

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
2.6.6.1. まとめ	4
2.6.6.1.1. 単回投与毒性試験.....	4
2.6.6.1.2. 反復投与毒性試験.....	4
2.6.6.1.3. 遺伝毒性試験.....	5
2.6.6.1.4. がん原性試験.....	5
2.6.6.1.5. 生殖発生毒性試験.....	5
2.6.6.1.6. 局所刺激性試験.....	5
2.6.6.1.7. その他の毒性試験.....	5
2.6.6.2. 単回投与毒性試験.....	6
2.6.6.3. 反復投与毒性試験.....	6
2.6.6.3.1. ラットにおける 4 週間静脈内持続投与毒性試験.....	6
2.6.6.3.2. サルにおける 2 週間静脈内持続投与毒性試験.....	7
2.6.6.4. 遺伝毒性試験	8
2.6.6.5. がん原性試験	8
2.6.6.6. 生殖発生毒性試験.....	9
2.6.6.6.1. ラットにおける妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験.....	9
2.6.6.6.2. ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験.....	10
2.6.6.6.3. ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験.....	11
2.6.6.6.4. ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する経口投与毒性試験.....	11
2.6.6.7. 局所刺激性試験	12
2.6.6.8. その他の毒性試験.....	13
2.6.6.8.1. 不純物に関する毒性.....	13
2.6.6.8.1.1. 類縁物質X* の安全性評価	13
2.6.6.9. 考察および結論	13
2.6.6.10. 図表	17
2.6.6.11. 参考文献	17

LIST OF TABLES

Table 1. 毒性試験一覧表	4
------------------------	---

Table 2. メトロニダゾールの LD ₅₀ 値.....	6
--	---

【略語および用語の定義一覧】

用語および略語	内容
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CPK	Creatine phosphokinase：クレアチンフォスフォキナーゼ
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
LD ₅₀	Half-maximal lethal dose：50%致死量

2.6.6.1. まとめ

メトロニダゾールは、本邦では既に経口剤（販売名：フラジール内服錠®250mg、アスゾール錠 250mg）として長く使用されている。メトロニダゾール点滴静注液（アネメトロ点滴静注液 500mg）は新規投与経路医薬品に該当することから、本薬の今回の製造販売承認申請に際して、急性毒性は公表論文または反復投与試験の初期投与の成績（社内報）により評価し、反復投与毒性試験（静脈内持続投与）および生殖発生毒性試験（経口投与）の成績（ともに社内報）に基づき評価した（Table 1）。遺伝毒性試験およびがん原性試験は実施していないが、公表論文により本薬が遺伝毒性および動物での発がん性を有することが明らかにされている。また、局所刺激性に関しては、サルでの2週間静脈内持続投与毒性試験において投与部位の評価を行っていることなどから、独立した試験は実施しなかった。臨床投与経路に準じて静脈内投与した反復投与毒性試験ではメトロニダゾール塩酸塩を使用し、経口投与した生殖発生毒性試験ではメトロニダゾールを使用した^a。

Table 1. 毒性試験一覧表

試験	用量 (mg/kg)	報告書番号
単回投与毒性		
マウスおよびラットにおける単回静脈内投与試験	—	TOX-1
反復投与毒性		
ラットにおける4週間静脈内持続投与毒性試験	60, 150, 300	BB0-000-0973
サルにおける2週間静脈内持続投与毒性試験	60, 120, 240	BB0-000-0971
生殖発生毒性試験		
ラットにおける妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験	50, 200	BB0-000-0702
ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験	50, 200	BB0-000-0703
ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験	30, 150	BB0-000-0966
ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する経口投与毒性試験	50, 200	BB0-000-0704

2.6.6.1.1. 単回投与毒性試験

メトロニダゾールを単回静脈内投与したときのLD₅₀値は、マウスの雌雄でそれぞれ1260 mg/kg および1169 mg/kg、ラットの雌雄でそれぞれ1575 mg/kg および1574 mg/kg であった。また、サル2週間静脈内持続投与毒性試験では急性毒性症状として120 mg/kg/日以上で嘔吐が認められた。

2.6.6.1.2. 反復投与毒性試験

ラット4週間静脈内持続投与毒性試験において300 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化が認められなかったことから、ラットにおける無毒性量は300 mg/kg/日と考えられた。

^a マウスおよびラットにおける単回投与毒性試験でのメトロニダゾール製剤に関する情報はない。

また、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験において 120 mg/kg/日以上用量で持続的な嘔吐が認められたことから、サルにおける無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.1.3. 遺伝毒性試験

本薬は新規投与経路医薬品であるため、本申請に際して遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.1.4. がん原性試験

本薬についてげっ歯類での発がん性が報告されていることから、本申請に際して新たながん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.1.5. 生殖発生毒性試験

ラットにおける生殖発生毒性試験（妊娠前及び妊娠期間投与毒性試験、胚・胎児発生に関する毒性試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する毒性試験）では 200 mg/kg/日経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌雄親動物および次世代動物への影響はみられず、ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験では 150 mg/kg/日経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌親動物および次世代動物への影響はみられなかった。

2.6.6.1.6. 局所刺激性試験

メトロニダゾールの臨床投与経路が点滴静脈内投与であることから、投与局所への影響をサル 2 週間静脈内持続投与毒性試験の成績を用いて評価した。カニューレ処置に伴う浮腫が、対照群を含むすべての投与群で認められ、投与を完遂する上での拘束が浮腫の一因になったと考えられたが、浮腫の程度が高用量で強い傾向がみられた。しかしながら、カニューレ挿入部位の病理組織学的検査でみられた炎症性病変の発現頻度および程度は、対照群とメトロニダゾール投与群でほぼ同等であったことから、240 mg/kg/日までの静脈内持続投与ではメトロニダゾールによる明らかな局所刺激性はないものと考えられた。また、独自の溶血性試験は実施していないものの、ラットおよびサルの反復静脈内持続投与毒性試験では溶血性を示唆する赤血球パラメータの変化、髄外造血の亢進および脾臓のヘモジデリン沈着等の変化は認められなかった。したがって、メトロニダゾールには臨床使用上懸念される局所刺激性および溶血性が認められる可能性は低いと考えられる。

2.6.6.1.7. その他の毒性試験

メトロニダゾール製剤中には 類縁物質X* が不純物として最大 ■%含有される可能性がある。本薬と同じニトロイミダゾール系化合物である ornidazole をヒトにおよそ ■ mg/kg 経口投与したとき、 類縁物質X* が尿中に ■%検出されたとの報告があり¹、これは製剤に含まれる可能性がある上限値 ■ mg（本薬の 1 日最大投与量を 2000 mg としたとき）を上回り、臨床的にその安全性が確認されていると考えられる。また、 類縁物質X* は、ラットに単回経口投与したときの LD₅₀ 値が ■ mg/kg と高く²、細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性と報告されている³。以上のことから、メトロニダゾール製剤中に不純物として含有される可能性のある 類縁物質X* が臨床的に安全性上の問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.6.6.2. 単回投与毒性試験

(参考資料：TOX-1)

メトロニダゾールをマウスおよびラットに単回投与したときの LD₅₀ 値を Table 2 に示した。マウスに静脈内投与したときの LD₅₀ 値は雌雄でそれぞれ 1260 mg/kg および 1169 mg/kg, 経口投与したときの LD₅₀ 値は 3500 mg/kg であった。また, ラットに静脈内投与したときの LD₅₀ 値は雌雄でそれぞれ 1575 mg/kg および 1574 mg/kg, 経口投与したときの LD₅₀ 値は, 5000 mg/kg 超であった。メトロニダゾールを経口投与および静脈内投与後の急性毒性症状は, マウスでは鎮静および運動失調, ラットでは鎮静であった。

Table 2. メトロニダゾールの LD₅₀ 値

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg) ^a
マウス	静脈内	雄	1169
		雌	1260
	経口	雄	3500
ラット	静脈内	雄	1574
		雌	1575
	経口	雄	>5000

a：メトロニダゾールの概略の致死量については報告がないため, 50%致死量 (LD₅₀ 値) を示した。

また, サルでは単回投与試験は実施していないが, 2 週間静脈内持続投与毒性試験 (BB0-000-0971) で急性毒性症状として, 120 mg/kg/日の 2 例および 240 mg/kg/日の 1 例で嘔吐が認められた。

2.6.6.3. 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1. ラットにおける 4 週間静脈内持続投与毒性試験

(参考資料：BB0-000-0973)

アルビノラット (雌雄 3 匹/群) にメトロニダゾール塩酸塩を, 0 (対照), 60, 150 および 300 mg/kg/日の用量で頸静脈内留置カテーテルを介して 4 週間連日 6 時間静脈内持続投与した。死亡の有無および一般状態の観察, 体重および摂餌量の測定, 血圧測定, 眼科学的検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 器官重量測定, 剖検および病理組織学的検査を実施した。

300 mg/kg/日の雌 1 例 (動物番号 B7HF) が投与 25 日に死亡発見された。当該動物では, 病理組織学的検査の結果, 肺に限局性の梗塞や壊死領域に加え, 肺泡に水腫およびうっ血を伴う重度の気管支肺炎が認められたことから, 150 mg/kg/日の雌 1 例 (動物番号 B9MF, 後述) と同様にカニューレ装着操作に伴う感染により気管支肺炎を発症し死亡した可能性もあり, メトロニダゾール投与との関連は低いものと考えられた。この例を除き, いずれの投与群においても一般状態の異常所見は認められなかった。体重, 摂餌量および血圧にメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査で 300 mg/kg/日の雌 1 例（動物番号 B3HF）の右眼に水晶体前囊の混濁が限局的に認められたが、右眼のみの変化で、同様の所見が他の個体ではみられていないことから、メトロニダゾール投与との関連はないものと考えられた。血液学的検査および血液生化学的検査では、一過性または用量相関性のない変化が散見されたのみで、メトロニダゾール投与によると考えられる変化は認められなかった。また、尿検査においてもメトロニダゾールによる影響は認められなかった。器官重量測定では、メトロニダゾール投与群で心臓および副腎の実重量減少が認められたが、用量相関性のない変化であった。さらに、300 mg/kg/日の雄で腎臓比重量の有意な増加が認められたが、実重量には変化がなく、関連する腎臓の病理組織学的所見も認められなかったことから、毒性学的に意義の乏しい変化と考えられた。

剖検および病理組織学的検査では、肺に間質性肺炎、気管支周囲あるいは血管周囲のリンパ球浸潤、腎臓に石灰沈着、間質性腎炎、肝臓に非化膿性肝炎、胸腺に限局性扁平上皮化生および心臓に限局性心筋炎が散見されたが、いずれの所見も対照群でも認められ、発生頻度に明らかな用量反応性もみられなかったことから、メトロニダゾール投与との関連は低いものと考えられた。なお、150 mg/kg/日の雌 1 例（動物番号 B9MF）で重度の気管支肺炎がみられたが、剖検でカニューレ挿入部位に膿が充満した血腫が認められたことから、カニューレ装着操作に伴う感染によるものと考えられた。

以上のように、300 mg/kg/日投与によってもメトロニダゾール投与による明らかな毒性変化が認められなかったことから、本試験における無毒性量は、300 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.2. サルにおける 2 週間静脈内持続投与毒性試験

（参考資料：BB0-000-0971）

アカゲザル（雌雄 2 匹/群）にメトロニダゾール塩酸塩を 0（対照）、60、120 および 240 mg/kg/日の用量で伏在静脈または橈側皮静脈内に留置したカテーテルを介して 2 週間連日 6 時間静脈内持続投与した。死亡の有無および一般状態の観察ならびに体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量測定、剖検および病理組織学的検査を実施した。

いずれの投与群においても死亡例は認められなかったが、240 mg/kg/日の雌 1 例（動物番号 466）では黒色水様便が投与 6～14 日に認められ、鼠径部および下肢に重度の浮腫がみられたことから、投与 14 日（投与最終日）に切迫屠殺した。嘔吐が 120 mg/kg/日の雄 1 例（動物番号 442：投与 3～4 日）および雌 1 例（動物番号 495：投与 1～2 日）において 2 日続けて認められた。また、240 mg/kg/日の雄 1 例（動物番号 439：投与 2～4 日）においても投与終了の 1 時間半～1 時間前に嘔吐が認められた。また、軟便を伴う持続性的下痢が多くの場合 5 日間以上認められ、対照群と比較して投与群で発生率の増加が認められたが、体重変化や消化管（胃、小腸および大腸）の病理組織学的な変化が認められていないことから毒性学的に意義のある変化とは判断しなかった。カニューレ装着によると考えられる浮腫が、主として装着側の下肢に認められ、高用量では浮腫の程度が強い傾向がみられた。その他の所見として、120 mg/kg/日の 4 例中 3 例で黒色便が認められ [2 例では単発性、1 例（動物番号 488）では投与 3～10 日と剖検 2 日前]、240 mg/kg/日の雄 1 例（動物番号 439：投与 3～14 日）では黒色便が認められた（便潜血の分析は実施せず）。投与期間中、体重減少がみられた個体もあったが、用量相関性は認められずメトロニダゾール投与による影響とは考えられなかった。眼科学的検査でもメトロニダゾール投与による所見は認められなかった。

血液学的検査および血液生化学的検査においては、用量相関的で一貫性のあるパラメータの変化は認められず、メトロニダゾール投与による影響はみられなかった。なお、240 mg/kg/日の雄1例（動物番号449）および雌1例（動物番号466）でヘモグロビン、ヘマトクリット値および赤血球数の減少（雄のみ）、血中カリウム、塩素、カルシウムおよびグルコースの減少が試験期間を通して認められたが、240 mg/kg/日の他の2例では同様の変化は認められず、これらの個体で試験期間後半に認められたカニューレ装着部位近傍における中程度から重度の浮腫との関連が示唆された。投与1週および2週に認められたASTおよびCPKの高値も浮腫に伴う組織損傷および連日のカニューレ装着のための穿刺によるものと考えられた。尿検査ではメトロニダゾール投与によると考えられる変化は認められなかった。

器官重量にメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。また、剖検では、カニューレ装着部位の出血性変化ならびに下肢、下腹部および陰部の皮下浮腫が散見されたが、その発現状況に用量相関性は認められなかった。

病理組織学的検査において、240 mg/kg/日では肝細胞の変性および壊死を伴う小葉中心性ないしびまん性の肝細胞腫大が4例中3例で認められた。120 mg/kg/日の雄1例（動物番号363）でもびまん性の肝細胞腫大が認められたが、その程度は軽微で、メトロニダゾール投与と関連のない正常範囲内の所見と考えられた。なお、肝臓では偶発的な所見と考えられる非化膿性の胆管周囲炎が対照群を含むほとんどの個体でみられた。カニューレ挿入部位（伏在静脈または橈側皮静脈）において、皮下組織に炎症性の病変が認められたが、所見の発現頻度および程度は対照群とメトロニダゾール投与群とでほぼ同等であった。

以上のように、120 mg/kg/日以上投与により持続的な嘔吐が認められたことから、本試験における無毒性量は60 mg/kg/日と考えられる。

2.6.6.4. 遺伝毒性試験

本薬は新規投与経路医薬品であるため、本申請に際して遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5. がん原性試験

メトロニダゾールのがん原性については、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer, IARC）により、本薬は、Group 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる：Possibly carcinogenic to human）に分類されており⁴、さらにラットおよびマウスでの発がん性を裏付ける以下の報告があることから、本申請に際して新たながん原性試験は実施しなかった。

Swiss マウスへの0.06%、0.15%、0.3%および0.5%の生涯にわたる混餌投与により、肺腫瘍（雌雄）および悪性リンパ腫（雌）の発生率の増加が認められている⁵。また、BALB/c/Cb/Se マウスへの2 mg（約66 mg/kg/日）の100日間経口投与により、リンパ腫（雌）および肺腫瘍（雄）の発生率の増加が認められている⁶。さらに、Sas:MRC(WI)BR ラットへのメトロニダゾール0.06%、0.3%および0.6%の生涯にわたる混餌投与により、0.6%混餌群の雌で乳腺腫瘍および肝臓の有意な増加が認められている⁷。なお、ハムスターを用いたがん原性試験の結果は陰性であった⁸。

2.6.6.6. 生殖発生毒性試験

メトロニダゾールの静脈内投与による生殖発生毒性試験は実施していないものの、本薬はラットに経口投与したときの腸管吸収が速やかで、血中濃度の上昇も早く、血液および組織内濃度も速やかに平衡に達すること^a、また、ウサギに経口投与したとき^aおよびヒトに静脈内投与（点滴静注）したとき^bの血漿中濃度推移のパターンに顕著な差はみられず、両者の薬物動態に著しい差はないと考えられることから、メトロニダゾールをラットおよびウサギに経口投与したときの生殖発生毒性試験の成績は、静脈内投与による生殖発生毒性評価にも外挿し得るものとする。

2.6.6.6.1. ラットにおける妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験

（参考資料：BB0-000-0702）

アルビノラットにメトロニダゾールを 0（対照）、50 および 200 mg/kg/日の用量で、雄（14 匹/群）には交配前 65 日間および交配期間中、雌（30 匹/群、対照群は 48 匹/群）には交配前 19 日間、交配期間および妊娠期間を通して経口投与した。雌雄の親動物については一般状態観察および体重測定（哺育期間中の母動物を除く）を行った。交配前投与を完了した雌雄〔雄：12 匹（14 匹から無作為に抽出）/群、雌：30 匹/群（対照群は 48 匹/群）〕をすべての群間の組み合わせ（ただし、雄 50 mg/kg/日×雌 200 mg/kg/日および雄 200 mg/kg/日×雌 50 mg/kg/日の組合せを除く）で交配させ、交尾率および受胎率を調べた。妊娠動物のうち半数を妊娠 13 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、死亡胎児数および性比を調べた。残りの雌は自然分娩させ、妊娠期間、生存児出産雌数、死亡児出産雌数、1 腹当たりの出生児数および死産児数、性比、出生児の体重、生存率および外表異常の有無を記録した。

雄親動物の死亡は 50 mg/kg/日および 200 mg/kg/日ではみられなかったが、対照群で 1 例が死亡した。この死亡例は、発見時に自家融解が進んでいたため死因を明らかにすることはできなかった。なお、200 mg/kg/日の 1 例が、投与 5 週以降徐々に攻撃性が増し、取り扱い困難となったことから、本試験から除外した。この 1 例以外に一般状態に異常が認められた雄親動物はなかった。体重にはメトロニダゾール投与による明らかな影響は認められなかった。

母動物では、いずれの群においても死亡は認められず、一般状態の変化も認められなかった。メトロニダゾール投与群では交配前投与 7 日以降、平均体重の減少が軽度認められ、この傾向は交配期間中も継続したが、妊娠期間中の体重推移は対照群とほぼ同等であった。

1 週間の交配では対照群および 50 mg/kg/日群の雄では交尾率（対照群の雌と投与群の雌の合算）が 50%を超えたのに対し、200 mg/kg/日の雄では 25%であった。しかしながら、4 週間の交配終了時点で交尾率はいずれの群においても 90%以上に達した。対照群の雄と交配させた 50 mg/kg/日および 200 mg/kg/日の雌各 6 例はいずれも 2 週間以内に交尾し、生殖行動にメトロニダゾール投与による影

^a Bhatt PP, Nimbkar AY. Oral absorption of metronidazole in rabbits irradiated with cobalt-60 gamma radiation. J Pharm Pharmacol 1988;40(4):296-7.

^b 総括報告書（A6831006 試験 CTD 5.3.3.1.1）Table 14.4.3.1.1

響はみられなかった。帝王切開群と自然分娩群を併せた受胎率に对照群とメトロニダゾール投与群との間で差異は認められなかった。

帝王切開群ではいずれの母動物の卵巢および子宮にも肉眼的病変は認められなかった。また、黄体数、着床数、吸収胚数および胎児数に对照群とメトロニダゾール投与群との間で差異は認められなかった。

自然分娩群では難産はみられず妊娠期間も群間でほぼ同等（21.5～21.8 日）であった。分娩時の生存児出産雌数、死亡児出産雌数、1 腹当たりの出生児数および死産児数、性比にメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。200 mg/kg/日で新生児の食殺（分娩日）が 1 件発生したが、他には食殺はみられなかった。哺育期間中の出生児の体重推移および生存率にも对照群とメトロニダゾール投与群との間で差異は認められなかった。对照群で尾の欠損、50 mg/kg/日で頭蓋脊椎裂が各 1 例みられたが、200 mg/kg/日では出生児の外表異常は認められなかった。なお、200 mg/kg/日で不慮の絶食に伴う全出生児の衰弱死が 1 母動物で認められた。

以上の成績により、200 mg/kg/日の経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌雄親動物およびその出生児への影響はみられなかったことから、本試験における親世代動物の一般毒性的な影響および生殖に及ぼす影響ならびに次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 200 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.2. ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験

（参考資料：BB0-000-0703）

妊娠したアルビノラット（24 匹/群）にメトロニダゾールを 0（对照）、50 および 200 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 15 日の間、連日経口投与した。母動物について一般状態観察、体重測定を実施し、妊娠 20 日に帝王切開して卵巢および子宮の病変を観察した。胎児数、吸収胚数、性比、体重、頭臀長、外表、内臓（胎児の約 2/3 例）および骨格（胎児の約 1/3 例）の異常を調べた。

いずれの群においても母動物の死亡は認められず、メトロニダゾール投与による体重への影響、卵巢および子宮の病変はみられなかった。1 腹あたりの平均胎児数および平均体重に用量相関的な減少傾向がみられたものの、統計学的な有意差は認められず、メトロニダゾール投与に関連のない生物学的変動の範囲内での減少と考えられた。いずれの群においても胎児死亡は認められず、吸収胚数、性比、体重および頭臀長はほぼ同等であった。

50 mg/kg/日の 1/257 例（0.4%）で全身性の浮腫が認められたが、对照群および 200 mg/kg/日では胎児の外表での影響は認められなかった。内臓検査では对照群の 1/189 例（0.5%）で両側性の水腎症、50 mg/kg/日の 1/166 例（0.6%）で片側性の小眼症、200 mg/kg/日の 1/171 例（0.6%）で口蓋裂が認められた。一方、骨格検査では对照群の 1/99 例（1.0%）で小口症、50 mg/kg/日の 2/91 例（2.2%）で頭頂間骨および後頭骨の骨化遅延が認められたが、200 mg/kg/日において骨化進行度の軽度な群内変動がみられたのみで胎児の内臓および骨格へのメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。

以上のように、妊娠ラットへの 200 mg/kg/日の経口投与によってもメトロニダゾールによる母動物および胚・胎児への影響はみられなかったことから、本試験における母動物への影響および胚・胎児発

生に関する無毒性量はいずれも 200 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.3. ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験

(参考資料：BB0-000-0966)

妊娠した New Zealand White ウサギ (16 匹/群) にメトロニダゾールを 0 (対照), 30 および 150 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 18 日の間, 経口投与した。母動物について一般状態観察, 体重測定を実施し, 妊娠 28 日に帝王切開して卵巣および子宮の肉眼観察を行った。胎児数, 吸収胚数, 胎児の性別, 体重, 頭臀長, 外表, 内臓 (胎児の約 1/2 例) および骨格 (胎児の約 1/2 例) の異常を調べた。

150 mg/kg/日の母動物 1 例が妊娠 23 日に死亡発見されたが, 単発性で他に類似の所見がみられた個体なかったことから, メトロニダゾール投与との関連はないものと考えられた。対照群および 150 mg/kg/日の各 1 例でそれぞれ妊娠 20 日および妊娠 24 日に胎児遺残物を伴う流産が認められた。妊娠期間中の体重推移にはメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。帝王切開したときの卵巣および子宮の肉眼観察でも異常はみられなかった。

胚吸収を有する母動物の割合の増加傾向が用量相関的に認められたが, 平均吸収胚数には変化はみられず, また, 1 腹あたりの生存胎児数, 吸収胚数, 胎児体重および頭臀長は, 対照群およびメトロニダゾール投与群でほぼ同等であった。

外表検査において, 橈骨手根関節の湾曲 (両側性) が 30 mg/kg/日で 1 例認められたが, 骨格検査では両前肢における尺骨, 橈骨および中手骨の形成に異常はみられず, 子宮内での圧排姿勢を反映した一過性のものと考えられた^{a,b,c}。内臓検査では水頭症が 30 mg/kg/日で 1 例認められたが, 他の対照群, 30 mg/kg/日および 150 mg/kg/日の胎児には異常はみられなかった。骨格検査ではいずれの群においても奇形は認められなかった。上記のことから, 胎児の外表, 内臓および骨格へのメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。

以上のことから, 妊娠ウサギへの 150 mg/kg/日の経口投与によってもメトロニダゾールによる母動物および胚・胎児への影響はみられなかったことから, 本試験における母動物への影響および胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 150 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.4. ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する経口投与毒性試験

(参考資料：BB0-000-0704)

^a Fratta ID, Sigg EB, Maiorana K. Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1965;7:268-86.

^b Cozens DD. Abnormalities of the external form and of the skeleton in the New Zealand White rabbit. Fd Cosmet Toxicol. 1965;3:695-700.

^c Gibson JP, Staples RE, Larson EJ et al. Teratology and reproduction studies with an antinauseant. Toxicol Appl Pharmacol. 1968;13(3):439-47.

妊娠した雌アルビノラット（24 匹/群）にメトロニダゾールを 0（対照），50 および 200 mg/kg/日の用量で妊娠 14 日から分娩後 21 日（離乳日）までの間，連日経口投与した。母動物について一般状態観察，体重測定を実施し，自然分娩させた。出生児について哺育期間中の同腹児数，性別（出生時のみ），生存率，体重および外表検査を実施し，血液学的検査（15 匹/性/群），運動量測定，Y 字迷路試験による行動能力検査（10 匹/性/群）および生殖能力試験（9～10 匹/性/群）を実施した。

母動物の死亡はいずれの群においても認められず，一般状態の変化や分娩異常もみられなかった。母動物の妊娠期間および体重推移（妊娠から分娩後 7 日まで）にはメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。

出生児の同腹児数，性比，生存率および体重にメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。外表検査では，分娩時に左前肢の内反足が 200 mg/kg/日で 1 例認められたが，生後 4 日の検査では正常に回復していたことから，メトロニダゾール投与による影響ではないと考えられる。

離乳後，約 7 週齢時に実施した血液学的検査ではメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。約 15 週齢時に実施した行動能力検査では，開始 2 分後および 240 分後とも雌の方が行動スコアが高かったが，投与量の違いによる運動能力への有意な差は認められなかった。また，Y 字迷路試験でも対照群とメトロニダゾール投与群との間で明らかな差異は認められず，メトロニダゾール投与による行動能力への影響は認められなかった。交配後自然分娩させた生殖能力試験では F₁ 動物の受胎率，妊娠分娩行動および F₂ 出生児の生存率にメトロニダゾール投与による影響は認められなかった。なお，対照群（雄）と 200 mg/kg/日（雌）の交配により，外脳を呈する死産児が 1 例認められたが，他に類似の事例はなく，偶発的な変化と考えられた。

以上の成績により，200 mg/kg/日の経口投与によってもメトロニダゾール投与による母動物およびその出生児への影響は認められなかったことから，本試験における母動物への影響および次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 200 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.7. 局所刺激性試験

本申請におけるメトロニダゾールの臨床投与経路が点滴静脈内投与であることから，投与局所への影響をサル 2 週間静脈内持続投与毒性試験（BB0-000-0971）の成績を用いて評価した。当該試験では，メトロニダゾール塩酸塩を 0（対照）60，120 および 240 mg/kg/日の用量でアカゲザル（雌雄 2 匹/群）に 2 週間点滴静脈内投与した。その結果，カニューレ処置に伴う浮腫が，対照群の雌 1 例，60 mg/kg/日の雄 1 例および雌 1 例，120 mg/kg/日の雌 1 例，ならびに 240 mg/kg/日の全例において認められた。これらは投与を完遂する上での拘束が浮腫の一因になったと考えられるものの，高用量では浮腫の程度が強い傾向がみられた。カニューレ装着と反対側的大腿にも軽微な浮腫が認められたものの，浮腫の多くは装着側の下肢のみで認められた。病理組織学的検査では，カニューレ挿入部位（伏在静脈もしくは橈側皮静脈）の皮下組織に炎症が認められ，周囲の血管で多細胞性炎症性浸潤，出血および浮腫，血管内においては内皮細胞の壊死，局所的な全壁性の血管壁変性（貫壁性）および壊死，血管周囲線維症を伴う壊死および血栓が認められた。しかしながら，これらの病理組織学的所見の発現頻度および程度は，対照群およびメトロニダゾール投与群との間ではほぼ同等であった。以上の成績より，肉眼的には浮腫の程度の増強傾向がみられたものの，カニューレ挿入部位の病理組織学的所見には対

照群とメトロニダゾール投与群との間に明らかな差異は認められず、240 mg/kg/日までの点滴静脈内投与ではメトロニダゾールによる明らかな局所刺激性はないものと考えられた。

また、独自の溶血性試験は実施していないものの、ラットおよびサル の反復持続投与毒性試験 (BB0-000-0973 および BB0-000-0971) では溶血性を示唆する赤血球パラメータの変化および髄外造血の亢進、脾臓のヘモジデリン沈着等の変化は認められなかった。

以上のことから、メトロニダゾールには臨床使用上懸念される局所刺激性が認められる可能性は低いと考えられる。

2.6.6.8. その他の毒性試験

2.6.6.8.1. 不純物に関する毒性

2.6.6.8.1.1. 類縁物質X* の安全性評価

メトロニダゾール製剤中には、規格上、類縁物質X* が不純物として最大 ■ %含有される可能性があり、本薬は1日最大投与量が2000 mgとされていることから、製剤中に含まれる類縁物質X* は、最大 ■ mg (体重 ■ kg のヒトで ■ mg/kg 相当) となる。類縁物質X* は、ラットに単回経口投与したときのLD₅₀ 値が ■ mg/kg であり²、類縁物質X* が製剤中に ■ %含有 (体重 ■ kg のヒトで ■ mg/kg 相当) したとしてもLD₅₀ 値との間には ■ 倍の安全係数がある。さらに、類縁物質X* の遺伝毒性に関しては、細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性と報告されている³。なお、本薬と同じニトロイミダゾール系化合物であるornidazoleをヒトにおよそ10 mg/kg 経口投与したとき類縁物質X* が尿中に ■ % (約 ■ mg に相当) 検出されたとの報告があり¹、赤痢アメーバに対して海外 (米国) で1日あたり1500 mg (体重50 kg のヒトで30 mg/kg 相当) の用量で臨床使用される状況においては、類縁物質X* の曝露量は本薬を投与したときの最大含有量の ■ mg を超えると考えられる。したがって、本薬に不純物として含有の可能性がある類縁物質X* は、臨床的実績においてその安全性が確認されていると考えられる。

以上のことから、メトロニダゾール製剤中に不純物として含有の可能性がある

類縁物質X* が臨床的に安全性上の問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.6.6.9. 考察および結論

メトロニダゾールのLD₅₀ 値は、マウスの雌雄でそれぞれ1260 mg/kg および1169 mg/kg、ラットの雌雄でそれぞれ1575 mg/kg および1574 mg/kg であった。また、サル2週間静脈内持続投与毒性試験 (BB0-000-0971) では、急性毒性症状として嘔吐が120 mg/kg/日以上で認められた。本薬の申請用法・用量は1日最大2000 mgを4回に分けての投与であり、体重50 kg のヒトの場合40 mg/kg となる。投与用量から算出した安全域は、マウス雌雄でそれぞれ31.5 倍および29.2 倍、ラット雌雄ともに39.4 倍、サル (無毒性量60 mg/kg/日) では1.5 倍であった。

メトロニダゾールの反復投与毒性試験として、ラット4週間静脈内持続投与毒性試験およびサル2週間静脈内持続投与毒性試験を実施した。ラット4週間静脈内持続投与毒性試験では300 mg/kg/日投

与によっても明らかな毒性変化が認められなかったことから、ラットにおける無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。本薬の申請用法・用量は 1 日最大 2000 mg を 4 回に分けての投与であり、体重 50 kg のヒトの場合 40 mg/kg となる。投与用量から算出した安全域は、7.5 倍と考えられた。また、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験では、120 mg/kg/日以上用量で持続的な嘔吐が認められたことから、サルにおける無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。なお、カニューレ挿入部位の炎症性病変が認められたが、静脈内カニューレによる浮腫に伴う組織損傷あるいは繰り返し実施されたカニューレ穿刺によるものと考えられ、メトロニダゾール投与との関連性は低いと考えられた。2-コンパートメントモデルによりフィッティングして得られたパラメータを用いたシミュレーションにより、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験の無毒性量である 60 mg/kg/日を反復静脈内投与したときの定常状態における AUC_{24} および C_{max} は、それぞれ 366.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および 36.4 $\mu\text{g/mL}$ と推定された。サルにおける静脈内持続投与毒性試験の無毒性量 60 mg/kg/日に基づく曝露量から推定した安全域^aは AUC で 0.45、 C_{max} では 0.82 といずれも 1 を下回った。本試験では 120 mg/kg/日以上で嘔吐がみられたが、発症は投与初期（投与 4 日まで）に限定されていたこと、加えて、本申請における添付文書（案）の【使用上の注意】の項で、悪心および嘔吐が認められた場合には、必要に応じて投与中止等の適切な処置を行うよう注意喚起していることから、臨床上的大きな問題が起きる可能性は低いと考える。また、240 mg/kg/日で小葉中心性ないしびまん性の肝細胞腫大がみられたが、サル 14 週間経口投与試験^{10,11}でも 100 mg/kg/日以上で肝細胞腫大ならびに肝細胞の大きさと肝臓の構築の不同、225 mg/kg/日で肝細胞の空胞化が認められており、メトロニダゾール経口剤の国内における 50 年以上の臨床使用実績に基づくと、当該所見が臨床において安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

^a これらの推定値と国内第 I 相試験（CTD 2.7.2 Table 3）で本剤 500 mg を 20 分かけて 1 日 4 回、5 日間反復点滴静注したときの AUC ($AUC_6 \times 4 = 205.5 \times 4 = 822.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) および C_{max} を比較した：
AUC から算出した安全域 = $366.3/822.0 = 0.45$ 、 C_{max} から算出した安全域 = $36.4/44.5 = 0.82$

さらに、ラットおよびサルともに静脈内持続投与と経口投与とによって認められる毒性プロファイルがほぼ同様で、サルでは経口投与による長期反復投与試験の成績から2週間を超える静脈内投与時の長期反復投与の成績が類推できることから、臨床での2週間を超える投与期間が安全性上の問題とはならないと考える理由について、以下のように考える。ラット4週間静脈内持続投与試験では、300 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化は認められなかった。一方、ラット18週間経口投与試験^{12,13}では、300 mg/kg/日で体重抑制が認められたが、この体重抑制は投与10週以降にみられたことから、4週間静脈内投与試験の投与終了時点で体重に変動がみられなかったことと不整合はないと考えられる。また、18週間経口投与試験では、投与8週以降に300 mg/kg/日で精巣重量減少、300 mg/kg/日で精細管と精巣上体管に上皮細胞変性が、投与18週では300 mg/kg/日で精子形成の減少が認められた。類薬である ornidazole では、200~400 mg/kg/日を2週間以上投与した雄ラットで精子運動性の低下が認められたとの報告があり^{a,b,c}、メトロニダゾールでも一定期間を超えるラットへの長期投与により精巣での毒性が認められるものと推察される。さらに、サル2週間静脈内投与試験では、120 mg/kg/日で投与4日までの間に嘔吐がみられたが、投与5日以降に嘔吐の発症はみられず、2週間よりも長期間静脈内投与することによって新たに発現する毒性ではないと考えられた。なお、2週間静脈内投与試験の240 mg/kg/日で肝臓に肝細胞の変性および壊死を伴う小葉中心性ないしびまん性の肝細胞腫大が、サル14週間経口投与試験でも類似の所見（上述）が認められたが、肝細胞の変性および腫大を基本としている点で、両試験において認められた所見には類似性が認められ、その程度については投与期間が静脈内投与の数倍であった経口投与試験の方でより低用量での発症が確認された。以上のように、ラットおよびサルともに静脈内持続投与と経口投与とによって認められる毒性プロファイルはほぼ同様で、投与経路による大きな違いはないものと推察され、サルでは経口投与による長期反復投与試験の成績から2週間を超える静脈内投与の長期反復投与の成績が類推できることから、臨床での2週間を超える投与期間が安全性上の問題とはならないと考える。

がん原性については、IARCにより Group 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる：Possibly carcinogenic to human）に分類され⁴、ラットおよびマウスでがん原性が報告されている。しかしながら、メトロニダゾールは数十年にわたって臨床使用されている実績があり、本薬の臨床使用は通常14日間と短期間に限定され、また、生命に重大な影響がある疾患である嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢の治療に用いられることから¹⁴、本薬のがん原性リスクは、治療上のベネフィットを上回るものではないと考える。

^a McClain RM, Downing JC. Reproduction studies in rats treated with ornidazole. Toxicol Appl Pharmacol. 1988;92(3):480-7.

^b McClain RM, Downing JC. The effect of ornidazole on fertility and epididymal sperm function in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1988;92(3):488-96.

^c Toth GP, Wang SR, McCarthy H et al. Effects of three male reproductive toxicants on rat cauda epididymal sperm motion. Reprod Toxicol. 1992;6(6):507-15.

メトロニダゾールの静脈内投与による生殖発生毒性試験は実施していないものの、本薬はラットに経口投与したときの腸管吸収が速やかで、血中濃度の上昇も早く、血液および組織内濃度も速やかに平衡に達すること⁹、また、ウサギに経口投与したとき^aおよびヒトに静脈内投与（点滴静注）したとき^bの血漿中濃度推移のパターンに顕著な差はみられず、両者の薬物動態に著しい差はないと考えられることから、メトロニダゾールをラットおよびウサギに経口投与したときの生殖発生毒性試験の成績は、静脈内投与による生殖発生毒性評価にもある程度外挿し得るものと考ええる。すなわち、ラットにおける生殖発生毒性試験（妊娠前及び妊娠期間投与毒性試験、胚・胎児発生に関する毒性試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する毒性試験）では 200 mg/kg/日の経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌雄親動物および次世代動物への影響はみられず、ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験では 150 mg/kg/日の経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌親動物および次世代動物への影響はみられなかったことから、静脈内投与によっても生殖発生毒性が認められる可能性は低いものと考えられた。

本薬の臨床投与経路が静脈内投与であることから、静脈内持続投与による投与局所への影響をサル 2 週間静脈内持続投与毒性試験（BB0-000-0971）の成績を用いて評価した。カニューレ処置に伴う浮腫が、対照群を含むすべての投与群で認められ、投与を完遂する上での拘束が浮腫の一因になったと考えられたが、浮腫の程度は高用量が強い傾向がみられた。しかしながら、カニューレ挿入部位の病理組織学的検査でみられた炎症性病変の発現頻度および程度は、対照群とメトロニダゾール投与群でほぼ同等であったことから、240 mg/kg/日までの点滴静脈内投与ではメトロニダゾールによる明らかな局所刺激性はないものと判断した。また、独自の溶血性試験は実施していないものの、ラットおよびサルの反復持続投与毒性試験（BB0-000-0973 および BB0-000-0971）では溶血性を示唆する赤血球パラメータの変化、髄外造血の亢進および脾臓のヘモジデリン沈着等の変化は認められなかった。したがって、メトロニダゾールにより臨床使用上懸念される局所刺激性が認められる可能性は低いと考えられる。

メトロニダゾールの製剤中には 類縁物質X* が不純物として最大 ■ % 含有される可能性があることから、その安全性を評価した。本薬は 1 日最大投与量が 2000 mg とされていることから、製剤中に含まれる 類縁物質X* は、最大 ■ mg（体重 ■ kg のヒトで ■ mg/kg 相当）となる。 類縁物質X* は、ラットに単回経口投与したときの LD₅₀ 値が ■ mg/kg であり²、最大量（体重 ■ kg のヒトで ■ mg/kg 相当）を含有したとしても LD₅₀ 値との間には ■ 倍の安全係数がある。さらに、細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性と報告されている³。なお、本薬と同じニトロイミダゾール系化合物である ornidazole をヒトにおよそ 10 mg/kg 経口投与したとき 類縁物質X* が尿中に ■ %（約 ■ mg に相当）検出されたとの報告があり¹、ornidazole が海外（米国）で 1 日あたり 1500 mg（体重 50 kg のヒトで 30 mg/kg 相当）の用量で臨床使用される状況においては、これは本薬の製剤中に含まれる可能性がある上限値 ■ mg（本薬の 1 日最大投与量を 2000 mg としたとき）を上回り、既に臨床的実績においてその安全性が確認されていると考えられる。以上のことから、メトロニダゾール製剤中に不純物として含有の可能性のある 類縁物質X* が臨床的に安全性上の問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。

^a Bhatt PP, Nimbkar AY. Oral absorption of metronidazole in rabbits irradiated with cobalt-60 gamma radiation. J Pharm Pharmacol 1988;40(4):296-7.

^b 総括報告書（A6831006 試験 CTD 5.3.3.1.1）Table 14.4.3.1.1.

以上の結果に基づいて、メトロニダゾールの毒性を総合的に評価すると、2週間以内の反復静脈内投与では明らかな標的器官毒性は認められていないと考えられたが、18週または14週間の経口投与によってラットの精巣毒性およびサル肝細胞の変化が認められていることから、静脈内投与でも長期間投与した場合にはこれらの変化が認められる可能性が示唆された。また、がん原性については、本薬の臨床使用期間は通常14日間以内に限定されていること、本薬は数十年にわたって臨床使用されている実績があり、さらに生命に重大な影響がある疾患である嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢の治療に用いられることから、本薬のがん原性リスクは、治療上のベネフィットを上回るものではないと考える。

2.6.6.10. 図表

図表は本文の適切な箇所に記載した。

2.6.6.11. 参考文献

- ¹ Schwartz DE, Jordan JC, Vetter W et al. Metabolic studies of ornidazole in the rat, in the dog and in man. *Xenobiotica*. 1979;9(9):571-81.
- ² Safety Data Sheet. SIGMA-ALDRICH, 類縁物質X*
- ³ Cantelli-Forti G, Aicardi G, Guerra MC et al. Mutagenicity of a series of 25 nitroimidazoles and two nitrothiazoles in *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1983;3(1):51-63.
- ⁴ IARC Monographs. 1987 suppl. 7:250-2.
- ⁵ Rustia M, Shubik P. Induction of lung tumors and malignant lymphomas in mice by metronidazole. *J Natl Cancer Inst*. 1972;48(3):721-9.
- ⁶ Cavaliere A, Bacci M, Amorosi A et al. Induction of lung tumors and lymphomas in BALB/c mice by metronidazole. *Tumori*. 1983;69(5):379-82.
- ⁷ Rustia M, Shubik P. Experimental induction of hepatomas, mammary tumors, and other tumors with metronidazole in noninbred Sas:MRC(WI)BR rats. *J Natl Cancer Inst*. 1979;63(3):863-8.
- ⁸ Roe FJ. Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic, and teratogenic potential. *Surgery*. 1983;93(1 Pt 2):158-64.
- ⁹ Ings RM, McFadzean JA, Ormerod WE. The fate of metronidazole and its implications in chemotherapy. *Xenobiotica*. 1975;5(4):223-35.
- ¹⁰ BB0-000-0260, Safety evaluation by oral administration to monkeys (interim report).
- ¹¹ BB0-000-0263, Safety evaluation by oral administration to monkeys (final report).

¹² BB0-000-0257, Chronic oral toxicity of SC-10295 in the rat (interim report).

¹³ BB0-000-0258, Chronic oral toxicity of SC-10295 in the rat (final report).

¹⁴ 厚生労働省編『第3回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価 抗菌・抗炎症 WG 抗菌薬分野（要望番号；316）メトロニダゾール；2010. p.25

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES	1
----------------------	---

LIST OF TABLES

Table 1.	毒性試験一覧	2
Table 2.	毒性試験：被験物質の一覧	3
Table 3.	反復投与毒性試験	4
Table 4.	生殖発生毒性試験	5

Table 1. 毒性試験一覧

被験物質：メトロニダゾール塩酸塩もしくはメトロニダゾール								
試験項目	動物種/ 系統 ^a	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与 毒性	ラット/ アルビノ	静脈内 (持続投 与)	4 週間	60, 150, 300	非	Searle Laboratories ^b , 米国	BB0-000-0973	4.2.3.2.1
	サル/アカゲ	静脈内 (持続投 与)	2 週間	60, 120, 240	非	██████████, 米国	BB0-000-0971	4.2.3.2.2
生殖発生 毒性	ラット/ アルビノ	経口	雄：交配前 65 日間 および交配期間中 雌：交配前 19 日 間，交配期間およ び妊娠期間を通し て	50, 200	非	Searle Laboratories, 米国	BB0-000-0702	4.2.3.5.1.1
	雌ラット/ アルビノ	経口	雌：妊娠 6-15 日	50, 200	非	Searle Laboratories, 米国	BB0-000-0703	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ/ New Zealand White	経口	雌：妊娠 6-18 日	30, 150	非	Searle Laboratories, 米国	BB0-000-0966	4.2.3.5.2.2
	雌ラット/ アルビノ	経口	雌：妊娠 14 日- 分娩後 21 日	50, 200	非	Searle Laboratories, 米国	BB0-000-0704	4.2.3.5.3.1

a. 特に記載がない場合は，雌雄を示す

b. 現 Pfizer Worldwide Research & Development

Table 2. 毒性試験：被験物質の一覧

被験物質：メトロニダゾール塩酸塩もしくはメトロニダゾール					
ロット番号	純度 (%)	個々の不純物 (%)	不純物合計 (%)	試験項目	試験番号
RT 5431	—	—	—	ラット 4 週間反復投与	BB0-000-0973
R545	—	—	—	ラット妊娠前及び妊娠期間経口投与	BB0-000-0702
	—	—	—	ラット胚・胎児発生に関する経口投与	BB0-000-0703
	—	—	—	ラット出生前及び出生後の発生	BB0-000-0704
	—	—	—	並びに母動物の機能に関する経口投与	
R-1132	—	—	—	ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与	BB0-000-0966
—	—	—	—	サル 2 週間反復投与	BB0-000-0971

—：不明

Table 3. 反復投与毒性試験

被験物質：メトロニダゾール塩酸塩

動物種/ 系統	溶媒/ 投与経路	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	例数 (/性/群)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号
ラット/ アルビノ	滅菌生理食 塩水 ^a /静脈内 (持続投 与)	4 週間	0, 60, 150, 300	3	300	300 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化は認められなかった。 - なお, 150 mg/kg/日で気管支肺炎 (雌 1 例), 300 mg/kg/日で死亡例 (雌 1 例) および水晶体前囊の混濁 (雌 1 例) が認められたが, いずれもメトロニダゾール投与との関連性は低いと考えられた。	BB0-000-0973
サル/アカゲ	滅菌生理食 塩水 ^b /静脈内 (持続投 与)	2 週間	0, 60, 120, 240	2	60	120 mg/kg/日以上用量で持続的な嘔吐, 240 mg/kg/日では肝細胞の変性および壊死を伴う小葉中心性ないしびまん性の肝細胞腫大が認められた。 - なお, 120 mg/kg/日で肝細胞腫大, 240 mg/kg/日で切迫屠殺例 (雌 1 例), カニューレ装着による伴う反復穿刺に伴う障害に関連した所見 (雌雄 1 例ずつ) が認められたが, いずれもメトロニダゾール投与との関連性は低いと考えられた。	BB0-000-0971

a. マンニトール 415 mg, 5% デキストロースを含む

b. 5% デキストロースを含む

Table 4. 生殖発生毒性試験

被験物質：メトロニダゾール						
動物種/ 系統	溶媒/ 投与経路	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	例数 (/性/群)	特記すべき所見	試験番号
ラットにおける妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験						
ラット/ アルビノ	コーン油 /経口	雄:交配前 65 日間 および交配期間中 雌: 交配前 19 日 間, 交配期間およ び妊娠期間を通し て	0, 50, 200	雄: 14 雌: (30, 対照群は 48)	200 mg/kg/日経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌雄親動物ならびにその胎児および出生児への影響はみられなかった。 親世代動物の一般毒性的な影響および生殖に及ぼす影響ならびに次世代の発生に関する無毒性量: 200 mg/kg/日	BB0-000-0702
ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験						
ラット/ アルビノ	コーン油 /経口	妊娠 6-15 日	0, 50, 200	雌: 24	200 mg/kg/日経口投与によってもメトロニダゾールによる母動物および胚・胎児への影響はみられなかった。 母動物への影響および胚・胎児発生に関する無毒性量: 200 mg/kg/日	BB0-000-0703
ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験						

2.6.7 毒性試験の概要表

ウサギ/ New Zealand White	コーン油 /経口	妊娠 6-18 日	0, 30, 150	雌 : 16	150 mg/kg/日経口投与によってもメトロニダゾールによる母動物および胚・胎児への影響はみられなかった。 - なお, 150 mg/kg/日で母動物の死亡 (1 例), 30 mg/kg/日の胎児で橈骨手根関節の湾曲 (1 例) および水頭症 (1 例) が認められたが, いずれもメトロニダゾール投与との関連性は低いと考えられた。	BB0-000-0966
母動物への影響および胚・胎児発生に関する 無毒性量 : 150 mg/kg/日						

Table 4. 生殖発生毒性試験 (続き)

被験物質 : メトロニダゾール						
動物種/ 系統	溶媒/ 投与経路	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	例数 (/性/群)	特記すべき所見	試験番号
ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する経口投与毒性試験						
ラット/ アルビノ	コーン油 /経口	妊娠 14 日 - 分娩後 21 日	0, 50, 200	雌 : 24	200 mg/kg/日経口投与によってもメトロニダゾール投与による母動物およびその出生児への影響は認められなかった。 - なお, 200 mg/kg/日で分娩時に内反足 (1 例) が認められたが, 生後 4 日の検査では正常に回復していた。	BB0-000-0704
母動物への影響および次世代の発生に関する 無毒性量 : 200 mg/kg/日						