

(案)

動物用医薬品評価書

チオプロニン

令和4年（2022年）1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. 海外評価状況	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	7
17	
18 ・ 別紙：検査値等略称	10
19 ・ 参照	11
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 1月 20日 第249回動物用医薬品専門調査会
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 動物用医薬品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>

(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

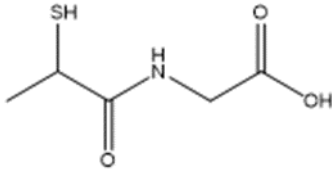
7

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：チオプロニン

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品

6 3. 使用目的

7 肝臓疾患用剤

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。以下「規格基準」という。）

14 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
15 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。

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 2～9）を用いて行った。

23 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
24 れていない。

25 各種遺伝毒性試験（表1）の結果から、チオプロニンには問題となる遺伝毒性はない
26 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、マウス及びラットを用いた
28 発生毒性試験でみられた 80 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 と試算された幼児で 0.00046 mg/kg 体重/日¹（参照9）と算定されている。

31 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。

1 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
2 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
3 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
4 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、
5 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
6 考えられる。
7

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	<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 6/26 頁 2009 年
<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 ^a)	陰性	参照 4、5 1986 年
<i>in vitro</i>	前進突然変異試験	<i>Schyzosaccharomyces pombe P1</i>	100~10,000 µg/plate (±S9 ^a)	陰性	参照 4、5 1986 年
<i>in vitro</i>	遺伝子変換異試験 (有糸分裂組換試験)	<i>Saccharomyces cerevisiae D4</i>	100~10,000 µg/plate (+S9)	陰性	参照 4、5 1986 年
<i>in vitro</i> <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 2009 年
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス(Swiss、雌雄)、骨髄	10、50、250 2 日間経口投与 最終投与 6 時間後処理	陰性	参照 4、5 1986 年
<i>in vivo</i>	尿アッセイ (遺伝子変換異試験 (有糸分裂組換試験))	マウス(Swiss、雌)、尿	10、50、250 2 日間経口投与 最終投与後 8 時間尿採取 <i>S. cerevisiae D4</i> を用いて遺伝子変換試験を実施	陰性	参照 5 1986 年
<i>in vivo</i>	宿主経路試験	マウス(Swiss、雌)	10、50、250 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 1986 年

注) ±S9 : 代謝活性系存在及び非存在下
a : ラット肝臓

【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。

2
3
4

遺伝毒性試験はすべて陰性となっております。発がん性試験は入手できておりません。そのため、本成分の食品健康影響評価は「チオプロニンには問題となる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。

稲見専門委員より：事務局案でよいと思います。

伊吹専門委員より：遺伝毒性試験がすべて陰性であるが、発がん性試験結果はないため、この記載でよろしいかと思えます。

1
2
3

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	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_5/73 頁、8_27/119 頁 1966年
	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_53/119 頁 実施年不明
	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_7/73 頁、8_53/119 頁 実施年不明
	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 7_8/73 頁、8_53/119 頁 実施年不明
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_5/73 頁、8_27/119 頁 1966年
	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_69/119 頁 実施年不明
	14日間 亜急性 毒性試験	0、80、240、400、 560 経口投与	560400 投与による影響なし体重減少 ^島 田章則先生	参照 8_69/119 頁 実施年不明
	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_5/73 頁、8_27/119 頁 1966年
	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_7/73 頁、8_33/119 頁 1966年 実施年不明
	発生毒性 試験	0、80、400 (妊娠8~14日) 強制経口投与	80 生存胎児平均体重減少	参照 7_8/73 頁 、8_69/119 頁 実施年不明
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)	

1 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。

2

【事務局より】※参照 7、8 のページ数は PDF の総ページ数での記載となっています。

- 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 案をマウス及びラットの発生毒性試験における NOAEL80 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。

寺岡専門委員より：マウスでは高用量の例数が少ないです。マウス、ラットとも溶媒対照の他は 2 用量になっていますが、いずれも高用量で体重が減少しているので毒性にとってよいと思います。

- ③ 上記 POD とする場合、MOE が 170,000 になります。「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。」とする案としております。ご検討ください。
 なお、ポジ剤スキームを用いた評価は、ADI の設定を目的とせず、現行のリスク管理の妥当性のみを判断する評価であることから、本成分にとってのあるべき MOE の数値は示さない案としております。

【マウス 14 日間亜急性毒性試験について】

投与期間について参照 5 (5 日間と記載) と参照 6 に記載に相違がありましたので、元資料と考えられる参照 6 の記載にあわせて 14 日間としています。ご確認ください。

【マウス発生毒性試験について】

80 及び 800 mg/kg 体重/日投与群で一腹当たりの平均生存胎児数減少及び吸収死胚数増加がみられていますが、400 mg/kg 体重/日投与群でこれらの所見がみられていないこと、800 mg/kg 体重/日投与群で母体数 1/18 匹の胎児の全部死亡例があったことから、筆者はこれを投与による影響としていません。ご確認ください。

寺岡専門委員より：800 mg/kg 体重/日投与群は例数が少ないせいかもしれませんが、400 mg/kg ではいずれも有意な影響ではないようなので、筆者の判断でよいと思います。

島田章則専門委員より：筆者の判断に賛成します。

【ラット 14 日間亜急性毒性試験について】

ラット発生毒性試験の予備試験として実施された試験です。
 最高用量で病理組織学的検査が実施されており、投与による影響はみられておりません。
 論文中に体重に関して言及はありませんが図 1 (資料参照 68_71/119 頁) より、最高用量で体重減少を所見とする案としました。ご確認ください。
(事務局より追加：本試験と同じ研究機関が行ったマウスの 14 日間亜急性毒性試験については、報告書中に体重減少について明記されていますが、この報告書で体重について明記されていません。)

島田章則専門委員より：報告書中に体重への影響や有意差についても明記がないので、この試験について NOAEL は 560 mg/kg 体重/日とし、「投与による影響なし」としてはいかがでしょうか。

【ラット 28 週間慢性毒性試験について】

100 mg/kg 体重/日投与群が空調不備による肺炎により 5/15 匹途中死亡のため、「参考」としました。

また、肝臓にて glisson 鞘における炎症性細胞浸潤等、組織学的変化がみられたとありますが、「軽微」とされていることから所見としない案としております。ご確認ください。

寺岡専門委員より：ラットの系統も不明ですし、参考にする案に賛成です。

島田章則専門委員より：「参考」とすることに賛成します。また、glisson 鞘の変化について毒性所見としない案に賛成します。

1
2

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
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）

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 日付、厚生省告示第 370 号）
- 3 2. 厚生労働省：チオプロニンに関する資料（非公開）
- 4 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
- 5 委託試験） 2009 年（非公開）
- 6 4. TOXNET : DIPROPYL ISOCINCHOMERONATE,
- 7 <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~I29494:2>
- 8 5. Dubini F, Sezzano P, Berti MA, Coppi G : Mutagenicity studies on tiopronin.
- 9 *Arzneimittel-forschung*, 01 Nov 1986, 36(11):1601-1604
- 10 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
- 11 林水産省委託試験） 2009 年（非公開）
- 12 7. 厚生労働省：チオプロニン承認申請添付資料（非公開）
- 13 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）
- 14 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 日付）

15