

ジミナゼン (案)

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

1. 概要

(1) 品目名：ジミナゼン [Diminazene]

(2) 分類：動物用医薬品

(3) 用途：抗原虫剤

トリパノソーマ症及びピロプラズマ症に対する抗原虫剤である。原虫の嫌氣的解糖やキネトプラストの複製を阻害することにより、抗原虫作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品として、牛のバベシア症及びタイレリア症の治療を目的としたジミナゼンジアセチュレートの有効成分とする製剤が承認されている。

海外では、動物用医薬品として、牛等のトリパノソーマ症等の治療にジミナゼンジアセチュレートの有効成分とする製剤が使用されている。

ヒト用医薬品としては使用されていない。

(4) 化学名及びCAS番号

ジミナゼン

(*E*)-4,4'-(Triaz-1-ene-1,3-diyl)dibenzimidamide (IUPAC)

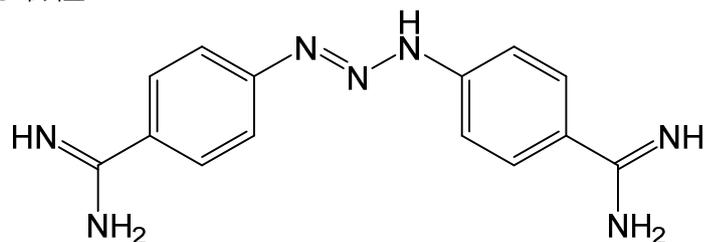
Benzenecarboximidamide, 4,4'-(1-triazene-1,3-diyl)bis- (CAS : No. 536-71-0)

ジミナゼンジアセチュレート

N-Acetylglycine, (*E*)-4,4'-(Triaz-1-ene-1,3-diyl)dibenzimidamide (2:1)
(IUPAC)

Glycine, *N*-acetyl-, compd. with 4,4'-[1-triazene-1,3-diyl]bis[benzenecarboximidamide] (2:1) (CAS : No. 908-54-3)

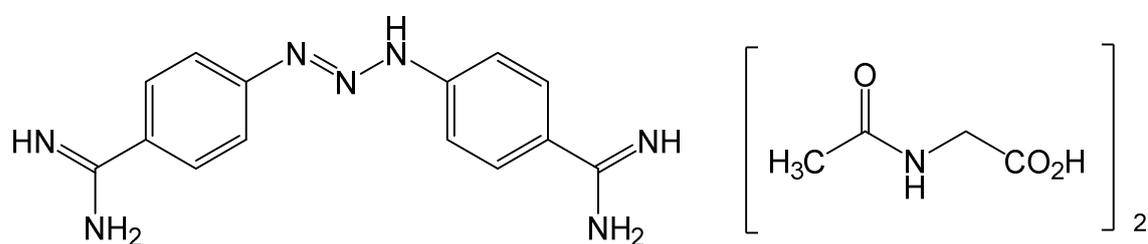
(5) 構造式及び物性



ジミナゼン

分子式 $C_{14}H_{15}N_7$

分子量 281.32



ジミナゼンジアセチュレート

分子式 $C_{22}H_{29}N_9O_6$

分子量 515.52

2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
ジミナゼンジアセチュレートを有効成分とする注射剤	牛 (搾乳牛を除く。)	1日量として体重1 kg当たり2~3 mg (バベシア症) 又は7~10 mg (タイレリア症) の量を筋肉内に注射する。	60日

(2) 海外での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
ジミナゼンジアセチュレートを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1 kg当たり3.5 mgの量を筋肉内又は2.0 mgの量を静脈内に注射する。	-	20日 (乳:3日)
	羊			
	牛	1日量として体重1 kg当たり3.5 mgの量を筋肉内に注射する。	ブラジル	30~34日 (乳:3~4日)

- : JECFAの評価書に基づく使用方法 (評価書内に使用国の情報は記載されていない)。

3. 対象動物における分布、代謝

(1) 牛における分布、代謝

- ① 子牛（雄1頭/時点）に¹⁴C標識ジミナゼンジアセチュレート[®]を単回筋肉内投与（3.5 mg/kg 体重）し、投与7及び20日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、脾臓及び心臓における総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residue）濃度（mg eq/kg^註）を測定した（表1）。また、1頭について、尿における残留物を薄層クロマトグラフィーで同定したところ、親化合物が74%、*p*-アミノベンズアミジンが22%及び*p*-アミノベンズアミドが4%であった。（JECFA, 1990）

注）mg eq/kg：親化合物（ジミナゼンジアセチュレート）に換算した濃度（mg/kg）

表1. 子牛に¹⁴C標識ジミナゼンジアセチュレート[®]を単回筋肉内投与後の試料中のTRR濃度（mg eq/kg）

試料	投与後日数	
	7	20
筋肉	0.52(1)	0.26(1)
脂肪	0.20(1)	<0.18(1)
肝臓	75.5(1)	24.4(1)
腎臓	54.7(1)	12.1(1)
脾臓	2.51(1)	1.00(1)
心臓	6.6(1)	2.9(1)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：脂肪 0.18 mg eq/kg、その他 不明

【代謝物略称一覧】

略称	JECFA評価書の略称	化学名
-	-	<i>p</i> -アミノベンズアミジン
-	-	<i>p</i> -アミノベンズアミド

-：略称は設けられていない。

4. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

- ・ジミナゼン

② 分析法の概要

試料（脂肪以外）からギ酸アンモニウム緩衝液（pH 2.5）・メタノール（2：3）混液で抽出し、限外ろ過（分画分子量10,000）した後、0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液で中和する。脂肪は、試料からギ酸アンモニウム緩衝液（pH 2.5）・メタノール（2：

3) 混液及び*n*-ヘキサンで抽出し、遠心分離して下層を採り、0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液で中和する。カルボキシジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界：筋肉 0.02 mg/kg
脂肪 0.04 mg/kg
肝臓 0.6 mg/kg
腎臓 0.3 mg/kg
小腸 0.2 mg/kg

【海外】

① 分析対象物質

・ジミナゼンジアセチュレート

② 分析法の概要

筋肉、肝臓及び腎臓は、試料に内標準物質を添加した後、エタノールで抽出し、遠心分離して上澄液を採り、緩衝液 (pH 9.0) を加える。乳は、試料に内標準物質及び緩衝液 (pH 9.0) を添加した後、遠心分離して脂肪層を除去する。C₁₈カラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

定量限界：筋肉、肝臓及び腎臓 0.3 mg/kg
乳 0.15 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 若齢牛 (German Black Pied種、体重247~264 kg、雌雄4頭/時点) にジミナゼンジアセチュレートを有効成分とする注射剤を単回筋肉内投与 (3.56 mg/kg 体重) し、投与21、28及び35日後に採取した筋肉、肝臓及び腎臓におけるジミナゼンジアセチュレート濃度を高速液体クロマトグラフ (HPLC) で測定した (分析法の詳細不明) (表2)。(JECFA, 1995)

表2. 若齢牛にジミナゼンジアセチュレートを単回筋肉内投与後の試料中のジミナゼンジアセチュレート濃度 (mg/kg)

試料	投与後日数		
	21	28	35
筋肉	<0.100, 0.312, 0.367, 0.465	0.158±0.064(4)	0.144±0.022(4)
肝臓	6.764±2.682(4)	3.757±2.399(4)	1.375±0.534(4)
腎臓	2.620±0.994(4)	1.914±0.669(4)	0.712±0.139(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：筋肉 0.100 mg/kg、その他 不明

- ② 牛（ホルスタイン種、体重105～130 kg、雄3頭）にジミナゼンジアセチュレートを有効成分とする注射剤を単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）し、投与60日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるジミナゼン濃度をLC-MSで測定した（表3）。（動物医薬品検査所，2007）

表3. 牛にジミナゼンジアセチュレートを単回筋肉内投与後の試料中のジミナゼン濃度 (mg/kg)

試料	投与後日数
	60
筋肉	<0.02(3)
脂肪	<0.04(2), 0.04
肝臓	1.23±0.67(3)
腎臓	0.43±0.06(3)
小腸	0.50±0.17(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：筋肉 0.02 mg/kg、脂肪 0.04 mg/kg、肝臓 0.6 mg/kg、腎臓 0.3 mg/kg、小腸 0.2 mg/kg

表3の残留試験結果から、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸について、投与60日後におけるジミナゼンジアセチュレート濃度の平均値+3×標準偏差 (SD) ^{注)} を算出した（表4）。

注) ジミナゼンジアセチュレート濃度を自然対数変換して平均値+3SDの値を求め、その値を逆対数変換して算出した。

表4. 牛の試料中の投与60日後におけるジミナゼンジアセチュレート濃度の推定値

試料	ジミナゼンジアセチュレート濃度 (mg/kg) 注1)	平均値 (mg/kg)	SD (mg/kg)	平均値+3SD (mg/kg)	平均値+3SD (mg/kg)
		対数変換値			逆対数変換値
筋肉	<0.037 (3)	-	-	-	-
脂肪	0.073 (3) 注2)	-2.613	0	-2.613	0.07
肝臓	1.47, 1.65, 3.67	0.727	0.499	2.223	9.2
腎臓	0.73 (2), 0.92	-0.236	0.129	0.150	1.2
小腸	0.73 (2), 1.28	-0.124	0.323	0.845	2.3

注1) 換算係数1.833を用いてジミナゼンの濃度をジミナゼンジアセチュレートの濃度に換算した。

注2) 分析値が定量限界未満の2例については、定量限界の値の換算値を算出に用いた。

括弧内は検体数を示す。

- : 算出せず

③ 泌乳牛 (4頭) にジミナゼンジアセチュレートを有効成分とする注射剤を単回筋肉内投与 (3.56 mg/kg 体重) し、投与7.5、24、31.5、48、55.5、72、240、360及び480時間後に採取した乳におけるジミナゼンジアセチュレート濃度をHPLCで測定した (分析法の詳細不明)。いずれの時点においても、全例で定量限界未満 (定量限界 : 0.05 mg/L) であった。(JECFA, 1994)

④ 泌乳牛にジミナゼンジアセチュレートを有効成分とする注射剤を単回筋肉内投与 (3.5 mg/kg 体重) し、投与6、24、30及び48時間後に採取した乳におけるジミナゼンジアセチュレート濃度を測定した (分析法の詳細不明)。投与6時間後に最高濃度 (0.2~0.5 mg/L) を示し、投与30時間後には低下 (0.1~0.2 mg/L) し、投与48時間後には定量限界未満 (定量限界 : 0.07 mg/L) であった。(JECFA, 1990)

5. 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ミナゼンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) 無毒性量 : 20 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) カプセル経口

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 9か月間

安全係数 : 1000 (追加係数 : 10)

ADI : 0.02 mg/kg 体重/day (ジミナゼンジアセチュレートとして)

ジミナゼンは、*in vitro*のヒトの末梢血リンパ球を用いた小核試験で陽性結果を示した。ジミナゼンは少なくとも*in vitro*においては異数性細胞を誘発する物質であると判断でき、そのメカニズムは、DNAのマイナーグループへの結合によりDNAの立体配座を変化させトポイソメラーゼⅡの働きを抑制することであると考えられる。しかし、直接的なDNA損傷性を評価する各種遺伝毒性試験の結果が陰性であることを考慮すると、DNAのマイナーグループには結合するものの、その作用は可逆的であり、直接的なDNA反応性ではないと考えるのが適当である。また、代謝物である*p*-aminobenzamide及び*p*-aminobenzamidineは構造上DNAのマイナーグループに結合するとは考えにくく、また、遺伝毒性も認められなかった。以上より、ジミナゼンは、生体において問題となる遺伝毒性は示さず、ADIの設定は可能と判断した。

食品安全委員会は、①発がん性試験が実施されていないこと、②イヌの9か月間慢性毒性試験において、脳幹及び小脳に軟化病巣など器質障害を示唆する毒性が発現していること及び③生殖発生毒性試験において二世代繁殖試験が実施されていないこと等を勘案して、安全係数として10を追加することが適当と判断した。

6. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価が行われ、1994年にADIが設定されている。国際基準は牛に設定されている。

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

7. 残留規制

(1) 残留の規制対象

ジミナゼンジアセチュレートとする。

代謝試験の結果から、主要な残留物はジミナゼンジアセチュレート由来のジミナゼンであると考えられる。また、今回、JECFAにおける評価及び国際基準を参照しており、当該評価において根拠とされている残留試験等は、ジミナゼンジアセチュレートとしての濃度を求めていることから、ジミナゼンジアセチュレートを残留の規制対象とする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

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

8. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

ジミナゼンジアセチュレート及びジミナゼンジアセチュレート由来の代謝物を含む総残留物とする。

ジミナゼンジアセチュレート由来の代謝物がジミナゼンジアセチュレートと同程度の毒性を持つと仮定して、総残留物を暴露評価対象とする。

(2) 暴露評価結果

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	7.9
幼小児 (1~6歳)	21.6
妊婦	25.4
高齢者 (65歳以上)	5.9

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

TMDI試算法：基準値案/総残留比×各食品の平均摂取量

暴露評価は、食品中に残留するジミナゼンジアセチュレート由来の残留物の全てがジミナゼンジアセチュレートと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用試料中の総残留に占めるジミナゼンジアセチュレートの割合（総残留比）は、表5のとおりと仮定した。

表5. 牛の試料中のジミナゼンジアセチュレートの総残留比及び総残留濃度

試料	基準値案 (mg/kg)	総残留比 ^{注)}	総残留濃度 (mg/kg)
筋肉	0.5	1	0.5
脂肪	0.5	1	0.5
肝臓	12	0.27	44.4
腎臓	6	0.22	27.3
食用部分	12	0.27	44.4
乳	0.2	1	0.2

注) 筋肉、肝臓、腎臓及び乳の総残留比は、JECFAの評価書を参照した。

脂肪及び食用部分については、それぞれ筋肉及び肝臓の値を参照した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.5	0.5	○	0.5		
牛の脂肪	0.5	0.5	○			(牛の筋肉参照)
牛の肝臓	12	12	○	12		
牛の腎臓	6	6	○	6		
牛の食用部分	12	6	○			(牛の肝臓参照)
乳	0.2	0.15		0.15		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値（暫定基準）については、網をつけて示した。
 「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。
 基準値案及び参考基準値はジミナゼンジアセチュレートとしての濃度で、基準値現行はジミナゼンとしての濃度でそれぞれ示している。

ジミナゼンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値 ^{注)} (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉*	0.5	0.5	7.7	4.9	10.5	5.0
牛の脂肪*	0.5	0.5				
牛の肝臓	12	44.4	4.4	0.0	62.2	0.0
牛の腎臓	6	27.3	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	12	44.4	22.2	0.0	151.1	17.8
乳	0.2	0.2	52.8	66.4	72.9	43.2
計			87.1	71.3	296.7	65.9
ADI 比 (%)			7.9	21.6	25.4	5.9

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

TMDI試算法 : 基準値案/総残留比×各食品の平均摂取量

*各部位のうち、最も高い値を暴露評価に用いた。

注) 基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成23年3月25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
令和4年9月21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
令和4年11月7日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和4年12月16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]

○ 穂山 浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
折戸 謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤 くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
魏 民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤 洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野 元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵 雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
瀧本 秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
中島 美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
永山 敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田 隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村 睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

答申（案）

ジミナゼン

今回基準値を設定するジミナゼンとは、ジミナゼンジアセチレートを用いる。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.5
牛の脂肪	0.5
牛の肝臓	12
牛の腎臓	6
牛の食用部分 ^{注)}	12
乳	0.2

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