

ロニダゾール (案)

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：ロニダゾール [Ronidazole]

(2) 用途：寄生虫駆除剤・抗原虫剤

5-ニトロイミダゾール類に属する寄生虫駆除剤・抗原虫剤である。

海外では、動物用医薬品として、七面鳥のヒストモナス症の予防及び治療並びに豚赤痢の予防及び治療を目的に使用されると報告されていた。また、1996年以前のEMEAの評価書によれば、ハトのトリコモナス症及び牛の膣トリコモナス症の治療にも使用されると報告されていた。現在、EUではロニダゾールを最大残留基準値 (MRL) が設定できない成分とし、食用動物への使用が禁止されている。

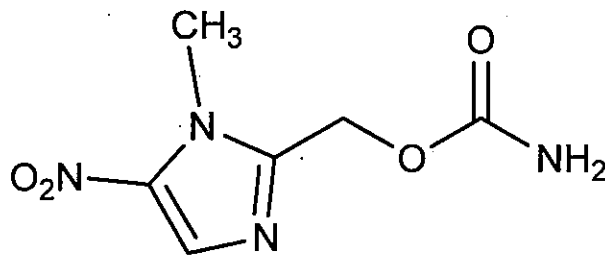
国内では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

(3) 化学名

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

1-methyl-5-nitroimidazole-2-methanol carbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_6H_8N_4O_4$

分子量 200.15

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、1989年及び1994年の2回評価を行っている。

1989年の評価では、慢性毒性試験及び発生毒性試験において、NOELが5 mg/kg体重/日以上であることが明らかであるとし、NOEL 5 mg/kg 体重/日及び安全係数200に基づいて、暫定的な一日摂取許容量（ADI）を0～0.025 mg/kg 体重/日と設定した。安全係数は、ほ乳動物におけるロニダゾールの遺伝毒性試験、発がん性及び他に関連する毒性影響についてのNOELを調べた最近の発がん性試験2試験の結果から選定された。これにはロニダゾールの複数の代謝物に変異原性がないことも影響している。

当時の評価において、JECFAは発がん性試験の個々の動物のデータ提出及び発がんメカニズムを調べた試験成績を1993年までに提出するよう求めた。

1994年の評価では求められたデータが提出されなかったため、JECFAは、暫定的に設定されたADIを延長せず、ADIを設定できないと判断した。

(2) EMEAにおける評価

EMEAは、2回評価を行っている。

1回目の評価では、CVMPは、復帰突然変異試験における陽性結果及び最高用量群のラットの雌における乳腺癌の増殖は除外しても、ロニダゾールを用いた数々の変異原性試験において得られた曖昧な結果に鑑み、ニトロフラン類においてみられた現実的な解決方法と同様のものをロニダゾールに採用すること並びにロニダゾール及びニトロイミダゾール構造を保持した代謝物を含む抽出可能な残留物の暫定のMRLとして2 ng/gを容認することを提案し、適用された。

この暫定MRLは2年間という期限が設けられており、マーカー代謝物の特定に関する更なる情報が求められた。しかし、暫定MRLの期間満了時に追加情報の提出はなかったため、暫定MRLの期間は1994年の1月1日に終了し、本剤はMRLが設定できない成分が掲載されるCOUNCIL REGULATION (EEC) No 2377/90の附属書IVに収載され、使用が禁止された。

(3) 食品健康影響評価について

ロニダゾールの遺伝毒性を判断できず、発がん性が示唆されたことから、ADIを設定すべきでないと判断した。

3. 諸外国における状況

JECFAにおいて1994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。

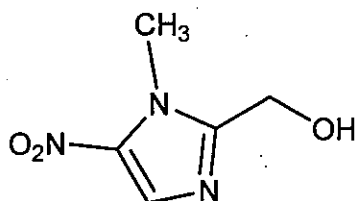
米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

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、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。

規制対象物質はロニダゾール及び代謝物HMMNIとする。代謝試験の結果において、代謝物HMMNIが主要な代謝物として検出されていることから、規制対象に代謝物HMMNIを含めることにした。

また、代謝物HMMNIはジメトリダゾールから生成する代謝物A (2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール) と同一物質である。ジメトリダゾールも食品中に「不検出」とする農薬等の成分であることから、代謝物HMMNIが検出された場合は、ジメトリダゾールの使用実績等に関わらず、「不検出」を適用するものとする。



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

なお、JECFA における残留試験結果は以下のとおりである。

(1) 豚

① 豚 (体重 20~30 kg、雄雌混合 3 頭/時点) に [*N*-methyl-¹⁴C] 標識ロニダゾールを 3 日間混餌投与 (7 mg/kg 体重/回、混餌濃度 0.006% に相当、1 日 1 回) し、最終投与 6 時間、3、7、14、28 及び 42 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について燃焼法 (検出限界未記載) により測定した。

表1: 豚に [*N*-methyl-¹⁴C] ロニダゾールを3日間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度

($\mu\text{g eq/g}$)

組織	最終投与後日数					
	6 時間	3	7	14	28	42
筋肉	6.32	0.49	0.52	0.35	0.18	0.13
脂肪	1.46	0.30	0.25	0.15	0.06	0.05
肝臓	10.63	1.53	1.15	0.44	0.10	0.06
腎臓	9.37	1.22	0.85	0.27	0.09	0.05

② 去勢豚 (体重約 20 kg、4 頭) に [*N*-methyl-¹⁴C] 標識ロニダゾールを 3 日間混餌投与 (6.7~12 mg/kg 体重/day) し、最終投与 6 及び 72 時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度を測定した。

表2: 豚に [*N*-methyl-¹⁴C] ロニダゾールを3日間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度

($\mu\text{g eq/g}$)

最終投与後時間	6		72	
投与量 (mg/kg 体重/日)	6.7		12	
筋肉	5.0	8.6	9.2	12
脂肪	2.5	1.3	0.5	1.1
肝臓	7.8	12.3	0.4	0.2
腎臓	7.9	11.9	1.6	2.4

③ 豚 (体重約 265 kg、雌雄 3 頭/群) にロニダゾールを 7 日間飲水投与 (濃度 0.012%) し、最終投与 1 及び 3 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について微分パルスポーラログラフ法 (検出限界未記載) により測定した。

表3: 豚にロニダゾールを7日間飲水投与した後の各組織中の総残留濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数	
	1	3
筋肉	24	ND
脂肪	ND	ND
肝臓	ND	ND
腎臓	ND	ND

ND : 検出されず (感度 : 2 ng/g)

④ 豚 (体重約 165 kg、雌雄計 3 頭/時点) にロニダゾールを 7 日間飲水投与 (濃度 0.012%) し、最終投与後 0 及び 1 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について微分パルスポーラログラフ法 (検出限界未記載) により測定した。

表4: 豚にロニダゾールを7日間飲水投与した後の各組織中の総残留濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数	
	0	1
筋肉	3,010	80
脂肪	58	ND
肝臓	ND	ND
腎臓	14	ND

ND : 検出されず (感度 : 2 ng/g)

⑤ 豚（体重約 55 kg、雌雄計 3 頭/時点）にロニダゾールを 7 週間（体重が約 165 kg になるまで）混餌投与（濃度 0.009%）し、最終投与 0 及び 1 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について微分パルスポーラログラフ法（検出限界未記載）により測定した。

表5: 豚にロニダゾールを7週間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数	
	0	1
筋肉	612	152
脂肪	20	4
肝臓	ND	ND
腎臓	16	6

ND : 検出されず (感度 : 2 ng/g)

⑥ 豚（体重約 55 kg）にロニダゾールを 12 週間（体重が約 386 kg になるまで）混餌投与（濃度 0.009%）し、最終投与 0 及び 1 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について微分パルスポーラログラフ法（検出限界未記載）により測定した。

表6: 豚にロニダゾールを12週間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数	
	0	1
筋肉	409	9
脂肪	4	ND
肝臓	ND	ND
腎臓	1.3	ND

ND : 検出されず (感度 : 2 ng/g)

(2) 七面鳥

① 七面鳥のヒナ（3週齢）に [*N*-methyl-¹⁴C] 標識ロニダゾール又は [ring-2-¹⁴C] 標識ロニダゾールを 4 日間混餌投与（混餌濃度 0.006%）し、最終投与 0、2、5、10、14 及び 21 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度（検出限界未記載）を測定した。

表7: 七面鳥に¹⁴Cで標識したロニダゾールを4日間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度 (µg eq/g)

組織	最終投与後日数					
	0	2	5	10	14	21
筋肉	3.0	0.28	0.09	0.26	0.03	0.04
脂肪	-	0.37	-	-	-	-
肝臓	4.5	0.5	0.18	0.05	0	0
腎臓	4.7	0.73	0.4	0.14	0.07	0

- : 詳細不明

② 七面鳥に[*N*-methyl-¹⁴C]標識ロニダゾール又は[ring-2-¹⁴C]標識ロニダゾールを3日間混餌投与(混餌濃度0.006%)し、最終投与0、2及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾール及びその代謝物HMMNIの残留濃度についてTC及び電気泳動法(検出限界未記載)により測定した。

表8: 七面鳥に¹⁴Cで標識したロニダゾールを3日間混餌投与した後の各組織中の総残留、ロニダゾール及び代謝物HMMNIの濃度 (µg eq/g)

標識部位	組織	最終投与後日数					
		0			2 or 5		
		総残留	ロニダゾール	代謝物HMMNI	総残留	ロニダゾール	代謝物HMMNI
[<i>N</i> -methyl- ¹⁴ C]	筋肉	2.58	1.5	0.1	0.15	0.007	<0.01
	肝臓	4.15	<0.02	0.0	0.38	0.0	0.0
	腎臓	4.00	<0.03	0.0	0.9	0.0	0.0
[ring-2- ¹⁴ C]	筋肉	2.05	1.6	0.03	0.07	0.0	0.0
	肝臓	3.77	0.01	0.0	0.13	0.0	0.0
	腎臓	4.43	0.09	0.02	0.44	0.0	0.0

(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24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 7月29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（案）

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。