

（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 回及び第 163 回調査会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ではないかのご指摘をいただいております。今回はそのことについてのご審議をお願いします。追加試験を必要とする場合、その際の試験設計についてもご検討ください。追加試験不要とする場合は、事務局にて評価書案の整備を行い、次回以降の調査会にてIV.食品健康影響評価のご審議をお願いいたします。

なお、水色のコメントボックスは今回頂いたコメントです。無色のコメントボックスは第 139 回、第 163 回からこれまでに頂戴していたコメントを記載しております。

2020年5月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	
4	○審議の経緯3
5	○食品安全委員会委員名簿3
6	○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
7	○要約6
8	
9	I. 評価対象動物用医薬品の概要7
10	1. 用途7
11	2. 有効成分の一般名7
12	3. 化学名7
13	4. 分子式7
14	5. 分子量7
15	6. 構造式7
16	7. 使用目的及び使用状況7
17	
18	II. 安全性に係る知見の概要9
19	1. 薬物動態試験9
20	(1) 薬物動態試験（ラット、経口及び皮下投与）9
21	(2) 薬物動態試験（ラット、経口投与）9
22	(3) 薬物動態試験（ウサギ、筋肉内投与）9
23	(4) 薬物動態試験（イヌ、筋肉内投与）9
24	(5) 薬物動態試験（サル、経口及び筋肉内投与）10
25	(6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与）10
26	(8) 薬物動態試験（山羊及び羊、筋肉内投与）11
27	2. 残留試験11
28	(1) 残留試験（牛）①11
29	(2) 残留試験（牛）②12
30	(3) 残留試験（牛）12
31	(4) 残留試験（牛・乳汁）13
32	(5) 残留試験（山羊・乳汁）13
33	3. 遺伝毒性試験 要追加審議13
34	4. 急性毒性試験19
35	(1) 急性毒性試験（マウス）19
36	(2) 急性毒性試験（イヌ）19
37	(3) 急性毒性試験（水牛、ラクダ及びロバ）19
38	5. 亜急性毒性試験20
39	(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）20
40	(2) 亜急性毒性試験（イヌ、筋肉内投与）＜参考資料＞21

1	(3) 9 か月間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）	21
2	(4) 15 日間亜急性毒性試験（牛、筋肉内投与）〈参考資料〉	21
3	6. 慢性毒性及び発がん性試験	22
4	7. 生殖発生毒性試験	22
5	(1) 発生毒性試験（ラット、経口投与）	22
6	(2) 発生毒性試験（ラット、経口投与）	22
7	8. ヒトにおける知見	23
8		
9	III. 国際機関等における評価	24
10	1. JECFA における評価	24
11		
12	IV. 食品健康影響評価 未審議	25
13	1. 食品健康影響評価について	25
14		
15	・表 8 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	27
16	・別紙 1：代謝物/分解物略称	28
17	・別紙 2：検査値等略称	28
18	・参照	29
19		
20		
21		

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

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)	(2018年7月1日から)
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

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>

(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	* : 2012 年 8 月 22 日から
天間 恭介	山口 成夫	** : 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	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則		

(2018 年 3 月 31 日まで)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	能美 健彦
小川久美子 (座長代理)	下地 善弘	舞田 正志
青木 博史	須永 藤子	宮田 昌明
石川さと子	辻 尚利	吉田 敏則
島田 章則	寺岡 宏樹	渡邊 敏明

(2018年9月30日まで)

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

(2020年3月31日まで)

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

(2020年4月1日から)

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

1
2
3
4
5
6
7

<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安全性予測評価部
第三室長)

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）、遺伝毒性試験等の試験成績である。

[以降は審議後に記載。]

【寺岡専門委員】

現時点で評価書案についてコメントできません。審議が必要と思います。

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗原虫剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ジミナゼン

7 英名：Diminazene

9 3. 化学名

10 CAS (No. 908-54-3)

11 英名：4,4'-(diazooamino)dibenzamidine diacetate

12 (参照 2) [Merk Index]

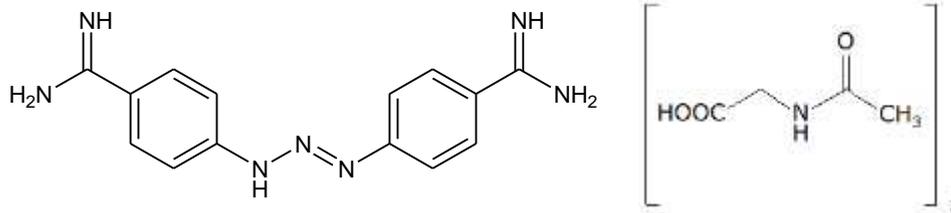
14 4. 分子式

15 ジミナゼンジアセチレート： $C_{22}H_{29}N_9O_6$ (参照 2、3) [2 : Merk Index] [3 : FNP41-6]

17 5. 分子量

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

20 6. 構造式



21 (参照 2) [Merk Index]

22 7. 使用目的及び使用状況

23 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
24 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
25 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
26 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
27 常の用法・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
28 与される。(参照 4、A、6、7) [4 : 家畜薬理学] [A : 生物学辞典] [M : 文献 (Bacchi CJ, 2009)] [N :
29 文献 (Kuriakose & Uzonna, 2014)] [6 : FAS25] [7 : FAS33-1]

30 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

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 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
2 品としては使用されていない。（参照 5）[\[動薬検 DB\]](#)

3 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
4 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レートを用いて実施
5 されている。（参照 1、6、7）[\[1：告示\]](#)[\[6：FAS25\]](#)[\[7：FAS33-1\]](#)

6
7

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）

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 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)

3 検査値等略称を別紙に示した。

4

5 6 1. 薬物動態試験

審議済み

7 (1) 薬物動態試験 (ラット、経口及び皮下投与)

8 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。

9 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 (Raether et al., 1972)] 調査会(163)後追記

10

11 12 (2) 残留物の薬物動態試験 (ラット、経口投与)

13 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。

14 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 6) [FAS25-2.1 (Kellner et al., 1985)] 調査会(163)後追記

15

16 17 (3) 薬物動態試験 (ウサギ、筋肉内投与)

18 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。

19 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 6) [FAS25-2.1 (Gilbert & Newton, 1982; Gilbert, 1983)] 調査会(163)後追記

20

21 22 (4) 薬物動態試験 (イヌ、筋肉内投与)

23 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。

24 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]] 調査会(163)後追記

25

1
2

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

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、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
6 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。7 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
8 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
9 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
10 た。(参照 6) [FAS25-2.1 (Raether et al., 1974)] 調査会(163)後追記

11

12 (6) 薬物動態試験 (牛、筋肉内投与)

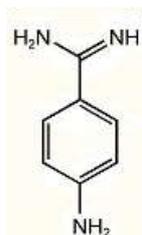
13 子牛 (品種及び性別不明、2 頭) に、ジミナゼンジアセチュレートを経口 (3.5
14 mg/kg 体重) し薬物動態試験が実施された。15 血中濃度は投与 15 及び 45 分後に最高に達した。血漿クリアランスは二相性で、各相
16 の消失半減期は 2 及び 188 時間であった。投与後 7 日までに投与量の 47%が尿中に、
17 7.1%が糞中に排泄された。これは、この動物種において胆汁排泄があることを示唆した。

18 (参照 6) [FAS25-2.1 (Kellner et al., 1985)]

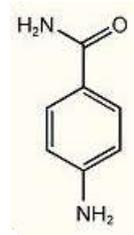
19 半減期は尿中では 173 時間で、糞中では 207 時間であった。子牛の尿中において 2
20 つの代謝物、p-aminobenzamidine (22%) 及び p-aminobenzamide (4%) が検出され
21 た。残りは親化合物 (74%) で、投与量の 80%が尿中から回収された。(参照 6、9) [6 :
22 FAS25-2.1 (Klatt & Hajdu, 1971)] [9 : FNP41-2]23 代謝物の p-aminobenzamidine 及び p-aminobenzamide の分配係数 (XlogP3) は小
24 さく、いずれも水溶性が高いと思われる (参照 B) [B : PubChem Compound] ことから、これ
25 らは尿中に排泄されやすいと考えられた。 第 163 回会合修正

26

【第 139 回会合確認事項】 遺伝毒性試験に関連して：

代謝物 p-aminobenzamidine、p-aminobenzamide が生成される。
代謝物の動態プロファイルについて、追記すること。

p-aminobenzamidine



p-aminobenzamide

【第 163 回会合】 必ずしも水に溶けやすいとは言い切れないので、文言を修正すること。
 【事務局より】 これらの代謝物は、ラットなどでは報告されておられません。

1
 2 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(3.5 mg/kg
 3 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。
 4 (参照 6) [FAS25-2.1 (Klatt & Hajdu, 1971; Klatt & Hajdu, 1976)] 調査会(163)後追記

5
 6 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
 7 タンパク質と不可逆的に結合すると考えられた。(参照 6) [FAS25-2.1 (Alvi et al., 1985)]
 8 調査会(163)後追記

10 (8) 薬物動態試験(山羊及び羊、筋肉内投与)

審議済み

11 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(3.5
 12 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
 13 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
 14 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)よりは
 15 短かった。(参照 6) [FAS25-2.1 (Aliu et al., 1984).] 調査会(163)後追記

16
 17 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
 18 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
 19 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
 20 (Aliu et al., 1984).] 調査会(163)後追記

22 2. 残留試験

審議済み

23 (1) 残留試験(牛)①

24 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
 25 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。

26 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
 27 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
 28 低かった。(参照 3、6、9) [6 : FAS25-2.1][9 : FNP41-2 (Kellner et al., 1985).][3 : FNP41-6]
 29 調査会(163)後追記

30
 31 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
 32 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

1
2 (2) 残留試験 (牛) ②

3 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
4 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
5 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
6 投与部位筋肉) 中濃度を HPLC により測定した。

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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、7、
12 10) [7 : FAS33-2.1][3 : FNP 41-6][10 : TRS851]

13
14 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)

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

15 * : 1 例で 100 µg/kg 未満であったため、3 例の平均値。

n=4

16
17 (3) 残留試験 (牛)

18 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
19 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
20 (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
21 測定した。

22 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
23 であった。(参照 11) [NVAL]

24
25 表 4 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 60 日後の
26 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
---------	-----	------	-----

1 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
 2 ND：検出限界未満、*：再測定を含めた平均値
 3

4 (4) 残留試験（牛・乳汁）

5 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投与（投与経路不明、
 6 3.5 mg/kg 体重）し、乳汁中濃度を測定した。

7 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
 8 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
 9 下であった。（参照 6、9） [6 : FAS25-2.1 (Klatt & Hajdu, 1971; Klatt & Hajdu, 1976)] [9 : FNP
 10 41-2 (Klatt and Hajdu, 1971)] **調査会(163)後追記**

11
 12 泌乳牛（品種不明、4 頭）にジミナゼンジアセチュレート投与（3.56 mg/kg
 13 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
 14 480 時間後の乳汁中濃度を HPLC により測定した。

15 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。
 16 （参照 3、7、10） [7 : FAS33-2.1] [3 : FNP 41-6] [10 : TRS851]

18 (5) 残留試験（山羊・乳汁）

19 山羊（品種及び頭数不明）に、ジミナゼンジアセチュレート投与（2 mg/kg
 20 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。

21 ジミナゼンジアセチュレート投与（3.5 mg/kg 体重）した同様の試験におい
 22 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
 23 照 9） [FNP41-2] **調査会(163)後追記**

25 3. 遺伝毒性試験

要追加審議

26 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、M） [6 : FAS25- 2. 2. 5] [7 :
 27 FAS33- 2. 2. 2] [C : 文献 10 (Boos G, et al, 2000)] [D : 文献 11 (Rosefort C, et al, 2004)] [M : 文
 28 献 20 (Donya, 2006)]

【第 139 回、第 163 回での指摘事項①】

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 を含むシークエ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
 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】 参照 D の内容は表 5 に記載すべきです。

【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。

1

【第 139 回、第 163 回での指摘事項②】

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。

【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。

【事務局より】

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んでしょうか。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。

【能美専門委員】

○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)。骨髄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 日目に骨髄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
2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	<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	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	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	ハムスター肺 V79 細胞 (HGPRT 座位)	10～100 µg/mL (−S9) 10～150 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 7)
染色体異常試験	ヒト由来リンパ球	300 µmol/L	陽性 (参照 D)
コメットアッセイ	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Ytk ⁺)	30,000～960,000 nmol/L	陰性 (参照 C)

3
4
5

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。

【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 µg/mL 表示となっているが、µg/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。

○(*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、妥当と思われる

す。

- 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。
- コメントアッセイ：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。

1
2

表 6 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量 ^a	結果
小核試験	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)

3 a：ジミナゼンジアセチュレートとしての用量

4

【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ことを示している。

5
6

(参考) Donya SM (2006) の遺伝毒性試験結果 調査会(163)後追記

検査項目	試験対象	用量 ^a	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	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、	陽性 ^b (参照 M)
染色体異常試験	マウス骨髄細胞	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、	陽性 (参照 M)

7 a：ジミナゼンジアセチュレートとしての用量

- 1 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
2 又は 5 日間で小核陽性率が有意に増加。
3

【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そうですでしょうか。

【能美専門委員 160217】 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髄毒性評価には無関係]。多染性赤血球の割合の増加を骨髄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)。

- 4
5 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]

1 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
2 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
3 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
4 られた。（参照 D） [D: 文献 11 (Rosefort, et al, 2004)]

5 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)
6 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
7 6、C） [6: FAS25-5] [E: 文献 12 (Abu-Daya, et al, 1995)]

8 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）
9 [A: 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)
10 及びチミン (T) で占められる。（参照 F~H） [F: 文献 13 (Barrois M, et al, 1981)] [G: 文
11 献 14 (Chen KK, 1980)] [H: 文献 15 (Snowden TE, et al, 2002)] ジミナゼンは、なかでも、AT
12 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:
13 文献 12 (Abu-Daya, et al, 1995)] [H: 文献 15 (Snowden TE, et al, 2002)] [I: 文献 16 (Pearl LH,
14 et al, 1987)] [J: 文献 17 (Portugal J, et al, 1987)]

15 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
16 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
17 C、K、L） [C: 文献 10 (Boos G, et al, 2000)] [K: 文献 18 (Zuma, et al, 2011)] [L: 文献 19 (Portugal,
18 et al, 1994)]

19 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
20 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
21 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 (Zuma, et al,
22 2011)]

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 えられる。

【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、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ュ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。

審議済み

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急性毒性試験結果を表 7 にまとめた。
(参照 6) [FAS25-2.2.1 (Berenil-Toxicology, 1988)]

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	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 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 6) [FAS25-2.2.1 (Muller, 1988)] 調査会(163)後追記

(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 (Losos & Crockett, 1969; Fussganger & Bauer, 1958)] 調査会(163)後追記

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 6) [FAS25-2.2.1 (Losos & Crockett, 1969)] 調査会(163)後追記

(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 6) [FAS25-2.2.1 (Verma et al., 1970)] 調査会(163)後追記

1 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¹の筋肉内投
 2 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
 3 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 6）[FAS25-2.2.1
 4 (Fairclough, 1963)] 調査会(163)後追記

6 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。
 7 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
 8 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。

9 31 頭が *Trypanosoma brucei* に感染し、ジミナゼンジアセチュレート¹を投与（投与経
 10 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
 11 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
 12 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
 13 的な出血がみられた。（参照 6）[FAS25-2.2.1 (Boyt et al., 1971)] 調査会(163)後追記

15 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
 16 明）は、ジミナゼンへの耐容性を示した。

17 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¹の
 18 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
 19 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
 20 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
 21 かに脳及び膀胱のうっ血がみられた。（参照 6）[FAS25-2.2.1 (Schillinger & Rottcher, 1986)]

22 調査会(163)後追記

24 5. 亜急性毒性試験

審議済み

25 (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）

26 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¹を 5 週間混餌
 27 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、
 28 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
 29 計 9 か月間混餌投与された。

30 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¹を 3 か月
 31 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
 32 し、残りの動物はさらに 3 か月間投与された。

33 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
 34 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
 35 要臓器においても、みられなかった。（参照 6）[FAS25 -2.2.2.1 (Baeder et al., 1975)]

36 JECFA は、本試験に NOAEL 等を設定していない。（参照 6） [FAS25 -3. Comments]

37 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
 38 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
 39 えられ設定した。 調査会(163)後追記

1 (2) 亜急性毒性試験 (イヌ、~~筋肉内投与~~) <参考データ資料³>

2 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
3 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
4 間、筋肉内投与した。

5 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つた。
6

7 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
8 ~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
9 楽死処置された。残りの 2 例は影響を受けなかった。

10 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、
11 3~5 日目に全例が死亡した。

12 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
13 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、
14 13) [6 : FAS25 -2.2.2.2][13 : 文献 7 (Naude, et al, 1970)]

15 JECFA は、本試験に NOAEL 等を設定していない。(参照 6) [FAS25 -3. Comments] 調
16 査会(163)後追記

17
18 (3) 9 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、~~経口投与~~)

19 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
20 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。

21 60 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄各 1 匹が死亡した。

22 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
23 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。

24 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
25 び前立腺の機能不全がみられた。(参照 6) [FAS25-2.2.2.2 (Scholz & Brunk, 1969)]

26 JECFA は、NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 6) [FAS25 -3. Comments]

27 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
28 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
29 mg/kg 体重/日と考えられ設定した。 調査会(163)後追記

30
31 (4) 15 日間亜急性毒性試験 (牛、~~筋肉内投与~~) <参考データ資料⁴>

32 去勢牛 (品種不明、雄 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
33 (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
34 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
35 変性が認められ、特に肝臓において著明で、小葉全体がび漫性に空胞化しているか、あ
36 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
37 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

³ 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 経口投与で実施されていないことから、参考資料とした。

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)] 調査会(163)後追記

JECFA は、本試験に NOAEL 等を設定していない。(参照 6) [FAS25 -3. Comments]

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、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 7、10) [7 : FAS33-2.2.1 (Baeder et al., 1991)] [10 : 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 7) [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。 調査会(163)後追記

(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、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

1 いて、奇形学的検査が実施された。

2 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
3 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。

4 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
5 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
6 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 : FAS33-2. 2. 1][10 :
7 TRS851- 3. 5. 1][14 : 文献 8 (Yoshimura, 1990)]

8 JECFA は、本試験の NOEL を 500 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 7) [FAS33-
9 2. 2. 1]

10 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、母動物に対する NOAEL
11 は 100 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇
12 形性はみられなかった。 調査会(163)後追記

13

14 8. ヒトにおける知見

審議済み

15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 た。(参照 6、15) [6 : FAS25- 2. 3][15 : 文献 9 (Abaru, et al, 1984)]

21

22

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。ジミナゼンジアセチレートは、小核試験、
8 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
9 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
10 に対する懸念はないと判断された。

11 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
12 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
13 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：
14 FAS25-3] [6：FAS33-4]

15
16
17

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

(事務局案)

各種薬物動態試験の結果から、経口投与によるジミナゼンジアセチュレートの吸収率は求められなかったが、ラットの薬物動態試験の結果では、経口投与後の吸収は緩やかであると報告されている。ジミナゼンジアセチュレートは血漿中では血漿タンパクと結合する。また、主に肝臓に分布し、筋肉よりも脳、腎臓に分布する。筋肉内投与では、主に尿中に排泄されるが、胆汁排泄も示唆された。牛の薬物動態試験の結果から、尿中代謝物として p-aminobenzamidine 及び p-aminobenzamide が検出されているが、ラットでの報告はない。

各種残留試験の結果から、牛への筋肉内投与では、主に肝臓、腎臓及び投与部位筋肉に残留し、筋肉のみで投与 60 日後に検出限界 (0.006 µg/g) 未満となった。牛の乳汁では投与 48 時間後に検出限界 (0.07 µg/mL) 以下となり、山羊の乳汁では投与 72 時間後に痕跡程度 (0.05 µg/g 又は µg/mL) が検出された。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。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、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？）

各種毒性試験結果から、ジミナゼンジアセチュレートの投与による影響は、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であった。

生殖発生毒性に関しては、2 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ュ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。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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 か月間亜急性毒性試験において、脳幹及び小脳に軟化病巣な

1 ど器質障害を示唆する毒性が発現していること及び③生殖発生毒性試験が不足している
2 ことから、安全係数として〇〇を追加することが適当と判断した。

3 これらのことから、ジミナゼンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係
4 数 1,000〇〇（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
5 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
6 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
7 加の 10）を適用し、〇〇と設定することが適切であると考えられ判断した。

8
9 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
10 ことが適当と考えられる。

11
12 ジミナゼンジアセチュレート 〇〇〇〇 mg/kg 体重/日

13
14 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
15 とする。

16
17
18 (ADI を設定できない場合)

19 各種遺伝毒性試験により、〇〇には遺伝毒性は・・・が示されている。〔動物種を用いた〇〇試験において、・・・ことから、〇〇には遺伝性発がん物質であると考えられる。

20 以上より、〇〇の食品健康影響評価については、ADI を設定することは適当でないと考えられる。

21
22
23 暴露量については、当該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。

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

4

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
	p-aminobenzamidine
	p-aminobenzamide

2

3

4 <別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
A	アデニン
ADI	一日摂取許容量
ALT	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	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	アデノシン三リン酸
HPLC	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	半数致死量
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
SF	安全係数
T	チミン

5

6

7

8

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 M. Bacchi CJ: Chemotherapy of Human African Trypanosomiasis. Interdisciplinary
13 Perspectives on Infectious Diseases, 2009; 2009: 1-5.
- 14 N. Kuriakose S, Uzonna JE: Diminazene aceturate (Berenil), a new use for an old
15 compound? International Immunopharmacology, 2014; 21: 342-345.
- 16 6. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
17 in food. The thirty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
18 Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 25, 1990
19 <http://imchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je09.htm> [FAS25]
- 20 7. JECFA: Diminazene: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
21 in food. The Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
22 Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 33, 1994
23 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je10.htm> [FAS33]
- 24 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
25 DB]
- 26 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
27 料（再評価申請書概要の抜粋）」 [メーカー資料]
- 28 9. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
29 Nutrition Paper 41-2, 1990
30 ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-diminazene_aceturate.pdf [FNP41-2]
- 31 B. PubChem Compound: 4-aminobenzamidine, 4-aminobenzamide.
- 32 B'. SIMCYP Home page: Free ADME Tooles
33 (<http://www.simcyp.com/ProductServices/FreeADMETools/>)
- 34 10. JECFA: Diminazene: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. The
35 Forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
36 (JECFA). WHO Technical Report Series 1995; 851: 30~41
37 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_851.pdf [TRS851]
- 38 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
39 試験報告書 平成 19 年 10 月 25 日」 [NAL]
- 40 C. Boos G, Stopper H: Genotoxicity of several clinically used topoisomerase II

- 1 inhibitors. Toxicology Letters, 2000; 116: 7-16 [文献 10]
- 2 D. Rosefort C, Fauth E, Zankl H: Micronuclei induced by aneugens and clastogens in
3 mononucleate and binucleate cells using the cytokinesis block assay. Mutagenesis,
4 2004 Jul; 19(4): 277-284. [文献 11]
- 5 M. Donya SM: Cytogenetic Studies of Berenil in Mice. Cytologia, 2006; 71(1): 41-48.
6 [文献 20 (Donya, 2006)]
- 7 E. Abu-Daya A, Brown PM, Fox KR: DNA sequence preferences of several
8 AT-selective minor groove binding ligands. Nucleic acids research, 1995 Sep 11;
9 23(17): 3385-3392 [文献 12]
- 10 F. Barrois M, Riou G, Galibert F: Complete nucleotide sequence of minicircle
11 kinetoplast DNA from Trypanosoma equiperdum. Proceedings of the National
12 Academy of Sciences of the United States of America, 1981 Jun; 78(6): 3323-3327
13 [文献 13]
- 14 G. Chen KK, Donelson JE: Sequences of two kinetoplast DNA minicircles of
15 Trypanosoma brucei. Proceedings of the National Academy of Sciences of the
16 United States of America, 1980 May; 77(5): 2445-2449 [文献 14]
- 17 H. Snowden TE, Pan YM, Valenzuela MS: Inhibition of DNA replication by berenil of
18 bacterial plasmids containing poly(dA)-poly(dT) sequences. 2D gel analysis of
19 replicative intermediates. Cellular and molecular biology (Noisy-le-grand), 2002;
20 48 Online Pub: OL279-288 [文献 15]
- 21 I. Pearl LH, Skelly JV, Hudson BD, Neidle S: The crystal structure of the DNA-
22 binding drug berenil: molecular modeling studies of berenil-DNA complexes.
23 Nucleic Acids Research, 1987 Apr 24; 15(8): 3469-3478 [文献 16]
- 24 J. Portugal J, Waring MJ: Comparison of binding sites in DNA for berenil, netropsin
25 and distamycin. A footprinting study. Euro J Biochem, 1987; 167(2): 281-289 [文
26 献 17]
- 27 K. Zuma AA, Cavalcanti DP, Maia MC, de Souza W, Motta MC: Effect of
28 topoisomerase inhibitors and DNA-binding drugs on the cell proliferation and
29 ultrastructure of Trypanosoma cruzi. International journal of antimicrobial agents,
30 2011 May; 37(5): 449-456 [文献 18]
- 31 L. Portugal J: Berenil acts as a poison of eukaryotic topoisomerase II. FEBS letters,
32 1994 May 16; 344(2-3): 136-138 [文献 19]
- 33 12. Harant J: Chemotherapy and chemoprophylaxis of Trypanosoma evansi infection
34 (Bali strain) in the mouse. Veterinary Bulletin, 1979; 45: ab 3941 [文献 6 (Harant,
35 1979)]
- 36 13. Naudé TW, Basson PA, Pienaar JG: Experimental diamidine poisoning due to
37 commonly used babecides. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 1970;
38 37(3): 173-184 [文献 7 (Naude, et al, 1970)]
- 39 14. Yoshimura H: Teratological assessment of the antiprotozoal, diminazene
40 diacetate, in rats. Toxicology Letters, 1990; 54 (1): 55-59 [文献 8 (Yoshimura,

- 1 1990〕
- 2 15. Abaru DE, Liwo DA, Isakina D, Okori EE: Retrospective long-term study of
- 3 Berenil by follow-up of patients treated since 1965. Tropenmedizin und
- 4 Parasitologie, 1984; 35 (3): 148-150 [文献9 (Abaru, et al, 1984)]

5

6