

# セファゾリン (案)

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく承認事項の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、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：セファゾリン [ Cefazolin ]

(2) 用途：抗菌剤

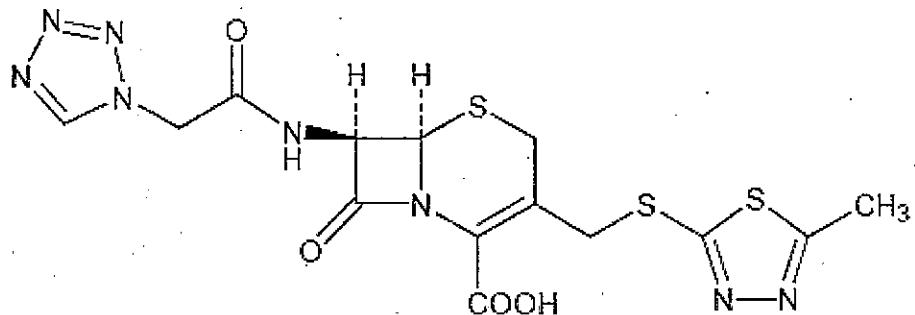
第一世代のセファロスボリン系抗生物質で、グラム陽性菌及び大腸菌や肺炎桿菌などのグラム陰性菌に抗菌活性を示す。作用機序は、細菌の細胞壁ペプチドグリカンの生合成阻害であり、殺菌的に作用する。

国内では、動物用医薬品としては、セファゾリンを有効成分とする牛の乳房炎を適応症とした乳房注入剤及びセファゾリンナトリウム又はその水和物を有効成分とする牛の細菌性肺炎、細菌性下痢症等を適応症とした静脈内及び筋肉内投与の注射剤が承認されている。海外では、動物用及びヒト用医薬品として使用されている。

(3) 化学名：

$(6R, 7R)-3-[(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-8-oxo-7-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid$  (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 :  $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$   
分子量 : 454.52

## (5) 適用方法及び用量

セファゾリンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

**医薬品、対象動物及び使用方法、休薬期間**となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく承認事項の変更について意見聴取がなされたものを示している。

医薬品	対象動物及び使用方法	休薬期間
セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤（カプリル酸モノグリセライドを含有するもの（これと有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が同一性を有すると認められるものを含む。）を除く。）	牛（泌乳しているものに限る。） 1日量として搾乳後に1分房1回当たり450mg（力価）以下の量を注入する。	3日間 72時間（乳）
	牛（泌乳しているものを除く。） 1日量として乾乳期初期に1分房1回当たり250mg（力価）以下の量を注入する。	30日間
セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤であってカプリル酸モノグリセライドを含有するもの（これと有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が同一性を有すると認められるものを含む。）	牛（泌乳しているものに限る。） 1日量として搾乳後に1分房1回当たり150mg（力価）以下の量を注入する。	3日間 60時間（乳）
セファゾリンナトリウム又はその水和物を有効成分とする注射剤	牛 1日量として5mg（力価）以下/kg体重の量を筋肉内又は静脈内に注射する。	3日間 36時間（乳）

## 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

- セファゾリン

#### ② 分析法の概要

##### ・微生物学的定量法

試料からメタノール又はエタノールで抽出し、*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953を用いた微生物学的定量法（ディスク法、円筒平板法又は穿孔法）により定量する。

検出限界：0.05μg（力価）/g

##### ・高速液体クロマトグラフによる測定

試料からアセトニトリルで抽出し、遠心分離した後、0.1mol/Lリン酸緩衝液(pH 7.0)に溶解して、高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。

定量限界 : 0.01ppm

## (2) 組織における残留

① 泌乳牛（3頭/群）を用いたセファゾリン（4分房、450及び900mg（力価）/分房）の単回乳房内投与試験が実施された。投与後、1、2及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、両投与群ともに投与2日後には全例で検出限界（ $0.05 \mu\text{g}$ （力価）/g）未満であった。

表1：泌乳牛にセファゾリンを単回乳房内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度

（ $\mu\text{g}$ （力価）/g）

組織	450 mg(力価)/分房			900 mg(力価)/分房		
	投与後日数			投与後日数		
	1日	2日	3日	1日	2日	3日
筋肉	—	<0.05(2)	<0.05(2)	—	<0.05(2)	<0.05(2)
脂肪	—	<0.05(2)	<0.05(2)	—	<0.05(2)	<0.05(2)
肝臓	<0.05(4)	<0.05(2)	<0.05(2)	<0.05(4)	<0.05(2)	<0.05(2)
腎臓	—	<0.05(2)	<0.05(2)	—	<0.05(2)	<0.05(2)
小腸	—	<0.05(2)	<0.05(2)	—	<0.05(2)	<0.05(2)

数値(n=2又は4)は分析値で示し、括弧内は検体数を示す。

—：測定せず

② 泌乳牛（3頭/群）を用いたセファゾリン（3分房、450及び900mg（力価）/分房）の単回乳房内投与試験が実施された。投与後、0、12、24、36、48、60及び72時間後に乳汁中の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、450mg 投与群では投与60時間後、900mg 投与群では投与72 時間後には乳汁中にセファゾリンが検出されなくなった。（検出限界： $0.05 \mu\text{g}$ （力価）/mL）。

表2：泌乳牛にセファゾリンを単回乳房内投与した際の乳中のセファゾリン濃度

（ $\mu\text{g}$ （力価）/mL）

投与後時間	450 mg(力価)/分房		900 mg(力価)/分房	
	施設 1	施設 2	施設 1	施設 2
12 時間	44.53±10.43	49.97±12.16	85.67±17.55	98.96±17.71
24 時間	4.23±0.27	7.98±4.17	12.36±3.56	8.91±3.82
36 時間	0.46±0.12	1.27±0.16	3.65±0.76	1.81±1.66
48 時間	0.06±0.02	0.09±0.01	0.46±0.10	0.28, 0.07, <0.05
60 時間	<0.05(3)	<0.05(3)	0.17±0.05	0.06, <0.05(2)
72 時間	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
84 時間	—	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

数値(n=3)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。

- : 測定せず

③泌乳牛(5頭)を用いたセファゾリン(4分房、150mg(力価)/分房/day)の3日間連続乳房内投与試験が実施された。投与後、1、2、3、4及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、全例で検出限界(0.05μg(力価)/g)未満であった。

表3：泌乳牛にセファゾリンを3日間乳房内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度  
(μg(力価)/g)

組織	投与後日数				
	1日	2日	3日	4日	5日
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
心臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小腸	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

④泌乳牛(5頭)を用いたセファゾリン(4分房、250mg(力価)/分房)の乾乳期初期に単回乳房内投与試験が実施された。投与後、3、15、30、40及び60日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、投与3日後の筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び小腸で、0.11、0.07、1.35、0.12及び0.10μg(力価)/gの残留が認められたが、それ以外の組織及びそれ以降の検体からは検出されなかった(検出限界:0.05μg(力価)/g)。

表4：泌乳牛にセファゾリンを単回乳房内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度  
(μg(力価)/g)

組織	投与後日数				
	3日	15日	30日	40日	60日
筋肉	0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	1.35	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
心臓	0.12	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小腸	0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

⑤泌乳牛（5頭）を用いたセファゾリン（4分房、250 mg（力価）/分房/day）の乾乳期初期における単回乳房内投与試験が実施された。投与後、1、3、7、14、28及び35日後に乳中の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、投与1から14日後までは、いずれの分房からもセファゾリンが0.12～68 μg（力価）/mLの濃度で検出され、28日後には一部で検出（0.05～0.10 μg（力価）/mL）されたが、ほとんどの分房で検出限界（0.05 μg（力価）/mL）未満となり、35日目以降の乾乳期間中にはいずれの乳中からも検出されなかった。

表5：泌乳牛にセファゾリンを単回乳房内投与した際の乳中のセファゾリン濃度

(μg (力価) /mL)

被験牛	分房	投与後日数					
		1日	3日	7日	14日	28日	35日
1	右前	20.6	16.8	5.6*	5.4	<0.05	<0.05
	右後	20.2	10.4	5.6*	4.8	<0.05	<0.05
	左前	15.0	11.8	5.6*	5.0	<0.05	<0.05
	左後	9.6	7.0	4.8*	5.2	0.05	<0.05
2	右前	54.0	17.6	22.0	0.15	<0.05	<0.05
	右後	54.0	14.4	16.0	0.16	<0.05	<0.05
	左前	58.0	28.0	22.0	0.12	<0.05	<0.05
	左後	12.0	10.4	15.2	0.13	<0.05	<0.05
3	右前	44.0	24.0	15.6	0.32	<0.05	<0.05
	右後	28.0	24.0	7.2	0.72	<0.05	<0.05
	左前	35.0	29.0	5.6	0.24	<0.05	<0.05
	左後	18.8	17.2	4.0	0.64	<0.05	<0.05
4	右前	66.0	24.0	11.6	0.34	<0.05	<0.05
	右後	68.0	24.0	5.8	0.32	0.06	<0.05
	左前	66.0	22.0	14.0	0.25	<0.05	<0.05
	左後	20.0	25.0	5.6	0.38	<0.05	<0.05
5	右前	25.0	18.8	14.4	0.56	<0.05	<0.05
	右後	24.0	11.2	18.4	0.46	0.05	<0.05
	左前	27.0	22.0	13.6	0.38	0.10	<0.05
	左後	31.0	14.8	13.6	0.56	<0.05	<0.05

\* : 投与10日後

⑥子牛（15頭/群）を用いたセファゾリン（20及び40 mg（力価）/kg 体重/day）の5日間連続筋肉内投与試験が実施された。投与後、1時間並びに1、2、3及び4日に筋肉、

脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、腎臓で最も長くセファゾリンの残留がみられたが、最終投与3日後には20mg(力価)/kg 体重/day投与群の全例で検出されなくなった(検出限界:0.05 μg(力価)/g)。

表6：子牛にセファゾリンを5日間筋肉内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度  
(μg(力価)/g)

投与濃度	組織	投与後日数				
		1時間	1日	2日	3日	4日
20 mg (力価)/kg 体重/day	筋肉	0.49±0.08	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	脂肪	2.77±1.52	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	肝臓	9.04±1.57	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	腎臓	104.07± 34.18	0.75±0.18	<0.05(2), 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	2.81±1.46	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
40 mg (力価)/kg 体重/day	筋肉	6.29±7.57	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	脂肪	30.02±27.40	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	肝臓	17.92±5.64	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	腎臓	623.87± 703.97	0.32±0.41	0.06±0.01	<0.05(3)	0.14, <0.05(2)
	小腸	9.37±10.33	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—

数値(n=3)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。

—：測定せず

⑦泌乳牛(3頭/群)を用いたセファゾリン(20及び40mg(力価)/kg 体重/day)の5日間連続筋肉内投与試験が実施された。投与後、12、24、36、48及び60時間後に乳中の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、20mg(力価)/kg 体重/day群では、最終投与後12時間の全例で検出(0.29~0.35 μg(力価)/mL)されたが投与24時間後は全例で検出限界(0.05 μg(力価)/mL)未満であった。40mg(力価)/kg 体重/day群では、最終投与24時間後に6例中4例で検出(0.08~0.11 μg(力価)/mL)されたが、最終投与36時間後には、全例で検出限界未満となった。

表7：泌乳牛にセファゾリンを5日間筋肉内投与した際の乳中のセファゾリン濃度

(μg (力価) /mL)

投与後時間	20 mg(力価)/kg 体重/day		40 mg(力価)/kg 体重/day	
	施設 1	施設 2	施設 1	施設 2
12 時間	0.32±0.03	0.32±0.03	0.62±0.17	0.65±0.31
24 時間	<0.05(3)	<0.05(3)	0.09(2), <0.05	0.11, 0.08, <0.05
36 時間	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
48 時間	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
60 時間	<0.05(3)	—	<0.05(3)	—

数値(n=3)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。

—：測定せず

## 承認事項の変更にあたり実施された試験

⑧ 泌乳牛（施設1：10頭/群、施設2：11頭/群）を用いたセファゾリン（4分房、150 mg (力価) /分房/day、カプリル酸モノグリセライド含有）の3日間連続乳房内投与試験が実施された。投与後、12、24、36、48、60及び72時間後に乳中の残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した結果、最終投与60時間後には一部で定量(0.03 μg (力価) /mL)されたが、ほとんどの分房で定量限界(0.01 μg (力価) /mL)未満となり、72時間後にはいずれの乳中からも定量されなかった。

表8：泌乳牛にセファゾリンを3日間乳房内投与した際の乳中のセファゾリン濃度

(μg (力価) /mL)

投与後時間	施設 1	施設 2
12 時間	17.48±5.99	17.58±4.46
24 時間	1.04±0.66	1.13±0.68
36 時間	0.11±0.08	0.12±0.06
48 時間	0.05, <0.01(4), 0.01, 0.03, 0.02(2), 0.04	0.03(5), <0.01(6)
60 時間	0.03, <0.01(9)	<0.01(11)
72 時間	<0.01(10)	<0.01(11)

数値(n=10)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 μg (力価) /mL

施設I及び施設IIの残留試験の統計学的分析の結果、休薬期間（60時間）経過後において、乳中のセファゾリンの残留濃度は、現行の基準値(0.05ppm)以下となることが確認された。

⑨ 泌乳牛（12頭）を用いたセファゾリン（4分房、150 mg (力価) /分房/day、カプリル酸モノグリセライド含有）の3日間連続乳房内投与試験が実施された。投与後、1、2及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマト

グラフにより測定した結果、最終投与1日後には腎臓で定量（0.011～0.053 μg（力価）/g）されたが、2日後にはいずれの組織からも定量されなかった。

表9：泌乳牛にセファゾリンを3日間乳房内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度  
(μg (力価) /g)

組織	投与後日数		
	1	2	3
筋肉	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01 (4)
脂肪	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
肝臓	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
腎臓	0.011, < 0.01, 0.053, 0.021	<0.01 (4)	<0.01 (4)
心臓	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
小腸	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)

数値(n=4)は分析値で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 μg (力価) /g

残留試験の統計学的分析の結果、休薬期間（3日）経過後において、各組織中のセファゾリンの残留濃度は、現行の基準値（0.05ppm）以下となることが確認された。

### 3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたセファゾリンに係る食品健康影響評価について、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：10 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 生殖発生毒性試験

(期間) 2世代

安全係数：1000

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

#### 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。

セファゾリンのMIC<sub>calc</sub>は0.000319 mg/mL、結腸内容物に220 g/day、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に1、ヒト体重60 kg を適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000319 (\text{mg/mL}) \times 220 (\text{g})}{1^* \times 60 (\text{kg})} = 0.0012$$

\* : 微生物が利用可能な経口用量の分画：セファゾリンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1 とする。

### ③ ADIの設定について

otoxicological dataから導かれる ADIとmicrobiological dataから導かれるADIを比較すると、microbiological dataから導かれた値がより小さくなることから、セファゾリンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.0012 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

## 4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU) 、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて基準値が設定されている。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

セファゾリンとする。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までセファゾリンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取するセファゾリンの量の 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。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	12.8
幼小児 (1~6 歳)	54.5
妊婦	15.2
高齢者 (65 歳以上)	12.6

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(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。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

今般の承認事項変更にあたり実施された試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

(別紙1)

セファゾリン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.05	0.05	0.05	
牛の脂肪	0.05	0.05	0.05	
牛の肝臓	0.05	0.05	0.05	
牛の腎臓	0.05	0.05	0.05	
牛の食用部分	0.05	0.05	0.05	
乳	0.05	0.05		0.05

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙2)

セファゾリンの推定摂取量（単位： $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.05	1.0*	0.5*	0.9*	1.0*
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		8.2	10.3	10.2	8.2
ADI比(%)		12.8	54.5	15.2	12.6

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

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

\*：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成21年 3月10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24年 5月10日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに承認事項の変更について  
意見聴取  
平成25年 2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25年10月11日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成25年10月21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            |
| 延東 真   | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授        |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長            |
| 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   |
| 齊藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長    |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長      |
| 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  | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授      |
| 鶴渕 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）

セファゾリン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	0.05
乳	0.05

注)「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。