

令和 4 年 11 月 30 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 森田 健

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 2 年 3 月 17 日付け厚生労働省発生食第 0317 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたオルメトプリムに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。



別添

(案)

動物用医薬品評価書

オルメトプリム

令和4年（2022年）11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 .....	2
○ 第 179 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿.....	2
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等の概要.....	4
II. 食品健康影響評価 .....	4
表 1 (Q) SAR ツールによる予測と判定.....	6
表 2 遺伝毒性試験の概要 .....	6
表 3 各毒性試験の概要.....	8
・ 別紙：検査値等略称.....	9
・ 参照 .....	10

### 〈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179回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 10月 25日 第877回食品安全委員会（報告）
- 2022年 10月 26日 から11月24日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年 11月 30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

### 〈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

\*：2018年7月2日から

### 〈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

### 〈第179回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

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）  
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、  
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ーキンググループ 専門委員）  
山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）  
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

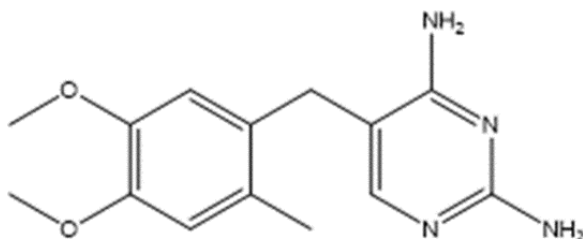
対策部 病性鑑定室)

## 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：オルメトプリム

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

合成抗菌剤、抗原虫剤

### 4. 提出された毒性試験等の概要

表1～3参照

## 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）が設定されているオルメトプリムについて、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（2）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2～11）を用いて行った。

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の設定が行われていない。

各種遺伝毒性試験等（表1、2）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なる遺伝毒性はないと判断した。

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。

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。

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 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、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兎動物の 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 日当たりの推定摂取量は、算出された微生物学的 ADI を超えるものではなかった。

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 (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 12、14
		統計ベース CASE Ultra 1.8.0.5	GT1_BMUT 1.8.0.1.11479. 500	陽性 (低)		

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 ①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538)  <i>Escherichia coli</i> (WP2)	0.5~100 µg/plate (±S9)	陰性 <sup>a</sup>	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 ②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537)  <i>E. coli</i> (WP2 <sup>uvrA</sup> )	0.195~50.0 µg/plate (±S9)	陰性 <sup>b</sup>	参照 4
<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)	16 時間処理 5~100 µg/mL(-S9)	陰性 <sup>c</sup>	参照 3
<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/IU)	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 320~710 µg/mL (-S9) 470~1,100 µg/mL (+S9)  24 時間処理 56~230 µg/mL (-S9)	陽性	参照 5
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (CD1(ICR))、骨髄 細胞	24 時間間隔で 2 回 強制経口投与 640、800、1,000、 1,250、1,500 mg/kg/日	陰性	参照 6

			(24 時間間隔で 2 回、最終投与 23～24 時間後骨髄採取)		
--	--	--	-----------------------------------	--	--

±S9：代謝活性系存在及び非存在下

a：菌株によって異なるが、生育阻害が-S9 では 5～50 µg/plate から、+S9 では WP2 を除き 15～50 µg/plate からみられた。

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

c：細胞毒性のため、100 µg/mL の評価はできなかった。

#### 遺伝毒性についての考察：

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 (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 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、統計ベースモデルから陽性予測が得られていることから、オルメトプリムの復帰突然変異誘発性予測は陽性と判定されたが、その後に提出された遺伝毒性試験 (参照 3～6) のうち、*in vitro* 復帰突然変異試験①、②で陰性であった。また、*in vitro* 染色体異常試験②の結果は陽性であったが、*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。

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 <sub>50</sub> 、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 <sub>50</sub> =800 mg/kg 体重(雄) LD <sub>50</sub> =617 mg/kg 体重(雌)	参照 7
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
	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) コレステロール値上昇(雌)	参照 8
	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：25 低体重	参照 9
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 体重増加抑制、摂餌量減少  児動物：22.5(LOAEL)  低体重	参照 10
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

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)

<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%
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
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

## <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：オルメトプリムに関する資料
3. 第一製薬株式会社：DG-5459の変異原性試験（非公開）
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）
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常試験（非公開）
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）
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（非公開）
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）
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）
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（非公開）
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）
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
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 2015
14. 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場合の手引き 2021

オルメトプリムに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年10月26日～令和4年11月24日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 頂いた意見・情報及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	肥料・飼料等専門調査会の回答
1	<p>「オルメトプリムの体重(1kg)当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは39,000」であるということで、「慢性毒性試験、発がん性試験及び生殖毒性試験が不足している」にも関わらず、「食品健康影響は無視できる程度」としているが、やはり、不足している試験を確認してから、判断すべき。</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。</p> <p>本成分については、「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)に基づき評価を行ったものです。</p> <p>この評価方法は、特定の成分に関し、ADIの適切な算定に必要なかつ十分な資料が不足している場合であっても、評価対象物質が遺伝毒性発がん物質ではなく、閾値を設定することが可能であることを確認するとともに、現行の暫定基準に基づく推定摂取量と毒性情報等を比較することで、現在実施されているリスク管理の妥当性について評価をすることができる方法です。</p> <p>今回本成分は、各種試験結果より、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断されております。そして、推定摂取量とNOAELを比較したところ、MOEは39,000でした。MOEは一般に、概ね100未満であると、リスク管理の低減対策を実施する必要性が高いと解釈されます。このことをふまえると、ご指摘の情報が不足していても、MOEに十分な余裕があると判断したところです。</p> <p>このため、本成分が家畜に使用され食品に残留する場合の、ヒトへの影響については、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品影響は無視できる程度と考えました。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。