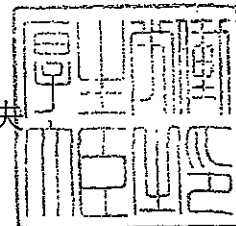




厚生労働省発食安第0521006号
平成19年5月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

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、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

セフチオフル

平成19年7月10日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年5月21日付け厚生労働省発食安第0521006号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくセフチオフルに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

セフトチオフル

1. 概要

(1) 品目名：セフトチオフル (Ceftiofur)

(2) 用途：我が国においては、牛の肺炎及び趾間フレグモーネ、豚の豚胸膜肺炎の治療

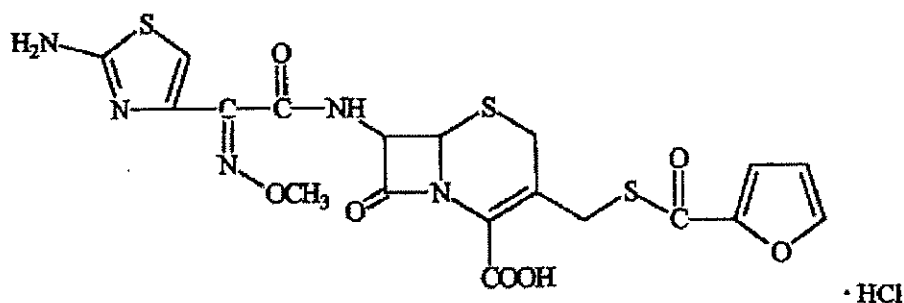
セフトチオフルはセファロスポリン系抗生物質で牛の肺炎、趾間フレグモーネ及び豚の胸膜肺炎（適応菌種：*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*及び*Actinobacillus pleuropneumoniae*）の治療に、我が国をはじめ欧米等で用いられている。今般の残留基準設定は、セフトチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）が承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてセフトチオフルについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

和名：[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[2-アミノ-4-チアゾリル](メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[[[2-フuranilカルボニル]チオ]メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4,2,0]オクト-2-エン-2-カルボン酸

英名：[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[2-furanylcarbonyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₉H₁₇N₅O₇S₃

分子量：523.55

常温における性状：白色～微黄褐色の粉末又は塊

融点（分解点）：260度以上

溶解性：水に溶けやすいが（約330mg/mL）、80mg/mL以上の濃度では、経時的に溶液はゲル状となり結晶の析出が認められる。
測定温度25°Cでのメタノール、エタノール、塩化メチレン及びアセトニトリルに対する溶解度は、それぞれ、21500 μ g/ml、149.1 μ g/ml、114.3 μ g/ml及び72.2 μ g/mlである。

(5) 適用方法及び用量

使用対象動物別製剤の各国における、主な品目名、用法用量及び休薬期間を以下に示す。
(投与量はいずれもセフトオフルとして。括弧内は投与後期間終了後の休薬期間を示す。)

① ウシ用製剤

・ Excenel / Naxcel

- 日本：2mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（10日*）
- 米国：2.2mg/kg 体重/日を5日間皮下又は筋肉内投与（4日）
- 英国：1mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（1日）
- 豪州：1mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（1日）
- カナダ：1mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（0日）
- ニュージーランド：1mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（0日）

* 農林水産省において、使用禁止期間の短縮（10日）についての審議中。

・ Excenell RTU

- 米国：2.2mg/kg 体重/日を5日間皮下又は筋肉内投与（3日）
- 英国：1mg/kg 体重/日を5日間皮下投与（8日）
- 豪州：1mg/kg 体重/日を5日間皮下及び筋肉内投与（3日）
- カナダ：1mg/kg 体重/日を5日間皮下及び筋肉内投与（3日）
- ニュージーランド：2.2mg/kg 体重/日を5日間皮下又は筋肉内投与（2日）

・ Excede cattle

- 米国（6.6mg/kg 体重/日を5日間皮下投与（13日）

② 泌乳牛用製剤

・ Excenel / Naxcel

- 日本：2mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（1日）
- 米国：2.2mg/kg 体重/日を5日間皮下又は筋肉内投与（0日）
- 英国：1mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（0日）
- 豪州：1mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（0日）
- カナダ：1mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（0日）
- ニュージーランド：1mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（0日）

・ Excenell RTU

- 米国：2.2mg/kg 体重/日を5日間皮下又は筋肉内投与（0日）
- 英国：1mg/kg 体重/日を5日間皮下投与（0日）
- 豪州：1mg/kg 体重/日を5日間皮下又は筋肉内投与（0日）
- カナダ：1mg/kg 体重/日を5日間皮下又は筋肉内投与（0日）
- ニュージーランド：2.2mg/kg 体重/日を5日間皮下又は筋肉内投与（0日）

・ Excede cattle

- 米国：6.6mg/kg 体重/日を5日間皮下投与（0日）

③ ブタ用製剤

・ Excenel/Naxcel

日本：3mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（3日*）

米国：5mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（4日）

英国：3mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（2日）

カナダ：3mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（1日）

ニュージーランド：3mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（0日）

* 農林水産省において、使用禁止期間の短縮（3日）についての審議中。

・ Excenell RTU

米国：5mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（4日）

英国：3mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（5日）

カナダ：3mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（2日）

ニュージーランド：3mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（2日）

・ Excede swine

米国：5mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（14日）

英国：5mg/kg 体重/日を単回筋肉内投与（71日）

④ ヒツジ及びヤギ用製剤

・ Excenel/Naxcel

米国：2.2mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（0日）

カナダ：2mg/kg 体重を5日間筋肉内投与（1日）

⑤ 泌乳用のヒツジ及びヤギ用製剤

・ Excenel/Naxcel

米国：2.2mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（0日）

⑥ ウマ用製剤

・ Excenel/Naxcel

豪州：2mg/kg 体重/日を5日間筋肉内投与（28日）

ニュージーランド：2mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与（0日）

⑦ 鶏用製剤（初生雛用）

・ Excenel/Naxcel

米国：0.5mg/羽を単回皮下投与（休薬期間なし）

⑧ 七面鳥用製剤（初生雛用）

・ Excenel/Naxcel

米国：0.5mg/羽を単回皮下投与（休薬期間なし）

カナダ：0.17mg/羽を単回皮下投与（休薬期間なし）

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝試験

牛（雄3頭、雌3頭）に、セフチオフルを1mg/kg 体重を単回筋肉内及び静脈内投与及び1mg/kg 体重の24時間間隔5回反復投与した。筋肉内投与後の最高血漿中の濃度は0.75時間で得られた。セフチオフルは、デスフロイルセフチオフルへの代謝が迅速であり、半

減期は0.07時間であった。デスフロイルセフチオフルの半減期は、筋肉投与で9.7時間及び静脈内投与で8.6時間であった。代謝は主として、肝臓及び腎臓で行われ、各組織では、様々なデスフロイルセフチオフルジスルフィド抱合体の形成が認められる。

牛（雄3頭、雌3頭）に、¹⁴C標識の塩酸セフチオフルを2.45 mg/kg 体重/日を5日間連続筋肉内投与した。投与後12時間に、尿中より55.2%及び糞中より31.1%が排泄された。

平均376 kgのウシ6頭に¹⁴C標識セフチオフルとして2.2 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した。血中においては、投与後2-4時間後に2.56-6.39 mg/mLの最高濃度に達し、投与後24時間後には、0.42-1.46 mg/mLに減少した。投与後12時間までの平均排泄量は、投与量の78.9%±5.3%であった。また、投与後12時間の各組織の残留量は、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓でそれぞれ、0.19±0.05、0.86±0.30、1.41±0.47及び4.89±1.62 mg/kgであった。

(2) ブタにおける分布、代謝試験

ウシと同様に、投与されたセフチオフルは、デスフロイルセフチオフルに迅速に代謝される。豚（雄3頭、雌3頭）に¹⁴C標識セフチオフル5.2 mg/kg 体重/日を3日間連続筋肉内投与した。最高血漿中濃度は最終投与後2時間で15.4 mg/kgであり、投与後12時間では、7.0 mg/kgに減少した。最終投与後12時間の、筋肉、腎臓、肺でそれぞれ、0.8、4.5及び2.9 mg/kgであった。尿中及び糞中の¹⁴C-放射活性は、それぞれ、全投与量に62%及び11%であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：デスフロイルセフチオフル

② 分析法の概要：

被検試料中のセフチオフル未変化体及びその完全なβ-ラクタム環を有するデスフロイルセフチオフル関連代謝産物をデスフロイルセフチオフルに変換し、ついでDesfuroylceftiofur acetamideに誘導後、高速液体クロマトグラフィーにより分析する。

(2) 組織における残留

①ウシにセフチオフルとして2及び4 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した。最終投与後1、3、15、20及び25日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるセフチオフル濃度（デスフロイルセフチオフルとして）を表1に示す。

ウシにセフチオフルとして2.2 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した。投与後3時間、1、2、3、4及び5日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセフチオフル濃度（デスフロイルセフチオフルとして）を表2に示す。

(表1)

セフチオフルとして、常用量 (2 mg/kg 体重/日) 及び2倍量 (4 mg/kg 体重/日) を5日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のセフチオフル濃度 (デスフロイルセフチオフルとして) (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	<0.05	<0.05,0.05, 0.06,0.07, 0.08(2)	0.10±0.03	0.18±0.09	0.44±0.50	0.54±0.23
3	<0.05	<0.05	<0.05(4),0.06, 0.10	<0.05(3),0.08(3)	<0.05(3),0.18, 0.26,0.46	<0.05,0.08, 0.10,0.59,0.60, 0.68
15	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05(4),0.06, 0.16
20	—	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
25	—	—	—	—	—	<0.05
試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸			
	常用量	2倍量	常用量	2倍量		
1	0.32±0.22	0.84±0.27	0.13±0.03	0.20±0.06		
3	<0.05(3),0.09, 0.10,0.17	<0.05,0.07, 0.11,0.14(2), 0.34	<0.05(3),0.06(3)	<0.05(2),0.06, 0.07(3)		
15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
20	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
25	—	—	—	—		

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

定量限界：0.05 ppm

(表2)

セフチオフルとして、2.2mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のセフチオフル濃度 (デスフロイルセフチオフルとして) (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
3時間	0.4	0.3±0.2	1.6±0.3	5.3±0.8
1日	<0.1	<0.1	0.2±0.1	1.0±0.2
2日	<0.1	<0.1	<0.1(4),0.3, 0.5	0.4±0.1
3日	<0.1	—	<0.1(5),0.1	0.2±0.1
4日	<0.1	—	<0.1	<0.1,0.1(4),0.2
5日	—	—	<0.1(5),0.1	<0.1

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

定量限界：0.1 ppm

②ブタにセフチオフルとして3及び6 mg/kg 体重/日を3日間連続して筋肉内投与した。投与後1、3、7及び10日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるセフチオフル濃度(デスフロイルセフチオフルとして)を表1に示す。

ブタにセフチオフルとして5mg/kg 体重/日を3日間連続して筋肉内投与した。投与後3時間、1、2、3、4及び5日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセフチオフル濃度(デスフロイルセフチオフルとして)を表2に示す。

(表1)

セフチオフルとして、常用量(3mg/kg 体重/日)及び2倍量(6mg/kg 体重/日)を3日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のセフチオフル濃度(デスフロイルセフチオフルとして) (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	0.16±0.04	0.23±0.04	0.26±0.06	0.29±0.04	0.15±0.05	0.24±0.04
3	<0.05	<0.05	<0.05(5),0.08	<0.05,0.06(3), 0.08,0.10	<0.05	<0.05(4),0.05, 0.06
7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
10	—	—	<0.05	<0.05	—	<0.05
試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸			
	常用量	2倍量	常用量	2倍量		
1	0.40±0.16	0.68±0.10	0.24±0.12	0.32±0.12		
3	<0.05(5),0.07	0.08±0.02	<0.05	<0.05(4),0.10 (2)		
7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
10	<0.05	<0.05	—	<0.05		

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

定量限界：0.05 ppm

(表2)

セフチオフルとして、5mg/kg 体重/日を3日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のセフチオフル濃度(デスフロイルセフチオフルとして) (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
3時間	1.0±0.2	1.3±0.3	3.1±1.0	5.4±1.1
1日	0.2±0.1	0.3±0.2	0.5±0.1	1.1±0.2
2日	<0.1	<0.1(2),0.1, 0.2(3)	<0.1(2),0.1, 0.2(2),0.3	0.4±0.1
3日	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1,0.1, 0.2(4)
4日	—	<0.1	<0.1	<0.1
5日	—	—	<0.1	<0.1

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず。

定量限界：0.1 ppm

③ ヒツジにセフトチオフルとして2.25 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した。最終投与後12時間の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセフトチオフル濃度（デスフロイルセフトチオフルとして）を表1に示す。

ヒツジにセフトチオフルとして1.1及び2.2 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した。最終投与後、2、12、48及び120時間の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセフトチオフル濃度（デスフロイルセフトチオフルとして）を表2に示す。

(表1)

セフトチオフルとして、2.25 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のセフトチオフル濃度（デスフロイルセフトチオフルとして） (ppm)

試験日 (投与後時間)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
12時間	0.13±0.02	0.12±0.03	0.62±0.15	9.02±1.15

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：0.01 ppm

(表2)

セフトチオフルとして、1.1mg/kg 体重/日及び2.2 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のセフトチオフル濃度（デスフロイルセフトチオフルとして） (ppm)

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

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.10 ppm

④ ヤギにセフトチオフルとして2.2 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した。最終投与後12及び24時間の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセフトチオフル濃度（デスフロイルセフトチオフルとして）を以下に示す。

セフチオフルとして、2.2mg/kg 体重 筋肉内投与した時の食用組織中のセフチオフル濃度 (デスフロイルセフチオフルとして) (ppm)

試験日 (投与後時間)	筋肉 (腹横筋)	筋肉 (骨格筋)	脂肪	肝臓	腎臓
12	0.07±0.02	<0.04,0.04,0.05(4), 0.06(2),0.09,0.12	<0.04	0.16±0.05	<0.12,0.15,0.26, 0.30(2),0.35,0.43, 0.49,0.52,0.84
24	<0.04(6),0.04, 0.05,0.06(2)	<0.04(8),0.04,0.08	<0.04	<0.05,0.05,0.06, 0.08,0.09(3),0.11, 0.13,0.19	<0.12,0.14(2),0.20, 0.21,0.22,0.24, 0.35,0.39,0.59

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉及び脂肪 0.04 ppm、肝臓 0.05 ppm、腎臓 0.12 ppm

⑤ 泌乳牛にセフチオフルとして2及び4mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した。1回目の投与後12時間より、1日2回搾乳し、最終投与後36時間までの乳中のセフチオフル濃度 (デスフロイルセフチオフルとして) を表1に示す。

泌乳牛を6群に分けて、セフチオフルとして、2及び4mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した。1回目の投与後から1日2回6群を2時間おきに搾乳し、最終投与後46時間までの乳中のセフチオフル濃度 (デスフロイルセフチオフルとして) を表2に示す。

(表1)

セフチオフルとして、2及び4mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した時の乳中のセフチオフル濃度 (デスフロイルセフチオフルとして) (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳	
	2 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重
投 与		
12 時間	<0.05,0.05,0.06(3),0.07	0.11±0.02
24 時間	<0.05	<0.05
投 与		
12 時間	0.07±0.01	0.13±0.03
24 時間	<0.05	<0.05
投 与		
12 時間	<0.05,0.05,0.06(3),0.07	0.12±0.03
24 時間	<0.05	<0.05
投 与		
12 時間	<0.05,0.05,0.06,0.08(2),0.09	0.10±0.03
24 時間	<0.05	<0.05(5),0.06
投 与		
12 時間	<0.05,0.06(3),0.08(2)	0.10±0.02
24 時間	<0.05	<0.05
36 時間	<0.05	<0.05

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.05 ppm

(表2)

セフチオフルとして、2及び4 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した時の乳中のセフチオフル濃度 (デスフロイルセフチオフルとして) (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳	
	2 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重
投 与		
0 時間	<0.05	<0.05
2 時間	<0.05	<0.05
4 時間	<0.05	0.06±0.01
6 時間	<0.05	0.08±0.01
8 時間	<0.05(2),0.06	0.13±0.01
10 時間	<0.05(2),0.06	0.11±0.05
12 時間	<0.05,0.06,0.10	0.11±0.40
14 時間	<0.05(2),0.05	0.09±0.03
16 時間	<0.05	0.08±0.02
18 時間	<0.05	<0.05,0.06,0.08
22 時間	<0.05	0.09±0.02
24 時間	<0.05	<0.05,0.06,0.08
投 与		
0 時間	<0.05(2),0.05	<0.05,0.05,0.06
2 時間	<0.05	<0.05,0.06,0.09
4 時間	<0.05	0.09±0.02
6 時間	<0.05,0.06,0.08	0.11±0.03
8 時間	<0.05,0.05(2)	0.16±0.03
10 時間	<0.05(2),0.06	0.12±0.06
12 時間	<0.05,0.06,0.11,	0.11±0.05
14 時間	<0.05(2),0.06	0.11±0.04
16 時間	<0.05	0.10±0.04
18 時間	<0.05(2),0.08	0.09±0.04
22 時間	<0.05	0.11±0.02
24 時間	<0.05	<0.05,0.07,0.11
投 与		
0 時間	<0.05(2),0.07	<0.05,0.05,0.08
2 時間	<0.05	<0.05,0.07,0.09
4 時間	<0.05,0.05,0.07	0.10±0.03
6 時間	<0.05,0.07,0.08	0.12±0.01
8 時間	<0.05(2),0.06	0.17±0.04
10 時間	0.06±0.01	<0.05,0.15(2)
12 時間	<0.05(2),0.11	0.12±0.04
14 時間	<0.05	0.09±0.03
16 時間	<0.05	0.07±0.02
18 時間	<0.05	0.07±0.02
22 時間	<0.05	0.09±0.03
24 時間	<0.05	<0.05,0.06,0.11

投 与		
0 時間	<0.05	<0.05,0.06(2)
2 時間	<0.05	<0.05,0.06,0.08
4 時間	<0.05	0.08±0.03
6 時間	<0.05,0.06,0.07	0.08±0.01
8 時間	<0.05	0.14±0.02
10 時間	<0.05(2),0.06	0.13±0.08
12 時間	<0.05,0.06,0.07	0.11±0.04
14 時間	<0.05	0.09±0.04
16 時間	<0.05	0.07±0.01
18 時間	<0.05(2),0.06	0.06±0.01
22 時間	<0.05	0.08±0.01
24 時間	<0.05	<0.05,0.05,0.14
投 与		
0 時間	<0.05	<0.05,0.05,0.07
2 時間	<0.05	<0.05,0.06,0.10
4 時間	<0.05,0.05,0.06	0.10±0.01
6 時間	0.07(3)	0.10±0.02
8 時間	<0.05(2),0.06	0.16±0.02
10 時間	<0.05(2),0.07	0.16±0.10
12 時間	<0.05,0.05,0.11	0.12±0.05
14 時間	<0.05	0.11±0.03
16 時間	<0.05	0.08±0.03
18 時間	<0.05(2),0.05	<0.05,0.06,0.08
20 時間	<0.05	0.09±0.01
22 時間	<0.05	<0.05,0.09,0.13
24 時間	<0.05	<0.05(2),0.06
26 時間	<0.05(2),0.05	<0.05(2),0.06
28 時間	<0.05	<0.05
30 時間	<0.05	<0.05
32 時間	<0.05	<0.05
34 時間	<0.05	<0.05(2),0.06
36 時間	<0.05	<0.05
38 時間	<0.05	<0.05
40 時間	<0.05	<0.05
42 時間	<0.05	<0.05
44 時間	<0.05	<0.05
46 時間	<0.05	<0.05

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
 定量限界：0.05 ppm

⑥泌乳用のヒツジにセフチオフルとして2mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した。最終投与後、12、24、36、48、60、72、84、96、108及び120時間の乳中のセフチオフル濃度(デスフロイルセフチオフルとして)は、全て定量限界(0.05 ppm)未満であった。

⑦泌乳用のヤギにセフチオフルとして1.1及び2.2 mg/kg 体重を5日間連続して筋肉内投与した。1回目の投与後、12時間後から12日後までに1日2回搾乳した乳におけるセフチオフル濃度(デスフロイルセフチオフルとして)を以下に示す。

ヤギにセフチオフルとして、1.1及び2.2 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した時の乳中のセフチオフル濃度(デスフロイルセフチオフルとして)
(ppm)

試験日 (投与後日数)	乳	
	1.1 mg/kg 体重	2.2 mg/kg 体重
投 与		
1 午後	<0.031	<0.031
2 午前	<0.031	<0.031
投 与		
2 午後	<0.031	<0.031(5),0.054
3 午前	<0.031	<0.031
投 与		
3 午後	<0.031(5),0.068	<0.031
4 午前	<0.031	<0.031
投 与		
4 午後	<0.031(5),0.045	<0.031
5 午前	<0.031	<0.031
投 与		
5 午後	<0.031(5),0.033	<0.031(5),0.031
6 午前	<0.031	<0.031
午後	<0.031	<0.031
7 午前	<0.031	<0.031
午後	<0.031	<0.031
8 午前	<0.031	<0.031
午後	<0.031	<0.031
9 午前	<0.031	<0.031
午後	<0.031	<0.031
10 午前	<0.031	<0.031
午後	<0.031	<0.031
11 午前	<0.031	<0.031
午後	<0.031	<0.031
12 午前	<0.031	<0.031
午後	<0.031	<0.031

数値は、分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.031ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 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、平成 17 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913008 号及び同法第 24 条第 2 項の規定に基づき平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718022 号により、食品安全委員会委員長あ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ついて、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

セフチオフルについては、既に日本において 0.05mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要性はないと考えられる。

セフチオフル 0.05 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

(1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドにおいて牛、豚等に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI として 0.05 mg/kg 体重/日が設定されている。

諸外国の休薬期間は以下のとおりである。

諸外国における休薬期間設定状況

主な品名	牛	泌乳牛	豚	羊・山羊	馬
Excenel /Naxcel	日本：10 日* 米国：4 日 英国：1 日 豪州：1 日 カナダ：0 日 NZ：0 日	日本：1 日 米国：0 日 英国：0 日 豪州：0 日 カナダ：0 日 NZ：0 日	日本：3 日* 米国：4 日 英国：2 日 カナダ：1 日 NZ：0 日	米国 (肉)：0 日 米国 (乳)：0 日 カナダ：1 日	豪州：28 日 NZ：0 日
Excenell RTU	米国：3 日 英国：8 日 豪州：3 日 カナダ：3 日 NZ：2 日	米国：0 日 英国：0 日 豪州：0 日 カナダ：0 日 NZ：0 日	米国：4 日 英国：5 日 カナダ：2 日 NZ：2 日		
Excede cattle	米国：13 日	米国：0 日			
Excede swine			米国：14 日 英国：71 日		

* 農林水産省において、使用禁止期間の短縮についての審議中。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：デスフロイルセフチオフル

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

鶏及び七面鳥については、初生雛のみの使用であり、かつ残留データも確認できないことから、残留基準を設定しない。

(3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	5.1
幼小児（1～6歳）	11.5
妊婦	5.3
高齢者（65歳以上）*	5.0

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

セフトロフル (抗生物質)

畜産物名	基準値* 案 ppm	基準値* 現行 ppm	国際 基準* ppm	米国* ppm	豪州* ppm	カナダ* ppm	EU* ppm	NZ* ppm
筋肉 (牛)	1.0	1.0	1	1	0.1	1	1	1
筋肉 (豚)	1.0	1.0	1	2		1	1	1
筋肉 (その他の陸棲哺乳類* ²)	<u>1</u>	1				1	1	
脂肪 (牛)	2.0	2.0	2		0.5	2	2	2
脂肪 (豚)	2.0	2.0	2			2	2	2
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	<u>1</u>	2				2	2	
肝臓 (牛)	2.0	2.0	2	2	0.1	2	2	2
肝臓 (豚)	2.0	2.0	2	3		2	2	2
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	<u>2</u>	2				2	2	
腎臓 (牛)	6.0	6.0	6	0.4	0.1	6	6	6
腎臓 (豚)	6.0	6.0	6	0.25		5	6	6
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	<u>15</u>	6				6	6	
食用部分 (牛)	<u>2</u> * ³	2			0.1			
食用部分 (豚)	<u>2</u> * ³	2						
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	<u>2</u> * ³	2						
乳	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

(注) 基準値案のうち、今回変更を予定している基準値について下線を付した。

*1: デスフロイルセフトロフルとして

*2: その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*3: 食用部分とは、食用部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、牛及び豚については肝臓、その他の陸棲哺乳類については、羊の肝臓及び腎臓を参考とした。

セフチオフル推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品群	基準値案*1 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*6 (65歳以上) TMDI
筋肉(牛)	1	39.42*2	18.5*2	37.72*2	39.42*2
脂肪(牛)	2				
肝臓(牛)	2	0.24	0.1	0.24*5	0.24
腎臓(牛)	6	2.4	1.02	5.04	2.4
食用部分(牛)	2	0.84	0.1	0.56	0.84
筋肉(豚)	1	71.66*2	45.92*2	80.24*2	71.66*2
脂肪(豚)	2				
肝臓(豚)	2	0.34	0.14	0.34*5	0.34
腎臓(豚)	6	0.24	0*4	0.24*5	0.24
食用部分(豚)	2	0.78	0.52	0.78*5	0.78
筋肉(その他の陸棲哺乳類)	1	4.95*3	1.05*3	4.95*3*5	4.95*3
脂肪(その他の陸棲哺乳類)	1				
肝臓(その他の陸棲哺乳類)	2				
腎臓(その他の陸棲哺乳類)	15				
食用部分(その他の陸棲哺乳類)	2				
乳	0.1	14.27	19.7	18.31	14.27
計		135.14	87.05	148.42	135.14
ADI比(%)		5.1	11.5	5.3	5.0

*1: デスフロイルセフチオフルとして

*2: 脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 各部位のうち、基準値が最も高いものを用いた。

*4: 幼小児の摂取量データがないため、推定摂取量を「0」とした。

*5: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*6: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(答申案)

セフチオフル

食品名	残留基準値 ^{注1} (ppm)
筋肉 (その他の陸棲哺乳類 ^{注2})	1
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	1
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	2
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	15
食用部分 ^{注3} (牛)	2
食用部分 (豚)	2
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	2

注1: デスフロイルセフチオフルとして

注2: その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注3: 食用部分とは、食用部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(参 考)

これまでの経緯

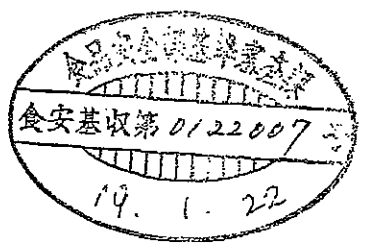
- 平成17年 9 月13日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成18年 7 月18日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
- 平成19年 1 月18日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果について通知
- 平成19年 5 月21日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成19年 5 月25日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

●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]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

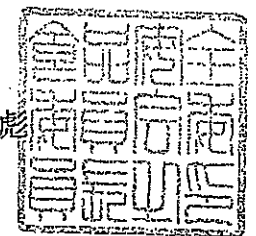
(○：部会長)



府食第00059号
平成19年 1月18日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913008号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718022号をもって貴省から当委員会に対して求められたセフチオフルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別紙のとおりです。

記

セフチオフルの1日摂取許容量を0.05mg/kg体重/日と設定する。

動物用医薬品評価書

セフト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

2007年1月

食品安全委員会

〈審議の経緯〉

平成17年 4月11日	農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年 4月14日	第86回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年 4月26日	第24回動物用医薬品専門調査会
平成17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、関係書類の接受
平成17年 9月15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18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、関係書類の接受
平成18年 7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年11月17日	第63回動物用医薬品専門調査会
平成18年11月30日	第169回食品安全委員会（報告）
平成18年11月30日	
平成19年 1月17日	国民からの意見情報の募集 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員会へ報告
平成19年 1月18日	第174回食品安全委員会 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣、農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

H18.6.30まで

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

H18.7.1からH18.12.20まで

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	見上 彪
	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	本間 清一

H18.12.21から

委員長	見上 彪
	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17.9.30まで

座長	三森 国敏
座長代理	井上 松久
	青木 宙
	明石 博臣
	江馬 眞
	大野 泰雄
	菅野 純
	嶋田 甚五郎
	鈴木 勝士

津田 洋幸
寺本 昭二
長尾 美奈子
中村 政幸
林 眞
藤田 正一

H17.10.1から

座長	三森 国敏
座長代理	井上 松久
	青木 宙
	明石 博臣
	江馬 眞
	大野 泰雄
	小川 久美子
	渋谷 淳
	嶋田 甚五郎
	鈴木 勝士

津田 修治
寺本 昭二
長尾 美奈子
中村 政幸
林 眞
藤田 正一
吉田 緑

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

1. エクセネル注について⁽¹⁾

エクセネル注については平成8年2月27日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はセフチオフルである。

②効能・効果

適応症は牛の肺炎及び豚の胸膜肺炎で、適応菌種はマンヘミア・ヘモリチカ(*Mannheimia haemolytica*)、パストツレラ・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*)である。

③用法・用量

1mLあたり50mgを注射用水で溶解し、1日1回体重1kg当たりセフチオフルとして、牛には1~2mgを3~5日間、豚には1~3mgを3日間筋肉内に注射して用いられる。休薬期間は牛で20日間、豚で10日間である。

④その他

その他、pH調整剤が含有されるが、微量であり影響は無視できると考えられる。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

エクセネル注については、上記の通り国内では牛及び豚の肺炎を対象に使用されている。本剤と同等の製剤は欧州、米国、オーストラリア、アジア、南米諸国において広く使用されている。主剤であるセフチオフルについては、平成12年に厚生労働省において50 μ g/kg体重/日(0.05mg/kg体重/日)⁽²⁾のADIが設定されている。なお、諸外国では、JECFAで50 μ g/kg体重/日(0.05mg/kg体重/日)⁽³⁾、EMAで20 μ g/kg体重/日(0.02mg/kg体重/日)^{(4),(5)}、FDAで0.03mg/kg体重/日⁽⁶⁾、のADIが設定されている。

日本とJECFAの評価におけるADI設定根拠はセフチオフルの代謝物である desfuroylceftiofur cystein disulfide のMIC₅₀ 2 μ g/mLに基づく微生物学影響である。EMAは同じ2 μ g/mLのMIC₅₀に基づく微生物学影響を根拠としているが、計算式が異なっていたため異なる結果となっている。FDAは微生物学的影響を考慮せず、イヌの90日間亜急性毒性のNOAEL30mg/kg体重/日に安全係数1000を用いて設定している。

なお、日本及びJECFAの評価は、EMA、FDAで評価に用いられた基本的情報はすでに考慮したうえで、毒性学的ADIについては毒性試験のNOAEL30mg/kg体重/日に安全係数500を用いれば十分であるとし、この値(60 μ g/kg体重/日)より微生物学的ADIがより安全側であるとしたものである。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁷⁾

調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、現在のADIに影響する報告は認められなかった。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁷⁾

対象動物に対する安全性については、調査期間中に牛79,243頭、豚483,432頭の調査が実施され、承認時には把握されていなかった対象動物に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

本製剤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0.05mg/kg体重/日のADIが設定されている。承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要性はないと考えられる。

なお、本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについてはなお検討中である。また、暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<出典>

- (1) エクセネル注 再審査申請書(未公表)
- (2) 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(セフチオフル);平成12年5月31日付 食調第46号
- (3) WHO Food Additives Series 36 CEFTIOFUR
- (4) CEFTIOFUR SUMMARY REPORT ;EMEA
- (5) CEFTIOFUR SUMMARY REPORT(2) ;EMEA
- (6) NADA 138-455 ;FDA
- (7) エクセネル注再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)