

府 食 第 3 5 8 号
令和 8 年 6 月 1 7 日

農林水産大臣
鈴木 憲和 殿

食品安全委員会
委員長 祖父江 友孝

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 8 年 1 月 28 日付け 7 消安第 6275 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたセフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）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

本製剤が動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、セフキノム硫酸塩がセファロsporin系抗生物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要がある。

別添

動物用医薬品評価書

セフキノム硫酸塩を有効成分とする
牛及び豚の注射剤
(コバクタン／セファガード)

(第2版)

令和8年(2026年)6月

食品安全委員会

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 |
| ○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿..... | 3 |
| ○要 約..... | 4 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要..... | 5 |
| 1. 主剤..... | 5 |
| 2. 効能・効果..... | 5 |
| 3. 用法・用量..... | 5 |
| 4. 添加剤等..... | 5 |
| 5. 開発の経緯及び使用状況等..... | 5 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要..... | 6 |
| 1. 主剤..... | 6 |
| 2. 添加剤..... | 6 |
| 3. 残留試験..... | 6 |
| (1) 残留試験（牛）①..... | 6 |
| (2) 残留試験（牛）②..... | 7 |
| (3) 残留試験（乳汁）..... | 7 |
| (4) 残留試験（豚）①..... | 8 |
| (5) 残留試験（豚）②..... | 8 |
| 4. 対象動物における安全性..... | 9 |
| (1) 牛における安全性..... | 9 |
| (2) 豚における安全性..... | 9 |
| 5. 承認後の副作用報告..... | 10 |
| (1) 牛..... | 10 |
| (2) 豚..... | 11 |
| 6. 承認後に得られた安全性及び残留性に関する研究報告..... | 11 |
| (1) 牛..... | 11 |
| (2) 豚..... | 11 |
| | |
| III. 食品健康影響評価..... | 12 |
| | |
| <別紙 検査値等略称>..... | 13 |
| <参照>..... | 14 |
| | |
| (別添) 動物用医薬品評価書 セフキノム（第2版） | |

〈審議の経緯〉

第1版関係

| | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2008年 | 1月 | 11日 | 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請（19消安第12021号） |
| 2008年 | 1月 | 15日 | 関係書類の接受 |
| 2008年 | 1月 | 17日 | 第222回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2008年 | 6月 | 25日 | 第95回動物用医薬品専門調査会 |
| 2008年 | 10月 | 30日 | 第260回食品安全委員会（報告） |
| 2008年 | 10月 | 30日 | より11月28日 国民からの御意見・情報の募集 |
| 2008年 | 12月 | 16日 | 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2008年 | 12月 | 18日 | 第267回食品安全委員会（報告） （同日付け農林水産大臣へ通知） |
| 2012年 | 10月 | 15日 | 第449回食品安全委員会（報告）（一部改訂） （同日付け農林水産大臣へ通知） （記載の修正に伴う一部改訂） |

第2版関係

| | | | |
|-------|----|-----|---|
| 2026年 | 1月 | 28日 | 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（7消安第6275号）、関係資料の接受 |
| 2026年 | 2月 | 3日 | 第1012回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2026年 | 3月 | 13日 | 第213回肥料・飼料等専門調査会 |
| 2026年 | 6月 | 10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 |
| 2026年 | 6月 | 16日 | 第1028回食品安全委員会（報告） 6月17日付けで農林水産大臣に通知 |

〈食品安全委員会委員名簿〉

第1版関係

（2007年4月1日から）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

第2版関係

(2026年1月7日から)

祖父江友孝 (委員長)

浅野 哲 (委員長代理 第一順位)

頭金 正博 (委員長代理 第二順位)

春日 文子 (委員長代理 第三順位)

小島 登貴子

杉山 久仁子

松永 和紀

〈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

(2008年3月31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 林 眞

下位 香代子 山崎 浩史

津田 修治 吉田 緑

寺岡 宏樹

(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

* : 2007年10月23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〉

第2版関係

(2026年3月31日まで)

山中 典子 (座長*)

井上 薫 (座長代理*)

高橋 研 (座長代理*)

赤沼 三恵 小林 健一

新井 鐘蔵 佐々木一昭

石原加奈子 平田 暁大

今井 俊夫 山田 雅巳

大田ゆかり 吉田 敏則

大山 和俊

(2026年4月1日から)

山中 典子 (座長)

井上 薫 (座長代理)

高橋 研 (座長代理)

赤沼 三恵 工藤なをみ

新井 鐘蔵 小林 健一

石原加奈子 平田 暁大

今井 俊夫 森田 健

大田ゆかり 山田 雅巳

大山 和俊 吉田 敏則

* : 2025年10月31日から

要 約

セフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）について、動物用医薬品再審査申請書、承認申請資料概要等を用いて、食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、再審査に係る資料が新たに提出された。

本製剤の主剤であるセフキノム硫酸塩は、食品安全委員会において、ADIが0.0031 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用される添加剤は、その使用状況、既存の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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

牛における残留試験の結果、常用量及び2倍量投与の全例で、臓器・組織では最終投与6日後、乳汁では最終投与24時間後に検出限界未満となった。豚における残留試験の結果、臨床最高用量投与の全例で、臓器・組織中濃度は最終投与4日後には定量限界未満となった。

なお、安全性試験及び臨床試験の結果から、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による牛及び豚に対する安全性に問題はないと考えた。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に安全性を懸念させる新たな知見はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤が動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、セフキノム硫酸塩がセファロsporin系抗生物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

(コバクタン及びセファガードは名称のみが異なる同一製剤（一物多名称）である。)

1. 主剤

主剤はセフキノム硫酸塩である。本製剤 1 mL 中にセフキノム硫酸塩が 25 mg (力価) 含まれる。(参照1、2、13)

2. 効能・効果

有効菌種：本剤感受性のマンヘミア（パスツレラ）・ヘモリティカ (*Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*)、パスツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、アクチノバチルス・プルロニューモニエ (*Actinobacillus pleuropneumoniae*)

適応症：肺炎（牛）、豚胸膜肺炎（豚）

(参照 1、2、13)

3. 用法・用量

牛は 1 日 1 回体重 1 kg 当たり本製剤 0.04 mL (セフキノム硫酸塩として 1 mg (力価)) を 3~5 日間筋肉内に注射する。豚は 1 日 1 回体重 1 kg 当たり本製剤 0.04~0.08 mL (セフキノム硫酸塩として 1~2 mg (力価)) を 3 日間筋肉内に注射する。使用禁止期間は、牛では食用に供するためにと殺する前 7 日間又は食用に供するために搾乳する前 36 時間、豚では食用に供するためにと殺する前 4 日間が設定されている (参照 1、2、3、13)

4. 添加剤等

本製剤 1 mL 中に懸濁化剤としてオレイン酸エチル (適量) が使用されている。(参照 1、2、13)

5. 開発の経緯及び使用状況等

セフキノム硫酸塩は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つセファロsporin系抗生物質で、マンヘミア（パスツレラ）・ヘモリティカ及びパスツレラ・ムルトシダによる牛肺炎の治療剤としてドイツで開発された。その後、海外では、牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎又は子牛の大腸菌敗血症の治療剤として効能拡大が行われた。また、豚にも効能拡大されており、セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症及び MMA (乳房炎-子宮炎-無乳症候群) に使用され、EU 諸国を始め世界約 70 カ国で承認されている。

なお、わが国では、コバクタンとして 2000 年 11 月、セファガードとして 2001

年6月に動物用医薬品として輸入承認を受けた後、所定（6年間¹）の期間が経過したため再審査申請（2007年2月）が行われ、2017年7月に再審査を終了した。その後、本製剤は、2017年8月にアクチノバチルス・プルロニューモニエによる豚の胸膜肺炎の効能拡大に係る動物用医薬品製造販売承認事項変更が承認された後、所定の再審査期間（2年間²）が経過したため、2019年11月にMSD アニマルヘルス株式会社から農林水産省へ再審査申請が行われ、今般、同省から食品健康影響評価の要請がなされた。（参照4、5、13、14）

II. 安全性に係る知見の概要

検査値等略称を別紙に示した。

1. 主剤

本製剤の主剤であるセフキノム硫酸塩は、動物用医薬品として国内外で使用されている。日本では、食品安全委員会において食品健康影響評価を実施し、セフキノムとして0.0031 mg/kg 体重/日のADIが設定されている。（参照：別添）

現在 EMEA において ADI (0.0038 mg/kg 体重/日) が設定されているが、JECFA、FDA においては ADI 及び MRL は設定されていない。（参照6、7、8、9、10）

2. 添加剤

本製剤に懸濁化剤として使用されているオレイン酸エチルは、医薬品添加剤及び食品添加物として使用されている。食品安全委員会においては、動物用ワクチンの添加剤として評価済みであり、「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方（平成26年10月14日委員会決定）」の「3. 一日摂取許容量（ADI）の設定や最大残留基準値（MRL）の設定は不要とされている成分」の（3）②（イ）に該当する。（参照11、15、16）

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、当該物質の使用状況、既存の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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

3. 残留試験

（1）残留試験（牛）①

牛（試験Ⅰ：ホルスタイン種、平均体重150 kg、雌子牛25頭（対照群1頭を含む）、試験Ⅱ：ホルスタイン種、平均体重132 kg、雌子牛25頭（対照

¹ セフキノム硫酸塩を有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は6年とされた。

² 新効能動物用医薬品として再審査期間は2年とされた。

群 1 頭を含む))³にセフキノム硫酸塩を 5 日間筋肉内投与 (常用量 : 1 mg (力価) /kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日) する残留試験が実施された。経時的 (最終投与 4、5、6 及び 7 日後) に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉を採取し、組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。

注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉を除く全ての組織では、常用量、2 倍量とも最終投与 4 日後において検出限界 (0.02 µg (力価) /g) 未満であった。注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉では、最終投与 5 日後に試験 I の常用量投与群 1 例で 0.02 µg (力価) /g が検出されたものの、最終投与 6 日後以降は両投与群の全例で検出限界未満となった。(参照 17)

(2) 残留試験 (牛) ②

牛を用いて放射標識セフキノムの消失試験が実施された (筋肉内投与、1 mg/kg 体重、24 時間ごとに 5 回投与)。注射部位で放射活性が最も高く (最終投与 12 時間後に約 40 µg eq/g 組織)、腎臓と肝臓は、それぞれ 3~5 µg eq/g と 1~1.5 µg eq/g であったが、その後 8~9 日以内に一次速度式的に減少し、それぞれ 2~5、1.5、0.5 µg eq/g となった。全試料において 12 時間後の抽出可能な残留量 (抗菌活性残留量) は総セフキノム量の 1/3 未満であった。注射部位組織については、消化処理後 (すなわち塩酸又は消化酵素で処理)、ごく僅かな抗菌活性残留量 (3~4%) しか認められなかった。一方、腎臓及び肝臓のサンプルでは、消化処理後により高い抗菌活性が残った (腎臓で約 10%、肝臓ではほぼ 100%)。しかしながら、12 時間以降の調べられた全ての組織において、消化処理後の抗菌活性と同様に抽出可能な残留は検出限界 (0.01~0.02 µg eq/g) 未満であった。(参照 6)

(3) 残留試験 (乳汁)

泌乳牛 (試験 I : ホルスタイン種、体重 505~572 kg、6 頭、試験 II : ホルスタイン種、体重 582~730 kg、6 頭)⁴にセフキノム硫酸塩を 5 日間筋肉内投与 (常用量 : 1 mg (力価) /kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日) する残留試験が実施された。経時的 (投与 12 時間前、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108 及び 120 時間後) に搾乳し、乳汁中濃度をバイオアッセイにより測定した。

常用量投与群では、試験 I においては最終投与 12 時間後及び 24 時間後の全例が検出限界 (0.02 µg (力価) /g) 未満であり、試験 II においては最終投与 12 時間後に 3 例中 2 例から 0.02 µg (力価) /g が検出されたものの、最終投与 24 及び 36 時間後には全例が検出限界未満となった。

³ 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。臀部及び頸部筋肉内に投与。

⁴ 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。臀部筋肉内に投与。

2 倍量投与群では試験 I において最終投与 12 時間後の全例で 0.02 μg (力価) /g が検出され、試験 II においては最終投与 12 時間後の 3 例中 2 例から 0.03 及び 0.04 μg (力価) /g が検出されたが、いずれも最終投与 24 及び 36 時間後では検出限界未満となった。(参照 17)

(4) 残留試験 (豚) ①

子豚 (試験 I : 交雑種、概ね 2 か月齢、体重 30.7~37.2 kg、去勢雄 6 頭、雌 13 頭、試験 II : 交雑種、2~3 か月齢、体重 35.2~42.5 kg、去勢雄 13 頭、雌 6 頭)⁵にセフキノム硫酸塩を 3 日間筋肉内投与 (臨床最高用量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日) する残留試験が実施された。経時的 (最終投与 6、12 時間及び 1、2、3、4 日後) に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉及び注射部位周辺部筋肉を採取し、組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。

注射部位筋肉及び注射部位周辺部筋肉を除く筋肉ではいずれの採取時点でも定量限界 (0.016 μg (力価) /g) 未満であった。脂肪、小腸、血漿では最終投与 6 時間後まで、肝臓では最終投与 12 時間後まで、腎臓及び注射部位周辺部筋肉では最終投与 1 日後まで検出されたが、最終投与 2 日後には注射部位筋肉を除き全例で定量限界未満となった。

注射部位筋肉では、試験 II において最終投与 3 日後に 1 例で 0.016 μg (力価) /g 検出されたが、最終投与 4 日後には定量限界未満となった。(参照 17)

(5) 残留試験 (豚) ②

豚に非放射標識セフキノムを 24 時間間隔で 5 回筋肉内投与 (臨床最高用量 : 2 mg/kg 体重) する消失試験が実施された。最初の 4 回は同じ部位に投与し、最終投与は別の部位に投与された。最終投与 24、48、72、96、120 及び 144 時間後に 4 頭/群が屠殺され、HPLC により残留濃度が測定された。

24 時間後では、全ての注射部位サンプルでセフキノムが検出された。1~4 回目及び 5 回目の注射部位の最小及び最大濃度は、それぞれ、18 及び 34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 及び 208 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。それ以降は 5 回目に投与した注射部位のみが検査された。48 時間後のサンプルは全て 13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上であった。72 及び 96 時間後では 4 例中 2 例のみ検出された (それぞれ、16、19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 14、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。120 時間後では、注射部位の 1 例のみが定量限界を上回った (14 $\mu\text{g}/\text{kg}$) が、144 時間後では、全て定量限界未満となった。

24 時間後の全ての腎臓サンプルで定量限界を上回り、最小及び最大濃度は 88 及び 293 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。48、72 及び 120 時間後の腎臓からセフキノムは測定されなかったが、96 時間後の 4 例中 1 例のみが定量限界を上回った (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。肝臓、脂肪、皮膚及び筋肉組織 (非投与部位) については、最終投

⁵ 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。大腿部筋肉内に投与。

与 72 時間後まで調べられた。72 時間後の脂肪 1 例に 27 µg/kg の残留が認められた以外は、未変化体セフキノムは検出されなかった。(参照 7、8)

4. 対象動物における安全性

(1) 牛における安全性

① 安全性試験

肉用牛（アンガス・ヘレフォード交雑種、平均体重：約 183 kg（雌）、約 177 kg（雌）、雌雄各 2 頭/群）に、本製剤を 15 日間筋肉内又は皮下投与（2 倍量：2 mg（力価）/kg 体重、6 倍量：6 mg（力価）/kg 体重、10 倍量：10 mg（力価）/kg 体重）又は 5 日間皮下投与（20 倍量：20 mg（力価）/kg 体重）する安全性試験が実施された。20 倍量皮下注射群を除き、各群には対照群を設置し、オレイン酸エチル（添加剤）又は滅菌水を各群の被験薬投与容量と同一容量を投与した。

一般状態及び注射部位の観察、直腸温、体重及び摂餌量の測定、血液学的及び血液生化学的検査、剖検並びに病理組織検査を実施した。

2、6 及び 10 倍量投与群では、投与 8 日目以降の腫脹を主とする注射部位の変化を除き、投与による異常はみられなかった。20 倍量投与群では、注射部位の変化に加え、摂餌量及び体重の減少がみられた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤の 10 倍量までの量を 15 日間筋肉内投与する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 18)

② 臨床試験

国内 5 施設において、パスツレラ・ムルトシダ又はマンヘミア・ヘモリティカ感染が確認された牛（189 症例）に、本製剤を 3～5 日間筋肉内投与（常用量：1 mg（力価）/kg 体重）する臨床試験が実施された。最終投与 1～2 日後まで副作用の有無を観察した。

本製剤を投与した 189 症例中 1 症例（0.53%）で注射部位の軽度な腫脹のみがみられた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤を用法・用量の範囲で使用する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 18)

(2) 豚における安全性

① 安全性試験

豚（大ヨークシャー種、4 か月齢、体重：雄 55.3～65.8 kg、雌 50.9～60.7 kg、雌雄各 2 頭/群）に、本製剤を 5 日間又は 10 日間筋肉内投与（常用量（臨床最高用量）：2 mg（力価）/kg 体重、3 倍量：6 mg（力価）/kg 体重、5 倍量：10 mg（力価）/kg 体重）する安全性試験が実施された。対照群には、オレイン酸エチル（添加剤）又は滅菌水をそれぞれ 0.08 mL/kg 体重を筋肉内投与した。

臨床症状（食欲、行動、一般状態、体格、直腸温、呼吸（呼吸数及び呼吸様式）、心拍数、可視粘膜）及び注射部位の観察、検眼鏡検査並びに血液学的及び血液生化学的検査を実施し、投与開始後 5、10 及び 20 日に剖検及び病理学的検査を行った。

一般状態、検眼鏡検査及び血液学的検査に異常はみられなかった。血液生化学的検査において、試験期間を通じて全動物のクレアチニン値の上昇がみられたが、筋肉内注射に関連した筋組織の障害又は動物の取扱による筋肉負荷が原因と考えられた。

注射部位を除いて、肉眼検査において全身に異常はみられなかった。注射部位の損傷は、肉眼的には本製剤投与群と対照群に差はみられなかったが、組織学的には被験薬投与群より対照群の方が経度で炎症も少なく、治癒も早かった。被験薬投与群の注射部位では、炎症から損傷治癒への移行がみられ、筋肉損傷や炎症の所見は、3 倍量及び 5 倍量投与群に比べ常用量投与群では少なかった。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤の常用量を 10 日間筋肉内投与する場合、豚に対する安全性に問題はないと考えた。（参照 13）

② 臨床試験

国内の 3 施設において、豚胸膜肺炎による急性肺炎と診断された豚（120 頭）に、本製剤を 3 日間筋肉内投与（常用量：1 mg（力価）/kg 体重及び常用量（臨床最高用量）：2 mg（力価）/kg 体重）する臨床試験が実施された。

観察期間は投与開始後 4 日間とし、一般状態、体重測定、剖検（投与終了後 2 日）及び細菌学的検査を実施したところ、本製剤に起因する異常は認められなかった。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤を用法・用量の範囲で使用する場合、豚に対する安全性に問題はないと考えた。（参照 13）

5. 承認後の副作用報告

(1) 牛

牛に対する安全性について、調査期間中（2000 年 11 月～2006 年 11 月）に計 30 施設（826 頭）の調査が実施され、注射部位の腫脹（36 頭：4.4%）、下痢（1 頭：0.1%）、死亡（2 頭：0.2%）が認められた。注射部位腫脹は使用上の注意として記載されている既知の症状で、特定の施設に多発していることから同施設における技術的な特異性があった可能性が高いと考えられた。いずれも治療は行われずに回復した。1 頭にのみ認められた下痢は 2 回目投与後だけにみられたが、程度は軽く特に処置されることなく回復しており、本製剤投与との因果関係はないものと考えられた。また、死亡した 2 頭は、それぞれ肺気腫及び肺膿瘍の悪化が原因で死亡したと考えられ、本製剤の投与に起因するものではないと考えられた。（参照 4、12）

(2) 豚

豚に対する安全性について、調査期間中（2018年4月～2019年4月）に計4施設（120頭）の調査が実施され、注射部位の軽度の腫脹（6頭：5.0%）が認められたが、翌日には6頭全てにおいて消失した。（参照13）

以上より、用法・用量及び使用上の注意に従って使用する限り、本製剤の投与に起因する牛及び豚に対する重篤な副作用はみられず、食品安全委員会は、本製剤を投与された牛及び豚に由来する食品を介した人への有害影響を懸念させる新たな知見はないと考えた。

6. 承認後に得られた安全性及び残留性に関する研究報告

(1) 牛

1993年11月から2006年7月末までに、JSTPlusを含むデータベース検索の結果、ヒトへの安全性に関連して残留性に関する報告例はなかった。また、セフキノム硫酸塩の牛に対する安全性の報告は8件認められているが、いずれも本製剤単独又は他製剤併用による牛肺炎等の感染症の治療症例報告で、副作用は認められず、安全性を否定する研究報告ではなかった。（参照4、12）

(2) 豚

再審査期間中（2018年8月から2019年8月まで）に、JSTPlusを含むデータベース検索の結果、ヒトへの安全性に関連して残留性に関する報告例はなかった。また、1件の参考となる研究報告が認められたが、β-ラクタム系抗生物質の抗菌活性を増強させる可能性のある化合物に関する報告であり、本製剤の安全性を否定するものではなかった。（参照13）

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるセフキノム硫酸塩は、食品安全委員会において、ADI が 0.0031 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用される添加剤は、その使用状況、既存の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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

牛における残留試験の結果、常用量及び 2 倍量投与の全例で、臓器・組織では最終投与 6 日後、乳汁では最終投与 24 時間後に検出限界未満となった。豚における残留試験では、臨床最高用量投与の全例で、臓器・組織中濃度は最終投与 4 日後には定量限界未満となった。

なお、安全性試験及び臨床試験の結果から、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による牛及び豚に対する安全性に問題はないと考えた。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調査期間における本製剤の新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤が動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、セフキノム硫酸塩がセファロスポリン系抗生物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要がある。

<別紙 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|-------|--|
| ADI | Acceptable Daily Intake : 許容一日摂取量 |
| EMA | European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : European Medicines Agency : 欧州医薬品庁 (2004年に EMA : European Medicines Agency に改称) |
| FDA | Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局 |
| HPLC | High-Performance Liquid Chromatography : 高速液体クロマトグラフィー |
| JECFA | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| MRL | Maximum Residue Limit : 最大残留基準値 |

< 参照 >

- 1 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン 再審査申請書 (非公表)
- 2 川崎三鷹製薬株式会社. セファガード 再審査申請書 (非公表)
- 3 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書：添付資料 参考資料 再審査申請時の添付文書
- 4 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書：添付資料 概要 (非公表)
- 5 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書：添付資料 外国における承認状況等に関する資料 (非公表)
- 6 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME”, SUMMARY REPORT, 1995
- 7 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME(extension to pigs)”, SUMMARY REPORT(1), 1998
- 8 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME(Extension to pigs)”, SUMMARY REPORT(2), 1999
- 9 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME(Extension to horses)”, SUMMARY REPORT(3), 2003
- 10 財団法人日本食品化学研究振興財団. 食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の限量一覧表
- 11 食品安全委員会. 16 消安第31号に係る食品健康影響評価の結果の通知について、(別添) 豚ボルデテラ感染症精製 (アフィニティークロマトグラフィ一部分精製)・豚パスツレラ症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (スワイバック AR コンポ2) の食品健康影響評価について、2004年
- 12 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書：添付資料 効能、効果または性能及び安全性についての調査資料
- 13 MSD アニマルヘルス株式会社 動物用医薬品再審査申請書コバクタン／セファガード (非公表)
- 14 MSD アニマルヘルス株式会社 外国における承認状況 (非公表)
- 15 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方 平成26年10月14日食品安全委員会決定
- 16 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果 令和7年9月4日現在
- 17 三共ライフテック株式会社, 川崎三鷹製薬株式会社. 硫酸セフキノム 食品健康影響評価に関する資料 (申請資料概要の抜粋) (非公表)
- 18 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書：参考資料 承認申請に際し申請書に添付した資料の概要 (非公表)

別添

動物用医薬品評価書

セフキノム

(第2版)

令和8年(2026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 | 4 |
| ○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 | 5 |
| ○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 | 5 |
| ○要 約 | 6 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 | 7 |
| 1. 用途 | 7 |
| 2. 一般名 | 7 |
| 3. 化学名（セフキノム） | 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等 | 7 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 8 |
| 1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄） | 8 |
| (1) 薬物動態試験（ラット及びイヌ） | 9 |
| (2) 薬物動態試験（牛） | 10 |
| (3) 薬物動態試験（豚） | 12 |
| (4) 薬物動態試験（ラット、イヌ及び牛、尿中等代謝物） | 13 |
| (5) 薬物動態試験（豚、尿中代謝物） | 14 |
| 2. 残留試験 | 14 |
| (1) 残留試験（牛）① | 14 |
| (2) 残留試験（牛）② | 15 |
| (3) 残留試験（乳汁） | 15 |
| (4) 残留試験（豚）① | 15 |
| (5) 残留試験（豚）② | 16 |
| 3. 遺伝毒性試験 | 17 |
| 4. 急性毒性試験 | 17 |
| 5. 亜急性毒性試験 | 18 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット） | 18 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ） | 19 |
| 6. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 19 |
| 7. 生殖発生毒性試験 | 19 |
| (1) 2世代繁殖試験（ラット） | 19 |

| | |
|---|----|
| (2) 催奇形性試験（ラット） | 19 |
| (3) 催奇形性試験（ウサギ） | 20 |
| 8. 微生物学的影響に関する特殊試験 | 20 |
| (1) ヒト腸内細菌叢に対する影響 | 20 |
| (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC） | 21 |
| III. 国際機関等における評価 | 21 |
| 1. EMEAにおける評価（1995、1998、1999 及び 2003 年） | 21 |
| IV. 食品健康影響評価 | 22 |
| 1. 毒性学的 ADI について | 22 |
| 2. 微生物学的 ADI について | 22 |
| 3. ADI の設定について | 23 |
| <別紙 検査値等略称> | 25 |
| <参照> | 26 |

〈審議の経緯〉

第1版関係

| | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 暫定基準告示（参照1） |
| 2006年 | 12月 | 18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1218009号） |
| 2006年 | 12月 | 19日 | 関係書類の接受 |
| 2006年 | 12月 | 21日 | 第172回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2008年 | 4月 | 23日 | 第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会 |
| 2008年 | 6月 | 25日 | 第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会 |
| 2008年 | 7月 | 16日 | 第96回動物用医薬品専門調査会 |
| 2008年 | 10月 | 30日 | 第260回食品安全委員会（報告） |
| 2008年 | 10月 | 30日 | より11月28日 国民からの御意見・情報の募集 |
| 2008年 | 12月 | 16日 | 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2008年 | 12月 | 18日 | 第267回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知） |
| 2012年 | 10月 | 15日 | 第449回食品安全委員会（報告）（一部改訂） （同日付け厚生労働大臣へ通知） （記載の修正に伴う一部改訂） |

第2版関係

| | | | |
|-------|----|-----|---|
| 2026年 | 1月 | 28日 | 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（7消安第6275号）、関係資料の接受 |
| 2026年 | 2月 | 3日 | 第1012回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2026年 | 3月 | 13日 | 第213回肥料・飼料等専門調査会（セフキノム硫酸塩を有効成分とする豚の注射剤（コバクタン／セファガード）に係る評価要請に伴い、動物用医薬品セフキノムについて審議） |
| 2026年 | 4月 | 21日 | 第1022回食品安全委員会（報告） |
| 2026年 | 4月 | 22日 | から5月21日まで 国民からの意見・情報の募集 |
| 2026年 | 6月 | 10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 |
| 2026年 | 6月 | 16日 | 第1028回食品安全委員会（報告） 6月17日付けで内閣総理大臣に通知 |

〈食品安全委員会委員名簿〉

第1版関係

（2006年12月20日まで）

寺田 雅昭
見上 彪
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

（2006年12月21日から）

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

第2版関係

(2026年1月7日から)

祖父江 友孝 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
頭金 正博 (委員長代理 第二順位)
春日 文子 (委員長代理 第三順位)
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

〈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

(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

(2008年3月31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 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(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

* : 2007年10月23日から

〈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〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

(2008年4月23日から)

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〉

第2版関係

(2026年3月31日まで)

山中 典子 (座長*)
井上 薫 (座長代理*)
高橋 研 (座長代理*)
赤沼 三恵 小林 健一
新井 鐘蔵 佐々木一昭
石原加奈子 平田 暁大
今井 俊夫 山田 雅巳
大田ゆかり 吉田 敏則
大山 和俊

(2026年4月1日から)

山中 典子 (座長)
井上 薫 (座長代理)
高橋 研 (座長代理)
赤沼 三恵 工藤なをみ
新井 鐘蔵 小林 健一
石原加奈子 平田 暁大
今井 俊夫 森田 健
大田ゆかり 山田 雅巳
大山 和俊 吉田 敏則

* : 2025年10月31日から

要 約

セファロsporin系抗生物質である「セフキノム」(CAS No. 84957-30-2)について、動物用医薬品再審査申請書、承認申請資料概要、各種評価書(EMEA レポート)等を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、セフキノム硫酸塩を有効成分とする豚の注射剤(コバクタン/セファガード)の再審査申請に伴い、関連資料が提出された。

薬物動態試験の結果、牛及び豚を用いた¹⁴C 標識セフキノム硫酸塩の5日間筋肉内投与試験では、投与後、セフキノム硫酸塩は速やかに吸収され、投与24時間及び48時間後には、投与部位筋肉、腎臓及び肝臓において高値を示した。排泄は主に尿を介して行われ、牛では投与後24時間までに総投与量の約95%、豚では72%以上が排泄された。

牛における残留試験の結果、常用量及び2倍量投与の全例で、臓器・組織では最終投与6日後、乳汁では最終投与24時間後に検出限界未満となった。豚における残留試験の結果、臨床最高用量投与の全例で、臓器・組織中濃度は最終投与4日後に定量限界未満となった。

セフキノムについては、慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないが、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、EMEA の評価でセフキノムには発がん性に関与する可能性のある化学構造がないとしていることから、追加の安全係数を加えることによってADIを設定することが可能であると考えた。

各種毒性試験で得られたNOAELの最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における雌の赤血球数の減少、雄の好中球増加等並びにラットを用いた催奇形性試験における母動物の摂餌量の一時的な減少及び尿量増加に基づく25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数1,000(通常的安全係数100、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加係数10)で除した0.025 mg/kg 体重/日を毒性学的ADIと設定した。

微生物学的ADIは、VICHガイドラインに基づく算出式により0.0031 mg/kg 体重/日と算出した。この微生物学的ADIは、毒性学的ADIよりも十分小さく、毒性学的な安全性を担保していると考えられた。

以上より、セフキノムのADIを0.0031 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. 一般名

和名：セフキノム

英名：Cefquinome

3. 化学名（セフキノム）

CAS (No.84957-30-2)

英名：1-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-5,6,7,8-tetrahydroquinolinium inner salt

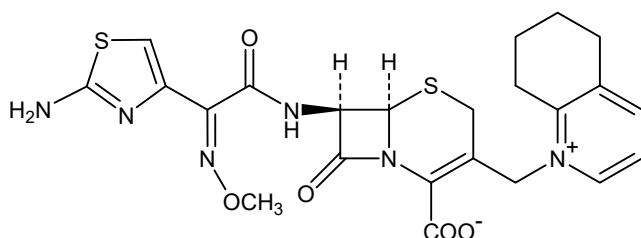
4. 分子式

C₂₃H₂₄N₆O₅S₂

5. 分子量

528.60

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

セフキノムは、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つ動物専用のセファロsporin系抗生物質であり、牛の *Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica* による肺炎の治療剤として、ドイツの旧ヘキスト社（現在のMSD Animal Health）で開発された。その後、牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎又は子牛の大腸菌性敗血症の治療と効能拡大を行った。また、豚へも効能拡大されており、*P. multocida*、*Haemophilus parasuis*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Streptococcus suis* 及びその他セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症並びに乳房炎—子宮炎—無乳症候群にも使用されている。

本製品が最初に承認されたのはイギリスで、現在日本を含め 70 カ国以上で動物用医薬品として承認されている。日本では、2000年11月に牛の肺炎(有効菌種 *P. multocida*、*M. haemolytica*) を適応症として、動物用医薬品の輸入承認を受け、その後、2017年8

月に *A. pleuropneumoniae* による豚の胸膜肺炎の効能拡大に係る動物用医薬品製造販売承認事項変更が承認された。

EUにおけるセフキノムの投与方法及び用量は、牛において1 mg/kg 体重を1日1回、3～5日間筋肉内投与又は泌乳牛では搾乳直後に75 mg/分房を3回（搾乳）連続乳房内投与、豚においては2 mg/kg 体重を1日1回、3～5日間筋肉内投与とされている。

日本におけるセフキノムの投与方法及び用量は、牛においては1 mg（力価）/kg 体重を1日1回、3～5日間筋肉内投与、豚においては1～2 mg（力価）/kg 体重を1日1回、3日間筋肉内投与とされている。使用禁止期間については、牛は食用に供するためにと殺する前7日間、牛乳を食用に供するために搾乳する前36時間、豚は食用に供するためにと殺する前4日間である。

なお、セフキノムについては、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されていたが、2008年の食品安全委員会の評価を受け、厚生労働省は2010年に残留基準値の改正を行った。（参照1、2、3、4、5、6、8、9、10）

今般、MSD アニマルヘルス株式会社から農林水産省へセフキノム硫酸塩を有効成分とする豚の注射剤（コバクタン／セファガード）の再審査申請がなされたことに伴い、同省から本製剤の再審査に係る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

本評価書では、動物用医薬品再審査申請書、承認申請資料概要、EMEA レポート（1995年、1998年、1999年、2003年）等を基に毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄）

セフキノムの経口投与による吸収は僅かで、実験動物、牛ともに数%であり、筋肉内及び皮下投与による吸収では30分から2時間以内に C_{max} となる。乳房内投与の場合、全身に吸収されるセフキノムは、ごく一部である。

セフキノムは酸解離定数が2.51と2.91で脂溶性の低い有機酸であり、その体内分布の範囲は限定的である。イヌでは見かけの分布容積は定常状態で約0.2 L/kg 体重である。血漿タンパクとは約5～15%程度で結合している。放射性標識セフキノムを非経口投与する場合、標識した未変化体セフキノムの高い放射活性が注射部位、腎臓、肝臓において認められる。

血漿におけるセフキノムの消失半減期はイヌで1～2時間、牛では1.5～3時間で用量依存的ではない。

非経口投与されたセフキノムの大部分は腎臓経路で排泄される。子牛では尿中から投与量の50～80%が4時間以内に回収され、24時間以内には90%が回収された。一方、糞中からは投与量の約5%が回収された。乳房内投与されたセフキノムは主に乳汁から排泄される。

セフキノムはほとんど代謝されない。放射標識したセフキノムの牛への投与試験では、初回投与後8時間に排泄される尿中放射活性の90%が未変化体のセフキノムであった。

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって定められた残留基準値

(参照 5)

(1) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ)

Wistar 系ラット (雌雄各 6 匹) 及びイヌ (ビーグル種、雄 3 頭) に ^{14}C 標識セフキノム硫酸塩²を単回静脈内投与 (5 mg (力価) /kg 体重) する試験が実施された。LSC により放射活性を測定し、セフキノム硫酸塩の全血中及び血漿中濃度、排泄量並びに組織中残留濃度について調べた。

セフキノム硫酸塩の投与後の薬物動態パラメーターを表 1 に示した。

セフキノム硫酸塩は、ラット及びイヌのいずれにおいても全血中からは二相的に排泄された。また、血漿中濃度は全血中濃度の約 2 倍に達し、セフキノム硫酸塩の血液成分への結合は顕著ではないと考えられた。

ラット及びイヌともに腎臓から急速及び優先的に排泄された (ラット: 約 88%、イヌ: 約 95%)。また、両被験動物において尿中でも二相的に排泄された。

投与 168 時間後の組織中残留濃度を表 2 に示した。

腎臓 (雄: $0.58 \pm 0.11 \mu\text{g}$ 当量/g、雌: $0.93 \pm 0.07 \mu\text{g}$ 当量/g) 及び脾臓 (雄: $0.16 \pm 0.02 \mu\text{g}$ 当量/g、雌: $0.19 \pm 0.02 \mu\text{g}$ 当量/g) で高い残留が認められた。(参照 2)

表 1 ラット及びイヌにおける ^{14}C 標識セフキノム硫酸塩単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

| パラメーター | 雄ラット (平均値±SD) | 雌ラット (平均値±SD) ^a | | | イヌ (平均値±SD) |
|--|------------------|-------------------------------|-------|-------|----------------|
| C_{\max} (μg 当量/g) | 19.36±16.49 | 28.50 | 9.92 | 10.55 | 16.15±0.62 |
| T_{\max} (h) | 0.083 | 0.5 | 0.083 | 0.083 | 0.083 |
| $T_{1/2\alpha}$ (h) | 0.8±0.1 | 0.9±0.1 | | | 1.8±0.2 |
| $T_{1/2\beta}$ (h) | 45.6±5.0 | 44.3±2.6 | | | 113.9±8.5 |
| AUC_{168} (μg 当量×h/g) | 35.53±17.66 | 35.58±12.19 | | | 57.51±6.51 |
| AUC_{∞} (μg 当量×h/g) | 36.90±17.23 | 37.22±12.05 | | | 82.21±12.73 |

a: C_{\max} 、 T_{\max} については個体値を示した。

² チアゾール環の C (2) の位置に標識 (以下、同様)

表2 ラットにおける ^{14}C 標識セフキノム硫酸塩単回静脈内投与 168 時間後 (7 日後) の各組織中放射性残留物濃度 (μg 当量/g)

| 組織 | 雄ラット (平均値 \pm SD) | 雌ラット (平均値 \pm SD) |
|-------|------------------------|------------------------|
| 膵臓 | 0.0159 \pm 0.0039 | 0.0258 \pm 0.0038 |
| 脾臓 | 0.1631 \pm 0.0151 | 0.1856 \pm 0.0186 |
| 副腎 | 0.0337 ^a | 0.0430 ^a |
| 腎臓 | 0.5764 \pm 0.1081 | 0.9274 \pm 0.0683 |
| 生殖腺 | 0.0131 \pm 0.0017 | 0.0499 \pm 0.0014 |
| 肝臓 | 0.0586 \pm 0.0072 | 0.0671 \pm 0.0056 |
| 心臓 | 0.0185 \pm 0.0031 | 0.0304 \pm 0.0018 |
| 肺 | 0.0364 \pm 0.0057 | 0.0734 \pm 0.0056 |
| 骨格筋 | 0.0086 \pm 0.0008 | 0.0128 \pm 0.0004 |
| 平滑筋 | 0.0266 \pm 0.0016 | 0.0347 \pm 0.0038 |
| 皮下脂肪 | 0.0359 \pm 0.0036 | 0.0515 \pm 0.0031 |
| 後腹膜脂肪 | 0.0201 \pm 0.0044 | 0.0289 \pm 0.0008 |
| 骨髄 | 0.0297 ^a | 0.0279 ^a |
| 眼 | 0.0099 \pm 0.0011 | 0.0161 \pm 0.0008 |
| 子宮 | — ^c | 0.0578 \pm 0.0164 |
| 全血 | 0.0206 \pm 0.0019 | 0.0252 \pm 0.0029 |
| 血漿 | 0.0172 \pm 0.0006 | 0.0289 \pm 0.0070 |
| 大脳 | <0.0020 | 0.0034 ^b |
| 小脳 | <0.0040 | <0.0054 |
| 前立腺 | 0.0237 \pm 0.0018 | — ^c |

a : 1 匹のみで測定した。

b : 3 匹中 1 匹で検出された。

c : データなし

(2) 薬物動態試験 (牛)

① 5 日間筋肉内投与試験

牛 (体重 162.0 kg 及び 172.5 kg、2 頭) に ^{14}C 標識セフキノム硫酸塩を 5 日間筋肉内投与 (約 1 mg (力価) /kg 体重/日) する試験が実施された。LSC により放射活性を測定し、セフキノム硫酸塩の全血中及び血漿中濃度、排泄量並びに組織中残留濃度について調べた。

投与後のセフキノム硫酸塩の薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

全血中の濃度は、投与後速やかに上昇し、約 1 時間後に最高に達した。また、投与回数増加に比例して投与後の C_{max} は高くなった (初回投与後 : 平均 1.37 μg 当量/g、5 回投与後 : 平均 1.83 μg 当量/g)。血漿中濃度は平均で全血中より約 40% 高く、全血中濃度と同様の推移を示した。

セフキノム硫酸塩は、主に尿中に排泄され、5 回目投与後 24 時間までには総投与量の約 95% が排泄された。なお、糞便中の排泄は、総投与量の 4.03% 及び 5.02% であった。

表3 牛における¹⁴C標識セフキノム硫酸塩5日間筋肉内投与後の全血中薬物動態パラメーター

| 個体番号 | 1 | | 2 | |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| | 初回投与後 | 5回目投与後 | 初回投与後 | 5回目投与後 |
| C _{max} (μg 当量/g) | 1.32 | 1.72 | 1.43 | 1.95 |
| T _{1/2} (h) phase I | 1.24 | 0.97 | 1.39 | 1.19 |
| T _{1/2} (h) phase II | — ^a | — ^a | — ^a | 49.2 |

a: 投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

最終投与24及び48時間後のセフキノム硫酸塩の各組織中残留濃度を表4に示した。投与部位筋肉が最も高い値を示し(5.01 μg 当量/g及び1.96 μg 当量/g)、腎臓、注射部位皮膚及び肝臓がこれに次ぐ濃度で検出された。(参照2)

表4 牛における¹⁴C標識セフキノム硫酸塩5日間筋肉内投与24又は48時間後の各組織中放射性残留物濃度(μg 当量/g)

| 組織 | 1 (最終投与24時間後) | 2 (最終投与48時間後) |
|--------|---------------|---------------|
| 腎臓 | 1.290 | 1.097 |
| 肝臓 | 0.5226 | 0.4782 |
| 心臓 | <0.0322 | 0.0414 |
| 肺 | 0.1004 | 0.0816 |
| 骨格筋 | <0.0352 | <0.0352 |
| 皮下脂肪 | <0.0579 | <0.0579 |
| 後腹膜脂肪 | <0.0515 | <0.0515 |
| 注射部位筋肉 | 5.009 | 1.957 |
| 注射部位皮膚 | 0.7293 | 0.6382 |

② 単回皮下及び筋肉内投与試験

牛(平均体重約185 kg、12頭)にセフキノム硫酸塩を単回皮下投与(1 mg (力価)/kg 体重)後、3週間以上の休薬期間を設けた後、単回筋肉内投与(1 mg (力価)/kg 体重)する試験が実施された。それぞれの投与0、3、5、10、15、20、30、45及び60分後並びに1.5、2、3、4、5、6、8、12及び24時間後に血液を採取し、HPLCによりセフキノム硫酸塩濃度を測定し、薬物動態パラメーターを算出した。

結果を表5に示した。

皮下投与におけるC_{max}は平均2.955 μg (力価)/mL(平均1.453時間後)、AUC_∞は16.362 μg (力価)・h/Lとなり、筋肉内投与では、C_{max}は平均2.981 μg (力価)/mL(平均2.014時間後)、AUC_∞は19.061 μg (力価)・h/Lとなった。(参照2)

表5 牛におけるセフキノム硫酸塩単回皮下及び筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

| 投与経路 | AUC _{0→最終採取時点} (μg (力価)・h/L) | AUC _{0→∞} (μg (力価)・h/L) | T _{1/2α} (h) | T _{1/2β} (h) | C _{max} (μg (力価)/mL) | T _{max} (h) |
|-------|--|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 皮下注射 | 14.528 ±1.515 | 16.362 ±2.12 | 0.648 ±0.519 | 2.612 ±0.826 | 2.955 ±0.638 | 1.453 ±0.643 |
| 筋肉内注射 | 16.234 ±2.434 | 19.061 ±2.689 | 1.024 ±0.679 | 2.509 ±0.687 | 2.981 ±0.461 | 2.014 ±0.832 |

③ 子牛及び泌乳牛における単回筋肉内投与試験

子牛（交雑種、体重 206～234 kg、雌 7 頭）及び泌乳牛（ホルスタイン種、体重 587～747 kg、7 頭）にセフキノム硫酸塩を頸部に単回筋肉内投与（1 mg（力価）/kg 体重）し、投与前、投与 1、2、3、6、9、12 及び 24 時間後に血液を採取し、バイオアッセイによりセフキノム濃度を測定し、薬物動態パラメーターを算出した。

結果を表 6 に示した。

子牛及び泌乳牛とも同様の薬物動態パラメーターを示した。（参照 2）

表 6 子牛及び泌乳牛におけるセフキノム硫酸塩単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

| 試験群 | AUCt (μg (力価) \cdot h/g) | C _{max} (μg (力価) /g) | T _{max} (h) |
|-----|---|--|-------------------------|
| 子牛 | 5.22 \pm 0.62 | 1.3 \pm 0.3 | 1.6 \pm 0.5 |
| 泌乳牛 | 6.26 \pm 1.70 | 1.8 \pm 0.3 | 1.4 \pm 0.5 |

(3) 薬物動態試験（豚）

豚（2 頭）に ¹⁴C 標識セフキノム硫酸塩を 5 日間筋肉内投与（1.17、1.10 mg（力価）/kg 体重/日）する試験が実施された。LSC により放射活性を測定し、セフキノム硫酸塩の排泄量及び組織中残留濃度について調べた。

尿及び糞中排泄量の結果を表 7 に示した。

排泄は主に尿を介して行われ、最終投与後 24 時間までに個体番号 1 では総投与量の 72.42% を排泄した。個体番号 2 では、最終投与後 24 時間に 82.23%、その後 24 時間（最終投与後 48 時間）で 83.16% の排泄となった。また、代謝畜舎から乾燥尿を採るための洗浄液を含めると、2 頭の動物の尿排泄は総投与量の 82.62%、86.25% と近似していた。なお、試験期間中の糞への排泄は総投与量の 6.52% 及び 8.70% と僅かな量しか排泄されなかった。

表 7 豚における ¹⁴C 標識セフキノム硫酸塩 5 日間筋肉内投与後の尿及び糞中排泄量

| 採取試料 | 個体番号 | 総投与量 (mg 当量) | 採取時間 ^a (時間) | 排泄量 (mg 当量) | 割合 (%) |
|------|------|-----------------|---------------------------|----------------|-----------|
| 尿 | 1 | 134.6731 | 0~120 | 97.5348 | 72.42 |
| | 2 | 126.1645 | 0~144 | 104.9124 | 83.16 |
| 糞 | 1 | 134.6731 | 0~120 | 8.7753 | 6.52 |
| | 2 | 126.1645 | 0~144 | 10.9739 | 8.70 |

a : 1 回目投与後の時間を示す。

組織中残留濃度の結果を表 8 に示した。

最高濃度が投与部位の筋肉で認められ、最終投与 24 時間後で 7.81 μg 当量/g、最終投与 48 時間後で 7.52 μg 当量/g であった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は 0.22 及び 0.81 μg 当量/g で筋肉より低濃度であった。以下、腎臓（2.25 及び 2.16 μg 当量/g）、肝臓（0.69 及び 0.57 μg 当量/g）、血漿（0.23 及び 0.19 μg 当量/g）、血液（0.13 及び 0.14 μg 当量/g）、肺（0.12 及び 0.10 μg 当量/g）の順で、その他の組織は 0.10 μg 当量/g 未満であった。（参照 2）

表 8 豚における ^{14}C 標識セフキノム硫酸塩 5 日間筋肉内投与後の各組織中放射性残留物濃度 (μg 当量/g)

| 個体番号 | 1 | 2 |
|----------------|--------|--------|
| 最終投与後時間 (時間) | 24 | 48 |
| 腎臓 | 2.2450 | 2.1570 |
| 肝臓 | 0.6876 | 0.5695 |
| 心臓 | 0.0672 | 0.0612 |
| 肺 | 0.1172 | 0.0998 |
| 骨格筋 | 0.0239 | 0.0202 |
| 皮下脂肪 | 0.0457 | 0.0397 |
| 腹膜後脂肪 | <0.035 | <0.035 |
| 血液 | 0.1305 | 0.1367 |
| 血漿 | 0.2288 | 0.1912 |
| 注射部位 (筋肉) | 7.8100 | 7.5230 |
| 注射部位 (皮膚・皮下脂肪) | 0.2205 | 0.8149 |

(4) 薬物動態試験 (ラット、イヌ及び牛、尿中等代謝物)

上記「(1) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ)」及び「(2) 薬物動態試験 (牛)」で得られたイヌの尿、牛の尿、牛の血漿、牛の組織及び「(1) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ)」と同様の方法で新たに採取したラットの尿を用いて、ラット、イヌ及び牛の尿中における代謝物、牛の血漿中の総放射活性に占めるセフキノム硫酸塩の割合並びに牛の組織中残留物について調べた。(参照 2)

① 尿中の代謝物 (ラット、イヌ及び牛)

ラット、イヌ、牛の尿を TLC を用いて分析した。また、イヌの尿については HPLC による分析を行い、「(1) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ)」の試験で得られた尿中総放射活性濃度との比較を行った。

分析の結果、牛では尿中の主要な排泄物は未変化のセフキノム硫酸塩であった (89 ~ 95 %)。ラット及びイヌでも尿中の主要な排泄物は未変化のセフキノム硫酸塩であった (ラット : 89 ~ 92%、イヌ : 89 ~ 93%)。また、イヌの尿を HPLC で測定した結果、(1) の試験で得られた総放射活性中のセフキノム硫酸塩の割合は、多くの検体で 90 % 以上であった。

② 血漿中の総放射活性に占めるセフキノム硫酸塩の割合 (牛)

「(2) 薬物動態試験 (牛)」で得られた牛の血漿を用い、HPLC による分析を行い、同試験で得られた総放射活性濃度との比較を行った。

分析の結果、総放射活性中のセフキノム硫酸塩の割合は約 80 % であった。

③ 組織中残留物

「(2) 薬物動態試験 (牛)」の牛の組織内残留分析で高い残留が認められた投与 24 時間後の注射部位筋肉、肝臓及び腎臓のセフキノム硫酸塩濃度を HPLC (検出限界 0.1

μg (力価) /mL) により測定³した。また、この材料についてバイオアッセイ (検出限界 0.02 μg (力価) /mL) により、抗菌活性を測定した。

HPLC ではセフキノム硫酸塩は検出されなかった。また、バイオアッセイによる分析では抗菌活性は検出されなかった。

(5) 薬物動態試験 (豚、尿中代謝物)

「(3) 薬物動態試験 (豚)」で得られた尿を用いて尿中におけるセフキノム硫酸塩の代謝について調べた。

結果を表 9 に示した。

豚 (2 頭) を用いて最終投与後 0~2 時間及び最終投与後 2~8 時間の尿中における総放射活性に対する未変化体の割合を TLC により調べた結果、投与後 0~2 時間の割合はそれぞれ 45 % 及び 63 % であったが、投与後 2~8 時間の割合はそれぞれ 84 % 及び 80 % であった。残りの放射活性は 2、3 種類の代謝物と思われたが、それ以上のことは不明であった。

最終投与後 2~8 時間に比べ、最終投与後 0~2 時間では尿中での代謝物の割合が多かったことの原因として、申請者は、各投与後の尿を用いた分析結果から、尿中には未変化体として排泄される割合が多いが、最終投与後 0~2 時間の検体に関しては 4 回目のセフキノム硫酸塩投与後の残余が主な排泄物と考えられ、未変化体が尿路のアルカリ性環境に長期間停滞したことから一部分解が起こったためと考察している。なお、EMEA 評価書では、セフキノムはアルカリ性において不安定であるとされている。(参照 2、3、4)

表 9 豚における尿中代謝

| 個体番号 | 採材時期 (最終投与後時間) | セフキノム硫酸塩の割合 (%) | 代謝物の割合 (%) |
|------|------------------------------|--------------------|------------|
| 1 | 96~98 時間 (0~2) | 45 | 55 |
| | 98~104 時間 (2~8) ^a | 84 | 16 |
| 2 | 96~98 時間 (0~2) | 63 | 37 |
| | 98~104 時間 (2~8) ^a | 80 | 20 |

a : 98~102 時間は排尿なし (検体なし)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

牛 (試験 I : ホルスタイン種、平均体重 150 kg、雌子牛 25 頭 (対照群 1 頭を含む)、試験 II : ホルスタイン種、平均体重 132 kg、雌子牛 25 頭 (対照群 1 頭を含む))⁴ にセフキノム硫酸塩を 5 日間筋肉内投与 (常用量 : 1 mg (力価) /kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日) する残留試験が実施された。経時的 (最終投与 4、5、6 及び 7 日後) に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉を採取し、組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。

³ 組織をホモジネートし、超遠心分離した水性の上清を材料として、HPLC 分析を行った。

⁴ 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。臀部及び頸部筋肉内に投与。

注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉を除く全ての組織では、常用量、2 倍量とも最終投与 4 日後において検出限界 (0.02 µg (力価) /g) 未満であった。注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉では、最終投与 5 日後に試験 I の常用量投与群 1 例で 0.02 µg (力価) /g が検出されたものの、最終投与 6 日後以降は両投与群の全例で検出限界未満となった。(参照 2)

(2) 残留試験 (牛) ②

牛を用いて放射標識セフキノムの消失試験が実施された (筋肉内投与、1 mg/kg 体重、24 時間毎に 5 回投与)。注射部位で放射活性が最も高く (最終投与 12 時間後に約 40 µg eq/g 組織)、腎臓と肝臓は、それぞれ 3~5 µg eq/g と 1~1.5 µg eq/g であったが、その後 8~9 日以内に一次速度式的に減少し、それぞれ 2~5、1.5、0.5 µg eq/g となった。全試料において 12 時間後の抽出可能な残留量 (抗菌活性残留量) は総セフキノム量の 1/3 未満であった。注射部位組織については、消化処理後 (すなわち塩酸又は消化酵素で処理)、ごく僅かな抗菌活性残留量 (3~4 %) しか認められなかった。一方、腎臓及び肝臓のサンプルでは、消化処理後により高い抗菌活性が残った (腎臓で約 10 %、肝臓ではほぼ 100 %)。しかしながら、12 時間以降の調べられた全ての組織において、消化処理後の抗菌活性と同様に抽出可能な残留は検出限界 (0.01~0.02 µg eq/g) 未満であった。(参照 5)

(3) 残留試験 (乳汁)

泌乳牛 (試験 I : ホルスタイン種、体重 505~572 kg、6 頭、試験 II : ホルスタイン種、体重 582~730 kg、6 頭) ⁵にセフキノム硫酸塩を 5 日間筋肉内投与 (常用量 : 1 mg (力価) /kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日) する残留試験が実施された。経時的 (投与 12 時間前、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108 及び 120 時間後) に搾乳し、乳汁中濃度をバイオアッセイにより測定した。

常用量投与群では、試験 I においては最終投与 12 時間後及び 24 時間後の全例が検出限界 (0.02 µg (力価) /g) 未満であり、試験 II においては最終投与 12 時間後に 3 例中 2 例から 0.02 µg (力価) /g が検出されたものの、最終投与 24 及び 36 時間後には全例が検出限界未満となった。

2 倍量投与群では試験 I において最終投与 12 時間後の全例で 0.02 µg (力価) /g が検出され、試験 II においては最終投与 12 時間後の 3 例中 2 例から 0.03 及び 0.04 µg (力価) /g が検出されたが、いずれも最終投与 24 及び 36 時間後では検出限界未満となった。(参照 2)

(4) 残留試験 (豚) ①

子豚 (試験 I : 交雑種、概ね 2 か月齢、体重 30.7~37.2 kg、去勢雄 6 頭、雌 13 頭、試験 II : 交雑種、2~3 か月齢、体重 35.2~42.5 kg、去勢雄 13 頭、雌 6 頭) ⁶にセフキノム硫酸塩を 3 日間筋肉内投与 (臨床最高用量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日) する残留

⁵ 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。臀部筋肉内に投与。

⁶ 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。大腿部筋肉内に投与。

試験が実施された。経時的（最終投与 6、12 時間及び 1、2、3、4 日後）に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉及び注射部位周辺部筋肉を採取し、組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。

注射部位筋肉及び注射部位周辺部筋肉を除く筋肉ではいずれの採取時点でも定量限界（0.016 μg （力価）/g）未満であった。脂肪、小腸、血漿では最終投与 6 時間後まで、肝臓では最終投与 12 時間後まで、腎臓及び注射部位周辺部筋肉では最終投与 1 日後まで検出されたが、最終投与 2 日後には注射部位筋肉を除き全例で定量限界未満となった。

注射部位筋肉では、試験Ⅱにおいて最終投与 3 日後に 1 例で 0.016 μg （力価）/g 検出されたが、最終投与 4 日後には定量限界未満となった。（参照 2）

（5）残留試験（豚）②

豚に非放射標識セフキノムを 24 時間間隔で 5 回筋肉内投与（臨床最高用量：2 mg/kg 体重）する消失試験が実施された。最初の 4 回は同じ部位に投与し、最終投与は別の部位に投与された。最終投与 24、48、72、96、120 及び 144 時間後に 4 頭/群の動物が屠殺され、HPLC により残留濃度が測定された。

24 時間後では、全ての注射部位サンプルでセフキノムが検出された。1～4 回目及び 5 回目の注射部位の最小及び最大濃度は、それぞれ、18 及び 34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 及び 208 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。それ以降は 5 回目に投与した注射部位のみが検査された。48 時間後のサンプルは全て 13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上であった。72 及び 96 時間後では 4 例中 2 例のみ検出された（それぞれ、16、19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 14、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）。120 時間後では、注射部位の 1 例のみが定量限界を上回った（14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）が、144 時間後では、全て定量限界未満となった。

24 時間後の全ての腎臓サンプルで定量限界を上回り、最小及び最大濃度は 88 及び 293 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。48、72 及び 120 時間後の腎臓からセフキノムは測定されなかったが、96 時間後の 4 例中 1 例のみが定量限界を上回った（40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）。肝臓、脂肪、皮膚及び筋肉組織（非投与部位）については、最終投与 72 時間後まで調べられた。72 時間後の脂肪 1 例に 27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の残留が認められた以外は、未変化体セフキノムは検出されなかった。（参照 3、4）

3. 遺伝毒性試験

セフキノム硫酸塩の遺伝毒性試験の結果を表 10 に示した。(参照 2、5)

表 10 セフキノム硫酸塩の遺伝毒性試験結果

| 分類 | 試験 | 対象 | 用量 | 結果 |
|-----------------|--------------|-------------------|---|----|
| <i>in vitro</i> | 不定期 DNA 合成試験 | ヒト株細胞 A549 | 1、3、10、30、100、300、1,000 µg/mL (±S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 6,267.0µg/mL (±S9; 7、28 時間) 626.7、3,133.5、6,267.0 µg/mL (±S9; 18 時間) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | マウス、雌雄、骨髓細胞 | 5,000 mg (力価) /kg 体重を単回経口投与、投与 24、48、72 時間後に骨髓細胞採取 | 陰性 |

上記のように、セフキノム硫酸塩について、*in vitro* の不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験はいずれも陰性であった。また、EMEA の評価において、セフキノムはチャイニーズハムスター細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HGPRT 試験)、マウスを用いた *in vivo* の小核試験及び *in vitro* の不定期 DNA 合成試験でいずれも陰性であったと報告されている。

これらのことを総合的に勘案し、食品安全委員会は、セフキノム硫酸塩には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

4. 急性毒性試験

ICR 系マウス及び SD 系ラット (6 週齢、いずれも雌雄各 5 匹/群) にセフキノム硫酸塩を経口、皮下及び腹腔内投与した。それぞれの投与経路における急性毒性試験の結果を表 11 に示した。(参照 2)

表 11 セフキノム硫酸塩投与によるマウス及びラットの LD₅₀

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | |
|-----|------|-----------------------------|--------|
| | | 雄 | 雌 |
| マウス | 経口 | >2,000 | >2,000 |
| | 皮下 | >5,000 | >5,000 |
| | 腹腔内 | 4,524 | 4,322 |
| ラット | 経口 | >2,000 | >2,000 |
| | 皮下 | >5,000 | >5,000 |
| | 腹腔内 | >5,000 | >5,000 |

経口投与ではマウス、ラットともに一般状態に異常はみられなかった。皮下投与では、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で一過性の自発運動減少及び呼吸数減少、ラットでは一過性の自発運動の減少、投与部位の腫脹、硬化、びらん、潰瘍等が認められた。腹腔

内投与では、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で一過性の自発運動減少、呼吸数の減少、腹臥、振戦及び跳躍が認められ、ラットでは全群で下痢、2,500 mg/kg 体重以上投与群で一過性の自発運動減少、呼吸数減少、腹臥、振戦及び跳躍が認められた。剖検所見ではラットの皮下投与において投与部位の痂皮形成、脱毛及びびらんが認められた。また、ラットの腹腔内投与における死亡例では腹水の貯留が認められた。

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Hoe 系統 : WISKf (SPF71)、雌雄各 15 匹/群) にセフキノム硫酸塩を経口投与 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) する 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 12 に示した。

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雌雄で流涎の増加、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌雄で、腹部膨満、眼の淡色化が認められた。

摂餌量では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌雄で一時的な減少が認められた。

血液学的検査では、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球数の減少、雄で好中球の増加、リンパ球の減少が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌雄でヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、雌で好中球及び網状赤血球の増加、リンパ球の減少、雄で赤血球数の減少が認められた。

血液生化学的検査では、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雌雄で BUN の増加、雌で尿酸値の増加が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌雄でビリルビン値の増加が認められた。

臓器重量では、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の重量の増加が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌で腎臓の重量の増加が認められた。

剖検では、被験物質の抗菌作用による二次的変化 (腸内細菌叢の変化) と思われる盲腸の拡張が、25 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雄 1 例、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた。2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雄で腎臓に軽度の斑点が認められた。

病理組織学的検査では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雄で近位曲尿細管の空胞変性が認められた。(参照 2、5)

食品安全委員会は、本試験の NOAEL は、雌雄とも 25 mg (力価) /kg 体重/日であると考えた。

表 12 ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における毒性所見

| 投与量 (mg (力価) /kg 体重/日) | 雄 | 雌 |
|------------------------------|---|---|
| 2,500 | 腹部膨満、眼の淡色化、摂餌量の一時的な減少、赤血球数の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、ビリルビン値の増加、腎臓の軽度斑点、近位尿管の空胞変性 | 腹部膨満、眼の淡色化、摂餌量の一時的な減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、好中球の増加、リンパ球の減少、網状赤血球の増加、ビリルビン値の増加、腎臓の重量増加 |
| 250 以上 | 流涎の増加、好中球の増加、リンパ球の減少、BUN の増加、腎臓の重量増加 | 流涎の増加、赤血球数の減少、BUN の増加、尿酸値の増加 |
| 25 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) にセフキノム硫酸塩を経口投与 (0、3.2、32、320 mg (力価) /kg 体重/日) する 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験期間中に死亡例は認められなかった。また、投与に関連した異常は認められなかった。(参照 2、5)

食品安全委員会は、本試験の NOAEL は、雌雄とも 320 mg (力価) /kg 体重/日であると考えた。

6. 慢性毒性試験及び発がん性試験

セフキノムの慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

なお、EMEA の評価では、遺伝毒性試験が陰性であったこと及びセフキノムには発がん性に関する可能性のある化学構造がないことから、発がん性試験が実施されていないことに問題はないとしている。(参照 5)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラットを用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による 2 世代繁殖試験が実施され、生殖に対する影響は認められなかったと評価されている。(参照 5)

(2) 催奇形性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌 20 匹/群) にセフキノム硫酸塩を経口投与 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) する試験が実施された。

毒性所見を表 13 に示した。

被験物質の投与は、妊娠 7~16 日まで 1 日 1 回行い、妊娠 21 日に剖検して胎児への影響を検査した。

母動物では、250 mg (力価) /kg 体重/日投与群で摂餌量の一時的な減少、尿量の増

加が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、体重増加抑制、尿量増加が認められた。

胎児では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群で僅かな発育遅延、第 14 肋骨の発現頻度の増加が認められた。(参照 2)

食品安全委員会は、本試験の NOAEL は母動物で 25 mg (力価) /kg 体重/日、胎児で 250 mg (力価) /kg 体重/日であると考えた。本試験では投与による催奇形性は認められなかった。

表 13 ラットを用いた発生毒性試験における毒性所見

| 投与量 (mg (力価) /kg 体重/日) | 母動物 | 胎児 |
|---------------------------|--------------------|-------------------------|
| 2,500 | 摂餌量の減少、体重増加抑制、尿量増加 | 僅かな発育遅延、第 14 肋骨の発現頻度の増加 |
| 250 | 摂餌量の一時的な減少、尿量増加 | 毒性所見なし (250 以下) |
| 25 | 毒性所見なし | |

(3) 催奇形性試験 (ウサギ)

ウサギ (ロシア種、雌 15 匹/群) にセフキノム硫酸塩を経口投与 (0、0.10、0.32、1.0 mg (力価) /kg 体重/日) する試験が実施された。被験物質の投与は、妊娠 6 日～18 日まで行なった。

母動物では、1.0 mg (力価) /kg 体重/日投与群で軟便や排糞量の減少、摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制が認められ、試験途中に一般状態の悪化した 2 匹と流産の徴候を示した 1 匹を殺処分した。これらの所見は、より高用量を用いて実施された予備試験でも観察されており、ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常認められている消化管影響を介した二次的作用によると考えられることから、食品安全委員会は、母動物 1.0 mg (力価) /kg 体重/日投与群でみられた所見について毒性学的意義は乏しいと考えた。(参照 2)

8. 微生物学的影響に関する特殊試験

(1) ヒト腸内細菌叢に対する影響

EMEA の評価では、*Escherichia coli*、*Proteus* spp.、*Bacteroides* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Peptococcus* spp.、*Eubacterium* spp.⁷などで代表される 68 株のバクテリアに関するセフキノムの感受性データが得られ、ヒトの大腸の濃度と一致する菌濃度 (1.5×10^9 CFU/mL) における幾何平均 MIC₅₀ が求められている。

その結果、最も感受性が高かったのは、*Bacteroides* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Peptococcus* spp.、*Clostridium* spp.、*Eubacterium* spp. で、その幾何平均 MIC₅₀ は 1.5

⁷ EMEA の評価書 (参照 5) では「*Eubacterium*」と記載されているが、他属菌と同様に複数種の結果と推察し「*Eubacterium* spp.」とした。

μg/mLであった。(参照5)

(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キノムの約 5×10^6 CFU/spotにおけるMICが調べられている。(参照7)

結果は、表14に示されている。

表14 セフキノムの各菌種に対するMIC

| 菌名 | 株数 | 最小発育阻止濃度 (μg/mL) | |
|--|----|-------------------|------------|
| | | Cefquinome | |
| | | MIC ₅₀ | 範囲 |
| 通性嫌気性菌 | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 30 | 2 | 1~8 |
| <i>Enterococcus sp.</i> | 30 | 8 | 2~>128 |
| 嫌気性菌 | | | |
| <i>Bacteroides sp.</i> | 30 | 128 | 16~>128 |
| <i>Fusobacterium sp.</i> | 20 | 32 | 4~32 |
| <i>Bifidobacterium sp.</i> | 30 | ≤0.06 | ≤0.06~0.25 |
| <i>Eubacterium sp.</i> | 20 | 0.5 | 0.25~>128 |
| <i>Clostridium sp.</i> | 30 | 2 | 1~2 |
| <i>Peptococcus sp.</i> <i>Peptostreptococcus sp.</i> | 30 | 0.12 | ≤0.06~1 |
| <i>Prevotella sp.</i> | 20 | 0.12 | ≤0.06~128 |
| <i>Lactobacillus sp.</i> | 30 | 2 | 1~>128 |
| <i>Propionibacterium sp.</i> | 30 | 1 | 0.25~2 |

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.*で≤0.06 μg/mLであり、MICcalc⁸は0.000376 mg/mL (0.376 μg/mL)であった。

III. 国際機関等における評価

1. EMEAにおける評価(1995、1998、1999及び2003年)

EMEAの評価では、セフキノムの持つ毒性は低いため、セフキノムのヒト腸内細菌叢への影響に基づきADIを設定することが適切であるとされている。ヒト腸内細菌叢への影響については*Bacteroides spp.*、*Bifidobacterium spp.*、*Peptococcus spp.*、*Clostridium spp.*、*Eubacterium spp.*から算出された幾何平均MIC 0.0015 mg/gに1日糞便量150g、腸内細菌のセフキノム利用率10%、安全係数10を適用してADI 0.0038 mg/kg 体重(0.225 mg/ヒト(体重60 kg))と評価されている。(参照3、4、5、6)

⁸ ある菌の集団(細菌叢)における、ある抗菌性物質の感受性又は効果を数値化したものであり、感受性を有する複数菌属(種)のMIC₅₀の平均値の90%信頼下限値として求める。

IV. 食品健康影響評価

セファロスポリン系抗生物質であるセフキノム硫酸塩について、食品健康影響評価を実施した。

セフキノムは、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つ動物専用のセファロスポリン系抗生物質である。

薬物動態試験において、牛及び豚を用いた ^{14}C 標識セフキノム硫酸塩の 5 日間筋肉内投与試験では、投与後、セフキノム硫酸塩は速やかに吸収され、投与 24 時間及び 48 時間後には、投与部位筋肉、腎臓及び肝臓において高値を示した。排泄は主に尿を介して行われ、牛では投与後 24 時間までに総投与量の約 95%、豚では 72%以上が排泄された。

牛における残留試験の結果、常用量及び 2 倍量投与の全例で、臓器・組織では最終投与 6 日後、乳汁では最終投与 24 時間後に検出限界未満となった。豚における残留試験では、臨床最高用量投与の全例で、臓器・組織中濃度は最終投与 4 日後に定量限界未満となった。

1. 毒性学的 ADI について

セフキノムは慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないが、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、EMEA の評価でセフキノムには発がん性に関与する可能性のある化学構造がないとしていることから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると考えた。

毒性試験において、各種毒性試験で得られた NOAEL の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における雌の赤血球数の減少、雄の好中球増加等並びにラットを用いた催奇形性試験における母動物の摂餌量の一時的な減少及び尿量増加に基づく 25 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、これを根拠として安全係数 1,000 (通常の安全係数 100、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加係数 10) で除した 0.025 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI と設定した。

2. 微生物学的 ADI について

EMEA の評価では、セフキノムの持つ毒性は低いため、セフキノムのヒト腸内細菌叢への影響に基づき ADI を設定することが適切であるとされている。ヒト腸内細菌叢への影響については *Bacteroides* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Peptococcus* spp.、*Clostridium* spp.、*Eubacterium* spp. から算出された幾何平均 MIC 0.0015 mg/g に 1 日糞便量 150 g、腸内細菌のセフキノム利用率 10%、安全係数 10 を適用して ADI 0.0038 mg/kg 体重 (0.225 mg/ヒト (体重 60 kg)) と評価されている。

一方、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) から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

セフキノムの MIC_{calc} に 0.376 µg/mL、細菌が暴露される分画は実験動物における経口からの吸収が数%でほとんど吸収されないことを根拠に 100%、結腸内容物 500 mL/日、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式を用いて算出した。

$$\text{微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000376 \text{ (mg/mL)} \times 500 \text{ (mL/日)}}{1^a \times 60 \text{ (kg)}} = 0.003133$$

a: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (実験動物の経口における吸収率が数%との知見をもとに推定した。)

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. ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.0031 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも十分低く、セフキノムが動物用医薬品として用いられたときの毒性学的な安全性を担保していると考えられる。

以上より、セフキノム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切と考えられる。

セフキノムの ADI 0.0031 mg/kg 体重/日

表 15 各試験における無毒性量等の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg (力価) /kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | |
|----------------|----------------------|------------------------------|--|--|
| | | | EMEA | 承認時概要 |
| ラット | 90 日間 亜急性毒性 試験 | 25、250、2,500 (経口) | — 用量依存的な溶血性貧血 用量依存的に腎臓の機能障害 | 25 雌：赤血球の減少、尿酸値 の増加 雄：好中球の増加、リンパ 球の減少、腎臓の重量増加 雌雄：BUN の増加 |
| | 2 世代繁殖 試験 | 25、250、2,500 (経口) | — 毒性なし | |
| | 催奇形性試 験 | 25、250、2,500 (経口) | — 催奇形性なし | |
| | | 25、250、2,500 (経口) | | 母動物：25 胎児：250 母動物：摂餌量の低下、尿 量の増加 胎児：発育遅延、第 14 肋骨 の発現頻度増加 催奇形性なし |
| イヌ | 90 日間 亜急性毒性 試験 | 3.2、32、320 (経口) | 320 毒性なし | 320 毒性なし |
| 毒性学的 ADI | | | — | |
| 微生物学的 ADI | | | 0.0038 | |
| 微生物学的 ADI 設定根拠 | | | <i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp. の 幾何平均 MIC 0.0015 mg/g 体重/日、結 腸内容物 150 g、腸内細菌のセフキノム 利用率 10%、安全係数 10、ヒト体重 60 kg | |
| ADI | | | 0.0038 mg/kg 体重/日 | |

<別紙 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|---|
| ADI | Acceptable Daily Intake : 許容一日摂取量 |
| AUC | Area Under the blood concentration time Curve : 血中濃度-時間曲線下面積 |
| BUN | blood urea nitrogen : 血液尿素窒素 |
| C _{max} | maximum drug concentration : 最高血 (漿) 中濃度 |
| EMA | European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : 欧州医薬品庁 (2004年にEMA : European Medicines Agencyに改称) |
| HPLC | high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー |
| LD ₅₀ | Lethal Dose 50 : 半数致死量 |
| LSC | liquid scintillation counter : 液体シンチレーションカウンター |
| MIC | Minimum Inhibitory Concentration : 最小発育阻止濃度 |
| NOAEL | No observed adverse effect level : 無毒性量 |
| T _{1/2} | half-life : 消失半減期 |
| TLC | thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー |
| T _{max} | maximum drug concentration time : 最高血 (漿) 中濃度到達時間 |
| VICH | International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products : 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 三共ライフテック株式会社, 川崎三鷹製薬株式会社. 硫酸セフキノム 食品健康影響評価に関する資料（申請資料概要の抜粋）（非公表）
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (extension to pigs)”, SUMMARY REPORT(1), 1998
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (Extension to pigs)”, SUMMARY REPORT(2), 1999
- 5 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME”, SUMMARY REPORT, 1995
- 6 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (Extension to horses)”, SUMMARY REPORT(3), 2003
- 7 食品安全委員会. 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
- 8 MSD アニマルヘルス株式会社 動物用医薬品再審査申請書コバクタン／セファガード（未公表）
- 9 MSD アニマルヘルス株式会社 外国における承認状況（非公表）
- 10 厚生労働省「食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件」（平成 22 年 10 月 20 日厚生労働省告示第 372 号）