

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくメトロニダゾールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

メトロニダゾール

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めたことの見直しについて、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：メトロニダゾール [Metronidazole]

(2) 用途：抗原虫剤

5-ニトロイミダゾール類に属する抗原虫剤である。原虫又は菌体内で酸化還元系により還元され、ニトロソ化合物に変化し、抗原虫作用及び抗菌作用を示すと考えられる。また、反応の途中で生成したヒドロキシルラジカルが、DNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招くとも報告されている。

海外では、原虫（トリコモナス、トレポネーマ及びヒストモナス）、偏性嫌気性菌等（バクテロイデス、フソバクテリウム、カンピロバクター及びクロストリジウム）による感染症の治療にヒト用医薬品として使用される。

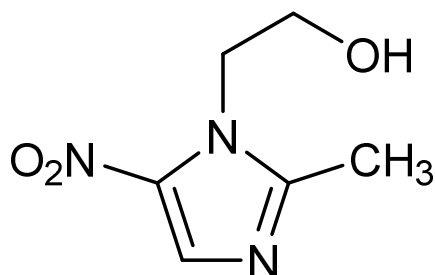
日本では、動物用医薬品としては承認されていないが、ヒト用医薬品としてトリコモナス症、ヘリコバクター・ピロリ感染症等の治療薬として承認されている。

(3) 化学名

2-(2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol (IUPAC)

2-methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_6H_9N_3O_3$

分子量 171.15

2. 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メトロニダゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) JECFAにおける評価

JECFAは、メトロニダゾールについて利用できる妥当なデータがないため、毒性学的な評価を行っていない。

(2) EMEAにおける評価

メトロニダゾールの代謝に関する情報は、他のニトロイミダゾール類に関して実証されているような、組織におけるイミダゾール構造が共有結合した付加体の形成と毒性学的関連性に対応していなかった。

反復投与毒性試験において、メトロニダゾールに対するNOELは求められなかった。また、反復投与毒性試験において雄の生殖能の障害が記述されているが、生殖能に関するメトロニダゾールの影響は、明確に調べられていない。さらに、メトロニダゾールが催奇形性を有する可能性が示されているが、十分に試験されていない。

メトロニダゾールは、*in vitro*でのほ乳類細胞及びヒト細胞並びに*in vivo*でのマウスにおいて、遺伝毒性を有することが明らかにされている。また、遺伝毒性作用は、メトロニダゾールを経口投与されたヒトでも知られている。

メトロニダゾールは、マウス及びラットにおいて、発がん性を有することが明らかにされている。メトロニダゾールの長期治療を受けた非常に若齢の患者において腫瘍の発生率が増加したことから、メトロニダゾールはヒトにおいて発がん性を有するのではないかという疑いが強まっている。IARCによれば、メトロニダゾールは、ヒトにおいて発がん性を有する可能性があるとしてされている。また、メトロニダゾールで可能性が疑われている腫瘍プロモーションのメカニズムに関する利用可能なデータはない。

EMEAは、メトロニダゾールの発がん性の遺伝毒性メカニズムによると、閾値濃度を設定し、ADIを算出することはできないと判断している。

(3) 食品健康影響評価について

メトロニダゾールは遺伝毒性発がん物質であることが否定できず、ADIを設定することは適当でない。

3. 諸外国における状況

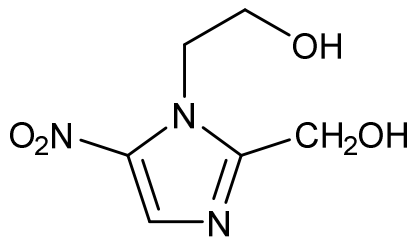
JECFAにおいて1989年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として定める現行の管理措置を維持することとし、メトロニダゾールは食品に含有されるものであってはならないものとする。

規制対象物質はメトロニダゾール及び代謝物 A とする。代謝物 A には親化合物と比較して約 10 倍の遺伝毒性があることが確認されていることから、規制対象に含めることとした。



1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール (代謝物 A)

なお、JECFA において残留試験は実施されていないが、別途薬物動態試験が実施されている。その結果は以下のとおりである。

①ラット (Wistar 系又は SD 系、雌、200 g) にメトロニダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与後 24 時間の尿及び胆汁中の代謝物が薄層クロマトグラフィーにより調べられた。尿中には 14 種類の代謝物が検出された。そのうち 6 種類は、メトロニダゾール (投与量の 15%)、その硫酸及びグルクロン酸抱合体 (投与量の 7~11% 及び 3~11%)、代謝物 A (投与量の 4%)、代謝物 B (投与量の 0.2%) 及び代謝物 C (投与量の 5%) であった。胆汁中には 3 種類の代謝物が検出され、それらはメトロニダゾール、その硫酸及びグルクロン酸抱合体であった。

②ラット (体重 200 g、雌) に [ring-2-¹⁴C] 標識メトロニダゾールを単回投与 (10 mg/kg 体重) し、最終投与 1、4、8 及び 24 時間後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるメトロニダゾールの残留濃度について測定した。

表1: ラットに [ring-2-¹⁴C] 標識メトロニダゾールを単回投与した後の各組織中の総残留濃度 (µg eq/mL又はg)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	1	4	8	24
筋肉	5.71	2.48	1.12	0.29
肝臓	11.04	6.84	3.41	1.98
腎臓	8.57	5.04	1.98	1.57

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 暫定基準告示
- 平成24年 2月22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26年 5月20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27年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年12月15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
- 大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 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教授
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 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 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鰐淵 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

メトロニダゾールについては、食品に含有されるものであってはならないとする現行の食品規格を維持することが妥当である。