

(案)

動物用医薬品評価書

ジメトリダゾール

2014 年 12 月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目 次

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

1	(2) 122 週間発がん性試験（ラット）	27
2	(3) 128 週間発がん性試験（ラット）	28
3	7. 生殖発生毒性試験	29
4	(1) 3 世代繁殖試験（ラット）	29
5	(2) 発生毒性試験（ウサギ）	31
6	8. ヒトにおける知見	32
7		
8	III. 食品健康影響評価	33
9	1. 国際機関等における評価	33
10	(1) JECFA における評価	33
11	(2) EU（EMEA 及び SCAN）における評価	33
12	(3) 豪州（APVMA）における評価	34
13	2. 食品健康影響評価	34
14		
15	・表 19 JECFA、EMEA 及び APVMA における各種試験の無毒性量等の比較	36
16	・別紙 1：代謝物/分解物略称	38
17	・別紙 2：検査値等略称	38
18	・参照	39
19		
20		
21		
22		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)

2012年 2月 24日 厚生労働大臣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

2

3 <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

(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

\*: 2011年1月13日から

4

5 <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

6

7

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

## 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。

[以降は審議後に記載。]

## 1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

## 2 1. 用途

3 寄生虫駆除剤・抗原虫剤

4

## 5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ジメトリダゾール

7 英名：Dimetridazole

8

## 9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：1,2-dimethyl-5-nitroimidazole

12 CAS (No. 551-92-8)

13 英名：1,2-dimethyl-5-nitro-1*H*imidazole

14

## 15 4. 分子式

16  $C_5H_7N_3O_2$ 

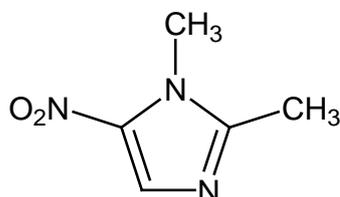
17

## 18 5. 分子量

19 141.13

20

## 21 6. 構造式



(参照 2) [2 : Merck Index]

22

## 23 7. 使用目的及び使用状況

24 ジメトリダゾールは、5-ニトロイミダゾール類に属する抗原虫剤である。本剤の作用  
25 機作ではないが、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  
26 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  
27 照 A) [医薬品添付文書]

28 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  
29 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、牛の膾トリコモナス症  
30 の治療、並びに豚の出血性腸炎及び赤痢の予防及び治療に用いられ、通常、混餌濃度 150  
31 ~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  
32 とされている。(参照 3~7) [3 : JECFA FAS25- 1][4 : FNP41/2- p. 16][5 : EMEA (1)- 1][6 : EMEA (2)-  
33 2][7: 豪州資料 p. 1]

34 日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

35 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

- 1 の成分であると規定されている。(参照 1)
- 2

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA の評価書 (1989 年)、EMEA の評価書 (1996 年) 及び APVMA  
3 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。  
4 (参照 3~10)

5 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。

6  
7 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  
8 については、以下の略称を用いた。

9

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

10

## 11 1. 薬物動態試験

## 12 (1) 薬物動態試験 (豚、七面鳥等)

## 13 ① 吸収

14 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  
15 れる。(参照 8、9) [8 : EMEA (3)- 7] [9 : TRS788- p. 23]

16

17 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、  
18 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  
19 収率は、少なくとも 43.1%以上と考えられた。

20

【事務局】 算出される吸収率について、ご確認をお願いいたします。  
→【宮田専門委員】 吸収率はこれで問題ないと考えます。  
【山崎専門委員】 確認いたしました。

21

## 22 ② 排泄

## 23 a. 豚

24 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  
25 体重) による投与試験が実施された。

26 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  
27 39.2%、糞中に 33.1%、呼気中に 3.9%であった。(参照 4) [FAO FNP41/2- p. 23 Metabolism  
28 studies] (Mulcock and Unsworth, 1973a & 1973b)

29

30 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  
31 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  
32 中に 25%が糞中でみられた。投与 7 日後までに排泄率はわずかに増加し 40~70%と  
33 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

1 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 7）  
2 [豪州資料 p. 32]

#### 4 b. 七面鳥

5 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  
6 (32 mg/kg 体重) による投与試験が実施された。

7 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  
8 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 4）  
9 [FAO FNP41/2- p.21 Metabolism studies] (Law, et al., 1962)

11 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  
12 る投与試験が実施された。

13 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  
14 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  
15 物は検出される。）。（参照 4） [FAO FNP41/2- p.21 Metabolism studies] (Law, et al., 1962)

#### 17 (2) 代謝試験（ラット）

18 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  
19 mg/kg 体重）による投与試験が実施された。

20 大部分のジメトリダゾールは速やかに代謝され、連続的に1-メチル 2-ヒドロキシメ  
21 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  
22 ダゾール-2-カルボン酸（以下「代謝物 B」という。）を形成し、この代謝は2-メチル  
23 基の酸化及びニトロイミダゾール環の分解を介することを示した。ラットにおける代  
24 謝は、定性的には豚と同様であった。（参照 4、7） [4 : FAO FNP41/2- p. 25 Metabolism studies]  
25 (Heijbroek, 1976) [7 : 豪州資料 p. 32] 石川さと子専門委員修文

#### 27 (3) 代謝試験（豚）

28 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  
29 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  
30 フィーにより同定した。

31 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  
32 B であった。

33 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  
34 標識された多数の化合物に関連して存在由来しており、プリン及びピリミジン塩基、  
35 タンパク質、脂肪酸、コリン並びにアミノ酸やその他の単純な天然由来化合物等の低  
36 分子量化合物が存在すると推定された。（参照 4） [FAO FNP41/2- p.23 Metabolism  
37 studies] (Mulcock and Unsworth, 1973a & 1973b) 宮田専門委員・石川さと子専門委員修文

1 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 4、7） [FNP41/2 -p25] [豪州資料 p34]

1

【事務局】 波線部について、訳のご確認をお願いいたします。

原文には “Much of the radioactivity in urine was found to be associated with an abundance of isotopically labeled compounds, presumed to include purine and pyrimidine bases, proteins, fatty acids, choline, and lower molecular weight compounds such as amino acids and other simple naturally occurring molecules.”とあります。

→ 【山崎専門委員】 確認いたしました。

2

3 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  
4 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  
5 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  
6 した。

7 各組織中のジメトリダゾール、代謝物 A 及び B の濃度を表 1 に示した。(参照 4)

8 [FAO FNP41/2- p.23 Metabolism studies] (Mulcock and Unsworth, 1973a) 単位 ppm をµg/g に修正

9

10 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%)

11 ( ) 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)

12

13 同様に、豚に[*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  
14 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  
15 った。代謝物 A は、組織中の放射活性の約 10%を占め、その濃度は 0.04 µg eq/g であ  
16 った。(参照 4) [FAO FNP41/2- p.23 Metabolism studies] (Mulcock and Unsworth, 1973a) 単位:

17 ppm をµg eq/g に修正

18

19 上述した試験に基づき、豚におけるジメトリダゾールの代謝経路は、2-メチル基が  
20 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  
21 照)、及び 5-ニトロ基が還元されて 5-アミノ体 (5-amino compound) が生成する経  
22 路で、この 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は開裂すると  
23 考えられた (図 1 参照)。(参照 4) [FAO FNP41/2- p.23 Metabolism studies] (Muggleton and  
24 Unsworth, 1974) 石川さと子専門委員修文

25

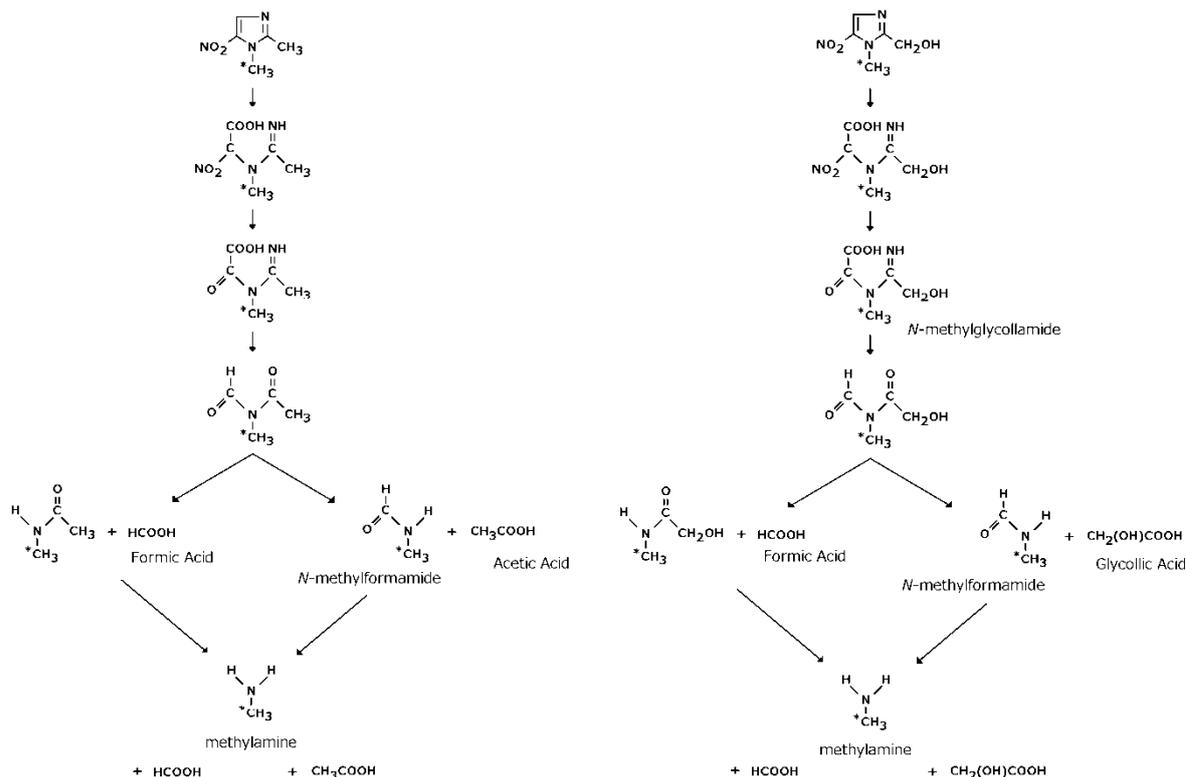


図 1 ニトロイミダゾール環の開裂を介したジメトリダゾールの代謝

（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（~~BA~~の硫酸抱合体）〕が同定され、総排泄量の 82.8%を占めた。また、呈色反応により別に代謝物 A と考えられるニトロイミダゾール化合物のグルクロン酸抱合体（代謝物 D）が同定され、総排泄量の 8.8%を占めた。総排泄量の 10.9%を占める 2 種類の代謝物のうちの一つは紫外線吸収を示さなかった。イミダゾール環を保持していれば紫外線を吸収することから、この代謝物はイミダゾール環開裂代謝物であると考えられた。これらの代謝物及び尿中総排泄量に対する割合を表 2 に示した。

以上のことから、排泄された化合物のほとんどは、2-メチル基の酸化が関係した経路を介して代謝されていた。（参照 4）[FAO FNP41/2- p.21 Metabolism studies] (Law, et al.,

<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

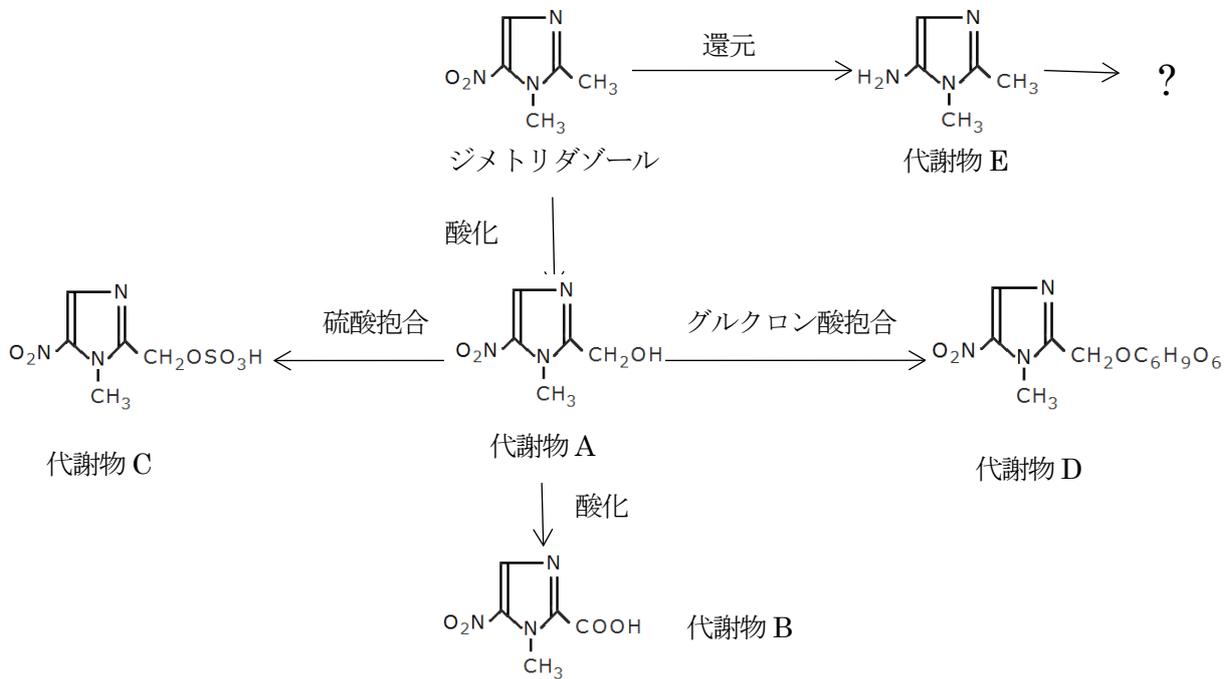
1 1962) 石川さと子専門委員修文

2  
3

表 2 七面鳥における尿中代謝物及びその割合 (%)

代謝物	割合 (%)
ジメトリダゾール	3.2
代謝物 A	9.4
代謝物 B	25.8
代謝物 C	44.4
代謝物 D	8.8
ニトロ基を持たない未同定化合物（紫外線感受性）	6.2
ニトロ基を持たない未同定化合物	4.7

4



5

6

図 2 七面鳥におけるジメトリダゾールの代謝

7

8 総残留物の特性をさらに解明する試みの中で、放射活性が単純な低分子化合物と同  
 9 様に細胞内の巨分子と関連していることが分かった。ジメトリダゾールの代謝  
 10 ~~は~~によって5-ニトロ基の還元を生じ、~~されて~~イミダゾールが断片化し、共有結合  
 11 した残留物が生成される（図1）。（参照9）[TRS788- p.23] 石川さと子専門委員修文

12

13 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  
 14 イルは十分に示されていない。七面鳥に  $^{14}\text{C}$  標識ジメトリダゾールを単回経口投与  
 15 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  
 16 射活性濃度は定量限界（0.03~0.05  $\mu\text{g/g}$ ）未満であったと報告された。しかし、その  
 17 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

1 にくくなるベンゼン抽出が実施されており、結果は決定的なものではない。

2 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  
3 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  
4 れた全ての動物種で質的に同様である。したがって、七面鳥においてけるジメトリダ  
5 ゾールの代謝経路は大部分が代謝され多分迅速広範であり、豚におけるジメトリダゾ  
6 ールと同様の代謝経路をたどると考えられた。（参照 7）〔豪州資料 p. 34〕 単位：mg/kg  
7 をµg/g に修正 宮田専門委員・石川さと子専門委員修文

【事務局】 波線部について、原文では“Nevertheless, the major biotransformation products of other drugs belonging to the 5-nitroimidazole class, for example dimetridazole analogues such as metronidazole and ipronidazole, are qualitatively the same in all species studied. Therefore, it is concluded that the metabolism of dimetridazole in turkeys is likely to be extensive, and would follow the same metabolic pathways as dimetridazole in pigs.”とありました。訳のご確認をお願いいたします。

→【山崎専門委員】 確認いたしました。

9  
10 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、例えばメト  
11 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に基づくと、ジメ  
12 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  
13 可能性がある。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  
14 中間体が組織内にあるタンパク質や核酸等の天然生体成分と反応して生じると考え  
15 られる。結合残留物が生成する可能性を考慮する必要がある。現在のところ、家禽  
16 及び豚における組織中のジメトリダゾールの総残留物は十分に特徴付けられていな  
17 い。（参照 4）〔FAO FNP41/2- p.25 Appraisal〕 石川さと子専門委員修文

18  
19 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 メチル基 2 位  
20 を酸化もされ、代謝物 A 及び B が生成される、② 5-ニトロ基を還元もされ、アミ  
21 ノ化合物が生成される、③ 5-ニトロイミダゾール環の開裂が生じるとされている。  
22 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メカニズムの一  
23 つとされているタンパク質又は核酸との共有結合を誘起する可能性があり、また、5-  
24 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が  
25 生じる可能性がある。（参照 7）〔豪州資料 p. 34〕 石川さと子専門委員修文

## 26 2. 残留試験

### 27 (1) 残留試験（豚）

28 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  
29 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  
30 の総残留濃度が測定された。

31 各組織中の総残留濃度を表 3 に示した。（参照 4）〔FAO FNP41/2- p. 17 Depletion Studies〕  
32 (Mulcock and unsworth, 1973a) 単位：ppm をµg eq/g に修正

1 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	*

2 \*: 測定せず。

3  
4 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  
5 ~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  
6 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。

7 各組織中の総残留濃度を表 4 に示した。(参照 4) [4: FAO FNP41/2- p. 17 Depletion Studies]  
8 (Unsworth, 1972) 単位: ppm を µg eq/g に修正

10 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

11  
12 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  
13 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  
14 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。

15 各組織中のジメトリダゾール濃度を表 5 に示した。(参照 4) [4: FAO FNP41/2- p. 20  
16 Depletion Studies] (Craine and Anderson, 1973a; Craine, et al., 1974) 単位: ppb を ng/g に  
17 修正

19 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	*

20 ND: 検出限界 (2 ng/g) 未満、\*: 分析せず

21  
22 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 4) [4 : FAO FNP41/2- p. 19 Depletion Studies] (Craine and Anderson, 1973b) 単位 : ppb を ng/g に修正

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 4) [4 : FAO FNP41/2- p. 20 Depletion Studies] (Craine and Anderson, 1973c) 単位 : ppb を ng/g に修正

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 4) [4 : FAO FNP41/2- p. 21 Depletion Studies] (Sved and Carignan, 1987) 単位 : ppb を ng/g に修正

1 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	<del>0.2</del> ND	ND	ND	ND
	代謝物 A	0.9	<del>0.2</del> 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

2 ND : 検出限界 (0.5 ng/g) 未満

3 投与終了 6 時間後の肝臓の未変化体及び代謝物 A の濃度が原文ではそれぞれ「0.2」とありましたが、  
4 「ND」に修正しています。

## 6 (2) 残留試験 (鶏)

7 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  
8 (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  
9 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。10 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 4) [4:FA0 FNP41/2- p. 17  
11 Depletion Studies] (Muggleton, 1963) 単位 : ppm を µg/g に修正

13 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	*

14 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。  
15 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。17 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、  
18 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  
19 記載) により測定された。20 500 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 9) [9 : 豪  
21 州資料 p. 38]

23 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

3 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 4、7) [FNP41/2 -p25] [豪州資料 p34]

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) <参考データ><sup>4</sup>

七面鳥 (2羽、体重約 3 kg) に[ring-2-<sup>14</sup>C]及び[2-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールを単回経口投与 [32 mg/kg 体重 (飲水濃度 0.05%にした場合の 1 日量に相当)] し、投与 72 時間後の組織中残留濃度が放射化学分析法及びポーラログラフ法<sup>3</sup>により測定された。

組織中の残留濃度は、いずれも検出限界 (ポーラログラフ法の検出限界は筋肉、肝臓及び皮膚で 0.5、腎臓で 0.01、放射化学分析法の検出限界は肝臓で 0.03、腎臓で 0.05)<sup>5</sup>未満であった。

放射化学分析により定量された残留濃度は、組織中のベンゼン抽出物を対象としたものであり、組織全体を対象としたものではないことに注意すべきである。(参照 4) [4 : FAO FNP41/2- p.16 Depletion Studies] (Law, et al., 1962; Law, et. al., 1963)

【事務局】 検出限界 (波線部) について資料 (参照 4) には単位の記載がありませんでした。元文献も入手できず確認できない状況です。本試験の取扱いについて、御意見をお願いいたします。  
→【宮田専門委員】 単位の記載がない (確認できない) という事ですから、参考データ又は削除してもよいと考えます。  
【山崎専門委員】 ポーラログラフ法にて検出限界以下であったとの記載との趣旨から、直後の段落に記載された ppm (µg/g) と推定されます。

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>6</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 4) [4:FAO FNP41/2- p.18 Depletion Studies] (Condren, et al., 1963) 単位 : ppm をµg/g に修正

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

<sup>4</sup> 単位が不明であることから、参考データとした。

<sup>5</sup> いずれも単位不明。原文に記載なし。

<sup>6</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 4、7) [FNP41/2 -p25] [豪州資料 p34]

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ラログラフ法<sup>7</sup>(検出限界 0.1 µg/g) により測定された。 訳  
のご確認 : 原文 “sensitivity” を「検出限界」としています。

各組織中のジメトリダゾール濃度を表 13 に示した。(参照 4) [FAO FNP41/2- p.19 Depletion Studies] (Law, et al., 1962) 単位 : ppm をµg/g に修正

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	<del>0.04</del> ND	ND
皮膚	0.38	ND	ND

ND : 検出限界 (0.1 µg/g) 未満 宮田専門委員修文

休薬 1 日後の筋肉の濃度が原文では「0.04」とありましたが、「ND」に修正しています。

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、

<sup>7</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) [FNP41/2 -p25] [豪州資料 p34]

1 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  
2 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。

3 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。

4（参照 4） [FAO FNP41/2- p.18 Depletion Studies] (DHHS, 1986) 単位：ppb を ng/g に修正

6 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	休薬期間（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*

7 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。

#### 9 (4) 残留試験（豚及び七面鳥）

10 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  
11 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。

12 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  
13 の性質については不明であった。（参照 8） [EMA SR (3)- 8]

15 豚及び七面鳥を用いた新たな消失試験 2 試験が、治療用量で実施された。両動物種  
16 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  
17 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。

18 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、  
19 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。

20 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  
21 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  
22 照 8） [EMA SR (3)- 9]

### 24 3. 遺伝毒性試験

25 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  
26 た。（参照 3、7、8） [3：FAS25- 2.2.6, Table1][7：豪州資料][8：EMA SR (3)]

1

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 3) [FAS25]
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0.03 mmol/L (±S9)	陽性 (参照 3) [FAS25]
	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、TA102	0.01 µg/mL (±S9)	陽性 (参照 3) [FAS25]
	<i>S. typhimurium</i> TA100 Frl (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 3) [FAS25]
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 3) [FAS25]
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 3) [FAS25]
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 7) [豪州資 料]
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 3) [FAS25]
DNA 修復試験	CHO 細胞	≤20 µg/mL <sup>b</sup>	陰性 (参照 7) [豪州資 料]
不定期 DNA 合 成試験	CHL 細胞	200 µg/mL	陰性 (参照 3) [FAS25]
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 7) [豪州資 料]

2

a : 5,000 µg/mL 以上の S9 存在下で細胞毒性がみられた。(参照 7)

3

b : 20 µg/mL 超で細胞毒性がみられた。(参照 7)

4

c : S9 非存在下で DNA 損傷がみられた。(参照 7)

5

6

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 3) [FAS25]
優性致死試験	CDA マウス	1,000 mg/kg 体重/日	陰性 (参照 3) [FAS25]
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 3) [FAS25]

	マウス骨髄細胞	220 mg/kg 体重、腹腔内投与	陰性 (参照 7) [豪州資料]
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 3) [FAS25]
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 7) [豪州資料]

1  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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 3、7、8)

7 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  
8 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~~な~~に用量依  
9 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  
10 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)  
11 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、  
12 嫌気性下と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  
13 可能性が示唆された。(参照 7) 石川さと子専門委員修文

14 *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  
15 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 3、7、8) こ  
16 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~~も~~が示唆された~~が~~。  
17 しかし、類縁のメトロニダゾールについては、ヒトにおける *in vivo* の試験成績がない  
18 ことから、確認できなかった。DNA 損傷を起こすことが報告されており、食品安全委  
19 員会動物用医薬品専門調査会は、*in vivo* 試験の結果は全て陰性であるが、*in vitro* 試験  
20 でヒトリンパ球の用量依存的な DNA 損傷が報告され、詳細な機作が不明であることか  
21 ら、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否定  
22 できないと判断した判断できなかった。 能美専門委員修文

23  
【事務局より】 ジメトリダゾールの遺伝毒性について、ニトロ還元酵素の影響が考えられま  
したが、ヒトリンパ球を用いたコメットアッセイで陽性であり、DNA 損傷が起きていることが考  
えられ、この機作については嫌気性下とは異なると考えられます。

*in vivo* の試験の結果は全て陰性ではありますが、ヒトの *in vivo* のデータはなく、また、DNA 損傷があることと詳細な機作が不明という点で、「遺伝毒性を示す可能性については否定できない」と案では記載しております。

本専門調査会の遺伝毒性に関する結論の文言について、御審議願います。

→ 【能美専門委員】 *in vivo* の試験結果は全て陰性なので、通常であれば「生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断した」となると思います。今回は、類縁のメトロニダゾールについてヒトに DNA 損傷を起こしたという報告があるので「生体にとって遺伝毒性を示す可能性を否定できない」としました。ただし、ジメトリダゾールはメトロニダゾールに比べて遺伝毒性は弱い物質と考えられます。デルタメトリンの *in vivo* 遺伝毒性を否定するのに「類似の構造

をもつトラロメトリンが *in vivo* で遺伝毒性を示さない」ことを使ったのと同じような論理です (ただし今回は、遺伝毒性を示唆する結果ですが) 「判断できなかった」でも良いと思います。表現についてはお任せします。

【事務局より】 海外評価書における遺伝毒性に関する記載から、「遺伝毒性を示す可能性については否定できない」という表現は強すぎるかと思しますので、「遺伝毒性を示す可能性については判断できなかった」とさせていただければと思います。

→ 【寺岡専門委員】 事務局案に賛成いたします。

【石川さと子専門委員】 ジメトリダゾールは、他の 5-ニトロイミダゾール類と同様に細菌に対して明らかに遺伝毒性を示しますが、それ以外の *in vitro* の結果には陽性、陰性があり、*in vivo* では全て陰性となっています。また、代謝系存在下で陽性となった結果が、ジメトリダゾールの代謝物によるものかは明らかになっていません。しかし、メトロニダゾールの DNA 損傷性が報告されていること、*in vitro* ではありますがジメトリダゾールのコメントアッセイでは陽性であることを鑑みると、遺伝毒性がないとは言い切れません。事務局案の「遺伝毒性を示す可能性については判断できない」という表現は適切と考えます。

1  
2  
3  
4  
5  
6

#### 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 3、7) [3 : JECFA FAS25-2.2.1][7 : 豪州資料 p. 5]

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。

7  
8  
9  
10  
11  
12

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 7) [豪州資料 p. 5]

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 2 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ<sup>8</sup>>

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。

本試験の申請者は、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

<sup>8</sup> 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データとした。

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 8) [EMA SR(3)-5] 山手専門委員修文：この記載は必要かと思ひます。 三森委員修文

### (2) 3 か月間投与試験 (ラット) <参考データ<sup>9</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 7) [豪州資料 p. 6] (Hood, 1962a)

### (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ<sup>10</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>11</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、~~斜首 (tilted head)~~ 斜頸、貧血の発現、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。 山手専門委員修文

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卵胞上皮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 変性化 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 変化線維化 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 3、7、9) [3 : FAS25-2.2.2.1] (Salsbury' s Laboratories, 1962a [Unpublished]) [7 : 豪州資料 p. 6] [9 : TRS788- p. 21]

JECFA は、500 mg/kg 体重/日<sup>12</sup>相当の投与により神経系の臨床症状が、最低用量

<sup>9</sup> 詳細が不明で、内容が乏しいことから参考データとした。

<sup>10</sup> JECFA 評価書と豪州資料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データとした。

<sup>11</sup> 豪州資料に基づく換算値。

<sup>12</sup> JECFA 評価書 (参照 3) 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。

- 1 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  
 2 告している。(参照 3、9) [3 : FAS25-3][9 : TRS788- p. 21]  
 3

【事務局より】 同じ報告書 (非公表) の要約から評価されていますが、JECFA と豪州で換算した投与量や毒性所見がみられた投与群が異なります。

所見	JECFA 評価書	豪州資料
原子卵胞数の減少及び 胞上皮変性の増加	投与群	0.2%及び0.8%を除く投与群
胃炎	0.6%を除く	0.6%及び0.8%を除く
心筋線維変性化	1% : 1 例 0.8% : 3 例 0.6% : 3 例 0.4% : 1 例 0.2% : 報告なし 対照群 : 1 例	0.2%及び1%を除く

元資料については unpublished のため、詳細が確認できない状況です。本試験を参考データとしてよろしいでしょうか。取扱いについて御意見をお願いいたします。

- 【山手専門委員】 参考データで良いと思います。  
 【吉田敏則専門委員】 参考データで良いと思います。  
 【松尾専門委員】 参考データとして良いと考えます。  
 【小川専門委員】 参考データとして良いと思います。

#### 4 (4) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ<sup>13)</sup>>

5 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  
 6 餌濃度 0.36%又は 1.08% (～90 又は 270 mg/kg 体重/日に相当)<sup>14)</sup> による亜急性毒  
 7 性試験が実施された。対照群は設定されなかった。  
 8

9 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  
 10 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  
 11 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  
 12 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  
 13 かった。

14 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  
 15 臓の出血、小葉中心性肝硬変線維化及び肝臓の出血が報告された。山手専門委員修文

16 病理組織学的検査では、肺の間質組織が増殖し、空気間隙 (※) 領域が通常の約 1/2  
 17 ～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 (medullary ray)  
 18 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  
 19 ~~程度 (less in degree)~~ より軽度であった。山手専門委員・吉田敏則専門委員修文  
 20

<sup>13)</sup> JECFA 評価書と豪州資料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データとした。

<sup>14)</sup> 豪州資料に基づく換算値。

※ 専門委員から修文をいただいておりますので、ご確認頂きますようお願いいたします。

- ・山手専門委員より：「肺胸腔」、
- ・吉田敏則専門委員より：「気道」
- ・小川専門委員より：元は “respective air space area” であり、「気腔 (肺胸腔)」のことと思いましたが他の試験では全く見られない所見である点が奇異に思われます。

1 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  
 2 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  
 3 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。  
 4 (参照 3、7) [3 : FAS25- 2.2.2.2] (Salsbury's Laboratories, 1962b[Unpublished]) [7 : 豪州資料  
 5 p.5]

6 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  
 7 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  
 8 ている。(参照 3、9) [3 : FAS25-3][9 : TRS788- p.21]

9 【事務局より】 同じ報告書の要約から評価されていますが、JECFA と豪州で毒性所見のみられた  
 投与量が異なっています。

所見	JECFA 評価書	豪州資料
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	1.08% 投与群	0.36% 投与群

元資料については unpublished のため、詳細が確認できない状況です。本試験を参考データとしてよろしいでしょうか。取扱いについて御意見をお願いいたします。

- 【山手専門委員】 参考データ扱いで良いと思います。  
 【吉田敏則専門委員】 参考データで良いと思います。  
 【松尾専門委員】 参考データで良いと考えます。  
 【小川専門委員】 参考データ扱いと思います。

10  
 11 (5) 3 か月間投与試験 (イヌ) <参考データ<sup>15</sup>>

12 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  
 13 又は 50 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

14 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  
 15 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  
 16 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  
 17 mg/kg 体重/日投与群で、慢性腎盂腎炎、肝臓の脂肪化、骨髓細胞の充実度数の低下、  
 18 及び甲状腺コロイドの異常がみられた。(参照 7) [豪州資料 p.6] (Hood, 1962a) 吉田敏

19 則専門委員修文

20  
 15 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データとした。

1 (6) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①<参考データ<sup>16</sup>>

2 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  
3 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  
4 実施された。

5 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  
6 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  
7 張 (強直性発作) がみられた。

8 132 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  
9 死処置された。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  
10 を示したが、その症状はより早期に発現し、より強<高度>かつ長時間続いた。(参照 3、  
11 7) [3: FAS25- 2.2.2.2] (Salsbury's Laboratories, 1962c[Unpublished]) [7: 豪州資料 p. 7] 小川

12 専門委員修文

13 【事務局より】 元資料については unpublished のため、詳細が確認できない状況です。本試験を参  
考データとしてよろしいでしょうか。取扱いについて御意見をお願いいたします。

→ 【山手専門委員】 参考データ扱いで良いと思います。

【吉田敏則専門委員】 N 数も少ないので参考データでよいと思います。

【松尾専門委員】 参考資料として、残してよいと考えます。

【小川専門委員】 N 数が少なく、検査項目も不明ですので、参考と考えます。

## 14 (7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

15 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  
16 (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。

17 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  
18 て、投与群に死亡はみられなかった。

19 臨床症状、体重、摂餌量、尿検査、血液学及び生化学的検査、眼科的及び神経学的  
20 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つ  
21 た。(参照 3、9) [3: FAS25- 2.2.2.2] (Goyder et al., 1974[Unpublished]) [9: 豪州資料 p. 7]

22 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、投与に関連した影響  
23 はみられなかったことから、NOAEL は最高用量である 40 mg/kg 体重/日と判断した。  
24

25 【事務局より】 本試験において、NOAEL 等を設定してよろしいでしょうか。

→ 【吉田敏則専門委員】 (5) 3 か月試験と (6) の 13 週試験①と比較しながらみると、NOAEL  
はちょうど 40 mg/kg/day ぐらいかもしれません。群数、検査項目には問題ないようです。

【小川専門委員】 他のイヌの試験で見られた所見が認められていませんが、評価書からは一定  
のデータがある試験と考えます。本試験での NOAEL は 40 mg/kg 体重/日であるものの、可能  
であれば内容を確認したいところです。

【山手専門委員】 類似する上記試験を踏まえて

「参考データ扱いであるが上記する類似のイヌの試験での影響のない用量から勘案すると 40  
mg/kg を NOAEL とした。」

と、文章は練る必要有りますが、このような案もあるかと思います。

<sup>16</sup> 試験の詳細が不明であることから参考データとした。

【寺岡専門委員】 データ不詳として「イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験①」を参考データにしたとすれば、やはり②も参考データと思います。NOAEL の判断につきましては会議で討論した方がよいかもしれません。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

## 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 3) [FAS25- 3]

### (1) 46 週間発がん性試験 (ラット) <参考データ<sup>17)</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)<sup>18)</sup> 0.2 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 3) [3 : FAS25- 2.2.3.1] (Cohen et al., 1973)

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 3) [FAS25- 3]

~~—(事務局案)—~~

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験は雌のみを用いて実施されていること、本試験の投与量が 1 用量しか設定されていないこと、本試験においてみられた乳腺腫瘍の増加について、用いたラットの系統の背景データがないことから、NOAEL の設定及び発がん性について判断できなかった。~~

【事務局より】 本試験では、気道感染を制御する目的でバイシリン (抗生物質) が投与されており、また、雌のみを用いて、投与群の設定が 1 用量のみです。用いたラットの系統の背景データもないことから、本試験の取扱いについて御意見をお願いいたします。

→ 【山手専門委員】 1 投与群であり、試験期間も短く、参考データ扱いで良いと思います。

【吉田敏則専門委員】 参考データとしたほうがよいと思います。

【小川専門委員】 参考データ扱いと思います。

29

<sup>17)</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データとした。

<sup>18)</sup> ペニシリン系抗生物質。

## 1 (2) 122 週間発がん性試験（ラット）

2 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  
3 [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  
4 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  
5 験が実施された。

6 ~~全群で死亡例がみられ、試験終了時における生存率を表 18 に示した。~~ 三森委員修文  
7 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 7） [豪州資料 p. 7]

9 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  
10 ~~多か~~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  
11 ~~に少ない~~減少する傾向がみられた。雌では、試験最初初期の 20 週間を除き、全投与群の平均  
12 体重は対照群より軽度 ~~に少ない~~減少する傾向があった。平均摂餌量については、対照  
13 群及び投与群の間に明らかな差はみられなかった。 山手専門委員修文

14 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、皮  
15 下結節 山手専門委員：部位が不明です。 が、より早期に触知され、より高い発生率で  
16 あった。

17 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）  
18 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 投与群よりはわ  
19 ずかであるが増加（smaller increase）が観察された。400 ppm 以上投与群の雌のこ  
20 の部位において、腫瘍の発生個数（tumor multiplicity; 担がん動物 1 匹当たりの腫瘍  
21 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  
22 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  
23 ~~加~~することはなかった。（参照 3） [FAS25- 2. 2. 3. 1] (Lowe et al., 1976 [Unpublished]) 山  
24 手専門委員修文

25 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  
26 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 3） [FAS25-  
27 3]

28 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  
29 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  
30 たと報告している。（参照 8） [EMEA SR(3)-4]

31 また、APVMA は、本試験における NOEL を 100 ppm と設定している。（参照 9）  
32 [豪州資料 p. 7]

33 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、2,000 ppm の雄及び 400 ppm (18.3  
34 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  
35 とともに良性乳腺腫瘍の発生率死亡率が有意に増加していることから、NOAEL を雄  
36 で 400 ppm (15.1 mg/kg 体重/日に相当)、雌で 100 ppm (4.6 mg/kg 体重/日に相当)  
37 とした。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  
38 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  
39 ことから、ジメトリダゾールには発がん性があると判断し示唆された。 吉田敏則専門  
40 委員修文

表 18 ~~ラットを用いた 122 週間発がん性試験における試験終了時の生存率~~

投与量	0 ppm	100 ppm	400 ppm	2,000 ppm
雄	30%	38%	28%	20%
雌	46%	42%	36%	14%

三森委員修文

【事務局より】 結論について御確認くださいようお願いいたします。

① 豪州資料では NOEL を設定していますが、亜急性毒性試験でみられた共通の所見ではなく、腫瘍の発生個数の増加を基に NOAEL の設定は問題ないでしょうか。

→ 【吉田敏則専門委員】 死亡率の増加を理由としてみました。

【小川専門委員】 20 匹/群で病理検査も実施してあるとのことですが、データが限られており、NOAEL 設定は困難と思います。雌雄で腫瘍増加が見られたことは重要と考えます。

② 本試験でみられた腫瘍は良性のもので、悪性腫瘍はみられておりません。試験期間も 122 週と長期となっています。このような中で、「発がん性があると判断した」という表現は問題ないでしょうか。「発がん性が示唆された」という表現の方がよろしいでしょうか。

→ 【吉田敏則専門委員】 原文でもよいですし、催腫瘍性があると判断した、でもよいかと思えます。

【小川専門委員】 良性腫瘍が早期から見られており、病理が確認されていない腫瘍もありますが、本試験においては「示唆された」の方が良いように思います。

【山手専門委員】 発がん性については、示唆された 程度が無難かと思えます。

①②について、

→ 【寺岡専門委員】 病理学ご担当の先生のご判断にお任せいたします。

### (3) 128 週間発がん性試験（ラット）＜参考データ 19＞

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（[II. 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（気管も含む）、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%及び 22%であった。生存率の低さは試験期間の長さ起因していた。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**実質**の細胞の変性がみられた。吉田敏則専門委員修文

病理組織学的検査は限られた数の組織で実施されたが、この制限は乳腺に及ぼす潜

19 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データとした。

1 在的な腫瘍性影響の評価に、影響がないか、あってもわずかであると予想された。(※)

※ 専門委員の先生方から修文案をいただいております。ご確認くださいませようお願いいたします。

・山手専門委員より：「病理組織学的検査は限られた数の臓器のみで実施された。この制限された臓器の検査ではあるが、乳腺に及ぼす潜在的な腫瘍性影響の評価に、・・・。」

・吉田敏則専門委員より：「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、・・・。」

・小川専門委員より：limited number of tissues での検討であることが乳腺腫瘍の評価には問題ないとのことですので、吉田先生の表現がシンプルでよいように思います。

2 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わずかに増加した。投  
3 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わずかに増加  
4 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  
5 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  
6 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  
7 が認められた。(参照 3、7) [3 : FAS25- 2.2.3.1] (Lowe et al., 1977[Unpublished]) [7 : 豪州資  
8 料 p. 7] 山手専門委員修文

9 JECFA は、雌の乳腺腫瘍のわずかな増加は、統計的に有意ではなかったと報告し  
10 ている。(参照 3) [3 : FAS25- 3]

11 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  
12 たことから NOEL は設定できなかつたと報告している。(参照 7) [豪州資料 p. 8]

13 ~~(事務局案)~~

14 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の投与量が1用量しか設定され~~  
15 ~~ておらず、試験の詳細が報告されていないことから、NOAEL の設定及び発がん性~~  
16 ~~についての明確な判断はできなかつた。~~

17 【事務局より】 対照群と投与群 1 群のみであり、また、元資料については unpublished のため、詳細が確認できない状況です。本試験を参考データとしてよろしいでしょうか。取扱いについて御意見をお願いいたします。

→ 【山手専門委員】 参考データ扱いで良いと思います。

【吉田敏則専門委員】 参考データとしたほうがよいと思います。

【松尾専門委員】 参考データとして残してよいと考えます。

【小川専門委員】 参考データ扱いでよいと思います。

## 18 7. 生殖発生毒性試験

### 20 (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

21 ~~F<sub>0</sub> 世代の離乳~~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  
22 餌投与 [混餌濃度 0、100 又は 2,000 ppm (0、約 10 又は約 200 mg/kg 体重/日に相  
23 当)] し、3 世代繁殖試験が実施された。被験物質の投与は最初 F<sub>0</sub> 世代の交配前約 80  
24 日から開始し、3 世代の生産を通して行われにわたって継続された。 青山専門委員修  
25 文

26 2,000 ppm 投与群の F<sub>0</sub> 雄 ~~において、では~~体重増加量及び摂餌量の著しい低下がみ  
27 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> ~~のいずれ~~動物の交配前期

1 間には観察されなかった。~~六つの各出産において~~、受胎率、生存率及び妊娠期間は、  
2 合計6回の出産のいずれにおいても 対照群及び投与群とで同程度ほぼ同じであった。

3 **青山専門委員修文**

4 母動物の授乳及び児動物の死亡率に及ぼす有害影響は F<sub>0</sub> 及び F<sub>2b</sub> の交配では観察さ  
5 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  
6 率の増加は、ほぼ授乳を停止した母動物数の増加にほとんど完全に起因してはよるも  
7 のであった。 F<sub>1b</sub> 母動物において授乳の停止が投与によって誘発された可能性は除外  
8 できなかつたが、同様の影響が F<sub>0</sub> 又は F<sub>2b</sub> のいずれでも観察されなかつたため、それ  
9 はあり得ないことと考えられた。 **青山専門委員・渡邊専門委員修文**

※ お二人の専門委員の先生方から修文案をいただいておりますので、ご確認くださいませ  
ようお願いいたします。

- ・青山専門委員より：「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つたが、…。」
- ・渡邊専門委員より：「母動物の授乳及び児動物の死亡率に関して、F<sub>0</sub> 及び F<sub>2b</sub> の交配では有  
害影響は観察されなかつたが、…。」

10 得られた結果のいくつかは矛盾していたが、ジメトリダゾールがラットの生殖機能  
11 に何らかの悪影響を及ぼすことは示されなかつたと結論された。(※) (参照 3、7) [3 :  
12 FAS25- 2. 2. 4. 1] (Dale, 1975b [Unpublished]) [3 : FAS25- 3] [7 : 豪州資料 p. 8]

※ お二人の専門委員の先生方から修文案をいただいておりますので、ご確認頂きますよう  
お願いいたします。

- ・青山専門委員より：「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断定できるわけではない  
と結論している。」
- ・渡邊専門委員より：「得られた結果のいくつかは矛盾していたが、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すことは示されなかつた。」  
ご確認くださいませようお願いいたします。

13 本試験では、生殖能に関するジメトリダゾールに起因する影響はみられず、催奇形  
14 性作用もみられなかつた。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の用量  
15 量設定の公比が開いているために、所見の用量反応関係を確認することができず、ま  
16 た、100 ppm 投与群での生体影響は記載されていないことから、本試験において  
17 NOAEL を設定することは出来ないと判断した。  
18

<混餌濃度について>

【青山専門委員】 被験物質の用量について、概算としてこの程度の用量になるとは思いますが、  
どこかに根拠となる記載はありましようか？

→ 【事務局】 豪州資料に基づきました。

【青山専門委員】 この記載振りは、単に「一般論として数値を ppm から mg/kg/day に換算する  
と、概ね ppm の 1/10 が mg/kg/day になる法則」に当てはめただけのものと思われます。私も常  
にこの法則を使って ppm から mg/kg/day を推定していますが、実際に動物の体重と摂餌量から  
計算すると、もっと小さい値 (ppm の 1/12 程度) になりますし、割り切れなくて整数値になど  
なりません。

19

## ＜グレー網掛け部分について＞

【青山専門委員】 JECFA の記載 (the number of pups dying in the F1b offspring from both mating …) の真意が極めて不明確です。前後関係から「F1b 動物を繁殖させたら、2 回の交配から得られた児 (F2a 哺育児及び F2b 哺育児) のいずれにも死亡率の上昇が観察された」ものと推測されますが、この英文をそのように解釈して良いか自信がありません。Dale, 1975b のレポートを確認することはできないでしょうか？

→【事務局】 Unpublished であり、確認は難しい状況です。

## ＜NOAEL 等の設定について＞

【事務局より】 本試験において、JECFA は NOAEL 等の設定を行っておりませんが、本評価書案では NOAEL を設定してよろしいでしょうか。

→【青山専門委員】 JECFA の評価書はそれ自体が古く、記載が曖昧であり、データも添付されていません。また、実験に用いたラットにおける 1 日当たりの試験物質摂取量も正確に求められていないように思いますので、不確実な推測を重ねて無理に NOAEL を設定することは控えた方が良くと考えます。

【渡邊専門委員】 用量設定がかけ離れているために、約 10 mg/kg 体重/日と約 200 mg/kg 体重/日との間に用量反応関係がみられていない。また約 10 mg/kg 体重/日投与群での生体影響は記載されていない。このようなことから NOAEL の設定については正確な判断はできない、と考えます。

## ＜試験の取扱いについて＞

【事務局より】 参考データにする必要があるか、ご確認をお願いいたします。

→【寺岡専門委員】 ご担当の先生から、「根拠としているデータが古く、記述も曖昧である」とありますので、参考データ扱いにすべきと思います。

1

## 2 (2) 発生毒性試験 (ウサギ)

3 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  
4 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  
5 日に母動物を安楽死させ、子宮内容物の検査を行った。

6 母動物についてでは、摂餌量及び体重増加量の減少並びにや流産によって示される  
7 といった母体毒性が、用量依存性の母体毒性が、伴って全ての投与群に認められた。  
8 120 mg/kg 体重/日投与群では、死亡及び全ての胚の吸収がみられた。胎児体重及び胎  
9 盤重量の軽度の減少 (投与群不明) がみられたが、胎児の形態学的発達成長・発育は  
10 ジメトリダゾールの投与による影響を受けなかったと結論された。催奇形性作用もみ  
11 られなかった。 (参照 3、7) [3 : FAS25- 2.2.5.1] (Tesh et al., 1988) [3 : FAS25- 3] [豪州資料  
12 p. 8]

13 JECFA は、胎児体重の投与量に関連した減少がみられ、最高用量の 120 mg/kg 体  
14 重/日のみで有意差があったと報告している。(参照 3) [3 : FAS25- 3]

15 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 7) [豪  
16 州資料 p. 8]

17 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、全投与群に母体毒性  
18 がみられたことから、母動物に対する LOAEL を 30 mg/kg 体重/日、120 mg/kg 体重  
19 /日投与群で胎児重量の投与量に関連した減少がみられたことから、胎児毒性に対する  
20 NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

21

22

<p>【青山専門委員】 JECFA の評価書にある記載 (There were slight dose-related reductions in fetal weight, significant only at the highest dose …) から, 「60 mg/kg/day 群では, 統計学的に有意ではないものの, 僅かな胎児体重の低下があった」と推測されます (単に高用量群でだけ胎児体重が低下したのなら, わざわざ”dose-related reductions”とは書かないように思います)。仮に胎児体重の僅かな低下があったとしても, 「統計学的に有意でないのならこの用量を NOAEL とする」と判断して良いか, 他の試験の結果に対する判断との整合性をご確認ください。</p> <p>→【事務局より】 統計学的有意な所見でなくても, 重要な所見であるということから, 毒性と捉えるべきというご判断があったことも過去にはございます。</p>
<p>&lt;NOAEL 等の設定について&gt;</p> <p>【事務局より】 本試験から NOAEL 等を設定することは可能か, ご検討くださいますようお願いいたします。参考データ扱いとした方がよろしいでしょうか。</p> <p>→【寺岡専門委員】 ご担当の先生のご判断にお任せいたします。</p>

1  
2  
3  
4  
5

## 8. ヒトにおける知見

利用可能な情報は無い。(参照 3) [FAS25- 2.3]

## 1 III. 食品健康影響評価

## 2 1. 国際機関等における評価

## 3 (1) JECFA における評価

4 JECFA 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  
5 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  
6 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  
7 カニズムは遺伝毒性によるものではない~~ようである~~と考えた。しかし、可能性のある  
8 発がんメカニズムを示唆する証拠は提出されなかった。 石川さと子専門委員修文

9 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  
10 無作用量 (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  
11 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  
12 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  
13 判断した。(参照 3、9) [3 : JECFA FAS25- 3] [9 : TRS789- p. 22]

14  
15 (2) EU (EMEA 及び SCAN) における評価

16 EU では、EMEA 及び動物栄養に関する科学委員会 (The Scientific Committee for  
17 Animal Nutrition (SCAN)) がジメトリダゾールについて評価している。

18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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 (MRL) を 10 µg/kg と  
25 することが提案された。(参照 5) [5 : EMEA (1)- 5, 6] その後、新たに発がん性に関する  
26 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  
27 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、  
28 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  
29 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 (coincidental rather than  
30 causally related) 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、  
31 他のニトロイミダゾール類を用いた発がん性試験でそれらの物質がマウスに悪性腫  
32 瘍を引き起こすことを認識したが~~ており~~、ジメトリダゾールに関しては、利用できる  
33 マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験のデータは利用できなくともないが、この  
34 試験は EMEA によって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  
35 求されしなかった。EMEA では、NOEL が特定できなかったことから、ADI は設定  
36 できなかったとしている。(参照 8) [EMEA (3)- 4~6]

37 2000 年に EU の動物栄養に関する科学委員会は、飼料添加剤としてのジメトリダ  
38 ゴールの使用についての意見を公表している。SCAN は、示されたエビデンスのウエ  
39 イトから、ジメトリダゾールはほ乳類に対して遺伝毒性物質であるとはみなさないと  
40 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 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。(参照 10) [10 : EC Opinion p18]

### (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 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 年より再評価を始めた。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 7、11) [豪州資料][ADI LIST]

## 2. 食品健康影響評価

(方向性として)

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、単純な天然化合物等の低分子量化合物に分解される以外に、類縁のロニダゾールと同じように、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天然成分と共有結合して結合残留物を生成する可能性がある。 山添委員ご指摘：生体内で結合残留物が出来る可能性について記載した方が良い。

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に関連性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。~~しかし、~~ *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もが示唆された。しかし、類縁のメトロニダゾールについては、ヒトに DNA 損傷がを起こすことが報告されており、詳細な機作が不明であることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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否定できないと判断し判断できなかった。 石川さと子専門委員  
修文

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

1 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  
 2 ール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はラット以外の動物種  
 3 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。

4 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  
 5 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  
 6 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は不十分であること  
 7 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られ  
 8 た。

9 以上のことから、ジメトリダゾールについては、共有結合残留物が生成される可能性  
 10 があること、遺伝毒性を示す可能性を否定判断することはできず、発がん性が示唆され  
 11 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、ジメトリダゾ  
 12 ールに ADI を設定すべきでないできなかった。 石川さと子専門委員修文

13 三森委員ご指摘：ラットの 122 週間の発がん性試験は、通常の発がん性試験よりも長く、しかも良  
 14 性の腫瘍であるので、「ADI を設定すべきでない」とする根拠とするには弱いのではないか。

15 **【事務局より】** EMEA の評価では、NOEL が特定できなかったことを理由に ADI の設定ができ  
 なかったとされています。また、豪州の評価では、試験の不足等を理由に一度設定した ADI を  
 削除しています。

このような中で、「ジメトリダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定することはでき  
 ず、発がん性が示唆されたことから、ジメトリダゾールに ADI を設定すべきでない。」とす  
 るのは、強すぎる表現なのではないかと意見がございました。

そのため、現在得られている NOAEL 等（ウサギを用いた発生毒性試験の母体毒性に基づく  
 LOAEL 30 mg/kg 体重/日）について記載し、利用可能な毒性試験が限られており、また、ジメ  
 トリダゾールの毒性プロファイルは不十分であることから、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旨を追記しましたので、ご確認くださいませよう願います。

最終的な ADI 設定につきましても、「ADI の設定はできなかった」としております。ご確認  
 くださいますようお願いいたします。

→ **【寺岡専門委員】** *in vitro* では変異原性があること、採用できる唯一の発がん性試験で良性腫瘍  
 が増加していること、発がん性代謝産物が生成する可能性があることから、事務局案の結論（遺  
 伝毒性を判断できないため、ADI の設定はできなかった）が妥当と思います。

16 ~~暴露量については、当該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~~  
 17 ~~ととする。~~

18  
 19  
 20  
 21

1 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 亜急性 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 亜急性 毒性	50、100、強制経 口	/	/	— 投与による影響 なし
	2 か月 間亜急性 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 間亜急性 毒性	0、50、100、混 餌	/	/	— 投与による影響 なし
	13 週間 亜急性 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、乳腺腫 瘍個数の増加
	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、 乳腺腫瘍個数の 増加
	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

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
毒性学的 ADI			—	—
毒性学的 ADI 設定根拠資料			—	—
ADI			—	—

1  
2

## 1 〈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-イルメチルハイ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

2

## 3 〈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
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
GC	ガスクロマトグラフィー
EMA	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
MRL	最大残留基準値
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

4

5

## 1 &lt;参照&gt;

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平  
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号)
- 4 2. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Ed. 2013
- 5 A. 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  
6 訂 (第 13 版) [医薬品添付文書]
- 7 3. JECFA: Dimetridazole. Toxicological evaluation of certain veterinary drug  
8 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 25, 1990, nos 667 on INCHEM  
9 [JECFA FAS25]
- 10 4. JECFA: Dimetridazole. Residues of some veterinary drugs in foods and animals,  
11 1989 [FAO FNP41/2]
- 12 5. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, DIMETRIDAZOLE (1),  
13 Summary Report, 1996 [EMEA (1)]
- 14 6. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, DIMETRIDAZOLE (2),  
15 Summary Report, 1996 [EMEA (2)]
- 16 7. APVMA: The reconsideration of registrations of products containing dimetridazole  
17 and their associated approved labels: Final Review Report and regulatory Decision.  
18 28 June 2007 [豪州資料]
- 19 8. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, DIMETRIDAZOLE (3),  
20 Summary Report, 1996 [EMEA (3)]
- 21 9. JECFA: Dimetridazole. Evaluation of certain veterinary drug residues in food  
22 (Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).  
23 WHO Technical Report Series, No. 788, 1989 [JECFA TRS788]
- 24 10. EUROPEAN COMMISSION: Opinion of the Scientific Committee for Animal  
25 Nutrition on the use of Dimetridazole in animal feedingstuffs. expressed on 12  
26 September 2000 [EC Opinion]
- 27 11. Australian Government Department of Health: ADI LIST, Acceptable Daily  
28 Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals, Current as of 30 June 2014  
29 [ADI LIST]
- 30