

チモール（案）

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：チモール[Thymol]

(2) 用 途：寄生虫駆除剤

フェノール誘導体である。ダニの神経系に作用することで殺ダニ作用を示すと考えられているが、作用機序は不明である。

国内では、動物用医薬品としては承認されていないが、フェノール類が飼料添加物(着香料)として指定されている。

海外では、蜜蜂を対象としたミツバチヘギイタダニの駆除剤が動物用医薬品等として使用されている。

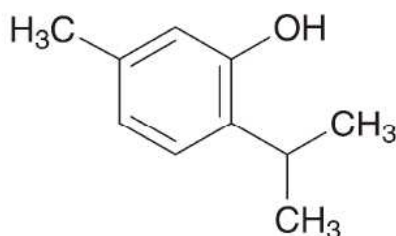
なお、国内外において、チモールを含有する植物は食品として直接摂取され、抽出物は食品添加物やヒト用医薬品として使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

2-Isopropyl-5-methylphenol (IUPAC)

Phenol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)- (CAS : No. 89-83-8)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{10}H_{14}O$

分子量 150.22

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

医薬品となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく使用基準の設定について意見聴取がなされたものを示している。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
チモール を有効成分とする 蒸散剤*	蜜蜂	蜜蜂の巣板 8 枚当たり 15 g 以下の量を 巣箱内に設置する。	0 日

* 巣箱内に設置し、蒸散させる方法により投与する動物用医薬品。

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

・チモール

② 分析法の概要

試料を20%メタノール溶液で希釈し、HLBカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 蜜蜂（セイヨウミツバチ、約 8,000 匹/巣箱、5 巣箱）にチモールを有効成分とする蒸散剤を 4 週間隔で 2 回、巣板上に設置することにより蒸散及び接触投与（15 g/巣箱/回）し、投与開始 4 及び 8 週後、投与終了 1、2 及び 4 週後に採取したはちみつにおけるチモール濃度を GC-MS で測定した（表 1）。（農林水産省，2017）

表1. 蜜蜂にチモールを反復蒸散及び接触投与後のはちみつ中のチモール濃度 (mg/kg)

試料	投与開始後週数		投与終了後週数		
	4	8	1	2	4
はちみつ	0.38±0.52(5)	0.39±0.48(4)	0.29±0.42(4)	0.24±0.27(5)	0.17, 0.06, 0.02, <0.01(2)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数（分析に用いた巣箱数）を示す。
 なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
 * 投与開始8週後及び投与終了1週後のはちみつについては、4巣箱で分析を行った。
 定量限界：0.01 mg/kg

上記の残留試験結果から、はちみつについて、投与終了1週後におけるチモールの濃度の平均値+3SD^{注)}は、30.2 mg/kgであった。

注) チモールの濃度を対数変換して平均値+3SDの値を求め、その値を逆対数変換して算出した。

- ② 蜜蜂（セイヨウミツバチ、約7,000～8,000匹/巣箱、5巣箱）にチモールを有効成分とする蒸散剤を4週間隔で2回、巣板上に設置することにより蒸散及び接触投与（15g/巣箱/回）し、投与開始4及び8週後、投与終了1、2及び4週後に採取したはちみつにおけるチモール濃度をGC-MSで測定した（表2）。
 （農林水産省，2017）

表2. 蜜蜂にチモールを反復蒸散及び接触投与後のはちみつ中のチモール濃度 (mg/kg)

試料	投与開始後週数		投与終了後週数		
	4	8	1	2	4
はちみつ	0.67±0.43(4)	1.22±1.16(5)	0.61±0.74(5)	0.10±0.03(5)	0.03±0.02(5)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数（分析に用いた巣箱数）を示す。
 なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
 * 投与開始4週後のはちみつについては、4巣箱で分析を行った。
 定量限界：0.01 mg/kg

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたチモールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた43日間亜急性毒性試験の雄にみられた一過性の体重増加抑制傾向並びに雌にみられた一過性の自

発運動量の減少及び歩行失調並びに1世代生殖発生毒性試験の児動物でみられた体重及び体重増加量の低値であり、NOAELは40 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、発がん性試験の知見は不足しているものの、投与による影響が一過的で重篤なものではないこと、JECFA、欧州及び米国においてADIやMRLの設定を不要とする評価結果が出ていること並びに食品添加物及び医薬品添加物としての長期にわたる使用経験があることを考慮するとともに、現在得られている知見を総合的に検討した結果、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判断した。

4. 諸外国における状況

JECFAにおいて、チモールを含むフェノール及びフェノール誘導体について、香料としての毒性評価が行われ、2000年にADIはACCEPTABLE（香料として使用する場合、ヒトの健康に対する懸念はない）と評価されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において基準値の設定を免除、カナダにおいてチモールはヒトの健康に影響を及ぼす懸念はないと評価、EU、豪州及びニュージーランドにおいて基準値は設定不要とされている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

チモールとする。

なお、チモールはタイム等の食品に自然に含まれ、また食品添加物としても使用されていることから、食品衛生法第11条違反の判断の際には、チモールが通常含まれる量及び食品添加物の使用履歴について十分に確認すること。

(2) 基準値案

別紙のとおりである。

残留試験結果から、対数変換を用いて各時点におけるチモールの濃度の平均値+3SDを算出したところ、最も高い値は、各検体の分析値のばらつきが大きかった投与終了1週後の30.2 mg/kgであった。残留試験におけるばらつきが大きいことを考慮し、チモールが動物用医薬品として適正に使用された場合に基準値違反とならないよう、この値を基に基準値を設定することとした。なお、チモールについては、動物用医薬品として使用する限りヒトへの安全性に懸念がなく、海外においては基準値が設定されていない。

(3) 暴露評価

食品安全委員会による食品健康影響評価において、チモールを動物用医薬品として適切に使用する限りにおいては、ADIを特定する必要はないと評価されていることから、暴露評価は実施していない。

食品名	基準 値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
はちみつ	30		申		⋮	0.29±0.42(n=4)(投与終了1週 後)

「承認有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の変更について意見聴取がなされたものであることを示している。

(参考)

これまでの経緯

- 平成29年10月10日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
- 平成29年10月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成30年 4月17日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成30年 8月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成30年 8月23日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長(兼)食品微生物検査室長
- 井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
- 折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授
- 魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部特任教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

チモール

食品名	残留基準値 ppm
はちみつ	30

チモールはタイム等の食品に自然に含まれ、また食品添加物としても使用されていることから、食品衛生法第11条違反の判断の際には、チモールが通常含まれる量及び食品添加物の使用履歴について十分に確認すること。