

内閣府食品安全委員会事務局  
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された  
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る  
食品健康影響評価に関する調査報告書

ジメトリダゾール

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー



## はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、ジメトリダゾールについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)と欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ



## 目 次

### ジメトリダゾール

1. 調査の目的.....	5
2. 作業の概要.....	5
2.1. 調査対象物質.....	5
2.2. 評価書の翻訳.....	7
2.2.1. 評価書.....	7
2.3. 翻訳の整理.....	7
3. 評価書翻訳.....	7
3.1 JECFA(1989年).....	9
3.2 JECFA(1989年).....	25
3.3 EMEA(1996年).....	43
3.4 EMEA(1996年).....	49
3.5 EMEA(1996年).....	55



# 海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

## ジメトリダゾール

### 1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

### 2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

#### 2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちジメトリダゾールの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストロール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤

番号	物質名	主な用途
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	ブロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシンB	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メトロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

## 2.2. 評価書の翻訳

### 2.2.1. 評価書

ジメトリダゾールに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA と EFSA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1989	FNP 41/2-JECFA 34/16, 1989
JECFA	1989	FAS 25-JECFA 34/33, 1989
EMEA	1996	Dimetridazole: Summary report (1) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996 (01/01/1996)
EMEA	1996	Dimetridazole: Summary report (2) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996 (01/01/1996)
EMEA	1996	Dimetridazole: Summary report (3) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996 (15/05/1996)

### 2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- JECFA の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- JECFA 及び EFSA の評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。



## ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理

**JECFA 1989**

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-dimetridazole.pdf>  
FNP 41/2-JECFA 34/16



ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理 JECFA 1989 目次

評価対象動物薬の概要 (p. 16) .....	13
その他の概要特性 (p. 16) .....	13
動物における残留物とその評価 (p. 16) .....	13
使用条件 (p. 16) .....	13
全般的事項 (p. 16) .....	13
用法 (p. 16) .....	13
放射能標識体を用いた残留物消失試験 (p. 16) .....	13
七面鳥 (p. 16) .....	13
豚 (p. 17) .....	14
残留物消失試験 (p. 17) .....	14
鶏 (p. 17) .....	14
七面鳥 (p. 18) .....	15
豚 (p. 19) .....	17
代謝試験 (p. 21) .....	19
七面鳥 (p. 21) .....	19
豚 (p. 23) .....	21
ラット (p. 25) .....	22
残留物の分析法 (p. 25) .....	22
評価 (p. 25) .....	23
ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989) .....	24
略称 .....	24

## 原文 目次

原文ページ

評価対象動物薬の概要 -----	16
その他の概要特性 -----	16
動物における残留物とその評価 -----	16
使用条件 -----	16
全般的事項 -----	16
用法 -----	16
放射能標識体を用いた残留物消失試験 -----	16
七面鳥 -----	16
豚 -----	17
残留物消失試験 -----	17
鶏 -----	17
七面鳥 -----	18
豚 -----	19
代謝試験 -----	21
七面鳥 -----	21
豚 -----	23
ラット -----	25
残留物の分析法 -----	23
評価 -----	25
IDENTITY -----	16
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES -----	16
RESIDUES IN ANIMALS AND THEIR EVALUATION -----	16
CONDITIONS OF USE -----	16
General -----	16
Dosages -----	16
RADIOLABELED RESIDUE DEPLETION STUDIES -----	16
Turkeys -----	16
Swine -----	17
RESIDUE DEPLETION STUDIES -----	17
Chickens -----	17
Turkeys -----	18
Swine -----	19
METABOLISM STUDIES -----	21
Turkeys -----	21
Swine -----	23
Rats -----	25
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS -----	25
APPRAISAL -----	25

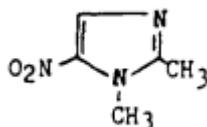
## ジメトリダゾール

### 評価対象動物薬の概要(p. 16)

化学名: 1,2-ジメチル-5-ニトロイミダゾール

同義語: エムトリル(Emtryl)  
エムトリミックス(Emtrymix)  
エムトリベット(Emtrylvet)  
ユゾール(Unizole)

構造式:



分子式:  $C_5H_7N_3O_2$

分子量: 141.13

### その他の概要特性(p. 16)

純粋活性成分:

外観: 針状結晶(水から再結晶)

融点: 138-139°C

(Windholz, 1983)

### 動物における残留物とその評価(p. 16)

#### 使用条件(p. 16)

#### 全般的事項(p. 16)

ジメトリダゾールは七面鳥の飼育で使われるが、その使用目的は、(1)スズガモの感染症(ヒストモナス症、伝染性腸肝炎)の予防、治療及び抑制のため、(2)成長促進、(3)飼料効率の向上のためである。この薬剤は、また豚における赤痢の予防及び治療に効果的である。

#### 用法(p. 16)

ジメトリダゾールは、主に家禽類や豚に投与するが、通常は飼料又は飲料水に対して 0.01 %から 0.06 %の濃度で混ぜて投与する。ジメトリダゾールは、そのメタンスルホン酸塩を用いて豚に注射により投与することもあるが、この場合の用量は飼料又は飲料水に混合して投与する場合と同じである。

### 放射能標識体を用いた残留物消失試験(p. 16)

#### 七面鳥(p. 16)

七面鳥(2羽、体重約 3 kg)を用いたジメトリダゾール(32 mg/kg、飲料水中に 0.05 %混じた場合の 1 日用量に相当)の単回投与試験が実施された。この試験では、イミダゾール環の 2 位の炭素と 2-メチル基の炭素を  $^{14}C$  で標識したジメトリダゾールを用いた。七面鳥は投与 72 時間後にと殺し、組織中の残留物を放射化学分析法とポーラログラフ法の 2 つの方法で定量した。分析した試料中の残留物濃度は、いずれも分析法の検出限界より低かった(ポーラログラフ法の検出限界は筋肉、肝臓及び皮膚では<0.5\*、腎臓では<0.01\*、また放射化学分析検出限界は肝臓では<0.03\*、腎臓では<0.05\*)。放射化学分析による組織中の残留物の定量は、組織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は注意すべきである。(Law, et

al., 1962; Law et. al., 1963)

\*原文ではこれらの数値には単位が示されていないが、そのまま記載した。

### 豚(p. 17)

豚(2頭)を用いたジメトリダゾール(N-メチル基を<sup>14</sup>Cで標識)の単回投与試験が実施された。29.8 mg/kgの用量で投与した動物は投与6時間後に、また16.6 mg/kgの用量で投与した動物は投与17時間後にと殺した。筋肉(前脚)、肝臓、腎臓及び脂肪における総残留物濃度を表 I に示した。(Mulcock and Unsworth, 1973a)

表 I. <sup>14</sup>C-標識ジメトリダゾールを投与した豚における組織中総残留物(ppm)

休薬時間	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
6時間	8.59	15.40	36.05	3.60
17時間	0.42	3.00	1.48	*

\* 測定せず

豚(4頭、体重12~22 kg)を用いたジメトリダゾール(N-メチル基を<sup>14</sup>Cで標識)の単回投与試験が実施された。用量は約25 mg/kg(実用量範囲:19~37 mg/kg)であった。投与24及び48時間後に豚3頭から、また投与72時間後には豚1頭から筋肉組織を生検で採取した。動物はジメトリダゾール標識体投与7日後にと殺し、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪の試料を採取して分析した。生検で採取した試料及びと殺時に採取した可食組織におけるジメトリダゾールの総残留物の平均濃度を表 II に示す。(Unsworth, 1972)

表 II. <sup>14</sup>C-標識ジメトリダゾールを投与した豚の組織中総残留物(ppm)

休薬時間(時間)	筋肉生検試料	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
24	0.67	—	—	—	—
48	0.27	—	—	—	—
72	0.40	—	—	—	—
168	—	0.32	0.91	0.81	0.37

### 残留物消失試験(p. 17)

#### 鶏(p. 17)

鶏を用いたジメトリダゾールの混餌又は飲水投与(0.025%又は0.05%)による投与試験が実施された。鶏の可食組織におけるジメトリダゾールの濃度を測定した。分析はポーラログラフ法で実施し、検出限界は0.1 ppmであった。種々の休薬期間における組織中ジメトリダゾール残留物の平均濃度を表 III に示す。(Muggleton, 1963)

表 III. 鶏組織中のジメトリダゾールの平均濃度(ppm)

組織	休薬期間(日数)								
	0			1			2		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
筋肉	2.9	<0.1	0.4	<0.1	<0.1	*	<0.1	<0.1	*
肝臓	1.7	<0.1	0.5	<0.1	<0.1	*	<0.1	<0.1	*
腎臓	0.5	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	*	<0.1	<0.1	*
皮膚	1.8	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	*	<0.1	<0.1	*

A = 0.05 %ジメトリダゾール含有飲水で 6 日間飼育  
B = 0.025 %ジメトリダゾール含有飼料で 14 日間飼育  
C = 0.05 %ジメトリダゾール含有飼料で 14 日間飼育

\*試料なし

#### **七面鳥(p. 18)**

七面鳥を用いたジメトリダゾールの混餌投与試験が実施された。混餌量は 0.025 %、0.05 %、0.1 %、又は 0.2 %であり、混餌投与は 24 週齢まで実施した。0.025 %群及び 0.05 %群は、混餌投与中止 0、3、6、12、24 及び 48 時間後にと殺した。0.1 %群及び 0.2 %群は、0、3、6、12、24、48、72 及び 96 時間後にと殺した。胸肉、肝臓、腎臓、脂肪及び大腿部の皮膚の組織試料はと殺時に採取した。組織中のジメトリダゾール濃度はポーラログラフ法を用いて測定し、その検出限界は 0.05 ppm とされていた。結果は表 IV と V に示した。(Condren, et al., 1963)

**表 IV. 七面鳥におけるジメトリダゾールの濃度 (ppm)**

組織	薬物濃度 (%)	休薬時間 (時間)					
		0	3	6	12	24	48
筋肉	0.05	3.44	1.98	0.71	0.92	ND	<.05
	0.025	0.10	0.09	0.08	ND	<.05	ND
肝臓	0.05	6.67	1.17	2.34	0.10	<.05	ND
	0.025	0.12	<.05	0.12	<.05	<.05	ND
腎臓	0.05	0.64	0.11	0.06	0.08	<.05	ND
	0.025	0.15	0.05	<.05	<.05	<.05	ND
脂肪	0.05	2.27	1.31	0.75	0.89	0.08	<.05
	0.025	0.12	<.05	0.05	<.05	0.05	<.05
皮膚	0.05	3.28	1.29	1.10	0.78	0.06	ND
	0.025	0.06	0.08	0.12	<.05	<.05	ND

ND=検出不能

**表 V. 七面鳥におけるジメトリダゾールの濃度 (ppm)**

組織	薬物濃度 (%)	休薬時間 (時間)							
		0	3	6	12	24	48	72	96
筋肉	0.1	11.56	5.75	5.24	3.31	0.22	0.08	0.05	0.06
	0.2	12.72	12.40	8.66	0.29	1.04	0.23	*	0.06
肝臓	0.1	15.20	6.52	6.96	4.75	0.48	<.05	<.05	0.06
	0.2	14.88	14.68	8.50	0.21	1.07	0.24	*	0.16
腎臓	0.1	6.80	0.88	1.65	1.42	0.10	<.05	<.05	<.05
	0.2	17.76	12.44	6.75	0.90	0.14	0.14	*	0.08
脂肪	0.1	7.40	3.41	2.99	1.81	0.10	<.05	0.08	<.05
	0.2	*	0.03	2.69	*	0.69	0.29	*	0.11
皮膚	0.1	7.40	3.90	3.84	3.12	0.26	0.10	0.07	0.06
	0.2	15.68	6.60	6.67	0.27	0.75	0.22	*	0.10

\* 試料量不足、又はその休薬時間におけると殺なし

七面鳥を用いたジメトリダゾール混合飲水 (0.05 %) の自由摂取による 6 日間投与試験が実施された。組織試料は、感度が 0.1 ppm のポーラログラフ法で分析した。結果は表 VI に示した。(Law, et al., 1962)

**表 VI. 0.05 %ジメトリダゾール含有飲水を6日間与えた七面鳥の組織中ジメトリダゾール濃度(ppm)**

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚
0	0.92	0.68	<0.1	0.38
1	0.04	0.22	<0.1	<0.1
2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

七面鳥を用いたジメトリダゾールの混餌投与試験が実施された。この試験では、1群の七面鳥(20週齢)にジメトリダゾールを0.08%(治療用量)で混餌して7日間与え、また別の1群の七面鳥(10週齢)にはジメトリダゾールを0.02%(予防用量)で混餌して10週間与えた。投与終了0、1、2、3、5、7、10及び14日後に各群とも6例ずつと殺した。と殺時には筋肉、肝臓、腎臓及び皮膚を採取した。組織試料中のジメトリダゾールについてはガスクロマトグラフ法を用いて定量した。この方法の検出限界は2 ppbであった。結果は表 VII と VIII に示した。(DHHS, 1986)

**表 VII. 0.08 %ジメトリダゾール混餌投与した七面鳥における組織中ジメトリダゾール(ppb)**

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚
0	168	9.2	<2	170
1	<2	<2	<2	4.3
3	<2	<2	<2	<2
5	<2	<2	<2	<2

**表 VIII. 0.02 %ジメトリダゾール混餌投与した七面鳥における組織中ジメトリダゾール(ppb)**

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚
0	125	<2	<2	145
1	<2	<2	<2	2.5*
2	<2	<2	<2	3.7*
3	<2	<2	<2	3.0*
5	<2	<2	<2	2.5*
7	NS	NS	NS	2.6

NS=試料採取しなかった

\*試料が汚染されていたと考えられる

### 豚(p. 19)

数多くの豚における残留物消失試験が実施されている。しかし、これらの多くの試験では親化合物であるジメトリダゾールの残留物中レベルの検出限界が0.1 ppmのポーラログラフ法を用いて測定している。このセクションに続く代謝のセクションで考察するように、ジメトリダゾールが投与された豚の筋肉及び腎臓においては代謝物の2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール(HMMNI)が同定可能な主要残留物成分であることが判明した。このために、親化合物であるジメトリダゾールだけでなくHMMNIを極めて低い濃度のppbレベルで測定可

能な分析法が開発された。従って、改善された分析法を用いた残留物消失試験のみを記述する。

出荷可能重量になりつつある豚を用いたジメトリダゾール(0.02%)の5日間飲水投与試験が実施された。種々の休薬期間で3例ずつと殺し、組織試料を検出限界が2 ppbの微分パルスポーラログラフ法によって分析した。この試験の結果は表 IX に示した。(Craine and Anderson, 1973a; Craine, et al., 1974)

**表 IX. 0.02%ジメトリダゾール飲水投与した豚における組織中の残留物(ppb)**

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚	脂肪
0	301	<2	235	123	25
3	<2	*	<2	*	*
5	<2	*	<2	*	*
6	<2	<2	<2	<2	<2
7	<2	*	<2	*	*

\*分析せず

豚を用いた0.24%ジメトリダゾール混餌(推奨用量の約20倍)による14日間投与試験が実施された。種々の休薬期間で3例を1群としてと殺し、組織試料を上述した微分パルスポーラログラフ法で分析した。結果は表 X に要約した。(Craine and Anderson, 1973b)

**表 X. 0.24%ジメトリダゾール混餌投与した豚における組織中の残留物(ppb)**

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚	脂肪
0	4119	4	3137	2373	754
1	4	<2	4	12	<2
2	<2	<2	<2	4	<2
3	<2	*	<2	<2	*
4	<2	*	<2	<2	*

\*分析せず

豚を用いた0.0125%ジメトリダゾール混餌投与試験が実施された。混餌投与は少なくとも30日間実施した。種々の休薬期間で3例を1群としてと殺し、組織試料を検出下限が2 ppbの微分パルスポーラログラフ法で分析した。結果は表 XI に示した。(Craine and Anderson, 1973c)

**表 XI. 0.0125%ジメトリダゾール混餌投与した豚における組織中の残留物(ppb)**

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚	脂肪
0	261	<2	168	147	53
1	<2	<2	<2	<2	<2
2	<2	<2	<2	<2	<2
3	<2	*	<2	*	*
4	<2	*	<2	*	*
5	<2	*	<2	*	*

\*分析せず

子豚(雌、2~3ヵ月齢)を用いた0.031%ジメトリダゾール混餌による14日間投与試験が実施された。投与終了2、6、12、25及び49時間後の各時点で1例ずつと殺し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚の試料を採取した。採取した組織は、電気化学的検出器付きHPLCによるHMMNIとジメトリダゾールの分析に用いた。この分析法の検出限界は0.5 ppbであったとされている。この試験の結果は表XIIに要約した。(Sved and Carignan, 1987)

表XII. 0.031%ジメトリダゾール混餌投与した子豚における組織中の残留物(ppb) (ND=検出不能)

休薬時間(時間)	筋肉		肝臓		腎臓	
	HMMNI	DMZ	HMMNI	DMZ	HMMNI	DMZ
2	500	20	0.9	ND	92	1.7
6	100	1.3	0.2	0.2	6.7	ND
12	3.2	ND	ND	ND	0.7	ND
25	ND	ND	ND	ND	ND	ND
49	ND	ND	ND	ND	ND	ND

### 代謝試験(p. 21)

#### 七面鳥(p. 21)

七面鳥を用いた<sup>14</sup>C標識ジメトリダゾール(2-メチル基炭素とイミダゾール環の2位の炭素を標識。用量:32 mg/kg)の単回経口投与試験が実施された。投与後3日間に平均で投与した放射能の79.4%が尿中に8%が糞中に、また1.2%が呼気中に回収された。従って、投与した薬物の約90%が投与後3日間で排泄された可能性がある。(Law, et al., 1962)

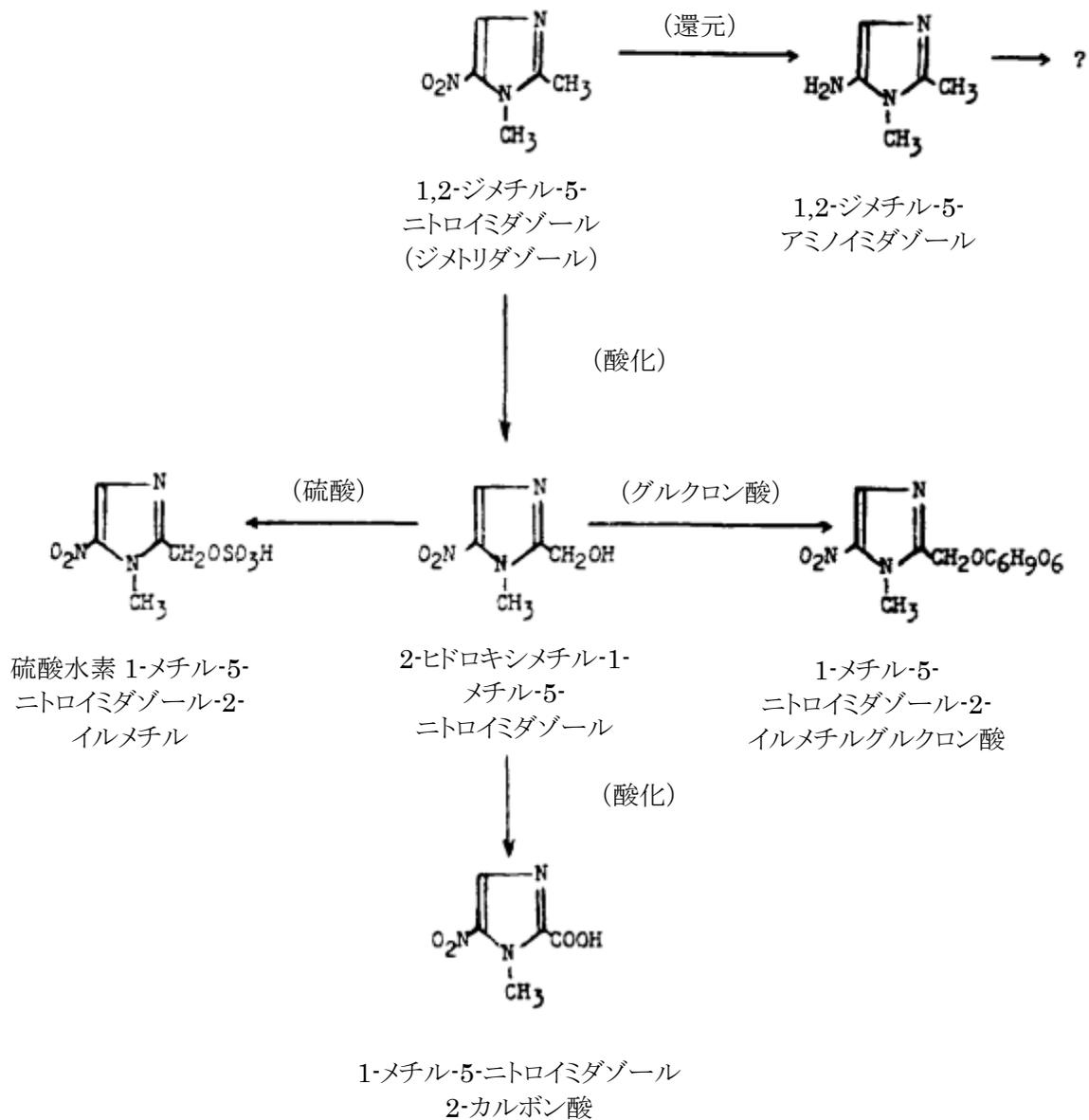
七面鳥を用いたジメトリダゾール(100 mg/kg又は300 mg/kg)の単回投与試験が実施された。投与後3日間の尿及び糞の抽出物への投与した薬物の回収率は、ポーラログラフ法による定量では66.1%、また比色方法による定量では63%であった(いずれの分析法でも、ニトロ化合物は検出可能)。(Law, et al., 1962)

七面鳥を用いたジメトリダゾール(上述の標識体:32 mg/kg又は非標識体:100 mg/kg又は300 mg/kg)の単回投与試験が実施された。投与後24時間にわたって採取した尿についてろ紙クロマトグラフィーを行い、紫外線を照射して検索したところ6つのスポットが検出された。さらに標識体投与群の尿試料についてオートラジオグラフィーを行ったところ、7番目のスポットが検出された。標準品との比較により薬物総排泄量の82.8%を占める4つの代謝物が同定された。また、呈色反応により薬物総排泄量の8.8%を占める別の代謝物の1つがHMMNIと考えられるニトロイミダゾール化合物のグルクロニド抱合体と同定された。残りの2つの代謝物は薬物総排泄量の10.9%を占め、ニトロ基を持たない化合物であることが明らかとなった。これらの2つの化合物のうちの1つは紫外線の吸収を示さなかった。イミダゾール環があれば、紫外線を吸収することから、この代謝物ではイミダゾール環が開裂しているものと考えられた。これらの代謝物とそれらの薬物の総尿中排泄量に対するパーセンテージを表XIIIに要約した。従って、排泄された薬物のほとんどは、2-メチル基の酸化が関係した経路を経由して代謝されている。七面鳥におけるジメトリダゾールの代謝について考えられている経路を図1に示した。(Law, et al., 1962)

表 XIII. ジメトリダゾール投与七面鳥の尿中に検出された代謝物及びそれらの割合

代謝物	排泄量中の割合 (%)
ジメトリダゾール	3.2
2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール (HMMNI)	9.4
1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-カルボン酸 (MNICA)	25.8
HMMNI 硫酸塩	44.4
HMMNI グルクロニド	8.8
ニトロを持たない未知化合物 (紫外線感受性)	6.2
ニトロを持たない未知化合物	4.7

図 1. 七面鳥におけるジメトリダゾールの代謝



### 豚(p. 23)

豚(4頭)を用いたジメトリダゾール(N-メチル基  $^{14}\text{C}$  標識体。用量:19~37 mg/kg)の単回経口投与試験が実施された。この試験では、豚から排泄される全標識体を回収できるケージ内で豚を飼育した。動物から投与後7日までに回収された放射能は平均で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。投与した豚から投与後8時間までに排泄された尿を採取してクロマトグラフィーで分析したところ、尿中の放射能の0.2%が親化合物であるジメトリダゾール、0.7%がHMMNI、18.7%がMNICAであった。代謝物の抱合反応は、豚においては主代謝経路ではなかった。尿中の放射能の多くは、同位元素で標識された化合物として存在していた。それらの化合物は、プリン及びピリミジンの塩基、たんぱく質、脂肪酸、コリン並びにアミノ酸やその他の単純な天然化合物などの低分子量の化合物と考えられる。(Mulcock and Unsworth, 1973a and 1973b)

豚を用いたジメトリダゾール(N-メチル基  $^{14}\text{C}$  標識体。用量:29.8 mg/kg)の単回経口投与試験が実施された。豚は投与6時間後にと殺し、組織試料中の同位元素標識体をろ紙クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、電気泳動及びアミノ酸自動分析などいくつかの方法で分析した。組織中のジメトリダゾール、HMMNI及びMNICAの量は表XIVに示した。(Mulcock and Unsworth, 1973a)

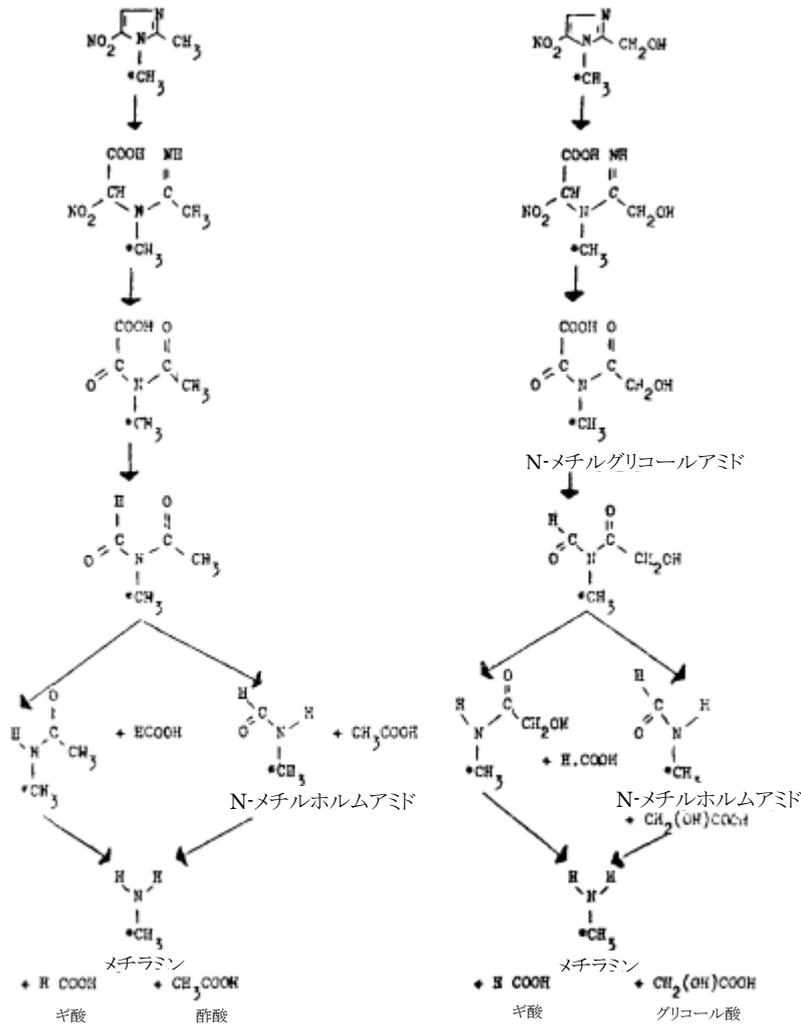
表XIV.  $^{14}\text{C}$ -ジメトリダゾールを投与した豚における組織中残留物(投与6時間後)

	化合物量					
	当該組織中の総 $^{14}\text{C}$ に対する%			ppm		
	筋肉	腎臓	肝臓	筋肉	腎臓	肝臓
ジメトリダゾール	0.5	0.5	0.07	0.04	0.18	0.01
HMMNI	40.2	25.7	0.5	3.56	10.31	0.09
MNICA	13.8	3.6	ND	1.33	1.55	ND
合計	54.5	29.8	0.57	4.93	12.04	0.10

豚を用いたジメトリダゾール標識体(16.6 mg/kg)の同様な試験が実施された。この試験においては投与17時間後に検出された代謝物は筋肉中のHMMNIだけであった。この代謝物は、組織中の放射能の約10%を占め、0.04 ppmであった。(Mulcock and Unsworth, 1973a)

豚におけるジメトリダゾールの代謝は、上述した試験に基づいて次のように考えられる。すなわち、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とカルボン酸が生成する経路(図1を参照)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で、この5-アミノ体は速やかに分解して、ニトロイミダゾール環が開裂すると考えられる(図2)。(Muggleton and Unsworth, 1974)

図 2. ニトロイミダゾール環の開裂を経由するジメトリダゾールの代謝



**ラット (p. 25)**

ラット (Sprague-Dawley 系) を用いたジメトリダゾール (N-メチル基<sup>14</sup>C 標識体。用量: 25 mg/kg) の単回経口投与試験が実施された。この試験の結果は、定性的には豚における試験の結果と同じであった。すなわち、2-メチル基の酸化とニトロイミダゾール環の分解を経由する代謝であることを示す知見が得られた。(Heijbroek, 1976)

**残留物の分析法 (p. 25)**

豚及び七面鳥の組織中ジメトリダゾールの残留物に関する初期の分析法は、ポラログラフィーによるものであった。これらの分析法の感度は、0.05~0.1 ppm であった。この方法は、親化合物であるジメトリダゾールを定量できるようにデザインされたものであるが、抽出されたニトロイミダゾール化合物類も定量されていたと考えられる。従って、HMMNI は初期に用いられていたポラログラフ法によって測定されるものと考えられるが、HMMNI は水溶性であるため、抽出される HMMNI 量はおそらく少ないものと考えられる。(Kane, 1961; Parnell, 1973)

ガスクロマトグラフ法もまた親化合物であるジメトリダゾールの定量のために開発されたが、七面鳥の組織におけ

る感度は 2 ppb であった。(DHHS, 1986)

HMMNI は七面鳥及び豚の双方において主代謝物であったことから、ヒドロキシ体の代謝物を測定できる分析法が開発されるようになった。微分パルスポラログラフィーを用いた改良分析法では、豚組織中における検出限界は 1~2 ppb となった。この方法では、抽出物中に存在するニトロイミダゾール基をもつ総残留物を測定することができると考えられる。(Craine et al., 1974; Ohst, 1987)

最近では、電気化学的検出器付き HPLC を用いた方法が開発された。この方法を適用すると、豚組織中のジメトリダゾールと HMMNI を同時に約 0.5 ppb の濃度まで定量できる。(Sved and Carignan, 1987)

### 評価(p. 25)

家禽及び豚の飼料や飲料水にジメトリダゾールを認可されている濃度で使用すると残留物が生じるが、それらは投与後 2~3 日で検出限界よりも低いレベルにまで消失する。消失試験に用いられた定量法の中で最も鋭敏な方法では、ジメトリダゾール及び HMMNI 又はそのどちらか一方を 0.5~2 ppb の範囲で測定できる。

豚において実施された放射性トレーサーを用いた試験では、豚におけるジメトリダゾールの総残留物は投与 7 日後で筋肉中の 320 ppb から肝臓中の 910 ppb に及ぶことが示された(表 II)。しかしながら残念なことに、ジメトリダゾール及び HMMNI の残留物は、投与 2 日後以降はいずれの時点でも検出限界よりも低かったので、総残留物と化学的に測定した単一又は複数の化合物との間の関係について調べることは不可能であった。

代謝試験が実施された結果、考えられていた代謝経路が支持された。具体的には、2-メチル基の酸化はイミダゾール環がそのままの形で保持されている代謝物への主要経路であり、イミダゾール環の開裂は、分子の断片化を引き起こす。5-ニトロ基は還元された後、イミダゾール環が分解されることも起こり得る。さらに、放射能の一部は、ジメトリダゾール又は 2-メチル基の酸化成績体のイミダゾール環が開裂して生じた分子の断片を經由して天然成分に組み込まれることも起こり得る。

ジメトリダゾールに関する報告書では議論されないが、例えばメロニダゾールのようなその他のニトロイミダゾールの試験の結果に基づくと、ジメトリダゾールの分解物としてアセトアミドが生じる可能性があるが、アセトアミドは発がん物質として知られている(IARC, 1974)。さらに、ロニダゾールの試験の結果からは、「結合型」の残留物が生成する可能性を考慮する必要がある。この残留物は、活性代謝物又は代謝中間体が組織内にあるたんぱく質や核酸などの天然成分と反応して生じると考えられる。現在のところ、家禽と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い。

## ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

該当する試験なし。

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
HMMNI	2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazole	2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール
MNICA	1-methyl-5-nitroimidazole-2-carboxylic acid	1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-カルボン酸
sens	sensitive	感受性

## ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理

**JECFA: 1989**

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je03.htm>

FAS 25-JECFA 34/33, 1989



## ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理 JECFA(1989) 目次

1.	説明 (原文 p.1) .....	30
2.	生物学的データ (原文 p.1) .....	30
2.1	生化学的側面 (原文 p.1) .....	30
2.2	毒物学的試験 (原文 p.1) .....	30
2.2.1	急性毒性 (原文 p.1) .....	30
2.2.2	短期試験 (原文 p.1) .....	30
2.2.2.1	ラット (原文 p.1) .....	30
2.2.2.2	イヌ (原文 p.2) .....	31
2.2.3	長期/発がん性試験 (原文 p.3) .....	32
2.2.3.1	ラット (原文 p.3) .....	32
2.2.4	生殖試験 (原文 p.4) .....	34
2.2.4.1	ラット (原文 p.4) .....	34
2.2.5	胚毒性及び催奇形性に関する特別な試験 (原文 p.5) .....	34
2.2.5.1	ウサギ (原文 p.5) .....	34
2.2.6	遺伝毒性に関する特別な試験 (原文 p.5) .....	34
2.3	ヒトでの所見 (原文 p.6) .....	36
3.	コメント (原文 p.6) .....	36
	ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989) .....	38
	略称 .....	41

## 原文の目次

原文ページ

1. 説明	1
2. 生物学的データ	1
2.1 生化学的側面	1
2.2 毒性試験	1
2.2.1 急性毒性	1
2.2.2 短期試験	1
2.2.2.1 ラット	1
2.2.2.2 イヌ	2
2.2.3 長期/発がん性試験	3
2.2.3.1 ラット	3
2.2.4 生殖試験	4
2.2.4.1 ラット	4
2.2.5 胎児毒性及び催奇形性の上の特別な試験	5
2.2.5.1 ウサギ	5
2.2.6 遺伝毒性に関する特別な試験	5
2.3 ヒトでの所見	6
3. コメント	6
5. 引用文献	7
DIMETRIDAZOLE	1
1. EXPLANATION	1
2. BIOLOGICAL DATA	1
2.1 Biochemical aspects	1
2.2 Toxicological studies	2
2.2.1 Acute toxicity	2
2.2.2 Short term studies	4
2.2.2.1 Rats	4
2.2.2.2 Dogs	2
2.2.3 Long-term/carcinogenicity studies	3
2.2.3.1 Rats	3
2.2.4 Reproduction studies	4
2.2.4.1 Rats	4
2.2.5 Special studies on embryotoxicity and teratogenicity	5
2.2.5.1 Rabbits	5
2.2.6 Special studies on genotoxicity	5
2.3 Observation in man	6

3. COMMENTS .....	6
5. REFERENCES .....	7

## ジメトリダゾール

### 1. 説明 (原文 p.1)

ジメトリダゾール(1,2-ジメチル-5-ニトロミダゾール)は、七面鳥における腸肝炎及び豚における赤痢の治療に有用な抗寄生虫活性を有する5-ニトロイミダゾールである。ジメトリダゾールの摂餌における通常の濃度は、150～500 ppmであり、飲水中では300～1,230 ppmである。ジメトリダゾールは、これまでFAO/WHO合同食品添加物専門家会議によって評価されていなかった。

### 2. 生物学的データ (原文 p.1)

#### 2.1 生化学的側面 (原文 p.1)

実験動物のデータは、全く入手できなかった。

#### 2.2 毒物学的試験 (原文 p.1)

##### 2.2.1 急性毒性 (原文 p.1)

種	性	ルート	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	参照
マウス	雌雄	経口	1,790	Cosar, 1957
	雌雄	経口	1,790 <sup>1</sup> -2,000 60 <sup>1</sup> -290	Hood, 1962
ラット	雌雄	経口	1,600 <sup>1</sup> -2,500 70 <sup>1</sup>	Hood, 1962

1. ジメトリダゾール(40%)、二水素リン酸カリウム(22%)及び硫酸カリウム(38%)を含む「可溶性エムトリアル(emtryl)」として投与された。

##### 2.2.2 短期試験 (原文 p.1)

###### 2.2.2.1 ラット (原文 p.1)

ラット(Simonsen Albino(SPF)、一群雌雄各10匹)にジメトリダゾール0、0.2、0.4、0.6、0.8又は1%を

13週間混餌投与した。同種の雄10匹及び雌10匹のラットに、ジメトリダゾールを含まない制限飼料を対照として与えた。ラットの毒性に関する臨床徴候を毎日観察した。全てのラットの体重及び摂餌量を毎週測定した。要約に記載したデータは、ジメトリダゾール0.8 %及び1 %を投与した雄ラット群が尿中にアルブミンを排出したことを示した。最高用量投与群の雌3例は、試験期間13週間の最後まで生存することはできなかった。5週間の投与後に起こった、運動失調、斜首 (tilted head)、貧血の出現、興奮、及び痙攣の最初の徴候の約4週後に死亡が認められた。

ジメトリダゾール投与群の全雄ラットに精巣萎縮 (testicular atrophy) 及び変性 (degeneration) がみられたことが、病理組織学的検査により明らかとなった。

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を引き起こした。原始卵胞の数の減少及び濾胞上皮の変性の増加が、ジメトリダゾール投与群の雌ラットの卵巣でも認められた。対照群及び0.6 %投与群以外の各投与群のラットにおいては胃炎が認められた。白血球及び時折の心筋線維変性の僅かな限局性浸潤によって特徴付けられる心臓の変化が、対照群、0.4 %及び1%投与群のそれぞれラット1例に観察され、0.6 %及び0.8 %投与群ではそれぞれラット3例に観察された。著者らは、ジメトリダゾール投与群における心筋変化の頻度の増加は、いくらかの心筋毒性を示唆するものと考えた (Salsburyの Laboratories, 1962a)。

### 2.2.2.2 イヌ (原文 p.2)

イヌ(ビーグル純血種、一群雌雄各1匹)にジメトリダゾール0.36 %又は1.08 %を、それぞれ4週間混餌投与した。この試験では対照群は使用せず、イヌの毒性の臨床徴候を毎日観察した。全ての動物の体重及び摂餌量を毎週記録した。試験終了時に、全てのイヌに対して主要臓器の剖検と病理組織学的検査を行った。

要約に記載した結果は、0.36 %投与群のイヌに比べ、1.08 %群では摂餌量が著しく減少したことを示した。1.08 %投与群の雌は、ジメトリダゾール投与開始から2週後に運動失調の初発徴候を示したが、それは後ろ四半部でより顕著であるとみられた。その3日後に、同投与群の雄においても同様の徴候がみられた。この麻痺状態は、本試験終了までの間、雌雄のイヌで更に悪化した。0.36 %投与群のイヌでは、毒性徴候は認められなかった。著者らは、高用量群のイヌにおける、腎臓の軽度のネフローゼ、出血及び点状出血、腎臓のネフローゼ、心臓及び脾臓の出血、小葉中心性肝硬変及び肝臓の出血を報告した。

肺の病理組織学的試験では、それぞれの空気間隙領域を通常の約1/2から2/3に減少させた間質組織の増殖が示された。1.08 %投与群のイヌの腎臓では、尿細管が並ぶ細胞及び腎皮質小葉放線部 (medullary ray) からなる小管において僅かな混濁腫脹がみられた。0.36 %投与群では反応は小程度であった。1.08 %投与群の雄イヌの精巣では、成熟精母細胞の存在しない精細管において軽度の萎縮及び精子細胞の軽度の変性が観察された。0.36 %投与群の雄イヌの精巣では、精子細胞のごく軽度の退行性変化と精母細胞の減少も示された。著者らは、本試験では腎臓、精巣、及びおそらく肺のジメトリダゾールに起因した変化がみられたことを示唆した (Salsbury's Laboratories, 1962b)。

イヌ(ビーグル純血種、一群雄雌各2匹、週齢約12~30週)に、ジメトリダゾール16、33、66及び132 mg/kg体重/日 を13週間経口投与した。同数のイヌを対照群として使用した。イヌの毒性の臨床徴候を毎日観察した。全てのイヌの体重及び摂餌量は毎週記録した。

全ジメトリダゾール投与群の体重増加及び摂餌量は、特に66及び132 mg/kg体重/日投与群では、対照群のそれらより少なかった。対照群、16及び33 mg/kg体重/日投与群のイヌは、試験期間を通じて比較的良好的な健康状態を維持した。66 mg/kg体重/日投与群のイヌにおいて、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/日投与群の全てのイヌは、66 mg/kg体重/日投与群のイヌと基本的に同じ徴候を示したが、その徴候はより早期に現われ、より強かつ長時間続いた。イヌ3例は、ジメトリダゾール投与後40日に人道的理由からと殺しなければならず、その他はジメトリダゾール投与39日後にケージの中で死亡した(Salsbury's Laboratories, 1962c)。

イヌ(ビーグル種、一群雄雌各4匹及び雌4匹)に、ジメトリダゾール0、5、10、20又は40 mg/kg体重/日を13週間経口投与し、毒性の臨床徴候を毎日観察した。体重は毎週記録し、摂餌量は毎日測定した。

40 mg/kg体重/日投与群のイヌ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、ジメトリダゾール投与群のイヌの死亡はみられなかった。試験期間中は、いずれのイヌでも異常な臨床徴候は観察されなかった。体重、摂餌量、尿検査、血液学、生化学、臓器重量又は組織病理学に関して、ジメトリダゾールに起因する影響はみられなかった。眼科的検査及び神経学的検査でも、ジメトリダゾールに起因するいかなる変化も現れなかった。著者らは、ジメトリダゾールの40 mg/kg体重/日までの連続投与は13週間でイヌに十分許容されたと結論した(Goyder et al., 1974)。

## 2.2.3 長期/発がん性試験 (原文 p.3)

### 2.2.3.1 ラット (原文 p.3)

ラット(SD系、雌35匹)に、ジメトリダゾール0.2 %を含む飼料(ジメトリダゾール200 mg/kg体重/日に相当)を46週間投与した後、更に20週間、対照飼料を与えた。同種の雌ラット35匹を対照群として、66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0.2 mlのバイシリン(Bicillin)を0、9、21、31、41及び56週に筋肉内投与した。試験中に死亡したラット、及び試験終了時に生存していたラットについて、剖検を実施した。全てのラット組織及び肉眼的病変について組織切片の組織学的検査を行った。

投与ラット群(25/35例)において、対照群(4/35例)と比較して、66週で良性の乳腺腫瘍が明らかに増加した。ラットあたりの平均乳癌数も、投与ラット群では対照群の1.0に比べて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頻度の実質的な増加を引き起こしたかどうか、あるいは自然発生的腫瘍の進行時間を減少させたかどうかは、66週間のみの本試験においては決定できなかった。この品種のラットは、通常、乳腺腫瘍の発生率が高い(Cohen et al., 1973)。

ラット(CFY系、一群雌雄各50匹)にジメトリダゾール0、100、400又は2,000 ppmを122週間混餌投与した。試験期間を通して、ジメトリダゾールの1日摂取量は、雄で約0、3.8、15.1及び77.7 mg/kg体重/日、及び雌で約0、4.6、18.3及び94.1 mg/kg体重/日であった。ラットの毒性の臨床徴候を毎日観察し、摂取量を毎週記録した。体重は、試験の最初の20週間は毎週測定し、その後は隔週に測定した。全群、特に高用量投与群で死亡がみられた。試験終了時における生存率は、対照群では雄30 %、雌46 %、100 ppm投与群では雄38 %、雌42 %、400 ppm投与群では雄28 %、雌36 %、2,000 ppm投与群では雄20 %、雌14 %であった。試験期間を通じて、100 ppm及び400 ppm投与群の雄の群平均体重は、対照群のそれより僅かに多かったが、2,000 ppm投与群の体重は対照群と同じか、それより僅かに少ない傾向がみられた。雌において、試験最初の20週間を除いて、全投与群の群平均体重は対照群よりわずかに低い傾向があった。平均摂取量では、対照群とジメトリダゾール投与群の間に明らかな相違はみられなかった。結節が、対照群や低投与量群に比べて高用量投与群の雌雄において、より早期により高い発生頻度であることが触診により確認された。

試験期間中に死亡したか、又は試験終了時にと殺した全てのラットで剖検が行われた。一群20匹のラットの肉眼的病変及び完全な組織の試料について、顕微鏡検査が行われた。他の全てのラットの肉眼的病変及び組織の限定的な試料について、顕微鏡的検査が行われた。2,000 ppm投与群の雌雄ラットにおいて、乳腺の良性腫瘍(腺腫、線維腺腫、線維腫)の有意な増加がみられ、400 ppm投与群の雌のラットにおいてはより少ない増加が観察された。中用量投与群及び高用量投与群の雌における本組織で、多数の腫瘍(腫瘍のあるラット当たりの腫瘍の平均の数)が観察された。雌の投与群及び雄の高用量投与群のそれぞれのラット2例の結節については、顕微鏡検査を行わなかったと報告された。しかし、これが良性の乳腺腫瘍に対するNOELを100 ppmとする決定に影響を及ぼすとは考えられなかった。乳腺組織における悪性腫瘍は、投与群のラットで増加しなかった。他の組織では、いかなるタイプの腫瘍の有意な増加も観察されなかった (Lowe et al., 1976)。

ラット(CFY系、一群雌雄各50匹)にジメトリダゾール0又は10 ppmが128週間混餌投与された。試験期間中のジメトリダゾールの1日摂取量は、雄では0及び約0.45 mg/kg体重、雌では0及び約0.57 mg/kg体重であった。実験プロトコルは以前に記載されたものと基本的に同様であった(Lowe et al., 1976)。病理組織学的検査は、副腎、膵臓、下垂体、甲状腺(気管と共に)、肝臓及び全肉眼的病変に限定された。

試験終了時に、生存率は次のとおりであった。対照群:雄32 %、雌20 %、10ppm:雄12 %、雌22 %。著者らによれば、生存率の低さは試験期間の長さ起因していた。ジメトリダゾールは投与群の平均体重や平均摂取量に影響を及ぼさなかった。投与に起因する臨床徴候はなかった。

顕微鏡検査は制限さ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在的な腫瘍影響の評価に関して、影響がないか、あっても僅かであると予想される。統計解析では、ジメトリダゾール投与群と対照群の間で、腫瘍の発生率に有意な差は認められなかった。雌雄ラットにおいて、投与群では良性又は悪性の乳腺腫瘍の増加はみられなかった。しかし、雄において、ジメトリダゾール投与群では試験期間の中間でのと殺で対照群より多くの担癌ラットが認められた(Lowe et al., 1977)。

## 2.2.4 生殖試験 (原文 p.4)

### 2.2.4.1 ラット (原文 p.4)

F<sub>0</sub>世代から成る離乳ラット(CFY系、一群雄10匹及び雌20匹)、に、ジメトリダゾール0、100、又は2,000 ppm が、最初の交尾前約80日間及び3世代を通して混餌投与された。

F<sub>0</sub>雄において、ジメトリダゾール2,000 ppm 投与群で体重増加及び摂餌量の顕著な抑制がみられたが、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>ラットのいずれにおいても、交配交尾前期間には観察されなかった。それぞれの6つの出産段階で、受胎率、生存率及び妊娠期間長は、対照群及びジメトリダゾール投与群で同程度であった。

母動物の授乳及び児動物の死亡率に関しては、これらの2つのパラメータに及ぼす有害影響はF<sub>0</sub>及びF<sub>2b</sub>交配で観察されなかった。しかし、対照群に比べて両投与群では、両交配からのF<sub>1b</sub>児ラットにおける死亡数は著しくかつしばしば有意に増加した。これは、授乳を停止した母動物数の増加に殆ど完全に依存した。F<sub>1b</sub>母動物において非授乳が投与に誘発された可能性は除外できなかったが、同様の影響がF<sub>0</sub>又はF<sub>2b</sub>ラットで観察されなかったため、このことは全くあり得ない。著者らは、得られた結果のいくつかは矛盾したが、いかなる方法でも、ジメトリダゾールがラットにおける生殖機能に悪影響を及ぼすことは示されなかった、と結論した (Dale, 1975b)。

## 2.2.5 胚毒性及び催奇形性に関する特別な試験 (原文 p.5)

### 2.2.5.1 ウサギ (原文 p.5)

ニュージーランド白ウサギ(4群、23匹)の妊娠6～18日に、ジメトリダゾール0、30、60又は120 mg/kg体重/日が強制経口投与された。妊娠29日にウサギをと殺し、子宮内容物の検査を行った。

摂餌量及び体重増加量の減少、並びに流産によって証明されるような用量依存性の母動物毒性が、全ジメトリダゾール投与群に認められた。最高投与量群では、死亡及び全一腹児の再吸収がみられた。胎児重量及び胎盤重量の僅かな抑制の形跡があったが、著者らは、胎児の形態学的発育はジメトリダゾール投与によって影響を受けなかったと結論した(Tesh et al., 1988)。

## 2.2.6 遺伝毒性に関する特別な試験 (原文 p.5)

表1：ジメトリダゾールに関する遺伝毒性試験結果

試験	試験対象	ジメトリダゾール濃度	結果	参照
エームス試験(1)	<u><i>S.typhimurium</i></u> TA1530, TA1532 TA1534, LT <sub>2</sub> his-G46	0.03 mM	陽性  陽性	Voogd <i>et al.</i> , 1974  Benazet &
エームス試験(2)	<u><i>S.typhimurium</i></u> TA1535, TA1537 TA98, TA100			Cartier, 1977
エームス試験(2)	<u><i>S.typhimurium</i></u> TA 97a, TA98 TA100, TA102	0.01 µg/ml	陽性	Mourot, 1988
エームス試験	<u><i>S.typhimurium</i></u> TA100 FrI (ニトロ還元酵素陰性) TA100 FrI	100 µg/ml  400 mg/kgを経口又は静脈内投与	陰性	Thybaud <i>et al.</i> , 1988
Luria及びDelbrrueckの変動試験	<u><i>K.pneumoniae</i></u> <u><i>E.coli</i>K12HfrH_</u> <u><i>C.freundi</i> 425</u>	0.01 mM	陽性	Voogd <i>et al.</i> , 1974
性別関連劣性致死試験	<u><i>S.cerevisiae</i></u>	1.4 mM	陰性	Kramers, 1982
有糸分裂遺伝子変換試験	<u><i>S.cerevisiae</i> D4</u>	0.05%(w/v)	陽性	Voogd, 1981
優性致死試験	CDAマウス	1,000 mg/kg 体重/日	陰性	Dale, 1975a
CHO/HGPRT	チャイニーズ ハムスター	820-2,800 µg/ml	陰性	Fournier、&  Cordier, 1986a
小核試験	CD <sub>1</sub> マウス	980 mg/kg/体重	陰性	Fournier、& Cordier, 1986b

表1 続き： ジメトリダゾールに関する遺伝毒性試験の結果

試験	試験対象	ジメトリダゾール濃度	結果	参照
不定期DNA合成 ラット <i>in vivo</i>	Fischer F344 肝細胞/体重	1,000 mg/kg	陰性	Melcion & Cordier, 1988
不定期DNA合成 <i>in vitro</i>	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞	200 µg/ml	陰性	Richold <i>et al.</i> , 1981
(1)	ラット肝S-9画分非存在下			
(2)	ラット肝S-9画分存在下及び非存在下の両方			

### 2.3 ヒトでの所見 (原文 p.6)

利用可能な情報なし。

### 3. コメント (原文 p.6)

短期毒性試験では、ラットにジメトリダゾール270 mg/kg体重/日を、イヌに500 mg/kg体重/日を混餌投与し、神経系に及ぼす臨床的影響がみられた。用量依存的な精巣萎縮が全投与群でみられ、その際、暴露最低量はラットで100 mg/kg体重/日、イヌで90 mg/kg 体重/日であった。イヌにジメトリダゾール5～40 mg/kg体重/日をカプセル投与した、より最近の90日試験では有害影響は認められなかった。

ジメトリダゾール0～120 mg/kg体重/日をカプセル投与した催奇形性試験において、妊娠ウサギ全群で、母体毒性影響が明らかに認められた。胎児重量の僅かな用量依存的抑制があり、それは高用量投与群でのみ有意であったが、催奇形性作用の証拠はみられなかった。

ラットにジメトリダゾール100及び2,000 mg/kgを混餌投与した多世代試験で、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、催奇形性作用もみられなかった。

ラットにおけるジメトリダゾール及びその尿中代謝物は、*Salmonella typhimurium* 株でのニトロ還元酵素活性を用いた変異原性試験において陽性結果を示した。これらの化合物は全て、ニトロ還元酵素欠損株では陰性結果を示した。

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた優性致死試験、小核試験、突然変異試験、及び不定期DNA合成試験を含む様々の *in vitro* 及び *in vivo* 哺乳動物系試験では、変異原性陰性の結果が得られた。

1973～1977年の間に、3つのラット長期試験の結果が報告された。それらは、その期間中の要請には合致しているが、現行の発がん性試験標準に準拠して行われなかった。最初の試験では、雌ラットにジメトリダゾール200 mg/kg体重/日が46週間混餌投与され、次に、対照として同じ飼料を20週間投与された。投与群では良性乳腺腫瘍の発生率が有意に増加した。第2試験では、ラット雌雄にジメトリダゾール0、100、400及び2,000 ppmが122週間混餌投与された。雌における2つの高用量投与群では、事例数の増加とともに、良性乳腺腫瘍発生率が用量依存的に増加した。第3試験では、ラットにジメトリダゾール0又は10 ppmが128週間投与された。雌における乳腺腫瘍の僅かな増加は、統計的に有意ではなかった。

*in vitro*及び*in vivo*の哺乳動物系におけるジメトリダゾールの変異原性作用の欠如のため、ラットにおける良性乳腺腫瘍の発生数増加のメカニズムは遺伝毒性ではありそうにないと考えられた。しかし、可能なメカニズムを示唆するような証拠は提出されなかった。

ラットの長期試験において、飼料中のジメトリダゾールの無影響量(NOEL)は100 ppm(4 mg/kg体重/日に相当する)と報告されたが、委員会は、第2試験における発がん性試験の結果が欠如しているため、この試験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かった。

ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性 (経口)	マウス	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄雌 1,790 mg/kg 体重 雄雌 1,790-2,000 mg/kg 体重 60-290 mg/kg 体重
	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄雌 1,600-2,500 mg/kg 体重
13 週間亜急性 毒性試験(混 餌)	ラット 雌雄各 10 匹/群	0、0.2、0.4、0.6、 0.8、1 %含有飼料	0.8 %以上投与群の雄群は尿中にアルブミンを排出。1%投与群の雌 3 例は投与 5 週間後で運動失調、斜首、貧血、興奮、痙攣がみられ、その 4 週間後に死亡。全群の一部のラット(各 1~3 例)に心筋の変化。
4 週間亜急性毒 性(混餌)	イヌ(ビーグル) 雌雄各 1 匹/群	ジメトリダゾールを 0.36、1.08 %含有 飼料	1.08 %投与群で摂餌量の顕著な減少。運動失調の徴候。腎臓の軽度のネフローゼ、出血、心臓及び脾臓の出血、小葉中心性肝硬変及び肝臓の出血。腎臓の尿細管細胞及び腎皮質小葉放線部の小管に僅かな混濁腫脹がみられた。 雄で精細管の軽度の萎縮、精子細胞の軽度の変性。 0.36 %投与群で毒性徴候は殆どなし。
13 週間亜急性 毒性(経口)	イヌ	16、33、66、132 mg/kg 体重/日	66 mg/kg 体重/日以上投与群で拒食症、運動失調、痙攣、後弓反張(強直性発作)がみられた。
13 週間亜急性 毒性(経口)	イヌ	0、5、10、20、40 mg/kg 体重/日	体重、摂餌量、尿検査、血液学、生化学、臓器重量、病理組織学的検査、眼科的検査、神経学的検査のいずれも異常な臨床徴候なし
66 週間発がん 性試験(混餌)	ラット(SD) 雌 35 匹/群	投与群:0.2 %ジ メトリダゾール (200 mg/kg 体重 /日相当)を 46 週 間投与後、対照 飼料を 20 週間投 与。対照群:対照 飼料を 66 週間	良性乳腺腫瘍の増加:発生数/ラットは 1.7 倍増加。 悪性がんはみられず。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
122週間発がん性試験(混餌)	ラット(CFY) 雌雄各 50 匹/群	0、100、400、2,000 ppm(雄:0、3.8、15.1、77.7 mg/kg 体重/日、雌:0、4.6、18.3、94.1 mg/kg 体重/日)	全群で死亡あり。全投与群で僅かな体重抑制。高用量雌雄で結節形成。 2,000 ppm 群雌雄: 良性乳腺腫瘍(腺腫、線維腺腫、線維腫)増加。悪性腫瘍増加なし。 NOEL=雌雄:100
128週間発がん性試験(混餌)	ラット(CFY) 雌雄各 50 匹/群	0、10 ppm (雄:0、約 0.45 mg/kg 体重/日、雌:0、約 0.57 mg/kg 体重/日)	試験終了時の生存率:対照群:雄 32%、雌 20%、10ppm 群:雄 12%、雌 22% 雌雄ラットで腫瘍の発生率は対照群と有意差なし。良性又は悪性の乳腺腫瘍の増加はみられなかった。試験期間の中間でのと殺で、担癌がみられた。
多世代繁殖試験(混餌)	ラット(CFY) 雄 10 匹/群、雌 20 匹/群	0、100、2,000 ppm	2,000 ppm で F <sub>0</sub> 雄のみ体重増加と顕著な摂餌量抑制。 生殖機能に悪影響を及ぼさない。催奇形性作用なし
発生毒性試験(強制経口投与)	ウサギ 妊娠雌合計 23 匹、4 群	0、30、60、120 mg/kg 体重/日、妊娠 6~18 日に投与、妊娠 29 日にと殺	全投与群で、摂餌量及び体重増加量の減少、並びに流産がみられ、最高投与量では、死亡及び一腹の児全ての再吸収がみられた。 胎児重量及び胎盤重量は僅かに減少したが、胎児の形態学的発育への影響はなかった。 催奇形性作用なし
遺伝毒性: 変異原性試験	<i>S. Typhimurium</i>	<i>S. Typhimurium</i>	ニトロ還元酵素活性を用いた変異原性試験で陽性。ニトロ還元酵素欠乏種では陰性。
遺伝毒性: エームス試験 (1)	<i>S.typhimurium</i> TA1530、 TA1532、 TA1534、LT2、 his-G46	0.03 mM	陽性

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
遺伝毒性: エームス試験 (2)	<i>S.typhimurium</i> TA1535、 TA1537、 TA98、TA100	0.03 mM	陽性
遺伝毒性: エームス試験 (2)	<i>S.typhimurium</i> TA97a、TA98、 TA100、TA102	0.01 µg/ml	陽性
遺伝毒性: エームス試験	<i>S.typhimurium</i> TA100 Fr1 (ニトロ還元酵素 陰性) TA100 Fr1	100 µg/ml  0.04 mg/kgを経口 又は静脈内投与し たラットの尿	陰性
遺伝毒性: 優性致死試験、 小核試験、遺伝 子突然変異、不 定期 DNA 合成 試験			陰性
遺伝毒性: Luria 及び Delbrueck の 変動試験	<i>E.coli</i> K12HfrH <i>C.freundi</i> 425	0.01 mM	陽性
遺伝毒性: 性別関連 劣性致死試験	<i>S.cerevisiae</i>	1.4 mM	陰性
遺伝毒性: 有糸分裂遺伝 子変換試験	<i>S.cerevisiae</i> D4	0.05% (W/V)	陽性
遺伝毒性: 優性致死試験	CDA マウス	1,000 mg/kg 体重/ 日	陰性

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
遺伝毒性: CHO/HGPRT	チャイニーズ ハムスター	820-2,800 microg/ml	陰性
遺伝毒性: 小核試験	CD <sub>1</sub> マウス	980mg/kg 体重	陰性

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
NOEL	No observed effect level	無影響量
ADI	Acceptable daily intake	一日摂取許容量



## ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理

**EMEA: 1996**

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500013881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013881.pdf)

Dimetridazole: Summary report (1) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996  
(01/01/1996)



ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理 EMEA (1996) 目次

ジメトリダゾール(1) .....	47
サマリーレポート(原文 p.1) .....	47
ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1996) .....	48
略称 .....	48

## 原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会 .....	1
ジメトリダゾール(1) .....	1
概略報告 .....	1

COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS .....	1
DIMETRIDAZOLE (1) .....	1
SUMMARY REPORT .....	1

## 動物用医薬品委員会

### ジメトリダゾール(1)

#### サマリーレポート(原文 p.1)

1. ジメトリダゾールは従来七面鳥のヒストモナス症の予防と治療、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、並びに豚の出血性腸炎の予防と治療に用いられてきた動物用医薬品である。
2. ヒトが食用とする食品内のニトロイミダゾール残留物の安全性は、これら化合物の変異原性及び発がん性の可能性に基づいて評価されてきた。
3. ジメトリダゾールは実施された全ての細菌試験において変異原作用を示した。しかし、この作用は試験に供した細菌のニトロ還元酵素活性と関連していることが証明された。その他実施された多数の試験ではジメトリダゾールは変異原作用を示さなかった。ジメトリダゾールは遺伝毒性化合物ではないことが推定された。
4. ジメトリダゾールを用いた発がん性試験は不十分であることが明らかになった。ラットを用いた試験のみが唯一完全な形で得られた。試験ではジメトリダゾールが良性乳腺腫瘍発生率の増加をもたらすことが示された。この影響は雄では 2,000 ppm、また雌では 2,000 及び 400 ppm の投与群において生じた。10 及び 100 ppm の投与群では影響しない。また一方で、雌の対照群において自然発生良性乳腺腫瘍が高確率で確認された。
5. 代謝に関する先行研究は、投与動物体内におけるジメトリダゾールの分解により生じた代謝物の正確な定性及び定量的評価を行うために必要な全ての情報を備えているわけではない。

検出感度が不十分な手法を用いて実施された先行研究により得られたものではあるが、入手可能な情報はジメトリダゾールの相当量の代謝及び生成された代謝物の迅速な消失を示した。

6. 入手可能な情報に基づき、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の暫定的最大残留基準値 (MRL) を 10 µg /kg とすることが提案された。
7. 1994 年 1 月 1 日までに以下の事項に関する追加情報が要請された。
  - ・確認された発がん性作用の機序
  - ・適切な分析手法を用いて実施された豚及び七面鳥を用いた代謝研究及び結合残留物の量についての情報提供
  - ・指標代謝物の提案及びその選択の理由

## ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
変異原性試験	細菌	記載なし	変異原性なし (変異原作用は確認されたが、供試細菌の酵素活性由来であったため)
発がん性試験	ラット	0、10、100、400、 2,000 ppm	対照群、雌 400 ppm 以上投与群及び雄 2,000 ppm 投与群で良性乳腺腫瘍 LOAEL=雄 2,000 ppm、雌: 400 ppm
暫定的最大残留基準値 (MRL)			10 µg /kg

その他の毒性試験は、記載なし。

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量

## ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理

**EMEA: 1996**

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500013883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013883.pdf)

Dimetridazole: Summary report (2) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996  
(01/01/1996)



ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理 EMEA (1996) 目次

ジメトリダゾール(2) .....	53
サマリーレポート(原文 p.1) .....	53
ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1996) .....	54
略称.....	54

## 原文 目次

原文ページ

ジメトリダゾール(2) .....1

概略報告 .....1

DIMETRIDAZOLE (2) .....1

SUMMARY REPORT .....1

## 動物用医薬品委員会

### ジメトリダゾール(2)

#### サマリーレポート(原文 p.1)

1. ジメトリダゾールは以前、理事会規則(EEC) 2377/90 が求める基準に則って科学的に評価された。この評価に準じてとられた措置は委員会規則(ECC) 675/92<sup>1</sup>に記載された。
2. ジメトリダゾールはニトロイミダゾール化合物で、七面鳥のヒストモナス症、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、並びに赤痢の予防と治療に用いられる。
3. 細菌を用いた *in vitro* 変異原性試験においてジメトリダゾールは変異原であることが示されたが、これは微生物のニトロ還元酵素活性による可能性がある。その他の遺伝毒性試験では陰性の結果が示され、発がん性試験では曖昧な結果が得られた。
4. 全食用動物の筋肉組織、肝臓、腎臓及び脂肪における完全なニトロイミダゾール構造を持つ全残留物に関する暫定的最大残留基準値 (MRL) を 10 µg /kg に設定した。1994 年 1 月 1 日を期限とする発がん性の可能性、結合残留物の性質、及び市販の代謝物の特性に関する更なる情報が出るまでの期間が、暫定 MRL に適用された。
5. 動物用医薬品委員会 (CVMP) による先の本化合物の科学的評価で提起された問題に対処した関係書類を企業から受理した。
6. 新たに提出された情報の評価のため、暫定 MRL に適用される猶予期間は 1995 年 1 月 1 日まで延長された。

---

<sup>1</sup> OJ No L73, 19.3.92, p.8

## ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
変異原性試験 ( <i>in vitro</i> )	細菌	記載なし	変異原性なし (変異原作用は確認されたが、供試細菌の酵素活性由来であったため)
上記以外の遺伝毒性試験			陰性
暫定的最大残留基準値 (MRL)			10 µg /kg (1994年1月1日を期限とする発がん性の可能性、結合残留物の性質、及び市販の代謝物の特性に関する更なる情報が出るまでの期間)

上記以外の該当する毒性試験の記載なし

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EEC	European Economic Community	欧州経済委員会
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値

## ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理

**EMEA: 1996**

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500013885.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013885.pdf)

Dimetridazole: Summary report (3) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996  
(01/01/1996)



ジメトリダゾール 評価書和訳と情報整理 EMEA (1996) 目次

ジメトリダゾール(3) .....	59
サマリーレポート(原文 p.1) .....	59
ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1996) .....	61
略称 .....	61

## 原文 目次

原文ページ

ジメトリダゾール(3) .....1

概略報告 .....1

DIMETRIDAZOLE (3) .....1

SUMMARY REPORT .....1

## 動物用医薬品委員会

### ジメトリダゾール(3)

#### サマリーレポート(原文 p.1)

1. ジメトリダゾールは 5-ニトロイミダゾール系薬剤で、従来は七面鳥のヒストモナス症の予防と治療、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、並びに豚の出血性腸炎の予防と治療に用いられてきた。
2. ヒトが食用とする食品内のニトロイミダゾール残留物の安全性は、これら化合物の変異原性及び発がん性の可能性に基づいて評価されてきた。
3. ジメトリダゾールはこれまでに実施された数件の細菌実験において変異原作用を示した。しかし、この作用は試験で用いた細菌のニトロ還元酵素活性に関連性があることが示された。他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果はジメトリダゾールが遺伝毒性化合物ではないことを示唆した。

また一方で、他のニトロイミダゾール類での最近のデータは、これらの薬剤が治療上の高用量レベルではヒトのリンパ球で染色体異常を誘発することから、遺伝毒性を持つことを示唆している。還元的代謝が有利に進む条件(例:哺乳類の組織及び腸内微生物中)における遺伝毒性の可能性に関する情報が無いことが確認された。従って、ジメトリダゾールが遺伝毒性を持つ可能性を除くことはできなかった。

4. ジメトリダゾールを用いて実施した発がん性試験は不十分であることが明らかになった。ラットを用いた試験が唯一完全な形であった。試験はジメトリダゾールが良性乳腺腫瘍発生率の増加をもたらすことを示した。この影響は雄における 2,000 ppm 投与群、また雌における 2,000 及び 400 ppm 投与群において生じた。10 及び 100 ppm 投与群では影響がなかった。また一方で、対照群の雌において自然発生良性乳腺腫瘍が高確率で確認された。
5. 雄及び雌のラットを用いたジメトリダゾール 100、2,000、及び 5,000 ppm の経口投与による 2 カ月間毒性試験では、雌においてプロゲステロン量の上昇が投与量 2,000 ppm (+112 %) 及び 5,000 ppm (+167 %) で起きることが明らかになった。出願者は良性乳腺腫瘍の増殖がホルモンの変調(血漿中プロゲステロン濃度の上昇)によるものではないと示唆している。しかし、投与ラットの雄においてプロゲステロン濃度の変化は認められなかった。
6. ラットで観察された良性乳腺腫瘍の増加並びにプロゲステロン濃度の上昇誘発は因果関係があるものではなく偶然発生したものである可能性がある。プロゲステロン濃度は雌のラットでのみ上昇したが、腫瘍は雌雄両性で発生した。更に、作業部会は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おいて悪性腫瘍を引き起こすことを示したことを承認した。ジメトリダゾールに関しては、マウスでの慢性

発がん性試験データは存在しないが、この試験は特に作業部会によって要求されていない。

無影響量が特定されていないことから、一日許容摂取量も設定できなかった。

7. ジメトリダゾールは実験動物種及び標的種において消化管から吸収された。七面鳥においては投薬量の約 88 %が 3 日以内に排出され、一方、豚においては約 76 %が 7 日以内に排出された。七面鳥及び豚の両方において、尿中でみられる主要酸化代謝物は 2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾールであった。

標的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、ジメトリダゾールのヒドロキシル誘導体と総残留物の比を確立することは不可能であったが、第 34 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) によってこの代謝物が組織中の主要代謝物であることが認められた。

8. [<sup>14</sup>C]-ジメトリダゾールを経口投与した七面鳥及び豚を用いて実施された 2 件の消失試験から得られた結合残留物の量に関する情報が評価された (食肉処理点毎に 1 匹)。両動物種において、総投与放射能の約 50 %が排出されなかった。しかしながら、結合残留物の性質については不明であった。
9. 豚及び七面鳥において 2 件の新たな消失試験が治療用量で実施された (1993 年提出)。両動物種において、ジメトリダゾール及びその主要ヒドロキシル化代謝物が分析され、豚においては投与 9 日後まで、また七面鳥においては投与 12 日後までの皮膚/脂肪から検出された。

更に、先の評価で特定されたその他の不備は未だ適切に対処されていない。ジメトリダゾールの標的動物種における生体内変化に関する情報は不十分であり、標的組織やマーカー残留物を特定することは未だ不可能であった。

測定された代謝物 (ジメトリダゾール及びそのヒドロキシル誘導体) の毒性学的及び分析的有意性が不明であったように、ルーチン分析法は情報不足により不適切であった。

10. 可食組織中の残留物を分析する妥当性が確認された分析手法は提示されなかった。
11. 豚及び七面鳥の組織における最大残留基準値 (MRL) の値の設定はできなかった。従って本化合物は附属書 VI (AnnAnnex VI) において 規則 No. 2377/90 に掲載されるべきである。

### ジメトリダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
変異原性試験	細菌		変異原性なし (変異原作用が確認されたが、供試細菌の酵素活性由来であったため)
発がん性試験	ラット	0、10、100、400、 2,000 ppm	対照群、雌 400 ppm 以上投与群及び雄 2,000 ppm 投与群で良性乳腺腫瘍 LOAEL=雄 2,000 ppm、雌: 400 ppm
2ヶ月間亜急性毒性試験	ラット	100、2,000、 5,000 ppm	雌においてプロゲステロン量が上昇（2,000 ppm では+112%、5,000 ppm では+167%）。 雄では変化なし。
最大残留基準値（MRL）			値の設定はできなかった。 (NOELが特定できず、ADIは設定されなかった。)

上記以外の毒性試験については記載されていない。

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日許容摂取量
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No-Observed-Effect-Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

