

資料 2

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

エトパベート

令和 4 年（2022 年）12 月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	3
○ 第 182 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿.....	3
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見.....	4
1. 一般名及び構造	4
2. 用途.....	4
3. 使用目的	4
4. 提出された毒性試験の概要	4
II. 食品健康影響評価	5
表 1 (Q)SAR ツールによる予測と判定.....	7
表 2 遺伝毒性試験の概要	7
表 3 各毒性試験の概要.....	9
別紙：検査値等略称	13
参照.....	14

1 <審議の経緯>

2010年 2月 15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
2010年 2月 18日 第320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、4）
2022年 12月 22日 第182回肥料・飼料等専門調査会
年 月 日 第 回食品安全委員会（報告）
年 月 日 から 月 日まで 国民からの意見・情報の募集
年 月 日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 淑子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から * : 2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長*)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山本茂貴 (委員長代理*)
熊谷 進	山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

* : 2018年7月2日から

(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

1

2 <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 宣親 佐々木 一昭

井上 薫 高橋 研

今田 千秋 中山 裕之

* : 2022年4月25日から

3

4 <第182回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

5 今井 俊夫 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)

6 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
7 長、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
8 ワーキンググループ 専門委員、ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワ
9 ーキンググループ 専門委員)

10 山田 雅巳 (防衛大学校応用科学群応用化学学科教授)

11 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
12 病対策部病性鑑定室)

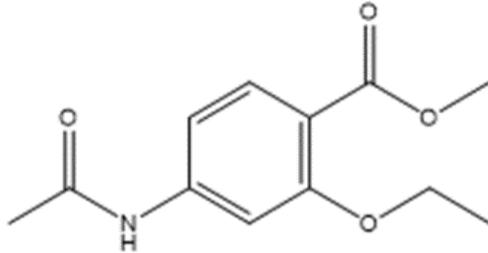
13

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：エトパペート

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品・飼料添加物

6 3. 使用目的

7 合成抗菌剤¹

【井上専門委員より】

参照9には「抗コキシジウム剤」との記載があります。念のためご確認下さい。

【山中専門参考人より】

「3.使用目的」が「合成抗菌剤」となっているのに対し、「II.食品健康影響評価」で5ページ6行目で「抗菌活性が見られない」となっているのは矛盾しています。実際にはこの剤は抗コキシジウム剤として使われており、参照9と7ページ脚注にあるように抗菌活性はないわけですが、すると使用目的の方がおかしい、となります。

【事務局より】

「合成抗菌剤」との記載は、厚生労働省から提出された資料（評価依頼物質の概要）に合わせておりますので、「合成抗菌剤」の記載を維持させていただければと思います。

なお、食品の安全性に関する用語集では、「合成抗菌剤」の作用の対象は「細菌等の微生物」とされており、原虫も含まれると解釈しています。

上記及び農林水産省令で定められている用途 (http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub3_feedadditives.html)等を脚注に追記しました。ご検討お願いいたします。

8

9 4. 提出された毒性試験の概要

10 表1～3参照

11

¹ 「食品の安全性に関する用語集（第6版）」（食品安全委員会）において、抗生物質は「細菌等の微生物の代謝又は増殖機構に選択的に作用し、その発育・増殖を阻止する物質である。なお、同様の作用を有するもので、サルファ剤のように化学的に合成された物質を合成抗菌剤という」とされている。また、国内では飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として飼料添加物として指定されている。なお、海外では抗コキシジウムを目的に使用されている。

1 II. 食品健康影響評価

2 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
3 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
4 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）が設定されているエト
5 パペートについて、食品健康影響評価を実施した。

6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 ～8）を用いて行った。

13 エトパペートは、これまで国内外において評価が行われておらず ADI の設定が行わ
14 れていない。

15 各種遺伝毒性試験等（表1、2）の結果から、エトパペートには生体にとって特段問
16 題となる遺伝毒性はないと判断した。

17 各種毒性試験（表3）の結果から最も低いNOAELは、ラットを用いた20週間亜急
18 性毒性試験及びイヌを用いた26週間慢性試験でみられた1,000 mg/kg 体重/日であっ
19 た。

20 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
21 と試算された国民平均で0.000052 mg/kg 体重/日²（参照7）と算定されている。

22 したがって、エトパペートの体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量と
23 NOAEL との比較によるMOEは19,000,000であり、評価に用いた資料には発がん性
24 試験及び生殖発生毒性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
25 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。また、本成分について微
26 生物学的影響調査結果（参照9）においては、抗菌活性がみられないことから、微生物
27 学的ADIの設定は不要と考えられた。

28 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
29 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
30 る程度と考えられる。

31

【森田専門委員より】

（遺伝毒性の記載について）「生体にとって特段問題となる」の記載（例えば、「特段」が不要、あるいは全体が不要、など）や、QSARの判定部分についての記載について協議する必要があると感じます。ある程度定型文を示せば今後協議する必要がなくなります（QSAR機会があまりないかもしれませんが）。現行の記載は前回QSARを利用したときの記載と同様ですか（よく覚えていませんし、今、確認できる状況にありません。すみません。）？

Ames (Q)SAR ツールによる予測（表1）では、信頼性が低いものの陽性と判定されたが、

² 平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取調査の特別集計業務報告書をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大一日摂取量）による。

各種遺伝毒性試験（表2）の結果から、エトパベート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。

【事務局より】

案文は、前回 QSAR を利用したオルメトプリムと同様の記載にしています。「生体にとって特段問題となる」の文言は、一部の遺伝毒性試験等で陽性となったが、他の試験や作用機序等を考慮すると遺伝毒性はないと考えられる場合に記載しております。なお、遺伝毒性については、表2の下に考察を追記いたしました。記載内容について、ご検討お願いいたします。

1
2
3

1 表1 (Q)SAR ツールによる予測と判定

		ツール	予測モデル	予測の分類 (信頼性の分類)	判定	参照
<i>in silico</i>	Ames (Q)SAR	知識ベース Derek Nexus 6.2.0	Derek KB 2022 1.0	陰性 (高)	陽性	参照 10、11
		統計ベース CASE Ultra 1.8.0.5	GT1_BMUT 1.8.0.1.11479.500	陽性 (低)		

2

3

4 表2 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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA97a、TA1535、TA102)	0.008~250 µg/well (±S9) ^a 0.16~5,000 µg/plate 相当	陰性	参照 3 _7 頁 2021 年
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	15.63 250~2,000 µg/mL (+S9: 3 時間処理、処理後 21 時間培養) (-S9: 24 時間処理) 赤沼専門委員	陰性	参照 4 _7 頁 2021 年

5 a: ミニスクリーン試験 赤沼専門委員

6 注) ±S9: 代謝活性系存在及び非存在下

7

8 遺伝毒性についての考察:

9 当初、遺伝毒性試験の入手ができなかったことから、*in silico* 評価手法の1つである
10 (Q)SAR による復帰突然変異試験 (Ames(Q)SAR) の予測を実施した。その結果、知識ベ
11 ースの Derek Nexus 6.2.0 では陰性 (信頼性高)、統計ベースモデルの CASE Ultra
12 1.8.0.5 では陽性 (信頼性低) と分類された。信頼性は「低」であるものの、統計ベース
13 モデルから陽性予測が得られていることから、エトパベートの復帰突然変異誘発性予測は
14 陽性と判定されたが、その後提出された遺伝毒性試験 (参照 3、4) で陰性であったこ
15 とから、肥料・飼料等専門調査会は、エトパベートには生体にとって特段問題となる遺伝
16 毒性はないと判断した。

17

【事務局より】 ※赤字の、頁数、試験年は、調査会終了後削除します。
【井上専門委員より】 9月に審議した「オルメトプリム」のように、遺伝毒性についての考察を記載すべきかと思 います。
【赤沼専門委員より】 QSARの結果が「陽性」でしたので、何らかの考察は必要だと思います。

【事務局より】

上記青字のように記載しました。この記載でよろしいかご検討お願いします。

1

2

1 表3 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL等(mg/kg 体重/日)、 LD ₅₀ 、または LOAEL 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 ₅₀ =14,000 mg/kg 体重	参照5 _1頁 1962年
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >20,000 mg/kg 体重	参照5 _1頁 1962年
	20週間 亜急性毒性試験	0、10、100、1,000 強制経口投与	投与による影響なし	参照5 _1, 2, 5~ 9, 16~19 頁 1962年
	20週間 亜急性毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 (0、1、5、10%) 混餌投与	1,000 体重増加抑制	参照5 _1, 2, 5~ 9, 16~19 頁 1962年
	105週間 慢性毒性試験	0、10、100、500 ^a (0、0.02、0.2、1.0%) 混餌投与	500 井上専門委員 投与による影響なし	参照6 _2頁
イヌ	26週間慢性試験	0、10、100、1,000、2,000、 5,000 強制経口投与(カプセル)	1,000 嘔吐、下痢	参照5 _2, 9~15, 19~23頁 1962年
	105週間 慢性毒性試験	0、5、40、100 強制経口投与(カプセル)	100 井上専門委員 投与による影響なし	参照6 _1頁
POD(mg/kg 体重/日)			NOAEL : 1,000	
POD 根拠資料			ラットの20週間亜急性毒性試験及びイヌの26週間慢性試験	
MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日))			19,000,000 (1,000/0.000052)	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			算出不可能 ^b	参照9 _160/162 頁 2007年

2 a : Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 8)の換算値により推定。
3 b : 被験菌 (*Escherichia coli*, *Enterococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium*
4 sp., *Clostridium* sp., *Peptococcus* sp./ *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Lactobacillus* sp., *Propionibacterium*
5 sp.) の MIC₅₀ (µg/mL) が 128 以上の為 (参照 9)
6

<p>【事務局より】 ※赤字の、頁数、試験年は、調査会終了後削除します。</p>
<p>各試験の NOAEL 等を表 3 のように判断して良いかご検討ください。</p>
<p>入手できた資料より、本成分の POD 案をラットの 20 週間亜急性毒性試験及びイヌの 26 週間慢性試験における NOAEL 1,000 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。</p>
<p>【井上専門委員より】 (ラット及びイヌの 105 週間慢性毒性試験について) 最近のポジ剤の評価書を確認いただけたらと思いますが、最高用量でも影響がない場合、最高用量を記載した上で「投与による影響なし」としていただけたらと思います。</p>
<p>【事務局より】 ご指摘の通りでしたので、最高用量を追記いたしました。</p>
<p>【井上専門委員より】 より長期の試験情報がある場合、105 週の試験の NOAEL を POD にする、という考え方もあるかと思えます。他の先生方のご意見を伺えたらと思います。</p>
<p>ラット 20 週間亜急性毒性試験 (強制経口投与の 1,000 mg/kg 体重/日、混餌投与の全用量) 及びイヌ 26 週間慢性試験 (100 mg/kg 体重/日以上) において、肝比重量増加がみられておりますが、以下を考慮し毒性ととらない案としております。この取り扱いでよいかご検討ください。</p> <p><ラットの所見等></p> <ul style="list-style-type: none"> 肝比重量の有意な増加とあるが、$p < 0.1$ (参照 5_P17)。 P122、表 16 では、$P < 0.1$ でしょうか。吉田専門委員 資料 5、表 16 のページ数は、PDF (表紙等含む) だと 122、資料上は 94 です。翻訳文の P17 では $P < 0.1$、とありましたが、元の英文及び表 16 では $P < 0.1$ となっていましたので、$P < 0.01$ が正しい可能性も考えられます事務局。 ALP 等、肝障害を示す血液検査のデータがない (参照 5_P6)。 混餌投与群 (5,10%) の肝実質細胞に痕跡的～少量の微細な黄褐色色素がみられた (参照 5_P2)。1%雌雄ともなし吉田専門委員。 混餌投与群の雌で甲状腺増生を示唆する軽度の変化がみられた (参照 5_P2)。 資料 5、表 18-a。1%雌の発生頻度は、4/10 なので、対照群の 0/10 に対し有意差はなし。程度も±。吉田専門委員 (体重について) 混餌投与群 (5%) の雄ラットでは、増体重の抑制が認められた。即ち、投与第 3 週の終了時にこの群の平均体重は対照群の雄のそれよりも 26%低かった。その後の投与期間、特に投与第 5 週以後、約 15%下回っていた。最大飼料添加濃度 (10%) では、雌雄ラットとも、毎週有意な増体重の抑制があった。それぞれの対象群と比較したとき、投与動物の群平均体重は、雌で 30%、雄で 60%という差も認められた。試験終了時には、投与群の雌の体重は無投与群の雌より 20%少なく、投与群の雄の体重は無投与群の雄より 35%少なかった (参照 5_P8)。

<イヌの所見等>

- ・100～5,000 mg/kg 体重/日投与群で肝重量の有意な増加が認められ、これらの肝の変化は投与の影響と考えられる（参照 5_P2）。

資料5、表 19ab。雌雄各 N=2 だと統計解析は不可です。体重、肝重量とも個体差が大きい。

吉田専門委員

有意差検定の方法を読み取ることはできませんでした。翻訳文 P2 では「有意な増加」とありましたが、元の英文 P3 では「significant」とあり、他の箇所（翻訳文 P20、英文 P21）では「数頭の犬にみられた」「in some of the dogs」とあるので、有意差検定は行っていない可能性も考えられます。事務局

- ・5,000 mg/kg 体重/日投与群の肝切片で、中葉の肝細胞の大きさの軽度の減少、肝細胞質において少量の微細顆粒様の黄褐色色素の散在がみられた（参照 5_P21）。
- ・1,000 mg/kg 体重/日以上投与群では、肝の絶対重量は減少している（参照 5_P102,103）。
- ・プロトロンビン凝固時間、肝機能不可試験で用いる色素 BSP（ブロームサルファレイン）滞留時間、アルカリフォスファターゼ活性の変化はみられなかった（参照 5_P15）。
- ・なお、偶発的所見として、4頭（対照群1頭、10mg/kg 体重/日投与群2頭、5,000 mg/kg 体重/日投与群1頭）の甲状腺切片に小濾胞の混合した濾胞間細胞数の軽度～中程度の増加がみられた（参照 5_P23）。
- ・（体重について）2,000 mg/kg 体重/日以下の投与群では、有意な体重変化はなかった。5,000 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始2週間以内に体重が対照期間より21～31%減少した（参照 5_P14）。

<まとめ>

- ・ラットについては、体重増加抑制がみられない群においても肝比重量の増加がみられるため、肝比重量増加は体重増加抑制に伴うものではなく、肝臓への影響と考えられるが、肝臓の病理組織学的変化は痕跡的～少量の微細な黄褐色色素がみられたのみであり、甲状腺の変化も軽度である。
- ・イヌについては、肝比重量増加及び病理組織学的変化がみられたが、血液生化学検査において肝障害、肝機能のパラメータに異常はなかった。

<参考>

動物用医薬品及び飼料添加物の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（平成29年10月25日 肥料・飼料等専門調査会決定）

3.食品健康影響評価における肝肥大の取り扱いの基本的考え方

2)各論

(1)毒性影響ととらえるべき変化

②肝細胞の変性及び壊死（単細胞壊死を含む）並びにそれらに対する炎症性反応指標に変化が認められる場合

アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase : ALP）の増加も肝細胞障害の指標となりうる。

⑤肝肥大が色素沈着等を伴う場合

多くの場合、通常の毒性試験検査で色素沈着と肝細胞肥大との関連性を明らかにすることは困難であるが、生体内又は肝臓での毒性変化の結果として色素沈着が増加することが多いと考えられることから、肝肥大と同時にこれらの変化が認められた場合には、肝肥大が毒性影響である可能性を考える必要がある。

(2)適応性変化と判断すべき肝肥大

(1)に示すような肝障害に関連する指標の変化が認められない場合には、生体の恒常性は維持されていると考えられることから、認められた肝肥大は毒性影響ではなく、適応性変化と判断する。

3)留意すべき点

(3)肝重量との関連

げっ歯類においては、比重量が統計学的に有意差をもって増加した場合に、肝重量が増加していると判断する。臓器重量の個体差が大きい非げっ歯類においては、比重量のみでは肝重量の変化を判断できない場合もあることから、原則として絶対重量及び比重量の両者が有意に増加した場合に、肝重量が増加したと判断する。

(5)甲状腺の変化を伴う場合

甲状腺の変化が、肝臓における第二相薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン代謝亢進に伴う二次的な甲状腺刺激ホルモンの増加及び甲状腺ろ胞上皮肥大/過形成である場合は、肝臓の恒常性維持機能が正常範囲を超えて肝臓のみならず全身の恒常性を変調させ、下垂体及び甲状腺機能の異常として全身に及んだものと考えられる。

したがって、甲状腺機能への影響が観察された場合は、その試験において認められた肝肥大が毒性影響であるか慎重に判断する必要がある。

【井上専門委員より】

肝比重量のみが増加であれば毒性とはとらないと思いますが、黄褐色色素（リポフスチン、ヘモジデリン、胆汁ではない）がみられたのは、原因はわかりませんが毒性所見として取っておいたほうがよいと思いました。病理の先生方のご意見を伺えたらと思います。

【吉田専門委員より】

ラット：相対重量の増加は、組織変化なしなので、とらなくてもよいかも。甲状腺の変化をどうするかですね。

イヌ：雌雄 N=2?なので、雌雄合わせて有意差検定したのでしょうか？ N=2だと統計不可。個体差大きすぎるので、毒性とは判断できないようです。

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
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose 50%
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed-Adverse-Effect Level
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度：50% Minimum Inhibitory Concentration
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：エトパペートに関する資料
- 4 3. GenEvolutioN: Ethopabate: Bacterial Reverse Mutation test in four histidine-
5 requiring strains of Salmonella typhimurium using the 25-well Ames miniscreen
6 modification of the Ames test（非公開）
- 7 4. GenEvolutioN: Ethopabate: In vitro Human Lymphocyte micronucleus Assay（非
8 公開）
- 9 5. Merck Institute for Therapeutic Research Rahway New Jersey: AMPROLIUM
10 PLUS ETHOPABATE V. ETHOPABATE: TOXICOLOGICAL EVALUATION IN
11 MICE, RATS, RABBIT AND DOGS
- 12 6. WOODARD RESERCH CORPORATION: ETHOPABATE(MK-520) SAFETY
13 EVALUATION BY ORAL ADMINISTRATION TO DOGS AND RATS FOR 105
14 WEEKS
- 15 7. 厚生労働省：エトパペートの推定摂取量（令和2年3月17日）
- 16 8. Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk
17 Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009)
- 18 9. 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
19 2007
- 20 10. 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
- 21 11. 食品安全委員会：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
22 場合の手引き 2021