

(案)

動物用医薬品評価書

ロニダゾール

2 0 1 4 年 4 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	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験	8
(2) 代謝試験（ラット）	9
(3) 代謝試験（豚）	10
(4) 代謝試験（七面鳥）	11
(5) 代謝試験（ <i>in vitro</i> ）	12
(6) 生物学的利用試験（ラット及び豚）	13
2. 残留試験	14
(1) 残留試験（豚）	14
(2) 残留試験（七面鳥）	16
(3) 難分解性長期残留物（ <u>persistent residue</u> ）について	17
3. 遺伝毒性試験	18
(1) ロニダゾール	18
(2) ロニダゾールのタンパク質結合残留物	20
4. 急性毒性試験	21
5. 亜急性毒性試験	22
(1) 13週間亜急性毒性試験（ラット）	22
(2) 17週間亜急性毒性試験（イヌ）	23
6. 慢性毒性及び発がん性試験	24
(1) 2年間慢性毒性試験（イヌ）	24
(2) 81週間発がん性試験（マウス）	25
(3) 95週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	26

1	(4) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	27
2	7. 生殖発生毒性試験	29
3	(1) <u>23</u> 世代繁殖試験（ラット）	29
4	(2) 発生毒性試験（マウス）	30
5	(3) 発生毒性試験（ラット）	31
6	(4) 発生毒性試験（ウサギ）	32
7		
8	III. 食品健康影響評価	33
9	1. 国際機関等における評価	33
10	(1) JECFA における評価	33
11	(2) EMEA における評価	33
12	2. 食品健康影響評価（事務局案）	33
13		
14	・表 20 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	35
15	・別紙 1：代謝物/分解物等略称	36
16	・別紙 2：検査値等略称	36
17	・参照	37
18		
19		
20		

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 10 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）

2014 年 4 月 11 日 第 163 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>

(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

*：2011 年 1 月 13 日から

(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 洌子

村田 容常

5

6

7 <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

*：2013 年 10 月 22 日から

8

9

要 約

寄生虫駆除剤・抗原虫剤である「ロニダゾール」(CAS No. 7681-76-7) 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（ラット、豚及び七面鳥）、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（マウス及びイヌ）、慢性毒性及び発がん性併合（ラット）、生殖発生毒性（マウス、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。〕

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ロニダゾール

英名：Ronidazole

3. 化学名

IUPAC

英名：(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)methyl carbamate

CAS (No. 7681-76-7)

英名：1-Methyl-5-nitroimidazole-2-methanol carbamate (ester)

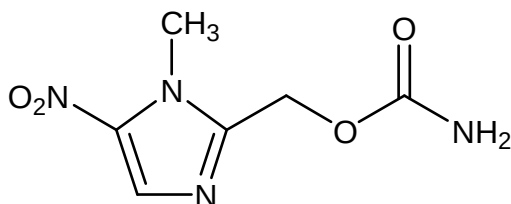
4. 分子式

$C_6H_8N_4O_4$

5. 分子量

200.15

6. 構造式



(参照 2) [2: Merck Index (参考資料 p3)]

7. 使用目的及び使用状況

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。

1990 年の JECFA の評価書によれば、海外では動物用医薬品として、七面鳥のヒストモナス症の予防（混餌濃度 0.006～0.009% で 7～14 日間投与）及び治療（混餌濃度 0.012% 又は飲水濃度 0.004～0.006% で 7～14 日間投与）、豚の赤痢の予防（混餌濃度 0.006～0.008% で 3～5 日間）及び治療（混餌濃度 0.012% 又は飲水濃度 0.006% で 3～5 日間投与）を目的に使用されると報告されている。（参照 3、4） [3: JECFA FAS25-1 (参考資料 p5)] [4: FAO FNP41/2 (参考資料 p17)] また、1996 年以前の EMEA の評価書によれば、ロニダゾールは、ハトのトリコモナス症及び牛の膣トリコモナス症の治療にも使用されると報告されている。（参照 5） [5: EMEA (1)-1 (参考資料 p31)] 現在、EU ではロニダゾールを MRL が設定できない成分とし、食用動物への使用が禁止されている。（参照 11） [11: Commission Regulation (EU) No. 37/2010 (参考資料 p65)]

日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

- 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）
- 3

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA 及び JECFA の評価書等を基に、ロニダゾールの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～97）

代謝物/分解物等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
[N-methyl- ¹⁴ C]ロニダゾール	1 位のメチル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[methylene- ¹⁴ C]ロニダゾール	2 位のメチレン基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[carbonyl- ¹⁴ C]ロニダゾール	カルボニル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[ring-2- ¹⁴ C]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
[ring-4,5- ¹⁴ C]ロニダゾール	イミダゾール環の 4 位及び 5 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
¹⁴ C 標識ロニダゾール	標識位置不明のもの

1. 薬物動態試験

（1）薬物動態試験

① 吸収

いくつかの動物種における ¹⁴C 標識体を用いた多くの試験により、ロニダゾールは消化管から容易に吸収されることが明らかになった。

また、ラットに ¹⁴C 標識ロニダゾールを経口投与（2 及び 10 mg/kg 体重）したところ、投与 24 時間後の血漿中濃度はそれぞれ 0.09 及び 0.5 µg eq/mL であった。（参照 3） [3 : JECFA FAS25- 2.1.1（参考資料 p5）] Rosenblum et al, 1972; Wolf et al, 1983 ¹⁴C を用いていることから、血漿中濃度の単位に「eq」を追記しました。

生物学的利用試験 [II.1. (6)] において、¹⁴C 標識ロニダゾールの混餌投与後 2 日間の尿、糞、呼気、胃腸及びカーカスの放射活性が、それぞれ 44.69%、31.12%、3.31%、1.97% 及び 2.24% であったことから、ロニダゾールの経口吸収率は、少なくとも 50% 以上と考えられた。（参照 4） [4 : FAO FNP41/2- p. 55 Bioavailability（参考資料 p19）] Wolf et al, 1984a

【事務局】 算出される吸収率について、ご確認をお願いいたします。

【山崎専門委員】 吸収率を確認しました。

② 分布

¹⁴C 標識体を用いた試験により、ロニダゾールは動物体に広く分布することが示された。ロニダゾールに関連した放射活性が、脳、脂肪、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脾臓、皮膚及び脾臓中に存在することが示された。（参照 3） [3 : JECFA FAS25- 2.1.1（参考資料 p5）] Rosenblum et al, 1972; Wolf et al, 1983

③ 排泄

ロニダゾールは、主に動物の尿及び糞中に排泄される。二酸化炭素としての呼気中への排泄は、多くても投与量の 3%であった。ロニダゾールを単回経口投与された動物は、投与後 24 時間以内に、投与量の 30～36%を尿中に、16～40%を糞中に排泄した。その後の排泄は遅く、不完全であった。

ラットでは投与初日に尿及び糞中に合わせて 36～40%が排泄されていたが、投与 2 日には 2～6%に減少した。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.1.1（参考資料 p5）]Rosenblum et al, 1972；Wolf et al, 1984

(2) 代謝試験（ラット）

ラット（体重 180～200 g、3 匹/時点）を用いて、¹⁴C 標識したロニダゾールの単回強制経口投与（10 mg/kg 体重）による代謝試験が実施された。投与には、4 つの部位のうち 1 箇所を ¹⁴C で標識したロニダゾール（[N-methyl-¹⁴C]、[methylene-¹⁴C]、[ring-4,5-¹⁴C]又は[carbonyl-¹⁴C]ロニダゾール）を用いた。投与 2、4、7、11 又は 14 日後の各組織中総放射活性が調べられた。

各標識化合物の各組織中総放射活性濃度を表 1 に示した。

組織中残留物がそれぞれ標識した部位のイミダゾール環を完全に保持する物質のみである場合には、組織毎の各時点の濃度は同濃度となり、半減期（ $T_{1/2}$ ）等のパラメータが等しくなるはずである。しかし、標識部位が異なるロニダゾールを投与した動物における組織中放射活性濃度は異なっており、残留物の全てが完全な N-メチルイミダゾール核を含むわけではないことが明らかにされた。

総残留物の範囲を確定するためにメチルアミン産生試験を行ったところ、完全なイミダゾール環を含む残留物の合計は、投与 7 及び 11 日後の筋肉及び肝臓中の総残留物の 10～30%と推測された。これらの結果は、豚で得られた結果 [II.1. (3)] と同様であった。（参照 4）[4：FAO FNP41/2- p.59 Metabolism studies（参考資料 p23）]Wolf et al, 1984b

本試験 [II.1. (2)] から、ロニダゾール由来の残留物が組織中に長時間存在し続けられるのは、通常のタンパク質合成反応を介して細胞内の高分子に取り込まれる可能性を有する内因性物質生体内成分（endogenous substance）を形成するような炭素数 1 又は 2 の断片へと、イミダゾール環が代謝分解されることに起因するためと考えられた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.1.2（参考資料 p6）]Wolf et al, 1984

単位修正（原文「ppm」
→「μg/g」）

表 1 ラットへの ¹⁴C 標識ロニダゾールの単回強制経口投与後における各標識化合物の各組織中総放射活性濃度（μg/g）

標識部位	組織	休薬期間（日）			
		2	4	7	11
[N-methyl- ¹⁴ C]	肝臓	0.33	0.27	0.16	0.11
	腎臓	0.48	0.41	0.26	0.17

	筋肉	0.31	0.26	0.23	0.18
	脂肪	0.14	0.13	0.09	0.07
[methylene- ¹⁴ C]	肝臓	0.22	0.10	0.07	0.02
	腎臓	0.35	0.26	0.11	0.04
	筋肉	0.18	0.13	0.10	0.05
	脂肪	0.23	0.14	0.08	0.06
[ring-4,5- ¹⁴ C]	肝臓	0.18	0.10	0.06	0.03
	腎臓	0.26	0.14	0.07	0.04
	筋肉	0.17	0.11	0.07	0.06
	脂肪	0.04	0.03	0.02	0.02
[carbonyl- ¹⁴ C]	肝臓	0.40	0.25	0.12	0.04
	腎臓	0.19	0.17	0.08	0.04
	筋肉	0.12	0.11	0.07	0.06
	脂肪	0.07	0.11	0.07	0.05

ラットにロニダゾールを投与（10 mg/kg 体重）すると、尿中代謝物としてアセトアミドが同定されたことに注意を払うべきである。アセトアミドは発がん物質として知られており、また、メトロニダゾールの分解物である。ロニダゾール及びジメトリダゾールからアセトアミドが生成される可能性がある（quite possible）。（参照 4）[4：FAO FNP41/2- p.59 Metabolism studies（参考資料 p23）]Alvaro, 1982

（3）代謝試験（豚）

去勢豚（体重約 20 kg、10 週齢、雄 1 頭/時点）を用いた[*N*-methyl-¹⁴C]ロニダゾールの 3 日間混餌又は飲水投与（6.7 又は 9.2 mg/kg 体重/日）による代謝試験が実施された。最終投与 4 及び 72 時間後の代謝物について検討した。

総放射活性の約 70～80%が尿、糞、腸管内容物及び組織中から回収された。残りの放射活性は呼吸を通じて、例えばメチルアミンとして排泄された可能性があるとして推測された。

投与動物の筋肉及び肝臓中から非抽出残留物の量は時間とともに増加した。投与 4 時間後の肝臓の放射活性の 74%及び筋肉の 16%は水溶性で、それぞれ 28%及び 14%は不溶性であった。投与 72 時間後の肝臓の放射活性の 26%及び筋肉の 27%は水溶性で、それぞれ 71%及び 65%は不溶性であった。

また、投与 72 時間後の各組織中の細胞構成物を調べたところ、肝臓中の総放射活性の 53.6%がタンパク質と結合し、核酸及び脂質画分にはそれぞれ約 10%が分布していた。筋肉中では、総放射活性の 58.3%がタンパク質と結合し、核酸及び脂質画分にそれぞれ約 6%が分布していた。不溶性残留物の放射活性の割合が増加したことから、¹⁴C（radioactive substance）が、水溶性画分中の低分子の化合物中よりも生物学的半減期が比較的長い高分子の細胞内成分に取り込まれることが考えられた。

尿、筋肉及び肝臓中のロニダゾールの代謝物について、ロニダゾール、1-メチル-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール（HMMNI）、イミダゾール及び 1-メチル-2-カルバモイルオキシメチル-5-アセトアミドイミダゾールの 4 種類の化合物が同定さ

れた。投与 4 時間後の筋肉から、ロニダゾール 4,500 ng/g 及び HMMNI 95 ng/g が検出されたが、それ以外の代謝物は、いずれの時点においても筋肉又は肝臓中で 5 ng/g を超えるものはなかった。尿中にはニトロ基を含む化合物が 2 種類のみ含まれ、それらはロニダゾール及び HMMNI であった。（参照 4）[4: FAO FNP41/2- p. 57 Metabolism studies (参考資料 p21)]Smith et al, 1975 単位修正 (原文「ppb」→「ng/g」)

豚を用いた残留試験 [II. 2. (1)] における総残留物の消失のデータ（表 2）では、速やかな排泄がみられた（休薬 0～3 日）後、残留物が組織中に最大 42 日間残存することが示されている。これらの残存する残留物は、細胞内高分子と結合していると考えられた。実際に、休薬 7 日後の筋肉中の放射活性の約 60%はタンパク質画分に存在することが確認された。また、この割合は休薬 42 日後でも大きく変化することはない。

単一炭素単位まで分解されなかったロニダゾールの全代謝物は、放射性メチルアミンを産生することから、標識化合物の内在性物質生体内成分への取り込みに起因しない残留物の残存量を推測するため、組織試料を酸性条件下で加水分解してメチルアミンを生成させ、メチルアミンの収率を定量した。

休薬 0 日後では、筋肉中の放射活性の約 90%及び肝臓中の放射活性の約 70%が放射性メチルアミンを遊離した。休薬 3 日後では、筋肉中の放射活性の 30%未満がメチルアミンを遊離した。この時点の遊離しているメチルアミン残基の大半はタンパク質画分に存在していた。休薬 3 日後まで残存する放射活性は、休薬 0 日後の総放射活性の 8～10%にすぎず、休薬 7 日後でもほとんど変化しなかったことから、物質から生じるメチルアミンの大半は休薬 3 日以内に排出されることが明らかとなった。

これらのことから、メチルアミンを遊離しない残留物の 70～80%は、 ^{14}C が内在性物質生体内成分に取り込まれたことを意味すると考えられた。（参照 4）[4: FAO FNP41/2- p. 58 Metabolism studies (参考資料 p22)]Wolf et al, 1983a

（4）代謝試験（七面鳥）

七面鳥を用いた[ring-2- ^{14}C]又は[N-methyl- ^{14}C]ロニダゾールの 3 日間混餌投与（混餌濃度 0.006%）による代謝試験が実施された。各組織中の代謝物を濾紙電気泳動法及び薄層クロマトグラフィー（TC）により検討した。

ロニダゾール及びその代謝物である HMMNI は、休薬 0 日後の筋肉からのみ同定された。ロニダゾール及び HMMNI のグルクロン酸抱合体は筋肉及び尿からは検出されなかった。肝臓中総放射活性の約 80%を含む肝臓の水溶性抽出物の解析では、 ^{14}C -N-メチルグリコールアミド (^{14}C -N-methylglycolamide)、 ^{14}C -シュウ酸 (^{14}C -oxalic acid、[ring-2- ^{14}C]ロニダゾールを投与した七面鳥から) 及び ^{14}C -メチルアミン (^{14}C -methylamine) がみられた。また、投与した七面鳥由来の肝臓抽出物中に、フマル酸、コハク酸、グリコール酸、リンゴ酸、 α -ケトグルタル酸、クエン酸等の様々な酸の存在を示す証拠がみられた。さらに、投与した七面鳥由来のプール肝臓中では、アミノ酸に結合している放射標識がみられた。

そのため、肝臓における放射活性の大部分が、通常の正常組織に共通して一般的に

存在するロニダゾールの幅広い種類の様々な単純な既知物質として示され再分布することを明らかにされ、結果として毒性学的には重要ではないことが強く主張された。（参照 4） [4 : FAO FNP41/2- p. 57 Metabolism studies (参考資料 p21)] Rosenblum et al, 1972; Rosenblum, 1977

推定された七面鳥のロニダゾールの代謝経路を図 1 に示した。

ロニダゾールは、カルバメート基が加水分解され、HMMNI を生成する。複数の経路で環開裂が起こる可能性がある。経路 1 及び 2 では *N*-メチルグリコールアミドを生じ、さらにシュウ酸、メチルアミン及び二酸化炭素に代謝されると考えられる。ニトロ基は、その正確な状態が不明であるため R で示した。しかし、ニトロ基は単に加水分解されるか又はアミンへ還元され、次に水酸基に加水分解される可能性がある。（参照 4） [4 : FAO FNP41/2- p. 57 Metabolism studies (参考資料 p21)] Rosenblum et al, 1972

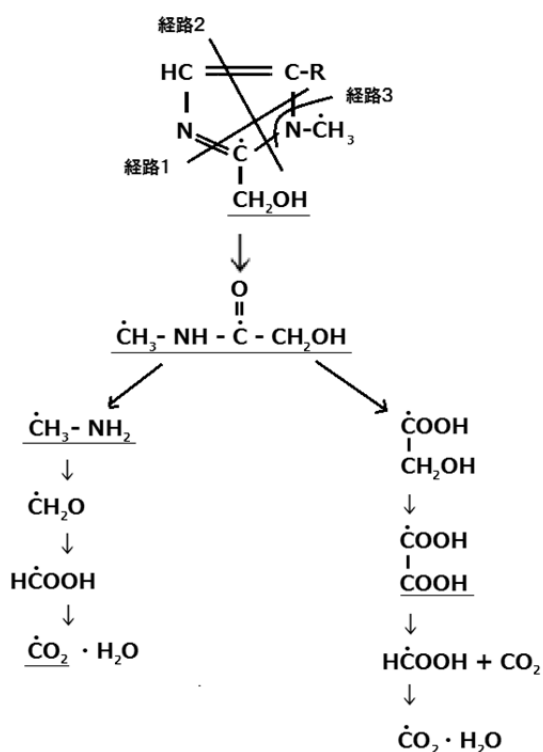


図 1 推定された七面鳥におけるロニダゾールの代謝経路

(5) 代謝試験 (*in vitro*)

ラットの肝臓中のロニダゾールのタンパク質結合代謝物への生体内変化が調べられた。ラット肝ミクロソーム分画は、好気性又は嫌気性のいずれの条件下においてもロニダゾール代謝物の NADH 及び NADPH 依存性のタンパク質との共有結合の両方を触媒することが示された。NADPH は NADH より効率よく、嫌気的条件下においてより結合し、ロニダゾールのタンパク質結合代謝物への代謝が還元経路を通じて起こることが示された。

ラットの精製肝ミクロソーム NADPH-チトクローム P-450 還元酵素は、ロニダゾ

ールのタンパク質共有結合代謝物への活性化を触媒することができる。ラットの肝ミクロソームによる触媒反応のように、等価物の還元を求める精製還元酵素によるタンパク質のアルキル化は酸素感受性であり、SH 基含有化合物によって阻害され、フラビンモノヌクレオチド又はメチルビオロゲンにより数倍に亢進される。フェノバルビタール及びラットの 3-メチルコラントレン誘導性のラットの肝ミクロソームから精製されるチトクローム P-450 はいずれも、結合代謝物の生成には関連していないことが示されており、ラットの肝ミクロソームに存在する他のチトクローム P-450 アイソザイムがロニダゾール活性化に関与する可能性があることを示唆している。（参照 3）
[3 : JECFA FAS25- 2.1.2 (参考資料 p5~6)] West et al, 1982

(6) 生物学的利用試験（ラット及び豚）

豚に[*N*-methyl-¹⁴C]ロニダゾールを 3 日間混餌投与し、最終投与 7 日後の筋肉を 4 倍量の水を加えてホモジナイズし凍結乾燥した。凍結乾燥した豚筋肉をラットの飼料に、4 対 5 の割合で混じた（ロニダゾール 16 µg eq、以下「投与豚由来筋肉混合飼料」という。）。一方、対照飼料を、未投与の豚筋肉の凍結乾燥物及び[*N*-methyl-¹⁴C]ロニダゾール 16 µg eq を混ぜて作成した。ラットにこれらの飼料（18 g）を 2 日間、夜（late in the day）に混餌投与し、尿、糞、呼気、胃腸管及びカーカス（皮膚及び胃腸管を取り除いた残渣）中の放射活性濃度を測定した。

投与豚由来筋肉混合飼料投与群の放射標識ロニダゾールの全体の回収率は 102.78%、対照飼料投与群では 91.33%であった。回収した放射活性の内訳を表 2 に示した。

投与豚由来筋肉混合飼料投与群のラットにおけるカーカス及び呼気に含まれる放射活性の百分率は、ロニダゾールを添加した対照飼料投与群のラットよりも高かった。また、豚の筋肉中のメチルアミン遊離残留物（すなわち、ロニダゾール、*N*-メチル基含有誘導体等の化合物）の 92%がラットの尿及び糞中から回収され、0.5%未満がカーカス中から回収された。

組織中の放射活性の残留は、「薬物に関連した」結合残基の形成によるものよりも、放射標識が内在性物質生体内成分へ取り込まれたことを反映していると考えられた。

（参照 4）[4 : FAO FNP41/2- p.55 Bioavailability (参考資料 p19)] Wolf et al, 1984a

表 2 ¹⁴C 標識ロニダゾール又は投与豚由来筋肉混合飼料を投与したラットからの放射活性の回収率 (%)

群	尿	糞	呼気	胃腸管	カーカス	総計
対照飼料	44.69	34.12	3.31	1.97	2.24	91.33
投与豚由来筋肉混合飼料	26.39	25.29	11.20	18.00	21.90	102.78

対照飼料：¹⁴C 標識ロニダゾール（16 µg）＋未投与豚由来筋肉＋飼料

投与豚由来筋肉混合飼料：¹⁴C 標識ロニダゾールを投与した豚由来の筋肉（16 µg eq）＋飼料

2. 残留試験

(1) 残留試験（豚）

豚（体重 20～30 kg、雄雌混合 3 頭/時点）を用いた[*N*-methyl-¹⁴C]ロニダゾールの 1 日 1 回、3 日間混餌投与（7 mg/kg 体重/日、混餌濃度 0.006%に相当。）による残留試験が実施された。休薬期間（0（6 時間）、3、7、14、28 及び 42 日）後の各組織中の総残留濃度を燃焼法により測定した。

各組織中総残留濃度を表 3 に示した。（参照 4）[4 : FAO FNP41/2- p. 54 Depletion studies（参考資料 p18～19）]Wolf et al, 1983a 単位修正（原文「ppm」→「μg/g」）

表 3 豚への ¹⁴C 標識ロニダゾールの 3 日間混餌投与後における
各組織中の総残留濃度（μg/g）

組織	休薬期間（日）					
	0（6 時間）	3	7	14	28	42
肝臓	10.63	1.53	1.15	0.44	0.10	0.06
腎臓	9.37	1.22	0.85	0.27	0.09	0.05
筋肉	6.32	0.49	0.52	0.25	0.18	0.13
脂肪	1.46	0.30	0.25	0.15	0.06	0.05

去勢豚（体重約 20 kg、4 頭）を用いた[*N*-methyl-¹⁴C]ロニダゾールの 3 日間混餌投与（6.7～12 mg/kg 体重/日）による残留試験が実施された。休薬 6 又は 72 時間後の各組織中の総残留濃度を測定した。

各組織中の総残留濃度を表 4 に示した。（参照 4）[4:FAO FNP41/2- p. 54 Depletion studies（参考資料 p19）]Wolf, et al, 1983a 単位修正（原文「ppm」→「μg/g」）

表 4 去勢豚への ¹⁴C 標識ロニダゾールの 3 日間混餌投与後における
各組織中の総残留濃度（μg/g）

休薬期間（時間）	6		72	
投与量 (mg/kg 体重/日)	6.7	12	9.2	12
肝臓	7.8	12.3	1.6	2.4
腎臓	7.9	11.9	1.1	2.5
筋肉	5.0	8.6	0.5	1.1
脂肪	2.5	1.3	0.4	0.2

豚（体重約 120 ポンド、雌雄計 3 頭/群）を用いたロニダゾールの 7 日間飲水投与（濃度 0.012%）による残留試験が実施された。休薬 1 及び 3 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のロニダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法（感度 2 ng/g）により測定した。

ロニダゾールは休薬 1 日後の筋肉のみで検出され、その濃度は平均 24 ng/g であった。（参照 4）[4 : FAO FNP41/2- p. 56 Residue Depletion studies（参考資料 p20）]Downing et al, 1973 単位修正（原文「ppb」→「ng/g」）

豚（体重約 75 ポンド、雌雄計 3 頭/時点）を用いたロニダゾールの 7 日間飲水投与（濃度 0.012%）による残留試験が実施された。休薬期間（0、1、3、5、7 又は 9 日）後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のロニダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法（感度 2 ng/g）により測定した。

休薬 0 及び 1 日間後のみで検出可能な量のロニダゾールが得られたが、その他の時点ではロニダゾールは検出されなかった（表 5）。（参照 4）[4 : FAO FNP41/2- p. 56 Residue Depletion studies (参考資料 p20)]Downing et al, 1973; Cala et al, 1976 単位修正 (原文「ppb」→「ng/g」)

表 5 豚へのロニダゾールの 7 日間飲水投与後における
各組織中のロニダゾール濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)	
	0	1
肝臓	ND	ND
腎臓	14	ND
筋肉	3,010	80
脂肪	58	ND

ND : 不検出

豚（体重約 25 ポンド、雌雄計 3 頭/時点）を用いたロニダゾールを 7 週間（豚の体重が約 75 ポンドになるまで）の混餌投与（混餌濃度 0.009%）による残留試験が実施された。休薬期間（0、1、3、5、7 又は 9 日）後の各組織中のロニダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法により測定した。

休薬 0 及び 1 日後のみで検出可能な量のロニダゾールがみられた（表 6）。（参照 4）[4 : FAO FNP41/2- p. 56 Residue Depletion studies (参考資料 p20)]Downing et al, 1974 単位修正 (原文「ppb」→「ng/g」)

表 6 豚へのロニダゾールの 7 日間混餌投与後における
各組織中のロニダゾール濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)	
	0	1
肝臓	ND	ND
腎臓	16	6
筋肉	612	152
脂肪	20	4

ND : 不検出

豚を用いたロニダゾールの 12 週間（豚の体重が約 175 ポンドになるまで）の混餌投与（混餌濃度 0.009%）による残留試験が実施された。休薬期間（0、1、3、5、7 又は 9 日）後の各組織中のロニダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法により測定した。

休薬 0 及び 1 日後の各組織中のロニダゾール濃度を表 7 に示した。(参照 4) [4: FAO FNP41/2- p.56 Residue Depletion studies (参考資料 p20)]Downing et al, 1974 単位修正 (原文「ppb」→「ng/g」)

表 7 豚へのロニダゾールの 12 週間混餌投与後における
各組織中のロニダゾール濃度 (ng/g)

組織	休薬期間 (日)	
	0	1
肝臓	ND	ND
腎臓	1.3	ND
筋肉	409	9
脂肪	4	ND

ND : 不検出

(2) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥の雛 (3 週齢) を用いた [*N*-methyl-¹⁴C]又は[ring-2-¹⁴C]ロニダゾールの 4 日間混餌投与 (混餌濃度 0.006%) による残留試験が実施された。休薬期間 (0、2、5、10、14 又は 21 日) 後の総残留濃度を測定した。

各組織中の総残留濃度を表 8 に示した。組織中の総残留濃度は休薬 21 日後までに対照群と同程度になった。ロニダゾールの残留の消失に標識部位による差はなかった。

(参照 4) [4: FAO FNP41/2- p.54 Depletion studies (参考資料 p18)]Rosenblum et al, 1972 単位修正 (原文「ppm」→「μg/g」)

表 8 七面鳥への ¹⁴C 標識ロニダゾールの 4 日間混餌投与後における
各組織中の総残留濃度 (μg/g)

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

- : (意味について詳細不明)

七面鳥を用いた [*N*-methyl-¹⁴C]又は[ring-2-¹⁴C]ロニダゾールの混餌投与 (混餌濃度 0.006%) による残留試験が実施された。休薬期間 (0、2 又は 3 日) 後の各組織中の総残留物、ロニダゾール及びその代謝物 HMMNI の濃度を測定した。ロニダゾール及び HMMNI の測定には TC 及び電気泳動法を用いた。

各組織中の総残留物、ロニダゾール及び HMMNI の濃度を表 9 に示した。本試験の結果は、それぞれの休薬期間後の総残留濃度及び各標識ロニダゾールを用いて得られたデータとの同等性の両方の点で上述の試験と同様であった。(参照 4) [4: FAO FNP41/2- p.54 Depletion studies (参考資料 p18)]Rosenblum et al, 1972; Rosenblum, 1977 単位修正 (原文「ppm」→「μg/g」)

表 9 七面鳥への ^{14}C 標識ロニダゾールの 3 日間混餌投与後における
各組織中の総残留、ロニダゾール及び HMMNI の濃度 ($\mu\text{g/g}$)

標識部位及び休薬期間	組織	総残留	ロニダゾール	HMMNI
[N-methyl- ^{14}C] 休薬 0 日	肝臓	4.15	<0.02	0.0
	腎臓	4.00	<0.03	0.0
	筋肉	2.58	1.5	0.1
[ring-2- ^{14}C] 休薬 0 日	肝臓	3.77	0.01	0.0
	腎臓	4.43	0.09	0.02
	筋肉	2.05	1.6	0.03
[ring-2- ^{14}C] 休薬 2 日	肝臓	0.38	0.0	0.0
	腎臓	0.9	0.0	0.0
	筋肉	0.15	0.007	<0.01
[ring-2- ^{14}C] 休薬 3 日	肝臓	0.13	0.0	0.0
	腎臓	0.44	0.0	0.0
	筋肉	0.07	0.0	0.0

(3) 難分解性長期残留物 (persistent residue) について

代謝及び残留試験の結果から、ラット、七面鳥及び豚の組織中残留物は難分解性で長期残留することが示唆された。ロニダゾールが *in vivo* で広範囲に代謝されることを示す代謝試験が実施されているが、総残留物の正確な性質は不確定である。しかし、組織中の残留放射活性の約 50~60%がタンパク質結合残留物として存在していることがデータから示されている。この放射活性の大半は内在性物質生体内成分に起因すると考えられ、そのため毒性学的な懸念はないと考えられるが、いくつかの放射活性が完全なイミダゾール環を含むタンパク質結合代謝物である可能性は無視できない。

そのため、結合残留物の性質、その生成のメカニズム及びロニダゾール結合残留物の毒性学的可能性を明らかにするため、以下の一連の試験が実施された。(参照 4) [4 : FAO FNP41/2- Bioavailability, p. 59 (参考資料 p23~24)] West et al, 1982a; West et al, 1982b; Miwa et al, 1982; Wolf et al, 1983b; Wislocki et al, 1984a; Wislocki et al, 1984b; Miwa et al, 1984

① 結合残留物の生成メカニズム試験 (*in vitro*)

in vitro の共有結合系のラット肝ミクロソームを用いて、結合残留物生成のメカニズムが調べられた。a.~f. のとおり重要な所見が得られた。(参照 4) [4 : FAO FNP41/2- p. 60 Bioavailability (参考資料 p24)] West et al, 1982b; West et al, 1982b; Miwa et al, 1982; Wislocki et al, 1984b; Miwa et al, 1986b

a. 最大限の結合には嫌氣的条件が必要であり、高濃度の酸素は共有結合を阻害する。タンパク質は主な結合標的物であり、核酸は非常に弱い競合を示す。また、ロニダゾール代謝物の 20 分子につきわずか 1 分子 (5%) がミクロソームタンパク質をアルキル化する。

b. NADPH の存在下で、チトクローム P-450 及び P-450 還元酵素がロニダゾールの

- 還元活性化を触媒する。
- c. タンパク質のアルキル化（非特異的）の主な標的はシステインチオール基である。
- d. 主要なタンパク質付加体はイミダゾール環を保持していたが、カルバメート基及び 4 位炭素の水素を失っていた。
- e. システインチオール残基への付加は 2-メチレン基又は環の 4 位で生じるが、試験結果から付加体は主に 2-メチレン基で生じることが示されている（図 2）。
- f. この試験の結果、ロニダゾールのヒドロキシルアミン誘導体が共有結合の反応基であることが示唆された。

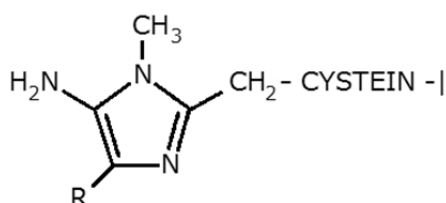


図 2 タンパク質が結合したロニダゾールの付加体の概要構造

② ラット及び豚の *in vivo* 試験

ラット及び豚に、異なる部位に標識したロニダゾールを投与し、投与 6 時間後の肝臓及び筋肉からタンパク質結合残留物を抽出し、メチルアミン遊離試験、シュウ酸生成の測定及びクロマトグラフ特性試験が実施された。*in vitro* のラットの肝ミクロソーム系由来並びに *in vivo* のラット及び豚由来のタンパク質結合残留物を比較して、a.～c. が証明された。（参照 4）[4 : FAO FNP41/2- p.60 Bioavailability（参考資料 p24～25）]Miwa et al, 1984

- a. [2-methylene-¹⁴C] ロニダゾールを用いた *in vitro* 及び *in vivo* のタンパク質結合残留物の酸加水分解物を HPLC で解析すると、ラジオクロマトグラフィーのプロファイルはほぼ同じであった。
- b. [*N*-methyl-¹⁴C] ロニダゾールを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の残留物の酸加水分解物から生成されたメチルアミンの量は同様であった（*in vitro* のラットの肝ミクロソームで 97%、*in vivo* のラットで 76%、*in vivo* の豚の肝臓及び筋肉で 94%及び 86%）。また、[ring-4,5-¹⁴C] ロニダゾールを用いた試料の酸加水分解で得られたシュウ酸の量も同様であった（*in vitro* のラットの肝ミクロソームで 10%、*in vivo* のラットで 8.7%、*in vivo* の豚の肝臓及び筋肉で 9%及び 6.5%）。
- c. 3 種類のタンパク質結合残留物は全て完全なイミダゾール環を保持しているが、4 位の水素を失っていた。

3. 遺伝毒性試験

（1）ロニダゾール

ロニダゾールの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 10 及び 11 に示した。（参照 3、6、7）[3 : JECFA FAS25- 2.2.6, Table4(参考資料 p12)][6 : 文献 1(参考資料 p33～48)][7 : 文献 2(参考資料 p49～52)]

表 10 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1530、TA1532、TA1534、Lt ₂ 、his-G46	0.03 mmol/L (−S9)	陽性
	<i>S. typhimurium</i> TA1530、TA1531、TA1532、TA1534、TA1535、TA1536、TA1537、TA1538	10～50 µg/plate (±S9)	陽性
	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、TA102	0.1 µg/mL (±S9)	陽性
Luria and Delbrück's fluctuation test	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> K12HfrH、 <i>Citrobacter freundii</i> 425	0.01 mmol/L	陽性

表 11 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ (<i>Drosophila melanogaster</i>)	10 mmol/L	陽性
優性致死試験	CF ₁ S 雄マウス	50～200 mg/kg 体重/日、 経口投与	陰性
骨髓細胞染色体異常試験 (Bone marrow cytogenic assay)	CF ₁ S マウス	50～200 mg/kg 体重/日、 単回経口投与 (6、24 及び 48 時間後) 又は 5 日間 経口投与	陽性 ^a
小核試験	CF ₁ S 雄マウス	50～200 mg/kg 体重/日、 2 又は 5 日間経口投与	陰性
	Swiss/RIV マウス	280 mg/kg 体重/日、単回 腹腔内投与	陰性

a : 単回投与 24 時間後の 50 及び 200 mg/kg 体重投与群において染色体形態異常 (abnormal chromosome morphology) 及び染色体再配列 (chromosome rearrangements)、単回投与 48 時間後の 200 mg/kg 体重投与群において高 2 倍性 (hyperdiploidy) 及び染色体再配列の増加が認められた。また、5 日間投与では、100 mg/kg 体重/日投与群において染色体形態異常及び染色体再配列、200 mg/kg 体重/日投与群において染色体形態異常、染色体切断及び染色体再配列の増加が認められた。

in vitro 試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験及び fluctuation test の結果は陽性であった。この陽性結果はジメトリダゾールのように、供試微生物自身のニトロ還元酵素活性による可能性があったが、この可能性は証明されていない。*in vivo* 試験では、マウスを用いた優性致死試験及び小核試験の結果は陰性であったが、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及びほ乳動物細胞にわずかな遺伝子突然変異並びにマウスを用いた骨髓細胞染色体異常試験にはっきりとしないが再現性のある (equivocal but reproducible) 染色体異常誘発作用が報告されるなど、曖昧 (ambiguous) な結果であった。(参照 5) [5 : EMEA (1)– 3 (参考資料 p31)]

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、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とについては判断しできなかった。

【事務局】 ロニダゾールの遺伝毒性について、*in vivo*のマウスを用いた骨髄細胞染色体異常試験の結果を陽性とし、ロニダゾールには遺伝毒性を示す可能性があると判断したと記載しました。「判断できない」とした方がよいでしょうか。曖昧な結果であるとのことから、「判断できなかった」としています。本専門調査会の遺伝毒性に関する結論及びその文言について、御審議願います。

（２）ロニダゾールのタンパク質結合残留物

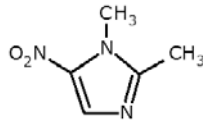
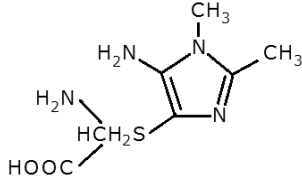
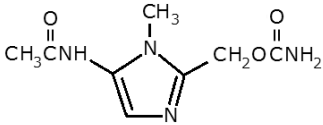
ロニダゾールは復帰突然変異試験において変異原性を示したため、ロニダゾール及びその誘導体を用いた変異原性の体系的な試験が、タンパク質結合残留物の毒物学的可能性を評価するために論理的方法であると考えられた。遊離の状態及びミクロソーム結合状態のロニダゾール代謝物並びにタンパク質結合ロニダゾール付加物の分解物の構造活性相関を立証し、結合残留物に関連した構造的な化合物の活性を評価するため、復帰突然変異試験が実施された。

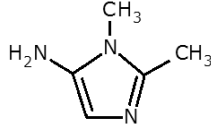
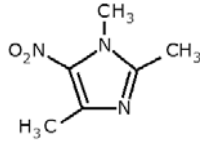
ロニダゾール関連化合物の変異原活性を表12に示した。

ロニダゾールのカルバメート基の除去（ジメトリダゾール）により、変異原活性は10倍減少した。4位のアルキル基の置換（1,2,4-トリメチル-5-ニトロイミダゾール）により活性はさらに10倍減少した。ニトロ基の還元（1,2-ジメチル-5-アミノイミダゾール及び*N*-アセチルアミノ-1-メチルイミダゾール-2-メタノールカルバメート）により変異原活性は完全に失われた。

これらの結果及びモノシステイン-ロニダゾール付加体は変異原活性を持たないという所見に基づき、タンパク質付加体は変異原性を示さないと結論された。（参照 4）
[4 : FAO FNP41/2- p.61 Bioavailability (参考資料 p25)] Wislocki et al, 1984b

表 12 復帰突然変異試験におけるロニダゾール及びその関連物質の
変異原活性の相対値（ロニダゾールを 100%と仮定）

ロニダゾールの関連物質	構造式	相対値
ジメトリダゾール		10%
モノシステイン-ロニダゾール付加物		0%
<i>N</i> -アセチルアミノ-1-メチルイミダゾール-2-メタノールカルバメート		0%

1,2-ジメチル-5-アミノイミダゾール		0%
1,2,4-トリメチル-5-ニトロイミダゾール		1%

ロニダゾールは99%以上が代謝されることから、ラットの肝ミクロソーム、NADPH生成システム及びシステインを嫌氣的条件下で長時間インキュベーションし、ロニダゾール残余物、還元された代謝物及びその分解物を含む上清をミクロソームから分離し、S9画分の存在下及び非存在下における復帰突然変異試験が実施された。

上清にはわずかな変異原活性がみられたが、ロニダゾール残余物に起因するものであった。これらの結果から、還元代謝物及びロニダゾール由来のシステイン付加体は変異原性を示さず、肝臓の酵素による変異原種への活性化は起こらないことが証明された。（参照 4） [4 : FAO FNP41/2- p. 62 Bioavailability (参考資料 p26)] Wislocki et al, 1984b

in vitro のロニダゾールタンパク質残留物から変異原性物質が放出されるかどうかを調べるため、タンパク質分解酵素処理したロニダゾール結合残留物を、感度を向上させた復帰突然変異試験で調べた。

変異原活性はみられなかった。対照的に、最大量の加水分解したタンパク質試料を含むアッセイシステムに数μg のロニダゾールを添加すると変異原活性がみられた。

（参照 4） [4 : FAO FNP41/2- p. 62 Bioavailability (参考資料 p26)] Miwa et al, 1986b

これらの結合性残留物の変異原活性に関する試験から、結合性残留物はいかなる変異原作用も持たないことが示されたとして、EMEA はこれらの結合性残留物を、ロニダゾール残留物の毒性評価に取り入れなかった。（参照 5） [5: EMEA (1)-6 (参考資料 p31)]

4. 急性毒性試験

ロニダゾールの LD₅₀ を表 13 に示した。（参照 3） [3 : JECFA FAS25- 2.2.1 (参考資料 p6)]

表 13 ロニダゾールの各種投与経路における LD₅₀

動物	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	経口投与	雌	2,330、2,440
	腹腔内投与	雌	1,250
	皮下投与	雌	1,730
ラット	経口投与	雄	2,850
		雌	3,140
	腹腔内投与	雄	1,140
		雌	969

	皮下投与	雄	3,080
		雌	3,350
ウサギ	経口投与	雌雄	1,250

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（FDRL 系アルビノ、雌雄各 15 匹）を用いたロニダゾールの 13 週間強制経口投与（0、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、週 5 日投与）による亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で過度の流涎が認められ、流涎の発現時期は用量に関係しており、200 mg/kg 体重/日投与群では第 3 週に最も早い出現がみられた。また 100 mg/kg 体重/日以上投与群の一部で過剰な排尿が認められた。100 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加量の低下がみられた。

投与に起因する眼科的又は血液学的変化はみられなかった。

臓器重量について、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の肝臓及び脾臓の平均重量は、脾臓と同様に増加していた。 小川専門委員修正

剖検では、200 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 100 mg/kg 体重/日投与群の 11 例の精巣が、通常の大さの約半分に縮小していた。対照群及び 50 mg/kg 体重/日投与群では精巣の大きさに違いはみられなかった。全投与群で盲腸の大きさが増大していたが、病理組織学的に有意な変化異常な所見はみられなかった。 山手専門委員修文

病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群に中等度～高度及び 100 mg/kg 体重/日投与群にごくわずか～高度の精細管萎縮がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群では精子又は正常な精子細胞はみられなかった。200 mg/kg 体重/日投与群では、非常に軽度の肝細胞の腫脹肥大が認められた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.2.1（参考資料 p6～7）]Lankas et al, 1988 吉田敏則専門委員修文

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、全投与群に投与量に関係した流涎が認められたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局】 JECFA は NOAEL/LOAEL を設定していません。（記載されていません）

（参考）表 14 FDRL ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
200	- 肝臓及び脾臓の重量増加 - 精巣サイズの縮小（全例） - 肝細胞の腫脹肥大（非常に軽度） - 精子又は精子細胞の不在消失 - 精細管萎縮（中等度～高度）	肝細胞腫脹肥大（非常に軽度）
100 以上	- 過剰な排尿 - 体重増加量の低下 - 精巣サイズの縮小（11/15 例） - 精細管萎縮（ごくわずか～高度）	- 過剰な排尿 - 体重増加量の低下

50 以上	・ 過度の流涎	・ 過度の流涎
-------	---------	---------

(2) 17 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雄雌各 2 匹/群）を用いたロニダゾールの 17 週間経口投与（0、25、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、週 5 日投与）による亜急性毒性試験が実施された。

対照群及び 25 mg/kg 体重/日投与群では、試験期間を通じて良好な健康状態を維持した。1 週後、200 mg/kg 体重/日投与群の全例を体調不良のため安楽死処置した。これらは強直性痙攣を起こし、後弓反張（opisthotonus）、微細振戦（fine tremors）、運動失調、後軀硬直、口腔内及び歯茎の乾燥、軽度の頻脈、呼吸数の低下及び浅呼吸を示していた。2 週後、100 mg/kg 体重/日投与群にも同様の症状がみられ、体調不良のため安楽死処置した。50 mg/kg 体重/日投与群の 4 例中 3 例も、同じ理由から 5 及び 8 週に安楽死処置した。

心電図検査では、投与 1 週間後の 100 mg/kg 体重/日投与群の 4 例中 2 例に Q-T 延長がみられ、200 mg/kg 体重/日投与群の 1 例のみも同様のパターンを示した。

血液学的及び血液生化学的検査では、100 mg/kg 体重/日以上投与群に、血液濃縮が認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群の一部に血清グルコース（Glu）及び血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の軽度な増加が認められた。200 mg/kg 体重/日投与群の 2 例では、血液中の尿素及びアルカリホスファターゼ（ALP）が中等度に増加した。 山手専門委員修文：略語記載が良いと思います。

尿検査では、200 mg/kg 体重/日投与群の全例にタンパク尿（albuminurea）及び血尿がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では、精巣低形成が、50 mg/kg 体重/日以上投与群における一般的な所見であった。また、200 mg/kg 体重/日投与群では、心外膜、心筋及び弁の出血、肝臓及び腎臓重量の増加、リンパ節の萎縮、肝臓及び腎臓の脂肪浸潤及び副腎重量の増加が認められた。（参照 3） [3：JECFA FAS25- 2. 2. 2（参考資料 p7）] Lankas et al, 1988

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、50 mg/kg 体重/日以上投与群に体調不良、血清 AST の軽度の増加、精巣低形成がみられたことから、NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局】 JECFA は NOAEL/LOAEL を設定していません。（記載されていません。）

（参考）表 15 イヌを用いた 17 週間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
200	・ 硬直性痙攣、後弓反張、微細振戦、運動失調等*（1 週） ・ Q-T 延長（1 例） ・ 血液尿素及び ALP の中等度の増加 ・ タンパク尿 ・ 心外膜、心筋及び弁の出血、肝臓、腎臓及び副腎重量の増加、リンパ節萎縮、

	・肝臓及び腎臓の脂肪浸潤
100 以上	・硬直性痙攣、後弓反張、微細振戦、運動失調等*（2 週） ・Q-T 延長（2 例） ・血液濃縮
50 以上	・硬直性痙攣、後弓反張、微細振戦、運動失調等*（5 又は 8 週） ・ 血清グルコース Glu、AST の軽度の増加 ・雄：精巣低形成
25 以下	毒性所見なし

*：安楽死処置した個体においてみられた所見

6. 慢性毒性及び発がん性試験

（1）2 年間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（若年成犬、雌雄各 5 匹/群）を用いたロニダゾールの 2 年間経口投与（0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルを使用）による慢性毒性試験が実施された。投与 34 日後、不耐性投与継続が困難のため、投与量 40 mg/kg 体重/日を 30 mg/kg 体重/日に減量した（以下この投与群を「40/30 mg/kg 体重/日」とする）。1 年後の試験終了時に、剖検及び病理組織学的検査のため雌雄各 2 匹/群を、2 年間の投与後に残りを安楽死処置した。

吉田敏則専門委員：原文は intolerance ですが、わかりづらいので、この部分を削除するか、「投与継続が困難なため」などの意識が必要かと思われます。

一般状態については、10 mg/kg 体重/日投与群で、一過性の微細振戦及び軽度の脱水がみられた。20 mg/kg 体重/日投与群は行動が神経質になり、過敏になった。この投与群の 3 例は、試験期間中に脱落死亡・安楽殺した。40/30 mg/kg 体重/日投与群では、同様の症状がみられ、より強く、より長かった。また、この投与群では食欲不振、体重減少、運動失調、間代性及び強直性痙攣を示した。1 年の終了時には、40/30 mg/kg 体重/日投与群の 10 例中 7 例を死亡又は瀕死状態のため安楽死処置した。

20 mg/kg 体重/日以上投与群では、白血球減少症、赤血球沈降速度の上昇、ヘモグロビン（Hb）及びヘマトクリット値（Ht）の減少等の血液学的変化が観察された。

臓器重量については、全投与群で、対照群と比較して精巣の絶対重量が減少した。

剖検では、40/30 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例の脳に、視神経交叉（optic chiasma）及び淡蒼球（globus pallidus）付近の腹側内包を伴うに肉眼的病理病変がみられた。

吉田敏則専門委員：訳が難しいのですが、視交叉と淡蒼球がでる断面（level）で確認される内包に病変がある、という意味だと思います。付近とかきましたが、他になにかよい表現がないかと思えます。

20 mg/kg 体重/日投与群では、軽度の水頭症（hydrocephalus）、硬膜下血腫（subdural hemorrhage）及び脳の淡黄色着色が認められた。20 mg/kg 体重/日以上投与群において、心臓の様々な領域で多発性の出血が発生もみられた。山手専門委員修文

病理組織学的検査では、20 mg/kg 体重/日以上投与群の脳組織に、小脳の局所出血、白質軟化症（leukomalacia）、血管内膜増殖を伴う血管新生、神経食現象及び食作用を伴う血管新生（phagocytosis）を含む変化がみられた。精巣では、精子形成不全及び精子過少症が明らかになった。これらの精巣の病変は投与に関連したものであると考えられた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.2.2（参考資料 p7）]Wazeter et al, 1969c; Lankas et al, 1988

JECFA はラットを用いた 104 週間慢性毒性/発がん性試験及び本試験でみられた精巣への影響及び中枢神経系への影響から、これらの試験の NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3） [3: JECFA FAS25-3（参考資料 p13）]

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、全投与群に中枢神経系の毒性影響として臨床症状（微細振戦等）がみられたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局】 JECFA は、3. コメントにおいて、ラットを用いた 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験と本試験を合わせて精巣及び中枢神経系へ影響をエンドポイントする NOEL を設定しています。

（参考）表 16 イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
40/30	・行動過敏、食欲不振、体重減少、運動失調、間代性及び強直性痙攣 ・視神経交叉及び淡毒蒼球付近の腹膜側内包を伴うにおける病理病変（雄 2 例）
20 以上	・行動過敏 ・白血球減少症、赤血球沈降速度の上昇、Hb 及び Ht の減少等、 ・水頭症、硬膜下血腫、脳の淡黄色着色、心臓の出血 ・小脳局所出血、白質軟化症、血管内膜増殖を伴う血管新生、神経食現象及び食作用を伴う血管新生、精子形成不全及び精子過少症
10 以上	・一過性の微細振戦及び軽度の脱水（10 のみ） ・精巣絶対重量の減少

*：安楽死処置した個体において見られた所見

【吉田敏則専門委員】 「一般状態について…この投与群の 3 例は、試験期間中に脱落した。」について、「脱落した」は死亡したの意でしょうか。

【事務局】 原文 “failed to survive” とありますので、「死亡した」と修正いたします。

【山手専門委員】 「死亡又は安楽殺」

（2）81 週間発がん性試験（マウス）

マウス（Alderly Park 系、雌雄各 60 匹/群）を用いたロニダゾールの 81 週間混餌投与（0（2 群）、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日）による発がん性試験が実施された。全被験動物について体重及び摂餌量を毎週測定し、試験終了時には、剖検を行った。病理組織学的検査を、全被験動物の組織及び肉眼的病変に対して実施した。なお、本試験は要約のみが提出されており、個々の動物のデータは提出されていない。

要約の形式で提出されたデータにより、山手専門委員：不要ではないですか。試験期間中、全投与群において体重増加量又は摂餌量に有意な影響は全くなかったことが示されたみられなかった。また、生存及び一般状態にも投与に関連した影響はみられなかった。山手専門委員修文

剖検では、いずれの群でも投与に起因する肉眼的な病変はみられなかった。しかし、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に良性肺腫瘍及び悪性肺腫瘍を合算した発生率（combined benign and malignant tumour）に用量依存的な増加が認められた（表 14）。肺腺腫/がんの発生の増加は、雌雄とも 20 mg/kg 体重/日で統計学的に有意であ

った（表 17）。（参照 3） [3 : JECFA FAS25- 2. 2. 3. 1（参考資料 p8）, - 3（参考資料 p13）] Lankas et al, 1988 山手専門委員修文

JECFA は、~~ラットを用いた 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験 [II. 6. (4)] 及び~~
~~本試験でみられた肺腫瘍及び乳腺腫瘍の増加から、これら 2 試験の NOEL を 5 mg/kg~~
~~体重/日と設定した。（参照 3） [3 : JECFA FAS25- 3（参考資料 p13）]~~ 発がん性のまとめであ
ることから、28 頁に記載しました。

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。また、20 mg/kg 体重/日投与群で肺腫瘍の有意な増加がみられたことから、発が
 ん性が示唆された。肺腫瘍に対する NOAEL は 510 mg/kg 体重/日であった。

表 17 マウスを用いたロニダゾールの 81 週間発がん性試験における
 肺腫瘍の発生数（発生率%）

性別	腫瘍の種類	投与量（mg/kg 体重/日）				
		対照群 1	対照群 2	5	10	20
雄	肺腺腫	4（6.7%）	3（5%）	8（13.3%）	9（15%）	19*（31.7%）
	肺がん	3（5%）	1（1.7%）	2（3.3%）	3（5%）	8*（13.3%）
	合計	7（11.7%）	4（6.7%）	10（16.7%）	12（20%）	27*（45%）
雌	肺腺腫	1（1.7%）	5（8.3%）	3（5%）	8（13.3%）	14*（23.3%）
	肺がん	0（0%）	1（1.7%）	1（1.7%）	2（3.3%）	6*（10%）
	合計	1（1.7%）	6（10%）	4（6.7%）	10（16.7%）	20*（33.3%）

* : $p < 0.05$

n=60

【事務局】 JECFA は、3. コメントにおいて、ラットを用いた 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験
 と本試験を合わせての肺腫瘍及び乳腺腫瘍の増加をエンドポイントとする NOEL を設定していま
 す。

【小川専門委員】 「要約の形式で提出されたデータにより」について、1989 年には NOAEL/LOAEL
 を設定し、それに基づいて ADI が暫定的に決められたものの、1994 年では、暫定的な ADI を取り
 下げて、現在は許可されていないと言うことと思っています。

もしそうであるならば、「要約の形式で提出されたデータ」であることは、残さざるを得ない
 のではないか？と思いました。

今回の評価において、発がん性を示すデータがあり、遺伝毒性との関連が不明であること、デ
 ータの信頼性が不十分であること、の両者について議論が必要かと思います。

【事務局】 「要約の形式で提出されたデータにより」については削除し、最終的な JECFA の評価
 にもあるように、個々の動物のデータについては提出されなかった旨を記載しました。

（3）95 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラット（Manor Farm 系アルビノ、雌雄各 42 匹/群）を用いたロニダゾールの 95
 週間混餌投与（0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日）による慢性毒性/発がん性併合試験
 が実施された。

試験の最初の 52 週間で、ロニダゾールに関連した薬力学又は毒性学的所見はいず
 れの投与量でも認められなかった。~~試験の後半では、40 mg/kg 体重/日投与群で、対~~
~~照群と同様の体重増加はみられなかった。~~ 小川専門委員：“as well as those from the

control groups”とありますので、対照群にも投与群にも影響がなかったという意味だと思います。ので、不要と考えます。

いずれの投与群の雌雄いずれにおいても、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に重要な変化はなかった。

40 mg/kg 体重/日投与群で精巣萎縮が観察され、この所見は投与に関連した影響であると考えられた。

52 週後の 40 mg/kg 体重/日投与群の雄及び全投与群の雌に、良性の乳腺腫瘍の増加がみられた。また、雌では悪性の乳腺腫瘍が、対照群では 39 例中 0 例であったのに対し 40 mg/kg 体重/日投与群の雌では 41 例中 5 例、でみられた。悪性腫瘍の生物学的重要性は明確ではなかった。10 mg/kg 体重/日投与群の 41 例中 2 例に悪性腫瘍が生じたが、でみられた。20 mg/kg 体重/日投与群では観察されなかったため、投与に関連した影響ではなかった。このラットの系統における乳腺腫瘍の通常の発生率の情報背景データは提出されず、20 mg/kg 体重/日投与群の雌では乳腺の悪性腫瘍の発生がみられなかったことから、この悪性乳腺腫瘍の生物学的意義は明確でなかった（表 18）。

（参照 3）[3：JECFA FAS25-2.2.3.2（参考資料 p8～9）、-3。（参考資料 p13）] Wazeter et al, 1969a

吉田敏則専門委員・三森委員・山手専門委員修文

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、40 mg/kg 体重/日投与群の雄に精巣萎縮がみられたことから、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。また、全投与群の雌に良性の乳腺腫瘍の増加がみられたことから、発がん性が示唆された。

表 18 ラットを用いた 95 週間慢性毒性/発がん性試験における
乳腺腫瘍の発生数（発生率%）

性別	腫瘍の種類	投与量（mg/kg 体重/日）			
		対照群	10	20	40
雄	乳腺腫/乳腺線維腫	0/34 ^a (0%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	5/32 (%)
	乳腺がん	0/34 ^a (0%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	1/32 (%)
	合計	0/34 ^a (0%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	6/32 (%)
雌	乳腺腫/乳腺線維腫	7/39 ^a (17.9%)	13/41 (31.7%)	21/41 (51.2%)	19/41 (46.3%)
	乳腺がん	0/39 ^a (0%)	2/41 (4.9%)	0/41 (0%)	5/41 (12.2%)
	合計 ^b	7/39 ^a (17.9%)	14/41 (34.1%)	21/41 (51.2%)	20/41 (48.8%)

n=42

a：分母は 52 週後に生存していたラット数。52 週以前に死亡したラットに腫瘍はみられなかった。

b：一部のラットは良性及び悪性腫瘍の両方を有していたため、この欄は乳腺腫/乳腺線維腫及び乳腺がんの合計ではない。

【事務局】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【三森委員】 ラットの系統がマイナーであり、背景データが不明などのこともあるので、参考データとしたらどうか。

（４）104 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラット（CD 系、雌雄各 60 匹/群）を用いたロニダゾールの少なくとも 104 週間の

混餌投与（0（2群）、約5、10又は20 mg/kg 体重/日）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。また、衛星群（一群雌雄各15匹）を設定し、~~同様に投与して、~~投与6、13、25、52及び78週に採血及び尿検査を実施した。投与は、少なくとも104週間、剖検が終了する108週まで継続された。病理組織学的検査を、全主試験群の組織に対して実施した。なお、本試験は要約のみが提出されており、個々の動物のデータは提出されていない。

~~要約の形式で提出されたデータでは、試験期間を通じて投与に関連した一般状態の異常はみられなかったことが示された。~~最後の数か月間、20 mg/kg 体重/日投与群で、生存率の有意な低下が認められた。他の投与群における生存率は対照群と同程度であった。試験2年目において10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄の体重増加量は、対照群と比較して軽度減少した。

非腫瘍性病変については、20 mg/kg 体重/日投与群において精巣萎縮が増加したのみであった。

腫瘍性病変については、20 mg/kg 体重/日投与群の雄及び10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、~~良性線維上皮性乳腺腫瘍（benign fibro-epithelial mammary tumors）~~乳腺線維腺腫の発生率が有意に増加したのみであった。これらの腫瘍の発生率を表1619に示した。（参照3）[3：JECFA FAS25- 2.2.3.2（参考資料p9～10）、-3（参考資料p13）] Lankas et al, 1988 吉田敏則専門委員修文

JECFA はイヌを用いた2年間慢性毒性試験 [II.6. (1)] 及び本試験でみられた精巣への影響及び中枢神経系への影響から、~~これらの2試験のNOELを5 mg/kg 体重/日と設定した。~~また、マウスを用いた81週間発がん性試験 [II.6. (2)] 及び本試験でみられた肺腫瘍及び乳腺腫瘍の増加から、~~これら2試験のNOELを5 mg/kg 体重/日と設定した。~~（参照3）[3：JECFA FAS25- 3（参考資料p13）] 発がん性のまとめであることから、28頁に記載しました。

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、10 mg/kg 体重/日以上投与群の体重増加量の減少がみられたことから、NOAELを5 mg/kg 体重/日と設定した。また、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に~~良性線維上皮性乳腺腫瘍~~乳腺線維腺腫の増加が認められたことから、発がん性が示唆された。乳腺腫瘍に対するNOAELは5 mg/kg 体重/日であった。 吉田敏則専門委員修文

表19 ラットを用いた~~108~~104週間慢性毒性/発がん性併合試験における
~~良性乳腺腫瘍~~乳腺線維腺腫の発生数（発生率%）

性別	投与量（mg/kg 体重/日）				
	対照群1	対照群2	5	10	20
雄	3（5%）	2（3.3%）	3（5%）	6（10%）	8*（13.3%）
雌	45（75%）	42（70%）	49（81.7%）	53*（88.3%）	54*（90%）

*：p<0.05

n=60

【事務局】 JECFA では、3. コメントにおいて、マウスを用いた81週間混餌投与試験 [II.6. (2)] と合わせたNOELとして、5 mg/kg 体重/日を設定しています。

【小川専門委員】 「要約の形式で提出されたデータにより」について、1989年にはNOEL/LOELを設定し、それに基づいてADIが暫定的に決められたものの、1994年では、暫定的なADIを取り下げて、現在は許可されていないと言うことと思っています。

もしそうであるならば、「要約の形式で提出されたデータ」であることは、残さざるを得ないのではないかと思います。

今回の評価において、発がん性を示すデータがあり、遺伝毒性との関連が不明であること、データの信頼性が不十分であること、の両者について議論が必要かと思います。

【事務局】 「要約の形式で提出されたデータにより」については削除し、最終的なJECFAの評価にもあるように、個々の動物のデータについては提出されなかった旨を記載しました。

JECFAは、イヌを用いた2年間慢性毒性試験〔II.6.(1)〕及びラットを用いた104週間慢性毒性/発がん性併合試験〔II.6.(4)〕でみられた精巣及び中枢神経系への影響から、NOELを5 mg/kg 体重/日と設定した。また、マウスを用いた81週間発がん性試験〔II.6.(2)〕及びラットを用いた104週間慢性毒性発がん性併合試験〔II.6.(4)〕でみられた肺腫瘍及び乳腺腫瘍の増加から、発がん性に対するNOELを5 mg/kg 体重/日と設定した。（参照3）〔3：JECFA FAS25- 3（参考資料p13）〕

動物用医薬品専門調査会は、イヌを用いた2年間慢性毒性試験〔II.6.(1)〕及びラットを用いた104週間慢性毒性/発がん性併合試験〔II.6.(4)〕でみられた体重増加量の減少、精巣及び中枢神経系への影響から、一般毒性に対するNOELを5 mg/kg 体重/日と設定した。また、マウスを用いた81週間発がん性試験〔II.6.(2)〕及びラットを用いた104週間慢性毒性発がん性併合試験〔II.6.(4)〕でみられた肺腫瘍及び乳腺腫瘍の増加から、発がん性に対するNOELを雄で10 mg/kg 体重/日、雌で5 mg/kg 体重/日と設定した。

7. 生殖発生毒性試験

（1）23世代繁殖試験（ラット）

ラット（CDSD系アルビノ、試験開始時35日齢、雄10匹及び雌20匹/群）を用いたロニダゾールの混餌投与（混餌濃度0、0.02、0.04又は0.089%（0、約25、30及び60 mg/kg 体重/日に相当））による23世代（2腹/世代）繁殖試験が実施された。被験物質の投与を親動物の交配70日前から開始し、F₁世代を通じてF_{2b}の分娩後まで3世代に渡って行い継続した。次世代の親動物は、F_{1b}及びF_{2b}2産目の児動物を次世代を得るためにから選択して交配した。F_{1a}及びF_{2a}1産目に得られた児動物を各種試験に用いたは、離乳時の検査が終了した時点で安楽死処置した。

母動物について、行動、外観、体重又は平均摂餌量に変化はみられなかった。投与に関連した異常は、いずれの投与量群の児動物に認められなかった。3世代に渡る合計6回の出産繁殖期のいずれにおいても、受胎能、妊娠期間、生存能力率及び授乳の哺育率といった指標には、対照群及び投与群で同程度である間に差はみられなかった。

出生時の児動物の平均体重に影響はみられなかった。0.089%投与群では、対照群又は0.02%投与群と比較して、同腹児数が有意に減少した。0.04%投与群でも同腹児数が軽度により減少したが、対照群と比較しての間で統計学的に有意な差はみられなかつた。

った。同腹児数が少なかったため、離乳時の~~児動物~~の平均体重は 0.04%以上投与群でより大きくなった。いずれの投与群の ~~F_{2b}~~F_{3b} 児動物に投与にも、関連した肉眼的又は病理組織学的変化はみられなかった。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.4.1（参考資料 p10），- 3.（参考資料 p13）] Wazeter et al, 1969b

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、母親動物に投与による影響がみられなかったことから、母親動物に対する NOAEL を最高用量の 0.089%（60 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。また、0.089%投与群で同腹児数が有意に減少したことから、児動物に対する NOAEL を 0.04%（30 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。~~生殖毒性及び催奇形性はみられなかった。~~

【事務局より】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【青山専門委員】 親動物に対する NOAEL を 60 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と設定し、60 mg/kg 体重/日の用量では生殖毒性（産児数の低下）があると判断して差し支えないと考えます。

【青山専門委員】

- ・ JECFA 評価書の記載から、3 世代試験（F2 世代の動物を交配して F3 世代の児を得ている）と判断されます。併せて目次も修正ください。
- ・ 「生殖毒性及び催奇形性はみられなかった。」について：
同腹児数（産児数）の有意な低下を悪影響と判断するなら、生殖毒性があったことになります。本被験物質が、排卵または受精卵の着床のいずれか（または両者）を僅かに阻害したと推測して問題ないと思います。

（2）発生毒性試験（マウス）

妊娠マウス（CF₁S 系、20 匹/群）の妊娠 6～15 日にロニダゾールを強制経口投与（0（2 群）、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日）して、器官形成期投与発生毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群では、対照群と比較して、母動物の平均体重増加量が有意に低下した。50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群における一腹当たりの平均着床数、吸収数及び生存胎児数、一腹当たりの平均胎児体重は、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では対照群の値とほぼ同程度であった。一腹当たりの平均着床数及び平均生存胎児数は、200 mg/kg 体重/日投与群で軽度に減少やや低下した。

全群の対照群と投与群で得られた全胎児の外表検査では、投与に起因する催奇形性作用の証拠奇形の誘発は認められなかった。対照群及び 200 mg/kg 体重/日投与群の内臓及び骨格検査では、投与に関連した催奇形性の証拠奇形の誘発は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群でみられた 4 個種類の内臓奇形は同じ胎児でみられており、自然発生であると考えられた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.5.1（参考資料 p10～11）]Zwickey et al, 1975

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、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加量の低下、~~着床数及び生存胎児数の軽度の減少~~が認められたことから、母動物に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。一方、胎児には投与による影響はみられなかったことから、胎児に対する NOAEL を最高用量である 200 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

1

【事務局より】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【青山専門委員】 母動物に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はないと判断して差し支えないと考えます。また、胎児に対する NOAEL についても、200 mg/kg 体重/日群で観察された着床数と生存胎児数の僅かな低下を偶発所見と考えて良いと考えます。

【青山専門委員】 「着床数及び生存胎児数の軽度の減少」について：

一般に、妊娠 6 日以降の投与では被験物質が着床に影響を及ぼすことはないと考えられているので、着床数の低下とそれに基づく生存胎児数の低下は、いずれも偶発性的変化と推測されます。前述の 3 世代繁殖試験の結果から本被験物質が着床阻害を引き起こす可能性を完全に否定することはできませんが、偶然排卵数が少なかった可能性が残りますので、排卵数（黄体数）が確認できない限り、不十分なデータを深読みしすぎるべきではありません。

2

3 (3) 発生毒性試験（ラット）

4 妊娠ラット（~~CDS~~系、20 匹/群）の妊娠 6～15 日に、~~ロニダゾール~~を試験 1 では
5 0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、試験 2 では 0、100、150 及び 200 mg/kg 体重/
6 日の投与用量で~~ロニダゾール~~を強制経口投与して、~~器官形成期投与~~発生毒性試験が実
7 施された。

8 50、100 又は 150 mg/kg 体重/日投与群のいずれにおいても、投与に関連した胚毒
9 性は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群では、胚吸収が試験 1 で軽度で
10 あるがは僅かながら有意に増加したが、このような変化は試験 2 ではみられなかった。
11 ~~いずれの試験においても~~100 mg/kg 体重/日以上投与群では、いずれの試験におい
12 ても一腹あたりの平均胎児体重が減少した。100 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の
13 平均体重増加量に有意な差はみられなかったが、試験 1 及びでは僅かに、試験 2 にお
14 いてそれぞれでは有意に遅延低下した。150 又は 200 mg/kg 体重/日投与群では、母動
15 物の平均体重増加量が有意に遅延低下した。

16 試験 1 ~~において、~~で実施された全群の全胎児の外表検査では、50 mg/kg 体重/日投
17 与群に奇形は認められなかった。100 mg/kg 体重/日投与群では、重度の水頭症も有す
18 るを伴う矮小胎児 1 例に小眼球が生じた。200 mg/kg 体重/日投与群では、胎児 4 例に
19 頭部の奇形がみられた（小眼球 2 例、異所性眼球 1 例、小顎症及び口蓋裂 1 例）。対
20 照群及び 200 mg/kg 体重/日投与群の全胎児並びに 100 mg/kg 体重/日投与群ので外表
21 奇形がみられた胎児 1 例の内臓及び骨格検査では、~~投与に関連した~~催奇形性の追加的
22 証拠となるような新たな所見はみられなかった。しかし、200 mg/kg 体重/日投与群に
23 では、胸骨分節の未骨化、頭頂骨間（interparietals）、上後頭骨（supraoccipitals）
24 及び頬骨（zygomatics）の不完全骨化等のといった骨格変異の発生率の増加がみ
25 られた。

26 試験 2 ~~において、~~で実施された全群の全胎児の外表検査では、~~投与に関連した~~催奇
27 形性の証拠奇形の誘発は認められなかった。対照群の胎児 1 例に左眼の小眼症が、200
28 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に小顎症はを伴わないが頸部の水腫がみられた。二つ
29 の対照群 2 群の胎児及びと 200 mg/kg 体重/日投与群ので得られた胎児の約 1/3 に対
30 する内臓検査では、~~投与に関連した~~催奇形性の証拠奇形の誘発は認められなかった。
31 200 mg/kg 体重/日投与群で観察された 11 個種類の奇形は、~~いずれも~~重度の矮小胎児
32 ~~を~~含む複数の外表奇形を有する同一の胎児で起こるに観察されたことから、いずれ

も自然に発生したもの奇形と考えられた。200 mg/kg 体重/日投与群では、骨格変異及び胸骨分節の未骨化の発生率の増加がみられた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.5.2（参考資料 p11）]Zwickey et al, 1976

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、これら 2 試験において、~~200~~100 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加量の低下、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重の減少がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL をそれぞれ、100 及び いずれも 50 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

【事務局より】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【青山専門委員】 母動物と胎児に対する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はないと判断して差し支えないと考えます。

【青山専門委員】 JECFA 評価書では、母動物の体重増加量について、第 2 パラグラフの後半に、「100 mg/kg/day 群では、試験 1 では統計学的に有意でない低下が、試験 2 では統計学的に有意な低下が、それぞれ観察された」と記載されています。ご確認ください。

（４）発生毒性試験（ウサギ）

2 つの独立した試験が報告された。

最初の試験では、妊娠ウサギ（New Zealand 種、15 匹/群）の妊娠 7～15 日に、~~ロニダゾール~~を試験 1 では ~~0 (2 群)~~、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日、試験 2 では ~~0 (2 群)~~、10 又は 30 mg/kg 体重/日の投与用量で ロニダゾールを強制経口投与して、器官形成期投与発生毒性試験が実施された。

3 及び 10 mg/kg 体重/日投与量群では、投与に起因する 催奇形性奇形の誘発、胚毒性又は胎児毒性は観察されなかった。30 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重増加量及び胎児の平均体重が有意に低下した。

30 mg/kg 体重/日投与群の胎児に心臓及び大血管の奇形がみられた。ウサギでは、心臓及び大血管の系に様々な奇形は、ウサギに自然発生的に起こることが知られている。~~7 試験において、~~このような奇形を有する 対照群の胎児における発生出現率は、過去 7 試験の対照群で 0.4～2.4%であったのに対して、ロニダゾールの 2 試験では、30 mg/kg 体重/日投与群の胎児における発生率は 2.7～2.8%であった。これらの事実から、ロニダゾールを投与された母動物由来の胎児で観察される心臓血管奇形は、投与に関連していないと結論づけられた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.5.2（参考資料 p11）、- 3.（参考資料 p13）] Zwickey et al, 1975

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、30 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加量及び胎児の平均体重の有意な低下がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

【事務局より】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【青山専門委員】 母動物と胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はないと判断して差し支えないと考えます。

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、1989 年及び 1994 年の 2 回評価を行っている。

1989 年の評価では、慢性毒性試験及び発生毒性試験において、NOEL が 5 mg/kg 体重/日以上であることが明らかであるとし、NOEL 5 mg/kg 体重/日及び安全係数 200 に基づいて、暫定的な一日摂取許容量 (ADI) を 0～0.025 mg/kg 体重/日と設定した。安全係数は、ほ乳動物におけるロニダゾールの遺伝毒性試験、発がん性及び他に関連する毒性影響についての NOEL を調べた最近の発がん性試験 2 試験の結果から選定された。これにはロニダゾールの複数の代謝物に変異原性がないことも影響している。

当時の評価において、JECFA は発がん性試験の個々の動物のデータ提出及び発がんメカニズムを調べた試験成績を 1993 年までに提出するよう求めた。(参照 3) [3: JECFA FAS25- 3 (参考資料 p13)]

1994 年の評価では求められたデータは提出されなかったため、JECFA は、暫定的に設定された ADI を延長せず、ADI を設定できないと判断した。(参照 8) [8: JECFA FAS33 (参考資料 p53)]

(2) EMEA における評価

EMEA は、2 回評価を行っている。

1 回目の評価では、欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会 (CVMP) は、復帰突然変異試験における陽性結果及び最高用量群のラットの雌における乳腺癌の増殖は除外しても、ロニダゾールを用いた数々の変異原性試験において得られた曖昧な結果に鑑み、ニトロフラン類においてみられた現実的な解決方法と同様のものをロニダゾールに採用すること並びにロニダゾール及びニトロイミダゾール構造を保持した代謝物を含む抽出可能な残留物の暫定の最大残留基準値 (MRL) として 2 µg/kgng/g を容認することを提案し、適用された。(参照 5) [5: EMEA (1)- 7 (参考資料 p31)]

この暫定 MRL は 2 年間という期限が設けられており、マーカー代謝物の特定に関する更なる情報が求められた。しかし、暫定 MRL の期間満了時に追加情報の提出はなかったため、暫定 MRL の期間は 1994 年の 1 月 1 日に終了し、本化合物は COUNCIL REGULATION (EEC) No 2377/90 の附属書 IV¹ に記載された。(参照 9) [9: EMEA (2)- 1, 2 (参考資料 p55)]

2. 食品健康影響評価（事務局案）

(方向性として)

各種遺伝毒性試験より、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。これは供試微生物自身のニトロ還元酵素活性によ

¹ いかなる値においても有害影響の可能性があるため、MRL を設定できない成分が掲載されている。附属書 IV に記載された物質は EU 各国で食用動物への使用が禁止される。(現在の COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 の Table 2 に該当する。) (参照 10、11)

る可能性が示唆されたが、この可能性については証明されていない。また、*in vivo* のマウスを用いた優性致死試験及び小核試験の結果は陰性であったが、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験でわずかな遺伝子突然変異、マウスを用いた骨髄細胞染色体異常試験ではっきりとしないが再現性のある染色体異常誘発作用が報告されるなど曖昧な結果であったことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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とについては判断し
できなかった。

また、マウス及びラットを用いた発がん性試験が 3 試験実施されている。マウスを用いた発がん性試験では、良性及び悪性の肺腫瘍並びに肺腺腫及び癌がそれぞれ 10 及び 20 mg/kg 体重/日以上、ラットを用いた発がん性試験 2 試験では、乳腺腫瘍が 10 mg/kg 体重/日以上の雌で有意に増加した。ロニダゾールの発がん性が示唆される中で、発がんメカニズムは解明されておらず、遺伝毒性と発がん性の関連性も不明であることから、現時点で評価した知見からは、ロニダゾールの発がん性に閾値が存在するかどうかについては判断できない。

以上のことから、ロ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れる。

【寺岡専門委員】 食品健康影響評価案に賛成いたします。Ames 試験で遺伝毒性を示しておりまし、哺乳動物の培養細胞でも毒性が疑われる結果がでておりますので、現時点で ADI を積極的に定めるのは難しいでしょう。ただ、小核法の 2 試験が陰性なので、これに関する説明を加えた方がよいように思います。

1 表 20 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)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)
マウス	81 週間慢性毒性/発がん性併合	0、5、10、20、混餌投与	5 良性・悪性肺腫瘍増加
	発生毒性	0、50、100、200、強制経口投与	100 体重増加量減少 催奇形性なし
ラット	13 週間亜急性毒性	0、50、100、200、強制経口（週 5 日）	50 体重増加量減少、精巣縮小、精巣管萎縮
	95 週間慢性毒性/発がん性併合	0、10、20、40、混餌投与	— 20 雄：精巣萎縮
	104 週間慢性毒性/発がん性併合	0、約 5、10、20、混餌投与	5 体重増加量減少、乳腺腫瘍
	2 世代繁殖毒性	0、0.02、0.04、0.89 %、混餌投与	30 同腹児数の減少、生殖毒性及び催奇形性なし
	発生毒性	0、50、100、200、強制経口	母動物：100 胎児：50
		0、100、150、200、強制経口	母動物の体重増加量減少、胎児体重減少 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、3、10、30、強制経口	母動物及び胎児：10
		0、10、30、強制経口	母動物の体重増加量減少、胎児の体重減少 催奇形性なし
イヌ	17 週間亜急性毒性	0、25、50、100、200、経口（週 5 日）	25 体調不良、血清 AST 軽度増加、精巣低形成
	2 年間慢性毒性	0、10、20、40、経口	— 10：中枢神経症状
毒性学的 ADI			—
毒性学的 ADI 設定根拠資料			NOAEL：— SF：—

1 ＜別紙1：代謝物/分解物等略称＞

略称	代謝物/分解物名称
HMMNI	1-メチル-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール
—	1-メチル-2-カルバモイルオキシメチル-5-アセトアミドイミダゾール
—	1-メチル-2-カルバモイルメチル-5-アセトアミドイミダゾール
—	1-メチル-2-ヒドロキシメチル-5-アセトアミドイミダゾール
—	イミダゾール

—：略称なし

5 ＜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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [= グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
<u>Glu</u>	<u>血清グルコース</u>
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MRL	最大残留基準値
NADH	ニコチンアミドアデノシンジヌクレオチド
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	半減期
TC	薄層クロマトグラフィー

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, ~~1415th~~, ~~2004~~2013
- 5 3. JECFA: Ronidazole. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
6 food. WHO Food Additives Series, No. 25, 1990, nos 669 on INCHEM. [JECFA FAS
7 25]
- 8 4. JECFA: Ronidazole. Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 1989.
9 [FAP FNP41/2]
- 10 5. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, RONIDAZOLE (1),
11 Summary Report, 1996. [EMA (1)]
- 12 11. European Union: COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 of 22
13 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification
14 regarding maximum residue limits in food stuffs of animal origin.
- 15 6. M Hite, H Skeggs, J Noveroske, H Peck: Mutagenic Evaluation of Ronidazole.
16 Mutation Research, 1976; 40: 289-304. [文献 1]
- 17 7. JL Oud, AHH Reutlinger, J Branger: An Investigation into the Cytogenetic
18 Damage Induced By the Coccidiostatic Agents Amprolium, Carbadox,
19 Dimetridazole and Ronidazole. Mutation research, 1979; 68: 179-182. [文献 2]
- 20 8. JECFA: Ronidazole. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
21 food. WHO Food Additives Series, No. 33, 1994, nos 811 on INCHEM. [JECFA FAS
22 33]
- 23 9. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, RONIDAZOLE (2),
24 Summary Report, 1996. [EMA (2)]
- 25 10. European Union: COUNCIL REGULATION (EEC) No 2377/90 of 26 June 1990
26 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue
27 limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin.

机上配布資料 1 「ロニダゾール」

【小川専門委員】 「要約の形式で提出されたデータにより」について、1989年にはNOEL/LOELを設定し、それに基づいてADIが暫定的に決められたものの、1994年では、暫定的なADIを取り下げて、現在は許可されていないと言うことと思っています。

もしそうであるならば、「要約の形式で提出されたデータ」であることは、残さざるを得ないのではないかと思います。

今回の評価において、発がん性を示すデータがあり、遺伝毒性との関連が不明であること、データの信頼性が不十分であること、の両者について議論が必要かと思います。

【事務局】 「要約の形式で提出されたデータにより」については削除し、最終的なJECFAの評価にもあるように、個々の動物のデータについては提出されなかった旨を記載しました。

JECFAは、イヌを用いた2年間慢性毒性試験 [II. 6. (1)] 及びラットを用いた104週間慢性毒性/発がん性併合試験 [II. 6. (4)] でみられた精巣及び中枢神経系への影響から、NOELを5 mg/kg 体重/日と設定した。また、マウスを用いた81週間発がん性試験 [II. 6. (2)] 及びラットを用いた104週間慢性毒性発がん性併合試験 [II. 6. (4)] でみられた肺腫瘍及び乳腺腫瘍の増加から、発がん性に対するNOELを5 mg/kg 体重/日と設定した。(参照3) [3: JECFA FAS25- 3 (参考資料p13)]

動物用医薬品専門調査会は、イヌを用いた2年間慢性毒性試験 [II. 6. (1)] 及びラットを用いた104週間慢性毒性/発がん性併合試験 [II. 6. (4)] でみられた体重増加量の減少、精巣及び中枢神経系への影響から、一般毒性に対するNOELを5 mg/kg 体重/日と設定した。また、マウスを用いた81週間発がん性試験 [II. 6. (2)] 及びラットを用いた104週間慢性毒性発がん性併合試験 [II. 6. (4)] でみられた肺腫瘍及び乳腺腫瘍の増加から、発がん性に対するNOELを雄で10 mg/kg 体重/日、雌で5 mg/kg 体重/日と設定した。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 23 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (CDSD系アルビノ、試験開始時35日齢、雄10匹及び雌20匹/群) を用いたロニダゾールの混餌投与 (混餌濃度0、0.02、0.04又は0.089% (0、約25、30及び60 mg/kg 体重/日に相当)) による23 世代 (2腹/世代) 繁殖試験が実施された。被験物質の投与を親動物の交配70日前から開始し、F₁ 世代を通じて F_{2b} の分娩後まで 3 世代に渡って行い継続した。次世代の親動物は、F_{1b} 及び F_{2b} 2産目の児動物 を次世代を得るためにから 選択して交配した。F_{1a} 及び F_{2a} 1産目に得られた児動物を各種試験に用いたは、離乳時の検査が終了した時点で安楽死処置した。

母動物について、行動、外観、体重又は平均摂餌量に変化はみられなかった。投与に関連した異常は、いずれの投与量群の児動物に認められなかった。3 世代に渡る合計6回の出産繁殖期のいずれにおいても、受胎能、妊娠期間、生存能力率及び授乳の哺育率といった指標には、対照群及び と投与群で同程度であ の間に差はみられなかつ た。

出生時の児動物の平均体重に影響はみられなかった。0.089%投与群では、対照群又は0.02%投与群と比較して、同腹児数が有意に減少した。0.04%投与群でも同腹児数が軽度にやや減少したが、対照群と比較しての間で統計学的に有意な差はみられなかつ

った。同腹児数が少なかったため、離乳時の児動物の平均体重は 0.04%以上投与群¹でより大きくなった。いずれの投与群の ~~F_{2b}~~F_{3b} 児動物に投与にも、関連した肉眼的又は病理組織学的変化はみられなかった。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.4.1（参考資料 p10），- 3.（参考資料 p13）] Wazeter et al, 1969b

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、母親動物に投与による影響がみられなかったことから、母親動物に対する NOAEL を最高用量の 0.089%（60 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。また、0.089%投与群で同腹児数が有意に減少したことから、児動物に対する NOAEL を 0.04%（30 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。~~生殖毒性及び催奇形性はみられなかった。~~ 青山専門委員・渡邊専門委員修文

【事務局より】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【青山専門委員】 親動物に対する NOAEL を 60 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と設定し、60 mg/kg 体重/日の用量では生殖毒性（産児数の低下）があると判断して差し支えないと考えます。

→【渡邊専門委員】 同意いたします。

【青山専門委員】

- ・ JECFA 評価書の記載から、3 世代試験（F2 世代の動物を交配して F3 世代の児を得ている）と判断されます。併せて目次も修正ください。
- ・ 「生殖毒性及び催奇形性はみられなかった。」について：
同腹児数（産児数）の有意な低下を悪影響と判断するなら、生殖毒性があったこととなります。本被験物質が、排卵または受精卵の着床のいずれか（または両者）を僅かに阻害したと推測して問題ないと思います。

（2）発生毒性試験（マウス）

妊娠マウス（CF₁S 系、20 匹/群）の妊娠 6～15 日にロニダゾールを強制経口投与（0（2 群）、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日）して、器官形成期投与発生毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群では、対照群と比較して、母動物の平均体重増加量が有意に低下した。50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群における一腹当たりの平均着床数、吸収数及び生存胎児数、一腹当たりの平均胎児体重は、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では対照群の値とほぼ同程度であった。一腹当たりの平均着床数及び平均生存胎児数は、200 mg/kg 体重/日投与群で軽度に減少やや低下した。

~~全群の対照群と投与群で得られた全胎児の外表検査では、投与に起因する催奇形性作用の証拠奇形の誘発は認められなかった。~~対照群及び 200 mg/kg 体重/日投与群の内臓及び骨格検査では、~~投与に関連した催奇形性の証拠奇形の誘発は認められなかった。~~200 mg/kg 体重/日投与群でみられた 4 個種類の内臓奇形は同じ胎児でみられており、自然発生であると考えられた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.5.1（参考資料 p10～11）]Zwickey et al, 1975

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、200 mg/kg 体重/日投

¹ 原文では“40 and 60 mg/kg bw/day”とあるが、高い 2 用量を指すと考えられることから、“0.04%以上投与群”と記載した。

与群の母動物に体重増加量の低下、~~着床数及び生存胎児数の軽度の減少~~が認められたことから、母動物に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。一方、胎児には投与による影響はみられなかったことから、胎児に対する NOAEL を最高用量である 200 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

青山専門委員・渡邊専門委員修文

【事務局より】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【青山専門委員】 母動物に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はないと判断して差し支えないと考えます。また、胎児に対する NOAEL についても、200 mg/kg 体重/日群で観察された着床数と生存胎児数の僅かな低下を偶発所見と考えて良いと考えます。

→【渡邊専門委員】 事務局案に同意いたします。

【青山専門委員】 「着床数及び生存胎児数の軽度の減少」について：

一般に、妊娠 6 日以降の投与では被験物質が着床に影響を及ぼすことはないと考えられているので、着床数の低下とそれに基づく生存胎児数の低下は、いずれも偶発性の変化と推測されます。前述の 3 世代繁殖試験の結果から本被験物質が着床阻害を引き起こす可能性を完全に否定することはできませんが、偶然排卵数が少なかった可能性が残りますので、排卵数（黄体数）が確認できない限り、不十分なデータを深読みしすぎるべきではありません。

(3) 発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（~~CDS~~系、20 匹/群）の妊娠 6～15 日に、~~ロニダゾール~~を試験 1 では 0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、試験 2 では 0、100、150 及び 200 mg/kg 体重/日の投与用量で~~ロニダゾール~~を強制経口投与して、器官形成期投与発生毒性試験が実施された。

50、100 又は 150 mg/kg 体重/日投与群のいずれにおいても、投与に関連した胚毒性は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群では、胚吸収胚数が試験 1 で軽度であるがは僅かながら有意に増加したが、このような変化は試験 2 ではみられなかった。

~~いずれの試験においても~~100 mg/kg 体重/日以上投与群では、いずれの試験においても一腹あたりの平均胎児体重が減少した。100 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の平均体重増加量に有意な差はみられなかったが、試験 1 及びでは僅かに／有意な低下でないが、試験 2 においてそれぞれでは有意に遅延低下した。150 又は 200 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の平均体重増加量が有意に遅延低下した。

青山専門委員・渡邊専門委員修文

試験 1 ~~において、~~で実施された全群の全胎児の外表検査では、50 mg/kg 体重/日投与群に奇形は認められなかった。100 mg/kg 体重/日投与群では、重度の水頭症も有するを伴う矮小胎児 1 例に小眼球が生じた。200 mg/kg 体重/日投与群では、胎児 4 例に頭部の奇形がみられた（小眼球 2 例、異所性眼球 1 例、小顎症及び口蓋裂 1 例）。対照群及び 200 mg/kg 体重/日投与群の全胎児並びに 100 mg/kg 体重/日投与群ので外表奇形がみられた胎児 1 例の内臓及び骨格検査では、~~投与に関連した~~催奇形性の追加的証拠となるような新たな所見はみられなかった。しかし、200 mg/kg 体重/日投与群では、胸骨分節の未骨化、頭頂骨間（interparietals）、上後頭骨（supraoccipitals）及び頬骨（zygomatics）の不完全骨化等のといった骨格変異の発生率の増加がみら

ねした。

試験 2 において、で実施された全群の全胎児の外表検査では、投与に関連した催奇形性の証拠奇形の誘発は認められなかった。対照群の胎児 1 例に左眼の小眼症が、200 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に小顎症はを伴わないが頸部の水腫がみられた。二つの対照群 2 群の胎児及び 200 mg/kg 体重/日投与群の得られた胎児の約 1/3 に対する内臓検査では、投与に関連した催奇形性の証拠奇形の誘発は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群で観察された 11 個種類の奇形は、いずれも重度の矮小胎児を含む複数の外表奇形を有する同一の胎児で起こるに観察されたことから、いずれも自然に発生したもの奇形と考えられた。200 mg/kg 体重/日投与群では、骨格変異及び胸骨分節の未骨化の発生率の増加がみられた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.5.2（参考資料 p11）]Zwickey et al, 1976

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、これら 2 試験において、200100 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加量の低下、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重の減少がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL をそれぞれ、100 及びいずれも 50 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。 青山専門委員・

渡邊専門委員修文

【事務局より】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【青山専門委員】 母動物と胎児に対する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はないと判断して差し支えないと考えます。

【渡邊専門委員】 同意いたします。

【青山専門委員】 JECFA 評価書では、母動物の体重増加量について、第 2 パラグラフの後半に、「100 mg/kg/day 群では、試験 1 では統計学的に有意でない低下が、試験 2 では統計学的に有意な低下が、それぞれ観察された」と記載されています。ご確認ください。

（4）発生毒性試験（ウサギ）

2 つの独立した試験が報告された。

最初の試験では、妊娠ウサギ（New Zealand 種、15 匹/群）の妊娠 7～15 日に、ロニダゾールを試験 1 では 0（2 群）、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日、試験 2 では 0（2 群）、10 又は 30 mg/kg 体重/日の投与用量でロニダゾールを強制経口投与して、器官形成期投与発生毒性試験が実施された。

3 及び 10 mg/kg 体重/日投与量群では、投与に起因する催奇形性奇形の誘発、胚毒性又は胎児毒性は観察されなかった。30 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重増加量及び胎児の平均体重が有意に低下した。

30 mg/kg 体重/日投与群の胎児に心臓及び大血管の奇形がみられた。ウサギでは、心臓及び大血管の系に様々な奇形は、ウサギに自然発生的に起こることが知られている。7 試験において、このような奇形を有する対照群の胎児における発生出現率は、過去 7 試験の対照群で 0.4～2.4%であったのに対して、ロニダゾールの 2 試験では、30 mg/kg 体重/日投与群の胎児における発生率は 2.7～2.8%であった。これらの事実から、ロニダゾールを投与された母動物由来の胎児で観察される心臓血管奇形は、投与に関連していないと結論づけられた。（参照 3）[3：JECFA FAS25- 2.2.5.2（参

- 1 考資料 p11), - 3. (参考資料 p13)] Zwickey et al, 1975
- 2 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、30 mg/kg 体重/日投
- 3 与群で母動物の体重増加量及び胎児の平均体重の有意な低下がみられたことから、母
- 4 動物及び胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられな
- 5 かった。

6

【事務局より】 JECFA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。

【青山専門委員】 母動物と胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はないと判断して差し支えないと考えます。

→【渡邊専門委員】 同意いたします。

7