

食安基発0330第3号  
平成22年3月30日

内閣府食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省医薬食品局  
食品安全部基準審査課長



「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告  
について

動物用医薬品イミドカルブについては、平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319003号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第24条第2項に基づく意見聴取を行い、平成20年12月18日付け府食第1362号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく本剤に係る残留基準の設定について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での審議が終了したことから、平成18年6月29日付け府食第542号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、本剤に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



(別添)

## イミドカルブ

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：イミドカルブ(Imidocarb)

(2) 用途：寄生虫駆除剤（牛、羊等の内寄生虫の駆除）

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り、ジプロピオン酸塩として使用されることが多い。その作用機序については明確にされていないが、これまでに次のようなものが提唱されている。

①ポリアミンの生合成阻害

②ポリアミンの生体利用の阻害

③*Babesia* を取り込んだ赤血球へのイノシトールの流入阻害

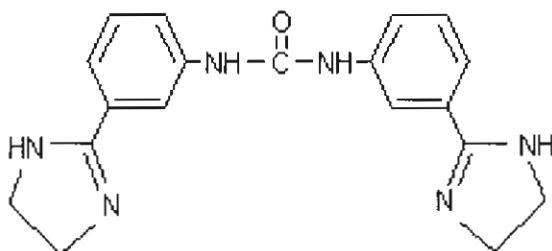
我が国においてはイミドカルブを含有する動物用医薬品は承認されていないが、海外では、牛、馬、羊及びイヌのバベシア症及びアナプラズマ症を含む原虫症の治療に使われている。

(3) 化学名：

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

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

(4) 構造式及び物性



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O

分子量：348.41

常温における性状：灰白色～淡黄色の粉末（イミドカルブジプロピオン酸として）

融点：254°C（イミドカルブジプロピオン酸として）

溶解性：水及びメタノールに溶けやすく、有機溶剤には溶けにくい（イミドカルブジプロピオン酸として）

### (5) 適用方法及び用量

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	3.0mg/kg 体重/を単回皮下又は筋肉内に投与*1	EU	28日間
	3.0mg/kg 体重/を単回皮下又は筋肉内に投与	オーストラリア	28日間
泌乳牛	3.0mg/kg 体重/を単回皮下又は筋肉内に投与*1	EU	2日間
	3.0mg/kg 体重/を単回皮下又は筋肉内に投与	オーストラリア	—*2

\*1：4週間後に2回目の投与を行う場合がある。

\*2：設定されていない。

## 2. 対象動物における分布、代謝

### 牛における投与試験

① 牛（泌乳牛6頭及び子牛8頭）を用いた<sup>14</sup>C-標識イミドカルブジプロピオン酸の単回皮下投与（イミドカルブとして3mg/kg 体重）試験が実施された。

投与1時間後に最高血中濃度は1.32mg/kg となり4時間程度この濃度が継続した後、24時間後には0.28mg/kg となった。また投与後28日間で投与量の39%が糞中に、15%が尿中に排出されたがこれらの主要成分は未変化体のイミドカルブであった。

② 牛（泌乳牛6頭及び子牛8頭）を用いた<sup>14</sup>C-標識イミドカルブジプロピオン酸の単回皮下投与（イミドカルブとして3mg/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8.24mg/kg から、56日後には4.01mg/kg、90日後には2.19mg/kg に減少した。同時点の腎臓中の平均総残留量は、12.81mg/kg から3.77mg/kg、さらに1.40mg/kg に減少した。筋肉中の平均総残留量は、投与28日後の0.68mg/kg から56日後には0.41mg/kg、さらに90日後には0.31mg/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、0.13mg/kg から0.10mg/kg、さらに0.03mg/kg まで減少した。また、投与28日後、56日後及び90日後の肝臓中の総残留量の66%、70%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%が未変化体の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0.10mg/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(0.37mg/kg)、投与後12回目の搾乳時では0.03mg/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70~79%が未変化体のイミドカルブであった。

## 3. 対象動物における残留試験結果

### (1) 分析の概要

① 分析対象化合物：イミドカルブ

② 分析法の概要

分光光度法及びガスクロマトグラフ/質量分析法等により、対象動物各組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① 牛を用いたイミドカルブの筋肉内投与(28 日間隔で 2 回、3mg/kg 体重/回)試験が実施された。

初回投与後 7, 14, 28 日及び 2 回目投与後 14, 28 日 (各群 3 頭) の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓におけるイミドカルブ濃度を表 1 に示す。(検出限界：0.1ppm)

表 1 イミドカルブとして 3mg/kg 体重/回を筋肉内投与した時の食用組織中のイミドカルブ濃度 (ppm)

投与後日数(日)	各組織におけるイミドカルブ残留濃度			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
7	0.5 - 2.2	<0.1	13.6 - 19.8	9.0 - 20.1
14	0.5 - 2.1	0.2 - 0.4	7.3 - 11.0	8.4 - 10.7
28	<0.1 - 0.8	<0.1	2.4 - 4.8	2.3 - 3.1
42 (2 回目投与後 14 日)	2.0 - 3.6	0.4	6.9 - 19.5	13.9 - 26.2
56 (2 回目投与後 28 日)	1.0 - 1.9	0.4	8.9 - 21.3	15.1 - 22.9

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

初回投与後 0.5、1、2、3、7、14、21、28 日及び 2 回目投与後 1、2、3、10 日の乳汁中の残留濃度を表 2 に示す。(検出限界：0.01ppm)

表 2 イミドカルブとして 3mg/kg 体重/回を筋肉内投与した時の乳汁中のイミドカルブ濃度 (ppm)

投与後日数(日)	イミドカルブ残留濃度	投与後日数(日)	イミドカルブ残留濃度
0.5	0.30 - 0.66	21	<0.01
1	0.60 - 0.79	28	<0.01
2	0.20 - 0.55	29 (2 回目投与後 1 日)	0.35, 0.52 (2)
3	0.07 - 0.23	30 (2 回目投与後 2 日)	0.11 (1)
7	<0.01	31 (2 回目投与後 3 日)	0.07 - 0.30
14	<0.01	38 (2 回目投与後 10 日)	<0.01, 0.10 (2)

※括弧内は試験頭数を示す。

#### 4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 19 年 3 月 19 日付け厚生労働省発食安第 0319003 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたイミドカルブに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

##### ① 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。

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 5mg/kg 体重/日から ADI 10 $\mu$ g/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 5mg/kg 体重/日を採用しているが、安全係数は 100 を適用し、ADI を 0.05mg/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 5mg/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

#### 5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EU において牛及び羊に、豪州において牛に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI として 0.01mg/kg 体重/日が設定されている。

#### 6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：イミドカルブ

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

### (3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	5.6
幼小児（1～6歳）	16.6
妊婦	6.2
高齢者（65歳以上）*	5.5

\* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

イミドカルブ

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	豪州 ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.3	0.3	0.3	1	0.3
牛の脂肪	0.05	0.05	0.05		0.05
牛の肝臓	1.5	1.5	1.5	5	2
牛の腎臓	2	2	2	5	1.5
牛の食用部分*1、*2	2	5		5	
乳	0.05	0.05	0.05	0.2	0.05

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

\*1：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

\*2：牛の食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

イミドカルブの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*4 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.3	5.9*2	2.8*2	5.7*2	5.9*2
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	1.5	0.2	0.1	0.2	0.2
牛の腎臓	2	0.8	0.3	1.7	0.8
牛の食用部分*1	2	0.8	0.1	0.6	0.8
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		14.9	13.1	17.2	14.9
ADI 比 (%)		5.6	16.6	6.2	5.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

\*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

\*2: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

\*3: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。



(参考)

### これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成19年3月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年3月22日	第183回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20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
平成20年7月16日	第96回動物用医薬品専門調査会
平成20年10月30日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年12月18日	第267回食品安全委員会(報告)
	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
平成21年11月26日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年12月1日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

### ●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

イミドカルブ

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.3
牛の脂肪	0.05
牛の肝臓	1.5
牛の腎臓	2
牛の食用部分	2
乳	0.05