

（案）

動物用医薬品評価書

ジミナゼン

2012年4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	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験（ラット、経口及び皮下投与）	6
(2) 薬物動態試験（ラット、経口投与）	6
(3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与）	6
(4) 薬物動態試験（イヌ、筋肉内投与）	6
(5) 薬物動態試験（サル、経口及び筋肉内投与）	7
(6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与）	7
(8) 薬物動態試験（山羊及び羊、筋肉内投与）	8
2. 残留試験	8
(1) 残留試験（牛）①	8
(2) 残留試験（牛）②	8
(3) 残留試験（牛）	9
(4) 残留試験（牛・乳汁）	9
(5) 残留試験（山羊・乳汁）	10
3. 遺伝毒性試験	10
4. 急性毒性試験	11
(1) 急性毒性試験（マウス）	11
(2) 急性毒性試験（イヌ）	11
(3) 急性毒性試験（水牛、ラクダ及びロバ）	12
5. 亜急性毒性試験	12
(1) 3、6又は9ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、混餌及び経口投与）	12
(2) 10日間亜急性毒性試験（イヌ、筋肉内投与）＜参考データ＞	13
(3) 9ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）	13

（4）15日間亜急性毒性試験（牛、筋肉内投与）〈参考データ〉	14
6. 慢性毒性及び発がん性試験	14
7. 生殖発生毒性試験	14
（1）生殖発生毒性試験（ラット、経口投与）	14
（2）発生毒性試験（ラット、経口投与）	15
8. ヒトにおける知見	15
Ⅲ. 食品健康影響評価	16
1. JECFAにおける評価	16
2. 食品健康影響評価について	16
表7 JECFAにおける各種試験の無毒性量等の比較	18
〈別紙：検査値等略称〉	19
〈参照〉	20

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 厚生労働大臣より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

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

（2011 年 1 月 7 日から）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

5

6

7 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2011 年 10 月 1 日から）

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

8

9

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

要 約

抗原虫剤である「ジミナゼンジアセチュレート (CAS (No. 908-54-3))」について、JECFA レポート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）、生殖発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験等である。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗原虫剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ジミナゼン

7 英名：Diminazene

8

9 3. 化学名

10 ジミナゼンジアセチュレート（参照 2）[2: Merk Index]

11 CAS (No. 908-54-3)

12 英名：4,4'-(diazamino)dibenzamidine diacetate

13

14 4. 分子式

15 ジミナゼンジアセチュレート： $C_{22}H_{29}N_9O_6$ （参照 2、9）[2: Merk Index][9: FNP41-6]

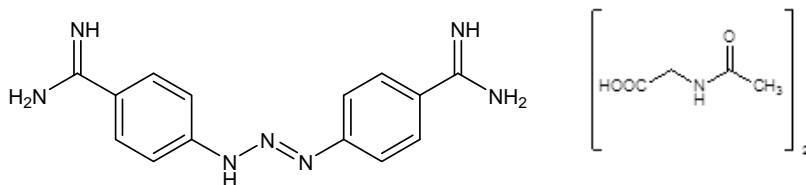
16

17 5. 分子量

18 ジミナゼンジアセチュレート：515.5（参照 2、9）[2: Merk Index][9: FNP41-6]

19

20 6. 構造式



(参照 2) [2: Merk Index]

21

22 7. 使用目的及び使用状況

23 ジミナゼンは、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
24 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
25 結合して運動核質 (kinetoplast) の再生複製を阻害する機序も考えられている。この
26 ことによるものである。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
27 mg/kg 体重が筋肉内投与される。

28 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
29 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。ヒト用医薬
30 品としては使用されていない。

31 また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。基準値はジミ
32 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
33 されている。（参照 1、3～6）[1: 告示][3: 家畜薬理学][4: 動薬検データベース][5: JECFA FAS25]

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

1 [6: JECFA FAS33-1]

2 3 II. 安全性に係る知見の概要

4 本評価書では、JECFA レポート、メーカー提出資料等を基に、毒性に関する主な知
5 見を整理した。（参照 5～11）検査値等略称を別紙に示した。

6 1. 薬物動態試験

7 (1) 薬物動態試験（ラット、経口及び皮下投与）

8 ラットに、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、
9 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
10 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。

11 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
12 µg/mL であり、投与 28～48 時間後では検出されなかった 0 µg/mL であった (Raether et al.,
13 1972)。（参照 5） [5: JECFA FAS25-2. 1]

14 15 (2) 薬物動態試験（ラット、経口投与）

16 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）した子牛の肝
17 臓をラットに経口投与（ラットにおける経口投与量は 0.28～0.32 mg/kg 体重）し、薬
18 物動態試験が実施された。

19 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
20 わずかな量（0.24～0.43 %）が見られた。投与量の 25～35 % が吸収されると推測され
21 たが、親化合物及び代謝物の割合は分からなかった (Kellner et al., 1985)。（参照 5） [5: JECFA
22 FAS25-2. 1]

23 24 (3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与）

25 ウサギに、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
26 態試験が実施された。

27 血中では二相性の薬物動態が見られ、最高濃度は投与 15 分後（1.3 µg/mL）及びで認
28 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、
29 肝臓で 40 ppm、脳で 2.5 ppm 及び腎臓で 3 ppm であった。筋肉を含めた他の組織中濃
30 度は低かった（筋肉で 2.1 ppm、他の組織で 0.4～2.0 ppm）。投与後 7 日までに投与量
31 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 (Gilbert &
32 Newton, 1982; Gilbert. 1983)。（参照 5） [5: JECFA FAS25-2. 1]

33 34 (4) 薬物動態試験（イヌ、筋肉内投与）

35 イヌ（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*
36 属 菌に対する抗細菌活性により、血清中濃度が調べられた。

37 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
38 されたが、投与 16 時間後には 1 µg/mL 未満となった。（参照 7） [7: ノバルティス 申請書
39 概要の抜粋-[4]]

40

1 表 1 イヌにおけるジミナゼンジアセチュレートの筋肉内投与後の血清中濃度
2 (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

3
4 (5) 薬物動態試験（サル、経口及び筋肉内投与）

5 サル（アカゲザル）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
6 肉内投与（20 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

7 ~~血漿中濃度は 20 mg/kg 体重の筋肉内投与では投与 25 分後に、40 mg/kg 体重の経口~~
8 ~~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~~
9 ~~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、~~
10 ~~消失半減期は 1～2 時間及び 18～19 時間であった (Raether et al., 1974)。(参照 5) [5; JECFA~~
11 ~~FAS25-2. 1]~~

12
13 (6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与）

14 子牛（2 頭）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、
15 薬物動態試験が実施された。

16 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
17 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、
18 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
19 た (Kellner et al., 1985)。(参照 5) [5; JECFA FAS25-2. 1]

20 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
21 つの代謝物、p-aminobenzamidine (22 %) 及び p-aminobenzamide (4 %) が検出さ
22 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 (Klatt & Hajdu,
23 1971) (Kellner et al., 1985)。(参照 5、8) [3; JECFA FAS25-2. 1][6; FAO FNP41-2]

24
25 牛に、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
26 血漿中濃度は投与 30 分後に見られ、最高濃度は 4.5 μg/mL であった (Klatt & Hajdu, 1971;
27 Klatt & Hajdu, 1976)。(参照 5) [5; JECFA FAS25-2. 1]

28
29 牛においては、ジミナゼンは、~~不可逆的に~~ヘモグロビンなどの血液タンパク質と不可
30 逆的に結合すると考えられた (Alvi et al., 1985)。(参照 5) [5; JECFA FAS25-2. 1]

1 (8) 薬物動態試験（山羊及び羊、筋肉内投与）

2 山羊に、ジミナゼンジアセチュレート（3.5 mg/kg 体重）を筋肉内投与したところ、
3 全身利用率は 44～46 % と算出された (Aliu et al., 1984)。血漿中濃度は投与 1 時間後以内に
4 最高に達し、その後は 3 指数的 (triexponential) に減衰した。山羊の血漿中半減期
5 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。

6
7 羊に、ジミナゼンジアセチュレート（3.5 mg/kg 体重）を筋肉内投与したところ、血
8 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。血漿タンパク質結
9 合率は高く (65～85 %)、濃度依存的であった。(参照 5) [5; JECFA FAS25-2.1]

11 2. 残留試験

12 (1) 残留試験（牛）①

13 子牛 (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
14 重）し、組織中の残留濃度が調べられた。

15 組織中濃度を表 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
16 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 日後ともに低かつ
17 った (Kellner et al., 1985)。(参照 5、8、9) [5; JECFA FAS25-2.1] [8; FAO FNP41-2] [9; FAO FNP 41-6]

18
19 表 2 牛におけるジミナゼンジアセチュレートの筋肉内投与後の組織中濃度
20 (mg eq /kg)

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

21
22 (2) 残留試験（牛）②

23 若齢牛 (German Black Pied 種、体重 247～264 kg、雌雄各 7 頭) に、ジミナゼン
24 ジアセチュレートを単回筋肉内投与 (3.56 mg/kg 体重) し、HPLC により血漿及び組
25 織中の残留濃度が測定された。血漿中濃度は投与後 35 日間測定され、組織中濃度は投
26 与 21、28 及び 35 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び投与部位筋肉について測定された。

27 平均組織中濃度を表 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
28 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
29 下であった。組織中の最高濃度は投与部位筋肉で見られた。組織中濃度は筋肉中よりも
30 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

1 あった。筋肉中における半減期は濃度が検出限界に近い¹ため推定出来なかった(Klatt &
2 Shcmidt, 1991b)。(参照 6、9、11) [6; JECFA FAS33-2.1] [9; FAO FNP 41-6][11; TRS851]

3
4 表 3 牛におけるジミナゼンジアセチュレート¹の単回筋肉内投与後の平均組織中濃度
5 (µg/kg)

組織	投与後日数 (日)			T _{1/2} (日)
	21	28	35	
肝臓	6764	3756.8	1374.8	6.1
腎臓	2619.5	1913.8	712.3	7.7
筋肉	381.3*	158.3	143.8	—
投与部位筋肉	9337.3	5708.5	2657.3	6.2

6 * : 1例で100 µg/kg未満であったため、3例の平均値。

n=4

7 (3) 残留試験 (牛)

8 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
9 セチュレートとして10 mg/kg体重) し、60日間の休薬期間の後に、肝臓、腎臓、小腸、
10 脂肪、筋肉及び投与部位を採取し、組織中のジミナゼン濃度がLC/MSにより測定され
11 た。

12 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 ppm) 未満
13 であった。(参照10) [10; 動物用医薬品検査所]

14
15
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
17 ジミナゼン濃度 (ppm)

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

18 検出限界：肝臓 0.2 ppm、腎臓 0.1 ppm、小腸 0.07 ppm、脂肪 0.01 ppm、筋肉 0.006 ppm

19 ND：検出限界未満

20 *：再測定を含めた平均値

21 (4) 残留試験 (牛・乳汁)

22 牛に、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
23 汁中の濃度が調べられた。

24 乳汁中最高濃度 (0.2~0.5 µg/mL) は投与6時間後に見られた。乳汁中濃度は投与30
25 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
26 下であった(Klatt & hajdu, 1971)。(参照5、8) [5; JECFA FAS25-2.1] [8; FAO FNP 41-2]

1
2 泌乳牛（4頭）に、ジミナゼンジアセチュレート（3.56 mg/kg 体重）
3 し、投与 7.5、24、31.5、48、55.5、72、240、360 及び 480 時間後の乳汁中の濃度が
4 HPLC により測定された。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
5 mg/L）未満であった（Klatt & Schmidt, 1991a）。（参照 6、9、11） [6; JECFA FAS33-2.1] [9; FAO
6 FNP 41-6] [11; TRS851]

7
8 **（5）残留試験（山羊・乳汁）**

9 山羊に、ジミナゼンジアセチュレートを静脈内投与（2 mg/kg 体重）したところ、乳
10 汁中最高濃度（1.68 ppm）は投与 4 時間後に見られた。

11 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
12 て、投与 72 時間後の乳汁中に痕跡程度の量（0.05 ppm）が検出された（Aliu et al., 1984）。
13 （参照 8） [8; FAO FNP41-2]

14
15 **3. 遺伝毒性試験**

16 遺伝毒性試験の結果を表 5 及び 6 に示した。（参照 5、6） [5; JECFA FAS25-2.2.5] [6; JECFA
17 FAS33-2.2.2]

18
19 表 5 *in vitro* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量*	結果
復帰突然変異試験 (Mullar, 1989)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0～500 µg/mL (±S9)	陰性
前進突然変異試験 (Mullar, 1988b)	CHL V79 細胞 (HGPRT 座 位)	10～100 µg/mL (–S9) 10～150 µg/mL (+S9)	陰性

20 *：ジミナゼンジアセチュレートとしての用量

21
22 表 6 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量*	結果
小核試験 (Mullar, 1988a)	マウス骨髄	0、1,500 mg/kg 体重、 強制経口投与、24、48 及 び 72 時間後にと殺	陰性

23 *：ジミナゼンジアセチュレートとしての用量

24
25 上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であるこ
26 とから、ジミナゼンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

1 4. 急性毒性試験

2 (1) 急性毒性試験（マウス）

3 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7にまとめた。

4

5 表7 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 (Berenil-Toxicology, 1988)	258
	腹腔内 (Harant, 1979) (参照12)	75 (耐容量)

6

7 マウスに、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
8 で耐容性を示した。(Harant, 1979) (参照12)

9 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
10 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
11 は、自発運動、知覚過敏 (tactile hyperesthesia) 及び歩行失調 (uncoordinated gait)
12 の増加であった (Muller, 1988)。 (参照5、12) [5; JECFA FAS25-2.2.1]

13

14 (2) 急性毒性試験（イヌ）

15 ジミナゼンジアセチュレートを投与されたイヌにおいて、脳損傷脳障害が報告されて
16 いる (Aburu et al., 1984; Losos & Crockett, 1969)。

17 イヌにおいて、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
18 運動を伴う痙攣性麻痺、後弓反張及び眼振が見られた。投与部位では、筋肉内出血及び
19 びまん性慢性筋肉内水腫が観察された (Losos & Crockett, 1969)。

20 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
21 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 (Fussganger & Bauer,
22 1958)。 (参照5) [5; JECFA FAS25-2.2.1]

23

24 イヌ (犬種不明、2匹/群) にジミナゼンジアセチュレートを単回筋肉内投与 (10、15、
25 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
26 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
27 告されたものと同様であった。脳幹の広範囲な出血性軟化が、中脳及び間脳にも見ら
28 れた (Losos & Crockett, 1969)。 (参照5) [5; JECFA FAS25-2.2.1]

29

30 イヌにおける肝毒性が3.5 mg/kg 体重の単回投与 (投与経路不明) で報告されている
31 が、寄与因子として既存の肝疾病を除外することができなかった (Opping, 1969)。 (参照5)
32 [5; JECFA FAS25-2.2.1]

33 [専門委員よりコメント]

34 ・評価に値しないのではないのでしょうか？

- 1 ・1 用量、単回で、投与経路や基礎疾患の有無も不明とのことで、評価に用いるには無理
2 のあるデータと考えます。（削除で宜しいのではないのでしょうか。）
3

4 (3) 急性毒性試験（水牛、ラクダ及びロバ）

5 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（雌）では、
6 静止時振戦及び不穏が見られた。デキストロースの静脈内投与後、被験動物は回復した
7 (Verma et al., 1970)。（参照 5） [5; JECFA FAS25-2.2.1]
8

9 水牛（子牛）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
10 性を示した。推奨用量の6倍量（21 mg/kg 体重）を投与された牛では、急性影響は起
11 こらなかった(Fairclough, 1963)。
12

13 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、~~脳損傷~~脳障害が報告されて
14 いる(Aburu et al., 1984)。

15 トリパノソーマの感染を予防するため、ロバ（計154頭）に3ヶ月毎にジミナゼンジ
16 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。

17 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
18 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
19 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
20 動物は投与14～30日後に回復した。死後死亡動物の剖検では、小脳に肉眼的及び顕微
21 鏡学的な出血が見られた(Boyt et al., 1971)。
22

23 推奨治療用量を筋肉内投与（3.5 mg/kg 体重）されたラクダは、ジミナゼンへの耐容
24 性を示した(Schillinger & Rottchere, 1986)。

25 ヒトコブラクダ（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
26 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
27 見られた。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
28 っ血及び脂肪変化の痕跡を伴う出血があった。腎臓及び心臓の出血及びうっ血性変化の
29 ほかに脳及び膀胱のうっ血が見られた(Homeida et al., 1981)。（参照 5） [5; JECFA FAS25-2.2.1]
30

31 5. 亜急性毒性試験

32 (1) 3、6又は9ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、混餌及び経口投与）

33 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
34 投与（630、1,600及び4,000 ppm）した後、混餌濃度を50%増加（それぞれ945、
35 2,400及び6,000 ppm）した。10匹/群を投与3ヶ月後にと殺し、残りの動物は計9ヶ
36 月間混餌投与された。

37 別のラット（雌雄各15匹/群）に、ジミナゼンジアセチュレートを3ヶ月間強制経口
38 投与（63及び160 mg/kg 体重/日）した。その後、雌雄各5匹をと殺し、残りの動物は
39 さらに3ヶ月間投与された。

40 毒性所見は見られず、摂餌量、体重、血液学的検査、血糖値又は尿検査に影響は見ら

1 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
2 要臓器においても、見られなかった(Baeder et al., 1975)。(参照 5) [5; JECFA FAS25-2.2.2.1、
3 3. COMMENTS]

4 本試験における NOAEL は、9 ヶ月間経口投与試験の結果より最高用量の 300~500
5 mg/kg 体重/日と考えられた。

7 (2) 10 日間亜急性毒性試験（イヌ、筋肉内投与）〈参考データ〉

8 イヌ(6 ヶ月齢から 7 歳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
9 な犬種)に、ジミナゼンジアセチレート(3.5 mg/kg 体重/日)を 2 日間連続投与又は毒性が見られるまでの
10 間、最長 10 日間筋肉内投与(3.5 mg/kg 体重/日)した。

11 2 日間の連続投与(3.5 mg/kg 体重/日、雌雄各 3 匹/群)では、毒性所見は見られなか
12 った。

13 イヌ(雌雄各 3 匹/群)に、ジミナゼンジアセチレートを毒性が見られるまで投与(3.5
14 mg/kg 体重/日、雌雄各 3 匹/群)した場合の結果、投与 6~9 日目に雌雄各 2 例が中枢
15 神経毒性の所見を示し、10 日目までにこれら 4 例全てがと殺された。残りの 2 例は影響
16 を受けなかった。

17 さらに別の試験では、イヌ(雌雄各 3 匹/群)に、ジミナゼンジアセチレートを同様
18 の方法で毒性が見られるまで筋肉内投与(10.5 mg/kg 体重/日、雌雄各 3 匹/群)した場
19 合には、3~5 日目に全例が死亡した。

20 これらの試験において、影響を受けた動物には全て、小脳、中脳、延髄、視床などの
21 出血及び軟化巣により特徴付けられる小脳病変を示した。やグリア細胞の変性が認めら
22 れた。それらは一般に両側性であった(Naude et al., 1970)。(参照 5、14) [5; JECFA
23 FAS25-2.2.2.2]

24 [専門委員よりコメント]

- 25 ・と殺個体の病理所見は？
26

27 (3) 9 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）

28 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 ヶ月間
29 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。

30 60 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄各 1 匹が死亡した。

31 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
32 ら、血液学的検査、尿検査、血清分析及び血糖値に特別な毒性学的な影響は見られなか
33 った。

34 60 mg/kg 体重/日投与群では、脳幹及び小脳に軟化病巣が見られ、また精巣の萎縮及
35 び前立腺の機能不全が見られた(Scholz & Brunk, 1969)。(参照 5) [5; JECFA FAS25-2.2.2.2、
36 3. COMMENTS]

37 本試験における NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。

38 [専門委員よりコメント]

39 ≪脳幹及び小脳に軟化病巣≫

40 器質障害を示唆する変化であり、9 か月以上の長期反復投与で、どのような毒性となる

1 かについての追加データがないため、ADI 設定のための安全係数は、より高く取るべき
2 と思います。

3 ・脳幹や中脳の出血性軟化は、イヌの急性毒性でも観察されており、この剤による特徴的
4 な所見のようですが、血液検査で異常はみられておらず、この出血～軟化の傾向機序は
5 不明です。

6 ≪前立腺の機能不全≫

7 ・意味するところが不明瞭ですが、1969年の論文からの記述で、JECFA のレポートにも
8 "prostatic dysfunction とあり、代案がありません。

9

10 (4) 15 日間亜急性毒性試験（牛、筋肉内投与）＜参考データ＞

11 去勢牛（1 頭）に、ジミナゼンジアセチュレート（7 mg/kg 体重
12 /日）した。3 日目から GOT 及び GPT が上昇した。運動失調及び振戦を含む中枢神経様
13 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、
14 特に肝臓において著明で、内小葉から中心小葉にわたる広汎な小胞化が認められた。肺
15 ではうっ血及び浮腫が認められた。脳では（2）10 日間亜急性毒性試験（イヌ、筋肉内
16 投与）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明らか
17 となつた認められた (Naude et al., 1970)。 (参照 5、14) [5; JECFA FAS25-2.2.2.3]

18

19 牛（雄 1 頭）に、ジミナゼンジアセチュレート（7 mg/kg 体重/
20 日）した。3 日目からトランスアミナーゼが上昇した。14 日目から不精、運動失調及び
21 振戦が見られ、18 日目に死亡した。剖検では、脳に著変はなく、肝臓、腎臓及び筋肉の
22 脂肪変性が認められ、特に肝臓において著明で、内小葉から中心小葉にわたる広汎な小
23 胞化が認められた。(参照 7) [7; ノバルティス 申請書概要の抜粋-[2]]

24 [専門委員よりコメント]

25 ≪不精≫

26 ・最適な表現とは思えませんが、日本語の報告書そのものであり、代案がありません。

27

28 6. 慢性毒性及び発がん性試験

29 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

30

31 7. 生殖発生毒性試験

32 二世代繁殖毒性試験及び非げっ歯類を用いた発生毒性試験は実施されていない。

33 (1) 生殖発生毒性試験（ラット、経口投与）

34 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
35 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
36 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。母
37 動物を妊娠 21 日にと殺し、帝王切開で分娩させ、胎児の生存数、死亡数並びに吸収胚
38 数、胎盤数、黄体数が顕微鏡学的検査で調べられた。

39 母動物において、全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、
40 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

1 び 400 mg/kg 体重/日投与群では、一般症状、摂餌量又は体重増加に影響は見られな
2 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
3 が見られ、母体毒性が明らかであった。

4 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
5 は見られなかった。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
6 g 以下の体重の胎児数の軽度の増加、~~不十分な骨格骨化不全~~及び胎盤重量の低下により
7 示される胎児の発達遅延が見られた。形態学的検査では、奇形は見られなかった。投
8 与群の胎児発達における軽微な異常及び変異の発生率は、~~当時の~~対照群で観察された発
9 生率よりも高くなく、背景データの範囲内であった(Baeder et al., 1991)。(参照 6、11)

10 [6; JECFA FAS33-2.2.1] [11; WHO 851-3.5.1]

11 本試験において、母動物及び胎児に対する NOAEL は 400 mg/kg 体重/日と考えられ
12 た。催奇形性は見られなかった。

13 (2) 発生毒性試験（ラット、経口投与）

14 妊娠ラット（雌 19～20 匹/群動物数不明）の妊娠 8～15 日に、ジミナゼンジアセチュ
15 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
16 重/日）し、妊娠 21 日にと殺し、着床数、吸収数及び生存胎児数が調べられた。全胎児
17 は奇形学的検査により調べられた。

18 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
19 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
20 た。

21 胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、母体毒性、胎児の吸収胚数の有意な
22 増加及び胎児体重の有意な低下が見られた。胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査
23 では、被験物質投与に関連すると考えられる母体毒性が見られた 1,000 mg/kg 体重/日投
24 与群でも異常は見られなかった(Yoshimura, 1991)。(参照 6、11、15) [6; JECFA FAS33-2.2.1]
25 [11; WHO 851-3.5.1]

26 本試験において、母動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、及び胎児に対する
27 NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は見られなかった。

28 8. ヒトにおける知見

29 初期のアフリカネトリパノソーマ症のため 12～109 ヶ月前にジミナゼンジアセチュ
30 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
31 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
32 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、
33 吐き気、嘔吐や麻痺等の、ヒトにかなりの様々な副作用をもたらすことが知られて
34 いるが、それらは可逆的と考えられたそのグループでは副作用は見られなかった(Abaru, et al.,
35 1984)。(参照 5、13) [5; JECFA FAS25-2.3]

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

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、ADI 設定はできないとされた。

5 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、
6 胎児毒性及び遺伝毒性試験が追加された。ジミナゼンジアセチュレートは、小核試験、
7 細菌及び哺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にお
8 いて、発がん性の可能性を示唆するような反応が予測される病変は認められなかったこ
9 とから、発がん性に対する懸念はないと判断された。

10 JECFA は、イヌの 9 ヶ月間亜急性毒性試験における NOAEL 20 mg/kg 体重/日に安
11 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
12 200 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 5、6） [5; JECFA
13 FAS25-3] [6; JECFA FAS33-4]

14

15 2. 食品健康影響評価について

16 慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、ジミナゼンジアセチュレートは遺
17 伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられ、追加の
18 安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

19 生殖発生毒性に関しては、二世世代繁殖毒性試験及び非げっ歯類を用いた発生毒性試験
20 は実施されていない。が、ジミナゼンジアセチュレートはラットを用いた生殖発生毒性
21 試験の結果から、ジミナゼンジアセチュレートに催奇形性胎児発達における軽微な異常
22 及び変異の発生率の増加は認められず、母動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、
23 及び胎児に対する NOAEL は 400 mg/kg 体重/日であった。

24

25 毒性試験において、最も低い用量で認められた影響はイヌを用いた 9 ヶ月間亜急性毒
26 性試験における体重減少、一般状態の悪化、脳幹及び小脳にの軟化病巣、精巣萎縮並び
27 に前立腺機能不全であり、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であった。

28 ADI の設定に当たっては、個体差 10、種差 10、慢性毒性試験及び発がん性試験が行
29 われていないこと、及び 9 ヶ月間亜急性毒性試験において、脳幹及び小脳に軟化病巣な
30 ど器質障害を示唆する毒性が発現していること、並びに生殖発生毒性試験が不足してい
31 ることによる追加の 10 の 1,000 を適用することが適当と考えられた。

32 したがって、ADI は NOAEL 20 mg/kg 体重/日に安全係数 1000 を適用し、0.02 mg/kg
33 体重/日と設定することが適当と考えられた。

34

35 以上より、ジミナゼンジアセチュレートの食品健康影響評価については、ADI として
36 次の値を採用することが適当と考えられる。

37

38 ジミナゼンジアセチュレート 0.02 mg/kg 体重/日

39

40 暴露量については、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

1 とする。

1

2 表7 JECFAにおける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)
ラット	3～9 ヶ月間 亜急性毒性 試験	630、1,600、4,000 ppm→945、 2,400、6,000 ppm（混餌投与） 63、160（強制経口投与）	300-500（最高用量：4,000 ppm→ 6,000 ppm） —
	生殖発生毒 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
		0、100、250、500、1,000 （強制経口投与；妊娠8～15日）	<u>母動物：100（体重増加抑制）</u> <u>胎児：500（母体毒性、胎児吸収胚数 の増加、胎児体重の低下）</u> 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ヶ月間亜急 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
毒性学的 ADI 設定根拠資料			9ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）
ADI			0-0.1 mg/kg 体重/日

3

4

1 〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS	高速液体クロマトグラフィー/質量分析
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NOAEL	無毒性量

2

3

1 <参照>

- 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
- 5 3. 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
- 6 4. 動物用医薬品検査所 データベース
- 7 5. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
8 in food. The thirty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
9 Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 25, 1990.
10 <http://imchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je09.htm>
- 11 6. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
12 in food. The Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
13 Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 33, 1994.
14 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je10.htm>
- 15 7. 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
16 料（再評価申請書概要の抜粋）」
- 17 8. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
18 Nutrition Paper 41-2, 1990.
19 [ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-diminazene aceturate.pdf](ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-diminazene_aceturate.pdf)
- 20 9. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animal and foods. FAO Food and
21 Nutrition Paper 41-6, 1995. <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-6-diminazene.pdf>
- 22 10. 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
23 試験報告書 平成 19 年 10 月 25 日」
- 24 11. JECFA: Diminazene: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. The
25 Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
26 (JECFA). WHO Technical Report Series 1995; 851: 30~41.
27 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_851.pdf
- 28 12. J. HARANT: Chemotherapy and chemoprophylaxis of *Trypanosoma evansi*
29 infection (Bali strain) in the mouse. Veterinary Bulletin, 1979; 45: ab 3941.
- 30 13. D.E. Abaru, D.A. Liwo, D. Isakina, E.E. Okari: Retrospective long-term study of
31 Berenil by follow-up of patients treated since 1965. Tropenmedizin und
32 Parasitologie, 1984; 35 (3): 148-150.
- 33 14. T.W. NAUDE, P.A. BASSON, J.G. PIENAAR, Experimental diamidine poisoning
34 due to commonly used babecides. Onderstepoort Journal of Veterinary Research,
35 1970; 37: 173-184..
- 36 15. H. YOSHIMURA: Teratological assessment of the antiprotozoal, diminazene
37 diacetate, in rats. Toxicology Letters, 1990; 54 (1): 55-59.

38