

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成 19 年 4 月 6 日まで募集

動物用医薬品評価書

ニトロフラン類(フラゾリドン、ニトロフラントイン、フラルタドン、ニトロフラゾン)の食品健康影響評価について(案)

2007年3月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

〈目次〉

	頁
1. はじめに	3
2. フラゾリドン及びAOZについて	3
3. ニトロフラントイン及びAHDについて	4
4. フラルタドン及びAOMZについて	5
5. ニトロフラゾン及びSEMIについて	5
6. SEMIに関する毒性知見について	6
6-1. 遺伝毒性について	6
6-2. SEMIに係るその他の毒性知見について	9
6-3. ニトロフラゾンに由来しないSEM生成機構及び汚染状況に関する知見	9
6-4. SEMの暴露に係るEFSAの評価について	10
7. 食品健康影響評価について	11

〈審議の経緯〉

平成19年 1月12日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請
平成19年 1月15日	関係書類の接受
平成19年 1月18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 1月26日	第66回動物用医薬品専門調査会
平成19年 2月23日	第68回動物用医薬品専門調査会
平成19年 3月 8日	第181回食品安全委員会（報告）
平成19年 月 日	
— 月 日	国民からの意見情報の募集

〈食品安全委員会委員〉

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
 本間 清一
 *平成19年2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〉

平成19年2月12日から		
三森 国敏(座長)	三森 国敏(座長)	
井上 松久(座長代理)	井上 松久(座長代理)	
青木 宙	津田 修治	寺本 昭二
明石 博臣	寺本 昭二	長尾 美奈子
江馬 眞	長尾 美奈子	中村 政幸
大野 泰雄	中村 政幸	林 眞
小川 久美子	林 眞	平塚 明
渋谷 淳	藤田 正一	藤田 正一
嶋田 甚五郎	吉田 緑	吉田 緑
鈴木 勝士		
	津田 修治	

〈参考人〉

(器具・容器包装専門調査会) 河村 葉子
 堀江 正一
 (化学物質専門調査会) 太田 敏博

〈専門参考人〉

能美 健彦

要約

ニトロフラン類(フラゾリドン、ニトロフラントイン、フラルタドン、ニトロフラゾン)及びこれらの代謝物である 3-アミノ-2-オキサゾリドン(AOZ)、1-アミノヒダントイン(AHD)、3-アミノ-5-モルフォリノメチル-2-オキサゾリドン(AMOZ)及びセミカルバジド(SEM)について、食品健康影響評価を実施した。評価に用いた資料は薬事・食品衛生審議会評価書(2003年)、JECFA(1992年)及びEFSA(2003、2005年)レポート、EMEA、あるいは国内で実施された各種試験報告書及び公表文献等である。

ニトロフラン類の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いる。食品衛生法では、ニトロフラン類は、『食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質』に指定され、その代謝物である AOZ、AHD、AMOZ 及び SEM を分析対象化合物として規制が行われていて、今回の評価において SEM を除く各物質は、いずれも ADI を設定することは適当でないと判断された。

SEM については、ニトロフラゾンの使用の有無に係わらず、いくつかの食品から検出されることが判明しており、分析対象としては適切でない可能性がある。SEM そのもののリスクについては、発がん性試験、遺伝毒性試験、催奇形性試験といった限られた試験報告しか得られておらず、ADI あるいは TDI を設定するには不十分である。

しかし、EFSA で実施された、動物実験で認められた各種の知見と食品からの想定される暴露量とを比較考量する方法は、現時点でも可能な評価法であると考えられ、この方法を適すると、SEM を体重当たりで最も多く摂取する可能性がある乳児の最悪ケースでも、発がん性について 5 桁の安全マージン、催奇形性でも 3 桁もしくはそれ以上のマージンが見込まれている。国内における SEM の食品中の含有量、暴露量が EFSA で検討されたものと同程度であれば、暫定的評価として、SEM が毒性影響を示す量と暴露量の間 MOE^a は大きく、リスクとしては小さいものであると考えられる。

^a Margin Of Exposure ; 暴露マージン

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ラルタドンをいう)の食品健康影響評価について(案)

1. はじめに

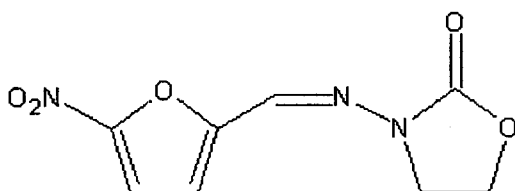
ニトロフラン類はフラン系の合成抗菌剤の総称であるが、食品衛生法においてはいわゆるポジティブリスト制度の導入に伴い、『食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質』に指定され、ニトロフラゾン、ニトロフラントイン、フラゾリドン、フラルタドンがその対象とされている。具体的には、これらの代謝物であるセミカルバジド(SEM)、1-アミノヒダントイン(AHD)、3-アミノ-2-オキサゾリドン(AOZ)及び 3-アミノ-5-モルフォリノメチル-2-オキサゾリドン(AMOZ)を分析対象化合物とした分析法が告示により規定され、これらの規制が実施されているところである。

ニトロフラン類の食用動物への使用は国内及び諸外国においても多くで禁止されている。フラゾリドンとニトロフラゾンについて平成 15 年に過去に厚生労働省の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会(以降薬食審)において評価され⁽¹⁾、フラゾリドンについては遺伝毒性発がん性物質である可能性が高く、その代謝物である AOZ については *in vivo* 及び *in vitro* の遺伝毒性が陽性であり発がん性を有する可能性が極めて高いと考えられることから、1 日摂取許容量(ADI)を設定することは適当でない、ニトロフラゾン及びその代謝物である SEM については発がん性を示した動物試験の結果があり、メカニズムは明らかでないものの ADI を設定することは適当でないとされている。ニトロフラントイン、フラルタドンについては国内で評価された事例はない。

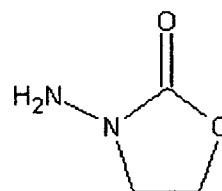
国際的には JECFA においてフラゾリドンについては遺伝毒性発がん性が否定できないこと、ニトロフラゾンについては発がん性に関する NOEL が得られていないことから ADI は設定されていない⁽²⁾⁽³⁾。EMEA においてはニトロフラゾン、ニトロフラントインについては ADI、MRL を設定するための情報が不十分、フラルタドンについては情報がなく、フラゾリドンについては NOEL が得られないこと及び遺伝毒性が認められることからいずれも Annex IV(食用動物への使用を認めない動物用医薬品)該当物質と評価され⁽⁴⁾⁽⁵⁾、1µg/kg の MRPLs (Minimum Required Performance Limits) が、鶏肉及び水産製品について設定されている⁽⁶⁾。一方、SEM については近年ニトロフラゾンに由来するものだけでなく、アゾジカルボンアミドを使用したプラスチックガasketや、カラギーナン、ゼラチン、粉卵等の食品あるいは食品原料を次亜塩素酸塩で処理した際、あるいは詳細な生成機構は不明であるが、自然にも生じることが明らかとなり、2003 年 10 月及び 2005 年 7 月に EFSA が評価を実施している⁽⁷⁾⁽⁸⁾。また、国内においても複数の *in vivo* 遺伝毒性試験が新たに実施されている。

このため、今般厚生労働省より、ニトロフラン類及びその代謝物についての暫定基準の評価に当たり、特に SEM の遺伝毒性及び現時点におけるリスクを含めた食品健康影響評価を行うことが食品安全委員会に依頼されたものである。

2. フラゾリドン及び AOZ について⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾



フラゾリドン



AOZ

フラゾリドン及びその主要な代謝物である AOZ については、過去に薬食審において JECFA あるいは EMEA において評価された試験成績の総括がなされており、その概要は次の通りである。

○フラゾリドン

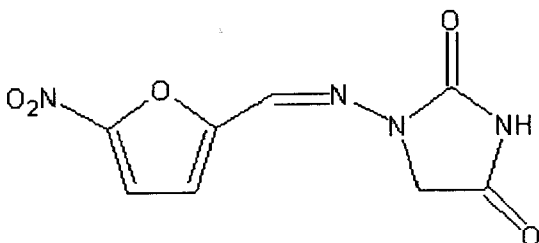
発がん性については、SwissMBR/ICR マウスを用いた混餌投与による試験において、24mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄で気管支癌、雄でリンパ肉腫の増加、Fischer ラット又は Sprague-Dawley ラットを用いた混餌投与による試験において、Fischer ラットでは 12.5mg/kg 体重/日投与群の雌で良性又は悪性の乳腺腫瘍の増加、25mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で皮脂腺腫及び甲状腺腫、雄で基底細胞腫及び基底細胞がんの増加、50mg/kg 体重/日投与群の雌で乳腺腫瘍の増加、Sprague-Dawley ラットでは 50mg/kg 体重/日投与群の雌で乳腺腫瘍の増加、雄で中枢神経系の星状膠細胞腫の増加が認められた。遺伝毒性については、*in vitro* の DNA 修復試験、Ames 試験、ほ乳類培養細胞を用いた UDS 試験、遺伝子突然変異試験、SCE 試験、及び染色体異常試験等が実施されほとんどの試験において陽性反応が認められ、*in vivo* ではキイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陽性、マウスを用いた小核試験は不明瞭であった。これらのことから、フラゾリドンは遺伝毒性を有する発がん物質である可能性が高い。

○AOZ

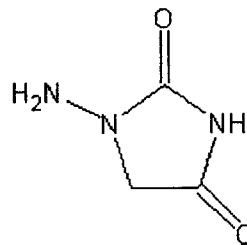
発がん性については評価されていないが、遺伝毒性について *in vitro* の Ames 試験(-S9 の *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, TA1537 及び±S9 の *E. coli* WP2uvrA)、ヒトの末梢リンパ球を用いた染色体異常試験(-S9)、*in vivo* のマウスを用いた小核試験で陽性を示したことから、発がん性を有する可能性は極めて高い。

これらのことから、フラゾリドン及び AOZ については入手された資料から見る限り、ADI を設定することは適当でないと考えられると評価している。この評価は現時点の JECFA、EMEA の評価とも矛盾が無く、今般の評価依頼に当たって、これらの結論を変更するに足る新たな知見は提出されていないことから、この評価結果を見直す必要はないものと考えられる。

3. ニトロフラントイン及び AHD について⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁹⁾



ニトロフラントイン



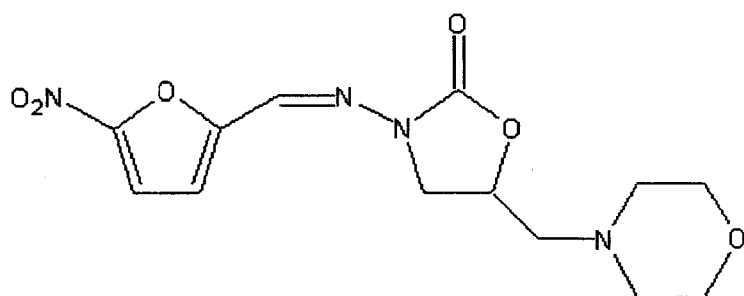
AHD

ニトロフラントイン及びその主要な代謝物である AHD については、国内における評価はない。ニトロフラントインについては米国 NTP において B6C3F₁ マウス及び F344/N ラットを用いた 2 年間の発がん性試験が実施されており、その結果 B6C3F₁ マウスの雄及び F344/N ラットの雌では発がん性を示す証拠はない(no evidence of carcinogenic activity)が、B6C3F₁ マウスの雌では卵巣で管状腺腫(tubular cell adenoma)、良性混合腫瘍(benign mixed tumor)、顆粒膜細胞腫(granulosa cell tumor)の増加 (clear evidence of carcinogenic activity)、及び F344/N ラットの雄ではまれにしか認められない腎臓の尿細管上皮由来の腫瘍(tubular cell neoplasms)の増加 (some evidence of carcinogenic activity)が示されたとしている。また、JECFA のニトロフラゾンの評価書中でニトロフラントインはマウスにおいて卵巣で良性腫瘍が増加し、卵巣の萎縮に伴う二次的影響と思われるものの、ニトロフラン類の影響は否定できず、NOEL も求められないと記載されている。EMEA ではニトロフラントインについては情報が不足しており、ADI 及び MRL を設定せず食用動物への使用を認めない動物用医薬品リストに掲載している。また、2006 年の Big Blue マウスの種々の臓器における導入 *c H* 遺伝子の突然変異試験の論文報告では、腎臓において弱いながら有意な変異プラーク数の増加が認められたとされている⁽¹⁰⁾。

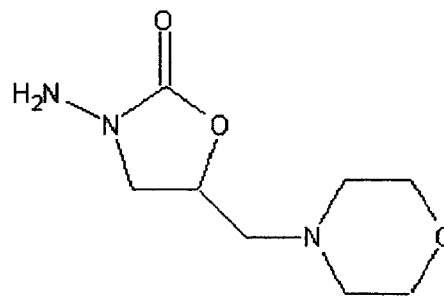
AHD については情報が得られていない。

今般の評価依頼に当たって、これらの結論を変更するに足る新たな知見は提出されておらず、発がん性が否定できず及びそのメカニズムも明確でないことから、ニトロフランイン及び AHD について ADI を設定することは適当でないと考えられる。

4. フラルタドン及び AMOZ について⁽⁴⁾



フラルタドン

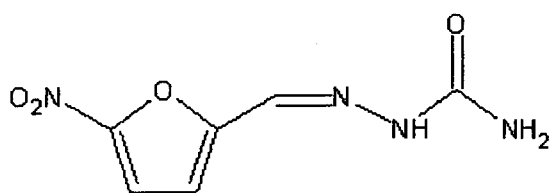


AMOZ

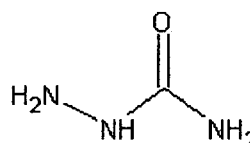
フラルタドン及び AMOZ については、国内や JECFA における評価、NTP による発がん性試験等の情報は得られていない。EMEA においてはフラルタドンについては情報がないため、ADI 及び MRL は設定せず食用動物への使用を認めない動物用医薬品リストに掲載するとしている。

このように、フラルタドン及び AMOZ については、ほとんど情報が得られていない状況にあり、評価を行うことは出来ない。EMEA で ADI 及び MRL を設定せず、食用動物への使用を禁じていること、ニトロフラン類の多くが発がん性を疑われる物質であることを考慮すると、必要な科学的知見が得られるまで、ADI を設定することは適当でないと判断するのが適当であると考えられる。

5. ニトロフラゾン及び SEM について^{(1),(2),(4)}



ニトロフラゾン



SEM

ニトロフラゾン及びその主要な代謝物である SEM については、過去に薬食審において JECFA あるいは EMEA において評価された試験成績の総括がなされており、その概要は次の通りである。

○ニトロフラゾン

発がん性については、B6C3F₁ マウスを用いた混餌投与による 2 年間の試験において、14mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で卵巣萎縮、卵巣胚上皮過形成、卵巣顆粒膜細胞腫、卵巣の良性混合腫瘍の増加、Holtzman 雌ラットを用いた混餌投与による試験において 36 週間の 150mg/kg 体重/日の投与、あるいは 53 週間の 75mg/kg 体重/日以上以上の投与で良性乳腺腫瘍の増加、CFE ラットを用いた混餌投与(50-55mg/kg 体重/日)による 45 週間の試験において、雌で良性の乳腺腫瘍の増加、F344/N ラットを用いた混餌投与による

2年間の試験において、11mg/kg 体重/日以上投与群の雌で乳腺線維腺腫の増加(腺がんは増加せず)が認められた。遺伝毒性については、*in vitro* の DNA 損傷試験、Ames 試験、ほ乳類培養細胞を用いた復帰突然変異試験、SCE 試験及び染色体異常試験が実施され全てにおいて陽性反応が認められているが、*in vivo* では染色体異常試験、小核試験では陰性であった。

OSEM

発がん性については、Swiss マウスの 0.0625%SEM・HClの飲水投与^bによる試験において、雌に弱いながらも血管由来の腫瘍と肺腫瘍の増加、dd マウスの雌を用いた7ヶ月の混餌投与(0.1%SEM・HCl)試験で肺腫瘍の増加が認められた。ラットにおいては発がん性は認められない、あるいは評価するのに不十分な報告であった。遺伝毒性については *in vitro* の Ames 試験では *S. typhimurium* TA1535 の-S9 条件下で弱い陽性反応が認められたが、TA1537、1538、98、100 では陰性であった。*in vitro* では ³²P 標識 DNA を用いた DNA 損傷試験において Cu(II)存在下で DNA 付加体の形成が認められた。*in vivo* では雄 Swiss マウスにおける肝及び肺の DNA アルカリ溶出法では陰性であった。

これらのことから、「ニトロフラゾン及び SEM については発がん性を示した試験結果があり、発がん物質であると考えられる。発がん性のメカニズムは明らかでないものの、入手された資料から見る限り、ADI を設定することは適当でないと考えられる」と評価している。なお、SEM の IARC における評価はグループ 3 「人に対する発がん性について分類できない(Not classifiable as to its carcinogenicity to humans)」である。⁽¹¹⁾

ニトロフラゾンについては、今般の評価依頼に当たって、これらの結論を変更するに足る新たな知見は提出されていないことから、この評価結果を見直す必要はないものと考えられる。

一方、SEM については、ニトロフラゾンの使用以外に、アゾジカルボンアミドを使用したプラスチックガスケットや、カラギーナン、ゼラチン、粉卵等の食品あるいは食品原料を次亜塩素酸塩で処理した際、あるいは詳細な生成機構は不明であるが、自然にも生じることが明らかとなり、新たに EFSA 等でより詳細なリスク評価が実施されている。また、国内においても *in vivo* の遺伝毒性試験が新たに実施され、その結果が報告されている。これらの知見に基づき SEM については従前の評価を見直す必要があるかについても検討する必要性があると考えられることから、毒性知見、ニトロフラゾンに由来しない SEM の生成機構及び汚染状況に関する知見等について以下にとりまとめを行った。

6. SEM に関する毒性知見について

6-1. 遺伝毒性について

これまでに報告されている遺伝毒性に関する主な報告は次の通りである。

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	623~9988 µg/plate(±S9)	TA1535 で陽性 ⁽¹²⁾
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	62~5000 µg/plate(±S9)	TA1535, TA100 で陽性 ⁽¹³⁾
染色体異常	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞 (試験1)	75~600 µg/mL, (+S9; 4+14hr)	陰性 ⁽¹⁴⁾
		75~1115 µg/mL, (-S9; 4+14hr)	
	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞 (試験2)	200~900 µg/mL, (-S9; 18hr, 32hr)	陰性 ⁽¹⁴⁾
		200~900 µg/mL, (+S9; 4+14hr, 28hr)	
前進突然変異(MLA)	L5178Y マウスリンパ腫細胞	0.013~10 mmol/L(±S9)	陽性 ⁽¹⁵⁾

^b SEM 摂取量は雄 4.8mg/匹/日、雌 3.3mg/匹/日と推測されており、雌の体重を 25~35g、雄の体重を 30~40g とした場合おおよそ 120~160mg/kg 体重/日、94~130mg/kg 体重/日