

(案)

動物用医薬品評価書

チオプロニン

令和4年（2022年）3月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

| | 頁 |
|-----------------------------|---|
| ○ 審議の経緯 | 2 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 2 |
| ○ 食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿 | 2 |
| | |
| I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見..... | 3 |
| 1. 一般名及び構造 | 3 |
| 2. 用途..... | 3 |
| 3. 使用目的 | 3 |
| 4. 海外評価状況 | 3 |
| | |
| II. 食品健康影響評価 | 3 |
| | |
| 表1 遺伝毒性試験の概要 | 5 |
| 表2 各毒性試験の概要..... | 6 |
| | |
| ・ 別紙：検査値等略称..... | 7 |
| ・ 参照 | 8 |

〈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 1月 20日 第249回動物用医薬品専門調査会
- 2022年 3月 22日 第852回食品安全委員会（報告）

〈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

〈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)

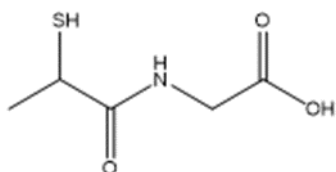
| | | |
|--------------|-------|-------|
| 青山 博昭（座長） | 桑村 充 | 内木 綾 |
| 石塚 真由美（座長代理） | 島田 章則 | 中西 剛 |
| 青木 博史 | 島田 美樹 | 宮田 昌明 |
| 稲見 圭子 | 須永 藤子 | 山本 昌美 |
| 伊吹 裕子 | 寺岡 宏樹 | |

I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

1. 一般名及び構造

一般名：チオプロニン

<構造>



2. 用途

動物用医薬品

3. 使用目的

肝臓疾患用剤

4. 提出された毒性試験の概要

表1、表2参照

II. 食品健康影響評価

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）が設定されているチオプロニンについて、食品健康影響評価を実施した。

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、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2～9）を用いて行った。

チオプロニンは、これまで国内外において評価が行われておらずADIの設定が行われていない。

各種遺伝毒性試験（表1）の結果から、チオプロニンには遺伝毒性はないと判断した。

各種毒性試験（表2）の結果から、最も低いNOAELは、マウス及びラットを用いた発生毒性試験でみられた80 mg/kg 体重/日であった。

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、最大と試算された幼小児（1～6歳）で0.00046 mg/kg 体重/日¹（参照9）と算定されている。

したがって、チオプロニンの体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量と

¹ 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。

NOAEL との比較による MOE は 170,000 であり、評価に用いた資料には適切な慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖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。

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できる程度と考えられる。

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 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>) | 19.5~5,000 µg/plate (±S9) | 陰性 | 参照 3 |
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1535、TA1537、TA1538) | 100~10,000 µg/plate (±S9) | 陰性 | 参照 4、5 |
| <i>in vitro</i> | 前進突然変異試験 | <i>Schizosaccharomyces pombe P1</i> | 100~10,000 µg/plate (±S9) | 陰性 | 参照 4、5 |
| <i>in vitro</i> | 有糸分裂組換試験 (遺伝子変換試験) | <i>Saccharomyces cerevisiae D4</i> | 100~10,000 µg/plate (+S9) | 陰性 | 参照 4、5 |
| <i>in vitro</i> | 有糸分裂組換試験 (遺伝子変換試験) | <i>S. cerevisiae D4</i> | 10、50、250 mg/mL 2 日間経口投与 投与後 8 時間のマウス(Swiss、雌)の尿にて実施 | 陰性 | 参照 5 |
| <i>in vitro</i> | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/TU) | 413、825、1,650 µg/mL (6 時間処理、±S9) 25.8、51.6、103、206 µg/mL (24 及び 48 時間処理、-S9) | 陰性 | 参照 6 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | マウス(Swiss、雌雄)、骨髄 | 10、50、250 mg/mL 2 日間経口投与 最終投与 6 時間後処理 | 陰性 | 参照 4、5 |
| <i>in vivo</i> | 宿主経路試験 | マウス(Swiss、雌) | 10、50、250 mg/mL 2 日間経口投与 <i>S. cerevisiae D4</i> 腹腔内投与 6 時間後処理 | 陰性 | 参照 5 |

注) ±S9 : 代謝活性系存在及び非存在下

表2 各毒性試験の概要

| 動物種 | 試験 | 投与量(mg/kg 体重/日)及び投与方法 | 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 | 急性毒性試験① | 強制経口投与 | LD ₅₀ =3,200 (2,907~3,648) mg/kg 体重 | 参照 7、8 |
| | 急性毒性試験② | 強制経口投与 | LD ₅₀ =2,500 (1,600~3,900) mg/kg 体重 | 参照 8 |
| | 14日間 亜急性 毒性試験 | 0、80、240、400、560 強制経口投与 | 240 体重減少 | 参照 7、8 |
| | 発生毒性 試験 | 0、80、400、560、800 (妊娠7~13日) 強制経口投与 | 80 生存胎児平均体重減少 | 参照 8 |
| ラット | 急性毒性試験① | 強制経口投与 | LD ₅₀ =3,550 (3,092~3,618) mg/kg 体重 | 参照 7、8 |
| | 急性毒性試験② | 強制経口投与 | LD ₅₀ =2,500 (2,270~2,750) mg/kg 体重 | 参照 8 |
| | 14日間 亜急性 毒性試験 | 0、80、240、400、560 経口投与 | 560 投与による影響なし | 参照 8 |
| | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0、200 強制経口投与 | 200 投与による影響なし | 参照 7、8 |
| | 28週間 慢性 毒性試験 (参考) | 0、30、100 ^a 強制経口投与 | 100 投与による影響なし | 参照 7、8 |
| | 発生毒性 試験 | 0、80、400 (妊娠8~14日) 強制経口投与 | 80 母動物の体重減少 生存胎児の平均体重減少 | 参照 7、8 |
| POD (mg/kg 体重/日) | | | NOAEL : 80 | |
| POD 根拠資料 | | | マウス及びラットの発生毒性試験 | |
| MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日)) | | | 170,000 (80/0.00046) | |

a : 100 mg/kg 体重/日投与群が肺炎により 5/15 匹途中死亡していることから、本試験を参考とした。

<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 |
| 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（Reference Point） |

<参照>

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）
2. 厚生労働省：チオプロニンに関する資料（非公開）
3. 最終報告書 試験名：チオプロニンの細菌を用いる復帰突然変異試験（農林水産省委託試験）2009年（非公開）
4. TOXNET : DIPROPYL ISOCINCHOMERONATE,
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~I29494:2>
5. Dubini F, Sezzano P, Berti MA, Coppi G : Mutagenicity studies on tiopronin.
Arzneimittel-forschung, 01 Nov 1986, 36(11):1601-1604
6. 最終報告書 試験名：チオプロニンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（農林水産省委託試験）2009年（非公開）
7. 厚生労働省：チオプロニン承認申請添付資料（非公開）
8. 厚生労働省：チオプロニン承認申請添付資料（平成23年追加資料）（非公開）
9. 厚生労働省：チオプロニンの推定摂取量（令和2年3月17日）