

ハザード概要シート (案) (セミカルバジド)

1. ハザード等の概況

ニトロフラン類は、フラン系の合成抗菌剤で動物用医薬品として細菌性感染症に適用されるが、食用動物への使用は国内及び諸外国の多くで禁止されており、我が国では、飼料安全法に基づく規格基準の規定により飼料には「含んではならない」とされている。また、食品中にも「不検出」とされている。

セミカルバジドは、フラン系合成抗菌剤のニトロフラゾンの代謝物として生じることから、「ニトロフラゾン不検出」を確認するための分析対象化合物とされていたが、ニトロフラゾンの使用の有無にかかわらず粉卵や瓶詰食品などからセミカルバジドが検出されることが明らかとなったことから、ニトロフラゾンについてはニトロフラゾン自身を分析対象化合物とすることとされ、新たにセミカルバジドの毒性リスクが評価されている。

2. 人に対する健康影響

(国内外の中毒事例、中毒症状、治療法、予後・後遺症 等)

[国内外の中毒事例]

該当データ無し。

[中毒症状]

該当データ無し。

[治療法]

該当データ無し。

[予後・後遺症]

該当データ無し。

3. 汚染防止・リスク低減方法

該当データ無し。

4. リスク評価状況

(1)国内

(評価結果、提言等、耐容摂取量等(急性参照用量含む)等)

食品安全委員会において、セミカルバジドの毒性影響については、発がん性試験、遺伝毒性試験 (*in vivo*における遺伝毒性は陰性)、催奇形性試験といった限られた試験報告しか得られていないため、ADI (一日摂取許容量) あるいはTDI (耐容一日摂取量) を設定するには不十分であり、代謝や毒性等の知見の収集が必要であるとされている。

(2)国際機関及び諸外国

(評価結果、提言等、耐容摂取量等(急性参照用量含む)等)

JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) では、代謝化合物としてセミカルバジドが生成されるニトロフラゾンについては発がん性又は遺伝毒性を有することから ADI は設定しないと評価されている。

ハザード概要シート(案)(セミカルバジド)

IARC(国際がん研究機関)における発がん性に関する評価はグループ3で、ヒトに対する発がん性について分類できないとされている。

5. リスク管理状況

(1)国内

(規格・基準設定状況、その他のリスク管理措置)

セミカルバジドは、フラン系合成抗菌剤のニトロフラゾンの代謝物として生じることから、「ニトロフラゾン不検出」を確認するための分析対象化合物とされていたが、ニトロフラゾンの使用の有無にかかわらず粉卵や瓶詰食品などからセミカルバジドが検出されることが明らかとなったことから、ニトロフラゾンについてはニトロフラゾン自身分析対象化合物とすることとされ、新たにセミカルバジドの毒性リスクが評価されている。

ニトロフラゾンは動物用医薬品として細菌性感染症の治療等を目的として使用されるが、食用動物への使用は禁止されている。

(2)国際機関及び諸外国

(規格・基準設定状況、その他のリスク管理措置)

EFSA(欧州食品安全機関)の評価では、セミカルバジドは弱い非遺伝毒性発がん物質であるが、瓶詰食品等を介してヒトが摂取するセミカルバジドの暴露量は極めて低く、最も多く摂取する可能性が高いとされる乳児の推定暴露量を動物試験で弱い発がん性が認められた用量(マウスの発がん性について100 mg/kg 体重/日程度)と比較した場合でも、5桁の暴露マージン(MOE)があることから、食品中に検出されるセミカルバジドの発がん性によるヒトの健康影響は重要でないとされている。また、セミカルバジドの催奇形性についても3桁以上の暴露マージン(MOE)があるとされている。

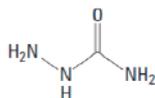
EMA(欧州医薬品審査庁)では、Annex IV(食用動物への使用を認めない動物用医薬品のリスト)該当物質として評価されており、代謝化合物を含め鶏肉及び水産製品に対して1 µg/kgのMRPL(最小要求性能限界:EUにおいてMRL(最大残留基準値(または、残留基準値):各農産物、食品中に残留することが許される、農薬、動物用医薬品、飼料添加物などの最大濃度)が設定できないもの(食用動物に使用が禁止されているもの等)を規制するための基準)を設定している。

6. 参考情報

(1)分子式等

分子式: $\text{CH}_5\text{N}_3\text{O}$

構造式:



物質名(IUPAC)¹: イソセミカルバジド[aminourea]

¹ カタカナ表記と英語表記は異なる文献を引用しているため記載が異なっている。

ハザード概要シート (案) (セミカルバジド)

CAS番号 : 57-56-7

検査・分析法 : ニトロフラゾン試験法

(2)その他

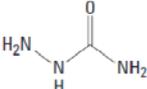
(リスク管理機関等における有用情報等)

該当データ無し。

情報整理シート(セミカルバジド)

調査項目			概要	引用文献
aハザードの名称/別名			セミカルバジド Semicarbazide	2-5-1
b食品中の物質の名称/別名(ハザードが「食品そのものの状態」を指す場合に記入。(例:ハザードが「ジャガイモ」の場合に食品中の物質として「ソラニン」を記入。))			Aminourea, Carbazamide, Carbamylhydrazine, Hydrazinecarboxamide	2-5-2
cハザード等の概況(国内/諸外国)	用途等や汚染実態	①用途(登録・指定を含む使用実態等)や産生実態等(貝毒やシガテラ毒の場合は原因となる有毒渦鞭毛藻に関する事柄を含む)	セミカルバジドは、フラン系合成抗菌剤ニトロフラゾンの代謝物として生じるほか、ニトロフラゾンの使用の有無にかかわらず複数の食品から検出されている。 ニトロフラゾンは、動物用医薬品として細菌性感染症に適用されるが、食用動物への使用は禁止されており食品中には「不検出」とされている	2-5-4 2-5-5
		②調製・加工・調理による影響(特に調理等の処理によるリスクの低減や増加等)	蓋パッキンから食品に溶出する。 粉卵等の食品を次亜塩素酸で処理した際に生じる。	2-5-2 2-5-4 2-5-5
	汚染実態	ハザード等による汚染経路、汚染条件等	③生産段階 該当データ無し	
			④加工・流通段階 瓶詰食品の瓶の蓋から食品中に移行することがあり、蓋に装着されているシーリング剤中のアゾジカルボンアミドに由来することが明らかにされている。	2-5-4
		ハザード等に汚染される可能性のある農畜水産物/食品の生産実態	⑤農畜水産物/食品の種類 該当データ無し	
		⑥国内外の生産実態、海外からの輸入実態 ニトロフラン類は、フラン系の合成抗菌剤で動物用医薬品として細菌性感染症に適用されるが、食用動物への使用は国内及び諸外国の多くで禁止されており、食品中には「不検出」とされている。 飼料安全法に基づく規格基準の規定により飼料には「含んではならない」とされている。 輸入食品等の食品衛生法違反事例(平成19年4月) ・加熱後摂取冷凍食品:えびフライ(インドネシア産) ・冷凍養殖えび(インドネシア産) ・乾燥エビ(ベトナム産) ※H19.5.31 基準改定では「ニトロフラゾン不検出」を確認する分析対象化合物からセミカルバジドが除外され、違反として取扱わないため全量通関するケースもある	2-5-3 2-5-4	
		⑦注目されるようになった経緯(事故や事件があった場合に記入。)	輸入粉卵から検出されたことから、食品安全委員会においてこれらの評価がなされている(2003年6月) 海外では2003年に瓶詰食品中で発生することが明らかにされたため予備勧告がなされた	2-5-4 2-5-5
dヒトに対する健康影響	①中毒事例(国内/諸外国)	該当データ無し		
	②中毒症状(摂取から発症までの時間・期間を含む)	該当データ無し		
	③治療法	該当データ無し		
	④予後・後遺症	該当データ無し		
e汚染防止・リスク低減方法			該当データ無し	
fリスク評価状況(国内/国際機関/諸外国)		①評価結果(最終結果または途中経過を記入。)	該当データ無し	
		②提言等	該当データ無し	
	耐容摂取量等	③耐容摂取量、摂取許容量及び急性参照用量	国内:親化合物のニトロフラゾンについてはADIあるいはTDIを設定するのは適当でなく、セミカルバジドについては発がん性試験、遺伝毒性試験、催奇形性試験等限られた試験報告しか得られていないため評価には不十分。 JECFA:代謝化合物としてセミカルバジドが生成されるニトロフラゾンについては、発がん性又は遺伝毒性を有することからADIは設定しないと評価されている。 IARCにおける評価「グループ3」:ヒトに対する発がん性について分類できない。	2-5-2 2-5-4 2-5-5
		④耐容摂取量、摂取許容量及び急性参照用量の根拠	該当データ無し	

情報整理シート(セミカルバジド)

		⑤安全係数	該当データ無し	
暴露評価		⑥推定一日摂取量	瓶詰食品からの推定摂取量 (EFSA) は、 成人：0.02 μg/kg 体重/日 乳幼児：0.35~1.4 μg/kg 体重/日	2-5-5
		⑦推定方法	該当データ無し	
	⑧MOE (Margin of exposure)		動物実験において影響が認められている SEM の用量は、マウスの発がん性について 100 mg/kg 体重/日程度であり、最悪のケースを想定しても弱い発がん性が認められた用量と、乳児を含めたヒトの暴露との間には、少なくとも 5 桁の MOE があると、食品中に検出される SEM の発がん性によるヒトの健康影響は重要でないとして評価されている。また、催奇形性についても 3 桁若しくはそれ以上の MOE があるとされている。	2-5-4
毒性評価	体内動態	⑨経口摂取における吸収及び吸収率	雄ラットに0.1、1、10mg/kgを単回強制経口投与 Cmax：86.1、832、8049 ng-eq/mL、Tmax：0.67、1.0、10 ng-eq/mL	2-5-5
		⑩分布	特定臓器への蓄積などは認められていない	2-5-5
		⑪代謝(半減期)	雄ラットに0.1、1、10mg/kgを単回強制経口投与 16、21、17 時間	2-5-5
		⑫排出(排泄)	雄ラットに0.1、1、10mg/kgを単回強制経口投与 尿中：84.3、81.7、87.1%、糞中：6.9、9.4、3.7%呼吸：4.7%、4.3%、4.1%、体内：2.0、1.1、1.3%が残存	2-5-5
		⑬毒性学上重要な化合物	該当データ無し	
	毒性	⑭急性毒性	該当データ無し	
		⑮眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感受性試験	該当データ無し	
		⑯亜急性毒性	該当データ無し	
		⑰慢性毒性	該当データ無し	
		⑱発がん性	マウス経口投与試験において 94~130mg/kg 体重/日の用量で発がん性陽性であるが、ラットでは陰性。	2-5-4 2-5-5 2-5-6
		⑲生殖発生毒性	ラットの妊娠5、7、10、13または15日のいずれか1日に 50~150 mg/kg を1回皮下投与し、生存胎児に数の減少と種々の奇形を認めている。	2-5-9
		⑳遺伝毒性	<i>in vitro</i> 試験：代謝系非存在下で陽性 <i>in vivo</i> 試験：mDNA 損傷性試験及び小核試験で陰性	2-5-5 2-5-6
		㉑微生物学的影響	該当データ無し	
		㉒その他	該当データ無し	
gリスク管理状況(国内/国際機関/諸外国)	①規格・基準設定状況(基準値等)		国内：セミカルバジドは、フラン系合成抗菌剤のニトロフラゾンの代謝物として生じることから、「ニトロフラゾン不検出」を確認するための分析対象化合物とされていたが、ニトロフラゾンの使用の有無にかかわらず粉卵や瓶詰食品などからセミカルバジドが検出されることが明らかとなったことから、ニトロフラゾンについてはニトロフラゾン自身を分析対象化合物とすることとされ、新たにセミカルバジドの毒性リスクが評価されている。ニトロフラゾンは動物用医薬品として細菌性感染症の治療等を目的として使用されるが、食用動物への使用は禁止。 EMA:代謝化合物としてセミカルバジドが生成されるニトロフラゾンについては、Annex IV (食用動物への使用を認めない動物用医薬品のリスト) 該当物質として評価。代謝化合物を含め鶏肉及び水産製品に対して 1μg/kg の MRPL (Minimum Required Performance Limit) を設定	2-5-4
	②その他のリスク管理措置		EFSA の評価では、セミカルバジドを最も多く摂取する可能性があるのは乳児であるが暴露量は低く、推定暴露量と動物試験で発がん性が認められた用量とを比較すると、5 桁の暴露マージンがあり、催奇形性についても 3 桁以上のマージンがあるとされている。	2-5-4 2-5-5
h参考情報	分子式等(複数の関連物質がある場合は代表的なものについて記入のこと)	①分子式/構造式		2-5-4

情報整理シート(セミカルバジド)

		CH ₂ N ₂ O	
	②分子量	75.0699	2-5-1
	③物質名(IUPAC)	イソセミカルバジド[aminourea] ※カタカナ表記と英語表記は異なる文献を引用しているため記載が異なっている。	2-5-1 2-5-10
	④CAS名/CAS番号	57-56-7	2-5-2
物理化学的 性状(複数の関 連物質がある場合 は、代表的なもの について記入のこと)	⑤性状	該当データ無し	
	⑥融点(°C)	該当データ無し	
	⑦沸点(°C)	該当データ無し	
	⑧比重	該当データ無し	
	⑨溶解度	該当データ無し	
	⑩検査・分析法	ニトロフラゾン試験法	2-5-7
備考	⑪出典・参照文献(総説)	あり	2-5-8
	⑫その他(リスク管理機関における情報等)	該当データ無し	

注1)各項目に該当する情報が無い場合は、「該当なし」「該当データ無し」等と記載した。

注2)各項目名については、ハザード等の特性に合わせた適切な文言へ変更した。

引用文献

2-5-1. PubChem Compound Summary http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5196&loc=ec_rcs

2-5-2. 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 食品中のセミカルバジド

<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/chemical/semicarbazide/sem.html>

2-5-3. 厚生労働省 輸入食品等の食品衛生法違反事例 平成19年4月

<http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/1-4/2007/04.html>

2-5-4. 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 ニトロフラン類(ニトロフラゾン、ニトロフラントイン、フラゾリドン及びフルタドン) 平成19年5月11日 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0420-4-49.pdf>

2-5-5. EFSA Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Semicarbazide in food 2005

<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/s219.pdf>

2-5-6. EFSA Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids 2006 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/297.pdf>

2-5-7. 厚生労働省 ニトロフラゾン試験法

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu3/san-018.html>

2-5-8. WHO Semicarbazide

2-5-9. Mónica de la Fuente del Rey. Teratogenic Effect of Semicarbazide in Wistar Rats Biology of the Neonate Vol. 49, No. 3 1986

2-5-10. 日化辞Web JSTの有機化合物辞書DB「日本化学物質辞書」検索サービス 化学構造検索、名称検索

http://nikkajiwebjst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.jsp

※平成 22 年度食品安全確保総合調査「輸入食品等の摂取等による健康影響に係る緊急時に対応するために実施する各種ハザード(微生物・ウイルスを除く。)に関する文献調査報告書」より抜粋 (株式会社三菱総合研究所作成)

(参考)

内閣府食品安全委員会事務局
平成 22 年度食品安全確保総合調査報告書

輸入食品等の摂取等による健康影響に 係る緊急時に対応するために実施する 各種ハザード(微生物・ウイルスを除く。) に関する文献調査 報告書

平成 23 年 3 月

MRI 株式会社三菱総合研究所

I. 調査の概要

1. 調査目的

現在、食品安全委員会は、緊急事態等（注1）の発生時に把握している科学的知見をハザード概要シート（注2）に取りまとめ、国民に向けて情報提供を行っている。

一方、国民からはより迅速な情報提供を求められているが、現状においては、ハザード概要シートをゼロから作成しているため、その完成までに多くの時間を要している。

そのため、今後、緊急事態等の発生時の一層迅速な情報提供に資することを目的として、輸入食品、添加物、器具又は容器包装等（以下「輸入食品等」という。）の摂取等による健康影響に係る緊急事態等の発生の原因となることが将来的に懸念されるハザード（微生物・ウイルスを除く。）について、当該ハザードの特徴、人の健康への影響、関連食品等に関する文献を収集し、データ等を情報整理シート（注3）にまとめるとともに、あらかじめハザード概要シート（案）を作成した。

（注1）緊急事態等

食品の摂取を通じて、国民の生命又は健康に重大な被害が生じ、又は生ずるおそれがある場合であって、食品の安全性を確保するために緊急の対応を要するとき（食品安全関係府省緊急時対応基本要綱（平成16年4月15日関係府省申し合せ）の第1項に規定）。

（注2）ハザード概要シート

緊急事態等の発生時に、食品安全委員会が把握している科学的知見を取りまとめ、いち早く国民に向けて分かりやすく情報提供することを目的とするものであり、物質の科学的性質等の情報を日本工業規格A列4番（以下「A4サイズ」という。）1～2枚程度にとりまとめたもの。具体的な記載事項は、用途や使用状況等の概要、毒性の程度、国内外での評価状況、分子式等。

（注3）情報整理シート

各ハザードについて、その概要とハザード概要シートを作成する際に使用した引用文献を整理したもの。

2. 調査項目

2.1 調査対象ハザードの選定

農薬、動物用医薬品、食品添加物の各分野については厚生労働省が毎年公表している「輸入食品監視指導計画に基づく監視指導結果」の過去3か年度（平成19年度、平成20年度、平成21年度）の検査内容別の違反事例から、自然毒（植物性自然毒）については厚

※平成22年度食品安全確保総合調査「輸入食品等の摂取等による健康影響に係る緊急時に対応するために実施する各種ハザード(微生物・ウイルスを除く。)に関する文献調査報告書」より抜粋 (株式会社三菱総合研究所作成)

生労働省が毎年公表している「食中毒統計」の過去3か年次(平成19年次、平成20年次、平成21年次)の食中毒発生事件事例から、調査対象ハザードを選定した。選定したハザード数を以下に示す。

分野	対象	選定数
農薬	残留農薬に係る違反事例	30
動物用医薬品	残留動物用医薬品に係る違反事例	13
食品添加物	指定外食品添加物の含有に係る違反事例	20
自然毒 (植物性自然毒)	食中毒発生事例のうち原因物質が自然毒 - 植物性自然毒できのこに関する事件事例 (ツキヨダケ、ドクササコ等)	16
	食中毒発生事例のうち原因物質が自然毒 - 植物性自然毒で高等植物に関する事件事例 (アジサイ、トリカブト等)	10
自然毒 (動物性自然毒)	下痢性貝毒、麻痺性貝毒、記憶喪失性貝毒、神経性貝毒、アザスピロ酸、フグ毒、シガテラ毒、パリトキシン及び関連毒、テトラミン	9
かび毒	オクラトキシンA、ステリグマトシスチン、パツリン、ゼアラレノン、T-2 トキシン、HT-2 トキシン、フモニシン	7
汚染物質	水銀(総水銀、メチル水銀)、鉛、有機スズ化合物、ダイオキシン類(注4)、ヒ素、フタル酸エステル、臭素系難燃剤、カルバミン酸エチル	9

(注4) ダイオキシン類

ダイオキシン類対策特別措置法(平成11年7月16日法律第105号、最終改正:平成22年5月19日法律第34号)第2条に規定のダイオキシン類のことで、ポリ塩化ジベンゾフラン、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン、コプラナーポリ塩化ビフェニルをいう。

2.2 専門家の選定

ハザードの各分野(農薬、動物用医薬品、食品添加物、自然毒、かび毒、汚染物質)に関する有識者であって調査対象ハザードに係るリスク評価及びリスク管理に関する調査・研究等に関わった経験を有する専門家を各分野それぞれ2名以上選定した。

2.3 ハザード概要シート(案)等の作成

ハザード概要シート(案)等の作成を行った。それに合わせて以下を実施した。

※平成 22 年度食品安全確保総合調査「輸入食品等の摂取等による健康影響に係る緊急時に対応するために実施する各種ハザード(微生物・ウイルスを除く。)に関する文献調査報告書」より抜粋 (株式会社三菱総合研究所作成)

(1) 文献の収集

情報整理シートに記載すべきデータが記載されている国内外の文献等の収集を行った。

(2) 関連データの抽出・整理

収集した文献から情報整理シートの項目に関連する記述・データを抽出し、主要な文献ごとに要約を作成した。

(3) 情報整理シートの作成

要約したデータ等を、情報整理シートの該当項目に簡潔に記載し、各専門家による確認を受けた。

(4) データベースの作成

収集した文献について、データベースにとりまとめた。

(5) 概要の作成

特に①ハザード等の概況とヒトに対する健康影響、②汚染防止・リスク低減方法、③リスク評価状況④リスク管理状況について要約を記載し、各専門家による確認を受けた。

(6) ハザード概要シート(案)の作成

抽出、要約したデータからハザード概要シートの原案を作成し、各専門家による確認を受けた。

なお、ハザード概要シートは、国民に対する情報提供を目的とするものであるため、原案作成に当たっては、平易な言葉を用い、また国民が得たいと考える情報を正確に提供できるように工夫して作成するよう特に留意した。

調査方法についての詳細は、下記 URL を御参照ください。

http://www.fsc.go.jp/sonota/h22mri_houkoku.pdf