

(案)

動物用医薬品評価書

オルメトプリム

令和4年（2022年）9月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
1	
2	
3 ○ 審議の経緯 .....	2
4 ○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
5 ○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	2
6	
7 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	3
8 1. 一般名及び構造 .....	3
9 2. 用途 .....	3
10 3. 使用目的 .....	3
11 4. 提出された毒性試験の概要 .....	3
12	
13 II. 食品健康影響評価 .....	3
14	
15 表1 遺伝毒性試験の概要 .....	5
16 表2 各毒性試験の概要 .....	6
17	
18 ・ 別紙：検査値等略称 .....	8
19 ・ 参照 .....	9
20	
21	
22	

1 <審議の経緯>

- 2020年 3月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0317 第1号）、関係資料の接受
- 2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 7月 28日 厚生労働省から追加資料送付（参照3～6）
- 2022年 9月 22日 第199回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2021年6月30日まで)	(2021年7月1日から)
佐藤 洋（委員長*）	山本 茂貴（委員長）
山本 茂貴（委員長代理*）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹	川西 徹（委員長代理 第二順位）
吉田 緑	脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり	香西 みどり
堀口 逸子	松永 和紀
吉田 充	吉田 充

\*：2018年7月2日から

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2022年4月1日から)

森田 健（座長）
川本 恵子（座長代理）
吉田 敏則（座長代理）
赤沼 三恵 植田 富貴子
新井 鐘蔵 小林 健一
荒川 宜親 佐々木 一昭
井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之

6 <第199回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

- 7 今井 俊夫（国立研究開発法人 国立がん研究所センター研究所 動物実験施設長）
- 8 杉山 圭一（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部 部長、
- 9 農薬第一専門調査会 専門委員、農薬第三専門調査会 専門委員、香料ワーキン
- 10 グループ 専門委員、ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキン
- 11 グループ 専門委員）
- 12 山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）
- 13 山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門疾病
- 14 対策部 病性鑑定室）

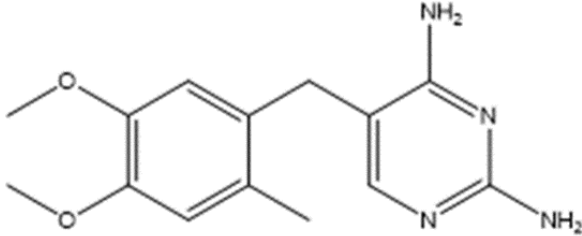
15

1 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

2 1. 一般名及び構造

3 一般名：オルメトプリム

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品

6 3. 使用目的

7 合成抗菌剤、抗原虫剤

8 4. 提出された毒性試験の概要

9 表1、表2参照

10

11 II. 食品健康影響評価

12 食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物  
13 等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一  
14 般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているオル  
15 メトプリムについて、食品健康影響評価を実施した。

16 具体的な評価は、「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」（平  
17 成18年6月29日食品安全委員会決定）の2（2）①の「その他の方法」として、動物  
18 用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定され  
19 た動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年  
20 5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決  
21 定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照2  
22 ～11）を用いて行った。

23 オルメトプリムは、これまで国内外において評価が行われておらずADIの設定が行  
24 われていない。

25 各種遺伝毒性試験（表1）の結果から、オルメトプリムには生体にとって特段問題と  
26 なる遺伝毒性はないと判断した。

27 各種毒性試験（表2）の結果から最も低い用量で見られたNOAELは、ラットを用い  
28 た30日間亜急性毒性試験でみられた12.5 mg/kg 体重/日であった。赤沼専門委員修正

29 現行のリスク管理における体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大  
30 と試算された幼児で0.00032 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照11）と算定されている。

<sup>1</sup> 平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

1           したがって、オルメトプリムの体重（1 kg）当たり及び 1 日当たりの推定摂取量と  
2 NOAEL との比較による MOE は 39,000 であり、評価に用いた資料には慢性毒性試験、  
3 発がん性試験及び生殖毒性試験が不足していること、[ウサギの発生毒性試験で児動物の](#)  
4 [NOAEL が設定できないこと](#)を考慮しても、NOAEL と現行のリスク管理を基にした推  
5 定摂取量には十分な余裕があると判断した。また、本成分の体重（1 kg）当たり及び 1  
6 日当たりの推定摂取量は、算出された微生物学的 ADI を超えるものでは無かった。

7           これらのことから、本成分は、評価の考え方の 3（3）①に該当する成分であると判  
8 断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視でき  
9 る程度と考えられる。

10

1 表1 遺伝毒性試験の概要 赤沼専門員、森田専門委員修正

試験		ツール	予測モデル	結果	参照
<i>in silico</i>	(Q)SAR	知識ベース Derek Nexus 6.2.0	Derek KB 2022 1.0	陽性	参照 12
		統計ベース CASE Ultra 1.8.0.5	GT1_BMUT 1.8.0.1.11479.500		
試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 ①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538)	0.5~100 µg/plate (±S9)	陰性	参照 3_1979 年
		<i>Escherichia coli</i> (WP2)			
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 ②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 <del>TA1538</del> )	0.195~50.0 µg/plate (±S9)	陰性 <sup>ab</sup>	参照 4_2013 年
		<i>E. coli</i> (WP2 <del>uvr4</del> )			
<i>in vitro</i>	染色体異 常試験①	チャイニーズハムス ター肺由来細胞(D-6)	<u>16時間処理</u> 5~100 µg/mL( <del>S9</del> 16時間処理)	陰性 <sup>c</sup>	参照 3_1979 年
<i>in vitro</i>	染色体異 常試験②	チャイニーズハムス ター肺由来細胞 (CHL/U)	<u>6時間処理 (処理後</u> <u>18時間培養)</u> 320~710 µg/mL (-S9) 470~1,100 µg/mL (+S9) <del>(6時間処理)</del>	陽性	参照 5_2013 年
			<u>24時間処理</u> 56~230 µg/mL (-S9 <del>24時間処理</del> )		
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (CD1(ICR))、 <u>骨髓</u> <u>細胞</u>	<u>24時間間隔で2回</u> 強制経口投与 640、800、1,000、 1,250、1,500 (24時間間隔で2 回、最終投与 <u>23~</u> <u>24時間後骨髓採取</u> )	陰性	参照 6_2014 年

2 ±S9：代謝活性系存在及び非存在下

3 a：菌株によって異なるが、生育阻害が-S9は全菌株で5~50 µg/plate から、+S9はWP2を除く菌株で15~50~~3.13~~  
4 µg/plate からみられた。

5 b：菌株によって異なるが、生育阻害が-S9は3.13~50 µg/plate から、+S9は12.5~50 µg/plate からみられた。

1 c: 細胞毒性のため、100 µg/mL の評価はできなかった。  
2

3 遺伝毒性についての考察：赤沼専門委員、井上専門委員、事務局修正

4 遺伝毒性試験の入手ができなかったことから、(Q)SAR ツールによる Ames 試験の結  
5 果予測を実施した。その結果、ではDerekNexus 6.2.0 では陰性 (信頼性高)、CASE  
6 Ultra 1.8.0.5 では陽性 (信頼性が低) と分類され、オルメトプリムの(Q)SAR ツールによ  
7 る予測結果はいものの陽性とされた。さらに、その後に提出された遺伝毒性試験のうち、  
8 in vitro 染色体異常試験②の結果もにおいて陽性であったが、in vitro 復帰突然変異試験  
9 ①②及び in vivo 小核試験で陰性であったことから、肥料・飼料等専門調査会は、オルメ  
10 トプリムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。  
11

#### 【事務局より】

遺伝毒性試験が入手できなかったことから、「食品健康影響評価において(Q)SAR を活用して変異原性を評価する場合の手引き」に則り、(Q)SAR 変異原性評価チームに(Q)SAR ツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定の提出を求めた結果、参照 12 のように「予測結果の信頼性が低いものの陽性」と判断されました。

このことにより、リスク管理機関に再度確認したところ、過去に実施された遺伝毒性試験（参照 3～6）が提出されたものです。

上記仮判定、試験結果を踏まえ、「オルメトプリムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。」と判断する案としております。ご検討ください。

#### 赤沼専門委員より

（復帰突然変異試験①の対象について）参考資料中の一部の頁は WP2uvrA と記載されていますが（要約、Table 1）、表中の対照群の復帰変異コロニー数からみて WP2uvrA ではなく、WP2 が正しいと思われます。

（「遺伝毒性についての考察」について）(Q)SAR の結果が陰性と陽性であったことを記載してはいかがでしょうか。

#### 井上専門委員より

経緯としては(Q)SAR の実施が先だったかと思いますが、信頼性がある実試験データがある場合は、そちらの結果を優先するべきだと思いますので、(Q)SAR による推定結果は参考扱いとし、表中でも下の方に記載してはいかがでしょうか？また、試験名を Ames (Q)SAR としてはいかがでしょうか？この提案が受け入れられるならば、「遺伝毒性の考察」の書きぶりを「なお、(Q)SAR ツールによる Ames 試験の予測を実施した結果、陽性と判定されたが、実試験データがあること及び当該推定結果の信頼性が低いことから、参考扱いとした。」と追記変更したほうがよいと思います。

#### 事務局より（追加の伺い・遺伝毒委員のみ）

(Q)SAR の結果の記載について検討をお願いします。

原稿案は

①記載しない。

②記載

③参考として記載

の 3 通り検討し、実施した実績という観点や、他の vivo や vitro の試験と同等の試験の一つとい

う観点より、事前確認版のように上記案②といたしました。

一方、

vivo、vitroの試験は事前に実施されたものであり、それが本来(Q)SARの実施が必要なかったという点では、(Q)SARを併記することによりその実施の理由について読み手に誤解を与え無いよう記載しない(上記案の①)

実績として書いた方が良いが、in silico試験結果と、(正しく実施された)vivo、vitroの試験結果がある場合、vivo、vitroの試験結果を優先させる原則がある以上、(Q)SARの結果は参考扱いとする(上記案の③)

とする整理もあるかと思えます。

(Q)SAR試験結果の取り扱いについてご検討ください。

#### 森田専門委員より

本件について、私は「②記載」が妥当と考えます。その理由は以下です：

○食安委の定めたルールに則り、(Q)SAR評価がなされている。

○(Q)SAR実施後に実データの存在が認められたことは、(Q)SAR実施後に実試験を実施したことと本質的には変わらない。

○(Q)SARはin silico試験で、vitro、vivo試験よりも重みは低いものの、適切に実施されたものであれば、参考扱いとする必然性はない。

#### 赤沼専門委員より

(Q)SAR結果の記載については、「②記載」に賛同致します。その上で、(Q)SAR結果をもう少し詳しく(一方は陰性、一方は陽性)記載しておくのが良いかと思えますが、いかがでしょうか。

#### 杉山専門参考人より

「②記載」がよろしいかと存じます。

仮に「③参考として記載」

としても、極力公開できる情報は国民の皆様にお示しする形が良いかとは考えます。

#### 山田専門参考人より

「②記載」

専門調査会全体でどれくらい(Q)SARが使われているのか存じませんが、(Q)SARの判定例を増やすという意味でも、実施したのなら記載するのが妥当と考えます。実施の経緯については齟齬が無いように記載を工夫してください。



1 表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等(mg/kg 体重/日)、 <u>LD<sub>50</sub>、または及び</u> 最小毒性量でみられた所見	参照
マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> =800 mg/kg 体重(雄) LD <sub>50</sub> =617 mg/kg 体重(雌)	参照 7_1 頁 1978年
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> =750 mg/kg 体重(雄) LD <sub>50</sub> =684 mg/kg 体重(雌)	参照 7_1 頁 1978年
	30日間 亜急性 毒性試験	0、12.5、62.5、 312.5 強制経口投与	12.5 赤血球数減少(雌)	参照 8 1978年
	発生毒性 試験	0、25、50、100 (妊娠 7~17 日) 強制経口投与	母動物：100 投与による毒性影響なし  児動物： <u>5025</u> 低体重	参照 9 1978年
ウサギ	発生毒性 試験	0、22.5、67.5 (妊娠 6~18 日) 強制経口投与	母動物：22.5 <u>体重減少体重増加抑制、摂餌量減少</u>  児動物：22.5( <u>LOAEL</u> ) <u>胎児死亡率増加</u> 低体重	参照 10_ 1978年
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL：12.5	
POD 根拠資料			ラット 30 日間亜急性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日))			39,000 (12.5/0.00032)	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			$\frac{0.0012^a \times 500^b}{1^c \times 60^d} = 0.010$	参照 13_36 頁 2007年

2 a : MICcalc(mg/mL) b : ヒト結腸内容物の容積(mL) c : 微生物が利用可能な経口用量の分画 d : ヒトの体重(kg)

3

【ラット 30 日間亜急性毒性試験について】

参照 8 では中用量群で有意差がついた雌の赤血球減少について、「軽度」とされていますが、高用量群では、血液学的検査で赤血球及び好中球/リンパ球の比の減少がみられ、さらに病理学的検査で骨髄に軽度脂肪化の変化がみられていることから造血系への影響が考えられるとしており、本所見を投与による毒性影響とする案としました。

中用量群では流涎及び飲水量増加もみられていますが、本成分の苦味によるものとされており、本評価書でも毒性影響としておりません。

また、低用量での血糖、ALP の上昇、中用量での血糖、コレステロールの上昇について「軽度」とされており、毒性影響としておりません。

ご検討ください。

#### 井上専門委員より

NOAEL の判断とその根拠に同意します。

#### 赤沼専門委員より

62.5 の赤血球減少は関連するその他の異常を伴わないことから、この用量を NOEL、最小毒性量を 312.5 (毒性影響は赤血球減少、骨髓脂肪化等) で良いと思います。先生方のご意見を願います。

#### **【ラット発生毒性試験について】**

投与群で用量に相関した化骨遅延がみられていますが、有意差がでた高用量のみ毒性影響と考えました。ご確認ください

#### 今井専門参考人より

ラットを用いる安全性試験の実施が古い (GLP がスタートする前) ですが、内容に問題はないと見受けられます。

#### 井上専門委員より

統計学的有意差はありませんが、中間用量でも発生増加の傾向がみられ、尾椎では最高用量群と同程度の発生なので、毒性影響ととっても良いように思いました。専門の先生方のご意見を聞いてみたいと思います。

#### 高橋専門委員より

化骨遅延は胎児体重低下に伴う変化と考えられます。有意な変化のみ毒性影響と判断してよいと考えます。

#### 小林専門委員より

100 mg/kg 群 ( $4.75 \pm 0.07$  g) の低体重は有意差もあり毒性と考えて良いと思いますが、50 mg/kg 群の体重 ( $5.05 \pm 0.05$  g) は 25 mg/kg 群の体重 ( $5.05 \pm 0.08$  g) と同等です。50 mg/kg 群の低体重は毒性と取るか検討が必要と考えます。

#### **【ウサギ発生毒性試験について】**

#### 今井専門参考人より

ウサギを用いる安全性試験の実施が古い (GLP がスタートする前) ですが、内容に問題はないと見受けられます。

#### 高橋専門委員より

ウサギの胎児体重は 22.5 でも有意に低下しています

#### 赤沼専門委員より

22.5 においても胎児の低体重が見られますが、NOAEL として良いかどうか、先生方のご意見を

お願いします。

**【事務局より】**

- ① 各試験の NOAEL 等を表 2 のように判断して良いかご検討ください。
- ② 入手できた資料より、本成分の POD 案をラットの 30 日間亜急性毒性試験における NOAEL 12.5 mg/kg 体重/日としました。本試験を POD として採用してよいかご検討ください。
- ③ 上記 POD とする場合、MOE が 39,000 になります。評価に用いた資料には慢性毒性試験、発がん性試験及び生殖試験が不足していることを考慮しても NOAEL と現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断されたことから、「評価の考え方の 3 (3) ①に該当する」とする案としております。ご検討ください。

**今井専門参考人より**

(②、③について) 投与期間が最長 30 日間ですが、長期投与により重篤な毒性発現が懸念されるような内容は取敢えずないと思われます。また、MOE も大きいことから、大きな問題はないと考えられます。

**井上専門委員より**

(③について) 妊娠期に投与した試験だけなので、生殖に関する試験の不足もあると思います。

**今井専門参考人より**

資料について修正のコメントはありません。

1  
2  
3  
4

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
LD <sub>50</sub>	半数致死量：Lethal Dose 50%
<u>LOAEL</u>	<u>最小毒性量：Lowest - Observed - Adverse - Effect Level</u>
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：No - Observed - Adverse - Effect Level
POD	出発点：Point of Departure
(Q)SAR	（定量的）構造活性相関：(Quantitative) Structure-Activity Relationship

2

3

- 1 <参照>
- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）
- 3 2. 厚生労働省：オルメトプリムに関する資料
- 4 3. 第一製薬株式会社：DG-5459の変異原性試験（非公開）
- 5 4. 農林水産省：オルメトプリムの細菌を用いる復帰突然変異試験（非公開）
- 6 5. 農林水産省：オルメトプリムのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異
- 7 常試験（非公開）
- 8 6. 農林水産省：オルメトプリムのげっ歯類を用いた小核試験（非公開）
- 9 7. 第一製薬株式会社：Ormetoprimのマウスおよびラットにおける急性毒性試験（非公
- 10 開）
- 11 8. 第一製薬株式会社：Ormetoprimのラットにおける亜急性毒性試験（非公開）
- 12 9. 第一製薬株式会社：Ormetoprimのラットによる器官形成期投与試験（非公開）
- 13 10. 第一製薬株式会社：Ormetoprimのウサギによる胎仔の器官形成期投与試験（非公
- 14 開）
- 15 11. 厚生労働省：オルメトプリムの推定摂取量（令和2年3月17日）
- 16 12. 食品安全委員会：(Q)SARツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定 2022
- 17 13. 食品安全委員会：調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査
- 18 2015
- 19