

セフトオフル (案)

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたことについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：セフトオフル [Ceftiofur]

(2) 用途：抗生物質

第三世代セファロスポリン系の抗生物質で、 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。他のセファロスポリン系抗生物質と同様に、細菌の細胞壁合成を阻害する。

国内では、動物用医薬品として、セフトオフルナトリウム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。

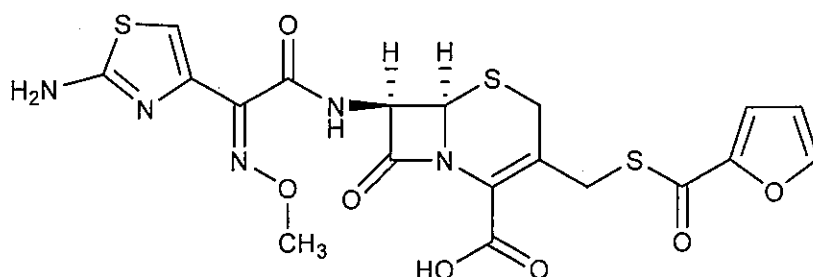
海外では、動物用医薬品として、セフトオフル、セフトオフルナトリウム及びセフトオフル塩酸塩を有効成分とする注射剤が、牛、豚、めん羊、山羊、馬等の細菌性肺炎、牛の趾間フレグモーネ及び乳房炎、鶏の初生雛の早期死亡等を適応症として承認されている。

(3) 化学名

(6*R*, 7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-Amino-1, 3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-(furan-2-carbonylsulfanylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4. 2. 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

(6*R*, 7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-Amino-4-thiazoyl)-2-(methoxyimino) acetyl]amino]-3-[[(furan-2-carbonyl) thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4. 2. 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₉H₁₇N₅O₇S₃

分子量：523.57

(5) 適用方法及び用量

セフチオフルの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）に基づく使用基準の設定について意見聴取がなされたものを示している。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休業期間
セフチオフルを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たり6.6mg（力価）以下の量を耳根部皮下に注射する。	食用に供するためにと殺する前14日間
	豚	1日量として体重1kg当たり5mg（力価）以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前70日間
セフチオフルナトリウムを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たり2mg（力価）以下の量を筋肉内に注射する。	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24時間
	豚	1日量として体重1kg当たり3mg（力価）以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前3日間
セフチオフル塩酸塩を有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たり1mg（力価）以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前12日間又は食用に供するために搾乳する前12時間
	豚	1日量として体重1kg当たり3mg（力価）以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前3日間

【海外】

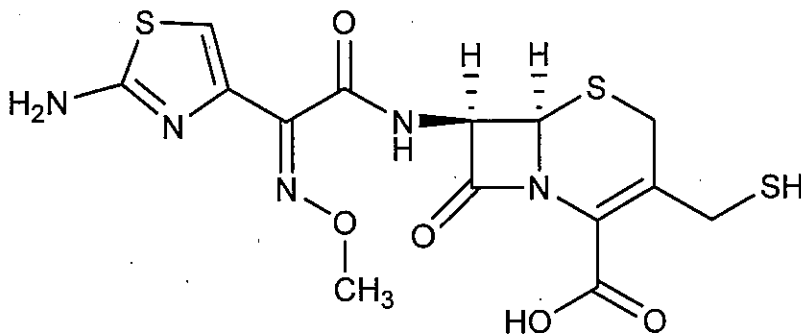
動物用医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
セフトチオフルを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして6.6 mg (力価) を耳根部皮下に単回投与する。	米国	13日間 (乳:0時間)
セフトチオフルナトリウムを有効成分とする注射剤		1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして2.2 mg (力価) を筋肉内又は皮下に5日間投与する。	米国	4日間 (乳:0時間)
セフトチオフルナトリウムを有効成分とする注射剤		1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして1 mg (力価) を筋肉内に5日間投与する。	英国	1日間
セフトチオフル塩酸塩を有効成分とする注射剤		1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして1.1~2.2 mg (力価) を筋肉内又は皮下に3~5日間投与する。	米国	3日間 (乳:0時間)
セフトチオフル塩酸塩を有効成分とする注射剤		1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして1 mg (力価) を筋肉内に3~5日間投与する。	英国	8日間 (乳:0時間)
セフトチオフルを有効成分とする注射剤		1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして5.0 mg (力価) を筋肉内に単回投与する。	米国 EU	14日間 71日間
セフトチオフルナトリウムを有効成分とする注射剤	豚	1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして5 mg (力価) を筋肉内に3日間注射する。	米国	4日間
セフトチオフルナトリウムを有効成分とする注射剤		1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして3 mg (力価) を筋肉内に3日間注射する。	英国	2日間
セフトチオフル塩酸塩を有効成分とする注射剤		1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして3.0~5.0 mg (力価) を筋肉内に3日間注射する。	米国	4日間
セフトチオフル塩酸塩を有効成分とする注射剤		1日量として体重1kg当たりセフトチオフルとして3 mg (力価) を筋肉内に3日間注射する。	英国	5日間
セフトチオフルナトリウムを有効成分とする注射剤	羊 山羊	1日量として体重1 kg 当たりセフトチオフルとして2.2 mg (力価) を筋肉内に5日間投与する。	米国	0日間 (乳:0日間)
セフトチオフルナトリウムを有効成分とする注射剤		1日量として体重1 kg 当たりセフトチオフルとして2 mg (力価) /kg 体重/day を筋肉内に5日間投与する。	カナダ	1日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・セフトオフル
- ・デスフロイルセフトオフル (DFC)
- ・ジチオエリスリトールにより DFC に変換される代謝物



デスフロイルセフトオフル (DFC)

② 分析法の概要

試料からジチオエリスリトール・ホウ酸緩衝液 (DTE緩衝液) で抽出し (脂肪試料は *n*-ヘキサン存在下、DTE緩衝液で抽出し、水層を採り、DTE緩衝液を加え)、加温してセフトオフル及びその代謝物をDFCに変換する。ヨードアセトアミド・リン酸塩緩衝液を加えて放置し、DFCをデスフロイルセフトオフルアセトアミドに誘導した後、C₁₈カラム、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル (SAX) カラム及びベンゼンスルホンプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラムで精製する。高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量し、セフトオフル標準品について同様の操作をして得られた検量線からセフトオフル相当濃度を算出する。

定量限界 : 0.05 mg/kg (セフトオフルとして)

(2) 残留試験結果

- ① 牛 (ホルスタイン種、約3か月齢、雌3頭/時点/投与群、2試験所) にセフトオフルナトリウムを5日間筋肉内投与 (2及び4 mg (力価)/kg 体重/day) し、最終投与1、3、15、20及び25日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸に残留するセフトオフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した (セフトオフルとしての濃度)。

表1: 牛にセフトリオムを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のセフトリオム及び代謝物の濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後日数				
		1	3	15	20	25
2 mg (力価)/ kg	筋肉	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-	-	-
	脂肪	0.10±0.03 (6)	0.10, 0.06, <0.05 (4)	<0.05 (6)	<0.05 (3)	-
	肝臓	0.44±0.50 (6)	0.30±0.14 (6)*	<0.05 (6)	<0.05 (3)	-
	腎臓	0.49±0.15 (6)	0.11±0.05 (6)*	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-
	小腸	0.13±0.03 (6)	0.06±0.00 (6)*	<0.05 (6)	<0.05 (3)	-
4 mg (力価)/ kg	筋肉	0.07±0.01 (6)*	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-	-
	脂肪	0.18±0.09 (6)	0.07±0.01 (6)*	<0.05 (6)	<0.05 (3)	-
	肝臓	0.54±0.23 (6)	0.41±0.29 (6)*	0.16, 0.06, <0.05 (4)	<0.05 (6)	<0.05 (3)
	腎臓	0.84±0.27 (6)	0.16±0.10 (6)*	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-
	小腸	0.20±0.06 (6)	0.07±0.01 (6)*	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*: 検出限界未満の分析値を除いて平均値を算出した。 -: 分析せず。

検出限界: 0.05 mg/kg

② 牛 (ホルスタイン種、1~6か月齢、雄4頭/時点/投与群、2試験所) にセフトリオム塩酸塩を5日間筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重/day) し、最終投与1、3、5、7及び9日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸に残留するセフトリオム及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した (セフトリオムとしての濃度)。

表2: 牛にセフトリオム塩酸塩を5日間筋肉内投与した時の食用組織中のセフトリオム及び代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	7	9
筋肉	<0.05 (8)	<0.05 (8)	<0.05 (8)	-	-
脂肪	0.09±0.06 (8)*	0.05, <0.05 (7)	<0.05 (8)	<0.05 (4)	-
肝臓	0.53±0.28 (8)	0.34±0.34 (8)*	0.23±0.21 (8)*	0.11±0.10 (8)*	0.12±0.08 (8)*
腎臓	0.38±0.11 (8)	0.07±0.02 (8)*	<0.05 (8)	<0.05 (8)	<0.05 (4)
小腸	0.09±0.02 (8)	<0.05 (8)	<0.05 (8)	-	-

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*: 定量限界未満の値を定量限界として平均値を算出した。 -: 分析せず。

定量限界: 0.05 mg/kg、検出限界: 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓0.02 mg/kg、小腸0.03 mg/kg

- ③ 牛（ホルスタイン種、2～5か月齢、雄4頭/時点/投与群、2試験所）にセフトオフルを単回皮下投与（6.6 mg（力価）/kg 体重）し、最終投与1、2、5及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸に残留するセフトオフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した（セフトオフルとしての濃度）。

表3: 牛にセフトオフルを単回皮下投与した時の食用組織中のセフトオフル及び代謝物の濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	2	5	10
筋肉	0.22±0.05(8)	0.15±0.06(8)	<0.05(8)	<0.05(8)
脂肪	0.64±0.51(8)	0.42±0.22(8)	0.06±0.01(8)*	<0.05(8)
肝臓	1.1 ±0.8 (8)	1.3 ±0.4 (8)	0.91±0.55(8)	0.30±0.19(8)
腎臓	2.8 ±0.8 (8)	1.7 ±0.7 (8)	0.26±0.10(8)	0.07±0.06(8)*
小腸	0.62±0.12(8)	0.49±0.30(8)	0.08±0.02(8)*	0.05, <0.05(7)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*：定量限界未満の値を定量限界として平均値を算出した。

定量限界：0.05 mg/kg、検出限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓0.02 mg/kg、小腸0.03 mg/kg

- ④ 豚（SPF去勢豚、3頭/時点/投与群、2試験所）にセフトオフルナトリウムを3日間筋肉内投与（セフトオフルとして3及び6 mg（力価）/kg体重/day）し、最終投与1、3、7及び10日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸に残留するセフトオフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した（セフトオフルとしての濃度）。

表4: 豚にセフトオフルナトリウムを3日間筋肉内投与した時の食用組織中のセフトオフル及び代謝物の濃度（mg/kg）

投与量	組織	最終投与後日数			
		1	3	7	10
3 mg（力価）/kg	筋肉	0.16±0.04(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	-
	脂肪	0.20±0.06(6)	0.08, <0.05(5)	<0.05(6)	<0.05(3)
	肝臓	0.15±0.05(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	-
	腎臓	0.40±0.16(6)	0.07, <0.05(5)	<0.05(6)	<0.05(3)
	小腸	0.24±0.12(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	-
6 mg（力価）/kg	筋肉	0.23±0.04(6)	<0.05(6)	<0.05(6)	-
	脂肪	0.29±0.04(6)	0.07±0.02(6)*	<0.05(6)	<0.05(6)
	肝臓	0.24±0.04(6)	0.06, 0.05, <0.05(4)	<0.05(6)	<0.05(3)
	腎臓	0.68±0.10(6)	0.08±0.02(6)	<0.05(6)	<0.05(6)
	小腸	0.32±0.12(6)	0.10±0.00(6)*	<0.05(6)	<0.05(3)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*：検出限界未満の分析値を除いて平均値を算出した。 -：分析せず。

検出限界：0.05 mg/kg

- ⑤ 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）にセフトフル塩酸塩を3日間筋肉内投与（3 mg(力価)/kg 体重/day）し、最終投与12、24、36、48及び72時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸に残留するセフトフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した（セフトフルとしての濃度）。

表5:豚にセフトフル塩酸塩を3日間筋肉内投与した時の食用組織中のセフトフル及び代謝物の濃度（mg/kg）

組織	投与後時間数				
	12	24	36	48	72
筋肉	0.26±0.06(4)	0.09±0.02(4)	0.07±0.03(4)	0.05±0.01(4)*	<0.05(4)
脂肪	0.48±0.06(4)	0.21±0.04(4)	0.12±0.04(4)	0.08±0.01(4)	0.05, <0.05(3)
肝臓	0.51±0.04(4)	0.22±0.10(4)	0.11±0.05(4)	0.05, <0.05(3)	<0.05(4)
腎臓	1.3 ±0.2 (4)	0.50±0.12(4)	0.26±0.12(4)	0.12±0.01(4)	0.05±0.01(4)
小腸	0.62±0.11(4)	0.25±0.06(4)	0.13±0.04(4)	0.07±0.01(4)	<0.05(4)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*：定量限界未満の値を定量限界として平均値を算出した。

定量限界：0.05 mg/kg、検出限界：筋肉、肝臓、腎臓及び小腸0.03 mg/kg、脂肪0.02 mg/kg

- ⑥ 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）にセフトフル塩酸塩を3日間筋肉内投与（3 mg(力価)/kg 体重/day）し、最終投与12及び120時間後に筋肉、脂肪（肋間部及び腹膜）、肝臓及び腎臓に残留するセフトフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した（セフトフルとしての濃度）。

表6:豚にセフトフル塩酸塩を3日間筋肉内投与した時の食用組織中のセフトフル及び代謝物の濃度（mg/kg）

組織	投与後時間数	
	12	120
筋肉	0.25±0.06(6)	<0.03(6)
肋間部脂肪	0.40±0.04(6)	<0.1 (6)
腹膜脂肪	0.36±0.08(6)	<0.1 (6)
肝臓	0.59±0.15(6)	<0.1 (6)
腎臓	1.2 ±0.4 (6)	<0.1 (6)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉0.03 mg/kg、脂肪、肝臓及び腎臓0.1 mg/kg

- ⑦ 豚（交雑種、約2か月齢、去勢雄及び雌各2頭/時点/投与群）にセフトオフルを単回筋肉内投与（5.0 mg(力価)/kg 体重）し、最終投与14及び28日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸に残留するセフトオフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した（セフトオフルとしての濃度）。

表7:豚にセフトオフルを単回筋肉内投与した時の食用組織中のセフトオフル及び代謝物の濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数	
	14	28
筋肉	<0.10(4)	<0.10(4)
脂肪	<0.10(4)	<0.10(4)
肝臓	<0.10(4)	<0.10(4)
腎臓	<0.10(4)	<0.10(4)
小腸	<0.10(4)	<0.10(4)

数値は、分析値を示し、括弧内は検体数を示す。 - : 分析せず。

定量限界：0.10 mg/kg

- ⑧ 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）にセフトオフルを単回筋肉内投与（5.2 mg(力価)/kg 体重）し、最終投与14、28、42、56及び70日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び皮膚/脂肪に残留するセフトオフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した（セフトオフルとしての濃度）。

表8:豚にセフトオフルを単回筋肉内投与した時の食用組織中のセフトオフル及び代謝物の濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	14	28	42	56	70
筋肉	<0.10(6)	-	-	-	-
脂肪	<0.10(6)	-	-	-	-
肝臓	<0.10(6)	-	-	-	-
腎臓	<0.10(6)	<0.10(6)	<0.10(6)	<0.10(6)	<0.10(6)
皮膚/脂肪	<0.10(6)	-	-	-	-

数値は、分析値を示し、括弧内は検体数を示す。 - : 分析せず。

定量限界：0.10 mg/kg

- ⑨ 豚（雌雄6頭/時点/投与群）にセフトオフルを3日間筋肉内投与（3 mg 遊離酸当量/kg 体重/day）し、最終投与12時間後、2、5及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に残

留するセフトオフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した (DFCとしての濃度)。

表9: 豚にセフトオフルを3日間筋肉内投与した時の食用組織中のセフトオフル及び代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	12 時間	2	5	10
筋肉	<0.2 (6)	<0.2 (6)	<0.2 (6)	<0.2 (6)
脂肪	0.40±0.08 (6)	<0.2 (6)	<0.2 (6)	<0.2 (6)
肝臓	1.51±0.72 (6)	0.21, <0.2 (5)	<0.2 (6)	<0.2 (6)
腎臓	2.17±1.02 (6)	<0.2 (6)	<0.2 (6)	<0.2 (6)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.2 mg/kg

⑩ 羊 (品種不明、9頭、泌乳時) にセフトオフルナトリウムを5日間筋肉内投与 (2 mg 遊離酸当量/kg 体重/day) し、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108及び120時間後における乳汁に残留するセフトオフル及びセフトオフル代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) 又はバイオアッセイにより測定した (DFCとしての濃度)。全ての試料について、定量限界 (0.05 mg/kg) 未満の濃度であった。

⑪ 羊 (雄及び雌各3頭/時点/投与群) にセフトオフルナトリウムを5日間筋肉内投与 (1.1 及び2.2 mg 遊離酸当量/kg 体重/day) し、最終投与2、12、48及び120時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に残留するセフトオフル及びセフトオフル代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した (DFCとしての濃度)。

表10: 羊にセフトオフルナトリウムを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のセフトオフル及び代謝物の濃度 (mg/kg)

投与量	組織	投与後時間数			
		2	12	48	120
1.1 mg/kg 体重	筋肉	0.30±0.10 (3)	0.17±0.06 (3)	<0.10 (3)	<0.10 (3)
	脂肪 (腹部)	0.17±0.15 (3)	0.17±0.12 (3)	<0.10 (3)	<0.10 (3)
	(腎臓)	0.10 (1)	<0.10	<0.10	-
	肝臓	0.53±0.31 (3)	0.20±0.10 (3)	<0.10 (3)	<0.10 (3)
2.2 mg/kg 体重	腎臓	3.87±0.91 (3)	2.70±0.26 (3)	0.87±0.46 (3)	0.20±0.10 (3)
	筋肉	0.37±0.06 (3)	0.13±0.06 (3)	<0.10 (3)	<0.10 (3)
	脂肪 (腹部)	0.23±0.12 (3)	0.20±0.17 (3)	<0.10 (3)	<0.10 (3)
	肝臓	0.87±0.15 (3)	0.23±0.06 (3)	0.10±0.10 (3)	<0.10 (3)
	腎臓	8.03±1.46 (3)	4.17±2.29 (3)	1.03±0.93 (3)	0.33±0.15 (3)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。 - : 分析せず。

定量限界：0.10 mg/kg

- ⑫ 泌乳牛 (各3頭/投与群、2試験所) にセフトフルナトリウムを5日間筋肉内投与 (セフトフルとして2及び4 mg (力価) /kg体重/day) した。1回目の投与後12時間より、1日2回搾乳し、最終投与36時間後までの乳中のセフトフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した (セフトフルとしての濃度)。

表11: 乳牛にセフトフルナトリウムを5日間筋肉内投与した時の乳中のセフトフル及び代謝物の濃度 (mg/kg)

投与後時間		2 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重
1日目	12時間後	0.06±0.01(6)*	0.11±0.02(6)
	24時間後	<0.05(6)	<0.05(6)
2日目	12時間後	0.07±0.01(6)	0.13±0.03(6)
	24時間後	<0.05(6)	<0.05(6)
3日目	12時間後	0.06±0.01(6)*	0.12±0.03(6)
	24時間後	<0.05(6)	<0.05(6)
4日目	12時間後	0.07±0.02(6)*	0.10±0.03(6)
	24時間後	<0.05(6)	0.06, <0.05(5)
5日目 (最終投与)	12時間後	0.07±0.01(6)*	0.10±0.02(6)
	24時間後	<0.05(6)	<0.05(6)
	36時間後	<0.05(6)	<0.05(6)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*: 検出限界未満の値を定量限界として平均値を算出した。 検出限界: 0.05 mg/kg

- ⑬ 泌乳牛 (ホルスタイン種、12頭、2試験所) にセフトフル塩酸塩を5日間筋肉内投与 (1 mg (力価) /kg 体重/day) し、最終投与0、12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に乳汁中に残留するセフトフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した (セフトフルとしての濃度)。

表12: 乳牛にセフトフル塩酸塩を5日間筋肉内投与した時の乳中のセフトフル及び代謝物の濃度 (mg/kg)

投与後 時間数	乳汁	
	試験所 1	試験所 2
0	<0.05(12)	<0.05(12)
12	0.06±0.01(12)*	0.05±0.00(12)*
24	0.05±0.00(12)*	0.05±0.00(12)*
36	0.05, <0.05(11)	<0.05(12)
48	0.05±0.00(12)*	0.05±0.00(12)*
60	0.05±0.01(12)*	<0.05(12)
72	0.05±0.01(12)*	<0.05(12)
84	<0.05(12)	-
96	<0.05(12)	-

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*：定量限界未満の値を定量限界として平均値を算出した。 -：分析せず。

定量限界：0.05 mg/kg

- ⑭ 泌乳牛（ホルスタイン種、12頭）にセフトオフルを単回皮下（耳根部）投与（6.6 mg（力価）/kg 体重）し、投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に乳汁中に残留するセフトオフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した（セフトオフルとしての濃度）。

表13: 乳牛にセフトオフルを単回皮下投与した時の乳中のセフトオフル及び代謝物の濃度（mg/kg）

投与後時間数	乳汁
12	0.05, <0.05(11)
24	0.05±0.00(12)*
36	0.05±0.01(12)*
48	0.06±0.01(12)*
60	0.05±0.01(12)*
72	0.05, <0.05(11)
84	0.05, <0.05(11)
96	<0.05(12)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*：定量限界未満の値を定量限界として平均値を算出した。

定量限界：0.05 mg/kg

- ⑮ 泌乳牛（ホルスタイン種、12頭）にセフトオフルを単回皮下（耳根部）投与（6.6 mg（力価）/kg 体重）し、投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に乳汁中に残留するセフトオフル及びその代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した（セフトオフルとしての濃度）。

表14:乳牛にセフチオフルを単回皮下投与した時の乳中のセフチオフル及び代謝物の濃度 (mg/kg)

投与後時間数	乳汁
12	<0.05 (12)
24	0.05±0.01 (12)*
36	0.05±0.01 (12)*
48	0.05±0.00 (12)*
60	<0.05 (12)
72	<0.05 (12)
84	<0.05 (12)
96	<0.05 (12)
108	<0.05 (12)
120	<0.05 (12)
132	<0.05 (12)
144	<0.05 (12)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*: 定量限界未満の値を定量限界として平均値を算出した。

定量限界: 0.05 mg/kg

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたセフチオフルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) 毒性学的ADIについて

無毒性量: 30 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 90日間

無毒性量: 30 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 91日間

安全係数: 500

ADI: 0.06 mg/kg 体重/day

ADIの設定に当たっては、安全係数として、種差10、個体差10に、慢性毒性及び発がん

ん性試験が実施されていないことによる追加の係数5を適用し、500とされている。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験をはじめ *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、セフトフルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

② 微生物学的ADIについて

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」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

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

代謝物のうち、最も低いMIC₅₀は、デスフロイルセフトフルシステインジスルフィド(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_{caic}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。

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

*1: 1日の糞便量

*2: 生物学的に利用可能な分画: ヒト糞便を用いた試験において、添加したセフトフルが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)

③ ADIの設定について

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

4. 諸外国における状況

JECFAにおいて評価されており、セフトフルのADIとして0.05 mg/kg 体重/day が設定され、国際基準が設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドを調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

セフチオフル、DFC及びジチオエリスリトールによりDFCに変換される代謝物とする。

コーデックス委員会及び諸外国も、セフチオフルの残留の規制対象を、セフチオフル、DFC及びジチオエリスリトールによりDFCに変換される代謝物としている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。なお、暴露評価には、セフチオフルとしてのADI(0.05 mg/kg 体重/day)に、DFC/セフチオフルの分子量比0.82を乗じて、DFCに換算した値(0.04 mg/kg 体重/day)を用いた。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	6.6
幼小児 (1~6歳)	18.1
妊婦	7.5
高齢者 (65歳以上)	4.8

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	1	1.0	○	1		【0.37±0.06(n=3)(羊の筋肉)(投与後2時間)(EU)】
豚の筋肉	1	1.0	○	1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	1	1				
牛の脂肪	2	2.0	○	2		【0.23±0.12(n=3)(羊の脂肪)(投与後2時間)(EU)】
豚の脂肪	2	2.0	○	2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	1	1				
牛の肝臓	2	2.0	○	2		【0.87±0.15(n=3)(羊の肝臓)(投与後2時間)(EU)】
豚の肝臓	2	2.0	○	2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2	2				
牛の腎臓	6	6.0	○	6		【8.03±1.46(n=3)(羊の腎臓)(投与後2時間)(EU)】
豚の腎臓	6	6.0	○	6		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	15	15				
牛の食用部分	2	2	○			【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	2	2	○			【豚の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	2	2				【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照】
乳	0.1	0.1	○	0.1		0.05±0.01(投与後12時間)

※上記の表では、すべてデスフロイルセフチオフル相当濃度で表した。

申請(国内における登録、承認等の申請、インポート/トランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

(別紙2)

セフチオフルの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	1	30.6*	19.4*	41.8*	19.8*
牛の脂肪	2				
牛の肝臓	2	0.2	0.0	2.8	0.0
牛の腎臓	6	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	2	1.0	0.0	6.8	0.8
豚の筋肉	1	84.0	66.8	86.4	61.2
豚の脂肪	2				
豚の肝臓	2	0.2	1.0	0.0	0.2
豚の腎臓	6	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	2	1.2	0.6	0.2	0.8
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	1	6.0*	1.5*	6.0*	6.0*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	15				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	2				
乳	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
計		149.6	122.5	180.5	110.4
ADI 比 (%)		6.6	18.1	7.5	4.8

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

* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年	9月13日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年	11月29日	残留基準告示
平成18年	7月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年	1月18日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年	12月12日	残留農薬基準告示
平成26年	7月2日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年	5月12日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	9月7日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	1月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

セフチオフル

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	1 1 1
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2 2 1
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2 2 2
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	6 6 15
牛の食用部分 ^{注2)} 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	2 2 2
乳	0.1

※今回基準値を設定するセフチオフルとは、セフチオフルをデスフロイルセフチオフルに換算したもの、デスフロイルセフチオフル、ジチオエリスリトールによりデスフロイルセフチオフルに変換される代謝物をデスフロイルセフチオフルに換算したものの和をいう。

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。