

内閣府食品安全委員会事務局  
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された  
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る  
食品健康影響評価に関する調査報告書

メトロニダゾール

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー



## はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、メロニダゾールについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)、国際がん研究機関(以下「IARC」という。)と欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクノロジー



## 目 次

### メトロニダゾール

1. 調査の目的 .....	5
2. 作業の概要 .....	5
2.1. 調査対象物質 .....	5
2.2. 評価書の翻訳 .....	7
2.2.1. 評価書 .....	7
2.3. 翻訳の整理 .....	7
3. 評価書和訳 .....	7
3.1 JECFA .....	9
3.2 JECFA(1989年) .....	41
3.3 IARC(1977年) .....	51
3.4 IARC(1987年) .....	57
3.5 EMEA(1997年) .....	65



# 海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

## メトロナダゾール

### 1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

### 2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

#### 2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちメトロナダゾールの調査について報告した。

**表 1 調査対象の農薬等**

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトロナダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤

番号	物質名	主な用途
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	ブロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤



## 2.2. 評価書の翻訳

### 2.2.1. 評価書

メトロニダゾールに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA、IARC と EMEA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
PIM		PIM347
JECFA	1989	FNP 41/2-JECFA 34/48, 1989
IARC	1977	Metronidazole (IARC Summary & Evaluation, Volume 13, 1977)
IARC	1987	Metronidazole (IARC Summary & Evaluation, Supplement7, 1987)
EMEA	1997	Download document Metronidazole: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1997 (EMEA/MRL/173/96-FINAL, 01/07/1997)

### 2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- Jmpr の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- Jmpr 及び EFSA の評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。



## メロニダゾール 評価書訳と情報整理

PIM\*

\*発行年不明

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/metronid.htm>

PIM347



## メロニダゾール 評価書和訳と情報整理 PIM (1990) 目次

1. 名称 (原文 P.5) .....	24
1.1 物質 (原文 P.5) .....	24
1.2 分類(原文 P.5) .....	24
1.3 同義語 (原文 P.5) .....	24
1.4.1 CAS 番号 (原文 P.6) .....	25
1.4.2 その他の番号 (原文 P.6) .....	25
1.5 商標, 商号 (原文 P.6) .....	25
1.6 製造業者, 輸入業者 (原文 P.6) .....	25
1.7 形状、剤形 (原文 P.6) .....	25
2. 概要(原文 P.6) .....	26
2.1 主なリスクと標的臓器 (原文 P.6) .....	26
2.2 臨床効果の概要(原文 P.7) .....	26
2.3 診断 (原文 P.7) .....	26
2.4 応急措置と管理原則 (原文 P.7) .....	26
3. 物理的・化学的性質 (原文 P.7) .....	26
3.1 物質の起源 (原文 P.7) .....	26
3.2 化学構造 (原文 P.7) .....	26
3.3 物性 (原文 P.8) .....	27
3.3.1 物質の特性 (原文 P.8) .....	27
3.3.1.1 色 (原文 P.8) .....	27
3.3.1.2 性状/形状(原文 P.8) .....	27
3.3.1.3 説明(原文 P.8) .....	27
3.3.2 地域的に得られる製剤の特性 (原文 P.8) .....	27
3.4 その他の特性 (原文 P.8) .....	27
3.4.1 物質の有効期限 (原文 P.8) .....	27
3.4.2 地域的に得られる製剤の有効期限 (原文 P.8) .....	27
3.4.3 保存条件 (原文 P.8) .....	27
3.4.4 生物学的利用能 (原文 P.8) .....	27
3.4.5 特異的な性状と成分 (原文 P.8) .....	27
4. 用途 (原文 P.9) .....	28
4.1 適応 (原文 P.9) .....	28
4.1.1 適応 (原文 P.9) .....	28
4.1.2 記述 (原文 P.9) .....	28

4.2	治療用量 (原文 P.9) .....	28
4.2.1	成人 (原文 P.9) .....	28
4.2.2	小児 (原文 P.10) .....	29
4.3	禁忌 (原文 P.11) .....	29
5.	経路 (原文 P.11) .....	30
5.1	経口 (原文 P.11) .....	30
5.2	吸入 (原文 P.11) .....	30
5.3	真皮 (原文 P.11) .....	30
5.4	目 (原文 P.11) .....	30
5.5	非経口 (原文 P.11) .....	30
5.6	その他 (原文 P.11) .....	30
6.	薬物動態 (原文 P.11) .....	30
6.1	暴露経路による吸収 (原文 P.11) .....	30
6.2	暴露経路による分布 (原文 P.12) .....	30
6.3	暴露経路による生物学的半減期 (原文 P.12) .....	31
6.4	代謝 (原文 P.13) .....	31
6.5	暴露経路による排泄 (原文 P.13) .....	31
7.	薬理学と毒物学 (原文 P.13) .....	31
7.1	作用機序 (原文 P.13) .....	31
7.1.1	毒物動力学 (原文 P.13) .....	31
7.1.2	薬力学 (原文 P.13) .....	32
7.2	毒性 (原文 P.13) .....	32
7.2.1	ヒトのデータ (原文 P.13) .....	32
7.2.1.1	成人 (原文 P.13) .....	32
7.2.1.2	小児 (原文 P.13) .....	32
7.2.2	関連動物データ (原文 P.13) .....	32
7.2.3	関連する <i>IN VITRO</i> データ (原文 P.14) .....	32
7.3	発がん性 (原文 P.14) .....	32
7.4	催奇形性 (原文 P.14) .....	32
7.5	変異原性 (原文 P.14) .....	33
7.6	相互作用 (原文 P.14) .....	33
7.7	主な有害影響 (原文 P.15) .....	33
8.	毒物分析及び生物医学研究 (原文 P.15) .....	34
9.1	急性毒性 (原文 P.16) .....	34
9.1.1	摂取 (原文 P.16) .....	34

9.1.2	吸入 (原文 P.16) .....	34
9.1.3	皮膚暴露 (原文 P.16) .....	34
9.1.4	眼の接触(原文 P.16) .....	34
9.1.5	非経口暴露 (原文 P.16) .....	34
9.1.6	その他 (原文 P.16) .....	34
9.2	慢性毒性 (原文 P.16) .....	34
9.2.1	摂取 (原文 P.16) .....	34
9.2.2	吸入 (原文 P.16) .....	34
9.2.3	皮膚暴露 (原文 P.16) .....	35
9.2.4	眼の接触 CONTACT (原文 P.16) .....	35
9.2.6	その他 (原文 P.17) .....	35
9.3	経過、予後、死因 (原文 P.17) .....	35
9.4	臨床効果に関する系統的な説明 (原文 P.17) .....	35
9.4.1	心臓血管 (原文 P.17) .....	35
9.4.2	呼吸 (原文 P.17) .....	35
9.4.3	神経学 (原文 P.17) .....	35
9.4.3.1	中枢神経系(CNS) (原文 P.17) .....	35
9.4.3.2	末梢神経系 (原文 P.17) .....	35
9.4.3.3	自律神経系 (原文 P.17) .....	35
9.4.3.4	骨格筋・平滑筋 (原文 P.17) .....	35
9.4.4	消化管 (原文 P.17) .....	35
9.4.5	肝臓 (原文 P.17) .....	35
9.4.6	泌尿器 (原文 P.17) .....	36
9.4.6.1	腎 (原文 P.17) .....	36
9.4.6.2	その他 (原文 P.17) .....	36
9.4.8	皮膚科 (原文 P.18) .....	36
9.4.9	目、耳、鼻、咽頭: 局所の影響 (原文 P.18) .....	36
9.4.10	血液学 (原文 P.18) .....	36
9.4.11	免疫学 (原文 P.18) .....	36
9.4.12	代謝 (原文 P.18) .....	36
9.4.12.1	酸塩基の障害 (原文 P.18) .....	36
9.4.12.2	流体と電解質の障害 (原文 P.18) .....	36
9.4.12.3	その他 (原文 P.18) .....	36
9.4.13	アレルギー反応 (原文 P.18) .....	36
9.4.14	他の臨床影響 (原文 P.18) .....	36

9.4.15	特別なリスク (原文 P.18)	36
9.5	その他 (原文 P.18)	36
9.6	要約 (原文 P.18)	37
10.	管理 (原文 P.18)	37
10.1	一般原則(原文 P.18)	37
10.2	関連する臨床検査 (原文 P.18)	37
10.2.2	生物医学的分析 (原文 P.19)	37
10.2.3	毒物分析 (原文 P.19)	37
10.2.4	その他の研究 (原文 P.19)	37
10.3	生命維持療法及び対症的/特異的治療法 (原文 P.19)	37
10.4	除染 (原文 P.19)	37
10.5	排泄 (原文 P.19)	37
10.6	解毒剤処置 (原文 P.19)	37
10.6.1	成人(原文 P.19)	37
10.6.2	小児 (原文 P.19)	37
10.7	管理の考察 (原文 P.19)	38
11.	実例 (原文 P.19)	38
11.1	文献からの症例報告(原文 P.19)	38
11.2	症例についての内部抽出データ (原文 P.19)	38
11.3	内部の症例 (原文 P.19)	38
12.	追加情報 (原文 P.20)	38
12.1	利用可能な解毒剤 (原文 P.20)	38
12.2	特別な予防策 (原文 P.20)	38
12.3	その他 (原文 P.20)	38
	メロニダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:PIM 1990)	39
	略称	39



## 原文 目次

	原文ページ
1. 名称	5
1.1 物質	5
1.2 分類	5
1.3 同義語	5
1.4 識別番号	5
1.4.1 CAS 番号	6
1.4.2 その他の番号	6
1.5 商標、商号	6
1.6 製造業者、輸入業者	6
1.7 形状、剤形	6
2. 概要	6
2.1 主なリスクと標的臓器	6
2.2 臨床効果の概要	7
2.3 診断	7
2.4 応急処置と管理原則	7
3. 物理的・化学的性質	7
3.1 物質の起源	7
3.2 化学構造	7
3.3 物性	8
3.3.1 物質の特性	8
3.3.1.1 色	8
3.3.1.2 性状／形状	8
3.3.1.3 説明	8
3.3.2 地域的に得られる製剤の特性	8
3.4 その他の特性	8
3.4.1 物質の有効期限	8
3.4.2 地域的に得られる製剤の有効期限	8
3.4.3 保存条件	8
3.4.4 生物学的利用能	8
3.4.5 特異的な性状と成分	8
4. 用途	9
4.1 適応	9
4.1.1 適応	9
4.1.2 記述	9
4.2 治療用量	9
4.2.1 成人	9
4.2.2 小児	10
4.3 禁忌	11
5. 経路	11
5.1 経口	11
5.2 吸入	11

5.3 真皮	11
5.4 眼	11
5.5 非経口	11
5.6 その他	11
6. 薬物動態	11
6.1 暴露経路による吸収	11
6.2 暴露経路による分布	12
6.3 暴露経路による生物学的半減期	12
6.4 代謝	13
6.5 暴露経路による排泄	13
7. 薬理学と毒物学	13
7.1 作用機序	13
7.1.1 毒物動力学	13
7.1.2 薬力学	13
7.2 毒性	13
7.2.1 ヒトのデータ	13
7.2.1.1 成人	13
7.2.1.2 小児	13
7.2.2 関連動物データ	13
7.2.3 関連する <i>in vitro</i> データ	14
7.3 発がん性	14
7.4 催奇形性	14
7.5 変異原性	14
7.6 相互作用	14
7.7 主な毒性影響	15
8. 毒性分析及び生物医学研究	15
9. 臨床的影響	15
9.1 急性毒性	16
9.1.1 摂取	16
9.1.2 吸入	16
9.1.3 皮膚暴露	16
9.1.4 眼の接触	16
9.1.5 非経口暴露	16
9.1.6 その他	16
9.2 慢性毒性	16
9.2.1 摂取	16
9.2.2 吸入	16
9.2.3 皮膚暴露	16
9.2.4 眼の接触	16
9.2.5 非経口暴露	16
9.2.6 その他	17
9.3 経過、予後、死因	17
9.4 臨床効果に関する系統的な説明	17
9.4.1 心臓血管	17

9.4.2 呼吸	17
9.4.3 神経学	17
9.4.3.1 中枢神経系(CNS)	17
9.4.3.2 末梢神経系	17
9.4.3.3 自律神経系	17
9.4.3.4 骨格筋・平滑筋	17
9.4.4 消化管	17
9.4.5 肝臓	17
9.4.6 泌尿器	17
9.4.6.1 腎	17
9.4.6.2 その他	17
9.4.7 内分泌と生殖系	17
9.4.8 慢性毒性	18
9.4.9 目、耳、鼻、咽頭：局所の影響	18
9.4.10 血液学	18
9.4.11 免疫学	18
9.4.12 代謝	18
9.4.12.1 酸塩基の障害	18
9.4.12.2 流体と電解質の障害	18
9.4.12.3 その他	18
9.4.13 アレルギー反応	18
9.4.14 他の臨床影響	18
9.4.15 特別なリスク	18
9.5 その他	18
9.6 要約	18
10. 管理	18
10.1 一般原則	18
10.2 関連する臨床検査	18
10.2.1 試料採取	18
10.2.2 生物医学的分析	19
10.2.3 毒物分析	19
10.2.4 その他の研究	19
10.3 生命維持療法及び対症的／特異的治療法	19
10.4 除染	19
10.5 排除	19
10.6 解毒剤処置	19
10.6.1 成人	19
10.6.2 小児	19
10.7 管理考察	19
11. 実例	19
11.1 文献からの症例報告	19
11.2 症例についての内部抽出データ	19
11.3 内部の症例	19
12. 追加情報	20

12.1 利用可能な解毒剤	20
12.2 特別な予防策	20
12.3 その他	20
1. NAME	5
1.1 Substance	5
1.2 Group	5
1.3 Synonyms	5
1.4 Identification numbers	5
1.4.1 CAS number	6
1.4.2 Other numbers	6
1.5 Brand names, Trade names	6
1.6 Manufacturers, Importers	6
1.7 Presentation, Formulation	6
2. SUMMARY	6
2.1 Main risks and target organs	6
2.2 Summary of clinical effects	7
2.3 Diagnosis	7
2.4 First aid measures and management principles	7
3. PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES	7
3.1 Origin of the substance	7
3.2 Chemical structure	7
3.3 Physical properties	8
3.3.1 Properties of the substance	8
3.3.1.1 Colour	8
3.3.1.2 State/Form	8
3.3.1.3 Description	8
3.3.2 Properties of the locally available formulation(s)	8
3.4 Other characteristics	8
3.4.1 Shelf-life of the substance	8
3.4.2 Shelf-life of locally available formulation(s)	8
3.4.3 Storage conditions	8
3.4.4 Bioavailability	8
3.4.5 Specific properties and composition	8
4. USES	9
4.1 Indications	9
4.1.1 Indications	9
4.1.2 Description	9
4.2 Therapeutic dosage	9
4.2.1 Adults	9
4.2.2 Children	10

4.3 Contraindications .....	11
5. ROUTES OF ENTRY .....	11
5.1 Oral .....	11
5.2 Inhalation .....	11
5.3 Dermal .....	11
5.4 Eye .....	11
5.5 Parenteral .....	11
5.6 Other .....	11
6. KINETICS .....	11
6.1 Absorption by route of exposure .....	11
6.2 Distribution by route of exposure .....	12
6.3 Biological half-life by route of exposure .....	12
6.4 Metabolism .....	13
6.5 Elimination by route of exposure .....	13
7. PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY .....	13
7.1 Mode of action .....	13
7.1.1 Toxicodynamics .....	13
7.1.2 Pharmacodynamics .....	13
7.2 Toxicity .....	13
7.2.1 Human data .....	13
7.2.1.1 Adults .....	13
7.2.1.2 Children .....	13
7.2.2 Relevant animal data .....	13
7.2.3 Relevant <i>in vitro</i> data .....	14
7.3 Carcinogenicity .....	14
7.4 Teratogenicity .....	14
7.5 Mutagenicity .....	14
7.6 Interactions .....	14
7.7 Main adverse effects .....	15
8. TOXICOLOGICAL ANALYSES AND BIOMEDICAL INVESTIGATIONS .....	15
9. CLINICAL EFFECTS .....	15
9.1 Acute poisoning .....	16
9.1.1 Ingestion .....	16
9.1.2 Inhalation .....	16
9.1.3 Skin exposure .....	16
9.1.4 Eye contact .....	16
9.1.5 Parenteral exposure .....	16
9.1.6 Other .....	16
9.2 Chronic poisoning .....	16
9.2.1 Ingestion .....	16
9.2.2 Inhalation .....	16
9.2.3 Skin exposure .....	16
9.2.4 Eye contact .....	16
9.2.5 Parenteral exposure .....	16

9.2.6 Other .....	17
9.3 Course, prognosis, cause of death .....	17
9.4 Systematic description of clinical effects .....	17
9.4.1 Cardiovascular .....	17
9.4.2 Respiratory .....	17
9.4.3 Neurological .....	17
9.4.3.1 Central nervous system (CNS) .....	17
9.4.3.2 Peripheral nervous system .....	17
9.4.3.3 Autonomic nervous system .....	17
9.4.3.4 Skeletal and smooth muscle .....	17
9.4.4 Gastrointestinal .....	17
9.4.5 Hepatic .....	17
9.4.6 Urinary .....	17
9.4.6.1 Renal .....	17
9.4.6.2 Other .....	17
9.4.7 Endocrine and reproductive systems .....	17
9.4.8 Dermatological .....	18
9.4.9 Eye, ear, nose, throat: local effects .....	18
9.4.10 Haematological .....	18
9.4.11 Immunological .....	18
9.4.12 Metabolic .....	18
9.4.12.1 Acid-base disturbances .....	18
9.4.12.2 Fluid and electrolyte disturbances .....	18
9.4.12.3 Others .....	18
9.4.13 Allergic reactions .....	18
9.4.14 Other clinical effects .....	18
9.4.15 Special risks .....	18
9.5 Other .....	18
9.6 Summary .....	18
10. MANAGEMENT .....	18
10.1 General principles .....	18
10.2 Relevant laboratory analyses .....	18
10.2.1 Sample collection .....	18
10.2.2 Biomedical analysis .....	19
10.2.3 Toxicological analysis .....	19
10.2.4 Toxicological analysis .....	19
10.3 Life supportive procedures and symptomatic/specific treatment .....	19
10.4 Decontamination .....	19
10.5 Elimination .....	19
10.6 Antidote treatment .....	19
10.6.1 Adults .....	19
10.6.2 Children .....	19
10.7 Management discussion .....	19
11. ILLUSTRATIVE CASES .....	19

11.1 Case reports from literature .....19  
11.2 Internally extracted data on cases .....19  
11.3 Internal cases .....19  
12. ADDITIONAL INFORMATION .....20  
12.1 Availability of antidotes .....20  
12.2 Specific preventive measures .....20  
12.3 Other .....20

## メロニダゾール

### 1. 名

#### 1.1 物質

#### 1.2 グループ

#### 1.3 同義語

#### 1.4 識別番号

##### 1.4.1 CAS 数

##### 1.4.2 他の数値

#### 1.5 ブランド名, 商号

#### 1.6 メーカー, 輸入業者

#### 1.7 プレゼンテーション, 製剤

### 2. 要約

#### 2.1 主要な危険及び標的臓器

#### 2.2 臨床効果の要約

#### 2.3 診断

#### 2.4 応急措置及び経営理念

### 3. 物理的・化学的性質

#### 3.1 物質の起源

#### 3.2 化学構造

#### 3.3 物性

##### 3.3.1 破砕物の性状

###### 3.3.1.1 Colour

###### 3.3.1.2 状態/形成

###### 3.3.1.3 説明

##### 3.3.1 ローカルに利用可能な製剤

#### 3.4 その他の特性の特性

##### 3.4.1 物質の有効期間

##### 3.4.2 ローカルに利用可能な製剤の有効期間。

##### 3.4.3 保管条件

##### 3.4.4 生物学的利用能

##### 3.4.5 特定の性質及び組成物

### 4. 使用

#### 4.1 表示

##### 4.1.1 表示

##### 4.1.2 説明

#### 4.2 治療用量

##### 4.2.1 成人

##### 4.2.2 小児

#### 4.3 禁忌

### 5. 侵入経路

#### 5.1 経口的

#### 5.2 吸入

#### 5.3 真皮

#### 5.4 目

#### 5.5 非経口

#### 5.6 その他

### 6. 動態

#### 6.1 暴露の投与経路による吸収

#### 6.2 暴露の経路による分布

#### 6.3 暴露

#### 6.4 代謝の投与経路による生物学的半減期



## 6.5 暴露の経路による脱離

## 7. 薬物学と毒物学

### 7.1 作用機序

#### 7.1.1 Toxicodynamics

#### 7.1.2 薬力学的

### 7.2 毒性

#### 7.2.1 ヒトのデータ

##### 7.2.1.1 成人

##### 7.2.1.2 小児

#### 7.2.2 適切な動物データ

#### 7.2.3 適切な in vitro データ

### 7.3 発がん性

### 7.4 催奇形性

### 7.5 変異原性

### 7.6 相互作用

### 7.7 主な毒性影響

## 8. 毒物分析及び生体検査

## 9. 臨床効果

### 9.1 急性中毒

#### 9.1.1 摂取

#### 9.1.2 吸入

#### 9.1.3 皮膚暴露

#### 9.1.4 眼の接触

#### 9.1.5 非経口的暴露

#### 9.1.6 その他

### 9.2 慢性中毒

#### 9.2.1 摂取

#### 9.2.2 吸入

#### 9.2.3 皮膚暴露

#### 9.2.4 眼の接触

#### 9.2.5 非経口的暴露

#### 9.2.6 その他

### 9.3 経過、予後、死因

## 9.4 臨床効果に関する系統的な説明

### 9.4.1 心血管の

### 9.4.2 呼吸

### 9.4.3 神経学の

#### 9.4.3.1 中枢神経系(CNS)

#### 9.4.3.2 末梢神経系

#### 9.4.3 自律神経系

#### 9.3.4 骨格筋と平滑筋

#### 9.4.4 消化管

#### 9.4.5 肝臓の

#### 9.4.6 尿の

##### 9.4.6.1 腎

##### 9.4.6.2 その他

### 9.4.7 内分泌及び生殖器系

### 9.4.8 皮膚科的

### 9.4.9 目, 耳, 鼻, 咽頭: 局所効果 9.4.10 血液学的

### 9.4.11 免疫学的

### 9.4.12 代謝

<u>9.4.12.1 酸塩基平衡異常</u>
<u>9.4.12.2 流体の障害</u>
<u>9.4.12 及び電解質障害</u>
<u>9.4.12.3 他の</u>
<u>9.4.13 アレルギー反応</u>
<u>9.4.14 その他臨床効果</u>
<u>9.4.15 特別なリスク</u>
<u>9.5 その他</u>
<u>9.6 要約</u>
<u>10. 管理</u>
<u>10.1 一般原則</u>
<u>10.2 必要な臨床検査</u>
<u>10.2.1 試料採取</u>
<u>10.2.2 バイオメディカル分析</u>
<u>10.2.3 毒物分析</u>
<u>10.2.4 他の調査</u>
<u>10.3 生活支持的作業及び対症的/特異的な治療法</u>
<u>10.4 浄化</u>
<u>10.5 消去</u>
<u>10.6 解毒剤治療</u>
<u>10.6.1 成人</u>
<u>10.6.2 小児</u>
<u>10.7 経営陣の意見</u>
<u>11. 例示の場合</u>
<u>11.1 文献からの症例報告</u>
<u>11.2 例の内部で抽出されたデータ</u>
<u>11.3 内部のケース</u>
<u>12. 追加情報</u>
<u>12.1 対策の有効性</u>
<u>12.2 具体的な防止対策</u>
<u>12.3 その他</u>
<u>13. 参照</u>
<u>14. 著者(ら)、査閲者(ら)、日付(更新日含む)、完全な住所(ES)</u>

## **1. 名称 (原文 p.5)**

### **1.1 物質 (原文 p.5)**

メロニダゾール (INN)  
(WHO, 1992)

### **1.2 分類(原文 p.5)**

ATC 分類索引  
全身性抗菌薬(J01)/その他の抗菌薬(J01X)/イミダゾール誘導体(J01XD)  
(WHO, 1992)

### **1.3 同義語 (原文 p.5)**

Metronidazolo  
Bayer-5630  
NSC-50364  
RP-8823

SC-10295

(Reynolds, 1993; Budavari, 1989)

#### 1.4 識別番号 (原文 p.5)

##### 1.4.1 CAS 番号 (原文 p.6)

443-48-1

##### 1.4.2 その他の番号 (原文 p.6)

RTECS NI5600000

#### 1.5 商標、商号 (原文 p.6)

単一成分製品

世界的 フラジール

他の名称

アルゼンチン Debretol, Nalox, Tranoxa, Tricofin

オーストラリア Trichozole

カナダ Neo-Tric, Novonidazol, Trikacide

デンマーク Elyzol, Trichomal

ドイツ Clont, Fossyol, Krencosan, Rathimed N, Sanatrichom, Trichos Cordes,  
Tricho-Gynaedron oral

ハンガリー Klion

イタリア Deflamon, Geneflavir, Tricocet, Trivazol, Vagilen

ノルウェー Elyzol

ポーランド Entizol

スペイン Tricowas B

スウェーデン Elyzol

スイス Metrolag

複合製品

Entamizole D.S.

Dependal

(Reynolds, 1982)

(地域のデータを用いてそれぞれのセンターにより記入される。)

#### 1.6 製造業者、輸入業者 (原文 p.6)

May & Baker, Searle, Specia, Rhone-Poulenc, Boots SK & F

(地域のデータを用いてそれぞれのセンターによって記入される。)

#### 1.7 形状、剤形 (原文 p.6)

錠剤、懸濁液及び静脈内注射液 (以前は膣ペッサリー、坐剤、筋肉注射剤)

メロニダゾール錠 200、250、400、500 mg

メロニダゾール注射液 5 mg/mL、100 及び 300 mL

メロニダゾール坐剤 0.5 及び 1 g

メロニダゾール膣坐剤 500 mg

メトロニダゾール懸濁液 200 mg/5 mL  
(地域のデータを用いてそれぞれのセンターによって完結する。)

## 2. 概要(原文 p.6)

### 2.1 主なリスク及び標的臓器 (原文 p.6)

消化管及び神経系は、毒性を受ける主要な臓器である(Roe, 1983)。

### 2.2 臨床効果の概要(原文 p.7)

急性毒性は、消化管症状を起こす。

慢性毒性は、神経学的損傷を起こす。

経口又は静脈内投与後、起こる症状:

金属味、吐き気、嘔吐及び食欲不振。

頭痛、浮動性めまい、回転性めまい、失神及びけいれん発作並びに末梢神経障害。

### 2.3 診断 (原文 p.7)

臨床診断は、毒性投与の歴史が浅いため、確定が難しい。

研究室での HPLC による分析が、情報として検討されるべきである。

### 2.4 応急措置及び管理原則 (原文 p.7)

特定の解毒剤はない。対処療法及び全身支持療法が必要である。

摂取後の胃洗浄(できるだけ摂取後 1~2 時間以内)及び活性炭処置。同時に、一次救命処置(気道、呼吸及び循環)が維持されなければならない。

けいれんが起こる場合、ジアゼパム 5~10 mg (小児で 0.04 mg/kg)を静脈内投与する。

## 3. 物理的・化学的性質 (原文 p.7)

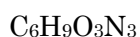
### 3.1 物質の起源 (原文 p.7)

1955年に Nakamura による aomycin(ニトロイミダゾール)の発見及び1956年に Horie による抗原虫特性の証明から、ニトロイミダゾールの化学的合成が導かれた。

### 3.2 化学構造 (原文 p.7)

構造式

分子式



分子量

171.16

化学名

2-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)エタノール

2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-エタノール

1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

1-(ベータ-エチロール)-2-メチル-5-ニトロ-3-アザピロール  
(Reynolds, 1993; Budavari, 1989)

### 3.3 物理的性質 (原文 p.8)

#### 3.3.1 物質の特性 (原文 p.8)

##### 3.3.1.1 色 (原文 p.8)

淡黄色; 光にさらすと暗色になる。

##### 3.3.1.2 性状/形状(原文 p.8)

結晶性粉末

##### 3.3.1.3 説明(原文 p.8)

水、アルコール、アセトン、塩化メチレンにわずかに溶け、エーテルに難溶である。

20 °C での飽和水溶液の pH は約 6.5 である。

融点 160 °C

(Reynolds, 1993; Budavari, 1989)

#### 3.3.2 地域的に得られる製剤の特性 (原文 p.8)

地域のデータを用い、それぞれのセンターにより記入される。

### 3.4 その他の特性 (原文 p.8)

#### 3.4.1 物質の有効期限 (原文 p.8)

注射液 3 年

錠剤 5 年

懸濁液 2 年

予混合輸液 2 年

#### 3.4.2 地域的に得られる製剤の有効期限 (原文 p.8)

地域のデータを用いてそれぞれのセンターによって記入される。

#### 3.4.3 保存条件 (原文 p.8)

直射日光を避ける。輸液は 15~30 °C の間で保存。

#### 3.4.4 生物学的利用能 (原文 p.8)

経口錠剤の生物学的利用能は、93~95 % である。

食品又は飲料によって、影響を受けない。

(Ralph, 1983)

#### 3.4.5 特異的な性状と成分 (原文 p.8)

メロニダゾール安息香酸エステルは、メロニダゾールの懸濁液製剤に使用される。

メロニダゾール塩酸塩は、メロニダゾールの静注製剤に使用される。

(Reynolds, 1993)

#### 4. 用途 (原文 p.9)

##### 4.1 適応 (原文 p.9)

##### 4.1.1 適応 (原文 p.9)

###### 原虫類の感染

大腸バランチジウム; プラストシスティス・ホミニス; 赤痢アメーバ; 腸鞭毛虫(ランブル鞭毛虫); 腔トリコモナス

###### 偏性嫌気性菌感染症

バクテロイデス属菌及びクロストリジウム属菌(偽膜性腸炎の原因菌であるクロストリジウム・ディフィシルを含む)

###### 感染症

カンピロバクター属菌; ガードネレラ・バジナリス(細菌性膣炎を起こす); 口腔細菌(ワンサン歯肉炎)

###### アメーバ症

アメーバ性肝膿瘍を含む、腸内外

###### その他

筋膜感染症、ギネア虫感染症、リーシュマニア感染症、単核球症、熱帯性好酸球増加症、膣炎(ガードネレラ菌)、ワンサン感染症。

症候性及び保菌者の両方の腔トリコモナス。

嫌気性グラム陰性桿菌=バクテロイデス・フラジリス群、フソバクテリウム属菌。

嫌気性グラム陽性桿菌=クロストリジウム属菌、真正細菌の感受性株。

嫌気性グラム陽性球菌=ペプトコッカス属菌、ペプトストレプトコッカス属菌。

##### 4.1.2 記述 (原文 p.9)

該当なし

#### 4.2 治療用量 (原文 p.9)

##### 4.2.1 成人 (原文 p.9)

###### 経口投与

アメーバ症(急性アメーバ赤痢)

400~800 mgを1日3回 5~10日間

アメーバ症(アメーバ性肝膿瘍)

400~800 mgを1日3回 5~10日間

###### トリコモナス症

単回投与で2 g、250 mgを1日3回で5~7日間、400 mgを1日2回又は朝800 mg及び夜1,200 mgを2日間。

###### 嫌気性菌感染症

初回800 mg、続いて8時間ごとに400 mgを約7日間

ランブル鞭毛虫症

1日1回 2g 3日間

#### 非経口投与

嫌気性菌感染症

8時間ごと、7.5 mg/kg を静脈内投与

#### 直腸内投与

嫌気性菌感染症

12 時間ごと、7.5 mg/kg を3日間、その後は12時間ごと (Reynolds, 1993)

### 4.2.2 小児 (原文 p.10)

#### 経口投与

アメーバ症(急性アメーバ赤痢)

1日 35~50 mg/kg を分割投与することが推奨されている。

アメーバ症(アメーバ性肝膿瘍)

1日 35~50 mg/kg を分割投与することが推奨されてきた。

トリコモナス症

1日 15 mg/kg を分割して7日間投与することが推奨されてきた。

嫌気性菌感染症

7.5 mg/kg 8時間ごと

ランブル鞭毛虫症

1日 35~50 mg/kg を分割して3日間投与することが推奨されてきた。

#### 非経口投与

嫌気性菌感染症

7.5 mg/kg 8時間ごと、静注

#### 直腸

嫌気性菌感染症

7.5 mg/kg を8時間ごとに3日間、その後は12時間ごと。(Reynolds, 1993)

### 4.3 禁忌 (原文 p.11)

メロニダゾール誘導体又はメロニダゾール製剤への過敏歴のある人に使用しない。

妊娠第一期のトリコモナス症には禁忌である。メロニダゾールが母乳に移行するため授乳中の使用も避ける。授乳はメロニダゾール治療中及び治療後2日間中止すべきである。

中枢神経系疾患を持っている場合には注意が必要で、治療中に異常な神経学的症状が生じた場合、直ちに中止すべきである。

## 5. 経路 (原文 p.11)

### 5.1 経口 (原文 p.11)

中毒で最も多い経路である。

### 5.2 吸入 (原文 p.11)

該当なし

### 5.3 皮膚 (原文 p.11)

該当なし

### 5.4 目 (原文 p.11)

該当なし

### 5.5 非経口 (原文 p.11)

非経口投与後の中毒はまれである。

### 5.6 その他 (原文 p.11)

直腸又は腔内投与に起因した症例の報告はない。

## 6. 薬物動態 (原文 p.11)

### 6.1 暴露経路による吸収 (原文 p.11)

#### 経口

メロニダゾールは、ほとんどが消化管から速やかに吸収された (Reynolds, 1989)。

生物学的利用能は、約 100 % である。投与後約 1 時間で血清中の最高濃度に達し、24 時間後に微量検出された (Bergan et al., 1984; McGilveray, et al., 1978; Ralph, 1983)。

経口投与により、よく吸収される。健康な成人では、空腹時メロニダゾール 250 mg、500 mg 又は 2,000 mg の経口投与後 1~3 時間で血漿濃度のピーク(それぞれ平均で 4.6~6.5 µg/mL、11.5~13 µg/mL 及び 30~45 µg/mL)に達した (McEvoy, 1995)。

#### 直腸

メロニダゾールはほとんどが直腸粘膜から速やかに吸収された (Reynolds, 1989)。直腸内投与後は、経口投与後に比べてよりゆっくりと吸収され、ピークは約 4 時間であった。この経路による生物学的利用能は約 70 % である。

### 6.2 暴露経路による分布 (原文 p.12)

分布の見かけの容積は、0.6~0.8 L/kg である。400 mg の静脈内投与後では、1.05 L/kg (Jensen & Gugler, 1983; Gupte, 1983) である。

タンパク質結合は低く、8~11 % である (Schwartz & Jeunet, 1976)。

腔分泌物、精液、唾液及び乳汁を含む組織及び体液によく移行し、脳脊髄液でも治療濃度に到達していた (Schwartz & Jeunet, 1976)。



血清濃度と比較して、以下の組織内濃度が観察される：

中耳粘膜	180 %
胆嚢胆汁	135 %
脳脊髄液	120 %
腹筋	110 %
卵管	100 %
子宮	95 %
ヒト乳汁	90 %
回腸	85 %
骨	80 %
結腸	70 %

腹膜腔、虫垂及び総胆管胆汁では 55 %であるが、大網は 20 %、皮下組織は 10 %である(Houghton et al., 1979)。

安息香酸メロニダゾールの懸濁液を経口投与した場合、組織における有効性はメロニダゾールの 80 %である。

坐剤として投与される場合、生物学的利用能は経口投与の 44～80 % (平均 67 %) である(Bergan et al., 1984)。

### 6.3 暴露経路による生物学的半減期 (原文 p.12)

1.5 g の静脈内投与後の排泄半減期は、6.6～10.3 時間(平均 8.4 時間)である。水酸化代謝物の半減期は、13.3～19.1 時間である(Bergan et al., 1984)。

6～8 時間ごとの反復投与により、多少蓄積される可能性がある。

肝機能障害の場合、排泄は遅い。

腎不全では、メロニダゾールの半減期は変化しないが、代謝物の半減期は増加する。

### 6.4 代謝 (原文 p.13)

メロニダゾールは、ほとんど完全に肝臓で代謝される。主な代謝物は、側鎖の酸化及びグルクロニド合成によって生じる。少量の開環代謝物を含めた還元型代謝物は、腸内細菌叢によって生成される(Koch et al., 1981)。

主な代謝物は、作用の持続を促進する 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、及び不活性の 1-酢酸-2-メチル-5-ニトロイミダゾールである。

### 6.5 暴露経路による排泄 (原文 p.13)

主な排泄経路は腎臓であるが、胆汁及び乳汁中にも分泌される。尿中から 77 %、便から 14 %が回収される(Gray et al., 1961)。

一部の患者の尿は、この薬に由来する未同定色素のため、赤茶色になる可能性がある。

## 7. 薬理学と毒物学 (原文 p.13)

### 7.1 作用機序 (原文 p.13)

#### 7.1.1 毒物動力学 (原文 p.13)

基本的に安全な薬物であり、好氣的代謝をする哺乳類細胞に直接影響を与えない。メロニダゾールを

放射線療法の補助剤として、極めて高用量で静脈内投与された一部の患者では(Mahad & Wilson, 1981)、てんかん様発作が中枢神経系への直接的影響により発生すると報告された。

### 7.1.2 薬力学 (原文 p.13)

メロニダゾールは、微好気性、嫌気性及び低酸素／無酸素細胞への選択的毒性を持った抗病原菌物質である。そのためその薬力学的作用はヒトの毒性に関与しない。

## 7.2 毒性 (原文 p.13)

### 7.2.1 ヒトのデータ (原文 p.13)

#### 7.2.1.1 成人 (原文 p.13)

メロニダゾールは、非常に高い安全マージンをもつ。  
ヒトでの致死量は、現在のところ示されていない。

#### 7.2.1.2 小児 (原文 p.13)

メロニダゾールは、大きな安全マージンがある。  
ヒトでの致死量は、現在のところ示されていない。

### 7.2.2 関連動物データ (原文 p.13)

LD <sub>50</sub> 経口(ラット)	1~5 g/kg
LD <sub>50</sub> 経口(マウス)	1~5 g/kg

ラット(150 mg/kg/日)、イヌ(50~75 mg/kg/日)又はサル(225mg/kg/日)において、それぞれの投与量で重篤な毒性は報告されていない(Roe, 1983)。

マウスでは、極めて高用量(500 mg/kg/日)において肺腫瘍が亢進し、統計学的に有意な肝臓腫瘍の増加がもたらされた。ハムスターにおける2つの生涯試験は陰性であった。

より高投与量において、ラット及びイヌでは、精巣のジストロフィー及び前立腺萎縮\*が報告されており、運動失調、筋萎縮及び振戦がみられている。

\*原文では「prostatiatrophy」であるが、「prostatic atrophy」として訳した。

ラットを用いた2年間(正常な寿命)の長期毒性試験では、高用量が投与されているが、その結果は矛盾するものであった。Cohen(1973)は腫瘍発生率に増加は認められなかったと報告したが、一方でRustia & Shubik(1972)は、雄マウスにおいて腫瘍発生率の増加、雌マウスでは肺腫瘍の発生率の増加が示されたが、絶対的発生率は実際のところ雄マウスの対照群よりも低かったと報告している。雌マウスはまた、2つの高用量群でリンパ腫が頻発した。

### 7.2.3 関連する *in vitro* データ (原文 p.14)

該当するデータなし

## 7.3 発がん性 (原文 p.14)

ヒトで該当するデータなし。マウス及びラットの試験が報告されており、げっ歯類における高用量の経口投与後の発がん性が示されている(Voogel, 1981)。

## 7.4 催奇形性 (原文 p.14)

メロニダゾールは、胎盤関門を通過し、胎児循環に入る。ヒト用量の5倍の用量によるラットにおける試

験では胎児に影響はみられなかった。

すべての妊娠段階でメロニダゾールを経口投与したが、異常を示す結果は認められなかった。ただし、妊娠第一期での使用は推奨されていない。

授乳中の母親及び新生児においては、よく管理された研究が行われていないが、メロニダゾールは乳汁に血清と同じ濃度で検出されるため、アメーバ症を除いて使用されるべきではない。

## 7.5 変異原性 (原文 p.14)

メロニダゾールは、げっ歯類において長期の高用量投与で変異原性を示す。また、細菌に対しても変異原性を示す (Voogde, 1981)。

メロニダゾールに関連した変異原性は、治療用量を投与されている患者の尿で報告されている。

## 7.6 相互作用 (原文 p.14)

メロニダゾールは、ジスルフィラム様作用を持ち、患者が治療中に飲酒した場合、腹部の痙痛、吐き気、嘔吐、潮紅及び頭痛が生じることが報告されている。ジスルフィラム及びメロニダゾールを一緒に使用した場合に、錯乱及び精神病的状态が生じた。

「フラジール」の静脈内投与は、セファマンドールナファート、セフォキシチンナトリウム、ペニシリンカリウム (Olsen & Hebjorn, 1982)、デキストロース 10 %、ハルトマン溶液、ヒドロコルチゾン/コハク酸ナトリウムと相性が悪い。

フェノバルビトン及びフェニトインのような肝ミクロソーム酵素誘導物質を使用すると、メロニダゾールの半減期の減少及び代謝の上昇が認められた。一方、肝ミクロソーム酵素活性を減少させるシメチジンのような薬物は、メロニダゾールの半減期の延長及び血漿クリアランスの低下をもたらす。

メロニダゾールは、プロロンピン時間延長を誘導する抗凝固物質クマリンの抗凝固活性を高めることも報告されている。

### 臨床検査との関連

メロニダゾールは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、トリグリセリド及びヘキソキナーゼグルコースのような血清化学的検査値の測定の特定のタイプを阻害する可能性がある。これらはいずれも、ニコチンアデニンジヌクレオチドの酸化還元 ( $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$ ) アッセイの酵素カップリングに関係している。これは、pH 7 における NADH (340 nm) 及びメロニダゾール (322 nm) の吸光度のピークの類似によるものである。

## 7.7 主な有害影響 (原文 p.15)

メロニダゾールの 2 つの重篤な副作用は、痙攣発作並びにしびれ及び四肢の知覚異常により特徴付けられる抹消神経障害である。

浮動性めまい、回転性めまい、協調運動障害、運動失調、過敏性、うつ病、脱力及び不眠症。

胃腸障害には、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、心窩部の痙痛及び腹部の痙攣が含まれる。便秘も報告されている。

鋭い金属性の不快な味、舌苔、舌炎及び口内炎が、カンジダの異常増殖と共に報告された。

メロニダゾール及び関連化合物は造血機能障害の原因となり、メロニダゾール投与後の一時的な好中球減少 (治療後、回復する) が報告されている。稀に血小板減少症が報告されている。

心臓血管 - 心電図の波形で、T 波の平低化が認められる。

過敏症 - じんましん、紅斑性発疹、潮紅、鼻づまり、口の乾燥、外陰部及び膣の発熱。

腎臓 - 排尿困難、膀胱炎、多尿、失禁及び骨盤圧迫感(a sense of pelvic pressure)。暗色尿の症例は、メロニダゾールの臨床的意義を持たない未知の代謝による。

その他 - 膣カンジダの増殖、性交疼痛症、性欲減退、直腸炎及び一時的な関節痛。

## 8. 毒物分析及び生物医学研究 (原文 p.15)

このセクションは、付録(付録 1)の形でこの PIM の最後に記載されている(将来記載されるであろう)。

## 9. 臨床的影響 (原文 p.15)

### 9.1 急性毒性 (原文 p.16)

#### 9.1.1 摂取 (原文 p.16)

自殺企図及び偶発的過量投与において、15 g を超えるメロニダゾールの単回経口投与量が報告されている。症状は、悪心、嘔吐及び運動失調であった。

経口用メロニダゾールは、悪性腫瘍の治療における放射線増感剤として研究されてきた。発作及び抹消神経障害を含む神経毒性作用が、隔日 6~19.4 g を 5~7 日間投与した場合に報告されている。

悪心及び嘔吐(Siegel & Weisz, 1984; Lewis & Kenna, 1967)。

#### 9.1.2 吸入 (原文 p.16)

該当なし

#### 9.1.3 皮膚暴露 (原文 p.16)

該当なし(膣)

#### 9.1.4 眼の接触(原文 p.16)

該当なし

#### 9.1.5 非経口暴露 (原文 p.16)

利用可能なデータなし

#### 9.1.6 その他 (原文 p.16)

利用可能なデータなし

## 9.2 慢性毒性 (原文 p.16)

### 9.2.1 摂取 (原文 p.16)

悪心、頭痛、口渇、胃腸障害、発疹。

末梢神経障害: 遠位の手袋靴下型痛覚鈍麻、痛覚過敏、つま先、足及びふくらはぎの錯感覚(Bradley et al., 1977; Coxon & Pallis, 1976; Ramsay, 1968)。

中枢神経系障害: 見当識障害、運動失調、構音障害、錯感覚、大発作痙攣(Halloran, 1982; Kusumi et al., 1980; Frytak et al., 1978)。

#### 9.2.2 吸入 (原文 p.16)

該当なし

### 9.2.3 皮膚暴露 (原文 p.16)

該当なし

### 9.2.4 眼の接触(原文 p.16)

該当なし

### 9.2.5 非経口暴露 (原文 p.16)

利用可能なデータなし

### 9.2.6 その他 (原文 p.17)

利用可能なデータなし

## 9.3 経過、予後、死因 (原文 p.17)

メロニダゾール過剰用量により死亡することは稀であり、通常、病的状態の期間延長には至らない。

## 9.4 臨床効果に関する系統的な説明 (原文 p.17)

### 9.4.1 心臓血管 (原文 p.17)

利用可能なデータなし

### 9.4.2 呼吸 (原文 p.17)

利用可能なデータなし

### 9.4.3 神経学 (原文 p.17)

#### 9.4.3.1 中枢神経系(CNS) (原文 p.17)

発作を含む神経毒性作用が、隔日 6～19.4 g を 5～7 日間投与した場合に報告されている。

#### 9.4.3.2 末梢神経系 (原文 p.17)

隔日 6～19.4 g を 5～7 日間投与した場合に、末梢神経障害を含む神経毒性作用が報告されている。

#### 9.4.3.3 自律神経系 (原文 p.17)

利用可能なデータなし

#### 9.4.3.4 骨格筋・平滑筋 (原文 p.17)

利用可能なデータなし

### 9.4.4 消化管 (原文 p.17)

偽膜性大腸炎が**高頻度で\***観察された (Saginur et al., 1980; Teasley et al., 1983)。

\*原文では「requeently」であるが「frequently」として訳した。

### 9.4.5 肝臓 (原文 p.17)

利用可能なデータなし

#### **9.4.6 泌尿器 (原文 p.17)**

##### **9.4.6.1 腎 (原文 p.17)**

利用可能なデータなし

##### **9.4.6.2 その他 (原文 p.17)**

利用可能なデータなし

#### **9.4.7 内分泌と生殖系 (原文 p.17)**

女性化乳房が、治療 2 週後に観察された。

(Fagan et al., 1985)

#### **9.4.8 皮膚科 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

#### **9.4.9 目、耳、鼻、咽頭: 局所の影響 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

#### **9.4.10 血液学 (原文 p.18)**

白血球減少症が報告された。

#### **9.4.11 免疫学 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

#### **9.4.12 代謝 (原文 p.18)**

##### **9.4.12.1 酸塩基の障害 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

##### **9.4.12.2 体液及び電解質の障害 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

##### **9.4.12.3 その他 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

#### **9.4.13 アレルギー反応 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

#### **9.4.14 他の臨床影響 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

#### **9.4.15 特別なリスク (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

#### **9.5 その他 (原文 p.18)**

利用可能なデータなし

## 9.6 要約 (原文 p.18)

利用可能なデータなし

## 10. 管理 (原文 p.18)

### 10.1 一般原則 (原文 p.18)

メロニダゾール中毒の特異的解毒剤はない。そのため、患者の管理は、対症療法及び支持療法からなるべきである。

### 10.2 関連する臨床検査 (原文 p.18)

#### 10.2.1 試料採取 (原文 p.18)

利用可能なデータなし

#### 10.2.2 生物医学的分析 (原文 p.19)

白血球減少症を確認するために血液を計測する。肝疾患でメロニダゾールの代謝が遅延するため、肝機能検査が重要である。しかし、メロニダゾールがトランスアミナーゼ測定を阻害する可能性があり、誤って血清値の減少を示すことを考慮するべきである (Rissing et al., 1978)。

#### 10.2.3 毒物分析 (原文 p.19)

#### 10.2.4 その他の研究 (原文 p.19)

### 10.3 生命維持療法及び対症的/特異的治療法 (原文 p.19)

気道、呼吸及び循環を評価する。対症療法を提供する。ジアゼパムは、発作に必要である。

### 10.4 除染 (原文 p.19)

完全に意識のある患者では、投与の1～2時間後ならば催吐又は胃洗浄を検討する。活性炭はその後使用されるべきである。下剤の使用は勧められない。

### 10.5 排泄 (原文 p.19)

血液透析は、適度な分布及びタンパク質結合低下をもたらすため、理論的には何らかの価値を持つ可能性がある。しかし、利用可能なデータはない。

### 10.6 解毒剤処置 (原文 p.19)

#### 10.6.1 成人 (原文 p.19)

メロニダゾール過量投与に対する特異的解毒剤はない。それ故に、患者の管理は、対症療法及び支持療法からなるべきである。

#### 10.6.2 小児 (原文 p.19)

メロニダゾール過量投与に対する特異的解毒剤はない。

それ故に、患者の管理は、対症療法及び支持療法からなるべきである。

**10.7 管理の考察（原文 p.19）**

必要なし

**11. 事例（原文 p.19）**

**11.1 文献からの症例報告（原文 p.19）**

利用可能なデータなし

**11.2 症例についての内部抽出データ（原文 p.19）**

利用可能なデータなし

**11.3 内部の症例（原文 p.19）**

利用可能なデータなし

**12. 追加情報（原文 p.20）**

**12.1 利用可能な解毒剤（原文 p.20）**

利用可能なデータなし

**12.2 特別な予防策（原文 p.20）**

利用可能なデータなし

**12.3 その他（原文 p.20）**

利用可能なデータなし



メトロンダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書:PIM 1990）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	ラット マウス		LD <sub>50</sub> : 1~5 g/kg 体重(ラット) 1~5 g/kg 体重(マウス)
毒性	ラット イヌ サル	150 mg/kg /日 50~75 mg/kg /日 225 mg/kg /日	重篤な毒性なし(Roe, 1983)
毒性	マウス ハムスター ラット及びイヌ	500 mg/kg /日 記載なし 高用量	肺腫瘍が亢進、肝臓腫瘍の有意な増加。 生涯試験で陰性 精巢のジストロフィー及び前立腺萎縮、運動失調、筋萎縮及び振戦
2年間慢性毒性 ／発がん性試験	ラット	高用量	結論は論文によって異なる。 ・腫瘍の発生率に増加なし(Cohen, 1973)、 ・雄マウスで腫瘍の発生率増加、雌マウスで肺腫瘍の発生率増加、リンパ腫頻発(Rustia & Shubik, 1972)
発がん性試験	マウス ラット	高い用量と記載	発がん性あり 発がん性を示すとの記載に基づく
催奇形性	ラット	ヒト用量の5倍	催奇形性なし 胎児に影響なしとの記載に基づく
変異原性	細菌	記載なし	変異原性あり 変異原性を示すとの記載に基づく
変異原性	げっ歯類	長期の高用量	変異原性あり 変異原性を示すとの記載に基づく
その他			

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
INN	International Proprietary Name	国際一般的名称
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ATC classification	anatomical, therapeutic, chemical classification	解剖治療化学分類
CAS	Chemical Abstracts Service	化学情報検索サービス機関
HPLC	High Performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	50 % Lethal Dose	半数致死量
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
NAD	Nicotinamide Adenine Dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(酸化型)
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(還元型)



## メロニダゾール 評価書和訳と情報整理

**JECFA: 1989**

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-metronidazole.pdf>  
FNP 41/2-JECFA 34/48, 1989



## メトニダゾール 評価書和訳と情報整理 JECFA (1989) 目次

メトニダゾール(原文 P.48) .....	45
特性と特徴に関するその他の情報(原文 P.48) .....	45
動物における残留量とその評価(原文 P.48) .....	45
使用状況(原文 P.48) .....	45
概要 .....	45
残留量の減少と代謝に関する試験(原文 P.48) .....	46
概要 .....	46
総残留物の減少(原文 P.48) .....	46
ラット(原文 p.48) .....	46
代謝(原文 P.49) .....	46
細菌及びその他の <i>in vitro</i> 系(原文 p.49) .....	46
ラット(原文 p.50) .....	47
イヌ及びヒト(原文 p.50) .....	47
残留解析方法(原文 P.51) .....	49
評価(原文 P.51) .....	49
メトニダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989) .....	50
略称 .....	50

## 原文 目次

	原文ページ
メトロニダゾール	48
特性と特徴に関するその他の情報	48
動物における残留とその評価	48
使用状況	48
概要	48
残留の減少と代謝に関する試験	48
概要	48
総残留物の減少	48
ラット	48
代謝	49
細菌及びその他の <i>in vitro</i> システム	49
ラット	50
イヌ及びヒト	50
残留解析方法	51
評価	51
引用文献	52
METRONIDAZOLE	48
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	48
RESIDUES IN ANIMALS AND THEIR EVALUATION	48
CONDITIONS OF USE	48
General	48
RESIDUE DEPLETION AND METABOLISM STUDIES	48
General	48
TOTAL RESIDUE DEPLETION	48
Rats	48
METABOLISM	49
Bacteria and Other <i>in vitro</i> Systems	49
Rats	50
Dogs and Man	50
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	51
APPRAISAL	51
REFERENCES	52

## メロニダゾール(原文 p.48)

特性

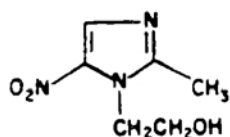
化学名

2-メチル-1-5-ニトロイミダゾール-1-エタノール 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

別名 (Synonyms)

フラジール (Flagyl) 他少なくとも 20 の商品名で販売

構造式



分子式

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

分子量

171.16

### 特性及び特徴に関するその他の情報(原文 p.48)

純有効成分

外観

クリーム色の結晶

融点 (Windholz, 1983)

158-160 °C

### 動物における残留量とその評価(原文 p.48)

使用状況(原文 p.48)

概要

メロニダゾールは食用動物への利用は承認されていない。ヒストモナス症及び嫌気性細菌感染症の治療のためのヒト用医薬品で使われる。

メロニダゾールの経口、静脈内又は局所投与による牛のトリコモナス症の治療法が研究されている (Gasparini, 1963)。

## 残留量の減少と代謝に関する試験(原文 p.48)

### 概要

食用動物におけるメロニダゾール残留消失及び代謝は調べられていない。しかし、細菌、ラット、イヌ及びヒトにおける試験は実施されている。

### 総残留物消失(原文 p.48)

#### ラット(原文 p.48)

ラット(雌、体重 200 g)に、環の 2 か所を  $^{14}\text{C}$  標識したメロニダゾール 10 mg/kg を単回投与した。投与 1、4、8 及び 24 時間後にと殺し、様々な組織試料を採取した。組織は燃焼分析によって総放射能を解析された。結果を表 1 に示す。 $T_{1/2}$  値は、およそ、筋肉で 8 時間、肝臓で 10 時間及び腎臓で 34 時間である (Ings et.al., 1975)。

表 1  $^{14}\text{C}$  標識メロニダゾール 10 mg/kg の単回投与後の様々な時間におけるラット組織中の放射能濃度 (ppm)

休薬時間(時間)	筋肉	肝臓	腎臓
1	5.71	11.04	8.57
4	2.48	6.84	5.04
8	1.12	3.41	1.98
24	0.29	1.06	1.57

### 代謝(原文 p.49)

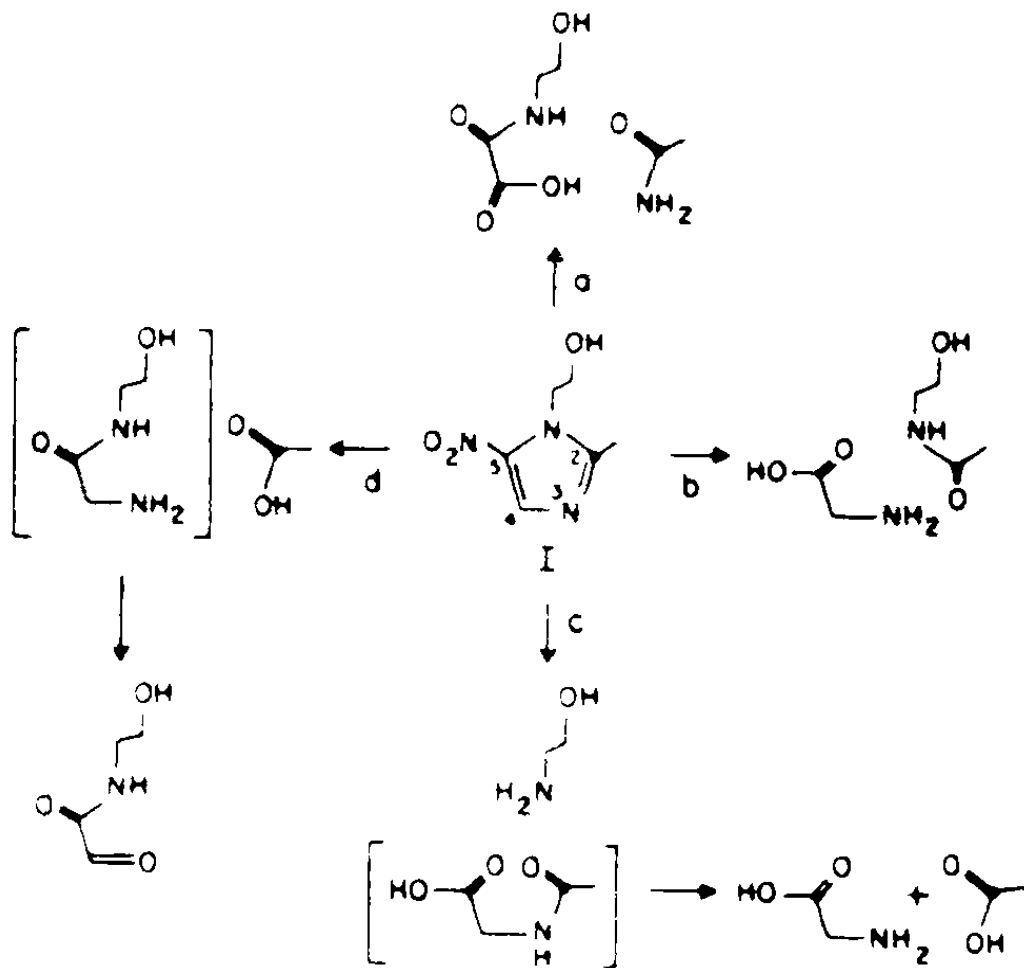
#### 細菌及びその他の *in vitro* 系(原文 p.49)

ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) 又はラット盲腸の微生物叢によるメロニダゾールの代謝について調べた。エタノール側鎖の 1 位及び 2 位に  $^{14}\text{C}$  を標識したメロニダゾールをラットの盲腸内容物又はウェルシュ菌 (*C.perfringens*) とインキュベートした。この条件下では、アセトアミド及び N-(2-ヒドロキシエチル)オキサミド酸が検出された。これらの代謝物は総合的に、ニトロ基に属するものを除き、メロニダゾールの全ての炭素及び窒素原子を含むという意味では相補的である。この生成物は、一部還元されたニトロイミダゾールの環の 1-2 位及び 3-4 位の開裂の結果生じた (Koch and Goldman.1979; Koch, et al.,1979)。

上記試験のアセトアミド及び N-(2-ヒドロキシエチル)オキサミド酸は、メロニダゾールの代謝で作られた生成物のごく一部にすぎない。そのため、ミルクキサンチン酸化酵素を含む還元系を使い、その他の生成物候補を明らかにすることが試みられた。キサンチン酸化酵素により仲介されたメロニダゾールの還元から同定された代謝産物には、エタノールアミン、N-glycoyl エタノールアミン、N-(2-ヒドロキシエチル)オキサミド酸、N-アセチルエタノールアミン、アセテート、アセトアミド及びグリシンが含まれていた。これらの結果から、メロニダゾールの4通りの断片化が提案された。図 1 によると、経路 a からは N-(2-ヒドロキシエチル)オキサミド酸及びアセトアミド、経路 b からは N-アセチルエタノールアミン及びグリシン、経路 c からはエタノールアミン、アセテート及びグリシン並びに経路 d は N-glycoyl エタノールアミン及び酢酸が生成される (Crystal,et al.,1980; Goldman,et al.,1986)。

図 1 メロニダゾールの分解パターン





**ラット(原文 p.50)**

メロニダゾール 10 mg/kg を単回投与したラットの投与後 24 時間の尿をクロマトグラフィーで分析した。尿中に 14 種の生成物が検出された。化合物のうち 6 種が、メロニダゾール、メロニダゾールの硫酸及びグルクロニドとの抱合体、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、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-カルボキシル-5-ニトロイミダゾール及び 2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル-酢酸と同定された (Ings, et al., 1975)。

**イヌ及びヒト(原文 p.50)**

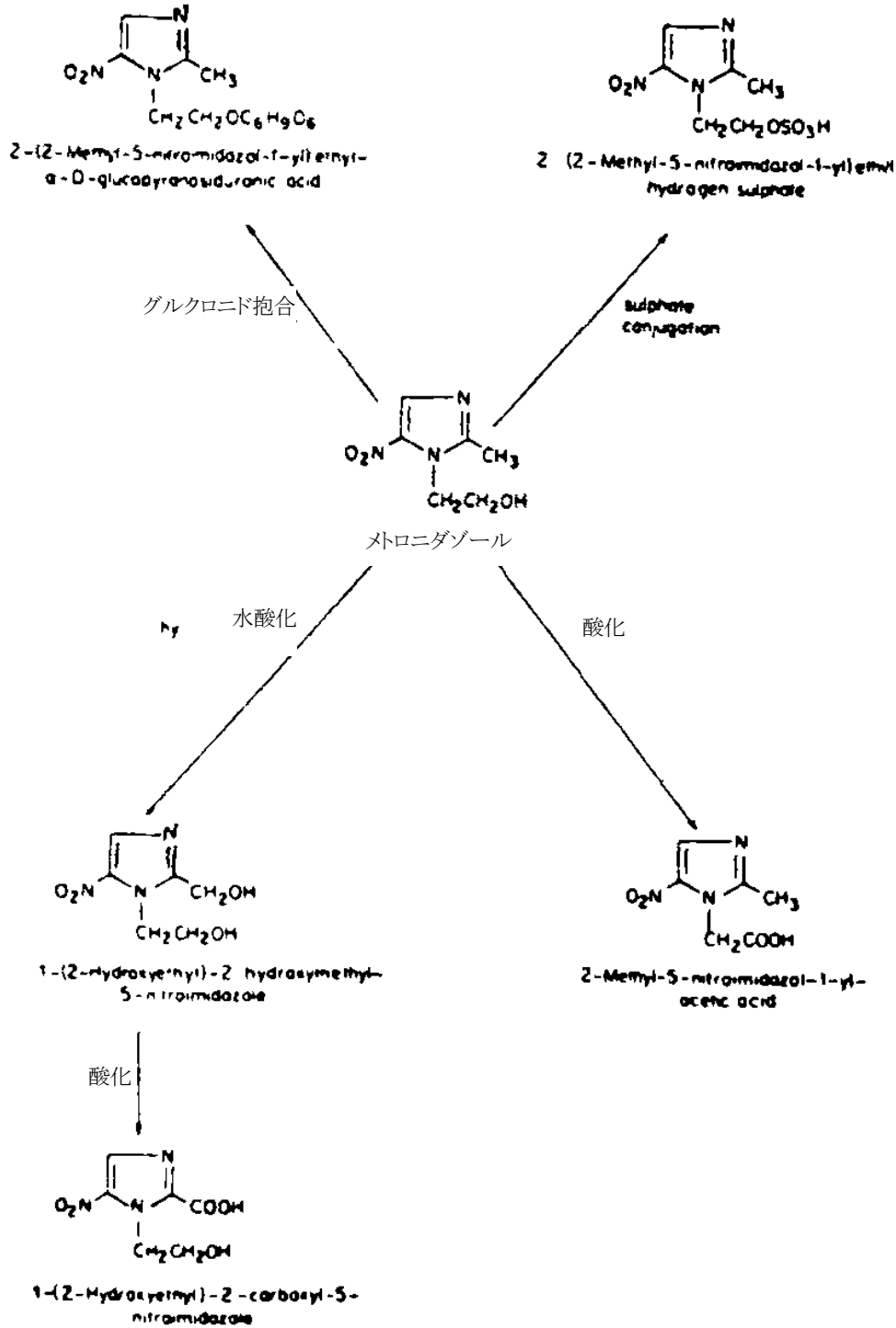
ビーグル犬にメロニダゾール 100 mg/kg を胃管より投与し、一方ヒトには 1 g を単回経口投与した。投与後 9 時間まで、被験者の尿をクロマトグラフィーで分析した。イヌ及びヒトの代謝パターンは一致していた。尿中の生成物のうちの 3 種が、2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル-酢酸、メロイミダゾール及びメロニダゾールのグルクロニド抱合体と同定された (Ings, et al., 1966)。

250 mg を 1 日 3 回経口投与されたヒト被験者の尿を 24 時間採取した。尿はクロマトグラフィーにより分析された。6 種の構成物が同定され、それらはメロニダゾール、メロニダゾールのグルクロニド抱合体、2-

メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル-酢酸、1-(2-ヒドロキエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール、  
 後者のジヒドロキシ代謝物のグルクロニド抱合体 (the glucuronide of the latter dihydroxy metabolite)  
 及び 1-(2-ヒドロキエチル)-2-カルボキシル-5-ニトロイミダゾールであった (Stambaugh, et al., 1968)。

上記の試験から、ヒト、イヌ及びラットの尿中におけるメロニダゾールの代謝の概要は図 2 のようになる。

図 2 ヒト、ラット及びイヌの尿中メロニダゾールの代謝



\*図中、化合物名は判読が困難なため訳していない。

### **残留解析方法(原文 p.51)**

メロニダゾールは食用動物に対して承認されていないため、可食組織のメロニダゾール残留物を解析する特異的な方法は報告されていない。しかし、低 ppb 領域での感度が高いポーラログラフ分析がメロニダゾールに適していると考えられた。例として、検出限界が 1 ppb と言われている示差パルスポーラログラフ分析を用いたメロニダゾールの予備試験が行われている。

### **評価(原文 p.51)**

メロニダゾールは食用動物への使用が認められておらず、そのため特異的な解析方法がない。関連性のある試験が実施されていないが、ラット、イヌ及びヒトで行われた試験より、今回の手法が食用動物におけるメロニダゾールの代謝に利用できることが期待される。

## メトロンダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書:JECFA 1989）

該当する試験なし

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
T <sub>1/2</sub>	Terminal <sub>1/2</sub>	半減期

## メロニダゾール 評価書和訳と情報整理

IARC: 1977

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/iarc/vol13/metronidazole.html>  
Metronidazole (IARC Summary & Evaluation, Volume 13, 1977)



メロニダゾール 評価書和訳と情報整理 IARC (1977) 目次

5. 報告されたデータと評価の要約 (原文 P.1) .....	55
5.1 動物データ (原文 P.1) .....	55
5.2 ヒトのデータ (原文 P.1) .....	55
メロニダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:IARC 1977) .....	56
略称.....	56

## 原文 目次

	原文ページ
メトロニダゾール .....	1
5. 報告されたデータと評価の要約 .....	1
5.1 動物データ .....	1
5.2 ヒトデータ .....	1
METRONIDAZOL .....	1
5. Summary of Data Reported and Evaluation .....	1
5.1 Animal data .....	1
5.2 Human data .....	1



メトロニダゾール

VOL.: 13(1977)(p. 113)

## **5. 報告されたデータと評価の要約 (原文 p.1)**

### **5.1 動物データ (原文 p.1)**

マウスでは、メトロニダゾールの経口投与による発がん性が認められた。雌雄における肺腫瘍、雌におけるリンパ腫の発生頻度が増加した。ラットへの経口投与では、乳腺線維腺腫の発生頻度及び多様性が増加した。

### **5.2 ヒトのデータ (原文 p.1)**

ヒトに関する報告及び疫学研究は入手できなかった。

これに続く評価: 補足. 7(1987)

### メトロナゾールの毒性試験と結果の概要（評価書:IARC 1977）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
急性毒性			該当する試験なし
亜急性経口毒性			該当する試験なし
亜急性経口毒性			該当する試験なし
発がん性試験	マウス、ラット	記載なし	発がん性あり 肺腫瘍(マウス雌雄)、リンパ腫(マウス雌) 乳腺線維腺腫(ラット)の発生率増加に基づく
慢性毒性/発がん性			該当する試験なし
世代繁殖			該当する試験なし
催奇形性			該当する試験なし
変異原性: 復帰突然変異			該当する試験なし
変異原性: 小核試験			該当する試験なし
その他			該当する試験なし

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸

## メロニダゾール 評価書和訳と情報整理

IARC: 1987

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/metronidazole.html>  
Metronidazole (IARC Summary & Evaluation, Supplement7, 1987)



メロニダゾール 評価書和訳と情報整理 IARC (1987) 目次

A. ヒトに対する発がん性の証拠(不十分) (原文 P.1) .....	61
B. 動物に対する発がん性の証拠(十分) (原文 P.1) .....	61
C. その他の関連データ (原文 P.1) .....	61
総合評価 (原文 P.2) .....	62
同義語 (原文 P.3) .....	62
メロニダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:IARC 1977) .....	63
略称.....	64

## 原文 目次

	原文ページ
メトロニダゾール .....	1
A. ヒトに対する発がん性の証拠(不十分) .....	1
B. 動物に対する発がん性の証拠(充分) .....	1
C. その他の関連データ .....	1
総合評価 .....	2
引用文献 .....	2
同義語 .....	3
Metronidazole .....	1
A. Evidence for carcinogenicity to humans ( <i>inadequate</i> ) .....	1
B. Evidence for carcinogenicity to animals ( <i>sufficient</i> ) .....	1
C. Other relevant data .....	1
Overall evaluation .....	2
References .....	2
Synonyms .....	2

## メロニダゾール(グループ 2B)

グループの定義については、Preamble Evaluation を参照。

補足 7：(1987)(p. 250)

CAS No.: 443-48-1

CAS 名: 2-メチル-5-ニトロ-1*H*-イミダゾール-1-エタノール

### A. ヒトに対する発がん性の証拠(不十分) (原文 p.1)

メロニダゾールを用いて治療された女性の 2 つの疫学研究 [引用文献: 1, 2]では、子宮頸癌、膣トリコモナス症と同様のリスク因子を有する新生物及び本剤の投与に関して女性にみられる主要な兆候の増加が示された。1 つの試験 [引用文献: 1]では、メロニダゾールを投与されなかったトリコモナス症の女性において、投与された女性より子宮頸癌が過剰に観察された(相対リスク、1.7 に対して 2.1)。これらの試験のうちの 1 つ [引用文献: 1]で示された過剰な肺癌(観察データ 4、期待値 0.6)は、他の試験ではみられなかった(観察データ 2、期待値 2.6) [引用文献: 3]。前者では、主に腺癌が過剰にみられ(3/4 症例)、メロニダゾールの最初の使用から少なくとも 10 年後に集中してみられた(観察データ 3、期待値 0.3) [引用文献: 4]。これらのデータのさらなる追跡及び分析により、その増加は喫煙と混同されたことにより完全に説明できることが示唆された [引用文献: 5]。12,280 人のメロニダゾール使用者を 2.5 年間追跡調査した別の試験では、すべての癌についての相対リスクは 0.89(95 %信頼区間、0.45~1.9)であった [引用文献: 6]。

### B. 動物に対する発がん性の証拠(十分) (原文 p.1)

マウス及びラットへの経口投与により、メロニダゾールの発がん性試験を実施した。雌雄のマウスでは肺腫瘍、雌のマウスではリンパ腫 [引用文献: 7, 8]、ラットでは乳腺、下垂体、精巣及び肝臓の腫瘍の発生率が有意に増加した [引用文献: 7, 9, 10]。1,2-ジメチルヒドラジンのラットへの皮下投与により誘導された大腸の腫瘍の発生率が増加した [引用文献: 11, 12]。

### C. その他の関連データ (原文 p.1)

メロニダゾールを投与された一連の患者から採取した骨髓細胞及びリンパ球の試験では、染色体損傷の発生頻度に増加はみられなかった。*in vivo* でメロニダゾールに暴露されたヒトから採取した汗、糞及び尿並びに *in vivo* でげっ歯類から採取した尿を用いた体液検査では、メロニダゾールは活性を保持していた [引用文献: 13]。

*in vivo* でのメロニダゾールの投与は、マウス又はラットの骨髓細胞中の小核、チャイニーズハムスターの骨髓細胞における姉妹染色分体交換、又は雄ウサギの生殖細胞における不定期 DNA 合成を誘発しなかった。*in vitro* でメロニダゾールに暴露されたヒト細胞では、染色体異常の発生率の増加はみられなかったが、一方、姉妹染色分体交換に関する結果は不確定であった。メロニダゾールは、培養ハムスター細胞に姉妹染色分体交換を誘発しなかったが、*in vitro* でげっ歯類細胞に突然変異及び DNA 損傷を誘導したという矛盾する結果が報告された。メロニダゾールは、ショウジョウバエにおける伴性劣性致死突然変異又は酵母における遺伝子組換えを誘発しなかった。さらにメロニダゾールは真菌及び細菌に変異を引き起こし、細菌にプロファージを誘発した [引用文献: 13]。

### 総合評価 (原文 p.2)

メトロニダゾールは、ヒトに対し発癌性を持つ可能性がある(グループ 2B)。  
イタリック体を使用した用語の定義については、Preamble Evaluation 参照。  
また、過去の評価も参照。: Vol. 13 (1977)

### 同義語 (原文 p.3)

Acromona

Anagiardil

Atrivyl

バイエル 5360

Bexon

Clont

Cont

ダニゾール (Danizol)

Deflamon-wirkstoff

Efloran

Elyzol

Entizol

1-(β-エチロール)-2-メチル-5-ニトロ-3-アザピロール

Eumin

Flagemona

Flagesol

Flagil

フラジール (Flagyl)

Flegyl

Giaticol

Gineflavir

1-ヒドロキシエチル-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

1-(β-ヒドロキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

Klion

Maxibol silanes

Meronidal

2-メチル-5-ニトロ-1-イミダゾールエタノール

2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-エタノール

Metronidaz

メトロニダゾール (Metronidazol)

Monagyl

Nalox

Neo-Tric

ニダ

Novonidazol



Orvagil  
RP 8823  
Sanatrichom  
SC 10295  
Takimetol  
トリカゾール (Trichazol)  
Trichex  
Trichocide  
Trichomol  
Trichomonacid pharmachim  
Trichopal  
Trichopol  
Tricocet  
Tricom  
Tricowas B  
Trikacide  
Trikamon  
Trikojol  
Trikozol  
Trimeks  
トリバゾール (Trivazol)  
バギレン (Vagilen)  
バギミド (Vagimid)  
Vertisal

---

メトロナゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:IARC 1977)

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
急性毒性			該当する試験なし
亜急性経口毒性			該当する試験なし
発がん性試験	ラット、マウス	経口投与(投与量の記載なし)	ヒトに対し発がん性をもつ可能性がある(グループ 2B) マウスにおける肺腫瘍(雌雄)、リンパ腫(雌)、ラットにおける乳腺、下垂体、睾丸及び肝の腫瘍の発生率増加に基づく
慢性毒性			該当する試験なし
世代繁殖			該当する試験なし
催奇形性			該当する試験なし
変異原性:	ヒト骨髄細胞及びリンパ球 マウス及びラット骨髄細胞 ( <i>in vivo</i> ) チャイニーズハムスター骨髄細胞( <i>in vivo</i> ) 雄ウサギ生殖細胞( <i>in vivo</i> ) ヒト細胞( <i>in vitro</i> ) ハムスター培養細胞( <i>in vitro</i> ) げっ歯類細胞( <i>in vitro</i> ) ショウジョウバエ 酵母 真菌 細菌	記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 記載なし	変異原性の有無は結論を出せない 染色体損傷の発生率に増加なし 小核誘発せず  姉妹染色分体交換を誘発せず  不定期 DNA 合成を誘発せず 染色体異常の発生率の増加なし 姉妹染色分体交換を誘発せず  突然変異及び DNA 損傷を誘導 伴性劣性致死突然変異を誘発せず 遺伝子組換えを誘発せず 変異を引き起こす 変異を誘発、プロファージを誘発
その他			なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関

## メロニダゾール 評価書和訳と情報整理

**EMEA: 1997**

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015087.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015087.pdf)

Download document Metronidazole: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1997 (EMEA/MRL/173/96-FINAL, 01/07/1997)



メロニダゾール 評価書和訳と情報整理 EMEA (1997) 目次

動物用医薬品委員会(原文 P.1) .....	69
メロニダゾール(原文 P.1) .....	69
概略報告(原文 P.1) .....	69
結論及び提言(原文 P.4) .....	74
メロニダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1997) .....	75
略称.....	77

## 原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会 .....	1
メトロナゾール .....	1
概略報告 .....	1
結論及び提言 .....	5
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS .....	1
METRONISAZOLE .....	1
SUMMARY REPORT .....	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION .....	5

## 動物用医薬品委員会(原文 p.1)

### メロニダゾール(原文 p.1)

#### 概略報告(原文 p.1)

1. メロニダゾールは 5-ニトロイミダゾール類に属する。原生動物 (*Trichomonas*、*Treponema*、*Histomonas*) 及び偏性嫌気性細菌 (*Bacteroides*、*Fusobacterium*、*Campylobacter*、*Clostridium*) による感染症の治療のため動物用及びヒト用医薬品に用いられる。

豚においては豚赤痢菌 (*Serpulina hyodysenteriae*) による赤痢の治療に 25 mg/kg/日の用量で 4 日間にわたる治療に用いられる。群れからの疾病の根絶には、7 日間の治療及び 3~4 週間後に 5 日間の第二次治療期間が処方される。メロニダゾールは、後産停滞を起こした牛で子宮内カプセル投与によりネオマイシンと併せて使用される。投与量はカプセル毎にメロニダゾール 2.0 g 及びネオマイシン 1.66 g であり、推奨される治療計画は 48 時間の間に 2 回投与する。

2. 作用機序は、ニトロ基の部分的還元によって説明される。生物学的効果は細菌及び細胞の高分子に結合することで部分的に還元された代謝物を介して生じる。細菌においては、反応性代謝物と細菌 DNA 間の相互作用が DNA 及びタンパク質合成を阻害し、微生物を死滅させる。ヒト及び動物においては、細胞の高分子及び DNA の相互作用が示されている。メロニダゾールの治療量を単回投与した後、ヒト DNA の一本鎖切断がみられた。同様の所見が *in vitro* のヒトリンパ球培養においても確認された。
3. ラットにおいて、経口投与されたメロニダゾールは、速やかに、ほぼ完全に吸収され、投与後 1~2 時間で最高血漿中及び組織中濃度に達する。投与後 1 時間で投与量の 80 %が吸収された。分布容積は総体液の容積に比例する。血中濃度に相当する殺菌濃度が脳脊髄液、胆嚢、骨及び骨盤部の組織において検出された。マウスではメロニダゾール及びその代謝物は胎盤関門を通過し、すべての胎児器官及び組織へと分布する。メロニダゾールは乳汁中に浸透し、血清中濃度の約 50 %の濃度になる。ラットにおける血清中半減期は静脈内投与後では 11 時間、膈内投与後では 13.6 時間である。主に腎臓を経由して尿中に排泄されるが、胆嚢の経由及び腸壁を通して糞中にも排泄される。
4. 主要代謝経路は、二つの側鎖の酸化並びに親化合物及び代謝物の抱合である。各代謝物が占める割合は種によって異なる。ヒトにおいては、ヒドロキシメロニダゾールが主要代謝物であり、40~50 %の割合を占める。ラットにおいては尿中に排泄された放射能の 97 %は完全な環状構造を持ったメロニダゾールに起因する。更に重要な代謝経路は、ニトロ基の還元及びイミダゾール環の開裂を経た化合物の分解である。最終代謝物としてアセトアミド及び N-(2-ヒドロキシエチル)オキサミド酸が生成される。哺乳類において、5-ニトロイミダゾール類の *in vivo* での代謝は組織中のニトロリダクターゼ活性及び酸素圧に関連している。5-ニトロイミダゾール類は難分解性のイミダゾール構造を持った共有結合性の残留物をもたらす。これらの残留物の毒性学的安全性は評価されなかった。
5. 急性毒性は低い。経口投与の半数致死量(LD<sub>50</sub> 値)はマウスにおいては 4,350~5,000 mg/kg 体重\*、ラットにおいては 5,000 mg/kg 体重以上、そしてイヌにおいては 750 mg/kg 体重以上であった。マウスにおける静脈内投与の LD<sub>50</sub> 値は 250~1,260 mg/kg 体重の間であった。ラットにおける静脈内投与の LD<sub>50</sub> 値は 100 mg/kg 体重以上、1,575 mg/kg 体重以下であった。

\*原文では用量の単位がほとんど“mg/kg/bw”となっていたが、これは“mg/kg bw”の誤表記であると考え

られたため、以降の“mg/kg/bw”はすべて“mg/kg 体重”と訳した。

6. 反復投与毒性試験は種々の動物種を用いて実施された。

短期反復投与毒性試験：

ラットを用いた 25 又は 50 mg/kg 体重/日での 4 週間経口薬投与試験では、体重及び生化学的パラメータは対照群と比較された。研究デザインは適切ではなく、観察期間も短すぎた。よってこの試験結果は受け入れられない。

中期反復投与毒性試験：

サルを用いた胃挿管による 2 件の試験が実施された。1 件目の試験では 45、100 及び 225 mg/kg 体重の用量が 14 週間にわたって投与された。すべての投与群において食欲減退及び体重減少が認められ、また最高用量群では肝臓に組織学的変化が認められた。この試験から無影響量 (NOEL) を得ることはできなかった。

イヌを用いた 75、110、150 及び 225 mg/kg 体重の用量での 17 週間経口投与試験が実施された。2 つの高用量群のすべての動物は死亡するか、運動失調、筋硬直、振戦及び衰弱が認められたため安楽死された。同様の症状が 110 mg/kg 体重投与群でも認められたが、死亡したのは 1 匹のみであった。運動失調及び振戦は最低用量群の何匹かのイヌでも認められた。この試験から NOEL を得ることはできなかった。

ラットを用いて 75、150 又は 300 mg/kg の用量での 18 週間経口混餌投与試験が行われた。すべての投与群において成長率の低下が認められた。最高用量群では肝臓/体重及び腎臓/体重の比の増加が認められ、雄においては精巣重量及び精子形成の低下が認められた。NOEL の設定はできなかった。

長期反復投与毒性試験：

ICR Swiss マウスの CD-1 及び CF-1 系統を用いてそれぞれ 78 及び 92 週間にわたる混餌投与試験を 75、150 及び 600 mg/kg 体重/日の用量で行われた。CD-1 系統では 75 mg/kg 体重投与群で体重の減少及び造精機能不全\*が雄の 26 %で認められた。150 mg/kg 体重投与群の雄において、精嚢腺/体重の比の減少も認められた。600 mg/kg 体重投与群において、雄では、同様に精巣/体重の比の減少、53 %の個体で造精機能不全\*並びに 23 %の個体で精巣萎縮が認められ、また雌では子宮/体重の比の減少が認められた。CF-1 系統では、最低用量群の雄において前立腺/体重の比の減少が認められた。150 mg/kg 体重投与群では心臓/体重の比の減少が認められ、また最高用量群では雌でも心臓/体重の比に減少が認められた。NOEL の設定はできなかった。

\*原文では hypospermatosis とあるが、存在しない単語である。Hypospermatogenesis の誤表記だと仮定し、単語の定義が decreased production of spermatozoa; a defect in sperm production in which decreased numbers of germ cells are present in seminiferous tubules but rare or no mature spermatids are present within the testis などであることから、造精機能不全とした。

ラットを用いた経口投与試験では、80 週間にわたって 75、150 及び 300 mg/kg 体重の用量で、並びに別個の群を用いた 13 週間にわたる 600 mg/kg 体重\*の用量で実施され、300 mg/kg 体重\*の用量ではすべての動物で体重の低下が認められ、雄では更に精巣ジストロフィーが頻繁に認められた。低用量群においては、血液パラメータが変化した。600 mg/kg 体重/日投与群の動物においては精巣ジストロフィー、前立腺萎縮及び成長率の低下が頻繁に認められた。NOEL の設定はできなかった。



\*同段落内で 600 mg/kg/bw per day と記載されていたため、整合性をとった。

\*同段落内で 300 mg/kg/bw per day と記載されていたため、整合性をとった。

7. 耐容性試験の提出はなかった。分娩後の牛 112 頭に対してメロニダゾール/ネオマイシンの併用製品を用いた治験から、治療量での子宮内投与は副作用なしで耐容できることが結論付けられる。豚における経口投与に関し、治療量の 4 倍の用量は離乳直後の子豚が十分に耐容できるものであるとされている。治療量で稀にみられる副作用は完全に可逆的で、眼瞼、直腸及び外陰部の浮腫である。
8. ラット及びマウスを用いた長期毒性試験において、特に造精機能不全\*、前立腺/体重比及び精巣/体重比の低下を伴う生殖毒性が示された。精子形成への影響に関する研究が雄豚を用いて行われた。4 頭は 1.5 倍の過剰投与、また 2 頭は 2 倍の過剰投与された。投与後 10 週目まで 1 週間に 2 回ずつ精子を採取した。対照群との間に有意差は認められなかった。試験は 4 頭の動物のみを用いて実施されており、GLP 基準を満たしておらず、また観察期間が短すぎた。それゆえ、これらの試験結果は長期毒性試験に関して適切なものとは見なされなかった。特に雄の生殖器系への毒性の兆候が繁殖パラメータへの影響の可能性を示していたが、受精能に関する試験は実施されなかった。  
\*原文では hypo-spermatosis とあるが、存在しない単語である。spermatosis は spermatogenesis の誤表記であると仮定して訳した。
9. Swiss-Webster マウスを用いて 15 mg/kg 体重の用量での腹腔内投与を妊娠 8、10、12 及び 14 日に実施した胎児毒性/催奇形性に関する試験では、胎児死亡数及び奇形胎児数に有意な増加を示した。培養 Sprague ラットの胚を用いた *in vitro* 試験では、2 mM の濃度のメロニダゾールは胎児毒性が低いことを示した(1 異常胚/11 生存胚)。数件の既存の試験では催奇形性作用の兆候を示していたが、催奇形性については十分に調べられなかった。
10. メロニダゾールは、様々な微生物試験系及び真菌において遺伝子突然変異を誘発するだけでなく、酵母において有糸分裂遺伝子変換を誘発する。低酸素状態では、哺乳類細胞において染色体突然変異が認められた。メロニダゾールは *in vivo* でマウスに染色体突然変異を引き起こす。不定期 DNA 合成試験において、*in vitro* のヒト及びラットの初代培養肝細胞に遺伝毒性作用が起こる。ヒトにおける最近の研究は *in vivo* で遺伝毒性メカニズムを示した。治療用量範囲内を単回投与後、メロニダゾールは DNA の一本鎖切断を引き起こす。*in vitro* 条件下において、治療の血漿濃度未満の濃度でもヒトリンパ球において遺伝毒性効果をもたらす。

また、二つの主要酸化代謝物は変異原性作用を示した。ヒドロキシメロニダゾールの変異原性能は親化合物のそれよりも高い。様々な研究及び試験の結果により、メロニダゾールは遺伝毒性及び変異原性があると見なされた。

11. 原申請において欠落していたメロニダゾールの遺伝毒性に関する追加データが、委員会に提出された。データにはメロニダゾールの経口投与後の抹消リンパ球での染色体異常の誘発に関するヒトにおける 2 件の *in vivo* 試験及びヒト抹消リンパ球における DNA 損傷の誘発に関する 2 件のコメントアッセイが含まれた。

2 件のヒト *in vitro* 試験及び 2 件のコメントアッセイのうちそれぞれ 1 件ずつはメロニダゾールの遺伝毒性を示したが、残りの 2 件は遺伝毒性を示さなかった。しかし、遺伝毒性リスクはメロニダゾールに関連していないことを示すそれぞれの試験は、物質の遺伝毒性影響を示した試験結果を無効にする

には不十分な統計学的検出力のデータを含んでいた。

メトロニダゾールの遺伝毒性に関する有効なデータを検討した結果、現況の科学的知見において、メトロニダゾールは遺伝毒性作用があり、経口暴露後のヒト *in vivo* において特に遺伝毒性作用があると考えらるべきという結論に達する。

12. マウス及びラットにおいてメトロニダゾールは発がん性を示した。

ラット(1日1回、30 mg/kg 体重を強制経口投与)及びマウス(2 mg/日、すなわち1日1回約 66 mg/kg 体重を強制経口投与)を用いて100日間の投与期間及び生涯観察を行ったより最近の研究は、先行のラット及びマウスを用いた高用量での生涯混餌投与試験の結果を裏付けるものであった。調べられた最も低い用量の 30 mg/kg 体重/日は、ヒトの治療用量の範囲内にある。ラットにおけるこの経口用量では、乳腺腫瘍の有意な増加(投与ラット群 vs. 対照ラット群; 線維腺腫: 56% vs. 18%、腺腫: 36% vs. 16%、線維腫: 22% vs. 0%、癌腫: 10% vs. 0%)が平均約 100.5 週間の潜伏期の後に認められた。マウスにおいては上記の投与量で、雌において悪性リンパ腫が認められ(投与群 44.1% vs. 対照群 0%)、雄においては肺腺腫が認められた(投与群 66% vs. 対照群 26.3%)。

動物においてメトロニダゾールは遺伝毒性発がん物質であると見なされるべきである。この見解はメトロニダゾールをグループ 2Ab 物質に属する「ヒトに対する発がん性が疑われる」ものとして分類する国際がん研究機関(IARC)と一致する。

メトロニダゾールの発がん性作用が物質の腫瘍形成作用ではなく腫瘍促進作用によるものであるとの主張があった。しかしながら、考えられる作用機序の提案はされておらず、またそのような促進作用に関するデータの提出もなかった。

13. 免疫毒性に関する試験は行われなかった。

14. メトロニダゾールの微生物学的特性は、ヒト用医薬品における使用から知られている。メトロニダゾールは、結腸直腸手術を受ける患者の手術後感染の予防としてヒト結腸の汚染除去に用いられる。ほとんどの結腸偏性嫌気性細菌\*に対するメトロニダゾールの最小発育阻止濃度(MIC)の値は 2~6 µg/mL の間にある。動物において関連のある細菌との関係の確立はできなかった。しかしながら、変異原性及び発がん性を有する可能性を考慮し、追加データの要求はされない。

\*原文では“colonic obligate bacteria”とあるが、そのような分類や呼称は存在しない。“Colonic obligate anaerobic bacteria”の誤表記であると考えられる。

15. メトロニダゾールは約 30 年前からヒト用医薬品で使用されてきた。臨床用途は嫌気性細菌感染症、アメーバ症、トリコモナス症、ジアルジア症及びクローン病の治療に及ぶ。用量は適応症によって異なり、250~800 mg/日を 5~7 日間にわたって、最高で単回投与当たり 2 g となる。ヒトにおいては 180 mg/kg 体重での単回経口投与量が激しい嘔気及び嘔吐がみられる耐容量の境界値に当たる。メトロニダゾールは主に短期治療にのみ用いられる。ヒトにおいては経口投与されたメトロニダゾールは迅速に及びほぼ完全に吸収される。生物学的利用能は 95 %である。経口及び静脈内投与後の消失半減期( $T_{1/2}$ )は約 8.3 時間である。主要代謝物はヒドロキシメトロニダゾールであり、40~50 %の割合を占める。治療用量レベルのメトロニダゾールはヒトにおいて変異原性作用を示した。

16. メ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おいて証明されている、完全なイミダゾール構造を有する共有結合性の組織中残留物の生成及び毒性学的関連性に対処するものではなかった。

反復投与毒性試験におけるメロニダゾールの毒性学的 NOEL の特定はできなかった。

反復投与毒性試験において雄の生殖能力への障害が示されたが、メロニダゾールの受精能への影響は特に調べられなかった。

メロニダゾールの催奇形性については、催奇形性能を有することが示されたにもかかわらず、十分に調べられなかった。

ほ乳類細胞系及びヒト細胞の *in vitro* 系並びにマウスの *in vitro* 系において、メロニダゾールは変異原性があることが示された。更に、メロニダゾールの経口投与後のヒトにおいて遺伝毒性作用があることが知られている。

マウス及びラットにおいてメロニダゾールは発がん性があることが示された。長期にわたるメロニダゾールによる治療を受けている非常に若い患者において腫瘍の発生率に上昇がみられたことにより、メロニダゾールがヒトにおいて発がん性を有する可能性が疑われている。IARC によるとメロニダゾールはヒトにおいて発がん性物質の疑いがあるとされている。

推定されるメロニダゾールの腫瘍促進機序についてのデータは存在しない。

メロニダゾールの発がん性に関する遺伝毒性機序により、閾値の設定及び一日摂取許容量 (ADI) の算出は不可能である。

17. 食用生産動物での完全な残留物ファイル及び薬物動態データは存在しない。馬、牛及び豚に、さまざまな製剤処方での非経口及び経口の経路による投与後の吸収及び血漿消失に主に焦点が当てられた。

総残留物試験及び標的動物における代謝に関するデータの提供はなかった。

5'-ニトロイミダゾール類は迅速に代謝されることが知られている。主要代謝物はイミダゾール環の C-2 位にある側鎖が酸化されることにより生じる。残留物は組織のタンパク質に共有結合する。メロニダゾールに関して標的動物の組織中における結合残留物に関する情報は存在しない。

18. 薬剤に関連した総残留物の減衰及び総残留物に対するマーカー残留物の比に関する情報は与えられていない。

少ない組織分布及び排泄のデータが豚において明らかにされたが、メロニダゾール残留物は血漿及び尿中でのみ検出することができた。1 件の脂肪サンプルを除いたすべての組織サンプルにおいて、メロニダゾール残留物は検出されなかったが、これは分析法に原因がある可能性がある。

牛に推奨用量を子宮内投与後、メロニダゾールの残留物及びその代謝物であるヒドロキシメロニダ

ゾールは乳汁中において、最終投与から 2 及び 6 時間後に検出され、検出値は 43 時間後には分析法の検出限界を下回る値まで減少した。しかし、回復試験が示したようにメロニダゾール及びヒドロキシメロニダゾールは正確に測定できず、また分析法の検出限界及び定量限界の提示もなかった。

19. 豚の組織におけるメロニダゾールの測定には、薄層クロマトグラフィーによる分離及び電子捕獲検出器付きのガスクロマトグラフィーの複合手法が提案された。しかしながら、この手法は適切に記述されておらず、また欧州共同体における医薬品管理規則の第 6 巻 (Volume VI of the Rules Governing Medicinal Products in the European Community) の要件に則した正当性の立証が適切になされていない。

#### **結論及び提言(原文 p.4)**

以下の点を考慮し、

- 反復投与毒性及び繁殖毒性のすべての側面に関する不十分なデータ
- メロニダゾール及びその二つの主要酸化代謝産物の遺伝毒性的特性
- 動物において証明されたメロニダゾールの発がん性的特性及びヒトに対する発がん性物質の可能性があると、ヒトにおいて発がん性を有する可能性として、IARC 分類により反映されている
- 標的動物における代謝に関するデータの欠如
- 残留物の減衰に関する不十分な情報
- 不適当なルーチン分析法

動物用医薬品委員会は理事会規則 (EEC) No2377/90 の附属書 IV にメロニダゾールを盛り込むことを提言する。

メトロニダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1997）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性 (経口)	マウス、ラット、イヌ	記載なし	LD <sub>50</sub> : マウス 4,350~5,000 mg/kg 体重、ラット > 5,000 mg/kg 体重、イヌ > 750 mg/kg 体重
急性毒性 (静脈内)	マウス、ラット、	記載なし	LD <sub>50</sub> : マウス 250~1,260 mg/kg 体重、ラット 100~1,575 mg/kg 体重
4週間亜急性 毒性(経口)	ラット	25、50 mg/kg 体重/日	結果は受け入れられなかった(研究デザインは適切性に欠き、観察期間も短すぎたため)
14週間亜急性 毒性(胃挿管)	サル	45、100、225 mg/kg 体重	すべての投与群において食欲減退及び体重減少がみられ、最高用量群では肝臓に組織学的変化がみられた NOEL=設定なし
17週間亜急性 毒性(経口)	イヌ	75、110、150、 225 mg/kg 体重	150、225 mg/kg 体重: すべての動物は死亡するか、運動失調、筋硬直、振戦及び衰弱を見せたため安楽死された。 110 mg/kg 体重: 同様の症状がみられたが、死亡したのは1匹のみ。 75 mg/kg 体重: 運動失調及び振戦が数匹でみられた NOEL=設定なし
18週間亜急性 毒性(混餌)	ラット	75、150、300 mg/kg	すべての投与量群において成長率低下。 300 mg/kg: 肝臓/体重及び腎臓/体重比の増加、雄では精巣重量及び精子形成が低下 NOEL=設定なし
78週間慢性 毒性(給餌)	ICR Swiss マウス CD-1 系統	75、150、600 mg/kg 体重	75 mg/kg 体重: 体重減少及び雄26%に造精機能低下 150 mg/kg 体重: 雄では精嚢腺/体重比の減少 600 mg/kg 体重: 雄では精巣/体重比の減少、53%で造精機能低下、及び23%で精巣萎縮、雌では子宮/体重比の減少 繁殖毒性あり NOEL=設定なし
92週間慢性 毒性(給餌)	ICR Swiss マウス CF-1 系統	75、150、600 mg/kg 体重	75 mg/kg 体重: 雄では前立腺/体重比の減少 150 mg/kg 体重: 心臓/体重比の減少 600 mg/kg 体重: 雌でも心臓/体重比の減少 繁殖毒性あり NOEL=設定なし
80週間慢性 毒性(経口)	ラット	75、150、300 mg/kg 体重	300 mg/kg 体重: すべての個体が体重減少を示し、雄では精巣ジストロフィーが頻発 低用量: 血液パラメータが変化 繁殖毒性あり NOEL=設定なし

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
13 週間亜急性毒性(経口)	ラット	600 mg/kg 体重	精巣ジストロフィー、前立腺萎縮及び成長率の低下が頻発 繁殖毒性あり NOEL=設定なし
生殖発生毒性(腹膜内)	Swiss-Webster マウス	15 mg/kg 体重 (妊娠 8、10、12 及び 14 日に投与)	胎児死亡数及び奇形胎児数の有意な増加
催奇形性	Sprague ラットの胚	2 mM	<i>in vitro</i> 試験 胎児毒性は低い(1 つの異常胚/11 つの生存胚)
変異原性:染色体突然変異	ラット	記載なし	染色体突然変異を誘発(低酸素状態) 変異原性あり
変異原性:染色体突然変異	ヒト肝細胞の初代培養	記載なし	遺伝毒性作用あり(UDS による検出)
変異原性:染色体突然変異	ラット肝細胞の初代培養	記載なし	遺伝毒性作用あり(UDS による検出)
遺伝毒性	ヒト	治療量範囲内での単回投与	DNA の一本鎖切断を誘発 遺伝毒性あり
遺伝毒性	ヒトリンパ球	有効血漿濃度以下	<i>in vitro</i> 試験 遺伝毒性作用あり
遺伝毒性(経口)	ヒト抹消リンパ球	記載なし	<i>in vivo</i> 試験 2 件の試験のうち 1 件のみが遺伝毒性を示した
遺伝毒性(コメントアッセイ)	ヒト抹消リンパ球	記載なし	2 件の試験のうち 1 件のみが遺伝毒性を示した
発がん性(経口)	ラット	30 mg/kg 体重/日、100 日間投与	乳腺腫瘍の有意な増加(投与群 vs. 対照群; 線維腺腫:56 % vs. 18 %、腺腫:36 % vs. 16 %、線維腫:22 % vs. 0 %、癌腫:10 % vs. 0 %)、平均潜伏期 100.5 週間
発がん性(経口)	マウス	2 mg/日(約 66 mg/kg 体重/日)	雌:悪性リンパ腫(投与群 44.1 % vs. 対照群 0 %) 雄:肺腺腫(投与群 66 % vs. 対照群 26.3 %)
その他			
			ADI の設定なし(メロニダゾールの発がん性に関する遺伝毒性機構による) MRL の記載なし

**略称**

	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EEC	European Economic Community	欧州経済委員会
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
GLP	Good Laboratory Practice	優良試験所基準
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
LD <sub>50</sub>	50 % Lethal Dose	半数致死量
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No-Observable-Effect Level	無影響量
T <sub>1/2</sub>	half-life period	半減期
UDS	Unscheduled DNA Synthesis	不定期 DNA 合成

