

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

エトパベート

令和5年（2023年）2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 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 .....	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.....	7
別紙：検査値等略称 .....	8
参照.....	9

### 〈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、4）

2022年 12月 22日 第182回肥料・飼料等専門調査会

2023年 2月 14日 第889回食品安全委員会（報告）

年 月 日から 年 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

### 〈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 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

〈第 182 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

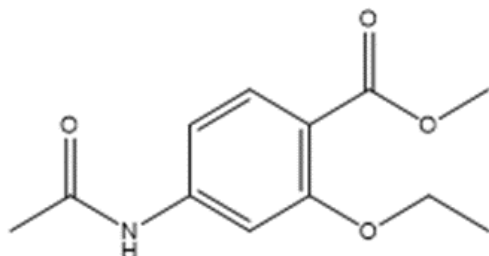
- 今井 俊夫 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)
- 杉山 圭一 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部 部長、農薬第一専門調査会 専門委員、農薬第三専門調査会 専門委員、香料ワーキンググループ 専門委員、ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ 専門委員)
- 山田 雅巳 (防衛大学校応用科学群応用化学科教授)
- 山中 典子 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門疾病対策部病性鑑定室)

## 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：エトパペート

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品・飼料添加物

### 3. 使用目的

合成抗菌剤<sup>1</sup>

### 4. 提出された毒性試験の概要

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）が設定されているエトパペートについて、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2～8）を用いて行った。

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の設定が行われていない。

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題となる遺伝毒性はないと判断した。

---

<sup>1</sup> 「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。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た飼料添加物として使用されている。また、海外では抗コキシジウムを目的に使用されている。

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105週間慢性毒性試験でみられた500 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、最大と試算された国民平均で0.000052 mg/kg 体重/日<sup>2</sup>（参照7）と算定されている。

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NOAELとの比較によるMOEは9,600,000であり、評価に用いた資料には発がん性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、本成分についての微生物学的影響調査結果（参照9）において、抗菌活性がみられないことから、微生物学的ADIの設定は不要と考えられた。

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。

---

<sup>2</sup> 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。

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)		

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</i> <i>typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA97a、TA1535、 TA102)	0.008~250 µg/well (±S9) <sup>a</sup>  0.16~5,000 µg/plate 相当	陰性	参照 3
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	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)	陰性	参照 4

a: ミニスクリーン試験

注) ±S9: 代謝活性系存在及び非存在下

遺伝毒性についての考察:

当初、遺伝毒性試験の結果が入手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の予測 (Ames(Q)SAR) 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、エトパベート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、4) で陰性であったことから、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> =14,000 mg/kg 体重	参照 5
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> >20,000 mg/kg 体重	参照 5
	20週間 亜急性毒性試験	0、10、100、1,000 強制経口投与	1,000 投与による影響なし	参照 5
	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 肝細胞質に痕跡的～少量の微細な 黄褐色色素の顆粒	参照 5
	105週間 慢性毒性試験	0、10、100、500 <sup>a</sup> (0、0.02、0.2、1.0%) 混餌投与	500 投与による影響なし	参照 6
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
	105週間慢性毒性試験 (参考 c)	0、5、40、100 強制経口投与(カプセル)	100 投与による影響なし	参照 6
POD(mg/kg 体重/日)			NOAEL : 500	
POD 根拠資料			ラットの 105 週間慢性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日))			9,600,000 (500/0.000052)	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			算出不可能 <sup>b</sup>	参照 9

a : Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 8)の換算値により推定。

b : 被験菌 (*Escherichia coli*, *Enterococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Clostridium* sp., *Peptococcus* sp. / *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Lactobacillus* sp., *Propionibacterium* sp.) の MIC<sub>50</sub> (μg/mL) が 128 以上の為 (参照 9)

c : 試験に供した動物数が不十分であるため参考とし、POD の根拠としていない。



<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
MIC <sub>50</sub>	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

<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：エトパペートに関する資料
3. GenEvolutioN: Ethopabate: Bacterial Reverse Mutation test in four histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium using the 25-well Ames miniscreen modification of the Ames test 2021（非公開）
4. GenEvolutioN: Ethopabate: In vitro Human Lymphocyte micronucleus Assay 2021（非公開）
5. Merck Institute for Therapeutic Research Rahway New Jersey: AMPROLIUM PLUS ETHOPABATE V. ETHOPABATE: TOXICOLOGICAL EVALUATION IN MICE, RATS, RABBIT AND DOGS 1962
6. WOODARD RESERCH CORPORATION: ETHOPABATE(MK-520) SAFETY EVALUATION BY ORAL ADMINISTRATION TO DOGS AND RATS FOR 105 WEEKS 1964
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）
8. Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009)
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 2007
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
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場合の手引き 2021