

動物用医薬品評価書

イミドカルブ

2008年12月

食品安全委員会

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)	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）
2008年 10月30日 より11月28日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 12月16日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 12月18日 第267回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

〈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

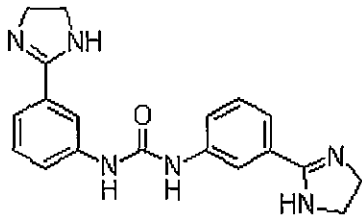
4. 分子式

$C_{19}H_{20}N_6O$

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、羊及びイヌのパ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 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 日後の 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。

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であった。初回投与 7 日後には 2 頭からの乳汁中の残留量は定量限界 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 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、 ^{14}C -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 LD_{50} 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。