

(案)

動物用医薬品評価書

メトロニダゾール

2013年10月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

1		
2		頁
3	○審議の経緯	3
4	○食品安全委員会委員名簿	3
5	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
6	○要約	4
7		
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
9	1. 用途	5
10	2. 有効成分の一般名	5
11	3. 化学名	5
12	4. 分子式	5
13	5. 分子量	5
14	6. 構造式	5
15	7. 使用目的及び使用状況	5
16		
17	II. 安全性に係る知見の概要	6
18	1. 薬物動態、代謝及び残留試験	6
19	(1) 薬物動態試験（マウス及びラット）	6
20	(2) 薬物動態試験（ヒト）	8
21	(3) 代謝（イヌ及びヒト）	11
22	(4) 代謝（ <i>in vitro</i> ）	12
23	(5) 残留について	14
24	2. 遺伝毒性試験	14
25	3. 急性毒性試験	18
26	4. 亜急性毒性試験	18
27	(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）	18
28	(2) 18週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）	18
29	(3) 17週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）	19
30	(4) 14週間亜急性毒性試験（サル、経口投与）	19
31	5. 慢性毒性及び発がん性試験	20
32	(1) 78及び92週間慢性毒性試験（マウス、混餌投与）	20
33	(2) 80週間慢性毒性試験（ラット、経口投与）	20
34	(3) 発がん性について	21
35	6. 生殖発生毒性試験	23
36	(1) 生殖発生毒性について	23
37	(2) 発生毒性について	24
38	7. その他の毒性試験	24
39	(1) 免疫毒性試験	24
40	(2) 耐容性試験	24

1	8. 一般薬理試験	24
2	9. 微生物学的影響に関する試験	25
3	10. ヒトにおける知見	25
4		
5	Ⅲ. 食品健康影響評価	27
6	1. 国際機関等における評価	27
7	(1) JECFA における評価	27
8	(2) EMEA における評価	27
9	2. 食品健康影響評価	27
10		
11	・表 8 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	29
12	・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	30
13	・別紙 2 : 検査値等略称	30
14	・参照	31
15		
16		
17		
18		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)

2012年 2月 24日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0222 第 9 号)、関係資料の接受

2012年 3月 1日 第 421 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2013年 10月 22日 第 158 回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年 6月 30 日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年 7月 1 日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

* : 2011年 1月 13 日から

4

5

6 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2013年 10月 1 日から)

青木 博史 能美 健彦
青山 博昭 舞田 正志
石川 さと子 松尾 三郎
石川 整 宮田 昌明
小川 久美子 山崎 浩史
川治 聡子 山手 丈至
須永 藤子 吉田 和生
辻 尚利 吉田 敏則
寺岡 宏樹 渡邊 敏明

7

8

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

要 約

抗原虫剤である「メトロニダゾール」(CAS No. 443-48-1)について、JECFA 及び EMEA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝（マウス、ラット、イヌ及びヒト）、残留（ラット）、遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット、イヌ及びサル）、慢性毒性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（マウス、ラット及び豚）等の試験成績である。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗原虫剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：メトロニダゾール

7 英名：Metronidazole

8

9 3. 化学名

10 CAS (No. 443-48-1)

11 英名：2-Methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol (参照 2)

12

13 4. 分子式

14 $C_6H_9N_3O_3$

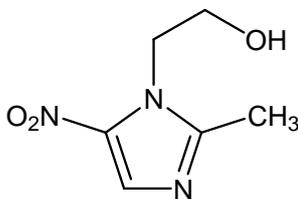
15

16 5. 分子量

17 171.15

18

19 6. 構造式



(参照 2) [参照 2 Merck Index : 参考資料 p2]

20

21 7. 使用目的及び使用状況

22 メトロニダゾールは、5-ニトロイミダゾールに属する抗原虫剤である。メトロニダゾールは、原虫又は菌体内の酸化還元系の反応により還元され、ニトロソ化合物に変化し、
 23 抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルが、
 24 DNA を切断し、DNA らせん構造の不安定化を招くとも報告されている。(参照 3、4)
 25 [参照 3 EMEA-1 : 参考資料 p3] [参照 4 医薬品添付文書 : 参考資料 p9~12]

27 海外では、原虫（トリコモナス、トレポネーマ及びヒストモナス）及び偏性嫌気性菌
 28 （バクテロイデス、フソバクテリウム、カンピロバクター及びクロストリジウム）による
 29 感染症の治療にヒト用医薬品として使用される。(参照 3) [参照 3 EMEA-1 : 参考資料 p3]

30 日本では、動物用医薬品としては承認されていないが、ヒト用医薬品としてトリコモ
 31 ナス症、ヘリコバクター・ピロリ感染症等の治療薬として承認¹されている。(参照 3、4)
 32 [参照 3 EMEA-1 : 参考資料 p3] [参照 4 医薬品添付文書 : 参考資料 p9~12]

¹ 用法・用量の一例として、トリコモナス症の場合、通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして1回 250 mg を1日 2回 10日間経口投与するとされている。(参照 4)

1 なお、ポジティブリスト制度導入に際して、食品において「不検出」とされる農薬等
2 の成分であると規定されている。(参照 1) [参照 1 告示第 499 号 : 参考資料 p1]

3
4 **II. 安全性に係る知見の概要**

5 本評価書では、EMEA 及び JECFA の評価書等を基に、メトロニダゾールの毒性に関
6 する主な知見を整理した。(参照 3~15) 代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1
7 及び 2 に示した。

8
9 各種代謝及び残留試験で用いられたメトロニダゾールの放射性標識化合物について
10 は、以下の略称を用いた。

略称	標識位置
[1-ethanol- ¹⁴ C]メトロニダゾール	エタノール基の 1 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[2-ethanol- ¹⁴ C]メトロニダゾール	エタノール基の 2 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[ring-2- ¹⁴ C]メトロニダゾール	イミダゾール環の 2 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
¹⁴ C 標識メトロニダゾール	標識位置不明のもの

11
12
13 **1. 薬物動態、代謝及び残留試験**

14 **(1) 薬物動態試験 (マウス及びラット)**

15 **① 吸収**

16 ラットでは、メトロニダゾールの経口投与 1~2 時間後に血漿及び組織中の最高濃
17 度 (C_{max}) に達した。1 時間後に投与量の 80% が吸収された。分布容は、総体液の分
18 布と一致していた。血漿濃度に一致する殺菌濃度が脳脊髄液、胆汁 (gall bladder)、
19 骨及び骨盤部の組織に検出された。(参照 3) [参照 3 EMEA -3 : 参考資料 p3]

20
21 ラットにおけるメトロニダゾールの血清中の半減期 (T_{1/2}) は、静脈内投与時では
22 11 時間、腔内投与時では 13.6 時間であった。メトロニダゾールは、主に腎臓を經由
23 して尿中に排泄され、胆汁を經由及び腸壁を通して糞中にも排泄された。(参照 3) [参
24 照 3 EMEA- 3 : 参考資料 p3]

25
26 ラットにおける排泄に関する試験 [II. 1. (1)④] において、尿、糞及び呼気中の排
27 泄率が、それぞれ 58%、24%及び 6%であったことから、メトロニダゾールの経口投
28 与時の吸収率は、少なくとも 64%以上と考えられた。

29
30

【事務局より】 算出される吸収率について、ご確認をお願いいたします。

31 **② 分布**

32 ラット (Wistar 系又は SD 系、雌、体重 200 g) に [ring-2-¹⁴C]メトロニダゾールを
33 単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 1、4、8 及び 24 時間後の各組織中の総放射
34 活性濃度が燃焼法により測定された。

1 各組織中の総放射活性濃度を表 1 に示した。消失半減期 ($T_{1/2}$) は、筋肉で約 8 時
 2 間、肝臓で約 10 時間及び腎臓で約 34 時間であった。(参照 5、6) [参照 5 FNP41-2 :
 3 参考資料 p13~14] [参照 6 文献 1 : 参考資料 p19~31]

5 表 1 ラットへの ^{14}C 標識メトロニダゾール単回経口投与後における
 6 各組織中の総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)

各組織	投与後時間 (時間)			
	1	4	8	24
肝臓	11.04	6.84	3.41	1.06
腎臓	8.57	5.04	1.98	1.57
胃腸管	14.24	35.40	30.04	13.27
筋肉	5.71	2.48	1.12	0.29
血液	6.36	3.32	1.35	0.21

7
 8 マウスでは、メトロニダゾール及びその代謝物は、胎盤関門を通過し、全胎児の臓
 9 器及び組織に分布した。メトロニダゾールは、乳汁中に移行し、その濃度は血漿濃度
 10 の約 50%であった。(参照 3) [参照 3 EMEA -3 : 参考資料 p3]

11
 12 ③ 代謝

13 ラット (Wistar 系又は SD 系、雌、200 g) にメトロニダゾールを単回経口投与 (10
 14 mg/kg 体重) し、投与後 24 時間の尿及び胆汁中の代謝物が薄層クロマトグラフィー
 15 により調べられた。

16 尿中には 14 種類の代謝物が検出された。そのうち 6 種類は、メトロニダゾール (投
 17 与量の 15%) 並びにその硫酸及びグルクロン酸抱合体 (それぞれ 7~11%及び 3~11%)、
 18 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 (以下「代謝物
 19 A」という。4%)、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
 20 (以下「代謝物 B」という。0.2%) 並びに 2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル酢
 21 酸 (以下「代謝物 C」という。5%) であった。

22 胆汁中には 3 種類の代謝物が検出され、それらはメトロニダゾール並びにその硫酸
 23 及びグルクロン酸抱合体であった。(参照 5、6) [参照 5 FNP 41-2 p. 50 : 参考資料 p15] [参
 24 照 6 文献 1 : 参考資料 p19~31]

25
 26 ラットでは、尿中排泄された総放射活性の 97%が環構造をそのまま保持したニトロ
 27 イミダゾールで占められていた。(参照 3) [参照 3 EMEA- 4 : 参考資料 p3]

28
 29 ④ 排泄

30 ラット (Wistar 系又は SD 系) に[ring-2- ^{14}C]メトロニダゾールを単回経口投与 (10
 31 mg/kg 体重/日) し、投与後 24 時間の尿、糞及び CO_2 の放射活性を測定した。

32 放射活性は 4 日間にわたり、主に腎臓から尿中に (投与量の 58%) 排泄され、大部
 33 分が 24 時間以内 (投与量の 53%) に排泄された。糞中からは投与量の 24%が、 CO_2

1 として6%が排泄された。(参照6) [参照6 文献1：参考資料p19~31]

2
3 麻酔下のラット(6匹/群)に[ring-2-¹⁴C]メトロニダゾールを静脈内投与し、胆汁中
4 排泄が測定された。また、胃への投与6時間後の胆汁排泄も測定された。

5 静脈内投与後、放射活性は6時間にわたり胆汁中から検出され、胆汁中排泄率は投
6 与量の7.2%であり、胃腸管にはさらに大きな画分(14%)が排泄された。胃への投与
7 では胆汁中に3%が排泄された。(参照6) [参照6 文献1：参考資料p19~31]

8
9 (2) 薬物動態試験(ヒト)

10 ① 吸収・分布・代謝・排泄

11 メトロニダゾールは、経口摂取後、通常完全かつ速やかに吸収され、血漿中の濃度
12 は、500 mgの1回投与後0.25~4時間以内に8~13 µg/mLに達する。用量と血漿濃
13 度との間に直線関係が成り立つのは、200~2,000 mgの間である。6~8時間ごとの
14 反復投与では、ある程度の薬剤の蓄積が起こる。全身からの薬剤の消失は用量依存性
15 を示す。メトロニダゾールの血漿における半減期は8時間で、容積でみた場合の薬剤
16 の分布は、全身の水分の分布にほぼ等しい。血漿中タンパク結合の割合は、20%以下
17 である。胎盤を例外として、メトロニダゾールは体組織や腔分泌液、精液、唾液、乳
18 汁などの体液に良く浸透する。脳脊髄液中でも、治療²に必要な濃度に達する。

19 標識メトロニダゾールの経口投与後、75%以上は、代謝物として尿中に排泄され、
20 未変化のメトロニダゾールとして回収されるのは約10%にすぎない。メトロニダゾー
21 ルの全身からの消失の50%以上が肝臓で代謝される。側鎖の酸化によって、水酸化誘
22 導体及び酸化物の2種の主な代謝物が産生される。水酸化物は酸化物よりも半減期は
23 長く(約12時間)、メトロニダゾールの抗トリコモナス活性のおおよそ50%は、この
24 水酸化物による。グルクロン酸の形成も認められる。イミダゾール環の開裂物を含む
25 少量の還元代謝物は、腸管の常在菌叢によって産生される。患者の尿が、メトロニダ
26 ゴール由来の未同定の色素の存在のために、赤褐色を呈することがある。メトロニダ
27 ゴールの酸化的代謝は、フェノバルビタール、プレドニゾン、リファンピン、そして
28 おそらくエタノールによって誘発される。シメチジンは本剤の肝臓での代謝を阻害す
29 ると考えられている。(参照7) [参照7 薬理書：参考資料p33~37]

30
31 健康女性(5例)にメトロニダゾール内服錠250 mgを単回経口投与すると、2時
32 間後に血中における最高値を示した。 C_{max} は3.7 µg/mLであった。(参照4) [参照4 医
33 薬品添付文書(青河寛治ほか：産婦人科の世界, 1971, 23(2), 183)：参考資料p11]

34
35 経口投与では、メトロニダゾールは、胃腸管からすぐに、ほぼ完全に吸収された。
36 生物学的利用率はほぼ100%であった。血清中の C_{max} は約1時間後にみられ、投与
37 24時間後にはごくわずかに検出された。(参照8) [参照8 PIM 347-6.1 (Reynolds, 1989)]

² メトロニダゾールの平均有効濃度は大部分の感受性原虫や細菌にとって8 µg/mLあるいはそれ以下とされている(参照7)

(Bergan et al, 1984; McGilveray et al, 1978; Ralph, 1983) : 参考資料 p50~51]

メトロニダゾールは、経口投与後よく吸収される。空腹時の健康な成人に 250、500 又は 2,000 mg のメトロニダゾールを経口摂取させると、血漿中の C_{max} は 1~3 時間以内にみられ、その濃度はそれぞれ平均 4.6~6.5 $\mu\text{g/mL}$ 、11.5~13 $\mu\text{g/mL}$ 、30~45 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 8) [参照 8 PIM 347-6.1 (McEvoy, 1995) : 参考資料 p50~51]

直腸投与では、メトロニダゾールは、直腸粘膜から容易に、ほぼ完全に吸収された。直腸投与後は、経口投与よりもよりゆっくりと吸収され、 C_{max} は約 4 時間後にみられた。この投与経路における生物学的利用率は約 70% であった。(参照 8) [参照 8 PIM 347-6.1 (Reynolds, 1989) : 参考資料 p51] 松尾専門委員修正

② 分布

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠 200 mg を 3 時間ごとに投与して、母子の血中濃度を測定すると、メトロニダゾールは胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた。(参照 4) [参照 4 医薬品添付文書 (Scott GM: J Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 1961, 68(5), 723) : 参考資料 p11]

平均年齢 22.5 歳の母親及び生後 5 日の新生児 10 例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠 200 mg を経口投与し、4 時間毎に授乳して母乳中及び新生児の血中への移行がポーラログラフィーにより調べられた。

母乳中の平均濃度は 4 時間後に 3.4 $\mu\text{g/mL}$ 、8 時間後に 2.2 $\mu\text{g/mL}$ 、12 時間後に 1.8 $\mu\text{g/mL}$ で母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は痕跡~0.4 $\mu\text{g/mL}$ と極めて微量であった。(参照 4) [参照 4 医薬品添付文書 (Scott GM, et al: Br. J. Vener. Dis., 1961, 37, 278) : 参考資料 p11]

みかけの分布容は 0.6~0.8 L/kg で、400 mg を静脈内投与したときでは 1.05 L/kg であった。(参照 8) [参照 8 PIM 347-6.2 (Jensen & Gugler, 1983; Gupte, 1983) : 参考資料 p51]

タンパク質との結合性は低く、8~11% であった。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 6.2 (Schwartz & Jeunet, 1976) : 参考資料 p51]

【事務局より】 27~32 行目について、断片的な情報になりますので、削除した方がよいのではないかと考えておりますが、いかがでしょうか。

メトロニダゾールは、膈分泌液、精液、唾液及び母乳を含む組織及び体液によく移行し、治療用量では脳脊髄液まで達する。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 6.2 (Schwartz & Jeunet, 1976) : 参考資料 p51]

各組織中のメトロニダゾールの対血清濃度を表 2 に示した。腹腔、盲腸及び総胆管

胆汁では血清濃度に対し 55%、大網では 20%、皮下組織では 10%であった。(参照 8)
[参照 8 PIM 347- 6.2 (Houghton et al, 1979) : 参考資料 p51]

表 2 各組織におけるメトロニダゾールの対血清濃度 (%)

各組織	対血清濃度 (%)	各組織	対血清濃度 (%)
中耳粘膜	180	子宮	95
胆嚢胆汁	135	ヒト乳汁	90
CSF (脳脊髄液)	120	回腸	85
腹部筋肉	110	骨	80
卵管	100	大腸	70

安息香酸メトロニダゾール (Benzoyl metronidazole) の経口懸濁液を投与すると、システムアベイラビリティ (system availability) は、メトロニダゾールの 80%であった。

座薬の場合では、生物学的利用率は経口投与の 44~80%で、平均 67%であった。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 6.2 (Bergan et al, 1984) : 参考資料 p51]

平衡透析法により測定した血清タンパク結合率は、1 µg/mL の濃度では 8.1%、10 µg/mL の濃度では 11.2%であった。(参照 4) [参照 4 医薬品添付文書 (Schwartz DE, et al: Chemotherapy, 1976, 22, 19) : 参考資料 p11]

ヒトにおけるメトロニダゾールの経口及び静脈内投与後の消失半減期 ($T_{1/2}$) は、約 8 及び 3 時間であった。(参照 3) [参照 3 EMEA- 15 : 参考資料 p6]

③ 代謝

ヒトにメトロニダゾールを 1 日 3 回経口投与 (250 mg/回) し、投与後 24 時間の尿中の代謝物が、クロマトグラフィーにより調べられた。

6 種類の代謝物 (メトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体、代謝物 C、代謝物 A 及びそのグルクロン酸抱合体並びに代謝物 B) が同定された。(参照 5) [参照 5 FNP 41- 2 p.50 (Stambaugh et al, 1968) : 参考資料 p15]

メトロニダゾールは、主として肝臓で代謝される。

尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中、未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が 30~40%を占め、代謝物 A 及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で 40~50%を占めた。(参照 4) [参照 4 医薬品添付文書 (Stambaugh JE, et al: J Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 161(2), 373) : 参考資料 p11]

④ 排泄

健康な女性 (3 例) にメトロニダゾール内服錠 250 mg を単回経口投与したときの 48 時間までの尿中排泄率は、生物学的測定法では 9.2%であった。(参照 4) [参照 4 医

1 薬品添付文書（青河寛治ほか：産婦人科の世界，1971，23(2)，183）：参考資料 p11]

2
3 メトロニダゾールの排泄の主要経路は腎臓であったが、胆汁及び母乳からも排泄さ
4 れる。77%が尿から、14%が便から回収された。

5 ある患者の尿が本剤由来の未同定色素により、赤褐色になった。（参照 8）[参照 8 PIM
6 347- 6.3 (Gray et al, 1961) : 参考資料 p51~52]

7
8 メトロニダゾールの静脈内投与（1.5 g）後の消失半減期は、6.6~10.3 時間の間で、
9 平均 8.4 時間であった。水酸化代謝物の半減期は、13.3~19.1 時間の間であった。6
10 ~8 時間ごとに反復投与した場合には、いくらか蓄積性がみられた。

11 肝機能障害の事例では、排泄は緩やかであった。腎不全の事例では、メトロニダゾ
12 ールに変化はみられなかったが、代謝物の半減期は延長した。（参照 8）[参照 8 PIM 347-
13 6.2 (Bergan et al, 1984) : 参考資料 p51]

14
15 (3) 代謝（イヌ及びヒト）

16 イヌ（ビーグル種）にメトロニダゾールを胃管チューブにより投与（100 mg/kg 体重）、
17 又はヒトに単回経口投与（1 g）し、投与後 9 時間の尿中の代謝物がクロマトグラフィー
18 により調べられた。

19 イヌ及びヒトにおける代謝パターンは同様であった。尿中化合物 3 種類は、代謝物 C、
20 メトロニダゾール及びメトロニダゾールのグルクロン酸抱合体であった。（参照 5）[参
21 照 5 FNP41- 2 p. 50 (Ings et al, 1966) : 参考資料 p15]

22
23 ほ乳類では、ニトロ基を有しイミダゾール環をそのまま保持する 6 種類の代謝物が同
24 定され、それらはメトロニダゾール並びにその硫酸及びグルクロン酸抱合体、代謝物 A
25 及びそのグルクロン酸抱合体、代謝物 B 及び代謝物 C であった。（参照 9）[参照 9 JECFA
26 TRS 788- p. 27 : 参考資料 p66]

27
28 ヒト、ラット及びイヌにおけるメトロニダゾールの代謝の概要を図 1 に示した。
29

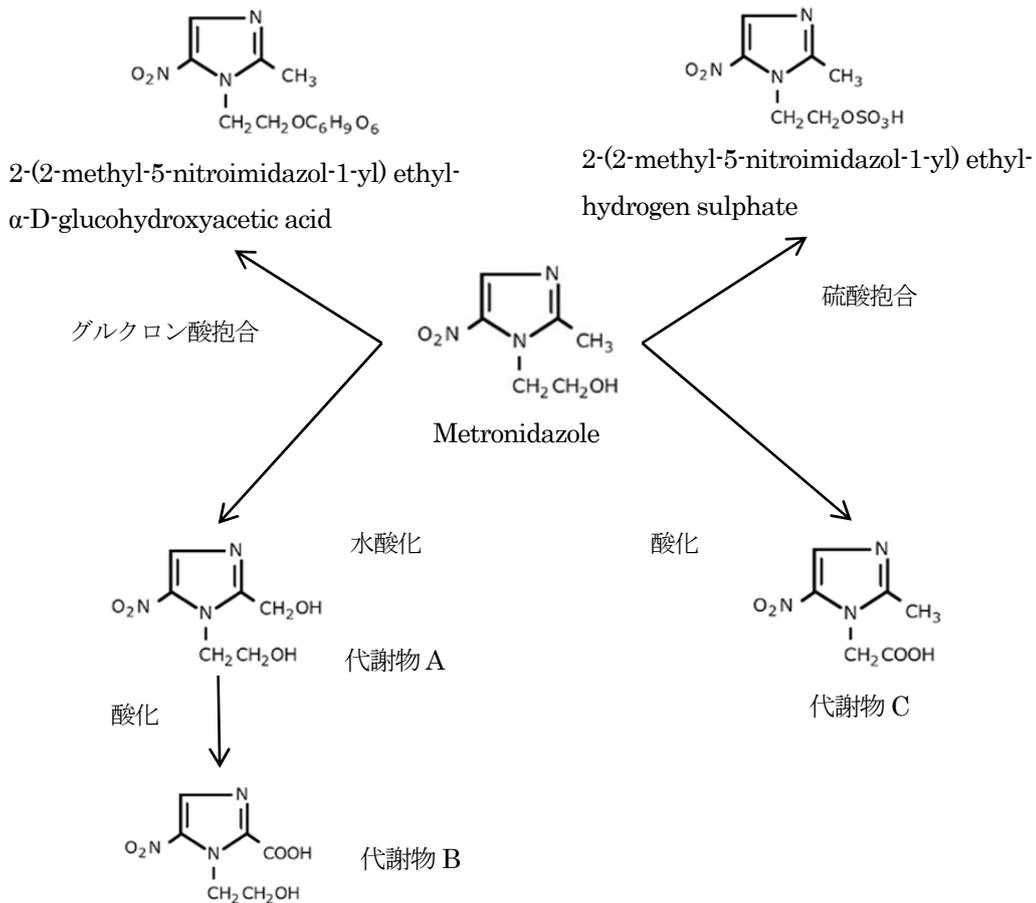


図 1 ヒト、ラット及びイヌにおけるメトロニダゾールの代謝の概要

メトロニダゾールは、肝臓でほぼ完全に代謝される。主要代謝物は、側鎖の酸化及びグルクロン酸抱合により生成される。環開裂産物を含む還元代謝物のいくつかは、腸内細菌叢により生成される。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 6.4 (Koch et al, 1981) : 参考資料 p52]

主要代謝物は、活性を有し、活性の持続も有するという点で有利な代謝物 A 及び不活性の代謝物 C であった。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 6.4 : 参考資料 p52] 松尾専門委員修正

ほ乳類では、5-ニトロイミダゾールの *in vivo* での代謝は、組織中のニトロ還元酵素 (nitro-reductase) 活性及び酸素分圧に関連している。5-ニトロイミダゾールは、持続してイミダゾール構造を有する共有結合残留物を生じる。これらの残留物の毒性学的安全性は評価されていない。(参照 3) [参照 3 EMEA- 4 : 参考資料 p3]

(4) 代謝 (*in vitro*)

[1-ethanol-¹⁴C]又は[2-ethanol-¹⁴C]メトロニダゾールをラットの盲腸内容物又はクロストリジウム・パーフリゲンズとともに培養し、メトロニダゾールの代謝が調べられた。

この条件下では、アセトアミド及び *N*(2-hydroxyethyl) oxamic acid が同定された。これらの代謝物は、相補的に、ニトロ基を除くメトロニダゾールの炭素原子及び窒素原

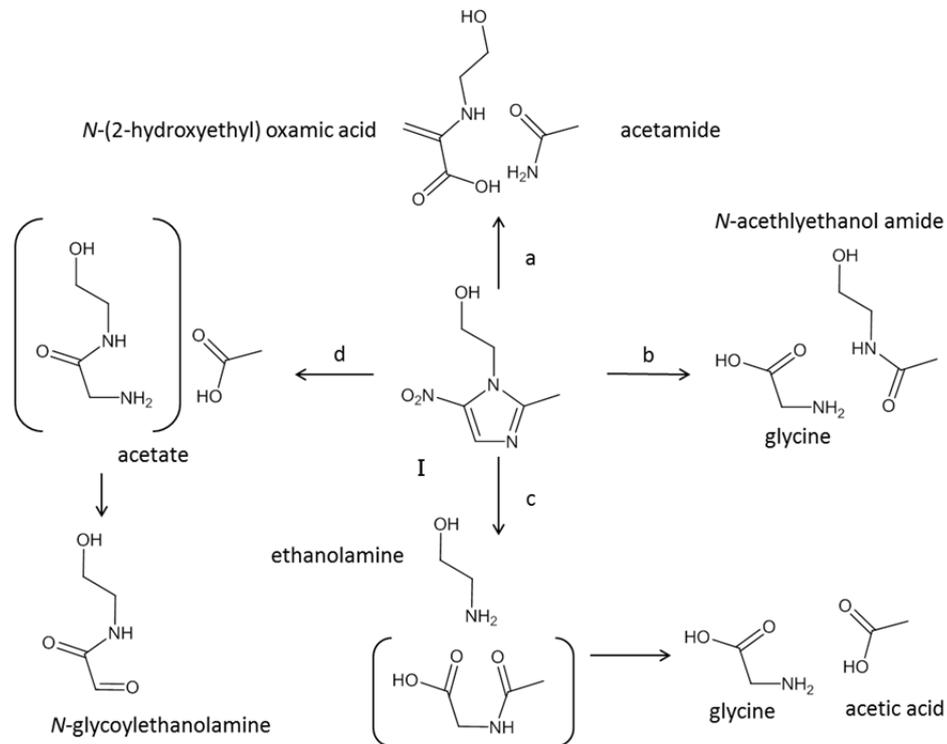
1 子をすべて有していた。代謝物は、イミダゾール環の 1-2 位及び 3-4 位のニトロイミダ
 2 ゴールの部分的な還元による開裂の結果により生じた。(参照 5) [参照 5 FNP 41- 2 p. 49
 3 (Koch and Goldman, 1979; Koch et al, 1979) : 参考資料 p14]

4
 5 上述の試験におけるアセトアミド及び *N*(2-hydroxyethyl) oxamic acid は、メトロニ
 6 ダゾールの代謝により生成された代謝物のごく一部にしか過ぎない。そのため、乳キサ
 7 ンチンオキシダーゼ等の還元系を用いて他に生成される可能性のある代謝物が調べら
 8 れた。

9 キサンチンオキシダーゼを用いたメトロニダゾールの還元から同定された代謝物は、
 10 エタノールアミン、*N*glycoylethanolamine、*N*(2-hydroxyethyl) oxamic acid、*N*-
 11 acetylethanolamine、アセテート、アセトアミド及びグリシンであった。

12 これらの結果から、メトロニダゾールは、四つの方法で断片化されることが考えられ
 13 た。各断片化の経路を図 2 に示した。これらの経路は、*N*(2-hydroxyethyl) oxamic acid
 14 及びアセトアミドを生じる経路 (a)、*N*acetylethanolamine 及びグリシンを生じる経
 15 路 (b)、エタノールアミン、酢酸及びグリシンを生じる経路 (c)、*N*glycoylethanolamine
 16 及びアセテートを生じる経路 (d) であった。(参照 3、5) [参照 3 EMEA- 4 : 参考資料 p3] [参
 17 照 5 FNP 41- 2 p. 49 (Crystal et al, 1980; Goldman et al, 1986) : 参考資料 p14]

18



19 図 2 メトロニダゾールの断片化の経路

20
 21 細菌及び *in vitro* 系では、メトロニダゾールは、断片化 (fragmentation) により、多
 22 くの単純で天然にある分子にまで分解されることが観察された。(参照 9) [参照 9 JECFA
 23 TRS 788- p. 27 : 参考資料 p66]

1
2 (5) 残留について

3 メトロニダゾールについては、食用動物 (food producing animals) である馬、牛及
4 び豚における、様々な医薬品製剤の非経口及び経口投与後による、主に吸収及び血漿排
5 泄に焦点を当てた残留データ及び薬物動態データはない。また、利用できる対象動物の
6 総残留試験及び代謝に関するデータはない。

7 5'-ニトロイミダゾールは、急速に代謝されることが知られている。イミダゾール環の
8 C2 位の側鎖の酸化から主要代謝物が生成される。残留物は、組織タンパク質と共有結
9 合する。メトロニダゾールに関して、対象動物の組織中の結合残留物について利用でき
10 る情報はない。(参照 3) [参照 3 EMEA- 17 : 参考資料 p6]

11
12 総残留の消失及び総残留に占める残留マーカの割合に関する情報は得られていな
13 い。

14 いくつかの組織分布及び排泄データが豚において調べられているが、メトロニダゾー
15 ルの残留は、血漿及び尿中でのみみられた。脂肪 1 試料を除き、全ての組織試料では、
16 メトロニダゾールの残留はみられなかったが、これは、分析方法によるものと考えられ
17 た。

18 牛に推奨用量を子宮内投与した後、メトロニダゾール及びその代謝物である代謝物 A
19 の残留は、最終投与 2 及び 6 時間後の乳汁中にみられ、43 時間後には検出限界未満に減
20 少した。しかし、メトロニダゾール及び代謝物 A は、示された回収試験又は用いた分析
21 法の検出限界及び定量限界から、確実に定量されたものではなかった。(参照 3) [参照 3
22 EMEA- 18 : 参考資料 p5]

23
24 2. 遺伝毒性試験

25 メトロニダゾールの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 3 及び 4 に示した。
26 (参照 3、8、10~13) [参照 3 EMEA- 10, 11, 15 : 参考資料 p5~6] [参照 8 PIM 347- 7. 5/ Voogde,
27 1981 : 参考資料 p53~54] [参照 10 IARC sup. 7- C : 参考資料 p75~76] [参照 11 NTP : 参考資料 p79
28 ~82] [参照 12 文献 2 : 参考資料 p91~95] [参照 13 文献 3 : 参考資料 p97~131] 能美専門委員

29 修正

30
31 表 3 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 <u>TA100-FR1、TA1535、</u> <u>TA1535-FR1</u> <u>TA98、TA100</u>	<u>変異原性を示した最低用</u> <u>量 25~250 µg 詳細不明</u>	陽性 (参照 13) [IARC sup. 7, Ref 1 文献 3]
		0~100 µg/plate (±S9)	陽性 (参照 11) [NTP]
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537、TA1538	250 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 12) [文献 2]

[メトロニダゾール]

	TA100、TA1535	50~500 µg/plate (±S9)	陽性 (参照 12) [文献 2]
	<i>S.typhimurium</i> TA1535	250 mg を 1 日 3 回、10 日間経口投与したヒト患者の尿 0.2 mL	陽性 (参照 12) [文献 2]
突然変異試験	<i>Neurospora crassa</i>	4.4 mg/mL	陽性 (参照 13) [文献 3]
染色体変異試験	ほ乳類細胞	用量不明、低酸素下	陽性 (参照 3) [EMA]
	ヒト細胞	詳細不明	陰性 (参照 10) [IARC sup. 7, Ref13]
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞 (HGPRT 変異座位)	用量不明	陰性 (参照 13) [文献 3]
	V79 細胞 (ウアバイン抵抗性あるいは HGPRT 変異)	用量不明 (+ラットへパトサイト S9)	陰性 (参照 13) [文献 3]
遺伝毒性作用	リンパ球	治療血漿濃度未満、詳細不明	陽性 (参照 3) [EMA]
染色体変異試験	詳細不明	5.8 mmol/L、好気性下	陰性 (参照 13) [文献 3]
	チャイニーズハムスター V79 細胞	10 mmol、嫌気性下、6 時間培養	陽性 (参照 13)
		5 mmol、嫌気性下、5.5 時間培養	陽性 (参照 13)
姉妹染色分体交換試験	ヒト細胞	詳細不明	不確定 (inconclusive) (参照 10) [IARC sup. 7, Ref13]
	ハムスター培養細胞	詳細不明	陰性 (参照 10)
有糸分裂遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	詳細不明	陽性 (参照 3) [EMA]
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	0.02%	陰性 (参照 13) [文献 3]
不定期 DNA 合成試験	ヒト初代肝細胞	詳細不明	陽性 (参照 3) [EMA]
	マウス初代肝細胞	詳細不明	陽性 (参照 3)

body fluid assay	詳細不明	暴露されたヒト（汗、便及び尿）、げっ歯類（尿）	陽性（Active） （参照 10） [IARC sup. 7, Ref13]
	詳細不明	治療用量を投与されたヒトの尿	陽性 （参照 8） [PIM 347]

1
2

表 4 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞、ラット骨髄細胞	詳細不明	陰性 （参照 10） [IARC sup. 7, Ref13]
	マウス、ラット	マウス: 100、500 mg/kg 体重、ラット: 100 mg/kg 体重	陰性 （参照 13） [文献 3]
		詳細不明	弱陽性 （参照 13）
染色体変異試験	マウス	詳細不明	陽性 （参照 3） [EMA]
染色体異常試験	ヒト（末梢リンパ球）	用量不明、経口投与	陽性 （参照 3）
		用量不明、経口投与	陰性（統計的検出力不足のため） （参照 3）
コメットアッセイ	ヒト（末梢リンパ球）	用量不明、経口投与	陽性 （参照 3）
		用量不明、経口投与	陰性（統計的検出力不足のため） （参照 3）
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞	詳細不明	陰性 （参照 10） [IARC sup. 7, Ref13]
不定期DNA合成試験	雄ウサギ精子細胞	詳細不明	陰性 （参照 10）
染色体損傷	ヒト（骨髄、リンパ球）	詳細不明	陰性 （参照 10）
DNA 損傷	ヒト	治療用量、単回経口投与	陽性* （参照 3） [EMA]

伴性劣性致死試験	<i>Drosophila</i>	詳細不明	陰性 (参照 10) [IARC sup. 7, Ref13] (参照 13) [文献 3]
優性致死試験	ラット及びマウス	ラット: 300、600 mg/kg 体重/日、マウス: 300、1,000 mg/kg 体重/日、5 週間、投与経路不明	陰性 (参照 13) [文献 3]

*: 一本鎖 DNA の損傷

【能美専門委員】 コメットアッセイは、投与したヒトの末梢血を用いて行っているので *in vivo* に加えた。

EMEA では、各種 *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験において、陽性及び陰性の結果が得られたが、治療用量を単回投与されたヒトにおいて DNA 一本鎖の損傷が報告されていることから、メトロニダゾールはヒトに遺伝毒性を示すと考えられたとしている。
(参照 3、12) [参照 3 EMEA- 10 : 参考資料 p5]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会でも、EMEA と同様に考え、メトロニダゾールは生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性があるかと判断した。

また、メトロニダゾールの二つの酸化代謝物（代謝物 A 及び代謝物 C）の遺伝毒性について、復帰突然変異試験が実施されている。

結果を表 5 に示した。代謝物 A の遺伝毒性は、親化合物よりも 10 倍高かった。(参照 3、12) [参照 3 EMEA- 10 : 参考資料 p5] [参照 12 文献 2 : 参考資料 p91~95]

表 5 代謝物を用いた復帰突然変異試験

代謝物	対象	用量	結果
A	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537、TA1538	250 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 12) [文献 2]
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	50~500 µg/plate (±S9)	陽性 (参照 12) [文献 2]
C	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	50~500 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 12) [文献 2]

【事務局より】 EMEA の評価書には具体的な投与量が記載されておらず、また出典も確認できませんでした。このような状況下での遺伝毒性のご判断をお願いできますでしょうか。

【能美専門委員】

- EMEA により詳細なデータの提供を求めるべきと考えます。しかしデータが入手出来ない場合、これらの結果から判断することになると思います。動物に対する遺伝毒性試験結果は陰性とするものが多いが、治療のためにメトロニダゾールを服用したヒトの末梢血リンパ球で染色体異常、コメット陽性の結果が出ており、ヒトに対して遺伝毒性リスクを負わせるものと判断せざるを得ない。
- (追加コメント) ヒトでの染色体異常、コメット試験のデータがあるので、判断に迷います。実験動物でのデータの様に、投与条件が明確ではなく、個体差も大きいからです。メトロニダゾールについては、EMEA はヒトでの結果を重視して、「ヒトにたいして遺伝毒性を示す可能性あり」としています。これはメトロニダゾールが *in vitro* で変異原性を示し、かつ構造的に DNA と反応する官能基を持っているためと思われる。国際機関でも IARC は、遺伝毒性に対しては否定的な見解のように見えます。ヒトでの実験の詳細を明らかにすべきですが、EMEA の意見は受け入れられる所でしょう。

1
2
3
4
5
6

3. 急性毒性試験

メトロニダゾールの LD₅₀ を表 6 に示した。メトロニダゾールの急性毒性は低い。(参照 3、8) [参照 3 EMEA- 5 : 参考資料 p3][参照 8 PIM347-7.2.2 : 参考資料 p53]

表 6 メトロニダゾールの各種投与経路における LD₅₀

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス*	経口	4,350~5,000
	経口	1,000~5,000
	静脈内	250~1,260
ラット*	経口	>5,000
	経口	1,000~5,000
	静脈内	100~1,575
イヌ*	経口	>750

*: 性別は報告されていない。

7
8
9

4. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与)

ラットを用いたメトロニダゾールの 4 週間経口投与 (25 及び 50 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

体重及び生化学的パラメータは対照群と同様であった。EMEA は、本試験の計画が十分でなく、観察期間が短すぎたため、この結果は受け入れられなかったとしている。(参照 3) [参照 3 EMEA- 6 : 参考資料 p4]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、試験の詳細が報告されていないことから、NOEL を設定できなかった。

(2) 18 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラットを用いたメトロニダゾールの 18 週間混餌投与 (75、150 及び 300 mg/kg 体重/

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

1 日)による亜急性毒性試験が実施された。
 2 全投与群 (at all dose) で成長率が低下した。300 mg/kg 体重/日投与群では、肝臓及
 3 び腎臓の相対重量が増加し、雄では精巣重量及び精子形成の低下が観察された。
 4 EMEA では、本試験の NOEL は設定できなかったとしている。(参照 3) [参照 3 EMEA
 5 -6 : 参考資料 p4]
 6 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、試験の詳細が報告され
 7 ていないことから、NOAEL を設定できなかった。

8
 【事務局より】 EMEA の評価書の記載に基づきますが、EMEA は本試験の結果について “No NOEL can be established.” としています。本試験について、全投与群での成長率の低下を基に、LOAEL を設定することはできませんでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 LOAEL の設定可能かと思えます。

【小川専門委員】 匹数等も明瞭ではありません。やはり詳細がわかりませんので、LOAEL の設定は困難と思えます。

9
 10 (3) 17 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

11 イヌを用いたメトロナゾールの 17 週間経口投与 (75、110、150 及び 225 mg/kg
 12 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

13 150 mg/kg 体重/日以上投与群の全例が死亡するか、又は運動失調、筋肉硬直、振戦及
 14 び虚脱を示したために安楽死処置された。同様の症状が、110 mg/kg 体重/日投与群でも
 15 みられたが、死亡は 1 例のみであった。75 mg/kg 体重/日投与群でも運動失調及び振戦
 16 がみられた。

17 EMEA では、本試験から NOEL を得ることは出来なかったとしている。(参照 3) [参
 18 照 3 EMEA -6 : 参考資料 p4]

19 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、試験の詳細が報告され
 20 ていないことから、NOAEL を設定できなかった。

21
 【事務局より】 EMEA の評価書の記載に基づきますが、EMEA は本試験の結果について “A NOEL cannot be derived from this study.” としています。本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群での運動失調及び振戦を基に、LOAEL を設定することはできませんでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 LOAEL の設定可能かと思えます。

【小川専門委員】 匹数等も明瞭ではありません。やはり詳細がわかりませんので、LOAEL の設定は困難と思えます。

22
 23 (4) 14 週間亜急性毒性試験 (サル、経口投与)

24 サルを用いたメトロナゾールの胃管チューブ経口投与による亜急性毒性試験が 2 試
 25 験行われている。投与量 45、100 及び 225 mg/kg 体重/日を 14 週間投与した 1 つ目の
 26 試験では、食欲の欠如 (Lack of appetite) 及び体重低下が全投与群 (all these groups)
 27 でみられ、225 mg/kg 体重/日投与群では、肝臓に病理学的な変化が観察された。

28 EMEA では、本試験から NOEL を得ることは出来なかったとしている。(参照 3) [参
 29 照 3 EMEA- 6 : 参考資料 p4] 小川専門委員修正

1 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、試験の詳細が報告され
2 ていないことから、NOAELを設定できなかった。

3

【事務局より】 EMEA の評価書の記載に基づきますが、2 試験中の二つ目の試験については記載がありません。また、EMEA は本試験の結果について “A NOEL cannot be derived from this study.” としています。
【吉田敏則専門委員】 LOAEL の設定可能かと思えます。
【小川専門委員】 原文通りではありますが、2 つ目の試験が明記されていませので、1 試験としての記載でよいと思えます。

4

5 **5. 慢性毒性及び発がん性試験**

6 **(1) 78 及び 92 週間慢性毒性試験 (マウス、混餌投与)**

7 マウス (CD-1 及び CF-1 系、動物数不明) を用いたメトロニダゾールの、それぞれ
8 78 及び 92 週間混餌投与 (75、150 及び 600 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実
9 施された。

10 CD-1 マウスでは、75 mg/kg 体重/日投与群において、雄の 26% に体重の低下及び精
11 子低形成 (hypospermatois) がみられた。150 mg/kg 体重/日投与群でも、雄に精囊腺
12 の相対重量の低下がみられた。600 mg/kg 体重/日投与群では、雄の 53% に精巣の相対
13 重量の低下及び精子低形成、23% に精巣萎縮が、雌に子宮の相対重量の低下がみられた。

14 CF-1 マウスでは、75 mg/kg 体重/日投与群の雄で前立腺の相対重量が低下した。150
15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 600 mg/kg 体重/日投与群の雌では、心臓の相対重量の
16 低下がみられた。

17 EMEA では、本試験の NOEL は設定できなかったとしている。(参照 3) [参照 3 EMEA-
18 6: 参考資料 p4]

19 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、試験の詳細が報告され
20 ていないことから、NOAELを設定できなかった。

21

【吉田敏則専門委員】
・体重の低下及び精子低形成 (hypospermatois) : 75 と 150 mg/kg の変化に用量相関性がないように思われますが。
・前立腺の相対重量が低下 : 75 mg/kg の前立腺の変化にも用量相関性はありません。

【事務局より】 EMEA の評価書の記載に基づきますが、EMEA は本試験の結果について “A NOEL cannot be established.” としています。本試験において、CD-1 マウス及び CF-1 マウスいずれも最低用量でみられた所見から LOAEL は設定できますでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 上記のコメントのように用量相関性が明確でないのですが、他の試験も考慮すると生殖器系への影響が疑われますので、EMEA の記載にしたがってよいと思えます。その場合、LOAEL の設定も可能かと思えます。

【小川専門委員】 匹数等も明瞭ではありません。やはり詳細がわかりませので、LOAEL の設定は困難と思えます。

22

23 **(2) 80 週間慢性毒性試験 (ラット、経口投与)**

24 ラットを用いたメトロニダゾールの 80 週間経口投与 (75、150 及び 300 mg/kg 体重/

1 日)による慢性毒性試験が実施された。別群にはメトロニダゾールを 13 週間経口投与
 2 (600 mg/kg 体重/日)した。
 3 300 mg/kg 体重/日投与群の全例において、体重が低下し、さらに雄では精巣の変性症
 4 (Testicular dystrophy)が定期的^にみられた。75 mg/kg 体重/日より低用量投与群では、
 5 血液パラメータが変化した。
 6 600 mg/kg 体重/日投与群では、精巣^の変性症 (Testicular dystrophy)、前立腺萎縮及
 7 び成長率の低下が頻繁にみられた。
 8 EMEA では、本試験の NOEL は設定できなかつたとしている。(参照 3) [参照 3 EMEA-
 9 6 : 参考資料 p4] 吉田敏則・小川専門委員修正
 10 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、試験の詳細が報告され
 11 ていないことから、NOAEL を設定できなかつた。
 12

○21 ページ 4 行目について：
 【吉田敏則専門委員】
 ・ Testicular dystrophy というあまり聞きなれない用語がつかわれています。英文を併記するか、
 [精巣の変性]としておくか、かと思えます。
 ・ 13 週と 80 週の両方でみられたのであれば【継続して】のほうがよいかもしれませんが、300 mg/kg
 について 13 週の観察をしていないのであれば【定期的に】の意味が不明なので削除してはどう
 でしょうか。
 【小川専門委員】
 ・ regularly なので、通常あるいはほぼ全例という意味と考えますが、敢えて入れなくても良いと
 思えます。
 ・ at the lower doses とありますが、75 と 150 の両群を指すのか不明です。もしわかればよいの
 ですが、わからない場合は「より低用量群では」としては如何でしょうか？
 【事務局より】 EMEA の評価書の記載に基づきますが、EMEA は本試験の結果について “A NOEL
 cannot be established.” としています。

13
 14 (3) 発がん性について
 15 マウス (Swiss 系、6~8 週齢) を用いたメトロニダゾールの混餌投与 (0%、0.06%、
 16 0.15%、0.3%又は 0.5%) による生涯試験が実施された。
 17 生存率は、全群で同様であつた。肺腫瘍の発生率が増加した。(表 7) 0.3%以上投与
 18 群の雌に悪性リンパ腫が有意に増加したが、それ以外の雌及び全群の雄では、有意な増
 19 加はみられなかつた。(参照 11) [参照 11 NTP : 参考資料 p84]

20
 21 表 7 マウスを用いたメトロニダゾールの混餌投与による生涯試験でみられた
 22 肺腫瘍の発生率 (%)

性別	混餌濃度 (%)				
	0	0.06	0.15	0.3	0.5
雄	19%	33%	58%	67%	77%
雌	20%	40%	50%	70%	44%

23
 24 ラット (30 mg/kg 体重/日) 及びマウス (2 mg/日(約 66 mg/kg 体重/日)) を用いたメ

1 トロニダゾールの 100 日間強制経口投与による最近の生涯試験では、高用量において、
 2 ~~ラット及びマウスを用いた生涯試験のより早い結果が確認が実施された。~~ 低用量の 30
 3 mg/kg 体重/日はヒトにおける治療用量の範囲である。 [小川・松尾専門委員修正]

4 このラットにおける経口投与量において、乳腺腫瘍(線維腺腫: 対照群 18%に対し 56%、
 5 腺腫: 16%に対し 36%、線維腫: 0%に対し 22%、がん腫: 0%に対し 10%) の有意な増加
 6 が、平均潜伏期間 100.5 週間の後に雌で観察された。

7 マウスでは、66 mg/kg 体重/日の投与量で、悪性リンパ腫が雌に (対照群 0%に対し
 8 44.1%)、肺腺腫が雄に (対照群 26.3%に対し 66.6%) 観察された。(参照 3) [参照 3 EMEA-
 9 12 : 参考資料 p5]

10 ○ 12~15 行目について :

【小川専門委員】 前述の試験との比較は記載されなくても良いと思います。

「ラット (30 mg/kg 体重/日) 及びマウス (2 mg/日 (約 66 mg/kg 体重/日)) を用いたメトロニ
 ダゾールの 100 日間強制経口投与による生涯試験が実施された。低用量の 30 mg/kg 体重/日はヒ
 トにおける治療用量の範囲である。」

【松尾専門委員】

「ラット (30 mg/kg 体重/日) 及びマウス (2 mg/日 (約 66 mg/kg 体重/日)) を用いたメトロニ
 ダゾールの 100 日間強制経口投与後に障害観察を行った最近の試験では、高用量において、ラッ
 ト及びマウスを用いた生涯試験のより早い結果が確認された。低用量の 30 mg/kg 体重/日はヒ
 トにおける治療用量の範囲である。」

11
 12 メトロニダゾールは、経口投与後、マウスに発がん性を示し、雌雄に肺腫瘍、雌にリ
 13 ンパ腫の発生率を有意に増加させた。ラットへの経口投与後では、乳腺線維腺腫の発生
 14 率及び多様発性 (multiplicity) を増加させた。(参照 14) [参照 14 IARC vol. 13 : 参考資
 15 料 p133] [吉田敏則・小川専門委員修正]

16 ○ 21 ページ 25 行目: “...the incidence and multiplicity of mammary fibroadenomas.” の訳に
 ついて

【吉田敏則専門委員】 発生率及び多発性

【小川専門委員】 発生率及び数

17
 18 ラットの 2 年間の長期毒性試験 (正常の生涯期間) では、高用量が投与されているが、
 19 その結果は矛盾していた。

20 一方では腫瘍発生率の増加はないと報告されたが、もう一方では、雄のマウスで腫瘍
 21 の発生率の増加、雌マウスに肺腫瘍の増加がみられ、絶対的発生率は実際には対照群の
 22 雄マウスよりも低かったと報告している。雌マウスもまた 2 高用量群で悪性リンパ腫が
 23 多く発生していた。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 7.2.2 (Cohen, 1973) : 参考資料 p53] [吉田敏
 24 則専門委員修正]

25 【事務局より】 原文ではラットとマウスが混在していますので、このパラグラフは削除してよろし
 いでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 前述のデータで発がん性は評価できると思います。

【小川専門委員】 こちらの記載は、大部分が上記 1997 年の EMEA の報告と重複していますので、整理しても良いと思います。

1
2 マウス及びラットを用いたメトロニダゾールの経口投与により、メトロニダゾールの
3 発がん性が調べられた。マウスにおいて、雌雄に肺腫瘍、雌に悪性リンパ腫の発生率が、
4 ラットにおいて、乳腺、下垂体、精巣及び肝臓の腫瘍発生率がそれぞれ有意に増加した。
5 ラットでは、1,2-dimethylhydrazine の皮下投与により大腸腫瘍の発生率が増加した。
6 (参照 10) [参照 10 IARC sup. 7- B : 参考資料 p75] 吉田敏則専門委員修正

7
8 非常に高い濃度 (500 mg/kg 体重/日) を投与されたマウスにおいて肺腫瘍のプロモー
9 ション作用がみられ、肝臓腫瘍に統計学的に有意な増加を引き起こした。ハムスターを
10 用いた生涯試験 2 試験は陰性であった。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 7.2.2 : 参考資料 p53]

11
12 メトロニダゾールの発がん性作用は、物質の腫瘍イニシエーション作用よりもむしろ
13 プロモーション作用によるものであると議論されている。しかしながら、可能性のある
14 メカニズムは提案されておらず、プロモーションメカニズムについてのデータは提出さ
15 れていない。(参照 3) [参照 3 EMEA- 12 : 参考資料 p5]

16
17 EMEA では、メトロニダゾールは、動物に対して遺伝毒性発がん物質とみなされると
18 しており、この見解は、メトロニダゾールをグループ 2B “possibly carcinogenic to
19 humans (ヒトに対して発がん性の可能性がある)” に属する物質に分類した国際癌研究
20 機関 (IARC) と一致する。(参照 3) [参照 3 EMEA- 12 : 参考資料 p5]

21 22 6. 生殖発生毒性試験

23 (1) 生殖発生毒性について

24 生殖毒性がマウス及びラットを用いた慢性毒性試験で示されており、特に精子形成
25 不全 (hypo-spermatogenesis)、前立腺及び精巣の相対重量の低下がみられている。 渡
26 邊専門委員修正

27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
【渡邊専門委員】 原文のままであるが、誤字? hypo-spermatogenesis ではないか。ご確認ください。あるいは造精機能不全?

豚 (6 頭) にメトロニダゾールを投与 (50%過剰量 (overdose) /4 頭、100%過剰量/2 頭) し、メトロニダゾールの精子形成への影響について調べられた。投与後、週 2 回最大 10 週まで精子を採取した。

対照群では、著変は見られなかった。

本試験は、4 頭のみでしか用いておらず、GLP にも則っておらず、観察期間も短すぎ
期であった。そのため、EMEA は、本試験の結果は、慢性毒性試験に関して適切である
とはみなせなかった。特に雄の生殖器系における毒性症状が生殖能パラメータに影響を
及ぼす可能性を示唆したが、生殖能に関する試験は実施されなかった。(参照 3) [参照 3

1 EMEA- 8 : 参考資料 p4] 松尾・渡邊専門委員修正

2
3 (2) 発生毒性について

4 マウス (Swiss Webster 系) の妊娠 8、10、12 及び 14 日にメトロニダゾールを腹腔
5 内投与 (15 mg/kg 体重) し、胚毒性及び催奇形性が調べられた。死亡及び奇形児の有意
6 な増加が見られた。

7 培養 Sprague ラットの胚を用いた *in vitro* 試験において、2 mmol/L のメトロニダゾ
8 ールは低い胎児毒性 (生存胎児の 1/11 例に奇形。) を示した。

9 いくつかの既存先行試験において、催奇形性作用の徴候があったが、催奇形性は十分
10 に試験されなかった。(参照 3) [参照 3 EMEA- 9 : 参考資料 p5] 渡邊専門委員修正

11
12 メトロニダゾールは、胎盤関門を通過し胎児循環に入る。ヒト用量の最大 5 倍量まで
13 を投与したラットの試験では、胎児に対するいずれの障害して何の有害作用も報告され
14 ていない。

15 妊娠の各ステージにおいてメトロニダゾールを経口的に投与したが、副作用は報告は
16 受はされていない。しかしながら、妊娠の最初の 3 か月間における使用は推奨されない。

17 授乳している母親及び新生児において、よくコントロールされた試験はないが、メト
18 ロニダゾールは、血清と同様の濃度で母乳中にみられることから、アメーバ症以外には
19 使用すべきではない。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 7.4 : 参考資料 p53] 渡邊専門委員修正

20
21 7. その他の毒性試験

22 (1) 免疫毒性試験

23 免疫毒性については参照した資料に記載がなかった。(参照 3) [参照 3 EMEA- 13 : 参考
24 資料 p5]

25
26 (2) 耐容性試験

27 耐容性試験は提出されていない。

28 分娩後の牛 (112 頭) を用いたメトロニダゾール/ネオマイシン混合剤の臨床試験から、
29 治療用量の子宮内投与では、副作用なしに耐容することが結論付けられている。

30 豚に治療用量の 4 倍量を経口投与した試験では、ほ乳豚において十分な耐容性を示し
31 たとされている。治療用量でまれにみられる副作用は、完全に可逆的な眼瞼、直腸及び
32 外陰部の浮腫であった。(参照 3) [参照 3 EMEA- 7 : 参考資料 p4]

33
34 8. 一般薬理試験

35 活性のメカニズムは、ニトロ基の部分的な還元により説明される。生物学的作用は、
36 細菌及び細胞内の高分子に結合する部分的な還元代謝物を介してもたらされる。細菌で
37 は、反応性代謝物と細菌 DNA との間の相互作用により DNA 及びタンパク質の合成が
38 阻害され、微生物は死滅する。ヒト及び動物では、細胞内の高分子と DNA との間の相
39 互作用が確認されている。ヒト DNA の一本鎖の損傷が、メトロニダゾールの治療用量
40 の単回投与でみられており、同様の所見が、*in vitro* でのヒトのリンパ球においても確

1 認されている。(参照 3) [参照 3 EMEA- 2 : 参考資料 p3]

2
3 9. 微生物学的影響に関する試験

4 メトロニダゾールの微生物学的に対する作用は、ヒト用医薬品における使用から知ら
5 れている。メトロニダゾールは、結腸直腸 (colorectal) の手術を受けた患者の術後感染
6 予防として、~~ヒトの大腸の汚染除去のために~~使用される。

7 大腸の嫌気性菌の大部分に対するメトロニダゾールの MIC 値は、2~6 µg/mL であつ
8 た。~~動物においてける類似の~~関連性のある細菌に対する~~関係は設定できなかつた~~影響は
9 不明であつた。しかしながら、遺伝毒性及び発がん性を有するという観点から、EMEA
10 での評価では、追加のデータは求められていない。(参照 3) [参照 3 EMEA- 14 : 参考資料
11 p6]] 小川専門委員修正

12
13 【寺岡専門委員】 微生物学的作用：「微生物による作用」ともとられそうですが。
⇒「微生物に対する作用」と修正いたしました。

14 10. ヒトにおける知見

15 メトロニダゾールは、ヒト用医薬品として約 30 年間使用されてきている。臨床用途
16 は、嫌気性菌感染症、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
17 療である。用量は適応症によって異なり、250~800 mg/日を 5~7 日間、最大 2 g の単
18 回投与とされている。

19 ヒトにおいて、180 mg/kg 体重の単回経口服用量が、重度の吐き気及び嘔吐が見られ
20 る耐容量の境界値である。多くの場合、メトロニダゾールは、短期間治療にのみ使用さ
21 れる。(参照 3) [参照 3 EMEA- 15 : 参考資料 p6]

22 放射線治療の補助療法として高用量のメトロニダゾールを静脈内投与された患者数
23 例において、CNS への直接的作用によりてんかん発作が生じると報告されている。(参
24 照 8) [参照 8 PIM 347- 7.1.1 : 参考資料 p52]

25
26 自殺企図及び偶発的過量投与において、15 g を超えるメトロニダゾールの単回経口投
27 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つた。(参照 8) [参照 8 PIM
28 347- 9.1.1 (Siegel & Weisz, 1984; Lewis & Kenna, 1967) : 参考資料 p55]

29 経口摂取時の慢性的中毒症状として、悪心、頭痛、口渇、胃腸障害、発疹、末梢神経
30 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)、
31 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) が報告され
32 ている。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 9.2.1 : 参考資料 p56]

33 臨床影響としては、発作、末梢神経障害を含む神経毒性作用が、隔日 6~19.4 g を 5
34 ~7 日間投与した場合に報告されている。偽膜性大腸炎が高頻度で、女性化乳房が治療
35 2 週後に観察された。白血球減少症が報告された。(参照 8) [参照 8 PIM 347- 9.4.3.1,
36 9.4.3.2, 9.4.4, 9.4.7, 9.4.10 : 参考資料 p56~57]

37
38 メトロニダゾールを投与された女性の疫学的試験が 2 試験あり、本剤によりよる治療

1 した女性にの主要な指標で適応症である、膣トリコモナス症にが共通したリスク因子を
 2 有する新生物であるとなる子宮頸がんの過度な発生増加が示された。

3 一試験では、子宮頸がんの過度な発生増加が、トリコモナス症でメトロニダゾールに
 4 暴露された女性よりも暴露されていない女性にみられた（相対危険度 1.7 に対し 2.1）。

5 肺がんの過度な発生増加（観測値 4 に対し期待値 0.6）は、~~これらの一試験の~~
 6 ~~みられ、もう一試験では、みられなかった~~（観測値 2 に対し期待値 2.6）。前者の試験で
 7 は、主に腺がんの増加（3/4 例）がみられ、これはメトロニダゾールの最初の使用から
 8 少なくとも 10 年後に集中していた（観測値 3 に対し期待値 0.3）。さらにこれらのデー
 9 タのフォローアップ及び分析では、肺がん発生の増加は喫煙により完全に説明可能であ
 10 ることが示唆された。 小川専門委員修正

11 12,280 人のメトロニダゾール使用者を調べたもう一方の試験では、全てのがんに関し
 12 て、2 年及び 1 年半のフォローアップで相対危険度 0.89（95%信頼区間、0.45～1.9）を
 13 示していた。（参照 10） [参照 10 IARC sup. 7- A : 参考資料 p75]

14
 15 メトロニダゾールは、ヒトに対して発がん性を有する可能性がある（Group 2B）。（参
 16 照 10） [参照 10 IARC sup. 7- Overall evaluation : 参考資料 p76]

17
 18 ヒトにおける腫瘍とメトロニダゾールの明確な暴露の関連を調べた評価できる疫学
 19 研究のデータはない。子宮頸管がんの増加が膣トリコモナス症の治療にメトロニダゾール
 20 を用いた女性の疫学研究 2 試験にみられたが、トリコモナス症は子宮頸がんの危険因
 21 子であり、1 試験ではメトロニダゾールに暴露されなかったトリコモナス症の女性患者
 22 において癌の発生率の増加がみられた。また、同研究では肺がんの増加が報告されてい
 23 るが、喫煙によるものである可能性がある。 寺岡専門委員修正

24 このコホート研究のフォローアップでは、肺がん（気管支原性がん、bronchogenic
 25 carcinoma）がメトロニダゾールに暴露された女性で有意に増加し、喫煙による補正を
 26 行った後でも、増加を示したままであった。メトロニダゾールに暴露された 12,000 人
 27 以上を調べた試験では、2 年半のフォローアップ後、がんの増加はみられなかった。出
 28 生前にメトロニダゾールに暴露された子供の大規模ながんのコホート研究では、全体的
 29 にがんの増加はみられず、神経芽細胞腫（~~交感神経系のがん~~）のリスクが 2 倍に増加し
 30 たが有意差はなかった。（参照 15） [参照 15 NTP Report on Carcinogen, 2011 : 参考資料 p135
 31 ~136]

【小川専門委員】

- ・ この 2 つのパラグラフは上記と重複になると思いますので、整理をお願いします。
- ・ どの研究でしょうか？（24 行目 イエローマーカー部）

【事務局より】 「このコホート研究」は、p26 の 18 行目からのパラグラフにある疫学研究を指しているものと思われます。なお、御指摘をいただきましたように IARC を引用している p25 の 38 行目からのパラグラフと NTP を引用しております p26 の 18 行目からのパラグラフは重複していると思われますので、こちらの取扱いについて、当日ご審議いただけますと幸いです。

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 1. 国際機関等における評価

3 (1) JECFA における評価

4 JECFA は、メトロニダゾールについて利用できる妥当なデータがないため、毒性学
5 的な評価を行っていない。(参照 9) [参照 9 JECFA TRS 788 : 参考資料 p66]

7 (2) EMEA における評価

8 メト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関して実証さ
9 れているイミダゾール構造そのままを有する共有結合組織残留物の形成、毒性学的関連
10 性に対応していなかった。

11 反復投与毒性試験において、メトロニダゾールに対する毒性学的無作用量 (NOEL)
12 は求められなかった。また、反復投与毒性試験において雄の生殖能の障害が認めら記述
13 されているが、生殖能に関するメトロニダゾールの影響は、明確に調べられていない。
14 さらに、メトロニダゾールが催奇形性を有する可能性が示されているが、十分に試験さ
15 れていない。

16 メトロニダゾールは、*in vitro* でのほ乳類動物細胞及びヒト細胞並びに *in vivo* でのマ
17 ウスにおいて、遺伝毒性を有することが明らかにされている。また、遺伝毒性作用は、
18 メトロニダゾールを経口投与されたヒトでも知られている。

19 メトロニダゾールは、マウス及びラットにおいて、発がん性を有することが明らかに
20 されている。メトロニダゾールの長期治療を受けた非常に若齢 (very young) の患者に
21 において、腫瘍の発生率が増加したことから、メトロニダゾールはヒトにおいて発がん性
22 を有するのではないかという疑いが強まっている。IARC によれば、メトロニダゾール
23 は、ヒトにおいて発がん性を有する可能性があるとみなされている。また、メトロニダ
24 ゾールの可能性があるで可能性が疑われている腫瘍プロモーションのメカニズムに関
25 する利用可能なデータはない。 寺岡専門委員修正

26 EMEA は、メトロニダゾールの発がん性の遺伝毒性メカニズムによると、閾値濃度を
27 設定し、一日摂取許容量 (ADI) を算出することはできないと判断している。(参照 3)
28 [参照 3 EMEA- 16 : 参考資料 p6]

30 2. 食品健康影響評価

31 メトロニダゾールを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験において、陽性及
32 び陰性の結果が得られたが、治療用量を経口投与されたヒトにおいて DNA 一本鎖の損
33 傷が報告されていることから、メトロニダゾールは、ヒトに遺伝毒性を示すと考えられ
34 た。

35 また、マウス及びラットを用いた発がん性試験において、発がん性が認められている。
36 ヒトにおける疫学試験において、腫瘍の発生率の増加が報告されている。

37 以上のことから、メトロニダゾールは遺伝毒性発がん物質であると考えられ、メトロ
38 ニダゾールの食品健康影響評価については、ADI を設定することは適当でないと考えら
39 れる。

1 暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認するこ
2 ととする。

3

【検討事項】

◆ ADI が設定可能か否か：

① 遺伝毒性試験の結果（陰性と陽性が混在、治療用量を投与したヒトで DNA 損傷など陽性）

◆ ADI の設定について：

① 残留試験がない

② 多世代繁殖試験がなく、生殖毒性試験がない

③ 非げっ歯類を用いた発生毒性試験がない

④ ヒトにおける知見

⑤ ADI の根拠とする NOEL/LOEL の選択

4

5

1 表 8 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無作用量等 (mg/kg 体重/日)
マウス	78 週間 (CD-1) 及び 92 週間 (CF-1) 慢性毒性	75、150、600、 混餌投与	— CD-1: ≥ 75 雄: 体重低下、精子低形成 CF-1: ≥ 75 雄: 前立腺の相対重量の低下
ラット	4 週間亜急性毒性	25、50、 経口投与	— ≥ 25 : 体重及び生化学的パラメータの変化
	18 週間亜急性毒性	75、150、300、 混餌投与	— ≥ 75 : 成長率低下
	80 週間慢性毒性	75、150、300、 経口投与	— ≥ 75 : 血液パラメータの変化
イヌ	17 週間亜急性毒性	75、110、150、225、 経口投与 (胃管チューブ)	— ≥ 75 : 運動失調、振戦
サル	14 週間亜急性毒性	45、100、225、 経口投与	— ≥ 45 : 食欲の欠如
毒性学的 ADI			—
毒性学的 ADI 設定根拠資料			—

2

3

1 <別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称等	化学名
代謝物 A	水酸化メトロニダゾール (1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole)
代謝物 B	1-(2-hydroxyethyl)-2-carboxyl-5-nitroimidazole
代謝物 C	2-methyl-5-nitroimidazole-1-yl-acetic acid (1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole)

2

3

4 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	最高濃度
CNS	中枢神経系
EMEA	欧州医薬品審査庁
GLP	優良試験所基準
IARC	国際癌研究機関 (International Agency for Research on Cancer)
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
T _{1/2}	(消失) 半減期

5

6

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index. 14th Edition, 2006
- 5 3. EMEA: Metronidazole: Committee for Veterinary Medicinal Products Summary
6 Report, 1997 [EMEA]
- 7 4. 医薬品添付文書. “フラジール®内服錠”, 2012 年 8 月改訂 [医薬品添付文書]
- 8 5. JECFA: Metronidazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals,
9 FNP41-2, 1989 [FNP41-2]
- 10 6. Ings RM, McFadzean JA: The Fate of Metronidazole and its Implications in
11 Chemotherapy. Xenobiotica, 1975; 5(4): 223-235 [文献 1]
- 12 7. James WT, Leslie TW Jr: 第 41 章 原虫感染症の化学療法に用いられる薬物(続), グ
13 ッドマン 薬理書・第 12 版—薬物治療の基礎と臨床—, 下巻, 高折修二, 橋本敬太郎,
14 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, 2003 年 [薬理書]
- 15 8. A van Dyk, ANP van Heijst: METRONIDAZOLE: Poisons Information Monograph
16 347 [PIM 347]
- 17 9. JECFA: METRONIDAZOLE: Evaluation of certain veterinary drug residues in
18 food (Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
19 Additives). WHO Technical Report Series, No. 788, 1989 [TRS788]
- 20 10. IARC: METRONIDAZOLE: IARC Summary & Evaluation, sup.7, 1987 [IARC
21 sup. 7]
- 22 11. National Toxicology Program: Metronidazole [NTP]
- 23 12. Coonor TH, Stoeckel M, Evrard J, Legato M: The Contribution of metronidazole
24 and two metabolites to the mutagenic activity detected in urine of treated humans
25 and mice. Cancer Research, 1977; 37(2): 629-633 [文献 2]
- 26 13. Voodge CE: On the mutagenicity of nitroimidazoles. Mutation Research, 1981;
27 86(3): 243-277 [文献 3]
- 28 14. IARC: METRONIDAZOLE: IARC Summary & Evaluation, vol.13, 1977 [IARC
29 vol. 13]
- 30 15. NTP: Report on Carcinogens, Twelfth Edition, 2011 [NTP Report on Carcinogens,
31 2011]

32
33

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 I. 評価対象動物用医薬品の概要

3 7. 使用目的及び使用状況

4 メトロニダゾールは、5-ニトロイミダゾール類に属する抗原虫剤である。メトロニダ
5 ゴールは、原虫又は菌体内の酸化還元系の反応により還元され、ニトロソ化合物に変化
6 し、抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカ
7 ルが、DNA を切断し、DNA らせん構造の不安定化を招くとも報告されている。(参照 3、
8 4) [参照 3 EMEA-1：参考資料 p3] [参照 4 医薬品添付文書：参考資料 p9～12] 石川さと子専門

9 委員修正

10 (略)

11

12 II. 安全性に係る知見の概要

13 1. 薬物動態、代謝及び残留試験

14 (2) 薬物動態試験 (ヒト)

15 ① 吸収・分布・代謝・排泄

16 メトロニダゾールは、経口摂取後、通常完全かつ速やかに吸収され、血漿中の濃度
17 は、500 mg の 1 回投与後 0.25～4 時間以内に 8～13 µg/mL に達する。用量と血漿濃
18 度との間に直線関係が成り立つのは、200～2,000 mg の間である。6～8 時間ごとの
19 反復投与では、ある程度の薬剤の蓄積が起こる。全身からの薬剤の消失は用量依存性
20 を示す。メトロニダゾールの血漿における半減期は 8 時間で、容積でみた場合の薬剤
21 の分布は、全身の水分の分布にほぼ等しい。血漿中タンパク結合の割合は、20%以下
22 である。胎盤を例外として、メトロニダゾールは体組織や膈分泌液、精液、唾液、乳
23 汁などの体液に良く浸透する。脳脊髄液中でも、治療¹に必要な濃度に達する。

24 標識メトロニダゾールの経口投与後、75%以上は、代謝物として尿中に排泄され、
25 未変化のメトロニダゾールとして回収されるのは約 10%にすぎない。メトロニダゾ
26 ールの全身からの消失の 50%以上が肝臓で代謝される。側鎖の酸化によって、水酸化誘
27 導体及び酸化物の 2 種の主な代謝物が産生される。水酸化物は酸化物よりも半減期は
28 長く (約 12 時間)、メトロニダゾールの抗トリコモナス活性のおおよそ 50%は、この
29 水酸化物による。グルクロン酸の形成も認められる。イミダゾール環の開裂物を含む
30 少量の還元代謝物は、腸管の常在菌叢によって産生される。患者の尿が、メトロニダ
31 ゴール由来の未同定の色素の存在のために、赤褐色を呈することがある。メトロニダ
32 ゴールの酸化的代謝は、フェノバルビタール、プレドニゾン、リファンピン、そして
33 おそらくエタノールによって誘発される。シメチジンは本剤の肝臓での代謝を阻害す
34 ると考えられている。(参照 7) [参照 7 薬理書：参考資料 p33～37]

35

【石川さと子専門委員】 薬理書の記述は、以降の個別の記述と重複していますので、内容を整理
する必要があると思います。

¹ メトロニダゾールの平均有効濃度は大部分の感受性原虫や細菌にとって 8 µg/mL あるいはそれ以下と
されている (参照 7)

1
2 (略)

3
4 ② 分布
5 (略)

6 座坐薬の場合では、生物学的利用率は経口投与の44~80%で、平均67%であった。
7 (参照8) [参照8 PIM 347- 6.2 (Bergan et al, 1984) : 参考資料 p51] 石川さと子専門委

8 員修正
9 (略)

10
11 (4) 代謝 (*in vitro*)

12 [1-ethanol-¹⁴C]又は[2-ethanol-¹⁴C]メトロニダゾールをラットの盲腸内容物細菌叢又
13 はクロストリジウム・パーフリンゲンスとともに培養し、メトロニダゾールの代謝が調
14 べられた。

15 この条件下では、アセトアミド及び *N*(2-hydroxyethyl)-oxamic acid が同定された。
16 これらの二つの代謝物は、相補的には、ニトロ基を除いてメトロニダゾールの炭素原
17 子及び窒素原子をすべて有していた。含まれており、代謝物は、部分的に還元された
18 ニトロイミダゾールのイミダゾール環の1-2位及び3-4位のニトロイミダゾールの部分
19 的な還元によるが開裂の結果により生じたことが明らかとなった。(参照5) [参照5
20 FNP 41- 2 p. 49 (Koch and Goldman, 1979; Koch et al, 1979) : 参考資料 p14] 石川さと子

21 専門委員修正

22
23 上述の試験におけるアセトアミド及び *N*(2-hydroxyethyl)-oxamic acid は、メトロニ
24 ダゾールの代謝により生成された代謝物のごく一部にしか過ぎない。そのため、乳キサ
25 ンチンオキシダーゼ等の還元系を用いて他に生成される可能性のある代謝物が調べら
26 れた。

27 キサンチンオキシダーゼを用いたメトロニダゾールの還元から同定された代謝物は、
28 エタノールアミン、*N*glycoylethanolamine、*N*(2-hydroxyethyl)-oxamic acid、*N*-
29 acetyethanolamine、~~アセテート酢酸~~、アセトアミド及びグリシンであった。

30 ~~これらの結果から~~、メトロニダゾールは、四つの方法経路で断片化されることが
31 考えられた。各断片化の経路を図2に示した。これらの経路は、*N*(2-hydroxyethyl)
32 oxamic acid 及びアセトアミドを生じる経路 (a)、*N*-acetyethanolamine 及びグリシン
33 を生じる経路 (b)、エタノールアミン、酢酸及びグリシンを生じる経路 (c)、
34 *N*glycoylethanolamine 及びアセテートを生じる経路 (d) であった。(参照3、5) [参
35 照3 EMEA- 4 : 参考資料 p3] [参照5 FNP 41- 2 p. 49 (Crystal et al, 1980; Goldman et al, 1986) :
36 参考資料 p14] 石川さと子専門委員修正

37
38 2. 遺伝毒性試験
39 (略)

【事務局より】 EMEA の評価書には具体的な投与量が記載されておらず、また出典も確認できませんでした。このような状況下での遺伝毒性のご判断をお願いできますでしょうか。

【能美専門委員】

- EMEA により詳細なデータの提供を求めるべきと考えます。しかしデータが入手出来ない場合、これらの結果から判断することになると思います。動物に対する遺伝毒性試験結果は陰性とするものが多いが、治療のためにメトロニダゾールを服用したヒトの末梢血リンパ球で染色体異常、コメット陽性の結果が出ており、ヒトに対して遺伝毒性リスクを負わせるものと判断せざるを得ない。
- (追加コメント) ヒトでの染色体異常、コメット試験のデータがあるので、判断に迷います。実験動物でのデータの様に、投与条件が明確ではなく、個体差も大きいからです。メトロニダゾールについては、EMEA はヒトでの結果を重視して、「ヒトにたいして遺伝毒性を示す可能性あり」としています。これはメトロニダゾールが *in vitro* で変異原性を示し、かつ構造的に DNA と反応する官能基を持っているためと思われる。国際機関でも IARC は、遺伝毒性に対しては否定的な見解のように見えます。ヒトでの実験の詳細を明らかにすべきですが、EMEA の意見は受け入れられる所でしょう。

【石川さと子専門委員】 入手可能で投与量が記載されている文献をさらに追加し、判断することが可能だと思います。例えば下記の文献があります。

- A prodrug approach to improve the physico-chemical properties and decrease the genotoxicity of nitro compounds. *Current Pharmaceutical Design*, 17(32):3515-3526 (2011)
- Genotoxicity evaluation of metronidazole using the piscine micronucleus test by acridine orange fluorescent staining. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 19(1):107-111 (2005)
- R.L. Gupta, V. Vats, T.R. Juneja, Activation of tinidazole, an natiprotozoal drug to a mutagen by mammalian liver S9. *Mutat. Res*, 370 (1996), pp. 195-201
- M. De Meo, P. Vanelle, E. Bernadini, M. Laget, J. Maldonado, O. Jentzer, M.P. Crozet, G. Dumenil. Evaluation of the mutagenic and genotoxic activities of 48 nitroimidazoles and related imidazole derivatives by the Ames test and the SOS chromotest. *Environ. Mol. Mutagen*, 19 (1992), pp. 167-181

など。

1
2
3
4
5