

(案)

動物用医薬品評価書

イミドカルブ

2008年6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

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

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)

和名：~~N, N' - ビス [3 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール~~
~~- 2 - イル) フェニル] 尿素~~

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

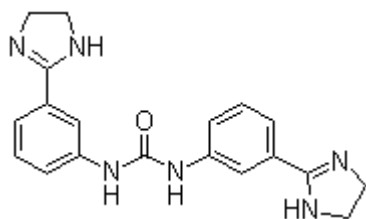
4. 分子式

C₁₉H₂₀N₆O

5. 分子量

348.41

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

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、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 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、二回目の投与は 2 週間後である。[参照 EMEA(1),1, (2),1, (3),1] (参照 JECFA, 1)

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。

日本では、動物用医薬品として承認された製剤はない。
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

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、JECFA、EMEA(1),(2),(3)、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。(参照資料)

1. 吸収、分布、代謝、排泄試験

~~1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄、残留試験）~~

~~(1)吸収、分布、排泄、残留試験~~

~~① マウス、ラット、イヌ、サル、山羊、牛~~

~~a. イミドカルブの薬物動態学的作用がマウス、ラット、イヌ、サル及び牛で調べられた。イミドカルブニプロピオン酸塩及び二塩酸塩のラット経口投与の吸収は悪く、利用可能なデータからは、経口生体内利用率は計算できなかった。皮下投与された牛では、イミドカルブは血漿タンパクに結合していた。齧歯類では数日間、牛では少なくとも 28 日間で尿及び糞両方に排泄された。(参照 JECFA, COMMENTS)~~

~~b. ¹⁴C-イミドカルブをマウスに単回静脈内投与し、3.5 時間後に殺処分したところ、肝臓及び腎臓の 90 %以上の残留物が未代謝のイミドカルブであった。マウス尿では、放射性物質の 95 %が未変化体であった。放射性標識イミドカルブを皮下投与された牛では、尿及び糞中の残留物の大部分と可食組織と乳汁中の残留物の 70~90 %が未変化体であった。牛肝臓スライス、分離肝細胞、あるいはマイクロソーム分画を用いた *in vitro* 試験で、イミドカルブの代謝は認められなかった。[参照 JECFA, COMMENTS, EMEA(1),5, (2),5, (3),2]~~

~~牛を用いて、イミドカルブを皮下注射した試験では、尿及び糞中の残留物の大部分と可食組織と乳汁中の残留物の 70~90 %が未変化体であった。[参照 JECFA, COMMENTS]~~

(1)マウス

マウスを用いて、¹⁴C-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。(参照 JECFA, 2.1.2)

(2)ラット

~~ラットを用いた ¹⁴C-標識イミドカルブの経口投与試験で、イミドカルブのニ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~~

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

~~学経口生体内~~利用率は計算できなかった。「参照 EMEA(1),3, (2),3」

(3)イヌおよびサル

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見られた。[参照 EMEA(1),3, (2),3]

~~e. ニプロピオン酸イミドカルブは、軽度の毒性があり、経口 LD₅₀ は、マウスで 650~720 mg/kg 体重、ラットで 450~1,200 mg/kg 体重の範囲であった。症状は、一般的なコリンエステラーゼ阻害であった。(参照 JECFA, COMMENTS)~~

~~d. 山羊を用いたイミドカルブの単回筋肉内投与 (12~24 mg/kg 体重) 試験結果では、血清コリンエステラーゼ活性が用量依存的に減少した。~~

~~子牛を用いた単回筋肉内投与 (3.3 mg/kg 体重) 試験結果では、全血コリンエステラーゼ活性が減少した。(参照 JECFA, COMMENTS)~~

(4)②羊

~~a.~~ 羊を用いて、¹⁴C-イミドカルブの筋肉内投与 (~~イミドカルブ~~ 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見られなかった。

~~他の試験で、~~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~~21 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、~~最終投与~~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、~~最終投与~~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、~~最終投与~~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 以下~100 µg/kg の範囲から、~~最終投与~~14 日及び 28 日後には、100 µg/kg 以下になった。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 以下~900 µg/kg、28 日後には 100 µg/kg 以下となった。[参照 EMEA(1)19, (2)19, (3)3]

~~b.~~ 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与 (4.5 mg イミドカルブベース としてベース相当/kg 体重、~~推奨用量の 3 倍以上~~) 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 日後の乳には検出されなかった（検出限界 1,000 µg/kg）。[参照 EMEA(1),20, (2),20]

~~e.~~ 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 日後では定量限界値（12.5 µg/kg）以下（~~12.5 µg/kg~~）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 日後では定量限界以下であった。筋肉の平均残留量は、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の残留量は全て定量限界値以下に減少した。大網脂肪の平均残留量は、投与 15 日後の 74 µg/kg から 60 日後には 60 µg/kg に減少し、90 日後では定量限界値以下となった。[参照 EMEA (3)5]

(5)③牛

~~a.~~ 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、~~比活性 22 mCi/g~~）試験が実施された。~~（GLP 対応試験）~~

~~投与採取~~1 時間後に、平均血中 C_{max}1,300 µg 当量/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 ~~僅か~~53 %が排泄物中に回収され、糞中に 38 %、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 90 日後で平均 2,200 µg 当量/kg が残っていた。[参照 JECFA, 2.1.1、EMEA(1)4, (2)4]

~~b.~~ 子牛を用いて、¹⁴C-ニプロピオン酸イミドカルブの単回皮下注射投与（3 mg/kg 体重）試験が実施された。

~~吸収は迅速で、平均血中 C_{max}は 1,316 µg 当量/kg、T_{max}は 1 時間であった。放射活性濃度は、投与 4 時間まで一定であった。その後、24 時間後で 279 µg 当量/kg まで減少した。放射活性の 70 %以上が血漿タンパクに結合していた。投与された放射活性のほとんどが糞中に排泄され（28 日間で 39 %）、尿中は僅かであった（15 %）。腎排泄は約 4 日で完了したが、糞への排泄は 10 日まで相当程度起きていた。尿及び糞共に主要成分は、未代謝のイミドカルブであった。[参照 EMEA(1),4, (2),4]~~

~~e.~~ 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

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 当量/kg から、56 日後には 4,010 μg 当量/kg、90 日後には 2,190 μg 当量/kg に減少した。同時点の腎臓中の平均総残留量は、12,810 μg 当量/kg から 3,770 μg 当量/kg、そして 1,400 μg 当量/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 当量/kg から 56 日後 410 μg 当量/kg、そして 90 日後では 308 μg 当量/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 当量/kg から 100 μg 当量/kg、そして 30 μg 当量/kg まで減少した。HPLC 分析から肝臓の投与 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。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、乳中の平均残留量は 102 μg 当量/kg であった。乳汁中の最大残留量は、二回目の搾乳時で認められ (374 μg 当量/kg)、投与後 12 回目の搾乳時では 31 μg 当量/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。
[参照 EMEA(1)21, (2)21]

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

脂肪ではほとんどがサンプルのほとんどは、定量限界値 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 付近又は以下であった。腎臓中の平均残留量は、投与 7 日後で 13,600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から 28 日後には 3,200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減少した。肝臓中の平均残留量は、投与 7 日後で 16,300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から 28 日後には 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 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。
[参照 EMEA(1)22, (2)22]

~~より最近の試験において、牛の筋肉中の平均残留量は、投与 14 日後の 1,070 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から 70 日後には 312 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減少した。同時点の肝臓では、5,400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から 2,070 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減少した。~~

e. 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。(定量限界値 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

初回投与 1 日後の乳中の残留量は、604~793 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であった。初回投与 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、2 回目投与後でも観察された。
[参照 EMEA(1),23, (2),23]

~~(2) 代謝~~

~~① マウス~~

~~マウスを用いて、 ^{14}C -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 %~~

は未代謝イミドカルブであった。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。(参照 JECFA, 2.1.2)

② 牛

a. *in vitro* の牛肝臓では、イミドカルブの代謝は認められなかった。(参照 JECFA, 2.1.2 COMMENTS)

b. 牛（泌乳牛 6 頭匹及び子牛 8 頭匹）を用いて、 ^{14}C -ニプロピオン酸イミドカルブ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。[参照 JECFA, 2.1.2、参照 EMEA(1)21, (2)21]

2. 急性毒性試験(マウス、ラット)

ニプロピオン酸イミドカルブの経口投与における急性経口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 体重の範囲であった（イミドカルブ当量ベースで表示）。二酢酸塩及び二塩酸塩は、同程度の急性毒性を示し持っていた。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概ね一致しており、嗜眠、流涎、流涙、運動失調、振戦及び痙攣であった。[参照 EMEA(1)6, (2)6]

3. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

a. 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と見られる病変が認められたが、より高用量の投与群において組織病理組織学的検査はなされなかった。EMEA では、NOEL は設定できなかったとしている。[参照 JECFA, COMMENTS, EMEA(1)7, (2)7]

b. ラットを用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの 90 日間混餌投与（計算上の給餌量イミドカルブとして雄 0, 26, 75, 415 420 mg/kg 体重/日、雌 0, 32, 101, 554 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

420 mg/kg 体重/日を投与された雌雄の高用量投与群でとも体重増加量が減少した。420 mg/kg 体重/日投与され、投与 7 及び 13 週目に測定殺処分されたラット各 10 匹の高用量投与群の脳における半分で測定されたアセチルコリンエステラーゼ活性に投与による影響はコントロールと有意差はなかった。薬剤による病理組織学的変化には、高用量投与群 420 mg/kg 体重/日投与された雄 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 に限られていた。JECFA 及び EMEA では、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、NOEL をは雄で 75、雌で 101 mg/kg 体重/日であるとしていると考えられた。(参照 JECFA, COMMENTS) [参照 EMEA(1)7, (2)7]

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (雌雄各 4 頭/群) を用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの 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、~~イミドカルブとして~~) 試験が実施された。

80 mg/kg 体重/日投与群では、雄全 例頭及び雌 4 例頭のうち 2 例頭が死亡又は安楽死処置された。毒性症状は、横臥、流涎、筋 線維束性攣縮痙攣、運動失調及び開張脚弱(splayed legs)であった。80 mg/kg 体重/日投与群では、好酸球増多加症も観察され、血清 ALT アラニンアミノトランスフェラーゼ及び AST アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇及びビリルビンの上昇も認め見られた。20 mg/kg 体重/日投与群においても より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。~~一連の組織では組織病理組織学的に、変化が見られた。~~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変性が認め見られた。~~肝臓に出血性壊死、脂肪 化変性及び肝細胞の微顆粒状化あるいは空胞化が 認め見られた。20 mg/kg 体重/日投与群においても より軽度ではあるが、肝臓に同様の変化が認め見られた。JECFA 及び EMEA では、血液学的及び臨床化学的検査値の軽微な変化並びに肝細胞の変化に基づき、NOEL をは 5 mg/kg 体重/日であるとしていると考えられた。[参照 JECFA, COMMENTS, EMEA(1)8, (2)8]

4. 慢性毒性及び発がん性試験

104 週間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)

Wistar Wister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、ニプロピオン酸イミドカルブの 104 週間間混餌投与 (計算上の摂取量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。

最高用量群においてで生存動物に悪影響があり、雄 65 例匹のうち試験終了まで生存したのは 9 例匹のみであった。高用量群この投与量では、~~ラットは~~消瘦となり、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 のに変化があった。血液学的検査値に肝臓及び腎臓に毒性影響を示す 臨床化学的検査値に一過性の変化があった。中用量 60及び 高用量群 240 mg/kg 体重/日投与のラットでは、~~コントロールに比べ~~飲水量が増加し、高用量群 240 mg/kg 体重/日の雄に多尿が観察された。終了時、高用量群 240 mg/kg 体重/日投与の雄の腎臓重量が有意に増加した。中用量 60及び 高用量群 240 mg/kg 体重/日群の 腎臓で尿細管及び糸球体の囊胞性 拡張腫脹及び腎髄質に異栄養性鉍質沈着 の 用量依存的变化が観察された。JECFA 及び EMEA では、慢性毒性に基づき

NOELは15 mg/kg 体重/日であるとしていると考えられた。高用量群 240 mg/kg 体重/日投与群において、雌の乳腺に多発性の線維組織腺腫および雄の皮下に多発性の皮下線維組織腫の発生頻度が増加した。この投与量には過度の毒性があり、生存率が悪く組織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。悪性腫瘍の有意な増加はなかった。[参照 JECFA, COMMENTS, EMEA(1)14, (2)14]

5. 生殖発生毒性試験

(1) 3世代繁殖毒性試験 (ラット)

Wistar ラット(雌雄各 20 匹/群)を用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの混餌投与 (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。JECFA では、親動物及び児動物に対する NOAEL は 45 mg/kg 体重/日であるとしていると考えられた。(参照 JECFA, COMMENTS)

~~(1) 生殖発生毒性試験 (ラット)~~

~~①Wistar ラットを用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの混餌投与 (計算上の摂取量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/日投与群の母動物の体重増加が減少し、生存出生児数が減少した。胎児毒性及び母動物毒性の NOEL は 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 JECFA, COMMENTS)~~

(2) 1世代繁殖毒性試験 (イヌ)

イヌ(雌、5頭)を用いて、発情前期の初日及び交配尾直後にニプロピオン酸イ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。自然分娩後二回目の投与及び交配がなされた。

毒性の徴候は見られず、繁殖性、妊娠、あるいは、産児の一般状態に影響はなかった。(参照 JECFA, 2.2.5)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

①雌ラットを用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの交配前 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。JECFA では、母動物及び胎児に対する NOAEL は 47 mg/kg 体重/日であるとしていると考えられた。催奇形性は見られなかった。

②Wistar ラットを用いて、妊娠 6~16 日のニプロピオン酸イミドカルブの強制経

1 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。
2 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
3 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
4 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
5 76 及び 19 mg/kg 体重/日であるとしていると考えられた。（参照 JECFA,
6 COMMENTS）

7
8 ~~②ラット（妊娠 6~16 日）を用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの強制経口~~
9 ~~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。~~
10 ~~催奇形性は認められなかった。300 mg/kg 体重/日で母動物の体重増加が減少~~
11 ~~した。76 及び 300 mg/kg 体重/日投与群で二分化したあるいは H 型の胸骨分節~~
12 ~~を持った胎児が増えた。分娩後の産児の成長及び生存に投与に関連する影響は~~
13 ~~なかった。胎児毒性に基づき NOEL は、19 mg/kg 体重/日であると考えられた。~~
14 ~~（参照 JECFA, COMMENTS）~~

15
16 ~~③Sprague-Dawley ラットを用いて、交配前 60 日間混餌投与（イミドカルブと~~
17 ~~して 0, 45, 128, 760 mg/kg 体重/日、投与物質不明）による試験による複数世代~~
18 ~~繁殖試験が実施された。~~

19 ~~760 mg/kg 体重/日投与群の F1a 及び F1b 産児数が有意に減少し、中用量の~~
20 ~~F1b 産児数も同様に減少した。（温度制御の失敗で試験が途中で終了したため確~~
21 ~~かな結論は得られなかった）~~

22 ~~—Wister ラット（雌雄各 20 匹/群）を用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの交~~
23 ~~配前 60 日間混餌投与（計算上の摂取量イミドカルブとして 0, 15, 45, 135 mg/kg~~
24 ~~体重/日）による 3 世代繁殖試験が実施された。~~

25 ~~135 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加が減少した。この用量で F₀ 世~~
26 ~~代の最初の交配後、産児数が減少し、死亡あるいは消失胎児の数が増加した。~~
27 ~~同様な傾向が F₁ 世代の最初の交配でも見られた。NOEL は 45 mg/kg 体重/日で~~
28 ~~あると考えられた。[参照 EMEA(1),10, (2),10]~~

29
30 ~~④ラット（雌）を用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの交配前 60 日間混餌投与（計~~
31 ~~算上の摂取量イミドカルブとして 0, 47, 138, 760 mg/kg 体重/日）による 3 世代~~
32 ~~繁殖試験が実施された。~~

33 ~~—138 及び 760 mg/kg 体重/日群で母動物の体重増加が減少し、吸収が用量依存~~
34 ~~的に増加した。760 mg/kg 体重/日群で胎児体重及び身長が有意に減少した。ど~~
35 ~~の投与量においても催奇形性は見られなかった。~~

36
37 ~~⑤交配した雌 Wister ラットを用いて、妊娠 6~16 日間におけるニプロピオン酸~~
38 ~~イミドカルブの強制経口投与（計算上の摂取量イミドカルブとして 0, 19, 76,~~
39 ~~304 mg/kg 体重/日）試験が実施された。~~

40 ~~304 mg/kg 体重/日群で母動物の体重増加が有意に減少した。どの投与量にお~~

いても催奇形性は見られなかった。76 及び 304 mg/kg 体重/日群で、二分化したあるいは H 型胸骨分節を有する胎児数が増加した。分娩後の産児の成長及び生存に投与に関連した影響はなかった。母動物毒性及び胎児毒性の NOEL は、それぞれ、76 及び 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。[参照 EMEA(1),11, (2),11]

(4-2) 生殖発生毒性試験 (ウサギ)

①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 日の間における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。

ウサギの発生毒性試験では、催奇形性は無かった。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 180 mg/kg 体重/日投与群の全ての母動物及び 60 mg/kg 体重/日投与群の 15 匹中 12 匹が死亡した。60 mg/kg 体重/日投与群で胚死亡率が与えられたグループで着床後消失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胎児毒性及び母動物毒性の NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であるとしていると考えられた。催奇形性は見られなかった。[参照 JECFA, COMMENTS EMEA(1),12]

②Dutch 種ウサギ (雌、妊娠 8~19 日) を用いて、妊娠 8~19 日のニプロピオン酸イミドカルブの連続強制経口投与 (イミドカルブとして 0, 20, 80, 320 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

320 mg/kg 体重/日投与群の母動物全例 (16/16) の全匹及び 80 mg/kg 体重/日投与群の母動物の 1 匹 (1/27) が死亡した。残りの母動物には、投与量ではイヌのコロニーに近いことによるストレス症状 (神経質な行動、下痢及び体重減少) が見られた。どの投与量でも催奇形性は見られなかった。この試験から母動物毒性あるいは胎児毒性について、NOAEL を設定するのは適切でないと考えられた。に関する結論は導き出せなかった。[参照 EMEA(1),12, (2),12] (参照 JECFA, COMMENTS)

~~(3) 生殖発生毒性試験 (イヌ)~~

~~イヌ (雌、5 頭) を用いて、発情前期の初日及び交配成功直後にニプロピオン酸イミドカルブの皮下注射投与 (イミドカルブとして 14 mg/kg 体重) 試験が実施された。~~

~~分娩は自然に行われた。最初の出産後、薬剤の投与されたイヌは全て二回目の投与及び交配がなされた。毒性の兆候は見られず、繁殖、妊娠、あるいは、産児の様子に影響はなかった。(参照 JECFA, 2.2.5)~~

6. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性に関する各種試験

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 (GLP 適合試験) について表 1 及び表 2 に示した。

① JECFA

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, E. coli 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。しかし、ポリープ状の細胞の増加が 1 濃度で認められた。

② EMEA

表 2 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	CD-1 マウス骨髓細胞	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 ラット骨髓細胞	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* 試験並びに雄マウスを用いた宿主経路試験 (NON-GLP 試験: 表記載なし) 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、~~イミドカルブ~~は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* 試験ではマウス骨髓の小核誘導はなく、ラット骨髓細胞で染色体異常は

誘導されなかった。~~マウスでの優性致死試験 (NON-GLP 試験) において突然~~
~~変異は示されなかった。JECFA 及び EMEA では、~~イミドカルブに遺伝毒性は
~~ないなさそうであると結論されている~~た。(参照 JECFA, COMMENTS) [参
照 EMEA(1),13, (2),13]

7. その他

(1) 薬力理学的試験 (マウス、ネコ、イヌ)

① ~~マウス、ネコ、イヌ~~

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が、~~二塩酸塩イミドカルブを~~の~~単回皮下投与され
たマウスでのスクリーニング試験~~においてで調べられた~~。50 mg/kg 体重~~投与~~で
縮瞳が、150 mg/kg 体重~~投与~~で散瞳が~~認められた起きた~~。麻酔下のネコ及びイ
ヌに二塩酸イミドカルブを~~が~~静脈内投与~~したされた他の~~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~~及びへの作用及び~~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。[参照 JECFA, 2.2.8、参照 EMEA(1)2,
(2)2]

~~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。~~

- ・ ~~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/又は使用を妨げるのでは~~
~~ないかと提唱されている。~~
- ・ ~~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。(参照 JECFA, 2.2.8) [参照~~
~~EMEA(1),2, (2),2]~~

(2) 筋肉内投与試験 (牛)

② 牛

牛~~にで、~~二プロピオン酸イミドカルブ~~をの~~筋肉内投与 (イミドカルブとして
~~当量~~ 3.3 mg/kg 体重) ~~した後により~~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。[参
照 EMEA(1)9, (2)9]

(3) ヒトにおける関する知見

イミドカルブは、ヒトの医療に~~時折使用されて時々使われてきた~~~~と考えられ~~

るが、用量及び投与効果や副作用に関する詳細は入手可能でないできなかった。
[参照 JECFA,2.3、 EMEA(1)17, (2)17]

III. 食品健康影響評価

1. 各評価書の毒性学的 ADI の設定について

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。

~~JECFA、EMEA、APVMA、NRA では、以下のように毒性学的 ADI を設定している。~~

①JECFA

~~EMEA 及び JECFA では、イヌを用いた 90 日亜急性毒性試験での NOEL 5 mg/kg 体重/日 からを基に ADI 0~10 µg/kg 体重/日が設定された。この試験では、イミドカルブによる影響が疑われるにおける病理学的・臨床化学的な調査が限られていること、イヌにおける赤血球及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性やの阻害作用に関する情報の欠如、神経毒性などに関して血液生化学的及び病理学的学的データが欠如し、発がん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 を用いているた。~~(参照 JECFA,EVALUATION 、 EMEA(1),18, (2),18)

~~オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA)及び オーストラリア農薬動物薬承認審査局 (NRA) では、同様にイヌを用いた 90 日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 は 0.05 mg/kg 体重/日としている。~~(参照 APVMA,3.3.2、 APVMA,3.3.2)

②EMEA

~~イヌを用いた 90 日亜急性毒性試験で設定された NOEL 5 mg/kg 体重/日を基に安全係数 500 を採用し ADI 0.010 mg/kg 体重(0.6 mg/ヒト)が設定された。安全係数 500 は、この試験における病理学的臨床化学的調査が限られていること、アセチルコリンエステラーゼ活性及び神経毒性に関する調査が欠けていることを補うためである。さらに、発がん性についてのデータが限られていることを補うために大きな安全係数になった。この ADI は、JECFA の提案と同じであった。~~[参照 EMEA(1),18, (2),18]

③APVMA

~~オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA)では、1979 年に、ニプロピオン酸の暫定的な残留基準 (MRL) は、牛可食内臓は 3 mg/kg、肉は 0.2 mg/kg、体薬期間はいずれも 28 日であると報告した。また、最大無作用量 (No-effect level) は、イヌの 90 日間亜急性毒性試験の試験で得られた 5 mg/kg 体重/日で、この値はラットでの 60 mg/kg 体重/日レベル (腫瘍形成) より十分な安全範囲である。NEL を 5 mg/kg 体重/日とし安全係数 100 を採用することにより ADI 0.05 mg/kg 体重/日を設定することを承諾した。~~
~~(参照 APVMA,3.3.2)~~

④NRA

~~オーストラリア農薬動物薬承認審査局 (NRA) の 2002 年のレポートにおいて、ADI については、Therapeutic Goods Administration (TGA) の推奨値 (ADI 0.05 mg/kg 体重/日、安全係数 100、NOEL 5 mg/kg 体重/日) を、また、MRL については、Pesticide and Agricultural Chemicals Standard Committee (PACSC) の推奨値 (牛肉については 1 mg/kg、牛肉臓については 5 mg/kg、共に休薬期間 28 日) を採用した。(参照 NRA, p2, p3)~~

2. ADI の設定について

~~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。~~

毒性学的試験において影響について、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、JECFA と同様に NOAEL は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた NOAEL 5 mg/kg 体重/日である。

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データが十分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 とすることが望ましいと考えられる。

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/日と設定することが適当であると考えられる。

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 として次の値を採用することが適当と考えられる。

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 mg 体重増加減少、肝臓毒性	75 mg 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 <u>体重増加抑制、生産 児数の減少、出生数の 減少</u>	45(親、次世代動物) 親：体重増加抑制 次世代：生産児数の減少 (母、胎児) 母：体重増の減少 胎児：出生数の減少		
	<u>発生毒性試験</u>	0, 19, 76, 300	45 <u>母動物 76、胎児 19</u> <u>母動物：体重増加抑制</u> <u>胎児：胸骨分節異常</u>	<u>母動物：76、胎児：19</u> <u>母動物：体重増加抑制胎</u> <u>児：胸骨分節異常</u> <u>催奇形性無し</u> 19 催奇形性無し 胸骨分節異常		
		0, 47, 140 138 , 760	母動物 47 76 、胎児 47 児 19 催奇形性無し	<u>母動物 47、胎児 47</u> 催奇形性無し		
ウサギ	<u>発生繁殖</u> 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, 320g	<u>試験条件不適切のため</u> 設定できず。 催奇形性無し	<u>試験条件不適切のため</u> 設定できず。 催奇形性無し		
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0, 5, 20, 80	5 mg 血液学的及び臨床化学検査値、肝細胞変化。	5 mg 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 m g/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
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
2
3
4
5
6
7

＜別紙 1 検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
<u>ALT</u>	<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ</u>
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
<u>AST</u>	<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ</u>
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(NEL)	無毒性量
T _{max}	最高濃度到達時間

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