

(案)

動物用医薬品評価書

イプロニダゾール

2015年7月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	
4	4
5	4
6	4
7	5
8	
9	6
10	6
11	6
12	6
13	6
14	6
15	6
16	6
17	
18	8
19	8
20	8
21	9
22	10
23	11
24	11
25	11
26	11
27	13
28	15
29	16
30	17
31	17
32	17
33	18
34	19
35	19
36	21
37	22
38	24
39	24
40	24

1		
2	(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	25
3		
4	III. 食品健康影響評価	27
5	1. 国際機関等における評価	27
6	(1) JECFA における評価	27
7	2. 食品健康影響評価	27
8		
9	・表 15 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	29
10	・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	30
11	・別紙 2 : 検査値等略称	30
12	・参照	31
13		
14		
15		
16		
17		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 一律基準告示(参照1)

2015年 1月 13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0108第10号)、関係資料の接受

2015年 1月 20日 第545回食品安全委員会(要請事項説明)

2015年 7月 17日 第181回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)

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 洌子

村田 容常

(2015年7月1日から)

佐藤 洋(委員長)

山添 康(委員長代理)

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

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)

山手 丈至(座長)

小川 久美子(座長代理)

青木 博史

青山 博昭

石川 さと子

石川 整

川治 聡子

須永 藤子

辻 尚利

寺岡 宏樹

能美 健彦

舞田 正志

松尾 三郎

宮田 昌明

山崎 浩史

吉田 和生

吉田 敏則

渡邊 敏明

7

8

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

要 約

寄生虫駆除剤である「イプロニダゾール」(CAS No.14885-29-1) について、JECFA 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 (ラット、豚、七面鳥及びイヌ)、残留 (豚及び七面鳥)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット及びウサギ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性又は発がん性 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ) 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 寄生虫駆除剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：イプロニダゾール

7 英名：Ipronidazole

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：2-isopropyl-1-methyl-5-nitro-1*H*imidazole

12 CAS (No. 14885-29-1)

13 英名：1-Methyl-2-(1-methylethyl)-5-nitro-1*H*imidazole

14

15 4. 分子式

16 $C_7H_{11}N_3O_2$

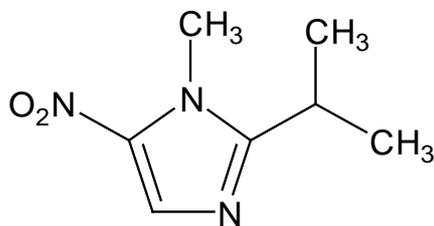
17

18 5. 分子量

19 169.18

20

21 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

22

23 7. 使用目的及び使用状況

24 イプロニダゾールは、5-ニトロイミダゾール類に属する寄生虫駆除剤・抗原虫剤である。
 25 本剤及び類縁化合物のジメトリダゾール、ロニダゾール及びメトロニダゾールは類似の構造を有し、いくつかの共通した性質を示す。5-ニトロ基が作用に必須であり、その還元により種々の組織高分子に共有結合するヒドロキシルアミン誘導体が生成され、
 26 抗菌作用及び抗原虫作用を示すと報告されている。(参照 3) [TRS788, p20-21]

27
 28
 29 JECFA の評価書によれば、海外では、七面鳥のヒストモナス症及び豚赤痢の予防及び治療に使用される。(参照 3~5) [3: TRS788, p24] [4: FAS25, p1/9] [5: FNP41-2, p32] 予防及び治療には、それぞれ約 0.00625%及び 0.025%の混餌濃度で用いられる。また、すでに混餌投与 (0.00625%) 中の七面鳥には、治療のために飲水投与 (0.0125%) が可能であるとされている。豚赤痢の予防には連続混餌投与 (混餌濃度：100 g/トン) が、治療には 7 日間の飲水投与 (飲水濃度：200~800 mg/ガロン) が有効であるとされている。

34

1 (参照 5) [FNP41-2, p32]

2 EU 及び米国では、かつてイプロニダゾールを含有する動物用医薬品が承認されてい
3 たが、現在はない。(参照 6、7) [EMA, 1999, Annex 3] [FDA Approved product]

4 日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

5 今回、厚生労働大臣から食品衛生法（昭和 22 年法律第 23 号）第 11 条第 1 項の規定
6 に基づき、食品中の残留基準を設定することについて、食品健康影響評価が要請されて
7 いる。

8

9

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA の評価書等をもとに、イプロニダゾールの毒性に関する主な
3 知見を整理した。(参照 2~5)

4 検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

5

6 1. 薬物動態試験

7 (1) 薬物動態試験 (ラット)

8 ① 経口投与

9 胆管カニューレを挿管装着したラット (系統不明、雌 5 匹) にイミダゾール環の 2 位
10 の炭素を ¹⁴C で標識したイプロニダゾール (以下「[ring-2¹⁴C]標識イプロニダゾール」
11 という。) を 4 日間連続経口投与 (22.5 mg/kg 体重/日)¹し、薬物動態試験が実施され
12 た。

13 投与した総放射活性の 31%が糞中 (消化管内容物含む) に排泄され、胆汁中には 34%、
14 尿中には 27%が排泄された。カーカス²、肝臓及び腸からは総放射活性の 1.4%が回収さ
15 れた。放射活性の総回収率は 92%であった。(参照 3、4) [3: TRS788, p24L↓9-11][4: FAS25,
16 p1/9(Weiss et al, 1981), COMMENTS p6/9] 糞中放射活性の 71%が水溶性であった。核磁気
17 共鳴、赤外分光法、質量分析法等の分析法により、糞中の水溶性代謝物の約 34%は、2,3-
18 ジヒドロ-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-3-メチル-4-ニトロ-1*H*-イミダゾール-5-オール
19 (以下「代謝物 A」という。) と同定された。カニューレを挿管装着したラットへの総投
20 与量の約 15%がこの水溶性代謝物として単離された。(参照 5) [FNP41-2, p39(Weiss, et
21 al, 1978, 1981)]

22

【事務局より】 代謝物 A の化学式について : FAS と FNP で若干報告されている化学式が異なっ
ております。2-イソプロピル基の 2 位の炭素が水酸化されたものとして、評価書案では、FNP の
表記で統一しております。

FAS : 2,3-ジヒドロ 2-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-4-ニトロ-1*H*-イミダゾール-5-オール

FNP : 2,3-ジヒドロ-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-3-メチル-4-ニトロ-1*H*-イミダゾール-5-オール

23

24 上記の試験において、[ring-2¹⁴C]標識イプロニダゾールの 4 日間連続経口投与後の尿、
25 糞、胆汁並びにカーカス、肝臓及び腸の放射活性が、それぞれ 27%、31%、34%及び 1.4%
26 であったことから、イプロニダゾールの経口吸収率は、少なくとも 60%以上と推定され
27 た。

28

【事務局より】 吸収率について記載しました。ご確認いただきますようお願いいたします。

【宮田専門委員】 吸収率を確認しました。

【山崎専門委員】 吸収率の記載を確認しました。問題ありません。

29

¹ 参照 5 の資料では、20 mg/kg 体重/日と記載されている。

² ~~組織~~臓器を取り除いた残渣 (以下同じ)

② 腹腔内投与

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用い独立して実施された2試験において、[ring-²¹⁴C]標識イプロニダゾールの単回腹腔内投与（20.5 mg/kg 体重）後の尿、糞及び呼気中から、それぞれ投与放射活性の約30%、58%及び3%が検出された。グルスラーゼ³処理前及び処理後ともに、尿及び糞中からベンゼン抽出された投与放射活性は、それぞれ僅かに0.5%及び1.0%であった。尿並びに糞中の水及びベンゼン抽出物のペーパークロマトグラフィー及びTLCでは、イプロニダゾール及び1-メチル-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-5-ニトロイミダゾール（HIP、以下「代謝物B」という。）のどちらも認められなかった。クロマトグラムの原点に残った放射活性は、極性成分を示すものであり、¹⁴CO₂の産生はイミダゾール環の開環を示すものと結論された。（参照5）[FNP41-2, p39 (Macdnald, 1977b)]

(2) 薬物動態試験（豚）

豚（4週齢、体重7kg、雄1頭）に[ring-²¹⁴C]標識イプロニダゾールを単回経口投与（43.11 mg カプセル/頭、混餌濃度0.0126%相当）し、薬物動態試験が実施された。

投与後5日間で、投与放射活性の97.9%が尿、糞及び組織中に回収された。

投与5日後の各組織における各抽出画分中の総残留濃度を表1に示した。（参照3、5）[3: TRS788, p26L↓12-14][5: FNP41-2, p33] (Laurencot, et al, 1978) 各組織中残留物の約31~71%は水溶性であった。消化管内容物の放射活性は、総回収放射活性の53.3%を占めるが、ベンゼン抽出されず、消化管内容物にはイプロニダゾール及び代謝物Bは存在しないことが示された。また、~~各組織中残留物の約29~68%は抽出できな~~か~~が組織中残留物として留ま~~った。抽出不可能な残留物は、共有結合（結合残留）又はイプロニダゾール由来断片の天然成分への取り込み~~によるを含む~~と考えられた。この試験では、代謝物は同定されなかった。（参照5）[FNP41-2, p38] (Laurencot, et al, 1978) **単位修正：**

「ppb」→「ng eq/g」 **山添委員修文**

表1 [ring-²¹⁴C]標識イプロニダゾール投与5日後の豚組織における各抽出画分中の総残留濃度

組織	総残留濃度 [*] (ng eq/g)			
	ベンゼン可溶画分	水溶性画分	不溶性画分	合計
肝臓	0.10	136.95	55.62	192.7
腎臓	0.0512 **ND	129.44	60.04	189.5
筋肉	0.486	12.66	27.97	41.1
脂肪	2.95	7.70	9.95	20.6
皮膚	2.09	13.81	20.36	36.3
血液	0.07	47.55	4.39	52.01

~~*：最小検出濃度 (ng eq/g、血液を除く)：ベンゼン可溶画分 0.0287 (脂肪) ~ 0.1320 (腎臓)、水溶性画分 0.0741 (脂肪) ~ 2.3255 (腎臓)、不溶性画分 0.0304 (肝臓) ~ 0.1187 (筋肉)~~

³ 6-グルクロニダーゼ/スルファターゼ（加水分解酵素、以下同じ）

1 ~~**：最小検出濃度 (0.1320 ng eq/g) 未満~~
 2 ND：検出されず (ベンゼン可溶画分 (腎臓) の検出限界：0.132 ng eq/g)
 3 単位修正：「ppb」→「ng eq/g」 宮田専門委員修正
 4

【事務局より】 表1の脚注について、原文では“Minimal Detectable ppb”とあります。検出限界濃度を指すのではないかとと思いますが、「最小検出濃度」と訳しております。
 【宮田専門委員】 ベンゼン可溶画分 (腎臓) の値をNDにして、脚注は「ND：検出されず (ベンゼン可溶画分 (腎臓) の検出限界：0.132 ng eq/g)」だけ記載してはどうでしょうか？

5
 6 上記試験の豚より採取した肝臓を凍結乾燥し、ラット (系統、性別不明、4匹) に経口投与 (肝臓中総残留濃度：イプロニダゾールとして0.62 µg eq/g) した。

7
 8 豚由来肝臓組織を投与したラットの排泄物及び組織中の放射活性回収率を表2に示した。(参照5) [FNP41-2, p33 (Macdonald, 1977a)] 単位修正：「ppm」→「µg eq/g」
 9
 10

11 (3) 薬物動態試験 (七面鳥)

12 1日齢から生後14週までイプロニダゾールを混餌投与 (混餌濃度0.00625%) して前
 13 処理した七面鳥 (14週齢、2羽) に[ring-2¹⁴C]標識イプロニダゾールを単回経口投与 (20
 14 mg カプセル/匹、混餌濃度0.00625%相当) し、薬物動態試験が実施された。

15 投与5日後の組織中の平均総放射活性濃度は、肝臓285.40、腎臓257.72、胸筋64.85、
 16 脚及び翼筋71.21、脂肪24.81及び皮膚/脂肪92.18 ng eq/gであった。(参照3、5) [3:
 17 TRS788, p26L ↓7-12] [5: FNP41-2, p33] (Laurencot, et al, 1977)

18 各組織から2種類の関連化合物が同定され、未変化のイプロニダゾール及び代謝物B
 19 であった。代謝物Bの構造は、赤外分光法、核磁気共鳴、紫外線分光法及び質量分析法
 20 から推定され、合成された標準物質との比較により確認された。

21 未変化のイプロニダゾール及び代謝物Bが排泄量の約40%を占めた。その他の代謝
 22 物は高親水性であり、酵素による加水分解前及び加水分解後ともに有機溶媒中に抽出さ
 23 れなかった。(参照3、5) [3: TRS788, p26L ↓15-17] [5: FNP41-2, p37] (Fellig, et al, 1969)
 24 (Weiss, et al, 1988) 単位修正：「ppb」→「ng eq/g」
 25

26 上記試験の七面鳥より採取した肝臓又は筋肉を凍結乾燥後にペレット化し、ラット
 27 (系統、性別及び匹数不明) に経口投与 (肝臓及び筋肉中総残留濃度：イプロニダゾー
 28 ルとしてそれぞれ0.96及び0.22 µg eq/g) した。七面鳥組織の投与前24時間、投与 (24
 29 時間) 中及び投与後24時間の尿、胆汁及び糞を採取し、投与24時間後のカーカス、肝
 30 臓、消化管及び消化管内容物を採取して総放射活性を測定した。

31 七面鳥由来肝臓又は筋肉組織を投与したラットの排泄物及び組織中の放射活性回収
 32 率を表2に示した。(参照3、5) [3: TRS788, p26L ↓20-23] [5: FNP41-2, p33] (Laurencot, et
 33 al, 1977) 単位修正：「ppm」→「µg eq/g」
 34
 35
 36
 37

1 表 2 豚又は七面鳥の[ring-2¹⁴C]標識イプロニダゾール残留組織の経口投与後における
2 ラットの排泄物及び組織中の投与放射性回収率 (%)

投与組織 ^a		ラットの排泄物及び組織								
		糞	消化管 内容物	合計 ^b	胆汁	カーカス	消化管 組織	肝臓	尿	合計 ^c
豚	肝臓	45.61	0.09	45.70	1.72	—	0.13	0.52	42.5	44.91
七面鳥	肝臓	56	0.36	56.36	2.77	3.11	0.25	0.42	42.8	49.35
	筋肉	23.3	0.38	23.68	5.96	8.23	0.51	0.73	52.35	67.78

3 a: 投与組織中総残留濃度: 豚/肝臓 0.62 µg eq/g、七面鳥/肝臓 0.96 µg eq/g、七面鳥/筋肉 0.22 µg eq/g、
4 b: 非吸収放射性の合計、c: 吸収放射性の合計、—: 記載なし 単位修正: 「ppm」→「µg eq/g」

6 (4) 代謝試験 (イヌ) <参考資料⁴>

7 イヌ (ビーグル種、雌、匹数不明) にイミダゾール環の 2 位の炭素を ¹⁴C で標識した
8 イプロニダゾールの異性体⁵を経口投与 (50 mg/kg 体重) し、代謝試験が実施された。
9 総投与放射性の 50%が尿中に排泄された。

10 少量の未変化体とともに、ニトロ基を含む 3 種類の主要代謝物が単離された。そのう
11 ちの 1 種類は、イプロニダゾールの主要代謝物である代謝物 B の異性体と同定された。
12 他の 2 種類の極性代謝物もイソプロピル鎖の酸化により第一級炭素原子がジオール及び
13 カルボン酸に変換され生成された。(参照 3) [FAS25, p1/9] (Assandri et al, 1978)

15 (5) 代謝試験 (in vitro)

16 [ring-2¹⁴C]標識イプロニダゾールと豚肝臓ミクロソーム調製物を好気性又は嫌気性条
17 件下でインキュベートし、代謝物が検討された。グルスラーゼ処理前及び処理後に、ベン
18 ゼン可溶性代謝物をペーパークロマトグラフィーで分離し、ラジオクロマトグラムス
19 キャンにより同定して、試料の酸化及び LSC により定量した。

20 好気性条件下では、ベンゼン抽出物から代謝物 B のみが検出され、遊離型 31.2%、結
21 合型 3.8%であった。

22 FAD (ニトロ還元エンハンサー) を含む嫌気性条件下では、グルスラーゼ処理前及び
23 処理後のいずれの場合においても、ベンゼン抽出物からはイプロニダゾール及び代謝物
24 A は検出されなかった。(参照 5) [FNP41-2, p38-39] (Laurencot et al, 1975)

26 2. 残留試験

27 (1) 残留試験 (豚)

28 ① 混餌投与

29 豚 (品種及び性別不明、5 週齢、3 頭/時点) にイプロニダゾールを 6 週間混餌投与 (混
30 餌濃度 0.02%) し、休薬期間 (0、3、4、5、6 及び 7 日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、筋
31 肉及び脂肪) 中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界: 50 ng/g) に
32 より測定された。

4 イプロニダゾールを用いた試験ではないことから参考資料とした。

5 2 位のイソプロピル基と 5 位のニトロ基を入れ替えたイプロニダゾールの異性体 (5-イソプロピル-1-メチル-2-ニトロ-1*H*-イミダゾール)

1 イプロニダゾールはいずれの組織からも検出されなかった。代謝物 B の平均組織中濃
 2 度は、休薬 0 日後の筋肉及び脂肪中でそれぞれ 327 ng/g 及び検出限界未満 (47 ng/g)
 3 であり、休薬後はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出されなかった。(参照
 4 5) [FNP41-2, p36] (MacDonald, 1969) 混餌濃度表記修正 : 「200 g/ton」 → 「0.02%」 単位修正 :
 5 「ppb」 → 「ng/g」

7 豚 (品種及び性別不明、5 週齢、3 頭/時点) にイプロニダゾールを 6 週間混餌投与 (混
 8 餌濃度 0.01%) し、休薬期間 (0、2、3、4、5 及び 6 日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、筋
 9 肉及び皮膚/脂肪) 中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界 : 2 ng/g)
 10 により測定された。

11 イプロニダゾールの平均組織中濃度は、休薬 0 日後の筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ
 12 検出限界以下 (0.5 及び 1.6 ng/g) であり、休薬後はいずれの組織のいずれの測定時点に
 13 においても検出されなかった。

14 代謝物 B の平均組織中濃度は、休薬 0 日後の筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ 167.5
 15 及び 77 ng/g であったが、休薬後はいずれの組織のいずれの測定時点においても検出さ
 16 れなかった。(参照 5) [FNP41-2, p36] (Kaykaty, 1970) 混餌濃度表記修正 : 「100 g/ton」 →
 17 「0.01%」 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/g」

19 豚 (品種及び性別不明、7 週齢、3 頭/時点) にイプロニダゾールを 14 週間混餌投与
 20 (混餌濃度 0.01%) し、休薬期間 (0~5 日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、大腿筋、腰筋、
 21 皮下脂肪及び内部脂肪) 中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界 :
 22 2 ng/g) により測定された。

23 休薬期間 0 日では、イプロニダゾールの平均組織中濃度は、腰筋及び内部脂肪中でそ
 24 れぞれ 2.8 及び 3.4 ng/g、大腿筋及び皮下脂肪で検出限界以下 (それぞれ 1.4 及び 1.9 ng/g)
 25 であり、代謝物 B の平均組織中濃度は、大腿筋、腰筋、皮下脂肪及び内部脂肪中でそ
 26 れぞれ 29.8、43.2、15.5 及び 7.1 ng/g であった。休薬後はいずれの組織のいずれの測定時
 27 点においてもイプロニダゾール及び代謝物 B とともに検出されなかった。(参照 5) [FNP41-
 28 2, p36] (Fellig, et al., 1973a) (Fellig, et al., 1975) 混餌濃度表記修正 : 「100 g/ton」 →
 29 「0.01%」 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/g」

31 ② 飲水投与

32 豚 (品種及び性別不明、平均体重 77.6 kg、3 頭/時点) にイプロニダゾールを 7 日間
 33 飲水投与 [44 mg/kg 体重 (混餌投与時用量 (混餌濃度 0.01%) の 7~15 倍の用量に相
 34 当)] し、休薬期間 (0~7 日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、大腿筋、腰筋、皮膚/脂肪及び
 35 内部脂肪) 中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃度が GC (検出限界 : 2 ng/g) によ
 36 り測定された。

37 結果を表 3 に示した。イプロニダゾール及び代謝物 B の濃度は、それぞれ休薬 5 日後
 38 及び 3 日後で、いずれの組織においても検出限界以下となった。(参照 5) [FNP41-2, p36-
 39 37] (Fellig, et al., 1973b) (Fellig, et al., 1975) 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/g」

1 表 3 豚におけるイプロニダゾール 7 日間飲水投与 (44 mg/kg 体重) 後の組織中イ
 2 プロニダゾール及び代謝物 B の濃度 (ng/g)

試料	休薬期間 (日)											
	イプロニダゾール						代謝物 B					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	5.4	ND	ND	ND	ND	ND	2.1	ND	ND	ND	ND	ND
大腿筋	448.1	98.9	9.3	ND	7.5	ND	4,913.3	72.0	4.4	ND	ND	ND
腰筋	433.4	69.0	5.6	ND	ND	ND	3,296.0	196.0	11.4	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	545.9	20.3	10.3	2.4	2.4	ND	934.4	64.6	19.1	ND	ND	ND
内部脂肪	843.5	55.1	32.0	3.6	ND	2.0	2,064.0	74.4	5.6	ND	ND	ND

3 ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g) 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/g」

4

5 (2) 残留試験 (七面鳥)

6 ① 混餌投与

7 七面鳥 (9 週齢、性別不明、10 羽/時点) にイプロニダゾールを 12 週間混餌投与 (混
 8 餌濃度 0.00625%) し、休薬期間 (0、1、2、3、4、5 及び 6 日) 後の各組織中のイプロ
 9 ニダゾール及びヒドロキシ代謝物 (代謝物 B) の濃度が GC-ECD (検出限界 : 2 ng/g)
 10 により測定された。

11 イプロニダゾールは 12 週間混餌投与後の組織中からは検出されなかった。組織中の
 12 代謝物 B 濃度を表 4 に示した。代謝物 B は休薬 4 日後以降の組織では検出されなかつ
 13 た。(参照 5) [FNP41-2, p33-34] (Kaykaty, 1969; MacDonald, et al., 1971) 単位修正 : 「ppb」
 14 → 「ng/g」

15

16 表 4 七面鳥におけるイプロニダゾール 12 週間混餌投与 (0.00625%) 後の組織中の
 17 代謝物 B の濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)				
	0	1	2	3	4
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	64.2	21.5	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	90	8.5	3.6	2.0	ND

18 ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g) 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/g」

19

20 七面鳥 (24 週齢、雄 5 羽/時点) にイプロニダゾールを 7 日間混餌投与 (混餌濃度
 21 0.025%) し、休薬期間 (0~9 日) 後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃
 22 度が GC (検出限界 : 2 ng/g) により測定された。

23 結果を表 5 に示した。イプロニダゾールは休薬 1 日後、代謝物 B は休薬 2 日後の組織
 24 で検出されなかった。(参照 5) [FNP41-2, p34-35] (Fellig, et al., 1972a) 単位修正 : 「ppb」
 25 → 「ng/g」

26

1 表 5 七面鳥におけるイプロニダゾール混餌投与 (0.025%、7 日間) 後の
2 組織中イプロニダゾール及び代謝物 B の濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)				
	イプロニダゾール		代謝物 B		
	0	1	0	1	2
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	106.8	17.7	ND
皮膚/脂肪	115.0	ND	66.2	19.9	ND

3 ND: 検出されず (検出限界: 2 ng/g) 単位修正: 「ppb」→「ng/g」

4
5 七面鳥 [18 週齢、雌雄計 54 羽 (5 羽/時点)] にイプロニダゾールを 4 週間混餌投与
6 (混餌濃度 0.00625%) した後、引き続き 2 日間を標準用量の 10 倍の濃度で混餌投与
7 (混餌濃度 0.0625%) して、休薬期間 (0~6 日) 後の各組織中のイプロニダゾール及び
8 代謝物 B の濃度が GC (検出限界: 2 ng/g) により測定された。

9 結果を表 6 に示した。イプロニダゾールは休薬期間 1 日を超えた時点で、代謝物 B の
10 残留は休薬期間 3 日を超えた時点では認められなかった。(参照 5) [FNP41-2, p35] (Fellig,
11 et al., 1972b) 単位修正: 「ppb」→「ng/g」

12

13 表 6 七面鳥におけるイプロニダゾール混餌投与 (0.00625%を 4 週間及び 0.0625%及
14 び 2 日間) 後の組織中イプロニダゾール及び代謝物 B の濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)					
	イプロニダゾール		代謝物 B			
	0	1	0	1	2	3
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	10.2	ND	1,185.5	113.0	ND	ND
皮膚/脂肪	8.2	ND	957.3	152.4	2.2	ND

15 ND: 検出されず (検出限界: 2 ng/g) 単位修正: 「ppb」→「ng/g」

16

17 ② 飲水投与

18 七面鳥 (24 週齢、雄 5 羽/時点) にイプロニダゾールを 7 日間飲水投与 (飲水濃度
19 0.0125%) し、休薬期間 (0~9 日) 後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝物 B の濃
20 度が GC (検出限界: 2 ng/g) により測定された。

21 結果を表 7 に示した。イプロニダゾールの残留は休薬期間 1 日を超えた時点で、代謝
22 物 B の残留は休薬期間 4 日を超えた時点では認められなかった。(参照 5) [FNP41-2, p34]
23 (Fellig, et al., 1971) 単位修正: 「ppb」→「ng/g」

24

25

26

27

28

1 表 7 七面鳥におけるイプロニダゾール 7 日間飲水投与 (0.0125%) 後の組織中イプ
2 ロニダゾール及び代謝物 B の濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)						
	イプロニダゾール		代謝物 B				
	0	1	0	1	2	3	4
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.9	ND	24.5	8.0	0.6	0.4	ND
皮膚/脂肪	52.0	0.8	35.5	22.1	5.5	4.2	0.4

3 ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g) 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/g」

4
5 ③ 混餌投与及び飲水投与の併用投与

6 七面鳥 [18 週齢、雌雄計 50 羽 (5 羽/時点)] にイプロニダゾールを 7 週間混餌投与
7 (混餌濃度 0.00625%) し、7 週間の投与期間の最後の 7 日間は飲水投与 (飲水濃度
8 0.0125%) を併用して、休薬期間 (0~7 日) 後の各組織中のイプロニダゾール及び代謝
9 物 B の濃度が GC (検出限界 : 2 ng/g) により測定された。

10 結果を表 8 に示した。イプロニダゾールの残留は休薬期間 1 日を超えた時点で、代謝
11 物 B の残留は休薬期間 2 日を超えた時点では認められなかった。(参照 5) [FNP41-2, p35-
12 36] (Fellig, et al., 1972c) 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/g」

13
14 表 8 七面鳥におけるイプロニダゾール 7 日間混餌 (0.0625%) 及び飲水 (0.0125%)
15 併用投与後の組織中イプロニダゾール及び代謝物 B の濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)				
	イプロニダゾール		代謝物 B		
	0	1	0	1	2
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.6	ND	141.5	0.9	ND
皮膚/脂肪	96.9	0.3	172.4	3.3	0.6

16 ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g) 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/g」

17
18 3. 遺伝毒性試験

19 イプロニダゾールの遺伝毒性試験結果を表 9 にまとめた。(参照 3) [FAS25, p6/9]
20 他に 3 種類の試験 (小核試験、優性致死試験及びヒト細胞遺伝学試験) が実施され、
21 いずれも結果は陰性であったが、試験条件が不適切であった。(参照 3) [FAS25, p6/9]

22
23 表 9 イプロニダゾールの遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	0.1~0.5 mmol/L (-S9)	陽性
		<i>S. typhimurium</i> TA1530、TA1532、TA1964	1~4 mg/mL (-S9)	陽性

	Fluctuation test	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Citrobacter freundii</i>	0.02～1.0 mmol/L 0.02～1.0 mmol/L 0.1～1.0 mmol/L	陽性 陽性 陽性
<i>ex vivo</i>	宿主経路試験 (復帰突然変異試験)	<i>S. typhimurium</i> TA1530	100 又は 150 mg/kg 体重、経口投与 宿主：マウス	陽性

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

JECFA は、イプロニダゾールは細菌を用いた試験で変異原性を示したが、哺乳動物の試験では試験条件が不十分であり、遺伝毒性を適切に評価できなかつたと報告している。(参照 3、4) [3: TRS788, p24] [4: FAS25, COMMENTS p6/9]

イプロニダゾールは、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test で陽性であった。また、*ex vivo* (宿主経路試験) の復帰突然変異試験で陽性であった。JECFA で報告されている哺乳動物を用いた試験 (小核試験、優性致死試験及びヒト細胞遺伝学試験) については、試験条件が不適切であったとする報告のみで、詳細が不明である。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、イプ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かっいと判断した。

【事務局より】 イプロニダゾールについて、*in vivo* 試験がない状況です。細菌を用いた試験では全て陽性でした。メトロニダゾールやジメトリダゾールの評価で、ニトロ還元酵素による可能性が示唆されたことから、イプロニダゾールについても、この陽性結果は同じことが考えられますが、ロニダゾールと同じように、証明する試験はありません。利用可能な *In vivo* 試験はない状況です。イプ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、「判断できない」とするか、「否定できない」とするか、ご検討をお願いいたします。(現時点では、陽性が示され、否定する材料がない点で、「否定できない」と表記しています。)

【能美専門委員】 イプロニダゾールの遺伝毒性、データがあまりに少なく判断出来にくいですが、細菌を用いる試験結果で陽性が出ていますので、「可能性については否定できなかった」が良いと思います。

14
15
16
17
18
19

4. 急性毒性試験

イプロニダゾールの急性毒性試験結果を表 10 に示した。(参照 3) [FAS25, p1-2/9]

表 10 イプロニダゾールの各種動物における LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	性別等	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	雌雄	経口	970
		腹腔内	600
		皮下	>400
ラット	雌雄 (成体)	経口	920
	雌雄 (新生児)	経口	205
ウサギ	雌雄	経口	960

1 5. 亜急性毒性試験

2 (1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料 6>

3 ラット (系統不明、雌雄各 5 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 13 週間混餌投与 (0、
4 20、80 又は 320 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

5 戒育速度体重増加量及び摂餌量は、全ての群で同等であった。 **吉田敏則専門委員修文**

6 **【吉田敏則専門委員】** 原文は “growth rate” ですが、体重増加量のほうが適切かと思えます。

7 血液学的検査及び尿検査では、投与による影響はみられなかった。

8 剖検では投与による病理学的変化はみられなかった。臓器重量では、全ての投与群の
9 雄の肝臓及び腎臓の絶対重量が増加し、320 mg/kg 体重/日投与群の全例で肝臓の相対重
10 量が増加した。病理組織学的検査は実施されなかった。(参照 3) [FAS25, p2/9] (Sadek &

Banzinger, 1968) **山手専門委員修文**

11 **【山手専門委員】** 「320 mg/kg 体重/日投与群の全例で肝臓の・・・」について:「全例で」
と記載すると、一個体一個体で増加したようにとれる。「全例」は不要ではないでしょうか。
→【事務局より】 JECFA 評価書では “relative liver weights of all rats of the highest dose groups”
とあったことから記載いたしました。

12 JECFA は本試験の NOEL を設定していない。

13 (2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料 7>

14 ラット (系統不明、雌雄各 8 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 13 週間混餌投与 (0、
15 20、80 又は 320 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

16 体重は 320 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で有意に減少した。

17 摂餌量は、20 mg/kg 体重/日投与群の雌を除く全ての群で同等であった。この 20 mg/kg
18 体重/日投与群の雌は他の群の雌よりも摂餌量が多かった。 **山手専門委員修文**

19 眼検査、血液学的検査、臨床生化学的検査及び尿検査では、投与による変化はみられ
20 なかった。

21 ~~臓器重量では、卵巣の絶対及び相対重量の減少がみられた (投与群について原文に記~~
22 ~~載なし)。しかし、組織学的な変化は認められなかった。~~ 320 mg/kg 体重/日投与群の雄
23 では肝細胞肥大がみられた。(参照 3、4) [3: TRS788, p25] [4: FAS25, p2/9 (Banarjee et al.,

24 1968)] **山手専門委員修文**

25 **【山手専門委員】** 「臓器重量では、・・・組織学的な変化は認められなかった。」について:
群が不明であれば、削除しても良いのではないのでしょうか。

26 JECFA は、320 mg/kg 体重/日投与群の雄の肝細胞肥大に基づき、本試験の NOEL を
27 80 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) [4: FAS25, COMMENTS p6-7/9]

28 **【追加のご確認】** JECFA は NOEL を設定しておりますが、脚注 7 の説明により、参考資料とし
ています。NOEL を設定する試験とするか、ご確認をお願いいたします。

6 病理組織学的検査が実施されず、試験の詳細が報告されていないことから参考資料とした。

7 試験の詳細が報告されていないことから参考資料とした。

1 (3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

2 イヌ (ビーグル種、雄雌各 2 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 13 週間経口投与 (0、
3 20、80 又は 160 mg/kg 体重/日、カプセル、週 6 日投与) による亜急性毒性試験が実施
4 された。毒性所見を表 11 に示した。

5 160 mg/kg 体重/日投与群では、2 例が死亡し、さらに 1 例は瀕死状態のため安楽死処
6 置された。4 例目についても試験開始後 7 週間で投与を中止した。この投与群の全例で
7 体重減少、脱水症状、流涎、流涙、振戦、運動失調及び瞳孔拡張がみられた。剖検では、
8 内臓のうっ滞血 (congestion of internal organs) 及び肝腫大がみられた。 **山手専門委員・**

9 **吉田敏則専門委員修文**

【山手専門委員】 死亡した 2 例の性別は？
→ 【事務局より】 JECFA 評価書を参照しており不明です。

10 80 mg/kg 体重/日投与群では、軽度の流涎及び流涙、僅かな体重減少並びに肝臓重量
11 の増加がみられた。病理組織学的検査では、肝細胞質の軽度の顆粒 (a mild granularity
12 of the cytoplasm) 及び胆管における間葉系細胞の増加 (an increase of mesenchymal
13 cells in biliary tract) がみられた。(参照 3、4) [3: TRS788, p25] [4: FAS25, p2/9 (Sadek &
14 Banzinger, 1968)] **小川専門委員修文** **山手専門委員・吉田敏則専門委員・小川専門委員修文案ご**

15 **提示**

“a mild granularity of the cytoplasm”:

- 【山手専門委員】 「肝細胞質の軽度の顆粒状変化」
- 【吉田敏則専門委員】 「肝細胞の顆粒状色素の軽度の沈着」
- 【小川専門委員】 色素については不明ですので、「肝細胞細胞質の軽度の顆粒状変化」では
いかがでしょうか。

“an increase of mesenchymal cells in biliary tract”:

- 【山手専門委員】 「小葉間胆管周囲における間葉系細胞の増加」
- 【吉田敏則専門委員】 「胆管周囲における線維化」
- 【小川専門委員】 “biliary tract”がどのレベルの胆管を指しているのかわかりません。また、
mesenchymal cells が線維細胞のみを指すのかわかりませんので、「胆管周囲における間葉系
細胞の増加」では如何でしょうか。

16 JECFA は、本試験の NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) [4: FAS25,
17 COMMENTS p7/9]

18 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、80 mg/kg 体重/日投与
19 群に流涎、流涙、僅かな体重減少、肝臓の重量増加及び肝臓における病理組織学的変化
20 (肝細胞質の顆粒、胆道における間葉系細胞の増加) がみられたことから、NOAEL を
21 20 mg/kg 体重/日と設定した。

22 表 11 イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量	雌雄
160 mg/kg 体重/ 日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は安楽死処置 (3/4 例) ・体重減少、脱水症状、流涎、流涙、振戦、運動失調、瞳孔拡張 ・内臓のうっ滞血、肝腫大

80 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、流涙、僅かな体重減少 ・肝臓重量の増加 ・肝細胞質の顆粒、胆道における間葉系細胞増加
---------------------	--

1

【事務局より】

① 剖検及び病理所見について、ご確認をお願いいたします。
【山手専門委員】 修正しています。

② 動物数がとても少ないですが、NOAEL 等の設定はできますでしょうか。
【山手専門委員】 雌雄計 4 例とすれば、評価できると思いますが、血液データがなく、当日議論したいと思います。
【吉田敏則専門委員】 N 数が少ないので、NOAEL の設定はできないと思います。
【小川専門委員】 通常は雌雄各 4 匹と認識していますが？

2

3 6. 慢性毒性及び発がん性試験

4 (1) 104 週間慢性毒性試験 (イヌ)

5 イヌ (ビーグル種、雌雄各 8 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 104 週間混餌投与
6 [混餌濃度 : 0、20、200 又は 2,000 ppm (0、0.51、5.4 又は 62 mg/kg 体重/日に相当)]
7 による慢性毒性試験が実施された。投与開始約 1 年後に各群雌雄各 2 匹を中間検査に用
8 いた。毒性所見を表 12 に示した。

9 投与開始後 99 週で死亡した 1 例 (雄) を除き全例が試験期間終了まで生存した。

【山手専門委員】 どの群か分かりますか？
→ 【事務局より】 JECFA 評価書を参照しており不明です。

10 一般状態では、投与群の方がで皮膚炎、耳の炎症及び流涎がみられるの発生頻度が高
11 増加した。

12 体重では、試験終了時に 2,000 ppm 投与群の雌雄で対照群より有意な低下がみられ
13 た。

14 平均摂餌量は、試験期間を通して変化したが、投与群の方が対照群に比べて少ない
15 傾向がみられた。しかし、有意な用量相関性変化はなかった。山手専門委員・吉田敏則專
16 門委員・佐藤委員修文

17 眼検査では、投与による影響はみられなかった。

18 血液生化学的検査では、2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP が試験期間を通して有意に
19 上昇した。また、雄では、投与開始後 24 か月を除き K が有意に低下した。雌では、投
20 与開始 6 か月後及び 9 か月後のみ K の有意な低下がみられた。

21 剖検では、2,000 ppm 投与群で脂肪枯渇 (fat depletion) が認められた (10/11 例)。

22 山手専門委員・吉田敏則専門委員修文案ご提示

“fat depletion”:
【山手専門委員】 「脂肪沈着の減少」
【吉田敏則専門委員】 「脂肪組織の減少」
【小川専門委員】 「脂肪の減少」でも良いと思います。

23 臓器重量では、2,000 ppm 投与群で肝臓 (雌雄) 及び肺 (雌) の相対重量が有意に増
24 加した。

1 **組織病理組織**学的検査では、2,000 ppm 投与群で肝細胞内の顆粒状色素の増加がみら
 2 れた。200 ppm 以下投与群では投与による影響は認められなかった。(参照 3、4) [3:
 3 TRS788, p25] [4: FAS25, p4-5/9(Tucek, 1980)] **山手専門委員・吉田敏則専門委員修文**

4 JECFA は、本試験の NOEL を 200 ppm (5.4 mg/kg 体重/日に相当) と設定してい
 5 る。(参照 4) [4: FAS25, COMMENTS p7/9]

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、2,000 ppm (62 mg/kg
 7 体重/日に相当) 投与群に体重**量**減少、血液生化学的検査パラメーターの変化 (ALP の上
 8 昇及び K の低下) 及び肝細胞内の顆粒状色素の増加がみられたことから、NOAEL を
 9 200 ppm (5.4 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。 **山手専門委員修文**

表 12 イヌを用いた 104 週間慢性毒性試験の毒性所見

投与量	雌雄
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・ALP 上昇 ・K 低下 (雄: 3~21 か月、雌: 6~9 か月のみ) ・脂肪枯渇 ・肝細胞内顆粒状色素増加
200 ppm	毒性所見なし

【事務局より】

① 臓器重量は相対重量の報告のみであったことから、表 12 の毒性所見には入れておりません。本文には残しておいた方がよいでしょうか。

【山手専門委員】 記載のみでよいと思います。

【吉田敏則専門委員】 13 週試験で肝臓の影響が観察されますので、残しておいてよいと思います。

【寺岡専門委員】 案外、はっきりしていないような印象がありますので、あえて指摘させていただきます。毒性所見の表ですので、ここに採用した記載は毒性に限り、本文中の所見は必ずしもそうでないというこでよろしいでしょうか。もしそうであれば、今後もそのように、是非統一していくべきと思います。

→【事務局より】 毒性所見と判断されたものを表に示し、毒性所見とはしないが、見られた所見で特に記載しておきたいもの、あるいは毒性所見とはしないとの判断がなされたものについては理由とともに本文に残す、といった方向での整理としていきたいと思っております。

【小川専門委員】 高用量群では体重が減少していますので、肝臓の絶対重量に有意差がないということは、むしろ高用量群で肝重量が相対的に増加傾向を示していることと一致します。程度の問題はあると思いますが、影響の可能性として本文に残すことに賛同いたします。

【追加のご確認】 ALP 上昇及び肝細胞内顆粒状色素の増加と、肝臓における所見を伴っていることから、肝臓の相対重量について毒性所見とすべきか、ご確認をお願いいたします。

② JECFA は NOEL の設定をしています。本専門調査会でも NOAEL の設定はできますでしょうか。

【山手専門委員】 設定してもよいと思います。

【吉田敏則専門委員】 設定してよいと思います。

【寺岡専門委員】 設定可能と思います。

【小川専門委員】 同意いたします。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

(2) 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたイプロニダゾールの 109 週間混餌投与 [混餌濃度 : 0、20、200 又は 2,000 ppm (0、1、10 又は 110 mg/kg 体重/日に相当)] による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

生存率は、雄では全ての群で同等であったが、雌では 20 ppm 及び 2,000 ppm 投与群で対照群より低かった。

一般状態では、投与に起因する変化はみられなかった。

体重では、2,000 ppm 投与群の雌雄で投与開始後 51 週に有意な減少がみられた。数例で大きな乳腺腫瘍がみられたため、その後の体重の統計学的解析は行われなかった。しかし、投与開始 2 年目以降では、全ての投与群の平均体重が対照群よりも低値であった。

摂餌量は、全ての投与群ともに対照群と同等であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、ある種の測定項目で投与による変化がみられた。これらの変化は僅かであり、この試験より高い用量で実施された 13 週間亜急性試験 [II. 5. (1) 及び(2)] では変化がみられなかったことから、変化がみられたこれらの所見は、生物学的に重要なものではないと考えられた。

剖検及び病理組織学的検査では、投与による非腫瘍性病変はみられなかった。腫瘍性病変については、2,000 ppm 投与群の雌で乳腺腫瘍の発生率の上昇がみられた。また、同群では、腫瘍の発現が早く (75 週間後の腫瘍発生率の比較)、担がん動物 1 匹当たりの乳腺腫瘍の発生個数は、対照群に比べ増加していた (表 13)。(参照 3、4) [3: TRS788, p24-25] [4: FAS25, p3-4/9 (Brentnall et al., 1977)]

【山手専門委員】 乳腺腫瘍の発生率上昇について、統計処理はないのでしょうか？

→【事務局より】 JECFA 評価書を参照しており不明です。

JECFA は、本試験の結果から、2,000 ppm 投与群の雌では乳腺腫瘍が形成されると結論した。しかし、この系統のラットでは腫瘍発生率が一般的に高く、対照群における高い腫瘍発生率のため明確な NOEL の設定はできなかったと報告している。(参照 4)

[4: FAS25, COMMENTS p7/9]

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄にみられた体重減少以外、顕著な毒性所見は得られなかったが、対照群の腫瘍発生率が高かったことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、明確な NOAEL を設定することはできないと判断した。また、2,000 ppm (110 mg/kg 体重/日に相当) 投与群の雌で乳腺腫瘍の発生率の上昇がみられたことから、発がん性が示唆された。

1 表 13 ラットを用いたイプロニダゾールの 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験にお
2 ける雌の乳腺腫瘍の発生数 (発生率%)

項目	投与量 (ppm)			
	0	20	200	2,000
乳腺腫瘍発生数*	42 (84%)	32 (64%)	37 (74%)	48 (96%)
投与開始 75 週間後の腫瘍発生数及び発生率	7 (14%)	12 (24%)	10 (20%)	18 (36%)
担がん動物 1 匹当たりの乳腺腫瘍の発生個数	2.76	2.72	3.08	3.68

3 n=50
4 *: 過去の 3 試験から得られた背景データ (非投与群の雌における良性乳腺腫瘍発生数) : 22/43
5 (51%)、31/44 (70%) 及び 29/47 (62%)
6

【事務局より】 JECFA は、対照群における腫瘍発生率が高かったことから、明確な NOEL の設定はできなかったとしています。しかし、腫瘍発生率が高かったため、何が比較できず NOEL が設定できなかったのかについては述べられていません。本専門調査会において、NOAEL の設定はできますでしょうか。

【山手専門委員】 乳腺腫瘍の発生率の統計学的な処理はされているのでしょうか? 2,000 ppm 群雌雄の体重減少は、51 週までなので、限定された期間ですので、設定は難しいと思います。当日議論します。

【吉田敏則専門委員】 JECFA の設定できないとした理由はよくわかりません。設定は可能かと思えます。

【寺岡専門委員】 詳細不明につき、設定不可能と思えます。

【小川専門委員】 対照群を含めて腫瘍が高率に発生しており、対照群も正常値から逸脱している可能性があると考えます。NOAEL 設定は困難かと思えます。

7
8 (3) 89 又は 100 週間発がん性試験 (マウス)

9 マウス (CD-1 系、雌雄各 80 匹/群) を用いたイプロニダゾールの混餌投与 [混餌濃
10 度 : 0 (2 群)、20、200 又は 1,000 ppm (0、3、30 又は 150 mg/kg 体重/日に相当)] に
11 よる発がん性試験が実施された。投与期間は雄で 89 週間、雌で 100 週間であった。
12 体重及び摂餌量は、投与群と対照群で同等であった。生存率には投与群と対照群で有
13 意な差はなかった。100 週間混餌投与後の生存率は 20% であった。

【山手専門委員】 100 週間観察したのは雌のみですから、これは雌のみですね? また 20% とするより、範囲の記載がよいと思います。分かれば。
→【事務局より】 JECFA 評価書を参照しており不明です。

14 剖検では、投与による変化はみられなかった。
15 腫瘍性病変については、1,000 ppm 投与群の雌雄で肺の良性増殖性病変 (過形成及び
16 腺腫) の有意な増加がみられた ($p < 0.05$)。肺の過形成及び腫瘍性病変の発生数を表 14
17 に示した。病変数の有意な増加は、肺の過形成及び腺腫のみであったが、1,000 ppm 投
18 与群では腫瘍 (雌雄) 及び癌 (雄) の発生個数 (multiplicity) (担がん動物 1 匹当たり
19 の腫瘍又は癌数) の軽度の増加がみられた。肺腺腫は、この系統のマウスにおける一般
20 的な腫瘍であるが、1,000 ppm 投与群での発生率は背景データ (同一施設における過去
21 の 8 試験の対照データ : 雄 2/50~10/59、雌 2/59~11/59) を超えていた。過形成につい

1 ては、背景データがなかったが、対照群より有意に増加していた (p<0.05)。

【山手専門委員】 「腫瘍 (雌雄) 及び癌 (雄) について
腫瘍とは、良性と悪性腫瘍すべてを、癌とは上皮性悪性腫瘍のみをさすと理解してよいでしょうか?
→【事務局より】 JECFA 評価書では“tumor multiplicity in both sexes and carcinoma of males”とあったことから、それぞれ「腫瘍 (雌雄)」、「癌 (雄)」と訳しました。

2 白内障の発症に関する追加の眼検査が 13 週間毎及び試験終了時に実施された。投与
3 による眼に対する影響はみられなかった。(参照 3、4) [3: TRS788, p24] [4: FAS25, p2-
4 3/9, p5/9(Reno et al., 1981)]

5 JECFA は、肺の過形成及び腫瘍性病変に基づき、本試験の NOEL を 200 ppm (30
6 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4) [4: FAS25, COMMENTS p6-7/9]

7 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、非腫瘍性病変に係る詳
8 細な情報が不明であることから、NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。
9 また、1,000 ppm (150 mg/kg 体重/日に相当) 投与群で肺腫瘍の有意な増加がみられた
10 ことから、発がん性が示唆された。

11

12 表 14 マウスを用いたイプロニダゾールの 89 又は 100 週間発がん性試験における
13 肺の過形成及び腫瘍性病変の発生数

性別	雄					雌				
	0	0	20	200	1,000	0	0	20	200	1,000
投与量 (ppm)	0	0	20	200	1,000	0	0	20	200	1,000
被験動物数	78	79	77	78	78	79	78	80	79	79
過形成	8	8	3	11	36*	8	8	7	13	25*
腺腫	8	8	7	13	25*	6	5	3	4	20*
担がん動物 1 匹当 たりの腺腫発生個数 訳のご確認原文 “Adenoma (multiple)”	0	2	1	2	7	0	0	1	1	6
癌腫	3	2	3	1	7	0	3	0	3	2
担がん動物 1 匹当 たりの癌腫発生個数 訳のご確認：原文 “Adenoma (multiple)”	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
腺腫及び又は癌腫	11	9	10	13	27	6	8	3	6	21

14 * p<0.05

15

【事務局より】 JECFA は本試験に NOEL を設定していますが、本専門調査会では非腫瘍性病変に係る詳細な情報が不明であることから、NOAEL を設定することは適当でないとしています。ご確認をお願いいたします。

【山手専門委員】 以前腫瘍性病変で NOAEL を設定したことがあったと思いますが、非腫瘍性病変の状況が不明ですので、設定は避ける方がよいと思います。

【吉田敏則専門委員】 肺の過形成は非腫瘍性病変ですが、それ以外の臓器の非腫瘍性病変のデータの記載がないということでしょうか。

→【事務局より】 JECFA 評価の記載には、これ以上の報告がないということです。
 【寺岡専門委員】 先ほどと同様に詳細不明ですので、事務局案に賛成します。
 【小川専門委員】 肺以外の情報が限られていますので、NOAEL 設定は困難と考えます。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (CFY 系、雄 10 匹及び雌 20 匹/群) にイプロニダゾールを混餌投与 [混餌濃度：0、20、200 又は 2,000 ppm (0、1、10 又は 100 mg/kg 体重/日に相当)] し、3 世代繁殖試験が実施された。各群ともに 80 日間混餌投与した後、交配した。

2,000 ppm 投与群の親動物 (雌雄) ~~(in rats of both sexes)~~ 及び妊娠雌で 成育不良体重増加抑制 がみられた。交尾行動、分娩、同腹児数及び出生後の成長には、投与による影響はみられなかった。※各投与群中 1 例に 精巣の退行性変化 (精細管の損傷、精子形成の 喪失不全) が ※各投与群で 1 例ずつ みられたが、受胎率には投与による影響はみられなかった。(参照 3、4) [3: TRS788, p25][4: FAS25, p5/9(Dale, 1976)] **青山専門委員・渡邊**

専門委員修文

【青山専門委員】 「成育不良」について：原文には「reduced growth」と記載されていますが、妊娠動物に「生育不良」という用語は当てはめにくいので、「体重増加抑制」と意識すべきと思います。

【渡邊専門委員】 同意いたします。

JECFA は、本試験における NOEL を 200 ppm (10 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4) [4: FAS25, COMMENTS p7/9]

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、2,000 ppm (100 mg/kg 体重/日に相当) 投与群の親動物及び妊娠雌で 成育不良体重増加抑制 がみられたことから、NOAEL を 200 ppm (10 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

【事務局より】 波線部 (※) について、参照 4 の資料 (JECFA 評価書) では、2.2.4.1 に原文 “in one animal in all treated groups.”、3. Comment に原文 “in one animal in each of the treated groups.” となっております。評価書案では 2.2.4.1 の本文に基づいて記載しています。

【渡邊専門委員】 どちらが正しいのか分かりませんが、「各投与群で 1 匹ずつ」で了解しました。原本は確認できないのでしょうか。

→【事務局より】 JECFA 評価書の参照には、Unpublished とあるので、確認は難しいです。

【追加のご確認】 本試験では、精巣の退行性変化 (精細管の損傷、精子形成の喪失) が報告されておりますが、みられた例数は、各投与群で 1 例ずつです。受胎率には投与による影響はみられなかったともありますが、この所見について、毒性とみるか否か、ご検討をお願いいたします。

【渡邊専門委員】 詳細が不明ですが、精巣の退行性変化が各投与群 1 匹では一般的に有意な増加とはいえ、受胎率にも影響が認められていませんので、これで精巣への毒性があるとは判断できないと考えます。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (Füllingsdorf アルビノ、39 匹/群) に、イプロニダゾールを強制経口投与

1 (0、10 又は 100 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～15 日
2 に行った。対照群及び投与群をそれぞれ 2 群に分け、第 1 群の母動物を妊娠 20 日に安
3 楽死させ、子宮及び胎児の検査を行った。第 2 群の母動物は出産させ、授乳期間を通じ
4 て哺育させた。児動物は、生後 22 日に安楽死させた。

5 受胎率、同腹児数、同腹児体重及び吸収胚率は、全ての群で同等であった。骨格奇形
6 及び内臓奇形はみられなかった。児動物の生存率及び発育には投与による影響はみられ
7 なかった。(参照 3、4) [3: TRS788, p25] [4: FAS25, p5/9(Backes, 1976)] **渡邊専門委員修正**

8 JECFA は、100 mg/kg 体重/日投与群で投与による何らの影響もみられなかったこと
9 から、本試験の NOEL を 100 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) [4: FAS25, COMMENTS
10 p7/9]

11 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、最高用量の 100 mg/kg
12 体重/日投与群で投与による影響がみられなかったことから、母動物、胎児及び児動物に
13 対する NOAEL をいずれも 100 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

14
15 **(3) 発生毒性試験 (ウサギ)**

16 妊娠ウサギ (Yellowsilver、20 匹/群) に、イプロニダゾールを強制経口投与 (0、1、
17 10 又は 100 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行
18 い、妊娠 29 日に全ての母動物を検査した。

19 100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に、体重増加の有意な遅延抑制及び鎮静がみられ、
20 吸収胚数の有意な増加がみられした。

【青山専門委員】 「体重の有意な遅延」について：原文の「the form of significantly delayed maternal weight development」は、「体重増加抑制」と訳して差し支えないと思います。

21 胎児でには、投与に起因する骨格奇形及び内臓奇形はみられなかった。(参照 3、4)
22 [3: TRS788, p25] [4: FAS25, p5-6/9(Backes, 1977)] **青山専門委員修文**

23 JECFA は、10 mg/kg 体重/日投与群で投与による何らの影響もみられなかったことか
24 ら、本試験の NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) [4: FAS25, COMMENTS
25 p7/9]

26 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、100 mg/kg 体重/日投与
27 群の母動物に体重増加遅延抑制、鎮静及び吸収胚数の増加がみられたことから、母動物
28 及び胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。~~最高用量である 100 mg/kg~~
29 ~~体重/日投与群の胎児では、骨格奇形及び内臓奇形がみられなかったとの報告であるが、~~
30 ~~投与によるその他の影響については不明であったことから、胎児に対する NOAEL は設~~
31 ~~定できなかつた。~~催奇形性はみられなかった。

【事務局より】 JECFA は、母動物、胎児を分けずに、本試験における NOEL を設定しています。
現在の評価書案では、母動物には一般状態及び吸収胚数の増加が報告されていることから、
母動物に対する NOAEL を設定。胎児については、奇形に係る情報のみであったことから、胎児
に対する NOAEL は設定できなかつたとしています。NOAEL の設定の仕方についてご審議をお
願いたします。

【青山専門委員】 「吸収胚数の増加」は胎児毒性 (発生毒性) に分類されるべき影響であり、胚・

胎児に対する影響についてそれ以上の言及がないことは「10 mg/kg/day 以下の用量では胎児（発生）毒性は認められなかった」ことを意味するので、胎児に対する NOAEL は十分に設定できると思います。

【渡邊専門委員】 同意いたします。

1
2

【事務局より】 山添委員から、Robert H. Foote (2002) の文献が提供されております。

- ・評価に採用できるかどうか、
 - ・採用できる場合は、どういった内容を評価書案に記載するか、
- のご確認をお願いいたします。

【渡邊専門委員】 本文献は、ウサギ及びヒト精子を用いた *in vitro* 試験であります。ウサギにおいてはメトロニダゾール及びイプロニダゾールによる精子の運動性及び人工授精への影響をみたもので、イプロニダゾールでは濃度に依存して運動精子率の減少がみられ、妊娠は全く成立していない。ヒトにおいてはハムスター卵子による精子の侵入試験を実施したもので、イプロニダゾールによってハムスター卵子透明体への精子の付着は見られたが、精子の侵入はみられていない。

本文献は、イプロニダゾールの生殖毒性の機序を知るうえで重要な論文であり、(参考資料)として、7. 生殖発生毒性試験の最後に、生殖毒性試験 (*in vitro*) として加えることもできますが、とくに追加しなくても良いと思います。

【青山専門委員】 この論文で調べられた内容は、むしろ殺精子剤として直接腔に適用される場面を想定した薬効評価に近いものと思われます。ウサギまたはヒトの精液に対する高濃度暴露 (5 mg/L) で精子の運動性や授精能 (妊性) が著しく低下するとのデータはほぼ信頼できるものの、いずれも食品経由の暴露では起こり得ない高濃度での現象であり、例数が不足して無影響量を推測することも困難です。したがって、渡邊先生のご意見の通り、特に記載を追加しなくても良いと判断いたします。

3
4
5
6

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、1989 年にイプロニダゾールを評価している。

5 イプロニダゾールは、細菌を用いた試験で変異原性を示したが、哺乳動物の試験では
6 試験条件が不十分であり、遺伝毒性を適切に評価できなかった。また、ラットを用いた
7 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、イプロニダゾール高用量投与群の雌で
8 は乳腺腫瘍が形成されると結論された。しかし、この試験に用いられた系統のラットで
9 は腫瘍発生率が一般的に高く、対照群において腫瘍発生率が高かったため明確な NOEL
10 の決定はできなかった。

11 このため、JECFA は、ラットを用いた 109 週間慢性毒性/発がん性試験が NOEL を
12 決定するには不適切であったことから、イプロニダゾールの一日摂取許容量 (ADI) を
13 設定することはできないと判断している。(参照 3、4) [3: TRS788, p25][4: FAS25, COMMENTS
14 p7/9]

15 他にも懸念事項として、代謝試験において、イプロニダゾールは 5-ニトロイミダゾール
16 を特徴付ける代謝経路、特に、酸化が 2-アルキル基で起こり、還元が 5-ニトロ基で起
17 ころ可能性、分子の切断によりイミダゾール環が断片化し、分解産物の天然組織成分へ
18 の取り込みがある程度進むことが考えられたが、一方で結合残留物が形成される可能性
19 があり、JECFA は、この可能性を安全性評価の際に考慮しなければならないとしてい
20 る。(参照 5) [FNP41-2, p40]

21 2. 食品健康影響評価

22 イプロニダゾールは、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test
23 で陽性であった。また、*ex vivo* (宿主経由試験) の復帰突然変異試験で陽性であった。
24 一方、哺乳動物を用いた試験では、試験条件が不適切で遺伝毒性を評価できなかったと
25 する報告があった。以上のことから、イプロニダゾールが生体にとって問題となる遺伝
26 毒性を示す可能性については否定できなかいと判断した。

27 マウスを用いた 80 又は 100 日間発がん性試験及びラットを用いた 109 週間慢性毒性
28 /発がん性併合試験が実施されている。マウスを用いた試験では、1,000 ppm 投与群で肺
29 腫瘍の有意な増加が、ラットを用いた試験では、2,000 ppm 投与群の雌で乳腺腫瘍の発
30 生率の上昇がみられたことから、発がん性が示唆された。腫瘍発生のメカニズムは報告
31 されていないが遺伝毒性に基づくものが否定できなかった。 山添委員・吉田緑委員修文

32 各種毒性試験の結果から得られたイプロニダゾールの NOAEL の最小値は、イヌを用
33 いた 104 週間慢性毒性試験における体重減少、臨床生化学的検査パラメーターの変化
34 (ALP の上昇及び K の低下) 及び病理組織学的変化 (肝細胞内の顆粒状色素の増加)
35 に基づく NOAEL の 5.4 mg/kg 体重/日であった。しかし、イプロニダゾールが遺伝毒
36 性発がん物質であることを否定できなかったことから、現在得られている NOAEL を
37 ADI の設定に用いることはできないと判断した。 山手専門委員「現在得られている
38 NOAEL を ADI の設定に用いることはできないと判断した。」の解釈でよいと思います。

39 以上のことから、イプロニダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定するこ
40

1 とができず、発がん性が示唆されたことから、ADI を設定することは適当べきでないと
2 考えられる判断した。

3

【事務局より】 既に遺伝毒性発がん性物質であることが否定できないとした場合、色つき部分
の記載は不要かと思いますが、いかがでしょうか。

4

5

1 表 15 JECFA 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 (mg/kg 体重/日)
マウス	89~100 週間発がん性	0、20、200、1,000 ppm (0、3、30、150)、混餌投与	30 (200 ppm、NOEL) 肺腫瘍増加
ラット	13 週間亜急性毒性	0、20、80、320、混餌投与	- 320 雄：肝臓重量増加
	13 週間亜急性毒性	0、20、80、320、混餌投与	80 (NOEL) 肝細胞肥大 (雄)、体重減少
	109 週間慢性毒性/発がん性併合	0、20、200、2,000 ppm (0、1、10、110)、混餌投与	- 110 雌：乳腺腫瘍の発生率上昇
	3 世代繁殖	0、20、200、2,000 ppm (0、1、10、100)、混餌投与	10 (200 ppm、NOEL) 親動物及び妊娠雌の成育不良、
	発生毒性	0、10、100、強制経口投与	100 (NOEL) 投与による影響なし 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、1、10、100、強制経口投与	10 (NOEL) 母動物：体重増加遅延、鎮静 胚：吸収胚数増加 催奇形性なし
イヌ	13 週間亜急性毒性	0、20、80、160、経口投与 (カプセル)、週 6 日	20 (NOEL) 肝臓重量増加、肝臓病変 (肝細胞の細胞質顆粒性、胆道における間葉系細胞の増加)
	104 週間慢性毒性	0、20、200、2,000 ppm (0、0.51、5.4、62)、混餌投与	5.4 (200 ppm、NOEL) 体重増加量減少、肝細胞変化 (細胞内顆粒状色素の増加)
ADI 設定根拠			-
ADI 設定根拠資料			-
ADI			-

2
3

1 <別紙1：代謝物/分解物略称>

略称等	化学名
代謝物 A	2,3-ジヒドロ-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-3-メチル-4-ニトロ-1 <i>H</i> -イミダゾール-5-オール
代謝物 B	1-メチル-2-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-5-ニトロイミダゾール (HIP)

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
ALP	アルカリホスファターゼ
EMEA	欧州医薬品審査庁
FAD	フラビンアデニンジグヌクレオチド
FDA	米国食品医薬品庁
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-ECD	電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
TLC	薄層クロマトグラフィー

5

6

1 <参照>

- 2 1. 食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第十一条第三項の規定により人の健康を損な
3 うおそれのない量として厚生労働大臣が定める量を定める件（平成 17 年厚生労働省
4 告示第 497 号）
- 5 2. The Merck Index, 15th, 2013. [Merck Index]
- 6 3. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO
7 Food Additives Series, No. 25, 1990. [FAS25]
- 8 4. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-fourth
9 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO
10 Technical Report Series, No. 788, 1989. [TRS788]
- 11 5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FNP 41/2, 1989.
12 [FNP41/2]
- 13 6. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCT, Position
14 Paper on Availability of Veterinary Medicines agreed on March 1999.
15 EMEA/CVMP/151/99-FINAL, 1999. [EMEA 1999]
- 16 7. FDA: Approved Product, Section 6.0-Voluntary Withdrawal, 2015. [FDA Approved
17 Product]
- 18