

(案)

動物用医薬品評価書

イソシンコメロン酸ニプロピル

令和4年（2022年）5月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

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 ○ 食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿	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	9
19 ・ 参照	10
20	
21	
22	

1 <審議の経緯>

2007年 3月 5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（厚生労働省発食安第 0305029 号）関係資料の接受
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
2022年 5月 19日 第 252 回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

(2021年7月1日から)

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿>

(2021年10月1日から)

青山 博昭（座長）	桑村 充	内木 綾
石塚 真由美（座長代理）	島田 章則	中西 剛
青木 博史	島田 美樹	宮田 昌明
稲見 圭子	須永 藤子	山本 昌美
伊吹 裕子	寺岡 宏樹	

6

7

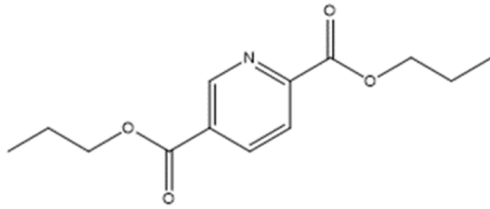
8

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：イソシンコメロン酸ニプロピル

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品

6 3. 使用目的

7 殺虫剤

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）が設定されているイソ
15 シンコメロン酸ニプロピルについて、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の（2）の①の「その他の方法」として、
18 動物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
19 され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
20 年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
21 決定。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
22 2～6）を用いて行った。

23 イソシンコメロン酸ニプロピルは、これまで国内外において評価¹が行われておらず
24 ADIの設定が行われていない。

25 各種遺伝毒性試験（表1）の結果から、イソシンコメロン酸ニプロピルについて遺伝
26 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NOAELは、イヌを用いた1年間慢性毒
28 性試験でみられた8.1 mg/kg 体重/日であった。

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（1～6歳）で0.00037 mg/kg 体重/日²（参照4）と算定されている。

¹ EPAは非食用途（住環境用）成分としての評価を行っている（参照3～5）。

² 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TMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）

1 したがって、イソシンコメロン酸ニプロピルの体重 (1 kg) 当たり及び1日当たりの
2 推定摂取量と NOAEL との比較による MOE は 22,000 であり、NOAEL と現行のリス
3 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した。

4 これらのことから、本成分は、評価の考え方の3の(3)の①に該当する成分である
5 と判断され、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
6 できる程度と考えられる。

7

【国内外での評価について (網掛け部分)】

EPA が評価していますが、住居用薬としての評価のため、ADI (cRfD) の設定はされてい
ません。そのためこの記載案にしています。

【遺伝毒性発がん物質の判断について】

発がん性試験が入手できております。発がん性試験において NOAEL は取れているものの、
高用量で腫瘍性病変が認められていますので「発がん性」について言及しない結論としてお
ります。この取り扱いで問題ないかご検討ください。

(発がん性に言及する場合は、「各種遺伝毒性試験 (表1) の結果から、イソシンコメロン
酸ニプロピルについて遺伝毒性はないと考えられ、遺伝毒性発がん物質でないと判断し
た。」となります。)

伊吹専門委員より

「発がん性」について言及しないほうがいいと思いますので事務局記載の通りでよろしいか
と思います。

8

9

1 表1 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	菌種不明	100~5,000 µg/plate ^a (±S9)	陰性	参照 3_20、 44 頁 1986 年
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験①	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	0.13~1.2 µL/mL (±S9) 0.024~0.32 µL/mL ^b (±S9)	陰性 ^c	参照 3_21、 44 頁 1986 年
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験②	チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-HGPRT)	0.0001~1.0 µL/mL ^d (±S9)	陰性	参照 3_21,44 頁 1987 年
<i>in vitro</i>	UDS 試験	ラット培養肝細胞	0.001~0.2 µL/mL ^e	陰性	参照 3_21,44 頁 1987 年

±S9：代謝活性系下存在及び非存在下

a：細胞毒性の用量（5,000 µg/plate）まで試験されている。

b：細胞毒性の用量（>0.18 µL/mL(-S9)、>0.24 µL/mL(+S9)）まで試験されている。

c：10%の growth を越す、少なくとも背景対照の2倍の平均変異頻度の増加が、S9 非存在下（0.18 µL/mL; trial 4）及び S9 存在下（trial 1：1.0 µL/mL、trial 2：0.9 及び 1.2 µL/mL）で観察された。しかしながら、S9 非存在下における結果には再現性がなく、S9 存在下及び非存在下の結果には用量反応性が明確でないことから、この試験の結果は疑わしい（equivocal）とされたが EPA では、「陰性」として取扱っている。

d：毒性の用量（0.2 µL/mL(-S9)、0.5 及び 1.0 µL/mL(+S9)）まで試験されている。

e：乳酸脱水素酵素（LDH）活性の増加により判断できるとして、細胞毒性の用量（0.06 µL/mL 以上）まで試験されている。**伊吹専門委員修正**

【復帰突然変異について】※赤字の、頁数、試験年は、調査会終了後削除します。

菌種不明ですが、EPA が 1991 年以前のガイドラインに基づき適正（参照 2_20 頁）と判断していることから、記載する案としております。

【遺伝子突然変異試験①】

脚注に記載した通り、この試験の結果は疑わしい（equivocal）とされたものですが、EPA の判断に併せ「陰性」としました。

伊吹専門委員より

脚注にその旨が記載されているのでこの記載でいいと思います。

【遺伝毒性の判断について】

遺伝毒性試験はすべて陰性となっております。そのため、本成分の食品健康影響評価は「イソシンコメロン酸二プロピルには遺伝毒性はないと判断した。」としております。この記載で問題ないか、ご検討ください。

伊吹専門委員より

すべて陰性のためこの記載で問題ないかと思います。

13
14
15

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)及び 最小毒性量でみられた所見	参照
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ^a	0、125、250、500、 1,000、2,000 混餌投与	1,000 体重減少及び体重増加抑制減少、 食餌量増加(3~13週)、雄：肝臓 (多葉性に軽度の黄褐色病変)、腎 臓(片側に軽度の白色病変)	参照 3_8、 _36頁 1991年
	80週間 慢性毒 性/発が ん性併 合試験 ^b	0、125、500、2,000 混餌投与	125 体重増加抑制減少、肝臓及び胆嚢 比重量増加、肝組織球増多症の増 加(雄)	参照 3_17 頁、4_20 頁 2002年
ラット	急性毒 性試験	強制経口投与	LD ₅₀ = 5,120 mg/kg 体重 (雄：5,230 mg/kg 体重、 雌：4,270 mg/kg 体重)	参照 3_5、 43頁、5_8 頁 1985年
	90日間 亜急性 毒性試 験 ^a	0、125、250、500、 1,000、2,000 混餌投与	500 体重増加抑制減少、臓器(脾臓、腎 臓、精巣)絶対重量低下減少(雄)	参照 3_6、 _36頁 1991年
	2年間 慢性毒 性/発が ん性併 合試験 ^b	0、65、250、1,000 混餌投与	65 腎臓の絶対及び相対重量低下の 減少	参照 3_17、35 頁 1991年
	2世代 繁殖毒 性試験	0、65、250、1,000 混餌投与	250(親動物) 体重減少、体重増加抑制、摂餌量 減少、軽度の胆汁うっ滞、門脈胆 管増生、門脈単核細胞浸潤 65(児動物) 低体重体重減少	参照 3_1243、 3837頁、 4_8頁 1990年
	発生毒 性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠6~15日)	300(母動物) 体重増加抑制減少、摂餌量減少 1,000(児動物) 投与による影響なし	参照 3_11、37 頁 1991年
ウサギ	発生毒 性試験	0、35、100、350 強制経口投与	100(母動物) 死亡率増加に先立つ体重増加抑	参照 3_11、37 頁

		(妊娠 7~19 日)	制 寺岡専門委員修正	1987 年
			100 (児動物) 投与による影響なし	
イヌ	1 年間慢性毒性試験	雄 : 0、8.3、34、150 雌 : 0、8.1、34、 120 118 (0、250、1,000、4,000ppm) 寺岡専門委員修正 混餌投与	8.1 脾臓のうっ血発生頻度の増加 (雌 : 3/4 例)	参照 3_15、 35 頁 1989 年
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 8.1	
POD 根拠資料			イヌの 1 年間慢性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日))			22,000 (8.1/0.00037)	

a : 病理組織学的検査は実施されていない。

b ; マウスを用いた 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験において、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝腺腫の発生率の増加、雄で細気管支・肺胞腺腫の発生率の増加、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝腫瘍及び腎細胞癌の発生率の増加がそれぞれ認められたが、これらの症状は高用量投与群のみでみられたこと、遺伝毒性試験が陰性であることから、閾値の設定は可能と考えられ、MOE を用いた評価は可能であると判断した。

【マウス・ラット 90 日間亜急性毒性試験について】

病理組織学的検査が実施されていない旨を脚注にて記載しています。

【マウスラット 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験】

EPA は本試験を発がん性試験と位置づけ、~~NOAEL 等設定していません~~が、本評価書では慢性毒性/発がん性併合性試験とし、NOAEL を設定しております。取り扱いについてご検討ください。

なお、本試験の 2,000 mg/kg 体重/日投与群にて腫瘍性病変（雌：肝腺腫の増加、雄：細気管支・肺胞腺腫の増加）が認められています。

寺岡専門委員より

組織病理だけでなく、一般状態など多くの項目を検討しているようなので、原案が妥当と思います。

山本専門委員より

慢性毒性/発がん性併合性試験という扱いでよいと思います。

【ラット 2 年間マウス 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験】

本試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群にて腫瘍性病変（肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝臓の過形成結節、明細胞性細胞巢の増加。腎細胞癌の増加）が認められています。

【イヌ 1 年間慢性毒性試験について】

脾臓のうっ血の発生頻度増加について、3/4 例であることから毒性所見としました。（用量相関性はないようですが。）

EPA は雄の体重増加抑制から本試験の NOAEL を 34 mg/kg 体重/日としています（理由不明）。

ご検討ください。

1
2
3
4
5
6
7

寺岡専門委員より

「脾臓のうっ血の発生頻度増加」が対象動物でも 1 例、認められるのがきになりますが、118 でも 3 例認められます。確かに明らかな用量依存性を認めてないとは言え、bell shape になっているわけでもありません。病理の先生方のご意見次第ではありますが、評価可能と思います。

【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 案をイヌの 1 年間慢性毒性試験及における NOAEL8.1 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。

山本専門委員より

雌のみであり、用量相関性はありますが、1,000、4000ppm とともに 3/4 に脾臓のうっ血が認められることから、NOAEL : 8.1 で妥当であり、POD として採用してよいと思います。

③上記 POD とする場合、MOE が 22,000 になります。食品健康影響評価を「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した。」とする案としております。ご検討ください。

山本専門委員より

推定摂取量には十分な余裕があるという案で問題ないと思います。

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
EPA	米国環境保護庁：Environmental Protection Agency
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose 50%
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	Point of Departure

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：イソシンコメロン酸ニプロピルに関する資料
4 3. EPA: MGK® Repellent 326: HED Toxicology Chapter for the Reregistraion
5 Eligibility Decision Document (RED), 2003 (ID EPA-HQ-OPP-2003-0123-0007)
6 4. EPA: MGK® Repellent 326- Revised Report of the Hazard Identification
7 Assessment Review Committee. 2003 (ID EPA-HQ-OPP-2003-0123-0008)
8 5. EPA: Reregistration Eligibility Decision (RED) “Di-n-propyl isocinchomeronate
9 (MGK® Repellent 326)” [Revised: 03/11/05], 2003 (ID EPA-HQ-OPP-2003-0123-
10 0011)
11 6. 厚生労働省：イソシンコメロン酸ニプロピルの推定摂取量（令和2年8月19日）
12