

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

イソメタミジウム

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、イソメタジウムについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

イソメタミジウム

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書和訳	7
3.1 JECFA (1992 年)	9
3.2 JECFA (1992 年)	23
3.3 JECFA (1989 年)	35
3.4 JECFA (1989 年)	45

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

イソメタミジウム

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR(FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)及び JECFA(FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議)と最新の評価を行っている EFSA(欧州食品安全委員会)の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の758物質のうち、表1に示した38物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちイソメタミジウムの調査について報告した。

表1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストロール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

イソメタジウムに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1992	FNP 41/5-JECFA 40/155, 1992
JECFA	1992	FAS 31-JECFA 40/167, 1992
JECFA	1989	FNP 41/2-JECFA 34/43, 1989
JECFA	1989	FAS 25-JECFA 34/125, 1989

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。

イソメタミジウム 評価書和訳と情報整理

JECFA 1992

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-5-isometamidium.pdf>

FNP 41/5-JECFA 40/155

イソメタミジウム 評価書和訳と情報整理 JECFA 1992 目次

評価対象化学物質の概要(原文 p.155).....	13
その他の概要特性(原文 p. 155).....	13
純粋な有効成分(原文 p.155).....	13
工業品の有効成分(原文 p.156).....	13
食品における残留物及びその評価(原文 p. 156).....	14
使用条件(原文 p. 156).....	14
一般的事項(原文 p. 156).....	14
用法・用量(原文 p.156).....	14
代謝(原文 p. 156).....	14
薬物動態と生物学的利用能(原文 p. 156).....	14
代謝試験(原文 p. 157).....	15
牛(原文 p.158).....	15
ラット(原文 p.159).....	16
組織残留物消失試験(原文 p. 159).....	17
牛(原文 p.159).....	17
山羊(原文 p.161).....	18
組織中残留物の分析方法(原文 p. 161).....	19
評価(原文 p. 162).....	19
イソメタミジウムの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989).....	22
略称.....	22

原文 目次

原文ページ

評価対象化学物質の概要	155
その他の概要特性	155
純粋な有効成分	155
工業品の有効成分	156
食品における残留物及びその評価	156
使用条件	156
一般的事項	156
用法・用量	156
代謝	156
薬物動態と生物学的利用能	156
代謝試験	157
牛	158
ラット	159
組織残留物消失試験	159
牛	159
山羊	161
組織中残留物の分析方法	161
評価	162
IDENTITY	155
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	155
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	156
CONDITIONS OF USE	156
General	156
Dosages	156
METABOLISM	156
Pharmacokinetics and bioavailability	156
Metabolism Studies	157
Cattle	158
Rat	159
TISSUE RESIDUE DEPLETION STUDIES	159
Cattle	159
Goats	161
METHODS OF ANALYSIS FOR RESIDUES IN TISSUES	161
APPRAISAL	162

イソメタミジウム*

*構造式や分子式には塩素が含まれており、41-02 では「塩化イソメタミジウム」となっているが、原文のままとした。

評価対象化学物質の概要(p. 155)

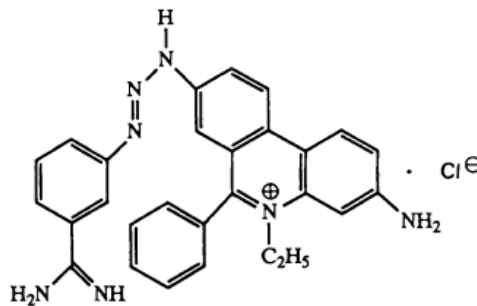
化学名: 3-アミノ-8-[3-[3-(アミノイミノメチル)フェニル]-1-トリアゼニル]-5-エチル-6-フェニル
フェナントリジニウム塩化物

8-[3-(m-アミジノフェニル)-2-トリアゼノ]-3-アミノ-5-エチル-6-フェニルフェナントリジニウム塩化物

7-m-アミジノフェニルジアゾアミノ-2-アミノ-10-エチル-9-フェニルフェナントリジニウム塩化物

同義語: サモリン(Samorin)とトリパミジウム(Trypamidium)

構造式:



分子式: C₂₈H₂₆N₇Cl

分子量: 496.04

その他の概要特性(p. 155)

純粋な有効成分(p. 155)

外観	赤い結晶。水性メタノールから再結晶
融点	244～245℃で分解

工業品の有効成分(p. 156)

市販品のサモリン及びトリパミジウムは塩化イソメタミジウムを主成分(～60%)とし、その他に2つの異性体、2つのビス類似体及びホミジウムを含む。ホミジウム含有量は1%未満であり、通常は0.5%である。イソメタミジウムは濃い赤茶色の粉末であり、水に対する溶解度は20℃で6%(w/v)である。

食品における残留物及びその評価(p. 156)

使用条件(p. 156)

一般的事項(p. 156)

イソメタミジウムは抗トリパノソーマ剤であり、動物におけるトリパノソーマ症の治療及び予防に用いられる。主に牛に対して用いられるが、羊、山羊、水牛、ロバ、馬、ラクダ及びイヌに対しても用いられる。トリパノソーマ・コンゴレンゼ (*Trypanosoma congolense*)、トリパノソーマ・ビバクス (*T. vivax*)、トリパノソーマ・ブルーセイ (*T. brucei*) 及びトリパノソーマ・エバンシ (*T. evansi*) に対して有効であることが示されている (Touratier, 1981)。

主な使用条件は次の通り:

通常の感染がみられる地域: 0.5 mg/kg (1回用量) を筋肉内投与で毎年 2~4 回実施する。

感染の激しい地域: 0.5 mg/kg (1回用量) を筋肉内投与で毎年 4 ~6 回、又は 1 mg/kg (1回用量) を筋肉内投与で毎年 2~4 回実施する。後者の用法・用量については、著者らは中央アフリカ共和国でのみ実施されていると述べている。

用法・用量(p. 156)

イソメタミジウムは、1%、2%又は4%(w/v)の水性注射用懸濁液で、0.5又は1.0 mg/kg 体重の用量で筋肉内投与する。静脈内投与も時として行われる (Dowler, et al., 印刷中)。牛に対する静脈内投与には、イソメタミジウムは1%水溶液が用いられ、用量は0.6 mg/kg である。

代謝(p. 156)

薬物動態及び生物学的利用能(p. 156)

泌乳牛を用いた ¹⁴C 標識体投与 (1.0 mg/kg、筋肉内投与) によるイソメタミジウムの体内分布及び排泄試験が実施された (Bridge et al., 1982)。血漿中の放射標識体濃度は、投与後 24 時間にピークとなり (0.027 µg/mL)、その後は一貫して減少し、投与 29 日後には検出限界 (0.01 µg/mL) になった。

Kinabo 及び Bogan (1988b) は、牛を用いたイソメタミジウム (0.5 mg/kg 体重) の筋肉内投与試験を実施した。この試験では、牛におけるイソメタミジウムの吸収・分布及び組織に及ぼす影響について検討された。イソメタミジウムは速やかに血清中に検出され、その平均濃度はわずかに 0.020 µg/mL であった。その後は減少し、2 時間以内に 0.010 µg/mL 未満となり、投与 120 時間後には検出限界未満となった。

泌乳牛 (雌 3 頭) を用いた [6-¹⁴C]-サモリンの筋肉内投与 (2%水溶液、1 mg/kg 体重) によるイソメタミジウムの体内分布試験が実施された (Hawkins et al., 1991)。血漿中の放射標識体濃度は、投与後 1 時間以内でピーク (0.051~0.160 µg/mL) に達し、その後は減少し、投与 12 時間後では 0.01~0.021 µg/mL となった。投与 12 時間後以降は、血漿中の放射能濃度の著しい減少はみられなかった。なお、検出限界は 0.006 µg/mL であった。

ラット (雌) を用いた ¹⁴C-イソメタミジウムの 1 mg/kg を単回経口投与したときの吸収が検討された (Smith et al.,

1981)。この用量では、ごくわずかな吸収しか観察されなかった。投与 7 日後までに、組織中濃度はいずれの組織においても 0.010 mg/kg 未満であり、その時点では投与量の 99%が糞中に排泄されていた。

ラットを用いて、牛組織中のイソメタミジウム残留物のリレー生物学的利用能試験が実施された。¹⁴C-イソメタミジウム 45 mg 及びイソメタミジウムの非標識体 73 mg の混合物を 1 mg/kg 体重で筋肉内投与された子牛からの肝臓及び腎臓を凍結乾燥し、それを標準飼料に混合して、成熟ラット 16 匹に 7 又は 21 日間混餌投与した。残留物中に含まれた ¹⁴C-イソメタミジウムのラットによる摂取量は、摂餌量から 8.64 µg/ラット/日と算定された。ラット (6 匹) を用いた ¹⁴C-イソメタミジウム水溶液 (2.245 mg/kg 体重) の強制経口投与による別の試験が実施された。これらの動物から採取した尿、血清、血液、腎臓、肝臓、脾臓、筋肉、胃及び小腸のいずれの試料からは、放射能は全く検出されなかった (<0.02 ng ¹⁴C-イソメタミジウム残留物/g 組織湿重量)。放射能の糞中への累積排泄量は、7 日間投与群では 89.85%、21 日間投与群では 90.48%、強制経口投与群では 92.69%であった。群間には統計学的な有意差は認められなかった。また臨床的又は病理学的な変化も認められなかった。これらの結果から、組織中のイソメタミジウム残留物は、生物学的に利用されることはほとんどないことが示された。著者らは、残留物の生物学的利用能が低いことは、イソメタミジウムが陽イオンであり、高分子に対する結合親和性が高おことによると考えられる (Kinabo et al., 1989)。

代謝試験 (p. 157)

ラットを用いた試験 (Philips et al., 1967) 及び牛を用いた試験 (Kinabo and Bogan, 1988b) では、血中にイソメタミジウム代謝物は検出されなかった。後者の試験では、投与部位が予防に関して主要な蓄積部位であることが示された。仮に投与部位におけるイソメタミジウム濃度が血清中と同様に一過性で低くければ、活性代謝物の存在を考慮しなければならなかつただろう。

牛 (p. 158)

泌乳牛 (雌 3 頭) を用いた [6-¹⁴C]-サモリン (1 mg/kg 体重、2 %水溶液) の筋肉内投与試験が実施された。この試験では、Mignot et al. (1991b) による HPLC 法を用いて、放射能標識された代謝物のパターンを調べた。定性的に、肝臓、腎臓、投与部位、血漿及び尿中の化合物は、投与薬物に含まれるものと同じであった。乳汁及び筋肉中の代謝プロフィールは、放射能が低かつたため明らかにすることができなかつた。血漿、肝臓及び腎臓では、分析法上の問題が生じた。血漿試料を液/固抽出するための C₁₈ カートリッジによる処理により総活性の 31%が失われた。肝臓及び腎臓の処理では、総放射能を抽出する最初の段階が不良であったため、HPLC に注入された総放射能にバラツキがみられ、不明瞭なクロマトグラムとなった。なお、肝臓以外の試料では、いずれもイソメタミジウムが主成分であった。

投与 1 時間後のプール血漿では、総放射能の抽出率は最終的に 63.4 %であった。クロマトグラフィー分析では、イソメタミジウムが 47.8%、紫色の異性体とビス化合物体又はそのどちらかが 38.6 %、偽イソメタミジウムが 10.8 %、未知代謝物が 2.7 %であった。投与後 2 日のプール尿では、総放射能の抽出率は最終的に 35.6 %であった。クロマトグラフィー分析では、イソメタミジウムが 71.5 %、紫色の異性体及びビス化合物体又はそのどちらかが 13.9 %、プソイドイソメタミジウムが 7.4 %、未知代謝物が 7.1 %であった。

投与 3、10 及び 30 日後の肝臓では、総放射能の抽出率は最終的にそれぞれ 54.2 %、42.2 %及び 37.0 %であった。クロマトグラフィー分析では、イソメタミジウムは占める割合は時間と共に減少し(投与 3、10 及び 30 日後にそれぞれ 47.8 %、27.7 %及び 27.2 %)、投与 30 日後までには紫色の異性体の濃度の方がイソメタミジウムを上回っていた。未知代謝物の割合は、投与 3、10 及び 30 日後にそれぞれ 24.1 %、33.5 %及び 24.6 %であった。投与 3、10 及び 30 日後の腎臓では、総放射能の抽出率は最終的にそれぞれ 49.4 %、41.3 %及び 55.8 %であった。クロマトグラフィー分析では、イソメタミジウムは占める割合は時間と共に減少したが(投与 3、10 及び 30 日後にそれぞれ 38.4 %、36.1 %及び 21.7 %)、一方、紫色の異性体及び偽イソメタミジウムの割合は増加し、偽イソメタミジウムが紫色の異性体よりも多かった。未知代謝物の割合は、12 %未満であった。投与 30 日後の投与部位では、総放射能の抽出率は最終的に 81.5 %であった。クロマトグラフィー分析では、イソメタミジウムはクロマトグラム上の 73.9 %を占めており、未知代謝物は 5.1 %であった。

乳汁における放射能濃度は、動物番号 1 の牛では投与 2 日後にピーク(0.0068 µg/mL)を示し、動物番号 2 及び 3 では投与 3 日後にピーク(0.0044 及び 0.0062 µg/mL)に達した。動物番号 3 を最後にと殺したが、この牛から投与 5 日後から 31 日後までに採取した乳汁中の放射能の濃度は 0.0014~0.0030 µg/mL の範囲であった。組織中放射能濃度は、投与部位で最も高かった：投与 72 時間後で 422 mg/kg、240 時間後で 233 mg/kg、720 時間後で 87 mg/kg であり、見かけの半減期はおよそ 12 日であった。次に放射能濃度が高かったのは、肝臓(最高 4.60 mg/kg)及び腎臓(最高 3.39 mg/kg)であった。様々な時点でと殺を行ったが、骨格筋における放射能濃度は 0.012~0.017 mg/kg の範囲であった。測定した各組織中の総 ¹⁴C 残留物量及び未変化イソメタミジウム量を表 1 にまとめた (Mignot et al.,1991a; Hawkins et al., 1991)。

表 1 乳牛に ¹⁴C-サモリンを 1 mg/kg 筋肉内投与したときの組織中総残留物(TR)及び未変化イソメタミジウム(I)濃度 (mg/kg)

休薬期間 (日)	肝臓		腎臓		筋肉*	脂肪*	投与部位	
	TR	I	TR	I			TR	I
3	4.72	1.22	3.38	0.64	0.013	0.017	422	NA
10	2.53	0.30	2.53	0.38	0.017	0.007	233	NA
30	2.26	0.23	2.02	0.24	0.012	0.011	96	58

* これらの組織については、未変化イソメタミジウムの測定をしていない
NA - 分析せず

ラット(p. 159)

ラット(雌 38 匹)にトリパミジウム 2 mg/kg を静脈内投与し、血漿中代謝物について検討された。血液は投与 10 及び 30 分後、2、5、20 及び 24 時間後に採血した。これとは別にラット(雌 126 匹)にトリパミジウム 12.5、50 又は 200 mg/kg/日を強制経口投与によって 21 日間反復投与した。後者の試験では、血液試料は 0、13 及び 20 日後の各投与 30 分後及び 3 時間後に採取した。固/液抽出後、血漿抽出物が UV 検出器付きの HPLC で分

析された。定量限界は 0.01 µg/mL であった。単回静脈内投与の場合、イソメタミジウムは、投与 10 分後 (0.1772 µg/mL) 及び 30 分後 (0.0862 µg/mL) でのみ測定され。これらの結果から、この薬物の消失速度が速いことが示された。21 日間の反復経口投与の場合は、最高用量であってもイソメタミジウムは検出されなかった。(Mignot and Lefebvre, 1991)

組織残留消失試験(p. 159)

牛(p. 159)

上述した Bridge et al. (1982) による薬物動態試験では、投与部位における放射能濃度は、投与 72 時間後で最高となり、73.5 mg/kg であった。投与部位における残留物の半減期は 39 日であった。その他の主要な放射能局在部位は、肝臓及び腎臓組織であった。肝臓及び腎臓組織におけるピーク濃度はイソメタミジウム当量として、投与 72 時間後でそれぞれ 7.1 及び 5.8 mg/kg であり、半減期はそれぞれ 25 及び 35 日であった。組織だけではなく、投与後 90 日間、乳汁も採取して分析した。多くの試料では、イソメタミジウムの濃度は検出限界 (0.01 µg/mL) 未満であったが、数頭の雌牛からは検出限界を上回る濃度 (0.0138~0.0174 µg/mL) の試料が投与 5 日後から 70 日後までの期間中にそれぞれ一度ずつ得られた。

子牛におけるイソメタミジウム残留物が、高感度な HPLC 法を用いて報告された (Kinabo and Bogan, 1988b)。この試験では、子牛にイソメタミジウムを 0.5 mg/kg で筋肉内投与した。イソメタミジウムは投与 2 時間後まで血清中に検出され、その平均最高濃度は 0.02 µg/mL であった。イソメタミジウムの最高濃度が投与 7、21 及び 42 日後の投与部位でみられた。種々の組織の分析結果を表 2 に一覧として示した (Kinabo and Bogan, 1988b)。

表 2 子牛に 0.5 mg/kg を筋肉内投与したときの組織中イソメタミジウム残留物の平均値±SD (mg/kg)

組織	投与後日数		
	7	21	42
投与部位	1270 ± 272	315 ± 173	208 ± 94
肝臓	4.80 ± 0.84	4.07 ± 0.35	0.75 ± 1.41
腎臓	5.21 ± 3.36	2.98 ± 0.64	0.70 ± 0.11
筋肉	1.00 ± 0.02	0.87 ± 0.01	0.59 ± 0.12

若い牛(雄 19 頭)の臀筋にイソメタミジウム 1 mg/kg を単回筋肉内投与し、イソメタミジウム残留物が測定された。この試験では、残留物を測定するため、採血を投与 0.25 時間後から 48 時間後までに 10 回、また投与 3、5、9 日後及びその後と殺まではほぼ 1 週間間隔で行った。組織試料は投与 1、3 及び 6 ヶ月後に採取した。試料の分析には、Mignot et al. (1991b) の方法を用いた。投与 1 ヶ月後にと殺した牛では、血漿中のイソメタミジウム濃度は投与 1 時間後でピーク(平均 30.82 ng/mL) に達した。その後、濃度は速やかに減少し、48 時間後には 5 例中 2 例で、また 72 時間後には 5 例中 5 例で定量限界 (0.008 µg/mL) 未満となった。筋肉及び脂肪におけるイソメタミジウム濃度は、と殺時には全例で定量限界 (0.1 mg/kg) 未満となった。肝臓中のイソメタミジウム濃度は、投与 1 ヶ月後では平均 0.251 mg/kg であった。投与 3 ヶ月後には、イソメタミジウムは 5 例中 1 例の肝臓

でのみ検出され(0.132 mg/kg)、投与6ヵ月後にはいずれの肝臓からもイソメタミジウムは検出されなかった。腎臓については、投与1ヵ月後では、イソメタミジウムは全例で検出されたが、投与3及び6ヵ月後ではいずれも検出されなかった。投与部位については、投与1ヵ月後でのイソメタミジウム濃度は平均129.5 mg/kgであった。投与3ヵ月後では平均濃度は38.7 mg/kgにまで低下した。なお、投与6ヵ月後では平均濃度は1.35 mg/kgであり、雄牛2例では定量限界未満であった。る単回投与1、3及び6ヵ月後における雄牛の組織中イソメタミジウム濃度を表3に示した(Mignot et al., 1991c; Bosc et al., 1991)。

表3 若い雄牛にイソメタミジウム 1 mg/kg を筋肉内投与したときのイソメタミジウム濃度の平均値±SD (mg/kg)

休薬期間 (月数)	脂肪	筋肉	肝臓	腎臓	投与部位
1	BQ	BQ	0.251±0.03	0.386±0.13	129.5±145.9
3	BQ	BQ	BQ	BQ	38.7±37.7
6	BQ	BQ	BQ	BQ	1.346±0.7

BQ: 定量限界未満(0.1 µg/mL)

山羊(p. 161)

山羊にイソメタミジウム 0.5 mg/kgを筋肉内又は静脈内投与し、その残留物について分光光度法を用いて検討された(Braide and Eghianruwa, 1980)。単回投与後4及び12週の組織中イソメタミジウム濃度を表4に示した。

表4 山羊組織中のイソメタミジウム残留物 (mg/kg)

組織	時間 (週)	投与経路	
		筋肉内投与	静脈内投与
肝臓	4	5.52 ± 0.38	11.39 ± 0.61
	12	ND	6.78 ± 0.29
腎臓	4	2.51 ± 0.16	9.29 ± 0.52
	12	<1.25	3.26 ± 0.20
筋肉	4	ND	ND
	12	NA	NA
脂肪	4	ND	ND
	12	NA	NA
投与部位	4	2.51 ± 0.21	ND
	12	ND	NA

ND: 検出不能

NA: 測定値なし

*「NA」は、表2の例を見ると「Not analyzed」と思われる。

**40-02では、「腎臓」と「筋肉」の間に「Spleen」のデータがある。

組織中残留物の分析方法(p. 161)

分光光度法 (Philips et al., 1967) などの初期の分析法は、感度及び特異性に欠け、イソメタミジウム濃度が 1 µg/mL 未満の場合には検出できなかった。Perschke 及び Vollner(1985)により開発された HPLC 法は間接的な方法であり、この方法では定量する前にイソメタミジウムをホミジウムに変換するので、特異的な分析法ではない。

イソメタミジウム又はその異性体及び類似体の分析法として報告されている方法の多くは、血漿中又は血清中の濃度の測定法である。Kinabo 及び Bogan(1988a)は、牛の血清及び組織中のイソメタミジウムの分析法として、固相抽出に続いて、蛍光検出器付きのイオンペア逆相 HPLC を用いた分析法を開発した。この分析法では、血清中イソメタミジウムを 0.010 µg/mL まで検出できるが、組織中の感度の限界は 0.50 mg/kg であった。著者らは、ムコ多糖類、核酸及び脂質へのイソメタミジウムの強い結合がその原因となっている可能性を示唆している。

体液及び組織中のイソメタミジウムの定量の改善法が開発された(Mignot et al., 1991c)。この方法では、試料は C₁₈カートリッジ(固/液抽出)を用いて内因性物質からイソメタミジウムを分離してから HPLC に注入する。この方法では、他のトリパミジウム化合物からイソメタミジウムを分離することが可能である。この試験では、イソメタミジウムのみを定量的に測定した。イソメタミジウムを添加した各生体試料からの回収率は、次の通り: 血漿-76 %、脂肪-68 %、腎臓-68 %、筋肉-61 %、肝臓-56 %、乳汁-89 %及び尿-89 %。検量線は、試料が血漿の場合は 0~160 ng/mL の濃度範囲で、また乳汁又は組織の場合は 0~1000 ng/mL(又は µg/kg)の濃度範囲で直線性が認められる。定量限界は、血漿では 8 ng/mL、尿では 10 ng/mL 並びに脂肪、筋肉、腎臓、肝臓及び乳汁では 100 µg/kg(又は ng/mL)である。特異性は、生物学的な化合物による妨害ピークがクロマトグラフ上に現れないことから証明された。

評価(p. 162)

イソメタミジウムに関する新たな残留物データの評価を終了した。¹⁴C-サモリンを投与した泌乳牛を用いた代謝試験において、血漿、尿、投与部位、肝臓及び腎臓中に検出される代謝物は、投与薬物に含まれるものと定性的に同じであったが、ホミジウムは検出されないことが示された。乳汁及び筋肉における代謝プロフィールについては、放射能が低かったため明らかにできなかった。イソメタミジウムは、腎臓及び投与部位では主要成分であったが、肝臓ではそうではなかった。肝臓及び腎臓中の総放射能に占める親化合物イソメタミジウムの割合は、肝臓では 20 %、腎臓では 16 %であった。

イソメタミジウム残留物の生物学的利用能については、¹⁴C-サモリン由来の残留物を含む子牛の組織を凍結乾燥したものをラットに混餌投与し、吸収及び排泄された放射能を測定することにより調べられた。その結果、ラットの尿、血清、血液、腎臓、肝臓、脾臓、筋肉、胃及び小腸中には残留物は全く検出されなかった。イソメタミジウム残留物を含む子牛の組織を経口投与したラットでは、糞中に排泄された累積放射能は投与量の約 90 %であったが、イソメタミジウムを水溶液として経口投与した場合には、93 %であった。これらの結果から、組織中のイソメタミジウム残留物は、生物学的にはほとんど利用されないことが示された。残留物の生物学的利用能が低いことは、イソメタミジウムが陽イオンであり、高分子に対する結合親和性が高いことによるものと考えられる。

若い雄牛におけるイソメタミジウム残留物の試験では、血漿濃度は、投与 72 時間後までに定量限界未満となった。組織試料を投与 1、3 及び 6 ヶ月後に採取したが、筋肉及び脂肪中のイソメタミジウム濃度はいずれの採取時点でも定量限界未満であった。肝臓では、投与 3 ヶ月後には 5 例中 1 例でイソメタミジウムが検出されたが、投与 6 ヶ月後では全例で検出されなかった。腎臓のイソメタミジウム濃度は、投与 3 ヶ月後までには定量限界未満まで低下した。投与部位のイソメタミジウム濃度は、投与 6 ヶ月後には 5 例中 2 例で定量限界未満であった。

泌乳牛では、乳汁中のイソメタミジウム濃度は、投与 2 日後でピーク(6.8 µg/L)に達し、投与 7 日後の残存量は 3 µg/L 未満であった。

乳汁中及び組織中のイソメタミジウム残留物を測定するため、HPLC 法の改良法が開発された。スポンサーは、0.1 mg/kg までの範囲で、この方法の有効性を確認しており、報告された回収率、直線性、精度及び真度の日内変動並びに定量限界は満足すべきものであった。

JECFA により設定された ADI 0~100 µg/kg に基づき、イソメタミジウムの一日許容摂取量は、500 g の食肉に加えて 1.5 L の乳汁の摂取したことによる総残留物質量は 60 kg の人で 6 mg となる。休薬 30 日後の動物から得た食肉や乳汁を摂取する場合のイソメタミジウム残留物量は、ADI よりもかなり少ない量となる。雄牛を用いたイソメタミジウム 1 mg/kg を筋肉内投与した試験データに基づき、JECFA では、MRL を親化合物であるイソメタミジウムとして筋肉及び脂肪では 100 µg/kg、肝臓では 500 µg/kg、腎臓では 1,000 µg/kg 及び乳汁では 100 µg/L とすることを勧告する(表 5 を参照こと)。

表 5. 牛におけるイソメタミジウムの MRLs に関する勧告

組織	休薬 30 日後の濃度、mg/kg 筋肉内投与 1 mg/kg	総残留物消費量 mg (a)	勧告された MRL (親化合物当量として) µg/kg	理論的 最大一日摂取量 mg (a)
筋肉	<0.1	0.03	100	0.03
肝臓	0.25 (1.25) b	0.12	500 (2500) b	0.25
腎臓	0.39 (2.44) c	0.12	1000 (6300) c	0.31
脂肪	<0.1	0.01	100	0.01
乳汁	0.0068 (d)	<u>0.01</u>	100 (e)	<u>0.15</u>
合計		0.29		0.75

a) 筋肉を 0.3 kg、肝臓を 0.1 kg、腎臓及び脂肪を 0.05 kg、乳汁を 1.5 L のすべてを一日摂取量とした場合

b) 推定総残留物量の 20 %まで、調整した測定値

c) 推定総残留物量の 16 %まで、調整した測定値

d) 乳汁中の総イソメタミジウム残留物の最高濃度で、投与 2 日後の値。

e) この乳汁における MRL (µg/L) は、分析法の定量限界に基づくものである。

休薬 30 日後の投与部位における濃度は平均 96 mg/kg であったが、以下に示す理由により、人の食品の安全性への悪影響はないとされた。

- 1) 組織中のイソメタミジウム残留物は生物学的にはほとんど利用されないこと
- 2) 投与部位を食品として消費することは極めてまれであること
- 3) 休薬 30 日後の動物から得られた筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び乳汁中からのイソメタミジウム残留物の理論上最大摂取量は、ADI より十分に低いこと

イソメタミジウムの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

毒性試験に該当する記載なし。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IM	intramuscular	筋肉内
IV	intravenous	静脈内
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	maximum residue limit	最大残留基準値
TR	total residues	総残留物
ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量

イソメタミジウム 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1992

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v31je10.htm>

FAS 31-JECFA 40/167

イソメタミジウム 評価書和訳と情報整理 JECFA (1992) 目次

1. 説明 (原文 p.1)	27
2. 生物学的データ (原文 p.1)	27
2.1 生化学的側面 (原文 p.1)	27
2.1.1 吸収、分布及び排泄(原文 p.1)	27
2.2 毒性試験 (原文 p.2)	28
2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.2)	28
2.2.2 短期毒性試験 (原文 p.2)	28
2.2.2.1 ラット(原文 p.2).....	28
2.2.3 催奇形性における特殊試験 (原文 p.3)	29
2.2.4 遺伝毒性に関する特殊試験 (原文 p.3)	29
3. コメント (原文 p.4)	31
4. 評価 (原文 p.5)	32
イソメタミジウムの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1992)	33
略称	33

原文 目次

原文ページ

イソメタミジウム	1
1. 説明	1
2. 生物学的データ	1
2.1 生化学的側面	1
2.1.1 吸収、分布及び排泄	1
2.2 毒性試験	2
2.2.1 急性毒性試験	2
2.2.2 短期毒性試験	2
2.2.2.1 ラット	2
2.2.3 催奇形性における特殊試験	3
2.2.4 遺伝毒性における特殊試験	3
3. コメント	4
4. 評価	5
ISOMETAMIDIUM	1
1. EXPLANATION	1
2. BIOLOGICAL DATA	1
2.1 Biochemical aspects	1
2.1.1 Absorption, distribution and excretion	1
2.2 Toxicological studies	2
2.2.1 Acute toxicity studies	2
2.2.2 Short-term toxicity studies	2
2.2.2.1 Rats	2
2.2.3 Special studies on teratogenicity	3
2.2.4 Special studies on genotoxicity	3
3. COMMENTS	4
4. EVALUATION	5

イソメタミジウム

スウィンバーン工科大学 J.M. McLean 教授による初稿

オーストラリア ビクトリア州 ホーゾン

1. 説明 (原文 p.1)

イソメタミジウムは、以前に FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(付属書 1、引用文献 85)の第 34 回会議で評価された。化合物は、動物における抗トリパノソーマ薬として長期間使用されている。第 34 回会議においては、必要な毒性試験の結果並びに吸収及び代謝物の特性に関する情報が得られなかったため、一日摂取許容量(ADI)を設定することができなかった。従って第 34 回会議の報告において、委員会は詳細な評価をするにはまだデータが十分でないと認識しており、化合物の再評価をする前に一定の追加試験を実施すべきであるとした。

委員会による再評価試験に用いられたイソメタミジウムの市販製剤(サモリン(Samorin)、トリパニジウム[®](Trypanidium[®]))は、四つの異性体及び一つのビス体(bis-)を含有した。イソメタミジウム含量は55-65%であり、製品には1%未満のホミジウム(homidium)が含まれていた。合成過程の特性により、メーカーは極めて高純度の製剤を製造できなかったが、組成物は上述の限度内で制御されており、この安定な混合物が全試験に使用されている。

2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 生化学的側面 (原文 p.1)

2.1.1 吸収,分布及び排泄 (原文 p.1)

子牛を用いた¹⁴C-標識化合物を含むイソメタミジウム1 mg/kg体重の筋肉内投与試験が実施された。13日後に子牛をと殺し、肝臓及び腎臓を摘出してホモジナイズし凍結乾燥した。肝臓及び腎臓が最も高い放射能を示したため、これら二つの組織を選択した。凍結乾燥物を粉末にした市販のラット飼料に配合してペレットにした。SDラット(一群8匹)を用い、一つの投与群には7日間、もう一つの投与群には21日間試験飼料を与えた。対照群(6匹)のラットには、未投与の子牛からの乾燥組織を含む同様の飼料を21日間与えた。別の投与群(6匹)には、¹⁴C-イソメタミジウム水溶液の2.245 mg/kg体重を単回強制経口投与し、48時間後にと殺した。全ラットの組織及び糞便を回収し、放射能を測定した。

その結果、薬物は子牛の組織内に蓄積し、投与量の0.3%のみが36時間の尿中に排泄され、3.4%が72時間の糞便中に排泄された。試験ラット飼料から抽出可能な放射能は24%であり、残留物の特性の確認試験は行われなかった。放射能を持つ乾燥子牛組織を含んだ試験飼料を投与したラット、又はイソメタミジウムを強制経口投与されたラットの組織のどちらからも、放射能は検出されなかった。三つの投与群全ての糞便中の放射能の累積排泄率は、総投与放射能の90~93%を占めた。この実験結果から、ラットについては、乾燥子牛組織を使用したリレー試験において、経口投与後では、放射標識イソメタミジウムは生物学的に利用可能でないことが示された。しかし、これらの結果を直接ヒトに正確に外挿することは不可能であった(Kinabo et al.,1989)。

SDラット(一群雌5匹)の六群にイソメタミジウム2 mg/kg体重を単回静脈内投与し、各群の全ラットをそれぞれ投与10及び30分後、2、5、10及び24時間後にサンプリングした。5匹全ての血液は分析のためプールされた。イソメタミジウムは投与30分後の血漿にのみ検出された。第二の試験において、ラットにイソメタミジウム12.5、50又は200 mg/kg体重/日を21日間毎日強制経口投与した。13日及び21日目に、ラット5匹について投与30及び180分後にサンプリングし、血漿は分析のためにプールされた。対照群のラット5匹も同様に処置した。分析方法はHPLCを用い、血漿の検出限界は10 ng/mLであった。経口投与したいずれのラットの血漿からもイソメタミジウムは検出されなかった。この試験結果から、ラットにおいて経口投与されたイソメタミジウムは吸収されず、静脈内投与では血漿から急速に消失することが示された(Bosc et al., 1991a, b ;Mignot& Lefebvre, 1991)。

2.2 毒性試験 (原文 p.2)

2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.2)

NZWウサギの雌雄混合群のLD₅₀は、455 mg/kg体重であった(Ligett, 1989)が、この値はラットで報告された値と数値は違うが桁は同じであった。第34回会議で検討された試験において、12.5 mg/kg体重以上を単回経口投与されたウサギで死亡が報告された(Ali & Haroun, 1984)。この試験の再試験では、試験に使用したウサギに明らかな既存の肺及び肝病変があり、このことから、異常な高毒性が報告されることになった。

2.2.2 短期毒性試験 (原文 p.2)

2.2.2.1 ラット (原文 p.2)

CrI:CD(SD)BRラット(チャールスリバー研究所)を一群雌雄各10匹の投与群に分け、イソメタミジウムを50、225又は1,000 mg/kg体重/日のいずれかの用量で胃ゾンデにより13週間強制投与した。対照群は、溶媒(0.5 %水性メチルセルロース)のみを投与された。投与直後の全ラットに、流涎、毛皮の変色、脱毛及び呼吸困難がみられたが、それは上位二つの高用量群において最も重度であった。最高用量群の雌雄各3匹は3週までに死亡し、すべて歩行及び姿勢障害、下痢、衰弱、腹部膨満及び呼吸不全を示した。1,000 mg/kg体重/日投与群の生存ラットは4週目にと殺したため、観察された影響は明らかに投与に関連したものとされ、それ以上は報告されなかった。

225 mg/kg体重/日投与群において、体重の低下がいくらかみられたが、これはどの段階でも統計的に有意な数値に達しなかった。餌及び水の摂取量並びに飼料効率、下位二つの低用量投与群において影響はなかった。225 mg/kg体重/日投与群の眼底鏡検査において、異常はみられなかった。血液学的検査について目立った異常はなかった。いくつかの投与群において、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、全血清タンパク質、血清アルブミン及び血漿リンに変化がみられた。変化は統計的に有意差を示したが、それらは僅かであり毒性学的な重要性はなかった。同様にいくつかの投与群の尿の分析において、軽微で生物学的に有意でない変化が報告された。剖検時に、225 mg/kg体重/日投与群の雄において脾

臓の相対重量が僅かではあるが、有意に増加した。225 mg/kg体重/日投与群の雌雄共に回腸膨満が記録されたが、一方で盲腸膨満が全投与群で報告された。病理組織学的検査では、225 mg/kg体重/日投与群の雄ラットにおいて、様々な程度の炎症性細胞浸潤及び管腔膨張を伴った盲腸粘膜の軽度の過形成がみられた。薬理的な所見及び剖検における盲腸膨満といった投与直後の急性臨床症状は別として、50 mg/kg体重/日投与群では投与に関する影響はみられず、この試験において非毒性用量(non-toxic dose level)は50 mg/kg体重/日であると考えられた(Peters et al., 1991)。

2.2.3 催奇形性における特殊試験 (原文 p.3)

SPFラット雌(Crl:CD(SD)BR VAF/Plus種、チャールスリバー研究所)を、同一種の雄と交配させた。一群雌16匹に、妊娠6～15日及び産後12日まで、イソメタミジウム60、80、540 mg/kg体重/日を胃挿管強制投与した。対照群には溶媒(0.5 %水性メチルセルロース)のみを与えた。

540 mg/kg体重/日投与群では、流涎、毛の汚れ、黒く湿った糞便、尿量の増加を生じ、2匹が死亡した。180 mg/kg体重/日投与群では、流涎、尿量の増加及び黒い糞便を生じたが、一方60 mg/kg体重/日投与群では、時折流涎及びいくらか黒い糞便を生じる結果となった。摂水量は、540及び180 mg/kg体重/日投与群で増加した一方で、摂餌量及び体重が540 mg/kg体重/日投与群で減少した。540 mg/kg体重/日投与群において、1匹のラットを子宮脱のため解剖に付し、2匹は妊娠せず、2匹は分娩後12日までに全胎児が死亡した。対照群並びに60及び180 mg/kg体重/日投与群において、それぞれラット3匹が妊娠しなかった。生殖能力又は妊娠に関して他に薬剤投与に関する影響はみられなかった。児ラットの体重及び生存率は540 mg/kg体重/日投与群で低下し、12日目の剖検では、高用量群の児動物の胃は摂取物で硬く膨張した。その他に投与に関する影響は認められず、発達異常の報告もなかった。流涎の臨床症状に基づき、この試験における無作用量(NOEL)は、60 mg/kg体重/日であった(Brooker & Myers, 1991)。

CDラットを用いたイソメタミジウムの静脈内投与による催奇形性試験のデータは、第34回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)に提出された(付属書1、引用文献86)。これらのデータから、尾椎、鎖肛、痕跡尾の欠損並びに腎臓の位置異常及び融合腎を含む異常の発生率は非常に低かった。これらの異常は極めて珍しいと考えられたため、以前は関連検査室から報告されなかった(Copping & East, 1986)。

催奇形性及び繁殖試験について、1984～1986年、1976～1987年及び1990～1991年の期間を含む過去の対照データが、同種のラットを用いた他の2ヶ所の研究所から報告された。これら2セットのデータの評価から、児動物の約0.04 %に散発的に表れた上記に記載した全ての異常を含む自然発生疾患が明らかにされた。過去のデータの調査及び統計的再評価を含むこれらのデータの再評価から、影響が有意ではないことが示唆された(Irvine, 1991; Palmer, 1992)。

2.2.4 遺伝毒性に関する特殊試験 (原文 p.3)

イソメタミジウムに関する遺伝毒性試験結果の概要を、表1に示す。

イソメタミジウムは、代謝活性存在下でサルモネラ菌種にフレームシフト変異を引き起こした。しかし哺乳類の培養細胞を用いた三つの異なる試験における遺伝毒性、又は三つの動物実験における染色体異常誘発能の証拠はみられなかった。イソメタミジウムは、細菌及び哺乳類の両方の代謝で、消化管や肝臓に影響を及ぼす変異原物質となると仮定されていたが、急性試験及び13週間試験のデータの考察では、この仮説は裏付けられていない。イソメタミジウムの腹腔内投与により、ラット骨髄細胞の遺伝学的試験において、高二倍性及び核内倍加という形での数的染色体異常の増加がわずかだが統計的に有意に増加した。数的異常が小核*又は他の核異常に進行したという証拠はないということが、経口投与試験によって確認されるにつれて、このような数的異常は紡錘体やおそらく核の他の非DNA成分の損傷の結果であり、影響のないレベルを示すことがわかった (Bridges, 1991)。委員会は、イソメタミジウムは経口投与では遺伝毒性を示さないと結論づけた。

*原文では“nicronuclei”だが“micronuclei”として訳した。

表1 イソメタミジウムに関する遺伝毒性試験の結果

試験システム	試験対象	濃度	結果	引用文献
エームス試験 ¹	ネズミチフス菌 (<i>S. typhimurium</i>) TA1535, TA100, TA1537, TA1538 TA98	0.01-1 mg/プレート ²	TA1537, TA1538, TA98 株の代謝活 性存在下で陽性	Crichton et al., 1977
<i>in vitro</i> 細胞遺伝学試験 遺伝子変異 ¹	培養ヒトリンパ球 マウスリンフォーマ L5178Y 細胞 (HGRPT遺伝子座)	5.4-175 µg/mL ³ 0.09-300 µg/mL ⁴	陰性 陰性	Marshall, 1990 Clare, 1989
<i>in vitro</i> 細胞 形質転換試験	マウス胚 線維芽細胞 (BALB/3T3)	0.02-0.31 µg/mL ⁵	陰性	Matheson, 1978
<i>in vivo</i> 細胞遺伝学的試験	ラット骨髄	腹腔内 25 mg/kg体重 ⁶	はっきりしない (equivocal) ⁷	Kirkland, 1984
<i>in vivo</i> 細胞遺伝学的試験	ラット骨髄	50又は225 mg/kg/日 13週間経口投与	陰性	Proudlock & Cavaliere, 1990
<i>in vivo</i> 細胞核 奇形試験 (anomaly assay)	ラット胃上皮細胞 (有腺及び無腺)	50又は225 mg/kg/日 13週間強制経口投与	陰性	Proudlock, 1991a
<i>in vivo</i> 細胞核 奇形試験 (anomaly assay)	離乳期ラット骨髄、 肝臓、胃、小腸、結腸	単回強制経口用量 1000 mg/kg ⁸	陰性	Proudlock, 1991b

- 1 ラット肝後ミトコンドリア(S9)画分の存在及び非存在下の両方。
- 2 陽性対照として2-アミノアントラセン(Aminoanthracene)を用いた。
- 3 陽性対照としてメチルメタンスルホン酸塩(Methyl methanesulphonate)及びシクロホスファミドを用いた。

表1(続き)

- 4 陽性対照として4-ニトロキノリン-1-オキシド(4-Nitroquinoline-1-oxide) (S9無し)及びベンゾ(a)ピレン(benzo(a)pyrene) (S9有り)を用いた。
- 5 陽性対照として3-メチルコラントレン(3-Methylcholanthrene)を用いた。
- 6 陽性対照としてシクロホスファミドを用いた。
- 7 染色体の構造的損傷無しに数的染色体異常(高二倍性及び核内倍加)が増加した。
- 8 陽性対照として1,2-ジメチルヒドラジン(1,2-Dimethylhydrazine)及びシクロホスファミドを用いた。

3. コメント (原文 p.4)

委員会は、乾燥乾燥された牛の組織からの放射標識イソメタミジウムの取り込み試験、ラットを用いた短期並びに催奇形性試験及び様々な遺伝毒性試験のデータを考察した。

イソメタミジウムはラットにおいて、経口投与又残留物を含む牛組織を動物に混餌投与した後のいずれにおいても、生物学的に利用可能ではなかった(イソメタミジウムについての残留物研究論文手引き(companion residue monograph)、国際連合食糧農業機関(FAO)Food and Nutrition Paper, No.41/5を参照)。

ラットを用いた、イソメタミジウムを200 mg/kg体重/日までの用量で21日間強制経口投与による試験、又は2 mg/kg体重の単回静脈内投与による試験を実施した。試験結果から、イソメタミジウムは経口投与後に吸収されず、静脈内投与では血漿から急速に消失することが示された。

NZWウサギの雌雄混合群の経口LD₅₀は、455 mg/kg体重であることが確認された。この値は、以前ラットについて報告された値と数値は異なるが桁は同じであった。第34回会議で再検討された試験では、12.5 mg/kg体重/日以上経口投与量でウサギの死亡が報告された。この試験の再試験では、使用したウサギに明らかな既存の肺及び肝病変があり、このことから異常な高毒性が報告されることになった。

ラットを用いた短期試験では、イソメタミジウムは1,000 mg/kg体重/日まで13週間強制経口投与された。投与直後に、すべてのラットが流涎及び呼吸困難を示した。最高用量群で、下痢及び衰弱を伴う死亡がみられたため、この用量の投与を中止した。薬理的な所見及び剖検における盲腸膨張といった投与直後の急性臨床症状は別として、50 mg/kg体重/日では他に投与に関する影響は見られず、これを無毒性用量と考えられた。

ラットに、イソメタミジウム540 mg/kg体重/日までの用量を胃管挿入投与した催奇形性試験が実施された。

最高用量群において見られた母体毒性及び胎児毒性は、児動物生存率に影響したが、受胎率への影響又は発達異常は見られなかった。無作用量(NOEL)は60 mg/kg体重/日であった。第34回会議において再検討されるラットの催奇形性試験のデータから、2 mg/kg体重/日の静脈内投与が脊椎の異常を起こしたことが示された。既存対照データの調査及び統計の再評価を含むこれらのデータの再評価から、これらの影響は有意でないことを示した。

イソメタミジウムの遺伝毒性の可能性が、広範な試験において検討された。代謝活性存在下でネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) に、フレームシフト突然変異を引き起こしたが、*in vitro*で哺乳類培養細胞を用いた試験では、遺伝毒性の証拠はみられなかった。イソメタミジウムの腹腔内投与では、ラット骨髄の数的染色体異常の頻度が増加した。しかし経口投与では、ラット消化管細胞に遺伝毒性の影響を及ぼさなかった。その他の *in vivo* の遺伝毒性試験は、すべて陰性であった。委員会は、イソメタミジウムは経口投与では遺伝毒性を示さないと結論づけた。

4. 評価 (原文 p.5)

イソメタミジウムに関して一日摂取許容量(ADI) 0-100 µg/kg体重が、ラットを用いた13週間試験における50 mg/kg体重/日の無毒性用量及び安全係数500に基づいて設定された。経口投与では、イソメタミジウムもその代謝物も生物学的に利用可能でないが、ラットを用いた試験の最低用量で限界の薬理学的影響が見られたこと及び利用可能なデータが限られていたことから、委員会はこの安全係数を選択した。

イソメタジウムの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1992）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性（経口）	NZW ウサギ		LD ₅₀ : 455 mg/kg 体重
13週間亜急性毒性（経口）	CrI:CD(SD)BR ラット	50、225、1,000 mg/kg 体重/日	非毒性用量(non-toxic dose level)= 50 mg/kg 体重/日 225 mg/kg 体重/日投与群の雄で相対脾臓重量において僅かだが有意な増加。雌雄共に回腸の膨満。雄で炎症性細胞浸潤と管腔の膨張を伴った盲腸粘膜の軽度の過形成がみられたことによる。
催奇形性試験	SPF ラット雌 [CrI:CD(SD)BR VAF/Plus strain]	60、80、540 mg/kg 体重/日	NOEL=60 mg/kg 体重/日 60 mg/kg 体重/日投与群における流涎の臨床症状を考慮したことによる。

上記以外の毒性試験の記載なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量

塩化イソメタミジウム 評価書和訳と情報整理

JECFA 1989

ウェブサイト:ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-isometamidium_chloride.pdf

FNP 41/2-JECFA 34/43

塩化イソメタジウム 評価書和訳と情報整理 JMPR(1965) 目次

塩化イソメタジウム	39
評価対象化学物質の概要(原文 p.43).....	39
その他の概要特性原文(p. 43)	39
純粋な有効成分(原文 p.43)	39
動物における残留物及びその評価(原文 p. 43)	40
使用条件(原文 p. 43)	40
一般的事項(原文 p. 43)	40
用法・用量(原文 p. 44)	40
薬物動態と生物学的利用能(原文 p. 44)	40
残留物分析法(原文 p. 44)	40
代謝と残留物に関する試験(原文 p. 44)	41
代謝試験(原文 p. 44)	41
残留物試験(原文 p. 44)	41
評価(原文 p. 45)	42
イソメタジウムの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989)	44
略称	44

原文 目次

原文ページ

塩化イソメタミジウム	43
評価対象化学物質の概要(原文 p.43)	43
その他の概要特性原文(p. 43)	43
純粋な有効成分(原文 p.43)	43
動物における残留物及びその評価(原文 p. 43)	43
使用条件(原文 p. 43)	43
一般的事項(原文 p. 43)	43
用法・用量(原文 p. 44)	44
薬物動態と生物学的利用能(原文 p. 44)	44
残留物分析法(原文 p. 44)	44
代謝と残留物に関する試験(原文 p. 44)	44
代謝試験(原文 p. 44)	44
残留物試験(原文 p. 44)	44
評価(原文 p. 45)	45
イソメタミジウムの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989)	46
略称	46
IDENTITY	43
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	43
RESIDUES IN ANIMAL AND THEIR EVALUATION	43
CONDITIONS OF USE	43
General	43
Dosages	44
Pharmacokinetics and Bioavailability	44
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	44
METABOLISM AND RESIDUE STUDIES	44
Metabolism Studies	44
Residue Studies	44
APPRAISAL	45

塩化イソメタミジウム

評価対象化学物質の概要(p. 43)

化学名： 3-アミノ-8-[3-[3-(アミノイミノ*メチル)フェニル]-1-トリアゼニル]-5-エチル-6-フェニルフェナントリジニウム塩化物

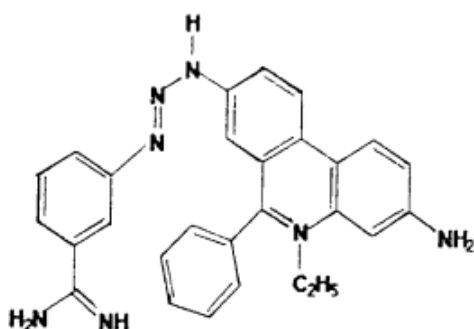
8-[3-(m-アミジノフェニル)-2-トリアゼノ]-3-アミノ-5-エチル-6-フェニルフェナントリジニウム塩化物

7-m-アミジノフェニルジアゾアミノ-2-アミノ-10-エチル-9-フェニルフェナントリジニウム塩化物

*原文では(aminoimiinomethyl)となっているが、正しくは(aminoiminonethyl)と思われる。

同義語： サモリン(Samorin)及びトリパミジウム(Trypamidium)

構造式：



*原文の構造式には塩素の標記がなくタイトルの物質名と異なるが、原文のままとした。

分子式： C₂₈H₂₆ClN₇

分子量： 496.04

その他の概要特性(p. 43)

純粋な有効成分(p. 43)

外観	赤い結晶。水性メタノールから再結晶
融点	244～245℃で分解

工業品の有効成分(p. 43)

市販品のサモリン及びトリパミジウムは、塩化イソメタミジウムを主成分とし、その他に 2 つの異性体、2 つのビス類似体及びホミジウムを含む。イソメタミジウムは濃い赤茶色の粉末であり、水に対する溶解度は 20 °C で 6 % (w/v) である。

動物における残留物及びその評価(p. 43)

使用条件(p. 43)

一般的事項(p. 43)

イソメタミジウムは**抗トリパノソーマ剤***であり、動物におけるトリパノソーマ症の治療及び予防に用いられる。主に牛に対して用いられるが、羊、山羊、水牛、ロバ、馬、ラクダ及びイヌに対しても用いられる。トリパノソーマ・コンゴレンゼ(*Trypanosoma congolense*)、トリパノソーマ・ビバクス(*T. vivax*)、トリパノソーマ・ブルーセイ(*T. brucei*)及びトリパノソーマ・エバンシ(*T. evansi*)に対して有効であることが示されている(Touratier, 1981)。

*原文では「antitrypanomal」となっているが、「antitrypanosomal」として訳した。

用法・用量(p. 44)

イソメタミジウムは、1%、2%又は4%(w/v)の注射用彗星懸濁液で、0.5又は1.0 mg/kg 体重の用量で筋肉内投与する。静脈内投与も時として行われる(Dowler, et al., 印刷中)。牛に対する静脈内投与は、イソメタミジウムは1%水溶液が用いられ、用量は0.6 mg/kg である。

薬物動態及び生物学的利用能(p. 44)

泌乳牛を用いた¹⁴C 標識体投与(1.0 mg/kg、筋肉内投与)によるイソメタミジウムの体内分布・排泄試験が実施された(Bridge, et al., 1982)。血漿中の放射標識体濃度は、投与24時間後にピークとなり(0.027 mg/mL*)、その後は一貫して減少し、投与29日後には検出限界(0.01 mg/mL)になった。

*41-05では「µg/mL」となっており、その方が正しいと思われるが、原文のままとした。

Kinabo 及び Bogan(1988b)は、牛を用いたイソメタミジウム(0.5 mg/kg 体重)の**筋肉内***投与試験を実施した。この試験では、牛におけるイソメタミジウムの吸収・分布及び組織に及ぼす影響について検討された。イソメタミジウムは速やかに血清中に検出され、その平均濃度はわずかに20 ng/mLであった。その後は減少し、2時間以内に10 ng/mL未満となり、投与120時間後には検出限界よりも低くなった。

*原文では「intramuscluar」となっているが、「Intramuscular」として訳した。

ラット(雌)を用いた¹⁴C-イソメタミジウムの単回経口投与試験(1 mg/kg)が実施された(Smith et al., 1981)。この用量では、ごくわずかな吸収しか観察されなかった。投与7日後までに、組織中の濃度はいずれの組織においても10 ng/g未満であり、その時点では投与量の99%が糞中に排泄されていた。

残留物分析法(p. 44)

Philipset al.(1967)による分光光度法などの初期の分析法は、感度及び特異性に欠け、イソメタミジウム濃度が1 mg/mL*未満の場合には検出できなかった。Perschke 及び Vollner(1985)により開発されたHPLC法は間接的な方法であり、この方法では定量する前にイソメタミジウムをホミジウムに変換するので、特異的な分析法ではない。

*41-05では「µg/mL」となっており、その方が正しいと思われるが、原文のままとした。

イソメタミジウム又はその異性体及び類似体の分析法として報告されている方法の多くは、血漿中又は血清中の濃度の測定法である。Kinabo 及び Bogan (1988a)は、牛の血清及び組織中のイソメタミジウムの分析法として、固相抽出に続いて、蛍光検出器付きのイオンペア逆相 HPLC を用いた分析法を開発した。この分析法では、血清中イソメタミジウムは 10 ng/mL まで検出できるが、組織中の感度の限界は 500 ng/g であった。著者らは、**ムコ多糖類***、核酸及び脂質へのイソメタミジウムの強い結合がその原因となっている可能性を示唆している。

*原文では「mucopolysaccharides」となっているが、「mucopolysaccharides」として訳した。

代謝と残留物に関する試験(p. 44)

代謝試験(p. 44)

イソメタミジウムの代謝試験はあまり実施されていないが、ラットを用いた試験(Philips, et al., 1967)及び牛を用いた試験(Kinabo and Bogan, 1988b)では、血中にイソメタミジウム代謝物は検出されなかった。後者の試験では、投与部位が予防に関して主要な蓄積部位であることが示された。仮にイソメタミジウム濃度が投与部位におけるイソメタミジウム濃度が血清中と同様に一過性で低くければ、活性代謝物の存在を考慮しなければならなかつたらう。

残留物試験(p. 44)

上述した Bridgett al.(1982)による薬物動態試験では、る投与部位における放射能濃度は、投与 72 時間後で最高となり、73.5 mg/g*であった。投与部位における残留物の半減期は 39 日であった。その他の主要な放射能局在部位は、肝臓及び腎臓組織であった。肝臓及び腎臓組織におけるピーク濃度はイソメタミジウム当量として、投与 72 時間後でそれぞれ 7.1 及び 5.8 mg/g であり、半減期はそれぞれ 25 日及び 35 日であった。組織だけではなく、投与後 90 日間、乳汁も採取して分析した。多くの試料では、イソメタミジウムの濃度は検出限界(0.01 mg/mL)未満であったが、数頭の雌牛からは検出限界を上回る濃度(0.0138~0.0174 mg/mL)の試料が投与 5 日後から 70 日後までの期間中にそれぞれ一度ずつ得られた。

*41-05 では「mg/kg」となっており、その方が正しいと思われるが、原文のままとした。

子牛におけるイソメタミジウム残留物が、高感度な HPLC 法を用いて報告された(Kinabo and Bogan, 1988b)。この試験では、子牛にイソメタミジウムを 0.5 mg/kg で筋肉内投与した。イソメタミジウムが投与 2 時間まで血清中に検出され、その平均最高濃度は 20 ng/mL であった。イソメタミジウムの最高濃度が投与 7、21 及び 42 日後の投与部位でみられた。種々の組織の分析結果は表 I に一覧として示した。

表 I. 牛におけるイソメタジウム残留物($\mu\text{g/g}$ *)

組織	投与後日数		
	7	21	42
投与部位	1270 \pm 272	315 \pm 173	208 \pm 94
肝臓	4.80 \pm 0.84	4.07 \pm 0.35	.75 \pm 1.41
腎臓	5.21 \pm 3.36	2.98 \pm 0.64	0.70 \pm 0.11
脾臓	3.10 \pm 1.52	2.75 \pm 2.47	0.82 \pm 0.07
筋肉	1.00 \pm 0.02	0.87 \pm 0.01	0.59 \pm 0.12
心臓	0.40 \pm 0.04	0.31 \pm 0.08	0.20 \pm 0.23

*原文では「yg/g」となっているが、「 $\mu\text{g/g}$ 」として訳した。

山羊にイソメタジウムを 0.5 mg/kg で筋肉内又は*静脈内投与し、その残留物について分光光度法を用いて検討された (Braide and Eghianruwa, 1980)。単回投与後 4 及び 12 週の組織中イソメタジウム濃度を表 II に示した。

*原文では「and」となっているが、内容から「or」として訳した。

表 II. 山羊におけるイソメタジウム残留物(mg/g)

組織	時間 (週)	投与経路	
		筋肉内	静脈内
肝臓	4	5.52 \pm 0.38	11.39 \pm 0.61
	12	ND	6.78 \pm 0.29
腎臓	4	2.51 \pm 0.16	9.29 \pm 0.52
	12	<1.25	3.26 \pm 0.20
脾臓	4	<1.25	ND
	12	—	—
筋肉	4	ND	ND
	12	—	—
脂肪	4	ND	ND
	12	—	—
投与部位	4	2.51 \pm 0.21	ND
	12	ND	—

(注: ND = 検出不能)

評価(p. 45)

イソメタジウムの残留物に関するデータは不明な点が多いが、それらが明らかとなったとしても試験的に測定された可食組織における残留物濃度が低くなるということはない。まず第一に、市販品の規格では純度はわずかに 70%と最低限の純度となっている。製剤中のイソメタジウム及びその他の成分の組織中濃度は比色法、クロ

マトグラフィー法及び放射分析法によって検出されるが、残留物の消失は、同一の動物種の中でさえ大きく変動する。第二に、残留物濃度を決定するのはどの代謝物なのかといった代謝に関するデータがない。第三に、この薬物の主な使用条件が不明確である。筋肉内投与が通常の投与経路であるとされてはいるが、1985 年以降は治療の目的では静脈内投与が用いられてきている。

食用動物にイソメタミジウムを筋肉内投与すると、投与部位並びに肝臓及び腎臓の組織中に残留物が高い濃度で持続的に残存する。静脈内投与では、肝臓及び腎臓における残留物は、さらに高い濃度で、しかもさらに長く持続的に残存する。イソメタミジウムの製造業者は、動物を人間の食用としての消費に供する場合は、その薬物の投与後 1 ヶ月以内にはと殺しないように勧告している。毒性学的評価によれば、この薬物を投与された動物の投与部位、肝臓及び腎臓は、人間の食用としての消費に供する前に廃棄するべきである。

イソメタミジウムの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

毒性試験に該当する記載なし。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

イソメタミジウム 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1989

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je10.htm>

FAS 25-JECFA 34/125

イソメタミジウム 評価書和訳と情報整理 JECFA (1989) 目次

1.説明 (原文 p.1)	50
2.生物学的データ (原文 p.1)	50
2.1 生化学的側面 (原文 p.1)	50
2.1.1 吸収,分布, 及び排泄(原文 p.1)	50
2.1.2 生体内変化 (原文 p.3)	52
2.2 毒性試験 (原文 p.3)	53
2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.3)	53
2.2.1.1 経口投与(原文 p.3)	53
2.2.1.2 静脈内投与 (原文 p.4)	53
2.2.1.3 腹腔内投与 (原文 p.4)	54
2.2.1.4 皮下投与 (原文 p.5)	54
2.2.1.5 筋内投与(原文 p.5)	54
2.2.1.6 経皮投与 (原文 p.5)	54
2.2.1.7 ホミジウム (原文 p.5)	55
2.2.2 短期試験 (原文 p.5)	55
2.2.2.1 イヌ(原文 p.5)	55
2.2.2.2 サル (原文 p.5)	55
2.2.3 長期/発がん性試験(原文 p.6)	56
2.2.4 生殖試験 (原文 p.6)	56
2.2.5 遺伝毒性における特殊試験 (原文 p.6)	56
2.2.6 催奇形性における特殊試験 (原文 p.7)	57
2.2.6.1 ラット (原文 p.7)	57
2.2.6.2 ウサギ (原文 p.7)	57
2.2.6.3 ラット (原文 p.7)	57
2.2.6.4 ウサギ (原文 p.7)	58
2.3 ヒトにおける考察 (原文 p.8)	58
3.コメント(原文 p.8)	58
イソメタミジウムの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989)	60
ホミジウムの毒性試験と結果の概要	62
略称	62

原文 目次

原文ページ

イソメタミジウム	1
1. 説明	1
2. 生物学的データ	1
2.1 生化学的側面	1
2.1.1 吸収、分布及び排泄	1
2.1.2 生体内変化	3
2.2 毒性試験	3
2.2.1 急性毒性試験	3
2.2.1.1 経口投与	3
2.2.1.2 静脈内投与	4
2.2.1.3 腹腔内投与	4
2.2.1.4 皮下投与	5
2.2.1.5 筋内投与	5
2.2.1.6 経皮投与	5
2.2.1.7 ホミジウム	5
2.2.2 短期毒性試験	5
2.2.2.1 イヌ	5
2.2.2.2 サル	5
2.2.3 長期／発がん性試験	6
2.2.4 生殖試験	6
2.2.5 遺伝毒性における特殊試験	6
2.2.6 催奇形性における特殊試験	7
イソメタミジウム	
2.2.6.1 ラット	7
2.2.6.2 ウサギ	7
ホミジウム	
2.2.6.3 ラット	7
2.2.6.4 ウサギ	7
2.3 ヒトにおける考察	8
3. コメント	8

ISOMETAMIDIUM	1
1. EXPLANATION	1
2. BIOLOGICAL DATA	1
2.1 Biochemical aspects	1
2.1.1 Absorption, distribution and excretion	1
2.1.2 Biotransformation	3
2.2 Toxicological studies	3
2.2.1 Acute toxicity studies	3
2.2.1.1 Oral	3
2.2.1.2 Intravenous	4
2.2.1.3 Intraperitoneal	4
2.2.1.4 Subcutaneous	5
2.2.1.5 Intramuscular	5
2.2.1.6 Percutaneous	5
2.2.1.7 Homidium	5
2.2.2 Short-term studies	5
2.2.2.1 Dogs	5
2.2.2.2 Monkeys	5
2.2.3 Long-term/carcinogenicity studies	6
2.2.4 Reproduction studies	6
2.2.5 Special studies on genotoxicity	6
2.2.6 Special studies on teratogenicity	7
Isometamidium	
2.2.6.1 Rats	7
2.2.6.2 Rabbits	7
Homidium	
2.2.6.3 Rats	7
2.2.6.4 Rabbits	7
2.3 Observations in humans	8
3. COMMENTS	8
4. EVALUATION	8
5. REFERENCES	9

イソメタミジウム

1. 説明 (原文 p.1)

塩化イソメタミジウム(他の呼称はサモリン(Samorin)、トリパニジウム (Trypanidium)、塩化3-アミノ-8-[3-[3-アミノイミノメチル]フェニル]-トリアゼニル]-5-エチル-6-フェニルフェナントリジニウムである)は動物トリパノソーマ症の制御のために広く熱帯諸国で使用されている。主に牛に利用されるが、さらに羊、山羊、水牛、ロバ、馬、ラクダ及びイヌにも使用され、通常深部筋肉内投与により0.5又は1.0 mg/kg体重で使用される。構造的には、イソメタミジウムはエチジウムとして広く知られる化合物であるホミジウムに密接に関係している。

商業的に利用可能な製品(サモリン及びトリパニジウム)も、紫色化合物の偽イソメタミジウムである2つの異性体を含む。さらに、これらはビス体(bis-)及びホミジウム(Touratier, 1981; Bridge et al., 1982)を含む。

この物質は、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議では、過去に評価されていない。

2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 生化学的側面 (原文 p.1)

2.1.1 吸収,分布, 及び排泄 (原文 p.1)

イソメタミジウムは、ラットの消化管からほとんど吸収されないと見られているが、ラットはこの経路によって試験された唯一の種である。胃内への投与量20 mg(約60 mg/kg体重)のうち約40 %が、48時間内に糞中に、さらに5-9 %がホミジウムとして排泄された。イソメタミジウム又は関連化合物は、尿中には全く検出されなかった(Philips et al., 1967)。

1 mg/kg体重の6-¹⁴C-イソメタミジウム(番号は図参照*)を単回胃内投与後、99 %以上は168時間にわたり糞中に排泄された(Smith et al., 1981)。大半(95 %)は96時間後に検出され、約38 %は最初の48時間で排泄された。1 %未満は、168時間以上にわたって尿中に排泄された。同様に、混入物質及び胃内で代謝されたホミジウムは、¹⁴C-標識化合物の経口投与後4日間にわたり、主に(94 %)ラットの糞から検出され、尿中には投与量の1%未満が検出された(Cameron et al., 1981)。

*この報告書には図が記載されていないため、原論文の図を指すと思われる。

ラットに6-¹⁴C-イソメタミジウム1 mg/kg体重を経口投与し、4時間後にと殺したところ、ほとんどの放射能は胃、小腸、盲腸(caeum)*及び結腸の内腔に認められた。24時間後にと殺した場合、低濃度の放射能が皮膚及び大腸で認められた(Smith et al., 1981)。ホミジウムでも同様の結果が得られた。2 mg/kg体重の放射標識物(0.2及び0.08 µg相当/g)の投与1時間後に、非常に低濃度の放射能が肝臓及び腎臓で認められたが、96時間後に放射能が検出された唯一の臓器は腸(内容物を含む)であった(Cameron et al., 1981)。

*原文ではcaeumとなっているが、Caecumとして訳した。

ラットにイソメタミジウムを筋肉内投与した場合、投与量1 mg/kg体重のうち14 %は59日後に体内に残存していた。このうち72 % (投与量の9.9 %)は投与部位に存在した。放射能の残りのほとんどは、肝臓、腎臓及び脾臓(24時間後で2.03、6.45及び2.14 µg相当/g、72時間後で2.71、8.78及び3.15 µg相当/g、それぞれ次のサンプリング時間の168時間まで徐々に減少した)で認められた(Smith et al., 1981)。雄ラットに¹⁴Cホミジウムを気管内投与した場合、類似の所見がみられた(Cameron et al., 1981)。

ラットにおけるリレー体内動態試験(relay disposition study)では、1頭の子牛に総用量1 mg/kg体重になるように、¹⁴C-イソメタミジウム45 mg及び73 mg非標識物を筋肉内投与した。13日後に子牛をと殺し、肝臓及び腎臓を刻んで凍結乾燥した。次にこれらの組織を、ラットの粉末飼料に1: 8(w/w)の割合で配合した。この試験飼料を、2群のラットの一群には7日間、別の一群には21日間投与した。いずれの群も8匹のラットを用いた。対照群には未処理飼料を与えた。対照群及び被験物質投与群における平均摂餌量は、15 g/ラット/日であった。子牛の腎臓及び肝臓には2.39及び0.94 µg/g湿重量組織のイソメタミジウムが含まれていることが明らかになり、飼料から抽出可能な放射能は23 %、非抽出物は76 %であった。

イソメタミジウム処理飼料を7又は21日間投与し、投与中止の48時間後にと殺したラットの組織においては、放射能は認められなかった。同様に、水性懸濁液として薬物を強制経口(2.25 mg/kg体重)り投与したラットの組織においては、放射能は検出されなかった(Kinabo et al., 1989)。

泌乳牛に1 mg/kg体重を筋肉内投与すると、全血中の¹⁴C-イソメタミジウム濃度は変動した(40日において0.06 ppmまで)。しかし、90日後までに、イソメタミジウムは試験当初と異なる濃度で血液中に検出された(Bridge et al., 1982)。放射能は皮膚を除いて全ての組織に分布した。臓器における最高濃度は、3日目(それぞれ腎臓、肝臓及び脾臓において7.05、5.84及び0.16 µg相当/g)に認められ、90日まで徐々に減少した(それぞれ0.44、1.08及び0.15 µg相当/g)。しかし、絶対的な最高値は、投与部位であった(それぞれ3、12及び90日において73.5、65.2及び14.3 µg相当/g)。

極めて類似した結果が、子牛に0.5 mg/kg体重のイソメタミジウムを筋肉内投与した試験で得られた。最高濃度は投与部位で認められ(それぞれ7、14及び21日において、1.27、0.32及び0.21 µg相当/g)、このような最高濃度は脾臓においても認められた(Kinabo and Bogan, 1988)。

子牛に1 mg/kg体重のイソメタミジウムを筋肉内投与した後、イソメタミジウム及び紫色の異性体は、血漿において17及び13 mg/mlの濃度で24時間まで検出された。擬似異性体は投与6時間後まで検出可能であったが、**Bis-体(bisomer)**及びホミジウムは検出されなかった(Oliver et al.)。Sokoto Red山羊の雄(0.5 mg/kg体重を筋肉内投与)に投与した場合、イソメタミジウムは投与4週後に腎臓及び肝臓において依然として検出された(それぞれ2.51及び5.52 µg/g)が、12週後は検出されなかった。同様に、イソメタミジウムは、投与部位で4週後に検出されたが(2.51 µg/g)、12週後は検出されなかった(Braide & Eghianruwa, 1980)。

ラットにイソメタミジウムを静脈内投与した後、血中濃度は急速に低下した。10分以内に、投与量の62 %が肝臓で検出された。最大濃度は、投与1分後に腎臓で生じた。20分後の測定は行われなかった(Philips et al., 1967)。イソメタミジウムは、投与12週後の山羊の肝臓(6.78 µg/g)及び腎臓(3.26 µg/g)において検出されたが、脾臓、骨格筋、脂肪組織又は投与部位では検出されなかった(Braide & Eghianruwa,1980)。ラクダにイソメタミジウム(0.5又は1.0 mg/kg体重)を静脈内投与した場合、血中濃度は急速に低下した。濃度は、投与1時間後の約9 ppmから24時間後に1.7 ppm(高用量)及び6.7 ppm(低用量)まで減少した。48時間後の血中においては全く検出されなかった(Ali& Hassan, 1984)。

イヌに217-313 gのイソメタミジウムを静脈内投与した後、65日の時点で投与量の大部分(14-49 %)は肝臓に、0.4-1.9 %が腎皮質に認められた。同様の所見が、80又は133 mgを投与し、14/15日目にと殺された2匹のサルにもみられた(Philips et al., 1967)。

すでに説明したように、経口投与したイソメタミジウムの大部分はラットでは糞に排泄され、尿からは少量しか検出されない(Philips et al., 1967; Smith et al., 1981)。同様の所見は、ホミジウムでみられた(Cameron et al., 1981)。大部分は最初の96時間に排泄される。ラットにイソメタミジウムを静脈内投与したところ、胆汁で検出されたため、物質を経口投与したラットの胆汁を検査したが、サンプルのいずれも関連物質は検出されなかった(Philips et al., 1967)。

ラットへの筋肉内投与後では胆汁排泄は明らかであった。59日の糞便で投与量の約26 %が検出されたが、これに相当する尿では僅か3.6 %しか認められなかった。糞中への排泄の大半(24 %)は、最初の8日間に検出された(Smith et al., 1981)。ほぼ同様の状況が、イソメタミジウム1 mg/kg体重を泌乳牛に筋肉内投与した際に見られた。投与量の大半(11.6 %)が最初の7日間に糞中に排泄され、70日までに投与量の20.8 %が回収された。しかし、この期間に尿からは僅か5 %しか検出されなかった(Bridge et al., 1982)。

山羊に筋肉内投与した後、尿を12週間観察したが、イソメタミジウムは検出されなかった(Braide & Eghianruwa,1980)。経口、皮下又は筋肉内投与後のホミジウムの排泄に関する有効な試験はない。気管内投与後、投与量の約79 %は4日以内に尿及び糞から回収され、大半(77 %)が糞から検出された。糞便及び尿中においてそれぞれ51 %及び19 %が48時間以内に検出された(Cameron et al., 1981)。

イソメタミジウム1 mg/kg体重を泌乳牛に筋肉内投与した後、分析した乳汁及びクリームを試料中には少量の¹⁴C標識物が認められた。これは、3日目に4/7頭に見られ(平均0.012 ppm)、70日目の1頭、40日目の1頭、5日目の1頭(3頭目)からは、0.014~0.017 ppmの範囲で検出された(Bridge et al., 1982)。

2.1.2 生体内変化 (原文 p.3)

イソメタミジウムの生体内変化は、広範囲では検討されなかった。腸においてホミジウムに変換される可能性

がある(Philips et al., 1967)。ホミジウム及び他のフェナントリジウム化合物は、ラットにおいて *in vivo* で製剤の代謝によりN-アセチル化される(Lecointe et al., 1981; MacGregor & Clarkson, 1971; MacGregor & Johnson, 1977)。N-アセチル化は、3-位の芳香族アミノ基の存在に依存すると考えられている。イソメタミジウムはそのような構成成分を有しており、実際、イソメタミジウムを投与されたラットの胆汁でN-アセチル化物が検出された(Lecointe et al., 1981; Philips et al., 1967)。アセチル化は、シトクロム-P448による活性化に一部依存する可能性がある(Lecointe et al., 1981)。

2.2 毒性試験 (原文 p.3)

2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.3)

2.2.1.1 経口投与(原文 p.3)

塩化イソメタミジウムは、ラットよりウサギにおいて経口投与後の毒性が強いと考えられた。ラット(一群雌雄各5匹)に0、800、1,250又は2,000 mg/kg体重のイソメタミジウム水溶液が胃管により投与された。過度の流涎は15分後に消失し、これは低用量群のラットに認められた。1,250 mg/kg体重投与群において、過度の流涎及び唾液による毛の褐色への変色が見られた。ラットは125分までは正常であった。最高用量群では雌5匹中1匹が死亡し、再び過度の流涎及び湿った褐色の毛が観察された。高用量群で生存しているラットは、22時間は正常であった(Ward & Wallace, 1983)。

ウサギ(品種不明、一群4匹)に、6.25、12.5、25又は50 mg/kg体重のイソメタミジウム水溶液を投与した場合、12.5 mg/kg体重投与群の3/4例は4-5時間以内に死亡し、残りは10時間以内に死亡した。一方、上位二つの高用量群のウサギは全て死亡した(50 mg/kg体重で10-30分以内)。6.25 mg/kg体重投与群では死亡は見られなかった。このことは、ウサギにおける経口LD₅₀は、水溶液で与えた場合、6~12 mg/kg体重の間にあることを示唆している。毒性徴候は、振戦、痙攣、頻拍、呼吸困難、知覚過敏及び頭部反転動作であった。肉眼的検査では、肝臓及び腎のうっ血及び/又は脂肪変化並びに脳及び消化管の出血が認められた。6.25 mg/kg体重では、組織病理学的検査で肝臓の軽いうっ血及びいくつかの門脈路の浮腫が認められた。うっ血及び浮腫は、脳、肺及び腎臓でも認められた。高用量群では、肝臓の変性及び壊死が明らかであり、限局性出血、点状出血及び斑状の浮腫及びうっ血が認められた。腎臓にもまた、うっ血及び浮腫が認められた。水腫変性は皮質及び髄質に見られ、糸球体の壊死が存在した。うっ血、浮腫、限局性出血、単球浸潤及び繊維芽細胞増殖による肺炎が起こった。うっ血、浮腫、限局性出血及び血管周囲性細胞浸潤を伴う空胞化が、脳にもみられた。壊死及び出血性腸炎が十二指腸に生じた(Ali & Haroun, 1984)。

2.2.1.2 静脈内投与 (原文 p.4)

ラットに0.6、1.3、2.5又は5 mg/kg体重のイソメタミジウムの0.85 %塩化ナトリウム水溶液を静脈内投与したところ、0.6又は1.3 mg/kg体重投与群はいずれも死亡しなかったが、上位二つの高用量群において、2分以内に死亡したラットがいた。短い痙攣発作が死亡の前にみられた(Philips et al., 1967)。0、5、6.25又は8 mg/kg体重の水溶液を投与すると、最高用量群ではラットの死亡率は100 %であり、それぞれ6.25又は5 mg/kg体重投与群では、それぞれ40 %及び10 %であった。半数致死量(LD₅₀)は、6.6 mg/kg体重であった。痙攣及び振

戦が死亡前に起こった。8 mg/kg体重投与群は1分以内に死亡した(Ward & Wallace, 1983)。

牛、山羊、イヌ及びラクダに対するイソメタミジウム水溶液の静脈内投与における最大耐容量はそれぞれ、1.5、0.5、2.0及び1.0 mg/kg体重であった。低用量群では、頻脈、流涎及び流涙がみられたが、高用量群では、これらの兆候に加え、横臥、痙攣及び反射の低下が観察された。最も感受性が強い種である山羊は、1 mg/kg体重の投与で死亡したが、最も屈折性(refractive)のあるイヌは、5 mg/kg体重まで生存した。剖検では、小腸、心臓及び脳幹の出血が明らかになった。脾臓及び肝臓は、うっ血及び浮腫を起こした(Schillinger et al., 1985)。0.5又は1 mg/kg体重のイソメタミジウムを静脈内投与したラクダでは、流涙、流涎及び振戦がみられた。排便及び排尿の頻度が増加し、より高用量を投与されたラクダは、急速に起立不能となった。3時間以内に回復した(Ali & Hassan, 1986)。

2.2.1.3 腹腔内投与 (原文 p.4)

マウス(一群5-8匹)に、蒸留水中のイソメタミジウムを単回腹腔内投与したところ、40又は80 mg/kg体重を投与したマウスは、投与直後に死亡した。0.5-10 mg/kg体重を投与したマウスは影響がなかった。肝臓に重度の変性及び心臓、肝臓、腎臓のうっ血が剖検時に認められた(Homeida et al., 1980)。

ラット(6匹)に12.5 mg/kg体重のイソメタミジウムの0.85 %塩化ナトリウム水溶液を腹腔内投与したが死亡はみられず、25 mg/kg体重投与群は1/9例が死亡したにすぎなかった。しかし、50-200 mg/kg体重投与群のうち60-78 %は、2-3時間(高用量投与)又は1-4日(50及び100 mg/kg体重)以内に死亡した。全投与群において投与後5分に抑うつ、運動失調及び呼吸困難がみられた(Philips et al., 1967)。

2.2.1.4 皮下投与 (原文 p.5)

用量範囲設定試験で皮膚の広範な壊死が見られたため、この投与経路での追加試験は中止された(Ward & Wallace, 1983)。初期の試験において、イソメタミジウムの0.85 %塩化ナトリウム水溶液の125-500 mg/kg体重投与では、死亡はみられなかった。しかしまた、投与部位における広範囲の壊死が認められた(Philips et al., 1967)。

2.2.1.5 筋内投与(原文 p.5)

牛に0.5 mg/kg体重のイソメタミジウムを単回筋肉内投与後、反応部位において重度及び甚大な損傷が認められた(Kinabo & Bogan, 1988)。投与部位の反応は、牛に跛行を引き起こす可能性がある(Lindau & Spielberger, 1973)。

2.2.1.6 経皮投与 (原文 p.5)

CDラット(雌雄各5匹)の二群に、0又は2,000 mg/kg体重の水懸濁液を脱毛部位に経皮投与し、24時間密封包帯で覆った。14日間の観察期間中に毒性兆候はみられず、死亡は認められなかった(Ward&Wallace, 1983)。

2.2.1.7 ホミジウム (原文 p.5)

ホミジウムはイソメタミジウムに比べてはるかに急性毒性が少なく、ラットにおける急性経口及び経皮のLD₅₀は2,000 mg/kg体重以上である。静脈内投与後のLD₅₀は、27 mg/kg体重であった。皮下投与後のLD₅₀は80 mg/kg体重と報告された(イソメタミジウムを用いた試験では、この経路による局所的影響が示唆された)。静脈内投与及び皮下投与における毒性の主要な徴候は、振戦、衰弱及び鎮静であった。静脈内投与後に呼吸困難が見られ、一方、投与位の壊死が皮下投与後に生じた。ホミジウムはウサギにおいて中等度の眼刺激性があったが、皮膚刺激はなかった(Wallace et al., 1984)。

2.2.2 短期試験 (原文 p.5)

2.2.2.1 イヌ (原文 p.5)

イヌにイソメタミジウムを週末を除く毎日、総投与量が20 mg/kg体重となるように、静脈内に全10回急速投与した。イヌは、毎回投与後1-5分以内に、嘔吐、運動失調、脱力、排便、流涙及び流涎を伴う激しい反応を示した。呼吸数の減少及び浅呼吸が認められた。その後30分以内に回復した。これらの急性作用以外は、投与期間中のイヌは正常に見えた。血液学的及び血液生化学的な悪影響はみられなかった。最終投与8及び40日後の剖検において、腎臓又は肝臓に色素沈着が認められ、1匹のイヌの肝臓にいくつかの出血部位が観察された(Philips et al., 1967)。

2.2.2.2 サル (原文 p.5)

1匹のカニクイザルに、イソメタミジウム2 mg/kg体重を10日間毎日静脈内投与した。一方アカゲザル及びカニクイザルの各1匹に2 mg/kg体重を単回投与し、その後9日間毎日4 mg/kg体重を投与した(週末を除く)。投与後に毎回、衰弱、眼瞼下垂及び呼吸困難の急性毒性が見られた。これらの症状は約20分間続いた。

アカゲザルは、16日までに体重が11 %減少し、呼吸困難(dyspnoeic)で元気がなく、直立できなかった。このサルの16日目の剖検で、胃粘膜のびらんを伴う肝細胞壊死、食道炎、副腎における静脈血栓及び患部の出血やうっ血を伴う骨髄の有核成分の減少が見られた。腎臓及び肝臓において重度の脂肪変化があった。1匹のカニクイザルに浮腫の病巣、別のカニクイザルに散在する肝臓の壊死部位が見られたが、3匹全てについてその他の主要臓器検査では正常であった(Philips et al., 1967)。

*原文では「dyspnoeic」となっているが、dyspneicとして訳した。

第2.1.1節に記載したリレー分布試験の延長試験として、対照群から3匹のラット及び放射標識物を投与した子牛の組織を含む飼料を与えた4匹のラットの腎臓、肝臓、胃及び小腸の標本を、顕微鏡で観察した。21日間飼料を与えた後で、異常は全く認められなかった(Kinabo et al., 1989)。

2.2.3 長期/発がん性試験(原文 p.6)

利用可能なデータなし。

2.2.4 生殖試験(原文 p.6)

利用可能なデータなし。

2.2.5 遺伝毒性における特殊試験(原文 p.6)

イソメタミジウムは、フェナントリジウム(phenanthridium)系薬剤であり、その多くが変異原性を有する。例えば、エチジウムブロマイドは、代謝活性存在下におけるネズミチフス菌種(*Salmonella typhimurium* 株)のフレームシフトを起こす変異原性物質である。また、酵母(出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*))に対して変異原性を有し、ミトコンドリア DNA に作用することにより呼吸欠損コロニー(微小)を産生する(Lecoite et al., 1981; MacGregor & Johnson, 1977. Slonimski et al., 1968. Fukunaga et al., 1984; Fayeulle, 1985)。さらに、酵母が減数分裂する際、分離に影響すると考えられている(Sora & Carbone, 1987)。エチジウムブロマイドは塩基対間に侵入し、本来の DNA と強蛍光性複合体を形成する(Le Pecq & Paoletti, 1967; Prutz, 1984)。イソメタミジウムは *in vitro* において、子牛の胸腺 DNA に強く結合する(Kinabo & Bogan, 1987)。

ラット肝臓S-9代謝活性化系の存在下及び非存在下においてネズミチフス菌種(*S. typhimurium*株)のTA 1535、TA 100、TA 1537、TA 1538及びTA 98を用いたイソメタミジウムの変異原性試験が実施された。化合物は代謝系の存在下において、TA 1537、TA 1538及びTA 98での陽性結果を示し、フレームシフト変異を起こした(Crichton et al., 1977)。

イソメタミジウムについて、ラットを用いた*in vivo*細胞遺伝学的試験も行われた。ラットに、他の試験において示唆された最大耐容量(40 mg/kg体重)量を腹腔内投与したが、これらはあまりに毒性が高く、数匹のラットが死亡した。試験はイソメタミジウム25 mg/kg体重を用いて再試験され、6、24及び48時間後にと殺して、その後骨髄の摘出及び検査が行われた。ギャップのある場合とない場合のいずれにおいても、染色体異常の数に有意な増加が見られた。3種類の全てのと殺時間において、対照群に比較して核内倍加細胞及び高二倍体細胞が有意に増加した。数的異常は24時間並びに、6、12及び24時間のと殺した各時点の値(kill values)を合わせた合計もまた、有意に増加した。同様の方法でホミジウムを投与したラットは、類似の結果を示したが、影響はより小さく見えた(Ingham, 1985)。このように2つの化合物は、ラットにおいて構造的な染色体異常ではなく数的異常を誘導した。

塩化イソメタミジウムの細胞形質転換の誘導能を、*in vitro*でBalb/3T3細胞を用いて試験した。被験物質は0.312 µg/ml濃度までの水溶液により、代謝活性系非存在下で調べられた。より高濃度において、細胞毒性がみられた。細胞形質転換の兆候はなかった(Ingham, 1978)。

2.2.6 催奇形性における特殊試験 (原文 p.7)

イソメタミジウム

2.2.6.1 ラット (原文 p.7)

予備実験では、妊娠中のCDラット(一群12匹)について、交配後5、7、9、11、13、15及び17日に塩化イソメタミジウムの蒸留水溶液(2 mL)の0又は2 mg/kg体重を尾静脈により静脈内投与した。母体毒性、運動失調、鎮静、振戦、母体体重の減少及び摂餌量の減少が妊娠ラットで認められた。22日目にラットをと殺し、子宮及び卵巣を摘出した。イソメタミジウムを投与した母動物の胎児は、対照群に比べて体重の減少がみられた。対照群胎児1匹に片側性小眼球症が認められた。イソメタミジウムを投与した母動物が異なる胎児2匹には、各種脊椎の重大な分裂及び欠損があった。さらに、これら2匹の胎児には、鎖肛及び痕跡尾があった。投与群の1匹の児動物で、腎臓の位置異常及び融合腎が見られた。脊椎の異常は、それまで試験期間(2286対照群胎児)で観察されなかったため、非常に珍しいと考えられた。そのため、CDラット(一群雌雄各20匹)を用いて試験を繰り返した。再度、対照群胎児1匹に小眼球症がみられた。異常胎児6匹が、投与群の母動物から観察された。最初の試験と同様、1匹に椎骨の重大な分裂及び欠損がみられ、3匹に水頭症(1匹は両側性小眼球を伴う)がみられ、1匹は全内臓逆位(*situs inversus totalis*)を示し、残りの胎児は腰椎側弯を伴う軽度の脊柱弯曲が認められた(Copping & East, 1986a)。

2.2.6.2 ウサギ (原文 p.7)

NZWウサギ(一群1-3匹)を用いて、交配後6、10、13、16及び19日の耳静脈へ0、0.25又は0.5 mg/kg体重のイソメタミジウムを静脈内投与した。すべての投与群において妊娠率が低かったため、試験は一群5-8匹の妊娠したウサギを用いて再度実施された。投与後に運動失調、鎮静、チアノーゼ及び強直性間代性痙攣(*tonic and chronic* convulsions*)を含む毒性徴候を示した。同腹児数は0.5 mg/kg体重投与群で減少したが、胎児体重の減少はなく、胚性又は胎児毒性を示す他の兆候はみられなかった。0.25 mg/kg体重投与群では同様の影響はなく、どちらの群も催奇形性を示す所見はみられなかった(Copping&East, 1986b)。

*原文では*chronic*となっているが、*clonic*として訳した

ホミジウム

2.2.6.3 ラット (原文 p.7)

妊娠中のCDラット(一群10又は11匹)に対して、ホミジウム0又は10 mg/kg体重を、交配後5、7、9、11、13、15及び17日に尾静脈により静脈内投与した。投与群に運動失調、鎮静、疲労及び振戦が見られたが、ほとんど

のラットが投与後数分以内に回復した。ホミジウムを投与した母動物では、体重増加量及び摂餌量の顕著な減少がみられた。しかし、胎児毒性の証拠はなく、催奇形性は見られなかった(Copping & East, 1986c)。

2.2.6.4 ウサギ (原文 p.7)

NZWウサギ(一群1-3匹)に対して、ホミジウム0、2又は4 mg/kg体重を、交配後*6、10、13、16及び19日目に側性耳介静脈により静脈内投与した。イソメタミジウムを用いた試験と同様に、低品質ウサギの使用によるものと考えられる低い妊娠率がみられた(セクション2.2.6.2参照)。2回目の試験は別の供給者からの妊娠ウサギ(一群7/8匹)で実施し、妊娠率は正常であった。着床後胚死亡の増加が、4 mg/kg体重投与群の母動物に見られた。骨化遅延が4 mg/kg体重投与群の胎児で認められたが、他の影響はなく、2 mg/kg体重投与群では投与群と対照群の間の差はなかった(Copping & East, 1986d)。

*原文ではafter dosing となっているが、文脈からafter matingとして訳した。

2.3 ヒトにおける観察 (原文 p.8)

ヒトにおけるイソメタミジウム暴露後に起こる影響についての公表の報告はない。物質生産工場からの未発表の報告では、男性140名及び女性21名が薬物に暴露されていたことが確認されたが、暴露期間は不明であった。これらは、病歴、一般健康診断及び血液試験を行う健康スクリーニングの対象となった。生殖機能、罹患率、血液学的及び生化学的項目における明らかな影響はみられなかった。重要であると考えられる唯一の所見は、急性骨髄白血病の単独症例であったが、頻度が少ない状況で、10⁵人の母集団/数年に対して1.7人が1件起こったとされている。この急性骨髄白血病の単独症例の発生は、5 %レベルで有意ではなく、著者らは偶然に起こった可能性が非常に高いと結論づけた(Feldman, 1986)。

3. コメント (原文 p.8)

*イソメタミジウムは、経口投与量の約99 %が糞中に排泄されるため、ラットの消化管からほとんど吸収されないと考えられる。同様の所見が、市販製品の混入物であるホミジウム(エチジウム)について得られた。胃腸管において、イソメタミジウムはホミジウムに変換される可能性があるが、これについてはデータ不足であり、他の代謝物の生成についての情報はない。放射標識イソメタミジウムの筋肉内投与後に、牛の乳汁中に放射能物質が少量排泄された。

*原文では、「3.」は一行下の文頭にあるが、項目「コメント」の見出しの誤記と考えて訳した。

発がん性に関するデータは得られなかった。イソメタミジウムは、代謝活性存在下においてネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)にフレームシフト突然変異を起こした。それは混入物及び確かな代謝物質であるホミジウム(DNA挿入剤として既知である)に密接に関係すると言われている。イソメタミジウムは、酵母においても変異原性を示した。ラットでの*in vivo*細胞遺伝毒性試験では、構造的染色体異常ではなく、高二倍性及び核内倍加を含む数的異常が起こった。細胞形質転換試験では陰性であった。

イソメタミジウム及びホミジウムの両方を用いて、静脈内投与によるラット及びウサギの催奇形性試験を実施した。すべての試験で、妊娠期間中の選択した日にのみ投与した。イソメタミジウムは、試験された最高投与量である2 mg/kg体重/日投与群のラットにおいて、弱い催奇形性及び胎児毒性作用を示したが、ウサギでは、非常に弱い胎児毒性が認められたのみであった。無作用量(NOEL)は、0.25 mg/kg体重/日であった。静脈内投与によってホミジウムを検査した場合、10 mg/kg体重/日投与群のラットでは胎児毒性作用の証拠は認められず、4 mg/kg体重/日投与群のウサギに弱い胎児毒性作用が認められた。イソメタミジウムの経口投与に関する利用可能な試験はなかったが、このように経口投与での吸収が低いことは、いかなるNOELも経口投与時よりもはるかに高いことを示唆する。

イソメタミジウムを水溶液でラットに投与した際、低度の急性毒性がみられた。1,250 mg/kg体重を単回経口投与されたラットは、過剰な流涎に特徴付けられる毒性兆候を示したが、2,000 mg/kg体重を投与したラットは大半が死亡した。ウサギはイソメタミジウム水溶液の単回経口投与に対し、より感受性が強いようであり、12.5 mg/kg体重以上で死亡した。静脈内投与及び腹腔内投与では、ラットでより毒性が強かった。ホミジウムはラットにそれほど有毒でないようであった。十分な短期毒性試験はなく、ヒトに対する影響についての適切な試験もなかった。

経口投与でイソメタミジウムの吸収が低いことは、げっ歯類にみられるが、化合物自体又はホミジウムがヒトにおいても同様に吸収されることを示す十分な証拠はない。

委員会は、必要な毒性試験(薬物の経口投与による発がん性(又は遺伝毒性)試験並びに催奇形性及び短期試験)の結果が有効ではなく、また代謝物の特徴についての情報が全くなかったため、一日摂取許容量(ADI)を設定できなかった。

イソメタジウムの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性（強制経口）	ラット	0、800、1,250、2,000 mg/kg 体重	1,250 mg/kg 体重投与群：過度の流涎及び唾液による毛の褐色への変色。 2,000 mg/kg 体重投与群：雌 5 匹中 1 匹が死亡。過度の流涎及び湿った褐色の毛。
急性毒性（経口）	ウサギ	6.25、12.5、25、50 mg/kg 体重	12.5 mg/kg 体重投与群：3/4 例が 4-5 時間内に死亡。残りは 10 時間以内に死亡。 25 又は 50 mg/kg 体重投与群：全て死亡。 LD ₅₀ =6~12 mg/kg 体重
急性毒性（静脈内）	ラット	0.6、1.3、2.5、5 mg/kg 体重	0.6、1.3 mg/kg 体重投与群：死亡なし 2.5、5 mg/kg 体重投与群：2 分もたたずに死亡したラットがいた。死亡前に痙攣発作。
急性毒性（静脈内）	ラット	0、5、6.25、8 mg/kg 体重	8 mg/kg 体重投与群：100 % 死亡 6.25 mg/kg 体重投与群：40 % 死亡 5 mg/kg 体重投与群：10 % 死亡 LD ₅₀ =6.6 mg/kg 体重
急性毒性（静脈内）	牛		最大耐容量=1.5 mg/kg 体重
急性毒性（静脈内）	山羊		最大耐容量=0.5 mg/kg 体重 1 mg/kg 体重投与で死亡
急性毒性（静脈内）	イヌ		最大許容静脈内投与量=2.0 mg/kg 体重 5 mg/kg 体重まで生存
急性毒性（静脈内）	ラクダ		最大許容静脈内投与量=1.0 mg/kg 体重 0.5、1 mg/kg 体重投与群では流涎、流涎及び振戦がみられた。
急性毒性（腹腔内）	マウス	0.5-10、40、80 mg/kg 体重	40、80 mg/kg 体重投与群：投与直後に死亡 0.5-10 mg/kg 体重投与群：影響なし
急性毒性（腹腔内）	ラット	12.5、25、50、100、200 mg/kg 体重	12.5 mg/kg 体重投与群：6 匹とも生存 25 mg/kg 体重投与群：1/9 例が死亡 50-200 mg/kg 体重投与群：60-78 % が死亡 全投与群：抑うつ、運動失調及び呼吸困難
急性毒性（皮下）			皮膚の広範な壊死が見られたため試験中止
急性毒性（筋内）	牛	0.5 mg/kg 体重	反応部位において重度及び甚大な損傷
急性毒性（経皮）	CD ラット	0、2,000 mg/kg 体重	14 日間の観察期間中に毒性兆候はみられず
10 日間亜急性毒性（静脈内）	イヌ	総投与量 20 mg/kg 体重	投与後 1-5 分以内に、嘔吐、運動失調、脱力、排便、流涎及び流涎を伴う激しい反応並びに呼吸数減少及び浅呼吸を示すが 30 分以内に回復。血液学及び血液生化学における悪影響なし。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
10日間亜急性毒性(静脈内)	カニクイザル アカゲザル	2 mg/kg 体重を10日間 2 mg/kg 体重を投与後、4 mg/kg 体重9日間	投与後約20分間、衰弱、眼瞼下垂及び呼吸困難。 アカゲザルは16日までに体重が11%減少。16日目の剖検で胃粘膜のびらんを伴う肝細胞壊死、食道炎、副腎における静脈血栓及び患部の出血やうっ血を伴う骨髄の有核成分の減少。腎臓及び肝臓において重度の脂肪変化。 1匹のカニクイザルに浮腫。 別のカニクイザルに散在する肝臓の壊死部位。
遺伝毒性	ネズミチフス菌 (<i>S. typhimurium</i> strains) TA 1535、TA 100、TA 1537、TA 1538 及び TA 98	S9+/-	S9+で、TA 1537、TA 1538 及び TA 98 陽性
遺伝毒性(腹腔内)	ラット	25、40 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重:数匹のラットが死亡 25 mg/kg 体重:6、24 及び 48 時間後に骨髄の摘出及び検査をした結果、染色体異常(核内倍加細胞及び高二倍体細胞)の数に有意な増化。
	Balb/3T3 細胞	0.312 µg/ml まで代謝活性化システム無	より高濃度においては、細胞毒性がみられた。細胞形質転換の兆候はなかった
催奇形性(静脈内)	CDラット	交配後 5、7、9、11、13、15 及び 17 日に 0 又は 2 mg/kg 体重	妊娠ラットに母体毒性、運動失調、鎮静、振戦、母体体重の減少及び摂餌量の減少。 投与群の胎児に体重減少。2 匹に各種脊椎の重大な分裂及び欠損、鎖肛及び痕跡尾。1 匹に腎臓の位置異常及び融合腎。
催奇形性(静脈内)	NZW ウサギ	0、0.25、0.5 mg/kg 体重	催奇形性はみられなかった。

ホミジウムの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性（経口）	ラット		LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重
急性毒性（経皮）	ラット		LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重
急性毒性（静脈内）	ラット		LD ₅₀ =27 mg/kg 体重 呼吸困難
急性毒性（皮下）	ラット		LD ₅₀ =80 mg/kg 体重 投与部位の壊死
催奇形性（静脈内）	CDラット	交配後 5、7、9、11、13、15 及び 17 日に 0 又は 10 mg/kg 体重	母動物：体重増加量及び摂餌量の低下。 胎児：運動失調、鎮静、衰弱及び振戦。催奇形性はみられなかった。
催奇形性（静脈内）	NZW ウサギ	交配後 6、10、13、16 及び 19 日に 0、2 又は 4 mg/kg 体重	2 mg/kg 体重：対照群との差はなし。 4 mg/kg 体重：着床後胚死亡の増加。骨格の骨化の遅れ

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量