

資料4

（案）

動物用医薬品評価書

ジミナゼン

2014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	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験（ラット、経口及び皮下投与）	8
(2) 薬物動態試験（ラット、経口投与）	8
(3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与）	8
(4) 薬物動態試験（イヌ、筋肉内投与）	8
(5) 薬物動態試験（サル、経口及び筋肉内投与）	9
(6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与）	9
(8) 薬物動態試験（山羊及び羊、筋肉内投与）	10
2. 残留試験	10
(1) 残留試験（牛）①	10
(2) 残留試験（牛）②	11
(3) 残留試験（牛）	11
(4) 残留試験（牛・乳汁）	12
(5) 残留試験（山羊・乳汁）	12
3. 遺伝毒性試験	12
4. 急性毒性試験	15
(1) 急性毒性試験（マウス）	15
(2) 急性毒性試験（イヌ）	15
(3) 急性毒性試験（水牛、ラクダ及びロバ）	15
5. 亜急性毒性試験	16
(1) 3、6又は9か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌及び経口投与）	16
(2) 亜急性毒性試験（イヌ、筋肉内投与）＜参考データ＞	16

1	(3) 9 か月間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）	17
2	(4) 15 日間亜急性毒性試験（牛、筋肉内投与）＜参考データ＞	17
3	6. 慢性毒性及び発がん性試験	18
4	7. 生殖発生毒性試験	18
5	(1) 発生毒性試験（ラット、経口投与）	18
6	(2) 発生毒性試験（ラット、経口投与）	18
7	8. ヒトにおける知見	19
8		
9	III. 食品健康影響評価	20
10	1. JECFA における評価	20
11	2. 食品健康影響評価について 未審議	20
12		
13	・表 8 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	22
14	・別紙：検査値等略称	23
15	・参照	24
16		
17		
18		

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

2014 年 4 月 11 日 第 163 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)

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

(2012 年 7 月 1 日から)

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

4

5 〈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）

山手 丈至（座長代理）

石川 さと子

石川 整

小川 久美子

寺本 昭二

天間 恭介

頭金 正博

能美 健彦

福所 秋雄

舞田 正志

松尾 三郎

山口 成夫

山崎 浩史

渡邊 敏明

(2012 年 9 月 30 日まで)

山手 丈至（座長*）

小川 久美子（座長代理*）

石川 さと子

石川 整

寺本 昭二

天間 恭介

頭金 正博

能美 健彦

福所 秋雄

舞田 正志

*: 2012 年 8 月 22 日から

松尾 三郎

山口 成夫

山崎 浩史

吉田 敏則**

渡邊 敏明

**: 2012 年 10 月 1 日から

(2013年10月1日から)

山手 丈至 (座長*)

小川 久美子 (座長代理*)

青木 博史

青山 博昭

石川 さと子

石川 整

川治 聡子

須永 藤子

辻 尚利

寺岡 宏樹

能美健彦

舞田正志

松尾三郎

宮田昌明

山崎浩史

吉田和生

吉田敏則

渡邊敏明

* : 2013年10月22日から

1

2

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 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

ジミナゼンジアセチレート（参照2）[Merk Index]

CAS (No. 908-54-3)

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

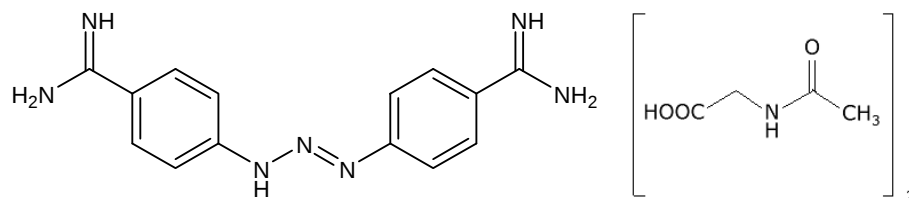
4. 分子式

ジミナゼンジアセチレート：C₂₂H₂₉N₉O₆（参照2、3）[2：Merk Index][3：FNP41-6]

5. 分子量

ジミナゼンジアセチレート：515.5（参照2、3）[2：Merk Index][3：FNP41-6]

6. 構造式



(参照2) [Merk Index]

7. 使用目的及び使用状況

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。通常の方法・用量では、ジミナゼンジアセチレートとして 3～5 mg/kg 体重が筋肉内投与される。（参照 4、A、6、7）[4：家畜薬理学][A：生物学辞典][6：FAS25][7：FAS33-1] 前回からの修正（キネトプラストの説明の追加：脚注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。ヒト用医薬

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 A）[生物学辞典（参考資料 2-2：p1）]

- 1 品としては使用されていない。（参照 5）〔動薬検 DB〕
- 2 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
- 3 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
- 4 されている。（参照 1、6、7）〔1：告示〕〔6：FAS25〕〔7：FAS33-1〕
- 5
- 6

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。（参照 3、6～15）

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 6）[FAS25- 2. 1]

(2) 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）した子牛の肝臓をラットに経口投与（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。胆汁中にはわずかな量（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 6）[FAS25-2. 1]

(3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与）

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 ppmµg/g、脳で 2.5 ppmµg/g 及び腎臓で 3 ppmµg/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 ppmµg/g、他の組織で 0.4～2.0 ppmµg/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 6）[FAS25-2. 1]

前回からの修正（単位：ppm→µg/g）

(4) 薬物動態試験（イヌ、筋肉内投与）

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* 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 8）[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）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 6）[FAS25- 2.1]

(6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与）

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 6）[FAS25- 2.1]

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 6、9）[6 : FAS25- 2.1][9 : FNP41-2]

頭金先生案

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（参照 B）[B : PubChem Compound（参考資料 2-2 : p3~17）]ことから、これらは尿中に排泄されやすいと考えられた。

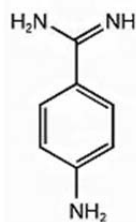
山崎先生案

代謝物の p-aminobenzamidine 及び p-aminobenzamide の分配係数 (cLogP) は -0.48 及び -0.25、予測血漿タンパク非結合率 (fu,p) は 0.83 及び 0.80 と算出され（参照 B、B'）[B : PubChem Compound（参考資料 2-2 : p3~17）]、やや水溶性を示すこれら代謝物の生体内への蓄積を強く示唆する根拠は少ないと考えられた。

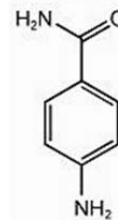
【第 139 回指摘事項】 遺伝毒性試験に関連して：

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。



p-aminobenzamidine



p-aminobenzamide

【事務局】 尿中代謝物である p-aminobenzamidine 及び p-aminobenzamide の分配係数 (XLogP3) は、それぞれ-0.5 及び-0.4 である (参照 B) [PubChem Compound] ことから、これらはいずれも水溶性で、速やかに体外へ排出され则认为られますが、いかがでしょうか。

【頭金専門委員】 代謝物についてですが、確かに水溶性が高いので、尿中へ排泄されやすいと思います。しかし、「速やかに体外に排泄される・・・」という表現には、やはり半減期に関するデータが必要ではないかと思ひます。そこで、「水溶性が高いので、尿中へ排泄されやすいと考へられた」(体内での蓄積性は低いとの意図) ではないかでしょうか。

【山崎専門委員】 P8 L6 に「牛においては、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へられた。」とあり、生体成分との結合を問題の記載の直後に書いています。血液成分と結合することは、親化合物の生体内蓄積に繋がります。

そこで、止むおえずの案を書いておきます。ChemDraw で代謝物の構造式を書いて ClogP を計算し、フリーサイト (<http://www.simcyp.com/ProductServices/FreeADMETTools/>) で血漿タンパク非結合率を計算しました。

座長に一任いたします。

牛に、ジミナゼンジアセチレート筋肉内投与 (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 µg/mL であった。(参照 6) [FAS25- 2.1]

牛においては、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へられた。(参照 6) [FAS25-2.1(参考資料 2-1 : p6)]

(8) 薬物動態試験 (山羊及び羊、筋肉内投与)

審議済み

山羊にジミナゼンジアセチレートを筋肉内投与 (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 (triexponential) 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 6) [FAS25- 2.1]

羊にジミナゼンジアセチレートを筋肉内投与 (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 6) [FAS25- 2.1]

2. 残留試験

審議済み

(1) 残留試験 (牛) ①

子牛 (2 頭) に放射標識ジミナゼンジアセチレートを筋肉内投与 (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、6、9） [6 : FAS25-2.1] [9 : FNP41-2] [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 (mg eq/kg, µg eq/g) 前回からの修正 (単位 : mg eq/kg → 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と推定出来なかった。（参照 3、7、10） [7 : FAS33-2.1] [3 : FNP 41-6] [10 : TRS851]

表 3 牛におけるジミナゼンジアセチュレートの単回筋肉内投与後の組織中濃度 (ng/g, µg/kg) 前回からの修正 : 単位 (µg/kg → ng/g)、有効数字 (なし → 3 桁)

組織	投与後日数 (日)			T _{1/2} (日)
	21	28	35	
肝臓	6,764 6,760	3,756.8 3,760	1,374.8 1,380	6.1
腎臓	2,619.5 2,620	1,913.8 1,910	712.3 712	7.7
筋肉	381.3* 381*	158.3 158	143.8 144	—
投与部位筋肉	9,337.3 9,340	5,708.5 5,710	2,657.3 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 ppm μ g/g) 未満であった。(参照 11) [NAL] 前回からの修正 (単位 : ppm $\rightarrow$ μ g/g)

表 4 牛におけるジミナゼンジアセチレート単回筋肉内投与 60 日後の組織中ジミナゼン濃度 (ppm μ g/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 ppm μ g/g、腎臓 0.1 ppm μ g/g、小腸 0.07 ppm μ g/g、脂肪 0.01 ppm μ g/g、筋肉 0.006 ppm μ g/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)

牛にジミナゼンジアセチレートを投与 (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 μ g/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 μ g/mL に低下し、投与 48 時間後では検出限界 (0.07 μ g/mL) 以下であった。(参照 6、9) [6 : FAS25-2.1] [9 : FNP 41-2]

泌乳牛 (4 頭) にジミナゼンジアセチ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、何れの時点においても全例で検出限界 (0.05 mg/L μ g/mL) 未満であった。(参照 3、7、10) [7 : FAS33-2.1] [3 : FNP 41-6] [10 : TRS851] 前回からの修正 (単位 :

mg/L $\rightarrow$ μ g/mL)

(5) 残留試験 (山羊・乳汁)

山羊に、ジミナゼンジアセチレートを静脈内投与 (2 mg/kg 体重) したところ、乳汁中最高濃度 (1.68 μ g/g 又は μ g/mLppm) は投与 4 時間後にみられた。

ジミナゼンジアセチ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て、投与 72 時間後の乳汁中に痕跡程度の量 (0.05 ppm μ g/g 又は μ g/mL) が検出された。(参照 9) [FNP41-2] 前回からの修正 (単位 : ppm $\rightarrow$ μ g/g 又は μ g/mL)

3. 遺伝毒性試験

要追加審議

遺伝毒性試験の結果を表 5 及び 6 に示した。(参照 6、7、C~L) [6 : FAS25- 2.2.5 (参

考資料 2-1 : p9~10)]] [7 : FAS33- 2. 2. 2(参考資料 2-1 : p15~16)]] [C : 文献 10 (参考資料 2-2 : p19~28, Boos G, et al, 2000)]] [D : 文献 11 (参考資料 2-2 : p29~36, Rosefort C, et al, 2004)] **前回からの修正 : 知見の追記**

表 5 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量 ^a	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 (参照 7)
誘発性呼吸欠損突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	詳細不明	陽性 (参照 6)
遺伝子突然変異試験 [文献 10]	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Ytk ⁺)	4,000~1,920,000 nmol/L	陰性 ^b (参照 C)
小核試験 [文献 10]	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Ytk ⁺)	19,200~1,228,800 nmol/L	陽性 (参照 C)
前進突然変異試験 (Mullar, 1988b)	CHL-ハムスター肺 V79 細胞 (HGPRト 座位)	10~100 µg/mL (−S9) 10~150 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 7)
染色体異常試験 [文献 11]	ヒト由来リンパ球	300 µmol/L	陽性 (参照 D)
コメットアッセイ [文献 10]	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Ytk ⁺)	30,000~960,000 nmol/L	陰性 (参照 C)

a : ジミナゼンジアセチレートとしての用量

b : 960,000 nmol 以上で相対的コロニー形成率が 20%未満となった。

表 6 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量*	結果
小核試験 (Mullar, 1988a)	マウス骨髄細胞	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)

* : ジミナゼンジアセチレートとしての用量

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。**【前回記載】**

【第 139 回指摘事項】

- 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、骨髄細胞を用いた *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。
 - 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、細菌や哺乳類の 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。

①について：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。

→【能美専門委員】 p-aminobenzamide、p-aminobenzamidine については、データがないため、遺伝毒性の有無については判断できない。

②について：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います。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】 参照 D の内容は表 5 に記載すべきです。

以下、修正案（事務局案に能美先生修正後）

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 6）[6：FAS25-2.2.5（参考資料 2-1：p9～10）]

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えられた。（参照 D）[D：文献 11（参考資料 2-2：p29～36, Rosefort, et al, 2004）]

DNA との結合メカニズムについては、ジミナゼンは、挿入剤（intercalating agent）ではなく小溝結合剤（minor groove binding ligands）であると考えられている。（参照 6、C）[6：FAS25-5（参考資料 2-1：p11）][E：文献 12（参考資料 2-2：p37～44, Abu-Day, et al, 1995）]

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 A）[A：生物学辞典（参考資料 2-2：p1）] 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）及びチミン（T）で占められる。（参照 F～H）[F：文献 13（参考資料 2-2：p45～50, Barrois M, et al, 1981）][G：文献 14（参考資料 2-2：p51～56, Chen KK, 1980）][H：文献 15（参考資料 2-2：p57～66, 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親和性を示し水素結合すると報告されている。（参照 E、H～J）[E：文献 12（参考資料 2-2：p37～46, Abu-Day, et al, 1995）][H：文献 15（参考資料 2-2：p57～66, Snowden TE, et al, 2002）][I：文献 16（参考資料 2-2：p67～76, Pearl LH, et al, 1987）][J：文献 17（参考資料 2-2：p77～86, Portugal J, et al, 1987）]

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、他の小溝結合剤よりもその作用は弱いと報告されている。（参照 C、K、L）[C：文献 10（参考資料 2-2：p19～28, Boos G, et al, 2000）][K：文献 18（参考資料 2-2：p87～94, Zuma, et al, 2011）][L：文献 19（参考資料 2-2：p95～97, Portugal, et al, 1994）]

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 よりもミトコドリア DNA に優先的に相互作用すると考えられていると報告されている。（参照 K）[K：文献 18（参考資料 2-2：p87～94, Zuma, et al, 2011）]

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 の小溝への結合によりトポイソメラーゼ 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 minor groove）であることから、閾値の存在を前提とすることは出来ない。ただし、*in vivo* の小核試験の結果が陰性となっていることから、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れる。

4. 急性毒性試験

審議済み

（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急性毒性試験結果を表 7 にまとめた。

表 7 マウスにおけるジミナゼンジアセチレートの 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 12）〔文献 6（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 6）〔FAS25-2.2.1〕

（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 6）〔FAS25-2.2.1〕

イヌ（品種不明、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 6）〔FAS25-2.2.1〕

（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レートを筋肉内投与（8 mg/kg 体重）された水牛（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 6) [FAS25-2.2.1]

水牛（子牛）は、ジミナゼンジアセチュレート（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）を投与された牛では、急性影響は起こらなかった。(参照 6) [FAS25-2.2.1]

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（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 6) [FAS25-2.2.1]

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性を示した。

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 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 6) [FAS25-2.2.1]

5. 亜急性毒性試験

審議済み

(1) 3、6 又は 9 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌及び経口投与）

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（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 6) [FAS25-2.2.2.1, 3. COMMENTS]

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

(2) 亜急性毒性試験（イヌ、筋肉内投与）＜参考データ＞

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 6、13） [6 : FAS25-2.2.2.2] [13 : 文献 7 (Naude, et al, 1970)]

(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機能不全がみられた。（参照 6） [FAS25-2.2.2.2, 3. COMMENTS]

本試験における NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 15 日間亜急性毒性試験（牛、筋肉内投与）＜参考データ＞

去勢牛（1 頭）に、ジミナゼンジアセチュレートを 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、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小葉全体がびまん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 6、8、13） [6 : FAS25-2.2.2.3] [8 : メーカー資料 申請書概要の抜粋-[2]] [13 : 文献 7 (Naude, et al, 1970)]

【吉田敏則専門委員】 「内小葉から中心小葉にわたる広汎な小胞化」の意味が分かりづらいです。

「小葉全体がびまん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」というような意味かと思います。Vesicular おそらく肝細胞の空胞化あるいは空胞変性のことだと思いますが、原文との対比を明確にするなら「空胞化 (vesicular)」と英文を併記してもよいかもしれません。

【事務局より】 当該部分はメーカー資料（日本語）の原文のどおりとなっております。文献（参考資料1 p.82）では“in the Berenil groups, either the entire lobule was diffusely vesicular or the centrilobular area was mainly involved.”となっております。

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。

7. 生殖発生毒性試験

審議済み

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、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。母動物を妊娠 21 日に安楽死処置し、帝王切開で分娩させ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。投与群の胎児発達における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よりも高く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 7、10）[7：FAS33-2. 2. 1][10：TRS851- 3. 5. 1] 青山専門委員修文

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、妊娠 21 日に安楽死処置して、着床数、吸収数及び生存胎児数が調べられた。全ての胎児はについて、奇形学的検査により調べられが実施された。

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

1 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 7、10、14）〔7 :
2 FAS33-2.2.1〕〔10 : TRS851- 3.5.1〕〔14 : 文献 8 (Yoshimura, 1990)〕 青山専門委員修文

3 本試験において、母動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、胎児に対する
4 NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

6 8. ヒトにおける知見

審議済み

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 た。（参照 6、15）〔6 : FAS25- 2.3〕〔15 : 文献 9 (Abaru, et al, 1984)〕

III. 食品健康影響評価

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 設定はできないとされた。

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、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。

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 5、6）[5 : FAS25-3] [6 : FAS33-4]

2. 食品健康影響評価について（事務局案）

未審議

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レートの遺伝毒性試験の結果から、ジミナゼンは DNA の小溝への結合によりトポイソメラーゼ II の働きを抑制するが、標的が DNA であることから、閾値の存在を前提とすることは出来ない。ただし、*in vivo* の小核試験の結果が陰性となっていることから、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れる。追加の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。

【事務局】 以下についてご検討いただきますようお願いいたします。

1. 遺伝毒性についての現在の見解（「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」）から、ADI の設定は可能か。
2. 現在の見解から ADI の設定が難しいと判断される場合、ADI の設定にどのような試験成績が必要か。
 - (1) ジミナゼンの *in vivo* の小核試験（肝臓）？
 - (2) 尿中代謝物の 20%超を占める p-aminobenzamidine についての遺伝毒性試験成績（特に何が必要か？）

生殖発生毒性に関しては、二世代繁殖毒性試験は実施されていない。ラットを用いた発生毒性試験の結果から、ジミナゼンジアセチレートに催奇形性は認められず、母動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 400 mg/kg 体重/日であった。

毒性試験において、最も低い用量で認められた影響はイヌを用いた 9 か月間亜急性毒性試験における体重減少、一般状態の悪化、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。

ADI の設定に当たっては、安全係数 1,000（個体差 10、種差 10 並びに慢性毒性試験及び発がん性試験が行われていないこと、9 か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ど器質障害を示唆する毒性が発現していること、及び生殖発生毒性試験が不足していることによる追加の 10）を適用することが適当と考えられた。

1
2 以上より、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
3 ことが適当と考えられる。

4
5 ジミナゼンジアセチュレート _____ mg/kg 体重/日

6
7 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
8 とする。

1 表 8 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 か月間 亜急性毒性 試験	630、1,600、4,000 ppm→ 945、2,400、6,000 ppm (混餌投与)	300-500 (最高用量：4,000 ppm→ 6,000 ppm)
		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
		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
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 か月間亜急性毒性試験（イヌ）
ADI			0～0.1 mg/kg 体重/日

2

3

1 〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
<u>A</u>	<u>アデニン</u>
ADI	一日摂取許容量
<u>ALT</u>	<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ</u> <u>〔＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）〕</u>
<u>AST</u>	<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ</u> <u>〔＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）〕</u>
<u>ATP</u>	<u>アデノシン三リン酸</u>
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
<u>LD₅₀</u>	<u>半数致死量</u>
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NOAEL	無毒性量
<u>SF</u>	<u>安全係数</u>
<u>T</u>	<u>チミン</u>

2
3
4

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. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animal and foods. FAO Food and
6 Nutrition Paper 41-6, 1995 <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-6-diminazene.pdf>
7 [FNP41-6]
- 8 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
9 畜薬理学]
- 10 A. 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.
11 株式会社岩波書店, 2002 年 [生物学辞典]
- 12 6. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
13 in food. The thirty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
14 Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 25, 1990
15 <http://imchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je09.htm> [FAS25]
- 16 7. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
17 in food. The Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
18 Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 33, 1994
19 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je10.htm> [FAS33]
- 20 5. 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
21 DB]
- 22 8. 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
23 料（再評価申請書概要の抜粋）」 [メーカー資料]
- 24 9. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
25 Nutrition Paper 41-2, 1990
26 ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-diminazene_acetate.pdf [FNP41-2]
- 27 B. PubChem Compound: 4-aminobenzamidine, 4-aminobenzamide.
- 28 B'. SIMCYP Home page: Free ADME Tooles
29 (<http://www.simcyp.com/ProductServices/FreeADMETools/>)
- 30 10. JECFA: Diminazene: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. The
31 Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
32 (JECFA). WHO Technical Report Series 1995; 851: 30~41
33 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_851.pdf [TRS851]
- 34 11. 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
35 試験報告書 平成 19 年 10 月 25 日」 [NVAL]
- 36 C. Boos G, Stopper H: Genotoxicity of several clinically used topoisomerase II
37 inhibitors. Toxicology Letters, 2000; 116: 7-16 [文献 10]
- 38 D. Rosefort C, Fauth E, Zankl H: Micronuclei induced by aneugens and clastogens in
39 mononucleate and binucleate cells using the cytokinesis block assay. Mutagenesis,
40 2004 Jul; 19(4): 277-284. [文献 11]

- 1 E. Abu-Daya A, Brown PM, Fox KR: DNA sequence preferences of several
2 AT-selective minor groove binding ligands. Nucleic acids research, 1995 Sep 11;
3 23(17): 3385-3392 [文献 12]
- 4 F. Barrois M, Riou G, Galibert F: Complete nucleotide sequence of minicircle
5 kinetoplast DNA from *Trypanosoma equiperdum*. Proceedings of the National
6 Academy of Sciences of the United States of America, 1981 Jun; 78(6): 3323-3327
7 [文献 13]
- 8 G. Chen KK, Donelson JE: Sequences of two kinetoplast DNA minicircles of
9 *Trypanosoma brucei*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the
10 United States of America, 1980 May; 77(5): 2445-2449 [文献 14]
- 11 H. Snowden TE, Pan YM, Valenzuela MS: Inhibition of DNA replication by berenil of
12 bacterial plasmids containing poly(dA)-poly(dT) sequences. 2D gel analysis of
13 replicative intermediates. Cellular and molecular biology (Noisy-le-grand), 2002;
14 48 Online Pub: OL279-288 [文献 15]
- 15 I. Pearl LH, Skelly JV, Hudson BD, Neidle S: The crystal structure of the DNA-
16 binding drug beranil: molecular modeling studies of berenil-DNA complexes.
17 Nucleic Acids Research, 1987 Apr 24; 15(8): 3469-3478 [文献 16]
- 18 J. Portugal J, Waring MJ: Comparison of binding sites in DNA for berenil, netropsin
19 and distamycin. A footprinting study. Euro J Biochem, 1987; 167(2): 281-289 [文
20 献 17]
- 21 K. Zuma AA, Cavalcanti DP, Maia MC, de Souza W, Motta MC: Effect of
22 topoisomerase inhibitors and DNA-binding drugs on the cell proliferation and
23 ultrastructure of *Trypanosoma cruzi*. International journal of antimicrobial agents,
24 2011 May; 37(5): 449-456 [文献 18]
- 25 L. Portugal J: Berenil acts as a poison of eukaryotic topoisomerase II. FEBS letters,
26 1994 May 16; 344(2-3): 136-138 [文献 19]
- 27 12. Harant J: Chemotherapy and chemoprophylaxis of *Trypanosoma evansi* infection
28 (Bali strain) in the mouse. Veterinary Bulletin, 1979; 45: ab 3941 [文献 6 (Harant,
29 1979)]
- 30 13. Naudé TW, Basson PA, Pienaar JG: Experimental diamidine poisoning due to
31 commonly used babecides. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 1970;
32 37(3): 173-184 [文献 7 (Naude, et al, 1970)]
- 33 14. Yoshimura H: Teratological assessment of the antiprotozoal, diminazene
34 diacetate, in rats. Toxicology Letters, 1990; 54 (1): 55-59 [文献 8 (Yoshimura,
35 1990)]
- 36 15. Abaru DE, Liwo DA, Isakina D, Okori EE: Retrospective long-term study of
37 Berenil by follow-up of patients treated since 1965. Tropenmedizin und
38 Parasitologie, 1984; 35 (3): 148-150 [文献 9 (Abaru, et al, 1984)]
39

机上配布資料 2 「ジミナゼン」

【事務局より】 当該部分はメーカー資料（日本語）の原文のどおりとなっております。文献（参考資料 1 p.82）では “in the Berenil groups, either the entire lobule was diffusely vesicular or the centrilobular area was mainly involved.” となっております。

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。

7. 生殖発生毒性試験

審議済み

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、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。母動物を妊娠 21 日に安楽死処置し、帝王切開で分娩させ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における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よりも高くを上回ることはなく、背景データの範囲内であった。（参照 7、10）[7：FAS33-2.2.1][10：TRS851- 3.5.1] 青山

専門委員・渡邊専門委員修文

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、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。全ての胎児はについて、奇形学的検査により調べが実施された。

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

1 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
2 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 7、10、14）[7：
3 FAS33-2. 2. 1][10：TRS851- 3. 5. 1][14：文献 8（Yoshimura, 1990）] 青山専門委員・渡邊専門委員修

4 文

5 本試験において、母動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、胎児に対する
6 NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

8. ヒトにおける知見

審議済み

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 た。（参照 6、15）[6：FAS25- 2. 3][15：文献 9（Abaru, et al, 1984）]