

(案)

動物用医薬品評価書

チモールを有効成分とする

蜜蜂の寄生虫駆除剤

(チモバール)

2018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調査会専門委員名簿.....	2
○要約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果.....	4
3. 用法・用量.....	4
4. 添加剤等.....	4
5. 開発の経緯及び使用状況等.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. ヒトに対する安全性.....	5
(1) 主剤.....	5
(2) 添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（蜜蜂）.....	5
(2) 残留試験（蜜蜂）.....	6
3. 蜜蜂に対する安全性.....	6
(1) 安全性試験（蜜蜂）.....	6
III. 食品健康影響評価.....	8
<別紙：検査値等略称>.....	9
<参照>.....	10

<別添>（案）動物用医薬品評価書 チモール

<審議の経緯>

- 2017年 10月 10日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（29 消安第 3578 号）、関係資料の接受
- 2017年 10月 17日 第 669 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 12月 13日 第 208 回動物用医薬品専門調査会
- 2018年 1月 31日 第 210 回動物用医薬品専門調査会
- 2018年 3月 6日 第 687 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2017年10月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 美樹	能美 健彦
小川久美子（座長代理）	下地 善弘	舞田 正志
青木 博史	須永 藤子	宮田 昌明
石川さと子	辻 尚利	吉田 敏則
島田 章則	寺岡 宏樹	渡邊 敏明

<第 208 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

石塚真由美（北海道大学 大学院 獣医学研究院 教授）
木村 澄（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 畜産研究部門 家畜育種繁殖研究領域 有用遺伝子ユニット 主席研究員）

<第 210 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

石塚真由美（北海道大学 大学院 獣医学研究院 教授）
木村 澄（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 畜産研究部門 家畜育種繁殖研究領域 有用遺伝子ユニット 主席研究員）

要 約

チモールを有効成分とする蜜蜂の寄生虫駆除剤（チモバール）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるチモールは、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいて、ADIを特定する必要はないと評価している。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として使用した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤の残留試験の結果、はちみつ中のチモール濃度は、投与開始4週間後では0.08～1.3 µg/g、投与終了4週間後では最大0.17 µg/gであった。

安全性試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与による蜜蜂に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、チモールである。本製剤1シート（ウエハース小板）中にチモールが15.0g含まれている。（参照 1）

2. 効能・効果

効能・効果は、ミツバチヘギイタダニの駆除である。（参照 1）

3. 用法・用量

用法・用量は、初回投与として、標準巣箱（巣板8～9枚）1箱当たりチモールとして15.0g（本製剤1シート）を巣版上部に設置して蒸散・接触投与する。初回投与3～4週間後、設置した本製剤を取り除き、2回目投与として、新たに本製剤1シートを設置して3～4週間蒸散・接触投与する。（参照 1）

4. 添加剤等

本製剤には、支持体が含まれている¹。（参照 1）

5. 開発の経緯及び使用状況等

チモールはフェノール誘導体で、殺菌作用及び殺虫作用があることから、殺菌剤及びダニ等の駆除剤として使用されてきた。また、チモールは、タイム（*Thymus vulgaris* 及び *Thymus zygis*）、タチジャコウソウ、オレガノ等の植物体内で生成される化合物であり、これらのハーブは食品として直接摂取され、抽出物は食品添加物として広く用いられている。チモールは、環境中²では速やかに代謝・分解され、環境中の濃度分布に影響を与えないとされている。（参照 1）

1964年に米国で、チモール製剤が家畜用の防虫剤として登録され、1996年にスイスで、蜜蜂の寄生虫病であるバロア病の病原虫であるミツバチヘギイタダニ（*Varroa destructor* 又は *Varroa jacobsoni*）に対する殺虫剤（殺ダニ剤）として登録された。現在では、世界20か国以上で使用されている。（参照 1、2）

日本では、チモールは、ヒト用医薬品（抗酸化剤、保存剤等）として使用されている。また、オレガノ抽出物（チモールを含有）が、食品添加物（既存添加物）として指定されている。動物用医薬品としては承認されていない。

今回、アリストヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤を承認することについて食品健康影響評価が要請された。

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成15年7月1日付食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が公開され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

² 水系を除く。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

本製剤の主剤であるチモールは、海外では、動物用医薬品等として使用されている。日本では、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいて、一日摂取許容量 (ADI) を特定する必要はないと評価している。(参照 1)

(2) 添加剤

本製剤に添加剤として使用されている支持体は、その使用状況及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として使用した場合に食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。(参照 1)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (蜜蜂)

蜜蜂 (セイヨウミツバチ、8,000 匹/群、6 群) に、本製剤 (チモールとして 15 g/シート) を蒸散・接触投与 (1 巣箱当たり 1 シート/4 週間×2 回) する残留試験が実施された。そのうちの 1 群は対照群とした。はちみつ (5 g 以上) を、投与開始前、投与開始 4 週間後、投与終了日 (投与開始 8 週間後) 並びに投与終了 1、2 及び 4 週間後に採取し、抽出後にガスクロマトグラフィー質量分析 (GC/MS) によりチモール濃度が測定された (表 1)。

はちみつ中からは、投与期間中に 0.07~1.3 µg/g のチモールが確認された。試験期間中の最大残留量は投与開始 4 週間後の 1.3 µg/g であった。(参照 1)

表 1 蜜蜂に本製剤を 8 週間蒸散・接触投与後のはちみつ中濃度 (µg/g)

群	群番号	投与開始		投与終了			
		開始前	4 週間後	終了日	終了 1 週間後	終了 2 週間後	終了 4 週間後
対照群		<LOQ	—	<LOQ	—	—	<LOQ
投与群	1	<LOQ	0.17	0.19	0.19	0.48	0.06
	2	<LOQ	1.3	x	0.90	0.60	0.02
	3	<LOQ	0.19	1.1 ^a	x	0.06	0.17
	4	<LOQ	0.15	0.21	0.05	0.04	<LOQ
	5	<LOQ	0.08	0.07	0.01	0.04	<LOQ

<LOQ : 定量限界 (<0.01 µg/g) 未満

— : 試料未採取

x : 採取試料量不足及び採取不可のため定量不可

a : 採取試料量 2.5 g

(2) 残留試験 (蜜蜂)

蜜蜂 (セイヨウミツバチ、7,000~8,000 匹/群、6 群) に本製剤 (チモールとして 15 g/シート) を蒸散・接触投与 (1 巣箱当たり 1 シート/4 週間×2 回) する残留試験が実施された。そのうちの 1 群は対照群とした。はちみつ (5 g 以上) を、投与開始前、投与開始 4 週間後、投与終了日 (投与開始 8 週間後) 並びに投与終了 1、2 及び 4 週間後に採取し、GC/MS によりチモール濃度が測定された (表 2)。

はちみつ中からは、投与期間中に 0.36~3.2 µg/g のチモールが確認され、投与終了 4 週間後に 0.01~0.04 µg/g に低下した。試験期間中の最大残留量は投与終了日の 3.2 µg/g であった。(参照 1)

表 2 蜜蜂にチモール製剤を 8 週間蒸散・接触投与後のはちみつ中濃度 (µg/g)

群	群番号	投与開始		投与終了			
		開始前	4 週間後	終了日	終了 1 週後	終了 2 週後	終了 4 週後
対照群			—	<LOQ	—	—	<LOQ
投与群	1	<LOQ	1.3	1.3	0.51	0.11	0.03
	2	<LOQ	0.36	0.44	0.11	0.11	0.01
	3	<LOQ	x	3.2	1.9	0.12	0.04
	4	<LOQ	0.49 (2.0) ^a	0.52	0.26	0.06	0.01
	5	<LOQ	0.53	0.63 (4.0) ^a	0.26	0.08	0.04

<LOQ : 定量限界 (<0.01 µg/g) 未満

— : 試料未採取

x : 採取試料量不足及び採取不可のため定量不可

a : 採取試料実量 (g)

3. 蜜蜂に対する安全性

(1) 安全性試験 (蜜蜂)

① 21~28 日間亜急性試験

蜜蜂 (セイヨウミツバチ) の巣箱 (約 182,000 箱) に、本製剤 (チモールとして 15g/シート) を蒸散・接触投与 (1 巣箱当たり 1 シート/3~4 週間×2 回) したところ、蜜蜂に対する有害作用はみられなかった。(参照 1)

② 8 週間亜急性毒性試験

蜜蜂 (セイヨウミツバチ、約 8,000 匹/蜂、各 3 群) に、本製剤 (チモールとして 15g/シート) を臨床用量の 1 又は 3 倍量で 8 週間 (4 週間×2 回)、蒸散・接触投与し、投与終了後 7 日までの女王蜂の有無、貯蜜域・花粉貯蔵域、卵、蛆、蛹及び蜂児の数並びに成蜂数及び死亡数が調べられた (表 3)。

女王蜂が消失しなかった対照群 2 群及び常用量群では、産卵に変化はみられなかった。女王蜂が消失し、更新された 3 倍量投与群では、女王蜂消失後、試験期間中に産卵はみられなかった。その他の投与による影響はみられなかった。(参照 1)

表3 8週間亜急性毒性試験（蜜蜂）の一般状態

群	所見の概要
常用量群	<ul style="list-style-type: none"> ・花粉の高値
3倍量群	<ul style="list-style-type: none"> ・成蜂死亡数の増加傾向 ・蛆、蛹及び蜂児の低値傾向、貯蜜域の増加傾向 ・女王蜂消失及び更新

以上のことから、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与による蜜蜂に対する安全性に問題はないと考えた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるチモールは、海外では動物用医薬品等として使用されており、今般、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、食品健康影響評価を別添のとおり実施した結果、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいて、ADIを特定する必要はないと評価している。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として使用した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤の残留試験の結果、はちみつ中のチモール濃度は、投与開始4週間後では0.08～1.3 µg/g、投与終了4週間後では最大0.17 µg/gであった。

安全性試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与による蜜蜂に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量

<参照>

1. アリスタヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社, 動物用医薬品製造販売承認申請書 チモバーレ (非公表)
2. EPA, Fact sheet for thymol. R.E.D. FACTS, 1993.
3. BG Chemie, Thymol (cas number 89-83-8, bg number 259). 2000.
4. 日本薬局方解説書編集委員会, 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店, 2016:3126-3130.
5. 公益財団法人 日本食品研究振興財団, 既存添加物名簿収載品目リスト (最終改正 平成 26 年 1 月 30 日)