

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F<sub>0</sub>母動物で体重増加抑制が認められ、F<sub>1a</sub>及びF<sub>2a</sub>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 <sup>1)</sup>
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 <sup>2)</sup>
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 <sup>3)</sup> 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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	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 <sub>max</sub>	最高濃度到達時間

<参照>

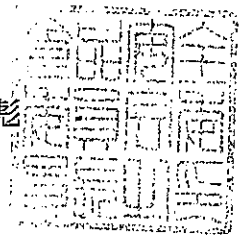
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JECFA. “IMIDOCARB”, TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, 1998, WHO Food Additives Sires No.41, nos 922 on INCHEM
- 3 EMEA,COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “IMIDOCARB”, 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



府食第1362号  
平成20年12月18日

厚生労働大臣  
舛添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319003号をもって貴省から当委員会に意見を求められたイミドカルブに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イミドカルブの一日摂取許容量を0.005 mg/kg 体重/日とする。