

## セファロニウム (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品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) の見直しについて、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：セファロニウム [Cefalonium]

(2) 用途：抗生物質

グラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に活性のある広域抗菌スペクトルを持つ第一世代の半合成セファロsporin系抗生物質である。本剤は、感受性菌の細胞壁にある一つ又は複数のペニシリン結合タンパク質と結合することによって細胞壁の合成を阻害し、高い細胞内浸透圧のために溶菌することで、抗菌力を発揮させる。

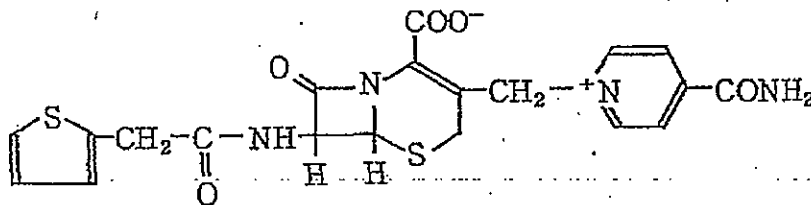
日本では牛の乾乳期乳房炎、海外では眼感染症に対して使用されている。

(3) 化学名：

(6*R*, 7*R*)-3-[(4-carbamoylpyridin-1-ium-1-yl)methyl]-8-oxo-7-[(2-thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate (IUPAC)

Pyridinium, 4-(aminocarbonyl)-1-[[ (6*R*, 7*R*)-2-carboxy-8-oxo-7-[[2-(2-thienyl)acetyl]amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-, inner salt (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{20}H_{18}N_4O_5S_2$

分子量 458.51

(5) 適用方法及び用量

セファロニウムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物（出荷対象）及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	乾乳期初期に1分房当たり250mg(力価)を乳房内注入	日本 EU（ポーランド）	30日
		EU（英国、リトアニア、ルーマニア、ブルガリア、フランス） オーストラリア ニュージーランド	21日
		EU（チェコ、スロバキア、ハンガリー、スロベニア）	0日
牛(乳)*1	乾乳期初期に1分房当たり250mg(力価)を乳房内注入	日本	0日*2
		EU（英国、リトアニア、ルーマニア） オーストラリア ニュージーランド	分娩後 4日*3
		EU（ブルガリア）	分娩後 4日*4
		EU（チェコ、スロバキア、ハンガリー、スロベニア、ポーランド）	分娩後 4日*5
		EU（フランス）	分娩後 7日*6

\*1：搾乳牛（食用に供するために出荷する乳を泌乳している牛をいう）には使用しないこと。

\*2：分娩予定40日前からは使用しないこと。

（乳及び乳製品の成分規格等に関する省令において、分娩後5日以内の牛等から乳を搾取してはならないこととされている。）

\*3：投与後54日以内に分娩した場合、投与後54日+4日

\*4：投与後51日以内に分娩した場合、投与後51日+4日

\*5：投与後49日以内に分娩した場合、投与後49日+4日

\*6：投与後28日以内に分娩した場合、分娩後12日

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

- ・セファロニウム

② 分析法の概要

- ・食用組織

試料から酸性メタノールで抽出し、溶媒を留去後、リン酸緩衝液 (pH4.5) を加えて溶解し、エーテルで洗浄する。水層を試験溶液として、試験菌 (*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953) を調製した平板培地を用いて、阻止円径により定量する。

- ・乳

試料をそのまま、あるいはリン酸緩衝液 (pH4.5) で希釈して試験溶液とする。試験菌 (*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953) を調製した平板培地を用いて、阻止円径により定量する。

乳中には *B. stearothermophilus* の発育抑制物質が存在することがあるため、阻止円が形成された場合、試料をセファロスポリナーゼ処理して形成された阻止円と比較して濃度を決定する。

(2) 乳牛における残留試験

乾乳中の乳牛の1分房ごとに、セファロニウムを含有する製剤（セファロニウムとして250mg含有）を、1頭当たり4分房に注入し、注入後1日目、25日目、29日目に解剖し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸に含まれるセファロニウム含量を測定した。

また、妊娠中の乳牛に同様にセファロニウムを含有する製剤（セファロニウムとして250mg含有）を注入し、分娩後0～3日目、5～6日目、7～10日目、および14～15日目の計4回乳汁を採取し含まれるセファロニウム含量を測定した。

(単位：ppm)

対象動物	投与量	試験対象	残留濃度 (注入後1日目、25日目、29日目)	検出限界
牛	1分房当たり250mg(力価)を乳房内注入	筋肉	<LOD、<LOD、<LOD	0.01
		脂肪	0.03、<LOD、<LOD	
		肝臓	<LOD、<LOD、<LOD	
		腎臓	<LOD、<LOD、<LOD	
		小腸	<LOD、<LOD、<LOD	

\*測定結果は4分房の平均を記載した。

(単位：ppm)

対象動物	投与量	注入日～ 分娩日 (日)	分娩後経過日数(日)*				検出限界
			0～3	5～6	7～10	14～15	
牛(乳)	1分房当たり250mg(力価)を乳房内注入	37	0.03±0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.02, 0.04
		40	0.12±0.08	<0.02	<0.02	<0.02	
		42	0.05±0.03	<0.02	<0.02	<0.02	
		46	<0.04	0.02±0.01	<0.02	<0.02	
		52	0.03±0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
		57	0.14±0.20	<0.02	<0.02	<0.02	
		61	0.03±0.02	<0.02	0.02±0.01	<0.02	
		65	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	

1) 注入日～分娩日が65日以上個体においても測定が行われたが、全て検出限界未満のため記載せず。

2) 測定結果は4分房の平均と偏差を記載した。

3) \*：乳に係る使用制限期間は40日（分娩予定40日前からは使用しないこと）であるが、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令において、分娩後5日以内の牛等から乳を搾取してはならないこととされていることを踏まえ、分娩後5日以降の残留試験結果を参照する。

### 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2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたセファロニウム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：4 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 13週間

安全係数：1,000

ADI : 0.004 mg/kg 体重/day

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、小核試験を始め *in vivo* 試験ではすべて陰性の結果が得られたので、セファロニウム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

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）により得られており、国際的コンセンサス\*が得られているVICH算出式により微生物学的ADIが下記のとおり算出された。

$$\text{ADI} = \frac{0.000427^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.00157$$
$$= 0.0016 \text{ mg/kg 体重/day}$$

\*1：薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值から算出 (mg/mL)

\*2：結腸内容物の量(g/day)

\*3：セファロニウムの経口投与における吸収率等に関する知見が得られていないため、腸内細菌叢が暴露される分画としての係数を1とする。

\*4：ヒト体重(kg)

\*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

#### ③ ADIの設定について

微生物学的ADI (0.0016mg/kg 体重/day) は、毒学的ADI (0.004mg/kg 体重/day) よりも小さく、毒性学的安全性についても担保していると考えられることから、セファロニウムのADIとしては、0.0016mg/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等

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及びオーストラリア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

セファロニウムとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、暴露評価対象物質としてセファロニウムを設定している。

##### (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の量までセファロニウムが残留していると仮定した場合、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1日摂取量（TMDI））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	13.2
幼小児（1～6歳）	46.5
妊婦	14.8
高齢者（65歳以上）	13.0

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。

(別紙1)

セファロニウム

食品名	基準値 (案) ppm	基準値現行 ppm	薬事法 ppm	EU ppm	豪州 ppm
牛の筋肉	0.01	0.01	0.01		0.1
牛の脂肪	0.01	0.01	0.01		
牛の肝臓	0.01	0.01	0.01		0.1
牛の腎臓	0.01	0.01	0.01		0.1
牛の食用部分*	0.01	0.01	0.01		0.1
乳	0.03	0.01	0.01	0.02	0.02

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)

セファロニウムの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いたセファロニウム相当量 (ppm) *1	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	0.01	0.2	3.9*2	1.9*2	3.8*2	3.9*2
牛の脂肪	0.01	0.2				
牛の肝臓	0.01	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.01	0.2	0.1	0.0	0.2	0.1
牛の食用部分*1	0.01	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
乳	0.03	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計			11.3	11.8	13.2	11.3
ADI 比 (%)			13.2	46.5	14.8	13.0

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にした。

\*1: セファロニウム相当量とは、食品中の全ての残留をセファロニウムと仮定した場合の量。

食用組織: 基準値案 $\times$ 100/5      乳: 基準値案 $\times$ 100/60

(腎臓中の未変化体の総残留に対する比が5~8%、乳中の同比が60%)

\*2: 筋肉又は脂肪の基準値 $\times$ 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22年3月19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23年3月31日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
平成23年5月19日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成23年11月29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・食品担当専門研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
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
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・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	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	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医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵 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)



答申 (案)

セファロニウム

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	0.01
乳	0.03

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。