

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

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、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。)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ニサーチ

目 次

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(1989年)	9
3.2 JECFA(1989年)	27
3.3 JECFA(1994年)	45
3.4 EMEA(1996年)	51
3.5 EMEA(1996年)	57

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

ロニダゾール

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、JECFA 及び 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、これらのうちロニ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	ジメトリダゾール	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
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

番号	物質名	主な用途
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	プロモプロピレート	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

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 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
JECFA	1989	FNP 41/2-JECFA 34/53, 1989
JECFA	1989	FAS 25-JECFA 34/59, 1989
JECFA	1994	FAS 33-JECFA 42/107, 1994
EMEA	1996	Ronidazole: Summary report (1) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996 (01/01/1996)
EMEA	1996	Ronidazole: Summary report (2) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996 (01/01/1996)

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。

- ・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。
- ・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。

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-ronidazole.pdf>
FNP 41/2-JECFA 34/53, 1989

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理 JECFA (1989) 目次

ロニダゾール(原文 p.53).....	14
特性と特徴に関するその他の情報(原文 p.53).....	14
動物における残留とその評価(原文 p.53).....	14
使用状況(原文 p.48).....	14
概要.....	14
用量.....	15
放射能標識残留物の減少試験(原文 p.54).....	15
七面鳥(原文 p.54).....	15
豚(原文 p.54).....	16
ラットにおける豚の筋肉の残留物の生物学的利用能(原文 p.55).....	17
残留消失試験(原文 p.56).....	17
豚(原文 p.56).....	17
代謝試験(原文 p.57).....	18
七面鳥(原文 p.57).....	18
豚(原文 p.57).....	19
ラット(原文 p.59).....	21
難分解性の残留物の評価(原文 p.59).....	21
概要(原文 p.59).....	21
ラットの <i>in vitro</i> 試験(原文 p.60).....	22
ラット及び豚の <i>in vivo</i> 試験(原文 p.60).....	22
ロニダゾールとタンパク質の化合物の毒物学的評価(原文 p.61).....	23
残留物解析の方法(原文 p.62).....	24
評価(原文 p.62).....	25
ロニダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989).....	25
略称.....	26

原文 目次

	原文ページ
ロニダゾール	53
特性と特徴に関するその他の情報	53
動物における残留とその評価	53
使用状況	53
概要	53
用量	53
放射能標識残留物の減少試験	54
七面鳥	54
豚	54
ラットにおける豚の筋肉の残留物の生物学的利用能	55
残留物減少試験	56
豚	56
代謝試験	57
七面鳥	57
豚	57
ラット	59
難分解性の残留物の評価	59
概要	59
ラットの <i>in vitro</i> 試験	60
ラット及び豚の <i>in vivo</i> 試験	60
ロニダゾールとタンパク質の化合物の毒物学的評価	61
残留解析の方法	62
評価	62
引用文献	52
RONIDAZOLE	53
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	53
RESIDUES IN ANIMALS AND THEIR EVALUATION	53
CONDITIONS OF USE	53
General	53
Dosages	53
RADIOLABELED RESIDUE DEPLETION STUDIES	54
Turkeys	54
Swine	54
Bioavailability of Swine Muscle Residue in Rat	55
RESIDUE DEPLETION STUDIES	56
Swine	56
METABOLISM STUDIES	57
Turkeys	57
Swine	57
Rats	59

EVALUATION OF THE PERSISTENT RESIDUE	59
General	59
In Vitro Rat Studies	60
In Vivo Rat and Swine Studies	60
Toxicological Evaluation of Ronidazole-Protein Adduct	61
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	62
APPRAISAL	62
REFERENCES	52

ロニダゾール(原文 p.53)

特性

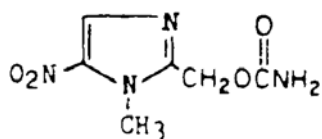
化学名

1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-メタノール カルバマート(エステル)
カルバミン酸(1-メチル-5-ニトロ-イミダゾール-2-イル)メチルエステル
1-メチル 2-[(カルバモイルオキシ)メチル]-5-ニトロイミダゾール
(1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-イル)-メチル カルバマート

異名 (Synonyms)

Ridzol
Dugro
MCMN

構造式



分子式

$C_6H_8N_4O_4$

分子量

200.16

特性と特徴に関するその他の情報(原文 p.53)

純有効成分

外観

薄黄色の結晶

融点

167-169 °C (Windholz, 1983)

動物における残留とその評価(原文 p.53)

使用状況(原文 p.48)

概要(原文 p.48)

ロニダゾールは七面鳥のヒストモナス症の予防及び治療に使用される。また豚の赤痢の予防及び治療にも使われる。

用量(原文 p.48)

ロニダゾールは、豚に予防目的の場合は混餌投与で 0.006-0.008 %、治療目的の場合は混餌投与で 0.012 %、又は飲水投与で 0.006 %を 3~5 日間投与する。

七面鳥への投与量は、予防目的の場合は混餌投与で 0.006-0.009 %、治療目的の場合は混餌投与で 0.012 %、又は飲水投与で 0.004-0.006 %を 7~14 日間投与する。

放射能標識残留物の減少試験(原文 p.54)

七面鳥(原文 p.54)

七面鳥の雛(3 週齢)に ^{14}C 標識ロニダゾール 0.006 %を含む飼料を 4 日間混餌投与した。試験で用いた放射化合物は N-メチル基又は環の 2 位を標識された。ロニダゾールの総残留濃度を様々な休薬時間において測定した。結果を表 1 に示す。投与動物の組織中放射能は、21 日までに対照群の組織と同様であった。ロニダゾールの残留消失については、鳥に投与した放射標識ロニダゾールの形態による有意な差はなかった(Rosenblum, et al., 1972)。

表 1 0.006 %ロニダゾールを混餌投与した七面鳥の組織中総残留物濃度(ppm)

休薬時間(日)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
0	3.0	4.5	4.7	-
2	0.28	0.5	0.73	0.37
5	0.09	0.18	0.4	-
10	0.26	0.05	0.14	-
14	0.03	0	0.07	-
21	0.04	0	0	-

2 つ目の試験では、七面鳥に ^{14}C 標識ロニダゾール(N-メチル基又は環の 2 位を標識)0.006 %を混餌投与し、様々な休薬時間においてと殺した。鳥から採取した組織は総残留物の他に、親化合物及びその代謝物である、2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール(HMMNI)についても解析された。ロニダゾール及びその代謝物は薄層クロマトグラフィー及び電気泳動法により測定された。結果を表 2 に示す。今回の試験結果は、(1) 様々な休薬時間で測定した総残留物量、(2) それぞれ標識ロニダゾールを用いて得たデータの比較可能性、の両方の点で上述の試験と同様であった(Rosenblum, et al., 1972; Rosenblum, 1977)。

表 2 0.006 %を混餌投与した七面鳥の総残留量、ロニダゾール及び HMMNI の濃度 (ppm)

処置	組織	総残留量	ロニダゾール	HMMNI
N-メチルを ¹⁴ C 標識 投与 3 日休薬 0 日	腎臓	4.00	<0.03	0.0
	肝臓	4.15	<0.02	0.0
	筋肉	2.58	1.5	0.1
環の 2 位を ¹⁴ C 標識 投与 3 日休薬 0 日	腎臓	4.43	0.09	0.0
	肝臓	3.77	0.01	0.0
	筋肉	2.05	1.6	0.03
環の 2 位を ¹⁴ C 標識 投与 3 日休薬 2 日	腎臓	0.9	0.0	0.0
	肝臓	0.38	0.0	0.0
	筋肉	0.15	0.007	<0.01
環の 2 位を ¹⁴ C 標識 投与 3 日休薬 5 日	腎臓	0.44	0.0	0.0
	肝臓	0.13	0.0	0.0
	筋肉	0.07	0.0	0.0

豚(原文 p.54)

豚(体重 20~30 kg、雄雌混合)の群に、N-メチル基 ¹⁴C 標識ロニダゾールを 1 日 1 回、3 日間スラリー状の餌と混餌投与した。投与量は 7 mg/kg で、これは 0.006 %ロニダゾールを含む飼料から摂取する用量に相当する。休薬 0(6 時間)、3、7、14、28 及び 42 日に 3 頭ずつと殺した。動物から採取した組織試料の総放射能を燃焼アッセイにより測定した。測定結果を表 3 に示す(Wolf, et al., 1983a)。

表 3 7 mg/kg の ¹⁴C 標識ロニダゾールを投与した豚の組織中総残留物量(ppm)

休薬時間(日)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
0	6.32	10.63	9.37	1.46
3	0.49	1.53	1.22	0.30
7	0.52	1.15	0.85	0.25
14	0.35	0.44	0.27	0.15
28	0.18	0.10	0.09	0.06
42	0.13	0.06	0.05	0.05

他の試験で、去勢豚 4 頭(体重約 20 kg)に ¹⁴C メチル基標識ロニダゾール 6.7~12 mg/kg を 3 日間投与した。動物を最終投与から 6 又は 72 時間後にと殺し、放射能定量のために組織試料を採取した。結果を表 4 に示す(Wolf, et al., 1983a)。

表 4 ¹⁴C メチル標識ロニダゾールを投与された豚の組織中総残留量 (ppm)

動物番号(休薬時間)	投与量(mg/kg)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
19(6 時間)	6.7	5.0	7.8	7.9	2.5
21(6 時間)	12	8.6	12.3	11.9	1.3
17(72 時間)	9.2	0.5	1.6	1.1	0.4
22(72 時間)	12	1.1	2.4	2.5	0.2

ラットにおける豚の筋肉の残留物の生物学的利用能(原文 p.55)

¹⁴C-メチル基標識ロニダゾールを3日間毎日投与し、最終混餌投与7日後にと殺した豚から筋組織を採取し、4倍量の水を加えホモジナイズして凍結乾燥した。凍結乾燥した筋肉をピュリナ社のラットの飼料に、筋肉組織4割(ロニダゾール16 µg相当の放射能を含む)、飼料5割の割合で混ぜた。対照飼料には、投与していない豚の筋組織の凍結乾燥物及び16 µgの¹⁴CH₃標識ロニダゾールを混ぜた。ラットを最後の2日間には18 gの筋組織及び飼料の混合物を与えて飼育した。放射能は、カーカス全体から皮膚及び胃腸管を差し引いて測定した。

ロニダゾールを投与した豚の筋組織を与えられた動物群の放射標識ロニダゾールの全体の回収率は102.78%、ロニダゾールを筋組織と共に投与した動物群では91.33%であった。回収した放射能の内訳を表5に示す(Wolf, et al., 1984a)。

表5 標識ロニダゾールを投与されたラット又は標識ロニダゾールを投与された豚の筋肉を与えられたラットからの放射能回収率を投与量に対する割合で示した

試料	投与物質	
	ロニダゾール	豚の筋肉残留物
尿	44.69	26.39
糞	39.12	25.29
呼気	3.31	11.20
胃腸管	1.97	18.00
カーカス	2.24	21.90
計	91.33	102.78

筋肉を与えたラットのカーカス及び呼気に含まれる放射能のパーセンテージが、ロニダゾールを投与したラットよりも高いことは興味深い。更に、豚の筋肉中のメチルアミン遊離残留物(すなわち、ロニダゾール又はN-メチル基を含む誘導体などの化合物)の92%がラットの尿及び糞中に回収され、0.5%未満がカーカス中から回収された。薬剤のスポンサーは、組織中の放射能残留の結果は、‘薬物と関連した’結合残基の形成よりも、標識が内在性物質へ取り込まれたことを反映していると確信している(Wolf, et al., 1984a)。

残留消失試験(原文 p.56)

豚(原文 p.56)

豚(一群雌雄混合3頭/群、体重約120ポンド)の2群に0.012%ロニダゾールを7日間飲水投与した。一方の群を休薬1日、他方の群を休薬3日と殺した。それぞれの投与動物から採取した筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪の試料を解析した。ロニダゾールの解析には、感度2 ppbの示差パルスポーラログラフ法を用いた。ロニダゾール残留物は、休薬1日の動物から採取した筋肉組織のみで検出され、平均24 ppbであった(Downing, et al., 1973)。

豚(雌雄混合3頭/群、体重約75ポンド)の6群に0.012%ロニダゾールを7日間飲水投与した。投与0、3、5、7又は9日後にそれぞれ1群ずつと殺した。投与動物からそれぞれ採取した筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪は上述の示差パルスポーラログラフ法を用いて解析された。検出可能な量のロニダゾールが得られたのは休薬0日及び1日のみで、その他の休薬時間ではロニダゾールは検出されなかった。休薬0日及び1日の結果を表6に示す。(Downing, et al., 1973; Cala, et al., 1976)

表 6 0.012 %ロニダゾールを飲水投与した豚の組織中のロニダゾール濃度 (ppb)
(ND=残留物は検出できなかった)

休薬時間(日)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
0	3,010	ND	14	58
1	80	ND	ND	ND

豚(雌雄混合 3 頭/群、体重約 25 ポンド)の 6 群に 0.009 %ロニダゾールを 7 週間(豚の体重が約 75 ポンドになるまで)、混餌投与した。休薬時間 0、1、3、5、7 又は 9 日にそれぞれ 1 群をと殺した。採取した組織試料は示差パルスポーラログラフ法によりロニダゾールについて解析された。上述の通り、検出可能な量のロニダゾールが休薬 0 日及び 1 日から得た試料のみみられた。結果を表 7 に示す。(Downing, et al., 1974)

表 7 0.009 %ロニダゾールを 7 週間混餌投与した豚の組織中のロニダゾール濃度 (ppb)
(ND=残留物は検出できなかった)

休薬時間(日)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
0	612	ND	16	20
1	152	ND	6	4

もう一つの試験が、豚に 12 週間(豚の体重が約 175 ポンドになるまで)、混餌投与した以外は、上述の試験と同様の様式で行われた。この試験の結果を表 8 に示す(Downing, et al., 1974)。

表 8 0.009 %ロニダゾールを 12 週間混餌投与した豚の組織中のロニダゾールの濃度 (ppb)
(ND=残留物は検出できなかった)

休薬時間(日)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
0	409	ND	1.3	4
1	9	ND	ND	ND

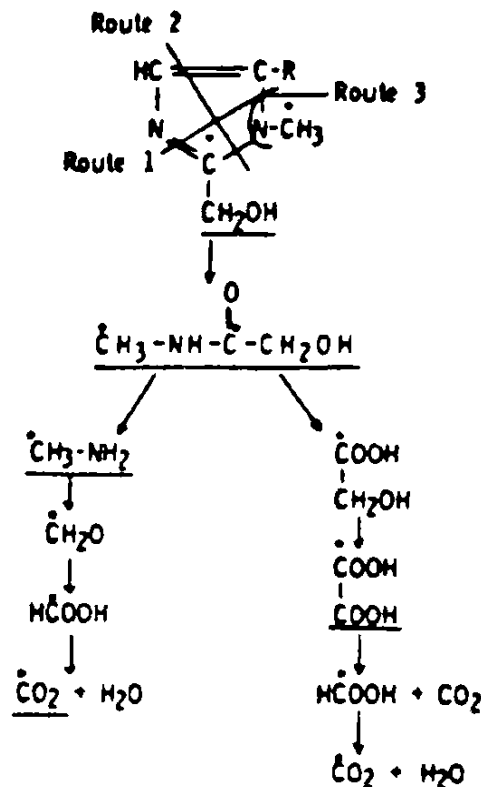
代謝試験(原文 p.57)

七面鳥(原文 p.57)

七面鳥におけるロニダゾールの代謝試験では、鳥に 0.006 %の ^{14}C 標識ロニダゾール(環の 2 位の炭素又は N メチル基に標識)を 3 日間混餌投与した。組織サンプル中の代謝物を濾紙電気泳動法及び薄層クロマトグラフィーを用いて解析した。ロニダゾール及びその代謝物である HMMNI は、休薬 0 日の鳥の筋肉からのみ同定された。ロニダゾール及び HMMNI のグルクロニド抱合体は筋肉及び尿からは検出されなかった。肝臓の総放射能のうち約 80 %を含む肝臓の水溶性抽出物の解析では、 ^{14}C -N-メチルグリコールアミド、 ^{14}C -シュウ酸(2- ^{14}C -ロニダゾールを投与した鳥から)及び ^{14}C -メチルアミンがみられた。薬剤投与した鳥の肝臓抽出物には、フマル酸、コハク酸、グルコール酸、リンゴ酸、 α -ケトグルタル酸及びクエン酸を含む様々な酸の存在を示す証拠も蓄積された。更に薬剤投与した七面鳥から採取してプールした肝臓試料では、放射能がアミノ酸に結合していることがみられた。そのため、この試験の著者は、肝臓における放射能の大部分が通常正常な組織に存在するとされる単純な物質の広い多様性を証明する(そのため毒物学的には重要ではないこと)ことを強く主張した(Rosenblum, et al., 1972; Rosenblum, 1977)。

提唱された七面鳥のロニダゾールの代謝経路を図 1 に示す。カルバメート基の加水分解で HMMNI が生成される。いくつかの経路で環開裂が起こる可能性がある。経路 1 及び 2 は N-メチルグリコールアミドを生じ、更にシュウ酸、メチルアミン及び二酸化炭素へと代謝される可能性がある。ニトロ基は、その正確な状態が不明であるため R で示される。ニトロ基は単に加水分解、又はアミンに還元されてから水酸基に加水分解される可能性がある (Rosenblum, et al., 1972)。

図 1 提唱された七面鳥におけるロニダゾールの代謝経路



豚(原文 p.57)

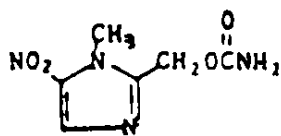
豚を用いて七面鳥と同様の試験を実施した。去勢雄 2 頭(体重約 20 kg、10 週齢)に、¹⁴C-N メチル基標識ロニダゾールを 6.7 mg/kg/日又は 9.2 mg/kg/日の割合で 3 日間、スラリー飼料での混餌又は飲水投与した。1 頭は最終投与 4 時間後、もう 1 頭は 72 時間後にと殺された。総放射能の約 70~80 %が尿、糞、腸管内容物及び組織中から回収された。著者らは、残りの放射能は呼吸を通じて排泄された可能性があると推測した(例としてメチルアミン)。

投与動物の筋肉及び肝臓中から抽出できない残留物の量は時間とともに増加した。投与 4 時間後にと殺した動物において、肝臓の 74 %及び筋肉の 16 %の放射能は水溶性であったが、一方、それぞれ 28 %及び 14 %は不溶性であった。投与 72 時間後にと殺した動物は肝臓の 26 %及び筋肉の 27 %の放射能は水溶性であったが、それぞれ 71 %及び 65 %は不溶性であった。更に、72 時間後にと殺した豚の組織試料中の細胞構成物を調べたところ、肝臓の総放射能のうち 53.6 %がタンパク質と結合しており、核酸及び脂質画分にそれぞれ約 10 %が分散していた。同じ動物の筋肉中では、総放射能のうち 58.3 %がタンパク質と結合し、それぞれ約 6 %が核酸及び脂質画分中に含まれた。不溶性残留物における放射能の割合の増加は、放射能物質が、水溶性画分中の化合物中にある低分子よりも生物学的半減期が比較的長い高

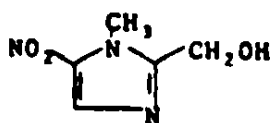
分子の細胞内成分に取り込まれることを反映していた。

ロニダゾールの代謝について、尿、筋肉及び肝臓の試験では、ロニダゾール、HMMNI、イミダゾール及び1-メチル-2-カルバモイルオキシメチル-5-アセトアミド-イミダゾールの4種類の化合物が同定された。投与4時間後にと殺した豚の筋肉から、ロニダゾール4,500 ppb及びHMMNI 95 ppbが検出されたが、それ以外の上記物質は、いずれの豚においても筋肉又は肝臓中で5 ppbを超えるものはなかった。尿中にはニトロを含む化合物は2種類が含まれ、ロニダゾールとHMMNIのみであった。上記物質の構造式を図2に示す(Smith, et al., 1975)。

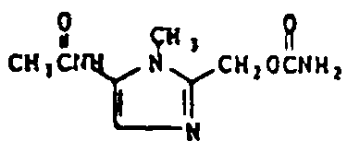
図2 薬剤投与した豚組織中にみられるロニダゾールの代謝物



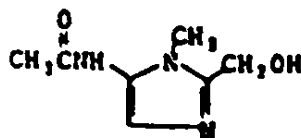
ロニダゾール



1-メチル-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール



1-メチル-2-カルバモイルオキシメチル-5-アセトアミド-イミダゾール



1-メチル-2-ヒドロキシメチル-5-アセトアミドイミダゾール

表3の総残留物の減少のデータでは、速やかな排泄がみられた期間(休薬0~3日)の後、残留物が組織中に最大42日間残存することが示されている。これらの残存する残留物は、細胞内高分子と結合していると考えられた。実際に、休薬7日の筋肉における放射能の約60%はタンパク質画分に存在することが確認された。更にこの割合は休薬42日でも大きく変化することはなかった。標識化合物の内在性物質への取り込み起因しない残留物の残存量を推測するために、組織試料を酸性条件下で加水分解してメチルアミンを生成した。この試験条件下では、 ^{14}C -N-メチル基標識ロニダゾール及びジメトリダゾールのような標準品を用いて、メチルアミンの収率を定量した。従って単一炭素単位まで分解されなかった全代謝物は、放射能メチルアミンに置換された。休薬0日でと殺した動物から採取した組織飼料では、筋肉中にみられた放射能のうち約90%及び肝臓中でみられた放射能のうち約70%が放射能メチルアミンを遊離した。3日後、筋肉中の放射能のうち30%未満がメチルアミンを遊離した。この時、遊離しているメチルアミン残基の大半はタンパク質画分に存在する。3日後まで残存する放射能は、休薬0日の総放射能の8-10%にすぎず、最終投与7日後でもほとんど変化しなかったため、物質から生じるメチルアミンの大半は最終投与後3日以内に排出されることは明白である。著者らは、メチルアミンを遊離しない残留物のうち70~80%は、 ^{14}C が内在性物質に取り込まれたことを意味すると結論した(Wolf, et al., 1983a)。

ラット(原文 p.59)

ラット(体重 180~200 g)に、4 つの部位のうち 1 箇所を ^{14}C で標識したロニダゾール 10 mg/kg を単回投与した。ロニダゾールは、N-メチル基、2 位のメチレン基、環の 4 位及び 5 位並びにカルボキシル基のいずれかに標識された。ラットは投与 2、4、7、11 又は 14 日後に 3 頭ずつと殺して、組織を解析した。解析結果を表 9 に示す。

表 9 10 mg/kg の ^{14}C 標識ロニダゾールを投与したラット組織の総残留物濃度(ppm)

標識部位	休薬時間(日)	肝臓	筋肉	腎臓	脂肪
-CH ₃	2	0.33	0.31	0.48	0.14
	4	0.27	0.26	0.41	0.13
	7	0.16	0.23	0.26	0.09
	11	0.11	0.18	0.17	0.07
-CH ₂ -	2	0.22	0.18	0.35	0.23
	4	0.10	0.13	0.26	0.14
	7	0.07	0.10	0.11	0.08
	11	0.02	0.05	0.04	0.06
4,5-環	2	0.18	0.17	0.26	0.04
	4	0.10	0.11	0.14	0.03
	7	0.06	0.07	0.07	0.02
	11	0.030	0.06	0.04	0.02
-CO	2	0.40	0.12	0.19	0.07
	4	0.25	0.11	0.17	0.11
	7	0.12	0.07	0.08	0.07
	11	0.04	0.06	0.04	0.05

著者らは、標識部位が異なる薬剤を投与した動物からの組織中放射能の濃度の違いは、残留物の全てが完全な N-メチルイミダゾール核を含むわけではないことを明白に示すと解釈した。組織の残留物が完全なイミダゾール核をもつ物質のみを含む場合には、いずれの解析時間のいずれの組織においても同じ濃度の残留物が生じるべきであり、 $t_{1/2}$ 値などのパラメーターが等しくなるであろう。

範囲を確定するためにメチルアミン産生試験を行ったところ、完全なイミダゾール核を含む総残留物は、投与 7 及び 11 日後の筋肉及び肝臓における総残留物のうち 10~30 %と推測された。これらの結果は、豚で得られた結果と同様である(Wolf, et al., 1984b)。

10 mg/kg のロニダゾールを投与したラットの尿中の代謝物としてアセトアミドが同定されたことに注意を払うべきである。アセトアミドは発がん性物質として知られているが、メロニダゾールの分解物であり、ロニダゾール及びジメトリダゾールから生成される可能性も高い(Alvaro, 1982)。

難分解性残留物の評価(原文 p.59)

概要(原文 p.59)

上記にまとめた残留物の化学的データは、ラット、七面鳥及び豚の組織中残留物の難分解性を示す。代謝試験において、ロニダゾールが *in vivo* で広範囲に代謝されることを示すよう努められてきたが、自然

状態における正確な総残留物量は測定されていない。しかし、組織中に残る約 50～60 %の放射能がタンパク質結合残留物として存在していることがデータから示されている。この放射能のかなりの部分は内在性物質に起因すると考えられる(そのため毒物学的な懸念はない)にも関わらず、いくらかの放射能は完全なイミダゾール環を含んだタンパク質結合代謝物である可能性を無視できない。従って、ロニダゾールのスポンサーである Merck Sharp 及び Dohme は、自然状態の結合残留物、その生成のメカニズム及びロニダゾール結合残留物の毒物学的可能性を明らかにするための一連の試験を実施した。

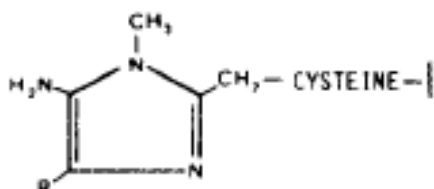
ロニダゾールのタンパク質結合残留物の安全性評価法は、全体で 3 つの段階を含む。第一に、ラットの肝臓のミクロソームの *in vitro* における共有結合系を用いて結合残留物生成メカニズムを試験した。第二に、ラットを用いた *in vivo* 試験において *in vitro* で生成された残留物を比較し、豚とラットで生成された残留物を比較した。第三に、結合残留物の変異原性の可能性を調査するためにエームス試験が行われた。これらの試験の結果を以下にまとめる。(West, et al., 1982a; West, et al., 1982b; Miwa, et al., 1982; Wolf, et al., 1983b; Wislocki, et al., 1984a; Wislocki, et al., 1984b; Miwa, et al., 1984)

ラットの *in vitro* 試験(原文 p.60)

in vitro 試験でいくつかの重要な所見が得られた。

- (1) 最大限の結合には嫌気的条件が必要で、高濃度の酸素は共有結合を阻害する。タンパク質は主な結合標的であり、核酸は競合するが非常に弱い。更には、ロニダゾール代謝物の 20 分子につき 1 分子(5%)のみがアルキル化したミクロソームタンパク質であった。
- (2) NADPH の存在下で、シトクロム P-450 及び P-450 還元酵素がロニダゾールの還元活性化を触媒する。(West, et al., 1982b)
- (3) タンパク質のアルキル化(非特異的)の主な標的はシステインチオール基である。(West, et al., 1982b) (Miwa, et al., 1982)
- (4) 主要なタンパク質不可物はイミダゾール核を保持しているが、カルバマート基及び 4 位の炭素の水素を失っている。
- (5) システインチオール残基の付加は 2-メチレン基又は環の 4 位で生じるが、試験結果から付加物は主に 2-メチレン基で生じることが示されている(下記図 3 参照)。(Wislocki, et al., 1984b)
- (6) この試験の結果、ロニダゾールのヒドロキシルアミン誘導体が共有結合の反応基であると示唆される。(Miwa, et al., 1986b)

図 3 タンパク質結合ロニダゾールの付加で生成する構造



ラット及び豚の *in vivo* 試験(原文 p.60)

ラット及び豚に、異なる部位に標識したロニダゾールを投与した。動物は投与 6 時間後にと殺して、肝臓及び筋肉からタンパク質結合残留物が抽出され、メチルアミン遊離試験、シュウ酸生成の測定及びクロマトグラフ特性試験に供された。*in vitro* のラットのミクロソーム系由来並びに *in vivo* のラット及び豚由来のタンパク質結合残留物を比較し、以下が証明された。(1) 2-メチレン基を ¹⁴C 標識したロニダゾールから得られた *in vitro* 及び *in vivo* のタンパク質結合残留物の酸加水分解を HPLC で解析すると、ラジオクロマト

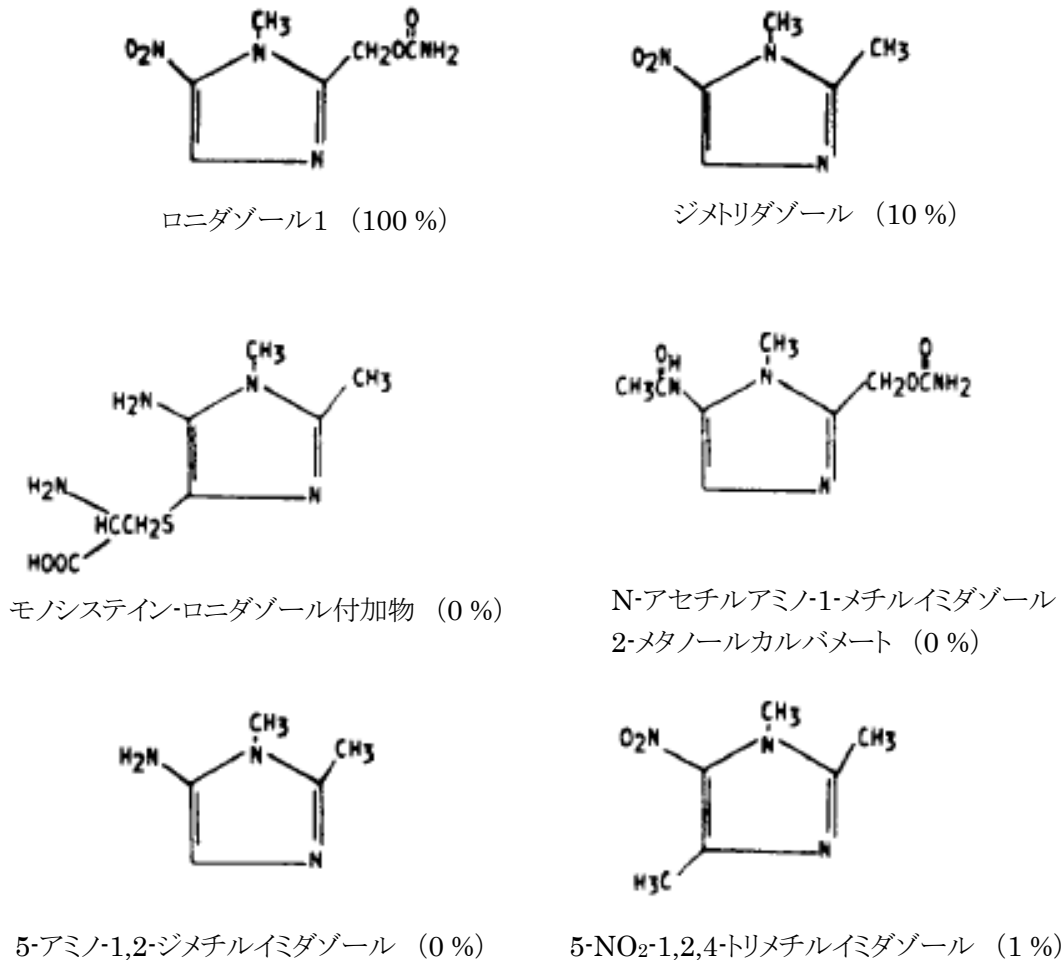
グラフィーのプロファイルはほぼ同じであった。(2) *in vitro* 及び N-メチル基を ¹⁴C 標識したロニダゾールを投与した動物から採取した *in vivo* の残留物試料の酸加水分解で生成されたメチルアミンの量は同様であった(ラットマイクロソーム、97 %; ラット *in vivo*、76 %; 豚の肝臓、94 % 及び筋肉、86 %)。同様に環の 4、5 位を標識したロニダゾールを投与した動物から得た試料の酸加水分解で得られたシュウ酸の量も同様であった(ラットマイクロソーム、10 %; ラット *in vivo*、8.7 %; 豚の肝臓、9 % 及び筋肉、6.5 %)。(3) 3 種類のタンパク質結合残留物は全て完全なイミダゾール核を保持しているが、4 位の炭素を失っていた。(Miwa, et al., 1984)

ロニダゾールとタンパク質の化合物の毒物学的評価(原文 p.61)

ロニダゾールはエームス試験において変異原を示すため、ロニダゾール及びその誘導体の変異原性の体系的試験が、タンパク質結合残留物の毒物学的可能性を評価する論理的方法であると考えられた。特に、エームス試験は、遊離の状態及びマイクロソーム結合状態のロニダゾール代謝物並びにタンパク質結合ロニダゾール付加物の分解物の構造活性相関を立証するため、結合残留物に関連した構造的な化合物の活性を評価するために用いられた。

エームス試験において多くのロニダゾール関連化合物の変異原活性が確認された。図 4 に示したように、ロニダゾールのカルバモイル基の除去により、変異原活性は 10 倍減少する。4 位のアルキル基を置換すると活性は更に 10 倍減少する。ニトロ基が還元されると変異原活性は完全に無くなる。これらの結果及びモノス테인ロニダゾール付加物は変異原活性を持たないという所見に基づき、タンパク質付加物は変異原性ではないと結論した(Wislocki, et al., 1984b)。

図 4 エームス試験におけるロニダゾール関連化合物の変異原活性の相対値(ロニダゾールを 100 %とする)



ロニダゾールのインキュベーションで得られた還元代謝物は、全ての代謝物の試験を確保するため、分離されることなく、エームス試験により変異原性について直接調べられた。そのため、ロニダゾールは、99 %以上が代謝されるように長期間ラットの肝臓ミクロソーム、NADPH 生成システム及びシステインと嫌気的条件下でインキュベーションした。ロニダゾール残余物、還元された代謝物及びその分解物を含むインキュベーション物の上清を、ミクロソームから分離し、S-9 画分の存在下及び非存在下でエームス試験に供した。上清にはわずかな変異原活性がみられたが、ロニダゾール残余物に起因するものであった。これらの結果から、還元された代謝物及びロニダゾール由来のシステイン付加物是非変異原性で、肝臓の酵素による変異原種への活性化も起こりえないことが証明された。(Wislocki, et al., 1984b)

in vitro のロニダゾールタンパク質残留物から変異原性物質が放出されるかを究明するために検査を計画した。タンパク質分解酵素処理したロニダゾール結合残留物を、感度向上したエームス試験で調べた。変異原活性はみられなかった。対照的に、最大量の加水分解したタンパク質試料を含むアッセイシステムに数 μg のロニダゾールを添加すると変異原活性がみられた(Miwa, et al., 1986b)。

残留物解析の方法(原文 p.62)

豚の可食組織におけるロニダゾールに対しては、薄層クロマトグラフィー及び示差パルスポーラログラフ

イーを組み合わせた手法が報告されてきた。この手法は抽出、薄層クロマトグラフィーによる精製及びポーラログラフィー解析を含み、感度は 2 ppb である。主なロニダゾール代謝物である HMMNI は最初の段階の抽出が不十分であり、続く薄層クロマトグラフィーを用いてマイクロソームから分離した。そのため、この手法はロニダゾールに特異的である (Cala, et al., 1976)。

評価(原文 p.62)

七面鳥に許容量のロニダゾールを 3 日間混餌投与すると、その残留物は休薬 5 日目までに検出可能値以下になる。ロニダゾール及び HMMNI に使用したアッセイの感度は、特異的仕様ではないにも関わらず 20~40 ppb を示した。

予防又は治療用量でロニダゾールを混餌投与又は飲水投与した豚の組織は、休薬 2 日で検出可能値を外れた。ロニダゾールに用いたアッセイの感度は 2 ppb であった。

七面鳥及び豚における残留物消失試験では、それぞれ休薬 5 日及び 2 日までに親ロニダゾールの残留物は検出可能値未満になることが示されているが、放射能追跡子試験では、総残留物は少なくとも七面鳥において 21 日及び豚において 42 日まで残存していた。残留物の化学データは、総残留物及び化学的アッセイで測定した化合物の関係性を確定するのに適していない。

代謝試験から、5-ニトロイミダゾールに典型的な 2 つの主要経路、すなわち、酸化経路及び還元経路が示された。還元経路は、環の開裂及び断片化を引き起こすことが知られているが、完全なイミダゾール環を含んだタンパク質結合残留物を生成する反応中間体の生成にも関係している。

ロニダゾールについて提示されたデータのうち最も興味深い点は、紛れも無く結合残留物の問題である。Merck は結合残留物の毒性学的重要性への適切な対処を課題として多数の研究を行った。特に、実験は、タンパク質結合残留物に変異原性はなく、そのため重大な毒物学的懸念はないという予測が認められるよう試みた。

結合残留物が合理的に評価され、結果的に毒物学的懸念のある総残留物から差し引くことができるかどうかを見極めるため、上述の結合残留物の試験は、食用動物の可食組織におけるロニダゾールの耐容量と関連づけながら慎重に考察される必要がある。投与後数日たった残留物を監視する制御解析手順を発展させることはできそうにないため、結合残留物の切り捨てはロニダゾールでとりわけ、5-ニトロイミダゾールで一般的に重要である。

ロニダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
変異原性： 復帰突然変異	サルモネラ菌	記載無し	タンパク質化合物は陰性 代謝物は陰性 <i>in vitro</i> において、分解物は陰性

上記以外の試験に関する記載なし。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
T _{1/2}	Terminal _{1/2}	半減期

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理

JECFA 1989

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je05.htm>

FAS 25-JECFA 34/59, 1989

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理 JECFA (1989) 目次

1. 説明 (原文 p.1).....	32
2. 生物学的データ (原文 p.1).....	32
2.1 生化学的側面 (原文 p.1)	32
2.1.1 吸収,分布及び排泄 (原文 p.1)	32
2.1.2 生体内変化 (原文 p.1)	32
2.2 毒性試験 (原文 p.2)	33
2.2.1 急性毒性 (原文 p.2).....	33
2.2.2 短期試験 (原文 p.2).....	33
2.2.2.1 ラット (原文 p.2)	33
2.2.2.2 イヌ (原文 p.3)	33
2.2.3 長期/発がん性試験 (原文 p.4).....	34
2.2.3.1 マウス (原文 p.4).....	34
2.2.3.2 ラット (原文 p.4)	35
2.2.4 繁殖試験 (原文 p.6).....	37
2.2.4.1 ラット (原文 p.6)	37
2.2.5 胚毒性(催奇形性)試験 (原文 p.6)	37
2.2.5.1 マウス (原文 p.6).....	37
2.2.5.2 ラット (原文 p.7)	38
2.2.5.3 ウサギ (原文 p.7)	38
2.2.6 遺伝毒性試験 (原文 p.7).....	39
2.3 ヒトでの所見 (原文 p.8)	39
3. コメント (原文 p.8)	39
4. 評価 (原文 p.9).....	41

原文 目次

	原文ページ
ロニダゾール	1
生化学的データ	1
生化学的側面	1
吸収、分布及び排泄	2
生体内変化	2
短期試験	
ラット	
イヌ	
長期/発がん性試験	4
マウス	
ラット	
繁殖試験	6
ラット	
胚毒性(催奇形性)試験	6
マウス	
ラット	
ウサギ	
遺伝毒性試験	8
ヒトでの所見	8
コメント	8
評価	9
有意な毒性作用を生じない濃度	
ヒトの一日摂取許容量	
引用文献	10
RONIDAZOLE	1
BIOLOGICAL DATA	1
Biochemical aspects	1
Absorption, distribution and excretion	
Biotransformation	
Toxicological studies	2
Acute Toxicity	2
Short-term studies	2
Rats	
Dogs	
Long-term/carcinogenicity studies	4
Mice	
Rats	
Reproduction studies	6

Rats	
Special studies on embryotoxicity (and/or teratogenicity)	6
Mice	
Rats	
Rabbits	
Special studies on genotoxicity	8
Observations in man	8
COMMENTS	8
EVALUATION	9
REFERENCES	10

ロニダゾール

1. 説明 (原文 p.1)

ロニダゾール(1-メチル-5-ニトロイマドゾール-2-メタノールカルバメート)は、七面鳥の腸肝炎及び豚の赤痢の治療に用いられる、抗寄生虫活性を有する 5-ニトロイマダゾールである。飼料中のロニダゾール含有量の標準値は、60~120 ppm である。ロニダゾールはこれまで FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議によって評価されていなかった。

2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 生化学的側面 (原文 p.1)

2.1.1 吸収、分布及び排泄 (原文 p.1)

吸収: いくつかの動物種において ^{14}C 標識体を用いた多くの試験により、ロニダゾールは消化管から容易に吸収されることが明らかになった (Rosenblum et al., 1972; Wolf et al., 1983)。ラットに 2 及び 10 mg/kg 体重の用量で ^{14}C -ロニダゾールを経口投与した後、24 時間での血漿中濃度はそれぞれ 0.09 及び 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達した (Wolf et al., 1983)。

分布: ^{14}C 標識体を用いた試験により、ロニダゾールは動物の体に広く分布することが示された (Rosenblum et al., 1972; Wolf et al., 1983)。ロニダゾールに関連した放射能が、脳、脂肪、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、皮膚及び脾臓中に存在することが示された。

排泄: ロニダゾールは、主に動物の尿及び糞中に排泄される。二酸化炭素としての呼気中への排泄は、多くても投与量の 3 % である。ロニダゾールの単回経口投与された動物は、24 時間中に、投与量の 30~36 % を尿中に、16~40 % を糞中に排泄した (Rosenblum et al., 1972; Wolf et al., 1984)。これに続く排泄は遅く、不完全である。ラットにおいて初日に 36~40 % が尿及び糞中に排泄されていたが、2 日目には 2~6 % に減少することが分かった (Wolf et al., 1984)。

2.1.2 生体内変化 (原文 p.1)

West ら (1982) は、ラット肝中のロニダゾールのタンパク質結合代謝物への生体内変化を調べた。彼らは、ラット肝ミクロソーム分画が好気性又は嫌気性条件下のいずれにおいてもタンパク質へのロニダゾール代謝物の NADH 及び NADPH 依存性共有結合の両方を触媒することを示した。NADPH は、NADH より効率よく、嫌气的条件下においてより結合し、タンパク質結合代謝物へのロニダゾールの代謝が還元経路を通じて起こることが示された。

精製したラット肝ミクロソーム NADPH-シトクロム P-450 還元酵素は、ロニダゾールの、タンパク質に共有結合した代謝物への活性化を触媒した。ラット肝ミクロソームによる触媒反応のように、等価物の減少を求める精製された還元酵素によるタンパク質のアルキル化は、酸素感受性であり、スルフヒドリル含有化合物によって阻害され、フラビンモノヌクレオチド又はメチルビオロゲンによって数倍に亢進された。フェノバルビタール及びラット肝ミクロソームから精製されるシトクロム P-450 の 3-メチルコラントレン誘導型のいずれも、結合した代謝物生成には関連していないことが示されており、ラット肝ミクロソームに存在する他のシトクロム P-450 アイソザイムがロニダゾール活性化に関与する可能性があるということを示唆している (West et al., 1982)。

ロニダゾール由来の残留物が組織中に長時間存在し続けるのは、異なる部位を ^{14}C で標識したロニダゾールを投与したラットで得られた通常のタンパク質合成反応を介して、細胞内高分子の取り込み能を有す

る内因性物質を形成しうる、炭素数 1 又は 2 の断片へとイミダゾール核が代謝分解されることに起因することが示された (Wolf et al., 1984)。

2.2 毒性試験 (原文 p.2)

2.2.1 急性毒性 (原文 p.2)

種	性	経路	LD ₅₀ (mg/kg bw)	参照
マウス	雌	経口	2,330, 2,440	Peck, 1974
	雌	腹腔内	1,250	Lankas et al., 1988
	雌	皮下	1,730	Lankas et al., 1988
ラット	雄	経口	2,850	Peck, 1974
	雌	経口	3,140	Lankas et al., 1988
	雄	腹腔内	1,140	Lankas et al., 1988
	雌	腹腔内	969	Lankas et al., 1988
	雄	皮下	3,080	Lankas et al., 1988
	雌	皮下	3,350	Lankas et al., 1988
ウサギ	雄・雌	経口	1,250	Peck, 1974

2.2.2 短期試験 (原文 p.2)

2.2.2.1 ラット (原文 p.2)

FDRL 種アルビノラット 15 匹を性及び用量で分けた動物群に、ロニダゾール 0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日を週 5 日、13 週間強制経口投与した。全投与群で過度の流涎が認められ、流涎の発現時期は用量依存的であり、200 mg/kg 体重/日投与群の第 3 週で最も早い出現がみられた。また中用量群及び高用量群の一部で過剰な排尿が認められた。中用量及び高用量投与群のラットにおいては、体重増加量の低下が認められた。薬物投与に起因すると思われる眼科的又は血液学的変化は認められなかった。

剖検では、高用量群の全例及び中用量群の 11 匹の精巣が、通常サイズの約 2 分の 1 に縮小していた。精巣の顕微鏡的検査では、高用量群に中等度～高度及び中用量群にごくわずか～高度の精細管萎縮がみられた。高用量群において精子又は正常な精子細胞は全くみられなかった。低用量群及び対照群では精巣サイズの違いは全くみられなかった。高用量群の雄ラットの肝臓の平均重量は、脾臓と同様に増加していた。高用量群において非常にわずかな肝細胞の腫脹が認められた。盲腸のサイズは全投与群において増大していたが、顕微鏡的に有意な変化は認められなかった (Lankas et al., 1988)。

2.2.2.2 イヌ (原文 p.3)

純血種ビーグル犬(一群雄雌各 2 匹)に、ロニダゾールを 25、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日で週 5 日、17 週間経口投与した。同数のイヌを対照群とした。対照群及び 25 mg/kg 体重/日投与群では、試験期間を通じて良好な健康状態を維持した。1 週間後、200 mg/kg 体重/日投与群の 4 匹すべてを体調不良のためと殺した。これらは強直性痙攣を起こし、後弓反張、微細振戦、運動失調、後躯硬直、口腔内及び歯茎の乾燥、軽度の頻脈並びに呼吸低下及び浅呼吸を示していた。2 週後、100 mg/kg 体重/日投与群にも同様の徴候がみられ、体調不良のため脱落させた。50 mg/kg 体重/日投与群の 4 匹中 3 匹もまた、同じ理由から 5 及び 8 週の間に安楽死させた。

100 mg/kg 体重/日投与群の 4 匹のうち 2 匹は投与 1 週間後に ECG トレースで Q-T 延長がみられ、

200 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹のみが同様のパターンを示した。100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群では、血液濃縮が認められた。50、100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の一部に血清グルコース及び血清グルタミン酸オキサル酢酸トランスアミナーゼの微増が認められた。

200 mg/kg 体重/日投与群の 2 例は、血液尿素及びアルカリホスファターゼが中等度の増加傾向を示した。ロニダゾール 200 mg/kg 体重/日投与群のすべてにおいて蛋白尿 (albuminuria) 及び血尿がみられた。

精巣低形成は、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群における一般的な所見であった。さらに、心外膜、心筋及び弁の出血、肝臓及び腎臓重量の増加、リンパ節の萎縮、肝臓及び腎臓の脂肪浸潤及び高い副腎重量が、200 mg/kg 体重/日投与群で注目された (Lankas et al., 1988)。

若年成犬 5 匹を性別、投与量でグループに分け、0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日のロニダゾールをゼラチンカプセルに入れ 2 年間経口投与した。投与 34 日後、不耐症のため高用量を 30 mg/kg 体重/日に減量した。1 年後の試験完了時に、一群雌雄各 2 匹を、肉眼的及び顕微鏡的検査のためにと殺した。残りは、さらに 2 年間投与を続け、その後と殺した。

10 mg/kg 体重/日投与群は、一過的な微小振戦及び軽い脱水を示した。20 mg/kg 体重/日投与群は行動が神経質になり、過敏になった。この投与群の 3 例は、試験期間途中で脱落した。30 mg/kg 体重/日投与群で、同様の兆候がみられたがより強く、より長かった。さらに、食欲不振、体重減少、運動失調並びに間代性及び強直性痙攣を示した。1 年の終了時、10 例のうち 7 例が死亡又は瀕死状態のためと殺した。

20 及び 30 mg/kg 体重/日投与群において、白血球減少症、赤血球沈降速度の上昇並びにヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少を含む血液学的変化が観察された。

30 mg/kg 体重/日投与群の雄イヌ 2 例の脳に、視神経交叉及び淡青球で腹側の内包を伴う肉眼的な病理学的傷害がみられた。軽度の水頭症、硬膜下血腫及び脳の淡黄色着色は、20 mg/kg 体重/日投与群で認められた。20 及び 30 mg/kg 体重/日投与群において、小脳の局所出血、白質軟化症、血管内膜増殖、神経食現象及び食作用を伴う血管新生を含む組織病理学的変化が脳組織にみられた。

20 及び 30 mg/kg 体重/日投与群において、心臓の様々な領域での出血が発生した。ロニダゾール投与群では、全投与量において、対照群と比較して精巣の絶対重量が減少した。精巣組織の顕微鏡的検査により、精子形成不全及び精子過少症が明らかになった。著者により、これらの精巣の傷害は投与に関連したものであると考えられている (Wazeter et al., 1969c; Lankas et al., 1988)。

2.2.3 長期/発がん性試験 (原文 p.4)

2.2.3.1 マウス (原文 p.4)

Alderly Park 種マウス(一群雌雄各 60 匹)の 3 群に、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日のロニダゾールを 81 週間混餌投与した。マウス(一群雌雄各 60 匹)の 2 群には、対照群として薬物を含まない飼料を与えた。すべてのマウスについて体重及び摂餌量を毎週測定した。試験終了時に、剖検及び肉眼的検査を行った。顕微鏡検査は、すべての動物からの組織及び肉眼的病変に対して実施した。

要約の形式で提出されたデータにより、試験期間中、すべての投与群において体重増加量又は摂餌量について有意な影響は全くなかったことが示された。試験期間中、生存及び健康状態について投与に関

連した影響は全く認められなかった。

剖検時に、いずれの群でも投与に起因する肉眼的な病変は全くみられなかった。しかし、表 1(Lankas et al., 1988)にまとめられたように、中用量群及び高用量群中の雌雄ともに用量依存的な良性及び悪性肺腫瘍の増加が認められた。

表 1 マウスを用いたロニダゾールの 81 週間混餌投与試験における対照群及び投与群の雌雄の肺腫瘍の発生頻度

グループ (N=60)	雄		合計
	腺腫	癌	
対照群 1	4	3	7
対照群 2	3	1	4
5 mg/kg 体重/日	8	2	10
10 mg/kg 体重/日	9	3	12
20 mg/kg 体重/日	19 ¹	8 ¹	27 ¹

グループ (N=60)	雌		合計
	腺腫	癌	
対照群 1	1	0	1
対照群 2	5	1	6
5 mg/kg 体重/日	3	1	4
10 mg/kg 体重/日	8	2	10
20 mg/kg 体重/日	14 ¹	6 ¹	20 ¹

1. P<0.05

2.2.3.2 ラット (原文 p.4)

Manor Farm Albino ラット(一群雌雄 42 匹)を用いた、ロニダゾール 0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日による 95 週間混餌投与試験を行った。52 週後に雄では 40 mg/kg 体重/日投与群及び雌ではの全投与群に、良性の乳腺腫瘍の増加がみられた。さらに、悪性腫瘍が、対照群では 0/39 例であったのに対して高用量群の雌では 5/41 例でみられた(表 2)。悪性腫瘍の生物学的重要性は明確ではなかった。悪性腫瘍が、低用量群の 2 例に生じたが中用量群では無かったため、投与に関連した作用はみられなかった。この系統のラットにおける乳腺腫瘍の歴史的発生頻度の情報は評価に提出されなかった。

表 2 ラットを用いたロニダゾールの 95 週間混餌投与試験における対照群及び投与群の雌雄乳腺腫瘍発生頻度

グループ (N=42)	腺腫/線維腫	雄	
		腺癌	合計
対照群	0/34 ¹	0/34 ¹	0/34 ¹
10 mg/kg 体重/日	0/40	0/40	0/40
20 mg/kg 体重/日	0/40	0/40	0/40
40 mg/kg 体重/日	5/32	1/32	6/32

グループ (N=42)	腺腫/線維腫	雌	
		腺癌	合計 ²
対照群	7/39 ¹	0/39 ¹	7/39 ¹
10 mg/kg 体重/日	13/41	2/41	14/41
20 mg/kg 体重/日	21/41	0/41	21/41
40 mg/kg 体重/日	19/41	5/41	20/41

1. 分母は、52 週後に生存していたラットの数。52 週以前に死亡したラットに腫瘍はみられなかった。
2. 一部のラットは良性と悪性腫瘍の両方を有していたため、最初の 2 つの合計ではない。

試験の最初の 52 週間で、ロニダゾールに関連した薬力学又は毒性学的変化はいずれの用量でも認められなかった。試験の後半では、40 mg/kg 体重/日投与群のラットは、対照群と同様な体重増加はみられなかった。いずれの用量の雌雄いずれにおいても、摂餌量、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査に重要な変化はなかった。高用量群で精巣萎縮が認められたことから、この所見は著者らによりロニダゾールに関連した影響であると考えられた (Wazeter et al., 1969a)。

Charles River CD ラット(一群雌雄各 60 匹)の 3 群に、ロニダゾールを少なくとも 104 週間混餌投与した。ロニダゾールの投与量を約 5、10 及び 20 mg/kg 体重/日になるよう飼料中濃度が調整された。また、サテライトグループ(一群雌雄各 15 匹)にも同様に投与し、投与 6、13、25、52 及び 78 週に採血及び尿検査を実施した。2 群(一群雌雄各 60 匹)には、体操群として、薬剤を含まない飼料を与えた。ロニダゾール投与は、最少 104 週間、剖検が終了する 108 週まで継続した。顕微鏡検査は、すべてのメイングループからの組織に対して行った。

要約の形式で提出されたデータにより、試験期間を通じて投与に関連した身体的徴候は全くみられなかったことが示された。最後の数ヶ月間、20 mg/kg 体重/日投与群で、生存率の有意な低下が認められた。他の投与群における生存率は対照群と同程度であった。試験 2 年目において 10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の体重増加量は、雌雄とも対照群と比較してわずかに減少した。

ロニダゾールの投与による非腫瘍性病変は、20 mg/kg 体重/日投与群での精巣萎縮の発生頻度の増加のみであった。有意な腫瘍への影響は、20 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められた良性線維上皮性乳腺腫瘍の発生頻度の増加のみであった。これらの腫瘍の発生頻度を表 3 にまとめた (Lankas et al., 1988)。

表 3 ラットを用いたロニダゾールの 108 週混餌投与試験における対照群及び投与群の雌雄の乳腺腫瘍の発生

グループ (N=60)	1 つ以上の良性乳腺腫瘍を有するラット数	
	雄	雌
対照群 1	3	45
対照群 1	2	42
5 mg/kg 体重/日	3	49
10mg/kg 体重/日	6	53 ¹
20mg/kg 体重/日	8 ¹	54 ¹

1. P<0.05

2.2.4 繁殖試験 (原文 p.6)

2.2.4.1 ラット (原文 p.6)

Charles River CD 系アルビノラット(試験開始において 35 日齢、一群雄雌 10 匹)に、ロニダゾール 0、0.02、0.04 又は 0.089 %を週 7、最初の交配 70 日前及び 3 世代の産生にわたり、混餌投与した。これらの飼料中の濃度は、約 25、30 及び 60 mg/kg 体重/日の投与量に相当した。全ての親世代は同腹児を 2 回産生した。2 番目の同腹児は後世代を作るために使用し、最初の同腹児は試験に供し、離乳とともに引き離れた。

母動物において行動、外観、体重又は平均摂餌量に変化は全くみられなかった。投与に関連した異常は、いずれのロニダゾール混餌濃度の児動物には認められなかった。6 回の出産期において、受胎能、妊娠期間、生存能力及び授乳の指標は、対照群及び投与群で同様であった。出生時の児動物の平均体重に影響は全くみられなかった。対照群又は低用量群と比較して、60 mg/kg 体重/日投与群では、ロニダゾールにより同腹児数を著しく減少させた。30 mg/kg 体重/日投与群でも同腹児数のわずかな減少が認められたが、対照群と比べて有意な差はなかった。同腹児数が少ないため、離乳時の児動物の平均体重は 40*及び 60 mg/kg 体重/日投与群でより大きかった。いずれの第 3 世代の 2 番目のいずれの投与群の児動物に投与に関連した肉眼的又は顕微鏡的变化は全くなかった (Wazeter et al., 1969b)。

*前述の記載内容が正しければ「30」と考えられるが、原文どおりとした。

2.2.5 胚毒性(催奇形性)試験 (原文 p.6)

2.2.5.1 マウス (原文 p.6)

妊娠マウス(種は指定していない、一群 20 匹)の 3 群に、ロニダゾールを 50、100 及び 200 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6~15 日に強制経口投与した。妊娠マウスの 2 群(一群 20 匹)を対照とした。200 mg/kg 体重/日投与群では、対照群と比較して、母動物の平均体重増加量が有意に低下した。着床数、吸収数及び生存胎児数、並びに一腹あたりの平均胎児重量は、低用量及び中用量群においては対照群と同様であった。平均着床数及び一腹あたりの平均生存胎児数は、200 mg/kg 体重/日投与群でわずかに減少した。

対照群及び投与群のすべての胎児の外表面検査では、ロニダゾールに起因する催奇形性作用の証拠は認められなかった。対照群及び高用量群の胎児の内臓及び骨格検査では、薬物に関連した催奇形性の証拠は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群でみられた 4 つの内臓奇形は同じ胎児で認められており、自然発生であると考えられた (Zwickey et al., 1975)。

2.2.5.2 ラット (原文 p. 7)

Charles River-CD ラット(一群 20 匹)の 3 群に、試験 1 では 50、100 及び 200 mg/kg 体重/日の投与量で、試験 2 では 100、150 及び 200 mg/kg 体重/日の投与量でロニダゾールを妊娠 6~15 日に強制経口投与した。試験 1 及び 2 の両方に、対照群として 1 群(一群 20 匹)の妊娠ラットを用いた。ロニダゾールの 50、100 又は 150 mg/kg 体重/日投与群のいずれにおいても薬剤に関連した胚毒性は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群での胚吸収が、試験 1 ではわずかではあるが有意に増加しており、試験 2 ではみられなかった。

100 mg/kg 体重/日以上では、いずれの試験においても一腹あたりの平均胎児重量が減少した。100 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重増加量に有意な差はなかったが、試験 1 及び試験 2 においてそれぞれ有意な遅延がみられた。150 又は 200 mg/kg 体重/日投与群では、母動物に平均的な体重増加量が有意に遅延した。

試験 1 において、対照群及び投与群のすべての胎児の外表検査では、50 mg/kg 体重/日投与群に奇形は全く認められなかった。100 mg/kg 体重/日投与群では、重度の水頭症も有する発育障害の 1 胎児に小眼球が発生した。200 mg/kg 体重/日投与群では、4 例の胎児が頭部に奇形を有した(小眼球 2 例、異所性眼球 1 例並びに小顎症及び口蓋裂 1 例)。対照群及び 200 mg/kg 体重/日投与群のすべての胎児並びに 100 mg/kg 体重/日投与群の外表奇形 1 例の内臓及び骨格検査では、薬物に関連した催奇形性の追加的証拠は全くみられなかった。しかし、200 mg/kg 体重/日投与群においては、胸骨分節の未骨化、頭頂骨間、上後頭骨及び頬骨の不完全骨化などの骨格変異の発生頻度の増加がみられた。試験 2 において、対照群及び投与群のすべての胎児の外表検査では、投与に関連した催奇形性の証拠は示されなかった。対照群の胎児 1 例は左眼の小眼症を有し、200 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例は、小顎症ではないが頸部に水腫があった。対照群 2 群の胎児及び 200 mg/kg 体重/日投与群の約 1/3 に対する内臓検査では、薬物に関連した催奇形性の証拠は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群で観察された 11 の奇形は、いずれも重度の発育不全及び外表奇形を有する同一の胎児で起こったことから、自然に発生したものと考えられた。200 mg/kg 体重/日投与群では、骨格変異及び胸骨分節の未骨化の発生頻度の増加が認められた(Zwickey et al., 1976)。

2.2.5.3 ウサギ (原文 p. 7)

Zwickey ら(1975)によって、2 つの独立した試験が報告された。最初の試験では、妊娠 New Zealand ウサギ(一群 15 匹)の 3 群に、ロニダゾール 3、10 及び 30 mg/kg 体重/日を妊娠 7~15 日に強制経口投与した。さらに対照群として、妊娠ウサギの 2 群(一群 15 匹)を用いた。二つ目の試験は、ロニダゾール 3 mg/kg 体重/日投与群が省略された以外は最初の試験と同様であった。

3 及び 10 mg/kg 体重/日投与量群では、ロニダゾールの投与に起因する催奇形性、胚毒性又は胎児毒性は観察されなかった。ロニダゾールの 30 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重増加量及び胎児の平均重量の有意な低下が起こった。30 mg/kg 体重/日投与群の胎児は、心臓及び大血管に奇形を示した。心臓及び大血管の奇形は、ウサギに自然発生的に起こる。7 つの試験のうち 2 つの試験において、そのような奇形の対照群の胎児での発生頻度は 0.4~2.4 %であるのに対して、ロニダゾール 30 mg/kg 体重/日投与群の胎児では 2.7~2.8 %の発生頻度であった。著者らは、ロニダゾールを投与された母動物由来の胎児で観察される心臓血管奇形は、投与に関連していないと結論づけた。

2.2.6 遺伝毒性試験 (原文 p.7)

表 4: ロニダゾールに関する遺伝毒性試験の結果

試験系	試験対象物	ロニダゾール濃度	結果	参照
Ames 試験(1)	<u>ネズミチフス菌</u> TA1530、TA1532、 TA1534、Lt ₂ his-G46	0.03 mM	陽性	Voogd et al., 1974
Ames 試験(2)	<u>ネズミチフス菌</u> TA1530、TA1531、 TA1532、TA1534、 TA2535、TA1536、 TA1537、TA1538	10-50 µg/プレート	陽性	Hite et al., 1976
Ames 試験(2)	<u>ネズミチフス菌</u> Ta97a、TA98、 TA100、TA102	0.1 µg/mL	陽性	Mourot, 1988
Luria 及び Delbruck の彷徨試 験	<u>肺炎桿菌</u> <u>大腸菌 K12HfrH</u> <u>C.freundii 425</u>	0.01 mM	陽性	Voogd et al., 1974
伴性劣性致死試験	<u>ショウジョウバエ</u>	10 mM	陽性	Kramers, 1982
骨髄細胞発生試験	DF ₂ Sマウス	100-200 mg/kg 体重/日	陽性	Hite et al., 1976
優性致死試験	CF ₂ Sマウス	200 mg/kg 体重/日	陰性	Hite et al., 1976
小核試験	CF ₂ マウス	200 mg/kg 体重/日	陰性	Hite et al., 1976
小核試験	Swiss/RIVマウス	280 mg/kg 体重/日	陰性	Oud et al., 1979

(1) ラット肝 S-9 画分非存在下

(2) ラット肝 S-9 画分存在下及び非存在下の両方。

2.3 ヒトでの所見 (原文 p.8)

情報なし

3. コメント (原文 p.8)

ロニダゾールは、実験用及び標的種の両動物において消化管より吸収される。放射標識ロニダゾールを使用した試験では、放射能は広く組織に分布し、尿、糞及び呼気中に体外に排泄されることが明らかになった。親化合物は尿中には排泄されるが、基本的に糞には含まれない。ロニダゾールは、豚において急速に分解され尿及び糞中に排泄される。ロニダゾール代謝物の最終的な運命は、完全には明らかになっていない。

ロニダゾールの変異原性について、広範な試験により調べられた。代謝活性化系の存在下及び非存在下の細菌試験並びにキイロショウジョウバエを用いた性染色体劣性致死試験において、陽性所見を記録した。小核試験及び優性致死試験は陰性であったが、CF₁S マウスを用いた骨髄細胞遺伝学試験では弱陽性又は陰性であった。

さらに、ロニダゾールの想定及び/又は同定された代謝物の範囲並びにロニダゾールを投与した豚における筋抽出物は、エームス試験においても陰性であった。これらの試験によりロニダゾールの安全性が評価された。

評価に最も適した発がん性試験は、Alderly Park マウスを用いた 81 週間混餌投与試験及び Charles River CD ラットを用いた 104 週間混餌投与試験であった。各個体のデータは、委員会には非公開であった。0、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日でロニダゾールをマウスに混餌投与した。肺腺腫/癌の発生の増加は、雌雄とも 20 mg/kg 体重/日で統計学的に有意であった。ラットに 0、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日のロニダゾールを混餌投与し、良性乳腺腫瘍の発生の増加は、雌において 10 及び 20 mg/kg 体重/日で、雄においては 20 mg/kg 体重/日で統計学的に有意であった。これら試験での無作用量(NOEL)は、5 mg/kg 体重/日であった。

ロニダゾールが用量依存的な発癌作用を及ぼすメカニズムは、解明されなかった。

ラットにおける発がん性試験では、52 週間の投与及び治験の予定終了時の間に死んだロニダゾール 20 mg/kg 体重/日投与群の雄に精巣萎縮が認められたことは注目された。ロニダゾールを 20 又は 30 mg/kg 体重/日で 2 年間投与した試験では、精巣の絶対重量の減少及び組織病理学的変化の両方について同様の現象が観察された。中枢神経系における毒性作用の臨床症状は、この試験において全用量群で認められた。30 mg/kg 体重/日投与群の 7 頭のうち 5 頭の脳組織においては、化合物に関連した病理組織学的な変化が認められ、試験 1 年目で死亡した。イヌにおける 2 年間試験後のこれらの作用の両方に関する無作用量(NOEL)は、5 mg/kg 体重/日と設定された。

Charles River CD ラットを用いて、ロニダゾール 200、400 及び 800 mg/kg の混餌投与による三世代生殖試験が行われた。生殖に関する毒性及び化合物に関連する催奇形性は全く認められなかったが、800 mg/kg 投与群において平均同腹児数は有意に減少していた。Charles River CD ラットを用いた他の 2 つの試験でも、200 mg/kg 体重/日までの投与では薬物に関連した催奇形性は認められなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児重量が減少したが、一方で、母動物の体重増加量は、200 mg/kg 体重/日で抑制された。他の試験では CF₁S マウスにロニダゾール 50、100 又は 200 mg/kg 体重/日を強制経口投与及びニュージーランドウサギにロニダゾール 3、10、30 mg/kg 体重/日を投与した。母体毒性が明らかでない高用量においても、統計学的に有意差のある催奇形性はなかった。

これらの長期及び生殖試験において、無作用量(NOEL)が 5 mg/kg 体重/日以上であることが明らかになった。5 mg/kg 体重/日の無作用量(NOEL)、さらに 200 の安全係数に基づいて、委員会は 0~0.025 mg/kg 体重/日の暫定一日摂取許容量(ADI)を設定した。委員会は、哺乳類系におけるロニダゾールの遺伝毒性試験の結果並びに発がん性の無影響レベル及び他の毒性影響を調べるために最近行われた二つの発がん性試験の結果から、安全係数を選定した。これにはロニダゾールのいくつかの代謝物にも変異原性がないことも影響している。

4. 評価 (原文 p.9)

無影響量

ラット: 5 mg/kg 体重/日

イヌ: 5 mg/kg 体重/日

推定一日摂取許容量(一時的)

0-0.025 mg/kg 体重

今後の研究及び情報

(1993年までに)求められているもの:

- (a) 個々の動物に関する発がん性試験のデータを含めた完全な提出。
- (b) 腫瘍発生のメカニズムを明らかにする試験。

ロニダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	マウス(雌)		LD ₅₀ =2,330、2,440 mg/kg bw
急性毒性(腹腔内)	マウス(雌)		LD ₅₀ =1,250 mg/kg bw
急性毒性(皮下)	マウス(雌)		LD ₅₀ =1,730 mg/kg bw
急性毒性(経口)	ラット(雄)		LD ₅₀ =2,850 mg/kg bw
急性毒性(経口)	ラット(雌)		LD ₅₀ =3,140 mg/kg bw
急性毒性(腹腔内)	ラット(雄)		LD ₅₀ =1,140 mg/kg bw
急性毒性(腹腔内)	ラット(雌)		LD ₅₀ =969 mg/kg bw
急性毒性(皮下)	ラット(雄)		LD ₅₀ =3,080 mg/kg bw
急性毒性(皮下)	ラット(雌)		LD ₅₀ =3,350 mg/kg bw
急性毒性(経口)	ウサギ(雌雄)		LD ₅₀ =1,250 mg/kg bw
90日間短期毒性	ラット	0、50、100、200 mg/kg 体重/日、週5日	LOAEL = 50 mg/kg 体重/日 体重増加抑制と精巣萎縮に基づく
90日間短期毒性	イヌ	0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日、週5日	NOAEL = 25 mg/kg 体重/日
2年間短期毒性	イヌ	10、20、40 (30) mg/kg 体重/日	LOAEL = 10 mg/kg 体重/日 一時的な微小振戦及び軽い脱水に基づく
18ヶ月長期毒性/発がん性	マウス	0、5、10、20 mg/kg 体重/日	NOAEL = 5 mg/kg 体重/日
18ヶ月長期毒性/発がん性	ラット	0、10、20、40 mg/kg 体重/日	LOAEL = 10 mg/kg 体重/日 2例の悪性腫瘍発生に基づく
104週間長期毒性/発がん性	ラット	0、5、10、20 mg/kg 体重/日	最後の数ヶ月間、20 mg/kg 体重/日投与群で、生存率の有意な低下。試験2年目において10及び20 mg/kg 体重/日投与群の体重増加量は、雌雄とも対照群と比較してわずかに減少。20 mg/kg 体重/日投与群でのみみられた非腫瘍性病変は精巣萎縮の発生頻度の増加。有意な腫瘍への影響は、20 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに10及び20 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められた良性線維上皮性乳腺腫瘍の発生頻度の増加のみ。腫瘍発生頻度は表3参照。
3世代繁殖	ラット	0.02、0.04、0.089 % (25、30、60 mg/kg 体重/日に相当)	NOAEL = 25 mg/kg 体重/日

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
胚毒性(催奇形性)	マウス	0、50、100、200 mg/kg 体重/日	NOAEL = 100 mg/kg 体重/日
胚毒性(催奇形性)	ラット	0、50、100、200 mg/kg 体重/日	NOAEL = 50 mg/kg 体重/日
胚毒性(催奇形性)	ラット	0、100、150、200 mg/kg 体重/日	LOAEL = 50 mg/kg 体重/日 平均胎児仔重量の減少に基づく
胚毒性(催奇形性)	ウサギ	0、3、10、30 mg/kg 体重/日	NOAEL = 10 mg/kg 体重/日
Ames 試験(1)	ネズミチフス菌 TA1530、TA1532、 TA1534、 Lt ₂ his-G46	0.03 mM	陽性
Ames 試験(2)	ネズミチフス菌 TA1530、TA1531、 TA1532、TA1534、 TA2535、TA1536、 TA1537、TA1538	10-50 µg/プレート	陽性
Ames 試験(2)	ネズミチフス菌 Ta97a、TA98、 TA100、TA102	0.1 µg/mL	陽性
Luria and Delbruck's fluctuation test	肺炎桿菌、 大腸菌 K12HfrH C.freundii 425	mM	陽性
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	10 mM	陽性
骨髄細胞発生試験	DF ₂ S マウス	100-200 mg/kg 体重/日	陽性
優性致死試験	CF ₂ S マウス	200 mg/kg 体重/日	陰性
小核試験	CF ₂ マウス	200 mg/kg 体重/日	陰性
小核試験	Swiss/RIV マウス	280 mg/kg 体重/日	陰性

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JACFA	FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
ppm	parts per million	百万分率
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
NOEL	No-Observed Effect Level	無影響量
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理

JECFA 1994

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je08.htm>

FAS 33-JECFA 42/107, 1994

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理 JECFA (1994) 目次

ロニダゾール	49
ロニダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1994)	49
略称.....	49

原文 目次

	原文ページ
ロニダゾール	1
RONIDAZOLE	1

ロニダゾール (原文 p.1)

ロニダゾールは委員会の第34回会合で評価され(付属書1、参照85)、暫定一日摂取許容量(ADI)は0~0.025 mg/kg 体重と設定された。追加データは、委員会による検討に必要とされた。

今回の会合では、新しいデータは委員会に利用可能とされなかった。そのため、暫定一日摂取許容量(ADI)は拡大されなかった。

ロニダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書: JECFA 1994)

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
その他		ADI	0-0.025 mg/kg 体重

毒性試験に該当する記載なし。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理

EMEA 1996

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015834.pdf

Ronidazole: Summary report (1) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996
(01/01/1996)

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理 EMEA (1996) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1)	55
ロニダゾール(1)(原文 p.1)	55
概略報告(原文 p.1)	55

原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会	1
ロニダゾール(1)	1
概略報告	1
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
METRONISAZOLE (1)	1
SUMMARY REPORT	1

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

ロニダゾール(1)(原文 p.1)

概略報告(原文 p.1)

1. ロニダゾールは、七面鳥のヒストモナス症の予防及び治療、ハトのトリコモナス症、牛の膣トリコモナス症の治療並びに豚の出血性腸炎の予防及び治療に従来より用いられてきた動物用医薬品である。
2. 食品におけるニトロイミダゾール残留物の安全性は、これら化合物の変異原性及び発がん性の可能性に基づいて評価されてきた。
3. ロニダゾールは、実施された全ての微生物学的試験において変異原作用を示した。この作用はジメトリダゾールの例にあるように、供試微生物自身のニトロリダクターゼ酵素活性による可能性があるが、その可能性については証明されていない。その他の変異原性試験において、ロニダゾールには**変異原性がないこと***が示された例もあるが、その他の事例での結果は、その事例とはショウジョウバエ及び哺乳動物細胞におけるわずかな遺伝子突然変異、マウスの *in vivo* におけるはっきりとはしないが再現性のある染色体異常誘発作用と、曖昧なものであった。
***原文では”not to have may mutagenic effect”とあるが、前後の文脈から考えて”not to have any mutagenic effect”の打ち間違いとして約した。**
4. ロニダゾールは、ラットにおける乳房線維腺腫、マウスにおける肺腫瘍のように、実験動物において様々な種類の良性腫瘍の発生率を増加させる。ロニダゾールは、40 mg/kg/日の最高用量で雌ラットに悪性腫瘍である乳腺癌の増殖を誘発した。
5. 豚及び七面鳥を用いて実施された代謝試験では、ロニダゾールの広範囲にわたる代謝及びその代謝産物の速やかな排泄が示された。結合性残留物は詳細な研究の対象とされており、それによりこれらの結合性残留物を定性的及び定量的に同定することが可能となった。
6. これらの結合性残留物の毒性に関する試験では、親化合物の変異原性を明らかにするエームス試験において、いかなる変異原作用も持たないことが示された。従って、これらの結合性残留物は、ロニダゾール残留物の毒性評価には取り入れない。
7. エームス試験での陽性結果及び最高用量群の雌ラットにおける乳腺癌の増殖は除外するとして、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を鑑み、委員会はニトロフラン類において見出さ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最大残留基準値(MRL)として 2 µg/kg を容認することを提案した。

以下の情報は 1994 年 1 月 1 日までに提出されなければならない。

- マーカー代謝物の提案及びその選定理由。

ロニダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
変異原性(微生物学的試験)	記載なし	記載なし	変異原作用あり(ジメトリダゾールの例のように供試微生物自身のニトロリダクターゼの酵素活性による可能性があるが、それについての検討はされていない)
変異原性	ショウジョウバエ、哺乳動物細胞	記載なし	わずかな遺伝子突然変異
変異原性	マウス	記載なし	はっきりとはしないが再現性のある染色体異常誘発作用あり
発がん性	ラット、マウス	最高用量は 40 mg/kg/日、他の投与量は記載なし	ラットでは乳房線維腺腫、マウスでは肺腫瘍といった良性腫瘍の発生率が増加 40 mg/kg/日では雌ラットにおいて乳腺腺癌の増殖が誘発された
その他			
			暫定 MRL=2 µg/kg ADI 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
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査庁
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 ₅₀	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 _{1/2}	half-life period	半減期
UDS	Unscheduled DNA Synthesis	不定期 DNA 合成

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理

EMEA 1996

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/
2009/11/WC500015835.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015835.pdf)

Ronidazole: Summary report (2) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996
(01/01/1996)

ロニダゾール 評価書和訳と情報整理 EMEA (1996) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1)	61
ロニダゾール (2)(原文 p.1)	61
概略報告(原文 p.1)	61

原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会	1
ロニダゾール(2)	1
概略報告	1
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
METRONISAZOLE (2)	1
SUMMARY REPORT	1

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

ロニダゾール(2)(原文 p.1)

概略報告(原文 p.1)

1. ロニダゾールはこれまでに理事会規則(EEC)2377/90 に則って科学的に評価されており、**筋肉組織***、肝臓、腎臓及び脂肪における完全なニトロイミダゾール構造を持つすべての残留物の暫定 MRLとして 2 µg/kg が設定され、すべての食糧生産動物に適用された。1994 年 1 月 1 日を期限とする、マーカー代謝物の特定に関する更なる情報を待つ期間が暫定 MRL に設けられた。この評価の評価基準は理事会規則(EEC)675/92 に掲載されている。
***本文では“tissue muscle”とあるが、“muscle tissue”もしくは“tissue of muscle, liver...”として訳した。**
2. しかしながら、暫定 MRL の期間満了時に追加情報の提出はなかった。従って、暫定 MRL の期間は 1994 年の 1 月 1 日に終了し、本化合物は附属書 IV に盛り込まれる。

ロニダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
その他			
			MRL の設定なし(マーカー代謝産物に関する追加情報が暫定 MRL 期間内に提出されなかったため) 毒性試験の該当データなし

略称

	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
EEC	European Economic Community	欧州経済委員会
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No-Observable-Effect Level	無影響量