

平成 28 年 1 月 26 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

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

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

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

# ジメトリダゾール

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めたことの見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ジメトリダゾール [ Dimetridazole ]

(2) 用途：寄生虫駆除剤/抗原虫剤

5-ニトロイミダゾール類に属する寄生虫駆除剤・抗原虫剤である。作用機作は明確ではないが、類縁のメトロニダゾールは、原虫又は菌体内で酸化還元系により還元され、ニトロソ化合物に変化し、抗原虫作用及び抗菌作用を示すと報告されている。

海外では動物用医薬品として、七面鳥のヒストモナス症の予防及び治療、ハトのトリコモナス症、牛の膣トリコモナス症の治療、並びに豚の出血性腸炎及び豚赤痢の予防及び治療に用いられ、混餌投与又は飲水投与で使用されるとされている。

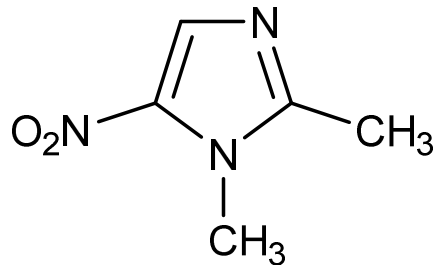
日本では、ヒト用及び動物用医薬品の承認はない。

(3) 化学名

1,2-dimethyl-5-nitro-1*H*-imidazole (IUPAC)

1,2-dimethyl-5-nitro-1*H*-imidazole (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

分子量 141.13

## 2. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジメトリダゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### （1）JECFAにおける評価

JECFAにおけるジメトリダゾールの評価は1990年に公表されている。*in vitro*及び*in vivo*のほ乳動物を用いた試験系において、ジメトリダゾールは変異原性作用を示さないため、JECFAは、ラットにおける良性乳腺腫瘍数の増加の発生に関するメカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えた。しかし、可能性のある発がんメカニズムを示唆する証拠は提出されなかった。

ラットを用いた複数の投与量が設定された長期試験において、ジメトリダゾールのNOELは混餌濃度100 ppm（4 mg/kg 体重/dayに相当）と報告されているが、JECFAは、第二の動物種を用いた発がん性試験の結果がないため、このラットの試験の結果のみに基づいて一日摂取許容量（ADI）を設定することはできないと判断した。

### （2）EU（EMEA及びSCAN）における評価

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

1996年に公表されたEMEAの評価書によれば、初回の評価はEMEAにより行われた。

提出された代謝試験は、投与動物体内におけるジメトリダゾールの代謝物の正確な定性的及び定量的評価をするためには十分ではなかった。しかし、検出感度が不十分な手法を用いて実施されたものであるが、入手可能な情報から、ジメトリダゾールの相当量が代謝され、生成された代謝物は迅速に消失することが示された。これらの情報に基づき、ジメトリダゾール及びニトロイミダゾール構造を保持したその代謝物を含む抽出可能な残留物に関して、暫定的最大残留基準値を10  $\mu$ g/kgとすることが提案された。

その後、新たに発がん性に関する資料等が提出された。提出された資料から、申請者はラットで観察された良性乳腺腫瘍の増加はプロゲステロン濃度上昇により誘発されたものとしていたが、EMEAは、プロゲステロン濃度は雌でのみ上昇し、腫瘍は雌雄両性で発生していることから、プロゲステロン濃度に因果関係があるものではなく偶然に発生したものである可能性があるとして判断した。また、EMEAは、他のニトロイミダゾール類がマウスに悪性腫瘍を引き起こすことを認識しており、ジメトリダゾールに関しては、利用できるマウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験はないが、EMEAはジメトリダゾールのマウスを用いた発がん性試験を特に要求しなかった。EMEAでは、NOELが特定できなかったことから、ADIは設定できなかったとしている。

2000年にSCANは、飼料添加剤としてのジメトリダゾールの使用についての意見を発表している。SCANは、示されたエビデンスの重みから、ジメトリダゾールはほ乳動物に対して遺伝毒性物質であるとはみなさないとし、少数の意見としながらも遺伝毒性発がん

物質ではないと判断している。その結果、ジメトリダゾールの発がん性に閾値はあるとして、CFYラットを用いた122週間の発がん試験のNOEL4.6 mg/kg 体重/dayに安全係数1000（この安全係数にはCFYラットを用いた122週間発がん性試験がGLPに準拠していないこと及びホルモンに関するデータが提案されている発がん機作に雄は一致していないことを考慮している。）を適用し、毒性学的ADIを0.0046 mg/kg 体重/dayと算出している。

### (3) 豪州（APVMA）における評価

APVMAは、ジメトリダゾールについて1986年及び1987年に評価し、2007年に再評価している。

1986年の評価において、APVMAはラットを用いた2年間の発がん性試験のNOEL3.8 mg/kg 体重/dayに安全係数2,000を適用し、ADIを0.002 mg/kg 体重/dayと設定した。

この大きな安全係数は、データが不完全であったことによるものであった。

複数の国でジメトリダゾールの食用動物への使用の中止、発がん性の未解決、投与動物の残留の消失を取り巻く不確かさにより、APVMAは2002年から再評価を始めた。

2007年に、毒性学的評価の結果から、試験の不足は重大であり、設定したADIは支持できないとし、設定したADIを削除した。

### (4) 食品健康影響評価について

ジメトリダゾールについては、DNAとの共有結合残留物が生成される可能性があること、遺伝毒性を示す可能性を判断することはできず、発がん性が示唆されたこと及びADIの設定に適切なNOAEL等が得られなかったことから、ADIを設定できなかった。

## 3. 諸外国における状況

JECFAにおいて1989年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

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

## 4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として定める現行の管理措置を維持することとし、ジメトリダゾールは食品に含有されるものであってはならないものとする。

規制対象物質はジメトリダゾール及び代謝物Aとする。残留試験の結果から、親化合物が検出下限となった以降にも、代謝物Aが検出されていることから、規制対象に代謝物Aを含めることにした。

また、代謝物Aはロニダゾールから生成する代謝物HMMNI（2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール）と同一物質である。ロニダゾールも食品中に「不検出」とする農薬等の成分であることから、代謝物Aが検出された場合は、ロニダゾールの使用実績

等に関わらず、「不検出」を適用するものとする。

なお、JECFAにおける残留試験結果は以下のとおりである。

(1) 豚における残留試験

① 豚(2頭)に[*N*-methy-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールを単回経口投与(29.8又は16.6 mg/kg 体重)し、投与6及び17時間後の各組織(肝臓、腎臓、筋肉(前肢)及び脂肪)中の総残留濃度(検出限界未記載)を測定した。

表1. 豚における組織中総残留濃度 (µg eq/g)

| 試料 | 最終投与後時間 (時間)  |               |
|----|---------------|---------------|
|    | 6             | 17            |
|    | 29.8 mg/kg 体重 | 16.6 mg/kg 体重 |
| 筋肉 | 8.59          | 0.42          |
| 脂肪 | 3.60          | —             |
| 肝臓 | 15.40         | 3.00          |
| 腎臓 | 36.05         | 1.48          |

— : 測定せず

② 豚(4頭、体重12~22 kg)に[*N*-methyl-<sup>14</sup>C]ジメトリダゾールを単回経口投与(19~37 mg/kg 体重)し、投与24、48及び72時間後の生検した筋肉及び投与7日後の各組織(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)中の総残留濃度(検出限界未記載)を測定した。

表2. 豚における組織中総残留濃度 (µg eq/g)

| 試料      | 最終投与後時間 (時間) |         |         |      |
|---------|--------------|---------|---------|------|
|         | 24           | 48      | 72      | 168  |
| 筋肉      | —            | —       | —       | 0.32 |
| 筋肉 (生検) | 0.67(3)      | 0.27(3) | 0.40(1) | —    |
| 脂肪      | —            | —       | —       | 0.37 |
| 肝臓      | —            | —       | —       | 0.91 |
| 腎臓      | —            | —       | —       | 0.81 |

括弧内は検体数を示す — : 測定せず

③ 出荷可能な体重に近い豚(3頭/時点)にジメトリダゾールを5日間飲水投与(飲水濃度0.02%)し、最終投与後日数(0、3、5、6又は7日)後の組織中のジメトリダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法(検出限界2 ng/g)を用いて測定した。

表3. 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

| 試料 | 最終投与後日数 |    |    |    |    |
|----|---------|----|----|----|----|
|    | 0       | 3  | 5  | 6  | 7  |
| 筋肉 | 301     | ND | ND | ND | ND |
| 脂肪 | 25      | -  | -  | ND | -  |
| 肝臓 | ND      | -  | -  | ND | -  |
| 腎臓 | 235     | ND | ND | ND | ND |
| 皮膚 | 123     | -  | -  | ND | -  |

ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g)    - : 分析せず

④ 豚 (3頭/時点) にジメトリダゾールを14日間混餌投与 (混餌濃度0.24%(推奨用量の約20倍)) し、最終投与後日数 (0、1、2、3又は4日) 後の各組織中のジメトリダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法 (検出限界未記載) により測定した。

表4. 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

| 試料 | 最終投与後日数 |    |    |    |    |
|----|---------|----|----|----|----|
|    | 0       | 1  | 2  | 3  | 4  |
| 筋肉 | 4,119   | 4  | ND | ND | ND |
| 脂肪 | 754     | ND | ND | -  | -  |
| 肝臓 | 4       | ND | ND | -  | -  |
| 腎臓 | 3,137   | 4  | ND | ND | ND |
| 皮膚 | 2,373   | 12 | 4  | ND | ND |

ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g)    - : 分析せず

⑤ 豚 (3頭/時点) にジメトリダゾールを少なくとも30日間混餌投与 (混餌濃度0.0125%) し、最終投与後日数 (0、1、2、3、4又は5日) 後の各組織中のジメトリダゾール濃度を微分パルスポーラログラフ法 (検出限界2 ng/g) により測定した。

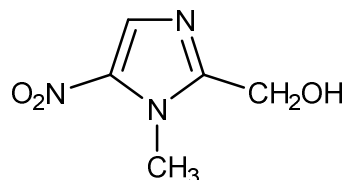
表5. 豚における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

| 試料 | 最終投与後日数 |    |    |    |    |    |
|----|---------|----|----|----|----|----|
|    | 0       | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  |
| 筋肉 | 261     | ND | ND | ND | ND | ND |
| 脂肪 | 53      | ND | ND | -  | -  | -  |
| 肝臓 | ND      | ND | ND | -  | -  | -  |
| 腎臓 | 168     | ND | ND | ND | ND | ND |
| 皮膚 | 147     | ND | ND | -  | -  | -  |

ND : 検出されず (検出限界 : 2 ng/g)    - : 分析せず

⑥ 子豚（2～3か月齢、雌1頭/時点）にジメトリダゾールを14日間混餌投与（混餌濃度0.031%）し、投与終了2、6、12、25及び49時間後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚）中のジメトリダゾール及び代謝物Aの濃度を電気化学的検出器付きHPLC（検出限界0.5 ng/g）により測定した。

2-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-ニトロイミダゾール  
(代謝物A)



代謝物 A

表6. 子豚におけるジメトリダゾール及び代謝物A の組織中濃度 (ng/g)

| 試料 | 分析対象     | 最終投与後日数 |     |     |    |    |
|----|----------|---------|-----|-----|----|----|
|    |          | 2       | 6   | 12  | 25 | 49 |
| 筋肉 | ジメトリダゾール | 20      | 1.3 | ND  | ND | ND |
|    | 代謝物A     | 500     | 100 | 3.2 | ND | ND |
| 肝臓 | ジメトリダゾール | ND      | ND  | ND  | ND | ND |
|    | 代謝物A     | 0.9     | ND  | ND  | ND | ND |
| 腎臓 | ジメトリダゾール | 1.7     | ND  | ND  | ND | ND |
|    | 代謝物A     | 92      | 6.7 | 0.7 | ND | ND |

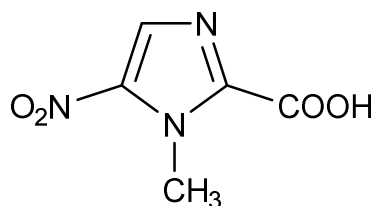
ND：検出されず(検出限界：0.5 ng/g)

## (2) 鶏における残留試験

① 鶏にジメトリダゾールを6日間飲水投与（飲水濃度0.05%）又は14日間混餌投与（混餌濃度0.025又は0.05%）し、最終投与後日数（0、1又は2日）後の各組織中のジメトリダゾール濃度をポーラログラフ法<sup>注)</sup>（検出限界0.1 µg/g）により測定した。

注)初期のポーラログラフ法であるため、ジメトリダゾール及びニトロ基を有する代謝物（代謝物A及びB）を含んだ濃度が測定されている。

1-メチル-5-ニトロイミダゾール-2-カルボン酸  
(代謝物B)



代謝物 B

表7. 鶏における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

| 試料 | 最終投与後日数 |    |     |    |    |    |    |    |    |
|----|---------|----|-----|----|----|----|----|----|----|
|    | 0       |    |     | 1  |    |    | 2  |    |    |
|    | a群      | b群 | c群  | a群 | b群 | c群 | a群 | b群 | c群 |
| 筋肉 | 2.9     | ND | 0.4 | ND | ND | —  | ND | ND | —  |
| 肝臓 | 1.7     | ND | 0.5 | ND | ND | —  | ND | ND | —  |
| 腎臓 | 0.5     | ND | 0.1 | ND | ND | —  | ND | ND | —  |
| 皮膚 | 1.8     | ND | 0.1 | ND | ND | —  | ND | ND | —  |

a群：0.05%ジメトリダゾールを6日間飲水投与      b群：0.025%ジメトリダゾールを14日間混餌投与

c群：0.05%ジメトリダゾールを14日間混餌投与      ND：検出されず。(検出限界：0.1µg/g)

—：不明

② 鶏にジメトリダゾールを3週間混餌投与（混餌濃度125、250又は500 ppm）し、最終投与後6日間の卵中のジメトリダゾール濃度をポーラログラフ法（検出限界未記載）で測定した。500 ppm投与群の卵中のジメトリダゾール濃度を表8に示す。

表8. 鶏卵中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

| 試料<br>(n=6-22) | 最終投与後日数 |         |         |         |         |      |      |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|------|------|
|                | 0       | 1       | 2       | 3       | 4       | 5    | 6    |
| アルブミン          | 5.6±1.2 | 4.8±1.1 | 0.6±0.2 | 0.3±0.1 | 0.2±0.2 | <0.1 | <0.1 |
| 卵黄             | 4.5±1.8 | 4.2±1.7 | 1.4±1.0 | 0.4±0.1 | 0.1±0.1 | <0.1 | <0.1 |
| 全卵<br>(卵殻を除く)  | 5.1±1.0 | 4.6±1.2 | 0.9±0.4 | 0.3±0.1 | 0.1±0.1 | <0.1 | <0.1 |

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示す

### (3) 七面鳥における残留試験

① 七面鳥にジメトリダゾールを24週齢まで混餌投与（混餌濃度0.025%、0.05%、0.1%又は0.2%）し、種々の最終投与後時間（0.025%及び0.05%投与群については、0、3、6、12、24及び48時間、0.1%及び0.2%投与群については、0、3、6、12、24、48、72及び96時間）後の各組織（肝臓、腎臓、胸肉、脂肪及び大腿部皮膚）中のジメトリダゾール濃度をポーラログラフ法（検出限界0.05 µg/g）により測定した。



表9. 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

| 試料 | 混餌濃度 (%) | 最終投与後時間 (時間) |      |      |      |      |    |
|----|----------|--------------|------|------|------|------|----|
|    |          | 0            | 3    | 6    | 12   | 24   | 48 |
| 筋肉 | 0.05     | 3.44         | 1.98 | 0.71 | 0.92 | ND   | ND |
|    | 0.025    | 0.10         | 0.09 | 0.08 | ND   | ND   | ND |
| 脂肪 | 0.05     | 2.27         | 1.31 | 0.75 | 0.89 | 0.08 | ND |
|    | 0.025    | 0.12         | ND   | 0.05 | ND   | 0.05 | ND |
| 肝臓 | 0.05     | 6.67         | 1.17 | 2.34 | 0.10 | ND   | ND |
|    | 0.025    | 0.12         | ND   | 0.12 | ND   | ND   | ND |
| 腎臓 | 0.05     | 0.64         | 0.11 | 0.06 | 0.08 | ND   | ND |
|    | 0.025    | 0.15         | 0.05 | ND   | ND   | ND   | ND |
| 皮膚 | 0.05     | 3.28         | 1.29 | 1.10 | 0.78 | 0.06 | ND |
|    | 0.025    | 0.06         | 0.08 | 0.12 | ND   | ND   | ND |

ND : 検出されず(検出限界 : 0.05 µg/g)

表10. 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

| 試料 | 混餌濃度 (%) | 最終投与後時間 (時間) |       |      |      |      |      |      |      |
|----|----------|--------------|-------|------|------|------|------|------|------|
|    |          | 0            | 3     | 6    | 12   | 24   | 48   | 72   | 96   |
| 筋肉 | 0.2      | 12.72        | 12.40 | 8.66 | 0.29 | 1.04 | 0.23 | —    | 0.06 |
|    | 0.1      | 11.56        | 5.75  | 5.24 | 3.31 | 0.22 | 0.08 | 0.05 | 0.06 |
| 脂肪 | 0.2      | —            | 0.03  | 2.69 | —    | 0.69 | 0.29 | —    | 0.11 |
|    | 0.1      | 7.40         | 3.41  | 2.99 | 1.81 | 0.10 | ND   | 0.08 | ND   |
| 肝臓 | 0.2      | 14.88        | 14.68 | 8.50 | 0.21 | 1.07 | 0.24 | —    | 0.16 |
|    | 0.1      | 15.20        | 6.52  | 6.96 | 4.75 | 0.48 | ND   | ND   | 0.06 |
| 腎臓 | 0.2      | 17.76        | 12.44 | 6.75 | 0.90 | 0.14 | 0.14 | —    | 0.08 |
|    | 0.1      | 6.80         | 0.88  | 1.65 | 1.42 | 0.10 | ND   | ND   | ND   |
| 皮膚 | 0.2      | 15.68        | 6.60  | 6.67 | 0.27 | 0.75 | 0.22 | —    | 0.10 |
|    | 0.1      | 7.40         | 3.90  | 3.84 | 3.12 | 0.26 | 0.10 | 0.07 | 0.06 |

ND : 検出されず(検出限界 : 0.05 µg/g) — : その休薬時間における試料不足又は試験鶏なし

②七面鳥にジメトリダゾールを6日間飲水投与(飲水濃度0.05%)し、各組織中のジメトリダゾール濃度をポーラログラフ法(検出限界0.1 µg/g)により測定した。

表11. 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (µg/g)

| 試料 | 最終投与後日数 |      |    |
|----|---------|------|----|
|    | 0       | 1    | 2  |
| 筋肉 | 0.92    | ND   | ND |
| 肝臓 | 0.68    | 0.22 | ND |
| 腎臓 | ND      | ND   | ND |
| 皮膚 | 0.38    | ND   | ND |

ND：検出されず(検出限界：0.1 µg/g)

③ 七面鳥（10及び20週齢、6羽/時点）にジメトリダゾールを、20週齢の群には0.08 %の濃度で7日間、10週齢の群には0.02%の濃度で10週間混餌投与し、最終投与後日数（0、1、2、3、5、7、10又は14日）後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚）中のジメトリダゾール濃度をガスクロマトグラフィー（検出限界2 ng/g）により測定した。

表12. 七面鳥における組織中のジメトリダゾール濃度 (ng/g)

| 投与期間・<br>混餌濃度  | 試料 | 最終投与後日数 |      |      |      |      |      |
|----------------|----|---------|------|------|------|------|------|
|                |    | 0       | 1    | 2    | 3    | 5    | 7    |
| 7日間・<br>0.08%  | 筋肉 | 168     | ND   | /    | ND   | ND   | /    |
|                | 肝臓 | 9.2     | ND   |      | ND   | ND   |      |
|                | 腎臓 | ND      | ND   |      | ND   | ND   |      |
|                | 皮膚 | 170     | 4.3  |      | ND   | ND   |      |
| 10週間・<br>0.02% | 筋肉 | 125     | ND   | ND   | ND   | ND   | NS   |
|                | 肝臓 | ND      | ND   | ND   | ND   | ND   | NS   |
|                | 腎臓 | ND      | ND   | ND   | ND   | ND   | NS   |
|                | 皮膚 | 145     | 2.5* | 3.7* | 3.0* | 2.5* | 2.6* |

ND：検出されず(検出限界：2 ng/g)

NS：採材されていない

\*：試料が汚染されていたと考えられる

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成24年 2月22日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成27年 4月14日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年 9月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成27年12月15日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

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

(○：部会長)

答申

ジメトリダゾールについては、食品に含有されるものであってはならないとする現行の食品規格を維持することが妥当である。