(エクセネル RTU)(平成 26 年 6 月 30 日付 26 消安第 1769 号)については、平成 26 年 8 月 25 日に開催された第 91 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果(案)がとりまとめられた。

審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 塩酸セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤(エクセネル RTU)に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 27 年 3 月 24 日(火)開催の食品安全委員会(第 554 回会合)の翌日、平成 27 年 3 月 25 日(水)から平成 27 年 4 月 23 日(木)までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

塩酸セフトロフルを有効成分とする
牛及び豚の注射剤
(エクセネル RTU)

2015年3月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	2
○ 要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	4
1. ヒトに対する安全性	4
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（牛）	5
(2) 残留試験（牛：乳汁）	6
(3) 残留試験（豚）	7
3. 動物に対する安全性	8
(1) 牛における安全性試験	8
(2) 豚における安全性試験	9
(3) 牛における臨床試験①	9
(4) 牛における臨床試験②	9
(5) 豚における臨床試験①	10
(6) 豚における臨床試験②	10
III. 食品健康影響評価	10
・ 別紙 1：代謝物略称	11
・ 別紙 2：検査値等略称	11
・ 参照	12

〈別添〉・（案）動物用医薬品評価書 セフチオフル（第 2 版）

〈審議の経緯〉

2014 年 7 月 2 日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（26 消安第 1769 号）、関係書類の接受
2014 年 7 月 8 日 第 521 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年 7 月 17 日 第 89 回肥料・飼料等専門調査会
2014 年 8 月 25 日 第 91 回肥料・飼料等専門調査会
2015 年 3 月 24 日 第 554 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2013 年 10 月 1 日から）

津田 修治（座長*）
今井 俊夫（座長代理）
荒川 宜親 戸塚 恭一
池 康嘉 中山 裕之
石原 加奈子 細川 正清
今田 千秋 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮本 亨
小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 山中 典子
高橋 和彦 吉田 敏則

*：2013 年 10 月 10 日から

要 約

セフトオフル塩酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル RTU）について、薬事審議資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるセフトオフル塩酸塩は、既にセフトオフルとして、日本において 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤を用いた残留試験では、組織及び乳汁中のセフトオフル残留濃度は時間の経過に伴い減少した。牛では最終投与 9 日後に肝臓及び投与部位筋肉を除く組織中残留濃度が、また最終投与 84 時間後に乳汁中残留濃度が定量限界未満となった。豚では最終投与 120 時間後に投与部位筋肉を除く組織中の残留濃度が定量限界未満となった。

また、安全性試験及び臨床試験において、本製剤を投与された牛及び豚に投与に起因する臨床症状の異常及び副作用は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

ただし、本製剤の使用に当たっては、セフトオフルがセファロスポリン系抗生物質であることから、薬剤耐性菌を介した食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤はセフトフル塩酸塩である。本製剤 1 mL 中にセフトフル塩酸塩が 50.0 mg(力価)含まれる。(参照 1)

2. 効能・効果

本製剤の適応症は、牛及び豚の細菌性肺炎で、有効菌種はマンヘミア・ヘモリチカ、パスツレラ・ムルトシダ、ヒストフィルス・ソムニ、アクチノバチルス・プルロニューモニエ、ヘモフィルス・パライス及びストレプトコッカス・スイスである。(参照 1)

3. 用法・用量

1 日 1 回体重 1 kg 当たりセフトフルとして、牛に 1 mg(力価)を 3～5 日間、豚に 1～3 mg(力価)を 3 日間、筋肉内に注射する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、2 種類の懸濁化剤及び溶剤が使用されている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯

セフトフルは、広域抗菌スペクトルを有する第三世代セファロスポリンの抗生物質である。国内では、既にセフトフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤が承認されているが、当該製剤は凍結乾燥されており、さらに使用時に注射用水等により溶解する必要がある。本製剤は、獣医師の治療における利便性の向上を図るため用時溶解の必要がない油性懸濁剤として開発された。(参照 2)

本製剤は、既に米国や EU において承認されている。(参照 2)

今回、日本において本製剤が製造販売承認申請されたことから、農林水産省から食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるセフトフル塩酸塩は、動物用医薬品としてセフトフルナトリウムが既に牛及び豚に使用されており、セフトフルとして日本で 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている²ほか、JECFA で 0.05 mg/kg 体重/日、EMA で 0.02 mg/kg 体重/日、FDA で 0.03 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。(参照 3～8)

本製剤に使用されている添加剤のうち、2 種類の懸濁化剤は、食品添加物及び医薬品添加物として使用されており、そのうち 1 種類は JECFA で ADI が設定されている。溶

¹ 本製剤の添加剤について、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

² セフトフルについては、2000 年に厚生省において 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定され、2007 年に食品安全委員会において当該 ADI を見直す必要性はないと評価している。(参照 3、4)

剤は、医薬品添加物として使用されている。(参照 1、9～10)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

牛 (ホルスタイン種、3～6 か月齢、雄 4 頭/時点/投与群及び雄 1 頭/対照群) に本製剤を 5 日間筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与) し、最終投与 1、3、5、7 及び 9 日後の組織中の残留性について検討した。組織中セフチオフル及びその代謝物をデスフロイルセフチオフル (DFC) に変換し、さらにデスフロイルセフチオフルアセトアミド (DCA) に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 1 に示した。最終投与 1 日後において、筋肉以外の全組織からセフチオフルが検出されたが、最終投与 9 日後までに、肝臓を除く各組織のセフチオフル濃度は定量限界未満となった。(参照 2、11)

表 1 牛におけるセフチオフル塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (日)				
	1	3	5	7	9
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
肝臓	0.46±0.09	<0.05～0.90 ^a	0.15±0.09	<0.05～0.15	<0.05～0.25
腎臓	0.40±0.14	0.07±0.02	<0.05	<0.05	—
脂肪	0.08±0.02	<0.05	<0.05	—	—
小腸	0.07±0.02	<0.05	<0.05	—	—
投与部位筋肉	3.57±1.12	0.34±0.23	0.13±0.10	<0.05～0.11	<0.05

n=4 — : 分析せず

定量限界 : 0.05 µg/g

平均±標準偏差

^a 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均±標準偏差を算出せず範囲で示した。

牛 (ホルスタイン種、1～6 か月齢、雄 4 頭/時点/投与群及び雄 1 頭/対照群) に本製剤を 5 日間筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与) し、最終投与 1、3、5、7 及び 9 日後の組織中の残留性について検討した。組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 2 に示した。最終投与 1 日後においては、筋肉以外の全組織にセフチオフルが検出されたが、最終投与 9 日後までに、肝臓及び投与部位筋肉を除く各組織のセフチオフル濃度は定量限界未満となった。(参照 2、12)

表 2 牛におけるセフトフル塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (μg/g)

組織	最終投与後時間 (日)				
	1	3	5	7	9
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
肝臓	0.60±0.40	0.29±0.34	<0.05~0.69	<0.05~0.35	<0.05~0.20
腎臓	0.36±0.10	<0.05~0.09	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05~0.22 ^a	<0.05~0.05	<0.05	<0.05	—
小腸	0.10±0.01	<0.05	<0.05	—	—
投与部位筋肉	3.04±0.58	0.27±0.04	0.13±0.10	<0.05~0.11	<0.05~0.10

n=4 — : 分析せず。

定量限界 : 0.05 μg/g

平均±標準偏差

^a 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均±標準偏差を算出せず範囲で示した。

(2) 残留試験 (牛 : 乳汁)

泌乳牛 (ホルスタイン種、3~8 歳、12 頭) に本製剤を 5 日間筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重/日) し、投与前、最終投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後の乳汁中の残留性について検討した。乳汁中セフトフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフトフル当量で示した。

結果を表 3 に示した。最終投与 84 時間後には全例が定量限界未満となった。(参照 2、13)

表 3 牛におけるセフトフル塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度 (μg/g)

	最終投与後時間 (h)							
	12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	0.06±0.01	<0.05~0.06 ^a	<0.05~0.05	<0.05~0.06	<0.05~0.07	<0.05~0.07	<0.05	<0.05

n=12、 定量限界 : 0.05 μg/g

^a 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

泌乳牛 (ホルスタイン種、2~8 歳、12 頭) に本製剤を 5 日間筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重/日) し、投与前、最終投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後の乳汁中の残留性について検討した。乳汁中セフトフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフトフル当量で示した。

結果を表 4 に示した。最終投与 60 時間後に全例が定量限界未満となった。(参照 2、14)

表 4 牛におけるセフトフル塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度 (μg/g)

	最終投与後時間 (h)							
	12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	<0.05～ 0.05 ^a	<0.05～ 0.05	<0.05	<0.05～ 0.06	<0.05	<0.05	—	—

n=12、—：分析せず。 定量限界：0.05 μg/g

^a 定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

(3) 残留試験 (豚)

豚 (品種不明、約 2～3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群及び去勢雄 1 頭/対照群) に本製剤を 3 日間筋肉内投与 (3 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与) し、最終投与 12、24、36、48 及び 72 時間後の組織中の残留性について検討した。組織中セフトフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフトフル当量で示した。

結果を表 5 に示した。最終投与 72 時間後には筋肉、肝臓及び小腸の全例が定量限界未満となった。(参照 2、15)

表 5 豚におけるセフトフル塩酸塩 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (μg/g)

組織	最終投与後時間 (h)				
	12	24	36	48	72
筋肉	0.26±0.06	0.09±0.02	0.07±0.03	<0.05～0.06 ^a	<0.05
肝臓	0.51±0.03	0.22±0.10	0.11±0.05	<0.05～0.05	<0.05
腎臓	1.30±0.22	0.50±0.12	0.26±0.12	0.12±0.01	0.05±0.01
脂肪	0.48±0.06	0.21±0.04	0.12±0.04	0.08±0.01	<0.05～0.05
小腸	0.62±0.11	0.25±0.06	0.13±0.04	0.07±0.01	<0.05
投与部位筋肉	2.14±0.90	1.02±0.44	0.51±0.40	0.18±0.12	<0.05～0.72

n=4、平均±標準偏差、 定量限界：0.05 μg/g

^a 定量限界未満の個体が含まれる試料については、範囲で示した。

豚 (ジャーマンランドレース種、約 4 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群及び各 1 頭/対照群) に本製剤を 3 日間筋肉内投与 (3 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与) し、最終投与 12 及び 120 時間後の組織中の残留性について検討した。組織中セフトフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフトフル当量で示した。

結果を表 6 に示した。最終投与 12 時間後には、全ての組織にセフトフルが検出された。120 時間後には投与部位筋肉で 3/6 例に検出されたが、他の組織では検出されなかった。(参照 2、16)

表 6 豚におけるセフトフル塩酸塩 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (h)	
	12	120
筋肉	0.24±0.057	<0.03
肝臓	0.589±0.449	<0.1
腎臓	1.192±0.362	<0.1
肋間部脂肪	0.398±0.043	<0.1
腹膜脂肪	0.360±0.085	<0.1
投与部位筋肉	1.318±1.173	<0.03~0.053 ^a
肺	1.404±0.359	<0.1

n=6

定量限界：筋肉 0.03 µg/g、肝臓・腎臓・脂肪・肺 0.1 µg/g

^a 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均±標準偏差を算出せず範囲で示した。

3. 動物に対する安全性

(1) 牛における安全性試験

牛（ホルスタイン種、1 か月齢、去勢雄 3 頭/群）に本製剤を 1 日 1 回、5 日間筋肉内投与（0、1(常用量)又は 10(10 倍量) mg(力価)/kg 体重/日）し、安全性試験が実施された。投与は、1 回目は右大腿部筋肉内、2 回目は左大腿部筋肉内、3 回目は右臀部筋肉内、4 回目は左臀部筋肉内、5 回目は右頸部筋肉内に行った。投与期間及び最終投与後 14 日間にわたり一般状態、投与部位、体温、体重、摂餌量、血液及び血液生化学的検査について調べた。また、最終投与 14 日後に剖検し、臓器重量の測定及び投与部位筋肉の病理組織学的検査を行った。

体重について、最終投与 14 日後に用量に依存した増加傾向がみられた。また、10 倍量投与群においては、最終投与 14 日後の増体量が対照群よりも有意に高かった。摂餌量においても、投与期間中及び最終投与後 14 日間に用量に依存した増加傾向がみられた。これらの変化は投与に関連した変化と考えられるが、有害性を示す所見ではないと判断された。

血液学的検査において、常用量投与群に白血球百分率のリンパ球の有意な高値がみられたが、用量依存性のない変化であり、投与開始前の検査値範囲内であったことから、偶発的所見と考えられた。

血液生化学的検査では、10 倍量投与群において、最終投与 7 日後の総ビリルビン濃度に有意な低下がみられたが、試験施設の背景データの基準範囲内であったことから、問題となる所見ではないと判断された。

投与部位について、臨床観察では変化はみられなかった。剖検では、淡黄褐色部位がみられ、病理組織学的検査では本製剤に含まれる添加剤由来と考えられる液胞の形成がみられた。液胞の周囲には好酸球及びリンパ球の浸潤、マクロファージ又は線維芽細胞の増生等の細胞反応がみられたが、これらは投与された異物に対する組織反応と考えられた。筋肉組織の局所傷害性を示唆する明らかな変化はみられなかった。

そのほか、投与に起因する影響はみられなかった。

以上より、本製剤の牛に対する臨床使用において安全性に問題はないと考えられた。
(参照 2、17)

(2) 豚における安全性試験

豚（交雑種(LWD)、1 か月齢、去勢雄 3 頭/群）に本製剤を 1 日 1 回、3 日間筋肉内投与（0、3(常用量)又は 15(5 倍量) mg(力価)/kg 体重/日）し、安全性試験が実施された。投与は、1 回目は右臀部筋肉内、2 回目は左臀部筋肉内、3 回目は右頸部筋肉内に行った。投与期間及び最終投与後 14 日間にわたり一般状態、投与部位、体温、体重、血液及び血液生化学的検査について調べた。また、最終投与 14 日後に剖検、臓器重量の測定及び投与部位筋肉の病理組織学的検査を行った。

体重について、最終投与後 14 日に両投与群に用量依存的な有意な増加がみられたが、有害性を示す所見ではないと判断された。

血液生化学的検査においては、最終投与 14 日後に常用量投与群で AST の有意な低下がみられたが、用量依存性のない変化であった。また、5 倍量投与群では最終投与 1 日後に AST の有意な低下がみられたが、測定値は投与開始前の測定範囲内であり、これらの所見は偶発的なものと判断された。

投与部位について、臨床観察では変化はみられなかった。剖検では、淡黄褐色部位がみられ、病理組織学的検査では本製剤に含まれる添加剤由来と考えられる液胞の形成がみられた。液胞の周囲には好酸球及びリンパ球の浸潤、マクロファージ又は線維芽細胞の増生等の細胞反応がみられたが、これらは投与された異物に対する組織反応と考えられた。筋肉組織の局所傷害性を示唆する明らかな変化はみられなかった。

そのほかに投与に起因する影響はみられなかった。

以上より、本製剤の豚に対する臨床使用において安全性に問題はないと考えられた。
(参照 2、18)

(3) 牛における臨床試験①

牛（乳用種、肉用種及び F₁ 交雑種、1 週～4 か月齢、雄、去勢雄 47 頭及び雌 34 頭）の頸部に本製剤を 3～5 日間、1 日 1 回筋肉内投与（1.0 mg(力価)/kg 体重/日）し、臨床試験が実施された。投与 3 日間で一般状態に改善がみられなかった個体には、4 及び 5 日目にも、1 日 1 回の投与を継続した。

その結果、投与群の 1 例に投与部位の一過性の腫脹が認められた以外、投与に起因する有害事象は認められず、本製剤は牛の臨床使用において安全性に問題がないと判断された。(参照 2、19)

(4) 牛における臨床試験②

細菌性肺炎の治療のための第一次選択薬が無効であった牛（乳用種、肉用種及び F₁ 交雑種、1～17 週齢、雄 15 頭及び雌 9 頭）の頸部に本製剤を 3～5 日間、1 日 1 回筋肉内投与（1.0 mg(力価)/kg 体重/日）し、臨床試験が実施された。投与 3 日間で一般状態に改善がみられなかった個体には、4 及び 5 日目にも、1 日 1 回の投与を継続した。

その結果、特に有害事象はみられなかったことから、本製剤は牛の臨床使用において

安全性に問題がないと判断された。(参照 2、20)

(5) 豚における臨床試験①

豚(品種不明、3~4 か月齢、去勢雄及び雌、30 頭)の頸部に本製剤を 3 日間筋肉内投与(1.0 及び 3.0 mg(力価)/kg 体重/日)し、臨床試験が実施された。

その結果、いずれの投与群においても投与部位反応を含め投与に起因する有害事象は認められず、本製剤は豚の臨床使用において安全性に問題がないと判断された。(参照 2、21)

(6) 豚における臨床試験②

細菌性肺炎の治療のための第一次選択薬が無効であった豚(交雑種(LWD)、3 週齢~3 か月齢、去勢雄及び雌、22 頭)の頸部に本製剤を 3 日間筋肉内投与(セフトリオキサムとして 1.0 及び 3.0 mg(力価)/kg 体重/日)し、臨床試験が実施された。

その結果、投与に起因する有害事象は認められず、本製剤は豚の臨床使用において安全性に問題がないと判断された。(参照 2、22)

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるセフトリオキサム塩酸塩については、既にセフトリオキサムとして、日本において 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用の状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤を用いた残留試験では、組織及び乳汁中のセフトリオキサム残留濃度は時間の経過に伴い減少した。牛では最終投与 9 日後に肝臓及び投与部位筋肉を除く組織中残留濃度が、また最終投与 84 時間後に乳汁中残留濃度が定量限界未満となった。豚では最終投与 120 時間後に投与部位筋肉を除く組織中の残留濃度が定量限界未満となった。

また、安全性試験及び臨床試験において、本剤を投与された牛及び豚に投与に起因する臨床症状の異常及び副作用は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

ただし、本製剤の使用に当たっては、セフトリオキサムがセファロsporin系抗生物質であることから、薬剤耐性菌を介した食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

〈別紙 1：代謝物略称〉

略称	名称
DCA	デスフロイルセフチオフルアセトアミド
DFC	デスフロイルセフチオフル

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
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)]
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

〈参照〉

1. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要（非公表）
3. 食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会. 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会報告（平成 12 年 5 月 31 日付け食調第 46 号）：別添 3 セフトيوفルの審議結果
4. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 19 年 1 月 18 日付府食第 00059 号）別紙「動物用医薬品評価書 セフトيوفルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）の再審査に係る食品健康影響評価について」
5. JECFA: “CEFTIOFUR”: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1996, WHO Food Additives Series No.36, nos 857
6. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, “CEFTIOFUR”, Summary Report (1), 1999
7. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, “CEFTIOFUR”, Summary Report (2), 1999
8. Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter E, Part 556, Subpart B, Sec. 556.113 Ceftiofur
9. 厚生労働省：食品添加物公定書第 8 版、2007 年
10. （株）薬事日報社：医薬品添加物規格 2003
11. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-5144 の牛における組織中残留試験（I）（非公表）
12. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-5144 の牛における組織中残留試験（II）（非公表）
13. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-5144 の牛における乳汁中残留試験（I）（非公表）
14. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-5144 の牛における乳汁中残留試験（II）（非公表）
15. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-5144 の豚における組織中残留試験（非公表）
16. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：豚にセフトيوفル塩酸塩をセフトيوفルとして 3 mg/kg 体重の用量で連続 3 日間筋肉内投与後の組織中残留（非公表）
17. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：牛における安全性試験（非公表）
18. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：豚における安全性試験（非公表）
19. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：牛における臨床試験（非公表）
20. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：細菌性肺炎罹患牛の第一次選択薬無効症例に対する PC-5144 投与の有効性（非公表）

21. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：豚における臨床試験（非公表）
22. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：細菌性肺炎罹患豚の第一次選択薬無効症例に対する PC-5144 投与の有効性（非公表）