府食第４１０号
平成２７年５月１２日

農林水産大臣
林　芳正　殿

食品安全委員会
委員長　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２６年６月３０日付け２６消安第１７６９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を有効成分とする牛の注射剤（エクセーデC）及びセフチオフルを有効成分とする豚の注射剤（エクセーデS）の承認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

セフチオフルを有効成分とする牛の注射剤（エクセーデC）及びセフチオフルを有効成分とする豚の注射剤（エクセーデS）が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、牛及び豚に使用するセフチオフル製剤に係る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

セフチオフルを有効成分とする
牛及び豚の注射剤
（エクセ―デＣ及びエクセ―デＳ）

２０１５年５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
○　食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 2
○　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
（１）エクセーデ C 5
（２）エクセーデ S 5
３．用法・用量 5
（１）エクセーデ C 5
（２）エクセーデ S 5
４．添加剤等 5
５．開発の経緯 5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 6
１．ヒトに対する安全性 6
２．残留試験 6
（１）残留試験（牛） 6
（２）残留試験（牛：乳汁） 7
（３）残留試験（豚） 8
３．動物に対する安全性 9
（１）牛における安全性試験 9
（２）豚における安全性試験 10
（３）豚における投与局所反応消失試験 11
（４）牛における臨床試験① 11
（５）牛における臨床試験② 11
（６）豚における臨床試験① 11
（７）豚における臨床試験② 11

Ⅲ．食品健康影響評価 12

・　別紙 1：代謝物略称 13
・　別紙 2：検査値等略称 13
・　参照 14

〈別添〉動物用医薬品評価書　セフチオフル（第 2 版）

〈審議の経緯〉

2014 年　7 月　2 日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（26 消安第 1769 号）、関係書類の接受
2014 年　7 月　8 日 第 521 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年　7 月　17 日 第 89 回肥料・飼料等専門調査会
2014 年　8 月　25 日 第 91 回肥料・飼料等専門調査会
2015 年　3 月　24 日 第 554 回食品安全委員会（報告）
2015 年　3 月　25 日 から 4 月 23 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　5 月　7 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　5 月　12 日 第 560 回食品安全委員会（報告）
（同日付け農林水産大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012 年 7 月 1 日から）
熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2013 年 10 月 1 日から）
津田 修治（座長*）
今井 俊夫（座長代理）
荒川 宜親　戸塚 恭一
池 康嘉　中山 裕之
石原 加奈子　細川 正清
今田 千秋　宮島 敦子
桑形 麻樹子　宮本 亨
小林 健一　山田 雅巳
下位 香代子　山中 典子
髙橋 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

要　約

セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセーデ C 及びエクセーデ S）について、薬事審議資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

エクセーデ C 及びエクセーデ S の主剤であるセフチオフルについては、既に日本において 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

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

これらの製剤を用いた残留試験において、組織及び乳汁中のセフチオフル残留濃度は時間の経過に伴い減少した。牛では、投与 10 日後に肝臓、腎臓及び小腸を除く組織中濃度が、また投与 96 時間後に乳汁中濃度が定量限界未満となった。豚では、最終投与 28 日後に投与部位筋肉を除く組織中濃度が定量限界未満となった。

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

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

なお、本製剤の使用に当たっては、牛及び豚に使用するセフチオフル製剤に係る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

１．主剤

主剤はセフチオフルである。エクセーデ C 及びエクセーデ S の 1 mL 中にセフチオフルがそれぞれ 200 及び 100 mg(力価)含まれる。（参照 1、2）

２．効能・効果

（１）エクセーデ C

適応症は、牛の細菌性肺炎で、有効菌種はマンヘミア・ヘモリチカ、パスツレラ・ムルトシダ及びヒストフィルス・ソムニである。

（２）エクセーデ S

適応症は、豚の細菌性肺炎で、有効菌種はアクチノバチルス・プルロニューモニエ、パスツレラ・ムルトシダ、ヘモフィルス・パラスイス及びストレプトコッカス・スイスである。（参照 1、2）

３．用法・用量

（１）エクセーデ C

体重 1 kg 当たりセフチオフルとして 6.6 mg(力価)を牛の耳根部皮下に単回投与する。（参照 1）

（２）エクセーデ S

体重 1 kg 当たりセフチオフルとして 5.0 mg(力価)を豚の頚部筋肉内に単回投与する。（参照 2）

４．添加剤等

本製剤には、2 種類の溶剤が使用されている[1]。（参照 1、2）

５．開発の経緯

セフチオフルは、広域抗菌スペクトルを有する第三世代セファロスポリンの抗生物質である。国内では、セフチオフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤が承認されており、牛で 3～5 日間、豚で 3 日間と数日間の連続投与を用法としている。本製剤は、獣医師による診療の省力化及び頻回投与による患畜のストレス軽減を目的に、単回の投与によって有効性が発揮される油性懸濁注射剤として開発された。

エクセーデ C は米国等で、エクセーデ S は米国及び EU 等で承認されている。（参照 3）

---

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

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

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるセフチオフルは、セフチオフルナトリウムが動物用医薬品として牛及び豚に使用されており、日本で 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている[2]ほか、JECFA で 0.05 mg/kg 体重/日、EMEA で 0.02 mg/kg 体重/日、FDA で 0.03 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。（参照 4～9）

本製剤に溶剤として使用されている 2 種類の添加剤は、いずれも医薬品添加物として使用されている。（参照 1、2、10）本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

２．残留試験

（１）残留試験（牛）

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）の耳根部にエクセーデ C 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。組織中セフチオフル及びその代謝物をデスフロイルセフチオフル（DFC）に変換し、さらにデスフロイルセフチオフルアセトアミド（DCA）に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 1 に示した。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 3、11）

表 1　牛におけるセフチ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
脂肪	0.96±0.58	0.54±0.20	<0.05～0.09[a]	<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

[2] セフチオフルについては、2000 年に厚生省において 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定され、2007 年に食品安全委員会において当該 ADI を見直す必要性はないと評価している。（参照 4、5）

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±標準偏差を算出せず範囲で示した。

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）の耳根部にエクセーデ C 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。組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 2 に示した。筋肉では投与後 5 日、脂肪、小腸、頬肉、舌及び投与部位直下筋肉では投与後 10 日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 のセフチオフルが検出された。（参照 3、12）

表 2　牛におけるセフチ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
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で示した。

（2）残留試験（牛：乳汁）

泌乳牛（ホルスタイン種、4～6 歳、12 頭）の耳根部にエクセーデ C 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。投与後 12～84 時間までに各時点最大で 6/12 例にセフチオ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 3、13）

表 3　牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（μg/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 μg/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）の耳根部にエクセーデ C 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 4 に示した。投与後 24～48 時間までに最大で 5/12 例にセフチオ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 3、14）

表 4　牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（μg/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 μg/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）残留試験（豚）

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）の頚部にエクセーデ S 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 5 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 3、15）

表 5　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）の頚部にエクセーデ S 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 6 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 3、16）

表 6　豚におけるセフチオフル単回筋肉内投与後の組織中セフチオフル濃度（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、平均を算出せず範囲で示した。

３．動物に対する安全性

（１）牛における安全性試験

牛（ホルスタイン種、1 か月齢、雄 3 頭/群）にエクセーデ C を 1 日 1 回、3 日間皮下投与（6.6(常用量)又は 66.0(10 倍量) mg(力価)/kg 体重/日、対照群：生理食塩水）し、安全性試験が実施された。投与部位は、1 回目は左側耳根部皮下、2 回目は右側耳根部皮下、3 回目は 1 回目投与部位後部の左頚部皮下とした。投与開始から 14 日間にわたり

一般状態、投与部位、体温、体重、摂餌量、血液及び血液生化学的検査について調べた。また、投与開始 14 日後に剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

血液学的検査において、10 倍量投与群で一過性の好酸球の増加が認められた以外、投与に起因する全身的な影響は認められなかった。この変化は、常用量投与群ではみられなかったことから、過量投与により惹起された広範な皮下組織の変化に起因した変化と考えられた。

投与部位については、臨床観察では対照群を含め全例に一過性の腫脹がみられた。また、常用量投与群で硬結、10 倍量投与群で硬結及び熱感が認められた。

剖検では、投与群全例の投与部位皮下に淡黄色又は白色の色調変化及び液胞がみられた。病理組織学的検査では、投与部位皮下組織に白血球、組織球及び線維芽細胞を主体とした肉芽腫様変化、細胞浸潤及び液胞像がいずれの投与部位にもみられた。これらの投与部位における変化は投与に起因する異物反応と考えられたが、常用量投与群では他の検査項目に投与に起因する変化が認められなかったことから、投与による生体への影響は、投与局所に限局した軽微なものと判断された。

そのほか、投与に起因する影響はみられなかった。

以上のことから、本製剤の牛に対する臨床使用において安全性に問題はないと考えられた。（参照 3、17）

（２）豚における安全性試験

豚（交雑種、2 か月齢、去勢雄 3 頭/群）にエクセーデ S を 1 日 1 回、3 日間筋肉内投与（0、5.0(常用量)又は 50.0(10 倍量) mg(力価)/kg 体重/日）し、安全性試験が実施された。投与部位は、1 回目は左側頚部筋肉内、2 回目は右側頚部筋肉内、3 回目は 1 回目投与部位の後方約 5 cm の左頚部筋肉内とした。投与開始から 14 日間にわたり一般状態、投与部位、体温、体重、摂餌量、血液及び血液生化学的検査について調べた。また、投与開始 14 日後に剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

血液学的検査において、第 1 回投与 14 日後の 10 倍量投与群の好酸球百分率が対照群と比較して有意に低かった。しかし、10 倍量投与群内の検査時点間の比較をしてもいずれの時点間にも有意差は認められず、また投与前の数値も対照群より有意に低かったことから、第 1 回投与 14 日後の好酸球百分率の低下は、投与に起因した臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

投与部位について、投与群で投与 1～6 日後に硬結が認められた。剖検では、投与部位筋肉に淡黄色の色調変化及び液胞が投与群全例にみられた。病理組織学的検査では、白血球、組織球及び線維芽細胞を主体とした肉芽腫様変化、細胞浸潤及びそれに伴う筋肉萎縮（圧迫萎縮）、液胞像が認められた。これらは投与に起因する異物反応と考えられたが、他の検査項目で投与に起因する影響がみられなかったことから、生体に及ぼす影響としては軽微であると判断された。

そのほか、投与に起因する影響はみられなかった。

以上のことから、本製剤の豚に対する臨床使用において安全性に問題はないと考えられた。（参照 3、18）

（３）豚における投与局所反応消失試験

豚（交雑種、約 4 か月齢、去勢雄及び雌各 4 頭）の頚部にエクセーデ S を単回筋肉内投与（5.0 mg(力価)/kg 体重）し、投与 21、28、42 及び 56 日後の投与局所反応が調べられた。

その結果、死亡は認められず、1 例に投与部位の軽度の腫脹が触知された以外、異常な臨床所見はみられなかった。投与部位の剖検では黄褐色の色調変化及び液胞が認められたが、投与 56 日後には認められなかった。病理組織学的検査では、剖検で変色等がみられた部位には、マクロファージ、異物巨細胞、リンパ球等からなる肉芽腫様変化及び液胞像がみられた。

以上より、本製剤の常用量投与による投与部位の局所反応は、投与 56 日後には回復すると考えられた。（参照 3、19）

（４）牛における臨床試験①

牛（肉用種(品種不明)及び F_1 交雑種、23～435 日齢、雄、去勢雄及び雌、91 頭）の耳根部にエクセーデ C を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重）し、臨床試験が実施された。

その結果、投与部位に 14 例で腫脹が、33 例で硬結が認められたものの、それ以外の有害事象は認められず、本製剤が牛の臨床使用において安全性に問題がないと判断された。（参照 3、20）

（５）牛における臨床試験②

細菌性肺炎の治療のための第一次選択薬が無効であった牛（肉用種(品種不明)及び F_1 交雑種、1～3 か月齢、去勢雄 13 頭及び雌 2 頭）の耳根部にエクセーデ C を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重）し、臨床試験が実施された。

その結果、7 例に腫脹がみられ、そのうち 5 例は腫脹の消失後に硬結がみられたが、いずれも投与後 15 日後までには消失した。注射部位反応以外に有害事象は認められず、本製剤が牛の臨床使用において安全性に問題がないと判断された。（参照 3、21）

（６）豚における臨床試験①

豚（品種不明、3～4 か月齢、去勢雄及び雌、60 頭/群）の頚部にエクセーデ S を単回筋肉内投与し、臨床試験が実施された。

その結果、投与群 14 例で投与部位に軽度な硬結が認められたのみで、それ以外の有害事象は認められず、本製剤が豚の臨床使用において安全性に問題がないと判断された。（参照 3、22）

（７）豚における臨床試験②

細菌性肺炎の治療のための第一次選択薬が無効であった豚（品種不明、2～3 か月齢、去勢雄 6 頭及び雌 9 頭）の頚部にエクセーデ S を単回筋肉内投与し、臨床試験が実施された。

その結果、有害事象は認められず、本製剤が豚の臨床使用において安全性に問題がないと判断された。（参照 3、23）

Ⅲ．食品健康影響評価

エクセーデ C 及びエクセーデ S の主剤であるセフチオフルについては、既に日本において 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

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

これらの製剤を用いた残留試験において、組織及び乳汁中のセフチオフル残留濃度は時間の経過に伴い減少した。牛では投与 10 日後に肝臓、腎臓及び小腸を除く組織中濃度が、また投与 96 時間後に乳汁中濃度が定量限界未満となった。豚では、最終投与 28 日後に投与部位筋肉を除く組織中濃度が定量限界未満となった。

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

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

なお、本製剤の使用に当たっては、牛及び豚に使用するセフチオフル製剤に係る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 1：代謝物略称〉

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

〈別紙 2：検査値等略称〉

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

〈参照〉

1. エクセーデ C　動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. エクセーデ S　動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
3. 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）
4. 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
5. 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 日付け府食第 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」
6. JECFA: “CEFTIOFUR”: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1996, WHO Food Additives Series No.36, nos 857
7. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, “CEFTIOFUR”, Summary Report (1), 1999
8. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, “CEFTIOFUR”, Summary report (2), 1999
9. Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter E, Part 556, Subpart B, Sec. 556.113 Ceftiofur
10. （株）薬事日報社：医薬品添加物規格 2003
11. 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）
12. 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）
13. 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）
14. 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）
15. 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）
16. 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）
17. 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 の牛における安全性試験（非公表）
18. 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 の豚における安全性試験（非公表）

19. 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：豚における投与局所反応消失試験（非公表）
20. 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：国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する PC-0603b 投与の有効性および安全性（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：牛における第 2 次選択薬としての臨床試験（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：国内野外条件下における豚の細菌性肺炎に対する PC-0603a 投与の有効性および安全性（非公表）
23. 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：豚における第 2 次選択薬としての臨床試験（非公表）

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）
寺田 雅昭（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

（2006 年 12 月 20 日まで）
寺田 雅昭（委員長）
見上 彪　（委員長代理）
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

（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

（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 真
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 真
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
髙橋 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

セファロスポリン系抗生物質である「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、セファロスポリン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（NOAEL）又は最小毒性量（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。

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：セフチオフル

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

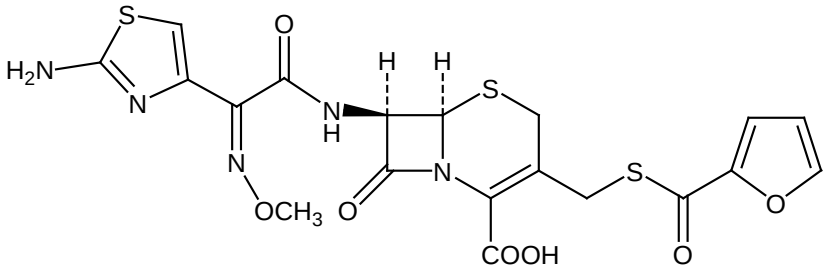
４．分子式

$C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$　　（参照 3、4）

５．分子量

523.56　　（参照 3、4）

６．構造式



（参照 3、4）

（参考）

・セフチオフルナトリウム

１．一般名

和名：セフチオフルナトリウム

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)

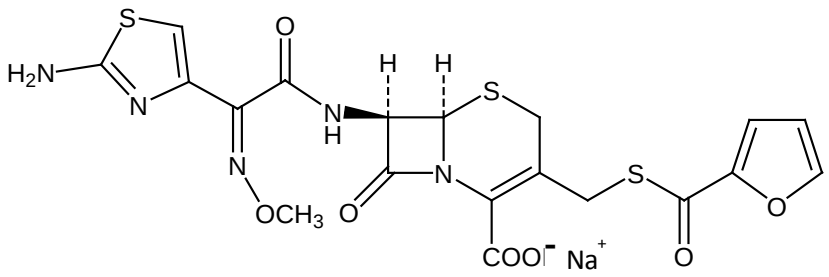
３．分子式

$C_{19}H_{16}N_5NaO_7S_3$

４．分子量

545.55

５．構造式



・セフチオフル塩酸塩

１．一般名

和名：セフチオフル塩酸塩

英名：Ceftiofur 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)

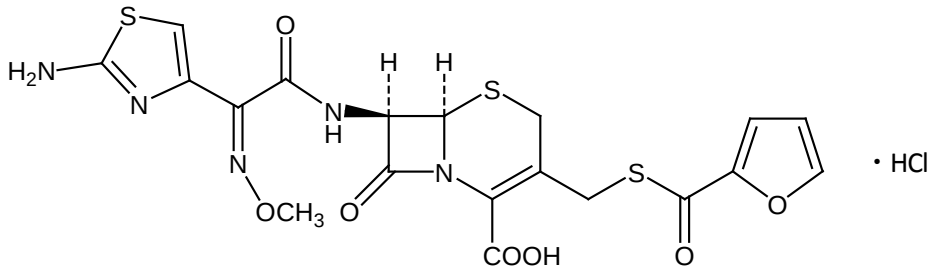
３．分子式

$C_{19}H_{18}ClN_5NaO_7S_3$

４．分子量

560.02

５．構造式



７．使用目的及び使用状況

セフチオフルは、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。セフチオフルは、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、セフチオフル、セフチオフルナトリウム（以下「ナトリウム塩」という。）及びセフチオフル塩酸塩（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チオフル又はセフチ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、セフチオフルについては、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、セフチ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

セフチオフルの推定代謝経路を図 1 に示した。（参照 11）

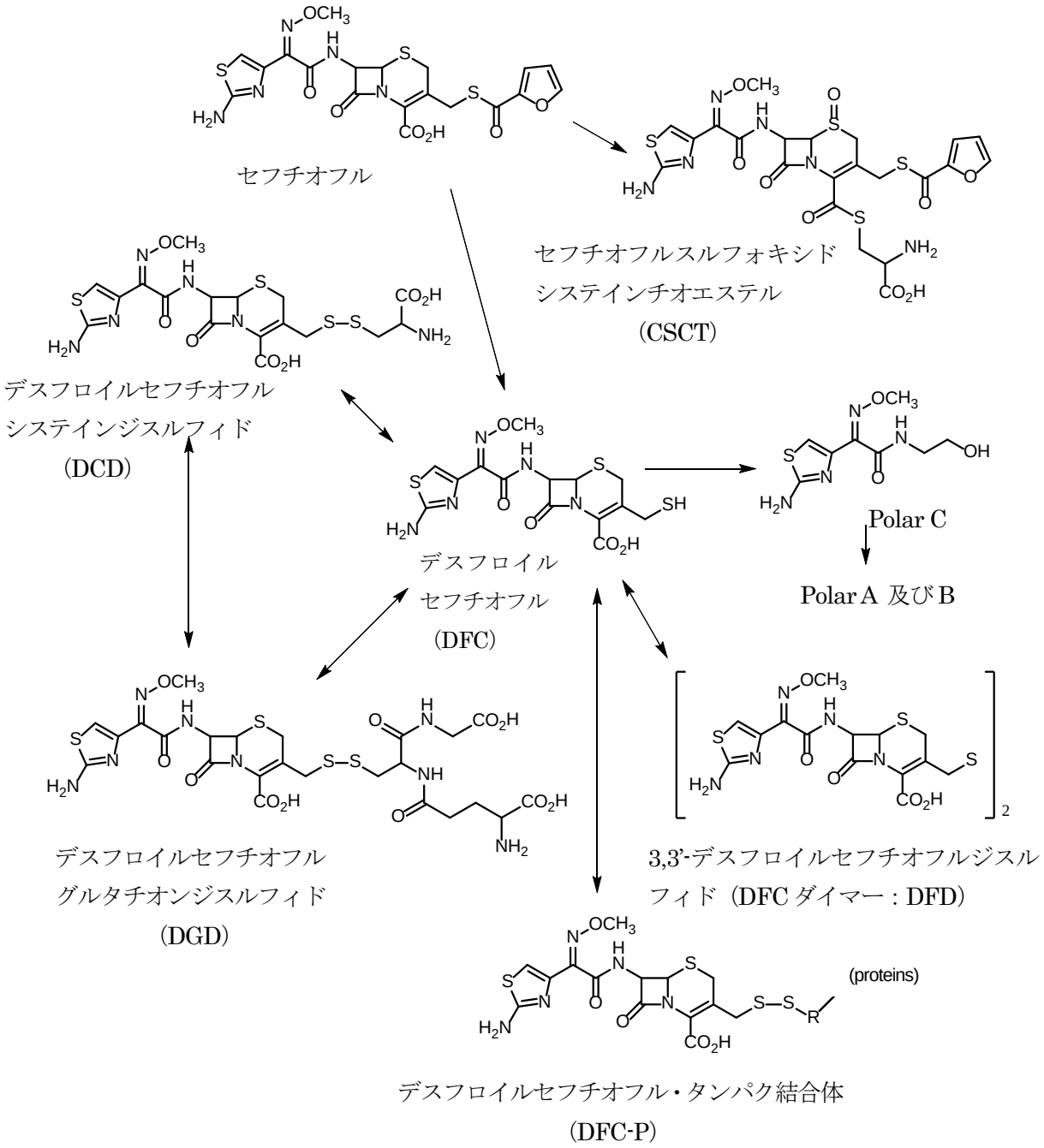


図１　セフチオフルの推定代謝経路

（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チ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、セフチ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チオフルナトリウム又はセフチ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)	$AUC_{0-\infty}$ (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 ^{14}C 標識セフチオフル（セフチ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チオフル及びその代謝物濃度を LSC で測定し、セフチ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チオフル又はセフチ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
セフチオフル	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 ^{14}C 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 ^{14}C 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^{14}C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} (μg/g)	AUC (μg･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（μg/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/mL[1]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} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}LOD}$ (μg・h/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} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}LOD}$ (μg・h/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 ^{14}C 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 μg/mL、T_{max} は 17 時間、$AUC_{0\text{-}36h}$ は 14 μg・h/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 ^{14}C 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 μg/mL、T_{max} は 8 及び 7 時間、$AUC_{0\text{-}<LOQ}$ は 19 μg・h/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 μg/mL、T_{max} は 18 及び 9 時間、$AUC_{0\text{-}LOQ}$ は 50 及び 128 μg・h/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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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
12	1	24.7	15.8	0.2	51.1	0.1	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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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} (μg/g)	AUC_t (μg・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} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}LOQ}$ (μg・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みられ、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 ^{14}C 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 ^{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 ^{14}C 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 ^{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 ± 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　牛におけるセフチオフルナトリウム 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	0.60±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 ^{14}C 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。通常の分析方法によって、乳汁中 ^{14}C 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 ^{14}C 標識セフチオフルを 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 ^{14}C 標識セフチオフル 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）にセフチ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 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　牛におけるセフチ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）にセフチ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 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 のセフチオフルが検出された。（参照 4、28）

表 23　牛におけるセフチ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、^{14}C 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 ^{14}C 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 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 27 に示した。投与後 12～84 時間までに各時点最大で 6/12 例にセフチオ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　牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（μg/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 μg/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 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 28 に示した。投与後 24～48 時間までに最大で 5/12 例にセフチオ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　牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（μg /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 μg/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 ^{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。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/kg[2]）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
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	（±S9）0.125、0.250、0.5、1.0 μg/plate	陰性	9
		S. typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*	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] *S. typhimurium* 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。

			μg/plate *S. typhimurium* TA98、TA1535、TA1537（±S9）最高用量 5 μg/plate *E. coli* WP2 *uvrA*（－S9）最高用量 5 μg/plate（+S9）最高用量 20 μg/plate		
	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
in vivo	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
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* 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髄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、肝臓及び脾臓の髄外造血がみられた。（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）二世代繁殖毒性試験（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、二世代繁殖毒性試験が実施された。

親動物では、F_0 世代で 21 例（雄 17 例及び雌 4 例）が、F_1 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 F_0 雄に下痢がみられ、体重の増加抑制が F_0 雄では全投与群で、F_0 雌では 300 mg/kg 体重/日以上の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 F_0 雌では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で、F_1 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 F_0 親動物では全投与群に、F_1 親動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群にみられた。また、F_1 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、精嚢、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。F_1 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

セフチ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	*in vitro* 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	*in vitro* 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 MIC_{50} 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 MIC_{50} （μg/mL）

菌種	セフチオフル		DFC		DCD	
（株数）	低[a]	高	低	高	低	高
Bacteroides（12 or16）	2	16	16	64	16	128
Bifidobacterium（15）	0.25	ND	8	ND	32	ND
Clostridium（5）	≦0.016	1	1	8	2	2
Eubacterium（13）	1	ND	128	ND	64	ND
Peptococcus / *Peptostreptococcus*（10 or15）	0.25	0.5	4	16	16	32
Enterococcus（5 and 2）	128	ND	32	ND	8、32	ND
Escherichia coli（7）	0.5	0.5	2	1	2	2
Proteus vulgaris（5）	≦0.06	ND	2	ND	ND	ND
Lactobacillus（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 MIC_{50} 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 MIC_{50} 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

セフチオフルの抗体）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 とセフチオフルの結合体（BGG－CEF）、鶏卵アルブミン（HEA）とセフチオフルの結合体（HEA－CEF）、セフチオフ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チオフ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チオフ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。

セフチオフ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。セフチオフ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チオフ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チオフ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チオフル残留物は、セフチオフル抗体で感作した動物を経口摂取し、その後セフチオフ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* の放射性アレルゲン吸着試験を実施した。血清 IgE 抗体はセフチオフルとは結合しなかった。このことから、セフチ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。（参照 5、6）

１１．ヒトにおける知見

セフチオフ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/日以上の用量を少なくとも 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 MIC_{50} 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。

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

*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、添加したセフチオフルが 90%以上失活した結果から、利用可能な分画を 0.1 とした。
*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、セフチオフルの 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 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。

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

*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 MIC_{50} 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：セフチ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、セフチオフルの 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。

（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。

セフチオフルは、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、セファロスポリン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

セフチオフルの 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チ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チ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チ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 抗体はセフチオフルとは結合しなかった。このことから、セフチ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、セフチ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

セフチオフルは、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

セフチオフルは、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 MIC_{50} 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。

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

*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、添加したセフチオフルが 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、セフチオフルの 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、セフチ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。

セフチオフル　　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髄外造血
	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髄外造血
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 ラット及びイヌ 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（*Clostridium*、*Escherichia coli*）の平均 MIC_{50} （JECFA 算出式）	MIC_{50}：2 μg/mL 最も感受性の高い菌種（*Escherichia coli*、*Lactobacillus*、*Clostridium*）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
EMEA	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（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 Degradiation of Ceftiofur by Human GI Tract Microflora in Human Fecal Slurries. （非公表）