

府食第512号
令和4年9月21日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年3月25日付け厚生労働省発食安0322第18号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められたジミナゼンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

ジミナゼンのADIを0.02 mg/kg 体重/日（ジミナゼンジアセチレートとして）とする。

別添 1

動物用医薬品評価書

ジミナゼン

令和4年（2022年）9月

食品安全委員会

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 | 6 |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 | 7 |
| 1. 用途 | 7 |
| 2. 有効成分の一般名 | 7 |
| 3. 化学名 | 7 |
| 4. 分子式 | 7 |
| 5. 分子量 | 7 |
| 6. 構造式 | 7 |
| 7. 使用目的及び使用状況 | 7 |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 9 |
| 1. 薬物動態試験 | 9 |
| (1) 薬物動態試験（ラット、経口及び皮下投与） | 9 |
| (2) 残留物の薬物動態試験（ラット、経口投与） | 9 |
| (3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与） | 9 |
| (4) 薬物動態試験（イヌ、筋肉内投与） | 9 |
| (5) 薬物動態試験（サル、経口及び筋肉内投与） | 10 |
| (6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与） | 10 |
| (7) 薬物動態試験（山羊及び羊、筋肉内投与） | 11 |
| 2. 残留試験 | 11 |
| (1) 残留試験（牛）① | 11 |
| (2) 残留試験（牛）② | 11 |
| (3) 残留試験（牛） | 12 |
| (4) 残留試験（牛・乳汁） | 12 |
| (5) 残留試験（山羊・乳汁） | 13 |
| 3. 遺伝毒性試験 | 13 |
| 4. 急性毒性試験 | 16 |
| (1) 急性毒性試験（マウス） | 16 |
| (2) 急性毒性試験（イヌ） | 16 |
| (3) 急性毒性試験（水牛、ラクダ及びロバ） | 17 |
| (4) p-Aminobenzamide の急性毒性試験（ラット） | 17 |
| 5. 亜急性毒性試験 | 17 |
| (1) 3 から 9 か月間反復投与毒性試験（ラット） | 17 |
| (2) 亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料> | 18 |
| (3) 15 日間亜急性毒性試験（牛）<参考資料> | 18 |

| | |
|--|----|
| (4) p-Aminobenzamide の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料> | 19 |
| 6. 慢性毒性及び発がん性試験 | 19 |
| (1) 9 か月間慢性毒性試験 (イヌ) | 19 |
| 7. 生殖発生毒性試験 | 19 |
| (1) 発生毒性試験 (ラット) | 19 |
| (2) 発生毒性試験 (ラット) | 20 |
| 8. ヒトにおける知見 | 20 |
| III. 国際機関等における評価 | 21 |
| 1. JECFA における評価 | 21 |
| IV. 食品健康影響評価 | 22 |
| 1. 食品健康影響評価について | 22 |
| 表 6 各種試験の無毒性量等の比較 | 24 |
| <別紙 1 : 代謝物/分解物略称> | 25 |
| <別紙 2 : 検査値等略称> | 26 |
| <参照> | 27 |

<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
2022年 6月 28日 第864回食品安全委員会（報告）
2022年 6月 29日から7月28日まで 国民からの意見・情報の募集
2022年 9月 14日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2022年 9月 20日 第873回食品安全委員会（報告）
(9月21日付で厚生労働省に通知)

<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 冽子 | 堀口 逸子 |
| 村田 容常 | 村田 容常 | 村田 容常 |

* : 2011年1月13日から

| (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

<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 |

(2021年9月30日まで)

| | | |
|---------------|-------|-------|
| 青山 博昭 (座長) | 島田 章則 | 寺岡 宏樹 |
| 小川 久美子 (座長代理) | 島田 美樹 | 中西 剛 |
| 青木 博史 | 下地 善弘 | 能美 健彦 |
| 石川 さと子 | 須永 藤子 | 宮田 昌明 |
| 石塚 真由美 | 辻 尚利 | 山本 昌美 |

(2021年10月1日から)

| | | |
|-------------|------|------|
| 青山 博昭 (座長*) | 桑村 充 | 内木 綾 |
|-------------|------|------|

石塚 真由美 (座長代理**) 島田 章則
青木 博史 島田 美樹
稲見 圭子 須永 藤子
伊吹 裕子 寺岡 宏樹

中西 剛
宮田 昌明
山本 昌美

*: 2021年11月15日から

** : 2022年5月19日から

<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>

濱田 修一 (株式会社ボゾリサーチセンター顧問)

舞田 正志 (東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授)

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)

<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>

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)

要 約

抗原虫剤である「ジミナゼン」(CAS No.536-71-0) 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、ラット、イヌ、水牛、ラクダ及びロバ)、亜急性毒性試験(ラット)、慢性毒性試験(イヌ)、発生毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験等の試験成績である。

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。

各種毒性試験の結果から、ジミナゼンの投与による影響は、主に脳(脳幹及び小脳の軟化)及び生殖器(精巣の萎縮等)に見られた。催奇形性は認められなかった。

各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 9 か月間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異常であり、本試験の NOAEL 20 mg/kg 体重/日を本剤の NOAEL とすることが適当であると判断した。

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。

以上から、イヌを用いた 9 ヶ月慢性毒性試験の NOAEL 20 mg/kg 体重/日に安全係数 1000 を適用し、ジミナゼンジアセチレートとして ADI を 0.02 mg/kg 体重/日と設定した。

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-カルバミミドイルフェニル)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. 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)

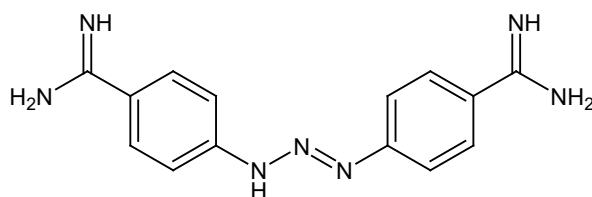
4. 分子式

ジミナゼン：C₁₄H₁₅N₇ (参照 2)

5. 分子量

ジミナゼン：281.32 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

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。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。通常用法・用量で

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

は、ジミナゼンジアセチュレート(CAS (No. 908-54-3))として3～5 mg/kg 体重が筋肉内投与される。(参照 4、5、8、9)

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) 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)

環状(maxicercle)とから構築されている。(参照 5)

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

(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）

(2) 残留物の薬物動態試験（ラット、経口投与）

[¹⁴C]標識ジミナゼンジアセチュレート（3.67 mg/kg 体重）を投与した子牛（雄 1 頭、品種不明）の、投与 7 日後の肝臓をラット（SPF Wistar、雄 3 匹）に経口投与（ラットにおける投与量は、ジミナゼンジアセチュレートとして 0.28～0.32 mg/kg 体重に相当）し、ラットへの投与 24 時間後に尿、胆汁や糞中の放射活性を測定した。

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、34）

(3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与）

ウサギ（NZW、雄 4 匹）に [¹⁴C]標識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、血中、糞尿中及び各種臓器における放射活性を測定した。血中及び各組織中の放射活性は全て未変化体由来と仮定して、各々のジミナゼンジアセチュレート濃度を求めた。

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 日までに投与放射能の 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、35）

(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）

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
($\mu\text{g/mL}$)

| 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)

(6) 薬物動態試験 (牛、筋肉内投与)

子牛 (雄 2 頭、品種不明) に、 $[^{14}\text{C}]$ 標識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、1 頭は投与 7 日後まで、もう 1 頭は投与 20 日後まで血中のジミナゼンジアセチュレート濃度を測定するとともに、それぞれ投与 7 日及び 20 日後に各種臓器等を採取し、組織中のジミナゼンジアセチュレート濃度を測定した。

血中のジミナゼンジアセチュレートは投与 15 又は 45 分後に最高濃度に達した。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、34)

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)

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) ことから、これらは尿中に排泄されると考えられた。

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筋肉内投与 (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 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 8)

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)

(7) 薬物動態試験 (山羊及び羊、筋肉内投与)

山羊 (3頭、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) を筋肉内投与し、HPLC を用いてジミナゼン血漿、尿及び乳中の濃度を計測した。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 指数関数的に減衰した。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、36)

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)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

子牛 (雄 2 頭、品種不明) に¹⁴C 標識ジミナゼンジアセチュレート (3.5 mg/kg 体重) を筋肉内投与し、組織中の残留放射活性を測定した。

組織中のジミナゼンジアセチュレート濃度を表 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、34)

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ジミナゼンアセチュレート濃度 (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推定出来なかった。(参照 3、9、15)

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) ③

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)

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) 未満であった。(参照8、12)

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。

乳汁中濃度は、いず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。
(参照 3、9、15)

(5) 残留試験 (山羊・乳汁)

山羊 (品種及び頭数不明) に、ジミナゼンジアセチレート (2 mg/kg 体重) を静脈内投与 (2 mg/kg 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。

ジミナゼンジアセチレート (3.5 mg/kg 体重) を筋肉内投与 (3.5 mg/kg 体重) した同様の試験において、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。(参照 12)

3. 遺伝毒性試験

ジミナゼンの遺伝毒性試験の結果を表 5 に示した。(参照 8、9、17~26) また、ジミナゼンの代謝物 p-aminobenzamide 及び p-aminobenzimidine 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 27、28)

表 5 ジミナゼンの遺伝毒性試験

| | 検査項目 | 試験対象 | 用量 ^a | 結果 |
|-----------------|-----------|---|--|-------------------------------|
| <i>in vitro</i> | 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> | 500 µg/plate ^b (± S9) | 陰性 (参照 9) |
| | 呼吸欠損変異試験 | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | 詳細不明 | 陽性 (参照 8) |
| | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Ytk ⁺) (TK 座位) | 1 回目：15～1,920 µmol/L 2 回目：4～320 µmol/L (-S9) | 陰性 ^c (参照 17) |
| | 小核試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Ytk ⁺) | 1 回目：19.2～1,228.8 µmol/L 2 回目：250～1,000 µmol/L (-S9) | 陽性 (参照 17) |
| | 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) |
| | 小核試験 | ヒト末梢血リンパ球 | 300 µmol/L | 陽性 (参照 18) |
| | コメットアッセイ | マウスリンパ腫細胞 (L5178Ytk ⁺) | 1 回目：120～ 960µmol/L 2 回目：30～48 µmol/L (-S9) | 陰性 (参照 17) |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | NMRI マウス(一群雌雄各 5 匹、 骨髓細胞) | 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 | 陰性 (参照 9) |

a : ジミナゼンジアセチレートとしての用量

b : 原著では、単位としてµg/mL が用いられているが、µg/plate の間違いだと判断し、修正した。

c : 960 µmol/L 以上で相対的生存率が 20%未満となった。

表 6 p-Aminobenzamide の遺伝毒性試験結果

| 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. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> | 0.8 ~ 10000 μg/plate (±S9) | 陰性 (参照 27) |
| | DNA 損傷試験 (UDS) | ヒト細胞 (A 549) | 1~1000 μg/mL (±S9) | 陰性 (参照 27) |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | NMRKf マウス (一群雌雄 各 5 匹、骨髄細胞) | 2000 mg/kg 体重、 単回強制経口投与、 投与 24, 48, 72 時 間後に骨髄採取 | 陰性 (参照 27) |

表 7 p-Aminobenzamidine の遺伝毒性試験結果

| 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. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> | <i>S. typhimurium</i> ^a 156~5000 μg/plate (±S9) <i>E. coli</i> ^b 39.1~5000 μg/plate (-S9) 156~5000 μg/plate (+S9) | 陰性 (参照 28) |

a : TA100、TA1535 及び TA1537 は 2500 μg/plate 以上 (±S9) で、TA98 は 5000 μg/plate (±S9) で生育阻害

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

ジミナゼンについては、一部の DNA に直接的な作用を示すといういくつかの報告がある。(参照 8)

ただし、DNA への作用メカニズムは、インターカレート (intercalating) ではなくマイナーグループ結合 (minor groove binding) であると考えられている。(参照 8、17)

ジミナゼンは、なかでも、アデニン (A) 及びチミン (T) が豊富な配列に高い親和性を示すとされる。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り、小型環状 DNA の塩基配列の 60~72.8% は A 及び T で占められる。(参照 5、20~22) そのため、ジミナゼンは、核の DNA よりもミトコンドリア DNA に可逆的にマイナーグループ結合すると報告されている。(参照 19、22~25)

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ゼ II 抑制剤であるが、他のマイナーグループ結合剤よりもその作用は弱いと報告されている。(参照 17、25、26)

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、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 の働きを抑制するため

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 塩基対を含むマイナーグループ）であることに留意する必要がある。ジミナゼンは *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、細菌復帰突然変異試験での陽性に代表されるいわゆる、直接的な DNA 反応性ではないと考えられる。

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。（参照 8、12、27、28）

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。

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レート の皮下投与による LD₅₀ は 258 mg/kg 体重であった。（参照 8）

マウス（系統、性別及び匹数不明）に、ジミナゼンジアセチ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 29）

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）

(2) 急性毒性試験（イヌ）

ジミナゼンジアセチ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）

イヌ（品種及び性別不明、2 匹/群）にジミナゼンジアセチ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）

(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）

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）

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）

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、肺はうっ血並びに水腫を呈し、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）

(4) p-Aminobenzamide の急性毒性試験（ラット）

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 体重超であった。（参照 27）

5. 亜急性毒性試験

(1) 3 から 9 か月間反復投与毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 20 匹/群）に、ジミナゼンジアセチュレートを 5 週間混餌投与（630、1,600 及び 4,000 ppm）した後に、混餌濃度を 50% 増加（それぞれ 945、2,400 及び 6,000 ppm）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ュレートを 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)

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。³ (参照 8)

食品安全委員会は、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。

(2) 亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料 4>

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レート⁴ 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)

JECFA は、本試験に NOAEL 等を設定していない。(参照 8)

(3) 15 日間亜急性毒性試験 (牛) <参考資料 5>

去勢牛 (品種不明、雄 1 頭) に、ジミナゼンジアセチレート⁵ 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、30)

JECFA は、本試験に NOAEL 等を設定していない。(参照 8)

³ 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。

⁴ 経口投与で実施されていないことから、参考資料とした。

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。

(4) p-Aminobenzamide の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁶>

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。

試験実施者は、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 27)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

(1) 9 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

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⁶ 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。

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異常がみられた。(参照 8)

JECFA は、NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 8)

食品安全委員会は、本試験において、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 を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

7. 生殖発生毒性試験

二世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)

妊娠ラット (Wistar 系、雌 22~24 匹/群) 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、流涎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⁶ 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

⁶ 結果の詳細が不明であることから、参考資料とした。

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ではなく、背景データの範囲内であった。(参照 9、15)

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

食品安全委員会は、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 を 400 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、雌 19~20 匹/群) に、ジミナゼンジアセチュレート (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/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 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。全ての胎児について、奇形学的検査が実施された。

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。

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、31)

JECFA は、本試験の NOEL を 500 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 9)

食品安全委員会は、母動物において、体重増加抑制が 250 mg/kg 体重/日以上投与群でみられたことから、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日、胎児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/日投与群においてみられたことから、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

8. ヒトにおける知見

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た。(参照 8、32)

III. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

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

JECFA 第 42 回会合（1994 年）では、新たに薬物動態・残留試験、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。ジミナゼンジアセチレートは、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、及び亜急性毒性試験（食品安全委員会は慢性毒性試験と記載）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。

また、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）

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。

ジミナゼンは、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、*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、その作用は可逆的であり、直接的な DNA 反応性ではないと考えられる。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 300～500 mg/kg 体重/日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の異常がみられた。

ラットを用いた発生毒性試験の結果から、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において体重増加抑制がみられ、胎児においては 800 mg/kg 体重/日投与群で発育遅延が、1000 mg/kg 体重/日投与群で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イヌを用いた 9 か月間慢性毒性試験における脳幹及び小脳の軟化病巣、精巣萎縮及び前立腺異常であり、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 10 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 1000 で除した、0.02 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。

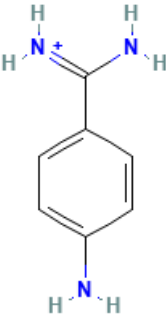
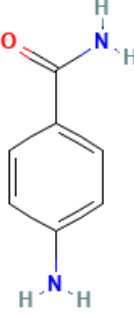
ADI 0.02 mg/kg 体重/日 (ジミナゼンジアセチレートとして)

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。

表 6 各種試験の無毒性量等の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | |
|-----------------|---------------|---|--|--|
| | | | JECFA | 食品安全委員会 |
| ラット | 3～9 か月間反復投与試験 | 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 | 9 か月間慢性毒性試験 | 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異常 | 20 脳幹及び小脳に軟化病巣、精巣萎縮及び前立腺異常 |
| 毒性学的 ADI | | | 0～0.1 mg/kg 体重/日 NOAEL：20 mg/kg 体重/日 SF：200 | 0.02 mg/kg 体重/日 NOAEL：20 mg/kg 体重/日 SF：1000 |
| 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 か月間慢性毒性試験 (イヌ) |
| ADI | | | 0～0.1 mg/kg 体重/日 | 0.02 mg/kg 体重/日 |

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 名称 | 構造式 |
|--------------------|---|
| p-aminobenzamidine |  <p>The structure shows a benzene ring with an amino group (-NH₂) at the para position (bottom) and a guanidino group (-C(=NH⁺)NH₂) at the top position. The nitrogen atoms in the guanidino group are blue, and the positive charge is indicated by a '+' sign.</p> |
| p-aminobenzamide |  <p>The structure shows a benzene ring with an amino group (-NH₂) at the para position (bottom) and an amide group (-C(=O)NH₂) at the top position. The carbonyl oxygen is red, and the nitrogen in the amide group is blue.</p> |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称等 | 名称 |
|------------------|--|
| ADI | acceptable daily intake : 許容一日摂取量 |
| 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-observed-adverse-effect level : 無毒性量 |
| NOEL | No-observed-effect level : 無作用量 |

<参照>

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（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
2. PubChem : COMPOUND SUMMARY” Diminazene”、CAS Common Chemistry “Diminazene”、NITE 化学物質総合情報提供システム
3. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animal and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-6, 1995 <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-6-diminazene.pdf>
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
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. 株式会社岩波書店, 2002年
6. Bacchi CJ: Chemotherapy of Human African Trypanosomiasis. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases, 2009; 2009: 1-5.
7. Kuriakose S, Uzonna JE: Diminazene aceturate (Berenil), a new use for an old compound? International Immunopharmacology, 2014; 21: 342-345.
8. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The thirty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 25, 1990
<http://imchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je09.htm>
9. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 33, 1994
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je10.htm>
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
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料（再評価申請書概要の抜粋）」
12. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-2, 1990 ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-diminazene_aceturate.pdf
13. PubChem Compound: 4-aminobenzamidine, 4-aminobenzamide.
14. SIMCYP Home page: Free ADME Tooles (<http://www.simcyp.com/ProductServices/FreeADMETools/>)
15. JECFA: Diminazene: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. The Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 1995; 851: 30~41
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_851.pdf
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試験報告書 平成19年10月25日」
17. Boos G, Stopper H: Genotoxicity of several clinically used topoisomerase II inhibitors. Toxicology Letters, 2000; 116: 7-16
18. Rosefort C, Fauth E, Zankl H: Micronuclei induced by aneugens and clastogens in

- mononucleate and binucleate cells using the cytokinesis block assay. *Mutagenesis*, 2004 Jul; 19(4): 277-284.
19. Abu-Daya A, Brown PM, Fox KR: DNA sequence preferences of several AT-selective minor groove binding ligands. *Nucleic acids research*, 1995 Sep 11; 23(17): 3385-3392
 20. Barrois M, Riou G, Galibert F: Complete nucleotide sequence of minicircle kinetoplast DNA from *Trypanosoma equiperdum*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1981 Jun; 78(6): 3323-3327
 21. Chen KK, Donelson JE: Sequences of two kinetoplast DNA minicircles of *Trypanosoma brucei*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1980 May; 77(5): 2445-2449
 22. Snowden TE, Pan YM, Valenzuela MS: Inhibition of DNA replication by berenil of bacterial plasmids containing poly(dA)-poly(dT) sequences. 2D gel analysis of replicative intermediates. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-grand)*, 2002; 48 Online Pub: OL279-288
 23. Pearl LH, Skelly JV, Hudson BD, Neidle S: The crystal structure of the DNA-binding drug berenil: molecular modeling studies of berenil-DNA complexes. *Nucleic Acids Research*, 1987 Apr 24; 15(8): 3469-3478
 24. Portugal J, Waring MJ: Comparison of binding sites in DNA for berenil, netropsin and distamycin. A footprinting study. *Euro J Biochem*, 1987; 167(2): 281-289
 25. Zuma AA, Cavalcanti DP, Maia MC, de Souza W, Motta MC: Effect of topoisomerase inhibitors and DNA-binding drugs on the cell proliferation and ultrastructure of *Trypanosoma cruzi*. *International journal of antimicrobial agents*, 2011 May; 37(5): 449-456
 26. Portugal J: Berenil acts as a poison of eukaryotic topoisomerase II. *FEBS letters*, 1994 May 16; 344(2-3): 136-138
 27. ECHA : registration dossier “p-aminobenzamide”
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11042/1/1>
 28. 最終報告書 : p-aminobenzamide の細菌を用いる復帰突然変異試験. 2021年3月22日
 29. Harant J: Chemotherapy and chemoprophylaxis of *Trypanosoma evansi* infection (Bali strain) in the mouse. *Veterinary Bulletin*, 1979; 45: ab 3941
 30. Naudé TW, Basson PA, Pienaar JG: Experimental diamidine poisoning due to commonly used babecides. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 1970; 37(3): 173-184
 31. Yoshimura H: Teratological assessment of the antiprotozoal, diminazene diaceturate, in rats. *Toxicology Letters*, 1990; 54 (1): 55-59
 32. Abaru DE, Liwo DA, Isakina D, Okori EE: Retrospective long-term study of Berenil by follow-up of patients treated since 1965. *Tropenmedizin und Parasitologie*, 1984; 35 (3): 148-150

- 33 KELLNER, H-M., ECKERT, H.G. & VOLZ, M.H. (1985). Studies in cattle of the anti-trypanosomal drug diminazene-aceturate (Berenil). *Trop.Med.Parasitol.*, 36, 199-204
- 34 GILBERT, R.J. & NEWTON, B. (1982). Pharmacokinetics and efficacy of the trypanocide diminazene aceturate (Berenil) in rabbits. *Vet.Rec.*, 111, 397.
- 35 ALIU, Y.O., ODEGAARD, S. & SOGNEN, E. (1984). Diminazene, Berenil: Bioavailability and disposition in dairy goats. *Act.Vet.Scand.*, 25, 593-595

ジミナゼンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年6月29日～令和4年7月28日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 3通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答

| 頂いた意見・情報※ | 食品安全委員会の回答 |
|---|---|
| <p>【意見1】 反対です。少しでも危険性のあるものは無くしていくべきだと感じます。</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した動物用医薬品の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 ・食品安全委員会は、許容一日摂取量に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。 ・動物用医薬品の承認及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。 |
| <p>【意見2】 安全係数を1000としているところは評価できますが、リスクについて不明点が多い状況なので、国民のリスクを最小化する観点から、一律残留禁止（&使用禁止）とすべきではないでしょうか？</p> | |

その他の意見が1件あった。

※頂いたものをそのまま掲載しています。