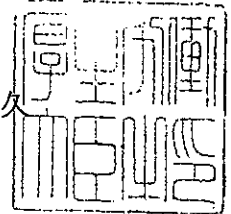




厚生労働省発生食 1102 第 2 号  
平成 27 年 11 月 2 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

農薬アミスルブロム  
農薬エトフェンプロックス  
農薬ピロキロン  
農薬ベンゾフェナップ

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 11 月 2 日付け厚生労働省発生食 1102 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくピロキロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# ピロキロン

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ピロキロン[ Pyroquilon(ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

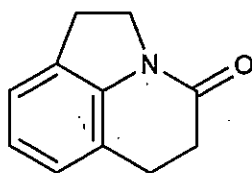
キノリン系の浸透移行性殺菌剤である。メラニン合成を阻害することにより病原菌の植物体への侵入を阻害し、防除効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

1, 2, 5, 6-tetrahydropyrrolo[3, 2, 1-*ij*]quinolin-4-one (IUPAC)

1, 2, 5, 6-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3, 2, 1-*ij*]quinolin-4-one (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO
分子量	173.21
水溶解度	4.6 g/L (25°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow =1.6 (25°C)

## 2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下の通り。

### 国内での使用方法

#### (1) 5%ピロキロン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ピロキロン を含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病	3~4 kg/10 a	葉いもちに対しては 初発 10 日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂 30~5 日前まで	2 回以内	散布	3 回以内 (育苗箱散布 は 1 回以内、 本田では 2 回 以内)
	もみ枯 細菌病	4 kg/10 a	出穂 30~5 日前まで			

#### (2) 10%ピロキロン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ピロキロン を含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病	1~1.5 kg /10 a	葉いもちに対しては 初発 10 日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂 30~5 日前まで	2 回以内	空中散布 無人ヘリコ プターによ る散布	3 回以内 (育苗箱散布は 1 回以内、本田 では 2 回以内)

#### (3) 12%ピロキロン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	ピロキロン を含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病	1~1.5 kg /10 a	葉いもちに対しては 初発 10 日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂 30~5 日前まで	2 回 以内	散布	3 回以内 (育苗箱散布 は 1 回以内、 本田では 2 回以内)
		1 kg/10 a			無人ヘリコ プターによ る散布	
稲 (箱育苗)		育苗箱 (30×60 ×3 cm、 使用土壌 約 5 L) 1 箱当たり 50 g	移植 3 日前~移植当日	1 回	育苗箱の上 から均一に 散布する。	



(4) 24%ピロキロン粒剤

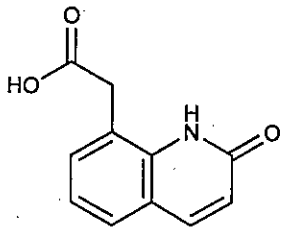
作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ピロキロンを 含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病	小包装 (パック) 10~13個 (500~650g) /10a	葉いもちに対しては 初発20日前~初発時、 穂いもちに対しては 出穂30~5日前まで	2回以内	水田に小包装(パック) のまま投げ 入れる。	3回以内 (育苗箱散布は 1回以内、本田 では2回以内)
		500g/10a	葉いもちに対しては 初発10日前~初発時、 穂いもちに対しては 出穂30~5日前まで		空中散布 無人ヘリコ プターによ る散布	

3. 作物残留試験

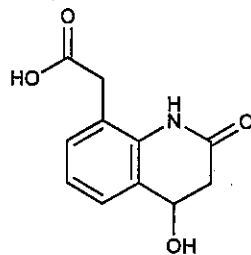
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

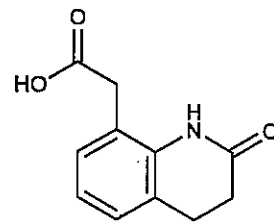
- ・ピロキロン
- ・2-オキソ-キノリン-8-酢酸 (以下、代謝物 K という)
- ・3,4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-キノリン-8-酢酸 (以下、代謝物 K-OH 体という)
- ・3,4-ジヒドロ-2-オキソ-キノリン-8-酢酸 (以下、代謝物 H という)



代謝物 K



代謝物 K-OH 体



代謝物 H

② 分析法の概要

i) ピロキロン

試料からメタノール・水 (5:1) 混液、アセトン・水 (4:1) 混液又は水を加えて2時間放置後アセトンで抽出し、ヘキサンで洗浄後又は直接ジクロロメタンに転溶する。塩基性アルミナカラム、フロリジルカラム又は凝固法及びフロリジルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) 又はガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

定量限界: 0.005~0.05 ppm

## ii) 代謝物K (代謝物K-OH体を含む) 及び代謝物H

試料から0.1 mol/L塩酸で抽出し、抽出液を過熱還流して代謝物K-OH体を代謝物Kに変換した後、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製する。ポリアクリルアミド共重合体ゲルろ過カラムで代謝物K及び代謝物Hを分画し、それぞれシリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界: 0.02~0.2 ppm

### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

## 4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup> 及び生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) から、以下の通り魚介類中の推定残留濃度を算出した。

### (1) 水産動植物被害予測濃度

本剤は水田においてのみ使用されることから、水田PECtier2<sup>注2)</sup> を算出したところ、3.9 ppbとなった。

### (2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数 ( $\log_{10}Pow$ ) が1.6であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCFについては実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$ から、相関式 ( $\log_{10}BCF = 0.80 \times \log_{10}Pow - 0.52$ ) を用いて6と算出された。

### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、ピロキロンの水産動植物被害予測濃度: 3.9 ppb、BCF: 6とし、下記の通り推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 3.9 \text{ ppb} \times (6 \times 5) = 117 \text{ ppb} \approx 0.12 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの

## 5. ADI及びARFDの評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたピロキロンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：1.9 mg/kg体重/day

(動物種)           ラット  
(投与方法)         混餌  
(試験の種類)       繁殖試験  
(期間)             2世代

安全係数：100

ADI：0.019 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無作用量：20 mg/kg 体重

(動物種)           マウス  
(期間)             単回  
(投与方法)         強制経口  
(試験の種類)       一般薬理試験

安全係数：100

ARfD：0.2 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ピロキロンとする。

作物残留試験において、代謝物 K (代謝物 K-OH 体を含む) 及び代謝物 H の分析が行われており、一部の作物で定量下限を超えて検出されているものの、親化合物と比べて毒性が低いことから、代謝物 K (代謝物 K-OH 体を含む) 及び代謝物 H は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてピロキロン (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な

暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	4.9
幼小児 (1~6 歳)	8.0
妊婦	2.9
高齢者 (65 歳以上)	5.5

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

## ② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を推定したところ、一般 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARFD) を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

注) 基準値案を用い、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を推定した。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

## ピロキロン 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【ピロキロン/代謝物K (代謝物K-OH体を含む) / 代謝物H】
水稻 (玄米)	2	2% 粒剤 + 5% 粒剤	90 g/箱又は1.8 kg/10 a 1回処理 + 5 kg/10 a 散布 2回または3回 処理	3	30, 45	圃場A : 0.026/-/- (#) <sup>注2)</sup>
					30, 44	圃場B : 0.01/-/- (#)
				4	30, 45	圃場A : 0.03/-/- (#)
					30, 44	圃場B : 0.02/-/- (#)
	3	5% 粒剤	3~4 kg/10 a 散布	3	49	圃場A : 0.029/0.29/0.18 (#)
					56	圃場B : <0.005/0.08/0.03 (#)
				2	55	圃場C : <0.005/0.10/0.04
	2	24% 粒剤	12 g ai/50 g (袋) 156 g ai/10 a 散布	3	30	圃場A : 0.03/-/- (#)
30					圃場B : <0.01/-/- (#)	

注1) 代謝物K (代謝物K-OH体を含む) 及び代謝物Hの残留値は、ピロキロンに換算したもの。

最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について ( ) 内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米)	0.2	0.02	○			0.026(#)(\$), 0.01
魚介類	0.2		申			推:0.12

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。  
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。  
(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

ピロキロン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米)	0.2	32.8	17.1	21.1	36.0
魚介類	0.2	18.6	7.9	10.6	23.0
計		51.5	25.1	31.7	59.0
ADI比 (%)		4.9	8.0	2.9	5.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

## ピロキロン 推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用 いた数値 (ppm)	ESTI ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
米 (玄米)	米	0.7	0.7	4.4	2

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD (%) の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。



## ピロキロン 推定摂取量 (短期) : 幼児(1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用 いた数値 (ppm)	ESTI ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
米 (玄米)	米	0.7	0.7	7.6	4

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD (%) の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成17年11月13日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）  
平成19年11月27日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成27年 6月 9日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年11月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成27年11月 4日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長  
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長  
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授  
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授  
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授  
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問  
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授  
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授  
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長  
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授  
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授  
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

ピロキロン

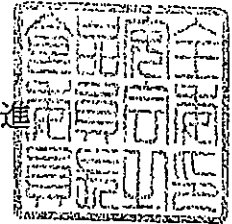
食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.2
魚介類	0.2



府食第 497 号  
平成 27 年 6 月 9 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 11 月 27 日付け厚生労働省発食安第 1127001 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ピロキロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

ピロキロンの一日摂取許容量を 0.019 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.2 mg/kg 体重と設定する。

別添

# 農薬評価書

# ピロキロン

2015年6月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット①.....	10
(2) ラット②.....	11
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 水稻①.....	14
(2) 水稻②<参考資料>.....	15
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	17
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験①.....	18
(2) 加水分解試験②.....	18
(3) 水中光分解試験①.....	18
(4) 水中光分解試験②.....	19
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19
(2) 乳汁移行試験.....	20
(3) 魚介類における最大推定残留値.....	20
7. 一般薬理試験.....	20

8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 35日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	23
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	25
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	27
(2) 発生毒性試験(ラット)	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①	28
(4) 発生毒性試験(ウサギ)② <参考資料>	29
13. 遺伝毒性試験	29
III. 食品健康影響評価	31
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	36
▪ 別紙2: 検査値等略称	37
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	38
▪ 参照	40

### <審議の経緯>

- 1985年 2月 21日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2007年 11月 13日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）  
2007年 11月 27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（厚生労働省発食安第 1127001 号）、関係書類の接受（参照 2～4）  
2007年 11月 29日 第 217 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2007年 12月 14日 第 12 回農薬専門調査会確認評価第一部会  
2009年 1月 22日 追加資料受理（参照 5）  
2009年 3月 11日 第 23 回農薬専門調査会確認評価第一部会  
2015年 2月 3日 追加資料受理（参照 6～8）  
2015年 3月 18日 第 43 回農薬専門調査会評価第三部会  
2015年 4月 10日 第 122 回農薬専門調査会幹事会  
2015年 4月 21日 第 558 回食品安全委員会（報告）  
2015年 4月 22日 から 2015年 5月 21日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015年 5月 29日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2015年 6月 9日 第 564 回食品安全委員会（報告）  
（同日付厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

\* : 2007年2月1日から

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

\*\* : 2007年4月1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  
上安平冽子  
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**

小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三<sup>1\*\*\*</sup>

西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄

吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)  
三枝順三 (座長代理\*\*)  
赤池昭紀

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)

津田修治

山崎浩史

<sup>1</sup> 第23回農薬専門調査会確認評価第一部会に参考人として出席

赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

## 要 約

キノリン系殺菌剤である「ピロキロン」(CAS No. 57369-32-1) について、農薬抄録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は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピロキロン投与による影響は主に体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をピロキロン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の1.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ピロキサロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量等のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の20 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARFD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピロキロン

英名：pyroquilon (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：1,2,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2,1-*ij*] キノリン-4-オン

英名：1,2,5,6-tetrahydropyrrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-4-one

CAS (No. 57369-32-1)

和名：1,2,5,6-テトラヒドロ-4*H*-ピロロ [3,2,1-*ij*] キノリン-4-オン

英名：1,2,5,6-tetrahydro-4*H*-pyrrolo [3,2,1-*ij*] quinolin-4-one

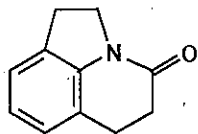
### 4. 分子式

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO

### 5. 分子量

173.2

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ピロキロンは、キノリン系の浸透移行性殺菌剤であり、いもち病に対して防除効果を有する。作用機構は、メラニン合成を阻害することにより病原菌の植物体への侵入を阻害するものと考えられている。

日本では、1985年2月21日に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、魚介類への残留基準値の設定の要請がなされている。諸外国ではブラジル、インド等で登録されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2007、2014 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。  
(参照 2~8)

各種運命試験 [II. 1~4] は、ピロキロンのピロリジン環窒素原子に隣接したメチレン炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「 $^{14}\text{C}$ -ピロキロン」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からピロキロンに換算した値 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

排泄試験 [1. (1)④] の投与後 144 時間における尿、呼気、組織及びケージ洗浄液中の放射能の合計から、経口投与による体内吸収率は少なくとも雄で 69.9%、雌で 77.9%であると考えられた。(参照 7)

##### ② 分布

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ピロキロンを 0.5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 又は 25 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 144 時間後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 1 に示されている。残留放射能濃度は、肝臓、血液、肺及び腎臓で高い傾向が認められた。(参照 2、7)

表 1 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	性別	投与 144 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.007)、血液(0.006)、肺(0.003)、その他(0.002 以下)
	雌	血液(0.006)、肝臓(0.005)、卵巣(0.005)、肺(0.003)、その他(0.002 以下)
25 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.183)、血液(0.156)、腎臓(0.077)、肺(0.071)、その他(0.06 未満)
	雌	血液(0.230)、肝臓(0.171)、肺(0.105)、腎臓(0.103)、心臓(0.081)、脾臓(0.076)、その他(0.06 未満)

##### ③ 代謝

SD ラット (雄 20 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ピロキロンを高用量で単回経口投与し、投与後 24 時間で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中において未変化のピロキロンは検出されなかった。22 種の代謝物画分が確認され、これらの画分は 0.2~24.8% TAR を占めていた。代謝物として B 及び C (合計

で3.27%TAR、いずれも大部分が硫酸又はグルクロン酸抱合体)、D (0.07%TAR)、E (0.08%TAR)、H (0.2%TAR) 並びにK (0.06%TAR) が認められた。

また、これら 22 種の代謝物画分について、さらに詳細な分析が実施された結果、16 種の代謝物が確認された。主要代謝物はP (互変異性体又は硫酸若しくはグルクロン酸抱合体) (39%TAR) であり、ほかに代謝物Qの硫酸抱合体(8%TAR)、D (5%TAR)、H (2%TAR)、R、S及びTの硫酸抱合体(各2%TAR)、N及びU(各1%TAR)並びにC、E、F、L、M、O及びV(各1%TAR未満)が同定された。

糞中において抽出性放射能は8%TAR認められ、未変化のピロキロンは0.2%TARであった。ほかに少なくとも15種の未同定画分が認められたが、いずれも0.4~5.6%TARであった。

ピロキシロンの主要代謝経路は、ピロリジン環及びピペリジン環の水酸化とこれに続く硫酸又はグルクロン酸抱合並びにピロリジン環の開裂による代謝物H及びKの生成であると考えられた。(参照2、7)

#### ④ 排泄

SDラット(一群雌雄各4匹)に<sup>14</sup>C-ピロキロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

いずれの投与群においても、投与後24時間で90%TAR以上が尿及び糞中に排泄された。主に尿中に排泄され、呼気中に放射能はほとんど検出されなかった。排泄パターンに投与量による差及び性差は認められなかった。(参照2、7)

表2 尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重				25 mg/kg 体重			
	投与後 24 時間		投与後 144 時間		投与後 24 時間		投与後 144 時間	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	69.0	78.7	69.5	79.5	76.4	76.7	77.1	77.5
糞	28.0	13.5	30.3	19.6	22.7	17.9	24.0	22.7
呼気	0.03	0.03	0.04	0.03	0.04	0.04	0.04	0.04
組織 <sup>a</sup>			0.24	0.19			0.15	0.14
ケージ洗浄液 <sup>a</sup>			0.13	0.11			0.05	0.18

<sup>a</sup>: 投与144時間後に試料採取。

/: 該当なし。

#### (2) ラット②

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SDラット(一群雌雄各3匹)に<sup>14</sup>C-ピロキロンを0.5 mg/kg体重(以下[1.(2)]において「低用量」という。)又は50 mg/kg体重(以下[1.(2)]において「高



用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び血液中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

高用量投与群の雌では  $T_{max}$  が 0.5 時間、その他の投与群では最初の試料採取時点である 0.25 時間であった。いずれの投与群においても、 $T_{max}$  の後は明確な 3 つのフェーズを示しながら減少した。(参照 6、7)

表 3 血漿及び血液中薬物動態学的パラメータ

投与量	0.5 mg/kg 体重				50 mg/kg 体重				
	血漿		血液		血漿		血液		
試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
$T_{max}$ (hr)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.302	0.505	0.217	0.375	22.3	34.0	18.9	31.2	
$T_{1/2}$ (hr)	フェーズ 1	0.8	0.5	0.8	0.5	2.2	1.4	1.8	1.3
	フェーズ 2	2.5	2.5	4.0	3.8	5.6	5.2	3.6	4.5
	フェーズ 3	17	15	46	32	26	23	32	28
$AUC_t$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ )	0.5	0.7	0.6	0.7	77	127	84	120	
$AUC_{inf}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ )	0.5	0.7	0.8	1.0	80	130	104	145	

$AUC_t$ : 投与から最終測定時点 (投与 30~72 時間後) までの薬物濃度曲線下面積。

$AUC_{inf}$ : 投与から無限大時間までの薬物濃度曲線下面積。

## b. 吸収率

排泄試験 [1. (2)④] の投与後 96 時間における尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカス<sup>2</sup>中放射能の合計から、体内吸収率は少なくとも雄で 63.4%、雌で 69.9% であると考えられた。(参照 6、7)

## ② 分布

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ピロキロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

臓器及び組織中残留放射能は、投与 0.5 時間後に最高濃度となり、その後速やかに減少した。消化管を除き、雄では包皮腺及び腎臓で、雌では腎臓で比較的高濃度の放射能が認められた。投与 96 時間後では、包皮腺 (雄) のみにおいて全血より高い残留放射能が認められた。ほかに、甲状腺 (雌雄) において高い残留放射能が認められた。(参照 6、7)

<sup>2</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 0.5 時間後	投与 96 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	消化管(2.52)、腎臓(0.946)、包皮腺(0.512)、肝臓(0.461)、血漿(0.274)	包皮腺(0.0334)、全血(0.0045)、甲状腺(0.004)、肝臓(0.0028)、腎臓(0.00189)、消化管(0.0018)、肺(0.00134)、胸腺(0.0013)、心臓(0.00104)、膵臓(0.00101)、骨(0.001)、脾臓(0.001)、血漿(0.0006)
	雌	消化管(2.29)、腎臓(1.20)、血漿(0.459)	全血(0.0055)、腎臓(0.00303)、肺(0.0027)、肝臓(0.0025)、消化管(0.0022)、膵臓(0.0021)、甲状腺(0.0018)、心臓(0.00142)、膵臓(0.00124) 子宮(0.00106)、胸腺(0.00105)、副腎(0.0007)、卵巣(0.0005)、骨(0.0005)、血漿(0.0005)
50 mg/kg 体重	雄	消化管(227)、包皮腺(150)、副腎(79.7)、腎臓(65.7)、腎脂肪(52.5)、肝臓(52.3)、膵臓(40.9)、脾臓(29.4)、血漿(29.0)	包皮腺(8.83)、全血(0.36)、甲状腺(0.33)、副腎(0.25)、肝臓(0.23)、肺(0.198)、消化管(0.13)、脾臓(0.12)、腎臓(0.112)、胸腺(0.093)、心臓(0.078)、膵臓(0.072)、腎脂肪(0.046)、血漿(0.04)
	雌	消化管(307)、腎臓(64.3)、腎脂肪(63.3)、膵臓(60.9)、副腎(58.8)、肝臓(48.8)、卵巣(46.0)、子宮(40.5)、脾臓(34.5)、血漿(33.7)	全血(0.41)、甲状腺(0.35)、腎臓(0.22)、肝臓(0.21)、肺(0.205)、副腎(0.17)、脾臓(0.15)、心臓(0.144)、卵巣(0.135)、消化管(0.12)、胸腺(0.116)、子宮(0.079)膵臓(0.059)、カーカス(0.044)、血漿(0.04)

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④] の投与後 48 時間 (低用量投与群雄の尿のみ、採取時間は投与後 24 時間) で得られた尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 5 に示されている。

尿中では未変化のピロキロンが僅かに認められ、主要代謝物は P 及び Q であった。代謝物 P は主として硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体、代謝物 Q は主として硫酸抱合体として検出され、遊離体は少量であった。ほかに代謝物 B、C、D、F、G、H、K、L、N、O、W 及び X が認められた。

糞中では未変化のピロキロンは検出されず、代謝物として C、D、E、F、H、N、O、P 及び Q が検出された。

ピロキシロンのラットにおける推定代謝経路は、フェニル環、ピロリジン環及びピペリジン環の水酸化、ピロリジン環の開裂及び水酸化代謝物の酸化及びこれらに続く水酸化並びに抱合体化 (硫酸抱合又はグルクロン酸抱合) であると考えら

れた。(参照 6、7)

表 5 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量	試料	性別	ピロキロン	代謝物
0.5 mg/kg 体重	尿	雄	0.09	P <sup>a</sup> (30.5)、Q <sup>b</sup> (6.67)、D(3.32)、N(1.57)、H(1.36)、L <sup>b</sup> (1.34)、 B、C、F、G、K、W 及び X(各 1 未満)
		雌	0.07	P <sup>a</sup> (31.9)、Q <sup>b</sup> (6.34)、D(3.41)、N(1.62)、H(1.53)、 B、C、F、G、K、L <sup>b</sup> 、O、W 及び X(各 1 未満)
	糞	雄	ND	Q <sup>c</sup> (2.03)、C、D、F、H、N、O 及び P(各 1 未満)
		雌	ND	Q <sup>c</sup> (2.22)、C、D、F、H、N 及び P(各 1 未満)
50 mg/kg 体重	尿	雄	0.09	P <sup>a</sup> (22.1)、Q <sup>b</sup> (6.58)、L <sup>b</sup> (3.05)、H(2.76)、D(2.69)、 B、C、F、G、K、N、O、W 及び X(各 1 未満)
		雌	0.08	P <sup>a</sup> (31.5)、Q <sup>b</sup> (7.66)、L <sup>b</sup> (1.47)、D(3.68)、H(3.56)、N(1.17)、 B、C、F、G、K、O、W 及び X(各 1 未満)
	糞	雄	ND	Q <sup>c</sup> (2.41)、C(2.35)、N(1.90)、D、E、H 及び P(各 1 未満)
		雌	ND	Q <sup>c</sup> (1.82)、C、D、F、H 及び N(各 1 未満)

ND: 検出されず。

a: 主にグルクロン酸又は硫酸抱合体として検出。

b: 主に硫酸抱合体として検出。

c: ジヒドロキシ体を含む。

#### ④ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) に <sup>14</sup>C-ピロキロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 24 時間における尿及び糞中排泄率は 80%TAR 以上であり、投与放射能は主に尿中に排泄された。(参照 6、7)

表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重				50 mg/kg 体重			
	投与後 24 時間		投与後 96 時間		投与後 24 時間		投与後 96 時間	
試料採取時間	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	66.1	62.8	67.5	65.2	57.8	68.9	61.2	71.3
糞	22.9	19.3	25.2	20.8	27.7	17.0	30.5	19.3
ケージ洗浄液 <sup>a</sup>	/		0.52	4.24	/		1.86	1.01
組織 <sup>a</sup>			0.08	0.07			0.07	0.07
消化管内容物 <sup>a</sup>			0.04	0.05			0.01	0.02
カーカス <sup>a</sup>			0.22	0.41			0.32	0.42

a: 投与 96 時間後に採取。

/: 該当なし。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻①

水稻 (品種: コシヒカリ) の 2~3 葉期に容器に移植し、湛水深を 3~5 cm に

維持し、移植 14、49 及び 70 日後に、<sup>14</sup>C-ピロキロンをそれぞれ 1,180、2,020 及び 1,960 g ai/ha の用量で田面水に処理し、1 回目処理 28 日後 (BBCH 34) に青刈り茎葉、3 回目処理 14 日後 (BBCH 47~51) に乾草茎葉、3 回目処理 116 日後 (BBCH 89) に成熟植物 (玄米、もみ殻及び稲わら) を採取して植物体内運命試験が実施された。

水稻試料における放射能分布は表 7 に示されている。

未変化のピロキロン及び代謝物は、各試料の抽出液から遊離体及び抱合体として検出されたほか、抽出残渣のリグニン、ヘミセルロース又は熱水抽出画分からも少量検出された。玄米では未変化のピロキロンは認められず、代謝物 K が 10%TRR を超えて認められた。乾草茎葉及び稲わらで代謝物 E、もみ殻で K が 10%TRR を超えて認められた。

ピロキサンの水稻における推定代謝経路は、①ピロリジン環の C1 位における水酸化、②ピロリジン環の C2 位における水酸化、続いて開環を伴う水酸基のカルボン酸への酸化、③ピペリジン環の水酸化及び脱水、続いて開環又は酸化を伴うピロリジン環のモノ又はジ水酸化、カルボン酸へのピロリジン環の開環、さらに抱合体の形成であると考えられた。(参照 6、7)

表 7 水稻試料における放射能分布 (%TRR)

試料採取時期	1 回目処理	3 回目処理	3 回目処理		
	28 日後	14 日後	116 日後		
試料	青刈り茎葉	乾草茎葉	玄米	もみ殻	稲わら
総残留放射能濃度 (mg/kg)	8.93	171	2.74	10.3	104
ピロキロン	7.6 (<0.1)	9.1 (ND)	ND (ND)	0.7 (0.1)	4.3 (ND)
代謝物 B	6.7 (1.7)	5.8 (2.7)	2.0 (2.0)	3.2 (3.2)	4.3 (1.7)
代謝物 C	8.0 (3.1)	7.7 (2.0)	1.8 (1.8)	2.7 (2.7)	5.0 (2.7)
代謝物 E	6.7 (<0.1)	11.3 (ND)	0.7 (ND)	2.7 (1.7)	10.9 (ND)
代謝物 F	4.2 (1.3)	7.3 (2.1)	2.0 (1.8)	3.9 (3.6)	6.3 (2.1)
代謝物 G	3.0 (1.5)	<3.7 (2.3)	2.0 (1.7)	4.0 (3.4)	2.8 (1.6)
代謝物 H	3.6 (1.1)	4.9 (0.8)	7.7 (2.1)	9.9 (4.5)	4.0 (1.4)
代謝物 J	0.3 (<0.1)	3.5 (0.2)	1.6 (0.2)	ND (ND)	0.7 (0.1)
代謝物 K	0.9 (<0.1)	5.1 (0.1)	10.1 (0.8)	11 (ND)	4.44 (0.9)
代謝物 N	1.2 (0.1)	<1.8 (0.2)	0.7 (0.7)	0.4 (ND)	1.23 (0.7)

注) 表中の代謝物の数値は遊離体、抱合体、リグニン画分、ヘミセルロース画分又は熱水抽出液画分の合計、括弧内の数値は抱合体の割合を示す。

ND: 検出されず。

## (2) 水稻②<参考資料<sup>3)</sup>>

水稻 (品種: ヤマビコ) の播種 28 日後 (2~3 葉期) に、粒剤に調製した <sup>14</sup>C-ピロキロンを 160 mg ai/育苗箱の用量で表面水処理し、処理 24 時間後に水稻苗

<sup>3)</sup> 代謝物同定の詳細が不明であるため、参考資料とした。

を移植して、湛水深を 5 cm に調整し、移植時に苗、移植 47 日後（生育期）及び移植 134 日後（成熟期）に水稻、田面水及び土壌を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能濃度は表 8、玄米及び稲わら試料における代謝物は表 9、田面水及び土壌試料における分解物は表 10 に示されている。

ピロキロンは根部から吸収されて茎葉部に移行した。成熟期の玄米中の主要代謝物は J 及びその配糖体で、50%TRR を占めた。ほかに代謝物 B、C、D、E、F、G、H、I 及び K が認められたが、10%TRR 未満であった。

稲わら中の主要代謝物は H 及び K であり、いずれも 10%TRR 認められたほか、代謝物 B、C、D、E、F、G、I 及び J が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、7）

表 8 各試料中の総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料採取時期		処理 24 時間後 (移植時)	移植 47 日後 (生育期)	移植 134 日後 (成熟期)
水稻	玄米	/	/	0.78
	もみ殻	/	/	3.21
	茎葉部 <sup>a</sup>	33.5	9.19	4.87
	根部	66.1	7.00	1.15
田面水		-	0.15	0.02
土壌		-	1.55	1.46

<sup>a</sup>: 処理 24 時間後では青刈り、移植 47 日後では乾草、移植 134 日後では稲わら。

/: 該当なし。

-: 試料採取せず。

表 9 玄米及び稲わら試料における代謝物 (%TRR)

試料	ピロキロン	代謝物										抽出 残渣
		B	C	D	E	F	G	H	I <sup>a</sup>	J <sup>a</sup>	K	
玄米	<0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	4.0	<0.5	50.0	3.0	28.5
稲わら	3.0	6.0	6.0	2.0	4.0	4.0	3.0	10.0	4.0	8.0	10.0	33.0

<sup>a</sup>: 推定

表 10 田面水及び土壌試料における分解物 (%TAR)

試料採取時期	試料	ピロキロン	分解物		抽出残渣
			E	H+極性画分	
移植 47 日後	田面水	4.0	ND	0.6	/
	土壌	45.6	4.6	2.8	37.8
移植 134 日後	土壌	10.7	6.2	2.8	69.0

ND: 検出されず。

/: 該当なし。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土（茨城）に水深 2.6 cm となるよう水を加えて湛水状態とし、約 25°C の暗所で通気しながら約 1 か月間プレインキュベートした後、水層に <sup>14</sup>C-ピロキロンを 1.93 mg/kg 乾土の用量で処理し、約 25°C の暗条件下で最長 119 日間インキュベートして好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壤中における放射能分布は表 11 に示されている。

土壤中では放射能の大部分が未変化のピロキロンとして検出され、試験終了時においても 82.7% TAR を占めていた。主要分解物として E が最大で試験終了時に 2.6% TAR 検出された。そのほか分解物 H 及び K が痕跡程度認められた。

水層中では、ピロキロンは速やかに分解又は土壤へ移行し、試験期間を通じて水層での放射能の分布は僅かであった。

ピロキシロンの推定半減期は、水層中で 1.1 日、土壤中で 819 日、水層及び土壤中を合わせた系全体で 664 日と算出された。（参照 2、7）

表 11 好氣的湛水土壤中における放射能分布 (%TAR)

処理後日数 (日)	0	15	60	119
水層	11.3	4.9	1.8	0.9
ピロキロン	11.0	4.9	1.7	NA
分解物 E	ND	ND	<0.1	NA
未同定	0.3	<0.1	<LOQ	NA
土壤抽出液	90.1	95.4	96.8	95.2
ピロキロン	87.6	92.4	89.7	82.7
分解物 E	ND	ND	1.2	2.6
未同定	ND	ND	ND	ND
抽出残渣	2.5	3.1	5.9	9.9
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	0.4	0.7	2.6

NA: 分析せず。ND: 検出されず。LOQ: 定量限界。

#### (2) 好氣的土壤中運命試験

シルト質壤土（スイス）に <sup>14</sup>C-ピロキロンを 2.7 mg/kg 乾土で処理し、25°C の暗条件下で最長 180 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表 12 に示されている。

土壤抽出液から分解物として E が同定され、処理 56 日後に最大 9.3% TAR 検出された。そのほか 19 個の未同定画分が認められたが、いずれも 1.6% TAR 以下であった。

抽出残渣中の残留放射能は試験期間中徐々に増加し、試験終了時には 52.8% TAR に達した。処理 120 日後の抽出残渣についてアセトニトリル/塩酸による過酷抽出を行った結果、フルボ酸画分、フミン酸画分及びフミン画分に、それぞれ

れ 8.8、11.9 及び 29.6%TAR が分布していた。 $^{14}\text{CO}_2$ は処理 180 日後には 44.7%TAR に達した。

ピロキロン の推定半減期は 25.4 日と算出された。(参照 2、7)

表 12 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

処理後日数 (日)	0	14	56	180
抽出液	105	65.3	38.1	10.5
ピロキロン	105	60.8	24.6	2.20
分解物 E	ND	3.57	9.32	7.11
未同定	ND	1.00	4.17	1.15
抽出残渣	0.6	24.3	44.8	52.8
$^{14}\text{CO}_2$	NA	11.4	24.6	44.7

NA : 分析せず、ND : 検出されず。

### (3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (宮城、新潟及び高知) 及び砂壤土 (宮崎)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{Fads}$  は 2.33~11.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{Fadsoc}$  は 156~877 であった。(参照 2、7)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験①

pH 1 (塩酸)、pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)、pH 9 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 13 (水酸化ナトリウム) の水溶液又は緩衝液に、非標識のピロキロンを 0.1 mg/L となるように添加し、30、50 及び 70°C で 28 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 1、5、7 及び 9 の溶液中では、いずれの温度でも分解は僅かであった。pH 13 では分解が認められ、20°C における推定半減期は 127 日であった。(参照 2、7)

### (2) 加水分解試験②

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、 $^{14}\text{C}$ -ピロキロンを約 5 mg/L となるように添加し、50°C で 7 日間、暗条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの条件においても、試験期間を通じて 5%TAR 以上の分解は認められず安定であった。(参照 2、7)

### (3) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び非滅菌自然水 (河川水、埼玉) に、非標識のピロキロンを 1 mg/L となるように添加し、25°C で 7 日間、キセノン光 (光強度 : 53 W/m<sup>2</sup>、波長 : 300

～800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

ピロキロンの推定半減期は、滅菌蒸留水及び非滅菌自然水中でそれぞれ 280 日及び 51 日 (東京春の太陽光換算でそれぞれ 1,910 日及び 348 日) であった。(参照 2)

#### (4) 水中光分解試験②

滅菌緩衝液 (pH 7) 及び滅菌自然水 (湖水、スイス、pH 8.4) に、<sup>14</sup>C-ピロキロンをそれぞれ 2.29 及び 2.28 mg/L となるように添加し、24.6±0.6°C で 15 日間、キセノン光 (光強度: 51.9 W/m<sup>2</sup>、波長: 300～400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

ピロキロンは滅菌緩衝液及び滅菌自然水中で光分解し、試験終了時にはそれぞれ 38.5 及び 29.5% TAR に減衰した。また、多数の未同定分解物が生成したが、いずれも 10% TAR 未満であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の経時的な生成が認められ、滅菌緩衝液及び滅菌自然水ともに試験終了時には約 13% TAR に達した。

ピロキロンの推定半減期は、滅菌緩衝液及び滅菌自然水中でそれぞれ 10.4 日及び 8.7 日 (東京春の太陽光換算でそれぞれ 69.4 及び 58 日) であった。(参照 2)

### 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壤土 (石川) を用いて、ピロキロンを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。

推定半減期は表 13 に示されている。(参照 2、7)

表 13 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期 (日)
容器内試験 (灌水状態)	2.46 mg ai/kg 乾土	火山灰土・埴土	130
		沖積土・埴壤土	110
ほ場試験 (水田状態)	1.8 g ai/育苗箱×1 2,500 g ai/ha×3	火山灰土・埴土	5
		沖積土・埴壤土	35

<sup>a</sup>: 容器内試験では純品、ほ場試験では粒剤を用いた。

### 6. 作物等残留試験

#### (1) 作物残留試験

水稻を用いてピロキロン並びに代謝物 H 及び K (J を含む。) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

ピロキロンの最大残留値は、散布 30 日後に収穫した稲わらの 1.30 mg/kg、代謝物 H 及び K の最大残留値は、いずれも散布 49 日後に収穫した稲わらで認められ、それぞれ 0.7 及び 3.4 mg/kg であった。玄米における最大残留値は、ピロキロン並びに代謝物 H 及び K でそれぞれ散布 49 日後に収穫した試料の 0.032、0.19 及び 0.29 mg/kg であった。(参照 2、7)



## (2) 乳汁移行試験

乳牛（投与群：一群2頭、対照群：1頭）にピロキロンを第一胃に1日1回、8日間連続カプセル経口（0、10及び50 mg）投与し、投与前日から16日間乳汁試料を採取して乳汁移行試験が実施された。

投与開始日から最終投与8日後まで、搾乳した試料中のピロキロンは全て定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。（参照2、7）

## (3) 魚介類における最大推定残留値

ピロキシロンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ピロキシロンの水産PECは3.9 µg/L、BCFは6（計算値）、魚介類における最大推定残留値は0.12 mg/kgであった。（参照3）

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表14に示されている。（参照2、7）

表14 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	ICR マウス	雄5	0、20、60、180、 540 (経口)	20	60	60 mg/kg 体重以上で 自発運動低下（投与30 分~1時間後） 180 mg/kg 体重以上で 体姿勢、探索行動及び 体温の低下、受動態 540 mg/kg 体重で2例 死亡
	SD ラット	雄5	0、30、100、 300、1,000 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上で 警戒性、位置認識、探 索行動、群居性、自発 運動、体姿勢、正向反 射、握力、躯体筋緊張 及び体温の低下、異常 歩行、受動態（投与 30~1時間後） 300 mg/kg 体重以上で 眼瞼下垂 1,000 mg/kg 体重で3 例死亡

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
	睡眠時間	ICR マウス	雄 5	0, 30, 100, 300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重で睡眠 延長、1 例死亡
	痙攣誘発 作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 5	0, 30, 100, 300 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上で 強直性伸展痙攣の発現 率及び持続時間の抑制
	正常体温	SD ラット	雄 5	0, 100, 300, 1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重以上で 体温低下 1,000 mg/kg 体重で 1 例死亡
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 5	0, 30, 100, 300 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上で 懸垂時間延長
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0, 100, 300, 1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重以上で 縮瞳 1,000 mg/kg 体重で 1 例死亡
	気管平滑筋	Hartley モルモ ット	雄 4	$10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $10^{-4}$ , $10^{-3}$ M ( <i>in vitro</i> )	$10^{-6}$ M	$10^{-5}$ M	$10^{-5}$ M 以上で弛緩作用 $10^{-4}$ M 以上で His 収縮 の抑制
呼吸・循環器系	呼吸 血圧 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 7	200+300 <sup>a</sup> , 400~500, 600 <sup>b</sup> (腹腔内)	—	200	200 mg/kg 体重で血圧 降下、心拍数減少 300 mg/kg 体重の追加 投与で呼吸停止による 死亡
	呼吸数 血圧 血流量 心電図 心拍数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 6.7, 20, 60 (静脈内)	6.7	20	20 mg/kg 体重以上で 血圧及び呼吸数低下、 血流量増加 60 mg/kg 体重以上で 呼吸停止、心拍数増加
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 5	0, 30, 100, 300 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上で 腸管輸送能抑制
血液系	血液凝固能	SD ラット	雄 5	0, 100, 300, 1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	溶血作用	SD ラット	雄 5	0, 100, 300, 1,000 (経口)	—	100	100 mg/kg 体重以上で 溶血抑制作用

注) 溶媒として、経口投与ではコーン油、静脈内投与ではポリエチレングリコール#400 が用いられた。

a: 200 mg/kg 体重を投与し、1 時間後に 300 mg/kg 体重を追加投与。

b: 600 mg/kg 体重投与後人工呼吸を実施。人工呼吸により自発呼吸が継続したことから、本剤の影響は心臓血管系への作用ではなく、呼吸抑制作用に起因すると考えられた。

—: 最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

ピロキロン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。  
結果は表 15 に示されている。（参照 2、7）

表 15 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,090	850	雄：833 mg/kg 体重以上、雌：579 mg/kg 体重以上で、運動能低下、チアノーゼ、体温下降（投与 3～5 分後に発現、24 時間以内に回復） 雄：833 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：694 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	780	740	雌雄：579 mg/kg 体重以上で運動能低下、チアノーゼ、体温下降（投与 3～5 分後に発現、24 時間以内に回復） 雌雄：694 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雌雄：症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：5.13 mg/L で立毛、円背位、呼吸不全、自発運動の低下 雌雄：死亡例なし
		>5.1	>5.1	

代謝物 H 及び K を用いた急性毒性試験が実施された。  
結果は表 16 に示されている。（参照 2、7）

表 16 急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 H	経口	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌雄：2,000 mg/kg 体重で鎮静、呼吸困難、眼球突出、粗毛、うずくまり 雌雄：死亡例なし
代謝物 K	経口	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌雄：2,000 mg/kg 体重で呼吸困難、眼球突出、粗毛、うずくまり 雌雄：死亡例なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ロシア種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して、軽度の刺激性が認められた。

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験（Optimization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、7）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、96、480、2,400 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		96	480	2,400	12,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.6	33.3	165	830
	雌	7.4	36.6	184	899

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、2,400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量<sup>4</sup>増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 480 ppm（雄：33.3 mg/kg 体重/日、雌：36.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・尿中白血球増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎尿細管腔内好酸性物質/硝子円柱</li> <li>・肝局在性脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・TP 及び BUN 増加</li> </ul>
2,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
480 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 35日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>5</sup>＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 35 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 35 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	27.0	270
	雌	3.1	33.0	275

<sup>4</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

<sup>5</sup> 動物数及び試験期間がガイドラインを充足していないため、参考資料とした。

10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められた。(参照 2、7)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	3,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31	94	320
	雌	31	93	306

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で Chol 及びリン脂質増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 94 mg/kg 体重/日、雌: 93 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、7)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Bil、Chol 及びリン脂質増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加 §</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少 § (投与 1~8、8~15 日)、体重増加抑制 (投与 8 日以降) 及び摂餌量減少 (投与 1~8 日以降)</li> <li>・ Chol 及びリン脂質増加</li> <li>・ 肝比重量増加 §</li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、1,500 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	1,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34.7	104	354
	雌	40.5	115	408

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (104 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (40.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、7)

表 23 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 体重増加抑制 (投与 2 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 6 週以降)	
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制 <sup>a</sup> 及び摂餌量減少 <sup>b</sup>
500 ppm		毒性所見なし

<sup>a</sup>: 1,500 ppm 投与群では投与 4 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 2 週以降。

<sup>b</sup>: 1,500 ppm 投与群では投与 3 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 9 週以降。

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		20	200	2,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.70	7.11	60.5	153
	雌	0.70	6.84	75.4	174

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重減少 (投与 1~7 日)、体重増加抑制 (雄: 投与 7~14 日、雌: 投与 7 日) 及び摂餌量減少 (雌雄: 投与 7 日) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄: 60.5 mg/kg 体重/日、雌: 75.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、7)

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット [主群 (2 年間発がん性試験群): 一群雌雄各 49~52 匹、中間と殺群 (26 週及び 52 週と殺群): 一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌 (原体: 0、25、600 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	600	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	22.2	116
	雌	1.1	25.3	130

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄: 22.2 mg/kg 体重/日、雌: 25.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、7)

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (投与 56 週以降)</li> <li>・ T.Bil、TG 及びβリポタンパク増加</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (投与 26 週以降)</li> <li>・ 分葉核好中球比増加</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 尿タンパク及び尿比重増加</li> </ul>
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス [主群 (2年間発がん性試験群) : 一群雌雄各 52 匹、52 週中間と殺群 : 一群雌雄各 12 匹] を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 27 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.96	28.3	282
	雌	3.38	32.8	338

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (2.96 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (32.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、6、7)

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝細胞核内偽封入体<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T.Chol 及び TP 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>BUN 及び T.Chol 増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	300 ppm 以下 毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

<sup>a</sup>：細胞質の核内陥入。

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

Fischer ラット（一群雄 20 匹、雌 40 匹）を用いた混餌（原体：0、25、600 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された<sup>6</sup>。F<sub>2b</sub> 児動物については、離乳後 3 か月間成育状況の観察が行われた。

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	600	3,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.9	43.4	219
		雌	2.2	51.3	264
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.1	47.6	229
		雌	2.3	52.7	249
	F <sub>2</sub> 世代	雄	2.5	57.1	296
		雌	2.7	63.0	313

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、親動物では 600 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたが、児動物ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。無毒性量は親動物で 25 ppm（P 雄：1.9 mg/kg 体重/日、P 雌：2.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：2.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：2.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄：2.5 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌：2.7 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 3,000 ppm（P 雄：219 mg/kg 体重/日、P 雌：264 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：229 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：249 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄：296 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌：313 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、7）

<sup>6</sup> 各世代の 2 産目の母動物の一部（各群 9~11 匹）を妊娠 20 日に帝王切開して胎児の奇形学的検査が行われたが、ガイドラインを充足していないことから評価に用いなかった。



表 30 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub> （胎児：F <sub>1b</sub> ）		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> （胎児：F <sub>2b</sub> ）		F <sub>2</sub> （離乳後3か月間観察）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm			・肝絶対及び比重量増加 ・T.Chol 増加	・肝絶対及び比重量増加 ・T.Chol 増加	・肝及び副腎絶対及び比重量増加 ・T.Chol 増加	・肝絶対及び比重量増加 ・T.Chol 増加
	600 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	600 ppm 以下 毒性所見なし	600 ppm 以下 毒性所見なし	600 ppm 以下 毒性所見なし	600 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし				
児動物	3,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし			

/: 該当なし。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、12.5、37.5 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 75 mg/kg 体重/日投与群で僅かな体重増加抑制及び投与開始後 6 日間における摂餌量減少が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 37.5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 5、8）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、10、20 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産（1 例、妊娠 25 日）、体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 10～13 日以降）並びに糞量の減少及び軟便（妊娠 9 日以降）が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6、7）

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考資料<sup>7)</sup>>

チンチラウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、3、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC-Na 溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められなかった。(参照 2、7)

13. 遺伝毒性試験

ピロキロン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 31 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ピロキロンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、7)

表 31 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	10~2,000 µg/7 <sup>°</sup> イク	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 hcr 株)	10~10,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	25~2,025 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター 卵巣由来線維芽細胞 (CHO-K1)	160~640 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) 80~320 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	31.3, 62.5, 125 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下。

ピロキロンの代謝物 H 及び K (動物、植物及び土壌由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 32 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2、7)

<sup>7)</sup> 最高用量においても母動物及び胎児に影響が認められなかったことから参考資料とした。

表 32 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 H	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	5~5,000 µg/7 <sup>+</sup> V- <sup>+</sup> (+/-S9)	陰性
代謝物 K		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピロキロン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したピロキシロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたピロキシロンの体内吸収率は、投与後 96 時間で少なくとも雄で 63.4%、雌で 69.9%と算出された。排泄は速やかであり、投与後 24 時間で 80%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。雄では包皮腺及び腎臓、雌では腎臓に比較的高い分布が認められた。尿中における未変化のピロキシロンは僅かであり、主要代謝物は P 及び Q で、主として抱合体として検出された。そのほか、代謝物 B、C、D、F、G、H、K、L、N、O、W 及び X が少量認められた。糞中では未変化のピロキシロンは検出されず、代謝物 C、D、E、F、H、N、O、P 及び Q が少量認められた。

<sup>14</sup>C で標識したピロキシロンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、玄米では未変化のピロキシロンは認められず、代謝物 K が 10%TRR を超えて認められた。

ピロキシロン並びに代謝物 H 及び K (J を含む。) を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、各化合物の最大残留値は、いずれも稲わらにおける 1.30 mg/kg (ピロキシロン)、0.7 mg/kg (代謝物 H) 及び 3.4 mg/kg (代謝物 K) であった。玄米における各化合物の最大残留値は、ピロキシロンで 0.032 mg/kg、代謝物 H で 0.19 mg/kg、代謝物 K で 0.29 mg/kg であった。

乳牛を用いた乳汁移行試験では、搾乳した試料中のピロキシロンは全て定量限界 (0.005 mg/kg) 未満であった。

ピロキシロンの魚介類における最大推定残留値は 0.12 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ピロキシロン投与による影響は主に体重 (増加抑制) 及び肝臓 (重量増加等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、可食部において代謝物 K が 10%TRR を超えて検出されたが、ラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をピロキシロン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 33 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 34 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 1.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、ピロキシロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量等のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の 20 mg/kg 体重であった。本試験は雄 5 匹で実施された試験の結果ではあるが、急性経口毒性試験において最小投与量 579 mg/kg 体重で無毒性量が得られていないことから、両試験で認められた所見等も考慮し、より低用量で試験が実施された本試験の無作用量を急性参照用量の設定根拠とすることは妥当であると考えられた。食品安全委員会は、マウ

スを用いた一般薬理試験の無作用量 20 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.019 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	一般薬理試験
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無作用量)	20 mg/kg 体重
(安全係数)	100

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

表 33 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、96、480、2,400、 12,000 ppm	雄：33.3 雌：36.6	雄：33.3 雌：36.6
		雄：0、6.6、33.3、165、 830 雌：0、7.4、36.6、184、 899	雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雌雄：肝絶対及び比重 量増加等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、1,500、5,000 ppm	雄：104 雌：40.5	雄：104 雌：40.5
		雄：0、34.7、104、354 雌：0、40.5、115、408	雌雄：体重増加抑制等  (亜急性神経毒性は認 められない)	雌雄：体重増加抑制等  (亜急性神経毒性は 認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25、600、3,000 ppm	雄：22.2 雌：25.3	雄：22.2 雌：25.3
		雄：0、1.0、22.2、116 雌：0、1.1、25.3、130	雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認めら れない)
2世代 繁殖試験	0、25、600、3,000 ppm	親動物 P 雄：1.9 P 雌：2.2 F <sub>1</sub> 雄：2.1 F <sub>1</sub> 雌：2.3 F <sub>2</sub> 雄：2.5 F <sub>2</sub> 雌：2.7 児動物 P 雄：219 P 雌：264 F <sub>1</sub> 雄：229 F <sub>1</sub> 雌：249 F <sub>2</sub> 雄：296 F <sub>2</sub> 雌：313	親動物 P 雄：1.9 P 雌：2.2 F <sub>1</sub> 雄：2.1 F <sub>1</sub> 雌：2.3 F <sub>2</sub> 雄：2.5 F <sub>2</sub> 雌：2.7 児動物 P 雄：219 P 雌：264 F <sub>1</sub> 雄：229 F <sub>1</sub> 雌：249 母動物及び胎児 P 雌：264 F <sub>1</sub> 雌：249	
	P 雄：0、1.9、43.4、219 P 雌：0、2.2、51.3、264 F <sub>1</sub> 雄：0、2.1、47.6、229 F <sub>1</sub> 雌：0、2.3、52.7、249 F <sub>2</sub> 雄：0、2.5、57.1、296 F <sub>2</sub> 雌：0、2.7、63.0、313	親動物 雌雄：肝絶対及び比重 量増加 児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 雌雄：肝重量増加 児動物：毒性所見なし 母動物、胎児：毒性所 見なし  (繁殖能に対する影 響及び催奇形性は認 められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験	0、12.5、37.5、75	母動物：37.5 胎児：75  母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)	
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、30、300、3,000 ppm	雄：2.96 雌：32.8	雄：2.96 雌：3.38
		雄：0、2.96、28.3、282 雌：0、3.38、32.8、338	雌雄：小葉中心性肝細 胞肥大等  (発がん性は認められ ない)	雄：BUN及びT.Chol 増加等 雌：多数の臓器におけ るアミロイド沈着  (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験 ①	0、10、20、50	母動物：20 胎児：50  母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)	母動物：20 胎児：50  母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、3,000、10,000 ppm	雄：94 雌：93	雄：94 雌：93
		雄：0、31、94、320 雌：0、31、93、306	雌雄：Chol及びリン脂 質増加等	雌雄：累積体重増加量 低値等
	1年間 慢性毒性 試験	0、20、200、2,000、5,000 ppm	雄：60.5 雌：75.4	雄：60.5 雌：75.4
		雄：0、0.70、7.11、60.5、 153 雌：0、0.70、6.84、75.4、 174	雌雄：体重減少、体重 増加抑制及び摂餌量減 少	雌雄：体重増加抑制等
ADI			NOAEL：1.9 SF：100 ADI：0.019	NOAEL：1.9 SF：100 ADI：0.019
ADI設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験	ラット2世代繁殖試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数  
 ①：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。  
 /：参照資料に記載なし。

表 34 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量等及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重)
ラット	一般薬理 試験 (一般状態)	雄：0、30、100、300、1,000	雄：30  雄：自発運動低下等
	急性毒性 試験	雄：0、694、833、1,000、 1,200、1,440 雌：0、579、694、833、 1,000、1,200	雄：694 雌：－  雌雄：運動能低下、チアノーゼ、 体温下降
マウス	一般薬理 試験 (一般状態)	雄：0、20、60、180、540	雄：20  雄：自発運動低下
	急性毒性 試験	雌雄：0、579、694、833、 1,000、1,200	雌雄：－  雌雄：運動能低下、チアノーゼ、 体温下降
ARfD			NOEL：20 SF：100 ARfD：0.2
ARfD 設定根拠試験			マウス一般薬理試験

ARfD：急性参照用量 NOEL：無作用量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定されない。

<sup>1)</sup>：最小毒性量又は最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。



<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	1-ヒドロキシ-1,2,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
C	6-ヒドロキシ-1,2,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
D	1,6-ジヒドロキシ-1,2,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オンのジアステレオマー
E	1,2-ジヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
F	1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
G	3,4-ジヒドロ-8-ヒドロキシエチルキノリン-2-(1 <i>H</i> )-オン
H	3,4-ジヒドロ-2-オキソキノリン-8-酢酸
I	3,4-ジヒドロ-2-オキソキノリン-ヒドロキシ-8-酢酸
J	3,4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソキノリン-8-酢酸
K	2-オキソキノリン-8-酢酸
L	2,5,6-トリヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-1,4-ジオン
M	2-ヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-1,4-ジオン
N	8-1,2-ジヒドロキシエチルキノリン-2-(1 <i>H</i> )-オン
O	3,4-ジヒドロ-8-1,2-ジヒドロキシエチルキノリン-2-(1 <i>H</i> )-オン
P	6-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
Q	8-ヒドロキシ-1,2,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
R	ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
S	1-ヒドロキシピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
T	1,6-ジヒドロキシ-1,2-ジヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
U	2-オキソキノリン-8-ギ酸
V	6-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピロロ[3,2,1- <i>ij</i> ]キノリン-4-オン
W	3,4-ジヒドロ-2-オキソキノリン-6-ヒドロキシ-8-酢酸
X	3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-8-ヒドロキシエチルキノリン-2-(1 <i>H</i> )-オン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )
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) )
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHEmical industry 植物成長の段階を表す
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
His	ヒスタミン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

＜別紙3：作物残留試験成績＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)																	
					ピロキロン						代謝物 H						代謝物 K					
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1980年度	2	1.8 g ai/箱又は 360×1 g + 2,500g×2~3 g	3	30	0.029	0.026	0.02	0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
			4s	45	0.007	0.006	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
			30	30	0.029	0.025	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
			45	45	0.020	0.017	0.01	0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
水稲 (玄米) 1980年度	2	1.8 g ai/箱又は 360×1 g + 2,500g×2~3 g	3	30	0.011	0.010	0.01	0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
			4s	44	0.007	0.007	0.01	0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
			30	30	0.016	0.015	0.02	0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
			44	44	0.010	0.010	0.02	0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
水稲 (稲わら) 1980年度	2	1.8 g ai/箱又は 360×1 g + 2,500g×2~3 g	3	30	1.30	1.30	0.70	0.68	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
			4s	45	0.30	0.30	0.08	0.08	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
			30	30	2.15	2.14	1.78	1.68	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
			45	45	0.15	0.14	0.11	0.10	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
水稲 (玄米) 1985年度	3	1,500~2,000 g	3	30	0.09	0.08	0.22	0.22	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
			4s	44	0.22	0.21	0.10	0.10	/	/	/	/	/	/	/	/	/					
			30	30	0.15	0.14	0.30	0.30	/	/	/	/	/	/	/	/	/					
			44	44	0.15	0.14	0.12	0.12	/	/	/	/	/	/	/	/						
水稲 (玄米) 1985年度	3	1,500~2,000 g	3	49	0.032	0.029	/	/	0.19	0.18	/	/	/	/	0.29	0.29	/	/				
			4s	56	<0.005	<0.005	/	/	0.04	0.03	/	/	/	/	0.08	0.08	/	/				
			30	30	<0.005	<0.005	/	/	0.04	0.04	/	/	/	/	0.10	0.10	/	/				
			44	44	0.37	0.36	/	/	0.7	0.6	/	/	/	/	3.4	3.2	/	/				
水稲 (稲わら) 1985年度	3	1,500~2,000 g	3	56	<0.02	<0.02	/	/	0.2	0.2	/	/	/	/	1.2	1.2	/	/				
			4s	55	<0.02	<0.02	/	/	0.2	0.2	/	/	/	/	1.0	1.0	/	/				
			30	30	<0.02	<0.02	/	/	<0.1	<0.1	/	/	/	/	<0.2	<0.2	/	/				
			44	44	0.02	0.02	/	/	<0.1	<0.1	/	/	/	/	<0.2	<0.2	/	/				
水稲 (玄米) 1993年度	2	374 g	3	30	/	/	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	/	/	/					
			3	30	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/					

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					ピロキロン				代謝物 H				代謝物 K			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (稲わら) 1993年度	2	374 g	3	30			0.47	0.44								
			3	30			<0.02	<0.02								
飼料用稲 (植物全体) 2005年度	2	6 g ai/箱×1 g + 2,000×2 g	3	41	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02								
			3	39	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02								

G: 粒剤

注) ・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。  
 ・登録又は申請された使用方法と異なる場合は、使用量又は回数に\$を付した。  
 ・代謝物 Kは代謝物 Jを含む。

<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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 ピロキロン（殺菌剤）（平成 19 年 9 月 25 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 3 ピロキサールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 4 食品健康影響評価について（平成 19 年 11 月 27 日付け厚生労働省発食安第 1127001 号）
- 5 ピロキサールの追加資料要求事項に対する回答書（平成 20 年 10 月 29 日）：シンジェンタジャパン株式会社
- 6 ピロキサールの追加資料要求事項に対する回答書（平成 26 年 6 月 4 日）：シンジェンタジャパン株式会社
- 7 農薬抄録 ピロキサール（殺菌剤）（平成 26 年 6 月 4 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 8 Report on CGA 49 104 tech. Teratology Study (Seg. II) in Rats (1979) : CIBA-GEIGY LIMITED、未公表

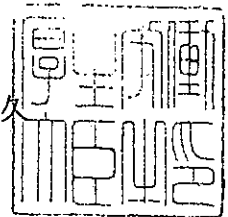


大

厚生労働省発生食 1102 第 2 号  
平成 27 年 11 月 2 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

農薬アミスルブロム  
農薬エトフェンプロックス  
農薬ピロキロン  
農薬ベンゾフェナップ

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 11 月 2 日付け厚生労働省発食 1102 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくベンゾフェナップに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



# ベンゾフェナップ

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ベンゾフェナップ [ Benzofenap (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

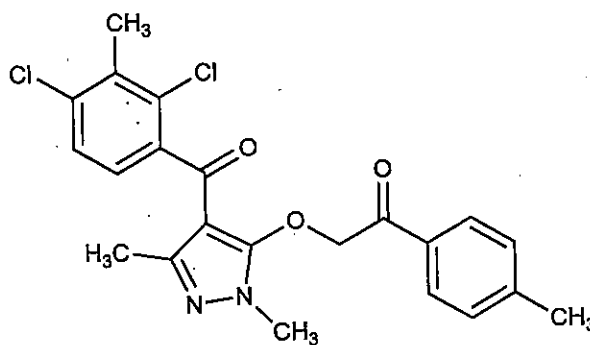
ピラゾール系の除草剤である。主にクロロフィルの生成阻害によって植物に白化現象を誘起させることにより、殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

2-[4-(2,4-dichloro-*m*-toluoyl)-1,3-dimethylpyrazol-5-yloxy]-4'-methylacetophenone (IUPAC)

2-[[4-(2,4-dichloro-3-methylbenzoyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl]oxy]-1-(4-methylphenyl)ethanone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_3$
分子量	431.31
水溶解度	$1.2 \times 10^{-4}$ g/L (20 °C)
分配係数	$\log_{10} Pow = 4.69$ (25 °C)

2. 適用の範囲及び使用方法

国内での使用方法

(1) 12.0%ベンゾフェナップ・5.7%ピリブチカルブ・10.0%プロモブチドフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	希釈倍数	使用液量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草及びマツハイホタルイウリカミスガヤツリヒルムシロハラオモダカ	移植時	砂壤土～埴土	原液	1 L/10 a	1回	田植同時散布機で施用	北海道東北北陸	2回以内
		移植直後～ノビエ1.5葉期 ただし、移植後30日まで					湛水散布、水口施用又は無人ヘリコプターによる滴下		
	水田一年生雑草及びマツハイホタルイウリカミスガヤツリヒルムシロ	移植時			0.8～1 L/10 a		田植同時散布機で施用	関東・東山・東海、近畿・中国・四国、九州の普通期及び早期栽培地帯	
移植直後～ノビエ1.5葉期 ただし、移植後30日まで		湛水散布、水口施用又は無人ヘリコプターによる滴下							
水田一年生雑草及びマツハイホタルイ	移植直後～ノビエ1葉期 ただし、移植後30日まで	0.5 L/10 a (少量散布)	湛水散布	全域の普通期及び早期栽培地帯					

(2) 20.0%ベンゾフェナップ・5.0%プレチラクロールフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草及びマツハイホタルイカリカミズガヤツリヘラオモダカ(北海道、東北)モダカ	植代時(移植7日前まで)	砂壤土～埴土	500 mL/10 a	1回	植代時に原液のまま散布し混和する	全域の普通期栽培地帯及び関東・東山・東海の早期栽培地帯	2回以内
			壤土～埴土				近畿・中国・四国、九州の早期栽培地帯	
		植代後～移植7日前まで	砂壤土～埴土			原液湛水散布	全域の普通期栽培地帯及び関東・東山・東海の早期栽培地帯	
			壤土～埴土				近畿・中国・四国、九州の早期栽培地帯	
		移植直後～ノビエ1葉期 ただし、移植後30日まで	砂壤土～埴土			田植同時散布機で施用	全域(北海道を除く)の普通期及び早期栽培地帯	
			壤土～埴土				北海道	
		移植時	砂壤土～埴土			田植同時散布機で施用	全域(北海道を除く)の普通期及び早期栽培地帯	
			壤土～埴土				北海道	

(3) 4.0%ベンゾフェナップ・5.0%クミルロン・0.7%テニルクロール粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタル ウリカ ミスガヤツリ ヒルムシロ ヘラオモダカ	移植後3日 ～ ノビエ1.5 葉期 ただし、 移植後30 日まで	砂壤土 ～ 埴土 (ただし、 近畿・中 国・四国 の早期栽培 では 壤土～ 埴土)	3 kg/ 10 a	1 回	湛水 散布	北海道 東北 北陸	2 回以内
	水田一年生雑草及び マツバイ ホタル ウリカ ミスガヤツリ ヒルムシロ クログワイ	移植後3日 ～ ノビエ2葉 期 ただし、 移植後30 日まで					関東・東 山・東海・ 近畿・中 国・四国・ 九州の普通 期及び早期 栽培地帯	

(4) 12.0%ベンゾフェナップ・1.0%オキサジクロメホン・12.0%プロモブチドフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタル ヘラオモダカ (北海道、東北) ウリカ ミスガヤツリ (北海道を除く) オモダカ (近畿、中国、四 国、九州を除 く)	移植時	砂壤土 ～ 埴土	500 mL /10 a	1 回	田植 同時 散布 機で 施用	全域の普 通期及び 早期栽培 地帯	2 回以内
		移植直後 ～ ノビエ1.5 葉期 ただし、 移植後30 日まで				原液 湛水 散布		
	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタル ヘラオモダカ (北海道、東北) ウリカ (九州を除く) ミスガヤツリ (北海道を除く)	移植直後 ～ ノビエ1葉 期 ただし、 移植後30 日まで		300 mL /10 a				

(5) 12.0%ベンゾフェナップ・1.0%オキサジクロメホン・12.0%プロモブチド粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタル ウリカ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道)	移植後1日～ ノビエ1.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10個 (500g) /10a	1回	水田に小包装 (パック) のまま 投げ入れる。	全域の普通期及び 早期栽培地帯	2回以内

(6) 18.2%ベンゾフェナップ・5.5%フェントラザミド・3.6%ベンゾビスクロンフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタル ウリカ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北陸)	移植後5～20日 (ノビエ2.5葉期まで)	壤土～埴土 (減水深2cm/日以下、 ただし、埴土では減水深 1.5cm/日以下)	500 mL /10a	1回	原液 湛水 散布	北海道	2回以内
		移植後5～15日 (ノビエ2.5葉期まで)	埴壤土～ 埴土 (減水深 1.5cm/日以下)				東北	
			壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				北陸	

(7) 14.7%ベンゾフェナップ・3.7%フェントラザミド・3.7%ベンゾピシクロンフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植 水稲	水田一年生雑草 及び マツハイ ホタルイ ウリカワ ミスガヤツリ ヘラモダカ オモダカ ヒルムシ シズイ エゾノササカグサ	移植時	500 mL/10a	1 回	田植同時散布機で施用	2 回以内
		移植直後～ ルビエ2.5葉期 ただし、移植後30日まで			原液湛水散布、水口施用又は無人ヘリコプターによる滴下	
直播 水稲	水田一年生雑草 及び マツハイ ホタルイ ウリカワ ミスガヤツリ ヒルムシ	稲1葉期～ ルビエ2.5葉期 ただし、収穫90日前まで			原液湛水散布又は無人ヘリコプターによる滴下	

(8) 12.0%ベンゾフェナップ・15.0%ブタクロール・12.0%プロモブチドフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植 水稲	水田一年生雑草 及び マツハイ ホタルイ ウリカワ ヘラモダカ アオシロ・藻類 による表層はく離	移植直後～ ルビエ2葉期 ただし、移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	500 mL /10 a	1 回	原液湛水散布	北海道	2 回以内

(9) 8.0%ベンゾフェナップ・3.0%フェントラザミド・5.0%ベンフレセート粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツハイ ホタルイ ウリカワ ミスガヤツリ (北海道を除く) ハラオモダカ (北海道、東北) オモダカ クログワイ (北海道を除く) エゾノヤヌカグサ (北海道) ヒルムシロ セリ (近畿・中国・四国) アオイトロ・藻類による表層はく離 (東北を除く)	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし、移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	1 kg /10 a	1回	湛水 散布	全域の普通期及び早期栽培地帯	2回以内

(10) 16.0%ベンゾフェナップ・6.0%フェントラザミド・10.0%ベンフレセートフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツハイ ホタルイ ウリカワ ミスガヤツリ (北海道を除く) ハラオモダカ (北海道、東北) オモダカ (北陸を除く) ヒルムシロ クログワイ (北海道を除く) エゾノヤヌカグサ (北海道) アオイトロ・藻類による表層はく離 (関東・東山・東海、近畿・中国・四国)	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし、移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	500 mL /10 a	1回	原液 湛水 散布	全域の普通期及び早期栽培地帯	2回以内

(11)8.0%ベンゾフェナップ・2.0%ピラクロニル・2.0%ベンゾビスクロン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数				
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバ ホタル ウリカ ヒルムシ ミスガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモガ (北海道、東北) ホダカ クダマ (北海道を除く) コキヤラ (北海道)	移植時	壤土～ 埴土	1 kg /10 a	1 回	田植同時散布機で施用	北海道	2 回以内				
			砂壤土～ 埴土				東北、北陸、関東・東山・東海の普通期及び早期栽培地帯					
		移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	壤土～ 埴土				1 kg /10 a		1 回	湛水散布又は無人ヘリコプターによる散布	北海道	2 回以内
			砂壤土～ 埴土								東北、北陸、関東・東山・東海の普通期及び早期栽培地帯	
			砂壤土								近畿・中国・四国の普通期栽培地帯	
			砂壤土～ 埴土								北海道 近畿・中国・四国の早期栽培地帯 全域の普通期及び早期栽培地帯	
移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土	1 kg /10 a	1 回	湛水散布又は無人ヘリコプターによる散布	北海道	2 回以内						
砂壤土～ 埴土	近畿・中国・四国の早期栽培地帯 全域の普通期及び早期栽培地帯											



(12) 14.5%ベンゾフェナップ・3.6%ピラクロニル・4.0%ベンゾビシクロンフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数	
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホトメ ウリカ ヒルムシロ ミスガヤツリ (北海道を除く) ヘアモダカ (北海道、東北) モダカ クログワイ (北海道を除く) エゾノヤブカサ (北海道) コキヤカラ (北海道) アオシロ・藻類による表層はく離(九州)	移植時	壤土～ 埴土	500 mL /10 a	1 回	田植同時散布機で施用	北海道	2 回以内	
			砂壤土～ 埴土				東北、北陸、関東・東海・東山の普通期及び早期栽培地帯		
		移植直後～ ルビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日 まで	壤土～ 埴土				砂壤土～ 埴土		北海道
			砂壤土～ 埴土						東北、北陸、関東・東海・東山の普通期及び早期栽培地帯
		移植後5日～ ルビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日 まで	砂壤土				砂壤土～ 埴土		近畿・中国・四国の普通期栽培地帯
			砂壤土						北海道 近畿・中国・四国の早期栽培地帯 九州の普通期及び早期栽培地帯

(13) 14.5%ベンゾフェナップ・3.6%ピラクロニル・4.0%ベンゾビスクロン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツハイ ホムイ ヘラモダカ ミスガヤツリ ウリカ ヒルムシロ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし、移植後 30日まで	小包装(パック) 10個 (500g) /10a	1回	水田に小包装(パック)のまま投げ入れる	2回以内

(14) 5.0%ベンゾフェナップ・0.50%オキサジアルギル・6.0%プロモブチド粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツハイ ホムイ ウリカ (東北を除く) ミスガヤツリ (北海道を除く) ヘラモダカ (北海道、東北)	移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、 移植後15日 まで	砂壤土～ 埴土	1kg /10a	1回	湛水 散布	北海道	2回以内
		移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、 移植後15日 まで	壤土～ 埴土				全域(北海道、九州を除く)の普通期及び早期栽培地帯	
			砂壤土～ 埴土				九州の普通期及び早期栽培地帯	

(15) 9.0%ベンゾフェナップ・0.90%オキサジアルギル・11.0%プロモブチドフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツハイ ホムイ ヘラモダカ ウリカ ヒルムシロ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、 移植後10日まで	砂壤土～ 埴土	500mL /10a	1回	原液 湛水 散布	北海道	2回以内
		移植直後～ 移植後5日(ノビエ 発生始期) (移植後に使用する 除草剤との体系で使用)	壤土～ 埴土					

(16) 8.0%ベンゾフェナップ・2.0%フェントラザミド・2.0%ベンゾピシクロン粒剤

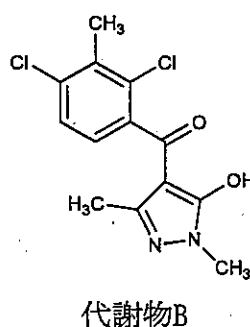
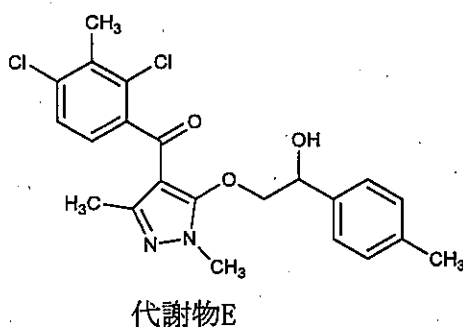
作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカ ミズガヤツリ ヘラオモダカ オモダカ ヒルムシロ	移植直後～ ル・エ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	1 kg /10 a	1回	湛水散布	2回以内
		移植時			田植同時散布機 で施用	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ベンゾフェナップ
- ・ベンゾフェナップ還元体1 (以下、代謝物Eという)
- ・ベンゾフェナップ水酸化体 (以下、代謝物Bという)



② 分析法の概要

i) ベンゾフェナップ

試料に水を加えて放置した後アセトン又はメタノールで抽出し、ヘキサン又はジクロロメタンに転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配、フロリジルカラム、及びシリカゲルカラム又はシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

または、試料に水を加えて放置した後メタノールで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、ヘキサン/アセトニトリル分配及び強酸性陽イオン交換体 (SCX) カラム、又はC<sub>18</sub>カラムにより精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

定量限界： 0.01 ppm

## ii) 代謝物E

試料に水を加えて放置した後アセトン又はメタノールで抽出し、ヘキサン又はジクロロメタンに転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配、フロリジルカラム、及びシリカゲルカラム又はシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製した後、高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。

検出限界：0.005ppm

## iii) ベンゾフェナップ、代謝物E及び代謝物B (含量を代謝物Bとして)

試料から塩酸酸性下アセトン・水(4:1)混液で抽出又は試料に水を加えて放置した後塩酸酸性下アセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配後、0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液中で加熱して加水分解する。ジクロロメタンで洗浄した後、塩酸酸性としてヘキサンで抽出する。フロリジルカラム又はシリカゲルカラムにより精製した後、高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。

検出限界：0.005 ppm

## (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

## 4. ADI及びARfDの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたベンゾフェナップに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (1) ADI

無毒性量：0.203 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.002 mg/kg 体重/day

### (2) ARfD 設定の必要なし

ベンゾフェナップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

## 5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、豪州において米に基準値が設定されている。

## 6. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

ベンゾフェナップとする。

作物残留試験において、代謝物 E 及び代謝物 B の分析が行われているが、いずれも検出限界未満であることから、代謝物 E 及び代謝物 B は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてベンゾフェナップ（親化合物のみ）を設定している。

### (2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

### (3) 暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	7.5
幼小児 (1~6 歳)	13.0
妊婦	4.5
高齢者 (65 歳以上)	8.0

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ベンゾフェナップ作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup> 【ベンゾフェナップ/代謝物E/代謝物B】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
水稲 (玄米)	2	8.0%粒剤	4 kg/10a 湛水散布	1	141	圃場A: ND/ND/ND (#) <sup>注2)</sup>	
					124	圃場B: ND/ND/ND (#)	
	2	20.0%フロアブル	750 mL/10a 湛水散布	1	107	圃場A: -/-/ND (#)	
					128	圃場B: -/-/ND (#)	
	2	12.0%フロアブル	2 L/10a 湛水散布	2	107	圃場A: <0.01/-/- (#)	
					85	圃場B: <0.01/-/- (#)	

ND=not detected (検出限界: 水稲 0.005)

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。 (参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について ( ) 内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.05	0.01	○			<0.01,<0.01 (#)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

ベンゾフェナップ推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.05	8.2	4.3	5.3	9.0
計		8.2	4.3	5.3	9.0
ADI比 (%)		7.5	13.0	4.5	8.0

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)



(参考)

これまでの経緯

- 昭和62年 4月13日 初回農薬登録  
平成17年11月29日 暫定基準告示  
平成22年 9月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成27年 8月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年11月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成27年11月 4日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長     |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授   |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問           |
| 佐野 元彦  | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授           |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 二村 睦子  | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長   |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授        |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

答申

ベンゾフェナップ

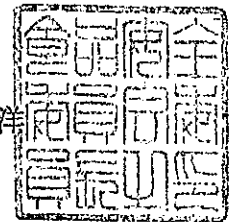
食品名	残留基準値
米(玄米をいう。)	ppm 0.05



府食第 644 号  
平成 27 年 8 月 18 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 16 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ベンゾフェナップに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

ベンゾフェナップの一日摂取許容量を 0.002 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

## 農薬評価書

# ベンゾフェナップ

2015年8月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	12
(3) ヤギ.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 水稻.....	14
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 土壌中運命試験.....	16
(2) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	18
5. 土壌残留試験.....	18
(1) ベンゾフェナップ.....	18
(2) 分解物.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	19
8. 急性毒性試験.....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	21
10. 亜急性毒性試験.....	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	21

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス) .....	22
(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料> .....	23
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	24
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) .....	25
1 2. 生殖発生毒性試験 .....	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	26
(2) 発生毒性試験(ラット) .....	27
(3) 発生毒性試験(ウサギ) .....	27
1 3. 遺伝毒性試験 .....	27
1 4. その他試験 .....	28
(1) ラット及びマウス尿中アセト酢酸測定試験 .....	28
III. 食品健康影響評価 .....	30
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	34
▪ 別紙2: 検査値等略称 .....	35
▪ 別紙3: 作物残留試験成績 .....	36
▪ 参照 .....	38

＜審議の経緯＞

- 1987年 4月 13日 初回農薬登録  
 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）  
 2010年 9月 9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0909第16号）  
 2010年 9月 13日 関係書類の接受（参照2～4）  
 2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）  
 2013年 1月 29日 第24回農薬専門調査会評価第一部会  
 2015年 2月 5日 追加資料受理（参照5～6）  
 2015年 4月 24日 第45回農薬専門調査会評価第一部会  
 2015年 6月 17日 第124回農薬専門調査会幹事会  
 2015年 6月 30日 第567回食品安全委員会（報告）  
 2015年 7月 1日 から7月30日まで 国民からの意見・情報の募集  
 2015年 8月 12日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
 2015年 8月 18日 第573回食品安全委員会（報告）  
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
野村一正	三森国敏 (委員長代理)	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

\*: 2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
白井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史

小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)  
三枝順三 (座長代理\*\*)  
赤池昭紀

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友惠

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳\* (座長)  
長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*)

川口博明  
代田真理子

根本信雄  
森田 健

山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

玉井郁巳

與語靖洋

\*: 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
赤池昭紀  
浅野 哲  
上路雅子

小澤正吾  
三枝順三  
代田真理子  
永田 清  
長野嘉介

林 真  
本間正充  
松本清司  
與語靖洋  
吉田 緑\*

・評価第一部会



上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	山手丈至
井上 薫	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\*: 2015年6月30日まで

<第24回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

## 要 約

ピラゾール系除草剤である「ベンゾフェナップ」(CAS No. 82692-44-2)について、各種試験成績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は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(水稻)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果からベンゾフェナップ投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加等)及び血液(貧血)に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラット2世代繁殖試験において受精率低下が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンゾフェナップ(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.203 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ベンゾフェナップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARFD)は設定する必要がないと判断した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ベンゾフェナップ

英名：benzofenap (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-[4-(2,4-ジクロロ-*m*-トルオイル)-1,3-ジメチルピラゾール  
-5-イルオキシ]-4'-メチルアセトフェノン

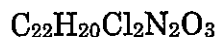
英名：2-[4-(2,4-dichloro-*m*-toluoyl)-1,3-dimethyl-pyrazol  
-5-yloxy]-4'-methylacetophenone

#### CAS (No. 82692-44-2)

和名：2-[[4-(2,4-ジクロロ-3-メチルベンゾイル)-1,3-ジメチル-1*H*  
-ピラゾール-5-イル]オキシ]-1-(4-メチルフェニル)エタノン

英名：2-[[4-(2,4-dichloro-3-methylbenzoyl)-1,3-dimethyl-1*H*  
-pyrazol-5-yl]oxy]-1-(4-methylphenyl)ethanone

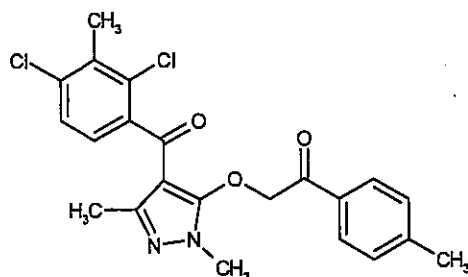
### 4. 分子式



### 5. 分子量

431.32

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ベンゾフェナップは、1982年に三菱油化(株)により水田多年生雑草を防除する目的で開発されたピラゾール系の除草剤で、植物の根部、基部及び茎葉部から吸

収され、主にクロロフィルの生成阻害によって植物に白化現象を誘起させ、枯死させるものと考えられている。国内においては、1987年に初回農薬登録された。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。海外では豪州で登録されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ベンゾフェナップのピラゾール環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップ」という。）、2,4-ジクロロ-*m*-トルオイル環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[dic- $^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップ」という。）又は3-メチルベンゾイル基を重水素  $^2\text{H}$  で標識したもの（以下「 $^2\text{H}$ -ベンゾフェナップ」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からベンゾフェナップに換算した値 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップ又は [dic- $^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップを 8.5 mg/kg 体重（以下 [1.] で低用量という。）で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中放射能濃度は速やかに上昇し、6~8 時間後付近で最大となり、以後減少し 72 時間後には血中濃度はいずれも 0.3  $\mu\text{g/mL}$  以下となった。性差及び標識体による差は認められなかった。（参照 2、6）

表 1 薬物動態学的パラメータ<sup>a</sup>

標識体	[pyr- $^{14}\text{C}$ ] ベンゾフェナップ	[dic- $^{14}\text{C}$ ] ベンゾフェナップ
$T_{1/2}$ (hr)	11.1	10.9
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	9.23	9.18

a: 雄ラット

##### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] で得られた投与後 72 時間における尿中放射能から推定した吸収率は少なくとも 40.3% であった。（参照 2、6）

#### ② 分布

##### a. 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 2 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップを低用量又は [dic- $^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップを低用量若しくは 50 mg/kg 体重（以下 [1.] で高用量という。）で投与し、全身オートラジオグラフィにより体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における分布率は表 2 に示されている。

分布率は、投与 8 時間後に最大を示し、投与 72 時間後にはほとんどの臓器で分布が認められなかった。この傾向は血中放射能濃度の変化とほぼ一致していた。臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。(参照 2、6)

表 2 主要臓器及び組織における分布率 (%TAR) <sup>a</sup>

標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	
	ベンゾフェナップ	ベンゾフェナップ	
投与量	8.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重
投与 8 時間後 <sup>b</sup>	消化管(72.2)、肝臓 (2.00)、腎臓(0.41)、肺 (0.28)、心臓(0.14)	消化管(68.9)、肝臓 (1.88)、腎臓(0.45)、肺 (0.32)、心臓(0.10)	消化管(80.7)、肝臓 (1.57)、腎臓(0.35)、肺 (0.25)、心臓(0.09)
投与 72 時間後	消化管(0.45)、肝臓 (0.37)、腎臓(0.02)	消化管(0.62)、肝臓 (0.61)、腎臓(0.07)	消化管(0.94)、肝臓 (0.23)、腎臓(0.03)

a: 雄ラット

b: 血中濃度のピーク付近

#### b. 胎盤透過性

妊娠 18 日の Wistar ラット (一群雌各 2 匹) に [dic-<sup>14</sup>C] ベンゾフェナップを低用量投与し、全身オートラジオグラフィにより投与 72 時間後までの胎児への移行が検討された。

胎児移行性は低かった。母体内の分布は雄と近似し、胎児の体内分布に母体との差は認められなかった。(参照 2、6)

#### ③ 代謝

Wistar ラット (雄 4 匹) に <sup>2</sup>H-ベンゾフェナップを 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿中代謝物の同定が、Wistar ラット (雄 5 匹) に非標識のベンゾフェナップを 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中の代謝物の定量が、又は Wistar ラット (雄 1 匹) に非標識のベンゾフェナップを 25 mg/kg 体重で単回経口投与して胆汁中の代謝物の定量がそれぞれ行われた。

投与 24 時間後の糞中には未変化のベンゾフェナップが 39.1%TAR 認められた。代謝物としては B が最も多く、5%TAR 認められ、ほかに代謝物 C が 1.4%TAR、E が 0.48%TAR 認められた。尿中にはベンゾフェナップはほとんど認められず (0.002%TAR)、主要代謝物は代謝物 C (17.8%TAR) であった。ほかに代謝物 D、B 及び E (抱合体を含む。) がそれぞれ 2.2、0.62 及び 0.013%TAR 検出された。胆汁中には未変化のベンゾフェナップのほかに代謝物 B が認められた。(参照 2、6)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップを低用量又は[dic-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップを低用量若しくは高用量投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

単回経口投与したベンゾフェナップの排泄に性差、標識体による差異は認められず、低用量投与群では、投与後 48 時間で 92%TAR 以上が体外に排泄された。高用量投与群では低用量投与群と比較して尿中排泄率が低く若干排泄が遅れる傾向が見られたが、投与後 48 時間で約 90%TAR が尿及び糞中へ排泄された。呼気中への排泄は認められなかった。（参照 2、6）

表 3 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR) <sup>a</sup>

時間	標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]	[dic- <sup>14</sup> C]	
		ベンゾフェナップ	ベンゾフェナップ	
	投与量	8.5 mg/kg 体重	8.5 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重
投与後 24 時間	尿	31.6	32.6	30.2
	糞	51.0	50.8	47.5
投与後 72 時間	尿	40.3	41.3	
	糞	54.4	53.3	

a: 雄ラット

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雄 3 匹）に、[pyr-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップ又は[dic-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップを低用量投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

胆汁中排泄は時間とともに増加し、投与後 48 時間で 35.3~40.5%TAR が胆汁中に排泄された。（参照 2、6）

表 4 投与後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	投与後 6 時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間
[pyr- <sup>14</sup> C] ベンゾフェナップ	3.2	12.8	35.3
[dic- <sup>14</sup> C] ベンゾフェナップ	2.4	15.1	40.5

##### c. 乳汁中移行

分娩後 18 日の哺育中の Wistar ラット（一群母動物 3 匹）に[dic-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップを低用量投与し、経時的に児動物胃腔内の乳汁塊及び母動物の血液を採取して、乳汁移行性が検討された。

児動物胃腔内乳汁塊及び母動物血液中の放射能濃度は投与 8 時間後に最大になり、それぞれ 15 時間及び 12 時間の半減期で消失した。乳汁塊中放射能濃度は最大で母動物血中放射能濃度の 1/4 で、乳汁移行性は低いと考えられた。(参照 2、6)

## (2) ラット②

ラット体内分布試験 [1. (1)②] におけるオートラジオグラフィーの結果を補足するため、血中濃度推移及び体内分布が検討された。

### ① 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雄 3 匹) に[ $\text{dic-}^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップを低用量単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血液中濃度は投与 2 時間後まで急速に上昇し、8 時間で  $C_{\text{max}}$  (9.62  $\mu\text{g/mL}$ ) を示した。その後は速やかに減衰し、 $T_{1/2}$  は 11.8 時間と算出された。この結果は、Wistar ラットの結果とほぼ一致した。(参照 2、6)

### ② 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に[ $\text{pyr-}^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップを低用量又は[ $\text{dic-}^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップを低用量若しくは高用量投与し、投与後 8 及び 168 時間に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における分布率は表 5 に示されている。

ベンゾフェナップの主要分布臓器は肝臓、腎臓及び肺であったが、血中濃度の低下に伴っていずれも速やかに低下し、投与 168 時間後までにいずれも 0.5% TAR 以下に低下した。(参照 2、6)



表5 主要臓器及び組織における分布率 (%TAR)

標識体	投与量	性別	投与 8 時間後 <sup>a</sup>	投与 168 時間後
[pyr- <sup>14</sup> C] ベンゾフェ ナップ	8.5 mg/kg 体重	雄	カーカス <sup>1</sup> (13.7)、血液(8.53)、 肝臓(3.27)、肺(0.56)、腎臓 (0.56)	肝臓(0.54)、カーカス(0.22)、 腎臓(0.08)、皮膚(0.05)、血液 (0.04)
		雌	カーカス (15.2)、血液(8.93)、 皮膚(4.49)、肝臓(3.02)、腎臓 (0.65)	肝臓(0.51)、カーカス(0.21)、 腎臓(0.08)、皮膚(0.05)、血液 (0.04)
[dic- <sup>14</sup> C] ベンゾフェ ナップ	8.5 mg/kg 体重	雄	カーカス (15.4)、血液(9.04)、 皮膚(4.91)、肝臓(3.16)、腎臓 (0.60)	肝臓(0.49)、カーカス(0.20)、 腎臓(0.07)、皮膚(0.04)、血液 (0.04)
		雌	カーカス (14.9)、血液(8.17)、 皮膚(4.25)、肝臓(3.12)、腎臓 (0.70)	肝臓(0.52)、カーカス(0.22)、 腎臓(0.08)、皮膚(0.05)、血液 (0.04)
	50 mg/kg 体重	雄	カーカス (6.79)、血液(5.20)、 皮膚(2.01)、肝臓(1.27)、腎臓 (0.26)	肝臓(0.46)、カーカス(0.15)、 皮膚(0.04)、腎臓(0.03)、血液 (0.02)
		雌	カーカス (7.79)、血液(5.53)、 皮膚(2.24)、肝臓(1.29)、腎臓 (0.28)	肝臓(0.38)、カーカス(0.14)、 腎臓(0.04)、皮膚(0.03)、血液 (0.02)

a : T<sub>max</sub> 付近

### (3) ヤギ

泌乳ヤギ (2 匹、品種不明) に [dic-<sup>14</sup>C]-ベンゾフェナップを一日 2 回 7 日間カプセル経口 [飼料中濃度 : 1 (1 倍量) 又は 10 (10 倍量) mg/kg 相当量] 投与し、投与期間中の尿、糞及び乳汁を採取し、最終投与 23 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

放射能の大半は糞及び尿に排泄され、1 及び 10 mg/kg 投与動物で、糞中排泄率はそれぞれ 55.2 及び 73.1%TAR、尿中排泄率はそれぞれ 22 及び 18.1%TAR であった。総回収放射能は 89 及び 96.5%TAR であった。

腎臓、肝臓、消化管、血液及び血漿における残留放射能の合計は、1 及び 10 mg/kg 投与動物でそれぞれ 8.6 及び 4.8%TAR であった。10 mg/kg 投与動物では消化管に最も高く認められ (3.89%TAR)、次いで肝臓 (0.89%TAR)、腎臓 (0.08%TAR) に認められた。1 mg/kg 投与動物でもほぼ同様の傾向を示したが、腎臓の残留放射能は 0.69%TAR で肝臓の 0.59% TAR に対して僅かに高かった。放射能の約 20%TAR はカーカスに認められた。

1 mg/kg 投与動物では放射能は乳汁中からは検出されず、10 mg/kg 投与動物では最大で 0.003 µg/g 認められた。乳汁中の放射能量は 1 及び 10 mg/kg 投与動物でそれぞれ 0.02 及び 0.03%TAR であり、ベンゾフェナップはヤギの乳汁には

1 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

ほとんど移行しないことが示された。

腎臓、肝臓及び全血における主要代謝物は B、C 及び H で、いずれも 10%TRR を超えて認められたが、代謝物 B 及び C はラットでも認められ、代謝物 H の最大残留値は 1 mg/kg 投与群では僅か (0.008 µg/g) であった。

ベンゾフェナップのヤギにおける主要な代謝経路はベンゾフェナップの水酸化に続くベンゾイルメチル及びピラゾール-3-メチルの酸化によるヒドロキシメチル代謝物の生成と考えられた。いずれの投与量においても、代謝経路はラットと同様であった。(参照 3)

表 6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度

用量	組織	総残留量(µg/g)	主要代謝物
1 mg/kg	大網脂肪	0.000	
	腎周囲脂肪	0.000	
	腎臓	0.344	B(87.2%TRR, 0.300 µg/g)、C(4.34%TRR, 0.015 µg/g)、 H(2.38%TRR, 0.008 µg/g)
	肝臓	0.041	B(51.3%TRR, 0.021 µg/g)、C(38.5%TRR, 0.016µg/g)
	筋肉	0.001	
	胃腸	0.031	
	全血	0.001	
	血漿	0.001	
10 mg/kg	大網脂肪	0.003	
	腎周囲脂肪	0.004	
	腎臓	0.860	B(78.1%TRR, 0.672 µg/g)、H(11.0%TRR, 0.095 µg/g)、C(5.82%TRR, 0.050 µg/g)
	肝臓	1.09	B(41.8%TRR, 0.455 µg/g)、C(39.2%TRR, 0.427 µg/g)、H(5.75%TRR, 0.063 µg/g)
	筋肉	0.002	
	胃腸	0.312	
	全血	0.011	C(27.4%TRR, 0.003 µg/g)、H(26.2%TRR, 0.003 µg/g)、B(21.9%TRR, 0.002 µg/g)
	血漿	0.013	

/: 分析せず

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稲

水稲 (品種: 日本晴) 3 葉期苗の根部を [pyr-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップ 1.0 ppm 溶液に浸漬し、処理 1、2、4 及び 8 日後に植物体を採取して (以下「水耕液試験」という。)、又は 2 葉期苗を、[pyr-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップを土壤中濃度 4.0 ppm となるように処理した土壌に移植、湛水 (水深 1~2 cm) し、処理 5、10、15、22 及び 29 日後に植物体を採取して (以下「土壌混和試験」という。)、植物体

内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は表 7 に示されている。

水耕液試験では浸漬期間に応じて植物体内に吸収される放射能が増加し、8 日間浸漬により 8.4%TAR が植物体内に吸収された。吸収放射能の大部分は根部に認められ、茎葉部への分布率は約 7.2~14.3%TRR であった。土壌混和試験では、植物体の吸収放射能は処理 29 日後で 0.66%TAR と僅かであったが、試験初期において茎葉部への分布が 36%TRR と高かった。

水耕液試験の根部試料においては、有機相画分、水相画分、非抽出性残渣として回収される放射能比率は浸漬期間を通じて変動しなかったが、茎葉部においては、有機相画分として回収された放射能が減少する一方で水相画分として回収された放射能が増加した。土壌混和試験では各画分の放射能が少なかったが、水耕液試験と比較すると、非抽出性残渣として回収された放射能が多かった。

水稻におけるベンゾフェナップの代謝物は、フェナシルエーテル結合の加水分解により代謝物 B が、フェナシルケトン部位の還元により E が生成し、B は更に代謝を受けて高極性の水溶性代謝物となり最終的に非抽出性残渣に至り、E のベンゾイルケトン部位の還元により F が生成すると考えられた。茎葉部及び根部において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。なお、玄米を用いた検討は実施されていないが、作物残留試験の結果から代謝物の生成量は僅かであると考えられた。(参照 2、6)

表7 水稻における残留放射能濃度

試験	採取 時点 (日)	植物体 吸収 放射能 (%TAR)	試料	抽出放射能					
				非抽出 残渣	含水 <sup>14</sup> C抽出画分		ベンゾ フェナップ <sup>14</sup> C	代謝物 E	代謝物 F
					水相	有機相			
				(mg/kg)			(%TRR)		
水耕液 試験	1	1.5	茎葉部	0.107	0.668	0.315	5.8	2.7	2.7
			根部	4.99	5.39	7.76	25.1	2.2	2.7
	2	2.9	茎葉部	0.131	1.00	0.319	3.4	2.1	1.1
			根部	12.3	7.80	13.3	22.9	2.1	1.0
	4	7.0	茎葉部	0.381	2.73	0.729	1.9	2.7	1.8
			根部	22.6	19.1	32.5	22.8	3.6	1.4
8	8.4	茎葉部	0.622	4.17	0.678	0.7	1.2	1.6	
		根部	30.1	26.5	36.5	18.0	3.4	2.1	
土壌混 和試験	5	0.03	茎葉部	0.09	0.09	0.10	/		
			根部	0.19	0.09	0.31			
	10	0.11	茎葉部	0.05	0.13	0.09			
			根部	0.36	0.13	0.43			
	15	0.22	茎葉部	0.05	0.04	0.06			
			根部	0.51	0.18	0.69			
	22	0.42	茎葉部	0.09	0.09	0.08			
			根部	0.58	0.17	0.91			
29	0.66	茎葉部	0.05	0.08	0.05				
		根部	0.69	0.10	1.44				

/ : 分析せず

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 土壌中運命試験

##### ① 好氣的土壌中運命試験①

埴壤土（栃木）及び埴土（愛知）の土壌水分を最大容水量の45~50%に調整した後、[pyr-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップを5.4 mg/kg 乾土となるように処理し、30℃の暗所で365日間インキュベートして（以下「畑地条件」という。）、又は、湛水（水深2cm）して同様にインキュベートして（以下「湛水条件」という。）、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、[pyr-<sup>14</sup>C]ベンゾフェナップを4.9 mg/kg 乾土となるように処理し、30℃の暗所で200日間インキュベートし、捕集液を採取して、CO<sub>2</sub>発生が検討された（以下「CO<sub>2</sub>発生試験」という。）。

湛水条件及び畑地条件における抽出放射能及び分解物は表8に示されている。

ベンゾフェナップの土壌中における分解は、畑地条件下よりも湛水条件下で速やかに進行した。主要分解物は分解物Eであった。インキュベート期間の後半においてベンゾフェナップの増加が認められたことから、Eの可逆的酸化によりベンゾフェナップの再生成が起こる可能性が示唆された。

CO<sub>2</sub>発生試験において<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生成量は経時的に増加し、堆肥土及び堆土の処理後200日でそれぞれ4% TAR及び10% TARとなった。(参照2、6)

表8 湛水条件及び畑地条件における抽出放射能及び代謝物

試験	日数	供試土壌	抽出放射能 (%TAR)					
			リン酸/ アセトリル 抽出物	含水アセトリル抽出物				
				水相	有機相	ベンゾ フェナップ	代謝物 E	代謝物 F
湛水条件	5	堆肥土	20	0.25	80.3	65.9	16.4	ND
		堆土	9	0.28	91.8	51.1	37.9	0.4
	10	堆肥土	14	0.02	85.5	64.5	26.2	ND
		堆土	12	0.44	82.1	22.9	58.9	0.4
	20	堆肥土	19	—	67.9	44.5	25.1	ND
		堆土	15	—	81.9	8.8	69.8	0.7
	180	堆肥土	48	0.14	32.9	14.5	16.1	0.2
		堆土	30	0.28	52.6	23.7	24.2	0.3
	365	堆肥土	28	0.26	50.9	24.8	22.1	0.4
		堆土	30	0.81	34.0	21.8	8.1	0.4
畑地条件	5	堆肥土	17	0.14	75.9	54.4	22.3	ND
		堆土	4	0.07	93.8	81.7	13.3	ND
	10	堆肥土	10	0.55	78.3	53.9	22.6	ND
		堆土	4	0.03	105	77.6	20.9	ND
	20	堆肥土	18	—	71.4	50.2	21.4	ND
		堆土	6	—	90.8	71.2	19.1	ND
	180	堆肥土	46	0.12	29.2	18.3	8.5	0.2
		堆土	23	0.32	58.4	44.1	7.5	0.3
	365	堆肥土	26	0.18	46.2	31.2	12.4	0.6
		堆土	42	0.88	46.2	34.3	5.2	0.4

ND: 検出されず

—: 詳細不明

## ② 好氣的土壤中運命試験②<参考資料<sup>2</sup>>

ベンゾフェナップ 600 g ai/ha を空中散布して、田面水及び土壤中運命試験が実施された。

田面水中でベンゾフェナップは処理0日に最高値 0.53 mg/L となり、処理28日後では 0.03 mg/L 未満となった。半減期は3~6日であった。土壤中では、ベンゾフェナップは水中と同様の減衰を示し、処理49日後までに 0.02~0.1 mg/kg、半減期は6~32日と算出された。(参照3)

<sup>2</sup> 試験条件の詳細が不明のため参考資料とした。

## (2) 土壌吸着試験

ベンゾフェナップの水溶解性が低いため土壌吸着係数を求めることができなかった。(参照 2、6)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

滅菌した 0.01M ホウ酸緩衝液 (pH 9) に[ $\text{dic-}^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップを 0.044 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 0.2^\circ\text{C}$  で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ベンゾフェナップは処理 30 日後に 25.9% TAR まで減少した。ベンゾフェナップの減少に伴い分解物 B が経時的に増加し、処理 30 日後に 81.8% TAR の最大値を示した。ほかに 2 種類の未同定分解物が認められたが、その生成量はいずれも 3.0% TAR 以下であった。

推定半減期は 15.7 日であった。

ベンゾフェナップは、メチレン基がアルカリ加水分解を受けて開裂し、水酸化体である分解物 B が生成すると考えられた。(参照 2、6)

### (2) 水中光分解試験

滅菌蒸留水又は滅菌自然水 (池水、米国) に[ $\text{dic-}^{14}\text{C}$ ]ベンゾフェナップを 0.05 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 8 日間キセノン光 (光強度:  $380 \text{ W/m}^2$ 、波長: 290 nm 以下をカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

ベンゾフェナップは蒸留水中及び自然水中で経時的に減少し、照射 8 日後にはいずれも 0% TAR となった。主要分解物として B 及び G が認められ、最大で、滅菌蒸留水中で、B が 101% TAR、G が 11.3% TAR、滅菌自然水中で、B が 104% TAR、G が 9.5% TAR 認められた。暗所対照区では、分解はほとんどみられなかった。

ベンゾフェナップの滅菌蒸留水及び滅菌自然水中での推定半減期はいずれも 2.0 時間、北緯  $35^\circ$  春期太陽光下における半減期は 0.3 日と算出された。(参照 2、6)

## 5. 土壌残留試験

### (1) ベンゾフェナップ

洪積土・埴土 (愛知) 及び火山灰土・埴壤土 (栃木) を用いて、ベンゾフェナップを処理し、ベンゾフェナップ並びに分解物 B 及び E を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 9 に示されている。(参照 6)

表 9 土壤残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期 (日)	
			ベンゾフェナップ	ベンゾフェナップ + 分解物 B+E
ほ場試験	3,200 g ai/ha <sup>a</sup> 1 回処理	洪積土・埴土	6	14
		火山灰土・埴壤土	32	38
容器内試験	5 mg/kg <sup>b</sup>	洪積土・埴土	8	221
		火山灰土・埴壤土	9	72

a : 8%粒剤を使用。

b : 標準品を使用。

## (2) 分解物

洪積土・埴土（愛知）及び火山灰土・埴壤土（栃木）を用いて、分解物 B 又は E を処理し、ベンゾフェナップ並びに分解物 B 及び E を分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。推定半減期は表 10 に示されている。（参照 6）

表 10 土壤残留試験成績（分解物）

試験 (容器内試験)	処理量	土壌	推定半減期 (日)		
			分解物 B	分解物 E	ベンゾフェナップ + 分解物 B+E
分解物 B	5 mg/kg	洪積土・埴土	50	-	/
		火山灰土・埴壤土	13	-	/
分解物 E	5 mg/kg	洪積土・埴土	/	54	257
		火山灰土・埴壤土	/	54	177

- : 分析せず

/ : 算出せず

## 6. 作物残留試験

国内において、水稻を用い、ベンゾフェナップ並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ベンゾフェナップの最大残留値は、稲わらで最終散布 85 日後の 0.30 mg/kg、玄米で検出限界未満であった。他の分析対象化合物はいずれの試料においても検出限界未満であった。（参照 2、6）

## 7. 一般薬理試験

ベンゾフェナップのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 2、6）

表 11 一般薬理試験

試験項目	動物種	動物数 (匹/ 群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経系	自発行動 [Irwin 法]	ICR マウス	雄 10	0、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	自発運動 [Irwin 回 転カゴ法]	ICR マウス	雄 10	0、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	体温	Wistar ラット	雄 10	0、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし

溶媒：0.5% CMC 水溶液

—：最小作用量は設定できなかった。

### 8. 急性毒性試験

ベンゾフェナップ原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 2、6)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	>15,000	>15,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	>15,000	>15,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし (剖検で投与部位に検体様白色物残留)
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし (剖検で投与部位に検体様白色物残留)
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	1,780	1,090	伏臥、眼瞼下垂、歩行異常、粗毛 死亡例：腹腔内諸臓器に検体様白色物 付着、乳赤褐色液貯留、肺及び肝臓暗 赤色化、胃内容物貯留、腺胃部出血、 脾臓退色及び萎縮 生存例：腹腔内諸臓器検体様白色物付 着、脾臓周囲脂肪組織と肝臓の癒着 雄：1,250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：884 mg/kg 体重以上で死亡例



	ICR マウス 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	>5,000	>5,000	静穏、眼瞼下垂、粗毛、腹部伸長等、 肝臓各葉癒着 雌雄：死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹 <sup>b</sup>	LC <sub>50</sub> (mg/L)		行動不活発、眼瞼閉鎖、呼吸困難、鼻 汁、流涙、眼脂、異常呼吸音、円背位、 被毛の光沢の消失、被毛及び又は会陰 部周囲の汚れ、体重増加抑制 雌：1.93 mg/L で死亡例
		>1.93		

a：0.5%CMC 水溶液に懸濁

b：4 時間全身暴露

また、代謝物 B 及び E のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 2、6)

表 13 急性毒性試験概要 (代謝物)

代謝物	投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	144	100	自発運動減少、横臥、体温低下、流 涙、眼瞼下垂、閉眼等 雄：130 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：100 mg/kg 体重以上で死亡例
E		Wistar ラット 雌雄各 10 匹 <sup>b</sup>	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

a：0.25%CMC 水溶液に懸濁

b：滅菌蒸留水で希釈

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、いずれに対しても軽度の刺激性が認められた。(参照 2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (1978 年版米国ガイドライン) が実施され、弱い皮膚感作性が認められた。(参照 2、6)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.00	35.9	183
	雌	7.84	40.2	157

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。  
 本試験において、100 ppm 以上投与群雄で肝及び腎絶対及び比重量増加が、500 ppm 以上投与群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（7.00 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（7.84 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・精巣絶対及び比重量<sup>3</sup>増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・ALP 及び BUN 増加</li> <li>・腓実質萎縮及び線維化</li> <li>・子宮内膜及び筋層萎縮</li> <li>・卵巣黄体数減少</li> <li>・摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝細胞脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 4 週以降）<sup>a</sup></li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	100 ppm 毒性所見なし

a : 2,500 ppm 投与群では投与 1 週以降に認められた。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.6	90.3	480
	雌	23.7	121	571

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群雄及び 100 ppm 以上投与群雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（17.6 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm 未満（23.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、6）

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週）</li> <li>・RBC 減少</li> <li>・MCH 増加</li> <li>・ALP、T.Chol 及び BUN 増加</li> <li>・酸性尿、尿中タンパク及びウロビリノーゲン増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）</li> <li>・RBC 減少</li> <li>・ALP 及び尿酸増加</li> <li>・酸性尿</li> <li>・卵巣絶対及び比重量低下</li> <li>・肝細胞核大小不同</li> <li>・卵巣黄体数減少</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞核大小不同</li> </ul>	
100 ppm 以上	100 ppm 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>

注) 尿検査については、有症個体数の増減以外不明。

### (3) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）〈参考資料<sup>4</sup>〉

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

いずれの投与量においても検体投与による影響は認められなかった（参照 2、6）

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、最高用量群のみ各 2 匹）を用いたカプセル（原体：0、1、15、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で化膿性肉芽腫性リンパ節炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、6）

<sup>4</sup> 本試験は、1 年間慢性毒性試験の予備試験として行われた試験であり、供試動物数が一群雌雄各 2 匹であったことから参考資料とした。

表 18 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Cre 低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Cre 低下</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肺化膿性肉芽腫</li> </ul>
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ TP 増加、Alb 減少、Glob 増加、A/G 比低下</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肺化膿性肉芽腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ Alb 減少、Glob 増加、A/G 比低下</li> </ul>
15 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 化膿性肉芽腫性リンパ節炎、化膿性肉芽腫性皮膚炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 化膿性肉芽腫性リンパ節炎、リンパ節過形成、化膿性肉芽腫性皮膚炎</li> </ul>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 1,000 mg/kg 体重/日では 1 群 2 頭のため統計学的検定は実施されていない。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（最終と殺群：一群雌雄各 50 匹、52 及び 78 週中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.193	1.95	21.5
	雌	0.203	2.01	21.1

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群雄及び 30 ppm 以上投与群雌で尿中 Bil 陽性等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (1.95 mg/kg 体重/日)、雌で 3 ppm (雌：0.203 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、6)

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 5 週以降）</li> <li>・ ALT、AST 及び T.Chol 増加</li> <li>・ TP 減少</li> <li>・ 尿中 Bil 陽性</li> <li>・ 尿比重増加</li> <li>・ 肝、腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 慢性腎症</li> <li>・ 腎石灰沈着</li> <li>・ 肝脂肪変性</li> <li>・ 肝小肉芽巢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 4 週以降）</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ 肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝小肉芽巢</li> </ul>
30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿中 Bil 陽性</li> <li>・ 尿比重増加</li> </ul>
3 ppm 以下		毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（最終と殺群：一群雌雄各 50 匹、52 及び 78 週中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.495	5.11	52.8
	雌	0.615	6.52	63.6

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

3 ppm 以上投与群雌において肝細胞核大小不同が認められたが、3 ppm 投与群における発生率 (35%) は試験実施機関における 8 試験の背景データ (8~92%、平均 32%) との差が小さかったことから、食品安全委員会は 30 ppm 以上投与群を投与の影響と判断した。

本試験において 30 ppm 以上投与群雄で体重増加抑制（投与 18~86 週）が、同群雌で肝細胞核大小不平等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.495 mg/kg 体重/日、雌：0.615 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、6）

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	・ RBC、Hb 及び Ht 減少	・ RBC 減少 ・ WBC 増加 ・ AST 及び ALT 増加 ・ 肝細胞壊死
30 ppm 以上	・ 体重増加抑制（投与 18～86 週） <sup>a</sup> ・ WBC 減少	・ 肝色素沈着 ・ 肝細胞核大小不同
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 300 ppm 投与群では投与 16 週から投与終了時まで認められた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5	20	100	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.35	1.37	7.19
		雌	0.42	1.66	8.63
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.32	1.31	7.07
		雌	0.43	1.75	9.05

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、100 ppm 投与群の親動物雌雄で体重増加抑制等が、同投与群の児動物雌雄で腎盂拡張増加等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は親動物、児動物とも 20 ppm（P 雄：1.37 mg/kg 体重/日、P 雌：1.66 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.31 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.75 mg/kg 体重/日）、100 ppm 投与群親動物雌雄で受精率低下が認められたので、繁殖能に関する無毒性量は 20 ppm（P 雄：1.37 mg/kg 体重/日、P 雌：1.66 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.31 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.75 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制、摂 餌量低下 ・授精率低下	・体重増加抑制 <sup>a</sup> ・受精率低下
	20 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm	・離乳時同腹生存児 体重低下 ・腎盂拡張増加 <sup>a</sup>	・離乳時同腹生存児 体重低下 ・腎盂拡張増加	・離乳時同腹生存児 体重低下 ・腎盂拡張増加 <sup>a</sup>	・離乳時同腹生存児 体重低下 <sup>a</sup>
	20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

a：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に経口（原体：0、8、40 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween80 添加 CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において 40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～16 日）が、胎児では 200 mg/kg/日投与群で骨化遅延（上後頭骨、胸椎及び尾椎）、40 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（過剰肋骨）の増加及び低体重が認められたので、本試験における無毒性量は母動物、胎児とも 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、6）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、4、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween80 添加 CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 7～20 日）が、胎児で骨格変異（肋骨末端部肥大）の増加が認められたので、本試験における無毒性量は母動物、胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、6）

### 1.3. 遺伝毒性試験

ベンゾフェナップ原体の、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL）を用いた染色体異常試験並びにマウス末梢血を用いた小核試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。

結果は全て陰性であり、ベンゾフェナップに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、6）

表 25. 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	100~5,000 µg/7 <sup>°</sup> イスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)	①7~56 µg/mL (-S9) ②20~160 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (末梢血塗抹標本) (一群雄 5 匹)	500, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 B 及び E の、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 26 に示されている。

結果は全て陰性であった。(参照 2、6)

表 26 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	①125~2,000 µg/7 <sup>°</sup> イスク (-S9) ②62.5~1,000 µg/7 <sup>°</sup> イスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	150~9,600 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
E	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	①500~8,000 µg/7 <sup>°</sup> イスク (-S9) ②250~4,000 µg/7 <sup>°</sup> イスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	250~16,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他試験

##### (1) ラット及びマウス尿中アセト酢酸測定試験

Fischer ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス (一群雌 5 匹、対照群 3 匹) にベンゾフェナップ (原体 : 3,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5% CMC) を単回強制経口投与し、



16 時間後の新鮮尿を採取して、尿中ケトン体の試験紙検査及び尿中アセト酢酸の HPLC 分析が実施された。

ラット、マウスとも試験紙検査では陽性を示したがアセト酢酸は検出されず、ケトン体陽性反応は偽陽性反応であった。尿中代謝物についての解析において、ベンゾフェナップの *p*メチルアセトフェノン部分が開裂し、フェニル環が水酸化されたと思われる代謝物（ベンゾイックギ酸）の存在が示唆された。また、ベンゾフェナップのアルカリ分解物のうち試験紙で陽性反応を示す物質を解析したところ、*p*メチルベンゾイックギ酸が検出された。（参照 2、6）

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベンゾフェナップ」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したベンゾフェナップのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたベンゾフェナップの体内吸収率は少なくとも 40.3%と算出された。血中濃度は投与後 6~8 時間付近で最大となり、その後速やかに減少した。T<sub>1/2</sub> は約 11 時間と算出された。投与後 48 時間以内に 92%TAR 以上が尿糞中に排泄された。

畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物 B、C 及び H がそれぞれ最大で 87.2%TRR（腎臓）、39.2%TRR（肝臓）及び 26.2%TRR（全血）認められた。

<sup>14</sup>C で標識したベンゾフェナップの植物体内運命試験の結果、水稻（茎葉部及び根部）における残留放射能の主要成分は未変化のベンゾフェナップであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

水稻を用い、ベンゾフェナップ並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物として実施された作物残留試験の結果、いずれの分析対象化合物も可食部である玄米においては検出限界未満であった。

各種毒性試験結果からベンゾフェナップ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加等）及び血液（貧血）に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの 2 世代繁殖試験において、受精率低下が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンゾフェナップ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 27 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期の試験であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においてより低い用量まで試験が行われており、無毒性量が得られている。マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期の試験であるマウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においてより低い用量まで試験が行われており、無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.203 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ベンゾフェナップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験

(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.203 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

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

参考

<豪州 (1998年) >

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 27 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) D		参考 (農薬抄録)
			豪州	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、7.00、35.9、183 雌：0、7.84、40.2、157	—	雄：— 雌：7.84	雌雄：— 雌雄：肝重量の増加等
			2 肝及び腎重量増加（雌雄）並 びに脂肪肝（雄）	雄：肝及び腎絶対対及び比重量 増加 雌：体重増加抑制	雄：0.193 雌：0.203
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、30、300 ppm 雄：0、0.193、1.95、 21.5 雌：0、0.203、2.01、 21.1	2 体重増加抑制並びに肝の重量 及び組織学的所見	雄：1.95 雌：0.203 雌雄：尿中 Bil 陽性等 (発がん性は認められない)	雄：血液学的検査値の一部変動 雌：尿中 Bil 陽性動物数増加等 (発がん性は認められない)
			0.4 児動物離乳時生存率低下 (繁殖能に対する影響は認めら れない)	親動物及び児動物 P 雄：1.37 P 雌：1.66 F <sub>1</sub> 雄：1.31 F <sub>1</sub> 雌：1.75 繁殖能 P 雄：1.37 P 雌：1.66 F <sub>1</sub> 雄：1.31 F <sub>1</sub> 雌：1.75	親動物及び児動物 雄：0.32 雌：0.42 繁殖毒性 雄：1.31 雌：1.66
マウス	発生毒性 試験	0、8、40、200	8 体重増加抑制（母動物）、骨 化遅延（児動物）	母動物及び胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異（過剰肋骨）	母動物及び胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：体重減少等

マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、17.6、90.3、480 雌：0、23.7、121、571	(催奇形性は認められない)	の増加及び低体重 (催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
			肝重量増加	雄：17.6 雌：— 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：17.6 雌：23.7 雌雄：肝臓の重量増加及び肝細胞核大小不同性の増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、3、30、300 ppm 雄：0、0.495、5.11、 52.8 雌：0、0.615、6.52、 63.6	体重増加抑制 (雄) 及び尿中 ケトン体増加 (雌雄)	雄：0.495 雌：0.615 雄：体重増加抑制 雌：肝細胞核大小不同等 (発がん性は認められない)	雄：0.495 雌：0.615 雄：体重増加抑制 雌：肝細胞核大小不同性等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、4、20、100	4 体重増加抑制 (母動物)	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：20
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、1、15、250、1,000	(催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異 (肋骨末端部 肥大) の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制 胎児：肋骨末端部肥大等 (催奇形性は認められない)
			肝重量増加 (雄)	雌雄：1 雌雄：化膿性肉芽腫性リンパ節 炎等	雄：1 雌：15 雌雄：肝臓重量の増加等
			ADI	NOEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.193 SF：100 ADI：0.00193
			ADI 設定根拠資料	ラット2世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/発がん 性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量  
1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。  
—：無毒性量は設定できなかつた。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	4-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トルオイル)-1,3-ジメチル-5-ヒドロキシ ピラゾール
C	4-(2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシメチルベンゾイル)-1,3-ジメチル-5-ヒド ロキシピラゾール
D	4-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トルオイル)-5-ヒドロキシ-3-ヒドロキシ メチル-1-メチルピラゾール
E	4-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トルオイル)-1,3-ジメチル-5-[2-ヒドロキシ-2-( <i>p</i> -トリ ル)エトキシ]ピラゾール
F	4-[1-(2,4-ジクロロ- <i>m</i> -トリル)-1-ヒドロキシメチル-5- [2-ヒドロキシ-2-( <i>p</i> -トリル)エトキシ]ピラゾール
G	2,4-ジクロロ-3-メチル安息香酸
H	2-[4-(2,4-ジクロロ-3-ヒドロキシメチルベンゾイル)-3-ヒドロキシメチ ル-1-メチル-ピラゾール-5-イルオキシ]-4'-メチルアセトフェノン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
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) ]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3: 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ベンゾフェナップ		代謝物 B <sup>1)</sup>		代謝物 E	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (稚苗移植) (玄米) 昭和 58 年度	1	3,200g 灌水全面 散布	1	141	公的分析機関					
					<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	124	社内分析機関							
			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
水稻 (稚苗移植) (稲わら) 昭和 58 年度	1	3,200g 灌水全面 散布	1	141	公的分析機関					
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	124	社内分析機関							
			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
水稻 (稚苗移植) (玄米) 平成 4 年度	1	1,500 <sup>SC</sup>	1	107	社内分析機関					
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128	社内分析機関							
			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
水稻 (稚苗移植) (玄米) 平成 16 年度	1	2,500 <sup>SC</sup> 灌水全面 散布	1	107	公的分析機関					
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	85	社内分析機関							
			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		



作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ベンゾフェナップ		代謝物 B <sup>1)</sup>		代謝物 E	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (稚苗移植) (稲わら) 平成 16 年度	1	2,500 <sup>SC</sup> 灌水全面 散布	1	107	公的分析機関					
					<0.05	<0.05				
				85	0.30	0.28				
	1			107	社内分析機関					
					<0.05	<0.05				
				85	0.07	0.07				

注) ai: 有効分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数、G: 粒剤、SC: フロアブル剤  
 ・データが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

1) 抽出物をアルカリ加水分解し生成した代謝物を代謝物 B として一括分析された。

<参照>

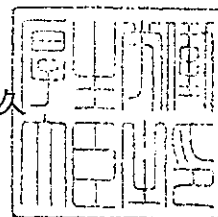
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改訂する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 ベンゾフェナップ（除草剤）（2008 年）：大塚アグリテクノ株式会社、未公表
3. Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for: BENZOFENAP (2009)
4. 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 16 号）
5. ベンゾフェナップ農薬抄録の修正要求に対する回答書：OAT アグリオ株式会社、平成 27 年、未公表
6. 農薬抄録 ベンゾフェナップ（除草剤）（平成 27 年 1 月 8 日改訂）：OAT アグリオ株式会社、一部公表



厚生労働省発食安 0907 第1号  
平成 27 年 9 月 7 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アシベンゾラルーS-メチル  
農薬イソキサフルトール  
農薬オキサチアピプロリン  
動物用医薬品クロルプロマジン  
農薬シクロプロトリン  
動物用医薬品ジメトリダゾール  
動物用医薬品セフチオフル  
農薬トリアファモン  
動物用医薬品ノルフロキサシン  
農薬フルオキサストロビン  
農薬メトラフェノン  
動物用医薬品メトロニダゾール  
動物用医薬品ロニダゾール

平成 27 年 10 月 2 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくノルフロキサシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

## ノルフロキサシン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：ノルフロキサシン [ Norfloxacin ]

(2) 用途：合成抗菌剤

ノルフロキサシンはヒト用医薬品として開発されたフルオロキノロン系合成抗菌剤である。ノルフロキサシンは広範囲な抗菌スペクトルを有しており、特にグラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示すと考えられている。ノルフロキサシンは、ヒト用医薬品として国内外で使用されている。動物用医薬品としては、スペイン、メキシコ等で家きんの飲水添加剤、注射剤等として使用されている。

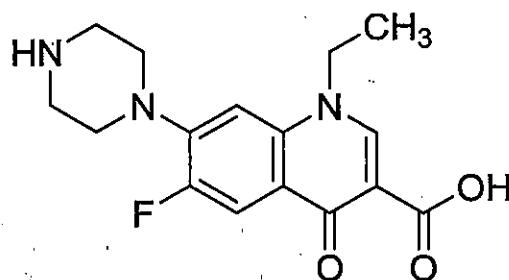
日本では、動物用医薬品として、産卵鶏を除く鶏の飲水添加剤（適応症：鶏の大腸菌症）及び豚の飼料添加剤（適応症：豚の細菌性下痢、胸膜肺炎）が承認されている。

(3) 化学名：

1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-yl-quinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 :  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$   
分子量 : 319.33

(5) 適用方法及び用量

国内でのノルフロキサシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

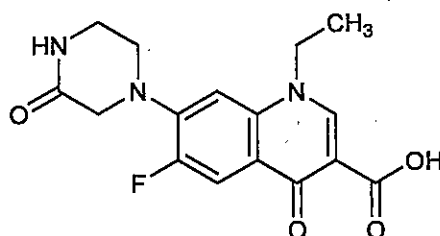
医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ノルフロキサシンを有効成分とする飼料添加剤	豚	1日量として体重1kg当たり10mg以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前7日間
ノルフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤	鶏（産卵鶏を除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前7日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ノルフロキサシン
- ・3-オキソ体（以下、代謝物Aという。）



代謝物A

② 分析法の概要

ノルフロキサシン

試料（肝臓及び腎臓を除く）からアセトニトリル・0.01 mol/Lリン酸緩衝液（pH 3.0）（1:1）混液で抽出し、高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

肝臓及び腎臓は、試料からアセトニトリル・0.1 mol/Lリン酸緩衝液（pH 12.0）（5:1）混液で抽出し、高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

検出限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

代謝物A

試料に3（w/v）%メタリン酸溶液を加えてアセトニトリルで抽出し、高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

検出限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

(2) 残留試験結果

① 子豚（交雑種、約2か月齢、去勢雄2頭及び雌1頭/時点/投与群）にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与（ノルフロキサシンとして10（通常量）又は20（2倍量）mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるノルフロキサシン及び代謝物Aの残留濃度について高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表1: 豚にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与した後の食用組織中のノルフロキサシン濃度

( $\mu\text{g/g}$ )

投与群	組織	投与後日数				
		4時間	1	3	5	7
通常量	筋肉	0.56±0.06(3)	0.03±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	0.10±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	0.95±0.05(3)	0.10±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	1.05±0.04(3)	0.12±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	1.13±0.53(3)	0.05±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
2倍量	筋肉	1.26±0.08(3)	0.14±0.05(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	0.20±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	2.13±0.21(3)	0.21±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	2.10±0.30(3)	0.24±0.06(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	2.21±0.82(3)	0.09±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-

検出限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

表2: 豚にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与した後の食用組織中の代謝物Aの濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与群	組織	投与後日数		
		4時間	1	3
通常量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.07±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.06±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
2倍量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.08±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.11±0.07(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.07±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

検出限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

- ② 子豚（交雑種(LWD)、約2か月齢、去勢雄1頭及び雌2頭/時点/投与群）にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与（ノルフロキサシンとして10（通常量）又は20（2倍量） $\text{mg/kg}$ 体重/day）し、最終投与4時間、1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるノルフロキサシン及び代謝物Aの残留濃度について高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表3：豚にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与した後の食用組織中のノルフロキサシン濃度  
( $\mu\text{g/g}$ )

投与群	組織	投与後日数				
		4時間	1	3	5	7
通常量	筋肉	0.63±0.15(3)	0.12±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)-	-
	脂肪	0.10±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	1.08±0.32(3)	0.10±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	1.21±0.10(3)	0.09±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	1.67±0.78(3)	0.05±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
2倍量	筋肉	1.59±0.10(3)	0.26±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)-	-
	脂肪	0.23±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	2.76±0.40(3)	0.28±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	2.92±0.21(3)	0.26±0.05(3)	0.10, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	2.97±2.48(3)	0.15±0.07(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-

検出限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず



表4: 豚にノルフロキサシン製剤を5日間混餌投与した後の食用組織中の代謝物Aの濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与群	組織	投与後日数		
		4時間	1	3
通常量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.04±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.05±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
2倍量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.04±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.05±0.00(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.03, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)

検出限界: 0.02  $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず

- ③ 鶏 (肉用鶏(チャンキー)、6週齢、雌雄各3羽/時点/群) にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与 (ノルフロキサシンとして20 (通常量) 又は40 (2倍量)  $\text{mg/kg}$  体重/day) し、最終投与4時間、1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるノルフロキサシン及び代謝物Aの残留濃度について高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表5: 鶏にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与した後の食用組織中のノルフロキサシン濃度

( $\mu\text{g/g}$ )

投与群	組織	投与後日数				
		4時間	1	3	5	7
通常量	筋肉	0.49±0.10(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	脂肪	0.08±0.07(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	8.80±1.29(3)	0.81±0.23(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	1.60±0.49(3)	0.07±0.06(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	4.81±1.20(3)	0.24±0.17(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
2倍量	筋肉	0.84±0.11(3)	0.08±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	0.14±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	13.63±0.67(3)	2.00±0.44(3)	0.07, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	2.51±0.20(3)	0.23±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	10.24±2.20(3)	0.55±0.27(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-

検出限界: 0.02  $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

表6: 鶏にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与した後の食用組織中の代謝物Aの濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与群	組織	投与後日数		
		4時間	1	3
通常量	筋肉	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	脂肪	<0.02 (3)	<0.02 (3)	-
	肝臓	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	腎臓	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	小腸	<0.02 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)
2倍量	筋肉	-	<0.02 (3)	-
	脂肪	-	<0.02 (3)	-
	肝臓	<0.02, 0.06, 0.07	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	腎臓	-	<0.02 (3)	<0.02 (3)
	小腸	0.06±0.03 (3)	<0.02 (3)	<0.02 (3)

検出限界 : 0.02  $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

- ④ 鶏（肉用鶏(チャンキー)、45日齢、雌雄各3羽/時点/群）にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与（ノルフロキサシンとして20（通常量）又は40（2倍量）mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるノルフロキサシン及び代謝物Aの残留濃度について高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表7: 鶏にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与した後の食用組織中のノルフロキサシン濃度

( $\mu\text{g/g}$ )

投与群	組織	投与後日数				
		4時間	1	3	5	7
通常量	筋肉	0.56±0.14(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	脂肪	0.03, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	6.60±1.07(3)	0.29±0.08(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	腎臓	1.36±0.45(3)	0.06±0.04(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	3.65±2.77(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
2倍量	筋肉	1.09±0.08(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	脂肪	0.06±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-	-
	肝臓	14.15±1.31(3)	0.51±0.17(3)	0.05, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	3.26±1.17(3)	0.09±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	小腸	9.77±3.86(3)	0.07±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	-

検出限界: 0.02  $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず

表8: 鶏にノルフロキサシン製剤を3日間飲水投与した後の食用組織中の代謝物Aの濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与群	組織	投与後日数		
		4時間	1	3
通常量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.04, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
2倍量	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	-
	肝臓	0.05±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	<0.02, 0.03, 0.04	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.04±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

検出限界: 0.02  $\mu\text{g/g}$

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

### 3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたノルフロキサシンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

#### ① 毒性学的ADIについて

最小毒性量：18 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種）           ラット

（投与方法）       混餌投与

（試験の種類）     慢性毒性/発がん性併合試験

（期間）           81週間

安全係数：1000

ADI：0.018 mg/kg 体重/day

ノルフロキサシンは、遺伝毒性試験の*in vitro*試験で染色体異常を示す陽性結果が得られたものの、DNAに直接作用するものではないと考えられ、*in vivo*試験では全て陰性であったことから、閾値の設定は可能であると考えられた。また、慢性毒性及び発がん性試験においても発がん性を示唆する病変はみられておらず、ラットを用いた*in vivo*の肝イニシエーションアッセイ及びその確認試験の結果において、肝イニシエーション活性を有することが示されたが、肝細胞腫瘍の発生は認められなかった。これらのことから、ノルフロキサシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIを設定することが可能であると判断した。

#### ② 微生物学的ADIについて

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

ノルフロキサシンのMIC<sub>calc</sub>は0.003775 mg/mL、細菌が暴露される分画として1、結腸内容物に220 g、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.003775 \text{ (mg/mL)} *1 \times 220 \text{ (g)}}{1 *2 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.014$$

\*1：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC50の90%信頼限界の下限値

\*2：経口用量として生物学的に利用可能な比率

得られたデータのなかで、最も大きい値はラットの3週間連続経口投与による排泄試験における尿中排泄率約4.1%であった。

係数=1-0.041=0.959≒1

### ③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、ノルフロキサシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.014 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

### 4. 諸外国における状況

JECFAにおいて評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

### 5. 基準値案

#### (1) 残留の規制対象

ノルフロキサシンとする。

#### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

#### (3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	0.2
幼小児 (1~6歳)	0.4
妊婦	0.2
高齢者 (65歳以上)	0.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)第1食品の部A食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
豚の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)
豚の脂肪	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)
豚の肝臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)
豚の腎臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)
豚の食用部分	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(小腸)
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.02	0.02 0.1	○			<0.02(n=3)(小腸)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙2)

ノルフロキサシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.02	0.8*	0.7*	0.9*	0.6*
豚の脂肪	0.02				
豚の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.02	0.4*	0.3*	0.4*	0.3*
鶏の脂肪	0.02				
鶏の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.1	0.0
計		1.3	1.0	1.3	0.9
ADI 比 (%)		0.2	0.4	0.2	0.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

\*: 筋肉又は脂肪の高い方の基準値を用いた。



(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成18年10月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成26年 1月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成27年 9月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長  
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長  
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授  
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授  
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授  
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問  
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授  
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授  
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長  
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授  
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授  
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

ノルフロキサシ

食品名	残留基準値
	ppm
豚の筋肉	0.02
豚の脂肪	0.02
豚の肝臓	0.02
豚の腎臓	0.02
豚の食用部分 <sup>注1)</sup>	0.02
鶏の筋肉	0.02
鶏の脂肪	0.02
鶏の肝臓	0.02
鶏の腎臓	0.02
鶏の食用部分	0.02

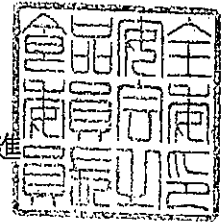
注1)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 6 0 号  
平成 2 6 年 1 月 2 0 日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年10月16日付け厚生労働省発食安第1016002号をもって貴省から当委員会に意見を求められたノルフロキサシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ノルフロキサシンの一日摂取許容量を 0.014 mg/kg 体重/日とする。

別添

# 動物用医薬品評価書

## ノルフロキサシン

2014年1月

食品安全委員会

## 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 .....	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等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等 .....	6
II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
1. 薬物動態試験 .....	7
(1) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ) .....	7
(2) 薬物動態試験 (ラット、マウス、イヌ及びサル) .....	8
(3) 代謝物の同定 (ラット、イヌ及びサル) .....	11
(4) 薬物動態試験 (豚) .....	12
(5) 薬物動態試験 (鶏) .....	15
(6) 眼内動態試験① (ウサギ及びイヌ)〈参考データ〉 .....	18
(7) 眼内動態試験② (サル)〈参考データ〉 .....	18
2. 残留試験 .....	18
(1) 残留試験 (豚) ① .....	18
(2) 残留試験 (豚) ② .....	20
(3) 残留試験 (鶏) ① .....	22
(4) 残留試験 (鶏) ② .....	23
3. 遺伝毒性試験 .....	25
(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧 .....	25
(2) <i>in vitro</i> コメットアッセイ及び小核試験におけるキノロン系抗菌剤の遺伝毒性 .....	26
4. 急性毒性試験 .....	27
(1) 急性毒性試験 (マウス及びラット) .....	27
(2) ノルフロキサシン代謝物の急性毒性試験 (マウス及びラット) .....	28
5. 亜急性毒性試験 .....	28
(1) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット) .....	28
(2) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) .....	29
(3) 7 日間及び 99 日間亜急性毒性試験 (イヌ、幼若) .....	29
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	30
(1) 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	30

(2) 13 か月間慢性毒性試験 (イヌ) .....	31
(3) キノロン系抗菌剤の肝イニシエーションアッセイ (ラット) (参考データ) .....	32
(4) ノルフロキサシンのイニシエーション活性による肝細胞腫瘍誘発試験 (ラット) (参考データ) .....	32
(5) 長期投与による眼球の組織学的検討 (サル) (参考データ) .....	32
7. 生殖発生毒性試験 .....	33
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第 I 節) (マウス) .....	33
(2) 器官形成期投与試験 (第 II 節) (マウス) .....	33
(3) 周産期及び授乳期投与試験 (第 III 節) (マウス) .....	34
(4) 器官形成期投与試験 (ウサギ) .....	35
8. 光毒性について .....	35
9. 微生物学的影響に関する試験 .....	35
(1) 臨床分離菌株に対する MIC .....	35
(2) 経口投与時のマウス糞便中細菌叢に及ぼす影響 .....	36
10. 抗原性試験 .....	37
(1) アレルギー誘発試験 (モルモット) .....	37
(2) アナフィラキシー誘発試験 (モルモット) .....	37
(3) 抗体産生試験 (ウサギ) .....	38
11. 一般薬理試験 .....	38
(1) ノルフロキサシンの一般薬理作用 .....	38
(2) ノルフロキサシン代謝物の一般薬理作用 .....	42
12. ヒトへの影響 .....	43
13. その他 .....	43
(1) 動物細胞に対する毒性 .....	43
III. 食品健康影響評価 .....	44
1. 毒性学的影響について .....	44
(1) 遺伝毒性試験 .....	44
(2) 急性毒性試験 .....	44
(3) 亜急性毒性試験等 .....	44
(4) 慢性毒性及び発がん性試験等 .....	45
(5) 生殖発生毒性試験 .....	45
(6) 光毒性について .....	45
(7) 毒性学的 ADI について .....	45
2. 微生物学的影響について .....	46
3. ADI の設定について .....	46
・ 別紙 1: 代謝物一覧 .....	47
・ 別紙 2: 検査値等略称 .....	48
・ 参照 .....	49

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)  
2006年 10月 16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 (厚生労働省発食安第 1016002 号)、関係資料の接受  
2006年 10月 19日 第 164 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2008年 6月 25日 第 95 回動物用医薬品専門調査会  
2013年 9月 10日 第 76 回肥料・飼料等専門調査会  
2013年 12月 2日 第 496 回食品安全委員会 (報告)  
2013年 12月 3日 から 2014年 1月 1日まで 国民からの意見・情報の募集  
2014年 1月 10日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2014年 1月 20日 第 500 回食品安全委員会 (報告)  
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年 12月 20日まで)	(2009年 6月 30日まで)	(2011年 1月 6日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)
小泉 直子	長尾 拓	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄
本間 清一	本間 清一	村田 容常

\* : 2007年 2月 1日から

\* : 2009年 7月 9日から

\*\* : 2007年 4月 1日から

(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

\* : 2012年 7月 2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〉

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 津田 修治  
明石 博臣 寺本 昭二  
江馬 眞 長尾 美奈子  
大野 泰雄 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 藤田 正一  
嶋田 甚五郎 吉田 緑  
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 平塚 明  
嶋田 甚五郎 藤田 正一  
鈴木 勝士 吉田 緑  
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 能美 健彦  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫 (座長代理)  
青木 宙 高橋 和彦  
秋葉 征夫 館田 一博  
池 康嘉 津田 修治  
今井 俊夫 戸塚 恭一  
江馬 眞 細川 正清  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
下位 香代子 元井 葭子  
高木 篤也 吉田 敏則

(2013年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
津田 修治 (座長代理)  
青木 宙 高橋 和彦  
秋葉 征夫 館田 一博  
池 康嘉 戸塚 恭一  
今井 俊夫 細川 正清  
江馬 眞 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 山中 典子  
下位 香代子 吉田 敏則

(2013年10月1日から)

津田 修治 (座長\*)  
今井 俊夫 (座長代理\*)  
荒川 宜親 戸塚 恭一  
池 康嘉 中山 裕之  
石原 加奈子 細川 正清  
今田 千秋 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 宮本 亨  
小林 健一 山田 雅巳  
下位 香代子 山中 典子  
高橋 和彦 吉田 敏則

\* : 2013年10月10日から



## 要 約

フルオロキノロン系合成抗菌剤である「ノルフロキサシン」(CAS No. 70458-96-7) について、動物用医薬品再審査申請資料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は、薬物動態(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、豚及び鶏)、残留(豚及び鶏)、遺伝毒性、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(マウス及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験成績等である。

ノルフロキサシンは、遺伝毒性試験の *in vitro* 試験で染色体異常を示す陽性結果が得られたものの、DNA に直接作用するものではないと考えられ、*in vivo* 試験では全て陰性であったことから、閾値の設定は可能であると考えられた。また、慢性毒性及び発がん性試験においても発がん性を示唆する病変はみられておらず、ラットを用いた *in vivo* の肝イニシエーションアッセイ及びその確認試験の結果において、肝イニシエーション活性を有することが示されたが、肝細胞腫瘍の発生は認められなかった。これらのことから、ノルフロキサシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量(ADI)を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた無毒性量(NOEL)又は最小毒性量(LOEL)のうち最小値は、ラットの81週間慢性毒性/発がん性併合試験におけるLOEL 18 mg/kg 体重/日であったことから、毒性学的ADIについては、安全係数として1,000(種差10、個体差10、LOELを用いること並びに発がん性及び生殖発生毒性試験の知見が不足していることによる追加の10)を適用し、0.018 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

微生物学的ADIはVICHの式により0.014 mg/kg 体重/日と算出された。

微生物学的ADIは毒性学的ADIよりも小さいことから、ノルフロキサシンのADIを0.014 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ノルフロキサシン

英名：Norfloxacin

### 3. 化学名

IUPAC

英名：1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid

CAS(No.70458-96-7)

英名：1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

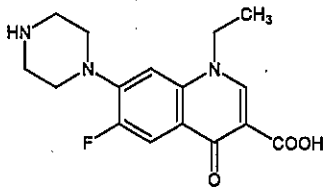
### 4. 分子式

$C_{16}H_{18}FN_3O_3$

### 5. 分子量

319.33

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

ノルフロキサシンはヒト用医薬品として開発されたフルオロキノロン系合成抗菌剤である。ノルフロキサシンは広範囲な抗菌スペクトルを有しており、特にグラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。その作用は殺菌的で、細菌細胞の DNA ジャイレースに特異的に作用して増殖を阻害するが、動物細胞の DNA には直接作用しないため動物に対する安全性が高いとされている。また、良好な経口吸収性を示す等の特長を有する。

ノルフロキサシンは、ヒト用医薬品として国内外で使用されている。動物用医薬品としては、スペイン、メキシコ等で家きんの飲水添加剤、注射剤等が使用されている。(参照 3)

わが国では、動物用医薬品として、産卵鶏を除く鶏の飲水添加剤(適応症:鶏の大腸菌症)及び豚の飼料添加剤(適応症:豚の細菌性下痢、胸膜肺炎)が承認されている。

なお、ノルフロキサシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。(参照 1)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品再審査申請資料等を基に、ノルフロキサシンの毒性に関する主な知見を整理した。

代謝物一覧及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)

マウス(ddY系、雄、5匹/群)、ラット(Wistar系、雄、5又は6匹/群)、ウサギ(日本白色種、雄、5匹/群)及びイヌ(ビーグル種、雄、3匹/群)にノルフロキサシンを単回経口投与(マウス、ラット、ウサギ:50 mg/kg体重、イヌ:30 mg/kg体重)し、薬物動態試験が実施された。経時的に血清中濃度、体内分布並びに尿及び胆汁中濃度をバイオアッセイにより測定した。

血清中濃度は、マウス及びラットでは投与30分後に、ウサギ及びイヌでは投与1時間後に $C_{max}$ に達した。 $C_{max}$ は、マウス、ラット及びウサギでそれぞれ0.5、0.9及び0.6 µg/mLであったが、イヌでは4.9 µg/mLと他の動物種と比べ高い濃度を示した。また、18時間絶食後に50 mg/kg体重を経口投与した場合、マウス及びラットではそれぞれ1及び3 µg/mLと非絶食時より2~3倍高い血清中濃度を示した。

非絶食及び絶食時のマウス及びラットにおける組織中濃度を表1及び2に示した。体内分布では、肺、肝臓及び腎臓への移行はいずれも血清中濃度と同程度又はそれより高い濃度を示した。マウス及びラットの絶食時では、非絶食時に比べ組織中濃度はそれぞれ1.7~10.0倍及び1.4~4.6倍の値を示した。

尿中濃度は、マウス、ラット及びウサギでは、投与後6~24時間で20 µg/mL以上の濃度を示し、イヌでは投与後48~72時間で23 µg/mL以上の濃度であった。投与後24時間の尿中排泄率は、マウス、ラット及びウサギで5.1、6.1及び3.5%であったが、イヌでは13.6%であった。

胆汁中濃度は、ラットで投与後3時間に最高濃度(31.0 µg/mL)に達した。投与後24時間の胆汁中排泄率は2.43%であった。(参照 4)

<sup>1</sup> 平成17年 厚生労働省告示第499号によって定められた残留基準値(参照 1)

表 1 非絶食及び絶食マウスにおける経口投与後の組織中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

試料	非絶食時					絶食時				
	投与後時間 (hr)					投与後時間 (hr)				
	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6
肺	0.2±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0	ND	ND	2.0±0.4	1.4±0.5	0.8±0.3	0.3±0.0	0.3±0.1
腎臓	0.4±0.1	0.5±0.0	0.2±0.1	0.2±0.0	0.2±0.0	2.8±0.7	1.6±0.2	1.2±0.2	0.5±0.1	0.5±0.2
肝臓	1.0±0.1	0.7±0.1	0.5±0.0	0.5±0.0	0.5±0.0	1.7±0.6	0.7±0.2	0.4±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1
血清	0.5±0.0	0.3±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0	1.0±0.1	0.5±0.0	0.4±0.1	0.2±0.0	0.2±0.1

平均値±標準誤差、n=5

ND：検出されず（検出限界値不明）

表 2 非絶食及び絶食ラットにおける経口投与後の組織中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

試料	非絶食時 (n=6)					絶食時 (n=5)				
	投与後時間 (hr)					投与後時間 (hr)				
	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6
肺	0.7±0.2	0.9±0.2	0.5±0.8	0.2±0.0	ND	4.1±0.6	2.9±1.3	2.1±0.2	1.0±0.4	0.3±0.1
腎臓	7.4±1.4	6.8±1.2	4.4±0.6	1.9±0.1	1.0±0.1	10.5±1.0	8.3±0.6	4.7±0.3	1.7±0.3	1.6±0.5
肝臓	4.1±0.9	3.7±0.6	2.5±0.5	1.2±0.2	0.7±0.1	13.6±1.1	8.5±0.7	5.5±0.7	1.6±0.2	1.1±0.3
血清	0.9±0.1	0.8±0.1	0.5±0.1	0.2±0.0	0.1±0.0	3.0±0.5	2.3±0.4	1.6±0.7	0.8±0.2	0.8±0.3

平均値±標準誤差

ND：検出されず（検出限界値不明）

## (2) 薬物動態試験（ラット、マウス、イヌ及びサル）

マウス（ICR系、8週齢、雄）、ラット（Wistar系、7週齢、雄又は妊娠18日及び分娩6日後の雌）、イヌ（ビーグル種、雌雄）及びサル（カニクイザル、雌）に<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシン<sup>2</sup>を投与し、採取した試料中の<sup>14</sup>Cを液体シンチレーションスペクトルメーターで測定し、薬物動態試験が実施された。（参照5）

### ① 血中濃度（マウス、ラット、イヌ及びサル）

マウス（5匹/群）、ラット（3匹/群）、イヌ（1匹/群）及びサル（3頭/群）に<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシンを単回経口投与（マウス、ラット：50 mg/kg 体重、イヌ、サル：25 mg/kg 体重）し、経時的に血中濃度を測定した。

各動物種における薬物動態パラメータを表3に示した。

<sup>2</sup> 標識部位は1位 ethyl 基の1位炭素を標識（\* I.6.構造式参照。以下、特に記載がなければ同じ。）

表 3 各動物種における  $^{14}\text{C}$  標識ノルフロキサシン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

動物種	動物数 (匹)	投与量 (mg/kg 体重)	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)
マウス	5	50	0.5	0.87	4.4
ラット	3	50	0.5	1.41	3.0
イヌ	1	25	1	3	2.3
サル	3	25	1	1.61	2.9

### ② 吸収部位 (ラット)

ラット (3 匹/群) を用いて  $^{14}\text{C}$  標識ノルフロキサシンを胃、十二指腸、空腸及び回腸に投与した時の胆汁中濃度を測定した。胆汁中濃度からノルフロキサシンの投与量比に換算した結果、ノルフロキサシンは胃からの吸収はほとんどなく、十二指腸で最も多く、次いで空腸、回腸からも吸収されることが判明した。

### ③ 分布 (ラット)

ラット (3~4 匹/群) を用いて  $^{14}\text{C}$  標識ノルフロキサシンの単回経口投与 (50 mg/kg 体重) 試験が実施され、経時的に組織中濃度を測定した。

投与後の主要組織中濃度を表 4 に示した。ほとんどの臓器で投与 0.25 時間後に最高濃度を示し、膀胱、肝臓、腎臓及びリンパ節では 10.0  $\mu\text{g/mL}$  以上の高い濃度であった。

表 4 ラットにおけるノルフロキサシン単回経口投与後の組織中濃度 ( $\mu\text{g/g}$  又は  $\mu\text{g/mL}$ )

試料	投与後時間 (hr)						
	0.25	0.5	1	2	3	6	24
血漿	2.4±0.1	1.8±0.1	1.6±0.3	0.5±0.0	0.4±0.0	0.4±0.0	0.1±0.0
膀胱	44.8±30.6	15.1±11.7	23.3±11.4	10.3±1.8	8.7±3.0	5.4±3.0	5.3±3.5
褐色脂肪	0.9±0.1	1.3±0.3	2.1±0.2	1.9±0.4	0.5±0.4	1.1±0.4	0.1±0.1
顎下腺	3.8±1.1	1.5±0.1	2.2±0.2	2.2±0.7	0.2±0.1	0.3±0.1	ND
心臓	1.8±0.1	1.7±0.2	1.3±0.2	0.4±0.0	0.1±0.1	0.2±0.1	ND
肺	2.3±0.3	1.9±0.3	2.1±0.8	0.4±0.0	0.3±0.0	0.7±0.3	ND
肝臓	19.9±1.0	11.1±2.7	6.5±2.0	1.5±0.2	1.0±0.2	1.1±0.3	0.3±0.2
膵臓	7.3±0.9	2.5±0.4	3.2±0.7	0.9±0.1	0.3±0.0	0.8±0.4	ND
脾臓	3.1±0.5	3.2±1.5	2.2±0.5	0.5±0.0	0.3±0.0	0.4±0.1	0.1±0.0
副腎	3.9±0.7	0.7±0.4	1.7±0.5	ND	ND	ND	ND
腎臓	16.2±1.6	11.4±1.4	12.5±6.7	3.7±2.3	1.0±0.1	1.4±0.6	0.3±0.1
リンパ節	11.4±3.2	3.4±1.4	3.3±0.7	0.9±0.1	0.4±0.1	0.9±0.5	ND

ND: 検出されず (検出限界値不明)

平均値±標準誤差

④ 排泄（マウス、ラット、イヌ及びサル）

マウス（3匹/群）、ラット（4又は5匹/群）、イヌ（1匹/群）及びサル（3頭/群）に<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシンを単回経口投与（マウス、ラット：50 mg/kg 体重、イヌ、サル：25 mg/kg 体重）及び単回静脈内投与（ラット：5 mg/kg 体重、イヌ：5 mg/kg 体重）し、投与後 96 時間の尿及び糞中濃度を測定した。

各動物種における尿及び糞中排泄率を表 5 に示した。

表 5 各動物種における<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシン単回投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%)

動物種	投与経路	動物数 (匹又は頭)	投与量 (mg/kg 体重)	排泄率 (%)	
				尿	糞
マウス	経口	3	50	6.1	91.4
ラット	経口	5	50	8.4	85.4
	静脈内	4	5	67.3	34.5
イヌ	経口	1	25	16.6	73.8
	静脈内	1	5	54.7	44.1
サル	経口	3	25	17.0	72.4

⑤ 胎児及び乳児への移行（ラット）

ラット（妊娠 18 日 3 匹/群）に<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシンを単回経口投与（50 mg/kg 体重）し、投与 30 分後の母体組織、胎盤及び胎児中のノルフロキサシン濃度を測定した。

胎盤中濃度は母体血中濃度の 3/4 で比較的高濃度に移行したが、胎児、羊水及び羊膜では母体血中濃度の約 1/10 と低く、同腹の全胎児への移行量は母体への投与量の 0.01% であった。

ラット（分娩 6 日後、3 匹/群）に<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシンを単回経口投与（50 mg/kg 体重）し、ノルフロキサシンの乳児及び乳汁中濃度を測定した。

投与 3 及び 6 時間後のノルフロキサシンの乳児中濃度はそれぞれ 0.79 及び 0.68 µg/g（母体投与量の 0.6 及び 0.4%）を示し、投与 24 時間後には 0.18 µg/g（母体投与量の 0.08%）に低下した。投与 24 時間後の低下は乳児自身による排泄と考えられた。以上の結果から乳汁中から乳児への移行が明らかとなった。

⑥ 3 週間投与時の吸収、分布、排泄（ラット）

ラット（4~5 匹/群）に<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシンを 3 週間経口投与（50 mg/kg 体重/日）し、組織中濃度を測定した。

血中濃度は日々変動があったものの投与期間中を通じて平均 0.66 µg/mL 付近を示し一定であった。組織中分布は、最終投与 24 時間後では単回投与時と比較して褐色脂肪、涙腺、肺、脾臓及び骨中の濃度は高い傾向を示したが、肝臓及び腎臓では同程度であっ

た。カーカス<sup>3</sup>には最終投与量の 0.66%しか認められず、単回投与と比べ増加は認められなかった。

投与期間中の尿及び糞中への<sup>14</sup>Cの排泄はほぼ一定で、1日当たり尿中に約4.1%、糞中に約93.9%が排泄された。最終投与後96時間の尿及び糞中に全投与量の98.6%が排泄された。

#### ⑦ 静脈内投与後の全身オートラジオグラフィー（ラット）

ラットに<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシンを静脈内投与（5 mg/kg 体重）し、投与0.5、6及び24時間後の全身オートラジオグラフィーにより組織分布及び排泄について検討した。

投与0.5時間後では、腎臓、肝臓、膀胱尿、小腸内容物、筋肉及び脾臓に放射活性の高い移行が認められ、次いで脊椎、肋骨、大腿骨の骨端軟骨及び気管軟骨に分布が認められた。リンパ節、顎下腺、耳下腺、胸腺、心筋、肺及び副腎にも血中濃度以上の移行があったが、眼球及び睪丸への移行は少なかった。皮膚などの全身に移行が認められたが、大脳、小脳、脊髄など中枢神経系ではほとんど認められなかった。

投与6時間後では大腸内容物に強い放射活性が認められた。脊髄、肋骨、大腿骨軟骨及び皮膚に僅かな残留が認められる以外、全身に放射活性は認められなかった。

投与24時間後では僅かに大腸内容物及び皮膚に放射活性が認められるのみであった。

このようにノルフロキサシンは静脈内に投与すると全身に分布し、組織内移行性は良好であるが、各組織からの消失も速やかで残留性は認められず、経口投与した場合の組織中分布の結果と一致した。

#### (3) 代謝物の同定（ラット、イヌ及びサル）

<sup>14</sup>C標識ノルフロキサシンを経口投与（ラット：50 mg/kg 体重、イヌ及びサル：25 mg/kg 体重）して得られたラット、イヌ及びサルの投与後24時間の尿及び糞並びに投与後8時間の胆汁（ラットのみ）中に含まれている代謝物をTLC、HPLC及びMSを用いて分離同定した。<sup>14</sup>Cは液体シンチレーションスペクトルメーターを用いて測定した。

排泄物中に最も多かったのは未変化体であった。未変化体はラット、イヌ及びサルでそれぞれ投与量の83、83及び89%であり、動物種間でほぼ同様であった。

ノルフロキサシンの代謝は主としてピペラジン環の変換であり、共通の代謝物として、3-オキシ体（代謝物A）、エチレンジアミン体（代謝物B）、N-アセチル体（代謝物C）、N-ホルミル体（代謝物D）、アミノ体（代謝物E）及び未変化体の抱合体が同定された。また、ラット特有の代謝物として、カルボン酸のメチルエステル体（代謝物F）が検出された。この他の代謝物として、アセチルエチレンジアミン体（代謝物G）が確認されている。

各動物種の糞及びイヌの尿中では特別に量の多い代謝物は存在しなかったが、ラット及びサルの尿中では代謝物Aが主要代謝物でそれぞれ12.4及び9.7%が存在していた。

<sup>3</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣（脂肪、筋肉、皮膚及び骨）

ラット胆汁中の主要代謝物は代謝物 F であり、尿中にも 3.5% が存在した。(参照 6)

#### (4) 薬物動態試験 (豚)

##### ① 血清中濃度

子豚 (交雑種(LWD)、約 1.5 か月齢、4 頭/群) に異なる添加剤のノルフロキサシン製剤 (表 6 参照) を単回強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重) し、経時的 (投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後) に血清中濃度を HPLC により測定した。

いずれの製剤を投与した場合においても、ノルフロキサシン濃度は、投与 1~2 時間後に  $C_{max}$  (平均 0.90~1.65  $\mu\text{g/mL}$ ) に達し、その後減少して投与 24 時間後には検出限界 (0.02  $\mu\text{g/mL}$ ) 未満~0.04  $\mu\text{g/mL}$  となった。One-compartment モデルにより求めた薬物動態パラメータを表 6 に示した。(参照 8)

表 6 子豚におけるノルフロキサシン 4 製剤単回強制経口投与後の薬物動態パラメータ

投与製剤 <sup>a</sup>	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )
製剤 1	1.28	1.55	3.94	10.42
製剤 2	1.54	1.03	2.98	6.37
製剤 3	2.23	0.88	2.43	5.69
製剤 4	1.60	0.99	4.37	7.77

a: 製剤 1 ノルフロキサシン粉砕品+乳糖 200M

製剤 2 ノルフロキサシン粉砕品+酵母

製剤 3 ノルフロキサシン粉砕品+脱脂ヌカ

製剤 4 ノルフロキサシン未粉砕品+脱脂ヌカ

##### ② 分布

子豚 (交雑種(LWD)、約 2 か月齢、4 頭/時点) にノルフロキサシン製剤を単回強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重) し、経時的 (投与 1、2 及び 4 時間後) に未変化体及び代謝物の血清、胆汁、尿及び組織中濃度を HPLC により測定した。

未変化体の経時的な血清、胆汁、尿及び組織中濃度を表 7 に示した。未変化体は投与 1 時間後に筋肉及び尿を除く試料で最高濃度に達し、速やかに全組織に分布することが認められた。特に尿、小腸内容物、小腸、胆汁、肝臓及び腎臓で高い濃度を示した。投与 4 時間後には、尿及び小腸内容物以外の組織中濃度は低い値を示し急速に消失する傾向が認められた。(参照 9)



表 7 子豚におけるノルフロキサシン製剤単回経口投与後の血清、胆汁、尿及び組織中のノルフロキサシン濃度 (µg/g 又は µg/mL)

試料	投与後時間 (hr)		
	1	2	4
血清	1.17±0.40	0.79±0.22	0.65±0.09
肝臓	6.59±3.20	2.90±0.54	2.65±1.03
腎臓	6.95±2.61	4.61±0.73	4.76±1.18
小腸	28.39±15.17	3.94±1.25	1.73±1.15
筋肉	0.96±0.90	0.71±0.27	1.31±0.45
脂肪	0.26±0.16	0.13±0.04	0.17±0.08
小腸内容物	202.69±44.48	47.40±18.26	11.70±5.46
胆汁	9.78±9.63	4.40±1.89	5.53±1.25
尿	261.28±169.07	344.44±147.58	452.63±102.77

検出限界 : 0.02 µg/g 又は µg/mL

平均値±標準偏差

代謝物の経時的な胆汁、尿及び組織中濃度を表 8 に示した。代謝物 A 及び代謝物 B が最も高頻度に検出され、その濃度も高かった。代謝物 A の濃度は尿、胆汁、小腸内容物、肝臓≒腎臓の順に高かった。代謝物 B の濃度は、代謝物 A と同様の傾向であった。代謝物は血清中からは検出されなかった。

表 8 子豚におけるノルフロキサシン製剤単回経口投与後の胆汁、尿及び組織中の平均代謝物濃度 (µg/g 又は µg/mL)

試料	投与後時間 (hr)	代謝物					
		A	B	C	D	E	G
肝臓	1	0.07	0.05	—	—~0.02	—~0.02	—
	2	0.05	—~0.05	—	—	—	—
	4	0.04	—~0.05	—	—	—~0.02	—
腎臓	1	0.06	0.04	—~0.03	—~0.05	—~0.02	—
	2	0.04	—~0.03	—	—	—	—
	4	0.07	—~0.03	—	—~0.02	—~0.03	—
小腸	1	—~0.06	—	—	—~0.06	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—
小腸内容物	1	0.19	0.26	—~0.03	0.11	0.03	—~0.02
	2	0.08	0.07	—	0.05	—	—
	4	0.23	—~0.30	—	—~0.07	—~0.08	—
胆汁	1	0.72	0.34	—~0.03	0.06	0.07	—
	2	0.24	0.17	—~0.03	0.05	0.08	—
	4	0.41	0.26	—~0.05	0.06	0.08	—
尿	1	4.76	1.77	0.26	0.84	0.35	—
	2	5.89	2.40	0.30	0.92	0.47	—
	4	6.27	3.25	0.35	1.00	0.66	—~0.04

代謝物 A : 3-オキソ体、代謝物 B : エチレンジアミン体、代謝物 C : N-アセチル体、代謝物 D : N-ホルミル体、代謝物 E : アミノ体、代謝物 G : アセチルエチレンジアミン体

— : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満

### ③ 排泄

子豚 (交雑種(LWD)、約 3 か月齢、3 頭) にノルフロキサシン製剤を単回強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重) し、投与後 0~24、24~48 及び 48~72 時間の尿及び糞中の未変化体及び代謝物の濃度を HPLC により測定した。(参照 10)

#### a. 糞中排泄

未変化体の糞中濃度は投与後 24~48 時間、投与後 48~72 時間及び投与後 0~24 時間の順に高く、それぞれ 145.19、22.81 及び 0.47 µg/g であった。また、各代謝物でも同様の傾向であった。

投与後 0~72 時間の糞中総排泄量に対する未変化体及び代謝物の割合は、未変化体が 97.5%と最も高く、次いで代謝物 D で 1.1%、代謝物 B で 0.6%、代謝物 A 及び代謝物 C で 0.3%、代謝物 G で 0.2%、代謝物 E で 0.0%であった。また、採取時間別では、投与後 0~72 時間の糞中総排泄量の 87.7%が投与後 24~48 時間に、12.0%が投与後 48~72

時間に、0.3%が投与後0～24時間に排泄されていた。

糞中排泄量を投与量で除して回収率を算出した。未変化体と代謝物を含めた総回収率は28.3%となり、投与したノルフロキサシンの28.3%が投与後72時間の間に未変化体又は代謝物として糞中より回収された。

#### b 尿中排泄

未変化体の尿中濃度は投与後0～24時間、投与後24～48時間及び投与後48～72時間の順に高く、それぞれ144.58、58.72及び1.78 µg/gであった。

投与後0～72時間の尿中総排泄に対する未変化体及び代謝物の割合は、未変化体が98.1%と最も高く、次いで代謝物Aが1.0%、代謝物Bが0.5%、代謝物Dが0.3%、代謝物Gが0.1%、代謝物C及び代謝物Eが0.0%であった。また採取時間別では投与後0～72時間の尿中総排泄量の65.0%が投与後0～24時間に、33.9%が投与後24～48時間に、1.1%が投与後48～72時間に排泄されていた。

尿中排泄量を投与量で除して回収率を算出した。未変化体とその代謝物を含めた総回収率は37.5%となり、投与したノルフロキサシンの37.5%が投与後72時間の間に未変化体又は代謝物として尿中より回収された。

### (5) 薬物動態試験 (鶏)

#### ① 血清中濃度

鶏 (肉用鶏、3週齢、8羽/時点) にノルフロキサシン製剤を単回強制経口投与 (ノルフロキサシンとして20 mg/kg体重) し、経時的 (投与前、投与0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間後) に血清中濃度をHPLCにより測定した。

血清中濃度は、投与1時間後に $C_{max}$  (1.05 µg/mL) に達した後減少し、投与24時間後に検出限界 (0.02 µg/mL) 未満となった。One-compartmentモデルにより求めた薬物動態パラメータは、 $T_{max}$ が1.51時間、 $C_{max}$ が1.10 µg/mL、 $AUC_{0-24}$ が5.36 µg·hr/mL及び $T_{1/2}$ が2.08時間であった。(参照11)

#### ② 体内分布

鶏 (肉用鶏、約6週齢、20羽/時点) にノルフロキサシン製剤を単回強制経口投与 (ノルフロキサシンとして20 mg/kg体重) し、経時的 (投与後1、2及び4時間後) に未変化体及び代謝物の血清、胆汁及び組織中濃度をHPLCにより測定した。なお、5羽分の試料をプールし、1分析試料とした。

未変化体の経時的な血清、胆汁及び組織中濃度を表9に示した。投与後、未変化体は速やかに全組織に移行することが認められた。投与1、2及び4時間後のいずれの時点においても胆汁から最も高い濃度が検出された。投与2及び4時間後では、未変化体濃度は胆汁、小腸内容物、肝臓、小腸、腎臓、肺の順に高かった。また、血清では投与1時間後に最高濃度に達したが、肝臓、腎臓、肺、小腸及び小腸内容物では投与2時間後に、筋肉、脂肪及び胆汁では投与4時間後に最高濃度に達した。(参照12)

表 9 鶏におけるノルフロキサシン製剤単回経口投与後の血清、胆汁及び組織中のノルフロキサシン濃度 ( $\mu\text{g/g}$  又は  $\mu\text{g/mL}$ )

試料	投与後時間 (hr)		
	1	2	4
血清	1.21 $\pm$ 0.21	0.99 $\pm$ 0.05	0.51 $\pm$ 0.11
肝臓	12.40 $\pm$ 4.15	20.38 $\pm$ 1.22	14.79 $\pm$ 1.47
腎臓	4.74 $\pm$ 2.29	5.29 $\pm$ 0.91	3.50 $\pm$ 0.61
肺	1.06 $\pm$ 0.56	4.85 $\pm$ 2.28	2.44 $\pm$ 1.55
小腸	3.42 $\pm$ 2.71	11.97 $\pm$ 3.74	11.51 $\pm$ 1.32
筋肉	0.44 $\pm$ 0.29	0.85 $\pm$ 0.19	0.96 $\pm$ 0.09
脂肪	0.14 $\pm$ 0.03	0.22 $\pm$ 0.08	0.24 $\pm$ 0.12
小腸内容物	49.15 $\pm$ 13.88	100.65 $\pm$ 21.41	96.95 $\pm$ 23.43
胆汁	471.80 $\pm$ 81.63	959.10 $\pm$ 184.10	1171.30 $\pm$ 142.42

n=4 検出限界 : 0.02  $\mu\text{g/g}$  又は  $\mu\text{g/mL}$

平均値 $\pm$ 標準偏差

代謝物の経時的な胆汁及び組織中濃度を表 10 に示した。代謝物 A 及び代謝物 B が最も高頻度に検出され、その濃度も高かった。代謝物 A の濃度は胆汁、小腸内容物、肝臓 $\approx$ 小腸 $\approx$ 腎臓の順に高かった。代謝物 B の検出濃度は代謝物 A と同じ傾向であった。代謝物は血清中からは検出されなかった。

表 10 鶏におけるノルフロキサシン製剤単回経口投与後の血清、胆汁及び組織中の平均代謝物濃度 (µg/g 又は µg/mL)

試料	投与後時間 (hr)	代謝物					
		A	B	C	D	E	G
肝臓	1	—	—	—	—	—	—
	2	0.06	0.06	—~0.03	—~0.04	—	—
	4	—~0.04	—~0.06	—~0.02	—~0.03	—	—
腎臓	1	—	—	—	—	—	—
	2	—~0.03	—~0.02	—	—	—	—
	4	—	—~0.03	—	—	—	—
小腸	1	—	—	—	—	—	—
	2	—~0.02	—	—	—~0.02	—	—
	4	—~0.03	—	—	—~0.02	—	—
小腸内容物	1	0.13	—~0.06	0.04	0.09	—~0.02	—
	2	0.16	0.15	0.06	0.14	0.07	0.02
	4	0.48	0.28	0.10	0.26	0.06	0.06
胆汁	1	1.65	2.17	0.37	0.79	0.45	0.12
	2	5.70	6.68	1.25	2.94	0.61	0.36
	4	5.79	9.22	1.64	4.01	0.71	0.75

代謝物 A: 3-オキソ体、代謝物 B: エチレンジアミン体、代謝物 C: N-アセチル体、代謝物 D: N-ホルミル体、代謝物 E: アミノ体、代謝物 G: アセチルエチレンジアミン体  
n=4 —: 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満

### ③ 排泄

鶏 (肉用鶏、3 週齢、8 羽/群) にノルフロキサシン製剤の単回強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 20 mg/kg 体重) し、投与後 0~24、24~48 及び 48~72 時間の糞尿中の未変化体及び代謝物の濃度を HPLC により測定した。なお、2 羽分の試料をプールし、1 分析試料とした。

糞尿中では、未変化体及び代謝物ともに投与後 0~24 時間で最も高く、その後速やかに減少し、投与後 48~72 時間では代謝物 A 及び代謝物 G で全試料 (4/4 例) が、代謝物 E で 2 試料 (2/4 例) が、代謝物 C で 1 試料 (1/4 例) が検出限界 (0.02 µg/g) 未満となった。

投与後 0~72 時間における総排泄量に対する未変化体及び代謝物の割合は、未変化体が 96.7% と最も高く、代謝物 D で 1.3%、代謝物 B で 0.9%、代謝物 A で 0.5%、代謝物 C 及び代謝物 E で 0.3%、代謝物 G で 0.1% であった。採取時間別では投与後 0~72 時間の総排泄量の 92.0% が投与後 0~24 時間に排泄された。

糞尿中排泄量を投与量で除して回収率を算出した。未変化体及びその代謝物を含む総回収率は 44.3% となり、投与したノルフロキサシンの 44.3% が未変化体又は代謝物として糞尿より回収された。(参照 11)

## (6) 眼内動態試験① (ウサギ及びイヌ) (参考データ)

イヌ (ビーグル種、3~4 か月齢、雄) 及び有色ウサギ (ダッチ種、12 週齢、雄) を用いて  $^{14}\text{C}$  標識ノルフロキサシンの 1 日 1 回 14 日間経口投与 (イヌ: 30 mg/kg 体重/日、ウサギ: 50 mg/kg 体重/日) 及び 1 日 5 回 14 日間点眼 (0.3% 製剤を 50  $\mu\text{L}$ /回) し、血中動態及び眼内動態を検討した。また、ウサギに単回静脈内投与 (ウサギ: 20 mg/5mL/kg 体重) し、眼球のオートラジオグラフィ、網膜、脈絡膜及び強膜のマイクロオートラジオグラフィを実施した。

イヌに経口投与した際の、最終投与 24 時間後の網膜色素上皮・脈絡膜中濃度は 433  $\mu\text{g eq/g}$  であり、投与 1 か月後では 276  $\mu\text{g eq/g}$ 、投与 6 か月後では 89.6  $\mu\text{g eq/g}$  であった。同様に経口投与したウサギでは、投与 24 時間後の網膜色素上皮・脈絡膜中濃度は 90.3  $\mu\text{g eq/g}$  であった。

イヌに点眼した際の、最終投与 24 時間後における虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜中濃度は、それぞれ 6.74 及び 2.03  $\mu\text{g eq/g}$  であった。

イヌの血中濃度は、投与 1、7 及び 13 日後でほぼ一定しており、平均濃度の最高値は 4~6  $\mu\text{g eq/mL}$  であった。ウサギでは、測定日により 1~17  $\mu\text{g eq/mL}$  の範囲で変動した。しかしながら投与 13 日後の投与前及び投与 24 時間後における血清中濃度はいずれの個体においても約 1  $\mu\text{g eq/mL}$  であった。

ウサギの単回静脈内投与では、虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜のみに放射活性がみられたが、その他の眼組織への分布はみられなかった。また、網膜・脈絡膜・強膜における分布は網膜色素上皮及び脈絡膜のメラニン顆粒に局在し、網膜及び強膜への拡散は認められなかった。

以上のことから、ノルフロキサシンはメラニンに対して親和性を有し、メラニン含有眼組織に多量に蓄積、残留することが明らかとなった。(参照 13)

## (7) 眼内動態試験② (サル) (参考データ)

サル (カニクイザル、雄、1 頭) にノルフロキサシン製剤を 1 日 1 回 40 週間経口投与 (40 mg/kg 体重/日) 及び右眼に 0.3% ノルフロキサシン点眼液を 1 日 3 回点眼 (1 回 1 滴) し、最終投与 24 時間後の血中動態及び眼内動態を HPLC により検討した。

点眼を併用した右眼組織では、虹彩・毛様体中濃度は 54.3  $\mu\text{g/g}$  であり、脈絡膜・網膜色素上皮中濃度は 343.6  $\mu\text{g/g}$  であった。経口投与のみの左眼組織では、それぞれ 47.8 及び 262.6  $\mu\text{g/g}$  であった。両眼とも網膜内層、房水内及び血漿中濃度は定量限界 (網膜: 3  $\mu\text{g/g}$ 、房水: 0.3  $\mu\text{g/mL}$ 、血漿: 0.6  $\mu\text{g/mL}$ ) 未満であった。

以上の結果から、サルに長期投与することにより他の眼球組織に比べぶどう膜、特に後部ぶどう膜に強く蓄積することが示唆された。(参照 14)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (豚) ①

子豚 (交雑種、約 2 か月齢、去勢雄 2 頭及び雌 1 頭/時点/投与群、去勢雄 1 頭/対照群) にノルフロキサシン製剤を 5 日間混餌投与 (ノルフロキサシンとして 10(常用量)又は

20(2倍量) mg/kg 体重/日、対照群には無添加飼料を投与) し、残留試験が実施された。最終投与4時間並びに1、3、5及び7日後に血清及び組織中のノルフロキサシン及び代謝物Aの濃度をHPLCにより測定した。

ノルフロキサシン及び代謝物Aの血清及び組織中濃度をそれぞれ表11及び12に示した。

ノルフロキサシンは両投与群のいずれの組織でも最終投与4時間後には検出されたが、最終投与3日後には全例が検出限界(0.02 µg/g 又は µg/mL)未満となった。

代謝物Aは最終投与4時間後では常用量投与群の肝臓及び腎臓並びに2倍量投与群の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与1日後にはいずれの組織においても検出限界(0.02 µg/g 又は µg/mL)未満となった。(参照15)

表 11 豚におけるノルフロキサシン製剤5日間混餌投与後の血清及び組織中ノルフロキサシン濃度① (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数(日)			
		4時間	1	3	5
常用量	血清	0.19±0.01	—	—	—
	筋肉	0.56±0.06	0.08±0.02	—	—
	脂肪	0.10±0.02	—	—	—
	肝臓	0.95±0.05	0.10±0.03	—	—
	腎臓	1.05±0.04	0.12±0.04	—	—
	小腸	1.13±0.53	0.05±0.02	—	—
2倍量	血清	0.42±0.06	0.03±0.01	—	—
	筋肉	1.26±0.08	0.14±0.05	—	—
	脂肪	0.20±0.03	—	—	—
	肝臓	2.13±0.21	0.21±0.04	—	—
	腎臓	2.10±0.30	0.24±0.06	—	—
	小腸	2.21±0.82	0.09±0.03	—	—

— : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満      □ : 実施せず      n=3  
 平均値±標準偏差

表 12 豚におけるノルフロキサシン製剤 5 日間混餌投与後の血清及び組織中の代謝物 A の濃度① (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)		
		4 時間	1	3
常用量	血清	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	0.07±0.01	—	—
	腎臓	0.06±0.01	—	—
	小腸	—	—	—
2 倍量	血清	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	0.08±0.02	—	—
	腎臓	0.11±0.07	—	—
	小腸	0.07±0.02	—	—

— : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満      □ : 実施せず n=3

平均値±標準偏差

## (2) 残留試験 (豚) ②

子豚 (交雑種 (LWD)、約 2 か月齢、去勢雄 1 頭及び雌 2 頭/時点/投与群、雌 1 頭/対照群) にノルフロキサシン製剤を 5 日間混餌投与 (ノルフロキサシンとして 10 (常用量) 又は 20 (2 倍量) mg/kg 体重/日、対照群には無添加飼料を投与) し、残留試験が実施された。最終投与 4 時間並びに 1、3、5 及び 7 日後に組織中のノルフロキサシン及び代謝物 A の濃度を HPLC により測定した。

ノルフロキサシン及び代謝物 A の血清及び組織中濃度をそれぞれ表 13 及び 14 に示した。

ノルフロキサシンは、両投与群のいずれの組織においても最終投与 4 時間後には検出されたが、常用量投与群では最終投与 3 日後に、2 倍量投与群では最終投与 5 日後に全例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。

代謝物 A は、最終投与 4 時間後に常用量投与群の肝臓及び腎臓並びに 2 倍量投与群の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後には両投与群の全例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。(参照 16)



表 13 豚におけるノルフロキサシン製剤 5 日間混餌投与後の血清及び組織中ノルフロキサシン濃度② (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		4 時間	1	3	5
常用量	血清	0.21±0.06	—	—	—
	筋肉	0.63±0.15	0.12±0.01	—	—
	脂肪	0.10±0.02	—	—	—
	肝臓	1.08±0.32	0.10±0.04	—	—
	腎臓	1.21±0.10	0.09±0.02	—	—
	小腸	1.67±0.78	0.05±0.02	—	—
2 倍量	血清	0.54±0.09	0.04±0.02	—	—
	筋肉	1.59±0.10	0.26±0.02	—	—
	脂肪	0.23±0.04	—	—	—
	肝臓	2.76±0.40	0.28±0.01	—	—
	腎臓	2.92±0.21	0.26±0.05	—、—、0.10	—
	小腸	2.97±2.48	0.15±0.07	—	—

—: 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満      □: 実施せず      n=3  
 平均値±標準偏差

表 14 豚におけるノルフロキサシン製剤 5 日間混餌投与後の血清及び組織中の代謝物 A の濃度② (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)		
		4 時間	1	3
常用量	血清	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	0.04±0.01	—	—
	腎臓	0.05±0.01	—	—
	小腸	—	—	—
2 倍量	血清	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	0.04±0.01	—	—
	腎臓	0.05±0.00	—	—
	小腸	—、—、0.03	—	—

—: 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満      □: 実施せず      n=3  
 平均値±標準偏差

(3) 残留試験 (鶏) ①

鶏 (肉用鶏(チャンキー)、6 週齢、雌雄各 3 羽/時点/群) にノルフロキサシン製剤を 3 日間飲水投与 (ノルフロキサシンとして 20(常用量)又は 40(2 倍量) mg/kg 体重/日、対照群には無添加水を投与) し、残留試験が実施された。最終投与 4 時間並びに 1、3、5 及び 7 日後に血清及び組織中のノルフロキサシン及び代謝物 A の濃度を HPLC により測定した。なお、雌雄各 1 羽計 2 羽分の試料を合わせ、1 分析試料とした。

ノルフロキサシン及び代謝物 A の血清及び組織中濃度をそれぞれ表 15 及び 16 に示した。

ノルフロキサシンは、最終投与 4 時間後に両投与群のいずれの組織からも検出されたが、常用量投与群では最終投与 3 日後に、2 倍量投与群では最終投与 5 日後には全例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。

代謝物 A は、常用量投与群ではいずれの組織においても最終投与 4 時間後に全例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満であった。2 倍量投与群では最終投与 4 時間後に肝臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後にはいずれの組織においても全例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。(参照 17)

表 15 鶏におけるノルフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中ノルフロキサシン濃度① (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		4 時間	1	3	5
常用量	血清	0.09±0.02	—	—	—
	皮膚	0.20±0.02	—	—	—
	筋肉	0.49±0.10	—	—	—
	脂肪	0.08±0.07	—	—	—
	肝臓	8.80±1.29	0.81±0.23	—	—
	腎臓	1.60±0.49	0.07±0.06	—	—
	小腸	4.81±1.20	0.24±0.17	—	—
2 倍量	血清	0.21±0.05	—	—	—
	皮膚	0.28±0.03	—	—	—
	筋肉	0.84±0.11	0.08±0.01	—	—
	脂肪	0.14±0.04	—	—	—
	肝臓	13.67±0.67	2.00±0.44	—、—、0.07	—
	腎臓	2.51±0.20	0.23±0.03	—	—
	小腸	10.24±2.20	0.55±0.27	—	—

— : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満      □ : 実施せず      n=3  
 平均値±標準偏差

表 16 鶏におけるノルフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中の代謝物 A の濃度① (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)		
		4 時間	1	3
常用量	血清	—	—	—
	皮膚	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	—	—	—
	腎臓	—	—	—
	小腸	—	—	—
2 倍量	血清	—	—	—
	皮膚	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	—、0.06、0.07	—	—
	腎臓	—	—	—
	小腸	0.06±0.03	—	—

—：検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満      □：実施せず      n=3  
 平均値±標準偏差

#### (4) 残留試験 (鶏) ②

鶏 (肉用鶏(チャンキー)、45 日齢、雌雄各 3 羽/時点/群) にノルフロキサシン製剤を 3 日間飲水投与 (ノルフロキサシンとして 20(常用量)又は 40(2 倍量)mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 4 時間並びに 1、3、5 及び 7 日後に血清及び組織におけるノルフロキサシン及びその代謝物 A の濃度を HPLC により測定した。なお、雌雄各 1 羽計 2 羽分の試料を合わせ、1 分析試料とした。

ノルフロキサシン及び代謝物 A の血清及び組織中濃度をそれぞれ表 17 及び 18 に示した。

ノルフロキサシンは、最終投与 4 時間後に両投与群のいずれの組織からも検出されたが、常用量投与群では最終投与 3 日後に、2 倍量投与群では最終投与 5 日後に全例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。

代謝物 A は、最終投与 4 時間後に常用量投与群の肝臓並びに 2 倍量投与群の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後には両投与群の全例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。(参照 18)

表 17 鶏におけるノルフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中  
ノルフロキサシン濃度② (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		4 時間	1	3	5
常用量	血清	0.13±0.04	—	—	—
	皮膚	0.11±0.01	—	—	—
	筋肉	0.56±0.14	—	—	—
	脂肪	—、—、0.03	—	—	—
	肝臓	6.60±1.07	0.28±0.08	—	—
	腎臓	1.36±0.45	0.06±0.04	—	—
	小腸	3.65±2.77	—	—	—
2 倍量	血清	0.33±0.09	—	—	—
	皮膚	0.19±0.03	—	—	—
	筋肉	1.09±0.08	—	—	—
	脂肪	0.06±0.03	—	—	—
	肝臓	14.15±1.31	0.50±0.17	—、—、0.05	—
	腎臓	3.26±1.17	0.10±0.02	—	—
	小腸	9.77±3.86	0.07±0.03	—	—

— : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満      □ : 実施せず      n=3  
 平均値±標準偏差

表 18 鶏におけるノルフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中の代謝物 A の濃度② (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)		
		4 時間	1	3
常用量	血清	—	—	—
	皮膚	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	—、—、0.04	—	—
	腎臓	—	—	—
	小腸	—	—	—
2 倍量	血清	—	—	—
	皮膚	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	0.05±0.01	—	—
	腎臓	—、0.03、0.04	—	—
	小腸	0.04±0.02	—	—

— : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満      □ : 実施せず      n=3  
 平均値±標準偏差

### 3. 遺伝毒性試験

#### (1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧

ノルフロキサシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 19 及び 20 にまとめた。(参照 19、20、21、22)

表 19 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A <sup>-</sup>	0、0.001、0.01、0.05、 0.1 µg/plate (±S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	0.001、0.005、0.01、0.05 µg/plate (±S9)	陰性
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H-17(Rec <sup>+</sup> ) M-45(Rec <sup>-</sup> )	62.5、125、250 µg/mL	弱陽性 <sup>1)</sup>

染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL 細胞)	50、100、200 µg/mL (±S9)	陰性
姉妹染色分体交換誘発試験	培養ヒト末梢血液細胞	0、2.5、12.5、25 µg/mL	陰性
	チャイニーズハムスター線維芽細胞 (Don 細胞)	0、5、10、25、50 µg/mL	陰性

1) 62.5、125、250 µg/mL のそれぞれの濃度で生じた発育阻止帯の正常株 (H-17(Rec+)) と組換え修復能欠損株 (M-45(Rec-)) の差は約 5 mm であった。(陽性コントロールとして実施されたナリジクス酸 (500、1,000 µg/mL) では、その差は 10 mm であった。)

表 20 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
優性致死試験	SCL:CDF <sub>1</sub> マウス (雌雄、10 週齢)	300、800 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター (雄、10 週齢)	250、500 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
	Wistar ラット (雄、6 週齢)	1,000 mg/kg 体重/日 38 日間連続経口投与	陰性
小核試験	マウス骨髓細胞	500、1,000 mg/kg 単回経口投与	陰性

## (2) *in vitro* コメットアッセイ及び小核試験におけるキノロン系抗菌剤の遺伝毒性

8 種の抗菌性物質 (ナリジクス酸、ピペミド酸、オキシリニック酸、ピロミド酸、エノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン) の遺伝毒性を pH13 以上の *in vitro* 単細胞のアルカリゲル電気泳動分析 (コメットアッセイ) により検討した。

ヒトリンパ腫由来細胞である WTK-1 細胞 (p53 変異細胞) を 8 種の抗菌性物質で 62.5 ~ 1,000 µg/mL の用量により 2、4 又は 20 時間処理した。

ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン処理では、投与 4 及び 20 時間後に、用量依存性の有意な DNA 損傷の増加がみられたが、この損傷は回復可能なものであった。一方、その他 6 種の抗菌性物質処理では DNA の損傷はみられなかった。

ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンで 20 時間処理した細胞において、コメットアッセイ (pH10、pH12.1 又は pH13 以上) により DNA 移動を比較した。pH12.1 及び pH13 以上のコメットアッセイでは DNA 移動が増加したが、pH10 のコメットアッセイでは陽性反応は認められなかった。

*in vitro* の小核試験において、WTK-1 細胞に 4 種の抗菌性物質 (ナリジクス酸、ピペミド酸、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン) を 15.63 ~ 125 µg/mL の用量で 20 時間処理した。ノルフロキサシン処理では細胞中の小核の明らかな増加がみられたが、

他の3種の抗菌性物質処理では細胞に全く変化はみられなかった。

これらの結果から、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンはDNA一本鎖切断を誘導すること、ノルフロキサシンが誘導するDNA一本鎖切断は染色体異常を引き起こすことが示唆された。(参照23)

実施された *in vitro* のDNA修復試験において弱い遺伝毒性が認められた。また、ノルフロキサシンにより処理した WTK-1 細胞においてDNA損傷の増加がみられたが、この損傷は回復可能なものであった。さらに、*in vitro* の小核試験において、WTK-1 細胞中の小核の明らかな増加がみられ、ノルフロキサシンは染色体異常を引き起こすことが示唆されたが、他のキノロン系化合物のようにDNAトポイソメラーゼIIを阻害してDNA鎖切断を引き起こし、小核を誘発したものと考えられている。(参照24)

従ってノルフロキサシンはDNAに直接作用するものではないと推察され、また、その他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果がいずれも陰性であることから、閾値の設定は可能であると考えられる。

#### 4. 急性毒性試験

##### (1) 急性毒性試験 (マウス及びラット)

マウス (ddY系、雌雄各10匹/群) 及びラット (Wistar系、雌雄各10匹/群) を用いてノルフロキサシンの経口、皮下、筋肉内及び静脈内投与による急性毒性試験を実施した。経口及び皮下投与試験では投与後10日間、筋肉内及び静脈内投与試験では投与後7日間にわたり一般状態、死亡例数及び体重について観察し、全動物を剖検に供した。

各投与経路におけるLD<sub>50</sub>を表21に示した。

表21 マウス及びラットのノルフロキサシンのLD<sub>50</sub> (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	雄	雌
マウス	経口	>4,000	>4,000
	皮下	>1,500	>1,500
	筋肉内	470	480
	静脈内	220	237
ラット	経口	>4,000	>4,000
	皮下	>1,500	>1,500
	筋肉内	>500	>500
	静脈内	270	245

経口及び皮下投与では、一過性の体重減少がみられたのみで死亡例及び毒性徴候は認められなかった。筋肉内投与では、投与後に軽度の鎮静症状がみられたが体重への影響は認められなかった。静脈内投与では、投与直後に呼吸麻痺及び四肢の強直性痙攣を呈して死亡する例もみられたが、生存動物では軽度の痙攣及び鎮静がみられた程度で、その症状は投与30~60分後には消失し、体重への影響は認められなかった。剖検では、

皮下及び筋肉内投与部位に炎症及び壊死が認められた以外に著変は認められなかった。  
(参照 25)

## (2) ノルフロキサシン代謝物の急性毒性試験 (マウス及びラット)

マウス (ddY 系、雌雄各 10 匹/群) 及びラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いて、ノルフロキサシンの代謝物として同定された代謝物 A、代謝物 B、代謝物 C、代謝物 D、代謝物 E 及び代謝物 G の経口投与による急性毒性試験を実施した。各代謝物は蒸留水に懸濁し、代謝物 A、代謝物 D 及び代謝物 E は 2,000 mg/kg 体重、代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 G は 4,000 mg/kg 体重を単回強制経口投与した。投与後 7 日間にわたり一般状態、死亡例数及び体重について観察し、全動物を剖検に供した。

一般状態、体重変化及び剖検所見において投与に起因する影響は認められなかった。経口投与によるノルフロキサシン代謝物の LD<sub>50</sub> を表 22 に示した。(参照 26)

表 22 ノルフロキサシン代謝物の LD<sub>50</sub> (mg/kg 体重)

動物種	代謝物	雄	雌
マウス (経口)	代謝物 A	>2,000	>2,000
	代謝物 B	>4,000	>4,000
	代謝物 C	>4,000	>4,000
	代謝物 D	>2,000	>2,000
	代謝物 E	>2,000	>2,000
	代謝物 G	>4,000	>4,000
ラット (経口)	代謝物 A	>2,000	>2,000
	代謝物 B	>4,000	>4,000
	代謝物 C	>4,000	>4,000
	代謝物 D	>2,000	>2,000
	代謝物 E	>2,000	>2,000
	代謝物 G	>4,000	>4,000

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたノルフロキサシンの 1 か月間強制経口投与 (0、250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、投与に関連する死亡例はなかった。一般状態、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査及び肝臓・腎臓の酵素活性において投与に起因する影響は認められなかった。

尿検査では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において K<sup>+</sup> の増加又は増加傾向及び尿量の減少又は減少傾向が認められた。

剖検では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 例に盲腸の肥大がみられたが、組織学的



所見において異常はみられなかった。

臓器重量及び病理組織学的検査では、投与による明らかな変化は認められなかった。  
(参照 25)

本試験においてみられた尿量及び尿中電解質の変化並びに盲腸の肥大は、組織学的所見において異常は認められず、腎毒性もみられないことから、投与による影響とは考えられず、NOAEL は最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (2) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたノルフロキサシンの 6 か月間強制経口投与 (0、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、投与に関連する死亡例はなかった。

体重では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に増加抑制傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった。

一般状態、摂餌量、飲水量、血液生化学的検査及び肝臓・腎臓の酵素活性において投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、検査項目のいくつかに変化が散見されたが、用量依存性もなく、投与経過に伴う変動差の増大も認められなかった。

尿検査の結果、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において尿量減少及び  $K^+$  の増加がみられたが、血清電解質に異常はなかった。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

また、走査電子顕微鏡の検査から聴覚障害を惹起するような蝸牛管の病変も認められなかった。(参照 27)

本試験において投与による影響はみられなかったことから、NOAEL は最高用量である 500 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (3) 7 日間及び 99 日間亜急性毒性試験 (イヌ、幼若)

イヌ (ビーグル種又は雑種、3~5 か月齢、2~3 匹/群) を用いたノルフロキサシン製剤の 7 日間強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 0、30、60、100、250 又は 500 mg/kg 体重/日) 試験及び 99 日間強制経口投与<sup>4</sup> (ノルフロキサシンとして 200 mg/kg 体重/日) 試験において観察された関節障害に関する毒性所見は以下のとおりであった。なお、投与に起因するその他の一般的な毒性学的所見は認められなかった。

行動観察では、高用量投与群では投与開始 2 日以降に運動量減少、手根部の屈曲、足蹠全体を床面に付けた姿勢等の行動観察上の関節障害がみられた。500 mg/kg 体重/日投与群で重度の障害が、250 mg/kg 体重/日投与群で中等度~重度の障害がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群では後肢立ち反応と手根部の屈曲度に軽度~重度の障害がみられるにとどまった。30 及び 60 mg/kg 体重/日投与群では障害はみられなかった。99 日間

<sup>4</sup> 日曜日を除く毎日投与

投与では、手根部の中等度の屈曲異常がみられたが、投与開始 6~8 週後以降には回復する傾向があった。

関節部の剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で関節に滑液の増量が認められた。その性状は淡黄色ないし淡黄褐色を呈し、透明ないし不透明で白色糸層状の浮遊物がみられる場合もあった。小関節では滑液の増量は明らかでなかったが、肩、肘、手根、股、膝及び足根関節にその存在が認められ、投与の影響によるものと考えられた。滑液の異常については、統計処理はされていないが用量依存的な影響がみられた。しかし、99 日間投与の 200 mg/kg 体重/日投与群ではその異常は認められなかった。なお、30 及び 60 mg/kg 体重/日投与群では異常は認められなかった。

また、100 mg/kg 体重/日以上投与群では、関節軟骨表面の損傷が認められた。比較的低用量 (100~250 mg/kg 体重/日) 群では内容液を満たした水疱 (blister) が多く、高用量 (500 mg/kg 体重/日) 群側では水疱及び表面の一部が破れ内容液の流出した破裂水疱 (ruptured blister) が多く混在していた。99 日間投与の 200 mg/kg 体重/日投与群では、以上の損傷に加えて水疱表面全体が剥げ落ち、びらん (erosion) が認められた。これらの損傷は、環椎後頭、環軸、肩、肘、前腕手根、副手根骨、中手指節、指節間、股、膝、足根腿、距踵、距踵中心、踵第四、中足趾節及び趾節間関節でみられた。100 mg/kg 体重/日投与群ではごく限られた関節に認められたが、250 mg/kg 体重/日投与群では広範囲の関節に、500 mg/kg 体重/日投与群では検査したほぼ全て関節に異常がみられた。99 日間投与の 200 mg/kg 体重/日投与群でも広範囲に異常がみられ、7 日間投与の 250 mg/kg 体重/日投与群より損傷関節数は幾分多かった。

剖検で異常のみられた関節軟骨には病理組織学的検査において以下の異常が認められた。1) 水疱部分で表面軟骨層の肥厚及び軟骨層中間部の空隙形成。2) 空隙周囲の軟骨基質は正常部位より密度が粗く、軟骨細胞の減少、軟骨小腔がやや拡大。3) 軟骨層中間部の空隙が広い水疱では、空隙周囲壁で膠原線維の密度の増加。4) 破裂水疱では、関節軟骨と海綿骨の境界部の化骨化が進行。5) びらん部位では、軟骨層が肥厚し軟骨細胞の拡大及び軟骨細胞数の増加。これら可動関節における骨端軟骨及び滑膜には、異常は認められなかった。(参照 28)

本試験の NOAEL は、60 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験<sup>5</sup> (ラット)

ラット (Fischer344 系、5 週齢、50 匹/群) を用いたノルフロキサシンの 81 週間混餌投与 (0、500 又は 2,000 ppm) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。最終投与後 3 か月間 (12~14 週間) の休薬期間を設けた。

試験期間中を通じて、一般状態、生存率及び体重に投与の影響はみられなかった。

摂餌量は、投与期間中僅かな変動はみられたが、用量依存的な差はみられず、休薬期間における増加もみられなかった。体重及び摂餌量から算出したノルフロキサシン摂取

<sup>5</sup> Fischer 344 ラットの生存日数は雌雄それぞれ 675 及び 725 日、無菌的な飼育における 100 週齢における生存率は雌雄それぞれ 60.8 及び 53.8%であるという報告があることから、投与期間を 19 か月、休薬期間を 3 か月とし最終検査を 98~100 週齢時に実施するため、本試験における投与期間が設定された。

量は、500 ppm 投与群の雌雄でそれぞれ 23~35 及び 18~30 mg/kg 体重/日、2,000 ppm 投与群の雌雄でそれぞれ 90~140 及び 70~120 mg/kg 体重/日であった。

血液学的検査では、投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、両投与群の雄で A/G 比の低値及び雌で TG の低値がみられ、2,000 ppm 投与群の雌で Glu の高値がみられた。

臓器重量に投与の影響はみられなかった。

剖検では、対照群を含む各群において皮膚及び皮下組織の腫瘍 (7~29%)、乳腺の肥厚 (2~22%)、下垂体の出血 (11~23%)、肝臓の黄変 (5~19%)、精巣の腫瘍 (86~89%)、子宮の腫瘍 (7~17%) 等がみられた。

病理組織学的検査では、雄の肝臓に用量依存的に病変がみられた。両投与群で局所的脂肪化及び 2,000 ppm 投与群で水腫様変化がみられたが、血液生化学検査結果に影響を与えない程度の軽度なものであり、老齢化と長期間投与が重なった影響と考えられた。また、腫瘍性病変として、下垂体の前葉腺腫、精巣間質細胞腫等の発生が対照群を含む各群に高頻度にみられたが、いずれの群でも背景データの範囲内の発生頻度であった。(参照 29)

本試験において、投与群の雄の肝臓に用量依存的な肝臓の変化がみられたことから、NOAEL は設定されず、LOAEL は 500 ppm (18~30 mg/kg 体重/日) と考えられた。

発がん性については投与期間が短く、投与用量も投与可能最大量より低いと考えられるが、本試験条件下では発がん性を示唆する病変はみられなかった。

## (2) 13 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、6 か月齢、雌雄各 4 匹/群) を用いたノルフロキサシンの 13 か月間強制経口投与 (0、25、50 又は 100(200) mg/kg 体重/日、6 日/週投与) による慢性毒性試験が実施された。なお、最高用量投与群では、投与開始後 10 か月間は 100 mg/kg 体重/日を、続く 3 か月間は 200 mg/kg 体重/日を投与した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態では、各投与群に帯白色便の排泄が、25 mg/kg 体重/日投与群では雌の 2 例にごくまれに、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に時々、100(200) mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例に高頻度にみられたが、未吸収のノルフロキサシン自体の排泄によるものと考えられた。

体重は、各投与群で増加促進傾向がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、BSP 試験、肝薬物代謝酵素、尿検査、心電図検査、眼科的検査及び臓器重量において投与に起因する影響はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に甲状腺腫が、100(200) mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に小腸のうっ血、膀胱結石、精巣の褐色化及び精細管の壊死並びに精巣上体の萎縮がみられたが、いずれも偶発的なもので投与に起因するものではないと考えられた。(参照 30)

本試験において、いずれの検査項目においても投与に起因する影響はみられず、NOAEL は最高用量である 100(200) mg/kg 体重/日と考えられた。

### (3) キノロン系抗菌剤の肝イニシエーションアッセイ (ラット) (参考データ)

*in vivo*におけるキノロン系抗菌性物質 (ナリジクス酸、ピペミド酸、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン) のイニシエーション活性の有無を明らかにするため *in vivo* 肝イニシエーションアッセイを実施した。

ラット (Fischer344 系、7 週齢、雄) に 4 種の抗菌性物質を単回経口投与 (0、750、1,500 又は 3,000 mg/kg 体重/日) した。その後、14 日間基礎食を与え、投与 15 日から 0.015% の 2-アセチルアミノフルオレンを 10 日間混餌投与し、実験開始 19 日に四塩化炭素を強制経口投与 (0.8 mL/kg 体重) した。実験開始 34 日に肝臓の GSTP (グルタチオン S-トランスフェラーゼ プラセンタルフォーム) 陽性細胞巢の単位面積あたりの数と面積を計測した。

その結果、1,500 mg/kg 体重/日以上投与群で GSTP 陽性細胞巢の数及び面積が有意に増加し、ノルフロキサシンがラットにおいて肝イニシエーション活性を有することが示された。その他の 3 種の抗菌性物質では GSTP 陽性細胞巢は増加しなかった。(参照 31)

### (4) ノルフロキサシンのイニシエーション活性による肝細胞腫瘍誘発試験 (ラット) (参考データ)

*in vivo* におけるノルフロキサシンのイニシエーション活性により肝細胞腫瘍が誘発されるか否かを明らかにするため、2/3 部分肝切除したラット (Fischer344 系、雄、7 週齢) にノルフロキサシンを 3 週間経口投与 (0、750 又は 1,500 mg/kg 体重/日) し、最終投与 2 週間後からプロモーション処置としてフェノバルビタールを 51 週間飲水投与した。

フェノバルビタール投与開始 17、34 又は 51 週後のラット肝臓を 5 mm 間隔で細切して肉眼的に腫瘍の有無を観察した。また、肝臓各葉における GSTP 陽性細胞巢の数と面積を計測した。

肉眼的に観察可能な腫瘍の発生率及び GSTP 陽性細胞巢の数及び面積に対するノルフロキサシン投与の影響は認められなかった。

これらの結果から、ノルフロキサシンの *in vivo* における肝イニシエーション活性による腫瘍の発生は認められなかった。(参照 32)

### (5) 長期投与による眼球の組織学的検討 (サル) (参考データ)

サル (カニクイザル雄、3 頭) にノルフロキサシンを 52 週間経口投与 (30 又は 40 mg/kg 体重/日) し、右眼のみ 0.3% ノルフロキサシン点眼液を 1 滴 1 日 3 回点眼し、眼底観察、蛍光眼底造影及び摘出眼球の観察を実施した。

組織学的には、角膜、虹彩、水晶体、毛様体、網膜及び脈絡膜に本剤に起因する影響は認められなかった。また、点眼薬が直接接触する角膜及び結膜上皮細胞への影響を結膜上皮細胞中に存在する杯細胞数及び増殖細胞核抗原を発現した角膜上皮基底細胞数により検討したが、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 33)

## 7. 生殖発生毒性試験

マウスを用いた三節生殖発生毒性試験及びウサギを用いた胎児の器官形成期投与試験が行われている。

### (1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第 I 節) (マウス)

マウス (ICR 系、雄: 6 週齢、雌: 12 週齢、雌雄各 20 匹/群) を用いたノルフロキサシンの強制経口投与 (0、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日) による妊娠前及び妊娠初期投与試験が実施された。被験物質は、雄には交配 61 日前から交配期間中、雌には交配 15 日前から交配期間を通し妊娠 6 日まで投与した。雄は交配終了後、雌は妊娠 18 日に剖検した。

親動物では、死亡例は認められず、一般状態、体重等に投与の影響は認められなかった。

交配期間、交尾率、妊娠率、黄体数及び着床数について、各投与群と対照群との間に有意差は認められず、排卵、受精及び着床過程に、投与に起因する影響は認められなかった。500 mg/kg 体重/日投与群の雌胎児を除いた各投与群の胎盤重量に対照群との有意差が認められたが、用量依存性は認められず、生存胎児体重にも影響は認められなかった。

胎児の外表面奇形として、500 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂 (2 例) が認められ、内臓奇形として 250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群に水腎 (各 1 例)、500 mg/kg 体重/日投与群に水頭と水腎の合併異常 (1 例) が認められた。また、骨格異常として、125 及び 500 mg/kg 体重/日投与群に波状肋骨 (各 1 及び 2 例)、500 mg/kg 体重/日投与群に肩甲骨の屈曲 (1 例) が認められたが、これらの発現頻度は低く、対照群との間に有意差は認められなかった。骨格変異では、250 mg/kg 体重/日投与群で第 5 胸骨分節の化骨遅延、500 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節不対称の発現頻度が有意に上昇し、また、500 mg/kg 体重/日投与群で、骨化仙尾椎数が僅かであるが有意に多かったが、用量依存性は認められなかった。(参照 34)

本試験において、親動物には投与に起因する影響は認められなかったが、500 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異の発現頻度が上昇したことから、本試験における NOAEL は親動物に対して最高用量である 500 mg/kg 体重/日、胎児に対して 250 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (2) 器官形成期投与試験 (第 II 節) (マウス)

マウス (ICR 系、31 匹/群) の妊娠 6~15 日にノルフロキサシンを強制経口投与 (0、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日) し、器官形成期投与試験が実施された。各群 21 匹の母動物を妊娠 18 日に剖検し、胎児への影響について観察した。残りの各群 10 匹の妊娠動物は自然分娩させ、出生児 (F<sub>1</sub>) の発育を観察し、性成熟、行動、機能及び学習能力についても評価した。さらに、F<sub>1</sub> の生後 10~11 週に同一群内の雌雄を交配させ、妊娠の確認された F<sub>1</sub> 雌の 2/3 は妊娠 14 日に剖検し、残り 1/3 の F<sub>1</sub> 雌は自然分娩させ、出生児 (F<sub>2</sub>) についても観察した。

母動物では、死亡例は認められず、投与の影響は認められなかった。

胎児では、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雄胎児体重の低下がみられた。125 及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄胎児の胎盤重量の減少が認められたが、用量依存性は認められなかった。これらの雄胎児体重及び胎盤重量の変化はいずれも背景データの範囲内での変化であった。着床数、吸収胚数、死亡・生存胎児数及び性比には影響は認められなかった。外表奇形として 125 mg/kg 体重/日投与群に外脳と膈ヘルニアの合併異常 (1 例)、250 mg/kg 体重/日投与群に曲尾 (1 例)、500 mg/kg 体重/日投与群に口蓋裂 (1 例) が認められたが、発現頻度は低く、対照群との間に有意差はなく、用量依存性も認められなかったことから、偶発的な発現と考えられた。内臓異常はいずれの群にも認められなかった。骨格異常としては、500 mg/kg 体重/日投与群に波状肋骨 (1 例) が認められた。骨格変異として 250 mg/kg 体重/日投与群の 14 肋骨の発現頻度の有意な上昇及び 500 mg/kg 体重/日投与群の仙尾椎の有意な化骨数減少が認められたが、用量依存性はなかった。

児の観察では、F<sub>1</sub> 児において 250 mg/kg 体重/日投与群に曲尾 (1 例) が認められたが、発現頻度は低く、対照群との間に有意差はなく、用量依存性も認められなかったことから、偶発的な発現と考えられた。F<sub>2</sub> 児には外表奇形は認められなかった。500 mg/kg 体重/日投与群における F<sub>1</sub> 雌児の出生時体重及び 5 週齢の体重が有意に低かったが、その他の哺育期間中及び育成期間中の測定ポイントでは体重値に対照群と比較して差はなかった。F<sub>1</sub> 児の発育分化、機能、行動及び学習能力、生殖成績並びに F<sub>2</sub> 児の発育分化には投与によると考えられる影響はみられなかった。(参照 35)

本試験において、母動物には投与に起因する影響は認められなかったことから、母動物に対する NOAEL は最高用量である 500 mg/kg 体重/日と考えられた。500 mg/kg 体重/日投与群で F<sub>1</sub> 雌児の生後の低体重がみられたことから、児動物に対する NOAEL は 250 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

### (3) 周産期及び授乳期投与試験 (第Ⅲ節) (マウス)

マウス (ICR 系、21 匹/群) に妊娠 15 日から分娩 21 日後までノルフロキサシンを強制経口投与 (0、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日) し、周産期及び授乳期投与試験が実施された。自然分娩により得られた F<sub>1</sub> 児は生後 13 週に同一群内の F<sub>1</sub> 雌雄を交配させ、妊娠の確認された F<sub>1</sub> 雌の 3/4 は妊娠 14 日に剖検し、残りの 1/4 の F<sub>1</sub> 雌は自然分娩させ、出生児 (F<sub>2</sub>) の発育分化についても検査した。

母動物では、死亡例は認められず、投与の影響は認められなかった。

出生児では、外表奇形として F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の出生時の新生児観察において 125 mg/kg 体重/日投与群のみに曲尾 (各 2 例) が認められたが、発現率も高くなく用量依存性はなかったことから、偶発的な発現と考えられた。F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児の体重、器官重量、骨格所見、行動検査において投与群と対照群との間に有意差のある所見がみられたが、用量依存性並びに F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代に共通した変化ではないことから、投与に起因する影響とは考えられなかった。(参照 36)

本試験において、母動物及び新生児ともに投与に起因する影響は認められなかったことから、母動物及び次々世代に対する NOAEL はいずれも最高用量である 500 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (4) 器官形成期投与試験 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種、12~13 匹群) の妊娠 6~18 日にノルフロキサシンを強制経口投与 (0、25、50 又は 100 mg/kg 体重/日) し、器官形成期投与試験が実施された。母動物を妊娠 29 日に剖検し、胎児を検査した。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で顕著な体温降下及び下痢等が認められ、摂餌量及び飲水量の低下に伴う体重増加抑制が認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群では胸腺の絶対及び相対重量の減少が認められた。

胎児については、100 mg/kg 体重/日投与群において胎児死亡数の増加が認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群に外表奇形として水頭 (1 例)、内臓異常として片側副腎欠損 (1 例) が認められたが、発現頻度は低く、対照群との間に有意差も認められなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。(参照 37)

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群において母動物では摂餌量及び飲水量の低下に伴う体重増加抑制及び胸腺重量の変化が認められ、胎児では死亡数の増加が認められたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL はともに 50 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

### 8. 光毒性について

1990 年代後半からフルオロキノロン剤について光毒性/光遺伝毒性があることが報告されており、そのメカニズムについて光照射によって活性化された分子の DNA との直接作用、光照射によって生じた活性酸素やフリーラジカルの生成による二次的傷害が提案されている。構造的に 6 位及び 8 位にハロゲン置換基を有するフルオロキノロン剤が明らかに強い光毒性を示すこと、1 位の置換基の種類によっては光毒性が減弱することが報告されている。(参考 38、39)

8 位の置換基が水素であるノルフロキサシンについては、軽度の光毒性が確認されており、光毒性の無作用濃度は、300 mg/kg 以上とされているが、この値は、光毒性が最も弱いとされる 8 位の置換基がカルボニル基 (COR) のオフロキサシン及び 8 位の置換基が同じ水素であるシプロフロキサシンと同様の値である。(参考 40)

また、ヒトの皮膚における光毒性の発現の可能性の程度として、ロメフロキサシン、フレロキサシン>スパルフロキサシン>エノキサシン>ペフロキサシン>シプロフロキサシン、グレハフロキサシン>ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン及びトロバフロキサシン、モルモットの耳腫脹光毒性手法におけるフルオロキノロンの光毒性の程度として、エノキサシン>ロメフロキサシン>オフロキサシン>トスフロキサシン>ノルフロキサシン、シプロフロキサシンという報告がある。(参照 41、42)

以上のことから、少なくともノルフロキサシンについてはフルオロキノロン剤の中では光毒性/光遺伝毒性は弱い部類に分類される。

### 9. 微生物学的影響に関する試験

#### (1) 臨床分離菌株に対する MIC

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての

調査」において、ヒト臨床分離株に対するノルフロキサシンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている。(表 23) (参照 43)

表 23 ヒト腸内細菌におけるノルフロキサシンの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	≤0.06	≤0.06~0.5
<i>Enterococcus</i> sp.	30	8	1~16
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	128	64~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	32	16~64
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	32	8~>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	64	4~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	32	8~128
<i>Peptococcus</i> sp. / <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	16	8~128
<i>Prevotella</i> sp.	20	4	2~8
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	32	8~>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	8	4~8

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Prevotella* sp. の 4 μg/mL であり、MIC<sub>calc</sub><sup>6</sup> は 3.775 μg/mL (0.003775 mg/mL) と算出された。

## (2) 経口投与時のマウス糞便中細菌叢に及ぼす影響

マウス (ddY 系、雄、5 週齢) にノルフロキサシンを 1 日 1 回 10 日間経口投与 (12.5、25、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日)、1 日 2 回 10 日間経口投与 (100 又は 200 mg/kg 体重/日) 又は 1 日 3 回 10 日間経口投与 (150 mg/kg 体重/日) し、糞便中の菌の同定、生菌数の測定及び盲腸重量の測定を実施した。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。

糞便中細菌叢の変化は、1 日 1 回投与の 50 mg/kg 体重/日以上投与群で enterobacteriaceae の減少が投与 3 日後より認められた。1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群の細菌叢の変化は、1 日 1 回投与群と同様の enterobacteriaceae の減少が認められた。1 日の投与回数に関係なく 25 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与 2~3 日後に enterobacteriaceae は消失したが、最終投与 11 日後には検出され、正常レベルまで戻ったのは最終投与 11~20 日後であった。12.5 mg/kg 体重/日投与群では投与 3 日後から減少したものの、最終投与 1 日後には正常レベルまで回復した。

いずれの投与群でも、lactobacilli、bacteroidaceae、streptococci、staphylococci 群の菌数

<sup>6</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90% 信頼限界の下限值



は変動しなかった。pseudomonas 及び yeast は投与前から最終投与後まで検出されなかった。

50 mg/kg 体重/日投与群の投与前及び最終投与 20 日後の菌数測定時に検出されたコロニーを任意に 10 個取り出し species の検索及び MIC を測定したが、species にほとんど変化はなく、耐性菌は出現しなかった。

1 日 1 回投与の 100 mg/kg 体重/日投与群で盲腸の肉眼的所見、重量及び水分含有について調べたが、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 44)

## 10. 抗原性試験

### (1) アレルギー誘発試験 (モルモット)

モルモット (Hartley 種、雄、10 匹/群) に 0.8% ノルフロキサシン溶液を剃毛した背部皮膚に 1 日 1 回 7 日間滴下 (ノルフロキサシンとして 2 又は 4 mg/匹) して感作させた。8 日間の休薬後、0.4% ノルフロキサシン溶液を 1 回滴下 (ノルフロキサシンとして 0.2 mg/匹) し、滴下 24 時間後に観察を行った。さらに、同一個体を用い、同条件で 2 回目の試験を行った。その結果、いずれの試験においてもノルフロキサシンは遅延型アレルギーを起こさなかった。(参照 45)

### (2) アナフィラキシー誘発試験 (モルモット)

モルモット (Hartley 種、雄、10 匹/群) をノルフロキサシン単独投与 (50 mg/kg 体重) 又はノルフロキサシンとフロイントの完全アジュバント (FREUND's complete adjuvant : FCA) の等容量混液投与 (ノルフロキサシンとして 0、5 又は 50 mg/kg 体重) により表 24 の要領に従い感作 (皮内投与) させた。ノルフロキサシン単独投与では最終投与 7 日後に、ノルフロキサシンと FCA の等容量混液投与では最終投与 10 日後に 0.1% ノルフロキサシン溶液を耳静脈内に注射し、アナフィラキシー症状の有無を観察した。その結果、いずれの方法で感作してもアナフィラキシー様反応は認められなかった。(参照 45)

表 24 モルモットを用いたノルフロキサシンのアナフィラキシー誘発試験における感作及び誘発方法

投与内容	感作方法 (投与経路)	誘発方法 (投与経路)
ノルフロキサシン単独	初回 (皮下)、3 日後 (筋肉内)、7 及び 10 日後 (足蹠皮内)、14 日後 (静脈内)、17 日後 (皮下) 計 6 回感作、投与量: いずれも 50 mg/kg 体重/回	最終投与 7 日後 (耳静脈内) 10 mg
ノルフロキサシン+FCA	7 日間隔で 3 回 (足蹠皮内及び腹部側部皮内に分割投与) 投与量: ノルフロキサシンとして 5 又は 50 mg/kg 体重/回	最終投与 10 日後 (耳静脈内) 10 mg

### (3) 抗体産生試験 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種、雄、6匹/群) を用いてノルフロキサシンと牛血清γ-グロブリンの結合体 (BGG 結合体) とノルフロキサシンとヒト血清アルブミン (HSA 結合体) のそれぞれ 1 mL を等容量の FCA と混合し、2 mL を足蹠及び腹側部皮内に分割注入し、その 2 週間後も同様に分割注入して感作させた。最終投与 10 日後の血清と HSA 結合体との反応を観察した結果、定量沈降反応、沈降反応阻止試験及び寒天内沈降反応のいずれも陰性の結果で抗体の産生は認められなかった。

また、得られた血清の 10 倍希釈液を [II. 10. (1)] 及び [II. 10. (2)] の試験で用いたモルモットに皮内投与で感作させ、HSA 結合体を投与してもアナフィラキシー様反応は認められなかった。(参照 45)

## 11. 一般薬理試験

### (1) ノルフロキサシンの一般薬理作用

ノルフロキサシンの中枢神経系、末梢神経系、臓器運動、呼吸循環系等に対する薬理作用について検討された。結果を表 25 にまとめた。(参照 3、46、47)

表 25 ノルフロキサシンの一般薬理試験結果

試験項目	動物種 (投与経路)	検査方法	投与量 (mg/kg 体重)	結果 (投与量の単位省略)	
一般状態	マウス (経口)	IRWIN 法	30、100、 300、1,000、 2,000	30~300 : 変化なし 1,000、2,000 : 自発運動低下、 探索運動の僅かな低下	
	ラット (経口)	IRWIN 法	30、100、 300、1,000	変化なし	
中 枢 神 経 系	鎮痛作用	マウス (経口)	圧刺激法、酢酸ラ イジング法	100、1,000	作用なし
	抗痙攣作用	マウス (経口)	ペンチレンテトラ ゾール、ストリキ ニーネの静脈内投 与及び電気刺激	100、1,000	抗痙攣作用なし
	体温	ラット (経口)	正常直腸温	100、1,000	正常直腸温 : 影響なし
		ウサギ (経口)	TTG-2 号を静脈内 投与による発熱直 腸温	100、1,000	発熱直腸温 : 影響なし
	自発運動量	マウス (経口)	ANIMEX 運動量 測定装置	100、1,000	抑制傾向
	協調運動	マウス	回転棒法	100、1,000	作用なし

	(経口)				
筋弛緩作用	マウス (経口)	傾斜板法、懸垂法	100、1,000	作用なし	
麻酔増強作用	マウス (経口)	チオペンタールナトリウムを静脈内投与	100、1,000	睡眠時間に影響なし	
レセルピン作用に及ぼす影響	マウス (経口)	レセルピンの静脈内投与による体温下降、眼瞼下垂を指標	100、300、1,000	1,000 で体温下降を弱く抑制	
脳波	ウサギ (静脈内)	筋弛緩剤非動化、人工呼吸下で大脳皮質運動野、海馬、扁桃核から自発脳波を誘導	10、20	急性実験：自発脳波、音刺激による脳波覚醒反応に影響なし	
		無拘束下で大脳皮質運動野、海馬、扁桃核から自発脳波を誘導	10、30	慢性電極植え込み実験：行動、自発脳波パターン、音刺激による脳波覚醒反応に影響なし	
脊髄反射	ウサギ (静脈内)	低位脊髄標本、筋弛緩剤非動化、人工呼吸下で試験	3、10	単シナプス、多シナプス反射電位に対しほとんど影響なし	
条件回避反応	ラット (経口)	Pole climbing 法	100、1,000	条件回避反応、反応潜時に影響なし	
末梢神経系	各種トランスミッターに及ぼす影響	モルモット 摘出回腸 及び摘出 気管筋、 ラット輸精管	タイロッド液中に懸垂、各種トランスミッターによる反応に対する拮抗作用を観察	$10^{-5}$ ~ $3 \times 10^{-4}$ g/mL	$10^{-5}$ ：影響なし $10^{-4}$ 以上：ノルアドレナリンの低濃度による反応を抑制、高濃度による収縮反応を増強 $3 \times 10^{-4}$ ：抗コリン作用、抗ヒスタミン作用、抗セロトニン作用、抗アドレナリン $\beta$ 作用なし
	摘出子宮自動運動	非妊娠及び妊娠ラットの摘出子宮	ロック・リンガー液中に懸垂、自動運動を観察	$3 \times 10^{-5}$ ~ $10^{-4}$ g/mL	$3 \times 10^{-5}$ 以下：影響なし $10^{-4}$ ：非妊娠及び妊娠子宮筋の自発運動、静止単位に影響せず、収縮高をやや抑制
	摘出腸管自動運動	ウサギ摘出回腸	タイロッド液中に懸垂、自動運動を観察	$10^{-4}$ ~ $3 \times 10^{-4}$ g/mL	$10^{-4}$ ：影響なし $3 \times 10^{-4}$ ：軽度の振幅増大、静止単位の上昇

	瞬膜収縮	ネコ (静脈内)	ウレタン麻酔、筋弛緩剤非動化、人工呼吸下で実験	1、3、10	1、3：筋前線維刺激による瞬膜収縮を2~5%抑制 10：筋前及び筋後線維刺激による瞬膜収縮を25及び10%抑制
	神経 - 骨格筋伝達	ウサギ (静脈内)	ウレタン麻酔下、総腓骨神経の電気刺激による前脛骨筋のれん縮反応	1、3、10	作用なし
臓器運動	胃・小腸運動	ウサギ (静脈内)	ウレタン麻酔下、胃幽門部及び空腸の内圧変化をバルーン法で測定	1、10	影響なし
	膀胱運動	ウサギ (静脈内)	ウレタン麻酔下、膀胱内圧を測定	1、3、10	影響なし
	子宮運動	ウサギ (静脈内)	エストラジオール前処置、ウレタン麻酔下で、腹窓法により子宮体部の運動を張力として測定	1、3、10	影響なし
	腸管輸送能	マウス (経口)	小腸の炭末移動率を測定	100、1,000	作用なし
呼吸・循環系	摘出心臓運動及び冠流量	モルモット (冠状動脈への直接注入)	LANGENDORFF法	10、100、1,000 µg	10、100：弱い作用 1,000：冠流量の10%増加、心拍数の7%減少、心収縮力の45%減少
	摘出耳介血管液量	ウサギ (耳介動脈への直接注入)	摘出耳介動脈からロック・リンガー液で灌流	100、300、1,000 µg	100：影響なし 1,000：弱い流量減少に続く流量の弱い増加
	血圧	ラット (経口)	大腿動脈カニューレから無麻酔、無拘束下で測定	100、1,000 µg	影響なし

	各種薬物との相互作用	ラット (静脈内)	ウレタン麻醉下で 血圧反応を指標に 検討	20	血圧反応 (一過性上昇に続く下降) は、アトロピン、プロプラノロール、フェントラミンによって影響されず、ジフェンヒドラミンによって抑制 ノルアドレナリン、イソプロテレンオール、アセチルコリン、ヒスタミンの血圧反応に影響せず
	呼吸・血圧・心電図	ウサギ (静脈内)	ウレタン麻醉下における急性試験	3、10、30	血圧：3及び10で一過性の弱い下降 30で持続的に 20 mmHg 下降 心拍数・心電図：影響なし 呼吸数：30で15~18%増加
	呼吸・血圧・心電図・後肢血液量	イヌ (静脈内) 5 mg/kg 体重/分の速度で注射	ペントバルビタール麻醉下における急性試験	1、10	血圧：1 投与直後に平均 42 mmHg 下降 10 では平均 58 mmHg 下降 心電図・心拍数・呼吸数：著大な血圧降下を呈した個体で心拍数の減少と R 波の振幅低下及び一過性の窒息様状態の後、呼吸数が増加、血圧の回復とともに元のレベルに回復 (後肢血流量：300~2,000 µg の大腿動脈内投与で血液量増加)
	呼吸・血圧・心電図・後肢血液量	イヌ (静脈内) 180 mg/イヌ/分の速度で注射	ペントバルビタール麻醉下、経口投与後の血中濃度推移を模倣して、静脈内持続注入により試験	3	雑種：1/8 例で 30 mmHg、5/8 例で 3~13 mmHg の血圧下降 2/8 例で 10~20 mmHg の血圧上昇 ビーグル種：2/3 例で 10~20 mmHg の血圧下降 1/3 例で 10 mmHg の血圧上昇 心拍数、心電図に影響なし
その他	抗炎症作用	ラット (経口)	デキストラン又はカラゲニンによる足蹠浮腫	100、1,000	抗浮腫作用なし
	ストレス潰瘍	ラット (経口)	TAKAGI and OKABE の方法	50、200	潰瘍の抑制傾向

胃液分泌	ラット (皮下)	24時間絶食、胃幽 門結紮法	50、200	50：胃液量、遊離酸度、総酸度 の抑制傾向 200：上記を有意に抑制
胆汁分泌	ラット (経口)	18時間絶食、総胆 管からの分泌量測 定	100、1,000	影響なし
血糖値	ラット (経口)	18時間絶食、グル コース負荷後血糖 値を測定	100、1,000	影響なし
血液凝固	ラット (経口)	8日間連続投与し た動物の血液につ いてカルシウム再 加凝固時間を測定	100、1,000	影響なし
尿・電解質	ラット (経口)	24時間絶食、絶水 0.2%食塩水負荷、 24時間尿について 測定	100、1,000	100：影響なし 1,000：尿排泄量の30%減少、 Na <sup>+</sup> 排泄量の減少傾向及びK <sup>+</sup> 排泄量の45%増加

## (2) ノルフロキサシン代謝物の一般薬理作用

### ① イヌの呼吸及び循環系に及ぼす影響

イヌ（雑種、雄、3～5匹/群）をペントバルビタールナトリウムにより麻酔し、ノルフロキサシン代謝物（代謝物A、代謝物B、代謝物C、代謝物D、代謝物E又は代謝物G）を右浅撓骨静脈内に投与（3 mg/kg 体重を5 mg/kg 体重/分の速度で注入）した。

代謝物Aの投与終了直後に血圧の約25%の下降が認められたが、投与15分後には回復した。心拍数、後肢血流量、心電図及び呼吸に対する影響は認められなかった。他の代謝物においては、測定したいずれのパラメータについてもほとんど影響は認められなかった。（参照3、48）

### ② ラットの尿排泄に及ぼす影響

ラット（SD系、6週齢、雄、5匹/群）にノルフロキサシンの代謝物（代謝物A、代謝物B、代謝物C、代謝物D、代謝物E又は代謝物G）を尾静脈内に投与した。さらに総水分負荷量が3 mL/100 g 体重となるよう0.2%食塩水を経口投与し、尿排泄について検討した。

代謝物Aは3、5及び10 mg/kg 体重の投与において尿排泄量を顕著に増加させ、投与後3～24時間の尿において特に明らかであった。さらに、尿中Na<sup>+</sup>の増加が5及び10 mg/kg 体重投与群で、尿中K<sup>+</sup>の増加が3、5及び10 mg/kg 体重投与群において認められた。他の代謝物では、10 mg/kg 体重の投与によりラットの尿量及び電解質排泄に影響は認められなかった。（参照3、48）

### ③ ウサギの自発脳波に及ぼす影響

ウサギ（雄、4匹/群）をペントバルビタールナトリウムにより麻酔し、安定した脳波が記録できるようになってからノルフロキサシンの代謝物（代謝物 A 又は代謝物 B）を耳介静脈内に投与（3 mg/kg 体重を 5 mg/kg 体重/分の速度で注入）した。

ノルフロキサシン代謝物投与に起因する行動上の変化、自発脳波及び音刺激による脳波覚醒反応の変化は認められなかった。（参照 3、49）

## 1 2. ヒトへの影響

フルオロキノロン系抗菌性物質の中枢興奮作用が非ステロイド性抗炎症鎮痛剤の併用により増幅され痙攣が発現した事例が数例報告されている。このうちノルフロキサシンに関する症例では、ノルフロキサシンの 1 日 3 回経口服用（300 mg/日）とフェンブフェンの 1 日 3 回経口服用（600 mg/日）していた 61 歳女性が服用 3 日後に意識消失を伴った全身性痙攣発作を発現している。

また、ノルフロキサシン単独又はピフェニル酢酸を併用したときの痙攣誘発性も検討されており、マウス腹腔内投与における間代性痙攣の 80%出現に必要なノルフロキサシン単独の投与量は 1,500 mg/kg 体重であるのに対し、ピフェニル酢酸併用で 105 mg/kg 体重であった。

そのメカニズムは、フルオロキノロン系抗菌性物質が、痙攣誘発の主な機構である中枢神経系における抑制神経伝達物質（GABA）の受容体である GABA<sub>A</sub> レセプターへの結合を阻害し、GABA 応答が抑制され、さらに、その抑制作用を非ステロイド性抗炎症鎮痛剤が増強することが考えられている。しかし、この痙攣は GABA アゴニストで抑制困難であり、*in vivo*での痙攣誘発性と *in vivo*実験での GABA<sub>A</sub> レセプター遮断活性とは乖離する場合もあることから別のメカニズム機構も考えられている。（参照 50）

## 1 3. その他

### (1) 動物細胞に対する毒性

ノルフロキサシンの選択毒性を明らかにするため、*Escherichia coli* 及び *Staphylococcus aureus* に対する増殖阻止濃度と動物細胞に対して細胞毒性を示す濃度を比較した。（参照 51）

#### ① 抗菌力の測定

ノルフロキサシン free base の抗菌力を測定した結果、*E.coli* の 50%増殖阻止濃度は 0.06 µg/mL、MIC<sub>50</sub> は 0.1 µg/mL であり、*S.aureus* の 50%増殖阻止濃度は 0.25 µg/mL、MIC<sub>50</sub> は 0.78 µg/mL であった。

#### ② 細胞毒性の測定

ハムスター卵巣由来の腫瘍型細胞（CHO-K1）及びヒト子宮がん由来の HeLa 細胞にノルフロキサシン free base（1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 又は 100 µg/mL）を添加・培養し、細胞毒性を測定した。CHO 細胞では強い増殖阻止作用を示さず、100 µg/mL 添加でも 20%程度の増殖抑制を示すに過ぎなかった。HeLa 細胞に対しても 100 µg/mL 添加で 10%程度の増殖抑制を示すにとどまった。

ノルフロキサシン free base は水に難溶性で高濃度における細胞毒性の検討に不适当であることから、ノルフロキサシン塩酸塩で同様に検討した。その結果、CHO 細胞に対して 10 µg/mL 添加で 20%、100 µg/mL 添加で約 40%の増殖抑制を示した。

マウス神経芽細胞腫 N-18 (Neuroblastoma 18) 細胞にはノルフロキサシン塩酸塩 (ノルフロキサシンとして 0.001、0.01、0.1、1、10 又は 100 µg/mL) を添加・培養し、細胞毒性を測定した。0.1 µg/mL 添加で約 10%、1 µg/mL 添加で約 30%、10 µg/mL 添加で約 60%の神経芽細胞増殖阻止力を示し、100 µg/mL 添加では完全に細胞を死滅させた。また、1~10 µg/mL 添加で増殖が抑制された神経芽細胞は、細胞がやや大型化し、神経線維の伸長も短いようであった。

以上の結果から、ノルフロキサシンは細菌に高い選択毒性を示し、マウス神経芽細胞腫由来細胞にも強い細胞毒性を示すことが判明した。ノルフロキサシンは脳脊髄腔に移行すれば副作用が心配されるが、血液脳関門を通過しにくい性質であり、脳内にはほとんど移行しないため、経口投与剤として使用される限り重い神経症状の懸念はないと考えられた。

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 毒性学的影響について

##### (1) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では、*in vitro* 試験 6 試験 (*S. typhimurium* 及び *E. coli* を用いた復帰突然変異試験、*B. subtilis* を用いた DNA 修復試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、培養ヒト末梢血液細胞及び Don 細胞を用いた姉妹染色分体交換誘発試験) 及び *in vivo* 試験 4 試験 (マウスを用いた優性致死試験、チャイニーズハムスター及びラットを用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験) が実施され、DNA 修復試験において、弱い陽性結果が得られたが、*in vivo* 試験では全て陰性であった。

また、ノルフロキサシンにより処理した WTK-1 細胞において DNA 損傷の増加がみられたが、この損傷は回復可能なものであった。さらに、*in vitro* の小核試験において、WTK-1 細胞中の小核の明らかな増加がみられ、ノルフロキサシンは染色体異常を引き起こすことが示唆されたが、他のキノロン系化合物のように DNA トポイソメラーゼ II を阻害して DNA 鎖切断をひき起こし、小核を誘発したものと考えられている。

したがってノルフロキサシンは DNA に直接作用するものではないと推察され、閾値の設定は可能であると考えられた。

##### (2) 急性毒性試験

マウス及びラットを用いたノルフロキサシン及びノルフロキサシンの代謝物の単回経口投与後の毒性は低かった。ノルフロキサシンの経口 LD<sub>50</sub> は 4,000 mg/kg 体重超であり、ノルフロキサシンの代謝物の経口 LD<sub>50</sub> はいずれも 2,000 mg/kg 体重超であった。

##### (3) 亜急性毒性試験等

ラットを用いた 1 か月間及び 6 か月間亜急性毒性試験が実施されている。いずれの試験においても、ノルフロキサシン投与による影響はみられなかったことから、NOAEL



はそれぞれの最高用量である 1,000 及び 500 mg/kg 体重/日と設定された。

また、イヌの関節に及ぼす影響が 7 及び 99 日間投与試験により調べられており、関節軟骨表面の損傷を伴う種々の病理学的変化により 60 mg/kg 体重/日の NOAEL が設定された。

#### (4) 慢性毒性及び発がん性試験等

慢性毒性試験及び発がん性試験については、ラットの 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びイヌの 13 か月間慢性毒性試験が実施された。ラットの試験においては、投与群の雄の肝臓に対する影響から、LOAEL として 18 mg/kg 体重/日が得られた。イヌの試験においては投与による影響はみられなかった。本試験条件下では発がん性を示唆する病変はみられなかった。

また、ラット肝臓を用いた *in vivo* の肝イニシエーションアッセイが実施され、ノルフロキサシンがラットにおいて高用量を投与した場合にイニシエーション活性を有することが示された。しかし、ノルフロキサシンを 3 週間経口投与した後に 51 週間のプロモーション処置をして、イニシエーション活性により肝細胞腫瘍が誘発されるか否かの確認試験を実施した結果、*in vivo* における肝イニシエーション活性による腫瘍の発生は認められなかった。

#### (5) 生殖発生毒性試験

マウスを用いた三節試験及びウサギを用いた器官形成期投与試験が実施されている。マウスの三節試験においては、いずれの試験においても親動物への影響はみられず、催奇形性もみられなかった。骨格変異の発現頻度増加、低体重等の児動物への影響から、親動物では最高用量である 500 mg/kg 体重/日、児動物では 250 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られた。ウサギの器官形成期投与試験では、母動物及び胎児ともに 50 mg/kg 体重/日の NOAEL が設定された。

#### (6) 光毒性について

ノルフロキサシンについて、光毒性試験に関する直接のデータは得られていないが、8 位の置換基が水素であるという構造的な知見、ヒトの皮膚における光毒性の発現の可能性の程度に関する知見等から、フルオロキノロン剤の中では光毒性/光遺伝毒性は弱い部類に分類されるものと考えられる。

#### (7) 毒性学的 ADI について

ノルフロキサシンは、遺伝毒性試験の *in vitro* 試験で染色体異常を示す陽性結果が得られたものの、DNA に直接作用するものではないと考えられ、*in vivo* 試験では全て陰性であったことから、閾値の設定は可能であると考えられた。また、慢性毒性及び発がん性試験においても発がん性を示唆する病変はみられておらず、ラットを用いた *in vivo* の肝イニシエーションアッセイ及びその確認試験の結果において、肝イニシエーション活性を有することが示されたが、肝細胞腫瘍の発生は認められなかった。これらのことから、ノルフロキサシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定するこ

とが可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた NOAEL 又は LOAEL のうち最小値は、ラットの 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験における LOAEL 18 mg/kg 体重/日であったことから、毒性学的 ADI については、安全係数として 1,000 (種差 10、個体差 10、LOAEL を用いること並びに発がん性及び生殖発生毒性試験の知見が不足していることによる追加の 10) を適用し、0.018 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

## 2. 微生物学的影響について

微生物学的影響については、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

MIC<sub>calc</sub> に 0.003775 mg/mL、細菌が暴露される分画として 1、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI} = \frac{0.003775 \text{ (mg/mL)}^a \times 220^b}{1^c \times 60^d} = 0.014 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

b: 結腸内容物(g)

c: 経口用量として生物学的に利用可能な比率

得られたデータのなかで、最も大きい値はラットの 3 週間連続経口投与による排泄試験における尿中排泄率約 4.1 %であった。

$$\text{係数} = 1 - 0.041 = 0.959 \approx 1$$

\*d: ヒト体重 (kg)

## 3. ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.014 mg/kg 体重/日) は毒性学的 ADI (0.018 mg/kg 体重/日) より小さいことから、ノルフロキサシンの ADI として次の値を採用することが適当と判断した。

ノルフロキサシン 0.014 mg/kg 体重/日

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

〈別紙1：代謝物一覧〉

名称	内容
代謝物 A	3-オキソ体 (M-1)
代謝物 B	エチレンジアミン体 (M-2)
代謝物 C	N-アセチル体 (M-4(1))
代謝物 D	N-ホルミル体 (M-4(2))
代謝物 E	アミノ体 (M-5)
代謝物 F	カルボン酸のメチルエステル体 (M-6)
代謝物 G	アセチルエチレンジアミン体 (M-3)

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BSP 試験	プロモスルホフタレイン試験
CFU	コロニー形成単位
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C <sub>max</sub>	血（清）中最高濃度
Glu	グルコース（血糖）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MS	質量分析法
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈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, 14<sup>th</sup> Edition, 2006
3. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書参考資料、インフェック 10%液の概要（未公表）
4. 村山 哲、平井 敬二、伊藤 明、阿部 泰夫、入倉 勉: 各種動物における AM-715 の Bioassay による体内動態に関する研究. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 98-104
5. 永津 芳雄、遠藤 恭平、入倉 勉: <sup>14</sup>C 標識 AM-715 による体内動態に関する研究. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 105-118
6. 永津 芳雄、遠藤 恭平、入倉 勉: <sup>14</sup>C 標識 AM-715 による代謝に関する研究. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 119-127
7. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、X-4 <sup>14</sup>C-AM-715 とヒト血清アルブミンとの結合率について（未公表）
8. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、X-5 豚によるノルフロキサシン製剤の吸収性試験（未公表）
9. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、X-6 豚における EV146 の経時的体内分布（未公表）
10. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、X-7 豚における EV146 の糞・尿中排泄試験（未公表）
11. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、X-6 鶏における EV143 の吸収排泄試験（未公表）
12. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、X-5 鶏における EV143 の経時的体内分布（未公表）
13. 三井 幸彦、大久保 秀夫、小室 正勝: Norfloxacin の有色動物における眼内動態. CHEMOTHERAPY, 1994; 42(4): 413-419
14. 内山 尚孝、花見 正幸、畑 俊輔、岡崎 啓幸: ノルフロキサシン (NFLX) をサルに長期投与した場合の眼内動態. あたらしい眼科, 1993; 10(10): 1692-1696
15. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、XIII-2 EV146 の豚による残留性試験（未公表）
16. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、XIII-3~5 EV146 の豚による残留性試験（その2）（未公表）
17. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、XIII-2 EV143 の鶏による残留試験（その1）（未公表）
18. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、XIII-3~5 EV143 の鶏による残留試験（その2）（未公表）
19. 入倉 勉、細見 次郎: AM-715 の *in vitro* 変異原性試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 938-945
20. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、IV-8-2 AM-715 の *in vitro* 変異原性試験（未公表）

21. 入倉 勉、鈴木 博、杉本 勉: AM-715 の哺乳動物における突然変異原性試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 932-937
22. 鈴木 博、阿部 泰夫、入倉 勉: AM-715 のマウスにおける小核試験. 基礎と臨床, 1982; 16 (6): 3045-3048
23. Itoh T, Mitsumori K, Kawaguchi S, Sasaki Y F: Genotoxic potential of quinolone antimicrobials in the in vitro comet assay and micronucleus test. Mutat Res., 2006; 603: 135-144
24. Coughlin S A, Danz D W, Robinson R G, Klingbeil K M, Wentland M P, Corbett T H *et al.*: Mechanism of action and antitumor activity of (*S*)-10-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyridol[1,2,3-*de*]-[1,4] benzothiazine-6-carboxylic acid (WIN 58161). Biochem. Pharmacol., 1995; 50: 111-122
25. 入倉 勉、相島 博、土屋 剛、杉本 勉、棚瀬 裕文: AM-715 の毒性学的試験第一報—マウスおよびラットにおける急性毒性ならびにラットにおける亜急性毒性試験—。CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 766-784
26. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、IV-2 AM-715 代謝物のマウスおよびラットにおける急性毒性試験 (未公表)
27. 入倉 勉、杉本 勉、相島 博、土屋 剛: AM-715 の毒性学的研究 第4報 ラットにおける慢性毒性試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 829-847
28. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、IV-12 AM-715 の幼若犬関節に及ぼす影響 (未公表)
29. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液及び2%散 動物用医薬品再審査申請書 補足資料、AM-715 のラットにおける長期毒性試験 (未公表)
30. 杉本 勉、今井 繁、池田 岳雄、棚瀬 裕文、神田 和実: AM-715 の毒性学的研究 第5報 イヌにおける慢性毒性試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 849-885
31. Itoh T, Moto M, Takahashi M, Mitsumori K: Liver initiation activity of norfloxacin but not nalidixic acid, piperidic acid, and ciprofloxacin on in vivo short-term liver initiation assay in rats. Toxicology, 2006; 222(3): 240-246
32. Itoh T, Moto M, Kuroiwa Y, Mitsumori K: The initiation activity of norfloxacin does not result in the induction of hepatocellular tumors in rats. Toxicology, 2007; 231(2-3): 234-242
33. 村田 敏規、大西 克尚、岡崎 啓幸、三井 幸彦、牧 栄二: ノルフロキサシンを長期投与したサルの上眼窩の組織学的検討. あたらしい眼科, 1993; 10(11): 1862-1867
34. 入倉 勉、鈴木 博、杉本 勉: AM-715 のマウスにおける生殖試験 (第1報) 妊娠前および妊娠初期投与試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 886-894
35. 入倉 勉、鈴木 博、杉本 勉: AM-715 のマウスにおける生殖試験 (第2報) 胎仔の器官形成期投与試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 895-914
36. 入倉 勉、鈴木 博、杉本 勉: AM-715 のマウスにおける生殖試験 第3報 周産期および授乳期投与試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 915-931
37. 有賀 光久、倉田 和子、宮崎 譲、加納 正敏、中川 博司: 1-Ethyl-6-fluoro-

- 1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid のウサギにおける器官形成期投与試験. 基礎と臨床, 1982; 16 (2): 667-675
38. Esposito S, Barba D, Galante D, Gaeta G B and Laghezza O: Intestinal microflora changes induced by ciprofloxacin and treatment of portal-systemic encephalopathy (PSE). *Drugs Exp Clin Res.* 1987; 13(10): 641-646
39. 林 則博: フルオロキノロン剤の光毒性に関する構造-毒性相関と光安定性について. *薬学雑誌*, 2005; 125(3): 255-261
40. Domagala J M: Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob. Chemother.*, 1994; 33: 685-706
41. Lipsky BA and Beker CA: Fluoroquinolone Toxicity Profiles: A Review Focusing on Newer Agents. *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 28: 352-364
42. Horio T, Miyauchi H, Asada Y, Aoki Y and Harada M: Phototoxicity and photoallergenicity of quinolones in guinea pigs. *J.Dermatol.Sci.*, 1994; 7(2): 130-135
43. 食品安全委員会、平成 18 年度食品安全確保総合調査: 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査、2007 年
44. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、IV-14 AM-715 経口投与時のマウス糞便菌叢に及ぼす影響 (未公表)
45. 入倉 勉、神田 和実、野本 恭之、杉本 勉: AM-715 の抗原性試験. *CHEMOTHERAPY*, 1981; 29 S-4: 957-964
46. 大久保 秀夫、瀬川 満、平山 隆士、西納 啓吾: あたらしい合成抗菌薬 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid の一般薬理作用 (I) 中枢神経系、末梢神経系に対する作用. *CHEMOTHERAPY*, 1981; 29 S-4: 965-984
47. 大久保 秀夫、瀬川 満、平山 隆士、西納 啓吾: あたらしい合成抗菌薬 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid の一般薬理作用 (II) 呼吸・循環系に対する作用. *CHEMOTHERAPY*, 1981; 29 S-4: 985-1001
48. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、VIII-10 AM-715 代謝物の一般薬理試験 (未公表)
49. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、VIII-11 AM-715 代謝物の一般薬理試験 ウサギの自発脳波におよぼす影響 (未公表)
50. 伊賀 立二、澤田 康文: 臨床医のための薬の相互作用とそのマネジメント. 南山堂, 1996; 185-194
51. 横田 健、関口 玲子: AM-715 とナリジクス酸およびピペミド酸との動物細胞に対する毒性の比較. *CHEMOTHERAPY*, 1981; 29 S-4: 49-55



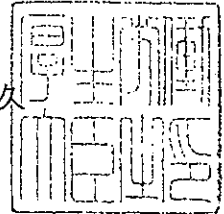




厚生労働省発食安 0907 第1号  
平成 27 年 9 月 7 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アシベンゾラルー S-メチル  
農薬イソキサフルトール  
農薬オキサチアピプロリン  
動物用医薬品クロルプロマジン  
農薬シクロプロトリン  
動物用医薬品ジメトリダゾール  
動物用医薬品セフチオフル  
農薬トリアファモン  
動物用医薬品ノルフロキサシン  
農薬フルオキサストロビン  
農薬メトラフェノン  
動物用医薬品メトロニダゾール  
動物用医薬品ロニダゾール

平成 27 年 10 月 2 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくクロルプロマジンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

## クロルプロマジン

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めたことの見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：クロルプロマジン [ Chlorpromazine ]

(2) 用途：鎮静剤/制吐剤

フェノチアジン系の鎮静剤及び制吐剤である。主にドーパミン、ノルアドレナリン及びセロトニン受容体を非特異的に阻害することにより、中枢神経系のそれらの作動性神経を抑制する。

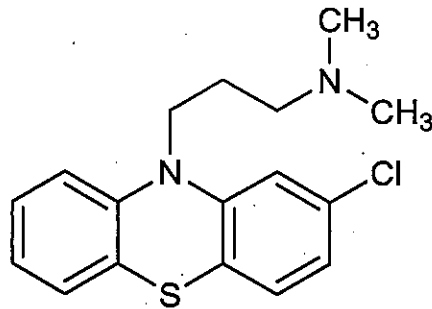
ヒト用医薬品として、クロルプロマジン塩酸塩が統合失調症、器質性精神障害及び躁うつ病の躁病期の治療等に広く使われる。日本では、動物用医薬品としての承認はない。

(3) 化学名：

3-(2-chlorophenothiazin-10-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amine (IUPAC)

2-chloro-*N,N*-dimethyl-10*H*-phenothiazine-10-propanamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>S

分子量 318.86

## 2. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロルプロマジンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### （1）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）における評価

関連した毒性学的データの不足、薬剤のさらなる薬理作用の非選択化及び低用量においても行動の変化を引き起こす可能性、並びにヒトにおけるクロルプロマジンの作用の持続性の観点から、JECFA は ADI を設定することができなかったとしている。

また、JECFA は、クロルプロマジンを食用に供する動物に使用してはならないとすることを提案した。

### （2）欧州医薬品審査庁（EMA）における評価

EMA では、JECFA の結論及び提言を考慮し、また欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会（CVMP）に適切な毒性学的データの提出がなされなかったことから ADI の設定はできないと結論付けた。

### （3）食品健康影響評価

クロルプロマジンとは、*in vitro* で実施された遺伝毒性試験の一部（微生物を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test 並びに培養ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験）において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。*in vivo* で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験（ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験及び組換え試験並びに伴性劣性致死試験、マウス又はラットを用いた小核試験及び優性致死試験、ハムスターにおける姉妹染色分体交換試験並びにラット肝細胞における DNA 鎖切断試験）において陰性を示した。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジン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た。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。

以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、ADI を設定すべきでない。

## 3. 諸外国における状況

JECFA が平成 3 年に評価しているが、ADI 及び MRL は設定出来ないと結論付けている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。EU は、クロルプロマジンを使用禁止物質リストに掲載しており、基準値は設定できないとしている。

#### 4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として定める現行の管理措置を維持することとし、クロルプロマジン<sup>1</sup>は食品に含有されるものであってはならないものとする。

規制対象物質はクロルプロマジンとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成24年 2月22日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成26年 7月15日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成27年 9月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長     |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授   |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問           |
| 佐野 元彦  | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授           |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 二村 睦子  | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長   |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授        |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

答申

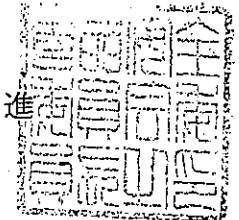
クロルプロマジンについては、食品に含有されるものであってはならないとする現行の食品規格を維持することは妥当である。



府食第545号  
平成26年7月15日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



#### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年2月22日付け厚生労働省発食安0222第4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クロルプロマジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

#### 記

クロルプロマジンについて遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、一日摂取許容量（ADI）を設定すべきでない。



動物用医薬品評価書

クロルプロマジン

2014年7月

食品安全委員会

## 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. 薬物動態試験	6
(1) 吸収・分布	6
(2) 代謝	6
(3) 排泄	6
(4) 薬物動態試験(豚)	7
(5) 肝チトクロームP450の誘導について	7
(6) 残留試験	7
2. 遺伝毒性試験	7
(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧	7
(2) 光遺伝毒性	10
3. 急性毒性試験	11
(1) 急性毒性試験(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)	11
4. 亜急性毒性試験	12
(1) 7日間亜急性毒性試験(モルモット、腹腔内投与) <参考データ>	12
(2) 6週間亜急性毒性試験(ラット) <参考データ>	12
5. 慢性毒性及び発がん性試験	13
6. 生殖発生毒性試験	13
(1) 生殖毒性試験(マウス、経口投与)	13
(2) 生殖毒性試験(マウス、皮下投与) <参考データ>	14
(3) 生殖毒性試験(ラット、筋肉内投与)① <参考データ>	14
(4) 生殖毒性試験(ラット、筋肉内投与)② <参考データ>	14
(5) 生殖毒性試験(ラット、腹腔内投与) <参考データ>	15

(6) 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与) .....	15
(7) 発生毒性試験 (マウス、経口投与) <参考データ> .....	16
(8) 発生毒性試験 (マウス、腹腔内投与) <参考データ> .....	16
(9) 発生毒性試験 (ラット、強制経口投与) ① .....	16
(10) 発生毒性試験 (ラット、経口投与) ② .....	17
(11) 発生毒性試験 (ラット、経口投与) ③ <参考データ> .....	17
(12) 発生毒性試験 (ラット、腹腔内投与) <参考データ> .....	18
(13) 発達神経毒性試験 (ラット、経口投与) ① .....	18
(14) 発達神経毒性試験 (ラット、経口投与) ② <参考データ> .....	19
(15) 発達神経毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ> .....	19
7. その他の毒性試験 .....	20
(1) 免疫毒性試験 .....	20
(2) 26 週間発がん性試験 (遺伝子改変マウス) <参考データ> .....	20
8. 薬理試験 .....	20
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 7 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較 .....	24
・別紙：検査値等略称 .....	25
・参照 .....	26

### 〈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 4 号)、関係資料の接受  
2012年 3月 1日 第 421 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2013年 10月 22日 第 158 回動物用医薬品専門調査会  
2014年 3月 7日 第 162 回動物用医薬品専門調査会  
2014年 5月 27日 第 515 回食品安全委員会 (報告)  
2014年 6月 3日 第 516 回食品安全委員会 (報告)  
2014年 6月 4日 から 7月 3日 まで 国民からの意見・情報の募集  
2014年 7月 8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  
2014年 7月 15日 第 522 回食品安全委員会  
(同日付で厚生労働大臣に通知)

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012年 6月 30日 まで)

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 冽子  
村田 容常

### 〈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

## 要 約

鎮静剤である「クロルプロマジン」(CAS No. 50-53-3) 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は、薬物動態 (ラット、イヌ、山羊、豚、馬及びヒト)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、生殖発生毒性 (マウス及びラット) 等の試験成績である。

クロルプロマジンは、*in vitro* で実施された遺伝毒性試験の一部において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。*in vivo* で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験において陰性を示した。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジン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つた。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかつた。

以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、一日摂取許容量 (ADI) を設定すべきでない。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

鎮静剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：クロルプロマジン

英名：Chlorpromazine

### 3. 化学名

IUPAC

英名：3-(2-chlorophenothiazin-10-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amine

CAS (No. 50-53-3)

英名：2-Chloro-*N,N*-dimethyl-10*H*-phenothiazine-10-propanamine

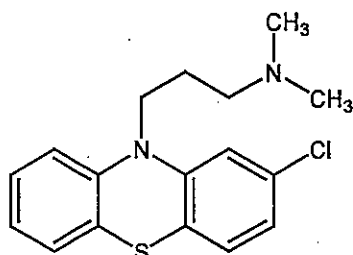
### 4. 分子式

$C_{17}H_{19}ClN_2S$

### 5. 分子量

318.86

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況

クロルプロマジンは、フェノチアジン系の鎮静及び抗嘔吐剤である。(参照 3、4) 主にドーパミン、ノルアドレナリン及びセロトニン受容体を阻害することにより、中枢神経系のそれらの作動性神経作用を抑制する。(参照 3)

海外では、ヒト用医薬品として、クロルプロマジン塩酸塩が統合失調症、器質性精神病及び躁うつ病の躁病期の治療等に広く使われる。(参照 3、4) 日本では、ヒト用医薬品としての承認<sup>1)</sup>はあるが、動物用医薬品としての承認はない。(参照 5~7)

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)

<sup>1)</sup> 用法・用量として、通常、成人にはクロルプロマジン塩酸塩として1日 30~100 mg を、精神科領域において用いる場合には、通常1日 50~450 mg を分割経口投与するとされている。(参照 5、6)

## 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、クロルプロマジンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~22)

検査値等略称を別紙に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 吸収・分布

クロルプロマジンは主に腸管から吸収され、腸管壁を通過する際に可逆的に代謝されるが、主に肝臓で代謝された。血漿中のクロルプロマジンのタンパク結合率は90%以上であった。ヒトでは、投与数週間後にクロルプロマジンの血中濃度は低くなることから、クロルプロマジンは自身の肝臓における代謝又は抱合を促進させる可能性があることが示された。吸収後、クロルプロマジンは身体中に広く分布し、脂溶性が高いことから、膜内濃度は細胞膜の安定性や流動性に影響を及ぼす濃度に到達する。(参照 3、4)

精神性疾患の患者である女性 8 名にクロルプロマジンを単回経口投与 (100 mg) したときの薬物動態パラメータを表 1 に示した。(参照 5、6)

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0~∞</sub> (ng · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
100	8	2~3	838	30.5

#### (2) 代謝

クロルプロマジンの主要代謝経路は、酸化及びグルクロン酸抱合であり、酸化過程が薬剤の生体内変換で重要な役割を果たす。スルホキシド体は、イヌにおいて未変化体の約 8 分の 1 の鎮静作用を有する。

ヒトでは、10~12 種の代謝物が生じる。

ヒトを含むいくつかの動物種において、N-オキシド代謝物は、親化合物に還元される。(参照 3、4)

#### (3) 排泄

イヌにおけるクロルプロマジンの生物学的半減期は約 6 時間である。

山羊におけるクロルプロマジンの静脈内投与 (2.5 mg/kg 体重) では、血漿消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) は 1.51±0.48 時間であった。山羊の乳汁中のクロルプロマジン濃度は、血漿中濃度よりも高かった。

馬におけるクロルプロマジンの静脈内又は経口投与では、その代謝物は最高 96 時間まで尿中に検出された。各投与後、投与量のそれぞれ 10%又は 27%が尿中から回収された。(参照 3、4)

ヒトでは、最終投与 6~18 か月後でもクロルプロマジン及びその代謝物が尿中から

検出された。(参照 3)

(4) 薬物動態試験 (豚)

豚にクロルプロマジン単回筋肉内投与 (1 mg/kg 体重) し、血漿、尿、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中のクロルプロマジンの濃度が測定された。

血漿中最高濃度 ( $C_{max}$ ) は 0.010~0.015  $\mu\text{g/mL}$  (投与 0.25~1 時間後) であった。尿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の最高濃度は、それぞれ 0.107~1.316  $\mu\text{g/mL}$  (投与後 0.25~1 時間)、0.0054  $\mu\text{g/g}$  (投与 6 時間後)、0.0129  $\mu\text{g/g}$  (1 時間後)、0.0128  $\mu\text{g/g}$  (4 時間後) 及び 0.0279  $\mu\text{g/g}$  (1 時間後) であった。組織中の代謝物のデータは不十分であったため、評価できなかった。(参照 4)

(5) 肝チトクローム P450 の誘導について

ラット (SD 系、雄 4 匹群) にクロルプロマジン 4 日間連続で腹腔内投与 (20 mg/kg 体重/日) し、クロルプロマジンの肝チトクローム P450 (CYP) の誘導が検討された。

クロルプロマジンは、総 P450 量 (CYP content) に影響を及ぼさない範囲で CYP2B 及び CYP3A 分子種を誘導した。(参照 8)

(6) 残留試験

クロルプロマジンの残留試験については、参照した資料に記載はなく、提出もされていない。

2. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果

クロルプロマジンの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 2 及び 3 にまとめた。(参照 3、4、9~14)

表 2 *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> TA97 his、TA102 his、EE97、EE102 異種間接合	5~10 $\mu\text{g/mL}$ (+S9 <sup>a</sup> )	陽性 (参照 3、4、9)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	1~333 $\mu\text{g/plate}$ ( $\pm$ S9) <sup>b</sup>	陰性 <sup>c</sup> (参照 10)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	不明	陰性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	5,000 $\mu\text{g/plate}$ ( $\pm$ S9)	陰性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	1~333 $\mu\text{g/plate}$	陰性 <sup>d</sup> (参照 11)



検査項目	試験対象	用量	結果
	<i>S. typhimurium</i> TA100、 TA1537、TA1538	不明	陰性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98	5,000 µg/plate (-S9)	陰性 (参照 12)
Fluctuation test	<i>Escherichia coli</i>	0.4~4 µg/mL (±S9 <sup>a</sup> )	陽性 (参照 3、4)
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 ( <i>hprt</i> 座位)	10 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 12)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 (ウアバイン抵抗性)	10 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 12)
染色体突然変異試験	ヒトリンパ球	0.24~2.0 µg/mL (-S9)	陽性 (参照 3、4、13)
	ヒト白血球	1~100 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 11)
	ヒト線維芽細胞	8~80 µmol/L (-S9)	陽性 <sup>e</sup> (参照 11)
	ヒトリンパ球	1~10 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 11)
	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO 細胞)	0.05~1.6 µg/mL (-S9)、 1.6~16 µg/mL (+S9 <sup>a</sup> )	陰性 (参照 10)
DNA 損傷試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	2.5 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 10)
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	0.25~2.0 µg/mL (-S9)	陽性 (参照 3、4、13)
	ヒトリンパ球	0.05~2 µg/mL	Equivocal increase <sup>f</sup> (参照 11)
	ヒトリンパ球	2 µg/mL (-S9)	Equivocal (参照 12)
	CHO 細胞	0.5~5 µg/mL (-S9)、 1.6~16 µg/mL (+S9 <sup>a</sup> )	陰性 (参照 10)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	0.25~5 µg/mL	Doubling of spont. rate <sup>g</sup> (参照 11)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	5 µg/mL (-S9)	弱陽性 (参照 12)

a: ラット肝由来

b: クロロプロマジン塩酸塩を、S9 はラット及びハムスター由来を用いている。

c: ラット由来 S9 存在下の TA100 及び TA1537 の結果は、Equivocal であった。

d: 100 µg/plate 以上で発育阻害

e: 80 µmol/L で細胞死。ギャップ及び切断の増加。100 細胞しかカウントしていない。

f: ドナーに関連した違いのため、Equivocal increase とされた。

g: 5 µg/mL 以上で毒性

表3 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
体細胞突然変異及び組換え試験	<i>Drosophila</i>	10~75 mmol/L	陰性 <sup>a</sup> (参照 11)
伴性劣性致死試験	<i>Drosophila</i>	2 滴	陰性 (参照 11)
小核試験	マウス	不明	陰性 (参照 11)
	F344 ラット肝臓	0~70 mg/kg 体重、単回経口投与、投与 3~5 日後	陰性 (参照 14)
	F344 ラット肝臓及び末梢血血球	0~70 mg/kg 体重、単回経口投与、投与 2~5 日後	弱陽性 <sup>b</sup> (参照 14)
	ddY マウス 骨髄	25~100 mg/kg 体重、腹腔内投与	陽性 <sup>b</sup> (参照 14)
染色体突然変異試験	マウスリンパ球	0.4 mg/kg 体重、静脈内投与	陽性 <sup>c</sup> (参照 11)
優性致死試験	マウス	4.2~8.3 µg/kg 体重、腹腔内投与	陰性 (参照 11)
姉妹染色分体交換試験	ハムスター骨髄	1~15 mg/kg 体重、腹腔内投与、安楽死処置 2 時間前	陰性 (参照 11)
DNA 鎖切断試験	ラット肝細胞	70 mg/kg 体重、経口投与	陰性 (参照 11、12)
染色体異常試験	ヒト統合失調症患者 (7 名、対照なし)	不明	陰性 (参照 11)
	ヒト精神性疾患患者 (13 名) 及び対照 (41 名)	不明	陽性 <sup>d</sup> (参照 11)
	ヒト精神性疾患患者 (10 名) 及び対照 (6 名)	600 mg/日以下	陰性 (参照 11)
	ヒト精神性疾患患者 (11 名) 及び対照 (16 名)	不明	Individual increase (参照 11)
	ヒト精神性疾患患者	不明	弱陽性 (参照 12)

a: 75 mmol/L 超で高い致死率を示した。

b: 低体温のため

c: 動原体分離の倍加

d: ギャップ、切断及び低二倍体については有意な増加があったが、二動原体、環状染色体、動原体を持つフラグメント、動原体の無いフラグメントの頻度は増加しなかった。

*in vitro* 試験において、微生物を用いた復帰突然変異試験では陽性及び陰性の結果が混在しているが、微生物を用いた Fluctuation test、培養ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性を示したことから、クロルプロマジンに遺伝毒性を示す可能性が示唆された。*in vivo* 試験において、ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験及び組換え試験並びに伴性劣性致死試験、マウス又は

ラットを用いた小核試験及び優性致死試験、ハムスター及びヒトにおける姉妹染色分体交換試験並びにラット肝細胞における DNA 鎖切断試験では陰性を示した。小核試験で陽性又は弱陽性となった場合もあったが、その原因はラット及びマウスの体温低下が原因であった。しかし、クロルプロマジンを用いたヒト患者の染色体異常試験において陰性と陽性の結果が混在しており、食品安全委員会は、クロルプロマジン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た。

## (2) 光遺伝毒性

光遺伝毒性に関する *in vitro* 試験の結果を表 4 に示した。(参照 11)

表 4 クロルプロマジンの光遺伝毒性試験

検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> his G46、D3052 等	100 µg/mL、black light	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> 10 菌株	10 µg/mL、black light (320 ~400 nm)	陽性 <sup>a</sup> (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA100	10 µg/mL、black light (最大 360 nm)	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98	33 µmol/L、350 nm 照射	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA1537、TA2637	2~8 µg/mL、UV に近い光線	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA1537	3~30 µg/mL、キセノンランプ	陽性 <sup>b</sup> (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA102、TA1537	0.25~75 µg/mL、キセノンランプ	陽性 <sup>c</sup> (参照 11)
	<i>E. coli</i> WP2		
	<i>E. coli</i> K12	不明	陽性 (参照 11)
	<i>E. coli</i> WP2	500 µg/plate、高圧水銀ランプ	陰性 (参照 11)
	φ X174 amber mutation reversion	0.1 mmol/L、キセノン蒸気ランプ	陽性 (参照 11)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 (HGPRT)	12~17 µmol/L、Black light (320 nm 超)	陽性 (参照 11)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	12~17 µmol/L、Black light (320 nm 超)	陽性 (参照 11)
	CHO 細胞	2~10 µg/mL、高圧水銀ランプ	陽性 (参照 11)
	CHO 細胞	6~25 µg/mL、キセノンランプ	陽性 (参照 11)
DNA 修復試験	<i>E. coli</i> K12 differential repair	0.17 mmol/L、350 nm 照射	陽性 <sup>d</sup> (参照 11)

検査項目	試験対象	用量	結果
	<i>E. coli</i> K12 由来株	100 µg/mL, black light	No differential toxicity (参照 11)
	<i>Saccharomyces</i> D7 遺伝子変換	13~75 µg/mL, キセノンランプ	陽性 (参照 11)
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	0.25~5 µg/mL, ネオンチューブ照射	Dark effect not enhanced (参照 11)
不定期 DNA 合成試験	水晶体上皮細胞 (lens epithelial cells)	3~30 µmol/L, UV に近い光線	陽性 (参照 11)
DNA 切断試験	ヒト P3 細胞	200 µmol/L, 334 nm モノクロム光線, アルカリ溶出法	陽性 <sup>e</sup> (参照 11)
コメットアッセイ	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	0.2~20 µg/mL, キセノンランプ	陽性 (参照 11)
複合体形成試験 (Complex formation)	裸 DNA (一本鎖及び二本鎖)	60 µg/mL, 320~400 nm 光線	複合体形成の増強 (参照 11)
ヒトアデノウイルスの不活化	ヒトアデノウイルス、野生 (WT) 及び色素性乾皮症患者細胞	0.1 mmol/L, black light	Differential toxicity, factor 3 (参照 11)

a: TA100, TA1537, TA2637 株で強い影響

b: TA1537 で陽性

c: TA98, TA1537, TA2637 株で陽性

d: *uvrB* 株で陽性

e: 切断の増加

クロルプロマジンを用いた *in vitro* の光遺伝毒性試験では、ほとんどが陽性の結果を示した。また、クロルプロマジンは、光で活性化され、安定した脱塩素化合物となり、DNA のデオキシグアノシンの 8 位の炭素原子と反応して DNA 付加体を生成することが報告されている。(参照 11、15)

食品安全委員会は、これらの結果から、クロルプロマジンは光遺伝毒性を有すると判断したが、動物用医薬品として家畜に使用した場合にヒトが食品を通じてクロルプロマジンに暴露される量は限られることから、ヒトにおいて動物用医薬品としてのクロルプロマジンが光遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

### 3. 急性毒性試験

#### (1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)

クロルプロマジンの急性毒性試験の結果を表 5 に示した。(参照 3、4)

表 5 クロルプロマジンに関する急性毒性試験結果

動物	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	経口	*	135
	腹腔内	*	136
			115
	静脈内	*	51
雌雄		20	
ラット	経口	*	210
	腹腔内	*	71
	静脈内	*	49
			23
ウサギ	静脈内	*	16
イヌ	静脈内	*	30

\*: 詳細は報告されていない。

#### 4. 亜急性毒性試験

##### (1) 7日間亜急性毒性試験 (モルモット、腹腔内投与) <参考データ<sup>2</sup>>

モルモット (雌雄 8 匹/群) を用いたクロルプロマジン (生理食塩水に溶解) の 7 日間連続腹腔内投与 (30 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。被験動物を、初回投与 8 日後に安楽死処置し、剖検を実施して、回腸、結腸及び盲腸のみを採材した。

7 例において、腹膜表面に多数のもろい線維性癒着がみられた。限局性の出血が、盲腸の腹膜表面でみられた。病理組織学的に、他の変化を伴わない線維性癒着が、回腸及び結腸で散見された。4 例において、盲腸は著しい粘膜下浮腫を示した。若干の部位では、炎症性変化及び出血が観察された。(参照 3、4)

##### (2) 6週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ<sup>3</sup>>

ラット (Wistar 系、雄 24 匹/群) にフェノバルビタール又はクロルプロマジンを 6 週間経口投与 (50 mg/kg 体重/日) し、投与 1、2、4 及び 6 週間後の血漿中の肝酵素 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総サイロキシン (T<sub>4</sub>) 及びトリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>)、遊離 T<sub>4</sub> 及び T<sub>3</sub> 並びに甲状腺刺激ホルモン (TSH) の濃度並びに肝臓及び甲状腺重量の測定並びに肝臓、甲状腺及び下垂体の組織学的検査が実施された。対照群には 0.5%ゼラチン水溶液加マンニトールを投与した。

最初の 2 週間、血漿中総 T<sub>4</sub> が増加する傾向がみられた。また最初の 2 週間、AST 及び ALT 活性の増加傾向もみられた。

肝臓及び甲状腺の絶対及び相対重量が 4 週間までに両投与群とも高値を示し、フェノバルビタール投与群では 6 週間後も高値を示した。

病理組織学的検査では、肝細胞肥大が両投与群とも 4 週間までに観察され、フェノ

<sup>2</sup> 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

<sup>3</sup> 通常の毒性試験ではないことから参考データとした。

バルビタール投与群では6週間後も観察された。甲状腺濾胞細胞の肥大が両投与群の最初の4週間にみられたが、フェノバルビタール投与群の数例を除き、6週後には正常に戻った。

これらの結果から、甲状腺機能に対するフェノバルビタール及びクロルプロマジンの影響は、肝のミクロソーム誘導の結果として、主に末梢ホルモンの性質への影響によるものであることが示された。(参照 16)

クロルプロマジンはラットにおいて胆汁うっ滞を引き起こすことが知られており(参照 17)、T<sub>4</sub>は胆汁から排泄されることから、本試験の最初にみられた血漿中総 T<sub>4</sub>の増加傾向は、胆汁うっ滞の結果生じたものと考えられた。

## 5. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験については参照した資料に記載がなかった。

### (1) 発がん性について

FDA のデータベースで FDA 及び NTP が有するげっ歯類を用いた発がん性試験の結果を解析した Joseph らの報告(1997年)によれば、クロルプロマジンは、ラットの雄の膵臓における腫瘍を増加させる。(参照 18)

クロルプロマジンなどの統合失調症治療薬のうちの神経遮断薬はプロラクチンの放出を刺激するが、統合失調症治療薬ではないプロメタジン、エトプロパジンなどのフェノチアジン誘導体にはそのような作用はない。クロルプロマジンはマウスに好発する自然発生的な乳腺腫瘍の増殖に影響しないことが報告されている。(参照 19)

以上のことから、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。

## 6. 生殖発生毒性試験

多世代繁殖試験については参照した資料に記載がなかった。

### (1) 生殖毒性試験(マウス、経口投与)

マウス(C57BL/10系<sup>4</sup>、雌20匹/群)に妊娠期間を通して、クロルプロマジンを経口投与(0(プラセボ)、4又は16 mg/kg 体重/日)し、生殖毒性試験が実施された。投与は、交尾6日目から始められた。交尾から分娩までの期間の延長における薬物の影響、母動物重量における薬剤誘導性変化並びに一腹当たりの児動物数及び体重が記録された。

出生時の母動物の体重について、群間に統計学的な有意差はみられなかった。行動について、4 mg/kg 体重/日投与群と対照群との間に差は観察されなかったが、16 mg/kg 体重/日投与群では、投与後に常習的な1~5時間持続性の鎮静がみられた。

<sup>4</sup> JECFA 原文では“C5BL10”とあるが“C57BL10”の間違いと判断した。

16 mg/kg 体重/日投与群では、交尾から分娩までの期間に統計的に有意な延長を示し、児動物数は有意に減少した。

同腹児重量については、2 投与群をまとめると、対照群の母動物よりも有意に減少した。(参照 3)

EMEA の評価書では、本試験について、4 mg/kg 体重/日投与群で平均同腹児体重の減少にみられる有意性については JECFA の評価書からは判別できなかったと報告している。(参照 4)

食品安全委員会は、EMEA の報告を考慮し、同腹児体重の有意な減少が 4 mg/kg 体重/日投与群でみられたのかどうか不明のため、本試験における NOAEL は設定できないと判断した。

## (2) 生殖毒性試験 (マウス、皮下投与) <参考データ<sup>5</sup>>

マウス新生児 (LACA 系、44 匹) の生後 4、6、7、8、9 又は 10 日に、クロルプロマジン<sup>5</sup>を単回皮下投与 (20 mg/kg 体重、溶媒: 蒸留水) し、生殖毒性試験が実施された。被験動物を日齢 30 日に安楽死処置し、精巣及び精嚢を摘出し、重量及び病理組織学的検査を行った。対照群として 7 匹/群が設定された。

精細胞、精子及び管腔内精子を含む精細管の割合の増加が観察された。最も顕著な影響は、生後 7 日に投与された動物でみられた。この群において、精巣重量及び精嚢重量の増加が、同様にみられた。

通常、20 mg/kg 体重のクロルプロマジン単回投与は、生後 10 日までに投与されると、雄のマウスの性成熟を早めることが示された。(参照 3、4)

## (3) 生殖毒性試験 (ラット、筋肉内投与) ① <参考データ<sup>6</sup>>

アルビノラット (*Rattus norvegicus*、雄、24 匹/投与群、12 匹/対照群) に、クロルプロマジン<sup>6</sup> 7 又は 15 日間筋肉内投与 (0 又は 1 mg/動物/日 (ラットの体重を 200 g とした場合に 5 mg/kg 体重/日に相当)) し、生殖毒性試験が実施された。投与 8 又は 16 日後に被験動物を安楽死処置し、剖検を実施した。精巣、精巣上体頭部及び尾部を摘出し、重量を測定した。また、血液を採取し生化学検査を実施した。

いくつかのアンドロゲン依存性酵素の活性変化だけでなく、精巣、精巣上体頭部及び尾部の重量の有意な減少が観察された。

遊離アスコルビン酸、コハク酸デヒドロゲナーゼ及び ALP の濃度は全体的に低下し、精巣及び精巣上体における酸性ホスファターゼ及びコレステロール濃度の増加がみられた。(参照 3、4)

## (4) 生殖毒性試験 (ラット、筋肉内投与) ② <参考データ<sup>7</sup>>

ラット (雌) の妊娠 4 日にクロルプロマジン<sup>7</sup>を筋肉内投与 (20 mg/kg 体重/日) し、

<sup>5</sup> 皮下投与で行われていることから参考データとした。

<sup>6</sup> 筋肉内投与で行われていることから参考データとした。

<sup>7</sup> 筋肉内投与で行われていることから参考データとした。

生殖毒性試験が実施された。

薬剤が妊娠後期に悪影響を及ぼすことが判明した。詳細は報告されなかった。(参照 3、4)

(5) 生殖毒性試験 (ラット、腹腔内投与) <参考データ<sup>8</sup>>

ラット (SD 系、150 日齢、雄 12 匹/群) にクロルプロマジン単回腹腔内投与 (0 (蒸留水)、2.5 mg/kg 体重) し、性行動について調べられた。

投与群では、射精前の交尾回数の減少がみられた。1 分当たりの交尾回数又は交尾率も有意に減少した。(参照 3、4)

(6) 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与)

妊娠マウス (CD-1 系、24~29 匹/群) の妊娠 6~15 日に、クロルプロマジン塩酸塩を強制経口投与 (0、2.5、5、15 又は 30 mg/kg 体重/日、溶媒:蒸留水) し、発生毒性試験が実施された。母動物を妊娠 17 日に安楽死処置し、子宮内容物及び着床痕数、生存、死亡又は吸収胎児の数を記録した。全生存胎児については、重量を測定し、外表、内臓及び骨格検査を実施した。

投与期間中の母動物に、鎮静、粗毛又は立毛 (erect coat)、体重減少、眼や口周囲の凝固分泌物、低体温等の毒性徴候がみられた。母動物の死亡率は、30 mg/kg 体重/日投与群で 17% (5/29 例) に達したが、他の群では死亡はみられなかった。妊娠 11、15 及び 17 日の体重は用量相関的に減少し、5 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 11 日のみ、15 mg/kg 体重/日以上投与群ではいずれの時点においても有意に減少した。体重増加量は子宮重量と同様に用量相関的に減少し、15 mg/kg 体重/日以上投与群の妊娠期間中及び投与期間中の体重増加量は有意に減少した。30 mg/kg 体重/日投与群では実質体重増加量及び子宮重量がいずれも有意に減少した。用量に相関して肝臓の重量は減少し、相対重量は増加した。一腹当たりの吸収胚発生率、胎児の非生存 (死亡+吸収) 率又は薬剤の影響を受けた胎児 (非生存児又は奇形児) の出現率は全ての投与群で増加し、30 mg/kg 体重/日投与群ではいずれも有意であった。また、非生存又は影響を受けた胎児を有する腹の割合は、いずれの投与群でも増加した。

生存胎児が得られたこれらの腹では、一腹当たりの生存胎児数又は雌雄の割合に投与群間に差はみられなかった。一腹当たりの平均胎児体重は用量相関的に減少し、15 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄の胎児ともに有意であった。一腹当たりの胎児奇形出現率及び奇形胎児を有する腹の割合は、30 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加した。30 mg/kg 体重/日投与群における腹当たりの平均奇形出現率は 13.70% であり、奇形胎児を有する腹の出現率は 18 例中 8 例 (44%) であった。観察された奇形は、眼瞼開裂 (open eye)、口蓋裂、水腎、肋骨欠損又は癒合肋骨であった。(参照 10)

食品安全委員会は、本試験において、母動物では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の有意な減少が認められたことから、母体毒性に対する NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。胎児では 15 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重の減少がみられたこ

<sup>8</sup> 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。



とから、胎児に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は、母動物に異常がみられる投与量以上でみられた。

(7) 発生毒性試験 (マウス、経口投与) <参考データ<sup>9</sup>>

マウス (C57BL10 系) に妊娠期間を通して、クロルプロマジンを経口投与 (16 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

妊娠数の減少、交尾から分娩までの期間の日数の増加及び妊娠期間を通しての体重増加量の減少がみられた。母動物の脳重量、肝臓グリコーゲン及び血清コレステロールが、クロルプロマジン投与後変化した。児動物については、一腹当たりの平均体重、脳、肝臓及び心臓の相対重量並びに血清及び臓器の生化学的検査において、投与群と対照群間に統計学的な有意差が観察された。詳細は報告されなかった。(参照 3、4)

(8) 発生毒性試験 (マウス、腹腔内投与) <参考データ<sup>10</sup>>

妊娠マウス (3 か月齢、10 匹/群) の妊娠 6~16 日に、クロルプロマジンを経口投与 (1.8 又は 9.2 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。母動物を分娩 2 又は 3 日前に安楽死処置し、平均体重、体重増加量及び胎児奇形を記録した。陰性対照群には食塩水 0.3 mL を、陽性対照群にはビタミン A 及び D を含有するたら肝油 0.3 mL を、投与群と同様に投与した。

投与群及び陽性対照群では、異常児の発生率が陰性対照群と比較して有意に高かった。また投与母動物から得られた胎児の平均体重は低かった。奇形児の割合は、1.8 及び 9.2 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 38.5% 及び 42.9%、陰性対照群では 0%、陽性対照群では 28.6% であった。奇形の詳細は報告されていない。(参照 3、4)

(9) 発生毒性試験 (ラット、強制経口投与) ①

妊娠ラット (F344/N 系、22~27 匹/群) の妊娠 6~15 日に、クロルプロマジン塩酸塩を強制経口投与 (0 (溶媒)、5、15、30 又は 45 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) し、発生毒性試験が実施された。母動物を妊娠 20 日に安楽死処置し、子宮内容物及び重量、着床率、生存、死亡又は吸収胎児数について記録した。全生存胎児の体重測定、外表、内部及び骨格検査を実施した。

投与期間中の母動物に、鎮静、粗毛又は立毛 (erect coat)、体重減少、流涙等の臨床症状がみられた。母動物の死亡率は、30 mg/kg 体重/日投与群で 4% (1/28 例) だったが、他の群では死亡はみられなかった。妊娠 11、15 及び 20 日の体重は用量相関的に減少し、30 mg/kg 体重/日以上投与群では有意に減少した。体重増加量 (投与期間中における体重増加量、妊娠期間中における体重増加量及び実質体重増加量) は子宮重量と同様、用量相関的に減少し、5 mg/kg 体重/日以上投与群では投与期間中の体重増加量が、15 mg/kg 体重/日以上投与群では実質体重増加量が有意に減少した。また、30 mg/kg 体重/日以上投与群では妊娠時の体重増加量及び子宮重量が有意に減少

<sup>9</sup> 単一用量で実施されていること及び詳細が報告されていないことから参考データとした。

<sup>10</sup> 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

した。肝臓の重量が用量相関的に減少し、30 mg/kg 体重/日以上投与群では有意であったが、相対重量に差はみられなかった。一腹当たりの吸収胚発生率、胎児の非生存（死亡+吸収）率又は影響を受けた胎児（非生存児又は奇形児）の出現率は全ての投与群で増加し、30 mg/kg 体重/日以上投与群でいずれも有意であった。さらに、15 mg/kg 体重/日以上投与群では吸収胚を有する腹の割合が、30 mg/kg 体重/日以上投与群では非生存又は影響を受けた胎児を有する腹の割合が、それぞれ対照群の値を上回った。

生存胎児が得られたこれらの腹では、一腹当たりの生存胎児数又は雌雄の割合に投与群間に差はみられなかった。一腹当たりの平均胎児体重は用量相関的に減少し、5 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄胎児とともに有意であった。一腹当たりの胎児奇形率及び奇形胎児を有する母動物の割合に差はみられなかった。（参照 10）

食品安全委員会は、本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間中の体重増加量及び胎児体重の有意な減少がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を設定できず、LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

#### (10) 発生毒性試験（ラット、経口投与）②

妊娠ラット（CAW; CFE (SD) 系、19~20 匹/群）の妊娠 6~15 日に、クロルプロマジン（粉碎錠剤を 2.5% Tween 水溶液に溶解）を経口投与（5、25 又は 35 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。母動物を妊娠 21 日に安楽死処置し、胎児が採取された。生存胎児数、吸収数、着床数、性別及び個々の生存胎児重量が記録された。

同腹児数は 35 mg/kg 体重/日投与群において有意に減少し（ $p < 0.05$ ）、吸収率は 25 mg/kg 体重/日以上投与群において有意に増加した（ $p < 0.01$ ）。

胎児体重は、対照群と比較して 5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群で減少した（ $p < 0.01$ ）が、35 mg/kg 体重/日投与群では減少はみられなかった。

5 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例において、腰椎の尾側の 3 椎骨と尾椎の欠損並びに脊柱の骨化の遅延といった奇形が認められた。（参照 3、4）

食品安全委員会は、本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の吸収率の増加がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。また、胎児体重の減少が最高用量ではみられていないが、5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群では有意に減少していることから毒性と捉え、胎児に対する LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性については奇形率等が報告されていないことから判断できなかった。

#### (11) 発生毒性試験（ラット、経口投与）③ <参考データ 11>

妊娠ラット（Wistar/H-Riop 系、5 匹/群）の妊娠 13、14 又は 15 日に、ペルフェナジン（perphenazine）、クロルプロマジン、クロルシクリジン、テナリジン、フルアニ

11 単一用量で実施されていること及び詳細が報告されていないことから参考データとした。

ゾン又はハロペリドールをそれぞれ単回経口投与 ( $3.7 \times 10^{-4}$  mol/L/kg 体重) し、これら 6 種の化合物の催奇形性について調べられた。クロルプロマジンの投与量は、0.585 mg/kg 体重に相当した。被験動物を妊娠 21 日に安楽死処置し、吸収、生存及び死亡胎児、胎児重量並びに外表奇形を記録した。

対照群と比較してクロルプロマジン投与群で、より高い胎児の死亡率 ( $p < 0.01$ ) が観察された。胎児重量は、同様に有意に低かった ( $p < 0.01$ )。

データは、ラットにおいて薬剤の胎児毒性作用を示した。(参照 3、4)

#### (12) 発生毒性試験 (ラット、腹腔内投与) <参考データ<sup>12)</sup>>

ラット (CF 系、雌、動物数不明) の妊娠 14 日に、クロルプロマジンを単回腹腔内投与 (0 (生理食塩水) 又は 100 mg/kg 体重) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 16 日から 20 日までの間に、胎児が帝王切開により採取され、生存胎児及びそのままの試料 (intact preparation) が試験に用いられた。

骨化について、四肢の長骨で 1~3 日、肩甲骨で 1 日及び腸骨で 2~3 日、遅延することが判明した。坐骨及び恥骨は、妊娠 20 日まで非骨化のままであった。頭蓋骨の骨化も遅延した。胸骨分節が最も影響を受けることが示された。(参照 3、4)

#### (13) 発達神経毒性試験 (ラット、経口投与) ①

交配させたラット (SD 系、雌 20 匹/群) の妊娠 6~15 日に、クロルプロマジンを胃管チューブにより強制経口投与 (0 (2 群、0.5%MC 水溶液)、1、3 又は 9 mg/kg 体重/日) し、発達神経毒性試験が実施された。母動物の半分を妊娠 21 日に安楽死処置し胎児の外部異常を調べた。残りの母動物を分娩させ、各腹の児動物 (雌雄各 2 匹) を選択し、身体的発達、行動及び生殖機能の評価に用いた。残りの児動物を 15 又は 16 週齢で剖検した。

母動物において、9 mg/kg 体重/日投与群では投与後 2~4 時間、活動が低下した。帝王切開では、雌の生殖状態に変化はみられず、平均胎児体重についても変化はなかった。催奇形性は観察されなかった。

分娩した雌において、妊娠期間及び分娩後 1 日の一腹当たりの生存及び死亡児動物数に変化はみられなかった。児動物の平均体重について、3 mg/kg 体重/日以上投与群では統計的に有意な減少がみられたが、用量反応関係は観察されなかった。児動物の生後の成長に投与に関連した変化はなかった。

F<sub>1</sub> 児動物の平均臓器重量は、対照群を含む群間で同様であった。試験期間における雌の交尾機能、生殖状態、生存児動物数及び児動物の平均体重に対する影響は、報告されなかった。

オープンフィールド試験において、有意な活動の増加が、分娩 7 週後に 9 mg/kg 体重/日投与群で観察された。分娩 13 週後に 3 mg/kg 体重/日投与群でも観察された。

3 mg/kg 体重/日以上投与群において、分娩 3 及び 13 週後に潜時時間の有意な減少がみられた。

<sup>12)</sup> 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

病理組織学的検査では、投与群の脳に変化は観察されなかった。(参照 3、4、20)  
JECFA では、本試験における催奇形性に関する NOEL を 9 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

食品安全委員会は、9 mg/kg 体重/日投与群の母動物に活動の低下がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。また、オープンフィールド試験において 3 mg/kg 体重/日以上投与群に活動の増加及び潜時時間の有意な減少がみられたことから、児動物に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

#### (14) 発達神経毒性試験 (ラット、経口投与) ② <参考データ<sup>13)</sup>>

妊娠ラット (SD 系、動物数不明) の妊娠 6~20 日に、クロルプロマジン塩酸塩を経口投与 (0 (食塩水) 又は 20 mg/kg 体重/日、溶媒: 食塩水) し、発達神経毒性試験が実施された。母動物を、妊娠 0 日及び妊娠 6 日から妊娠 21 日までの 3 日ごとに体重測定し、妊娠期間、産児数、性分布、胎児体重及び死亡児数並びに奇形の児数に関するデータを記録した。行動テストは、全児動物で行われた。

母動物の体重、妊娠期間、産児数、一腹当たりの性比又は児動物の死亡率について、重要な影響は観察されなかった。

外表検査では、児動物にどのような奇形もみられなかった。

身体的なパラメータの測定において、投与群と対照群との間に有意な差はなかった。立ち直り反射では、投与群は、生後 6 日に有意な強化を示した ( $p < 0.01$ )。水泳角度発達 (Swimming angle development) について、投与群では生後 6 日 ( $p < 0.05$ ) 及び生後 8 日 ( $p < 0.01$ ) で改善された。負の重力走性テストでは、有意な影響は観察されなかった。投与群の雌の歩行は、生後 35 日に増加した ( $p < 0.05$ )。生後 22 日の雄ではロータロッド能力が有意に低下した ( $p < 0.05$ ) が、雌では低下はみられなかった。水迷路、瞳孔縮小及び聴覚驚愕反応に群間の差は観察されなかった。投与群の動物間では、対照群と比較して、有意に夜行性活動の低下がみられた ( $p < 0.01$ )。

生化学検査では、ノルアドレナリン又はドーパミン含量 (dopamine contents) に差がないことが明らかになったが、脳全体の DNA 濃度の有意な減少がみられた。病理組織学的検査では、投与動物の脳の変化は報告されなかった。(参照 3、4)

#### (15) 発達神経毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ<sup>14)</sup>>

妊娠ラット (SD 系、11 匹/群) の妊娠 4~7 日に、クロルプロマジンを 1 日 3 回に分けて皮下投与 (0 (蒸留水) 又は 6 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) し、発達神経毒性試験が実施された。

投与群において、対照群と比較して、有意に多く死亡した。産子数について、有意差はみられなかった。投与群から得られた児動物は、運動活性が低下し、聴原発作が増加した。

動物の脳の組織形態学的な変化は観察されなかった。(参照 3、4)

<sup>13)</sup> 単一用量で実施されていることから参考データとした。

<sup>14)</sup> 皮下投与で行われていることから参考データとした。

## 7. その他の毒性試験

### (1) 免疫毒性試験

ラット (Wistar 系、雄) に、2%アルミニウム水酸化物ゲルで誘起されたクロルプロマジン-ヘモシアニン接合体 (3 mg) を小腸のパイエル板に予備免疫した。投与2~7日後に、被験動物にクロルプロマジン塩酸塩を25 mg/kg体重/日で混餌投与した。予備免疫されていない群に同様に混餌投与し、対照群にはクロルプロマジンを含まない飼料を与えた。全被験動物を65、75又は90日間混餌投与し、安楽死処置する3日前に通常飼料に戻した。血液、胆汁、肝臓及び場合によって他の臓器を採材し、分析した。

予備免疫された群の10例中7例において、胆汁中IgA抗体が上昇した。抗クロルプロマジン抗体も血清中にみられたが、抗体の種類は同定されなかった。

剖検において、重要な所見は観察されなかった。

病理組織学的検査では、クロルプロマジン混餌投与群の数例の肝臓に、門脈周囲の肝グリコーゲン消失、限局性脂肪変性及び細胞内の脂肪増加が観察された。(参照3)

### (2) 26週間発がん性試験 (遺伝子改変マウス) <参考データ<sup>15)</sup>>

C57BL/6 マウス (野生型) 及び同系統の *p53*<sup>+</sup> (ヘテロ接合型) マウス (以下「遺伝子改変型」という。いずれも雌雄各15匹/群) にクロルプロマジンを26週間強制経口投与 (野生型:0、5又は10 mg/kg体重/日、遺伝子改変型:0、2.5、5又は10 mg/kg体重/日) し、発がん性試験が実施された。

一般状態では、嗜眠、虚脱、粗毛、運動失調、痙攣及び体温低下が投与群で増加した。投与群の雄において、クロルプロマジンの鎮静効果に続発する摂餌量の一時的な、軽度の低下が1週及び/又は2週にみられ、その結果、体重が減少した。投与終了時の体重は、対照群に比べて10 mg/kg体重/日投与群の遺伝子改変型で12.4%、野生型で7.0%減少した。

10 mg/kg体重/日投与群の野生型では子宮重量が減少し、子宮の小型化と卵巣萎縮を伴っていた。投与群の遺伝子改変型には投与に関連した組織学的な所見はなかった。

腫瘍病変については、野生型及び遺伝子改変型の投与群において最高用量まで投与しても、対照群に比べて腫瘍の発生率及び特異的な種類の増加はみられなかった。(参照21)

## 8. 薬理試験

クロルプロマジンの薬理作用を表6に示した。(参照5、6)

<sup>15)</sup> 遺伝子改変動物を用いていることから参考データとした。

表 6 クロルプロマジンの薬理作用

項目		動物種	用量 (mg/kg 体重/日)
抗ドーパミン作用	アンフェタミンによる運動亢進の抑制	ED <sub>50</sub>	マウス 3.84 (経口投与)
	アポモルフィンによるよじ登り行動の抑制	ED <sub>50</sub>	マウス 1.97 (経口投与)
	アポモルフィンによる噛み行動の抑制	ED <sub>50</sub>	ラット 15 (経口投与)
	アポモルフィンによる嘔吐の抑制	ED <sub>50</sub>	イヌ 3.27 (経口投与)
	ドーパミン受容体 (D <sub>2</sub> ) への親和性	Ki	ラット 線条体 8.6 nmol/L
抗ノルアドレナリン作用	ノルアドレナリンによる致死への拮抗	ED <sub>50</sub>	マウス 5.67 (経口投与)
	ノルアドレナリン受容体 (α <sub>1</sub> ) への親和性	Ki	ラット 大脳皮質 8 nmol/L
自発運動抑制作用		ED <sub>50</sub>	マウス 4.39 (経口投与)
		ED <sub>50</sub>	マウス 4.8 (経口投与)
抗セロトニン作用	トリプタミンによる首振り運動の抑制	ED <sub>50</sub>	マウス 2.00 (経口投与)
	セロトニン受容体 (5-HT <sub>2</sub> ) への親和性	Ki	ラット 大脳皮質 22 nmol/L
条件反射抑制作用		ED <sub>50</sub>	ラット 15.09 (経口投与)
条件回避反応抑制作用	Pole-climbing 法	ED <sub>50</sub>	ラット 13 (経口投与)
	Sidman-type 法	ED <sub>50</sub>	ラット 11 (経口投与)
睡眠増強作用 (ヘキソバルビタール)		ED <sub>50</sub>	マウス 5 (経口投与)

クロルプロマジンはドーパミン受容体の特に D<sub>2</sub> 受容体と拮抗する。(参照 22)

下垂体前葉におけるプロラクチン産生細胞からのプロラクチン遊離は、弓状核の隆起漏斗ニューロンから遊離されるドーパミンにより抑制的に制御されている。(参照 22)

高プロラクチン血症は、下垂体灰白隆起漏斗系ドーパミンニューロンの活性が阻害されることによって引き起こされる。これらのニューロンは、下垂体門脈系を介し視床下部弓状核から正中隆起に投射する。下垂体前葉の黄体刺激ホルモンがドーパミンの持続的なプロラクチン放出阻害作用を調整している。抗精神病薬の力価とプロラクチン値の上昇はよく相関する。

抗精神病薬による高プロラクチン血症は薬物の中止により速やかに改善する。高プロラクチン血症は乳房腫脹や乳汁分泌を引き起こす。(参照 22)

## 9. ヒトにおける知見

クロルプロマジンは、ヒトの治療用量で起立性低血圧を引き起こす場合があり、失神に至ることもある。2~4%の発生率で、閉塞性黄疸が観察された。生検では、軽度の炎症反応を伴う小葉中心性胆汁うっ滞がみられた。肝臓において、好酸球増加及び好酸球

浸潤がしばしば観察された。クロルプロマジンの投与期間中、白血球増加症及び白血球減少症が観察されたが、その頻度は患者 10,000 人のうち 1 人よりも少なかった。この合併症は、投与した最初の 6 週の間によくみられ、男性よりも年配の女性でより多く観察された。

クロルプロマジンを投与されている患者において、皮膚反応がしばしば観察された。蕁麻疹又は皮膚炎が患者の約 5% にみられ、過敏性反応、接触性皮膚炎及び光過敏症の 3 種類の皮膚疾患が一般的に観察された。蕁麻疹、斑丘疹、点状出血及び浮腫といった過敏性反応が、通常投与 1~8 週目の間に起こった。接触性皮膚炎は、クロルプロマジンを取り扱っているヒトにみることができたが、他のフェノチアジンに対する交差反応の可能性があった。

統合失調症患者の長期投与の間、クロルプロマジンにより、日光に当たる皮膚の部位で灰~青色色素沈着として示される異常な色素沈着が誘発された。角膜及び水晶体に上皮角膜症及び混濁も観察された。(参照 3)

クロルプロマジン投与により乳汁漏出症及び無月経の発生が報告されているが、その原因は女性の下垂体-性腺機能への薬剤の干渉によるものと報告された。この影響は、クロルプロマジンの高用量の使用例に主にみられた。(参照 3)

### 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

関連した毒性学的データの不足、薬剤のさらなる薬理作用の非選択化及び低用量においても行動の変化を引き起こす可能性<sup>16</sup>、並びにヒトにおけるクロルプロマジンの作用の持続性の観点から、JECFA は ADI を設定することができなかったとしている。また、JECFA は、クロルプロマジン食用に供する動物に使用してはならないとすることを提案した。(参照 3)

##### (2) EMEA における評価

EMEA では、JECFA の結論及び提言を考慮し、また欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会 (CVMP) に適切な毒性学的データの提出がなされなかったことから ADI の設定はできないと結論付けた。(参照 4)

#### 2. 食品健康影響評価

クロルプロマジンは、*in vitro* で実施された遺伝毒性試験の一部（微生物を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test 並びに培養ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験）において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。*in vivo* で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験（ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験及び組換え試験並びに伴性劣性致死試験、マウス又はラットを用いた小核試験及び優性致死試験、ハムスターにおける姉妹染色分体交換試験並びにラット肝細胞における DNA 鎖切断試験）において陰性を示した。しかし、クロルプロマジン服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジン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た。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。

以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、ADI を設定すべきでない。

<sup>16</sup> JECFA の評価書には明確に記載されていないが、生殖毒性試験でみられたラットの児動物の行動への影響を考慮したものと考えられた。



表 7 JECFA 及び 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)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	生殖毒性	4, 16; 経口投与 (妊娠期間)	— 鎮静、交尾~出生までの期間の 遅延、児動物数の減少、一腹当 たりの重量の減少	
	生殖毒性	20; 単回皮下投与	— 精巣及び精嚢重量の増加	
	発生毒性	16; 経口投与 (妊娠期間)	— 母動物: 妊娠数の減少、妊娠期 間の延長、体重増加量の減少等 児動物: 血清生化学検査所見に 差 (詳細不明)	
	発生毒性	1.8, 9.2; 腹腔内投与 (妊娠 6~16 日)	— 異常胎児発生率の増加	— 催奇形性あり
ラット	生殖毒性	5; 筋肉内投与 (7 又は 15 日間)	— アンドロゲン依存酵素活性の 低下	
	生殖毒性	20; 筋肉内投与 (妊娠 4 日)	— 妊娠後期の障害	
	生殖毒性	2.5; 単回腹腔内投与	— 交尾数及び交尾率の減少	
	発生毒性	5, 25, 35; 経口投与 (妊娠 6~15 日)	— 児動物: 吸収率の増加、胎児重 量の減少 (35 を除く。)	— ≥25: 胎児毒性 5: 1 例に奇形
	発生毒性	0.585; 単回経口投与 (妊娠 13, 14 又は 15 日)	— 胎児: 死亡率の上昇、胎児重量 の減少	— 胎児毒性及び外部奇形
	発生毒性	100; 単回腹腔内投与 (妊娠 14 日)	— 骨化遅延	— 骨化遅延
	発達神経毒性	1, 3, 9; 強制経口投 与 (妊娠 6~15 日)	9 (催奇形性に対して) 催奇形性なし (JECFA は、評価に本試験のオ ープンフィールド試験の結果を 考慮しているようである。)	— 催奇形性なし
	発達神経毒性	20 (塩酸塩); 経口投 与 (妊娠 6~20 日)	—	— 発達行動に有意な影響
	発達神経毒性	0, 6; 皮下投与 (妊娠 4~7 日)	— 死亡の増加	— 死亡の増加、児の行動変化
モルモ ット	7 日間 亜急性 毒性	30; 腹腔内投与	— 線維性癒着、盲腸の粘膜下浮腫	
毒性学的 ADI			—	—
毒性学的 ADI 設定根拠資料			NOEL: — SF: —	NOEL: — SF: —

〈別紙：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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
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))
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C <sub>max</sub>	血漿中最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
CYP	チトクローム P450
ED <sub>50</sub>	50%有効量
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
IgA	免疫グロブリン A
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
K <sub>i</sub>	阻害定数
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
MC	メチルセルロース
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NTP	米国国家毒性プログラム
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン

〈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. Merck Index., 14<sup>th</sup> Edition, 2006
3. JECFA: CHLORPROMAZINE: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The *thirty-eighth* meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 29, 1991.
4. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, CHLORPROMAZINE, Summary Report, 1996.
5. 医薬品添付文書. “精神神経用剤 錠：日本薬局方クロルプロマジン塩酸塩錠 ウインタミン®錠 12.5 mg, ウインタミン®錠 25 mg, ウインタミン®錠 50 mg, ウインタミン®錠 100 mg, ウインタミン®細粒(10%)”, 2011年3月改訂（第16版）
6. 医薬品添付文書. “精神神経安定剤 日本薬局方 クロルプロマジン塩酸塩錠 コントミン®糖衣錠 12.5 mg, コントミン®糖衣錠 25 mg, コントミン®糖衣錠 50 mg, コントミン®糖衣錠 100 mg”, 2011年3月改訂（第15版）
7. JECFA: CHLORPROMAZINE: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 815, 1991.
8. Tateishi T, Kumai T, Watanabe M, Tanaka M, Kobayashi S: A comparison of the effect of five phenothiazines on hepatic CYP isoenzymes in rats. *Pharmacology and Toxicology*, 1999 Nov; 85(5): 252-256.
9. EE Obaseiki-Ebor, JO Akerele: The mutagenic activity of chlorpromazine. *Mutation research*, 1988; 208: 33-38.
10. National Toxicology Program: Chlorpromazine hydrochloride.
11. Gocke E: Review of the genotoxic properties of chlorpromazine and related phenothiazines. *Mutation research*, 1996 Oct; 366(1): 9-21.
12. Brambilla G, Mattioli F, Martelli A: Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. *Toxicology*, 2009 Jul 10; 261(3): 77-88.
13. Yu Jin-Fu, Yang Yi-shou, Wang Wei-yu, Xion Gui-xian, Chen Ming-sheng: Mutagenicity and teratogenicity of Chlorpromazine and Scopolamine. *Chinese Medical Journal*, 1988; 101 (5): 339-345.
14. Takasawa H, Suzuki H, Ogawa I, Shimada Y, Kobayashi K, Terashima Y: Evaluation of a liver micronucleus assay in young rats (IV): a study using a double-dosing/single-sampling method by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutation Research*, 2010 Apr 30; 698(1-2): 24-29.
15. Takamura-Enya T, Ishii R, Oda Y: Evaluation of photo-genotoxicity using the umu test in strains with a high sensitivity to oxidative DNA damage. *Mutagenesis*, 2011 Jul; 26(4): 499-505.

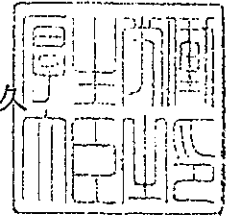
16. Attia MA, Aref H: Hepatic microsomal enzyme induction and thyroid function in rats treated with high doses of phenobarbital or chlorpromazine. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 1991 Jun; 98(6): 209-213.
17. Berthelot P: Mechanisms and prediction of drug-induced liver disease. *Gut*, 1973 Apr; 14(4): 332-339.
18. Contrera JF, Jacobs AC, DeGeorge JJ: Carcinogenicity testing and the evaluation of regulatory requirements for pharmaceuticals. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*, 1997 Apr; 25(2): 130-145.
19. Mites J, Aylsworth CF: Relation of neuroleptic drugs to development and growth of mammary tumors. In: *Banbury Report 8: Hormones and Breast Cancer*, Pike MC, Siiteri PK, Welsch CW (eds). 1981. Cold Spring Harbor, New York, pp 365-376.
20. Robertson RT, Majka JA, Peter CP, Bokelman DL: Effects of prenatal exposure to chlorpromazine on postnatal development and behavior of rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 1980 May; 53(3): 541-549.
21. Petruska JM, Frank DW, Freeman GB, Evans EW, MacDonald JS: Toxicity and carcinogenicity studies of chlorpromazine hydrochloride and p-cresidine in the p53 heterozygous mouse model. *Toxicologic pathology*, 2002 Nov-Dec; 30(6): 696-704.
22. ELanineSanders-Bush, Lisa Hazelwood: 第13章 5-ヒドロキシトリプタン (セロトニン) とドパミン, Jonathan M Meyer: 第16章 精神病状態と躁病の薬物治療, Tony L Yaksh, Mark S Wallance: 第18章 オピオイド, 鎮痛及び疼痛管理, グッドマン 薬理書・第12版—薬物治療の基礎と臨床—, 上巻, 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, 2013年.



厚生労働省発食安 0907 第1号  
平成 27 年 9 月 7 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アシベンゾラルー S-メチル  
農薬イソキサフルトール  
農薬オキサチアピプロリン  
動物用医薬品クロルプロマジン  
農薬シクロプロトリン  
動物用医薬品ジメトリダゾール  
動物用医薬品セフチオフル  
農薬トリアファモン  
動物用医薬品ノルフロキサシン  
農薬フルオキサストロビン  
農薬メトラフェノン  
動物用医薬品メトロニダゾール  
動物用医薬品ロニダゾール

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくジメトリダゾールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# ジメトリダゾール

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めたことの見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ジメトリダゾール [ Dimetridazole ]

(2) 用途：寄生虫駆除剤/抗原虫剤

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。作用機作は明確ではないが、類縁のメトロニダゾールは、原虫又は菌体内で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と報告されている。

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及び治療、ハトのトリコモナス症、牛の膣トリコモナス症の治療、並びに豚の出血性腸炎及び豚赤痢の予防及び治療に用いられ、混餌投与又は飲水投与で使用されるとされている。

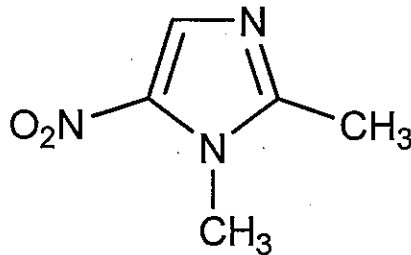
日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

(3) 化学名

1,2-dimethyl-5-nitro-1*H*-imidazole (IUPAC)

1,2-dimethyl-5-nitro-1*H*-imidazole (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

分子量 141.13

## 2. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジメトリダゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (1) JECFAにおける評価

JECFAにおけるジメトリダゾールの評価は1990年に公表されている。*in vitro*及び*in vivo*のほ乳動物を用いた試験系において、ジメトリダゾールは変異原性作用を示さないため、JECFAは、ラットにおける良性乳腺腫瘍数の増加の発生に関するメカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えた。しかし、可能性のある発がんメカニズムを示唆する証拠は提出されなかった。

ラットを用いた複数の投与量が設定された長期試験において、ジメトリダゾールのNOELは混餌濃度100 ppm（4 mg/kg 体重/dayに相当）と報告されているが、JECFAは、第二の動物種を用いた発がん性試験の結果がないため、このラットの試験の結果のみに基づいて一日摂取許容量（ADI）を設定することはできないと判断した。

### (2) EU（EMEA及びSCAN）における評価

EUでは、EMEA及び動物栄養に関する科学委員会（The Scientific Committee for Animal Nutrition（SCAN））がジメトリダゾールについて評価している。

1996年に公表されたEMEAの評価書によれば、初回の評価はEMEAにより行われた。

提出された代謝試験は、投与動物体内におけるジメトリダゾールの代謝物の正確な定性的及び定量的評価をするためには十分ではなかった。しかし、検出感度が不十分な手法を用いて実施されたものであるが、入手可能な情報から、ジメトリダゾールの相当量が代謝され、生成された代謝物は迅速に消失することが示された。これらの情報に基づき、ジメトリダゾール及びニトロイミダゾール構造を保持したその代謝物を含む抽出可能な残留物に関して、暫定的最大残留基準値を10 µg/kgとすることが提案された。

その後、新たに発がん性に関する資料等が提出された。提出された資料から、申請者はラットで観察された良性乳腺腫瘍の増加はプロゲステロン濃度上昇により誘発されたものとしていたが、EMEAは、プロゲステロン濃度は雌でのみ上昇し、腫瘍は雌雄両性で発生していることから、プロゲステロン濃度に因果関係があるものではなく偶然に発生したものである可能性があると判断した。また、EMEAは、他のニトロイミダゾール類がマウスに悪性腫瘍を引き起こすことを認識しており、ジメトリダゾールに関しては、利用できるマウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験はないが、EMEAはジメトリダゾールのマウスを用いた発がん性試験を特に要求しなかった。EMEAでは、NOELが特定できなかったことから、ADIは設定できなかったとしている。

2000年にSCANは、飼料添加剤としてのジメトリダゾールの使用についての意見を発表している。SCANは、示されたエビデンスの重みから、ジメトリダゾールはほ乳動物に対して遺伝毒性物質であるとはみなさないとし、少数の意見としながらも遺伝毒性発がん



物質ではないと判断している。その結果、ジメトリダゾールの発がん性に閾値はあるとして、CFYラットを用いた122週間の発がん試験のNOEL4.6 mg/kg 体重/dayに安全係数1000（この安全係数にはCFYラットを用いた122週間発がん性試験がGLPに準拠していないこと及びホルモンに関するデータが提案されている発がん機作に雄は一致していないことを考慮している。）を適用し、毒性学的ADIを0.0046 mg/kg 体重/dayと算出している。

### (3) 豪州 (APVMA) における評価

APVMAは、ジメトリダゾールについて1986年及び1987年に評価し、2007年に再評価している。

1986年の評価において、APVMAはラットを用いた2年間の発がん性試験のNOEL3.8 mg/kg 体重/dayに安全係数2,000を適用し、ADIを0.002 mg/kg 体重/dayと設定した。

この大きな安全係数は、データが不完全であったことによるものであった。

複数の国でジメトリダゾールの食用動物への使用の中止、発がん性の未解決、投与動物の残留の消失を取り巻く不確かさにより、APVMAは2002年から再評価を始めた。

2007年に、毒性学的評価の結果から、試験の不足は重大であり、設定したADIは支持できないとし、設定したADIを削除した。

### (4) 食品健康影響評価について

ジメトリダゾールについては、DNAとの共有結合残留物が生成される可能性があること、遺伝毒性を示す可能性を判断することはできず、発がん性が示唆されたこと及びADIの設定に適切なNOAEL等が得られなかったことから、ADIを設定できなかった。

## 3. 諸外国における状況

JECFAにおいて1989年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、ニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

## 4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として定める現行の管理措置を維持することとし、ジメトリダゾールは食品に含有されるものであってはならないものとする。

規制対象物質はジメトリダゾール及び代謝物Aとする。残留試験の結果から、親化合物が検出下限となった以降にも、代謝物Aが検出されていることから、規制対象に代謝物Aを含めることにした。

また、代謝物Aはロニダゾールから生成する代謝物HMMNI (2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール) と同一物質である。ロニダゾールも食品中に「不検出」とする農薬等の成分であることから、代謝物Aが検出された場合は、ロニダゾールの使用実績

等に関わらず、「不検出」を適用するものとする。

なお、JECFAにおける残留試験結果は以下のとおりである。

(1) 豚における残留試験

① 豚(2頭)に[N-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールを単回経口投与(29.8又は16.6 mg/kg 体重)し、投与6及び17時間後の各組織(肝臓、腎臓、筋肉(前肢)及び脂肪)中の総残留濃度(検出限界未記載)を測定した。

表1. 豚における組織中総残留濃度 (µg eq/g)

試料	最終投与後時間 (時間)	
	6	17
	29.8 mg/kg 体重	16.6 mg/kg 体重
筋肉	8.59	0.42
脂肪	3.60	—
肝臓	15.40	3.00
腎臓	36.05	1.48

— : 測定せず

② 豚(4頭、体重12~22 kg)に[N-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールを単回経口投与(19~37 mg/kg 体重)し、投与24、48及び72時間後の生検した筋肉及び投与7日後の各組織(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)中の総残留濃度(検出限界未記載)を測定した。

表2. 豚における組織中総残留濃度 (µg eq/g)

試料	最終投与後時間 (時間)			
	24	48	72	168
筋肉	—	—	—	0.32
筋肉(生検)	0.67(3)	0.27(3)	0.40(1)	—
脂肪	—	—	—	0.37
肝臓	—	—	—	0.91
腎臓	—	—	—	0.81

括弧内は検体数を示す — : 測定せず

③ 出荷可能な体重に近い豚(3頭/時点)にジメトリダゾールを5日間飲水投与(飲水濃度0.02%)し、最終投与後日数(0、3、5、6又は7日)後の組織中のジメトリダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法(検出限界2 ng/g)を用いて測定した。

表3. 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数				
	0	3	5	6	7
筋肉	301	ND	ND	ND	ND
脂肪	25	-	-	ND	-
肝臓	ND	-	-	ND	-
腎臓	235	ND	ND	ND	ND
皮膚	123	-	-	ND	-

ND：検出されず（検出限界：2 ng/g） -：分析せず

④ 豚（3頭/時点）にジメトリダゾールを14日間混餌投与（混餌濃度0.24%（推奨用量の約20倍））し、最終投与後日数（0、1、2、3又は4日）後の各組織中のジメトリダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法（検出限界未記載）により測定した。

表4. 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数				
	0	1	2	3	4
筋肉	4,119	4	ND	ND	ND
脂肪	754	ND	ND	-	-
肝臓	4	ND	ND	-	-
腎臓	3,137	4	ND	ND	ND
皮膚	2,373	12	4	ND	ND

ND：検出されず（検出限界：2 ng/g） -：分析せず

⑤ 豚（3頭/時点）にジメトリダゾールを少なくとも30日間混餌投与（混餌濃度0.0125%）し、最終投与後日数（0、1、2、3、4又は5日）後の各組織中のジメトリダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法（検出限界2 ng/g）により測定した。

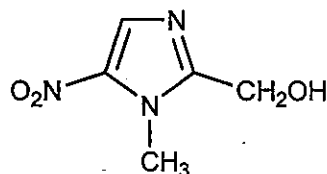
表5. 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

試料	最終投与後日数					
	0	1	2	3	4	5
筋肉	261	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	53	ND	ND	-	-	-
肝臓	ND	ND	ND	-	-	-
腎臓	168	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	147	ND	ND	-	-	-

ND：検出されず（検出限界：2 ng/g） -：分析せず

⑥ 子豚（2～3か月齢、雌1頭/時点）にジメトリダゾールを14日間混餌投与（混餌濃度0.031%）し、投与終了2、6、12、25及び49時間後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚）中のジメトリダゾール及び代謝物Aの濃度を電気化学的検出器付きHPLC（検出限界0.5 ng/g）により測定した。

2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール  
（代謝物A）



代謝物 A

表6. 子豚におけるジメトリダゾール及び代謝物A の組織中濃度 (ng/g)

試料	分析対象	最終投与後日数				
		2	6	12	25	49
筋肉	ジメトリダゾール	20	1.3	ND	ND	ND
	代謝物A	500	100	3.2	ND	ND
肝臓	ジメトリダゾール	ND	ND	ND	ND	ND
	代謝物A	0.9	ND	ND	ND	ND
腎臓	ジメトリダゾール	1.7	ND	ND	ND	ND
	代謝物A	92	6.7	0.7	ND	ND

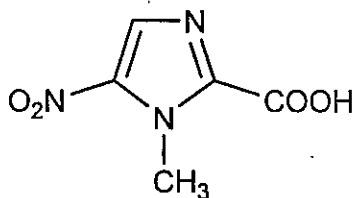
ND：検出されず（検出限界：0.5 ng/g）

## （2）鶏における残留試験

① 鶏にジメトリダゾールを6日間飲水投与（飲水濃度0.05%）又は14日間混餌投与（混餌濃度0.025又は0.05%）し、最終投与後日数（0、1又は2日）後の各組織中のジメトリダゾール濃度をポーラログラフ法<sup>注</sup>（検出限界0.1 µg/g）により測定した。

注)初期のポーラログラフ法であるため、ジメトリダゾール及びニトロ基を有する代謝物（代謝物A及びB）を含んだ濃度が測定されている。

1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-カルボン酸  
（代謝物B）



代謝物 B

表7. 鶏における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数								
	0			1			2		
	a群	b群	c群	a群	b群	c群	a群	b群	c群
筋肉	2.9	ND	0.4	ND	ND	—	ND	ND	—
肝臓	1.7	ND	0.5	ND	ND	—	ND	ND	—
腎臓	0.5	ND	0.1	ND	ND	—	ND	ND	—
皮膚	1.8	ND	0.1	ND	ND	—	ND	ND	—

a群：0.05%ジメトリダゾールを6日間飲水投与      b群：0.025%ジメトリダゾールを14日間混餌投与

c群：0.05%ジメトリダゾールを14日間混餌投与      ND：検出されず。(検出限界：0.1µg/g)

—：不明

② 鶏にジメトリダゾールを3週間混餌投与（混餌濃度125、250又は500 ppm）し、最終投与後6日間の卵中のジメトリダゾール濃度をポーラログラフ法（検出限界未記載）で測定した。500 ppm投与群の卵中のジメトリダゾール濃度を表8に示す。

表8. 鶏卵中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

試料 (n=6-22)	最終投与後日数							
	0	1	2	3	4	5	6	
アルブミン	5.6±1.2	4.8±1.1	0.6±0.2	0.3±0.1	0.2±0.2	<0.1	<0.1	
卵黄	4.5±1.8	4.2±1.7	1.4±1.0	0.4±0.1	0.1±0.1	<0.1	<0.1	
全卵 (卵殻を除く)	5.1±1.0	4.6±1.2	0.9±0.4	0.3±0.1	0.1±0.1	<0.1	<0.1	

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示す

### (3) 七面鳥における残留試験

① 七面鳥にジメトリダゾールを24週齢まで混餌投与（混餌濃度0.025%、0.05%、0.1%又は0.2%）し、種々の最終投与後時間（0.025%及び0.05%投与群については、0、3、6、12、24及び48時間、0.1%及び0.2%投与群については、0、3、6、12、24、48、72及び96時間）後の各組織（肝臓、腎臓、胸肉、脂肪及び大腿部皮膚）中のジメトリダゾール濃度をポーラログラフ法（検出限界0.05 µg/g）により測定した。

表9. 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

試料	混餌濃度 (%)	最終投与後時間 (時間)					
		0	3	6	12	24	48
筋肉	0.05	3.44	1.98	0.71	0.92	ND	ND
	0.025	0.10	0.09	0.08	ND	ND	ND
脂肪	0.05	2.27	1.31	0.75	0.89	0.08	ND
	0.025	0.12	ND	0.05	ND	0.05	ND
肝臓	0.05	6.67	1.17	2.34	0.10	ND	ND
	0.025	0.12	ND	0.12	ND	ND	ND
腎臓	0.05	0.64	0.11	0.06	0.08	ND	ND
	0.025	0.15	0.05	ND	ND	ND	ND
皮膚	0.05	3.28	1.29	1.10	0.78	0.06	ND
	0.025	0.06	0.08	0.12	ND	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界 : 0.05 µg/g)

表10. 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

試料	混餌濃度 (%)	最終投与後時間 (時間)							
		0	3	6	12	24	48	72	96
筋肉	0.2	12.72	12.40	8.66	0.29	1.04	0.23	—	0.06
	0.1	11.56	5.75	5.24	3.31	0.22	0.08	0.05	0.06
脂肪	0.2	—	0.03	2.69	—	0.69	0.29	—	0.11
	0.1	7.40	3.41	2.99	1.81	0.10	ND	0.08	ND
肝臓	0.2	14.88	14.68	8.50	0.21	1.07	0.24	—	0.16
	0.1	15.20	6.52	6.96	4.75	0.48	ND	ND	0.06
腎臓	0.2	17.76	12.44	6.75	0.90	0.14	0.14	—	0.08
	0.1	6.80	0.88	1.65	1.42	0.10	ND	ND	ND
皮膚	0.2	15.68	6.60	6.67	0.27	0.75	0.22	—	0.10
	0.1	7.40	3.90	3.84	3.12	0.26	0.10	0.07	0.06

ND : 検出されず(検出限界 : 0.05 µg/g) — : その休薬時間における試料不足又は試験鶏なし

②七面鳥にジメトリダゾールを6日間飲水投与(飲水濃度0.05%)し、各組織中のジメトリダゾール濃度をポーラログラフ法(検出限界0.1 µg/g)により測定した。

表11. 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数		
	0	1	2
筋肉	0.92	ND	ND
肝臓	0.68	0.22	ND
腎臓	ND	ND	ND
皮膚	0.38	ND	ND

ND : 検出されず(検出限界 : 0.1 µg/g)

③ 七面鳥 (10及び20週齢、6羽/時点) にジメトリダゾールを、20週齢の群には0.08 %の濃度で7日間、10週齢の群には0.02 %の濃度で10週間混餌投与し、最終投与後日数(0、1、2、3、5、7、10又は14日) 後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚) 中のジメトリダゾール濃度をガスクロマトグラフィー (検出限界2 ng/g) により測定した。

表12. 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

投与期間・ 混餌濃度	試料	最終投与後日数					
		0	1	2	3	5	7
7日間・ 0.08%	筋肉	168	ND	/	ND	ND	/
	肝臓	9.2	ND		ND	ND	
	腎臓	ND	ND		ND	ND	
	皮膚	170	4.3		ND	ND	
10週間・ 0.02%	筋肉	125	ND	ND	ND	ND	NS
	肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	NS
	腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	NS
	皮膚	145	2.5*	3.7*	3.0*	2.5*	2.6*

ND : 検出されず(検出限界 : 2 ng/g)

NS : 採材されていない

\* : 試料が汚染されていたと考えられる

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成24年 2月22日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成27年 4月14日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成27年12月15日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長     |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授   |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問           |
| 佐野 元彦  | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授           |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 二村 睦子  | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長   |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授        |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)



答申

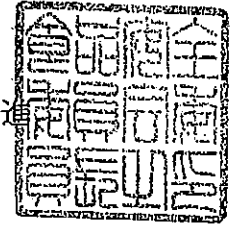
ジメトリダゾールについては、食品に含有されるものであってはならないとする現行の食品規格を維持することが妥当である。



府食第326号  
平成27年4月14日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年2月22日付け厚生労働省発食安0222第7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ジメトリダゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジメトリダゾールについて、DNA との共有結合残留物が生成される可能性があること、遺伝毒性を示す可能性を判断することはできず、発がん性が示唆されたこと及び一日摂取許容量の設定に適切な無毒性量等が得られなかったことから、一日摂取許容量を設定できない。

**動物用医薬品評価書**

**ジメトリダゾール**

**2015年4月**

**食品安全委員会**

## 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. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験 (豚、七面鳥等)	6
(2) 代謝試験 (ラット)	7
(3) 代謝試験 (豚)	7
(4) 代謝試験 (七面鳥)	9
2. 残留試験	11
(1) 残留試験 (豚)	11
(2) 残留試験 (鶏)	13
(3) 残留試験 (七面鳥)	14
(4) 残留試験 (豚及び七面鳥)	16
3. 遺伝毒性試験	16
4. 急性毒性試験	18
5. 亜急性毒性試験	18
(1) 2か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	18
(2) 3か月間投与試験 (ラット) <参考資料>	19
(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	19
(4) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	19
(5) 3か月間投与試験 (イヌ) <参考資料>	20
(6) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①<参考資料>	20
(7) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②	21
6. 慢性毒性及び発がん性試験	21
(1) 46週間発がん性試験 (ラット) <参考資料>	21

(2) 122 週間発がん性試験 (ラット) .....	22
(3) 128 週間発がん性試験 (ラット) <参考資料> .....	22
7. 生殖発生毒性試験 .....	23
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料> .....	23
(2) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	24
8. ヒトにおける知見 .....	24
III. 食品健康影響評価 .....	25
1. 国際機関等における評価 .....	25
(1) JECFA における評価 .....	25
(2) EU (EMEA 及び SCAN) における評価 .....	25
(3) 豪州 (APVMA) における評価 .....	26
2. 食品健康影響評価 .....	26
▪ 表 18 JECFA、EMEA 及び APVMA における各種試験の無毒性量等の比較 .....	28
▪ 別紙 1: 代謝物/分解物略称 .....	30
▪ 別紙 2: 検査値等略称 .....	30
▪ 参照 .....	31

<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7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 12月 12日 第173回動物用医薬品専門調査会  
2015年 2月 24日 第550回食品安全委員会 (報告)  
2015年 2月 25日から 3月 26日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015年 4月 7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  
2015年 4月 14日 第557回食品安全委員会 (報告)  
(同日付で厚生労働大臣に通知)

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

\*: 2013年10月22日から

## 要 約

寄生虫駆除剤・抗原虫剤である「ジメトリダゾール」(CAS No. 551-92-8) について、JECFA、欧州医薬品審査庁(EMEA)及びオーストラリア農薬・動物用医薬品局(APVMA) 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、豚及び七面鳥)、残留(豚、鶏及び七面鳥)、遺伝毒性、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)等の試験成績である。

ジメトリダゾールの薬物動態試験の結果から、ジメトリダゾールは、生体成分を含む低分子に分解される以外に、類縁のロニダゾールと同様に、活性代謝物又は代謝中間体が組織タンパク質や核酸等と共有結合する可能性がある。

各種遺伝毒性試験により、*in vitro* でみられたジメトリダゾールの遺伝毒性にはニトロ還元酵素活性との関連があると考えられ、また、ジメトリダゾールはヒトでは好気性下で遺伝毒性を示す可能性が示唆された。一方で、*in vivo* の全ての試験で陰性を示し、ジメトリダゾールは *in vivo* では遺伝毒性を示さない可能性が示唆された。しかし、類縁のメトロニダゾールについては、ヒトにDNA損傷を起こすことが報告されており、ジメトリ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判断できなかった。

また、ラットを用いた122週間発がん性試験において、良性乳腺腫瘍の増加が認められ、ジメトリダゾールには発がん性が示唆された。ジメトリダゾールの発がん性試験にはラット以外の動物種を用いた試験はなく、また、遺伝毒性と発がん性の関連性が不明である。

各種毒性試験の結果から得られた無毒性量(NOAEL)等の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験における母体毒性に基づく最小毒性量(LOAEL) 30 mg/kg 体重/日であったが、ジメトリダゾールの毒性プロファイルの詳細が不明であることから、現在得られているNOAEL等を一日摂取許容量(ADI)の設定に用いることはできないと考えられた。

以上のことから、ジメトリダゾールについては、DNAとの共有結合残留物が生成される可能性があること、遺伝毒性を示す可能性を判断することはできず、発がん性が示唆されたこと及びADIの設定に適切なNOAEL等が得られなかったことから、ADIを設定できなかった。

## 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：ジメトリダゾール

英名：Dimetridazole

### 3. 化学名

IUPAC

英名：1,2-dimethyl-5-nitroimidazole

CAS (No. 551-92-8)

英名：1,2-dimethyl-5-nitro-1*H*imidazole

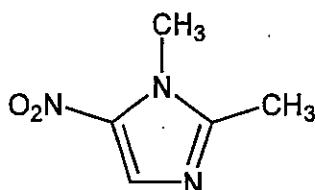
### 4. 分子式

$C_5H_7N_3O_2$

### 5. 分子量

141.13

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況

ジメトリダゾールは、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。本剤の作用機作は明確ではないが、類縁の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と報告されている。(参照 3)

JECFA、EMEA 又は APVMA の評価書によると、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及び治療、ハトのトリコモナス症、牛の膣トリコモナス症の治療、並びに豚の出血性腸炎及び豚赤痢の予防及び治療に用いられ、通常、混餌濃度 150~500 ppm による混餌投与又は飲水濃度 300~1,230 ppm による飲水投与で使用されるとされている。(参照 4~8)

日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

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)



## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA の評価書 (1989 年)、EMEA の評価書 (1996 年)、APVMA の評価書 (2007 年) 等を基に、ジメトリダゾールの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 4~13)

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。

各種薬物動態、代謝及び残留試験で用いられたジメトリ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- <sup>14</sup> C]ジメトリダゾール	1位のメチル基の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
[2-methyl- <sup>14</sup> C]ジメトリダゾール	2位のメチル基の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
[ring-2 <sup>14</sup> C]ジメトリダゾール	イミダゾール環の2位の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
<sup>14</sup> C 標識ジメトリダゾール	標識位置不明のもの

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (豚、七面鳥等)

##### ① 吸収

ジメトリダゾールは実験動物及び対象動物の両動物種において消化管から吸収される。(参照 9、10)

豚を用いた投与試験 [1. (1)②] における単回経口投与での投与 7 日後までの尿、糞及び呼気中排泄率はそれぞれ、39.2%、33.1%及び 3.9%であったことから、経口吸収率は、少なくとも 43.1%以上と考えられた。

##### ② 排泄

###### a. 豚

豚 (4 頭) を用いた [N-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールの単回経口投与 (19~37 mg/kg 体重) による投与試験が実施された。

投与後 7 日間で回収された放射活性は平均で 76.2%であり、その内訳は尿中に 39.2%、糞中に 33.1%、呼気中に 3.9%であった。(参照 5)

豚を用いたジメトリダゾールの単回経口投与 (投与量不記載) による投与試験が実施された。投与量の約 40~60%が投与 24 時間以内に排泄され、そのうちの 75%が尿中に、25%が糞中でみられた。投与 7 日後までに排泄率は僅かに増加し 40~70%となり、そのうち尿及び糞中にはそれぞれ 50~75%及び 25~50%が排泄された。呼気中からは、投与後 24 時間及び 7 日にそれぞれ 3.3%及び 4%が回収された。(参照 8)

###### b. 七面鳥

七面鳥を用いた [2-methyl-<sup>14</sup>C]又は [ring-2-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールの単回経口投与

(32 mg/kg 体重) による投与試験が実施された。

投与後 3 日間で尿中から投与放射活性の 79.4%、糞中から 8%、呼気中から 1.2% が回収された。投与量の約 90% が投与後 3 日間で排泄された可能性がある。(参照 5)

七面鳥を用いたジメトリダゾールの単回経口投与 (100 又は 300 mg/kg 体重) による投与試験が実施された。

投与後 3 日間の尿及び糞の抽出物からの回収率は、ポーラログラフ法<sup>1</sup>及び比色法でそれぞれ投与量の 66.1% 及び 63% と定量された (いずれの分析法でも、ニトロ化合物は検出される。)。 (参照 5)

## (2) 代謝試験 (ラット)

ラット (SD 系) を用いた [*N*-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールの単回経口投与 (25 mg/kg 体重) による投与試験が実施された。

ジメトリダゾールは速やかに代謝され、1-メチル 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。) 及び 1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-カルボン酸 (以下「代謝物 B」という。) に変換され、この代謝は 2-メチル基の酸化及びニトロイミダゾール環の分解を示唆した。ラットにおける代謝は、定性的には豚と同様であった。(参照 5、8)

## (3) 代謝試験 (豚)

豚 (4 頭) を用いた [*N*-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールの単回経口投与 (19~37 mg/kg 体重) による投与試験が実施された。投与後 8 時間の尿中の代謝物をクロマトグラフィーにより同定した。

尿中の放射活性の 0.2% がジメトリダゾール、0.7% が代謝物 A 及び 18.7% が代謝物 B であった。

豚では、抱合は主要な代謝経路ではなかった。尿中放射活性の多くは、同位元素で標識された多数の化合物に由来しており、プリン及びピリミジン塩基、タンパク質、脂肪酸、コリン、アミノ酸やその他の単純な生体成分等の低分子量化合物が存在すると推定された。(参照 5)

豚を用いた [*N*-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールの単回経口投与 (29.8 mg/kg 体重) による投与試験が実施された。投与 6 時間後の各組織中の同位元素標識化合物を、ろ紙クロマトグラフィー、TLC、電気泳動、アミノ酸自動分析等の複数の方法により検討した。各組織中のジメトリダゾール並びに代謝物 A 及び B の濃度を表 1 に示した。(参照 5)

<sup>1</sup> 初期のポーラログラフ法であるため、ジメトリダゾール及びニトロ基を有する代謝物 (代謝物 A 及び B) を含んだ濃度が測定されている。(参照 5、8)

表 1 豚における組織中のジメトリダゾール及びその代謝物の濃度 (µg eq/g)

組織	ジメトリダゾール	代謝物 A	代謝物 B	総計
肝臓	0.01 (0.07%)	0.09 (0.5%)	ND	0.10 (0.57%)
腎臓	0.18 (0.5%)	10.31 (25.7%)	1.55 (3.6%)	12.04 (29.8%)
筋肉	0.04 (0.5%)	3.56 (40.2%)	1.33 (13.8%)	4.93 (54.5%)

( ) は残留放射活性に対する割合、ND：検出限界未満 (検出限界値不明)

同様に、豚を用いた [*N*-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールの経口投与 (16.6 mg/kg 体重) による試験において、投与 17 時間後に検出された代謝物は、筋肉中の代謝物 A のみであった。組織中の放射活性の約 10% は代謝物 A であり、その濃度は 0.04 µg eq/g であった。(参照 5)

上述の試験に基づき、豚におけるジメトリダゾールの代謝経路には、2-メチル基が酸化され、代謝物としてヒドロキシメチル体及びカルボン酸が生成する経路 (図 2 参照)、及び 5-ニトロ基が還元されて 5-アミノ体が生成する経路があり、生成した 5-アミノ体は速やかに分解されて、ニトロイミダゾール環が開裂すると考えられた。(参照 5) 類縁の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すると、アセトアミド及び *N*-(2-hydroxyethyl) oxamic acid を生成する。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全て含まれており、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 11、12) また、アセトアミドはニトロイミダゾール類の一つであるオルニダゾールの代謝物でもある。(参照 13) これらのことから、ジメトリダゾールにおいても、代謝物としてアセトアミドを生成する可能性が考えられた (図 1 参照)。(参照 5、11~13)

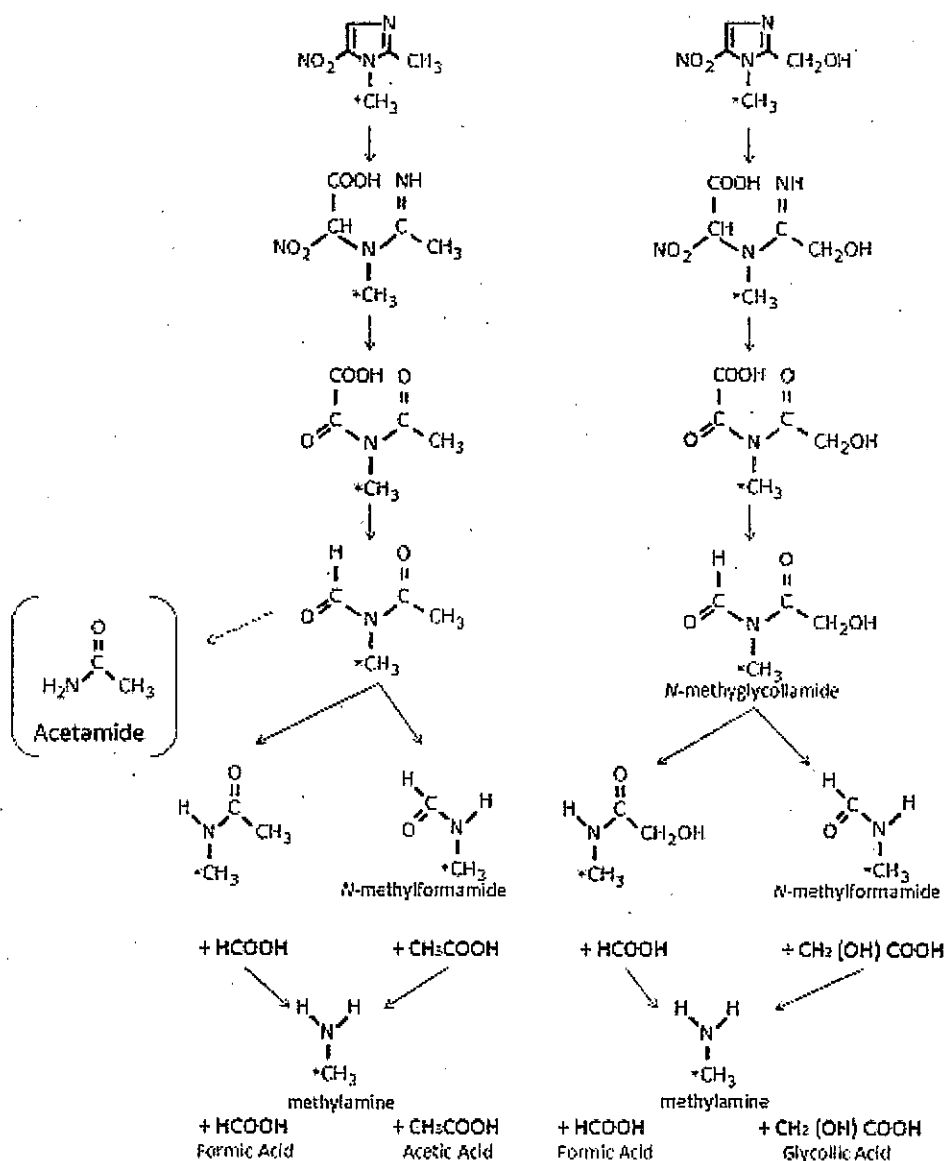


図 1 ニトロイミダゾール環の開裂を介したジメトリダゾールの代謝  
(参照 11~13 に基づき参照 5 の図を改変)

#### (4) 代謝試験 (七面鳥)

七面鳥にジメトリダゾールを単回経口投与 (標識体<sup>2</sup>を 32 mg/kg 体重又は非標識体を 100 若しくは 300 mg/kg 体重) し、投与後 24 時間の尿中の代謝物及びその排泄率がろ紙クロマトグラフィーの紫外線照射又はオートラジオグラフィーにより調べられた。

ろ紙クロマトグラフィーの紫外線照射により、6 種類のスポットが検出された。また、標識体投与群の尿のオートラジオグラフィー分析により、7 種類目のスポットが検出された。

標準品との比較により 4 種類の化合物 [ジメトリダゾール、代謝物 A、B、C (A の硫酸抱合体)] が同定され、総排泄量の 82.8%であった。また、呈色反応により別に代謝物

<sup>2</sup> [2-methyl-<sup>14</sup>C]又は[ring-2-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾール



七面鳥の可食部組織（及び卵）におけるジメトリダゾール残留物の代謝物プロファイルは十分に示されていない。七面鳥に<sup>14</sup>C標識ジメトリダゾールを単回経口投与した試験では、投与72時間後の可食組織（腎臓、肝臓、筋肉及び皮膚）における放射活性濃度は定量限界（0.03～0.05 µg/g）未満であったと報告された。しかし、その試験方法は確認されたものではなく、組織からの水溶性残留物が効率的には抽出されにくいベンゼン抽出法が用いられており、この結果からは明確な判断はできない。

しかしながら、メトロニダゾール及びイプロニダゾールのようなジメトリダゾールの類似物質である5-ニトロイミダゾール類に属する他の薬剤の主要代謝物は、試験された全ての動物種で定性的に同様である。したがって、七面鳥におけるジメトリダゾールの代謝経路はおそらく広範であり、豚におけるジメトリダゾールと同様の代謝経路をたどると考えられた。（参照8）

ジメトリダゾールについて提出された報告書では議論されていないが、メトロニダゾール等の他のニトロイミダゾール類で行われた試験の結果から、ジメトリダゾールの分解物として、発がん物質として知られているアセトアミドが生じる可能性が示唆された。また、ロニダゾールで行われた試験の結果から、活性代謝物又は代謝中間体が組織内にあるタンパク質や核酸等の生体成分と反応して付加体を生じる可能性を考慮する必要がある。現在のところ、家きん及び豚における組織中のジメトリダゾールの総残留物の物性は十分に特徴付けられていない。（参照5）

総合的に考えて、七面鳥におけるジメトリダゾールの代謝では、① 2位のメチル基が酸化され、代謝物A及びBが生成する、② 5-ニトロ基の還元では、アミノ化合物が生成する、③ 5-ニトロイミダゾール環の開裂を伴うアミノ化合物への代謝中間体は、化学発がん物質のイニシエーション機序と同様にタンパク質又は核酸と共有結合する可能性があり、また、5-ニトロイミダゾール環の開裂により発がん物質として知られているアセトアミドを生じる可能性がある。（参照8）

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験（豚）

豚（2頭）に[*N*-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールを単回経口投与（29.8又は16.6 mg/kg体重）し、投与6及び17時間後の各組織〔肝臓、腎臓、筋肉（前肢）及び脂肪〕中の総残留濃度が測定された。

各組織中の総残留濃度を表3に示した。（参照5）

表3 豚における組織中総残留濃度（µg eq/g）

投与後時間	6時間後	17時間後
投与量	29.8 mg/kg 体重	16.6 mg/kg 体重
肝臓	15.40	3.00
腎臓	36.05	1.48
筋肉	8.59	0.42

脂肪	3.60	*
----	------	---

\*: 測定せず。

豚 (4 頭、体重 12~22 kg) に [*N*-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールを単回経口投与 (19~37 mg/kg 体重) し、投与 24、48 及び 72 時間後の生検した筋肉及び投与 7 日後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中の総残留濃度が測定された。

各組織中の総残留濃度を表 4 に示した。(参照 5)

表 4 豚における組織中総残留濃度 (µg eq/g)

試料	投与後時間 (時間)			
	24	48	72	168
肝臓	/	/	/	0.91
腎臓	/	/	/	0.81
筋肉	/	/	/	0.32
筋肉 (生検)	0.67 (3 頭)	0.27 (3 頭)	0.40 (1 頭)	/
脂肪	/	/	/	0.37

出荷可能な体重に近い豚 (3 頭/時点) にジメトリダゾールを 5 日間飲水投与 (飲水濃度 0.02%) し、休薬期間 (0、3、5、6 又は 7 日) 後の組織中のジメトリダゾール濃度が微分パルスポーラログラフ法 (検出限界 2 ng/g) により測定された。

各組織中のジメトリダゾール濃度を表 5 に示した。(参照 5)

表 5 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

試料	休薬期間 (日)				
	0	3	5	6	7
肝臓	ND	*	*	ND	*
腎臓	235	ND	ND	ND	ND
筋肉	301	ND	ND	ND	ND
皮膚	123	*	*	ND	*
脂肪	25	*	*	ND	*

ND: 検出限界 (2 ng/g) 未満、\*: 分析せず。

豚 (3 頭/時点) にジメトリダゾールを 14 日間混餌投与 [混餌濃度 0.24% (推奨用量の約 20 倍)] し、休薬期間 (0、1、2、3 又は 4 日) 後の各組織中のジメトリダゾール濃度が微分パルスポーラログラフ法 (検出限界未記載) により測定された。

各組織中のジメトリダゾール濃度を表 6 に示した。(参照 5)

表 6 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

試料	休薬期間 (日)				
	0	1	2	3	4
肝臓	4	<2	<2	*	*
腎臓	3,137	4	<2	<2	<2
筋肉	4,119	4	<2	<2	<2

皮膚	2,373	12	4	<2	<2
脂肪	754	<2	<2	*	*

\*: 分析せず。

豚(3頭/時点)にジメトリダゾールを少なくとも30日間混餌投与(混餌濃度0.0125%)し、休薬期間(0、1、2、3、4又は5日)後の各組織中のジメトリダゾール濃度が微分パルスポーラログラフ法(検出限界2 ng/g)により測定された。

各組織中のジメトリダゾール濃度を表7に示した。(参照5)

表7 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

試料	休薬期間(日)					
	0	1	2	3	4	5
肝臓	ND	ND	ND	*	*	*
腎臓	168	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	261	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	147	ND	ND	*	*	*
脂肪	53	ND	ND	*	*	*

ND: 検出限界(2 ng/g)未満、\*: 分析せず。

子豚(2~3か月齢、雌1頭/時点)にジメトリダゾールを14日間混餌投与(混餌濃度0.031%)し、投与終了2、6、12、25及び49時間後の各組織(肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚)中のジメトリダゾール及び代謝物Aの濃度が電気化学的検出器付きHPLC(検出限界0.5 ng/g)により測定された。

ジメトリダゾール及び代謝物Aの各組織中濃度を表8に示した。(参照5)

表8 子豚におけるジメトリダゾール及び代謝物Aの組織中濃度 (ng/g)

試料	分析対象	投与終了後時間				
		2	6	12	25	49
肝臓	ジメトリダゾール	ND	ND	ND	ND	ND
	代謝物A	0.9	ND	ND	ND	ND
腎臓	ジメトリダゾール	1.7	ND	ND	ND	ND
	代謝物A	92	6.7	0.7	ND	ND
筋肉	ジメトリダゾール	20	1.3	ND	ND	ND
	代謝物A	500	100	3.2	ND	ND

ND: 検出限界(0.5 ng/g)未満

## (2) 残留試験(鶏)

鶏にジメトリダゾールを6日間飲水投与(飲水濃度0.05%)又は14日間混餌投与(混餌濃度0.025又は0.05%)し、休薬期間(0、1又は2日)後の各組織中のジメトリダゾール濃度がポーラログラフ法<sup>3</sup>(検出限界0.1 µg/g)により測定された。

<sup>3</sup> 初期のポーラログラフ法であるため、ジメトリダゾール及びニトロ基を有する代謝物(代謝物A及びB)を含んだ濃度が測定されている。(参照5、8)



各組織中のジメトリダゾールの平均濃度を表9に示した。(参照5)

表9 鶏における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

試料	休薬期間 (日)								
	0			1			2		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
肝臓	1.7	ND	0.5	ND	ND	*	ND	ND	*
腎臓	0.5	ND	0.1	ND	ND	*	ND	ND	*
筋肉	2.9	ND	0.4	ND	ND	*	ND	ND	*
皮膚	1.8	ND	0.1	ND	ND	*	ND	ND	*

A: 0.05%ジメトリダゾールを6日間飲水投与。B: 0.025%ジメトリダゾールを14日間混餌投与。  
C: 0.05%ジメトリダゾールを14日間混餌投与。ND: 検出限界 (0.1 µg/g) 未満、\*: 試料なし。

鶏にジメトリダゾールを3週間混餌投与 (混餌濃度 125、250 又は 500 ppm) し、最終投与後6日間の卵中のジメトリダゾール濃度がポーラログラフ法<sup>3</sup>(検出限界未記載)により測定された。

500 ppm 投与群の卵中のジメトリダゾール濃度を表10に示した。(参照10)

表10 鶏卵中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

試料 (n=6~22)	最終投与後日数						
	0	1	2	3	4	5	6
アルブミン	5.6±1.2	4.8±1.1	0.6±0.2	0.3±0.1	0.2±0.2	<0.1	<0.1
卵黄	4.5±1.8	4.2±1.7	1.4±1.0	0.4±0.1	0.1±0.1	<0.1	<0.1
全卵*	5.1±1.0	4.6±1.2	0.9±0.4	0.3±0.1	0.1±0.1	<0.1	<0.1

\*: 卵殻を除く。

### (3) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥にジメトリダゾールを24週齢まで混餌投与 (混餌濃度 0.025%、0.05%、0.1% 又は 0.2%) し、種々の休薬期間 (0.025%及び0.05%投与群については、0、3、6、12、24 及び 48 時間、0.1%及び0.2%投与群については、0、3、6、12、24、48、72 及び 96 時間) 後の各組織 (肝臓、腎臓、胸肉、脂肪及び大腿部皮膚) 中のジメトリダゾール濃度がポーラログラフ法<sup>3</sup> (検出限界 0.05 µg/g) により測定された。

各組織中のジメトリダゾール濃度を表11及び表12に示した。(参照5)

表11 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g) ①

試料	混餌濃度	休薬期間 (時間)					
		0	3	6	12	24	48
肝臓	0.05%	6.67	1.17	2.34	0.10	ND	ND
	0.025%	0.12	ND	0.12	ND	ND	ND
腎臓	0.05%	0.64	0.11	0.06	0.08	ND	ND
	0.025%	0.15	0.05	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.05%	3.44	1.98	0.71	0.92	ND	ND
	0.025%	0.10	0.09	0.08	ND	ND	ND

脂肪	0.05%	2.27	1.31	0.75	0.89	0.08	ND
	0.025%	0.12	ND	0.05	ND	0.05	ND
皮膚	0.05%	3.28	1.29	1.10	0.78	0.06	ND
	0.025%	0.06	0.08	0.12	ND	ND	ND

ND：検出限界 (0.05 µg/g) 未満

表 12 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g) ②

試料	混餌濃度	休薬期間 (時間)							
		0	3	6	12	24	48	72	96
肝臓	0.2%	14.88	14.68	8.50	0.21	1.07	0.24	*	0.16
	0.1%	15.20	6.52	6.96	4.75	0.48	ND	ND	0.06
腎臓	0.2%	17.76	12.44	6.75	0.90	0.14	0.14	*	0.08
	0.1%	6.80	0.88	1.65	1.42	0.10	ND	ND	ND
筋肉	0.2%	12.72	12.40	8.66	0.29	1.04	0.23	*	0.06
	0.1%	11.56	5.75	5.24	3.31	0.22	0.08	0.05	0.06
脂肪	0.2%	*	0.03	2.69	*	0.69	0.29	*	0.11
	0.1%	7.40	3.41	2.99	1.81	0.10	ND	0.08	ND
皮膚	0.2%	15.68	6.60	6.67	0.27	0.75	0.22	*	0.10
	0.1%	7.40	3.90	3.84	3.12	0.26	0.10	0.07	0.06

ND：検出限界 (0.05 µg/g) 未満、\*：その休薬時間における試料不足又は試験鶏なし。

七面鳥にジメトリダゾールを6日間飲水投与(飲水濃度0.05%)し、各組織中のジメトリダゾール濃度がポーログラフ法<sup>3</sup>(検出限界0.1 µg/g)により測定された。

各組織中のジメトリダゾール濃度を表13に示した。(参照5)

表 13 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

組織	休薬期間 (日)		
	0	1	2
肝臓	0.68	0.22	ND
腎臓	ND	ND	ND
筋肉	0.92	ND	ND
皮膚	0.38	ND	ND

ND：検出限界 (0.1 µg/g) 未満

七面鳥(10及び20週齢、6羽/時点)にジメトリダゾールを、20週齢の群には0.08%の濃度で7日間、10週齢の群には0.02%の濃度で10週間混餌投与し、休薬期間(0、1、2、3、5、7、10又は14日)後の各組織(肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚)中のジメトリダゾール濃度がGC(検出限界2 ng/g)により測定された。

7日間及び10週間混餌投与後の各組織中のジメトリダゾール濃度を表14に示した。(参照5)

表 14 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

投与期間・ 混餌濃度	試料	休業期間 (日)					
		0	1	2	3	5	7
7 日間 混餌濃度 0.08%	肝臓	9.2	ND	/	ND	ND	/
	腎臓	ND	ND		ND	ND	
	筋肉	168	ND		ND	ND	
	皮膚	170	4.3		ND	ND	
10 週間 混餌濃度 0.02%	肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	NS
	腎臓	ND	ND	ND	ND	ND	NS
	筋肉	125	ND	ND	ND	ND	NS
	皮膚	145	2.5*	3.7*	3.0*	2.5*	2.6*

ND: 検出限界 (2 ng/g) 未満、NS: 採材されなかった。\*: 試料が汚染されていたと考えられた。

#### (4) 残留試験 (豚及び七面鳥)

七面鳥及び豚 (1羽又は頭/時点) を用いた <sup>14</sup>C 標識ジメトリダゾールの経口投与による残留試験 2 試験の結果から、結合残留物の量に関する情報が評価された。

両動物種において、総放射活性の約 50% は排泄されなかった。しかし、結合残留物の性質については不明であった。(参照 9)

豚及び七面鳥を用いた新たな残留試験 2 試験が、治療用量で実施された。両動物種において、ジメトリダゾール及びその主要な水酸化代謝物が分析され、豚では投与 9 日後まで、また七面鳥では投与 12 日後までの皮膚/脂肪から検出された。

標的動物種におけるジメトリダゾールの生体内変化に関する情報は不十分であり、マーカー残留物や標的組織を特定することはできなかった。

測定された代謝物 (ジメトリダゾール及びその水酸化代謝物) の毒性学的及び分析的な有意性が不明であるなど、ルーチン分析法は情報不足により不適切であった。(参照 9)

### 3. 遺伝毒性試験

ジメトリダゾールの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 15 及び 16 に示した。(参照 4、8、9)

表 15 *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 <sub>2</sub> 、his-G46	0.03 mmol/L (−S9)	陽性 (参照 4)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0.03 mmol/L (±S9)	陽性 (参照 4)
	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、 TA102	0.01 µg/mL (±S9)	陽性 (参照 4)

	<i>S. typhimurium</i> TA100 Fr1 (ニトロ還元酵素 欠損株)	100 µg/mL  400 mg/kg 体重を経口又は静 脈内投与したラットの尿	陰性 (参照 4)
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 (参照 4)
有糸分裂遺伝子 変換試験	酵母菌 ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ) D4	500 µg/mL	陽性 (参照 4)
前進突然変異試 験	CHO 細胞 ( <i>HGPRT</i> 遺伝子 座)	~7,500 µg/mL (±S9) <sup>a</sup>	陰性 (参照 8)
染色体変異試験	CHO 細胞 ( <i>HGPRT</i> 遺伝子座)	500~2,800 µg/mL (-S9) 10~820 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 4)
DNA 修復試験	CHO 細胞	≤20 µg/mL <sup>b</sup>	陰性 (参照 8)
不定期 DNA 合 成試験	CHL 細胞	200 µg/mL	陰性 (参照 4)
コメットアッセ イ	ヒトリンパ球	71~354 µmol/L (10~50 µg/mL) (±S9)	陽性 <sup>c</sup> (参照 8)

a : 5,000 µg/mL 以上の S9 存在下で細胞毒性がみられた。(参照 8)

b : 20 µg/mL 超で細胞毒性がみられた。(参照 8)

c : S9 非存在下で DNA 損傷がみられた。(参照 8)

表 16 *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> )	0.7, 1.4 及び 2.8 mmol/L	陰性 (参照 4)
優性致死試験	CDA マウス	1,000 mg/kg 体重/日	陰性 (参照 4)
小核試験	CD1 マウス骨髄細胞	305~915 mg/kg 体重、経口投 与	陰性 (参照 4)
	マウス骨髄細胞	220 mg/kg 体重、腹腔内投与	陰性 (参照 8)
不定期 DNA 合 成試験	F344 ラット肝細胞	1,000 mg/kg 体重/日	陰性 (参照 4)
優性致死試験	マウス	代謝物 A 75 及び 750 mg/kg 体重/日、 経口投与	陰性 (参照 8)

ジメトリダゾールは、*in vitro* のニトロ還元酵素活性を有する *S. typhimurium* 菌株を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた fluctuation test 及び酵母菌を用いた有糸分裂遺伝子変換試験では陽性を示し、ニトロ還元酵素活性欠損株の *S. typhimurium* 菌株を用いた復帰突然変異試験では陰性を示したことから、ジメトリダゾールの遺伝毒性にニトロ還元酵素活性が関連していることが考えられた。(参照 4, 7, 9)

一方で、ジメトリダゾールは *in vitro* のヒトリンパ球を用いたコメットアッセイにお

いて陽性を示した。この試験は好気性下で行われており、S9 非存在下で有意に用量依存的な DNA 損傷がみられ、S9 存在下ではこの損傷はみられなかった。また、この遺伝毒性反応は、嫌気性下で減少し、抗酸化物質 (8-ヒドロキシキノリン、ビタミン C 等) により消失した。これらの結果から、ジメトリダゾールは酸化的な DNA 損傷を誘発し、嫌気性下では異なる機作を示すことが考えられ、ヒトでは好気性下で遺伝毒性を示す可能性が示唆された。(参照 8)

*in vitro* の CHO 細胞を用いた染色体変異試験及び DNA 修復試験、CHL 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、*in vivo* の全ての試験では陰性を示した (参照 4、8、9) ことから、ジメトリダゾールが *in vivo* では遺伝毒性を示さない可能性が示唆された。しかし、類縁のメトロニダゾールについては、ヒトに DNA 損傷を起こすことが報告されており、食品安全委員会は、ジメトリ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判断できなかった。

#### 4. 急性毒性試験

ジメトリダゾールの急性毒性試験結果を表 17 に示した。(参照 4、8)

表 17 ジメトリダゾールの経口又は静脈内投与による LD<sub>50</sub> (mg/kg 体重)

動物種	雌雄	投与方法	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	雌雄	経口	1,790
			1,790*~2,000 60*~290
	不明	静脈内	290
			60*
ラット	雌雄	経口	1,600*~2,500
			70*
	不明	静脈内	70*

\*: ジメトリダゾール (40%)、リン酸二水素カリウム (22%) 及び硫酸カリウム (38%) を含む「可溶性エムトリアル (emtryl soluble)」として投与された。

ジメトリダゾールの経口投与による急性毒性は低い。マウス及びラットの両動物種にみられた臨床所見は、鎮静や呼吸停止による死亡などであった。(参照 8)

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 2 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料 4>

ラットの雌雄を用いたジメトリダゾールの 2 か月間経口投与 (100、2,000 及び 5,000 ppm) による亜急性毒性試験が実施された。

雌においてプロゲステロン量の上昇が、2,000 ppm 投与群 (+112%) 及び 5,000 ppm 投与群 (+167%) でみられた。

本試験の著者は、明らかにみられたホルモンの変調 (血漿中プロゲステロン濃度の上昇) がラットの発がん性試験 [6. (2)] でみられた良性乳腺腫瘍の増殖を招いたと報告し

4 ホルモン値についての記載のみで、内容が乏しいことから参考資料とした。

ている。しかし、投与群の雄ではプロゲステロン濃度に変化はみられなかった。(参照 9)

#### (2) 3 か月間投与試験 (ラット) <参考資料<sup>5)</sup>>

ラットを用いたジメトリダゾールの 3 か月間混餌投与 (0、50 又は 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

臨床症状、体重増加量又は尿検査における投与の影響は報告されておらず、本試験のデータは得られていない。また、病理組織学的検査で異常はみられなかったが、検査に供された動物数は少数 (各群雌雄各 2 例まで) であった。(参照 8)

#### (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>6)</sup>>

ラット (Simonsen Albino (SPF)、雌雄各 10 匹/群) を用いたジメトリダゾールの 13 週間混餌投与 [混餌濃度 0%、0.2%、0.4%、0.6%、0.8% 又は 1% (0、200、400、600、800 又は 1,000 mg/kg 体重/日に相当) <sup>7)</sup>] による亜急性毒性試験が実施された。

1%投与群の雌 3 例は、投与 5 週後に運動失調、斜頸、貧血、興奮及び痙攣がみられ、最初の症状が出現した約 4 週後に死亡した。

0.8%以上投与群の雄の尿中にアルブミンが排出された。

病理組織学的検査では、投与群の雄全例に精巣の萎縮及び変性がみられた。精巣の変化は、一次精母細胞及び二次精母細胞の精子形成停止を伴った精細管の重度の萎縮に関連していた。投与群 (豪州資料では 0.2%及び 0.8%を除く投与群) の雌の卵巣において、原始卵胞数の減少及び顆粒膜細胞の変性の増加が認められた。0.6%投与群を除く各投与群 (豪州資料では 0.6%及び 0.8%を除く投与群) において胃炎が認められた。白血球の僅かな限局性浸潤及びいくつかの例でみられる心筋線維化を特徴とする心臓の変化が、対照群、0.4%及び 1%投与群の各 1 例並びに 0.6%及び 0.8%投与群の各 3 例 (豪州資料では 0.2%及び 1%を除く投与群) に観察された。投与群におけるこの心筋線維化の頻度の増加は、本剤投与に起因する心筋毒性を示唆するものと考えられた。(参照 4、8、10)

JECFA は、500 mg/kg 体重/日<sup>8)</sup>相当の投与により神経系の臨床症状が、最低用量の 100 mg/kg 体重/日相当以上の投与により用量に関連した精巣萎縮がみられたと報告している。(参照 4、10)

#### (4) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料<sup>9)</sup>>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 1 匹/群) を用いたジメトリダゾールの 4 週間混餌投与 [混

<sup>5)</sup> 詳細が不明で、内容が乏しいことから参考資料とした。

<sup>6)</sup> JECFA 評価書 (参照 4) と豪州資料 (参照 8) とで報告されている例数が異なっており、試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

<sup>7)</sup> 豪州資料に基づく換算値。

<sup>8)</sup> JECFA 評価書 (参照 4) に "In the short-term toxicity studies, clinical effects on the nervous system were seen when dimetridazole was incorporated into the diets of rats at 500 mg/kg bw/day..."とあったことから、原文どおり訳して記載した。

<sup>9)</sup> JECFA 評価書 (参照 4) と豪州資料 (参照 8) とで報告されている例数が異なっており、試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

餌濃度 0.36%又は 1.08% (～90 又は 270 mg/kg 体重/日に相当)<sup>10)</sup> による亜急性毒性試験が実施された。対照群は設定されなかった。

0.36%投与群に比べ、1.08%投与群では摂餌量の著しい減少が示された。投与開始 2 週後に 1.08%投与群の雌は、運動失調の初期症状を示し、それは後駆でより顕著であった。その 3 日後に、同投与群の雄に同様の症状がみられた。この麻痺状態は、本試験終了までの間、雌雄でさらに悪化した。0.36%投与群では、毒性症状は認められなかった。

1.08%投与群において、腎臓の軽度のネフローゼ、出血及び点状出血、心臓及び脾臓の出血並びに小葉中心性肝線維化及び肝臓の出血が報告された。

病理組織学的検査では、肺の間質組織が増殖し、気腔(肺胞腔)領域が通常の約 1/2～2/3 に減少した。1.08%投与群の腎臓では、曲尿細管及び髓放線を構成する尿細管において中等度の混濁腫脹がみられた。0.36%投与群での反応はより軽度であった。

1.08%投与群(豪州資料では 0.36%投与群)の雄の精巣では、成熟精母細胞が存在せず、精子細胞が中等度に変性した精細管の軽度の萎縮が観察された。0.36%投与群の雄の精巣では、精子細胞のごく軽度の退行性変化及び精母細胞数の減少がみられた。(参照 4、8)

JECFA は、270 mg/kg 体重/日相当の投与により神経系の臨床症状が、最低用量の 90 mg/kg 体重/日相当以上の投与により用量に関連した精巣萎縮がみられたと報告している。(参照 4、8)

#### (5) 3 か月間投与試験(イヌ) <参考資料<sup>11)</sup>>

イヌ(雌雄各 1 匹/群)を用いたジメトリダゾールの 3 か月間強制経口投与(12.5 又は 50 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、全例に散瞳を伴う眼の充血及び興奮状態の亢進がみられた。50 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に腹部、後肢及び尾部の筋肉に拘縮がみられた。臨床化学検査及び尿検査の結果からは、肝臓又は腎臓の機能に異常はみられなかった。50 mg/kg 体重/日投与群で、慢性腎盂腎炎、肝臓の脂肪化、骨髄細胞数の低下及び甲状腺コロイドの異常がみられた。(参照 8)

#### (6) 13 週間亜急性毒性試験(イヌ) ① <参考資料<sup>12)</sup>>

イヌ(ビーグル種、約 12～30 週齢、雄雌各 2 匹/群)を用いたジメトリダゾールの 13 週間経口投与(0、16、33、66 又は 132 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験が実施された。

体重増加及び摂餌量について、全投与群、特に 66 mg/kg 体重/日以上投与群において減少した。66 mg/kg 体重/日投与群において、拒食症、運動失調、痙攣及び後弓反張(強直性発作)がみられた。

132 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始 39 日後に 1 例が死亡し、残り 3 例が安楽死

<sup>10)</sup> 豪州資料(参照 8)に基づく換算値。

<sup>11)</sup> 試験に供した動物数が各群雌雄各 1 匹と少数であり、試験の詳細が得られなかったことから参考資料とした。

<sup>12)</sup> 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

処置された。この投与群では、全例が 66 mg/kg 体重/日投与群と基本的に同じ症状を示したが、その症状はより早期に発現し、より高度かつ長時間続いた。(参照 4、8)

#### (7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

イヌ (ビーグル種、雄雌各 4 匹/群) を用いたジメトリダゾールの 13 週間経口投与 (0、5、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が骨髄生検のための麻酔により死亡したことを除いて、投与群に死亡はみられなかった。

臨床症状、体重、摂餌量、尿検査、血液及び血液生化学的検査、眼科的及び神経学的検査、臓器重量又は病理組織学的検査について、投与に関連した影響はみられなかった。

(参照 4、8)

食品安全委員会は、本試験において、投与に関連した影響はみられず、参考データではあるが、他のイヌを用いた亜急性毒性試験 [5. (5) 及び(6)] の結果を勘案すると、イヌの亜急性毒性に対する NOAEL は最高用量である 40 mg/kg 体重/日と判断した。

### 6. 慢性毒性及び発がん性試験

1973～1977年の間に実施されたラットを用いた長期試験 3 試験の結果が報告された。それらは、その当時のガイドラインの要件には合致していたが、現行の発がん性試験のガイドラインに準拠していない。(参照 4)

#### (1) 46 週間発がん性試験 (ラット) <参考資料<sup>13)</sup>>

ラット (SD 系、雌 35 匹/投与群、雌 30 匹/対照群) を用いたジメトリダゾールの 46 週間混餌投与 [混餌濃度 0% 又は 0.2% (0 又は 200 mg/kg 体重/日に相当)] による発がん性試験が実施された。投与終了後、さらに 20 週間、対照飼料を与えた。気道感染を制御するため、対照群及び投与群にバイシリン (Bicillin) 140.2 mL を投与開始 0、9、21、31、41 及び 56 週に筋肉内投与した。

投与開始 66 週 (最終投与 20 週後) では対照群 (4/35 例) と比較して、投与群 (25/35 例) で良性乳腺腫瘍が明らかに増加した。また、1 匹当たりの平均乳腺腫瘍数が、対照群の 1.0 と比較して、投与群では 1.7 倍に増加した。悪性乳腺腫瘍はいずれの群にもみられなかった。ジメトリダゾールが腫瘍発生率の実質的な増加を引き起こしたかどうか、又は自然発生的腫瘍の進行時間を短縮させたかどうかは、66 週間のみの本試験においては決定できなかった。

ラットのこの系統は、通常、乳腺腫瘍の高い発生率を有する。(参照 4)

JECFA は、投与群では良性乳腺腫瘍の発生率が有意に増加したと評価している。(参照 4)

<sup>13)</sup> 抗生物質が投与されていること、また、雌のみを用いて、投与群の設定が 1 用量のみであることから参考資料とした。

<sup>14)</sup> ペニシリン系抗生物質



## (2) 122 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (CFY 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたジメトリダゾールの 122 週間混餌投与 [混餌濃度 0、100、400 又は 2,000 ppm (雄では約 0、3.8、15.1 及び 77.7 mg/kg 体重/日、雌では約 0、4.6、18.3 及び 94.1 mg/kg 体重/日に相当)] による発がん性試験が実施された。病理組織学的検査は各群 20 匹のみ行われた。

死亡率は 2,000 ppm 投与群の雌雄及び 400 ppm 投与群の雌で有意に増加した。(参照 8)

試験期間を通じて、100 及び 400 ppm 投与群の雄の平均体重は、対照群より軽度増加したが、2,000 ppm 投与群では、対照群と同じか、それより軽度減少する傾向がみられた。雌では、試験初期の 20 週間を除き、全投与群の平均体重は対照群より軽度減少する傾向があった。平均摂餌量については、対照群及び投与群の間に明らかな差はみられなかった。

対照群、100 及び 400 ppm 投与群に比べて 2,000 ppm 投与群の雌雄において、結節が、より早期に触知され、より高い発生率であった。

2,000 ppm 投与群の雌雄において、乳腺の良性腫瘍 (腺腫、線維腺腫及び線維腫) の有意な増加が認められ、400 ppm 投与群の雌において、2,000 ppm 投与群よりは僅かであるが増加が観察された。400 ppm 以上投与群の雌のこの部位において、腫瘍の発生個数 (担がん動物 1 匹当たりの腫瘍数) の増加が観察された。投与群の雌及び 2,000 ppm 投与群の雄の各 2 例の結節については、病理組織学的検査は行われなかった。乳腺における悪性腫瘍は、投与群で増加することはなかった。(参照 4)

JECFA は、400 ppm 以上投与群の雌において、1 匹当たりの腫瘍個数の増加とともに、良性乳腺腫瘍の発生率が用量相関的に増加したと評価している。(参照 4)

EMEA は、2,000 ppm 投与群の雄及び 400 ppm 以上投与群の雌で良性乳腺腫瘍の発生頻度が増加したが、対照群の雌でも自然発生による良性乳腺腫瘍が高率にみられたと報告している。(参照 9)

また、APVMA は、本試験における NOEL を 100 ppm と設定している。(参照 8)

食品安全委員会は、病理組織学的検査が十分に行われていないことから、NOAEL の設定ができなかった。また、400 ppm (18.3 mg/kg 体重/日に相当) 以上投与群の雌において、1 匹当たりの腫瘍の発生個数の増加とともに良性乳腺腫瘍の発生頻度率が増加していることから、ジメトリダゾールには発がん性が示唆された。

## (3) 128 週間発がん性試験 (ラット) <参考資料<sup>15)</sup>>

ラット (CFY 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたジメトリダゾールの 128 週間混餌投与 [混餌濃度 0 又は 10 ppm (雄では 0 及び約 0.45 mg/kg 体重、雌では 0 及び約 0.57 mg/kg 体重に相当)] による発がん性試験が実施された。実験プロトコルはラットを用いた 122 週間発がん性試験 [6. (2)] と基本的に同様であった。病理組織学的検査は、副腎、膵臓、下垂体、甲状腺 (気管を含む。)、肝臓及び全肉眼病変部位に限定された。

試験終了時の生存率は、対照群の雄及び雌で 32% 及び 20%、投与群の雄及び雌で 12%

<sup>15)</sup> 対照群と投与群の 2 群のみであり、また、詳細が確認できないことから参考資料とした。

及び22%であった。生存率の低さは試験期間の長さに起因していた。ジメトリダゾールの投与は、平均体重及び平均摂餌量に影響を及ぼさなかった。投与に起因する臨床症状はなかった。

臓器重量について、肝臓及び卵巣の相対重量の増加が、投与群の雄及び雌でそれぞれみられた。

投与群の雄に肝臓のうっ血が、雌に胆管の過形成及び肝細胞の変性がみられた。

病理組織学的検査は限られた数の組織で実施されたが、乳腺に及ぼす腫瘍性影響の評価には、影響がないか、あっても僅かであると予想された。

病理組織学的検査では、投与群で悪性腫瘍を有する動物数が僅かに増加した。投与群では、雄で下垂体腺腫が減少し、雌では悪性の乳腺腫瘍の発生率が僅かに増加したが、統計解析により、投与群及び対照群の間の腫瘍の発生率に有意な差は認められなかった。投与群の雌雄に、良性又は悪性の乳腺腫瘍の(有意な)増加はみられなかった。しかし、中間検査において、投与群の雄に対照群よりも多くの担がんラットが認められた。(参照4、8)

JECFA は、雌の乳腺腫瘍の僅かな増加は、統計的に有意ではなかったと報告している。(参照4)

また、APVMA では、唯一の投与群において生存率の減少及び肝臓の変化がみられたことからNOELは設定できなかったと報告している。(参照8)

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 3世代繁殖試験(ラット) <参考資料<sup>16</sup>>

ラット(CFY系、雄10匹及び雌20匹/群)にジメトリダゾールを混餌投与〔混餌濃度0、100又は2,000ppm(0、約10又は約200mg/kg体重/日に相当)〕し、3世代繁殖試験が実施された。被験物質の投与はF<sub>0</sub>世代の交配約80日前に開始し、3世代にわたって継続された。

2,000ppm投与群のF<sub>0</sub>雄では体重増加量及び摂餌量の著しい低下がみられたが、雌ではみられなかった。この影響は、F<sub>1b</sub>又はF<sub>2b</sub>動物の交配前期間には観察されなかった。受胎率、生存率及び妊娠期間は、合計6回の出産のいずれにおいても対照群と投与群でほぼ同じであった。

F<sub>0</sub>及びF<sub>2b</sub>世代の交配時には、母動物の哺育能力と児動物の死亡率に及ぼす有害影響は観察されなかったが、投与群において、児動物(F<sub>1b</sub>)の死亡率が増加した。この死亡率の増加は、ほぼ授乳を停止した母動物数の増加によるものであった。F<sub>1b</sub>母動物における授乳の停止が投与によって誘発された可能性は除外できなかったが、同様の影響はF<sub>0</sub>又はF<sub>2b</sub>のいずれでも観察されなかったため、投与によるものではないと考えられた。

得られた結果のいくつかは矛盾していたが、この報告書の著者は、ジメトリダゾールがラットの生殖機能に何らかの悪影響を及ぼしたとの断定はできないと結論している。

(参照4、8)

<sup>16</sup> 本試験の用量設定の公比が大きいこと、100ppm投与群の影響が記載されておらず、詳細が確認できないことから参考資料とした。

## (2) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (NZW 種、23 匹/群) の妊娠 6~18 日にジメトリダゾールを強制経口投与 (0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 29 日に母動物を安楽死させ、子宮内容物の検査を行った。

母動物では、摂餌量及び体重増加量の減少や流産といった母体毒性が、用量依存性を伴って全ての投与群に認められた。120 mg/kg 体重/日投与群では、死亡及び全胚吸収がみられた。胎児体重及び胎盤重量の軽度の減少 (投与群不明) がみられたが、胎児の成長・発育はジメトリダゾールの投与による影響を受けなかった。催奇形性作用もみられなかった。(参照 4、8)

JECFA は、投与量に関連した胎児体重の減少がみられ、最高用量の 120 mg/kg 体重/日のみで有意差があったと報告している。(参照 4)

APVMA は、本試験において NOEL は設定できなかったとしている。(参照 8)

食品安全委員会は、本試験において、全投与群に母体毒性がみられたことから、母動物に対する LOAEL を 30 mg/kg 体重/日と設定した。一方、120 mg/kg 体重/日投与群で投与量に関連した胎児重量の減少がみられたが、記述が曖昧であることから、胎児毒性に対する NOAEL の設定ができなかった。催奇形性はみられなかった。

## 8. ヒトにおける知見

利用可能な情報はない。(参照 4)

### 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 におけるジメトリダゾールの評価は 1990 年に公表されている。 *in vitro* 及び *in vivo* のほ乳動物を用いた試験系において、ジメトリダゾールは変異原性作用を示さなため、JECFA は、ラットにおける良性乳腺腫瘍数の増加の発生に関するメカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えた。しかし、可能性のある発がんメカニズムを示唆する証拠は提出されなかった。

ラットを用いた複数の投与量が設定された長期試験において、ジメトリダゾールの NOEL は混餌濃度 100 ppm (4 mg/kg 体重/日に相当) と報告されているが、JECFA は、第二の動物種を用いた発がん性試験の結果がないため、このラットの試験の結果のみに基づいて一日摂取許容量 (ADI) を設定することはできないと判断した。(参照 4、10)

##### (2) EU (EMEA 及び SCAN) における評価

EU では、EMEA 及び動物栄養に関する科学委員会 (The Scientific Committee for Animal Nutrition (SCAN)) がジメトリダゾールについて評価している。

1996 年に公表された EMEA の評価書によれば、初回の評価は EMEA により行われた。提出された代謝試験は、投与動物体内におけるジメトリダゾールの代謝物の正確な定性的及び定量的評価をするためには十分ではなかった。しかし、検出感度が不十分な手法を用いて実施されたものであるが、入手可能な情報から、ジメトリダゾールの相当量が代謝され、生成された代謝物は迅速に消失することが示された。これらの情報に基づき、ジメトリダゾール及びニトロイミダゾール構造を保持したその代謝物を含む抽出可能な残留物に関して、暫定的最大残留基準値を 10 µg/kg とすることが提案された。

(参照 6) その後、新たに発がん性に関する資料等が提出された。提出された資料から、申請者はラットで観察された良性乳腺腫瘍の増加はプロゲステロン濃度上昇により誘発されたものとしていたが、EMEA は、プロゲステロン濃度は雌でのみ上昇し、腫瘍は雌雄両性で発生していることから、プロゲステロン濃度に因果関係があるのではなく偶然に発生したものである可能性があるとして判断した。また、EMEA は、他のニトロイミダゾール類がマウスに悪性腫瘍を引き起こすことを認識しており、ジメトリダゾールに関しては、利用できるマウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験はないが、EMEA はジメトリダゾールのマウスを用いた発がん性試験を特に要求しなかった。EMEA では、NOEL が特定できなかったことから、ADI は設定できなかったとしている。(参照 9)

2000 年に SCAN は、飼料添加剤としてのジメトリダゾールの使用についての意見を発表している。SCAN は、示されたエビデンスの重みから、ジメトリダゾールはほ乳動物に対して遺伝毒性物質であるとはみなさないとし、少数の意見としながらも遺伝毒性発がん物質ではないと判断している。その結果、ジメトリダゾールの発がん性に関値はあるとして、CFY ラットを用いた 122 週間の発がん試験の NOEL 4.6 mg/kg 体重/日に安全係数 1000 (この安全係数には CFY ラットを用いた 122 週間発がん性試験が GLP に準拠していないこと及びホルモンに関するデータが提案されている発がん機作に雄は一致していないことを考慮している。) を適用し、毒性学的 ADI を 0.0046 mg/kg 体重/

日と算出している。<sup>17</sup> (参照 14)

### (3) 臺灣 (APVMA) における評価

APVMA は、ジメトリダゾールについて 1986 年及び 1987 年に評価し、2007 年に再評価している。

1986 年の評価において、APVMA はラットを用いた 2 年間の発がん性試験の NOEL 3.8 mg/kg 体重/日に安全係数 2,000 を適用し、ADI を 0.002 mg/kg 体重/日と設定した。この大きな安全係数は、データが不完全であったことによるものであった。

複数の国でジメトリダゾールの食用動物への使用の中止、発がん性の未解決、投与動物の残留の消失を取り巻く不確かさにより、APVMA は 2002 年から再評価を始めた。2007 年に、毒性学的評価の結果から、試験の不足は重大であり、設定した ADI は支持できないとし、設定した ADI を削除した。(参照 8、15)

## 2. 食品健康影響評価

ジメトリダゾールの薬物動態試験の結果から、ジメトリダゾールは、生体成分を含む低分子に分解される以外に、類縁のロニダゾールと同様に、活性代謝物又は代謝中間体が組織タンパク質や核酸等と共有結合する可能性がある。

各種遺伝毒性試験により、ジメトリダゾールは *in vitro* のニトロ還元酵素活性を有する細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた fluctuation test 及び酵母菌を用いた有糸分裂遺伝子変換試験では陽性を示し、ニトロ還元酵素活性欠損株を用いた復帰突然変異試験では陰性を示したことから、ジメトリダゾールの遺伝毒性にはニトロ還元酵素活性との関連があると考えられた。一方で、ジメトリダゾールは *in vitro* のヒトリンパ球を用いたコメットアッセイにおいて陽性を示し、好気性下の S9 非存在下で DNA 損傷がみられており、ヒトでは好気性下で遺伝毒性を示す可能性が示唆された。*in vivo* の全ての試験では陰性を示し、ジメトリダゾールは *in vivo* では遺伝毒性を示さない可能性が示唆された。しかし、類縁のメトロニダゾールについては、ヒトに DNA 損傷を起こすことが報告されており、ジメトリ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判断できなかった。

また、ラットを用いた発がん性試験が 3 試験報告されている。そのうち 2 試験では、詳細が報告されていないことから、ジメトリダゾールの発がん性について判断できなかった。122 週間発がん性試験において、良性乳腺腫瘍の増加が認められ、ジメトリダゾールには発がん性が示唆された。ジメトリダゾールの発がん性試験にはラット以外の動物種を用いた試験はなく、また、遺伝毒性と発がん性の関連性が不明である。

各種毒性試験の結果から得られた NOAEL 等の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験における母体毒性に基づく LOAEL 30 mg/kg 体重/日であった。しかし、利用可能な毒性試験が限られており、ジメトリダゾールの毒性プロファイルの詳細が不明であることから、現在得られている NOAEL 等を ADI の設定に用いることはできないと考え

<sup>17</sup> ジメトリダゾールは EU において、動物用医薬品、飼料用添加物としての使用が禁止されている。(参照 16、17)

られた。

以上のことから、ジメトリダゾールについては、DNA との共有結合残留物が生成される可能性があること、遺伝毒性を示す可能性を判断することはできず、発がん性が示唆されたこと及び ADI の設定に適切な NOAEL 等が得られなかったことから、ADI を設定できなかった。

表 18 JECFA、EMEA 及び APVMA 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)		
			JECFA	EMEA	APVMA
マウス	5 日間経口急性毒性	100、250、500、 1,000 ppm、強制経口	/	/	— 1,000 ppm : 全例死亡
ラット	4 週間経口急性毒性	50、100、強制経口	/	/	— 投与による影響なし
	2 か月間経口急性毒性	100、2,000、 5,000 ppm、経口	/	— 2,000 ppm 雌 : 血漿中プロゲステロン濃度上昇	/
	3 か月間経口急性毒性	0、50、100、混餌	/	/	— 投与による影響なし
	13 週間経口急性毒性	0%、0.2%、 0.4%、0.6%、 0.8%、1%、混餌	— 0.2%雄 : 精巣の萎縮及び変性	/	— 0.2%雄 : 精巣の萎縮及び変性
	46 週間発がん性	雌のみ 0%、0.2%、混餌 (Bicillin 筋肉内投与)	— 0.2% : 良性乳腺腫瘍増加	/	— 0.2% : 良性乳腺腫瘍増加 (頻度および数/個体)
	122 週間発がん性	0、100、400、 2,000 ppm (雄 : 0、3.8、15.1、 77.7、雌 : 0、 4.6、18.3、 94.1)、混餌	100 ppm (乳腺腫瘍に対する NOEL)	100 ppm : 乳腺腫瘍の増加	100 ppm 400 ppm 雌 : 死亡率の増加、良性乳腺腫瘍の増加 (頻度および数/個体)
	128 週間発がん性	0、10 ppm (雄 : 0、0.45、雌 : 0、 0.57)、混餌	— 10 ppm 雄 : 中間検査で担がん動物数の増加	/	— 10 ppm : 肝臓 (雄) 及び卵巣 (雌) の相対重量の増加、肝臓のうっ血 (雄)、胆管過形成及び肝実質細胞変性 (雌)、悪性乳腺腫瘍の増加 (雌)
	3 世代繁殖毒性	0、100、2,000 ppm (0、10、200)、混餌	— 生殖能への影響なし、催奇形性なし	/	— 2,000 ppm : F <sub>0</sub> 雄の体重増加量及び摂餌量の低下

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無作用量等 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	APVMA
ウサギ	発生毒性	0、30、60、 120、経口 (妊娠 6~18日)	— 母動物：30：摂餌量、体重の 減少、流産 胚：120：死亡・胚吸収増加 催奇形性なし		— 母動物：30：摂餌 量、体重の減少、 流産 胚：吸収率の増加
イヌ	4週間亜 急性毒性	0.36%、1.08% (~90、270) 混餌	— 0.36%：摂餌量減少、肺 (間 質組織増殖)、腎臓 (小程度 の混濁腫脹)、精巣 (退行性 変化及び精母細胞数減少)		— 0.36%：成熟精母 細胞の不在及び精 細胞の中等度の変 性を伴う輸精管の 軽度萎縮
	10~30 日間投与	50、100、恐らく 経口			— 運動失調、脊髓灰 白質に微小出血
	13週間 亜急性毒 性	0、16、33、66、 132、経口	— 16：体重増加量及び摂餌量減 少		— 16：体重増加量及 び摂餌量減少
	13週間 亜急性毒 性	0、5、10、20、 40、経口	— 有害影響なし		40 (NOEL) 有害影響なし
ADI 設定根拠			—	—	—
ADI 設定根拠資料			—	—	—
ADI			—	—	—



<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	名称
代謝物 A	2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール
代謝物 B	1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-カルボン酸
代謝物 C	1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-イルメチルヒドロゲンスルフェート
代謝物 D	1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-イルメチルグルコシドウロニックアシッド
代謝物 E	1,2-ジメチル-5-アミノイミダゾール

<別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority)
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
GC	ガスクロマトグラフィー
EMEA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体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 <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
SCAN	動物栄養に関する科学委員会 (The Scientific Committee for Animal Nutrition)
TLC	薄層クロマトグラフィー

<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, 15<sup>th</sup> Ed. 2013
3. 塩野義製薬株式会社 医薬品添付文書“フラジール®内服錠 250 mg”, 2014年8月改訂（第13版）
4. JECFA: Dimetridazole. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 25, 1990, nos 667 on INCHEM
5. JECFA: Dimetridazole. Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 1989
6. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, DIMETRIDAZOLE (1), Summary Report, 1996
7. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, DIMETRIDAZOLE (2), Summary Report, 1996
8. APVMA: The reconsideration of registrations of products containing dimetridazole and their associated approved labels: Final Review Report and regulatory Decision. 28 June 2007
9. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, DIMETRIDAZOLE (3), Summary Report, 1996
10. JECFA: Dimetridazole. 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
11. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成26年5月20日付け府食第389号) 別添1: 動物用医薬品評価書メトロニダゾール 2014年5月
12. Koch RL, Chrystal EJ, Beaulieu BB Jr, Goldman P: Acetamide - a metabolite of metronidazole formed by the intestinal flora. *Biochemical Pharmacology*, 1979 Dec 15; 28(24): 3611-3615.
13. Bendahmane M, Chauvet Monges AM, Braguer D, Peyrot V, Crevat A: The *in vitro* effect of some nitroimidazoles on microtubule formation. *Biochemical Pharmacology*, 1984 Jun 15; 33(12): 1937-1940.
14. EUROPEAN COMMISSION: Opinion of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the use of Dimetridazole in animal feedingstuffs. expressed on 12 September 2000
15. Australian Government Department of Health: ADI LIST, Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals, Current as of 30 June 2014
16. EUROPEAN COMMISSION: Commission Regulation (EC) No 2205/2001 of 14 November 2001 amending Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feeding stuffs as regard withdrawal of the authorization of certain additives. *Official Journal of the European Communities*, L 297/3, 15.11.2001
17. EUROPEAN COMMISSION: Commission Regulation (EC) No 1798/95 of 25 July

1995 amending Annex IV to Council Regulation (EEC) No 2377/90 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. Official Journal of the European Communities, No L 178/20, 26.7.95

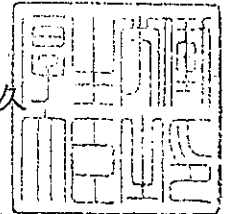




厚生労働省発食安 0907 第1号  
平成 27 年 9 月 7 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アシベンゾラルー S-メチル  
農薬イソキサフルトール  
農薬オキサチアピプロリン  
動物用医薬品クロルプロマジン  
農薬シクロプロトリン  
動物用医薬品ジメトリダゾール  
動物用医薬品セフチオフル  
農薬トリアファモン  
動物用医薬品ノルフロキサシン  
農薬フルオキサストロビン  
農薬メトラフェノン  
動物用医薬品メトロニダゾール  
動物用医薬品ロニダゾール

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくメトロニダゾールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# メトロニダゾール

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めたことの見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：メトロニダゾール [ Metronidazole ]

(2) 用途：抗原虫剤

5-ニトロイミダゾール類に属する抗原虫剤である。原虫又は菌体内で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と考えられる。また、反応の途中で生成したヒドロキシルラジカルが、DNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招くとも報告されている。

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。

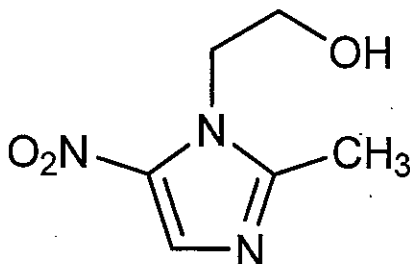
日本では、動物用医薬品としては承認されていないが、ヒト用医薬品としてトリコモナス症、ヘリコバクター・ピロリ感染症等の治療薬として承認されている。

(3) 化学名

2-(2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol (IUPAC)

2-methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_6H_9N_3O_3$

分子量 171.15

## 2. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメトロニダゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (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、毒性学的な評価を行っていない。

### (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学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。

### (3) 食品健康影響評価について

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。

## 3. 諸外国における状況

JECFAにおいて1989年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

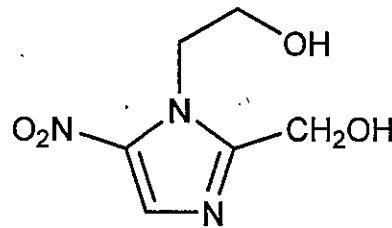
米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。



#### 4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として定める現行の管理措置を維持することとし、メトロニダゾールは食品に含有されるものであってはならないものとする。

規制対象物質はメトロニダゾール及び代謝物 A とする。代謝物 A には親化合物と比較して約 10 倍の遺伝毒性があることが確認されていることから、規制対象に含めることとした。



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 (代謝物 A)

なお、JECFA において残留試験は実施されていないが、別途薬物動態試験が実施されている。その結果は以下のとおりである。

①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%)、その硫酸及びグルクロン酸抱合体 (投与量の 7~11% 及び 3~11%)、代謝物 A (投与量の 4%)、代謝物 B (投与量の 0.2%) 及び代謝物 C (投与量の 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、その硫酸及びグルクロン酸抱合体であった。

②ラット (体重 200 g、雌) に [ring-2-<sup>14</sup>C] 標識メトロニダゾールを単回投与 (10 mg/kg 体重) し、最終投与 1、4、8 及び 24 時間後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるメトロニダゾールの残留濃度について測定した。

表1: ラットに [ring-2-<sup>14</sup>C] 標識メトロニダゾールを単回投与した後の各組織中の総残留濃度 (µg eq/mL又はg)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	1	4	8	24
筋肉	5.71	2.48	1.12	0.29
肝臓	11.04	6.84	3.41	1.98
腎臓	8.57	5.04	1.98	1.57

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 暫定基準告示  
平成24年 2月22日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成26年 5月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成27年12月15日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長     |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授   |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問           |
| 佐野 元彦  | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授           |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 二村 睦子  | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長   |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授        |
| 鱒淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

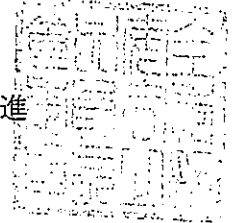
答申

メトロニダゾールについては、食品に含有されるものであってはならないとする現行の食品規格を維持することが妥当である。

府食第389号  
平成26年5月20日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

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、メトロニダゾールに一日摂取許容量を設定することは適当でない。

別添1

# 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

## 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
<b>III. 食品健康影響評価 .....</b>	<b>23</b>
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  
2014年 5月 20日 第514回食品安全委員会  
(同日付で厚生労働大臣に通知)

〈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)

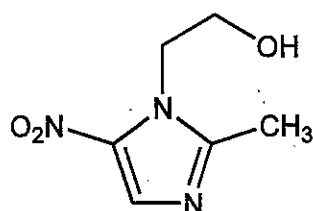
### 4. 分子式

$C_6H_9N_3O_3$

### 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ルラジカルが、DNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招くとも報告されている。(参照 3、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グロストリジウム）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<sup>1</sup>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)

<sup>1</sup> 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- <sup>14</sup> C]メトロニダゾール	エタノール基の 1 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[2-ethanol- <sup>14</sup> C]メトロニダゾール	エタノール基の 2 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[ring-2- <sup>14</sup> C]メトロニダゾール	イミダゾール環の 2 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
<sup>14</sup> 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、膈内投与時では 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-<sup>14</sup>C]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<sup>14</sup>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 (µg 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-<sup>14</sup>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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>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ーラログラフィーにより調べられた。

母乳中の平均濃度は 4 時間後に 3.4 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、膈分泌液、精液、唾液及び母乳を含む組織及び体液によく移行し、治療用量では脳脊髄液まで達する。(参照 8)

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%、大腸では 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ィーにより調べられた。

6 種類の代謝物 (メトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体、代謝物 C、代謝物 A 及びそのグルクロン酸抱合体並びに代謝物 B) が同定された。(参照 5)

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。

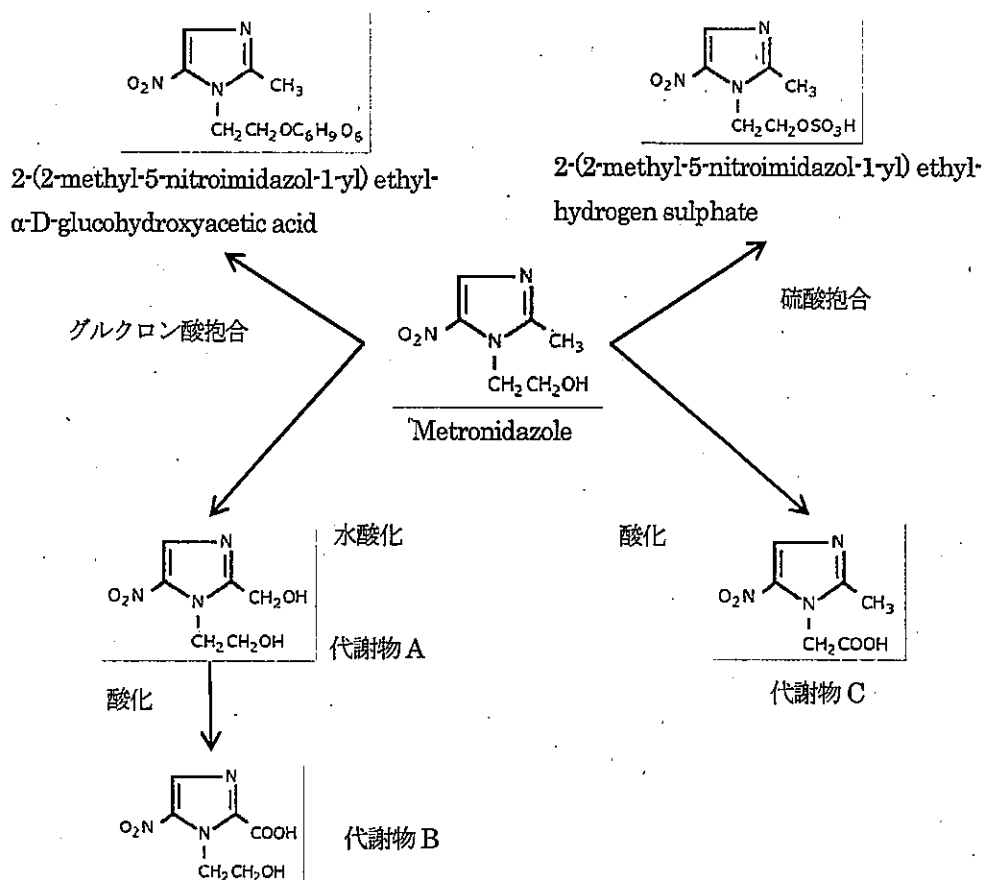


図 1 ヒト、ラット及びイヌにおけるメトロニダゾールの代謝の概要

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-<sup>14</sup>C]又は[2-ethanol-<sup>14</sup>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・パーフリンゲンズとともに培養し、メトロニダゾールの代謝が調べられた。

この条件下では、アセトアミド及び *N*-(2-hydroxyethyl) oxamic acid が同定された。これらの二つの代謝物には、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*acetylethanolamine、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*acetylethanolamine 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)

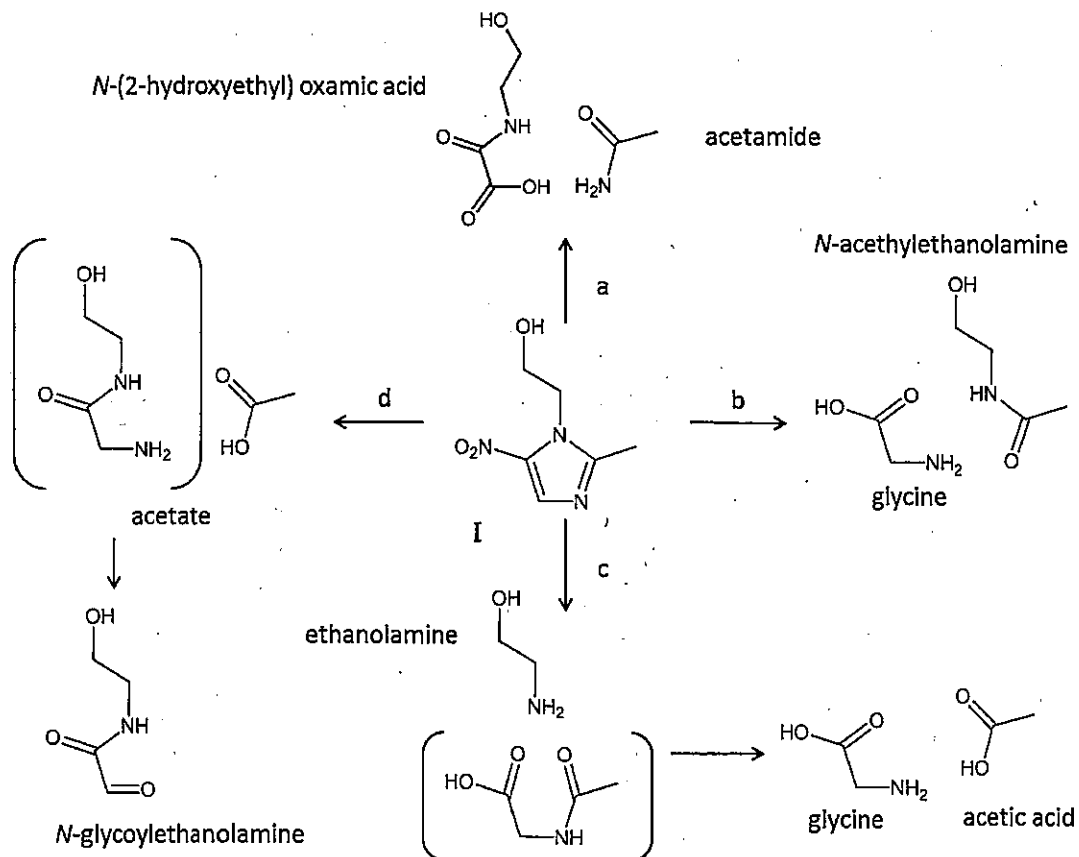


図2 メトロニダゾールの断片化の経路

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ール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/L,8-DNP <sub>6</sub>	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) <sup>a</sup>	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	マウス骨髄細胞、ラット骨髄細胞	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 <sup>2</sup> ) 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 (骨髄、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 <sup>a</sup> (参照 3)

<sup>2</sup> 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 LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub>

動物	投与経路	LD <sub>50</sub> (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<sup>3</sup>)

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)

<sup>3</sup> 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<sup>4</sup>)

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 は設定できなかつたとしている。(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<sup>4</sup>)

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つたとしている。(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<sup>4</sup>)

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つたとしている。(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<sup>4</sup>)

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 は設定できなかつたとしている。(参照 3)

<sup>4</sup> 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<sup>5</sup>)

ラットを用いたメトロナゾールの 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。別群にはメトロナゾールを 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。

EMEA では、本試験の NOEL は設定できなかつたとしている。(参照 3)

## (3) 発がん性について

マウス (Swiss 系、6~8 週齢) を用いたメトロナゾールの混餌投与 (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つた。(参照 11)

表 7 マウスを用いたメトロナ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)

メトロナゾールは、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)

<sup>5</sup> 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、EMEA 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。

子宮頸癌の増加が膻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学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 : $\geq 75$ 雄 : 体重低下、精子低形 成 CF-1 : $\geq 75$ 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	— $\geq 25$ : 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	— $\geq 75$ : 成長率低下
	80 週間慢性毒性	75、150、300、 経口投与	— $\geq 75$ : 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)	— $\geq 75$ : 運動失調、振戦
サル	14 週間亜急性毒性	45、100、225、 経口投与	— $\geq 45$ : 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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	(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. 14<sup>th</sup> 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 reevaluation 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, 12<sup>th</sup> 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・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
1	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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、</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>	<p>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。</p>

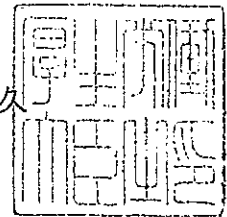
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安 0907 第1号  
平成 27 年 9 月 7 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アシベンゾラルー S-メチル  
農薬イソキサフルトール  
農薬オキサチアピプロリン  
動物用医薬品クロルプロマジン  
農薬シクロプロトリン  
動物用医薬品ジメトリダゾール  
動物用医薬品セフチオフル  
農薬トリアファモン  
動物用医薬品ノルフロキサシン  
農薬フルオキサストロビン  
農薬メトラフェノン  
動物用医薬品メトロニダゾール  
動物用医薬品ロニダゾール

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 9 月 7 日付け厚生労働省発食安 0907 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくロニダゾールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# ロニダゾール

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めたことの見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ロニダゾール [ Ronidazole ]

(2) 用途：寄生虫駆除剤/抗原虫剤

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。

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及び治療並びに豚赤痢の予防及び治療を目的に使用されると報告されていた。また、1996年以前のEMEAの評価書によれば、ハトのトリコモナス症及び牛の臍トリコモナス症の治療にも使用されると報告されていた。現在、EUではロニダゾールを最大残留基準値 (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。

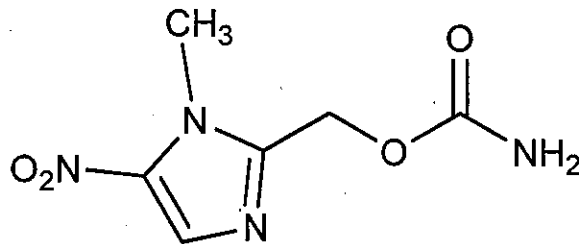
国内では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

(3) 化学名

(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl carbamate (IUPAC)

1-methyl-5-nitroimidazole-2-methanol carbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_6H_8N_4O_4$

分子量 200.15

## 2. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたロニダゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (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、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。

1994年の評価では求められたデータが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。

### (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、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MRLとして2 ng/gを容認することを提案し、適用された。

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、本剤はMRLが設定できない成分が掲載されるCOUNCIL REGULATAION (EEC) No 2377/90の附属書IVに収載され、使用が禁止された。

### (3) 食品健康影響評価について

ロニダゾールの遺伝毒性を判断できず、発がん性が示唆されたことから、ADIを設定すべきでないと判断した。

## 3. 諸外国における状況

JECFAにおいて1994年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

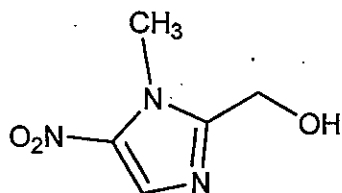
米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

#### 4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として定める現行の管理措置を維持することとし、ロニダゾールは食品に含有されるものであってはならないものとする。

規制対象物質はロニダゾール及び代謝物HMMNIとする。代謝試験の結果において、代謝物HMMNIが主要な代謝物として検出されていることから、規制対象に代謝物HMMNIを含めることにした。

また、代謝物HMMNIはジメトリダゾールから生成する代謝物A (2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール) と同一物質である。ジメトリダゾールも食品中に「不検出」とする農薬等の成分であることから、代謝物HMMNIが検出された場合は、ジメトリダゾールの使用実績等に関わらず、「不検出」を適用するものとする。



2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール (代謝物 HMMNI)

なお、JECFA における残留試験結果は以下のとおりである。

##### (1) 豚

① 豚 (体重 20~30 kg、雄雌混合 3 頭/時点) に [*N*-methyl-<sup>14</sup>C] 標識ロニダゾールを 3 日間混餌投与 (7 mg/kg 体重/回、混餌濃度 0.006% に相当、1 日 1 回) し、最終投与 6 時間、3、7、14、28 及び 42 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について燃焼法 (検出限界未記載) により測定した。

表1: 豚に [*N*-methyl-<sup>14</sup>C] ロニダゾールを3日間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度

(µg eq/g)

組織	最終投与後日数					
	6 時間	3	7	14	28	42
筋肉	6.32	0.49	0.52	0.35	0.18	0.13
脂肪	1.46	0.30	0.25	0.15	0.06	0.05
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

② 去勢豚 (体重約 20 kg、4 頭) に [*N*-methyl-<sup>14</sup>C] 標識ロニダゾールを 3 日間混餌投与 (6.7~12 mg/kg 体重/day) し、最終投与 6 及び 72 時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度を測定した。

表2: 豚に[N-methyl-<sup>14</sup>C]ロニダゾールを3日間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度 (µg eq/g)

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

③ 豚(体重約 265 kg、雌雄 3 頭/群)にロニダゾールを 7 日間飲水投与(濃度 0.012%)し、最終投与 1 及び 3 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について微分パルスポーラログラフ法(検出限界未記載)により測定した。

表3: 豚にロニダゾールを7日間飲水投与した後の各組織中の総残留濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数	
	1	3
筋肉	24	ND
脂肪	ND	ND
肝臓	ND	ND
腎臓	ND	ND

ND : 検出されず(感度: 2 ng/g)

④ 豚(体重約 165 kg、雌雄計 3 頭/時点)にロニダゾールを 7 日間飲水投与(濃度 0.012%)し、最終投与後 0 及び 1 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について微分パルスポーラログラフ法(検出限界未記載)により測定した。

表4: 豚にロニダゾールを7日間飲水投与した後の各組織中の総残留濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数	
	0	1
筋肉	3,010	80
脂肪	58	ND
肝臓	ND	ND
腎臓	14	ND

ND : 検出されず(感度: 2 ng/g)



⑤ 豚（体重約 55 kg、雌雄計 3 頭/時点）にロニダゾールを 7 週間（体重が約 165 kg になるまで）混餌投与（濃度 0.009%）し、最終投与 0 及び 1 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について微分パルスポーラログラフ法（検出限界未記載）により測定した。

表5: 豚にロニダゾールを7週間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数	
	0	1
筋肉	612	152
脂肪	20	4
肝臓	ND	ND
腎臓	16	6

ND : 検出されず (感度 : 2 ng/g)

⑥ 豚（体重約 55 kg）にロニダゾールを 12 週間（体重が約 386 kg になるまで）混餌投与（濃度 0.009%）し、最終投与 0 及び 1 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度について微分パルスポーラログラフ法（検出限界未記載）により測定した。

表6: 豚にロニダゾールを12週間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数	
	0	1
筋肉	409	9
脂肪	4	ND
肝臓	ND	ND
腎臓	1.3	ND

ND : 検出されず (感度 : 2 ng/g)

## (2) 七面鳥

① 七面鳥のヒナ（3週齢）に[N-methyl-<sup>14</sup>C]標識ロニダゾール又は[ring-2-<sup>14</sup>C]標識ロニダゾールを4日間混餌投与（混餌濃度0.006%）し、最終投与0、2、5、10、14及び21日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾールの残留濃度（検出限界未記載）を測定した。

表7: 七面鳥に<sup>14</sup>Cで標識したロニダゾールを4日間混餌投与した後の各組織中の総残留濃度  
( $\mu\text{g eq/g}$ )

組織	最終投与後日数					
	0	2	5	10	14	21
筋肉	3.0	0.28	0.09	0.26	0.03	0.04
脂肪	-	0.37	-	-	-	-
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

- : 詳細不明

② 七面鳥に[N-methyl-<sup>14</sup>C]標識ロニダゾール又は[ring-2-<sup>14</sup>C]標識ロニダゾールを3日間混餌投与(混餌濃度0.006%)し、最終投与0、2及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるロニダゾール及びその代謝物HMMNIの残留濃度についてTC及び電気泳動法(検出限界未記載)により測定した。

表8: 七面鳥に<sup>14</sup>Cで標識したロニダゾールを3日間混餌投与した後の各組織中の総残留、ロニダゾール及び代謝物HMMNIの濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )

標識部位	組織	最終投与後日数					
		0			2 or 5		
		総残留	ロニダゾール	代謝物HMMNI	総残留	ロニダゾール	代謝物HMMNI
[N-methyl- <sup>14</sup> C]	筋肉	2.58	1.5	0.1	0.15	0.007	<0.01
	肝臓	4.15	<0.02	0.0	0.38	0.0	0.0
	腎臓	4.00	<0.03	0.0	0.9	0.0	0.0
[ring-2- <sup>14</sup> C]	筋肉	2.05	1.6	0.03	0.07	0.0	0.0
	肝臓	3.77	0.01	0.0	0.13	0.0	0.0
	腎臓	4.43	0.09	0.02	0.44	0.0	0.0

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 暫定基準告示  
平成24年 2月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成26年 7月29日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成27年12月15日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長  
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長  
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授  
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授  
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授  
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問  
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授  
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授  
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長  
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授  
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授  
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

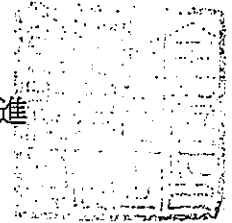
ロニダゾールについては、食品に含有されるものであってはならないとする現行の食品規格を維持することが妥当である。



府食第577号  
平成26年7月29日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年2月22日付け厚生労働省発食安0222第10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ロニダゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ロニダゾールについて遺伝毒性を判断できず、発がん性が示唆されたことから、一日摂取許容量を設定すべきでない。

**動物用医薬品評価書**

**ロニダゾール**

**2014年7月**

**食品安全委員会**

## 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. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験	6
(2) 代謝試験 (ラット)	7
(3) 代謝試験 (豚)	8
(4) 代謝試験 (七面鳥)	9
(5) 代謝試験 ( <i>in vitro</i> )	10
(6) 生物学的利用試験 (ラット)	10
2. 残留試験	11
(1) 残留試験 (豚)	11
(2) 残留試験 (七面鳥)	13
(3) 長期残留物 (persistent residue) について	14
3. 遺伝毒性試験	16
(1) ロニダゾール	16
(2) ロニダゾールのタンパク質結合残留物	17
4. 急性毒性試験	18
5. 亜急性毒性試験	19
(1) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	19
(2) 17週間亜急性毒性試験 (イヌ)	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験	20
(1) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	20
(2) 81週間発がん性試験 (マウス)	22
(3) 95週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	22

(4) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	23
7. 生殖発生毒性試験 .....	24
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) .....	24
(2) 発生毒性試験 (マウス) .....	25
(3) 発生毒性試験 (ラット) .....	25
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	26
III. 食品健康影響評価 .....	27
1. 国際機関等における評価 .....	27
(1) JECFA における評価 .....	27
(2) EMEA における評価 .....	27
2. 食品健康影響評価 .....	27
▪ 表 20 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較 .....	29
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称 .....	30
▪ 別紙 2 : 検査値等略称 .....	30
▪ 参照 .....	31



<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  
2014年 6月 17日 第518回食品安全委員会 (報告)  
2014年 6月 18日 から 7月 17日まで 国民からの意見・情報の募集  
2014年 7月 24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  
2014年 7月 29日 第524回食品安全委員会  
(同日付で厚生労働大臣に通知)

<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

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(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)、慢性毒性及び発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、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。

各種遺伝毒性試験の結果、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、キイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陽性であり、マウスの骨髄細胞染色体異常試験で染色体異常誘発作用が報告されるなど相反した結果であった。マウスを用いた小核試験と染色体異常試験の結果が相反しているため、ロニダゾールの生体にとって問題となる遺伝毒性については判断できなかった。

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/日以上で有意に増加し、ロニダゾールの発がん性が示唆された。なお、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かった。

ロニダゾールの遺伝毒性を判断できず、発がん性が示唆されたことから、一日摂取許容量(ADI)を設定すべきでないと判断した。

## 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)

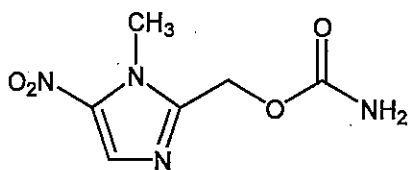
### 4. 分子式

$C_6H_8N_4O_4$

### 5. 分子量

200.15

### 6. 構造式



(参照 2)

### 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寄生虫駆除剤・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)並びに豚赤痢の予防(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た。(参照3、4) 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た。(参照5) 現在、EUではロニダゾールを最大残留基準値(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6)

日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

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)

## 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、ロニダゾールの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~8)

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- <sup>14</sup> C]ロニダゾール	1位のメチル基の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
[methylene- <sup>14</sup> C]ロニダゾール	2位のメチレン基の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
[carbonyl- <sup>14</sup> C]ロニダゾール	カルボニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
[ring-2- <sup>14</sup> C]ロニダゾール	イミダゾール環の2位の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
[ring-4,5- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで標識したもの
<sup>14</sup> 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<sup>14</sup>C 標識体を用いた多くの試験により、ロニダゾールは消化管から容易に吸収されることが明らかになった。

また、ラットに<sup>14</sup>C 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)

生物学的利用試験 [II.1. (6)] において、<sup>14</sup>C 標識ロニダゾールの混餌投与後2日間の尿、糞、呼気、胃腸管及びカーカスの放射活性が、それぞれ44.69%、39.12%、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)

##### ② 分布

<sup>14</sup>C 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 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、最大でも投与量の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)

## (2) 代謝試験 (ラット)

ラット (体重 180~200 g、3 匹/時点) を用いて、<sup>14</sup>C 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<sup>14</sup>Cで標識したロニダゾール ([N-methyl-<sup>14</sup>C]、[methylene-<sup>14</sup>C]、[ring-4,5-<sup>14</sup>C]又は[carbonyl-<sup>14</sup>C]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<sub>1/2</sub>) 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の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)

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、イミダゾール環が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)

表1 ラットへの<sup>14</sup>Cで標識した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 eq/g)

標識部位	組織	休薬期間 (日)			
		2	4	7	11
[N-methyl- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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)

### (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-<sup>14</sup>C]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気を通じて、例えばメチルアミンとして排泄された可能性があると推測された。

投与動物の筋肉及び肝臓中からの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、<sup>14</sup>C 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 eq/g 及び HMMNI 95 ng eq/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 eq/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)

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 3) 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長 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

かった。

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、 $^{14}\text{C}$  が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) 代謝試験 (七面鳥)

七面鳥を用いた[ring-2- $^{14}\text{C}$ ]又は[N-methyl- $^{14}\text{C}$ ]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、 $^{14}\text{C}$ -N-メチルグリコールアミド、 $^{14}\text{C}$ -シュウ酸 ([ring-2- $^{14}\text{C}$ ]ロニダゾールを投与した七面鳥から) 及び  $^{14}\text{C}$ -メチルアミンがみられた。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、 $\alpha$ -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は、正常組織に一般的に存在する様々な単純な既知物質として再分布することが明らかにされ、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)

七面鳥におけるロニダゾールの推定代謝経路を図 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り、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、ニトロ基はそのまま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)

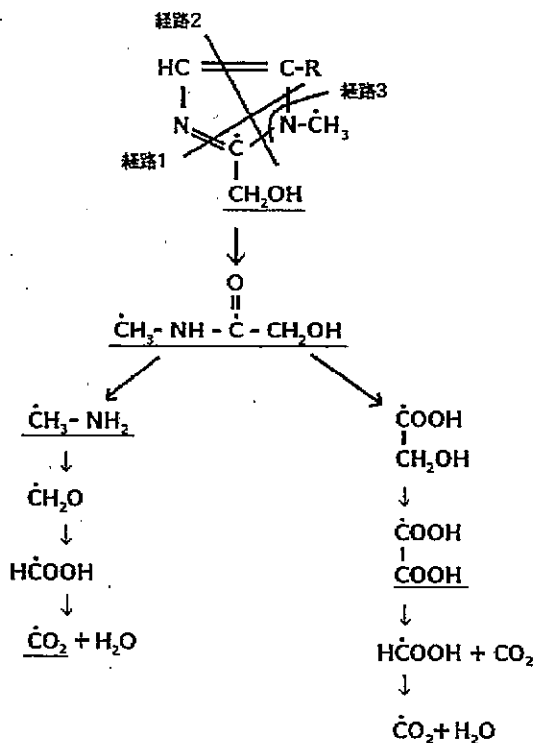


図 1 七面鳥におけるロニダゾールの推定代謝経路

(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、嫌气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。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 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)

(6) 生物学的利用試験 (ラット)

豚に [N-methyl-<sup>14</sup>C]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 の割合で混じた飼料 (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。)を作製した。一方、対照飼料を、未投与の豚筋肉の凍結乾燥物及び [N-methyl-<sup>14</sup>C]ロニダゾール 16 µg eq を混ぜて作製した。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。測定した放射活性の回収率を表 2 に示した。

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。

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)

表 2 [N-methyl-<sup>14</sup>C]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	39.12	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: [N-methyl-<sup>14</sup>C]ロニダゾール (16 µg eq) + 未投与豚由来筋肉 + 飼料

投与豚由来筋肉混合飼料: [N-methyl-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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)

表 3 豚への [N-methyl-<sup>14</sup>C]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 eq/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-<sup>14</sup>C]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）

表 4 去勢豚への[*N*-methyl-<sup>14</sup>C]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（ $\mu\text{g eq/g}$ ）

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

豚（体重約 120 ポンド(約 265 kg)、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）

豚（体重約 75 ポンド(約 165 kg)、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）

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(約 55 kg)、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（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 6）。（参照 4）

表 6 豚へのロニダゾールの 7 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	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(約 386 kg)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（感度 2 ng/g）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 7）。（参照 4）

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）

七面鳥のヒナ（3 週齢）を用いた[*N*-methyl-<sup>14</sup>C]又は[ring-2-<sup>14</sup>C]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）

表 8 七面鳥への<sup>14</sup>Cで標識したロニダゾールの4日間混餌投与後における各組織中の総残留濃度 (μg eq/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	—	—	—	—

- : 詳細不明

七面鳥を用いた[N-methyl-<sup>14</sup>C]又は[ring-2-<sup>14</sup>C]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)

表 9 七面鳥への<sup>14</sup>Cで標識したロニダゾールの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 (μg eq/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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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) 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、一部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)

### ① 結合残留物の生成メカニズム試験 (*in vitro*)

ラット肝ミクロソームを用いて、*in vitro*における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)

- a. 最大限の結合には嫌気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. タンパク質の非特異的なアルキル化の主な標的はシステインのチオール基である。
- 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位の水素を失っていた。
- e. システインの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Nヒドロキシルアミン誘導体が活性体として共有結合に関与することが示唆された。

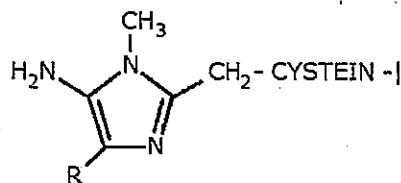


図2 タンパク質が結合したロニダゾールの付加体の概要構造

### 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)

- a. [methylene-<sup>14</sup>C]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で分析すると、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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]ロニダゾールを用いた試料の酸加水分解で得られたシ

ユ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、7、8)

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、LT2、 <i>hisG46</i>	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 <sub>1</sub> S 雄マウス	50~200 mg/kg 体重/日、経口投与	陰性
骨髄細胞染色体異常試験 (Bone marrow cytogenic assay)	CF <sub>1</sub> 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 <sup>a</sup>
小核試験	CF <sub>1</sub> 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二倍性 (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で陽性であり、マウスの骨髄細胞染色体異常試験で染色体異常誘発作用が報告されるなど相反した結果であった。(参照 5)

以上のことから、食品安全委員会は、マウスを用いた小核試験と染色体異常試験の結果が相反しているため、ロニダゾールの生体にとって問題となる遺伝毒性については判断できなかった。

## (2) ロニダゾールのタンパク質結合残留物

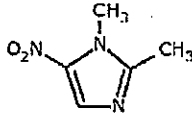
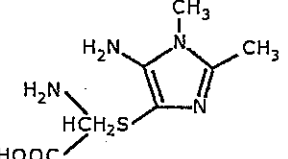
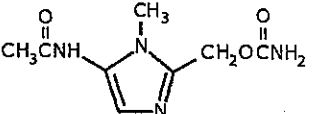
ロニダゾールは復帰突然変異試験において変異原性を示したため、ロニダゾール及びその誘導体を用いた変異原性の体系的な試験が、タンパク質結合残留物の毒性学的可能性を評価するために論理的方法であると考えられた。遊離の状態及びマイクロソーム結合状態のロニダゾール代謝物並びにタンパク質結合ロニダゾール付加物の分解物の構造活性相関を立証し、結合残留物に関連した構造的な化合物の活性を評価するため、復帰突然変異試験が実施された。

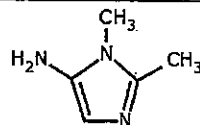
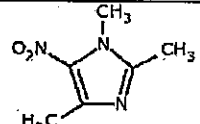
ロニダゾール関連化合物の変異原活性を表 12 に示した。

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 1/10 に低下した。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 1/10 低下した。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)

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-ロニダゾール付加体		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、ラットの肝マイクロソーム、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マイ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。

上清には僅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)

*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が、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  $\mu\text{g}$  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)

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)

#### 4. 急性毒性試験

各種動物におけるロニダゾールの  $\text{LD}_{50}$  を表13に示した。(参照3)

表13 ロニダゾールの各種動物における  $\text{LD}_{50}$

動物	投与経路	性別	$\text{LD}_{50}$ (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。毒性所見を表 14 に示した。

全投与群で過度の流涎が認められ、流涎の発現時期は用量に関係しており、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が増加していた。

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、病理組織学的に異常な所見はみられなかった。

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/日投与群にごく僅か～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、非常に軽度な肝細胞の肥大が認められた。(参照 3)

食品安全委員会は、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、無毒性量 (NOAEL) を設定できず、最小毒性量 (LOAEL) を 50 mg/kg 体重/日と設定した。

表 14 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝臓及び脾臓の重量増加</li> <li>精巣サイズの縮小 (全例)</li> <li>肝細胞の肥大 (非常に軽度)</li> <li>精子又は正常な精子細胞の消失</li> <li>精細管萎縮 (中等度～高度)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞肥大 (非常に軽度)</li> </ul>
100 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>過剰な排尿</li> <li>体重増加量の低下</li> <li>精巣サイズの縮小 (11/15 例)</li> <li>精細管萎縮 (ごく僅か～高度)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過剰な排尿</li> <li>体重増加量の低下</li> </ul>
50 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>過度の流涎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過度の流涎</li> </ul>

### (2) 17 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 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。毒性所見を表 15 に示した。

対照群及び 25 mg/kg 体重/日投与群では、試験期間を通じて良好な健康状態を維持

した。1週後、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、軽度の頻脈並びに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Glu及び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ALPが中等度に増加した。

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

剖検及び病理組織学的検査では、精巢低形成が、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、腎臓及び副腎重量の増加、リンパ節の萎縮並びに肝臓及び腎臓の脂肪浸潤が認められた。(参照3)

食品安全委員会は、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の軽度の増加及び精巢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。

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・強直性痙攣、後弓反張、微細振戦、運動失調等* (1週)</li> <li>・Q-T延長 (1例)</li> <li>・血液尿素及びALPの中等度の増加</li> <li>・タンパク尿</li> <li>・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、</li> <li>・肝臓及び腎臓の脂肪浸潤</li> </ul>
100以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・強直性痙攣、後弓反張、微細振戦、運動失調等* (2週)</li> <li>・Q-T延長 (2例)</li> <li>・血液濃縮</li> </ul>
50以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・強直性痙攣、後弓反張、微細振戦、運動失調等* (5又は8週)</li> <li>・Glu、ASTの軽度の増加</li> <li>・精巢低形成</li> </ul>
25	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、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。毒性所見を表 16 に示した。

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、試験期間中に死亡・安楽死処置した。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、Hb 及び 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) 付近の腹側内包に肉眼的病変がみられた。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、心臓に多発性の出血がみられた。

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 (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)

食品安全委員会は、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。

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・視神経交叉及び淡蒼球付近の腹側内包における病変 (雄 2 例)</li> </ul>
20 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・行動過敏</li> <li>・白血球減少症、赤血球沈降速度の上昇、Hb 及び Ht の減少等、</li> <li>・水頭症、硬膜下血腫及び脳の淡黄色着色 (20 のみ)、心臓の多発性出血</li> <li>・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変化、精子形成不全及び精子過少症</li> </ul>
10 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一過性の微細振戦及び軽度の脱水 (10 のみ)</li> <li>・精巣絶対重量の減少</li> </ul>

\*: 安楽死処置した個体においてみられた所見

(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。

試験期間中、全投与群において体重増加量又は摂餌量に影響はみられなかった。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。

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。肺腺腫/癌の発生の増加は、雌雄とも 20 mg/kg 体重/日で統計学的に有意であった (表 17)。(参照 3)

食品安全委員会は、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。

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%)
	肺癌	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%)
	肺癌	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

(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。

いずれの投与群の雌雄においても、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、10 mg/kg 体重/日投与群 41 例中 2 例でみられた。このラットの系統における乳腺腫瘍の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)

食品安全委員会は、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/発がん性併合試験における  
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 <sup>a</sup> (0%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	5/32 (15.6%)
	乳腺癌	0/34 <sup>a</sup> (0%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	1/32 (3.1%)
	合計	0/34 <sup>a</sup> (0%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	6/32 (18.8%)
雌	乳腺腫/乳腺線維腫	7/39 <sup>a</sup> (17.9%)	13/41 (31.7%)	21/41 (51.2%)	19/41 (46.3%)
	乳腺癌	0/39 <sup>a</sup> (0%)	2/41 (4.9%)	0/41 (0%)	5/41 (12.2%)
	合計 <sup>b</sup>	7/39 <sup>a</sup> (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癌の合計ではない。

#### (4) 104 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 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、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。

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。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に減少した。

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、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 19 に示した。(参照 3)

食品安全委員会は、本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加量の

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。

表 19 ラットを用いた104週間慢性毒性/発がん性併合試験における  
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

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、無作用量 (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)

食品安全委員会は、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NOAEL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)] でみられた肺腫瘍の増加並びにラットを用いた95週間及び104週間慢性毒性/発がん性併合試験 [II. 6. (3) 及び(4)] でみられた乳腺腫瘍の増加から、ロニダゾールには発がん性が示唆された。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 3世代繁殖試験 (ラット)

ラット (SD系、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3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日前に開始し、3世代に渡って継続した。次世代の親動物は、2産目の児動物から選択して交配した。1産目に得られた児動物は、離乳児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、いずれの投与群の児動物にも認められなかった。3世代に渡る合計6回の繁殖期のいずれにおいても、受胎能、妊娠期間、生存率及び哺育率といった指標には、対照群と投与群との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

がやや減少したが、対照群との間で統計学的に有意な差はみられなかった。同腹児数が少なかったため、離乳児の平均体重は 0.04%以上投与群<sup>1</sup>でより大きくなった。いずれの投与群の F<sub>30</sub> 児動物にも、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)

食品安全委員会は、本試験において、親動物に投与による影響がみられなかったことから、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。

## (2) 発生毒性試験 (マウス)

妊娠マウス (CF<sub>1</sub>S 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、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並びに一腹当たりの平均胎児体重は、対照群の値とほぼ同じであった。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/日投与群でやや低下した。

対照群と投与群で得られた全胎児の外表検査では、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、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 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)

食品安全委員会は、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。

## (3) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、20 匹/群) の妊娠 6~15 日に、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/日の用量でロニダゾールを強制経口投与して、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、吸収胚数が試験 1 で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。

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が試験 2 で有意に低下した。150 又は 200 mg/kg 体重/日投与群では、試験 1 及び試験 2 で母動

<sup>1</sup> 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。

物の平均体重増加量が有意に低下した。

試験1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、催奇形性の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)の不完全骨化といった骨格変異の発生率が増加した。

試験2で実施された全群の全胎児の外表検査では、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例に小顎症を伴わない頸部の水腫がみられた。二つの対照群と200 mg/kg 体重/日投与群で得られた胎児の約1/3に対する内臓検査では、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種類の奇形は、重度の矮小を含む複数の外表奇形を有する同一の胎児に観察されたことから、いずれも自然発生奇形と考えられた。200 mg/kg 体重/日投与群では、骨格変異及び胸骨分節未骨化の発生率の増加がみられた。(参照3)

食品安全委員会は、これら2試験において、100 mg/kg 体重/日以上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。

#### (4) 発生毒性試験(ウサギ)

独立した2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、試験1では0、3、10又は30 mg/kg 体重/日、試験2では0、10又は30 mg/kg 体重/日の用量でロニダゾールを強制経口投与して、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、心大血管系に様々な奇形が自然発生することが知られている。このような奇形を有する胎児の出現率は、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)

食品安全委員会は、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。



### 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、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)

1994 年の評価では求められたデータが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 9)

##### (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、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 MRL として 2 ng/g を容認することを提案し、適用された。(参照 5)

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、本剤は MRL が設定できない成分が掲載される COUNCIL REGULATAION (EEC) No 2377/90 の附属書 IV<sup>2)</sup>に収載され、使用が禁止された。(参照 10)

#### 2. 食品健康影響評価

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、キイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陽性であり、マウスの骨髄細胞染色体異常試験で染色体異常誘発作用が報告されるなど相反した結果であった。マウスを用いた小核試験と染

<sup>2)</sup> 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。付属書 IV に収載された物質は 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 6、11)

色体異常試験の結果が相反しているため、ロニダゾールの生体にとって問題となる遺伝毒性については判断できなかった。

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、ロニダゾールの発がん性が示唆された。なお、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かった。

ロニダゾールの遺伝毒性を判断できず、発がん性が示唆されたことから、ADIを設定すべきでない判断した。

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	18 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、精細管萎縮
	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
	3 世代繁殖毒性	0、0.02、0.04、0.89 %、混餌投与 (0、25、30、60)	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 母動物の体重増加量減少、胎児の体重減少
		0、10、30、強制経口	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
ADI			ADI を設定できない
ADI 設定根拠資料			NOEL：— SF：—

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

略称等	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

<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
Glu	血清グルコース
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
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 <sub>50</sub>	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ニンジヌクレオチド
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	半減期
TC	薄層クロマトグラフィー

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