

セフチオフル (案)

1. 概要

(1) 品目名：セフチオフル (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。また、ヒト用医薬品としても細菌性感染症の治療に用いられている。

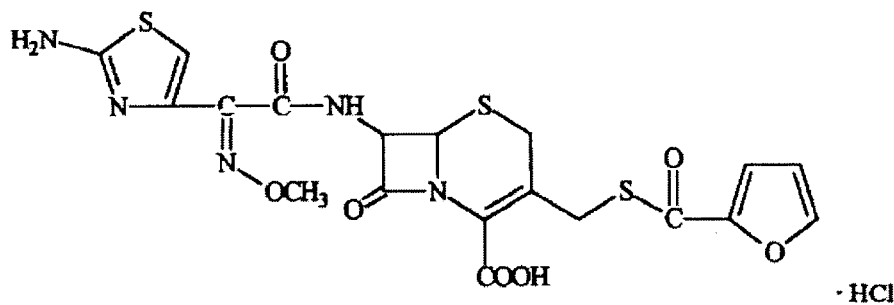
今般の残留基準設定は、セフチオフルを有効成分する牛及び豚の注射剤（エクセル注）が承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてセフチオフルについてADI設定がなされたことによるものである。

(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-フランカルボニル]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。

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への

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チオフルとして。括弧内は最終投与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。

・ Excenel 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/日を5日間筋肉内投与（1日）

⑤ 泌乳用のヒツジ及び泌乳用のヤギ

・ 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）

⑦ 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時間後には、尿中より55.2%及糞中より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時間後における平均排泄量は、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で減少した。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：

被検物質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Desfuoylcefiofur acetamideに誘導後、単一の誘導体を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日後の筋肉、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)	0.1±0.03	0.18±0.09	0.44±0.5	0.54±0.23
3	<0.05	<0.05	<0.05(4),0.06, 0.1	<0.05(3),0.08(3)	<0.05(3),0.18, 0.26,0.46	<0.05,0.08, 0.1,0.59,0.6, 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	0.2±0.06		
3	<0.05(3),0.09, 0.1,0.17	<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	0.36±0.04	0.31±0.15	1.60±0.25	5.29±0.79
1日	<0.1	<0.1	0.19±0.06	1.00±0.18
2日	<0.1	<0.1	<0.1(4),0.34, 0.53	0.35±0.08
3日	<0.1	—	<0.1(5),0.1	0.20±0.07
4日	<0.1	—	<0.1	<0.1,0.10, 0.11,0.12, 0.13,0.16
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日後の筋肉、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), 0.08,0.1	<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	0.4±0.16	0.68±0.1	0.24±0.12	0.32±0.12		
3	<0.05(5),0.07	0.08±0.02	<0.05	<0.05(4),0.01(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	0.96±0.16	1.3±0.3	3.1±1.0	5.4±1.1
1日	0.22±0.05	0.33±0.19	0.45±0.05	1.1±0.2
2日	<0.1	<0.1(2),0.13, 0.19,0.22,0.25	<0.1(2),0.12, 0.15,0.16,0.23	0.38±0.09
3日	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1,0.14, 0.18,0.22(2), 0.25
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。投与後 12 時間後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセフトオフル濃度（デスフロイルセフトオフルとして）を表 1 に示す。

ヒツジにセフトオフルとして 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。投与後、2、12、48 及び 120 時間後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセフトオフル濃度（デスフロイルセフトオフルとして）を表 2 に示す。

(表 1)

セフトオフルとして、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オフル濃度（デスフロイルセフトオフルとして）
(ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
12 時間	0.128±0.02	0.123±0.032	0.619±0.154	9.016±1.153

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：0.01 ppm

(表 2)

セフトオフルとして、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オフル濃度（デスフロイルセフトオフルとして） (ppm)

試験日 (投与後)	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 (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) <0.1 (腎臓)	0.20±0.17 (腹部)
48 時間	<0.1	<0.1	<0.1 (腹部) <0.1 (腎臓)	<0.1 (腹部)
120 時間	<0.1	<0.1	<0.1 (腹部)	<0.1 (腹部)
試験日 (投与後日数)	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	<0.1	0.10±0.10	0.87±0.46	1.03±0.93
120 時間	<0.1	<0.1	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。

—は分析を実施せず。

定量限界：0.05 ppm

④ ヤギにセフトオフルとして 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 時間後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるセフトオフル濃度（デスフロイルセフトオフルとして）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 搾乳牛にセフチオフルとして2及び4 mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内した。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、にセフチオフルとして、2及び4mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内した。1回目の投与後から1日2回6群を2時間おき搾乳し、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)	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	0.1±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)	0.1±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)

(µg/ml)

試験日 (投与後)	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	0.064±0.007
6 時間	<0.05	0.076±0.007
8 時間	<0.05(2),0.057	0.131±0.013
10 時間	<0.05(2),0.055	0.113±0.049
12 時間	<0.05,0.06,0.097	0.109±0.039
14 時間	<0.05(2),0.054	0.092±0.032
16 時間	<0.05	0.079±0.021
18 時間	<0.05	<0.05,0.059,0.076
22 時間	<0.05	0.089±0.023
24 時間	<0.05	<0.05,0.057,0.075
投 与		
0 時間	<0.05(2),0.052	<0.05,0.051,0.058
2 時間	<0.05	<0.05,0.064,0.091
4 時間	<0.05	0.085±0.017
6 時間	<0.05,0.06,0.076	0.114±0.027
8 時間	<0.05,0.05(2)	0.160±0.026
10 時間	<0.05(2),0.056	0.117±0.057
12 時間	<0.05,0.059,0.107,	0.111±0.046
14 時間	<0.05(2),0.055	0.107±0.038
16 時間	<0.05	0.096±0.042
18 時間	<0.05(2),0.083	0.087±0.035
22 時間	<0.05	0.112±0.024
24 時間	<0.05	<0.05,0.074,0.112
投 与		
0 時間	<0.05(2),0.067	<0.05,0.052,0.078
2 時間	<0.05	<0.05,0.073,0.093
4 時間	<0.05,0.05,0.068	0.097±0.03
6 時間	<0.05,0.066,0.075	0.115±0.01
8 時間	<0.05,(2),0.057	0.17±0.043
10 時間	0.059±0.012	<0.05,0.145,0.150
12 時間	<0.05(2),0.114	0.117±0.043
14 時間	<0.05	0.09±0.032
16 時間	<0.05	0.072±0.021
18 時間	<0.05	0.069±0.023

22 時間	<0.05	0.093±0.025
24 時間	<0.05	<0.05,0.056,0.109
投 与		
0 時間	<0.05	<0.05,0.059,0.063
2 時間	<0.05	<0.05,0.06,0.08
4 時間	<0.05	0.08±0.025
6 時間	<0.05,0.062,0.07	0.081±0.01
8 時間	<0.05	0.135±0.021
10 時間	<0.05(2),0.064	0.131±0.078
12 時間	<0.05,0.06,0.072	0.107±0.041
14 時間	<0.05	0.085±0.037
16 時間	<0.05	0.074±0.012
18 時間	<0.05(2),0.055	0.062±0.014
22 時間	<0.05	0.083±0.012
24 時間	<0.05	<0.05,0.052,0.138
投 与		
0 時間	<0.05	<0.05,0.051,0.069
2 時間	<0.05	<0.05,0.063,0.099
4 時間	<0.05,0.051,0.061	0.095±0.011
6 時間	0.072±0.001	0.1±0.022
8 時間	<0.05(2),0.058	0.158±0.019
10 時間	<0.05(2),0.069	0.163±0.098
12 時間	<0.05,0.054,0.114	0.123±0.046
14 時間	<0.05	0.107±0.033
16 時間	<0.05	0.083±0.029
18 時間	<0.05(2),0.054	<0.05,0.06,0.083
20 時間	<0.05	0.088±0.006
22 時間	<0.05	<0.05,0.089,0.125
24 時間	<0.05	<0.05(2),0.059
26 時間	<0.05(2),0.051	<0.05(2),0.057
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：0.05µg/ml

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時間後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 mg/kg）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。最初の投与日から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<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
7 午前	<0.031	<0.031
	午後	<0.031
8 午前	<0.031	<0.031
	午後	<0.031
9 午前	<0.031	<0.031
	午後	<0.031
10 午前	<0.031	<0.031
	午後	<0.031
11 午前	<0.031	<0.031
	午後	<0.031
12 午前	<0.031	<0.031
	午後	<0.031

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：0.031ppm

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、平成12年に厚生労働省において0.05mg/kg体重/日のADIが設定されている。なお、諸外国では、JECFAで0.05mg/kg体重/日、EMEAで0.02mg/kg体重/日、FDAで0.03mg/kg体重/日の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MIC₅₀2μg/mLに基づく微生物学影響である。EMEAは同じ2μg/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、EMEA、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(60μg/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。

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。

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。

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、ニュージーランドを調査したところ、米国、EU、豪州、カナダ、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：0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				
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	5.07
小児(1~6歳)	11.53
妊婦	5.10
高齢者(65歳以上)*	4.99

* 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)

セフチオフル (抗生物質)

畜産物名	基準値* ¹ 案 ppm	基準値* ¹ 現行 ppm	国際 基準* ¹ ppm	米国* ¹ ppm	豪州* ¹ ppm	カナダ* ¹ ppm	EU* ¹ ppm	NZ* ¹ 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* ³ (牛)	<u>2</u>	2			0.1			
食用部分 (豚)	<u>2</u>	2						
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	<u>2</u>	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: デスフロイルセフチオフルとして

*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: 食用部分は、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: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品群	基準値案* ¹ (ppm)	国民平均 TMDI	幼少児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者* ⁴ (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	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	0.34
腎臓 (豚)	6	0.24	0	0	0.24
食用部分 (豚)	2	0.78	0.52	0	0.78
筋肉 (その他の陸棲哺乳類)	1	4.95* ³	1.05* ³	0* ³	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	141.87	135.14
ADI 比 (%)		5.07	11.53	5.10	4.99

*1: デスフロイルセフチオフルとして

*2: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 各部位のうち、残留値が最も高いものを用いた。

*4: 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*1 (ppm)
筋肉 (その他の陸棲哺乳類*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 (牛)	2
食用部分 (豚)	2
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	2

*1: デスフロイルセフチオフルとして

*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。