

ハザード概要シート (案) (ニトロフラントイン)

1. ハザード等の概況

合成抗菌剤(動物用医薬品)として使用されているが、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。また、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、積み戻し等を指示される。輸入食品ではインドネシア産の冷凍養殖えびで残留が確認されたことがある。

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]

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、経口投与による自己免疫性肝炎を誘導する報告がある。短期または長期投与で肝障害、また長期投与で慢性活動性肝炎の報告があり、特に再投与時はリスクが上昇する。

[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、長期経口投与による、斑丘状の皮膚発疹と黄疸、また自己抗核抗体の検査が陽性を示すことなどがあり、肝生検では炎症細胞の浸潤と門脈域のネクロシスを認めることなどがある。

[治療法]

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経口投与による副作用に対する治療法としてはグルココルチコイドに反応性がある。

[予後・後遺症]

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経口投与による副作用は、改善する患者もいるが、肝機能不全により死亡する患者もいる。

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)

食品安全委員会において、ADI(一日摂取許容量)を設定するための情報が不十分であ

ハザード概要シート (案) (ニトロフラントイン)

るため、ADIを設定することは適当でないとされている。

(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)

米国 National Toxicology Program (NTP: 米穀国家毒性プログラム) により、2年間の発がん性試験が実施され、雄ラットにおいて腎尿細管細胞腫瘍、骨肉腫、皮下組織腫瘍、雌マウスにおいて卵巣の管状腺腫、良性混合腫瘍、顆粒膜細胞腫が認められた。

EMEA (欧州医薬品審査庁) では、ニトロフラントインに関するデータが不十分であり、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)

IARC (国際がん研究機関) では、ヒトに対する発がん性については分類できない Group 3 に分類されている。

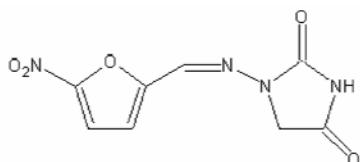
EMEA (欧州医薬品審査庁) では、ニトロフラントインに関するデータが不十分であるとして、Annex IV (食用動物への使用を認めない動物用医薬品のリスト) 該当物質として評価している。鶏肉及び水産製品に対して $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ の MRPL (最小要求性能限界: EUにおいて MRL (最大残留基準値 (または、残留基準値): 各農産物、食品中に残留することが許される、農薬、動物用医薬品、飼料添加物などの最大濃度) が設定できないもの (食用動物に使用が禁止されているもの等) を規制するための基準) を設定している。

6. 参考情報

(1)分子式等

分子式: $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5$

構造式:



ハザード概要シート (案) (ニトロフラントイン)

物質名 (IUPAC)¹:

1-[[(5-ニトロ-2-フラニル)メチレン]アミノ]イミダゾリジン-2,4-ジオン

[1-[(E)-(5-nitrofuranyl)methylideneamino]imidazolidine-2,4-dione]もしくは

[1-[(Z)-(5-nitrofuranyl)methylideneamino]imidazolidine-2,4-dione]

CAS番号: 67-20-9

(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。

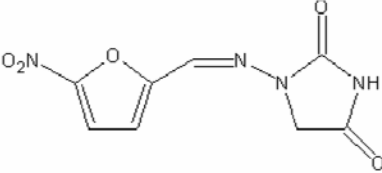
情報整理シート(ニトロフラントイン)

調査項目			概要	引用文献		
a)ハザードの名称/別名			ニトロフラントイン Nitrofurantoine	2-4-1		
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。))			ニトロフラン類	2-4-1		
c)ハザード等の概況(国内/諸外国)	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藻に関する事柄を含む)	動物用医薬品: 合成抗菌剤	2-4-1		
		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)	該当データ無し			
		汚染実態	ハザード等による汚染経路、汚染条件等	③生産段階	該当データ無し	
				④加工・流通段階	該当データ無し	
			ハザード等に汚染される可能性がある農畜水産物/食品の生産実態	⑤農畜水産物/食品の種類	加熱後摂取冷凍食品(凍結直前加熱): えび類	2-4-2
				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 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 輸入食品等の食品衛生法違反事例(平成20年6月) ・冷凍養殖えび(FROZEN SHRIMP)(インドネシア産)	2-4-2 2-4-3
	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。)		該当データ無し			
d)ヒトに対する健康影響	①中毒事例(国内/諸外国)		自己免疫性肝炎を誘導する報告あり。 短期または長期投与で肝障害、また長期投与で慢性活動性肝炎の報告あり。特に再投与時はリスク上昇。	2-4-6 2-4-7		
	②中毒症状(摂取から発症までの時間・期間を含む)		報告例1: 毎日100mgを5年間投与されていた患者は斑丘状の皮膚発疹と黄疸を呈し、自己抗核抗体の検査が陽性を示した。肝生検で炎症細胞の浸潤と門脈域のネクローシスを認めた。 報告例2: ニトロフラントインを1年間投与歴のある患者が黄疸を呈した。肝生検で炎症性細胞の浸潤、門脈域のネクローシスを認めた。	2-4-7		
	③治療法		報告例2ではニトロフラントインを中止後、肝機能が改善しなかったため、プレドニゾンを60mg/日で投与。 グルココルチコイドに反応性あり。	2-4-7		
	④予後・後遺症		報告例1の患者はニトロフラントインを中止し、ヒドロコルチゾンを投与されたが、肝機能不全が進み21日後に死亡した。 報告例2の患者はプレドニゾンによる治療後、1年後に肝機能が回復した。	2-4-7		
e)汚染防止・リスク低減方法			該当データ無し			
f)リスク評価状況(国内/国際機関/諸外国)	①評価結果(最終結果または途中経過を記入。)		EMEA: ニトロフラントインに関するデータが不十分。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。	2-4-10		
	②提言等		該当データ無し			
	耐容摂取量等	③耐容摂取量、摂取許容量及び急性参照用量	国内: ADIを設定することは適当でない 食品において「不検出」とされる	2-4-1		
		④耐容摂取量、摂取許容量及び急性参照量の根拠	ADIを設定するための情報が不十分であるため	2-4-1		
		⑤安全係数	該当データ無し			
	暴露評価	⑥推定一日摂取量	該当データ無し			
		⑦推定方法	該当データ無し			
	⑧MOE(Margin of exposure)		該当データ無し			

情報整理シート(ニトロフラントイン)

gリス ク管理 状況	体内 動態	⑨経口摂取における吸収及び吸収率	該当データ無し			
		⑩分布	該当データ無し			
		⑪代謝(半減期)	ニトロフラントインの主要代謝物は1-アミノヒダントイン (AHD)	2-4-1		
		⑫排出(排泄)	尿中への排泄率は非常に高く、服用後約 30 分で尿中に現われ、大体 8 時間で消失	2-4-4		
		⑬毒理学上重要な化合物	該当データ無し			
	毒性 評価	急性 毒性	⑭急性毒性	ラット：0-20,000 ppm、14 日間連続投与、死亡なし、5,000・10,000・20,000 ppm 投与群において体重減少 マウス：0-10,000 ppm、14 日間連続投与、10,000 ppm 投与群の雌雄ともに 4/5 匹、5,000 ppm 投与群の雌 1/5 匹が死亡、5,000 ppm 投与群の雌雄および 10,000 ppm 投与群の雄において体重減少	2-4-8	
			⑮眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	該当データ無し		
		亜急性 毒性	⑯亜急性毒性	ラット：0-10,000 ppm、13 週間連日投与 体重：雄 2,500 (-10%)・5,000 (-34%)・10,000 (-47%) ppm 投与群<対照群 雌 2,500 (-15%)・5,000 (-31%)・10,000 (-41%) ppm 投与群<対照群 食餌消費量：変化なし 精細管変性：2,500・5,000・10,000 ppm 投与群 卵巣壊死：2,500 (1/10 匹)・5,000 (3/10 匹)・10,000 (8/10 匹) ppm 投与群 マウス：0-5,000 ppm、13 週間連日投与 体重：雄 5,000 ppm 投与群 (-13%)<対照群 雌 5,000 ppm 投与群 (-15%)<対照群 死亡：雄 5,000 ppm 投与群 2/10 匹、300 ppm 投与群 1/10 匹 食餌消費量：変化なし 精細管変性：1,300・2,500・5,000 ppm 投与群 卵巣壊死：5,000 ppm 投与群 尿細管上皮壊死：雄 5,000 ppm 投与群 2/9 匹	2-4-8	
			慢性 毒性	⑰慢性毒性	犬に体重 1kg 当り 12.5mg と 25mg を 3 ヶ月間投与したが、血液、肝および腎機能等に何等の異常も認められない ラット：雄 0-2,500・雌 0-1,300 ppm、103 週間連日投与 体重：変化なし 食餌消費量：変化なし 精巣、腎臓病変 (雄) マウス：0-2,500 ppm、103 週間連日投与 体重：2,500 ppm 投与群 (最大-12%)<対照群 食餌消費量：93-100% 生存：雌 対照群 19/50 匹、1,300・2,500 ppm 投与群 37/50 匹 精巣病変、卵巣病変	2-4-4 2-4-8
				⑱発がん性	ラット：雄 0-2,500・雌 0-1,300 ppm、103 週間連日投与 マウス：0-2,500 ppm、103 週間連日投与 上記のような 2 年間の長期投与試験により、 雄ラット：腎尿細管細胞腫瘍、骨肉腫、皮下組織腫瘍 雌マウス：卵巣の管状腺腫、良性混合腫瘍、顆粒膜細胞腫 雌ラット、雄マウス：発がん性認められず	2-4-8
		⑲生殖発生毒性	該当データ無し			
		⑳遺伝毒性	ネズミチフス菌の一部菌株 (TA98、TA100) において変異原性が認められ、マウスリンパ腫細胞において前進突然変異、CHO 細胞において姉妹染色分体交換、染色体異常が認められた。 ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験は陰性であった。	2-4-8		
		㉑微生物学的影響	該当データ無し			
		㉒その他	該当データ無し			
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 AHD を分	2-4-9 2-4-11				

情報整理シート(ニトロフラントイン)

(国内/国際機関/諸外国)		析対象化合物として規制が実施。 IARC : Group 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) EMEA : 鶏肉及び水産製品に対して 1 μg/kg の MRPL (Minimum Required Performance Limit) を設定		
	②その他のリスク管理措置	該当データ無し		
h参考情報	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		2-4-3 2-4-5
		②分子量	C ₈ H ₆ N ₄ O ₅ 286.16	2-4-4
		③物質名(IUPAC)	1-[[[(5-ニトロ-2-フラニル)メチレン]アミノ]イミダゾリジン-2,4-ジオン] [1-[(E)-(5-nitrofuran-2-yl)methylideneamino]imidazolidine-2,4-dione]もしくは [1-[(Z)-(5-nitrofuran-2-yl)methylideneamino]imidazolidine-2,4-dione] ※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。	2-4-5 2-4-12
		④CAS名/CAS番号	67-20-9	2-4-1
	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記入のこと)	⑤性状	黄色の針状結晶	2-4-4
		⑥融点(°C)	258-262°C	2-4-4
		⑦沸点(°C)	該当データ無し	
		⑧比重	該当データ無し	
		⑨溶解度	pH4.8で124mg/l pH7.0以上でさらに溶解度増	2-4-4
	⑩検査・分析法		AHD を分析対象とした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	2-4-3
	備考	⑪出典・参考文献(総説)	該当データ無し	
		⑫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

2-4-1. 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=1082&appkind=pestressearch&searchkind=detail_page&searchcondition=id

2-4-2. 厚生労働省 輸入食品等の食品衛生法違反事例 平成20年6月分

<http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/1-4/2008/06.html>

2-4-3. 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ン) 平成19年5月11日 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/dl/s0420-4-49.pdf>

2-4-4. 梅津隆子; 吉田美喜子 尿路感染症に対するニトロフラントイン(フラダンチン)の治験 東京女子医科大学雑誌 33(1/2):51-55 1963 <http://ir.twmu.ac.jp/dspace/bitstream/10470/14025/1/3301020004.pdf>

2-4-5. PubChem Compound Summary http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=6604200&loc=ec_rcs

2-4-6. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. Journal of clinical pathology Jun;62(6):481-92. 2009 <http://jcp.bmj.com/content/62/6/481.full.pdf>

情報整理シート(ニトロフラントイン)

2-4-7. Amit G, Cohen P, Ackerman Z. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. The Israel Medical Association journal Mar; 4(3):184-6. 2002 <http://www.ima.org.il/imag/ar02mar-8.pdf>

2-4-8. National Toxicology Program Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nitrofurantoin (CAS No. 67-20-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies) Technical Report Series No. 341 1989
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr341.pdf

2-4-9. International Agency for Research on Cancer (IARC) Pharmaceutical Drugs IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 50 1990 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol24/volume24.pdf>

2-4-10. Committee for Veterinary Medicinal Products Nitrofurans: Summary report – Committee for Veterinary Medicinal Products 1996
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015183.pdf

2-4-11. 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>

2-4-12. 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://nikkajwebjst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.jsp

※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)

(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

MRI 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

※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)

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	30
動物用医薬品	残留動物用医薬品に係る違反事例	13
食品添加物	指定外食品添加物の含有に係る違反事例	20
自然毒 (植物性自然毒)	食中毒発生事例のうち原因物質が自然毒 - 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)	16
	食中毒発生事例のうち原因物質が自然毒 - 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)	10
自然毒 (動物性自然毒)	下痢性貝毒、麻痺性貝毒、記憶喪失性貝毒、 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	9
かび毒	オクラトキシンA、ステリグマトシスチ 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	7
汚染物質	水銀(総水銀、メチル水銀)、鉛、有機ス 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	9

(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、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン、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に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