



府食第412号
平成27年5月12日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成26年7月1日付け厚生労働省発食安0701第6号をもって貴省から当委員会に意見を求められたセフチオフルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

セフチオフルの一日摂取許容量を0.05 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

セフチオフル (第2版)

2015年5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	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況	9
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 薬物動態試験	9
(1) ラット	10
(2) 牛	12
(3) 豚	17
(4) 羊	20
2. 残留試験	20
(1) 牛	20
(2) 牛（乳汁）	25
(3) 牛（乳汁、新生子）	27
(4) 豚	28
(5) 羊	31
3. 遺伝毒性試験	32
4. 急性毒性試験	34
5. 亜急性毒性試験	35
(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット）	35
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	36
(3) 51日間亜急性毒性試験（イヌ）	36
(4) 91日間亜急性毒性試験（イヌ）	37
(5) 14日間亜急性毒性試験（ラット、腹腔内投与）（参考データ）	37
(6) 21日間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）（参考データ）	37
(7) 12日間亜急性毒性試験（サル、静脈内投与）（参考データ）	38

6. 慢性毒性及び発がん性試験	38
7. 生殖発生毒性試験	38
(1) 二世世代繁殖毒性試験 (ラット)	38
(2) 発生毒性試験 (マウス) ①	39
(3) 発生毒性試験 (マウス) ②	39
(4) 発生毒性試験 (ラット)	39
(5) 発生毒性試験 (ウサギ、皮下投与) (参考データ)	40
8. 一般薬理試験	40
9. 微生物学的影響に関する試験	42
10. その他の試験	42
(1) 抗原性試験	42
11. ヒトにおける知見	43
Ⅲ. 食品健康影響評価	44
1. 国際機関等における評価	44
(1) JECFA における評価	44
(2) FDA における評価	44
(3) EMEA における評価	44
2. 毒性学的影響等について	45
(1) 遺伝毒性試験について	45
(2) 亜急性毒性試験について	45
(3) 慢性毒性及び発がん性試験について	45
(4) 生殖発生毒性試験について	46
(5) 抗原性試験について	46
(6) 毒性学的 ADI について	46
3. 微生物学的 ADI について	46
4. 食品健康影響評価について	47
・ 表 39 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	48
・ 別紙 1 : 代謝物略称	50
・ 別紙 2 : 検査値等略称	51
・ 参照	52

〈審議の経緯〉

第1版 (残留基準の設定関連)

- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第0913008号)、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第0718022号)、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2006年 11月 17日 第63回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 11月 30日 第169回食品安全委員会 (報告)
- 2007年 1月 17日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)
- 2007年 12月 12日 残留基準設定に関する告示を公布 (参照2)

第2版 (残留基準の設定関連)

- 2014年 7月 2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0701第6号)、関係資料の接受
- 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
- 2014年 12月 5日 第96回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 3月 20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
- 2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会 (報告)
(2015年5月12日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2011年1月13日から

(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

* : 2012年7月2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〉

第1版関係

(2005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
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 林 眞
菅野 純 藤田 正一
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

(2007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
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

第2版関係

(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

〈第 89 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉
唐木 英明

〈第 96 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉
唐木 英明

要 約

セファロsporin系抗生物質である「セフチオフル」(CAS No. 80370-57-6) について、動物用医薬品製造販売承認申請資料、JECFA 及び EMEA の評価書、食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態(牛、豚及び羊)及び残留(牛、豚及び羊)の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験は、薬物動態(ラット、牛、豚及び羊)、残留(牛、豚及び羊)、遺伝毒性、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(マウス及びラット)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性試験において、セフチオフルは *in vitro* の染色体異常試験の結果が陽性であったが、遺伝子突然変異試験の結果は代謝物も含め陰性であり、さらに、複数の *in vivo* 試験はいずれも陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、セフチオフルは、体内で速やかに代謝され、代謝物は既知の発がん物質と構造相関性がないこと、セファロsporin系抗生物質はヒトの医療で使用されているが、発がん性を示唆する所見は得られていないことから、遺伝毒性発がん物質ではなく、一日摂取許容量(ADI)を設定することが可能と考えられた。

各種毒性試験で得られた無毒性量(NOEL)又は最小毒性量(LOEL)のうち最小値は、ラットの90日間経口投与試験及びイヌの91日間経口投与試験におけるNOEL 30 mg/kg 体重/日であり、毒性学的ADIは、このNOELに安全係数として500(種差10、個体差10、慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないことによる5)を適用し、0.06 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

微生物学的影響に関する試験成績から、微生物学的ADIを0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的ADIが毒性学的ADIより小さいことから、セフチオフルのADIを0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

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：セフトيوفル

英名：Ceftiofur

3. 化学名

IUPAC

英名：(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[(furan-2-ylcarbonyl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

CAS (No. 80370-57-6)

英名：(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[(2-furanylcarbonyl) thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

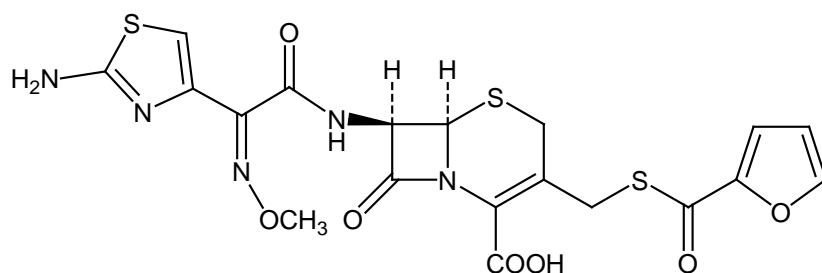
4. 分子式

$C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$ (参照 3、4)

5. 分子量

523.56 (参照 3、4)

6. 構造式



(参照 3、4)

(参考)

・セフトيوفルナトリウム

1. 一般名

和名：セフトيوفルナトリウム

英名：Ceftiofur Sodium

2. 化学名

IUPAC 名

英名 : Sodium (6R,7R)-7-[[{(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino}-3-[(2-furoylsulfanyl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

CAS (No. 104010-37-9)

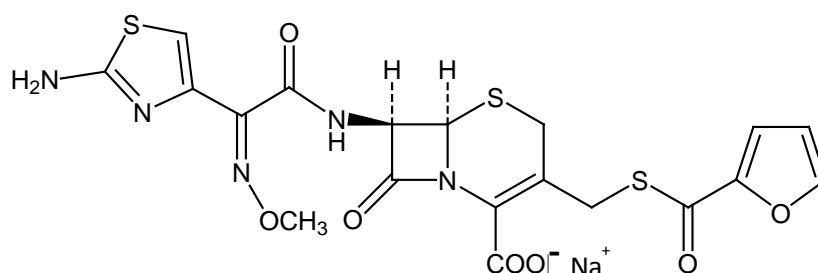
3. 分子式

$C_{19}H_{16}N_5NaO_7S_3$

4. 分子量

545.55

5. 構造式



・セフトオフル塩酸塩

1. 一般名

和名 : セフトオフル塩酸塩

英名 : Cefotiofur Hydrochloride

2. 化学名

IUPAC 名

英名 : (6R,7R)-7-[[{(2Z)-2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino}-3-[(2-furoylsulfanyl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (1:1)

CAS (No. 103980-44-5)

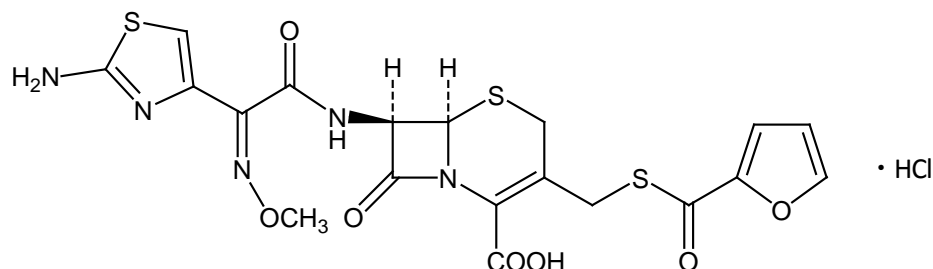
3. 分子式

$C_{19}H_{18}ClN_5NaO_7S_3$

4. 分子量

560.02

5. 構造式



7. 使用目的及び使用状況

セフトオフルは、第三世代セファロスポリンの抗生物質で、 β -ラクタマーゼ産生菌を含むグラム陽性及びグラム陰性菌に対し、広域抗菌スペクトルを有する。作用は他のセファロスポリン系抗生物質と同様に、細菌の細胞壁合成の阻害である。セフトオフルは、主に、牛（泌乳牛を含む。）及び豚における細菌性呼吸器感染症の治療に用いられる。（参照 5～10）

海外では、動物用医薬品として、セフトオフル、セフトオフルナトリウム（以下「ナトリウム塩」という。）及びセフトオフル塩酸塩（以下「塩酸塩」という。）が、牛、豚、めん羊、山羊、馬等の細菌性肺炎、牛の趾間フレグモーネ及び乳房炎、鶏の初生雛の早期死亡等を適応症として承認されている。（参照 4、11、12）

日本では、動物用医薬品として、ナトリウム塩を有効成分とする注射剤が、牛の肺炎、趾間フレグモーネ及び産褥熱並びに豚の胸膜肺炎を適応症として承認されている。

今回、動物用医薬品としてセフトオフル又は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が製造販売承認申請されたことに伴い、厚生労働省から、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、食品中の残留基準を設定することについて、食品健康影響評価が要請された。（参照 13、14、15、16）

なお、セフトオフルについては、2000 年に厚生省において 0.05 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量（ADI）が設定され、2007 年に食品安全委員会においてこの ADI を見直す必要性はないと評価している。（参照 10、17）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売承認申請資料、JECFA 及び EMEA の評価書、食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会資料等を基に、セフトオフルの毒性に関する主な知見を整理した。

代謝物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態試験

セフトオフルの推定代謝経路を図 1 に示した。（参照 11）

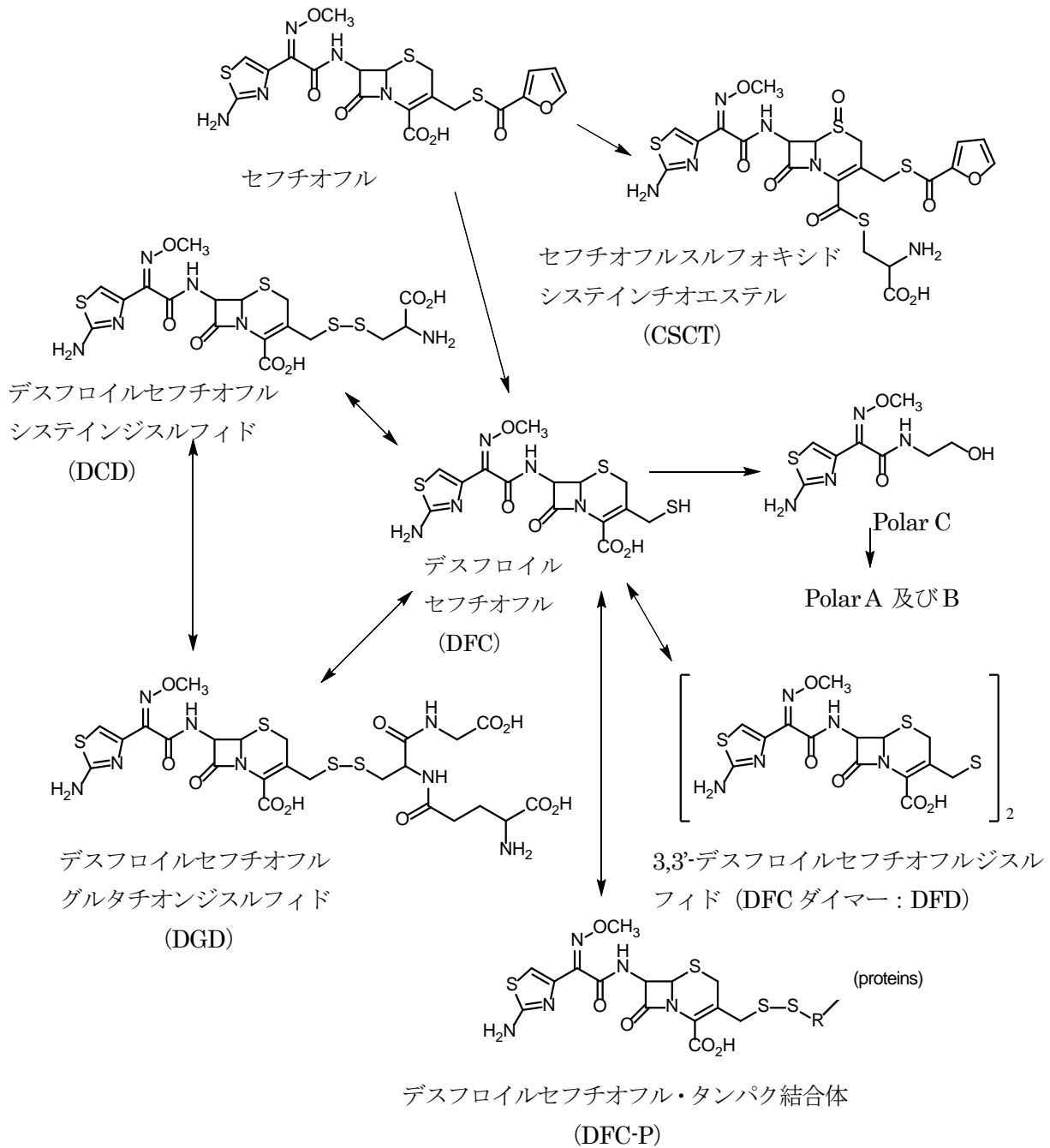


図1 セフチオフルの推定代謝経路

(1) ラット

① 吸収

セフチオフルは経口投与ではほとんど吸収されないが、筋肉内投与では速やかに組織に分布する。セフチオフル及びその代謝物の最大血中濃度は、投与0.5~2時間後以内にみられた。また、未変化体は、投与2~4時間後以内に検出されなくなった。血中からの消失は二相性を示した。(参照5)

ラット (SD系、雌雄各10匹/群) にナトリウム塩又は塩酸塩を単回経口投与 (100

mg(力価)/kg 体重) し、投与前 (0 時間後)、投与 1、2、4、6、10、24、48 及び 72 時間後の血漿中のセフトオフル及びその代謝物を DFC に変換して、HPLC-MS/MS によって測定した。結果は、セフトオフル当量で示した。

結果を表 1 に示した。(参照 12、18)

表 1 ラットにおけるセフトオフルナトリウム又はセフトオフル塩酸塩単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与物質	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{max} (h)
ナトリウム塩	2.25	24.0	2.7
塩酸塩	1.55	19.7	3.2

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) に ¹⁴C 標識セフトオフル (セフトオフル又はナトリウム塩) を単回経口投与 (100 mg(力価)/kg 体重) し、投与前、投与 1、2、4、6、12、24、48 及び 72 時間後の血漿中のセフトオフル及びその代謝物濃度を LSC で測定し、セフトオフル当量で示した。

結果を表 2 に示した。(参照 4、19)

表 2 ラットにおけるセフトオフル又はセフトオフルナトリウム単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与物質	C _{max} (µg eq/mL)		AUC ₀₋₇₂ (µg eq·h/mL)		T _{max} (h)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
セフトオフル	3.43±1.31	1.86±0.51	44.44±17.34	23.62±5.09	3.8	3.5
ナトリウム塩	4.78±1.76	2.19±0.60	49.53±11.54	23.53±3.89	3.2	2.9

n=22、平均±標準偏差

② 代謝

ラット (SD 系、雌雄各 7 匹) に ¹⁴C 標識ナトリウム塩を単回経口投与 (200 mg/kg 体重) した。総投与量の約 55%が尿中から回収され、残りは糞中及び消化管内に存在していた。投与 6 時間後の血漿中濃度は 1 mg/kg で、微量の未変化体が肝臓、筋肉及び脂肪中に存在していた。腎臓において、最も高い濃度 (0.7 mg/kg) が認められた。尿中の主要代謝物は CSCT であった。(参照 9)

ラット (SD 系、雌雄各 4 匹) に ¹⁴C 標識ナトリウム塩を単回筋肉内投与 (2 mg/kg 体重) した結果、総投与量の 55%が尿中に排泄され、約 30%が消化管及び糞中に存在していた。尿中主要代謝物は DFC であった。尿中には未変化体も認められた (総放射活性の 4.4~21%)。(参照 9)

ラット（系統不明、雄2匹）に¹⁴C標識ナトリウム塩を単回筋肉内投与（投与量不明）試験で、DFCはスルフヒドリル基によって主要な血清タンパク質であるアルブミン及び α -1-アンチトリプシンとの結合体として存在することが明らかとなった。（参照9）

（2）牛

① 吸収

a. 筋肉内投与

牛（ホルスタイン種、約3か月齢、雄3頭）にナトリウム塩を単回筋肉内投与（4 mg(力価)/kg 体重）し、投与前、投与0.5、1、2、3、5、8、12、24、48、72、96及び120時間後の血漿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3に示した。血漿中濃度は、投与96時間後には検出限界未満となった。（参照11）

表3 牛におけるセフチオフルナトリウム単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} ($\mu\text{g/g}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
26	182	0.83	5.0

2施設（施設A及びB）において泌乳牛（ホルスタイン種、2～6歳、雌、3頭群/施設）にナトリウム塩を5日間筋肉内投与（2又は4 mg(力価)/kg 体重/日）し、血漿を投与前日、第1回投与の0.5、1、2、3、5、8、12及び24時間後、第2～4回投与の24時間後、さらに最終投与24、48、72及び96時間後に採取し、血漿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。

投与中及び投与後の血漿中濃度を表4に、また薬物動態パラメータを表5に示した。第1～5回投与各24時間後の血漿中濃度は同程度であったことから、連続投与による蓄積性はないものと考えられた。（参照11）

表4 牛におけるセフチオフルナトリウム5日間筋肉内投与中又は投与後の血漿中濃度 ($\mu\text{g/g}$)

施設	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	採材時点*					
		第1日	第2日	第3日	第4日	第5日	第5日の 48時間後
A	2	1.3	1.6	1.7	1.6	1.6	0.41
	4	1.9	2.1	2.5	2.7	2.6	0.71
B	2	1.0	1.2	1.2	1.3	1.2	0.28
	4	1.3	1.7	1.8	2.0	1.9	0.53

*：第1～5日は各投与24時間後、第5日の48時間後は最終投与48時間後

表 5 牛におけるセフチオフルナトリウム 5 日間筋肉内投与時の薬物動態パラメータ

施設	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	C _{max} (µg/g)	T _{max} (h)	AUC (µg·h/g)
A	2	10.2	1.7	103.95
	4	19.3	1	170.72
B	2	11.7	1.2	96.73
	4	19.7	0.8	148.83

牛（ホルスタイン種、去勢雄、5 頭/群）に塩酸塩製剤を単回筋肉内投与（1 又は 2 mg(力価)/kg 体重）し、投与前（0 時間後）、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間の血漿中セフチオフル及び代謝物を 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 6 に示した。1 mg(力価)/kg 体重投与群では投与 72 時間後には 2/5 例で定量限界（0.05 µg/g）未満となった。（参照 12、20）

表 6 牛を用いたセフチオフル塩酸塩単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	C _{max} (µg/g)	T _{max} (h)	AUC _t (µg·h/g)	T _{1/2} (h)
1	2.07±0.76	3.4±0.9	35.93±8.37	13.4±4.1
2	4.60±0.58	3.6±0.5	94.14±6.46	13.4±1.3

n=5、平均±標準偏差

AUC_t：最終サンプリング時間 t（定量限界未満の時点は含まず）までの AUC

牛（品種不明、性別不明、4 頭）にナトリウム塩を 4 日間筋肉内投与（2.2 又は 4.4 mg(力価)/kg 体重/日）した結果、血漿中 T_{1/2} は 3.5 時間であった。血清中 C_{max} は、2.2 及び 4.4 mg(力価)/kg 体重/日の投与 2 時間後に、それぞれ 8.8 及び 17.3 µg/mL¹であった。代謝物である DFC の血漿中 T_{1/2} は 9.7 時間であった。（参照 9）

b. 皮下投与

牛（肉用種(品種不明)、雄 6 頭、雌 9 頭）にセフチオフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重）し、投与前、投与後 6、12、24 時間及び投与後 5、7、9、11 及び 14 日の血漿中セフチオフル及び代謝物を 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 7 に示した。（参照 4、21）

¹ 参照 9 では「mg/mL」と記載されているが、誤記と考えられるため「µg/mL」とした。

表7 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	AUC _{0-LOD} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (h)
6.39 ± 1.79	19.8 ± 5.8	412 ± 67	40.7 ± 11.2

n=15、平均±標準偏差

泌乳牛（ホルスタイン種、12頭）にセフチオフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重）し、投与前、投与6、12、24、36時間後及び投与2～10日後の毎日、血液を採取し、血漿中セフチオフル及び代謝物を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8に示した。（参照4、22）

表8 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	AUC _{0-LOD} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (h)
4.44 ± 1.65	19.0 ± 8.0	321 ± 86	43.9 ± 9.8

n=12、平均±標準偏差

c. 乳房内投与

泌乳牛（乳用種(品種不明)、頭数不明）に¹⁴C標識セフチオフルを搾乳後に12時間間隔で2回乳房内注入（125 mg(力価)/分房）した。最終投与後、血漿中C_{max}は0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、T_{max}は17時間、AUC_{0-36h}は14 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 及びMRTは19時間であった。

最終投与後5日間採取された乳汁、尿及び糞中から、投与量のそれぞれ70、15及び13%が回収された。（参照7）

泌乳牛（乳用種(品種不明)、頭数不明）に¹⁴C標識セフチオフルを搾乳後に24時間間隔で2回乳房内注入（125 mg(力価)/分房）した。血漿中C_{max}は0.63及び0.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、T_{max}は8及び7時間、AUC_{0-<LOQ}は19 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 及びMRTは17時間であった。最終投与後6日間採取された乳汁、尿、糞、及び組織中から投与量のそれぞれ58、22、13及び6%が回収された。（参照7）

牛（乳用種(品種不明)、妊娠、乾乳期、頭数不明）に塩酸塩を乳房内注入（250又は500 mg(力価)/分房：回数不明）した。250及び500 mg/分房投与群の薬物動態パラメータはそれぞれ、血漿中C_{max}は0.85及び3.74 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、T_{max}は18及び9時間、AUC_{0-LOQ}は50及び128 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、MRTは51及び45時間であった。（参照7）

② 分布

a. 筋肉内投与

牛（ホルスタイン種、約3か月齢、雄3頭）にナトリウム塩を単回筋肉内投与（4 mg(力価)/kg 体重）し、投与1時間後の各組織中のセフチオフル及び代謝物を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9に示した。最高濃度は胆汁(22 µg/g)にみられたが、組織では腎臓(10 µg/g)が最高濃度を示した。(参照11)

表9 牛におけるセフチオフルナトリウム単回筋肉内投与後の組織分布 (µg/g)

	血漿	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	心臓	肺	脾臓	胆汁
濃度	20	1.0	3.1	3.9	10	2.0	3.5	2.3	1.4	22

牛（ホルスタイン種(雌雄各1頭、体重124.5及び126.0 kg)及び交雑種(雌雄各2頭、体重177.5～191.5 kg)）に¹⁴C標識ナトリウム塩を5日間筋肉内投与（2.2 mg(力価)/kg 体重/日）し、最終投与8時間後の組織中の残留性を検討した。組織中濃度は燃焼法によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表10に示した。投与部位筋肉が最も高い残留濃度（6.38 µg eq/g）を示し、次に腎臓が高い残留濃度（5.54 µg eq/g）を示した。(参照11)

表10 牛における¹⁴C標識セフチオフルナトリウム5日間筋肉内投与後の組織分布 (µg eq/g)

組織	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	肺	投与部位 筋肉
濃度	0.23 ± 0.05	0.56 ± 0.34	1.35 ± 0.24	5.54 ± 1.30	1.18 ± 0.16	6.38 ± 3.05

n=6、平均 ± 標準偏差

投与部位筋肉濃度は、5回目の注射部位の筋肉の濃度を示した。

牛（品種不明、性別不明、6頭）に¹⁴C標識セフチオフルを5日間筋肉内投与（2.2 mg(力価)/kg 体重/日）し、最終投与8時間後に安楽死処置した。平均総残留濃度は、肝臓で1,350 µg eq/kg、腎臓で5,540 µg eq/kg、筋肉で230 µg eq/kg及び脂肪で550 µg eq/kgであった。最終投与部位の残留は、1,377～10,543 µg eq/kgの範囲であった。(参照6)

b. 乳房内投与

泌乳牛（乳用種(品種不明)、頭数不明）に朝夕の搾乳後¹⁴C標識セフチオフルを12時間間隔で2回乳房内注入（125 mg(力価)/分房）し、最終投与5日後に安楽死処置した。組織中残留濃度をLSC（検出限界：2 µg eq/kg）によって測定した。最終投与後、乳汁中の平均総残留濃度は、最終投与72時間後までに44,200 µg eq/Lから75 µg eq/Lに減少した。肝臓の平均総残留濃度は、19 µg eq/kg、腎臓では75 µg eq/kg、筋肉及び脂肪では5 µg eq/kgであった。(参照7)

③ 代謝

牛（品種不明、雌雄各1頭）に¹⁴C 標識ナトリウム塩を単回筋肉内投与（約2 mg(力価)/kg 体重）し、投与後0.5、1、2、4及び8時間の血漿中代謝物を放射活性を指標としてHPLCによって分析した。

結果を表11に示した。血漿中にみられた代謝産物はDFC及びDCTであった。DCTは、DFCが酸触媒で非酵素的に生成したラクトン体であることが知られているので、牛の血漿中にはDFCが唯一の代謝物であることが確認された。（参照11）

表11 牛における¹⁴C 標識セフチオフルナトリウム単回筋肉内投与後の血漿中代謝物(%)

代謝物	牛番号	投与後時間(h)				
		0.5	1	2	4	8
DFC	1	35.9	17.3	21.8	3.6	17.6
	2	11.9	30.4	23.9	12.0	12.6
DCT	1	64.0	82.3	77.9	96.3	82.3
	2	75.1	69.5	75.6	87.9	84.9

子牛（ホルスタイン種(雌雄各1頭、体重124.5及び126.0 kg)及び交雑種(雌雄各2頭、体重177.5~191.5 kg)）に¹⁴C 標識ナトリウム塩を5日間筋肉内投与（2.2 mg(力価)/kg 体重/日）し、最終投与後6及び12時間の尿中代謝物を放射活性を指標としてHPLCによって分析した。

結果を表12に示した。牛の尿においては、DFDが主要な代謝物であった。（参照11）

表12 牛における¹⁴C 標識セフチオフルナトリウム5日間筋肉内投与後の尿中代謝物 (%)

最終投与後時間	牛番号	DCD	DFC/DCT	CSCT	DFD	極性代謝物1	極性代謝物2	極性代謝物3
6	1	5.8	10.5	1.5	79.6	0.0	0.0	0.0
	2	11.9	21.3	4.1	58.1	0.0	0.0	0.2

子牛（品種不明、性別不明、2頭）に¹⁴C 標識ナトリウム塩を単回筋肉内投与（2 mg(力価)/kg 体重）した。尿中主要代謝物はチオエステル結合の加水分解により産生されたDFCであった。別に検出されたDFDは草食動物の尿がアルカリ性であることによると考えられた。（参照9）

牛（品種不明、雄及び未経産雌、頭数不明）に¹⁴C 標識ナトリウム塩を単回筋肉内投与（投与量不明）して血漿中濃度を調べた結果、投与1時間後には代謝物としてDFCのみが検出された。投与16~24時間後には、DFCは検出されなくなった。DFCはセ

フチオフルのチオエステル結合の切断により生じたと考えられた。(参照 9)

牛(品種不明、雄1頭)に¹⁴C標識ナトリウム塩を単回筋肉内投与(2 mg(力価)/kg 体重)した。総投与量の約55%が尿中に排泄され、約30%が消化管及び糞中に排泄された。尿及び血漿中の主要代謝物はいずれもDFCであった。放射活性代謝物をHPLCによって分析した結果は、ラットを用いた試験と同様であった。多くの代謝物が産生され、尿中代謝物の87%を占める主要代謝物は、DFCのアセトアミド抱合体であった。尿中に未変化体は検出されなかった。(参照 9)

④ 排泄

牛(ホルスタイン種、約3か月齢、雄3頭)にナトリウム塩を単回筋肉内投与(4 mg(力価)/kg 体重)し、セフチオフルの尿及び糞中への排泄を検討した。

尿中排泄では、投与後0~6時間に投与量の33.0%が排泄され、投与後120時間までに投与量の43.1%が排泄された。一方、糞中排泄は微量であった。これは、滅菌しない糞中に添加したセフチオフルは回収されないが、滅菌した糞に添加したセフチオフルは回収されることから、腸内細菌によってセフチオフルの分解が起こっているためと推察された。(参照 11)

子牛(ホルスタイン種(雌雄各1頭、体重124.5及び126.0 kg)及び交雑種(雌雄各2頭、体重177.5~191.5 kg))に¹⁴C標識ナトリウム塩を5日間筋肉内投与(2.2 mg(力価)/kg 体重/日)し、尿及び糞中への排泄を検討した。尿には、糞よりも1.5~3.1倍の高い排泄率であった。最終投与後8時間までに投与量の80.5~90.2%が尿及び糞中に排泄された。(参照 11)

泌乳牛(品種不明、頭数不明)に¹⁴C標識セフチオフルを5日間筋肉内投与(2.3 mg(力価)/kg 体重/日)した結果、尿、糞及び乳汁中への排泄は投与量のそれぞれ63、36及び0.15%であった。(参照 6)

(3) 豚

① 吸収

a. 単回投与試験

豚(交雑種(LW)、約2か月齢、去勢雄3頭)にナトリウム塩製剤を単回筋肉内投与(6 mg(力価)/kg 体重)し、血漿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。

投与後、血漿中濃度は急速に上昇し、投与0.5時間後にC_{max}を示す個体や0.5~2時間後までほぼ同じ濃度で推移する個体がみられた。投与後120時間には全例が検出限界(0.5 µg/g)以下となった。(参照 11)

豚(交雑種(LWD)、雄、5頭/群)に塩酸塩製剤を単回筋肉内投与(1又は3 mg(力

(価)/kg 体重) し、投与前 (0 時間後)、投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間の血漿中セフチオフル及びその代謝物を DFC に、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 13 に示した。(参照 12、23)

表 13 豚におけるセフチオフル塩酸塩単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	AUC_t ($\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
1 mg	2.55 ± 0.52	46.47 ± 10.07	2.2 ± 0.4	11.7 ± 0.8
3 mg	8.86 ± 0.67	166.02 ± 11.25	3.0 ± 0.7	12.2 ± 0.4

n=5、平均 ± 標準偏差

豚 (ヨークシャー交雑種、体重 40~60 kg、雌雄各 15 頭) にセフチオフル製剤を単回筋肉内投与 (5 mg(力価)/kg 体重) し、投与前 (0 時間後)、投与後 6、12、24 時間、2、3、4、5、7 及び 10 日の血漿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。

結果は、表 14 に示した。(参照 4、24)

表 14 豚におけるセフチオフル単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-LOQ} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
4.17 ± 0.92	373 ± 56.1	22 ± 12.2	49.6 ± 11.8

n=30、平均 ± 標準偏差

b. 反復投与試験

豚 (交雑種(YH)、4~5 か月齢、雌雄各 6 頭) に ^{14}C 標識ナトリウム塩を 3 日間筋肉内投与 (5.2 mg(力価)/kg 体重/日) し、経時的に血中濃度を測定した。全血の放射活性の測定は燃焼法によって実施した。血中の C_{max} は、各投与後 2 時間でみられ、その濃度は投与 1、2 及び 3 回目でそれぞれ 11.88 ± 1.55 、 14.53 ± 1.63 及び 15.44 ± 1.63 ppm であった。その後、血中濃度は急速に減少し、1 及び 2 回目の投与後 24 時間で 2.31 ± 0.54 及び 3.30 ± 0.83 ppm、3 回目の投与後 12 時間では 7.01 ± 1.42 ppm であった。(参照 9、11)

② 分布

a. 単回投与試験

豚 (交雑種(LW)、約 2 か月齢、去勢雄 3 頭) にナトリウム塩製剤を単回筋肉内投与 (6 mg(力価)/kg 体重) し、投与 1 時間後の血漿、胆汁及び主要組織への分布を検討した。測定は、組織中のセフチオフル及びその代謝物を DFC に、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。

採取した試料のうち、血漿中濃度が最も高く (37 µg/g)、次いで胆汁及び腎臓で見られ、それぞれ 20 及び約 10 µg/g であった。以下、肺>心臓>肝臓>小腸>脾臓>脂肪>筋肉 (1.4 µg/g) の濃度順で分布が確認された。(参照 11)

b. 反復投与試験

豚 (交雑種(YH)、4~5 か月齢、雌雄各 6 頭) に ¹⁴C 標識ナトリウム塩を 3 日間筋肉内投与 (5.2 mg/kg 体重/日) し、最終投与 12 時間後に各組織を採材し、放射活性を測定した。

結果を表 15 に示した。腎臓で最高濃度 (4.47±0.81 µg eq/g) が検出された。表 15 に記した組織以外では、脳、腸間膜腺、鼻甲介及び扁桃でそれぞれ、0.1、1.9、2.7 及び 1.7 µg eq/g であった。(参照 9、11)

表 15 豚における ¹⁴C 標識セフチオフルナトリウム 3 日間筋肉内投与後の体内分布 (µg eq/g)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	投与部位 筋肉	皮膚	肺
濃度	0.76±0.24	1.49±0.54	1.55±0.18	4.47±0.81	2.90±1.28	1.22±0.52	2.93±0.56

n=12 (肺のみ n=6)、平均 ± 標準偏差

③ 代謝

豚 (交雑種(YH)、4~5 か月齢、雌雄各 6 頭) に ¹⁴C 標識ナトリウム塩を 3 日間筋肉内投与 (5.18 mg/kg 体重/日) し、最終投与 12 時間後の尿及び腎臓中の代謝物を HPLC によって検討した。なお、腎臓については、平衡透析法と TCA 沈殿法によって、総残留物の約 60%が分子量 6,000 以上のタンパク質と結合していることが明らかとなったため、遊離型代謝物を同定した。

結果を表 16 及び 17 に示した。尿中には、代謝物としては DFD が最も多くみられ (23.7±12.8%)、次に DCD が多くみられた (22.1±5.8%)。また、未変化体も 14.6±12.1%みられた。

腎臓においては、DCD が最も多くみられた (12.3±4.1%)。また、尿中にはみられなかった極性代謝物 C が、腎臓では 11.3±2.9%みられた。(参照 11)

表 16 豚における ¹⁴C 標識セフチオフルナトリウム 3 日間筋肉内投与後の尿中代謝物 (尿中総放射能に対する%)

検出物質	セフチオフル	DCD	DFC	DFD	CSCT
割合	14.6±12.1	22.1±5.8	1-2 (3/12)	23.7±12.8	1-5 (6/12)
検出物質	極性代謝物 A	極性代謝物 B	極性代謝物 C	未知化合物	
割合	7.70±3.0	1-5 (10/12)	0	2-5 (7/12)	

n=12、平均 ± 標準偏差

() 内の数値は尿中に代謝物を認めた個体数

表 17 豚における ^{14}C 標識セフチオフルナトリウム 3 日間筋肉内投与後の腎臓中代謝物（腎臓中総放射能に対する%）

DCD	極性代謝物 A	極性代謝物 B	極性代謝物 C
12.3 ± 4.1	7.6 ± 2.3	4.3 ± 3.1	11.3 ± 2.9

n=12、平均 ± 標準偏差

④ 排泄

a. 単回投与

豚（交雑種(LW)、約 2 か月齢、去勢雄 3 頭）にナトリウム塩製剤を単回筋肉内投与（6 mg(力価)/kg 体重）し、尿及び糞中セフチオフル並びにその代謝物を 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。

尿は、投与後 0～6 時間において最高排泄量を示した。投与後 120 時間までの尿中総排泄量は 44～50%であった。

糞中排泄はみられなかった。これは、投与したナトリウム塩が糞中の生菌によって分解されるためと考えられた。（参照 11）

b. 反復投与

豚（交雑種(YH)、4～5 か月齢、雌雄各 6 頭）に ^{14}C 標識ナトリウム塩を 3 日間反復筋肉内投与（5.2 mg(力価)/kg 体重/日）し、尿及び糞への排泄量を測定した。尿は LSC で、糞は燃焼法によって放射活性を測定した。

投与後に採材した尿及び糞中への総排泄率は、それぞれ 61.82 ± 4.70 及び $10.75 \pm 5.07\%$ であった。（参照 11）

(4) 羊

羊（品種、性別及び頭数不明）に ^{14}C 標識セフチオフルを 5 日間筋肉内投与（2.25 mg(力価)/kg 体重/日）した。投与量の 98%以上が投与後 108 時間以内に排泄され、その 92%は尿に、残りは糞に排泄された。DFD が最も多く、68%の割合までみられた。デスフロイルセフチオフルシステインは 13%を超える程度であった。（参照 8）

2. 残留試験

(1) 牛

① 筋肉内投与

2 施設において、牛（ホルスタイン種、約 3 か月齢、雌 3 頭/時点/投与群及び 1 頭/対照群）にナトリウム塩製剤を 5 日間筋肉内投与（2 及び 4 mg(力価)/kg 体重/日、対照：生理食塩水）し、最終投与 1、3、15、20 及び 25 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 18 に示した。最終投与 15 日後には、4 mg/kg 体重/日投与群の肝臓を除

き、全試料で検出限界 (0.05 µg/g) 未満となった。最終投与 20 日後には、肝臓についても全個体で検出限界未満となった。(参照 11)

表 18 牛におけるセフトフルナトリウム 5 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	施設	最終投与後時間 (日)				
			1	3	15	20	25
肝臓	2	1	0.12	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.76	0.30	<0.05	<0.05	—
	4	1	0.33	<0.05~ 0.68 ^a	<0.05	<0.05	—
		2	0.74	0.43	<0.05~0.16	<0.05	<0.05
腎臓	2	1	0.46	<0.05~0.06	<0.05	<0.05	—
		2	0.51	0.12	<0.05	<0.05	—
	4	1	0.64	<0.05~0.11	<0.05	<0.05	—
		2	1.0	0.21	<0.05	<0.05	—
筋肉	2	1	<0.05	<0.05	—	—	—
		2	<0.05	<0.05	—	—	—
	4	1	<0.05~0.07	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.07	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	2	1	0.08	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.11	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
	4	1	0.12	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.25	0.07	<0.05	<0.05	—
小腸	2	1	0.15	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.11	0.06	<0.05	<0.05	—
	4	1	0.19	<0.05~0.06	<0.05	<0.05	—
		2	0.22	0.07	<0.05	<0.05	—
投与部位 筋肉	2	1	5.6	0.13	<0.05	<0.05	—
		2	3.3	0.22	<0.05	<0.05	—
	4	1	11	<0.05~0.14	<0.05	<0.05	—
		2	34	0.23	<0.05	<0.05	—
血漿	2	1	0.73	<0.05	<0.05	—	—

		2	0.44	0.08	<0.05	<0.05	—
	4	1	1.0	0.06	<0.05	<0.05	—
		2	1.2	0.13	<0.05	<0.05	—

n=3、—：分析せず。

検出限界：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を示した。

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）に塩酸塩製剤を 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 19 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 12、25）

表 19 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、平均を算出せず範囲を示した。

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）に塩酸塩製剤を 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 20 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 12、26）

表 20 牛におけるセフトオフル塩酸塩 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	0.60±0.40	0.29±0.34	<0.05~0.69 ^a	<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	<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、平均を算出せず範囲を示した。

牛（乳用種(品種不明)、頭数不明）に ¹⁴C 標識セフトオフルを 5 日間筋肉内投与 (2.2 mg(力価)/kg 体重/日) し、最終投与後に安楽死処置した。乳汁は最終投与 5 日後まで各投与の 12 及び 24 時間後に採取した。乳汁中の最高残留濃度 (平均 115 µg eq/kg) は最終投与 12 時間後にみられ、最終投与 24 及び 48 時間後には平均 60 及び 20 µg eq/kg に低下した。乳汁中残留の約 65%は、ほとんどが DFC として乳タンパク質と共有結合していた。主要な遊離代謝物は DCD であった。乳汁中に未変化体は認められなかった。通常の方法によって、乳汁中 ¹⁴C 残留物の約 60%がこの方法で測定されることが示された。組織中総残留の平均値は、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位の筋肉でそれぞれ 380、2,500、80、80 及び 6,720 µg eq/kg であった。(参照 6)

牛（品種不明、性別不明、頭数不明）に ¹⁴C 標識セフトオフルを 3 日間筋肉内投与 (2.2 mg(力価)/kg 体重/日) し、最終投与 8 時間、3、21 及び 39 日後に安楽死処置し、組織中濃度を LSC で測定した。

結果を表 21 に示した。最終投与後 3 日において、腎臓及び投与部位筋肉の残留濃度はそれぞれ 953 及び 766 µg eq/kg であったが、最終投与後 39 日には 23 及び 30 µg eq/kg まで低下した。(参照 6)

表 21 牛における ¹⁴C 標識セフトオフル 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg eq/kg)

組織	最終投与後時間			
	8 時間	3 日	21 日	39 日
肝臓	1,294	250	60	11
腎臓	3,508	953	159	23
筋肉	208	20	<10	<10
脂肪	324	37	<10	<10
投与部位筋肉	3,924	766	255	30

検出限界：10 µg eq/kg

② 皮下投与

牛（ホルスタイン種、2～5 か月齢、去勢雄 4 頭/時点/投与群及び去勢雄 1 頭/対照群）にセフトオフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重、対照群：無投与）し、投与 1、2、5 及び 10 日後の組織中の残留性について検討した。組織中セフト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、セフトオフル当量で示した。

結果を表 22 に示した。投与 10 日後には腎臓及び小腸で 1/4 例に定量限界付近の濃度が、肝臓では全例に 0.05～0.35 µg/g が検出された以外は、定量限界未満であった。（参照 4、27）

表 22 牛におけるセフトオフル単回皮下投与後の組織中残留濃度（µg/g）

組織	投与後時間（日）			
	1	2	5	10
筋肉	0.24±0.06	0.12±0.04	<0.05	<0.05
肝臓	0.51±0.08	1.33±0.22	0.73±0.44	0.20±0.13
腎臓	3.32±0.83	1.59±0.54	0.20±0.03	<0.05～0.07 ^a
脂肪	0.96±0.58	0.54±0.20	<0.05～0.09	<0.05
小腸	0.54±0.05	0.34±0.07	0.09±0.01	<0.05～0.05
頬肉	0.57±0.11	0.31±0.17	<0.05	<0.05
舌	0.74±0.14	0.37±0.11	<0.05～0.06	<0.05
投与部位直下筋肉	0.65±0.10	0.51±0.28	<0.05	<0.05

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場合、平均を算出せず範囲を示した。

牛（ホルスタイン種、約 2 か月齢、雄 4 頭/時点/投与群及び雄 1 頭/対照群）にセフトオフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重、対照群：無投与）し、投与 1、2、5 及び 10 日後の組織中の残留性について検討した。組織中セフト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、セフトオフル当量で示した。

結果を表 23 に示した。筋肉では投与 5 日後に、脂肪、小腸、頬肉、舌及び投与部位直下筋肉では投与 10 日後に全例で定量限界未満となった。投与 10 日後でも肝臓では全例に 0.29～0.69 µg/g、腎臓では 1/4 例に 0.21 µg/g のセフトオフルが検出された。（参照 4、28）

表 23 牛におけるセフトオフル単回皮下投与後の組織中残留濃度（µg/g）

組織	投与後時間（日）			
	1	2	5	10
筋肉	0.20	0.18	<0.05	<0.05
肝臓	1.75	1.17	1.08	0.40

腎臓	2.29	1.83	0.31	<0.05~0.21 ^a
脂肪	0.32	0.29	<0.05~0.06	<0.05
小腸	0.70	0.64	<0.05~0.10	<0.05
頬肉	0.94	0.48	<0.05~0.06	<0.05
舌	0.65	0.65	<0.05~0.09	<0.05
投与部位直下筋肉	0.44	0.44	<0.05~0.09	<0.05

n=4

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。

③ 乳房内投与

泌乳牛（乳用種(品種不明)、頭数不明）に朝又は夕の搾乳後、¹⁴C 標識セフチオフルを 24 時間間隔で 2 回乳房内注入（125 mg(力価)/分房）した。最終投与後 12 時間、2、4 及び 6 日に安楽死処置し、組織及び乳汁中の残留濃度を測定した。

最終投与後、乳汁中平均総残留濃度は、最終投与 12 時間後の 49,660 µg eq/L から最終投与 132 時間後の 88 µg eq/L に減少した。最終投与 12 時間後の平均総残留は、肝臓で 144 µg eq/kg、腎臓で 589 µg eq/kg、筋肉及び脂肪で 33 µg eq/kg、乳房で 6,860 µg eq/kg であった。（参照 7）

(2) 牛（乳汁）

① 筋肉内投与

2 施設（施設 1 及び 2）において泌乳牛（ホルスタイン種、2~6 歳、雌 3 頭/投与群）にナトリウム塩製剤を 5 日間筋肉内投与（2 又は 4 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前、第 1~4 回投与のそれぞれ 12 及び 24 時間後、最終投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後の乳汁中のセフチオフルの残留性について検討した。乳汁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 24 に示した。第 4 回の投与 24 時間を除いて、各投与のそれぞれ 24 時間後には全例が検出限界未満となった。（参照 11）

表 24 牛におけるセフチオフルナトリウム 5 日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度 (µg/g)

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	採材時点 (h)											
	第 1 日		第 2 日		第 3 日		第 4 日		第 5 日			
	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24	36	48
2	<0.05~ 0.06 ^a	<0.05	0.06	<0.05	0.06	<0.05	0.08	<0.05	0.06	<0.05	<0.05	—
	0.06	<0.05	0.07	<0.05	0.05	<0.05	<0.05 ~0.08	<0.05	<0.05 ~0.08	<0.05	<0.05	—
4	0.09	<0.05	0.13	<0.05	0.12	<0.05	0.11	<0.05	0.10	<0.05	<0.05	—

	0.12	<0.05	0.13	<0.05	0.11	<0.05	0.10	<0.05 ~0.06	0.11	<0.05	<0.05	—
--	------	-------	------	-------	------	-------	------	----------------	------	-------	-------	---

上段は施設 1、下段は施設 2

n=3、—：分析せず。

検出限界：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、3～8 歳、12 頭）に塩酸塩製剤を 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 25 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 12、29）

表 25 牛におけるセフチオフル塩酸塩 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±標準偏差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）に塩酸塩製剤を 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 26 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 12、30）

表 26 牛におけるセフチオフル塩酸塩 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、 —：測定せず。 定量限界：0.05 µg/g

^a 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

泌乳牛（乳用種(品種不明)、頭数不明）に ¹⁴C 標識セフチオフルを 5 日間筋肉内投与（2.2 mg(力価)/kg 体重/日）し、最終投与後 14 時間まで 2 時間毎に乳汁を採取した。最高残留濃度は最終投与 10 時間後の 71 µg eq/kg で、最終投与 12 時間後には約 40 µg eq/kg に低下した。（参照 6）

② 皮下投与

泌乳牛（ホルスタイン種、4～6歳、12頭）にセフトフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重）し、投与前、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27に示した。投与後12～84時間までに各時点最大で6/12例にセフトフルが僅かに検出されたが、投与96時間後には全例とも定量限界未満となった。（参照4、31）

表27 牛におけるセフトフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

測定対象	投与後時間 (h)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	<0.05	<0.05～ 0.05 ^a	<0.05～ 0.06	<0.05～ 0.08	<0.05～ 0.08	<0.05～ 0.07	<0.05～ 0.05	<0.05～ 0.05	<0.05

n=12、 定量限界：0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$

^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、12頭）にセフトフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重）し、投与前、投与12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132及び144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28に示した。投与後24～48時間までに最大で5/12例にセフトフルが僅かに検出されたが、投与60時間後には全例とも定量限界未満となった。（参照4、32）

表28 牛におけるセフトフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

測定対象	投与後時間 (h)						
	0	12	24	36	48	60	72
乳汁	<0.05	<0.05	<0.05～ 0.08 ^a	<0.05～ 0.07	<0.05～ 0.05	<0.05	<0.05
	84	96	108	120	132	144	
	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

n=12、 定量限界：0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$

^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。

(3) 牛（乳汁、新生子）

泌乳牛（乳用種(品種不明)、頭数不明、妊娠）に対し、乾乳時に塩酸塩を乳房内投与

(250、500 mg(力価)/分房) した。出産 96 時間後まで採取した初乳及び乳汁中のセフチオフルと DFC の合計濃度は、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、結果をセフチオフル当量で示した (定量限界 : 0.010 µg/g)。その結果、定量限界未満であった。また、本試験では、子牛に乳房内投与した牛の初乳及びその後の乳汁を飲ませ、生後 4 日に安楽死処置した。子牛の肝臓及び腎臓における残留濃度は、上述と同様の方法 (定量限界 : 0.05 µg/g) を用いて測定した結果、定量限界未満となった。(参照 7)

牛 (乳用種(品種不明)、頭数不明、妊娠) に対し、乾乳時に塩酸塩を乳房内投与 (250、500 mg(力価)/分房) した。それぞれの投与量を投与した被験動物の半数ずつは、それぞれ 40 又は 60 日後に出産予定であった。出産 96 時間後まで採取された初乳及び乳汁中のセフチオフルと DFC の合計濃度は、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、結果をセフチオフル当量で示した (定量限界 : 0.05 µg/g)。その結果、定量限界未満であった。本試験では、雄子牛の半数を誕生時に、残り半数については乳房内投与した牛の初乳及びその後の乳汁を飲ませて生後 4 日に安楽死処置した。子牛の肝臓及び腎臓における残留濃度は、上述と同様の方法によって測定した (定量限界 : 0.1 µg/g)。その結果、定量限界未満であった。(参照 7)

(4) 豚

① 筋肉内投与

2 施設において豚 (交雑種(LW)、2~2.5 か月齢、去勢雄、3 頭/時点/投与群及び 1 頭/対照群) にナトリウム塩製剤を 3 日間筋肉内投与 (3 又は 6 mg(力価)/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、7、10 及び 15 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 29 に示した。最終投与 7 日後には、6 mg/kg 体重/日投与群の血漿を除き、全試料で検出限界 (0.05 µg/g) 未満となった。(参照 11)

表 29 豚におけるセフチオフルナトリウム 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	施設	最終投与後時間 (日)				
			1	3	7	10	15
肝臓	3	1	0.17	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.12	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.24	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.24	<0.05~ 0.06 ^a	<0.05	<0.05	—
腎臓	3	1	0.51	<0.05~0.07	<0.05	<0.05	—
		2	0.30	<0.05	<0.05	—	—

	6	1	0.73	0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.63	0.08	<0.05	<0.05	—
筋肉	3	1	0.17	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.14	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.24	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.22	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	3	1	0.24	<0.05~0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.16	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.31	0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.27	<0.05~0.06	<0.05	<0.05	—
小腸	3	1	0.34	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.15	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.39	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
		2	0.24	<0.05	<0.05	—	—
投与部位 筋肉	3	1	0.21	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.31	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.56	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.58	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
血漿	3	1	7.1	0.37	<0.05	<0.05	—
		2	2.3	0.24	<0.05	<0.05	—
	6	1	8.7	0.66	0.07	<0.05	<0.05
		2	4.1	0.48	<0.05	<0.05	—

—：分析せず。検出限界：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。

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）に塩酸塩製剤を 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 30 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 12、33）

表 30 豚におけるセフチオフル塩酸塩 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場合、平均±標準偏差を算出せず範囲で示した。

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）に塩酸塩製剤を 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 31 に示した。最終投与 12 時間後には、全ての組織にセフチオフルが検出された。120 時間後には投与部位筋肉で 3/6 例にセフチオフルが検出されたが、他の組織では検出されなかった。（参照 12、34）

表 31 豚におけるセフチオフル塩酸塩 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。

豚（交雑種、約 2 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群並びに去勢雄 1 頭/対照群）にセフチオフル製剤を単回筋肉内投与（5.0 mg(力価)/kg 体重、対照群：無投与）し、投与 14、28、42、56 及び 70 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 32 に示した。投与部位筋肉では投与 42 日後の 2/4 例に残留物が検出された

が、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸では投与 14 日後で全例とも定量限界未満となった。(参照 4、35)

表 32 豚におけるセフチオフル単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)				
	14	28	42	56	70
筋肉	<0.10	<0.10	—	—	—
肝臓	<0.10	<0.10	—	—	—
腎臓	<0.10	<0.10	—	—	—
脂肪	<0.10	<0.10	—	—	—
小腸	<0.10	<0.10	—	—	—
投与部位筋肉	10.89	0.45	<0.10~0.28 ^a	<0.10	<0.10

n=4 — : 分析せず

定量限界 : 0.10 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。

豚 (ヨークシャー交雑種、約 11 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群並びに各 1 頭/対照群) にセフチオフル製剤を単回筋肉内投与 (5.2 mg(力価)/kg 体重、対照群 : 無投与) し、投与 14、28、42、56 及び 70 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 33 に示した。投与部位筋肉以外の組織中の濃度は投与 14 日後までに定量限界未満となった。(参照 4、36)

表 33 豚におけるセフチオフル単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)				
	14	28	42	56	70
筋肉	<0.10	—	—	—	—
肝臓	<0.10	—	—	—	—
腎臓	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
皮膚/脂肪	<0.10	—	—	—	—
脂肪	<0.10	—	—	—	—
投与部位筋肉	24.4±13.6	5.89±2.25	1.18±0.94	<0.10~2.07 ^a	<0.10~0.405

n=6、— : 分析せず、定量限界 : 0.10 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。

(5) 羊

羊 (品種不明、雌雄各 3 頭) に ¹⁴C 標識セフチオフルを 5 日間筋肉内投与 (2.25 mg(力価)/kg 体重/日) した。羊は最終投与 10~12 時間後に安楽死処置し、筋肉 (非注射部位及び注射部位)、腎臓、肝臓、脂肪、心臓、肺及び他の組織の総残留量について分析した。腎臓、肝臓、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉における残留はそれぞれ 9,016、

619、128、123 及び 1,069 µg eq/kg であった。(参照 8)

羊 (品種不明、9 頭、泌乳時) にナトリウム塩を 5 日間筋肉内投与 (2 mg(力価)/kg 体重/日) し、HPLC 及び抗菌性物質スクリーニングの微生物阻害試験 (Delvo テスト) によって乳汁中濃度を測定した。最終投与 12 時間後の第 1 回目の搾乳時点から定量限界 (50 µg/kg²) 以上の残留は認められなかった。(参照 8)

羊 (品種不明、雌雄各 3 頭/群) にナトリウム塩 (1 及び 3 群には 1.1 mg(力価)/kg 体重、2 及び 4 群には 2.2 mg(力価)/kg 体重) を投与した。1 及び 2 群には最初に静脈内投与し、その 2 週間後に筋肉内投与し、3 及び 4 群にはその逆の投与を実施した。クロスオーバー試験の最終投与 2 週間後に、各投与群の羊を選択し、ナトリウム塩を 5 日間筋肉内投与 (1.1 又は 2.2 mg(力価)/kg 体重/日) し、組織中の残留濃度を測定した。残留濃度が最も高かったのは腎臓で、次に投与部位筋肉であった。1.1 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、最終投与 12 時間後の腎臓、肝臓、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉における残留はそれぞれ 2,700、200、170、170 及び 270 µg/kg であった。2.2 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、最終投与 12 時間後の腎臓、肝臓、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉における残留はそれぞれ 4,170、230、130、200 及び 1,000 µg/kg であった。(参照 8)

3. 遺伝毒性試験

セフチオフル及び代謝物であるフランカルボン酸を用いた *in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験を実施した。

結果を表 34 及び 35 に示した。(参照 6、9、11)

表 34 セフチオフルの遺伝毒性試験結果

	試験	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	(±S9) 0.125、0.250、 0.5、1.0 µg/plate	陰性	9
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	用量はいずれも最高 用量から公比 2 で 5 段 階希釈した計 6 用量 ^a <i>S. typhimurium</i> TA100 (- S9) 最高用量 0.3125 µg/plate (+S9) 最高用量 1.25	陰性	11

² 参照 8 において単位は「mg/kg」となっているが、他の試験における定量限界の単位を考慮すると誤記と考えられることから、「µg/kg」とした。

			<p>µg/plate</p> <p><i>S. typhimurium</i> TA98、TA1535、 TA1537 (±S9) 最高用量 5 µg/plate</p> <p><i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> (-S9) 最高用量 5 µg/plate (+S9) 最高用量 20 µg/plate</p>		
	遺伝子突然 変異試験 (HGPRT)	チャイニーズハムスター 肺由来 V79 線維芽細胞	(±S9) 1.0、2.0、4.0 µg/mL	陰性	9
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 卵巣 (CHO) 細胞	(±S9) 211、5,000 µg/mL	陽性 (-S9 条件の み)	9
		CHO 細胞	20 時間処理 (-S9) 2,560、3,200、 4,000 µg/mL (+S9、2 時間処理+18 時間無処理培養) 3,200、4,000、5,000 µg/mL	陰性	11
			44 時間処理 (-S9) 671.1 µg/mL (+S9、2 時間処理+42 時間無処理培養) 5,000 µg/mL (追加試験) (-S9) 274.9、343.7、 429.6 µg/mL	陽性 (- S9 条件 のみ)	11
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット骨髄細胞	0、250、500、1,000 mg/kg 体重	陰性	9
		CD-1 マウス骨髄細胞	0、250、500、1,000	陰性	6、9、

			mg/kg 体重 ^b 単回腹腔内投与		11
不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット肝細胞		0、0.03、0.1、0.3、 1.0 mg/mL	陰性	9
			1,000 ~ 4,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性	6
染色体異常 試験 (急性)	CD-1 マウス骨髄細胞		450、900、1,750 mg/kg 体重 ^c 単回腹腔内投与	陰性	9、11
染色体異常 試験 (亜急 性)	CD-1 マウス骨髄細胞		350、700、1,400 mg/kg 体重 ^c 反復腹腔内投与 (5 日 間)	陰性	9、11

a 用量設定試験を 5,000 µg/plate まで実施。生育阻害有り。

b 最高用量は、用量設定試験の結果に基づいて、死亡しない最大用量であった 1,000 mg/kg 体重とした。

c 用量設定試験において 2,500 mg/kg 体重の用量で投与当日に死亡がみられたことから、最高用量を設定した。

表 35 フランカルボン酸の遺伝毒性試験結果

	試験	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	250、500、1,000、2,000 µg/plate	陰性	9、11
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT)	チャイニーズハムスター 肺由来 V-79 線維芽細胞	250、500、1,000、1,500 µg/mL ^a (±S9)	陰性	9、11
	UDS 試験	ラット肝細胞	1、3、10、30、100、 300、1,000 mg/mL	陰性	9

a 参照 9 では「mg/mL」、参照 11 では「µg/mL」と記載されており、他の試験を考慮して「µg/mL」とした。

セフチオフルの *in vitro* の染色体異常試験の結果が陽性であったが、いずれも細胞増殖抑制を示す用量での現象であり、代謝活性化酵素非存在下であった。遺伝子突然変異試験の結果は、代謝物であるフランカルボン酸も含め陰性であり、さらに、複数の *in vivo* 試験はいずれも陰性であったことから、セフチオフルは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

4. 急性毒性試験

各種動物におけるナトリウム塩の急性毒性試験の結果を表 36 に示した。(参照 9、11)

表 36 セフチオフルナトリウムの急性毒性試験結果

動物種		投与経路	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	所見	参照
マウス	ICR 系、雌雄各 5 匹/群	経口投与	>2,000 mg/kg 体重	なし	11
	ICR 系、雌雄各 5 匹/群	皮下投与	雄 2,993 mg/kg 体重 雌 2,190 mg/kg 体重	自発運動の低下、眼瞼下垂、深大呼吸、全身弛緩、立毛、眼球突出、後肢麻痺、痙攣	11
	系統不明、雌 5 匹/群	静脈内投与	2,000 mg/kg 体重	痙攣	9
		筋肉内投与	3,400 mg/kg 体重	軽度の元気消失	
ラット	SD 系、雌雄各 10 匹/群	経口投与	雌雄 >7,760 mg/kg 体重	下痢	9、11
	SD 系、雌雄各 5 匹/群	皮下投与	雄 2,146 mg/kg 体重 雌 1,680 mg/kg 体重	自発運動の低下、眼瞼下垂、深大呼吸、全身弛緩、眼球突出、多尿	11
	SD 系、雌、匹数不明	静脈内投与	2,200 mg/kg 体重	痙攣、結膜の出血	9
	SD 系、雌、匹数不明	筋肉内投与	1,250 mg/kg 体重	軽度の元気消失	9
	SD 系、雌雄各 5 匹/群	経気道投与	>8.3 mg/L	流涎、鼻汁、呼吸困難、下痢、鼻孔周囲の赤色物質の付着	9

5. 亜急性毒性試験

(1) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) にナトリウム塩を 30 日間強制経口投与 (0、1,500、3,000 又は 6,000 mg/kg 体重/日) した。

消化管の機械的嵌頓による死亡が、投与開始 5~29 日後に 6,000 mg/kg 体重/日投与群の 6 匹に認められた。

一般状態では、全投与群で下痢が認められ、3,000 mg/kg 体重/日以上投与群で腹部膨満及び胃内容物の硬化がみられた。

体重は、6,000 mg/kg 体重/日投与群で有意な増加抑制が認められた。

血液学的検査では、6,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で RBC、Ht 及び Hb が有意に減少した。

血液生化学的検査では、6,000 mg/kg 体重/日投与群で血清 Glu が有意に低下した。

尿検査では、6,000 mg/kg 体重/日投与群で尿比重が有意に増加した。尿中ケトン体が用量依存的に増加したが、代謝物による影響、又は投与に起因した消化管の影響に伴うものと考えられた。

剖検では、全投与群に盲腸の拡張が観察され、病理組織学的検査では大腸粘膜の菲薄化がみられた。この所見は投与により腸内細菌叢が変化したためと考えられた。(参照 9)

全投与群において消化管毒性がみられたことから、本試験における無毒性量 (NOAEL) は設定されなかった。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) にナトリウム塩を 90 日間強制経口投与 (0、30、100、300、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日) した。主要標的器官は消化管であった。

投与開始 9~91 日後に 4 匹 (雌雄各 2 匹) が死亡した。

一般状態では、下痢及び胃内容物の固化がみられ、その発現率は用量依存的に増加した。300 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 30 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌では、一過性の下痢のみを呈した。3,000 mg/kg 体重/日投与群では、胃内に凝結物形成が観察され、その結果、閉塞をきたして体重の増加抑制につながったと考えられた。

血液生化学的検査では、3,000 mg/kg 体重/日投与群に電解質不均衡及び血清 Glu の減少が認められた。

尿検査では、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群でケトン体が有意に増加し、100 mg/kg 体重/日以上投与群では尿 pH が低下した。

剖検では、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胃にびらん及び潰瘍、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で盲腸の拡張がみられた。

病理組織学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌において、結腸炎がみられた。3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に胃炎、盲腸炎、脾臓及びリンパ節の胚中心並びに胸腺における皮質の萎縮がみられた。また、同群の雄に回腸炎がみられた。(参照 5、6、9、10、11)

食品安全委員会は、100 mg/kg 体重/日投与群において下痢及び尿の酸性化がみられたことから、本試験における NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した³。

(3) 51 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) にナトリウム塩を 51 日間強制経口投与 (0、300、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日、1 日 2 回に分けて投与) した。

貧血及び血小板減少症が全投与群においてみられた。発生頻度は高くはないが、嘔吐、軟便及び下痢もみられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 2 例が死亡した。この死亡は、貧血に伴って発生したものであり、粘

³ JECFA 評価書 (参照 9) では、NOEL を 100 mg/kg 体重/日としているが、尿の酸性化は 100 mg/kg 体重/日群でも認められていることから、EMEA と同様に、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日とした。

膜の蒼白化及び脾臓の相対重量の増加が特徴的であった。

病理組織学的検査では、全投与群で骨髄異形成、腎臓、肝臓及び脾臓における髓外造血並びに胸腺萎縮が認められた。貧血に続き、肝細胞壊死が 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で観察された。多くの炎症性病変が 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の内臓組織にみられた。(参照 6、9)

全投与群において貧血及び血小板減少症が認められたことから、本試験における NOAEL は設定されなかった。

(4) 91 日間亜急性毒性試験⁴ (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 5 匹/群) にナトリウム塩を 91 日間強制経口投与 (0、10、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日) した。

[II. 5. (3)]のイヌの 51 日間亜急性毒性試験同様、毒性作用の主要発現部位は造血系であった。300 mg/kg 体重/日投与群ではクームステストが陽性となり、赤血球表面に免疫グロブリン (Ig) が存在することが示唆された。また、被験動物の中には、投与終了まで骨髄による再生反応の形跡が無く毒性徴候として重篤な貧血を示した。100 mg/kg 体重/日以上投与群では、血小板の減少がみられた。貧血の他の毒性徴候として抑鬱状態及び粘膜や組織の蒼白化が認められた。

病理組織学的検査において、300 mg/kg 体重/日投与群で骨髄の造血低下、肝臓及び脾臓の髓外造血がみられた。(参照 9、10)

食品安全委員会は、本試験における NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。

(5) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット、腹腔内投与) (参考データ⁵)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) にナトリウム塩を 14 日間腹腔内投与 (0、100、200 又は 400 mg/kg 体重/日) した。

試験期間中、死亡例はなく、体重、摂餌量及び眼科学的検査において変化は認められなかった。400 mg/kg 体重/日投与群において、軽度の軟便がみられ、また同群の雄に肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。(参照 9、10)

(6) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (参考データ⁶)

ラット (SD 系、雌雄各 6 匹/群) にナトリウム塩を 21 日間皮下投与 (0、30、150 又は 700 mg/kg 体重/日) した。

全投与群に、消化管症状を伴わない盲腸の拡張がみられた。700 mg/kg 体重/日投与群の雌雄には、自発運動の低下、深大呼吸、眼球突出、耳・鼻・足部における発赤及び腫脹、振戦及び異常姿勢がみられた。

尿検査では、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に、ケトン体の増加がみられた。

血液生化学的検査では、700 mg/kg 体重/日投与群の雄に血清 ALT の上昇がみられた。

⁴ 参照 10 においては、「3 か月間反復強制経口投与試験」と記載されている。

⁵ 経口投与ではないことから、参考データとした。

⁶ 経口投与ではないことから、参考データとした。

(参照 11)

(7) 12 日間亜急性毒性試験 (サル、静脈内投与) (参考データ 7)

サル (雌雄各 2 頭/群) にナトリウム塩を 12 日間静脈内投与 (0、100、200 又は 400 mg/kg 体重/日) した。

毒性徴候として、全投与群の全動物に下痢が認められ、200 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で頻脈を伴う嘔吐がみられた。この動物は、12 回投与後に死亡したが、剖検の結果、投与に起因する病変はみられなかった。

眼圧検査を含む眼科学的検査及び心電図検査では、投与群の全被験動物は正常であった。投与群の全例で下痢がみられたが、それに付随する体重低下は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、全て正常値の範囲内であった。病理組織学的検査では、400 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に腎重量の増加を伴う腎炎がみられた。他に投与に起因する影響は認められなかった。(参照 9)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

7. 生殖発生毒性試験

(1) ニ世代繁殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 30 匹/群) にナトリウム塩を強制経口投与 (0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、ニ世代繁殖毒性試験が実施された。

親動物では、F₀ 世代で 21 例 (雄 17 例及び雌 4 例) が、F₁ 世代で 33 例 (雄 18 例及び雌 15 例) が死亡又は切迫殺されたが、このうち 49 例は誤投与によるものと判断された。残りの動物については死因の特定はできなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 雄に下痢がみられ、体重の増加抑制が F₀ 雄では全投与群で、F₀ 雌では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間中に体重増加抑制がみられた。また、哺育期間中に F₀ 雌では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で、F₁ 雌では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重が増加した。剖検では、雌雄ともに盲腸の拡張が観察され F₀ 親動物では全投与群に、F₁ 親動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群にみられた。また、F₁ 親動物で測定した消化管重量では、雄では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で、雌では全投与群で増加した。

病理組織学的検査では、生殖器 (精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、卵管、子宮及び膣) に投与に起因する変化は観察されなかった。F₁ 親動物で実施した胃及び消化管の病理組織学的検査では、雌雄ともに 300 mg/kg 体重/日以上投与群において、限局性に前胃上皮の変性 (Epithelial ballooning, degeneration, focal) 及び腺胃副細胞分泌物増加 (secretory product) が認められた。

受胎能及び生殖能には投与による影響はみられなかった。

児動物では、生存率及び体重に影響はみられなかった。(参照 4、12)

食品安全委員会は、親動物に対する NOAEL は設定できなかったが、生殖能力、児動

⁷ 経口投与ではないことから、参考データとした。

物に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 発生毒性試験 (マウス) ①

セフトオフルをウサギに経口投与した場合、盲腸内細菌叢に影響を及ぼすことから、ウサギの代わりにマウスを用いて発生毒性を実施した。

マウス (CD-1 系、雌 7 匹/群) にナトリウム塩を妊娠 6~15 日に経口投与 (1,000、2,000、4,000 又は 8,000 mg/kg 体重/日) した。妊娠 18 日に子宮重量、生存胎児数、吸収胚、黄体及び胎児奇形について調べた。その結果、母動物の毒性徴候は、4,000 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた。胎児の重量減少は 8,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた。(参照 9)

食品安全委員会は、本試験における母動物に対する NOAEL を 2,000 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 4,000 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験 (マウス) ②

マウス (CD-1 系、雌 30 匹/群) にナトリウム塩を妊娠 6~15 日に経口投与 (1,000、2,000 又は 4,000 mg/kg 体重/日) した。上述の[II. 7. (2)]の試験における検査項目に加え、生存胎児の内臓及び骨格 (頭部を含む。) 検査を実施した。

2,000 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において、摂餌量の増加、胃及び小腸の膨満並びに胆嚢の腫大がみられた。

吸収胚数、同腹児数及び児体重に投与に起因する影響はみられなかった。骨格及び内臓異常の発生にも投与の影響はみられなかった。(参照 6、9、10)

食品安全委員会は、本試験における母動物に対する NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 4,000 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

(4) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、8~10 週齢、24 匹/群) にナトリウム塩を妊娠 6~15 日に経口投与 (0、800、1,600 又は 3,200 mg/kg 体重/日) した。一般状態の観察及び体重の測定を行い、妊娠 20 日に帝王切開して、生存胎児の性、体重、胎児数と子宮内の位置、死亡及び吸収胚数及び位置について検査した。また、生存胎児については、外表、内臓及び骨格異常も検査した。

母動物においては、全投与群において用量依存的に軟便、眼及び鼻のポルフィリン沈着がみられた。3,200 mg/kg 体重/日投与群では、下痢及び血便もみられたほか、2 例に胃内に被験物質と食餌の混合した凝結物がみられた。本試験において、母動物の繁殖成績に対する影響は認められなかった。

胎児については、外表、内臓及び骨格の変異及び異常がみられたが、その発現率は対照群と差はなかった。胎児の体重では、統計学的に有意な用量依存的減少が認められたが、母動物の軟便や下痢等の毒性徴候に起因した二次的変化であると考えられた。(参照

6、9、10、11)

食品安全委員会は、本試験において、母動物の妊娠維持に対する影響は認められず、発生毒性に対する NOAEL は、3,200 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

(5) 発生毒性試験（ウサギ、皮下投与）（参考データ⁸）

妊娠ウサギ（JW 種、6 か月齢、15 匹/群⁹）にナトリウム塩を皮下投与（0、3、15 又は 75 mg/kg 体重/日）した。妊娠 6～18 日に投与し、妊娠 28 日に帝王切開した。

母動物では、75 mg/kg 体重/日投与群で死亡 1 例、流産 1 例がみられた。一般状態では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で下痢が認められ、75 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少に伴う体重増加抑制傾向が認められた。

胎児に対しては、いずれの投与群においても投与に起因する影響は認められなかった。本試験において催奇形性は認められなかった。（参照 11）

8. 一般薬理試験

ナトリウム塩の一般薬理試験について、表 37 に示した。（参照 4、11、12）

表 37 セフチオフルナトリウムの一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
中枢神経系	一般行動	マウス	腹腔内	30、100、300、1,000、3,000	3,000：全例死亡 300 以上：認知力、運動性及び筋緊張の低下、姿勢異常、反射の低下等
	自発脳波	ウサギ	静脈内	300	影響なし
	体温	ウサギ	静脈内	100、300	300：投与 30 分後まで僅かな低下
循環器・呼吸器系	血圧	ウサギ	静脈内	30、100、300	100 以上：低下
			腹腔内	300、1,000	持続的低下
	心拍数	ウサギ	静脈内	30、100、300	影響なし
			腹腔内	300、1,000	影響なし
呼吸	ウサギ	静脈内	100、300	浅速化、呼吸数の増加後に回復傾向	
		腹腔内	100、300	浅速化、呼吸数の増加	
自律	摘出腸管に対する作用	モルモット回腸	<i>in vitro</i> 添加	5×10 ⁻⁵ 、1.5×10 ⁻⁴ 、5×10 ⁻⁴ 、1.5×10 ⁻³	

⁸ 経口投与ではないことから、参考データとした。

⁹ 参照 11 の本文では 8 匹/群となっているが、表及び結果の記載から 1 群 15 匹と判断した。

神経系	弛緩作用			(g/mL)	1.5×10 ⁻⁴ 以上：濃度依存的な弛緩
	アセチルコリン誘発性収縮作用				1.5×10 ⁻³ ：僅かな抑制
	ヒスタミン誘発性収縮作用				1.5×10 ⁻³ ：僅かな抑制
	ニコチン誘発性収縮作用				5×10 ⁻⁴ 以上：抑制
	塩化カリウム誘発性収縮作用				影響なし
	摘出輸精管に対する作用	モルモット輸精管	<i>in vitro</i> 添加	5×10 ⁻⁵ 、1.5×10 ⁻⁴ 、5×10 ⁻⁴ 、1.5×10 ⁻³ (g/mL)	
	収縮・弛緩作用				影響なし
	アセチルコリン誘発性収縮作用				影響なし
	エピネフリン誘発性収縮作用				1.5×10 ⁻³ ：抑制
	小腸輸送能	マウス	皮下	30、100、300、1,000、3,000	3,000：抑制傾向
瞳孔への影響	ウサギ	静脈内	100、300	影響なし	
生体位子宮運動	ウサギ	静脈内	300、1,000	300以上：収縮幅の低下 1,000：死亡	
		腹腔内	100、300	300：収縮幅の低下	
体性神経系	前脛骨筋収縮	ウサギ	腹腔内	300、1,000	1,000：3例中1例で直接刺激による収縮振幅の増大 間接刺激に対しては変化なし
腎機能	尿量	ラット	皮下	30、100、300、1,000	1,000：増加
	尿浸透圧				100以上：増加
	尿中電解質 (Na、K、Cl)				100以上：用量依存的な増加
	尿中ケトン体				30以上：増加*
血液	血液凝固作用	ウサギ	静脈内	30、100、300	300：活性化部分トロンボプラスチン時間が軽度延長傾向、プロトロンビン時間に影響なし
	溶血作用		静脈内		影響なし

*：血液生化学的検査の結果、尿中ケトン体の増加を裏付ける糖代謝や脂質代謝に対する影響及び腎障害を示唆する有意な変化はみられなかった。

9. 微生物学的影響に関する試験

セフチオフル及びその主要代謝物のヒト消化管からの分離菌株に対する MIC₅₀ を調べた。結果を表 38 に示した。(参照 9)

表 38 ヒト消化管由来偏性嫌気性菌及び通性嫌気性菌の MIC₅₀ (µg/mL)

菌種 (株数)	セフチオフル		DFC		DCD	
	低 ^a	高	低	高	低	高
<i>Bacteroides</i> (12 or 16)	2	16	16	64	16	128
<i>Bifidobacterium</i> (15)	0.25	ND	8	ND	32	ND
<i>Clostridium</i> (5)	≤0.016	1	1	8	2	2
<i>Eubacterium</i> (13)	1	ND	128	ND	64	ND
<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> (10 or 15)	0.25	0.5	4	16	16	32
<i>Enterococcus</i> (5 and 2)	128	ND	32	ND	8、32	ND
<i>Escherichia coli</i> (7)	0.5	0.5	2	1	2	2
<i>Proteus vulgaris</i> (5)	≤0.06	ND	2	ND	ND	ND
<i>Lactobacillus</i> (2 or 1)	0.5、1	0.5、16	2、8	4、128	4、ND	4、ND

ND：測定不可

^a 菌接種濃度：高；高濃度 (10^{6.7})、低；低濃度 (10^{4.5})

ヒト消化管内から通常分離される 58 菌株について、セフチオフル及びその代謝物の MIC を測定した。測定は、高濃度 (10^{6.7}) 及び低濃度 (10^{4.5}) の接種菌濃度で寒天希釈法により実施した。セフチオフルは、代謝物である DFC、DFD 及び DCD よりも抗菌活性を有していた。セフチオフルに対しては、*Streptococcus*、*Propionibacterium* 及び *Bifidobacterium* が最も感受性が強く、接種菌の高濃度で MIC₅₀ はそれぞれ 0.016、0.03 及び 0.03 µg/mL であった。また、代謝物における最小の MIC₅₀ は、DCD の *Clostridium* や *E. coli* における 2 µg/mL であった。(参照 9、10)

10. その他の試験

(1) 抗原性試験

多くの β-ラクタム系抗生物質は構造的に類似しているため、免疫学的に交差反応が生じる可能性があることから、ベンジルペニシリン G (BPG) とセフチオフルの過敏症に関する試験を実施した。試験は、モルモットを用いた受動皮膚アナフィラキシー反応 (PCA 反応) によって実施した。

モルモットの皮膚の複数個所に抗体 (キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) と結合した BPG 抗体又は牛 γ-グロブリン (bovine gamma globulin : BGG) と結合した

セフトリオールの抗体)を皮内投与した後、誘発抗原を投与した。誘発抗原には、BPGとBGGの結合体(BPG-BGG)、BGGとセフトリオールの結合体(BGG-CEF)、鶏卵アルブミン(HEA)とセフトリオールの結合体(HEA-CEF)、セフトリオールのスルフヒドリル基がない代謝物(FSM)、投薬した動物の注射部位筋肉と腎臓からのセフトリオールの残留抽出物等を用いた。

BPG抗体を皮内投与したモルモットに誘発抗原としてBPG-BGGを投与した場合、PCA反応を示した。誘発抗原としてセフトリオールを含む他の抗原を投与した場合には、PCA反応は示さなかった。

セフトリオール抗体を皮内投与したモルモットに誘発抗原としてHEA-CEFを静脈内投与又は経口投与(経口投与では10 mg/kg体重)した場合に、PCA反応を示した。同様に、FSMを誘発抗原とした場合、静脈内投与及び経口投与のどちらも広い用量範囲にわたってPCA反応を示した。少なくともFSMの投与量として0.076 µg/kg体重の静脈内投与によってPCA反応は生じた。誘発抗原としてのFSMの経口投与への反応は、CEF-HEAで認められたものと同様であり、静脈内投与と経口投与の間で感受性が1,000倍異なることが示唆された。セフトリオール抗体を皮内投与したモルモットに、誘発抗原として注射部位筋肉又は腎臓のセフトリオール残留抽出物を投与した場合、薬物として830 µg/kg体重相当量まで陽性反応は起きなかった。

これらの結果から、ペニシリン抗体はセフトリオールを抗原決定因子として認識しないことが示された。さらに、消化管においてPCA活性は有意に減少することが示唆された。また、注射部位筋肉又は腎臓にあるセフトリオール残留物は、セフトリオール抗体で感作した動物を経口摂取し、その後セフトリオール残留物を摂取してもPCA反応を誘発するような形態又は濃度では存在しないことが示唆された。(参照9)

17人のペニシリンアレルギーの患者の血清を用いて*in vitro*の放射性アレルギー吸着試験を実施した。血清IgE抗体はセフトリオールとは結合しなかった。このことから、セフトリオールの残留物にはペニシリンアレルギーの患者に対する大きなリスクがないと考えられた。(参照5、6)

1.1. ヒトにおける知見

セフトリオールは専ら動物用医薬品として開発された抗菌剤であるため、ヒトの試験は実施されていない。

近年、確定診断はされていないがライム病の治療において、セファロスポリン系の抗菌剤であるセフトリアキソンの使用による胆嚢に関連する合併症が報告された。この報告では、胆管の合併症は40 mg/kg体重/日以上用量を少なくとも1か月間投与することで発現すると結論付けられた。食物中の残留によるヒトへの暴露量は、この閾値の約1/4,000である¹⁰。(参照9)

¹⁰ JECFAのADI等から推定していると考えられる。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

JECFA では、毒性学的 ADI の設定において、イヌの 91 日間亜急性毒性試験の NOEL 30 mg/kg 体重/日、安全係数 500（安全係数 100 に、慢性毒性試験が実施されていないことによる追加の 5）を用いて、毒性学的 ADI を 0.06 mg/kg 体重/日と設定している。

微生物学的 ADI については、ヒトの消化管内から通常分離される 58 菌株を用いた試験における DCD の *Clostridium* 及び *E. coli* に対する MIC₅₀ 2 µg/mL に基づいて設定している。JECFA の算出式により、微生物学的 ADI は、以下の通り算出された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{2 (\mu\text{g/mL}) \times 150 (\text{g}) *1}{0.1 *2 \times 1 *3 \times 60 (\text{kg}) *4} = 0.05 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1 : 1 日糞便量 (g)

*2 : 経口投与による利用可能な分画: ヒト糞便を用いた試験において、添加したセフトフルが 90% 以上失活した結果から、利用可能な分画を 0.1 とした。

*3 : 安全係数

*4 : ヒト体重 (kg)

微生物学的 ADI (0.05 mg/kg 体重/日) が毒性学的 ADI (0.06 mg/kg 体重/日) より低い値であることから、セフトフルの 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。(参照 9)

(2) FDA における評価

FDA では、毒性学的 ADI の設定において、ラット及びイヌ¹¹の 90 日間亜急性毒性試験の NOEL 30 mg/kg 体重/日をもとに、慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないことから追加の係数 10 の安全係数 1,000 を用いて、毒性学的 ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 37)

(3) EMEA における評価

EMEA では、毒性学的 ADI の設定において、ラット及びイヌ¹²の 90 日間亜急性毒性試験の NOEL 30 mg/kg 体重/日をもとに、安全係数 100 を用いて、毒性学的 ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設定している。

微生物学的 ADI については、CVMP の算出式により算出されている。

¹¹ JECFA のイヌの 91 日間亜急性毒性試験と同一の試験である。

¹² JECFA のイヌの 91 日間亜急性毒性試験と同一の試験である。

$$\text{ADI} (\mu\text{g}/\text{kg} \text{ 体重}/\text{日}) = \frac{\frac{2.0 \times 2^{*1}}{1^{*2}} (\mu\text{g}/\text{mL}) \times 150^{*3} (\text{g})}{0.05^{*4} \times 10^{*5} \times 60 (\text{kg})} = 0.02 \text{ mg}/\text{kg} \text{ 体重}/\text{日}$$

*1：細菌叢の濃度の影響を考慮した 2 とする。pH の影響を示したデータはない。

*2：最も感受性の高い菌種の MIC₅₀ が用いられていることから 1 とした。

*3：1 日糞便量として 150 g とした。

*4：セフトオフルに対するヒト糞便の分解能力が 95% 以上であることに基づき、腸内細菌叢が暴露される分画を 0.05 とした。

*5：ヒトの分解能力の差を補うために安全係数を 10 とした。

微生物学的 ADI (0.02 mg/kg 体重/日) が毒性学的 ADI (0.3 mg/kg 体重/日) より低い値であることから、セフトオフルの 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。(参照 5)

2. 毒性学的影響等について

(1) 遺伝毒性試験について

セフトオフルの *in vitro* の染色体異常試験の結果が陽性であったが、いずれも細胞増殖抑制を示す用量での現象であり、代謝活性化酵素非存在下であった。遺伝子突然変異試験の結果は、代謝物であるフランカルボン酸も含め陰性であり、さらに、複数の *in vivo* 試験はいずれも陰性であったことから、セフトオフルは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) 亜急性毒性試験について

亜急性毒性試験については、ラットの 30 及び 90 日間経口投与試験、イヌの 51 及び 91 日間経口投与試験が実施された。これらの試験の中で、最も低い用量 (100 mg/kg 体重/日) において認められた毒性は、ラットの 90 日間経口投与試験でみられた一過性の下痢及び尿 pH の低下並びにイヌの 91 日間経口投与試験でみられた貧血であった。

これらの試験のうち最も低い NOAEL は、ラットの 90 日間経口投与試験及びイヌの 91 日間経口投与試験における 30 mg/kg 体重/日であった。

(3) 慢性毒性及び発がん性試験について

慢性及び発がん性試験は実施されていない。

セフトオフルは、体内で速やかに代謝され、その代謝物は既知の発がん物質と構造相関性がないこと、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はないと考えられること、セファロsporin系抗生物質はヒトの医療で使用されているが、発がん性を示唆する所見は得られていないことから、発がん性を有する可能性は低いと考えられた。

(4) 生殖発生毒性試験について

ラットの二世世代繁殖毒性試験並びにマウス及びラットの発生毒性試験が実施された。ラットの二世世代繁殖毒性試験において、投与による体重の増加抑制がみられたことから、親動物に対する NOAEL は設定できなかったが、児動物に対する NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。また、生殖能力に対する NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。マウスの発生毒性試験の 2 試験において、より低い NOAEL を示した試験では、摂餌量の増加、胃及び小腸の膨満並びに胆嚢の腫大がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、発生毒性に対する NOAEL は 4,000 mg/kg 体重/日と考えられた。ラットの発生毒性試験では、母動物の NOAEL は設定できなかったが、発生毒性に対する NOAEL は 3,200 mg/kg 体重/日であった。

マウス及びラットの発生毒性試験において、催奇形性はみられなかった。

(5) 抗原性試験について

セフトオフルの β -ラクタム系抗生物質との構造的相似性の観点から、ペニシリン抗体とセフトオフルの反応について試験が実施された。その結果、ペニシリン抗体に感作したモルモットにセフトオフル残留抽出物を経口投与しても PCA 反応は認められなかった。また、ペニシリン抗体はセフトオフルを抗原決定基として認識しなかった。また、消化管を通過することで過敏反応が有意に減少することが示唆された。

ペニシリンアレルギーの患者の血清を用いた *in vitro* 試験の結果、血清 IgE 抗体はセフトオフルとは結合しなかった。このことから、セフトオフルの残留物にはペニシリンアレルギーの患者に対する大きなリスクがないと考えられた。

以上のことから、セフトオフルは免疫毒性については問題がないと考えられた。

(6) 毒性学的 ADI について

セフトオフルは、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。また、発がん性試験は実施されていないが、発がん性を有する可能性は低いと考えられることから、遺伝毒性発がん物質ではなく、ADI を設定することは可能であると判断された。

報告されている毒性試験において、最も低い NOAEL は、ラットの 90 日間経口投与試験及びイヌの 91 日間経口投与試験における 30 mg/kg 体重/日であった。

各種毒性試験で得られた NOAEL 又は LOAEL のうち最小値は、ラットの 90 日間経口投与試験及びイヌの 91 日間経口投与試験における NOAEL 30 mg/kg 体重/日であり、毒性学的 ADI は、この NOAEL に安全係数として 500 (種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないことによる 5) を適用し、0.06 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

セフトオフルは、注射剤として対象動物に投与され、広範囲に分布し、速やかに代謝されることから、残留物のほとんどが代謝物と考えられる。したがって、代謝物のヒト腸内細菌叢からの分離株に対する MIC を用いて微生物学的 ADI を算出することが適切

であると考えられた。

代謝物のうち、最も低いMIC₅₀は、DCDの*Clostridium*及び*E. coli*における2 µg/mLであった。

VICHの計算式に必要なMIC_{calc}は、*Clostridium*及び*E. coli*以外の菌種のMICが不明であり、算出できないことから、JECFAの計算式に当てはめて微生物学的ADIを以下のとおり算出した。

$$\text{微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{2 (\mu\text{g/mL}) \times 150 (\text{g})^{*1}}{0.1^{*2} \times 1^{*3} \times 60 (\text{kg})^{*4}} = 0.05 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1：1日の糞便量

*2：生物学的に利用可能な分画：ヒト糞便を用いた試験において、添加したセフトオフルが90%以上失活した結果から、利用可能な分画を0.1とした。(参照38)

*3：安全係数

*4：ヒト体重 (kg)

4. 食品健康影響評価について

微生物学的ADIが、毒性学的ADIよりも小さいことから、セフトオフルのADIを、0.05 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

以上より、セフトオフル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。

セフトオフル 0.05 mg/kg 体重/日

表 39 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	発生毒性	1,000、2,000、 4,000、8,000 経口	2,000 4,000 以上母動物：毒性徴候 8,000 胎児：重量減少 催奇形性なし	
	発生毒性	1,000、2,000、 4,000 経口	1,000 2,000 以上母動物：摂餌量増加、胃及び小腸の膨満、胆嚢の腫大 催奇形性なし	催奇形性なし
ラット	14 日間亜急性毒性	0、100、200、400 腹腔内	200 400 雌：軽度の軟便 400 雄：軽度の軟便、肝臓重量増加	
	30 日間亜急性毒性	0、1,500、3,000、 6,000 強制経口	— 1,500 以上：消化管毒性（下痢）	
	90 日間亜急性毒性	0、30、100、300、 1,000、3,000 強制経口	100 300 以上雌：結腸炎	30 100 以上：病理組織学的変化、栄養状態の悪化
	二世世代繁殖毒性	0、100、300、 1,000 強制経口	1,000 投与の影響なし	1,000 投与の影響なし
	発生毒性	0、800、1,600、 3,200 経口	3,200 投与の影響なし 催奇形性なし	3,200 投与の影響なし 催奇形性なし
イヌ	51 日間亜急性毒性	0、300、1,000、 3,000 強制経口	— 300 以上：貧血、血小板減少	— 300 以上：腎臓、肝臓及び脾臓における髓外造血
	91 日間亜急性毒性	0、10、30、100、300 経口	30 100 以上：血小板減少	30 300：腎臓、肝臓及び脾臓における髓外造血
サル	12 日間亜急性毒性	0、100、200、400 静脈内	— 100 以上：下痢	
毒性学的 ADI			0.06 mg/kg 体重/日	0.3 mg/kg 体重/日

毒性学的 ADI の設定根拠	NOEL : 30 mg/kg 体重/日 SF : 500 イヌ 91 日間亜急性毒性試験	NOEL : 30 mg/kg 体重/日 SF : 100 ラット及びビヌ 90 日間 亜急性毒性試験
微生物学的 ADI	0.05 mg/kg 体重/日	0.02 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI の設定根拠	MIC ₅₀ : 2 µg/mL ヒト消化管由来の最も感受性の高い菌種 (<i>Clostridium</i> 、 <i>Escherichia coli</i>) の平均 MIC ₅₀ (JECFA 算出式)	MIC ₅₀ : 2 µg/mL 最も感受性の高い菌種 (<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Lactobacillus</i> 、 <i>Clostridium</i>) の MIC ₅₀ (CVMP 算出式)
ADI	0.05 mg/kg 体重/日	0.02 mg/kg 体重/日

〈別紙 1：代謝物略称〉

略称	名称
CSCT	セフチオフルスルホキシドシステインチオエステル
DCA	デスフロイルセフチオフルアセトアミド
DCD	デスフロイルセフチオフルシステインジスルフィド
DCS	デスフロイルセフチオフルスルホキシド
DCT	デスフロイルセフチオフルチオラクトン
DFC	デスフロイルセフチオフル
DFD	3, 3'-デスフロイルセフチオフルジスルフィド

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
C _{max}	血（漿）中最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
HPLC (-MS/MS)	高速液体クロマトグラフィー（-タンデム質量分析）
Ht	ヘマトクリット値
Ig	免疫グロブリン
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
PCA	受動的皮膚アナフィラキシー (Passive cutaneous anaphylaxis)
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TCA	トリクロロ酢酸
T _{max}	最高血（漿）中濃度到達時間
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

〈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. 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 19 年 12 月 12 日付、平成 19 年厚生労働省告示第 411 号）
3. Merck Index, 2006
4. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要（非公表）
5. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, “CEFTIOFUR”, Summary Report (1), 1999
6. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, “CEFTIOFUR”, Summary Report (2), 1999
7. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, “CEFTIOFUR”, Summary Report (3), 2002
8. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, “CEFTIOFUR”, Summary Report (4), 2006
9. JECFA: “CEFTIOFUR”: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1996, WHO Food Additives Series No.36, nos 857
10. 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 セフチオフルの審議結果
11. エクセネル注再審査申請添付資料 参考資料（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の概要（非公表）
13. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
14. エクセーデ C 動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
15. エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
16. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
17. 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（エクセネル注）の再審査に係る食品健康影響評価について」
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：セフチオフルナトリウムおよびセフチオフル塩酸塩をラットに経口投与した際の暴露評価（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：Sprague-Dawley ラットにおけるセフチオフルナトリウムとセフチオフルの経口投与による生物学的利用能比較試験（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：PC-5144 の牛における血中濃度測定試験（非公表）
21. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：耳根部に無菌懸濁剤（200 mg/mL）の皮下投与を受けた肉用牛の血漿中におけるセフチオフル及

びデスフロイルセフチオフル関連残留物の測定：血漿定量および薬物動態解析（非公表）

22. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：耳根部および耳中央部に CCFA-SS (200 mg/mL) の *in vitro* 高放出率製剤 6.6 mg/kg 体重を皮下投与した後の乳牛の血漿中におけるデスフロイルセフチオフル関連残留物の薬物動態（非公表）
23. 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 の豚における血中濃度測定試験（非公表）
24. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：セフチオフル無菌懸濁剤 5 mg/kg 筋肉内投与後の、豚におけるセフチオフルの血漿中薬物動態、ならびに注射部位組織および可食組織における残留。第 1 部 血漿データの薬物動態解析（非公表）
25. 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）
26. 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）
27. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-0603b の牛における臓器・組織中残留試験（非公表）
28. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-0603b の牛における残留性試験 —飼育、投与、採材及び総括管理—（非公表）
29. 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）
30. 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）
31. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-0603b の泌乳牛における乳汁中残留性試験（非公表）
32. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：耳根部および耳中央部に *In vitro* 高放出率の CCFA-SS (200 mg/mL) 6.6mg/kg 体重の皮下投与を受けた泌乳牛の乳汁中におけるセフチオフル及びデスフロイルセフチオフル関連残留物の測定（非公表）
33. 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）
34. エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：豚にセフチオフル塩酸塩をセフチオフルとして 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）
35. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：PC-0603a の豚における残留性試験（非公表）
36. エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：100 mg セフチオフル相当量(CE)/mL のセフチオフル無菌懸濁剤を 5 mg CE/kg の用量で筋肉内投与した豚の、注射部位および可食組織におけるセフチオフルの残留物減少（非公

表)

37. FDA : FOIA Drug Summaries, NADA 140-338, Naxcel Sterile Powder-original approval.
38. The Upjohn Company : Anaerobic Degradation of Ceftiofur by Human GI Tract Microflora in Human Fecal Slurries. (非公表)