



府食第330号

平成26年5月13日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 山手 丈至

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成24年2月22日付け厚生労働省発食安0222第9号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメトロニダゾールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

メトロニダゾール

2014年5月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○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
○要約	4
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	 5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
 II. 安全性に係る知見の概要	 6
1. 薬物動態及び残留試験	6
(1) 薬物動態試験（マウス及びラット）	6
(2) 薬物動態試験（ヒト）	8
(3) 代謝（イヌ及びヒト）	10
(4) 代謝（ <i>in vitro</i> ）	11
(5) 残留について	13
2. 遺伝毒性試験	13
3. 急性毒性試験	17
4. 亜急性毒性試験	17
(1) 4 週間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）（参考データ）	17
(2) 18 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）（参考データ）	18
(3) 17 週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）（参考データ）	18
(4) 14 週間亜急性毒性試験（サル、経口投与）（参考データ）	18
5. 慢性毒性及び発がん性試験	18
(1) 78 及び 92 週間慢性毒性試験（マウス、混餌投与）（参考データ）	18
(2) 80 週間慢性毒性試験（ラット、経口投与）（参考データ）	19
(3) 発がん性について	19
6. 生殖発生毒性試験	20
(1) 生殖発生毒性について	20
(2) 発生毒性について	20
7. その他の毒性試験	21
(1) 免疫毒性試験	21

(2) 耐容性試験	21
8. 微生物学的影響に関する試験	21
9. ヒトにおける知見	21
III. 食品健康影響評価	23
1. 国際機関等における評価	23
(1) JECFA における評価	23
(2) EMEA における評価	23
2. 食品健康影響評価	23
・ 表 8 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	25
・ 別紙 1：代謝物/分解物略称	26
・ 別紙 2：検査値等略称	26
・ 参照	27

〈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 厚生労働大臣から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 12 月 26 日 第 160 回動物用医薬品専門調査会
2014 年 3 月 17 日 第 507 回食品安全委員会（報告）
2014 年 3 月 18 日 から 4 月 16 日まで 国民からの意見・情報の募集
2014 年 5 月 13 日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

*：2011 年 1 月 13 日から

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

*：2013 年 10 月 22 日から

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）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、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。

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、陽性及び陰性の結果が得られた。メトロニダゾールは細菌体内で還元され、この過程で生じるヒドロキシルアミンは DNA と反応して遺伝毒性を発現する。ヒトを含むほ乳類にもニトロ化合物を還元する酵素が存在しており、ヒトにおいてもこれらの酵素群によりメトロニダゾールのニトロ基を還元し、遺伝毒性を発現する可能性が考えられた。一方、メトロニダゾールの還元は、ほ乳類生体内では細菌に比べて起こりにくいこと及び **Germ free** ラットでメトロニダゾールの還元代謝物が生成されないことから、ほ乳類生体内における還元代謝物の生成は腸内細菌叢に起因することが考えられた。しかし、ヒトの腸内細菌叢によりメトロニダゾールの還元代謝物が生成されるかどうかは明らかではなく、メトロニダゾールの治療用量の単回投与によりヒトで DNA 損傷がみられていることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、メトロニダゾールが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できないと判断した。

また、マウス及びラットを用いた発がん性試験において、メトロニダゾールは発がん性が認められている。ヒトにおける疫学調査において、腫瘍との関連性が示唆されており、IARC は、メトロニダゾールをヒトに対して発がん性の可能性がある物質（グループ 2B）に分類している。

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ことが否定できず、一日摂取許容量（ADI）を設定することは適当でない。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗原虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトロニダゾール

英名：Metronidazole

3. 化学名

CAS (No. 443-48-1)

英名：2-Methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol

(参照 2)

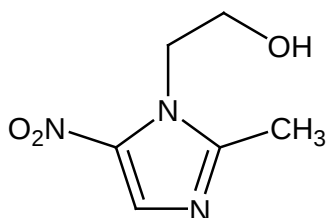
4. 分子式

$C_6H_9N_3O_3$

5. 分子量

171.15

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

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。メトロニダゾールは、原虫又は菌体内の酸化還元系により還元され、ニトロソ化合物に変化し、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ルが、DNA を切断し、DNA ラセン構造の不安定化を招くとも報告されている。(参照 3、4)

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）、偏性嫌気性菌等（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）による感染症の治療にヒト用医薬品として使用される。(参照 3)

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)

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」とされる農薬等の成分であると規定されている。(参照 1)

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)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書等を基に、メトロニダゾールに関する主な知見を整理した。(参照 3～24) 代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

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

1. 薬物動態及び残留試験

(1) 薬物動態試験 (マウス及びラット)

① 吸収

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。分布容積は、総体液量と一致していた。血漿濃度に一致する殺菌濃度が脳脊髄液、胆汁、骨及び骨盤部の組織に検出された。(参照 3)

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 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、主に腎臓を経由して尿中に排泄され、胆汁を経由及び腸壁を通して糞中にも排泄された。(参照 3)

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与時の吸収率は、少なくとも 64% 以上と考えられた。

② 分布

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活性濃度が燃焼法により測定された。

各組織中の総放射活性濃度を表 1 に示した。 $T_{1/2}$ は、筋肉で約 8 時間、肝臓で約 10 時間及び腎臓で約 34 時間であった。(参照 5、6)

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
各組織中の総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$ 又は g)

各組織	投与後時間 (時間)			
	1	4	8	24
血液	6.36	3.32	1.35	0.21
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

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の約 50%であった。(参照 3)

③ 代謝

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 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により調べられた。

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%)、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 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 (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-酢酸 (以下「代謝物 C」という。5%) であった。

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及びグルクロン酸抱合体であった。(参照 5、6)

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イミダゾールで占められていた。(参照 3)

④ 排泄

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 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。

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 として 6%が排泄された。(参照 6)

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

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

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。胃への投与では胆汁中に 3%が排泄された。(参照 6)

(2) 薬物動態試験 (ヒト)

① 吸収・分布

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を示す。メトロニダゾールの血漿における $T_{1/2}$ は 8 時間で、容積でみた場合の薬剤の分布は、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%以下である。(参照 7)

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)

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。生物学的利用率はほぼ 100%であった。 C_{max} (血清) は約 1 時間後にみられ、投与 24 時間後にはごく僅かに検出された。(参照 8)

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、 C_{max} (血漿) 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 µg/mL、11.5~13 µg/mL、30~45 µg/mL であった。(参照 8)

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。直腸投与されたメトロニダゾールは経口投与の場合に比べてより緩やかに吸収され、 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)

メトロニダゾール安息香酸エステル (Benzoyl metronidazole) の経口懸濁液を投与すると、可用性 (system availability) は、メトロニダゾールの 80%であった。

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。(参照 8)

② 分布

妊婦に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)

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ラログラフイ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 µg/mL、8 時間後に 2.2 µg/mL、12 時間後に 1.8 µg/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 µg/mL と極めて微量であった。(参照 4)

みかけの分布容積は 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)

メトロニダゾールは、膺分泌液、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)

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)

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

平衡透析法により測定した血漿タンパク結合率は、1 µg/mL の血漿中濃度では 8.1%、10 µg/mL の濃度では 11.2%であった。(参照 4)

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 $T_{1/2}$ は、約 8 及び 3 時間であった。(参照 3)

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、ペーパークロマトグラフイ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)

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要代謝物で 40～50%を占めた。(参照 4)

全身から消失するメトロニダゾールの 50%以上が肝臓における代謝によるものである。側鎖の酸化によって、代謝物 A 及び酸化体の 2 種の主な代謝物が産生される。水酸化体は酸化体よりも $T_{1/2}$ は長く (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、代謝物 A による。グルクロン酸抱合体の形成も認められる。メトロニダゾ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ると考えられている。(参照 7)

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)

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れる。77%が尿から、14%が便から回収された。

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)

メトロニダゾールの静脈内投与 (1.5 g) 後の $T_{1/2}$ は、6.6~10.3 時間の間で、平均 8.4 時間であった。水酸化代謝物の $T_{1/2}$ は、13.3~19.1 時間の間であった。6~8 時間ごとに反復投与した場合では、若干の蓄積性がみられた。

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、メトロニダゾールに変化はみられなかったが、代謝物の $T_{1/2}$ は延長した。(参照 8)

(3) 代謝 (イヌ及びヒト)

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)、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ペーパークロマトグラフィーにより調べられた。

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、メトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体であった。(参照 5)

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 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)

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。

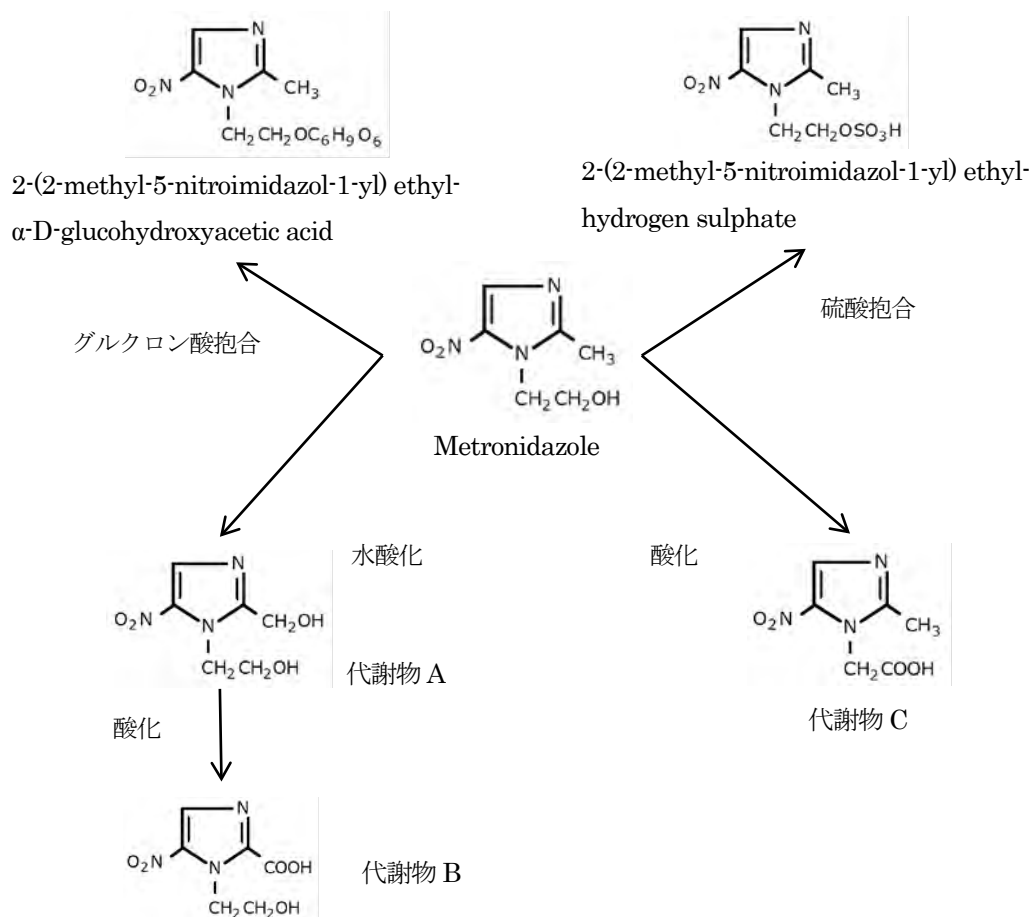


図 1 ヒト、ラット及びイヌにおけるメトロニダゾールの代謝の概要

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。イミダゾール環の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)

主要代謝物は、活性を有する代謝物 A 及び不活性の代謝物 C であった。(参照 8)

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)

(4) 代謝 (*in vitro*)

[1-ethanol- 14 C]又は[2-ethanol- 14 C]メトロニダゾールをラットの盲腸細菌叢又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。これらの二つの代謝物には、ニトロ基を除いてメトロニダゾールの炭素原子及び窒素原子がすべて含まれており、部分的に還元された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 位が開裂した結果により生じたことが明らかとなった。(参照 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れた。

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、エタノールアミン、*N*-glycoylethanolamine、*N*-(2-hydroxyethyl)oxamic acid、*N*-acetyylethanolamine、酢酸、アセトアミド及びグリシンであり、メトロニダゾールは、四つの経路で断片化することが考えられた。各断片化の経路を図 2 に示した。これらの経路は、*N*-(2-hydroxyethyl) oxamic acid 及びアセトアミドを生じる経路 (a)、*N*-acetyylethanolamine 及びグリシンを生じる経路 (b)、エタノールアミン、酢酸及びグリシンを生じる経路 (c)、*N*-glycoylethanolamine 及び酢酸を生じる経路 (d) であった。(参照 3、5)

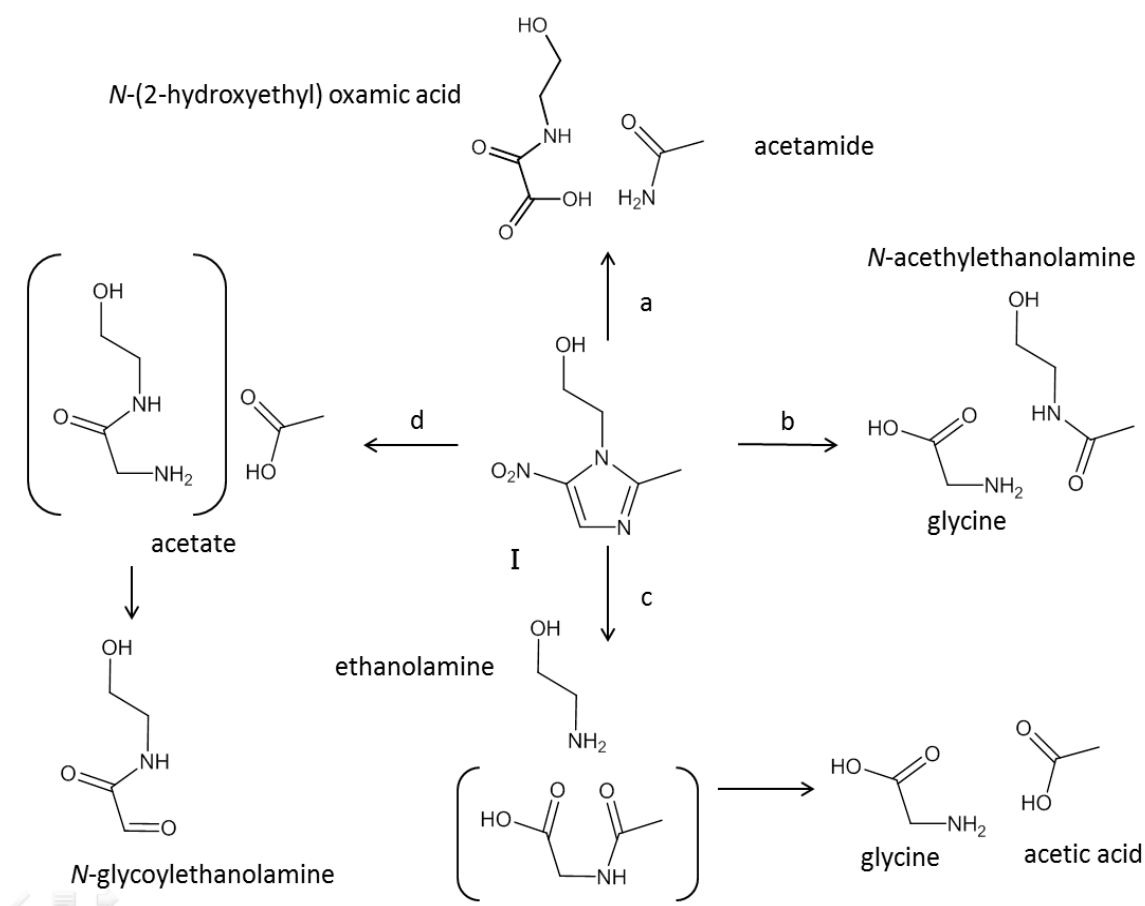


図 2 メトロニダゾールの断片化の経路

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)

(5) 残留について

メトロニダゾールについては、食用動物（food producing animals）である馬、牛及び豚において、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総残留試験及び代謝に関するデータはない。

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 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る情報はない。（参照 3）

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い。

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、メトロニダゾールの残留は、血漿及び尿中でのみ認められた。脂肪 1 試料を除き、全ての組織試料では、メトロニダゾールの残留はみられなかったが、これは、分析方法に起因するものと考えられた。

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 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法の検出限界及び定量限界から、確実に定量されたものとはいえない。（参照 3）

2. 遺伝毒性試験

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。（参照 3、8、10～19）

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> TA100、TA100-FR1、 TA1535、TA1535-FR1 TA98、TA100	変異原性を示した最低用量 25 ～250 µg	陽性 (参照 10)
		0～100 µg/plate (±S9)	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537、TA1538 TA100、TA1535	250 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 12)
		50～500 µg/plate (±S9)	陽性 (参照 12)
	<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)
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA100NR	0～3,200 nmol/plate (±S9) 、 嫌気性下及び好気性下	陽性 (参照 13)

試験	対象	用量	結果
	YG1029 TA100/1,8-DNP ₆	0～3,200 nmol/plate (- S9) 、 好気性下	陽性 (参照 13)
	<i>S.typhimurium</i> TA100	87.6～292.1 nmol/tube (- S9) 116.9～292.1 nmol/tube (+ S9)	陽性 (参照 14)
	<i>S. typhimurium</i> TA100	40～500 µg/plate (+ S9) 20～500 µg/plate (- S9)	陽性 (参照 15)
	TA100NR、TA98、TA98NR	5～500 µg/plate (+ S9 又は - S9) ^a	陰性 (参照 15)
SOS クロ モテスト	<i>Escherichia coli</i> PQ37	87.6～292.1 nmol/tube (± S9)	陽性 (参照 14)
突然変異試 験	<i>Neurospora crassa</i>	4.4 mg/mL	陽性 (参照 13)
小核試験	非喫煙男性由来リンパ球	2.9～584.8 µmol/L 24、48 時間	陰性 (参照 15)
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)
	ヒト細胞	詳細不明	陰性 (参照 16)
遺伝子突然 変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y細胞(HGRPT 変異)	用量不明	陰性 (参照 10)
	チャイニーズハムスター V79 細胞(ウアバイン抵抗性 あるいは HGPRT 変異)	用量不明 (+ ラット初代肝細 胞)	陰性 (参照 10)
遺伝毒性作 用	リンパ球	治療血漿濃度未満	陽性 (参照 3)
染色体変異 試験	詳細不明	5.8 mmol/L、好気性下	陰性 (参照 10)
	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 10)
		5 mmol、嫌気性下、5.5 時間培 養	陽性 (参照 10)
コメットア ッセイ	ヒト新鮮白血球	アルカリ法	陰性 (参照 15)
姉妹染色分 体交換試験	ヒト細胞	詳細不明	不確定 (inconclusive) (参照 16)
	ハムスター培養細胞	詳細不明	陰性 (参照 16)
有糸分裂遺 伝子変換試 験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	詳細不明	陽性 (参照 3)
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	0.02%	陰性 (参照 10)

試験	対象	用量	結果
不定期 DNA 合成 試験	ヒト初代肝細胞	詳細不明	陽性 (参照 3)
	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 16)
	詳細不明	治療用量を投与されたヒトの尿	陽性 (参照 8)

a : S9 非存在下の TA100NR 株並びに S9 存在下及び非存在下の TA98 株では高用量でのみ陽性

表 4 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髓細胞、ラット骨髓細胞	詳細不明	陰性 (参照 16)
	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)
		詳細不明	弱陽性 (参照 13)
	(参考データ ²) シクリッド (<i>Oreochromis niloticus</i>) 赤血球	5、10、15 mg/L、 24、48 及び 72 時間暴露	陽性 (参照 17)
染色体変異 試験	マウス	詳細不明	陽性 (参照 3)
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 16)
不 定 期 DNA 合成 試験	雄ウサギ精子細胞	詳細不明	陰性 (参照 16)
染色体損傷	ヒト（骨髓、リンパ球）	詳細不明	陰性 (参照 16)
DNA 損傷	ヒト	治療用量、単回経口投与	陽性 ^a (参照 3)

² 魚類を用いた試験であることから参考データとした。

試験	対象	用量	結果
伴性劣性致死試験	<i>Drosophila</i>	詳細不明	陰性 (参照 10、16)
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 10)

a：一本鎖 DNA の損傷

メトロニダゾールの抗原虫又は抗菌活性のメカニズムは、ニトロ基の部分的な還元であり、反応性代謝物が細菌及び細胞内の高分子に結合して生物学的作用を示す。細菌では、反応性代謝物と細菌 DNA との相互作用により DNA 合成及びタンパク質合成が阻害され、細菌は死滅する。ヒト及び動物においても、反応性代謝物と細胞内高分子又は DNA との相互作用が確認されている。また、ヒトにおいては DNA 一本鎖の損傷がメトロニダゾールの治療用量の単回投与でみられており、同様の所見が *in vitro* でのヒトの培養リンパ球においても確認されている。(参照 3)

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、治療目的で投与されたヒトにおいて DNA 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)

メトロニダゾールは、*S. typhimurium* の菌体内ではニトロ還元酵素 (nfsB) により 2 電子還元されてニトロソ体となり、ヒドロキシルアミンを経てアミノ化合物に還元される。この過程で生ずるヒドロキシルアミンは DNA と反応して遺伝毒性を発現する。一方、ヒトを含むほ乳類には、細菌のニトロ還元酵素の機能的ホモログである NAD(P)H-キノン酸化還元酵素 (EC 1.6.99.2) が存在する。また、ニトロ化合物を 1 電子還元する NADPH-チトクロム P-450 酸化還元酵素 (EC 1.6.2.4)、NADPH-b5 酸化還元酵素 (EC 1.6.2.2) が存在する。ニトロ化合物を 1 電子還元するこれらの酵素は、ニトロ化合物から陰イオンラジカルを生成するが、このラジカルは酸素により容易にニトロ化合物に酸化されるため、これらの酵素は酸素感受性ニトロ還元酵素と呼ばれる。ニトロ化合物へ再酸化される過程で発生する活性酸素種 (スーパーオキシドアニオン) は、塩基損傷の他に DNA 鎖切断を誘発する。(参照 18) したがって、ヒトにおいても、上記の酵素群がメトロニダゾールのニトロ基を還元し、遺伝毒性を発現する可能性が考えられた。一方、メトロニダゾールは、5-ニトロフランや 2 位にニトロ基を有する 2-ニトロイミダゾールと比べて還元されにくいことが報告されていること (参照 15) から、メトロニダゾールの還元は、ほ乳類生体内では細菌に比べて起こりにくいと考えられる。Germ free ラットを用いると、メトロニダゾールの代謝物としてニトロ基が還元された代謝物が生成されていないことから、ほ乳類生体内における還元代謝物は腸内細菌叢により生成されることが考えられる。(参照 19) ヒトの腸内細菌叢から芳香族ニトロ化合物を還元するニトロ還元酵素が見出されている。(参照 20) ヒトの腸内細菌叢によりメトロニダゾールの還元代謝物が生成されるかどうかは明らかではないが、メトロニダゾールの治療用量の単回投与によりヒトで DNA 損傷がみられていることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、メトロニダゾールが生体にとって問題となる遺伝毒

性を示す可能性については否定できないと判断した。

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)

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)
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	50～500 µg/plate (±S9)	陽性 (参照 12)
C	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	50～500 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 12)

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)

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。

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) (参考データ³⁾)

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、観察期間が非常に短期であるため、この結果は受け入れられなかったとしている。(参照 3)

³ 試験の詳細が報告されていないことから参考データとした。

(2) 18 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）（参考データ⁴）

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/日）による亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で成長率が低下した。300 mg/kg 体重/日投与群では、肝臓及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。

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）

(3) 17 週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）（参考データ⁴）

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

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がみられた。

EMEA では、本試験から NOEL を得ることはできなかったとしている。（参照 3）

(4) 14 週間亜急性毒性試験（サル、経口投与）（参考データ⁴）

サルを用いたメトロニダ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行われている。45、100 及び 225 mg/kg 体重/日で 14 週間投与した試験では、食欲の欠如及び体重低下が全投与群でみられ、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。

EMEA では、本試験から NOEL を得ることはできなかったとしている。（参照 3）

5. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 78 及び 92 週間慢性毒性試験（マウス、混餌投与）（参考データ⁴）

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 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施された。

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子形成不全がみられた。150 mg/kg 体重/日投与群でも、雄に精囊腺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%に精巣の相対重量の低下及び精子形成不全、23%に精巣萎縮が、雌に子宮の相対重量の低下がみられた。

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 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、心臓の相対重量の低下がみられた。

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）

⁴ 試験の詳細が報告されていないことから参考データとした。

(2) 80 週間慢性毒性試験（ラット、経口投与）（参考データ⁵⁾）

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/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（600 mg/kg 体重/日）した。

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がみられた。より低用量投与群では、血液パラメータが変化した。

600 mg/kg 体重/日投与群では、精巣の変性、前立腺萎縮及び成長率の低下が頻繁にみられた。

EMA では、本試験の NOEL は設定できなかったとしている。（参照 3）

(3) 発がん性について

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%、0.15%、0.3%又は 0.5%）による生涯試験が実施された。

生存率は、全群で同様であった。肺腫瘍の発生率が増加した。（表 7） 0.3%以上投与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、有意な増加はみられなかった。（参照 11）

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%

ラット（30 mg/kg 体重/日、強制経口投与）及びマウス（2 mg/日（約 66 mg/kg 体重/日）、強制経口投与）を用いて最近実施された 100 日間投与試験と生涯試験の結果は、より高用量で実施されたラット及びマウスの混餌投与による生涯試験の結果を再現した。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。

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%、腺腫：16%に対し 36%、線維腫：0%に対し 22%、がん腫：0%に対し 10%）の有意な増加が、平均潜伏期間 100.5 週間の後に雌で観察された。

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 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）

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頻度及び発生個数を増加させた。（参照 21）

⁵⁾ 試験の詳細が報告されていないことから参考データとした。

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、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。また、ラットでは、1,2-dimethylhydrazine の皮下投与によるイニシエーションにより大腸腫瘍の発生率が増加した。(参照 16)

非常に高い濃度 (500 mg/kg 体重/日) のメトロニダゾールを投与されたマウスにおいて肺腫瘍のプロモー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。ハムスターを用いた生涯試験 2 試験は陰性であった。(参照 8)

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れていない。(参照 3)

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 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 IARC と一致する。(参照 3)

6. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖発生毒性について

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、特に精子形成不全、前立腺及び精巣の相対重量の低下がみられている。

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。

本試験は、1 群当たりの動物数が最大でも 4 頭で、GLP にも準拠しておらず、観察も短期であった。そのため、EMEA は、本試験の結果は、慢性毒性を適切に評価しているとはみなさなかった。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)

(2) 発生毒性について

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な増加がみられた。

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

いくつかの先行試験において、催奇形性作用の徴候があったが、催奇形性は十分に試験されなかった。(参照 3)

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 倍量までを投与したラットの試験では、胎児に対して何の有害作用も報告されていない。

メトロニダゾールは妊娠の各ステージにおいて経口的に投与されているが、副作用は報告されていない。しかしながら、妊娠の第 1 三半期における使用は推奨されていない。

授乳している母親及び新生児において、十分な比較対照試験はないが、メトロニダゾールは、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使用すべきではない。(参照 8)

7. その他の毒性試験

(1) 免疫毒性試験

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)

(2) 耐容性試験

耐容性試験は提出されていない。

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、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。

豚に治療用量の 4 倍量を経口投与した試験では、離乳直後の豚において十分な耐容性を示したとされている。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、直腸及び外陰部の浮腫であった。(参照 3)

8. 微生物学的影響に関する試験

メトロニダゾールの微生物に対する作用は、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、結腸直腸の手術を受けた患者の術後感染予防のために使用される。

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 であった。動物における類似の関連性のある細菌に対する影響は不明であった。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、EMA での評価では、追加のデータは求められていない。(参照 3)

9. ヒトにおける知見

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 の単回投与とされている。

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みられ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

れる。(参照 3)

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例において、中枢神経系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。(参照 8)

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。(参照 8)

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）及び中枢神経系障害（見当識障害、運動失調、構音障害、錯感覚、大発作痙攣）が報告されている。(参照 8)

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 5～7 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 2 週後に観察された。白血球減少症が報告された。(参照 8)

メトロニダゾールは、ヒトに対して発がん性の可能性がある (Group 2B)。(参照 16)

ヒトにおける腫瘍とメトロニダゾールとの明確な暴露の関連を評価できる疫学研究のデータはない。

子宮頸癌の増加が膣トリコモナス症の治療にメトロニダゾールを用いた女性の疫学研究の二つの試験にみられたが、トリコモナス症は子宮頸癌の危険因子であり、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においてがんの発生率の増加がみられた（相対危険度 2.1（非暴露群）に対し 1.7（暴露群））。また、同研究では肺癌の増加が報告されている（予測値 0.6 に対し実測値 4）が、もう 1 試験では増加は報告されておらず（予測値 2.6 に対し実測値 2）、この肺癌の増加は喫煙によるものである可能性が示唆された。このコホート研究のフォローアップが、1985 年及び 1988 年に報告されているが、IARC は 1985 年の報告から、肺癌の発生増加は喫煙によることで完全に説明できるとしている。一方、NTP は 1988 年の報告から、メトロニダゾールに暴露された女性における肺癌（気管支原性癌）の増加は、喫煙による補正を行った後でも、増加を示したままであったとしている。(参照 16、22～24)

メトロニダゾールに暴露された 12,000 人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（相対危険度 0.89（95%信頼区間、0.45～1.9））。(参照 16、22)

出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、全体的にがんの増加はみられず、神経芽細胞腫のリスクが 2 倍に増加したが有意差はなかったとしている。(参照 22)

III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

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、毒性的な評価を行っていない。(参照 9)

(2) EMEA における評価

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れているような、組織におけるイミダゾール構造が共有結合した付加体の形成と毒性的関連性に対応していなかった。

反復投与毒性試験において、メトロニダゾールに対する NOEL 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記述されているが、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。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、十分に試験されていない。

メトロニダゾールは、*in vitro* でのほ乳類細胞及びヒト細胞並びに *in vivo* でのマウスにおいて、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、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。

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の患者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、メトロニダゾールは、ヒトにおいて発がん性を有する可能性があるとしてされている。また、メトロニダゾール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する利用可能なデータはない。

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、閾値濃度を設定し、ADI を算出することはできないと判断している。(参照 3)

2. 食品健康影響評価

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、陽性及び陰性の結果が得られた。メトロニダゾールは細菌体内で還元され、この過程で生じるヒドロキシルアミンは DNA と反応して遺伝毒性を発現する。ヒトを含むほ乳類にもニトロ化合物を還元する酵素が存在しており、ヒトにおいてもこれらの酵素群によりメトロニダゾールのニトロ基を還元し、遺伝毒性を発現する可能性が考えられた。一方、メトロニダゾールの還元は、ほ乳類生体内では細菌に比べて起こりにくいこと及び Germ free ラットでメトロニダゾールの還元代謝物が生成されないことから、ほ乳類生体内における還元代謝物の生成は腸内細菌叢に起因することが考えられた。しかし、ヒトの腸内細菌叢によりメトロニダゾールの還元代謝物が生成されるかどうかは明らかではなく、メトロニダゾールの治療用量の単回投与によりヒトで DNA 損傷がみられていることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、メトロニダゾールが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できないと判断した。

また、マウス及びラットを用いた発がん性試験において、メトロニダゾールは発がん性が認められている。ヒトにおける疫学調査において、腫瘍の関連性が示唆されており、IARC は、メトロニダゾールをヒトに対して発がん性の可能性がある物質(グループ 2B)に分類している。

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ことが否定できず、ADI を設定することは適当でない。

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			—

〈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)

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	血（血漿又は血清）中最高濃度
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
NOEL	最大無作用量
NTP	米国国家毒性プログラム（National Toxicology Program）
T _{1/2}	（消失）半減期

〈参照〉

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（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index. 14th Edition, 2006
3. EMEA: Metronidazole: Committee for Veterinary Medicinal Products Summary Report, 1997
4. 医薬品添付文書. “フラジール®内服錠”, 2012 年 8 月改訂
5. JECFA: Metronidazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals, FNP41-2, 1989
6. Ings RM, McFadzean JA: The Fate of Metronidazole and its Implications in Chemotherapy. *Xenobiotica*, 1975; 5(4): 223-235
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, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, 2013 年
8. A van Dyk, ANP van Heijst: METRONIDAZOLE: Poisons Information Monograph 347
9. JECFA: METRONIDAZOLE: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 788, 1989
10. Voodge CE: On the mutagenicity of nitroimidazoles. *Mutation Research*, 1981; 86(3): 243-277
11. National Toxicology Program: Metronidazole
12. Coonor TH, Stoeckel M, Evrard J, Legato M: The Contribution of metronidazole and two metabolites to the mutagenic activity detected in urine of treated humans and mice. *Cancer Research*, 1977; 37(2): 629-633
13. Gupta RL, Vats V, Juneja TR: Activation of tinidazole, an antiprotozoal drug to a mutagen by mammalian liver S9. *Mutation Research*, 1996; 370(3-4): 195-201
14. De Meo M, Vanelle P, Bernadini E, Laget M, Maldonado J, Jentzer O, et al: Evaluation of the mutagenic and genotoxic activities of 48 nitroimidazoles and related imidazole derivatives by the Ames test and the SOS chromotest. *Environmental and molecular mutagenesis*, 1992; 19(2): 167-181
15. Buschini A, Ferrarini L, Franzoni S, Galati S, Lazzaretti M, Mussi F, et al: Genotoxicity revaluation of three commercial nitroheterocyclic drugs: nifurtimox, benznidazole, and metronidazole. *Journal of parasitology research* [electronic resource], 2009; 2009:463575. doi: 10.1155/2009/463575. Epub 2009 Oct 21
16. IARC: METRONIDAZOLE: IARC Summary & Evaluation, sup.7, 1987
17. Cavş T, Ergeme-Gözülara S: Genotoxicity evaluation of metronidazole using the piscine micronucleus test by acridine orange fluorescent staining. *Environmental toxicology and Pahrmacology*, 2005; 19(1): 107-111
18. Watanabe M, Nishino T, Takio K, Sofuni T, Nohmi T: Purification and

- characterization of wild-type and mutant “classical” nitroreductases of *Salmonella typhimurium*. L33R mutation greatly diminishes binding of FMN to the nitroreductase of *S. typhimurium*. The Journal of biological chemistry, 1998 Sep 11; 273(37): 23922-23928
19. Koch RL, Goldman P: The anaerobic metabolism of metronidazole forms N-(2-hydroxyethyl)-oxamic acid. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1979 Mar; 208(3): 406-410
 20. F Rafil, W Franklin, RH Heflich, CE Cerniglia: Reduction of nitroaromatic compounds by anaerobic bacteria isolated from the human gastrointestinal tract. Applied and Environmental Microbiology, 1991 Apr; 57(4): 962-968
 21. IARC: METRONIDAZOLE: IARC Summary & Evaluation, vol.13, 1977
 22. NTP: Report on Carcinogens, 12th Edition, 2011
 23. Beard C, Noller K and O'Fallon WM: Metronidazole and subsequent malignant neoplasms. American Journal of Epidemiology, 1985 Sep; 122(3): 529
 24. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT, Dahlin DC: Cancer after exposure to metronidazole. Mayo Clinic proceedings, 1988 Feb; 63(2): 147-153

動物用医薬品（メトロニダゾール）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 26 年 3 月 18 日～平成 26 年 4 月 16 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. 意見・情報の概要及び動物用医薬品専門調査会の回答

	意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	膨大な資料は良く整理されています。以下の意見を述べさせていただきます。 1. 原虫治療薬としては優れた治療薬の一つです。当医薬品は長期投与するものではないので、いろいろな長期反復毒性試験における結果をヒトに当てはめるのは極めて難しいでしょう。 2. よって、ヒトにおける原虫治療薬としては特に問題はないと考えます。 3. しかし、食品添加物などへの応用は、健康なヒトへの無差別曝露というリスクがあります。当物質については、諸毒性が判明しているのみならず、 4. 経済動物における残留量の確認がなされた試験が行われていません。 5. つまり、健康なヒトへの無差別曝露というリスクは極めて高いことが視われます。 6. 従って、食品などへの応用を考えるのであれば、それなりの科学的試験をした後、当物質に対し包括的な判断をすべきと考えます。	1～6. について 御意見ありがとうございました。 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会では、食品中の残留動物用医薬品について食品健康影響評価を行っております。 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本剤については遺伝毒性発がん物質であることが否定できないことから、「ADI を設定することは適当でない」と評価したところであり、リスク管理機関において、食品に残留しないようリスク管理する必要があるものと考えます。したがって、今回の評価結果に基づき適切なリスク管理措置が実施されることにより、安全性は十分に担保できます。 なお、メトロニダゾールは食品添加物としての使用は認められておりません。 いただいた御意見は、リスク管理機関である厚生労働省にも伝えます。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

動物用医薬品「メトロニダゾール」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 514 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 507 回会合資料 (変更前)
P 4 L ↓ 6	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）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、 <u>ラット及びイヌ</u> ）、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。	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）、 <u>残留（ラット）</u> 、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。
P 4 L ↓ 14	（中略）一方、メトロニダゾールの還元は、ほ乳類生体内では細菌に比べて起こりにくい <u>こと及び Germ free ラットでメトロニダゾールの還元代謝物が生成されないことから、ほ乳類生体内における還元代謝物の生成は腸内細菌叢に起因することが考えられた。</u> しかし、ヒトの腸内細菌叢によりメトロニダゾールの還元代謝物が生成されるかどうかは明らかではなく、メトロニダゾールの治療用量の単回投与によりヒトで DNA 損傷がみられていることから、（以下略）	（中略）一方、メトロニダゾールの還元は、ほ乳類生体内では細菌に比べて起こりにくい <u>と考えられること及びほ乳類生体内においてニトロ基が還元された代謝物は腸内細菌叢により生成されることが考えられる。</u> ヒトの腸内細菌叢によりメトロニダゾールの還元代謝物が生成されるかどうかは明らかではないが、メトロニダゾールの治療用量の単回投与によりヒトで DNA 損傷がみられていることから、（以下略）
P 4 L ↑ 2	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ことが否定できず、 <u>一日摂取許容量 (ADI)</u> を設定することは適当でない。	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ことが否定できず、 <u>ADI</u> を設定することは適当でない。
P 6 L ↓ 2	本評価書では、 <u>JECFA 及び EMEA</u> の評価書等を基に、	本評価書では、 <u>EMEA 及び JECFA</u> の評価書等を基に、
P 9 L ↑ 2	代謝物 A 及びそのグルクロン酸抱合体が <u>主要代謝物</u> で 40～50% を占めた。	代謝物 A 及びそのグルクロン酸抱合体が <u>主代謝物</u> で 40～50% を占めた。
P 20 L ↑ 3	死亡及び奇形児の有意な増加が <u>み</u> られた。	死亡及び奇形児の有意な増加が <u>見</u> られた。

P 21 L↑2	重度の吐き気及び嘔吐が <u>み</u> られる耐容量の境界値である。	重度の吐き気及び嘔吐が <u>見</u> られる耐容量の境界値である。																																				
P 23 L↓15	メトロニダゾールは、 <i>in vitro</i> での <u>ほ乳類</u> 細胞及びヒト細胞並びに <i>in vivo</i> でのマウスにおいて、	メトロニダゾールは、 <i>in vitro</i> での <u>ほ乳動物</u> 細胞及びヒト細胞並びに <i>in vivo</i> でのマウスにおいて、																																				
P 23 L↑8	(中略) 一方、メトロニダゾールの還元は、ほ乳類生体内では細菌に比べて起こりにくい <u>こと及び Germ free</u> ラットでメトロニダゾールの還元代謝物が生成されていないことから、ほ乳類生体内における還元代謝物の生成は腸内細菌叢によるものであることが考えられた。しかし、ヒトの腸内細菌叢によりメトロニダゾールの還元代謝物が生成されるかどうかは明らかではなく、メトロニダゾールの治療用量の単回投与によりヒトで DNA 損傷がみられていることから、（以下略）	(中略) 一方、メトロニダゾールの還元は、ほ乳類生体内では細菌に比べて起こりにくい <u>と考えられること及びほ乳類生体内においてニトロ基が還元された代謝物は腸内細菌叢により生成されることが考えられる。ヒトの腸内細菌叢によりメトロニダゾールの還元代謝物が生成されるかどうかは明らかではないが、メトロニダゾールの治療用量の単回投与によりヒトで DNA 損傷がみられていることから、（以下略）</u>																																				
P 24 L↓3	IARC は、 <u>メ</u> トロニダゾールをヒトに対して発がん性の可能性がある物質（グループ 2B）に分類している。	IARC はメトロニダゾールをヒトに対して発がん性の可能性がある物質（グループ 2B）に分類している。																																				
P 26 別紙 2	<table><tr><td>略称等</td><td>名称</td></tr><tr><td></td><td>(略)</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>血（血漿又は血清）中最高濃度</td></tr><tr><td>EMA</td><td>欧州医薬品審査庁</td></tr><tr><td></td><td>(略)</td></tr><tr><td>MIC</td><td>最小発育阻止濃度</td></tr><tr><td>NOEL</td><td>最大無作用量</td></tr><tr><td></td><td>(略)</td></tr></table>	略称等	名称		(略)	C _{max}	血（血漿又は血清）中最高濃度	EMA	欧州医薬品審査庁		(略)	MIC	最小発育阻止濃度	NOEL	最大無作用量		(略)	<table><tr><td>略称等</td><td>名称</td></tr><tr><td></td><td>(略)</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>血（血漿又は血清）中最高濃度</td></tr><tr><td><u>CNS</u></td><td><u>中枢神経系</u></td></tr><tr><td>EMA</td><td>欧州医薬品審査庁</td></tr><tr><td></td><td>(略)</td></tr><tr><td>MIC</td><td>最小発育阻止濃度</td></tr><tr><td><u>NOAEL</u></td><td><u>無毒性量</u></td></tr><tr><td>NOEL</td><td>最大無作用量</td></tr><tr><td></td><td>(略)</td></tr></table>	略称等	名称		(略)	C _{max}	血（血漿又は血清）中最高濃度	<u>CNS</u>	<u>中枢神経系</u>	EMA	欧州医薬品審査庁		(略)	MIC	最小発育阻止濃度	<u>NOAEL</u>	<u>無毒性量</u>	NOEL	最大無作用量		(略)
略称等	名称																																					
	(略)																																					
C _{max}	血（血漿又は血清）中最高濃度																																					
EMA	欧州医薬品審査庁																																					
	(略)																																					
MIC	最小発育阻止濃度																																					
NOEL	最大無作用量																																					
	(略)																																					
略称等	名称																																					
	(略)																																					
C _{max}	血（血漿又は血清）中最高濃度																																					
<u>CNS</u>	<u>中枢神経系</u>																																					
EMA	欧州医薬品審査庁																																					
	(略)																																					
MIC	最小発育阻止濃度																																					
<u>NOAEL</u>	<u>無毒性量</u>																																					
NOEL	最大無作用量																																					
	(略)																																					

※ P ; ページ数、L ↓ ; 当該ページの上から数えた行数、L ↑ ; 当該ページの下から数えた行数