

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 12 月 4 日付け厚生労働省発生食 1204 第 2 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 項の規定に基づくイプ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。

イプロニダゾール

今般の残留基準の検討については、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ることについて、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：イプロニダゾール [Ipronidazole]

(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。本剤及び類縁化合物のジメトリダゾール、ロニダゾール及びメトロニダゾールは類似の構造を有し、いくつかの共通した性質を示す。5-ニトロ基が作用に必須であり、その還元により種々の組織高分子に共有結合するN-ヒドロキシルアミン誘導体が生成され、抗菌作用及び抗原虫作用を示すと報告されている。

海外では、七面鳥のヒストモナス症及び豚赤痢の予防及び治療に用いられ、混餌投与又は飲水投与で使用される。

EU及び米国では、かつてイプロニダゾールを含有する動物用医薬品が承認されていたが、現在は承認されていない。

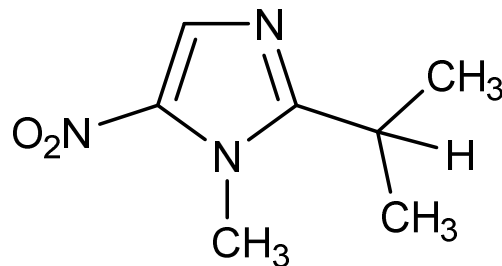
日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

(3) 化学名

2-isopropyl-1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazole (IUPAC)

1-methyl-2-(1-methylethyl)-5-nitro-1*H*-imidazole (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₇H₁₁N₃O₂

分子量 169.18

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1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたイプ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年にイプロニダゾールを評価している。

イプロニダゾールは、細菌を用いた試験で変異原性を示したが、哺乳動物の試験では試験条件が不十分であり、遺伝毒性を適切に評価できなかった。また、ラットを用いた109週間慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、イプロニダゾール高用量投与群の雌では乳腺腫瘍が形成されると結論された。しかし、この試験に用いられた系統のラットでは腫瘍発生率が一般的に高く、対照群において腫瘍発生率が高かったため明確なNOELの決定はできなかった。このため、イプロニダゾールのADIを設定することはできないと判断している。

他にも懸念事項として、代謝試験において、イプロニダゾールは5-ニトロイミダゾールを特徴付ける代謝経路、特に、酸化が2-アルキル基で起こり、還元が5-ニトロ基で起こる可能性、分子の切断によりイミダゾール環が断片化し、生体内成分への取り込みがある程度進むことが考えられたが、一方で結合残留物が形成される可能性があり、JECFAは、この可能性を安全性評価の際に考慮しなければならないとしている。

(2) 食品健康影響評価について

イプロニダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定することができず、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は判断した。

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。

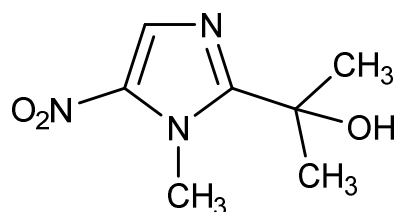
米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

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新たに定めることとし、イプ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。

規制対象物質はイプロニダゾール及び代謝物Bとする。残留試験の結果から、親化合物が検出下限となった以降にも、代謝物Bが検出されていることから、規制対象に代謝物Bを含めることにした。

なお、JECFAにおける残留試験結果は以下のとおりである。



1-メチル-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-5-ニトロイミダゾール(代謝物B)

(1) 豚における残留試験

① 豚(品種及び性別不明、5週齢、3頭/時点)にイプロニダゾールを6週間混餌投与(混餌濃度0.02%)し、最終投与0、3、4、5、6及び7日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界: 50 ng/g)により測定した。

イプロニダゾールはいずれの組織からも検出されなかった。代謝物Bの平均組織中濃度は、最終投与0日後の筋肉及び脂肪中でそれぞれ327 ng/g及び検出限界未満(47 ng/g)であり、最終投与3日後以降はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。

② 豚(品種及び性別不明、5週齢、3頭/時点)にイプロニダゾールを6週間混餌投与(混餌濃度0.01%)し、最終投与0、2、3、4、5及び6日後の筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界: 2 ng/g)により測定した。

イプロニダゾールの平均組織中濃度は、最終投与0日後の筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ検出限界以下(0.5及び1.6 ng/g)であり、最終投与2日後以降はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。

代謝物Bの平均組織中濃度は、最終投与0日後の筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ167.5及び77 ng/gであったが、最終投与2日後以降はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。

③ 豚(品種及び性別不明、7週齢、3頭/時点)にイプロニダゾールを14週間混餌投与(混餌濃度0.01%)し、最終投与0~5日後の大腿筋、腰筋、皮下脂肪、内部脂肪、肝臓及び腎臓中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度がGC(検出限界: 2 ng/g)により測定された。

最終投与0日後では、イプロニダゾールの平均組織中濃度は、腰筋及び内部脂肪中でそれぞれ2.8及び3.4 ng/g、大腿筋及び皮下脂肪で検出限界以下(それぞれ1.4及び1.9 ng/g)であり、代謝物Bの平均組織中濃度は、大腿筋、腰筋、皮下脂肪及び内部脂肪中でそれぞれ29.8、43.2、15.5及び7.1 ng/gであった。最終投与1日後以降はいずれの組織のいずれの測定時点においてもイプロニダゾール及び代謝物Bともに検出されなかった。

④ 豚(品種及び性別不明、平均体重77.6 kg、3頭/時点)にイプロニダゾールを7日間飲水投与[44 mg/kg体重(混餌投与時用量(混餌濃度0.01%)の7~15倍の用量に相当)]

し、最終投与0～7日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度がGC（検出限界：2 ng/g）により測定された。

結果を表1に示した。イプロニダゾール及び代謝物Bの濃度は、それぞれ最終投与5日後及び3日後で、いずれの組織においても検出限界以下となった。

表1. 豚におけるイプロニダゾール7日間飲水投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数										
	イプロニダゾール						代謝物B				
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4
大腿筋	448.1	98.9	9.3	ND	7.5	ND	4,913.3	72.0	4.4	ND	ND
腰筋	433.4	69.0	5.6	ND	ND	ND	3,296.0	196.0	11.4	ND	ND
皮膚/脂肪	545.9	20.3	10.3	2.4	2.4	ND	934.4	64.6	19.1	ND	ND
内部脂肪	843.5	55.1	32.0	3.6	ND	2.0	2,064.0	74.4	5.6	ND	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	5.4	ND	ND	ND	ND	ND	2.1	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

(2) 七面鳥における残留試験

① 七面鳥(9週齢、性別不明、10羽/時点)にイプロニダゾールを12週間混餌投与(混餌濃度0.00625%)し、最終投与0～6日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC-ECD(検出限界：2 ng/g)により測定した。

イプロニダゾールは12週間混餌投与後の組織中からは検出されなかった。組織中の代謝物B濃度を表2に示した。代謝物Bは最終投与4日後以降の組織では検出されなかった。

表2. 七面鳥におけるイプロニダゾール12週間混餌投与後の代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数				
	0	1	2	3	4
筋肉	64.2	21.5	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	90	8.5	3.6	2.0	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

② 七面鳥(24週齢、雄5羽/時点)にイプロニダゾールを7日間飲水投与(飲水濃度0.0125%)し、最終投与0～9日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界：2 ng/g)により測定した。

結果を表3に示した。イプロニダゾールの残留は休薬期間1日を超えた時点で、代謝物

Bの残留は最終投与4日後を超えた時点では認められなかった。

表3. 七面鳥におけるイプロニダゾール7日間飲水投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの

組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数						
	イプロニダゾール		代謝物B				
	0	1	0	1	2	3	4
筋肉	ND	ND	24.5	8.0	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	52.0	ND	35.5	22.1	5.5	4.2	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

③ 七面鳥(24週齢、雄5羽/時点)にイプロニダゾールを7日間混餌投与(混餌濃度0.025%)し、最終投与0~9日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界:2 ng/g)により測定した。

結果を表4に示した。イプロニダゾールは最終投与1日後、代謝物Bは最終投与2日後以降の組織で検出されなかった。

表4. 七面鳥におけるイプロニダゾール7日間混餌投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの

組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数					
	イプロニダゾール		代謝物B			
	0	1	0	1	2	
筋肉	ND	ND	106.8	17.7	ND	
皮膚/脂肪	115.0	ND	66.2	19.9	ND	
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

④ 七面鳥[18週齢、雌雄計54羽(5羽/時点)]にイプロニダゾールを4週間混餌投与(混餌濃度0.0625%)した後、引き続き標準用量の10倍の濃度で2日間混餌投与(混餌濃度0.0625%)して、最終投与0~6日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界:2 ng/g)により測定した。

結果を表5に示した。イプロニダゾールは最終1日後、代謝物Bは休薬2日後の組織で検出されなかった。イプロニダゾールの残留は最終投与後1日を超えた時点で、代謝物Bの残留は最終投与3日後を超えた時点では認められなかった。

表5. 七面鳥におけるイプロニダゾール7日間混餌投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数					
	イプロニダゾール		代謝物B			
	0	1	0	1	2	3
筋肉	10.2	ND	1,185.5	113.0	ND	ND
皮膚/脂肪	8.2	ND	957.3	152.4	2.2	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

⑤ 七面鳥 [18週齢、雌雄計50羽(5羽/時点)] にイプロニダゾールを7週間混餌投与(混餌濃度0.00625%)し、7週間の投与期間の最後の7日間は飲水投与(飲水濃度0.0125%)を併用して、最終投与0~7日後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物Bの濃度をGC(検出限界:2 ng/g)により測定した。

結果を表6に示した。イプロニダゾールの残留は最終投与1日後を超えた時点で、代謝物Bの残留は最終投与2日後を超えた時点では認められなかった。

表6. 七面鳥におけるイプロニダゾール7日間混餌投与後のイプロニダゾール及び代謝物Bの組織中濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数				
	イプロニダゾール		代謝物B		
	0	1	0	1	2
筋肉	ND	ND	141.5	ND	ND
皮膚/脂肪	96.9	ND	172.4	3.3	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界:2 ng/g)

(参考)

これまでの経緯

- 平成27年 1月 8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27年10月27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12月 4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

イプ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食品規格を設定することが妥当である。