ハザード概要シート(案)(フラゾリドン)

1. ハザード等の概況

合成抗菌剤として使用され、豚ではサルモネラ・大腸菌による細菌性下痢症、魚ではビブリオ病、せっそう病、エラ病で適用されるが、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いる。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。加熱すると分解して毒性のNO x ガスを発し、275℃で分解される。国内では、食品衛生法の規定により食品においては「不検出」とされており、輸入時の検査において検出された場合には、廃棄もしくは積み戻し等を指示される。EU では食用動物への使用は禁止・国産品及び輸入品ともに検出されるべきでないとされている。輸入食品では、EU においてベトナム産・インド産のエビなどで残留が確認されたことがある。また国内においては、フラゾリドンの代謝物である 3-アミノ-2-オキサゾリドン(AOZ)が輸入粉卵から検出されたことから、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会においてこれらの評価がなされている(2003 年 6 月)。また、食品安全委員会においても、フラゾリドン及び AOZ について遺伝毒性発がん性を否定できず、ADIを設定することは適当でないとする薬食審の評価を変更する根拠は認められない、と評価されている。

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]

食品を介した食中毒等の知見は確認できなかったが、人用医薬品として使用された場合の副作用として、経口投与による呼吸困難など全身への影響がみられる。

[治療法]

該当データ無し。

[予後・後遺症等]

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)

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会において評価され、フラゾリドンは遺

ハザード概要シート(案)(フラゾリドン)

伝毒性発がん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* で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、ADI (一日摂取許容量) を設定することは適当でないと判断された。

また、食品安全委員会においても、フラゾリドン及び AOZ について遺伝毒性発がん性 を否定できず、ADI を設定することは適当でないとする薬食審の評価を変更する根拠は 認められない、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、フラゾリドンは遺伝毒性および発がん性を有し、代謝産物の性質が明らかでないため、ADI は設定しない、と評価している。さらに、現時点では残留物に関するデータがマーカーを同定するため、また残留物全体の量・性質を明らかにするためには不十分であるため、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)も設定しないとしている。

EMEA(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している。

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)

食品衛生法の規定により食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質に 指定されている。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、 国内では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)

JECFA では、フラゾリドンは遺伝毒性、発がん性を有し、代謝産物の性質が明らかでないため、ADI は設定していない。また、現時点では残留物に関するデータが不十分であるため、MRLも設定していない。

EMEA 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 として評価しており、鶏肉及び水産製品に対して $1\mu g/kg$ の MRPL(最小要求性能限界: EU において MRL 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: C₈H₆N₄O₅

ハザード概要シート(案)(フラゾリドン)

構造式:

物質名 (IUPAC) 1:

3-[[(5-ニトロフラン-2-イル)メチレン]アミノ]オキサゾリジン-2-オン [3-[(E)-(5-nitrofuran-2-yl)methylideneamino]-1, 3-oxazolidin-2-one]

CAS番号: 67-45-8

(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。

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。

調査項目			調査項目		概要	引用文 献
aハザ-	aハザードの名称/別名				フラゾリドン Furazolidone	2-2-1
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。))					該当データ無し	
c.ザドの況内外 ハー等概国諸)	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薬に関する事柄を含む)			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)該当物質である。	2-2-14
		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)			加熱すると分解して毒性のNO×ガスを発する。275℃で分解	2-2-3
		ハザード等		③生産段階	該当データ無し	
			による汚染 経路、汚染 条件等	④加工·流通段 階	該当データ無し	
		污染実態		⑤農畜水産物/ 食品の種類	豚、魚など(使用国不明)	2-2-2
			ハザード等 に汚染され る可能性が ある農畜水 作物/食品 の生産実態	⑥国内外の生 産実態、海外か らの輸入実態	食用動物への使用は国内及び諸外国の多くで禁止 国内: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。食品衛生法の規定により食品においては「不検出」とされており、輸入時の検査において検出された場合には、廃棄、積み戻し等を指示。検出された食品はその流通を認めない。 EU:食用動物への使用は禁止、国産品及び輸入品ともに検出されるべきでない EUにおける違反事例 ・ベトナム産エビのニトロフラン代謝物フラゾリドン(15.2 μg/kg)(食品及び飼料に関する緊急警告システム (RASFF)、2010 年第38週~第39週、警報通知 (Alert Notifications)) ・インド産ブラックタイガーエビ1検体からニトロフラン代謝物のフラゾリドン(残留動物用医薬品委員会 (VRC)報告、2009年)	2-2-4 2-2-5 2-2-6
	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。)				国内においては、フラゾリドンの代謝物である 3-アミノ-2-オキサゾリドン(AOZ)が輸入粉卵から検出されたことから、薬事・食品衛生審議会食品衛生分 科会毒性部会においてこれらの評価がなされている(2003年6月)	2-2-6
dĽŀ			列(国内/諸外国)		該当データ無し	
に対 する	_	②中毒症状(摂取から発症までの時間・期間を含む)		までの時間・期間	ヒトに対して経口投与により呼吸困難など全身的に影響する	2-2-3
健康	③治	療法			該当データ無し	
影響	4予	·後·後	遺症		該当データ無し	
e汚染®	_				該当データ無し	
	①評 入。)		果(最終結果また	:は途中経過を記	EMEA: 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。	2-2-14
		言等			該当データ無し	
		_		許容量及び急性	国内: ADI を設定することは適当でない	2-2-1
	耐容摂取量等	参照	明量 		JECFA: ADI 及び MRL は設定しない	2-2-6
り ク価 況内際関外 外国機諸)		は は ④耐容摂取量、摂取許容量及び急性 参照用量の根拠			薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会において評価され、フラゾリドンについては遺伝毒性発がん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 で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、ADI を設定することは適当でないと判断。また、食品安全委員会においても、フラゾリドン及び AOZ について遺伝毒性発がん性を否定できず、ADI を設定することは適当でないとする薬食審の評価を変更する根拠は認められない、とされている。JECFA では、フラゾリドンは遺伝毒性および発がん性を有し、代謝産物の性質が明らかでないため、ADI は設定しない、と評価している。さらに、現時点では残留物に関するデータがマーカーを同定するため、また残留物全体の量・性質を明らかにするためには不十分であるため、MRL も設定しないとしている。	2-2-6 2-2-13

		⑤安全係数		該当データ無し	
	暴	6推	定一日摂取量	該当データ無し	
-	露 浮 ⑦推		定方法	該当データ無し	
	8M	OE (Ma	argin of exposure)	該当データ無し	
		体	⑨経口摂取における吸収及び吸収率	子豚に経口投与すると、急速に吸収される	2-2-7
		内	⑩分布	該当データ無し	
		動	⑪代謝(半減期)	子豚に経口投与すると、ほぼ完全に代謝される	2-2-7
		態	⑫排出(排泄)	該当データ無し	
			③毒性学上重要な化合物	3-アミノ-2-オキサゾリドン (AOZ)	2-2-6
			(4)急性毒性	LD50 マウス:1100 mg/kg 体重 ラット:1500 mg/kg 体重	2-2-13
			⑤眼・皮膚に対する刺激性及び	接触性皮膚炎の報告は稀	2-2-8
			皮膚感作性試験	1967年に初報告。以来、家畜の飼料添加剤取扱い者中心に数件の報告あり	2-2-9
			16 亜急性毒性	ラット: 0.5-50 mg/kg 体重/日投与群において肝細胞肥大、50 mg/kg 体重/日投与群において触診可能な乳腺腫瘍、体重減少イヌ:5-25 mg/kg 体重/日投与群において神経症状、大脳基底核の組織学的変化、精巣変性	2-2-13
			①慢性毒性	該当データ無し	
	毒性評価	Ė F	⑱発がん性	フラゾリドンの主要代謝物は3-アミノ-2-オキサゾリドン(AOZ)。フラゾリドンは遺伝毒性を有する発ガン物質である可能性が高く、AOZ も発ガン性を有する可能性が極めて高い。ヒトにおいて発がん性を示す疫学データなし。Swiss MBR/ICR マウスを用いた混餌投与による試験(各群 12、24、47mg/kg体重/日、13か月間投与)において、24、47mg/kg体重/日投与群の雌雄で気管支腺癌、雄でリンパ肉腫の増加が認められた。Fischer ラット、Sprague-Dawley ラットを用いた混餌投与による試験(12.5、25、50mg/kg体重/日、20か月間投与)において、Fischer ラットでは50mg/kg体重/日投与群の雌で乳腺腺癌の増加、25、50mg/kg体重/日投与群の雌で乳腺腫、50mg/kg体重/日投与群の雄で基底細胞上皮腫・基底細胞がんの増加、Sprague-Dawley ラットでは50mg/kg体重/日投与群の雌で乳腺腺癌の増加、縮重/日投与群の雌で乳腺腺癌の増加、加、両ラットの雌において、全群で良性及び悪性の乳腺腫瘍の増加が認められた。	2-2-6 2-2-10 2-2-13
			⑨生殖発生毒性	量)の混餌投与で繁殖成績に影響は認められず。NOEL: 12.5 mg/kg 体重/日 雄ラット: 16 mg/kg 体重/日投与で影響なし、33 mg/kg 体重/日投与で精巣変性 ウサギ: 30 mg/kg 体重/日の経口投与で胎児毒性、奇形は認められず。	2-2-13
			②遺伝毒性	Ames 試験、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、invitroのほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、SCE 試験、DNA 修復試験において陽性反応が認められた。in vitroの染色体異常試験、UDS 試験において、陽性及び陰性反応が同程度認められた。マウスを用いた小核試験は不明瞭であった。よって、遺伝毒性を有する可能性が高い。	2–2–6 2–2–13
			②微生物学的影響	該当データ無し	
			②その他	該当データ無し	
gリス ク管 理状(国 内/関 際機	①規	格•基	準設定状況(基準値等)	国内: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。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。代謝物である AOZ を分析対象化合物として規制が実施。 EMEA: 鶏肉及び水産製品に対して 1 μ g/kg の MRPL (Minimum Required Performance Limit) を設定	2-2-6 2-2-15

関/諸 外国)	②その他の	カリスク管理措置	該当データ無し	
h参 青報	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	N ₂ O	2-2-6
		②分子量	225. 16	2-2-2
		③物質名(IUPAC)	3-[[(5-ニトロフラン-2-イル)メチレン]アミノ]オキサゾリジン-2-オン[3-[(E)-(5-nitrofuran-2-yl)methylideneamino]-1,3-oxazolidin-2-one] ※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。	2-2-11 2-2-16
		④CAS名/CAS番号	67–45–8	2-2-1
	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	⑤性状	黄色の結晶性粉末、臭いはない	2-2-2 2-2-3
		⑥融点(°C)	275°C	2-2-3
		⑦沸点(℃)	該当データ無し	
		8比重	該当データ無し	
	記入のこと)	9溶解度	水に不溶	2-2-3
	⑩検査・分	析法	AOZ を分析対象とし液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計を用いた定性、定量試験	2-2-12
		⑪出典・参照文献(総説)	該当データ無し	
	備考	②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

2-2-1. 国立医薬品食品衛生研究所 農薬等ADI関連情報データベース

http://fcsi.nihs.go.jp/dsifc/servlet/SearchApp?key=1081&appkind=pestressearch&searchkind=detail_page&searchcondition =id

2-2-2. 横浜市衛生研究所 動物医薬品データシート

http://www.city.yokohama.lg.jp/kenko/eiken/food-inf/data/anim-med/fz.htmll

2-2-3. 神奈川県環境科学センター 化学物質安全情報提供システム

http://www.k-erc.pref.kanagawa.jp/kisnet/menu.asp

2-2-4. The Veterinary Residues Committee Annual Report on Surveillance for Veterinary Residues in Food in the UK 2009

http://www.vmd.gov.uk/vrc/Reports/vrcar2009.pdf

2-2-5. 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 食品安全情報(化学物質)No. 21/2010

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2010/foodinfo201021c.pdf

2-2-6. 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ラ

ルタドン) (案) 平成 19 年 5 月 11 日 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0420-4-49.pdf

2-2-7. Vroomen, L.H.M. In vivo and in vitro metabolic studies of furazolidone: a risk evaluation. Drug Metabolism Reviews 22 巻 6-8 号 663-676 頁 1990

2-2-8. De Groot, A. C. Contact allergy to dithranol Contact Dermatitis 22 巻 202-205 頁 1990

2-2-9. Burge, S. Allergic contact dermatitis due to furazolidone in a piglet medication Contact Dermatitis 31 巻 199-200

頁 1994

2-2-10. WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER Some Food

Additives, Feed Additives and Naturally Occurring Substances 1998

http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol31/volume31.pdf

2-2-11. Compound Summary Furazolidone - Compound Summary

http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5323714

2-2-12. 厚生労働省 ニトロフラントイン,フラゾリドン及びフラルタドン試験法

http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu3/san-021.html

2-2-13. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fortieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 832 1993 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_832.pdf

2-2-14. Committee for Veterinary Medicinal Products Furazolidone: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products 1997

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014332.pdf

2-2-15. Commission Decision of 13 March 2003 amending Decision 2002/657/EC as regards the setting of minimum required performance limits (MRPLs) for certain residues in food of animal origin 2003

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:071:0017:0018:EN:PDF

2-2-16. 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://nikkajiweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.jsp

(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

TIP! 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

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	3 0
動物用医薬品	残留動物用医薬品に係る違反事例	1 3
食品添加物	指定外食品添加物の含有に係る違反事例	2 0
自然毒	食中毒発生事例のうち原因物質が自然毒	1 6
(植物性自然毒)	- 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)	
	食中毒発生事例のうち原因物質が自然毒	1 0
	- 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)	
自然毒	下痢性貝毒、麻痺性貝毒、記憶喪失性貝毒、	9
(動物性自然毒)	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	
かび毒	オクラトキシンA、ステリグマトシスチ	7
	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	
汚染物質	水銀(総水銀、メチル水銀)、鉛、有機ス	9
	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	

(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、ポリ塩化ジベンゾーパラージオキシン、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