

(案)

動物用医薬品評価書

イミドカルブ

2008年10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 |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿 | 4 |
| ○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等 | 6 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 7 |
| 1. 吸収・分布・代謝・排泄試験 | 7 |
| (1) マウス | 7 |
| (2) ラット | 7 |
| (3) イヌ及びサル | 7 |
| (4) 羊 | 7 |
| (5) 牛 | 8 |
| 2. 急性毒性試験 | 9 |
| 3. 亜急性毒性試験 | 9 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 9 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 10 |
| 4. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 10 |
| 5. 生殖発生毒性試験 | 11 |
| (1) 3世代繁殖毒性試験(ラット) | 11 |
| (2) 1世代繁殖毒性(イヌ) | 11 |
| (3) 発生毒性試験(ラット) | 11 |
| (4) 発生毒性試験(ウサギ) | 11 |
| 6. 遺伝毒性試験 | 12 |
| 7. その他 | 13 |
| (1) 薬力学的試験(マウス、ネコ、イヌ、山羊及び牛) | 13 |
| (2) イミドカルブの作用機序 | 13 |
| (3) ヒトにおける知見 | 14 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 14 |
| 1. ADIの設定について | 14 |
| 2. 食品健康影響評価について | 14 |

| | |
|--------------------|----|
| ・表 3 | 15 |
| ・別紙 1：検査値等略称 | 16 |
| ・参照 | 17 |

〈審議の経緯〉

2005年 11月29日 暫定基準告示（参照1）
2007年 3月19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（厚生労働省発食安第0319003号）
2007年 3月20日 関係書類の接受
2007年 3月22日 第183回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 6月25日 第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 7月16日 第96回動物用医薬品専門調査会
2008年 10月30日 第260回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2006年12月21日から）

見上 彪 （委員長）
小泉 直子 （委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2007年9月30日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

（2008年3月31日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

| | | | |
|--------|--------|-------|--|
| 三森 国敏 | (座長) | | |
| 井上 松久 | (座長代理) | | |
| 青木 宙 | | 寺本 昭二 | |
| 今井 俊夫 | | 頭金 正博 | |
| 今田 由美子 | | 戸塚 恭一 | |
| 江馬 眞 | | 中村 政幸 | |
| 小川 久美子 | | 林 眞 | |
| 下位 香代子 | | 山崎 浩史 | |
| 津田 修治 | | 吉田 緑 | |
| 寺岡 宏樹 | | | |

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

| | |
|--------|--------|
| 三森 国敏 | (座長) |
| 林 眞 | (座長代理) |
| 渋谷 淳 | |
| 嶋田 甚五郎 | |
| 鈴木 勝士 | |
| 寺本 昭二 | |
| 平塚 明 | |

(2008年4月22日まで)

| | |
|-------|--------|
| 三森 国敏 | (座長) |
| 林 眞 | (座長代理) |
| 井上 松久 | |
| 今井 俊夫 | |
| 津田 修治 | |
| 寺本 昭二 | |
| 頭金 正博 | |

(2008年4月23日から)

| | |
|-------|--------|
| 三森 国敏 | (座長) |
| 井上 松久 | (座長代理) |
| 今井 俊夫 | |
| 津田 修治 | |
| 寺本 昭二 | |
| 頭金 正博 | |
| 能美 健彦 | |

要約

寄生虫駆除剤である「イミドカルブ」(CAS No. 27885-92-3) について、各種評価書等 (JECFA、EMEA、APVMA 及び NRA のレポート等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、吸収・分布・代謝・排泄試験 (マウス、ラット、イヌ、サル、羊及び牛)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性試験 (ラット)、生殖発生毒性試験 (ラット、イヌ及びウサギ)、遺伝毒性試験、薬力学的試験等である。

試験の結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 5 mg/kg 体重/日であった。ADI の設定に当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10、発がん性試験が必ずしも十分ではないこと及びコリンエステラーゼ活性に関する情報が十分でないことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、ADI は、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

以上より、イミドカルブの食品健康影響評価については、ADI として 0.005 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 一般名

和名：イミドカルブ

英名：Imidocarb

3. 化学名

IUPAC

英名：1,3-Bis[3-(2-imidazolin-2-yl)phenyl]harnstoff

CAS (27885-92-3)

英名：N,N'-Bis[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenyl]urea

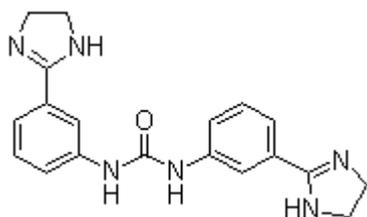
4. 分子式

C₁₉H₂₀N₆O

5. 分子量

348.41

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等（参照 1～5）

イミドカルブは、抗原虫活性を持つカルバニリド誘導体の寄生虫駆除剤である。海外では、牛、馬、羊及びイヌのバベシア症及びアナプラズマ症を含む原虫症の治療に 20 年以上使われている。

一般的にジプロピオン酸塩として投与される。馬（3.4 mg/kg 体重）、牛（2.1 mg/kg 体重）、羊（1.2 mg/kg 体重）に皮下あるいは筋肉内投与される。馬では、72 時間間隔で 4 用量まで与えることができるが、2 回目の投与は 2 週間後である。

わが国においては、イミドカルブを含有する動物用医薬品は承認されていない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。¹

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

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、JECFA、 EMEA、 APVMA 及び NRA の資料を基に、毒性等に関する主な知見を整理したものである。(参照 1～7)

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) マウス (参照 2)

マウスを用いて、¹⁴C-標識イミドカルブの尾静脈注射投与(用量不明)試験が実施された。投与量の 37 %が 2 時間以内に尿中に排泄され、尿中の放射活性のうち 95 %は未変化体であった。投与 3.5 時間後でマウスを殺処分すると、投与量の 29 %が肝臓に、6.8 %が腎臓に、1 %未満が胆嚢に認められた。これらの臓器の放射活性の 90 %以上は未変化体のイミドカルブであった。

(2) ラット (参照 3、4)

ラットを用いた ¹⁴C-標識イミドカルブの経口投与試験で、イミドカルブのジプロピオン酸塩及び二塩酸塩は、経口投与後の消化管からの吸収が悪く、生物学的利用率は計算できなかった。

(3) イヌ及びサル (参照 3、4)

イヌ及び Patas 属サルを用いた、イミドカルブの連日経口投与 (5 mg/kg 体重/日) 試験結果では、最終投与 24 時間後の筋肉及び脳の残留は検出できなかった (500 µg/kg 以下) が、肝臓及び腎臓には相当量の残留が認められた。

(4) 羊 (参照 3～5)

羊を用いて、¹⁴C-標識イミドカルブの筋肉内投与 (4.5 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与後 32 日までの時点で剖検している。

イミドカルブは全ての組織に広く分布し、投与 32 日後でもほとんどの組織で検出された。尿、胆汁、肝臓及び腎臓でイミドカルブの代謝物は認められなかった。

羊を用いて、イミドカルブの 7 日間隔での 2 回筋肉内投与 (1.2 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与 7、14、28 日後に殺処分している。

腎臓中の残留量は、最終投与 7 日後で 22,600～121,200 µg/kg の範囲で、28 日後には 5,600～9,600 µg/kg に減少した。肝臓中の残留量は、最終投与 7 日後で 5,700～14,300 µg/kg の範囲で、28 日後には 900～3,100 µg/kg に減少した。筋肉中の残留量は、最終投与 7 日後で 1,100～1,200 µg/kg の範囲で、28 日後では 100～400 µg/kg にまで減少した。脂肪中の残留量は、最終投与 7 日後で 100 µg/kg 未満～100 µg/kg の範囲から、14 日及び 28 日後には、100 µg/kg 未満になった。注射部位の筋肉中の残留量は、正常筋肉より高かったが、肝臓及び腎臓より低く、7 日後で 700～2,300 µg/kg、14 日後で 100 µg/kg 未満～900 µg/kg、28 日後には 100 µg/kg 未満となった。

泌乳期間の羊（5頭）を用いて、イミドカルブジプロピオン酸塩の筋肉内注射投与（イミドカルブとして 4.5 mg/kg 体重）試験が実施された。

投与 4 時間及び 6 時間後に採取された乳汁中のイミドカルブ残留量は、それぞれ 4,500 及び 5,300 µg/kg であった。24 時間後の平均残留量は、5,600 µg/kg であった。投与 32 日後の乳汁中には検出されなかった（検出限界 1,000 µg/kg）。

羊（2頭/群）を用いて、イミドカルブジプロピオン酸塩の大腿部筋肉内投与（イミドカルブとして 3 mg/kg 体重）試験が実施された。

肝臓中の平均残留量は、投与 15 日後の 4,606 µg/kg から 60 日後には 1,137 µg/kg に減少し、90 日後では定量限界（12.5 µg/kg）未満になった。腎臓中の平均残留量は、投与 15 日後で 2,612 µg/kg から 90 日後には 153.5 µg/kg に減少し、120 日後では定量限界未満であった。筋肉中の平均残留量は、投与 15 日後から 30 日後に、28 µg/kg から 26 µg/kg に、注射部位では 87 µg/kg から 47 µg/kg に、皮下脂肪では 64 µg/kg から 14 µg/kg に減少した。投与 60 日後では、筋肉、注射部位及び皮下脂肪中の残留量は全て定量限界未満に減少した。大網脂肪中の平均残留量は、投与 15 日後の 74 µg/kg から 60 日後には 60 µg/kg に減少し、90 日後では定量限界未満となった。

（5）牛（参照 2～4）

牛（泌乳牛 6 頭及び子牛 8 頭）を用いて、¹⁴C-標識イミドカルブジプロピオン酸塩の単回皮下投与（イミドカルブとして 3 mg/kg 体重）試験が実施された。

投与 1 時間後に、血中の平均 C_{max} は 1,300 µg/kg に達し、4 時間同程度の濃度が継続し、この時、放射活性の 72～91 %は、血漿タンパクに結合していた。排泄は非常に遅く、最初の 10 日で投与量の 38 %が糞中に、15 %が尿中に排泄された。組織中には長く残留し、特に肝臓では、投与 90 日後で平均 2,200 µg/kg が残っていた。

子牛及び泌乳牛（泌乳初期 3 頭及び後期 3 頭）を用いて、¹⁴C-標識イミドカルブジプロピオン酸塩の単回皮下注射投与（イミドカルブとして 3 mg/kg 体重）試験が実施された。

肝臓中の平均総残留量は、投与 28 日後の 8,240 µg/kg から、56 日後には 4,010 µg/kg、90 日後には 2,190 µg/kg に減少した。同時点の腎臓中の平均総残留量は、12,810 µg/kg から 3,770 µg/kg、そして 1,400 µg/kg に減少した。筋肉中の平均総残留量は、投与 28 日後の 680 µg/kg から 56 日後に 410 µg/kg、そして 90 日後では 308 µg/kg まで減少した。同時点における、脂肪中の平均総残留量は、130 µg/kg から 100 µg/kg、そして 30 µg/kg まで減少した。HPLC 分析から投与 28 日後、56 日後及び 90 日後の肝臓中の総残留量の 66 %、69 %及び 67 %が、腎臓では、それぞれ、82 %、92 %及び 91 %が、筋肉では、それぞれ、79 %、89 %及び 95 %がイミドカルブであった。投与後最初の搾乳時、乳汁中の平均残留量は 102 µg/kg であった。乳汁中の最大残留量は、2 回目の搾乳時で認め

られ (374 µg/kg)、投与後 12 回目の搾乳時では 31 µg/kg に減少した。投与後最初の 3 日間の乳汁中の総残留量の 70~80 %がイミドカルブであった。

牛を用いて、イミドカルブの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。

脂肪ではほとんどが、定量限界 (100 µg/kg) 付近又は未満であった。腎臓中の平均残留量は、投与 7 日後で 13,600 µg/kg から 28 日後には 3,200 µg/kg に減少した。肝臓中の平均残留量は、投与 7 日後の 16,300 µg/kg から 28 日後には 3,700 µg/kg に減少した。筋肉中の平均残留量は、投与 7 日後の 1,500 µg/kg から 28 日後には 500 µg/kg に減少した。注射部位の残留量は、投与 7 日後の 4,200 µg/kg から 28 日後には 1,700 µg/kg まで減少した。

泌乳牛 (3 頭) を用いて、イミドカルブの注射投与 (28 日間隔で 2 回、3 mg/kg 体重/回) 試験が実施された。

初回投与 1 日後の乳汁中の残留量は、604~793 µg/kg の範囲であった。初回投与 7 日後には 2 頭からの乳汁中の残留量は定量限界 (10 µg/kg) 未満であった。同様の減少は、2 回目投与後でも観察された。

牛 (泌乳牛 6 頭及び子牛 8 頭) を用いて、¹⁴C-標識イミドカルブジプロピオン酸塩の単回皮下注射投与 (3 mg/kg 体重、比活性 22 mCi/g) 試験が実施された。

投与 90 日までの肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留物の主要成分は未変化体のイミドカルブであった。総残留物の 10 %以下の成分は、幾つか存在するが同定されなかった。イミドカルブは、牛における乳汁、尿及び糞中の主要成分であった。

2. 急性毒性試験(マウス、ラット) (参照 3、4)

イミドカルブジプロピオン酸塩の急性経口 LD₅₀ は、イミドカルブとしてマウスで 646~723 mg/kg 体重、ラットで 454~1,251 mg/kg 体重であった。二酢酸塩及び二塩酸塩は、同程度の急性毒性を示した。急性毒性の症状は、一般的な抗コリンエステラーゼ活性に関連してみられる変化と一致しており、嗜眠、流涎、流涙、運動失調、振戦及び痙攣であった。

3. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2、3)

Wistar 系ラット(雌雄匹数不明)を用いて、二塩酸イミドカルブの 3 ヶ月間経口投与 (イミドカルブとして 0、125、250、500、750、1,500 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

最高用量投与群のラットは全て死亡した。125 及び 250 mg/kg 体重/日投与群の肝臓に混濁腫脹が認められたが、病理組織学的検査はなされなかった。

NOAELは設定できなかった。

ラットを用いて、イミドカルブジプロピオン酸塩の90日間混餌投与（イミドカルブとして雄0、26、75、415 mg/kg 体重/日、雌0、32、101、554 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

雌雄の高用量投与群で体重増加量が減少した。投与7及び13週目に測定された高用量投与群の脳におけるアセチルコリンエステラーゼ活性に投与による影響はなかった。病理組織学的には、高用量投与群雄1匹及び雌4匹について肝臓の毛細胆管における軽度の胆汁うっ滞が認められた。高用量投与群での体重増加量の減少及び肝臓毒性に基づき、NOAELは、雄で75、雌で101 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(2)90日間亜急性毒性試験（イヌ）（参照2、3）

ビーグル犬（雌雄各4頭/群）を用いて、イミドカルブジプロピオン酸塩の90日間経口投与（イミドカルブとして0、5、20、80 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

80 mg/kg 体重/日投与群では、雄全例及び雌4例のうち2例が死亡又は安楽死処置された。毒性症状は、横臥、流涎、筋線維束性攣縮、運動失調及び開脚拡大(splayed legs)であった。80 mg/kg 体重/日投与群では、好酸球増多症も観察され、血清ALT及びASTの上昇及びビリルビンの上昇も認められた。20 mg/kg 体重/日投与群においても軽度ではあるが同様の変化が観察された。80 mg/kg 体重/日投与群で腎臓、甲状腺及び副腎の重量が増加した。病理組織学的に、腎臓ではヘンレ係蹄の太い部分及び遠位曲尿細管に脂肪化が認められた。肝臓に出血性壊死、脂肪化及び肝細胞の微顆粒状化あるいは空胞化が認められた。20 mg/kg 体重/日投与群においても軽度ではあるが、肝臓に同様の変化が認められた。NOAELは5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

なお、コリンエステラーゼ阻害に関する情報は得られていない。

4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

104週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）（参照2～4）

Wistar系ラット（雌雄各50匹/群、血液及び尿サンプル採取用に雌雄各15匹/群）を用いて、イミドカルブジプロピオン酸塩の104週間混餌投与（イミドカルブとして0、15、60、240 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

高用量群において、雄65例のうち試験終了まで生存したのは9例のみであった。高用量群では、消瘦が認められ、体重増加量及び摂餌量が有意に減少し、また貧血を示す血液学的検査値の変化があった。血液学的検査値に肝臓及び腎臓への毒性影響を示す一過性の変化があった。中用量及び高用量群では飲水量が増加し、高用量群の雄に多尿が観察された。終了時、高用量群の雄の腎臓重量が有意に増加した。中用量及び高用量群の腎臓で尿細管及び糸球体の囊胞性拡張及び髄質に異栄養性鉍質沈着が観察された。これらの毒性影響に基づき

NOAELは15 mg/kg 体重/日であると考えられた。高用量群において、雌の乳腺に多発性の線維腺腫および雄の皮下に多発性の線維腫の発生頻度が増加した。しかし、この投与量では毒性が強かったため、生存率が低く、また、病理組織学的検査が不十分であるため、これらの所見の意義は疑わしいと判断された。悪性腫瘍の有意な増加は認められなかった。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 3世代繁殖毒性試験（ラット）（参照2）

Wistar系ラット（雌雄各20匹/群）を用いて、イミドカルブジプロピオン酸塩の混餌投与（イミドカルブとして0、15、45、135 mg/kg 体重/日）3世代試験が実施された。

135 mg/kg/日投与群のF₀母動物で体重増加抑制が認められ、F_{1a}及びF_{2a}生産児数が減少した。親動物及び児動物に対するNOAELは45 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(2) 1世代繁殖毒性試験（イヌ）（参照2）

イヌ（雌、5頭）を用いて、発情前期の初日及び交尾直後にイミドカルブジプロピオン酸塩の皮下投与（イミドカルブとして14 mg/kg 体重）試験が実施された。自然分娩後二回目の投与及び交配がなされた。

毒性の徴候は認められず、繁殖能、妊娠、あるいは、産児の一般状態に影響はなかった。

(3) 発生毒性試験（ラット）（参照2）

雌ラットを用いて、イミドカルブジプロピオン酸塩の交配前60日及び妊娠期間中混餌投与（イミドカルブとして0、47、140、760 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。

140及び760 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制が認められ、吸収胚数が増加した。760 mg/kg 体重/日投与群では胎児体重及び頭臀長が有意に減少した。母動物及び胎児に対するNOAELは47 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

Wistar系ラットを用いて、妊娠6~16日のイミドカルブジプロピオン酸塩の強制経口投与（イミドカルブとして0、19、76、300 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。胎児では、76及び300 mg/kg 体重/日投与群で二分あるいはH型胸骨分節を持つ胎児発生の頻度が増加した。母動物及び胎児に対するNOAELは、それぞれ76及び19 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(4) 発生毒性試験（ウサギ）（参照2、3）

ニュージーランドホワイト種のウサギを用いて、妊娠 6~18 日のイミドカルブジプロピオン酸塩の強制経口投与（イミドカルブとして 0、5、10、20、60、180 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

60 及び 180 mg/kg 体重/日投与群で重度の母動物毒性が観察され、それぞれ 12/15 匹及び 10/10 匹の母動物が死亡した。60 mg/kg 体重/日投与群で胚死亡率が増加し胎児体重が減少した。母動物及び胎児に対する NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

6. 遺伝毒性試験（参照 2~4）

JECFA 及び EMEA において評価された遺伝毒性試験に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果を表 1 及び表 2 に示した。

表 1 *in vitro* 試験

| 試験系 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|-----------|--|---|------------------------|
| 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 pKM101, WP2uvrA ⁻ pKM101 | 4~2,650 µg/plate 33~530 µg/plate 53~265 µg/plate(with strain WP2uvrA ⁻ pKM101 only) | 陰性 ¹⁾ |
| 遺伝子突然変異試験 | マウスリンフォーマ細胞 (hprt) | 0.55~1,749 µg/ml 54.7~1,749 µg/ml | 陰性 |
| 染色体異常試験 | ヒト末梢リンパ球 | 20 h -S9; 144~294 µg/ml; 20 h +S9; 857~1,749 µg/ml (実験 1) 20 h -S9; 235~367 µg/ml; 20 h + S9; 1,119~1,749 µg/ml; 44 h -S9; 235 µg/ml; 44 h +S9; 1,119 µg/ml (実験 2) 44 h + S9; 366.8~1,119 µg/ml (実験 3) | 陽性 ²⁾ |
| 小核試験 | ヒト末梢リンパ球 | 366.8~1120 µg/ml (頻度) 895.5 µg/ml (倍数性) | 陰性 ³⁾ 陽性 |

1). WP2uvrA⁻ pKM101 については統計学的に有意な増加はあったが、用量相関性がなかった。

2). S9非存在下では、構造異常を有する細胞の出現頻度が有意に増加したが、その頻度は背景データの範囲内であった。しかしながら、JECFAではその背景データを適切ではないと判断した。実験2及び実験3では、S9存在下で44時間処理した細胞において、数的異常を有する細胞の出現頻度の統計学的に有意な増加が認められた。

3). 全用量で小核の発生率の増加はなかった。

表 2 *in vivo* 試験

| 試験系 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|------------|--------------|---------------------------------|----|
| 小核試験 | CD-1 マウス骨髄細胞 | 単回腹腔内投与 (8.5、17、or 34 mg/kg 体重) | 陰性 |
| 骨髄メタフェーズ試験 | SD ラット骨髄細胞 | 10、30、100 mg/kg 体重/日 (5 日間連続投与) | 陰性 |
| 優性致死試験 | Evans ラット | 4、16 mg/kg 体重/日 (5 日間投与) | 陰性 |

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験は陰性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、代謝活性化の下で倍数性を誘導したが、異数性は誘導しなかった。*in vivo* 試験ではマウス骨髄の小核誘導はなく、ラットを用いた骨髄メタフェーズ試験では、染色体異常は誘導されなかった。したがって、イミドカルブは生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

7. その他

(1) 薬力学的試験 (マウス、ネコ、イヌ、山羊及び牛) (参照 2~4)

イミドカルブは、抗コリンエステラーゼ活性を持ち、投与後の毒性症状はアトロピンで軽減されることが文献から知られている。イミドカルブの薬力学的効果を調べるために行われた二塩酸イミドカルブの単回皮下投与によるマウスでのスクリーニング試験において 50 mg/kg 体重投与で縮瞳が、150 mg/kg 体重投与で散瞳が認められた。

麻酔下のネコ及びイヌに二塩酸イミドカルブを静脈内投与した試験では、一部に抗コリンエステラーゼ活性によると思われる心臓血管及び神経筋への作用が観察された。

ネコの眼に二塩酸イミドカルブ 10 mg/mL 溶液を滴下しても瞳孔に影響は認められなかった。

これらのデータから抗コリンエステラーゼ作用について結論を引き出すことはできなかった。

一方、山羊に、イミドカルブを単回筋肉内投与 (イミドカルブとして 12~24 mg/kg 体重) した試験において、血清コリンエステラーゼが用量依存的に抑制された。

牛にイミドカルブジプロピオン酸塩を筋肉内投与 (イミドカルブとして 3.3 mg/kg 体重) した試験では、全血コリンエステラーゼ活性が有意に減少した。投与 30 分後に最大の減少が起こり、6 時間以内に有意な回復が観察された。コリンエステラーゼ活性の減少は臨床反応の強さとは相関しなかった。

(2) イミドカルブの作用機序 (参照 2~4)

寄生虫駆除剤としてのイミドカルブの作用機序は不明であるが、2 つのメカニズムが提唱されてきた。

- ・ *Trypanosoma brucei* に対するイミドカルブの効果はポリアミン過剰で拮抗されるため、イミドカルブはポリアミンの生産及び/又は使用を妨げる作用を有する。
- ・ イミドカルブは、*Babesia* を取り込んだ赤血球へのイノシトールの流入を阻害し、その結果、寄生虫の“飢餓”を引き起こす。

(3) ヒトにおける知見 (参照 2~4)

イミドカルブは、ヒトの医療に時折使用されてきたと考えられるが、用量及び副作用に関する情報は入手できなかった。

III. 食品健康影響評価

1. ADI の設定について (参照 2~4、6、7)

イミドカルブについては、遺伝毒性、発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することは可能である。

EMEA 及び JECFA では、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験での NOAEL 5 mg/kg 体重/日から ADI 10 µg/kg 体重/日を設定している。この試験では、イミドカルブによる影響が疑われる赤血球及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性や神経毒性などに関して血液生化学的及び病理学的データが欠如していること、また、発がん性に関するデータが十分でないことを補うために安全係数 500 を用いている。

APVMA 及び NRA では、同様にイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験での NOAEL 5 mg/kg 体重/日を採用しているが、安全係数は 100 を適用し、ADI を 0.05 mg/kg 体重/日としている。

毒性学的試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における血液学的及び臨床化学検査値、肝細胞変化に基づき NOAEL は 5 mg/kg 体重/日と考えられた。

ADI を設定するに当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10、発がん性試験が必ずしも十分でないこと及びコリンエステラーゼ阻害作用に関する情報が十分でないことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、ADI は、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

2. 食品健康影響評価について

以上より、イミドカルブの食品健康影響評価については、ADI として次の値を設定した。

イミドカルブ 0.005 mg/kg 体重/日

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。

表3 EMEA、JECFA、APVMA、NRAの各種試験における無毒性量等の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | | | |
|------------|-----------------|---|---|---|----------------------------|--------------------------|
| | | | EMEA | JECFA | APVMA | NRA |
| ラット | 90日間亜急性毒性試験 | 雄 0、26.0、75.5、415.2 雌 0、32.3、101.4、554.3 | 雄 75.5、雌 101.4 体重増加減少、肝臓毒性 | 75 体重増加減少、肝臓毒性 | | |
| | 3ヶ月間亜急性毒性試験 | 0、125、250、500、750、 1,500 | | 設定できず。 | | |
| | 104週間慢性毒性/発がん試験 | 0、15、60、240 | 15 腎臓で尿細管及び糸球体の 嚢胞性拡張及び髄質に 異栄養性鉍質沈着 | 15 体重増の減少、嚢胞性腫脹 化及び腎髄質鉍質沈着 | | |
| | 繁殖毒性試験 | 0、15、45、135 | 45 体重増加抑制、生産児数の 減少 | 45(親、次世代動物) 親：体重増加抑制 次世代：生産児数の減少 | | |
| | 発生毒性試験 | 0、19、76、300 | 母動物 76、胎児 19 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨分節異常 | 母動物 76、胎児 19 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨分節異常 催奇形性無し | | |
| | | | 0、47、140、760 | 母動物 47、胎児 47 催奇形性無し | 母動物 47、胎児 47 催奇形性無し | |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、5、10、20、60、180 | 母動物 20 胎児 20 催奇形性無し | 母動物 20 胎児 20 催奇形性無し | | |
| イヌ | 90日間亜急性毒性試験 | 0、5、20、80 | 5 血液学的及び臨床化学検 査値、肝細胞変化。 | 5 血液学的及び臨床化学検 査値、肝細胞変化。 | | |
| | 繁殖毒性試験 | 14 mg/kg 体重 | | — | | |
| ADI | | | ADI 0.010 mg/kg 体重/日 NOEL 5 mg/kg 体重/日 S.F.=500 | ADI 0~10 µg/kg 体重/日 NOEL 5mg/kg 体重/日 S.F.=500 | ADI 0.05mg/kg 体重/日 | ADI 0.05mg/kg 体重/日 |
| ADI 設定根拠資料 | | | 亜急性毒性試験 (イヌ) | 亜急性毒性試験 (イヌ) | 亜急性毒性 試験 (イヌ) | — |

<別紙 1 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|----------------------|
| 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 |
| APVMA | オーストラリア農薬・動物用医薬品局 |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| C _{max} | 最高濃度 |
| EMA | 欧州医薬品庁 |
| 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 |
| MRL | 最大残留基準値 |
| NRA | オーストラリア農薬動物薬承認審査局 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, IMIDOCARB, 1998
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; IMIDOCARB SUMMARY REPORT(1), 1998
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; IMIDOCARB SUMMARY REPORT(2), 2001
- 5 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; IMIDOCARB SUMMARY REPORT(3), 2003
- 6 The Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority(APVMA), Imidocarb Evaluation Reports, 1969~1985
- 7 National Registration Authority (NRA) for Agricultural and Veterinary Chemicals, Imidocarb(dipropionate), 2002