

(案)

動物用医薬品評価書

イミドカルブ

2008年7月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
確認評価部会

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	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/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) 催奇形成性試験(ウサギ)	12
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、牛)	13
(2) 平滑筋への作用	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	16
▪ 別紙 1	17
▪ 参照	18

〈審議の経緯〉

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

〈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) * : 2007年2月1日から
小泉 直子 (委員長代理) ** : 2007年4月1日から
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

〈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

1 <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>

2

3 (2007年9月30日まで)

4 三森 国敏 (座長)

5 林 真 (座長代理)

6 渋谷 淳

7 嶋田 甚五郎

8 鈴木 勝士

9 寺本 昭二

10 平塚 明

11

12 (2008年4月22日まで)

13 三森 国敏 (座長)

14 林 真 (座長代理)

15 井上 松久

16 今井 俊夫

17 津田 修治

18 寺本 昭二

19 頭金 正博

20

21 (2008年4月23日から)

22 三森 国敏 (座長)

23 井上 松久 (座長代理)

24 今井 俊夫

25 津田 修治

26 寺本 昭二

27 頭金 正博

28 能美 健彦

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

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、薬物動態試験 (マウス、ラット、イヌ、サル、羊及び羊)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット、イヌ、牛及び羊)、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。発がん性試験が必ずしも十分ではないこと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すると、追加の安全係数としては、10 を適用し、安全係数を 1,000 (種差 10、個体差 10、追加の 10) とするのが、適当と考えられる。

イミドカルブの食品健康影響評価については、これを根拠として、安全係数 1,000 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を ADI として設定した。

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要**

2 **1. 用途**

3 寄生虫駆除剤

4
5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：イミドカルブ

7 英名：Imidocarb

8
9 **3. 化学名**

10 IUPAC

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

12 CAS (27885-92-3)

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

14

15 **4. 分子式**

16 $C_{19}H_{20}N_6O$

17

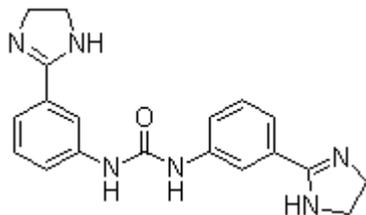
18 **5. 分子量**

19 348.41

20

21 **6. 構造式**

22



23

24

25 **7. 使用目的及び使用状況等** (参照 1、2、3、4)

26 イミドカルブは、抗原虫活性を持つカルバニリド誘導体で、海外では、牛、
27 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
28 上使われている。

29 一般的に二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
30 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、
31 72 時間間隔で 4 用量まで与えることができるが、二回目の投与は 2 週間後であ
32 る。

33 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
34 い。

1 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

3 II. 安全性に係る知見の概要

4 本評価書は、JECFA、 EMEA、 APVMA 及び NRA の資料を基に、毒性等に
5 関する主な知見を整理したものである。(参照 1~6)

7 1. 吸収、分布、代謝、排泄試験

8 (1) マウス (参照 1)

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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。

15 (2) ラット (参照 2、3)

16 ラットを用いた ¹⁴C-標識イミドカルブの経口投与試験で、イミドカルブの二
17 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
18 学利用率は計算できなかった。

20 (3) イヌ及びサル (参照 2、3)

21 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
22 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
23 かった (500 µg/kg 以下) が、肝臓及び腎臓には相当量の残留が見られた。

25 (4) 羊 (参照 2、3、4)

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

28 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
29 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
30 かった。

31
32 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)
33 試験が実施された。投与 7、14、28 日後に殺処分している。

34 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
35 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
36 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
37 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
38 100~400 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

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

1 以下~100 µg/kg の範囲から、14 日及び 28 日後には、100 µg/kg 以下になった。
2 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
3 く、7 日後で 700~2,300 µg/kg、14 日後で 100 µg/kg 以下~900 µg/kg、28 日後
4 には 100 µg/kg 以下となった。

5
6 泌乳期間の羊（5 頭）を用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの筋肉内注射投
7 与（イミドカルブベースとして 4.5 mg /kg 体重）試験が実施された。

8 投与 4 時間及び 6 時間後に採取された乳のイミドカルブ残留量は、それぞれ
9 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
10 った。投与 32 日後の乳には検出されなかった（検出限界 1,000 µg/kg）。

11
12 羊（2 頭/群）を用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの大腿部筋肉内投与（イ
13 ミドカルブとして 3 mg /kg 体重）試験が実施された。

14 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
15 µg/kg に減少し、90 日後では定量限界値（12.5 µg/kg）以下になった。腎臓中の
16 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
17 し、120 日後では定量限界以下であった。筋肉の平均残留量は、投与 15 日後か
18 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
19 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、
20 注射部位及び皮下脂肪の残留量は全て定量限界値以下に減少した。大網脂肪の
21 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、
22 90 日後では定量限界値以下となった。

23 24 (5) 牛（参照 1、2、3）

25 牛（泌乳牛 6 頭匹及び子牛 8 頭匹）を用いて、¹⁴C-ニプロピオン酸イミドカ
26 ルブの単回皮下投与（イミドカルブとして 3 mg/kg 体重）試験が実施された。

27 投与 1 時間後に、平均血中 C_{max}1,300 µg/kg に達し、4 時間同程度の濃度が継
28 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
29 非常に遅く、最初の 10 日で投与量の 53 %が排泄物中に回収され、糞中に 38 %、
30 尿中に 15 %であった。組織中の残留は非常に持続的で、特に肝臓では、投与
31 90 日後で平均 2,200 µg /kg が残っていた。

32
33 子牛及び泌乳牛（泌乳初期 3 頭及び後期 3 頭）を用いて、¹⁴C-ニプロピオン
34 酸イミドカルブ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
35 が実施された。

36 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
37 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、
38 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
39 総残留量は、投与 28 日後の 680 µg/kg から 56 日後 410 µg/kg、そして 90 日後
40 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

1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、そして $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ まで減少した。HPLC 分析から肝臓の
2 投与 28 日後、56 日後及び 90 日後の総残留量の 66 %、69 %及び 67 %がイ
3 ミドカルブであった。腎臓では、それぞれ、82 %、92 %及び 91 %であった。
4 筋肉では、それぞれ、79 %、89 %及び 95 %であった。投与後最初の搾乳時、
5 乳中の平均残留量は $102 \mu\text{g}/\text{kg}$ であった。乳汁中の最大残留量は、二回目の搾
6 乳時で認められ ($374 \mu\text{g}/\text{kg}$)、投与後 12 回目の搾乳時では $31 \mu\text{g}/\text{kg}$ に減少し
7 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
8 った。

9
10 牛を用いて、イミドカルブの単回筋肉内投与 ($3 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重) 試験が実施さ
11 れた。

12 脂肪ではほとんどが、定量限界値 ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$) 付近又は以下であった。腎臓
13 中の平均残留量は、投与 7 日後で $13,600 \mu\text{g}/\text{kg}$ から 28 日後には $3,200 \mu\text{g}/\text{kg}$
14 に減少した。肝臓中の平均残留量は、投与 7 日後の $16,300 \mu\text{g}/\text{kg}$ から 28 日後
15 には $3,700 \mu\text{g}/\text{kg}$ に減少した。筋肉中の平均残留量は、投与 7 日後の $1,500 \mu\text{g}/\text{kg}$
16 から 28 日後には $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ に減少した。注射部位の残留量は、投与 7 日後の
17 $4,200 \mu\text{g}/\text{kg}$ から 28 日後には $1,700 \mu\text{g}/\text{kg}$ まで減少した。

18
19 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、 $3 \text{ mg}/\text{kg}$
20 体重/回) 試験が実施された。(定量限界値 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$)

21 初回投与 1 日後の乳中の残留量は、 $604\sim 793 \mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であった。初回投
22 与 7 日後には 2 頭からの乳中の残留量は定量限界以下であった。同様の減少は、
23 2 回目投与後でも観察された。

24
25 牛 (泌乳牛 6 頭及び子牛 8 頭) を用いて、 ^{14}C -ニプロピオン酸イミドカルブ
26 の単回皮下注射投与 ($3 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重、比活性 $22 \text{ mCi}/\text{g}$) 試験が実施された。

27 投与 90 日までの肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪の残留物の主要成分は未変化体の
28 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
29 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
30 った。

31 32 **2. 急性毒性試験 (マウス、ラット) (参照 2、3)**

33 ニプロピオン酸イミドカルブの急性経口 LD_{50} は、イミドカルブとしてマウス
34 で $646\sim 723 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重、ラットで $454\sim 1,251 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重であった。二酢酸塩
35 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
36 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、
37 流涙、運動失調、振戦及び痙攣であった。

38 39 **3. 亜急性毒性試験**

40 **(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 1、2)**

1 Wistar 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
2 投与(イミドカルブとして0、125、250、500、750、1,500 mg/kg 体重/日)試
3 験が実施された。

4 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
5 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。EMEA
6 では、NOAEL は設定できなかったとしている。

7
8 ラットを用いて、二プロピオン酸イミドカルブの90日間混餌投与(イミドカ
9 ルブとして雄0、26、75、415 mg/kg 体重/日、雌0、32、101、554 mg/kg 体
10 重/日)試験が実施された。

11 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
12 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
13 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
14 臓の毛細胆管における軽度の胆汁うっ滞が認められた。JECFA 及び EMEA で
15 は、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 を雄
16 で75、雌で101 mg/kg 体重/日であるとしている。

17 18 (2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)(参照1、2)

19 ビーグル犬(雌雄各4頭/群)を用いて、二プロピオン酸イミドカルブの90
20 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
21 された。

22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 に、腎臓ではヘンレ係蹄の太い部分及び遠位尿管に脂肪化が認められた。
29 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
30 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
31 められた。JECFA 及び EMEA では、NOAEL を5 mg/kg 体重/日であるとして
32 いる。

33 なお、コリンエステラーゼ抑制に関する情報は得られていない。

34 35 4. 慢性毒性及び発がん性試験

36 104週間慢性毒性/発がん性試験(ラット)(参照1、2、3)

37 Wistar 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/
38 群)を用いて、二プロピオン酸イミドカルブの104週間混餌投与(イミドカル
39 ブとして0、15、60、240 mg/kg 体重/日)試験が実施された。

40 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

1 た。高用量群では、削瘦、体重増加量及び摂餌量が有意に減少し、また貧血を
2 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に毒性影
3 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
4 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
5 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嚢胞性拡張及び髓質
6 に異栄養性鉍質沈着が観察された。JECFA 及び EMEA では、慢性毒性に基づ
7 き NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であるとしている。高用量群において、雌の乳
8 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。
9 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、病理組織学的検
10 査が不十分であるために、これらの所見の意義は疑わしい。悪性腫瘍の有意な
11 増加はなかった。

12

13 **5. 生殖発生毒性試験**

14 **(1) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット) (参照 1)**

15 Wistar ラット (雌雄各 20 匹/群) を用いて、二プロピオン酸イミドカルブの
16 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
17 実施された。

18 135 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
19 産児数が減少した。JECFA では、親動物及び児動物に対する NOAEL は 45
20 mg/kg 体重/日であるとしている。

21

22 **(2) 1 世代繁殖毒性試験 (イヌ) (参照 1)**

23 イヌ(雌、5 頭)を用いて、発情前期の初日及び交配尾直後に二プロピオン酸イ
24 ミドカルブの皮下投与 (イミドカルブとして 14 mg/kg 体重) 試験が実施された。
25 自然分娩後二回目の投与及び交配がなされた。

26 毒性の徴候は見られず、繁殖性、妊娠、あるいは、産児の一般状態に影響は
27 なかった。

28

29 **(3) 発生毒性試験 (ラット) (参照 1)**

30 雌ラットを用いて、二プロピオン酸イミドカルブの交配前 60 日及び妊娠期間
31 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
32 生毒性試験が実施された。

33 140 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
34 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
35 少した。JECFA では、母動物及び胎児に対する NOAEL は 47 mg/kg 体重/日
36 であるとしている。催奇形性は見られなかった。

37

38 Wistar ラットを用いて、妊娠 6~16 日の二プロピオン酸イミドカルブの強制
39 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
40 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の頻度が増加した。JECFA では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/日であるとしている。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (参照 1、2)

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 日のニプロピオン酸イミドカルブの強制経口投与 (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。JECFA 及び EMEA では、母動物及び胎児に対する NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であるとしている。催奇形性は見られなかった。

6. 遺伝毒性試験 (参照 1、2、3)

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
遺伝子突然変異	<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	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	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ではあったが、用量相関性がなかった。

2). S9 を添加しない試験では、明らかに構造異常の細胞が増加した。この発生頻度は、これまでの対照群の発生範囲であったが、JECFA は対照群を妥当とは考えなかった。S9 を添加し、

44 時間反応させた実験 2 及び 3 共に、染色体異常の細胞増加は統計学的に有意であった。
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
細胞遺伝学試験 (メタフェース試験)	SD ラット骨髄細胞	10、30、100 mg/kg 体重/5 日	陰性
優性致死試験	Evans ラット	4、16 mg/kg 体重/4 日	陰性

Salmonella typhimurium 及びほ乳類細胞を用いた *in vitro* 試験において遺伝子突然変異は陰性結果であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 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、ラット骨髄細胞で染色体異常は誘導されなかった。JECFA 及び EMEA では、イミドカルブに遺伝毒性はないと結論されている。

7. その他

(1) 薬力学的試験 (マウス、ネコ、イヌ、山羊、牛) (参照 1、2、3)

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を単回皮下投与された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、部分的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性に抑制された。

牛に二プロピオン酸イミドカルブを筋肉内投与 (イミドカルブとして 3.3 mg/kg 体重) した後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関連しなかった。

(2) イミドカルブの作用機序 (参照 1、2、3)

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案されてきた。

- 1 ・ *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
2 されるため、イミドカルブはポリアミンの生産及び/又は使用を妨げるのでは
3 ないかと提唱されている。
4 ・ 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
5 害し、その結果寄生虫の“飢餓”を引き起こす。

7 (3) ヒトにおける知見 (参照 1、2、3)

8 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
9 び副作用に関する詳細は入手可能でない。

11 III. 食品健康影響評価

12 1. ADI の設定について (参照 1、2、3、5、6)

13 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
14 から、ADI を設定することは可能である。

15 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
16 5 mg/kg 体重/日から ADI 0~10 µg/kg 体重/日が設定された。この試験では、イ
17 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
18 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、発がん
19 性に関するデータが少ないことを補うために安全係数 500 を用いている。

20 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
21 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 は
22 0.05 mg/kg 体重/日としている。

23
24 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
25 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
26 検査値、肝細胞変化で、JECFA 及び EMEA と同様に NOAEL は 5 mg/kg 体重/
27 日である。

28 安全係数を設定するに当たっては、種差 10、個体差 10 に、発がん性試験が
29 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
30 でないことを考慮して、追加の安全係数 10 を適用し、安全係数 1,000 とするこ
31 とが望ましいと考えられる。

32 このことから、イミドカルブの残留基準を設定するに際しての、ADI として
33 は、NOAEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.005 mg/kg 体重/日
34 と設定することが適当であると考えられる。

36 2. 食品健康影響評価について

37 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
38 値を採用することが適当と考えられる。

39
40 イミドカルブ 0.005 mg/kg 体重/日

- 1
- 2 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
- 3 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 週間亜急性毒性試験	0、15、60、240	15 嚢胞性腫脹化と腎髄質鉍質沈着化	15 体重増の減少、嚢胞性腫脹化及び腎髄質鉍質沈着化		
	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		
		0、20、80、320	試験条件不適切のため設定できず。	試験条件不適切のため設定できず。		
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		—		
毒性学的 ADI			ADI 0.010 mg/kg 体重/日 NOAEL 5 mg/kg 体重/日 S.F.=500	ADI 0~10 µg/kg 体重/日 NOAEL 5mg/kg 体重/日 S.F.=500	ADI 0.05mg/kg 体重/日	ADI 0.05mg/kg 体重/日
毒性学的 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)	—

1 <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	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

2
3
4
5
6

1 <参照>

- 2 1 The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA),
3 TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG
4 RESIDUES IN FOOD, IMIDOCARB, 1998
- 5 2 EMEA,COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ;
6 IMIDOCARB SUMMARY REPORT(1) ,1998
- 7 3 EMEA,COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ;
8 IMIDOCARB SUMMARY REPORT(2) , 2001
- 9 4 EMEA,COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ;
10 IMIDOCARB SUMMARY REPORT(3) , 2003
- 11 5 The Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority(APVMA),
12 Imidocarb Evaluation Reports, 1969~1985
- 13 6 National Registration Authority (NRA) for Agricultural and Veterinary
14 Chemicals, Imidocarb(dipropionate), 2002

15

16