

(案)

動物用医薬品評価書

ジミナゼン

【事務局より】

ジミナゼンは第 139 回、第 163 回調査会及び第 233 回にてご審議いただき、3.遺伝毒性試験について追加試験が必要とのご指摘に基づき、代謝物（p-aminobenzamidine）の Ames 試験が実施されました。その結果及び前回森田専門参考人にいただいた EHCA の試験データ等をもとに事務局にて 3 遺伝毒性試験の記載を整備しました。

今回は、追記を行った又は新規に記載を行ったⅡ.3.遺伝毒性試験、4. 急性毒性試験、5. 亜急性毒性試験及びⅣ.食品健康影響評価を中心にご審議をお願いいたします。

なお、緑字はコメント照会后、赤字はコメント照会前の修正部分となり、青字は前回までに修正がなされたものです。また、水色のコメントボックスは前回より事務局が新たに追記したものとなります。無色のコメントボックスは、これまでに頂戴していたコメントのうち関連するものを維持しております。

令和 4 年（2022 年）3 月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
＜審議の経緯＞	3
＜食品安全委員会委員名簿＞	3
＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞	4
要 約	7
I. 評価対象動物用医薬品の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 使用目的及び使用状況	9
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験	10
(1) 薬物動態試験（ラット、経口及び皮下投与）	10
(2) 残留物の薬物動態試験（ラット、経口投与）	10
(3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与）	10
(4) 薬物動態試験（イヌ、筋肉内投与）	10
(5) 薬物動態試験（サル、経口及び筋肉内投与）	11
(6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与）	11
(7) 薬物動態試験（山羊及び羊、筋肉内投与）	11
2. 残留試験	12
(1) 残留試験（牛）①	12
(2) 残留試験（牛）②	12
(3) 残留試験（牛）	13
(4) 残留試験（牛・乳汁）	13
(5) 残留試験（山羊・乳汁）	14
3. 遺伝毒性試験 要追加審議	14
4. 急性毒性試験 一部追加審議	30
(1) 急性毒性試験（マウス）	30
(2) 急性毒性試験（イヌ）	30
(3) 急性毒性試験（水牛、ラクダ及びロバ）	31
(4) p-Aminobenzamide の急性毒性試験（ラット） 要追加審議	31
5. 亜急性毒性試験 一部追加審議	32
(1) 3 から 9 か月間反復投与毒性試験（ラット） 要追加審議	32
(2) 亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	33
(3) 15 日間亜急性毒性試験（牛）＜参考資料＞	34

1	(4) p-Aminobenzamide の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	要追加審
2	議	34
3	6. 慢性毒性及び発がん性試験	審議済み
4	(1) 9 か月間慢性毒性試験（イヌ）	34
5	7. 生殖発生毒性試験	審議済み
6	(1) 発生毒性試験（ラット）	35
7	(2) 発生毒性試験（ラット）	35
8	8. ヒトにおける知見	36
9	III. 国際機関等における評価	37
10	1. JECFA における評価	37
11	IV. 食品健康影響評価	未審議
12	1. 食品健康影響評価について	38
13	表 9 各種試験の無毒性量等の比較（審議結果に合わせて修正）	41
14	＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞	42
15	＜別紙 2：検査値等略称＞	43
16	＜参照＞（審議結果に応じて修正）	44
17		
18		
19		

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
 2011 年 3 月 25 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（厚生労働省発食安第 0322 第 18 号）、関係資料の接受
 2011 年 4 月 28 日 第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2012 年 4 月 17 日 第 139 回動物用医薬品専門調査会
 2014 年 4 月 11 日 第 163 回動物用医薬品専門調査会
 2020 年 5 月 18 日 第 230 回動物用医薬品専門調査会
 2020 年 6 月 12 日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
 2021 年 4 月 1 日 厚生労働省より追加資料の提出
 2022 年 3 月 24 日 第 251 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)	(2015 年 6 月 30 日まで)	(2017 年 1 月 6 日まで)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2011 年 1 月 13 日から

4

(2018 年 6 月 30 日まで)	(2021 年 6 月 30 日まで)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長*）
山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理*）
山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	吉田 充

*：2018 年 7 月 2 日から

(2021 年 7 月 1 日から)

山本 茂貴（委員長）
 浅野 哲（委員長代理 第一順位）
 川西 徹（委員長代理 第二順位）
 脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり

松永 和紀

吉田 充

1

2 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2012 年 6 月 30 日まで)

三森 国敏 (座長)	寺本 昭二	舞田 正志
山手 丈至 (座長代理)	天間 恭介	松尾 三郎
石川 さと子	頭金 正博	山口 成夫
石川 整	能美 健彦	山崎 浩史
小川 久美子	福所 秋雄	渡邊 敏明

(2013 年 9 月 30 日まで)

山手 丈至 (座長*)	頭金 正博	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理*)	能美 健彦	吉田 敏則**
石川 さと子	福所 秋雄	渡邊 敏明
石川 整	舞田 正志	
寺本 昭二	松尾 三郎	
天間 恭介	山口 成夫	

* : 2012 年 8 月 22 日から

** : 2012 年 10 月 1 日から

(2015 年 9 月 30 日まで)

山手 丈至 (座長)	川治 聡子	松尾 三郎
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生
石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川 整	舞田 正志	渡邊 敏明

(2016 年 3 月 31 日まで)

青山 博昭 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
石川 さと子	能美 健彦	渡邊 敏明
石塚 真由美	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

(2017 年 9 月 30 日まで)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則

石川 さと子
石塚 真由美
島田 章則

寺岡 宏樹
能美 健彦

渡邊 敏明

(2018 年 3 月 31 日まで)

青山 博昭 (座長)
小川 久美子 (座長代理)
青木 博史
石川 さと子
島田 章則

島田 美樹
下地 善弘
須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹

能美 健彦
舞田 正志
宮田 昌明
吉田 敏則
渡邊 敏明

(2018 年 9 月 30 日まで)

青山 博昭 (座長)
小川 久美子 (座長代理)
青木 博史
石川 さと子
石塚 真由美
島田 章則

島田 美樹
下地 善弘
須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹
能美 健彦

舞田 正志
宮田 昌明
吉田 敏則
渡邊 敏明

(2020 年 3 月 31 日まで)

青山 博昭 (座長)
小川 久美子 (座長代理)
青木 博史
石川 さと子
石塚 真由美

島田 章則
島田 美樹
下地 善弘
須永 藤子
辻 尚利

寺岡 宏樹
中西 剛
能美 健彦
宮田 昌明

(2021 年 9 月 30 日まで)

青山 博昭 (座長)
小川 久美子 (座長代理)
青木 博史
石川 さと子
石塚 真由美

島田 章則
島田 美樹
下地 善弘
須永 藤子
辻 尚利

寺岡 宏樹
中西 剛
能美 健彦
宮田 昌明
山本 昌美

(2021 年 10 月 1 日から)

青山 博昭 (座長)
石塚 真由美 (座長代理)
青木 博史
稲見 圭子
伊吹 裕子

桑村 充
島田 章則
島田 美樹
須永 藤子
寺岡 宏樹

内木 綾
中西 剛
宮田 昌明
山本 昌美

1 <第 230 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

2 濱田 修一（株式会社ボゾリサーチセンター顧問）

3 舞田 正志（東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授）

4 森田 健（独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センター上席技術専門官）

5

6 <第 251 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

7 森田 健（独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センター上席技術専門官）

8

9

要 約

抗原虫剤である「ジミナゼンジアセチュレート」(CAS No.-~~536-71-0908-54-3~~) について、JECFA 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は、薬物動態試験（ラット、ウサギ、イヌ、サル、牛、山羊及び羊）及び残留試験（牛及び山羊）、急性毒性試験（マウス、イヌ、水牛、ラクダ及びロバ）、亜急性毒性試験（ラット、イヌ及び牛）、発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験等の試験成績である。

〔以降は審議後に記載。〕

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗原虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジミナゼン

英名：Diminazene

3. 化学名

IUPAC

和名：4-[2-(4-カルバミニドイルフェニル)イミノヒドラジニル]ベンゼンカルボキシ
ミダミド

英名：4-[2-(4-carbamimidoylphenyl)iminohydrazinyl]benzenecarboximidamide

CAS (No. ~~908-54-3~~ 536-71-0)

和名：4,4'-ジアゾアミノジベンズアミジン

英名：4,4'-(Diazoamino)dibenzamidine

(参照 2) [Pubchem, CAS, NITE の HP]

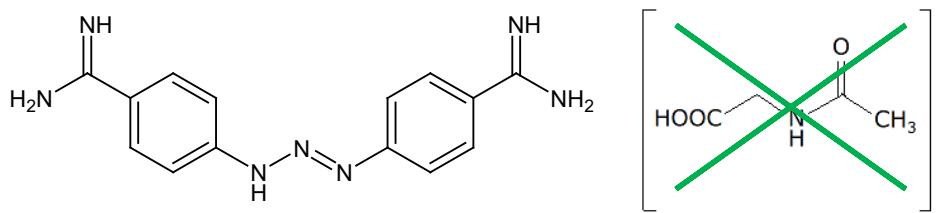
4. 分子式

ジミナゼン ~~ジアセチレート~~ : $C_{14}H_{15}N_7$ ~~$C_{22}H_{29}N_9O_6$~~ (参照 ~~2~~→3) [2 : Pubchem, CAS]

5. 分子量

ジミナゼン ~~ジアセチレート~~ : ~~281.32~~ ~~515.5~~ (参照 ~~2~~→3) [2 : Pubchem, CAS]

6. 構造式



(参照 2) [Pubchem, CAS]

【森田専門参考人】

表記方法が気になります。「化学名」の項目で記載するなら、CAS 名 : XXX、CAS 登録番号 : YYY、のような形式ではないでしょうか。このままでも問題はありますが、和名としての記載は必要と思います。

【事務局】

事務局内の標準手順書を確認いたしました。CAS 名は CAS (No.XXX) との記載が正しいため、維持させていただきます。CAS の登録名も、NITE の HP より頂戴しました。

また、IUPAC についても記載をするよう標準手順書に記載がありましたので、追記いたしました。

ただし、動薬調査会では、慣例として、IUPAC 及び CAS の和名と、CAS の英名は省略することが多いため、必ずしも記載が必要とはしておりません。

なお、厚生労働省より評価要請をうけたのは「ジミナゼン」であり「ジミナゼンジアセチュレート」ではございません。ですが、ジミナゼンジアセチュレートの情報が随所に記載されていたので、それらをジミナゼンに修正いたしました。

なお、上記修正に合わせて、

・参照 2 を Merck から PubChem 及び CAS、NITE の HP に差し替えました。

7. 使用目的及び使用状況

ジミナゼンは、1955 年にドイツのヘキスト社（現サノフィ・アベンティス社）で開発された抗原虫剤である。熱帯諸国で動物のトリパノソーマ症及びバベシア症の治療に使われてきた抗原虫剤である。作用機序は、原虫の嫌氣的解糖の阻害であり、その他に DNA に結合して運動核質（kinetoplast）¹の複製を阻害する機序も考えられている。通常の用法・用量では、ジミナゼンジアセチュレートとして 3～5 mg/kg 体重が筋肉内投与される。（参照 4、5、8、9）[4：家畜薬理学][5：生物学辞典][6：Bacchi CJ, 2009][7：Kuriakose & Uzonnnna, 2014][8：FAS25][9：FAS33-1]

日本では、牛（搾乳牛を除く。）のバベシア症（2～3 mg/kg 体重/日）及びタイレリア症（7～10 mg/kg 体重/日）を適応症とする筋肉内注射剤が承認されている。（参照 10）[動薬検 DB]国内ではヒト用医薬品としては使用されていない。

また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。基準値はジミナゼンとして設定されているが、各種試験はジミナゼンジアセチュレートを用いて実施されている。（参照 1、8、9）[1：告示][8：FAS25][9：FAS33-1]

¹ 運動核質（kinetoplast）：トリパノソーマ類にみられる、キネトプラスト DNA（kDNA）を含む特殊化したミトコンドリア。kDNA は、2 種の環状 DNA すなわち小型環状 DNA（minicircle）と大型環状（maxicircle）とから構築されている。（参照 5）[生物学辞典(参考資料 2-2：p1)]

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA の評価書等を基に、ジミナゼンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

審議済み

(1) 薬物動態試験（ラット、経口及び皮下投与）

ラット（系統、性別及び匹数不明）にジミナゼンジアセチュレートを経口投与（100 mg/kg 体重）したところ、経口投与後の吸収は緩やかで、投与 0～2 時間後の血中濃度は 0.25～2.25 µg/mL、投与 7 時間後では 1.85 µg/mL、投与 28～31.5 時間後では 0.5～0.6 µg/mL であった。

一方、皮下投与では、0～2 時間後の血中濃度は 26.35 µg/mL、投与 7 時間後では 6 µg/mL であり、投与 28～48 時間後で検出されなかった。（参照 8）[FAS25-2.1 (Raether et al., 1972)]

(2) 残留物の薬物動態試験（ラット、経口投与）

ジミナゼンジアセチュレートを 7 日間連続投与（3.67 mg/kg 体重/日）した子牛（品種、性別及び匹数不明）の肝臓をラット（系統、性別及び匹数不明）に経口投与（ラットにおける投与量は 0.28～0.32 mg/kg 体重に相当）し薬物動態試験が実施された。

投与量の大部分が尿（21～33%）及び糞（37～48%）中に排泄された。胆汁中には僅かな量（0.24～0.43%）がみられた。投与量の 25～35%が吸収されると推測されたが、親化合物及び代謝物の割合は分からなかった。（参照 8）[FAS25-2.1 (Kellner et al., 1985)]

(3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与）

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にジミナゼンジアセチュレートを筋肉内投与（3.5 mg/kg 体重）し薬物動態試験が実施された。

血中では二相性の薬物動態がみられ、最高濃度は投与 15 分後（1.3 µg/mL）で認められ、3 時間後では 0.116 µg/mL であった。投与 7 日後の組織中の最高濃度は、肝臓で 40 µg/g、脳で 2.5 µg/g 及び腎臓で 3 µg/g であった。筋肉を含めた他の組織中濃度は低かった（筋肉で 2.1 µg/g、他の組織で 0.4～2.0 µg/g）。投与後 7 日までに投与量の 40～50% が尿中に、8～20%が糞中に排泄され、後者は胆汁排泄を示唆した。（参照 8）[FAS25-2.1 (Gilbert & Newton, 1982; Gilbert, 1983)]

(4) 薬物動態試験（イヌ、筋肉内投与）

イヌ（品種及び性別不明、4 匹）にジミナゼンジアセチュレートを筋肉内投与（7 mg/kg）し、*Brucella* 属菌に対する抗菌活性により血清中濃度が調べられた。

血清中濃度を表 1 に示した。ジミナゼンジアセチュレートは、投与 7 時間後まで検出されたが、投与 16 時間後には 1 µg/mL 未満となった。（参照 11）[メーカー資料：申請書概要の抜粋-〔4〕]

1 表 1 イヌにおけるジミナゼンジアセチュレート筋肉内投与後の血清中濃度 (μg/mL)

動物番号	投与後時間 (hr)					
	1	3	5	7	16	24
No.1	2	2	3	3	<1	<1
No.2	1	2	2	2	<1	<1
No.3	—	5	—	2	<1	<1
No.4	1	—	2	—	<1	<1

(5) 薬物動態試験（サル、経口及び筋肉内投与）

サル（アカゲザル、性別及び頭数不明）にジミナゼンジアセチュレートを経口（40 mg/kg 体重）及び筋肉内投与（20 mg/kg 体重）し薬物動態試験が実施された。

筋肉内投与では投与 25 分後に、経口投与では投与 6 時間後に血漿中濃度は最高に達した。経口投与では、一相性の薬物動態を示し、消失半減期は 15 時間であった。筋肉内投与では、二相性の薬物動態を示し、消失半減期は 1～2 時間及び 18～19 時間であった。（参照 8）[FAS25-2.1 (Raether et al., 1974)]

(6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与）

子牛（品種及び性別不明、2 頭）に、ジミナゼンジアセチュレートを経口（3.5 mg/kg 体重）し薬物動態試験が実施された。

血中濃度は投与 15 及び 45 分後に最高に達した。血漿クリアランスは二相性で、各相の消失半減期は 2 及び 188 時間であった。投与後 7 日までに投与量の 47%が尿中に、7.1%が糞中に排泄された。これは、この動物種において胆汁排泄があることを示唆した。

（参照 8）[FAS25-2.1 (Kellner et al., 1985)]

半減期は尿中では 173 時間で、糞中では 207 時間であった。子牛の尿中において 2 つの代謝物、p-aminobenzamidine (22%) 及び p-aminobenzamide (4%) が検出された。残りは親化合物 (74%) で、投与量の 80%が尿中から回収された。（参照 8、12）

[8 : FAS25-2.1 (Klatt & Hajdu, 1971)][12 : FNP41-2]

代謝物の p-aminobenzamidine 及び p-aminobenzamide の分配係数 (XlogP3) は小さく、いずれも水溶性が高いと思われる（参照 13）[13 : PubChem Compound] ことから、これらは尿中に排泄されやすいためと考えられた。

牛（品種、性別及び頭数不明）に、ジミナゼンジアセチュレートを経口（3.5 mg/kg 体重）したときの最高血漿中濃度は投与 30 分後にみられ、濃度は 4.5 μg/mL であった。

（参照 8）[FAS25-2.1 (Klatt & Hajdu, 1971; Klatt & Hajdu, 1976)]

牛（品種、性別及び頭数不明）においては、ジミナゼンは、ヘモグロビンなどの血液タンパク質と不可逆的に結合すると考えられた。（参照 8）[FAS25-2.1 (Alvi et al., 1985)]

(7) 薬物動態試験（山羊及び羊、筋肉内投与）

山羊（品種、性別及び系統不明）にジミナゼンジアセチュレートを経口（3.5

mg/kg 体重) したところ、全身利用率は 44～46%と算出された。血漿中濃度は投与 1 時間後以内に最高に達し、その後は 3 指数的に減衰した。山羊の血漿中半減期は 14～30 時間で、羊 (10～13 時間) より長く、牛 (40～138 時間) より短かった。(参照 8) [FAS25-2.1 (Aliu et al., 1984).]

羊 (品種、性別及び系統不明) にジミナゼンジアセチュレート (3.5 mg/kg 体重) したところ、血漿中濃度は投与 20～45 分後に最高値 (6.3～7.6 µg/mL) に達した。血漿タンパク結合率は高く (65～85%)、濃度依存的であった。(参照 8) [FAS25-2.1 (Aliu et al., 1984).]

2. 残留試験

審議済み

(1) 残留試験 (牛) ①

子牛 (品種及び性別不明、2 頭) に放射標識ジミナゼンジアセチュレート (3.5 mg/kg 体重) し残留試験が実施された。組織中総残留濃度を測定した。

組織中総残留濃度を表 2 に示した。投与 7 及び 20 日後の腎臓、肝臓及び心筋を除く可食組織中では、濃度は低かった。骨格筋における濃度は、投与 7 及び 20 日後ともに低かった。(参照 3、8、12) [8 : FAS25-2.1] [12 : FNP41-2 (Kellner et al., 1985).] [3 : FNP41-6]

表 2 牛における放射標識ジミナゼンジアセチュレート筋肉内投与後の
組織中総残留濃度 (µg eq/g)

組織	投与後日数 (日)	
	7	20
肝臓	75.5	24.4
腎臓	54.7	12.1
心筋	6.6	2.9
脾臓	2.51	1.00
脂肪	0.20	<0.18
骨格筋	0.52	0.26
投与部位筋肉	0.69	0.64

(2) 残留試験 (牛) ②

若齢牛 (German Black Pied 種、体重 247～264 kg、雌雄各 7 頭) にジミナゼンジアセチュレート (3.56 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。投与後 35 日間の血漿中濃度並びに投与 21、28 及び 35 日後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び投与部位筋肉) 中濃度を HPLC により測定した。

組織中濃度を表 3 に示した。血漿中濃度は投与 1 日後で 1,250 ng/mL に達し、投与 7 日後には 350 ng/mL に減少し、投与 25～28 日後には、検出限界 (50 ng/mL) 以下であった。組織中の最高濃度は投与部位筋肉でみられた。組織中濃度は筋肉中よりも肝臓及び腎臓中で高く、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉中における半減期は 6～8 日間であった。筋肉中における半減期は濃度が検出限界に近いと推定出来なかった。(参照 3、9、15) [9 : FAS33-2.1] [3 : FNP 41-6] [15 : TRS851]

表 3 牛におけるジミナゼンジアセチュレート単回筋肉内投与後の組織中濃度 (ng/g)

組織	投与後日数 (日)			T _{1/2} (日)
	21	28	35	
肝臓	6,760	3,760	1,380	6.1
腎臓	2,620	1,910	712	7.7
筋肉	381*	158	144	—
投与部位筋肉	9,340	5,710	2,660	6.2

*：1 例で 100 µg/kg 未満であったため、3 例の平均値。

n=4

(3) 残留試験 (牛)

牛 (ホルスタイン種、雄 3 頭) にジミナゼン製剤を単回筋肉内投与 (ジミナゼンジアセチュレートとして 10 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。休薬 60 日後の各組織 (肝臓、腎臓、小腸、脂肪、筋肉及び投与部位) 中のジミナゼン濃度を LC/MS により測定した。

組織中ジミナゼン濃度を表 4 に示した。筋肉では全例で検出限界 (0.006 µg/g) 未満であった。(参照 16) [NAL]

表 4 牛におけるジミナゼンジアセチュレート単回筋肉内投与 60 日後の組織中ジミナゼン濃度 (µg/g)

組織	動物番号		
	1	2	3
肝臓	0.9	0.8	2
腎臓	0.4	0.4	0.5
小腸	0.4	0.4	0.7
脂肪	ND	ND	0.04
筋肉	ND	ND	ND
投与部位筋肉*	0.5	0.09	0.8

検出限界：肝臓 0.2 µg/g、腎臓 0.1 µg/g、小腸 0.07 µg/g、脂肪 0.01 µg/g、筋肉 0.006 µg/g

ND：検出限界未満、*：再測定を含めた平均値

(4) 残留試験 (牛・乳汁)

泌乳牛 (品種及び頭数不明) にジミナゼンジアセチュレートを投与 (投与経路不明、3.5 mg/kg 体重) し、乳汁中濃度を測定した。

乳汁中最高濃度 (0.2~0.5 µg/mL) は投与 6 時間後にみられた。乳汁中濃度は投与 30 時間後までに 0.1~0.2 µg/mL に低下し、投与 48 時間後では検出限界 (0.07 µg/mL) 以下であった。(参照 8、12) [8: FAS25-2.1 (Klatt & Hajdu, 1971; Klatt & Hajdu, 1976)][12: FNP 41-2 (Klatt and Hajdu, 1971)]

泌乳牛 (品種不明、4 頭) にジミナゼンジアセチュレートを単回筋肉内投与 (3.56 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。投与 7.5、24、31.5、48、55.5、72、240、360 及び 480 時間後の乳汁中濃度を HPLC により測定した。

1 乳汁中濃度は、何れの時点においても全例で検出限界（0.05 µg/mL）未満であった。
2 （参照 3、9、15） [9：FAS33-2.1] [3：FNP 41-6] [15：TRS851]

4 (5) 残留試験（山羊・乳汁）

5 山羊（品種及び頭数不明）に、ジミナゼンジアセチュレートを静脈内投与（2 mg/kg
6 体重）したところ、乳汁中最高濃度（1.68 µg/g 又はµg/mL）は投与 4 時間後にみられた。
7 ジミナゼンジアセチュレートを筋肉内投与（3.5 mg/kg 体重）した同様の試験におい
8 て、投与 72 時間後の乳汁中に痕跡程度の量（0.05 µg/g 又はµg/mL）が検出された。（参
9 照 12） [FNP41-2]

11 3. 遺伝毒性試験

要追加審議

【事務局より】

遺伝毒性試験の記載について、全体的にこの記載で問題ないかご確認をお願いします。
前回までの審議ポイントは、以下のとおりです。

In vitro のヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験で陽性がでており、ジミナゼンは強い
異数性誘発物質であると考えられています。この試験は、2004 年に報告されたものであ
り、1994 評価を行った JECFA はこのことを知らない段階で結論を出していました。この
ため、能美元委員より *in vivo* の遺伝毒性を慎重に審議する必要があるとのご指摘があり
ました。能美元委員からのご紹介により *in vivo* 小核試験の専門家である森田専門参考人
及び濱田専門参考人に前回審議に参加いただきました。詳細は、指摘事項①をご参照くだ
さい。

同様に、代謝物の遺伝毒性について審議をすべきとの能美元委員のご指摘がありまし
た。ジミナゼンに関する牛の代謝試験は実施されていないものの、主要な排泄経路である
尿中には、*p*-aminobenzamidine と *p*-aminobenzamide の 2 つの代謝物が出てくることは
わかっています。*p*-aminobenzamide の遺伝毒性については、森田専門参考人より ECHA
の情報を提供頂き問題ないことを確認しましたが、もう一つの代謝物である
p-aminobenzamidine については情報が乏しく Ames 試験を実施することになりました。
その試験結果が厚生労働省より提出されましたので追記してあります。審議の詳細は、指
摘事項②をご参照ください。

その他のコメントについても 3. 遺伝毒性の項の最後にまとめて記載してあります。

13
14 ジミナゼンの遺伝毒性試験の結果を表 5 ~~及び 6~~ に示した。（参照 8、9、17～27） [8：
15 FAS25- 2.2.5] [9：FAS33- 2.2.2] [17：Boos G, et al, 2000] [18：Rosefort C, et al, 2004] [19：
16 Donya, 2006] また、ジミナゼンの代謝物 *p*-aminobenzamide 及び *p*-aminobenzamidine
17 の遺伝毒性試験の結果をそれぞれ表 6、表 7 に示した。（参照 28、29） [28：ECHA] [19：
18 *p*-aminobenzamidine 復帰突然変異試験]

表 5 ~~in-vitro~~ ジミナゼンの遺伝毒性試験(この表の緑字の修正は、1 つ除いて、全て、**森田専門参考人**より頂戴したコメントです。)

	検査項目	試験対象	用量 ^a	結果	備考
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0～500 µg/mL ^b (±S9)	陰性 (参照 9)	(9 : FAS33-2. 2. 2, Mullar, 1989)
	誘発性呼吸欠損突然変異試験 呼吸欠損変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	詳細不明	陽性 (参照 8)	(8 : FAS25-2. 2. 5)
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフオーマリンパ腫細胞 (L5178Ytk ⁺) (TK 座位)	1 回目 : 15,000～1,920,000 nmol/L 2 回目 : 4,000～320,0001,920,000 nmol/L 事務局 (-S9)	陰性 ^{b,c} (参照 17)	[Boos G, et al, 2000]
	小核試験	マウスリンフオーマリンパ腫細胞 (L5178Ytk ⁺)	1 回目 : 19,200～1,228,800 nmol/L 2 回目 : 250,000～1,000,000 nmol/L (-S9)	陽性 (参照 17)	[Boos G, et al, 2000]
	前進突然変異試験— 遺伝子突然変異試験	ハムスター肺由来 V79 細胞 (HGPRT 座位)	10～100 µg/mL (-S9) 10～150 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 9)	(FAS33-2. 2. 2, Mullar, 1988b)
	染色体異常試験 小核試験	ヒト由来リンパ球 ヒト末梢血リンパ球	300 µmol/L	陽性 (参照 18)	[Rosefort C, et al, 2004]
	コメットアッセイ	マウスリンフオーマリンパ腫細胞 (L5178Ytk ⁺)	1 回目 : 120,000～960,000 2 回目 : 30,000～48,000960,000 nmol/L (-S9)	陰性 (参照 17)	[Boos G, et al, 2000]
in vivo	小核試験	NMRI マウス (一群雌雄各 5 匹、骨髓細胞)	0—1,500 mg/kg 体重、 単回強制経口投与、24、48 及び 72 時間後に骨髓採取 安楽死処置	陰性 (参照 9)	(FAS33-2. 2. 2, Mullar, 1988a)

a : ジミナゼンジアセチュレートとしての用量

b：原著の記載を用いた。

c：960,000 nmol 以上で相対的生存率コロニー形成率が 20%未満となった。

表 6—~~in vivo~~ 試験

検査項目	試験対象	用量 ^a	結果	備考
小核試験	マウス骨髓細胞	0、1,500 mg/kg 体重、 強制経口投与、24、48 及び 72 時間後に安楽死処置	陰性 (参照 7)	(Mullar, 1988a)

a：ジミナゼンジアセチレートとしての用量

【森田専門参考人コメント】

- （「マウスリンフォーマ細胞」との記載について）この表記で間違いとはいえませんが、「マウスリンパ腫細胞」がより適切です。表の下項目の記載も同じ。最近の評価書の記載は？
- Relative cloning efficiency なので、「相対クローニング効率」ですが、意図することは相対生存率です。

【事務局】

動物用医薬品専門調査会及び肥料飼料等専門調査会においては、「マウスリンフォーマ細胞」を用いることが多いところですが、農薬専門調査会などにおいては「マウスリンパ腫細胞」と記載することが多いことが判明いたしました。

同様の審議が、3 月 16 日に開催された肥料飼料等専門調査会であったと承知しており、「マウスリンパ腫細胞」に記載を統一する結論になっております。このため、動薬専門調査会でも「マウスリンパ腫細胞」と記載したいと思います。

—(参考) Donya SM (2006) の遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量 ^a	結果	備考
小核試験	マウス骨髓細胞	0、3.5、7 又は 10.5 mg/kg 体重/ 日を 1、3 又は 5 日間腹腔内投与、 (参照 19)	陽性^b (参照 19)	[Donya, 2006]
染色体異 常試験	マウス骨髓細胞	0、3.5、7 又は 10.5 mg/kg 体重/ 日を 1、3 又は 5 日間腹腔内投与、 (参照 19)	陽性 (参照 19)	[Donya, 2006]

a：ジミナゼンジアセチレートとしての用量—

b：3.5 mg/kg 体重/日を 5 日間、7.0 mg/kg 体重/日を 3 又は 5 日間、及び 10.5 mg/kg 体重/日を 1、3 又は 5 日間で小核陽性率が有意に増加—

【森田専門参考人コメント】

参考とはいえ、この Donya SM (2006) の知見を記載する理由/意図/妥当性がわかりません。載せるなら、陽性に対する考察が必要です。私は以前コメントしたように、本知見は「評価に使えない」と考えており、削除が妥当と思います。

表 7—~~6~~ ~~p-a~~Aminobenzamide の遺伝毒性試験結果 寺岡専門委員

検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、	0,0.8,4,20,100,2500, 5000,10000	陰性 (参照 28)

		TA1537、TA1538 <i>E. secherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 森田専門参考人	μg/plate (±S9)	
	DNA 損傷試験 (UDS)	ヒト細胞 (A 549)	1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 μg/mL (±S9)	陰性 (参照 28)
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRKf マウス (一群雌雄 各 5 匹、骨髓細胞) 森田専門参考人	2000 mg/kg 体重、 単回強制経口投与、 投与 24, 48, 72 時 間後に安楽死処置骨 髄採取 森田専門参考人	陰性 (参照 28)

表 7 p-aAminobenzamidine の遺伝毒性試験結果 寺岡専門委員

検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異 試験	<i>S. salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>E. secherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 森田専門参考人 稲見専門委員	<i>S. salmonella typhimurium</i> ^a 156～5000 μg/plate (±S9) <i>E. secherichia coli</i> ^b 39.1～5000 μg/plate (−S9) 156～5000 μg/plate (+S9) 森田専門参考人	陰性 (参照 29)

a : TA100、TA1535 及び TA1537 は 2500 μg/plate 以上 (±S9) で、TA98 は 5000 μg/plate (±S9) で生育生育阻害森田専門参考人

b : WP2 *uvrA* は 625 μg/plate 以上 (−S9) 及び 5000 μg/plate (+S9) で生育阻害

【寺岡専門委員】

このような表のタイトルの英文は大文字で始めることにしていたでしょうか？ 細かい点ですが、もしそうならば、” p (para)” は接頭辞なので、続く aminobenzamide は大文字から始まるべきと思います。他にも同様のケースが複数あります。

【事務局】

過去の例や、各種 HP 等を確認しましたが、明確なルールを特定することはできませんでした。小文字を維持しているものと、大文字を用いているもの双方が見られます。どちらが正しいか、ご審議いただければ幸いです。

ジミナゼンについては、DNA に直接的な作用を示すという複数の報告がある。(参照 8) [FAS25-2. 2. 5]

~~ヒト(男女各 2 名)由来のリンパ球を用いた染色体異常試験では、ジミナゼンの添加により、単核細胞及び二核細胞における動原体が存在する小核の割合は単核細胞二核細胞~~

1 胞で有意に増加した。これらのことからジミナゼンは強い異数性誘発物質であると考
2 られた。(参照 18) [18: Rosefort, et al, 2004] 森田専門参考人

【森田専門参考人】

この情報の記載場所に懸念があります。「DNA に直接的な作用を示すという複数の報告」のあとに記載されると、その例示との認識を与えます。ジミナゼンは DNA のマイナーグロブと可逆的に結合しますが、「異数性誘発物質」ということから、「DNA に直接的な作用」ということにはなりません。また、以下の例示？とは、アプローチが違いすぎます。さらに、これは遺伝毒性知見であり、重複的です。この部分は削除が妥当と考えます。

【事務局】

JECFA では遺伝毒性に問題はないとの結果がでていましたが、JECFA の評価の後に、本試験が実施され、強い異数性誘発物質であることが懸念されたことが、当調査会における慎重な審議が求められた起点と承知しております。森田専門参考人のご意見と合わせて、考慮いただき、削除すべきか審議をいただければと思います。

【稲見専門参考人】

「小溝」を「マイナーグロブ」に修正する。(以下この修正は全て稲見専門委員からの修正です。)

5 DNA との結合作用伊吹専門委員メカニズムについては、ジミナゼンは、挿入インター
6 ーカレート稲見専門委員剤 (intercalating agent) ではなく小溝マイナーグロブ結合
7 剤 (minor groove binding ligands) であると考えられている。(参照 8、17) [8: FAS25-5] [20:
8 Abu-Day, et al, 1995]

9 トリパノソーマ類のキネトプラストは、特殊化したミトコンドリアである。(参照 5)
10 [5: 生物学辞典] キネトプラストの小型環状 DNA の塩基配列の 60~72.8% はアデニン (A)
11 及びチミン (T) で占められる。(参照 21~23) [21: Barrois M, et al, 1981] [22: Chen KK,
12 1980] [23: Snowden TE, et al, 2002] ジミナゼンは、なかでも、AT が豊富な配列に高い
13 親和性を示し可逆的に森田専門参考人水素マイナーグロブ稲見専門委員結合すると
14 報告されている。(参照 20、23~25) [20: Abu-Day, et al, 1995] [23: Snowden TE, et al,
15 2002] [24: Pearl LH, et al, 1987] [J: Portugal J, et al, 1987]

16 また、ジミナゼンは、DNA へのトポイソメラーゼ II の結合を妨げるトポイソメラー
17 ゼ II 抑制剤であるが、他の小溝マイナーグロブ結合剤よりもその作用は弱いと報告さ
18 れている。(参照 17、26、27) [17: Boos G, et al, 2000] [26: Zuma, et al, 2011] [27: Portugal,
19 et al, 1994]

20 トリパノソーマ類では、ミトコンドリアの DNA、すなわちキネトプラスト DNA の配
21 列は AT が豊富であるため、ジミナゼンは核の DNA よりもミトコンドリア DNA に優
22 先的に相互作用するマイナーグロブ結合する稲見専門委員と考えられていると報告
23 されている。(参照 26) [26: Zuma, et al, 2011]

【事務局より】

ジミナゼンがミトコンドリア DNA に相互作用する（水素結合することと同じ意味で使用していると事務局としては理解しております。黄色マーカー部分。）と上記パラでは記載されていますが、今回追記した結論では、ジミナゼンは DNA と非相互的に作用する（黄色マーカー部分）、すなわち、構造的に寄り添うことはあるが、強く結合しないとの結論としております。15 行目・26 行目の「相互作用」の記載が正しいかご確認いただければ幸いです。

⇒【森田専門参考人】

最初の「相互作用」は OK ですが、後者は削除（修正）が妥当です（後者の記載は「非挿入型」を「非相互」とした私の以前のコメントの間違いからきています。代わりに、「その作用は可逆的であり」としてみました。）。

【森田専門参考人】

<ジミナゼンの AT 配列への水素結合について>（14 行目）

Boos al, 2000 には「Berenil binds reversibly to AT-rich DNA in the minor groove.」とあります。特に「可逆的」という情報を追記するのが有益と考えます。

<ジミナゼンが他の小溝結合剤よりも作用が弱いという記述について>（19 行目）

「作用が弱い」との情報/記述は[27： Portugal, et al, 1994]にしか認められません。Boos にしても Zuma にしても TopoII の作用の強さに言及している箇所を確認できませんでした。これらの引用の理由は？

⇒【事務局】前段のトポイソメラーゼ II 抑制剤の記述に対する引用です。

これらの結果から、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（aneugen）であると判断でき、る。そのメカニズムとしては、DNA の小溝マイナーグループへの結合により DNA コンフォーメーション（あるいは「DNA の立体配座」）を変化させ、森田専門参考人トポイソメラーゼ II の働きを抑制するためであると考えられる。トポイソメラーゼ II に作用して活性を阻害する化合物（エトポシド等）は、標的がタンパク質であることから、その染色体異常誘発性には閾値が存在すると考えられるが、ジミナゼンについては標的が DNA（AT 塩基対を含む小溝マイナーグループ minor groove）であることに留意する必要がある。ジミナゼンの DNA との反応性直接的な DNA 損傷性稲見専門委員を評価する *in vitro* の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及びコメットアッセイ並びに *in vivo* の小核試験の結果が陰性であることを考慮すると、DNA の小溝マイナーグループには結合するものの、

【事務局案】

その作用は非相互性可逆的であり、遺伝子突然変異試験での陽性に代表されるいわゆる森田専門参考人、DNA との反応性直接的な DNA 損傷性稲見専門委員ではないと考えるのが適当である。

【その他の修正候補】

- その作用は共有結合する付加体のような不可逆的なものではなく、DNA 反応性を有さないと考えるのが適当である。
- その作用は非相互性（構造的、電気的な接近をすることはあるが、強く結合しない）であり、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 の小溝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。（参照 8、12、28、29）伊吹専門委員

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。

<異数性誘発のメカニズムについて>（3行目）

【森田専門参考人】

異数性誘発のメカニズムとしては、「DNA コンフォーメーションの変化による TopoII の抑制」が必要な情報となります。Boos et al には、Berenil を除く 5 つの TopoII 阻害剤は、in vitro で小核だけでなく、遺伝子突然変異試験（MLA）およびコメットで陽性であったこと（ジミナゼンは小核以外全て陰性）からも、単に TopoII 阻害だけの記載では不十分と考えます。

<小溝結合作用の「非相互性」の記述について>（15行目）

【森田専門参考人】

この記載は削除。「非挿入型」の間違いでした。Boos al, 2000 には「Berenil binds reversibly to AT-rich DNA in the minor groove.」とあることから、ここは「その作用は可逆的であり」に変更し、DNA 反応性と考える代表事例を記載してみました。

【伊吹専門委員】非相互性という言葉は理解しにくいと感じました。

- DNA の小溝には結合するものの、その作用は、共有結合する付加体のような不可逆的なものではなく、DNA 反応性を有さないと考えるのが適当である。
- DNA の小溝には結合するものの、その作用は非相互性（構造的、電気的な接近をすることはあるが、強く結合しない）であり、DNA 反応性ではないと考えるのが適当である。のような記載はどうでしょうか。

<遺伝毒性の結論について>（9行目）

【伊吹専門委員】

- in vitro の小核試験は陽性であるが、ジミナゼンは強い異数性誘発物質などを考慮すれば、構造異常によるものと推定できます。
- 複数の in vitro 試験（Ames 試験、遺伝子突然変異試験、コメット試験）で陰性であること、in vivo 小核試験が陰性であることから、本物質は DNA に弱い作用をするものの、遺伝毒性物質とはいえないと思います。
- また、Donya SM（2006）の in vivo 遺伝毒性試験結果が陽性であることは気になりま

したが、森田先生、能美先生のコメントから、本報告が信頼性の低いものであるということで評価に値しないということで理解しました。

・代謝物ですが、今回追加した p-aminobenzamidine が Ames 陰性であったこと、p-aminobenzamide は ECHA の遺伝毒性データ陰性、p-aminobenzamidine が加水分解されることで生成することから、ジミナゼンの遺伝毒性において代謝物は問題がないかと考えます。

・ジミナゼンの代謝物がこの 2 つであるという根拠の論文がどれなのかがよくわかりませんでしたので、29 行目の代謝物である p-aminobenzamide 及び p-aminobenzamidine は構造上 DNA の小溝に結合するとは考えにくく、というところに参考文献をいれて欲しいと思います。

⇒【事務局】2つの代謝物については薬物動態試験（6）に示されており、その参照を追記いたしました。ただし、「構造上 DNA の小溝に結合するとは考えにくく」という部分については、文献の記載からではなく、審議の中での先生方のご発言（下記の【参考】をご参照ください）を元に記載しておりますので参考文献はございません。

【稲見専門委員】

私の意見としては、遺伝毒性は問題とならないと判断してよいと考えます。

【参考】

<第 230 回 動物用医薬品専門調査会 議事録抜粋>

○森田専門参考人 この物質は代謝物が DNA のマイナーグループと結合するということは恐らく構造上余り考えられないので、異数性を誘発するのはジミナゼンそのものだと思うのです。

○石川専門委員 今回のジミナゼンの構造をみると、マイナーグループバインダーであるのは、少々細長い形をしていて、機構は違うのですが、イメージとしては、ちょうど DNA に PCR のプライマーみたいにくっつく感じなのです。

そういうふうに DNA の二重らせんにくっついているのは、反応するというよりも寄り添っているような感じなので、これは可逆性なのです。したがって、いわゆる共有結合するものではないので、そういうところで、それでももし染色体異常などそちらに影響しているのだとすれば、それが切れてしまえばそのような作用はなくなると予想しています。

【参考】

（in vivo 小核試験の結果が陰性であること、そして代謝物 2 点についても遺伝毒性は問題とならないこと、を確認できたとすることは適当でしょうか。との事務局からの質問に対して）

【森田専門参考人】

ジミナゼンが骨髄に到達していることは、in vivo 小核試験（経口、陰性：1988 年）の予備試験での神経学的所見の増加、および他の動物での経口投与試験で血中に本物質が認められていることから、全身吸収されて血流にのり、その結果、骨髄ばく露されていると間接的に証明できます。さらに、最近のマウスを用いたジミナゼンの経口急性毒性試験（下記）の結果も、神経症状や血液学的変化を示しており、骨髄暴露は間接的に証明されてい

ます。したがって、1500 mg/kg の単一用量での試験とはいえ、限度用量に近い適切な最高用量が選択され、小核の誘発を投与 24、48、72 時間後で評価しており、その陰性知見は妥当と判断されます。なお、1000 および 2000 mg/kg を投与した急性毒性試験（下記）の abstract には死亡に関する記述はありません [Evaluation of the non-clinical toxicity of an antiparasitic agent: diminazene aceturate, George Laylson da Silva Oliveira, Ana Paula dos Santos C. L. da Silva, Drug Chem Toxicol. 2021 Mar 9;1-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685320/>].

遺伝毒性に関しては、2 つの代謝物、p-aminobenzamidine および p-aminobenzamide はともに Ames 試験で陰性であったこと、両者は構造的に類似しており、アミジンである p-aminobenzamidine はアンモニアと酸アミドに加水分解されて p-aminobenzamide を生成すると推察されること（代謝の先生方に要確認）、両物質の分配係数は小さく水溶性が高いと推察されることから、両者の遺伝毒性プロファイルは類似したものと推察されます。p-aminobenzamide については Ames 試験だけでなく、in vitro UDS 試験およびマウス小核試験でも陰性でした。これらの知見から両代謝物の遺伝毒性に懸念はないと判断されます。

また、毒性の専門家の先生方の確認が必要と思いますが、以下より、両代謝物の一般毒性についても親化合物のジミナゼンを上回る懸念はないと考えます。すなわち、2 つの代謝物、p-aminobenzamidine および p-aminobenzamide は、子牛の尿中に認められたものです（前者 22%、後者 4%、親化合物のジミナゼン 74%）。ラットやイヌにおける両代謝物の存在は不明です。したがって、その毒性評価はジミナゼン投与によるラット/イヌの試験からは困難です。しなしながら、現況では、p-aminobenzamide の遺伝毒性試験として Ames 試験、in vitro UDS 試験およびマウス小核試験が実施され、すべて陰性です。また、ラットの急性毒性試験での LD50 値は >2000 mg/kg、強制経口投与による 28 日間亜急性毒性試験での NOAEL は 120 mg/kg/day とされました。p-aminobenzamidine については、遺伝毒性試験として Ames 試験が実施されて陰性でした。両物質は、ともに Ames 陰性であったこと、構造的に類似しておりアミジンである p-aminobenzamidine はアンモニアと酸アミドに加水分解されて p-aminobenzamide を生成すると推察されること、両物質の分配係数は小さいため水溶性が高く尿中に排泄されやすいと考えられることから、両者の毒性プロファイルは類似したものと推察されます。親化合物のジミナゼンの経口 LD50 値はマウスで 1500 mg/kg 超であること（マウス小核試験より）、混餌投与による 9 か月間経口投与試験における NOAEL は 300~500 mg/kg 体重/日、また、2 件の強制経口投与によるラット発生毒性試験における母動物に対する NOAEL は 400 mg/kg/day および 100 mg/kg/day でした。2 つの代謝物（p-aminobenzamide および p-aminobenzamidine）に遺伝毒性の懸念はなく、また、その毒性値（LD50 値あるいは NOAEL 値）は親化合物のジミナゼンを上回るものではないことから、両代謝物に対してジミナゼン以上の毒性懸念はないと考えます。

- 1
- 2 ~~ことから、閾値の存在を前提とすることは出来ない。ただし、遺伝毒性試験において~~
- 3 ~~DNA との反応性を評価する復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及びコメットアッ~~
- 4 ~~セイで陰性であり、in vitro における小核の誘発は異数性に基づくことから、閾値の設~~

1 ~~定は可能であると考えた。さらに、in vivo の小核試験の結果が陰性となっていることから、~~
2 ~~ジミナゼンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さない可能性が大きいと考えら~~
3 ~~れる。また、代謝物である p-aminobenzamide 及び p-aminobenzamidine は構造上 DNA~~
4 ~~（AT 塩基対を含む minor groove）に結合するとは考えにくく、遺伝毒性も認められな~~
5 ~~かった。~~
6

1 参考：今までの遺伝毒性に係る審議ポイントと過去のコメント

2

3 【第 139 回、第 163 回での指摘事項①：in vivo 小核試験】

4 (提出コメント)

ジミナゼンの作用機作として、トリパノソーマの DNA に結合し kinetoplast の複製を阻害するとあるので、細菌やほ乳類の DNA にも作用する可能性がある。

したがって、JECFA に提出された資料の詳細を確認したい。

【事務局】 JECFA に提出された資料につきましては、入手できないとの回答がリスク管理機関よりありました。

ジミナゼンは DNA の AT に選択的に結合する小溝結合剤であると報告されており、kinetoplast DNA は AT を含むシーケンスが多いことから、よりジミナゼンが効果的に作用すると考えられているようです。また、ミトコンドリアのトポイソメラーゼを選択的に阻害することにより作用するとも報告されております。これらの情報を含めた遺伝毒性の考え方を素案として記載しましたので、ご確認をお願いいたします。

【能美専門委員】

ジミナゼンが in vitro で異数性細胞を誘発するという Rosefort の論文(Mutagenesis, 2004, 19, 277-284)は、JECFA の第 42 回会合 (1994)の後に出ているので、JECFA の評価はジミナゼンの異数性細胞誘発の報告を知らない段階での結論と考えられます。1988 年の小核試験は、GLP 試験ということですが、実施の詳細が不明であり、改めて in vivo の遺伝毒性を検討する意義はあると思います。

小核試験の実施手順 (用量、投与期間など)、骨髄以外に肝臓を含められるかについては、in vivo 小核試験の専門家 (森田先生、濱田先生など) を交えて討議したら良いと思います。

【森田専門参考人】

○(in vivo)小核試験 (経口投与)：陰性：問題なし。ヘキスト社から WHO に提出された非公表レポートのため詳細は不明ですが、1 群雌雄マウス各 5 例を用い、投与後 24, 48 および 72 時間後に小核誘発性を評価している。処理用量は 1500 mg/kg の 1 用量のみですが、本用量は最大耐量 (予備試験で雌雄各 3 例中雌 1 例が死亡) として設定されている。GLP 適合は不明ですが、信頼性は高いと思われる。骨髄曝露に関してだが、予備試験での 1500 mg/kg 投与で死亡例ならびに自発運動/知覚過敏/歩行失調の増加が認められたこと、また、ラットへの 100 mg/kg あるいはサルへの 40 mg/kg の経口投与後に血中に本物質 (ジミナゼン?) が認められたことから、マウスにおいても全身吸収は明らかであり、これは、骨髄曝露の間接的証拠となる。本試験の陰性は、in vitro 小核試験における異数性に基づく陽性知見は in vivo では発現されず、生体内では問題とならないことを示している。

5 (調査会審議)

- JECFA 評価書中の in vivo の小核試験 (経口、陰性：1988 年) について、代謝物の芳香族アミンは一般的には肝臓で代謝されるため、小核試験で見ている骨髄まで活性代謝物が出てこず陰性になる可能性がある。(能美元委員)

- 異数性細胞誘発物質で小核が見えにくいため、投与量が 1,500 mg/kg bw のみの当該試験では適正な結果は得られていないとの懸念がある。(能美元委員)

⇒

- 他の試験で骨髄到達は推定可能 (山添元委員)

- JECFA 評価書中の in vivo 小核試験 (経口、陰性：1988 年) の予備試験で神経学的所見の増加が認められることや、他の経口投与試験で血中に本物質が認められていることから、骨髄ばく露は証明できている。(森田専門参考人、濱田専門参考人)

- 改めて試験を実施、または肝臓の小核試験を実施したほうがよい。(能美元委員)
- ⇒
- 不安定な代謝物が肝発がん性を示すような物質は骨髓小核では拾うことができないので、肝臓小核試験で見るが、*in vitro* での陽性は S9 での知見であり、S9 の影響（肝臓における代謝の影響）は考慮しなくてよい。(濱田専門参考人)
 - 今回、遺伝毒性が疑われるのは親化合物であり、肝臓小核試験が必要なケースではない。(濱田専門参考人)

1

2 【第 139 回、第 163 回での指摘事項②：代謝物の遺伝毒性】

3 (コメント)

【能美元委員】

代謝物 p-aminobenzamidine、p-aminobenzamide が生成される。芳香族アミンであることから、ジミナゼンの S9 存在下では変異原性を示す可能性がある。しかし、芳香族アミンは、一般的に肝臓で代謝されて生成されるので、骨髓細胞を用いた *in vivo* の小核試験では代謝物が到達せず陰性となっている可能性がある。

【事務局】

22%TRR である p-aminobenzamidine について、遺伝毒性に関する知見は入手できませんでした。Akode, 2017.によりますと、ジミナゼンは分解されやすく、酸性、40～50℃の条件下でさらに分解は加速され p-aminobenzamidine と p-aminobenzamide に分解されるとあります。

【森田専門参考人】

ECHA の遺伝毒性データについて、Ames 陰性 (GLP, OECD TG, *E. coli* WP2 uvrA を含む標準菌株、±S9, 10 mg/plate まで)、ヒト A549 細胞を用いた *in vitro* UDS 試験 (GLP, OECD TG, ±S9, 1 mg/mL まで) で陰性、マウスを用いた経口投与小核試験 (GLP, OECD TG, 1 群雌雄各 5 匹、2000 mg/kg のみ、24/48/72 時間後に標本作製、1000 PCE/animal 観察) で陰性です。すなわち、p-aminobenzamide に遺伝毒性の懸念はないと考えます。

代謝の専門家ではないのでよくわからない（正確ではないかもしれない）のですが、前記 p-aminobenzamidine はアミジンなので容易にアンモニアと酸アミドに加水分解され、p-aminobenzamide を生成するのではないのでしょうか。そうすると、ジミナゼンの代謝物の遺伝毒性は、この p-aminobenzamide での陰性で十分に評価されていると考えられます。

また、p-aminobenzamide については、ラット 28 日間反復経口投与試験 (GLP, OECD TG, 24/120/600 mg/kg/bw) が実施され、NOAEL は 120 mg/kg であった。標的臓器等についての記載はありませんでした。

【能美元委員】

○追加試験を実施する場合には、以下の試験を推奨します。

1. p-aminobenzamidine と p-aminobenzamide のエームス試験 (GLP)
2. ジミナゼンの経口での小核試験 (GLP)。骨髓と肝臓で小核を検討。

1 で陽性の結果が出た場合には、トランスジェニック試験と併合で小核試験を行うことを勧めます(28 日間反復投与し投与終了後 2 日目に骨髓と肝臓で遺伝子突然変異と小核を調べる)。ただし、上記試験で陽性結果が出た場合 (特に 2 の場合)、「生体にとって問題となる遺伝毒性がある」と考えられるので、ADI 設定ができなくなることを了解した上で試験を行う必要があります。

○p-aminobenzamide の ECHA の遺伝毒性データについて、positive control を without metabolic activation(remarks)の条件下で行ったとしていますが、2-aminoanthracene は metabolic activation な

しには陽性になりません。

○p-aminobenzamidine については、エームス試験の結果が無いのではないですか？もしエームス試験の結果がなければ、まず p-aminobenzamidine のエームス試験を実施して、その結果に基づいて *in vivo* 試験を実施したら良いと思います（陰性であれば、トランスジェニック試験を行う必要は無くなります）。⇒【事務局より】エームス試験の結果は入手できていません。

1 (調査会審議)

・代謝物 p-aminobenzamidine、p-aminobenzamide について遺伝毒性の知見を得る必要がある。（能美元委員）

⇒・p-aminobenzamide は ECHA で遺伝毒性の評価が行われており、Ames、ヒト細胞 UDS、マウスの経口小核で陰性とされている。p-aminobenzamidine の遺伝毒性試験は見つからないが、構造から、アンモニアと酸アミドに加水分解され p-aminobenzamide が生成することが想定できる。（森田専門参考人）

・牛の尿中において代謝物の p-aminobenzamidine（22%）が検出されており、量が多いので変異原性試験をすべき。（島田美樹委員、宮田委員）

・通常であれば親化合物の試験で主要代謝物はカバーされていると考えるが、代謝物の産生は種差があり、牛のデータしかなく、ラット、マウスで同じ代謝物が産生されているかが不明。（森田専門参考人、石川元委員、宮田委員ほか）

⇒

・ヒトがばく露される可能性があるため、p-aminobenzamidine の Ames 試験を実施する。
・構造上、結合の切れた代謝物が Ames 陰性であれば、代謝物には DNA に対する作用はなくなると予想される。（石川元委員）

・p-aminobenzamidine の Ames 試験で陽性が出た場合には、ジミナゼンで小核試験（経口、骨髄と肝臓）とトランスジェニックの併合試験を実施してはどうか。（能美元委員、森田専門参考人、濱田専門参考人）

2

3 【その他：過去のコメント】

4 (表 5 について)

【森田専門参考人】

○復帰突然変異試験：（陰性）：問題無し。ヘキスト社から WHO に提出された非公表レポートのため詳細は不明ですが、±S9 で標準的試験菌株が利用されている。GLP 適合は不明だが、信頼性は高いと思われる。JECFA も含め試験用量が ug/mL 表示となっているが、ug/plate が正しいと思われます。

○誘発性呼吸欠損突然変異試験：遺伝毒性における重みなし。原著論文未確認。これは、酵母のミトコンドリア DNA の変異をみる試験であり、いわゆる遺伝毒性試験としての重みはありません。ジアセチレートを用いたかどうか不明。試験名は「呼吸欠損変異試験」がよい。

○遺伝子突然変異試験（いわゆる MLA）：陽性：問題なし。原著論文未確認。アブストラクトのみの確認で、詳細は不明。おそらく +S9 では未検討。最高濃度の 192000 nmol/L は、1.92 mM。0.96 mM 以上で相対コロニー形成率が 20%ゆえ、十分な高用量まで実施された状況での陰性知見といえる。試験名はこのままでよいが、試験対象欄に「(TK 座位)」を追記のこと。

原著確認：+S9 は未実施。陽性および陰性対照設定。1 回目の試験は 0.015～1.92 mM で実施。
相対平板効率 (CE) は 1.92 mM で 0%、0.96 mM で 12%、0.48 mM で 43%。意義のある突然変異体頻度 (MF) の増加は認められず (0.48 mM で×1.4 倍)。2 回目試験は 0.008[表ではこの

上の濃度が 0.004 と記載されている]~0.32 mM で実施。最高濃度の 0.32 mM の CE は 29% で MF は×1.4 倍で陰性。

○(in vitro)小核試験：陽性：問題なし。原著論文未確認（上記 MLA と同一論文）。アブストラクトのみの確認で、詳細は不明。おそらく+S9 では未検討。最高濃度の 1228800 nmol/L は、1.23 mM。高細胞毒性によるものか、また、構造異常あるいは数的異常によるものか不明ですが、本物質の特性およびヒト末梢血リンパ球での小核試験陽性知見を考慮すると、妥当と思われます。

原著確認：+S9 は未実施。陽性および陰性対照設定。1 回目の試験は 0.0192~1.2288 mM で実施。1.22288 および 0.6144 mM の小核頻度はともに 12.3%で用量依存的増加（陰性対照は 1.5%）。2 回目試験は 0.25~1 mM で実施。0.5 および 1 mM の小核頻度はそれぞれ 3.9 および 5.0%で用量依存的増加（1 mM では半数の 1000 細胞を観察。陰性対照は 0.5%）。細胞毒性に関する記述はないが、この陽性反応は高細胞毒性に起因するものではない。著者は、この小核誘発は ICRF と同様に分裂後期における染色分体分離の妨害による可能性を言及。

○前進突然変異試験：陰性：問題なし。ヘキスト社から WHO に提出された非公表レポートのため詳細は不明ですが、±S9 で実施され遺伝毒性試験としては妥当。GLP 適合は不明だが、信頼性は高いと思われる。試験名は「遺伝子突然変異試験」がよい（「HGPRT 座位」は記載済み）。

○染色体異常試験：陽性：問題なし。原著論文確認済み。4 名のドナーの末梢血リンパ球を個別に用い、それぞれ単核細胞および二核細胞で小核の誘発を検討しています。用量は 0.3 mM の一濃度のみの-S9 処理ですが、いずれのドナー、細胞においても小核の誘発が認められています。誘発された小核の FISH によるセントロメア染色も実施され、異数性によることが示されています。研究的試験であるが、適切な知見といえる。試験名の「染色体異常試験」は間違いで、「小核試験」とすべき。また、試験対象も「ヒト由来リンパ球」よりも「ヒト末梢血リンパ球」とするのがよい。

○コメットアッセイ：陰性：問題なし。原著論文未確認（上記 MLA、HGPRT 試験と同一論文）。アブストラクトのみの確認で、詳細は不明。おそらく+S9 では未検討。最高濃度の 960000 nmol/L は、0.96 mM。実施された他の 2 つの試験と同様、妥当と考えてよいでしょう。

原著確認：+S9 は未実施。陽性および陰性対照設定。1 回目の試験は 0.12~0.96 mM で実施。Tail (%)の増加なし。2 回目試験は 0.03~0.48 mM で実施。Tail (%)の増加はなく、陰性。細胞毒性に関する記述はない。

1

2 (参考) Donya SM (2006) の遺伝毒性試験結果について

【事務局より】 新たに文献 1 報 (Donya SM, 2006) を入手しました。マウスにジミナゼンを腹腔内投与した *in vivo* 試験です。評価に用いることは出来ますでしょうか。

【能美元委員】 Donya, 2006 の論文、用量を振って試験を行っていますが、以下のような問題点があります。

1. GLP 施設での試験結果ではありません。
2. マウス (Swiss mice) が自身の研究所で繁殖したマウスであるため、小核試験の対象値がやや高いように思います(historical background が不明)。
3. 小核試験には雌雄のマウスを使ったとありますが、Animals には雄のマウスの記載しかなく、

どのような雌マウスを使ったかが不明。

4. 小核試験の結果 (Table 1)には、マウスごとの結果が記載されていないので (各ドースごと、5 匹のマウスの結果を一つにまとめている)、個体間でどれほどバラツキているかが不明です。

したがって、この文献をもってジミナゼンの遺伝毒性をあり、なしを決定するのは難しい。

【森田専門参考人】

○(*in vivo*)小核試験 (腹腔内投与, Donya 2006) : 陽性 : 評価に使えない

原著論文確認済み。本試験では 1 群 5 例のマウスに 3.5, 7 あるいは 10 mg/kg を 1, 3 あるいは 5 日間腹腔内投与し、最終投与後 24 時間に評価した。本投与量は臨床相当用量として選択されたとしている。5 日間投与ではすべての用量で、1 日間投与では最高用量で小核の誘発が認められたとしている。本陽性知見は、以下の観点から妥当性および信頼性が極めて低いと考えられ、評価には使えないものである。①臨床相当量として用量選択が行われているが、小核試験として適切性に欠く。②腹腔内投与はヒト安全性評価において適切な投与経路ではないことに加え、マウスでは腹腔内投与において 75 mg/kg まで耐用性を示したとの知見と大きく乖離している。③小核観察細胞数が極めて少なく不適切である (結果の項で 1 個体あたり千数百個の有核細胞を観察しているが、多染性赤血球は百数十個しか観察していない)。④試験方法の記述が貧弱である (例えば、被験物質の入手先・純度、使用媒体・調製方法、小核観察方法が不明)。⑤記述に間違いや不整合が多い (例えば、「使用動物」では雄マウスとしているのに、「用量および処理」では雌雄マウスとしている。有核細胞に対する多染性赤血球の割合を計測しているが何のためか意味不明である [小核誘発性ならびに骨髓毒性評価には無関係]。多染性赤血球の割合の増加を骨髓毒性が認められたものとしているが、それは減少の場合である。Table 1 において%表示してあるが、%が正しい。MMC の 1 mg/kg の腹腔内投与による陽性対照値が 2.56%しかなく、この値は通常では陰性対照値と同程度である。

○(*in vivo*)染色体異常試験 (腹腔内投与, Donya 2006) : 陽性 : 評価に使えない。

上記 *in vivo* 小核試験と同じ処理動物を用いての試験のようである。上記試験が評価に使えないと判断されたことは、本試験も同様の判断となる。ちなみに、染色体異常試験であるのに、分裂中期細胞蓄積のためのコルヒチン投与に関する記載がない (おそらく不使用)。

1

2 遺伝毒性の結論について

【森田専門参考人】

ジミナゼンジアセチレートは遺伝毒性試験において *in vitro* 異数性を示すが、適切に実施された経口投与 *in vivo* 小核試験ならびに種々の *in vitro* 試験 (Ames 試験、2 種の哺乳類細胞遺伝子突然変異試験、コメット試験) で陰性でした。なお、腹腔内投与で陽性を示した小核試験は、信頼性・妥当性の観点から行政的評価には使えません。さらに代謝物の p-aminobenzamide に遺伝毒性は認められず、また、類似物質の芳香族ジアミジン誘導体イミドカルブもジミナゼンと同様の遺伝毒性特性を示した (*in vitro* 異数性の誘発のみ)。ジミナゼンはある種の DNA のマイナーグローブと結合するものの DNA とは非相互作用性であり (この部分、20200501 コメントで削除しています。これは、以前のコメントの修正「Rosenfort et al (Mutagenesis, 19, 277-284, 2004) では、本物質について「DNA のマイナーグローブと結合することにより、DNA の曲率に干渉する非相互作用性の DNA 結合物非挿入型の (intercalative) DNA リガンド (20200501 修正)」、「へ

テロクロマチン脱凝縮薬』と記載している。」に基づいています。）、いわゆる DNA 反応性ではない。以上の知見から、ジミナゼンジアセチレート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されます。したがって、追加の遺伝毒性試験も不要です。

1

2

一部追加審議

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（マウス）

マウスにおけるジミナゼンジアセチュレート~~の皮下投与による LD₅₀は 258 mg/kg 体重であった。~~マウスにおけるジミナゼンジアセチュレートの急性毒性試験結果を表 8-7 にまとめた。（参照 8） [FAS25-2.2.1 (Berenil-Toxicology, 1988)]

表 8 マウスにおけるジミナゼンジアセチュレートの LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	投与方法	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	皮下	258

マウス（系統、性別及び匹数不明）に、ジミナゼンジアセチュレートを腹腔内投与した試験では、75 mg/kg 体重まで耐容性を示した。（参照 30） [Harant, 1979]

小核試験の予備試験において、マウス（NMRI 系、雌雄各 3 匹）にジミナゼンジアセチュレートを経口投与（1,500 mg/kg 体重）したところ、雌 1 匹が死亡した。毒性所見は、自発運動、知覚過敏（tactile hyperesthesia）及び歩行失調（uncoordinated gait）の増加であった。（参照 8） [FAS25-2.2.1 (Muller, 1988)]

【森田専門参考人】

腹腔内投与および経口投与の知見があるにもかかわらず、皮下投与だけの知見を表にまとめて「急性毒性試験結果を表にまとめた」とするのは、違和感があります。表は削除して、すべてテキスト記載でいいのではないのでしょうか？

⇒【事務局】

修文案を作成しました。

JECFA 原文：“The LD₅₀ by the subcutaneous route in the mouse was 258 mg/kg bw (Berenil-Toxicology, 1988).”

(2) 急性毒性試験（イヌ）

ジミナゼンジアセチュレートが投与されたイヌにおいて、脳障害が報告されている。

イヌ（品種、性別及び匹数不明）において、ジミナゼンジアセチュレートの投与 24～72 時間後に、無意識の継続運動を伴う痙攣性麻痺、後弓反張及び眼振がみられた。投与部位では、筋肉内出血及び慢性筋肉内水腫が観察された。

推奨治療用量が 3.5～8.0 mg/kg 体重であるところ、30～35 mg/kg 体重を投与されたイヌにおいて、嘔吐及び死亡を伴った同様の所見が報告されている。（参照 8） [FAS25-2.2.1 (Losos & Crockett, 1969; Fussganger & Bauer, 1958)]

イヌ（品種及び性別不明、2 匹/群）にジミナゼンジアセチュレートが単回筋肉内投与（10、15、20 及び 60 mg/kg 体重）された。20 mg/kg 体重以上投与群では、投与 36～54 時間後に死亡した。一般症状は、治療用量のジミナゼンジアセチュレートを投与されたイヌで報告されたものと同様であった。脳幹の広範な出血性軟化が、中脳及び間脳にみられた。（参照 8） [FAS25-2.2.1 (Losos & Crockett, 1969)]

(3) 急性毒性試験（水牛、ラクダ及びロバ）

ジミナゼンジアセチュレートを筋肉内投与（8 mg/kg 体重）された水牛（品種及び頭数不明、雌）では、静止時振戦及び不穏がみられた。デキストロースの静脈内投与後、被験動物は回復した。（参照 8）[FAS25-2.2.1 (Verma et al., 1970)]

水牛（子牛、品種、性別及び頭数不明）は、ジミナゼンジアセチュレートの筋肉内投与（20 mg/kg 体重）に耐容性を示した。推奨用量の 6 倍量（21 mg/kg 体重）を投与された牛（品種、性別及び頭数不明）では、急性影響は起こらなかった。（参照 8）[FAS25-2.2.1 (Fairclough, 1963)]

ジミナゼンジアセチュレートが投与されたロバにおいて、脳障害が報告されている。

トリパノソーマの感染を予防するため、ロバ（品種及び性別不明、計 154 頭）に 3 か月毎にジミナゼンジアセチュレートが投与（投与経路不明、0.5 mg/kg 体重）された。

31 頭が *Trypanosoma brucei* に感染し、ジミナゼンジアセチュレートを投与（投与経路不明、7 mg/kg 体重）された。投与約 48 時間後、4 例が衰弱し、ふらつき及び運動失調を呈し、投与 96 時間後までに 29 例が中枢神経影響に発展し、6 例が死亡した。生存動物は投与 14～30 日後に回復した。死亡動物の剖検では、小脳に肉眼的及び顕微鏡学的な出血がみられた。（参照 8）[FAS25-2.2.1 (Boyt et al., 1971)]

推奨治療用量を筋肉内投与（3.5 mg/kg 体重）されたラクダ（品種、性別及び頭数不明）は、ジミナゼンへの耐容性を示した。

ヒトコブラクダ（品種及び性別不明、3 頭）におけるジミナゼンジアセチュレートの筋肉内投与（10 及び 40 mg/kg 体重）では、知覚過敏、流涎、間欠性痙攣、頻繁な排尿及び排便並びに発汗がみられた。剖検において、肺はうっ血及び水腫を呈し、肝臓では脂肪変性に加え、うっ血及び出血があった。腎臓及び心臓の出血及びうっ血性変化のほかに脳及び膀胱のうっ血がみられた。（参照 8）[FAS25-2.2.1 (Schillinger & Rottcher, 1986)]

(4) p-Aminobenzamide の急性毒性試験（ラット）

要追加審議

p-Aminobenzamide をラット (Wistar 系、雌雄 5 匹/群) に強制経口投与 (2,000 mg/kg 体重) した。雌雄ともに死亡例、臨床症状及び剖検における所見はみられず、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重超以上森田専門参考人であった。（参照 28）[EHCA, 1988]

【森田専門参考人】

「以上」をどう定義するかによりますが、通常は当該数値を含むので、ここは「超（を超えるもの）」がより適切と思います（2000 で死亡例なし）。気にしないのであれば、もとのままでも結構です。

5. 亜急性毒性試験

一部追加審議

(1) 3 から、6 又は 9 か月間反復投与亜急性毒性試験（ラット、~~混餌及び経口投与~~）

要

追加審議

ラット（Wistar 系、雌雄各 20 匹/群）に、ジミナゼンジアセチレートに 5 週間混餌投与（630、1,600 及び 4,000 ppm（31.5、80 及び 200 mg/kg 体重/日相当³）**事務局**）した後に、混餌濃度を 50%増加（それぞれ 945、2,400 及び 6,000 ppm（47.25、120 及び 300 mg/kg 体重/日相当³）**事務局**）した。10 匹/群を投与 3 か月後に安楽死処置し、残りの動物は計 9 か月間混餌投与された。

別のラット（~~系統不明~~、雌雄各 15 匹/群）に、ジミナゼンジアセチレートを 3 か月間強制経口投与（63 及び 160 mg/kg 体重/日）した。その後、雌雄各 5 匹を安楽死処置し、残りの動物はさらに 3 か月間投与された。

毒性所見はみられず、摂餌量、体重、血液学的検査、血糖値又は尿検査に影響はみられなかった。肉眼的又は顕微鏡学的検査では被験物投与に関連した影響は、いずれの主要臓器においても、みられなかった。（参照 8）**[FAS25 -2.2.2.1 (Baeder et al., 1975)]**

JECFA は、本試験に NOAEL 等を設定していないが、300～500 mg/kg 体重/日の 9 か月までの混餌投与では毒性兆候を示さなかったとしている**事務局**。⁴（参照 8）**[FAS25 -3. Comments]**

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験における NOAEL は、9 か月間経口投与試験の結果より、本試験の NOAEL を最高用量の 300～500 mg/kg 体重/日と考えられ設定した。~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、投与量が途中で変更されていること及び正確な摂餌量が不明瞭であることから、本試験の NOAEL を設定しなかった。**事務局**

【事務局より】

亜急性毒性試験ではなく反復投与毒性試験との名称が適切でした。

摂餌量・動物の体重が不明だったので、JECFA で用いられている換算値を用いて単位（ppm と mg/kg 体重/日）の換算を行ったところ、JECFA の結論に記載された用量と一致しませんでした。

過去の審議では、食品安全委員会として NOAEL を設定していますが、そもそも根拠となる JECFA の評価において NOAEL を設定していないこと、換算値が結論の投与量と合致せず正確な摂餌量が不明瞭であること、投与量が途中で変更されていることを考慮すると、NOAEL を設定するのは困難と事務局としては考えているところです。

食品安全委員会において NOAEL を設定するのが適切かどうかご審議ください。

³ JECFA で用いられている換算値（IPCS：EHC240）を用いて摂取量を推定。**事務局**

動物種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/体重/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
Rat(old)	0.40	20	50

⁴ 通常、JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定しているが、本試験については、JECFA 評価書中に示されている既報値を採用した。

<JECFA 原文>

“Daily doses of 300-500 mg/kg bw diminazene for up to nine months in the diet of rats produced no signs of toxicity.”

(2) 亜急性毒性試験 (イヌ、~~筋肉内投与~~) <参考~~データ~~資料⁵>

イヌ (6 か月齢から 7 歳までの様々な年齢のジャーマンシェパードから雑種までの様々な犬種) に、ジミナゼンジアセチュレート⁵を 2 日間連続投与又は毒性がみられるまでの間、筋肉内投与した。

2 日間の連続投与 (3.5 mg/kg 体重/日、雌雄各 3 匹/群) では、毒性所見はみられなかった。

毒性がみられるまで投与 (3.5 mg/kg 体重/日、雌雄各 3 匹/群) した場合には、投与 6 ~9 日目に雌雄各 2 例が中枢神経毒性の所見を示し、10 日目までにこれら 4 例全てが安楽死処置された。残りの 2 例は影響を受けなかった。

さらに、毒性がみられるまで投与 (10.5 mg/kg 体重/日、雌雄各 3 匹/群) した場合には、3~5 日目に全例が死亡した。

これらの試験において、影響を受けた動物には、小脳、中脳、延髄、視床などの出血及び軟化巣やグリア細胞の変性が認められた。それらは一般に両側性であった。(参照 8、31) [8 : FAS25 -2.2.2.2] [31 : 文献 7 (Naude, et al, 1970)]

JECFA は、本試験に NOAEL 等を設定していない。(参照 8) [FAS25 -3. Comments]

~~-(3) 9 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)-~~

~~イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたジミナゼンジアセチュレートの 9 か月間カプセル経口投与 (0、20 及び 60 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。60 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄各 1 匹が死亡した。~~

~~60 mg/kg 体重/日投与群の雄では、体重が減少し、一般状態が悪かった。しかしながら、血液学的検査、尿検査、血清分析及び血糖値に毒性学的な影響はみられなかった。60 mg/kg 体重/日投与群では、脳幹及び小脳に軟化病巣がみられ、また精巣の萎縮及び前立腺の機能不全がみられた。(参照 8) [FAS25-2.2.2.2 (Scholz & Brunk, 1969)]~~

~~JECFA は、NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 8) [FAS25 -3. Comments]~~

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験におけるいて、60 mg/kg 体重/日投与群に脳幹及び小脳の軟化病巣、雄に精巣萎縮等がみられたことから、NOAEL はを 20 mg/kg 体重/日と考えられ設定した。~~

【事務局より】

通常 6 か月以上の試験については、慢性毒性試験に該当するとみなすため、記載を移動しました。

⁵ 経口投与で実施されていないことから、参考資料とした。

(3-4) 15 日間亜急性毒性試験（牛、~~筋肉内投与~~）＜参考データ資料⁶＞

去勢牛（品種不明、雄 1 頭）に、ジミナゼンジアセチレート⁶を 15 日間筋肉内投与（7 mg/kg 体重/日）した。3 日目から AST 及び ALT が上昇した。運動失調及び振戦を含む中枢神経様の毒性所見を呈し、18 日目に死亡した。剖検では、肝臓及び筋肉の脂肪変性が認められ、特に肝臓において著明で、小葉全体がび慢性に空胞化しているか、あるいは小葉中心部に主にみられるかのいずれかであった。肺ではうっ血及び浮腫が認められた。脳ではイヌを用いた ~~10 日間~~亜急性毒性試験 [II. 5. (2)] と比較して著変は認められなかったが、視床の神経膠細胞の軽度な腫脹が認められた。（参照 8、11、31）[8 : FAS25-2. 2. 2. 3] [11 : メーカー資料申請書概要の抜粋-[2]] [31 : Naude, et al, 1970]

JECFA は、本試験に NOAEL 等を設定していない。（参照 8）[FAS25 -3. Comments]

(4) p-Aminobenzamide の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁷＞**要追加審議**

ラット（Wistar 系、雌雄各 5 匹/群）に、p-aminobenzamide を 28 日間強制経口投与（24、120 及び 600 mg/kg 体重/日）した。

高用量投与群において、投与に関連する死亡等が観察された。

~~ECHA~~試験実施者**森田専門参考人**は、投与に関連する影響が見られなかったことから、NOAEL を 120 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 28）[EHCA, 1993]

【森田専門参考人】

・ ECHA ではなく「(REACH) 登録者」による記載なので、ここは「試験実施者」が妥当でしょう。

・ 食安委専門調査会としての見解も述べる必要があるのではないのでしょうか？

⇒ 【事務局】

結果の詳細が不明であったことから参考資料としておりますので、専門調査会としての結論の記載は控えております。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

審議済み

~~慢性毒性試験~~及び発がん性試験は実施されていない。

(1) 9 か月間慢性亜急性毒性試験（イヌ、~~経口投与~~）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 3 匹/群）を用いたジミナゼンジアセチレートの 9 か月間カプセル経口投与（0、20 及び 60 mg/kg 体重/日）による慢性亜急性毒性試験が実施された。

60 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄各 1 匹が死亡した。

60 mg/kg 体重/日投与群の雄では、体重が減少し、一般状態は悪かった。しかしながら、血液学的検査、尿検査、血清分析及び血糖値に毒性学的な影響はみられなかった。

⁶ 経口投与で実施されていないことから、参考資料とした。

⁷ 結果の詳細が不明であることから、参考資料とした。

60 mg/kg 体重/日投与群では、脳幹及び小脳に軟化病巣がみられ、また精巣の萎縮及び前立腺の機能不全がみられた。(参照 8) [FAS25-2.2.2.2 (Scholz & Brunk, 1969)]

JECFA は、NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 8) [FAS25 -3. Comments]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験における、60 mg/kg 体重/日投与群に脳幹及び小脳の軟化病巣、雄に精巣萎縮等がみられたことから、NOAEL はを 20 mg/kg 体重/日と考えられ設定した。

【事務局】

亜急性毒性試験から記載を移動させました。修正が見えなくなるため、全体を緑字にはしていません。

7. 生殖発生毒性試験

審議済み

二世代繁殖試験は実施されていない。

(1) 発生毒性試験（ラット、~~経口投与~~）

妊娠ラット（Wistar 系、雌 22～24 匹/群）の~~妊娠 7～16 日~~に、ジミナゼンジアセチュレート（溶媒：蒸留水）を強制経口投与（0、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日）し、~~発生毒性試験が実施された~~。一般状態は毎日観察した。摂餌量は継続的にモニターし、体重は毎週測定した。~~投与期間は妊娠 7～16 日であり~~、母動物を妊娠 21 日に安楽死処置し、帝王切開により胎児を摘出して、胎児の生存数、死亡数並びに吸収胚数、胎盤数、黄体数が顕微鏡学的検査で調べられた。

母動物において、全ての投与群の複数例に散発的に、流産の増加が観察された。これは、ジミナゼンジアセチュレートの投与による局所刺激によるものと考えられた。200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群では、一般状態、摂餌量又は体重増加に影響はみられなかった。800 mg/kg 体重/日投与群では、摂餌量の低下、脾臓重量の増加及び 5 例の死亡がみられ、母体毒性が明らかであった。

胎児については、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群では、子宮内の胎児の発達に影響はみられなかった。800 mg/kg 体重/日投与群では、胎児に発育遅延が認められ、体重 3 g 以下の胎児数の軽度の増加、骨化不全及び胎盤重量の低下がみられた。形態学的検査では、奇形はみられなかった。投与群における胎児発達の軽微な異常及び変異の発生率は、対照群で観察された発生率を上回ることなく、背景データの範囲内であった。(参照 9、15) [9 : FAS33-2.2.1 (Baeder et al., 1991)][15 : TRS851- 3.5.1]

JECFA は、本試験の NOEL を 400 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 9) [FAS33-3.]

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、800 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量の低下、脾臓重量増加、胎児に発育遅延等がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL はを 400 mg/kg 体重/日と考えられ設定した。催奇形性はみられなかった。

(2) 発生毒性試験（ラット、~~経口投与~~）

妊娠ラット（SD 系、雌 19～20 匹/群）の~~妊娠 8～15 日~~に、ジミナゼンジアセチュレ

1 ト（溶媒：脱イオン水）を強制経口投与（0、100、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/
2 日）し、発生毒性試験が実施された。投与期間は妊娠 8～15 日であり、母動物を妊娠 21
3 日に安楽死処置して、着床数、吸収胚数及び生存胎児数が調べられた。全ての胎児につ
4 いて、奇形学的検査が実施された。

5 母動物では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な体重増加抑制が認められ、投与期
6 間中に 500 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹、1000 mg/kg 体重/日投与群で 9 匹が死亡した。

7 胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、吸収胚数の有意な増加及び胎児体重
8 の有意な低下がみられた。胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査では、被験物質投与
9 に関連すると考えられる異常はみられなかった。（参照 9、15、32）[9 : FAS33-2.2.1][15 :
10 TRS851- 3.5.1][32 : Yoshimura, 1990]

11 JECFA は、本試験の NOEL を 500 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 9）[FAS33-
12 2.2.1]

13 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、~~母動物ににおいて、体重
14 増加抑制が 250 mg/kg 体重/日以上投与群でみられたことから、対する NOAEL をは 100
15 mg/kg 体重/日、胎児ににおいて吸収胚数の増加及び胎児体重の低下が 1,000 mg/kg 体重/
16 日投与群においてみられたことから、対する NOAEL をは 500 mg/kg 体重/日と設定し
17 考えられた。催奇形性はみられなかった。

19 8. ヒトにおける知見

審議済み

20 初期のアフリカトリパノソーマ症のため 12～109 か月前にジミナゼンジアセチュレ
21 ートを用いて治療されていた 99 人の患者について追跡し、健康診断が行われた。それ
22 ぞれの患者は 1 日又は 2 日おきに 5 mg/kg 体重のジミナゼンジアセチュレートを 3 回筋
23 肉内投与されていた。ジミナゼンジアセチュレートの投与は、足の裏の痛み、発熱、吐
24 き気、嘔吐や麻痺等の、ヒトに様々な副作用をもたらすが、それらは可逆的と考えられ
25 た。（参照 8、33）[8 : FAS25- 2.3][33 : Abaru, et al, 1984]

1 III. 国際機関等における評価

2 1. JECFA における評価

3 JECFA 第 34 回会合（1990 年）では、発がん性（又は遺伝毒性）、生殖毒性及び発生
4 毒性試験を含む毒性試験が不十分であることから、一日摂取許容量（ADI）の設定はで
5 きないとされた。

6 JECFA 第 42 回会合（1994 年）では、新たに生物学的データ薬物動態・残留試験、
7 胎児毒性及び遺伝毒性試験が追加された。新たに追加された *in vitro* の復帰突然変異試
8 験、遺伝子突然変異試験、*in vivo* の小核試験はすべて陰性であった。ジミナゼンジアセ
9 チュレートは、小核試験、細菌及びほ乳動物を用いた遺伝毒性試験が陰性であったこと、
10 及び亜急性毒性試験において、発がん性の可能性を示唆するような病変は認められなか
11 ったことから、発がん性に対する懸念はないと判断された。

12 JECFA は、イヌの 9 か月間亜急性毒性試験における NOAEL 20 mg/kg 体重/日に安
13 全係数 200 を適用することにより、ADI 0～0.1 mg/kg 体重/日を設定した。この安全係
14 数 200 は、試験計画における不備を埋め合わせるために用いられた。（参照 8、10）[8 :
15 FAS33-4] [10 : FAS25-3]

16 【事務局】

17 JECFA の評価書では、イヌ 9 か月の投与試験を亜急性毒性試験 (Short term / Subchronic)
18 と記載されているため、原著の記載を維持して「亜急性毒性試験」と記載しています。

未審議

IV. 食品健康影響評価

1. 食品健康影響評価について

動物のトリパノソーマ症及びバベシア症の治療に使用される抗原虫薬であるジミナゼンについて食品健康影響評価を実施した。

薬物動態試験では、ラットに経口投与した試験において、ジミナゼンの吸収は緩やかであった。サルにジミナゼンジアセチュレート 40 mg/kg 体重を経口投与した実験では投与 6 時間後に血漿中濃度は最高に達し、消失半減期は 15 時間であった。また、牛に筋肉内投与をした試験において、投与 7 日までに投与量の 47%が尿中に、7.1%が糞中に排泄され、牛において胆汁排泄があることが示唆された。さらに投与量の 80%が尿中から回収され、その内訳は、親化合物（74%）、p-aminobenzamidine（22%）及び p-aminobenzamide（4%）であった。

残留試験では、牛に 3.56 mg/kg 体重のジミナゼンジアセチュレートを筋肉内投与した試験では、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉中における半減期は 6～8 日間であったが、筋肉中における半減期は濃度が検出限界に近く推定できなかった。同量を泌乳牛に筋肉内投与した試験では、投与 7.5～480 時間後において全例で乳汁中の濃度が検出限界（0.05 µg/mL）未満であった。また、牛に 10 mg/kg 体重のジミナゼンジアセチュレートを筋肉内投与した試験では、投与 60 日後に全例で筋肉中のジミナゼン濃度が検出限界（0.006 µg/g）未満となった。

【現時点案：遺伝毒性の審議に応じて記載を修正】

ジミナゼンは、DNA のマイナーグループ小溝への結合により DNA コンフォメーション（あるいは「DNA の立体配座」）を変化させてトポイソメラーゼ II の働きを抑制する物質であり、少なくとも *in vitro* において、異数性細胞を誘発するが、ジミナゼンジアセチュレートの遺伝毒性試験の結果から、直接的な DNA との反応性の損傷性を評価する *in vitro* の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及びコメットアッセイ並びに *in vivo* の小核試験の結果が陰性となっていることから、DNA にマイナーグループ結合はするものの、その作用は非相互性可逆的であり、直接的な DNA 反応損傷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 にマイナーグループ結合するとは考えにくく、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。

亜急性毒性試験では、ラットに 4000~6000ppm300~500 mg/kg 体重/日事務局のジミナゼンジアセチュレートを最大 9 ヶ月混餌投与した実験では毒性所見は見られなかった。また、慢性毒性試験では、ジミナゼンジアセチュレート（60 mg/kg 体重/日）をイヌに 9 ヶ月間経口投与した試験では、脳幹及び小脳の軟化病巣、精巣の萎縮及び前立腺機能不全がみられた。

ラットを用いた発生毒性試験の結果から、母動物において摂餌量の低下及び体重増加抑制がみられ、胎児においては発育遅延、骨化不全、吸収胚数の増加及び胎児体重の低

下が見られた。ジミナゼンジアセチュレートにより催奇形性は認められなかった。

毒性試験において、最も低い用量で認められた影響はジミナゼンジアセチュレートの事務局イヌを用いた 9 か月間亜急性慢性毒性試験における脳幹及び小脳の軟化病巣、精巣萎縮並びに前立腺機能不全であり、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であった。

安全係数については、①慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないこと、②イヌの 9 か月間慢性亜急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を勘案して、追加の安全係数 105 を用いる。

以上から、ジミナゼンの毒性学的 ADI は、この NOAEL として 20 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 10500 で除した、0.024 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

以上から、ジミナゼンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ジミナゼンジアセチュレート ADI 0.024 mg/kg 体重/日 (ジミナゼンジアセチュレートとして)

ばく露量については、当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ととする。

【事務局】

食品健康影響評価の記載について、これで良いかご確認をお願いします。
特に以下 2 点につきご意見を頂戴できれば幸いです。

①発がん試験が実施されていないことについて、JECFA は亜急性試験の結果、発がん性を示唆するような病原は認められなかったことから、発がん性に対する懸念はないと判断しております。同様の判断をするべきか、ご審議いただければ幸いです。

②追加の安全係数

追加の安全係数を 5 としておりますが、適切かどうかご確認ください。
なお、ご参考まで、JECFA は安全係数を 2 としております。

【森田専門参考人】

p-aminobenzamidine 及び p-aminobenzamide の安全性について言及する必要があるのではないのでしょうか？

⇒【事務局】

多くの場合代謝物に関する情報は限られており、必要に応じて専門委員の先生方の考察をもって評価を埋めているところです。以下のような考察が今までの評価では用いられてきたと承知しております。

- 親化合物を投与することにより、一括して代謝物について評価することが可能

- 投与対象動物の可食部に代謝物が相当量残留することが想定されない（そもそも代謝物が残留マーカにならない）
- 想定される代謝物の活性が親化合物より低く毒性は低いと推察される
- 親化合物と代謝物の毒性試験結果を比較して、その毒性を推察する代謝物に関する安全性について追記が必要かご審議をお願いいたします。

【参考：森田専門参考人の別の箇所に対して頂戴したコメント抜粋】

両代謝物の一般毒性についても親化合物のジミナゼンを上回る懸念はないと考えます。すなわち、2つの代謝物、p-aminobenzamidine および p-aminobenzamide は、子牛の尿中に認められたものです（前者 22%、後者 4%、親化合物のジミナゼン 74%）。ラットやイヌにおける両代謝物の存在は不明です。したがって、その毒性評価はジミナゼン投与によるラット/イヌの試験からは困難です。しなしながら、現況では、p-aminobenzamide の遺伝毒性試験として Ames 試験、in vitro UDS 試験およびマウス小核試験が実施され、すべて陰性です。また、ラットの急性毒性試験での LD50 値は >2000 mg/kg、強制経口投与による 28 日間亜急性毒性試験での NOAEL は 120 mg/kg/day とされました。

p-aminobenzamidine については、遺伝毒性試験として Ames 試験が実施されて陰性でした。両物質は、ともに Ames 陰性であったこと、構造的に類似しておりアミジンである p-aminobenzamidine はアンモニアと酸アミドに加水分解されて p-aminobenzamide を生成すると推察されること、両物質の分配係数は小さいため水溶性が高く尿中に排泄されやすいと考えられることから、両者の毒性プロファイルは類似したものと推察されます。親化合物のジミナゼンの経口 LD50 値はマウスで 1500 mg/kg 超であること（マウス小核試験より）、混餌投与による 9 か月間経口投与試験における NOAEL は 300~500 mg/kg 体重/日、また、2 件の強制経口投与によるラット発生毒性試験における母動物に対する NOAEL は 400 mg/kg/day および 100 mg/kg/day でした。2 つの代謝物（p-aminobenzamide および p-aminobenzamidine）に遺伝毒性の懸念はなく、また、その毒性値（LD50 値あるいは NOAEL 値）は親化合物のジミナゼンを上回るものではないことから、両代謝物に対してジミナゼン以上の毒性懸念はないと考えます

【寺岡専門委員】

ジミナゼンの遺伝毒性については専門の先生のご意見をうかがいたいです。問題となる遺伝毒性がないとすれば ADI を決めることができるわけですが、発がん性試験や慢性試験のデータがないので、追加の安全係数を 5 とするだけでよいか討議が必要と思います。

【事務局】

事務局内でも再度審議を行い、安全係数を 10 に引き上げました。

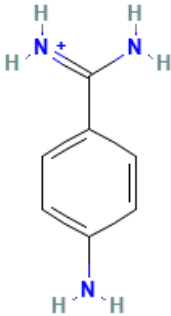
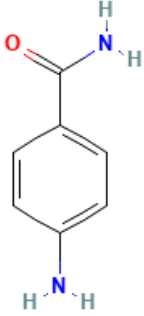
1 表 9 ~~JECFA~~における各種試験の無毒性量等の比較（審議結果に合わせて修正）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
ラット	3～9 か月間 <u>反復投与亜急性毒性試験</u>	630、1,600、4,000 ppm→945、2,400、6,000 ppm (混餌投与)	300-500 (最高用量：4,000 ppm→6,000 ppm) 毒性所見なし	300-500 毒性所見なし
		63、160 (強制経口投与)		
	発生毒性試験	0、200、400、800 (強制経口投与；交配 7～16 日)	400 母体毒性、胎児の発達遅延 催奇形性なし	400 (母動物及び胎児) 母動物の摂餌量低下、脾臓重量増加、胎児の発育遅延 催奇形性なし
		0、100、250、500、1,000 (強制経口投与；妊娠 8～15 日)	母動物：100 体重増加抑制 胎児：500 吸収胚数の増加、胎児体重の低下 催奇形性なし	母動物：100 体重増加抑制 胎児：500 吸収胚数の増加、胎児体重の低下 催奇形性なし
イヌ	2 日間亜急性毒性試験	3.5 (筋肉内投与)	＝ 毒性所見なし	＝
	亜急性毒性試験	10.5 (筋肉内投与)	＝ 3～5 日目に全例死亡、小脳に出血及び軟化巣病変	＝
	9 か月間 <u>慢性亜急性毒性試験</u>	0、20、60 (カプセル経口投与)	20 一般状態悪化、脳幹及び小脳に軟化病巣、精巣萎縮及び前立腺機能不全	20 脳幹及び小脳に軟化病巣、精巣萎縮及び前立腺機能不全
牛	15 日間亜急性毒性試験	7 (筋肉内投与)	＝ 中枢神経様症状、18 日目に死亡、 視床の神経膠細胞の軽度な腫脹	＝
毒性学的 ADI			0～0.1 mg/kg 体重/日 NOAEL：20 mg/kg 体重/日 SF：200	0.0 <u>24</u> mg/kg 体重/日 NOAEL：20 mg/kg 体重/日 SF： 10 500
毒性学的 ADI 設定根拠資料			9 か月間亜急性毒性試験（イヌ）	9 か月間 <u>慢性亜急性毒性試験</u> （イヌ）
ADI			0～0.1 mg/kg 体重/日	0.0 <u>24</u> mg/kg 体重/日

2

3

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

名称	構造式
p-aminobenzamidine	
p-aminobenzamide	

2

3

4

1
2
3
4
5
6

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称等	名称
A	アデニン
ADI	acceptable Daily Intake：許容一日摂取許容量
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ [＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）]
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）]
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
HPLC	high pressure liquid chromatography：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 ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
LC/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/質量分析
NOAEL	no observable adverse effect level：無毒性量
NOEL	no observable effect level：最大無作用量 森田専門参考人
SF	安全係数
T	チミン

1 <参照> (審議結果に応じて修正)

- 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, 14th Edition, 2006~~ PubChem : COMPOUND SUMMARY”
5 Diminazene” (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2354>)、CAS Common
6 Chemistry “Diminazene”
7 (https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=536-71-0)
- 8 3. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animal and foods. FAO Food and
9 Nutrition Paper 41-6, 1995 <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-6-diminazene.pdf>
10 [FNP41-6]
- 11 4. ジミナゼン (diminazene) : 吐山豊秋, 新編 家畜薬理学 改訂版 養賢堂 1996 年 [家
12 畜薬理学]
- 13 5. キネトプラスト. 岩波生物学辞典第 4 版, 八杉龍一, 小関治男, 古谷雅樹, 日高敏隆編.
14 株式会社岩波書店, 2002 年 [生物学辞典]
- 15 6. [Bacchi CJ: Chemotherapy onf Human African Trypanosomiasis. Interdisciplinary](#)
16 [Perspectives on Infectious Diseases, 2009; 2009: 1-5.](#)
- 17 7. [Kuriakose S, Uzonnna JE: Diminazene aceturate \(Berenil\), a new use for an old](#)
18 [compound? International Immunopharmacology, 2014; 21: 342-345.](#)
- 19 8. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
20 in food. The thirty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
21 Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 25, 1990
22 <http://imchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je09.htm> [FAS25]
- 23 9. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
24 in food. The Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
25 Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 33, 1994
26 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je10.htm> [FAS33]
- 27 10. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース [動薬検
28 DB]
- 29 11. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 「ジミナゼン 食品健康影響評価に関する資
30 料（再評価申請書概要の抜粋）」 [メーカー資料]
- 31 12. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
32 Nutrition Paper 41-2, 1990
33 ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-diminazene_aceturate.pdf [FNP41-2]
- 34 13. PubChem Compound: 4-aminobenzamidine, 4-aminobenzamide.
- 35 14. SIMCYP Home page: Free ADME Tooloes
36 (<http://www.simcyp.com/ProductServices/FreeADMETools/>)
- 37 15. JECFA: Diminazene: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. The
38 Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
39 (JECFA). WHO Technical Report Series 1995; 851: 30~41
40 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_851.pdf [TRS851]

- 1 16. 動物医薬品検査所. 「牛におけるジミナゼン製剤の筋肉内投与での使用基準対応残留
2 試験報告書 平成 19 年 10 月 25 日」 [NAL]
- 3 17. Boos G, Stopper H: Genotoxicity of several clinically used topoisomerase II
4 inhibitors. Toxicology Letters, 2000; 116: 7-16 [文献 10]
- 5 18. Rosefort C, Fauth E, Zankl H: Micronuclei induced by aneugens and clastogens in
6 mononucleate and binucleate cells using the cytokinesis block assay. Mutagenesis,
7 2004 Jul; 19(4): 277-284. [文献 11]
- 8 ~~19. Donya SM: Cytogenetic Studies of Berenil in Mice. Cytologia, 2006; 71(1): 41-48.~~
9 ~~[文献 20 (Donya, 2006)]~~
- 10 20. Abu-Daya A, Brown PM, Fox KR: DNA sequence preferences of several
11 AT-selective minor groove binding ligands. Nucleic acids research, 1995 Sep 11;
12 23(17): 3385-3392 [文献 12]
- 13 21. Barrois M, Riou G, Galibert F: Complete nucleotide sequence of minicircle
14 kinetoplast DNA from Trypanosoma equiperdum. Proceedings of the National
15 Academy of Sciences of the United States of America, 1981 Jun; 78(6): 3323-3327
16 [文献 13]
- 17 22. Chen KK, Donelson JE: Sequences of two kinetoplast DNA minicircles of
18 Trypanosoma brucei. Proceedings of the National Academy of Sciences of the
19 United States of America, 1980 May; 77(5): 2445-2449 [文献 14]
- 20 23. Snowden TE, Pan YM, Valenzuela MS: Inhibition of DNA replication by berenil of
21 bacterial plasmids containing poly(dA)-poly(dT) sequences. 2D gel analysis of
22 replicative intermediates. Cellular and molecular biology (Noisy-le-grand), 2002;
23 48 Online Pub: OL279-288 [文献 15]
- 24 24. Pearl LH, Skelly JV, Hudson BD, Neidle S: The crystal structure of the DNA-
25 binding drug beranil: molecular modeling studies of berenil-DNA complexes.
26 Nucleic Acids Research, 1987 Apr 24; 15(8): 3469-3478 [文献 16]
- 27 25. Portugal J, Waring MJ: Comparison of binding sites in DNA for berenil, netropsin
28 and distamycin. A footprinting study. Euro J Biochem, 1987; 167(2): 281-289 [文
29 献 17]
- 30 26. Zuma AA, Cavalcanti DP, Maia MC, de Souza W, Motta MC: Effect of
31 topoisomerase inhibitors and DNA-binding drugs on the cell proliferation and
32 ultrastructure of Trypanosoma cruzi. International journal of antimicrobial agents,
33 2011 May; 37(5): 449-456 [文献 18]
- 34 27. Portugal J: Berenil acts as a poison of eukaryotic topoisomerase II. FEBS letters,
35 1994 May 16; 344(2-3): 136-138 [文献 19]
- 36 28. ECHA : registration dossier “p-aminobenzamide”
37 <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11042/1/1>
- 38 29. 最終報告書：p-aminobenzamidine の細菌を用いる復帰突然変異試験。2021 年 3 月
39 22 日
- 40 30. Harant J: Chemotherapy and chemoprophylaxis of Trypanosoma evansi infection

- 1 (Bali strain) in the mouse. Veterinary Bulletin, 1979; 45: ab 3941 [文献 6 (Harant,
2 1979)]
- 3 31. Naudé TW, Basson PA, Pienaar JG: Experimental diamidine poisoning due to
4 commonly used babecides. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 1970;
5 37(3): 173-184 [文献 7 (Naude, et al, 1970)]
- 6 32. Yoshimura H: Teratological assessment of the antiprotozoal, diminazene
7 diaceturate, in rats. Toxicology Letters, 1990; 54 (1): 55-59 [文献 8 (Yoshimura,
8 1990)]
- 9 33. Abaru DE, Liwo DA, Isakina D, Okori EE: Retrospective long-term study of
10 Berenil by follow-up of patients treated since 1965. Tropenmedizin und
11 Parasitologie, 1984; 35 (3): 148-150 [文献 9 (Abaru, et al, 1984)]