

動物用医薬品評価書

セフキノム

2008年12月

(2012年10月 一部改訂)

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	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 投与試験 (ラット及びイヌ)	7
(2) 投与試験 (牛)	9
(3) 投与試験 (豚)	10
(4) 尿中及び血漿中代謝物 (ラット、イヌ及び牛)	11
(5) 尿中及び血漿中代謝物 (豚)	12
(6) 残留試験 (牛)	13
(7) 残留試験 (乳汁)	13
(8) 残留試験 (豚)	14
2. 急性毒性試験	14
3. 亜急性毒性試験	15
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	15
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	16
4. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
5. 生殖発生毒性試験	16
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	16
(2) 催奇形性試験 (ラット)	16
(3) 催奇形性試験 (ウサギ)	16
6. 遺伝毒性試験	17

7. 微生物学的影響に関する特殊試験	17
(1) ヒト腸内細菌叢に対する影響	17
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	17
III. 食品健康影響評価	18
1. 毒性学的 ADI について	18
2. 微生物学的 ADI について	18
3. ADI の設定について	19
4. 食品健康影響評価について	19
・表 14 各試験における無毒性量等の比較	20
・別紙 1 検査値等略称	21
・参照	22

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)
2006年 12月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請(厚生労働省発食安第1218009号)
2006年 12月 19日 関係書類の接受
2006年 12月 21日 第172回食品安全委員会(要請事項説明)
2008年 4月 23日 第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 6月 25日 第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 7月 16日 第96回動物用医薬品専門調査会
2008年 10月 30日 第260回食品安全委員会(報告)
2008年 10月 30日 より11月28日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 12月 16日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 12月 18日 第267回食品安全委員会(報告)
(同日付けで厚生労働大臣に通知)
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会(報告)(一部改訂)
(同日付けで厚生労働大臣に通知)
(記載の修正に伴う一部改訂)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(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

(2006年12月21日から)
見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1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〉

(2007年2月11日まで)
三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)
三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

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

(2008年4月22日まで)

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

(2008年4月23日から)

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

要約

「セフキノム」(CAS No. 84957-30-2) について、各種評価書等 (EMEA レポート等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

セフキノムは、セフェム系抗生物質で、牛の肺炎及び乳房炎、豚の呼吸器感染症等の治療薬として使用されている。

評価に供した試験成績は、吸収・分布・代謝・排泄試験 (ラット、イヌ、豚及び牛)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する特殊試験等である。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、セフキノムは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び催奇形性試験の 25 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、NOAEL 25 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加の 10) を適用することが適切と考えられ、0.025 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、微生物学的影響から導き出された ADI は、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式に基づいて 0.0014 mg/kg 体重/日と設定された。この微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

以上より、セフキノムの食品健康影響評価については、ADI として 0.0014 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 一般名

和名：セフキノム

英名：Cefquinome

3. 化学名 (セフキノム)

CAS (No.84957-30-2)

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

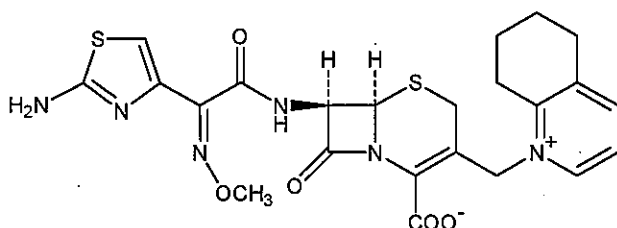
4. 分子式

$C_{23}H_{24}N_6O_5S_2$

5. 分子量

528.60

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等 (参照 1、2、4、5)

セフキノムは、牛の *Pasteurella multocida*、*Pasteurella (Mannheimia) haemolytica* による肺炎の治療剤として旧ヘキスト社 (現、インターベット インターナショナル社、ドイツ) で開発された動物専用のセフェム系抗生物質であり、その後、牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎あるいは子牛の大腸菌性敗血症の治療と効能拡大を行った。また、豚へも効能拡大されており、*P. multocida*、*Haemophilus parasuis*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Streptococcus suis* 及びその他セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症並びに乳房炎-子宮炎-無乳症症候群にも使用されている。

本製品が最初に承認されたのはイギリスで、現在日本を含め 50 カ国以上で動物用医薬品として承認されている。わが国では、2000 年 11 月に牛の肺炎 (有効菌種 *Pasteurella multocida*、*Pasteurella (Mannheimia) haemolytica*) を適応症として、動物用医薬品の輸入承認を受けている。

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

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

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要 (参照2~6)

本評価書は、動物用医薬品「コバクタン」、「セファガード」の承認申請資料概要、EMEAレポート(1995年、1998年、1999年、2003年)等を基に毒性に関する主な知見を整理したものである。

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験 (参照3)

セフキノムの経口投与による吸収はわずかで、実験動物、牛ともに数%であり、筋肉内及び皮下投与による吸収では30分から2時間以内に C_{max} となる。乳房内投与されたセフキノムのごく一部は全身に吸収される。

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

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

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

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

(1) 投与試験(ラット及びイヌ)(参照2)

Wistar系ラット(雌雄各6匹)及びイヌ(ビーグル犬、雄3頭)に対する¹⁴C 硫酸セフキノム²の単回静脈内投与(5 mg(力価)/kg 体重)試験が実施され、全血中及び血漿中濃度、排泄、組織中残留濃度について調べられた(液体シンチレーション法)。

硫酸セフキノムの投与後の薬物動態パラメーターは表1のとおりである。

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

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

² チアゾール環のC(2)の位置に標識(以下、同様)

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

投与 168 時間後の組織中残留濃度は表 2 のとおりであった。腎臓（雄：0.58±0.11 µg 当量/g、雌：0.93±0.07 µg 当量/g）及び脾臓（雄：0.16±0.02 µg 当量/g、雌：0.19±0.02 µg 当量/g）で高い残留が認められた。

表 1 ラット及びイヌにおける ¹⁴C 硫酸セフキノムの単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	雄ラット (平均値±SD)	雌ラット (平均値±SD)*			イヌ (平均値±SD)
C _{max} (µg 当量/g)	19.36±16.49	28.50	9.92	10.55	16.15±0.62
T _{max} (h)	0.083	5.0	0.083	0.083	0.083
T _{1/2α} (h)	0.8±0.1	0.9±0.1			1.8±0.2
T _{1/2β} (h)	45.6±5.0	44.3±2.6			113.9±8.5
AUC ₁₆₈ (µg 当量×h/g)	35.53±17.66	35.58±12.19			57.51±6.51
AUC _∞ (µg 当量×h/g)	36.90±17.23	37.22±12.05			82.21±12.73

* C_{max}、T_{max}については個体値を示した。

表 2 ラットにおける ¹⁴C 硫酸セフキノムの単回静脈内投与 168 時間後（7 日後）の各組織の組織中残留量（µg 当量/g）

組織	雄ラット (平均値±SD)	雌ラット (平均値±SD)
脾臓	0.0159±0.0039	0.0258±0.0038
脾臓	0.1631±0.0151	0.1856±0.0186
副腎	0.0337 ¹⁾	0.0430 ¹⁾
腎臓	0.5764±0.1081	0.9274±0.0683
生殖腺	0.0131±0.0017	0.0499±0.0014
肝臓	0.0586±0.0072	0.0671±0.0056
心臓	0.0185±0.0031	0.0304±0.0018
肺	0.0364±0.0057	0.0734±0.0056
骨格筋	0.0086±0.0008	0.0128±0.0004
平滑筋	0.0266±0.0016	0.0347±0.0038
皮下脂肪	0.0359±0.0036	0.0515±0.0031
後腹膜脂肪	0.0201±0.0044	0.0289±0.0008
骨髄	0.0297 ¹⁾	0.0279 ¹⁾
眼	0.0099±0.0011	0.0161±0.0008
子宮	—	0.0578±0.0164
全血	0.0206±0.0019	0.0252±0.0029
血漿	0.0172±0.0006	0.0289±0.0070
大脳	<0.0020	0.0034 ²⁾
小脳	<0.0040	<0.0054
前立腺	0.0237±0.0018	—

1) 1 匹のみで測定した。

2) 3 匹中 1 匹で検出された。

(2) 投与試験 (牛) (参照 2)

① 5 日間筋肉内投与試験

牛 (牛 C1 : 体重 162.0 kg、牛 C2 : 体重 172.5 kg、2 頭) に ^{14}C 硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与 (約 1 mg(力価)/kg 体重/日) 試験が実施され、全血中及び血漿中濃度、排泄、組織中残留濃度について調べられた (液体シンチレーション法)。

投与後のセフキノムの薬物動態パラメーターは表 3 のとおりである。

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

硫酸セフキノムは、主に尿中に排泄され、5 回目投与後 24 時間までには総投与量の約 95 % が排泄された。なお、糞便中の排泄は、牛 C1、牛 C2 それぞれで総投与量の 4.03 %、5.02 % であった。

表 3 牛における ^{14}C 硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与後の全血中薬物動態パラメーター

パラメーター	牛 C1		牛 C2	
	初回投与後	5 回目投与後	初回投与後	5 回目投与後
C_{max} (μg 当量/g)	1.32	1.72	1.43	1.95
$T_{1/2}$ (hr) phase I	1.24	0.97	1.39	1.19
$T_{1/2}$ (hr) phase II	—*	—*	—*	49.2

—* : 投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

最終投与 24 時間後 (牛 C1) 及び 48 時間後 (牛 C2) の硫酸セフキノムの残留濃度は表 4 のとおりであった。投与部位筋肉が最も高い値を示し (牛 C1 : 5.01 μg 当量/g、牛 C2 : 1.96 μg 当量/g)、腎臓、肝臓がこれに次ぐ濃度で検出された。

表 4 牛における ^{14}C 硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与 24 又は 48 時間後の各組織の残留量 (μg 当量/g)

組織	牛 C1	牛 C2
	(最終投与 24 時間後)	(最終投与 48 時間後)
腎臓	1.290	1.097
肝臓	0.5226	0.4782
心臓	<0.0322	0.0414
肺	0.1004	0.0816
骨格筋	<0.0352	<0.0352
皮下脂肪	<0.0579	<0.0579
後腹膜脂肪	<0.0515	<0.0515
注射部位筋肉	5.009	1.957
注射部位皮膚	0.7293	0.6382

② 単回皮下及び筋肉内投与試験 (参照 2)

牛 (12 頭、平均体重約 185 kg) に硫酸セフキノムを単回皮下及び筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重) 後、3 週間以上の休薬期間を設けた後、単回筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重) 試験が実施され、それぞれの投与 0、3、5、10、15、20、30、45 及び 60 分後及び 1.5、2、3、4、5、6、8、12、及び 24 時間後に採取し、薬物動態パラメーターが調べられた (HPLC)。

皮下投与における C_{max} は平均 2.955 μg (力価) /mL (平均 1.453 時間後)、 AUC_{∞} は 16.362 μg (力価) $\cdot\text{hr}/\text{L}$ となり、筋肉内投与では、 C_{max} は平均 2.981 μg (力価) /L (平均 2.014 時間後)、 AUC_{∞} は 19.061 μg (力価) $\cdot\text{hr}/\text{L}$ となった。(表 5)

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

投与経路	AUC 0→最終採取時点 (μg (力価) $\cdot\text{hr}/\text{L}$)	AUC 0→ ∞ (μg (力価) $\cdot\text{hr}/\text{L}$)	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	C_{max} (μg (力価)/mL)	T_{max} (hr)
皮下注射	14.528 \pm 1.515	16.362 \pm 2.12	0.648 \pm 0.519	2.612 \pm 0.826	2.955 \pm 0.638	1.453 \pm 0.643
筋肉内注射	16.234 \pm 2.434	19.061 \pm 2.689	1.024 \pm 0.679	2.509 \pm 0.687	2.981 \pm 0.461	2.014 \pm 0.832

③ 子牛及び泌乳牛における単回筋肉内投与試験 (参照 2)

子牛 (ホルスタイン種 \times 黒毛和種、雌 7 頭、体重 206~234 kg) 及び泌乳牛 (ホルスタイン種、7 頭、体重 587~747 kg) に硫酸セフキノムを頸部に単回筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg) し、投与前、投与 1、2、3、6、9、12 及び 24 時間後に血液を採取し、微生物学的定量法により薬物動態パラメーターが調べられた。

表 6 のとおり、子牛及び泌乳牛とも同様の薬物動態パラメーターを示した。

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

試験群	AUCt (μg (力価) $\cdot\text{hr}/\text{g}$)	C_{max} (μg (力価) /g)	T_{max} (hr)
子牛	5.22 \pm 0.62	1.3 \pm 0.3	1.6 \pm 0.5
泌乳牛	6.26 \pm 1.70	1.8 \pm 0.3	1.4 \pm 0.5

(3) 投与試験 (豚) (参照 2)

豚 (2 頭) に対する ^{14}C 硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与 (1.17、1.10 mg(力価)/kg/日) 試験が実施され、排泄、組織内残留濃度について調べられた (液体シンチレーション法)。

排泄は主に尿を介して行われ、最終投与後 24 時間に、個体番号 P1 では総投与量の 72.42 % を排泄した。個体番号 P2 では、最終投与後 24 時間に 82.23 %、その後 24 時間 (最終投与後 48 時間) で 83.16 % の排泄となった。また、代謝畜舎から乾燥尿を採るための洗浄液を含めると、2 頭の動物の尿排泄は総投与量の 82.62 %、86.25 % と近似していた。なお、試験期間中の糞便からの排泄は総投与量の 6.52 % (P1)、8.70 % (P2) とわずかな量しか排泄されなかった。(表 7)

表7 豚における¹⁴C硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与後の尿及び糞便中排泄結果

採取試料	個体番号	総投与量 (mg 当量)	採取時間* (時間)	排泄量 (mg 当量)	割合 (%)
尿	P1	134.6731	0~120	97.5348	72.42
	P2	126.1645	0~144	104.9124	83.16
糞	P1	134.6731	0~120	8.7753	6.52
	P2	126.1645	0~144	10.9739	8.70

*：採取時間は1回目投与後の時間を示す。

組織中濃度では、最高濃度が投与部位の筋肉で認められ、最終投与24時間後で7.81 µg 当量/g、最終投与48時間後で7.52 µg 当量/gであった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は0.22及び0.81 µg 当量/gで筋肉より低濃度であった。以下、腎臓(2.25及び2.16 µg 当量/g)、肝臓(0.69及び0.57 µg 当量/g)、血漿(0.23及び0.19 µg 当量/g)、血液(0.13及び0.14 µg 当量/g)、肺(0.12及び0.10 µg 当量/g)の順で、その他の組織は0.10 µg 当量/g未満であった。(表8)

表8 豚における¹⁴C硫酸セフキノム5日間筋肉内投与後の組織内濃度(µg 当量/g)

個体番号	P1	P2
最終投与後時間(時間)	24	48
腎臓	2.2450	2.1570
肝臓	0.6876	0.5695
心臓	0.0672	0.0612
肺	0.1172	0.0998
骨格筋	0.0239	0.0202
皮下脂肪	0.0457	0.0397
腹膜後脂肪	検出限界(0.035)未満	検出限界(0.035)未満
血液	0.1305	0.1367
血漿	0.2288	0.1912
注射部位(筋肉)	7.8100	7.5230
注射部位(皮膚・皮下脂肪)	0.2205	0.8149

(4) 尿中及び血漿中代謝物(ラット、イヌ及び牛) (参照2)

上記「(1)投与試験(ラット及びイヌ)」及び「(2)投与試験(牛)」で得られたイヌの尿、牛の尿、血漿、組織及び「(1)投与試験(ラット及びイヌ)」と同様の方法で新たに採取したラットの尿を用いてラット、イヌ、牛の尿中における代謝物、牛の血漿中の総放射活性に占める硫酸セフキノムの割合及び牛の組織内残留物を検索した。

①尿中の代謝物(ラット、イヌ及び牛)

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

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

②血漿中の総放射活性に占める硫酸セフキノムの割合(牛)

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

分析の結果、総放射活性中の硫酸セフキノムの割合は約80%であった。

③組織内残留物

「(2)投与試験(牛)」の牛の組織内残留分析で高い残留が認められた投与24時間後の注射部位筋肉、肝臓及び腎臓の硫酸セフキノム濃度をHPLC(検出限界0.1µg(力価)/mL)により測定した。また、この材料について微生物学的定量法(検出限界0.02µg(力価)/mL)により、抗菌活性を測定した。

HPLCでは硫酸セフキノムは検出されなかった。また、微生物学的定量法による分析では抗菌活性は検出されなかった。

(5)尿中及び血漿中代謝物(豚) (参照2、4、5)

「(3)投与試験(豚)」で得られた尿を用いて尿中における硫酸セフキノムの代謝について検討した。(表9)

被験動物(2頭)を用いて最終投与後0~2時間及び最終投与後2~8時間の尿中における総セフキノム量に対する親化合物の割合をTLCにより調べた。その結果、投与後0~2時間の割合はそれぞれ45%及び63%であったが、投与後2~8時間の割合はそれぞれ84%及び80%であった。残りの放射活性は2、3種類の代謝物と思われたが、それ以上のことは不明であった。

表9 豚における尿中代謝結果(TLC法)

個体番号	採材時期 (最終投与後時間)	硫酸セフキノムの割合(%)	代謝物の割合(%)
P1	96~98時間(0~2)	45	55
	98~104時間(2~8)*	84	16
P2	96~98時間(0~2)	63	37
	98~104時間(2~8)*	80	20

*:98~102時間は排尿なし(検体なし)

豚における硫酸セフキノムの尿排泄は遅く、投与後8~48時間経過しないと投与量の大部分が排泄されないことから、5回目の投与後0~2時間の検体は4回目の投与量の残余が主な排泄物であり、長時間アルカリ性環境である尿路に滞留していたため部分的に分解したものと判断された。一方、投与後8~48時間に排泄された尿は主として親化合物を含んでいたことから、豚における硫酸セフキノムの代謝速度は遅く、また、未変化

体の排泄が多いが、尿路のアルカリ性環境に長く停滞するために分解が起こるものと考えられた。

(6) 残留試験 (牛) (参照 2, 3)

ホルスタイン種牛 (試験 I : 雌子牛 25 頭、平均体重 150 kg、試験 II : 雌子牛 25 頭、平均体重 132 kg、臀部及び頸部筋肉内に投与)³を用いて硫酸セフキノムの 1 日 1 回 5 日間連続筋肉内投与 (常用量 : 1 mg (力価) /kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日) 試験が実施された。被験動物は経時的 (最終投与 4、5、6、7 日後) に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉の残留性について微生物学的定量法により検討された。

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

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

(7) 残留試験 (乳汁) (参照 2)

ホルスタイン種泌乳牛 (試験 I : 6 頭、体重 505~572 kg、試験 II : 6 頭、体重 582~730 kg)⁴を用いて硫酸セフキノムの 1 日 1 回 5 日間連続筋肉内投与 (常用量 : 1 mg (力価) /kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日、臀部筋肉内に投与) 試験が実施された。被験動物は経時的 (投与 12 時間前、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108 及び 120 時間後) に搾乳した乳汁での残留性について微生物学的定量法により検討された。

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

2 倍量投与群では試験 I において最終投与 12 時間後の全例で 0.02 µg (力価) /g が検

³ 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。

⁴ 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。

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

(8) 残留試験 (豚) (参照 2、4、5)

LWD 種子豚 (試験Ⅰ：去勢雄 6 頭、雌 13 頭、概ね 2 ヶ月齢、体重 30.7~37.2 kg、試験Ⅱ：去勢雄 13 頭、雌 6 頭、2~3 ヶ月齢、体重 35.2~42.5 kg)⁵を用いて硫酸セフキノムの 1 日 1 回 3 日間連続筋肉内投与 (臨床予定最高用量：2 mg (力価) /kg 体重/日、大腿部筋肉内に投与) 試験が実施された。被験動物は経時的 (最終投与 6、12 時間及び 1、2、3、4 日後) に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉の残留性について微生物学的定量法により検討された。

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

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

豚を用いて臨床用量の非放射標識セフキノムによる消失試験が実施された (2 mg/kg 体重を 5 回 24 時間間隔)。最初の 4 回は同じ部位に投与し、最終投与は別の部位に投与された。最終投与 24、48、72、96、120 及び 144 時間後に 4 頭/群の動物が屠殺され残留濃度が測定された (HPLC)。

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

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

2. 急性毒性試験 (参照 2)

ICR 系マウス及び SD 系ラット (6 週齢、いずれも雌雄各 5 匹/群) に硫酸セフキノムを経口、皮下及び腹腔内投与した。それぞれの投与経路における LD₅₀ は表 10 のとおりである。

⁵ 試験Ⅰ、試験Ⅱとも共通の方法により試験を実施している。

表 10 硫酸セフキノム投与によるマウス及びラットの LD₅₀

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

経口投与ではマウス、ラットともに一般状態に異常は見られなかった。皮下投与では、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で一過性の自発運動減少及び呼吸数減少、ラットでは一過性の自発運動の減少、投与部位の腫脹、硬化、びらん及び潰瘍等が認められた。腹腔内投与では、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で一過性の自発運動減少、呼吸数の減少、腹臥、振戦及び跳躍が認められ、ラットでは全群で下痢、2,500 mg/kg 体重以上投与群で一過性の自発運動減少、呼吸数減少、腹臥、振戦及び跳躍が認められた。剖検所見ではラットの皮下投与において投与部位の痂皮形成、脱毛及びびらんが認められた。また、ラットの腹腔内投与における死亡例では腹水の貯留が認められた。

3. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2、3)

Hoe 系統 : WISKf (SPF71) ラット (雌雄各 15 匹/群) を用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

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

摂餌量では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌雄でわずかな減少が認められた。

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

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

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

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

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

本試験の NOAEL は、雌雄とも 25 mg (力価) /kg 体重/日であると考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2、3)

ビーグル犬 (雌雄各 4 匹/群) を用いた経口 (0、3.2、32、320 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりである。

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

本試験の NOAEL は、雌雄とも 320 mg (力価) /kg 体重/日であると考えられた。

4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) (参照 3)

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

(2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 2)

Wistar 系ラット (雌 20 匹/群) を用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 16 日までの間 1 日 1 回行い、妊娠 21 日に剖検して胎児への影響を検査した。

母動物では、250 mg (力価) /kg 体重/日投与群で摂餌量のわずかな減少、尿量の増加が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、体重増加抑制、尿量増加が認められた。

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

本試験の NOAEL は母動物で 25 mg (力価) /kg 体重/日、胎児で 250 mg (力価) /kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(3) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 2)

ロシアウサギ (雌 15 匹/群) を用いた経口 (0、0.10、0.32、1.0 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による試験が実施されている。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日まで行なった。

母動物では、1.0 mg (力価) /kg 体重/日投与群で軟便や排糞量の減少、摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制が認められ、試験途中に一般状態の悪化した 2 匹と流産の徴候を示した 1 匹を殺処分した。これらの所見は、より高用量を用いて実施された予備試験でも観察されており、ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常認められている消化

管影響を介した二次的作用によると考えられることから、催奇形性試験にウサギを用いるのは適切ではないと考えられた。

6. 遺伝毒性試験 (参照 2、3)

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 11 及び表 12 にまとめた。

表 11 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
不定期 DNA 合成試験	ヒト株細胞 A549	1、3、10、30、100、300、1,000 µg/mL (±S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター V79 細胞	626.7、3,133.5 µg/mL (±S9;18h)	陰性
		6,267.0 µg/mL (±S9;7、18、28h)	陰性

表 12 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	5,000 mg (力価) /kg 体重を単回経口投与	陰性

上記のように、*in vitro* の不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験はいずれも陰性であり、セフキノム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。

7. 微生物学的影響に関する特殊試験

(1) ヒト腸内細菌叢に対する影響 (参照 3)

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

その結果、最も感受性が高かったのは、*Bacteroides sp.*、*Bifidobacterium sp.*、*Peptococcus sp.*、*Clostridium sp.*、*Eubacterium* で、その幾何平均 MIC₅₀ は 1.5 µg/mL であった。

(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照 7)

平成 18 年度食品安全確保総合調査・動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査 (平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施) においてヒト臨床分離株等に対するセフキノムの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。結果は、表 13 に示されている。

表 13 セフキノムの各菌種に対する MIC

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

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Bifidobacterium sp.* で ≤ 0.06 µg/mL であり、MIC_{calc}⁶ は 0.000376 mg/mL (0.376 µg/mL) であった。

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

セフキノムは慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないが、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、EMEA の評価でセフキノムの化学構造が既知の発がん性物質と関連がないとしていることから追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における雌の赤血球の減少、雄の好中球増加等及びラット催奇形性試験における母動物の摂餌量減少及び尿量増加で NOAEL 25 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、この NOAEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加の 10) を適用するのが適切と考えられ、0.025 mg/kg 体重/日と設定された。

2. 微生物学的 ADI について (参照 3、4、5、7)

EMEA の評価では、セフキノムの持つ毒性は低いため、セフキノムのヒト腸内細菌叢への影響に基づき ADI を設定することが適切であるとされている。ヒト腸内細菌叢への影響については *Bacteroides sp.*、*Bifidobacterium sp.*、*Peptococcus sp.*、*Clostridium sp.*、

⁶ 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

Eubacterium から算出された幾何平均 MIC 0.0015 mg /g に 1 日糞便量 150 g、腸内細菌のセフキノム利用率 10 %、安全係数 10 を適用して ADI 0.0038 mg /kg 体重 (0.225 mg / ヒト(体重 60 kg)) と評価されている。

一方、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査 (動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査) から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

セフキノムの MICcalc に 0.376 µg/mL、細菌が暴露される分画は 実験動物における経口からの吸収が数%でほとんど吸収されないことを根拠に 100 %、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000376 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.001379$$

と算出された。

*1 : 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

*2 : 結腸内容物(g)

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

*4 : ヒト体重 (kg)

微生物学的 ADI については、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切と考えられる。

3. ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.0014 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも十分低く、セフキノムが動物用医薬品として用いられたときのセフキノムの食品中における安全性を担保していると考えられる。

4. 食品健康影響評価について

以上より、セフキノムの食品健康影響評価については、ADI として次の値を設定した。

セフキノム 0.0014 mg /kg 体重/日

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。

表 14 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	承認時概要
ラット	90日間 亜急性毒性 試験	25、250、2,500 (経口)	— 用量依存的な溶血性貧血 用量依存的に腎臓の機能障害	25 雌：赤血球の減少、尿酸値 の増加 雄：好中球の増加、リンパ 球の減少、腎臓の重量増加 雌雄：BUNの増加
	2世代繁殖 試験	25、250、2,500 (経口)	— 毒性なし	
	催奇形性試 験	25、250、2,500 (経口)	— 催奇形性なし	
		25、250、2,500 (経口)		母動物：25 胎児：250 母動物：摂餌量の低下、尿 量の増加 胎児：発育遅延、第14肋骨 の発現頻度増加 催奇形性なし
イヌ	90日間 亜急性毒性 試験	3.2、32、320 (経口)	320 毒性なし	320 毒性なし
毒性学的 ADI			—	
微生物学的 ADI			0.0038	
微生物学的 ADI 設定根拠			<i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium</i> の幾何 平均 MIC 0.0015 mg/kg 体重/日、結腸内 容物 150g、腸内細菌のセフキノム利用 率 10%、安全係数 10、ヒト体重 60kg	
ADI			0.0014 mg/kg 体重/日	

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
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会議

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 三共ライフテック株式会社, 川崎三鷹製薬株式会社. 硫酸セフキノム 食品健康影響評価に関する資料（申請資料概要の抜粋）
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME”, SUMMARY REPORT, 1995
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (extension to pigs)”, SUMMARY REPORT(1), 1998
- 5 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (Extension to pigs)”, SUMMARY REPORT(2), 1999
- 6 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (Extension to horses)”, SUMMARY REPORT(3), 2003
- 7 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査