

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第157回) 議事録

1. 日時 平成25年9月4日(水) 16:02~16:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ブロンポールを有効成分とするカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤)に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

石川さと子専門委員、小川専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、能美専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山手専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員

(事務局)

本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、渡邊係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書「ブロンポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤(パイセス)」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、時間になりましたので、ただ今から第 157 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川整専門委員、寺本専門委員、山崎専門委員の 3 名が御欠席でございます。12 名の委員で審査は進めていきたいと思っております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 157 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されておりますので、ご覧いただきたいと思っております。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 非公開の会議の議事でございますが、動物用医薬品 1 剤に係る食品健康影響評価と、その他となっております。

次に、資料について確認させていただきます。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の 3 枚紙をお配りしております。また、資料 1 として、今回の「ブロンポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤（パイセス）」の第 4 版の評価書案をお配りしております。また、参考資料として、こちらの水色の紙ファイルでございますが、「平成 25 年 9 月 4 日第 157 回動物用医薬品専門調査会参考資料 1」という資料をお一人に 1 冊ずつお配りしております。

また、メーカーから提出されております資料として、水色の分厚いファイルでございますが今般の「事項変更承認申請書」と、こちらの緑色の紙ファイルでございますが、「追加資料①」をお二人に 1 冊ずつでございますが、お配りしております。

また、机上配布資料として、こちらの製剤を用いたひらめの残留試験のデータをもとに算出した半減期についての資料をお配りしております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○山手座長 それでは、続きまして事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定に規定いたします「調査審議

等に参加しないこととなる事由」に該当する先生方はいらっしゃいませんので、ご報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題の 1 に入らせていただきます。動物用医薬品「ブロナポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤（パイセス）」にかかる食品健康影響評価です。

それでは、事務局からご説明、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日お配りしております資料 1 をご用意いただきたいと思っております。

本日、ご審議をお願いいたしますブロナポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤、パイセスという製品でございますが、こちらにつきましては既に 3 回のご審議をいただいて、改版をしているものでございます。

3 ページに審議の経緯がございますので、ご覧いただきたいと思っております。初回でございますが、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤の用途で、輸入承認申請された際に評価したものでございます。このときは輸入承認申請と残留基準の設定に係る食品健康影響評価の要請が 2004 年 9 月にございまして、御審議をいただいております。また、2007 年 10 月には、魚卵消毒剤の用法に間歇薬浴を追加するという事項変更承認申請ございまして、こちらについて本専門調査会でご審議をいただいております。また、2012 年 11 月には、魚卵消毒の用途における再審査に係る評価要請がございましたので、こちらにつきましては親委員会で評価書を改版してご審議をいただいたという状況になっております。今般は、魚卵消毒剤として用いられる製剤にカレイ目魚類稚魚の薬浴消毒という用途を加えるという事項変更申請が行われましたので、こちらの第 4 版という改版案について本日御審議をいただくものでございます。

また表紙に戻っていただきたいのですが、今回の評価書案につきまして、このカレイ目魚類稚魚への適用を踏まえまして、ご覧のとおり、表題について若干修正をさせていただいております。

こちらの評価書案につきましては、新たに内容を追記した部分を中心にご説明をさせていただきます。

まず、代謝、残留試験の部分までご説明いたします。

内容については7ページをご覧ください。

評価対象動物用医薬品の概要でございます。本製剤の主剤については、ブロンポールでございまして、製剤中の分量としては1 L中に500 gを含有したものとなっております。

こちらの12行目にIUPACの英名が記載ございますが、こちらについて、石川さと子先生より、「nitro」と「propane」の間のハイフンについては不要とのご指摘をいただいておりますので、ご指摘に従いまして修正をさせていただいております。

また、25行目から2. 効能・効果について記載しておりますが、こちらの29行目から(2)として今回追加されますカレイ目魚類稚魚への効能・効果を追記させていただいております。本剤につきましては、50 g以下のカレイ目魚類、一般的にはひらめでございますが、こちらの稚魚の滑走細菌症による死亡率の低下を効能・効果に追加するというところで、新たに事項変更されたものでございます。

次の8ページでございますが、こちらに用法・用量を記載しております。追加した事項としては、こちらの黄色囲みの部分でございますが、12行目から(2)として、カレイ目魚類の稚魚の用法・用量を追記しております。海水1 t当たり本製剤80 mLを均一に混ぜまして、50 g以下の稚魚を1日1回2時間で3日間薬浴するものでございます。

また、こちらのページの19行目から、本製剤の開発の経緯と使用状況について記載をしております。追記した内容につきましては、次の9ページでございますので、こちらをご覧くださいと思います。

こちらの14行目から、今回のカレイ目魚類稚魚への効能・効果について、開発の経緯を記載しております。滑走細菌症でございますが、我が国の海水魚の養殖場等で発生する主要な細菌病の一つでございますが、環境条件の悪化等により発症が惹起される。

こちらにつきましては当初、「条件性病原菌」という承認申請書どおりの記載をさせていただいておりましたが、こちらの用語が一般的ではないのではないかという意見が事務局内でございましたので、事務局で「条件性」という文言については削除させていただいております。しかしながら、この記載について、「条件性」というのがこの病気の病原体の表現として適切であるというご意見をいただければ、こちらについての記載をまた戻すということも検討したいと考えておりますので、後ほどご審議をいただきたいと考えております。

こちらの病原体でございますが、体長3~10 cmの稚魚のひれや皮膚に病変を起こすものでございます。ひらめにおいては、ほとんどの発生が種苗導入後間もない稚魚において

であるということが報告されております。こちらの 19 行目から 20 行目の記載につきましては、舞田先生よりご修文をいただいております。

現在、このカレイ目魚類の稚魚の滑走細菌症の治療については、ニフルスチレン酸ナトリウムというニトロフラン系の合成抗菌剤が承認されて使用されている状況でございますが、ニフルスチレン酸については安全性の懸念があることから、本製剤がこの病気の代替薬として開発され、今般事項変更申請がなされたものでございます。

また、こちらで 31 行目から、今回の評価要請の経緯ということで、カレイ目魚類の効能追加の旨を追記させていただいております。

次のページをお願いいたします。Ⅱ．安全性に係る知見の概要でございます。

1. ヒトに対する安全性につきましては、一部事務局で修正させていただいておりますが、魚卵消毒剤の用途の際に既に評価いただいた内容となっております。

続きまして、2. 薬物動態及び残留性についてでございます。

まず、(1) の成魚における薬浴試験でございますが、こちら魚卵消毒の用途の際に既に評価いただいた内容でございますが、こちらについて、第 3 版までの評価書では「さけ」と記載をしておりましたが、もとの資料を確認させていただきましたところ、「アトランティックサーモン」が使用されていたということが確認されましたので、事務局で「アトランティックサーモン」という記載に修正させていただきました。そのことにつきまして舞田先生より、この下のボックスにございますとおり、魚種名としては、「大西洋さけ」が一般的とのご意見をいただきましたので、ご意見に基づきまして修正をしております。

また、こちらの試験につきましては、29 行目から、さけにおける代謝物について追加の記載をしております。こちらにつきましては、後ほど(6)のブロノポールの水中における分解についてに出てまいります。こちらの試験でみられました 2-ブロモ-2-ニトロエタノールに関して、先生方に資料をお送りした後に記載を追加させていただいております。こちらにございますように、この 2-ブロモ-2-ニトロエタノール、2-ニトロプロパン-1,3-ジオール及びトリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタンの標準品を用いまして、ブロノポールの代謝物について検討しております。その結果、ブロノポール及び 2-ブロモ-2-ニトロエタノールは検出されず、主要代謝物は 2-ニトロプロパン-1,3-ジオール及びトリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタンである可能性が示唆されたとしております。こちらの記載につきましては、後ほどご確認、ご意見等いただければと考えております。

次のページをお願いいたします。

次に、(2) のにじますにおける薬物動態試験を記載しております。

こちらにつきましては、今回追記した試験となっております。にじますを 5℃と 15℃ の水温の水で希釈したブロンポール製剤で薬浴をしております。そして、主要代謝物と考えられます 2-ニトロプロパン-1,3-ジオール及びトリス（ヒドロキシメチル）ニトロメタンの測定を行っているものでございます。結果につきましては、2-ニトロプロパン-1,3-ジオールにつきましては、可食部組織から、表 1 にございますとおりに検出されておりますが、トリス（ヒドロキシメチル）ニトロメタンにつきましては、定量限界未満の痕跡程度検出されるのみ、もしくは検出されなかったということから、ブロンポールの主要代謝物については 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールと考えられたとしております。

こちらの 7 行目から 9 行目につきましては、下のボックスにございますとおりに舞田先生から、後ほど出てまいりますひらめの薬物動態・残留試験とのつながりを考えて、ご修文をいただいております。また、舞田先生からはこちらの表 1 の数値につきましても、原文のまとめの記載に合わせまして、小数点以下 3 桁にしたらどうかというご意見をいただいております。事務局で、こちら表の数値について 4 桁以下については四捨五入させていただき修正しておりますので、後ほどご確認いただければと考えております。

次に、(3) の魚卵における残留につきましては、既に評価いただいた内容でございますが、18 行目と 19 行目につきまして舞田先生からご修文をいただいておりますので、ご確認いただければと考えております。

次の 11 ページをお願いいたします。

(4) のひらめ稚魚における薬物動態及び残留試験でございます。

大西洋さけ及びにじますにおける(1)及び(2)の薬物動態試験の結果から、ブロンポールは魚体内で代謝されて 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールになる可能性が示唆されておりますので、ひらめにおける代謝につきまして、ひらめの筋肉にブロンポールを添加した確認試験を実施いたしております。その結果、ブロンポールを添加したひらめの筋肉やブロンポールを添加していない筋肉由来の試料を水で希釈いたしまして、その上澄みにブロンポールを添加した場合には、ブロンポールは検出されないという結果でございました。一方、生体由来物質を含まない水にブロンポールを添加した場合には、添加量に応じたブロンポールが検出されていることから、ブロンポールが生体内由来物質と接触することで何らかの変化が起こると考えられまして、ひらめの生体におきましてもブロンポールは残留しないと考えられたとしております。

こちらの 11 行目から 12 行目の記載につきましては、こちら下のボックスにござい

ますとおり、頭金先生からご修文をいただいております、それに基づいて修文をいたしております。後ほどご確認いただければと考えております。

次に、17 行目から、①としてひらめの薬物動態試験でございます。ひらめの稚魚をブロンポールで薬浴いたしまして、薬浴後 24 時間までの血漿、筋肉、肝臓及び腎臓からの検出を行っております。検出対象物質につきましては、先ほどのひらめの筋肉の試験結果から、親化合物のブロンポールではなく、主要代謝物と考えられます 2-ニトロプロパン-1,3-ジオール及びトリス（ヒドロキシメチル）ニトロメタンを測定対象物質としております。結果につきましては、こちらのページから次の 13 ページにかけてございます表 2 に取りまとめをしております。2-ニトロプロパン-1,3-ジオールにつきましては、こちらの 12 ページでございますとおり、各時点の各臓器等から検出されておりますが、次の 13 ページの表でございますとおりトリス（ヒドロキシメチル）ニトロメタンにつきましては、検出されなかったという結果になっております。以上のことから、ひらめにおけるブロンポールの主要代謝物につきましても 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールと考えられたとしております。

次に、13 ページの 5 行目から 9 行目から、②としてひらめを用いた残留試験として、同様に実施した試験を 2 つ記載しております。方法といたしましては、ひらめの稚魚を本製剤で予定されております用法・用量で薬浴いたしまして、薬浴後 14 日までの肝臓、腎臓及び筋肉につきまして、ブロンポールの主要代謝物と考えられます 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールを検出しております。結果につきましては、それぞれの表 3 及び表 4 にまとめております。各臓器におきまして、薬浴終了後 14 日まで 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールが検出されておりますが、残留については減衰の傾向を示してございまして、特に表 3 におきましては、いずれの組織中濃度も検出限界に近い値となっております。

こちらの表 3 及び表 4 につきましても、それぞれの下のボックスにコメントがございしますが、舞田先生より、有効数字を小数点以下 3 桁としたほうがよいのではないかというご指摘をいただきましたので、ご指摘に従いまして、先ほどと同様に四捨五入して修正をさせていただきます。

これらの残留試験につきまして、次の 14 ページの 4 行目から取りまとめを行っております。これらの残留試験の結果から、薬浴終了 14 日後に定量限界近傍から 0.01 $\mu\text{g/g}$ の 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールが検出されているものの、これらの試験結果の実測値に基づき統計学的な解析を行った結果では、0.01 $\mu\text{g/g}$ 以下となる期間は最長で肝臓での薬浴終了 17 日後と推定されたということを記載しております。また、本製剤を使用するひら

めは体重 50 g 以下の稚魚でございまして、成魚として食用に供されるまでには数か月から 1 年以上を要することから、本製剤を所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤でございますブロンポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられるとしております。

こちらの記載につきましては、こちらの下のボックスにございますとおり、舞田先生より、「代謝物である 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールも含めて、残留する可能性はないのではないのでしょうか。また、表 3 及び表 4 のデータから代謝物の消失半減期を計算して記載したほうがよろしいのではないのでしょうか。」というご意見をいただいております。

舞田先生から消失半減期を記載すべきではないかというご意見をいただいておりますが、事務局で検討させていただきましたところ、どのくらいの期間で測定対象物質が消失あるいは一律基準以下になるような値になるかという内容を記載したほうがわかりやすいのではないかということを考えまして、こちらの本日お二人に 1 冊でお配りしております水色の事項変更の承認申請書の概要というところがございますが、そちらの 16-5 ページに、休薬期間の設定根拠及び非設定の根拠が記載されてございます。こちらのパイセスの事項変更承認申請書の表紙めくっていただきますと、申請書写しという黄色いタブがついた紙ございまして、その後に概要書という、同じくタブがついた紙がございまして、そちらの最後の添付資料、目次と書いてございますタブのついたものの 3 枚前に、16-4 ページから 16-5 ページにかけて「休薬期間の設定の根拠または非設定の根拠」ということで記載されておりますが、この中で、代謝物が 0.01 ppm 以下になる期間として残留試験の実測値に基づき計算したところ、最長で 17 日間であったという記載がございまして、これに基づきまして、このように記載をさせていただきます。

資料おわかりになりましたでしょうか。こちらの概要書というタブがついているものの後ろから、添付資料目次というタブがついている資料までが添付資料の概要書になるのですが、そちらの後ろから 2 枚めくっていただいて、16-4 ページ、16-5 ページがございまして、そちらに 4. として「休薬期間の設定の根拠または非設定の根拠」という項目がございまして、16-5 ページの 3 行目になりますが、残留試験の結果の値から、組織中残留量が 0.01 ppm、一律基準以下になる日について、最長で 17 日間という記載がございまして、それに基づいて、こちらの評価書案の 14 ページの 6 行目の部分について記載をさせていただきます。

また、舞田先生から消失半減期を記載すべきというご指摘いただいておりますので、消失半減期につきましても計算をいたしております。そちらにつきましては、「ヒラメ臓

器・組織中における平均 2-nitorpropane-1,3-diol 濃度の推移及び半減期」という表を、机上配布資料として本日お配りをさせていただいております。こちらの事務局の案では 17 日間で一律基準以下になるという記載をさせていただいておりますが、こちらの半減期を記載することが適切かどうかについて、後ほどご審議いただければと考えております。

評価書案に戻っていただいて、14 ページの(5)として、参考試験として、ほ乳動物における薬物動態について追記をしております。

まず、ラットとイヌに ^{14}C 標識いたしましたプロノポールを経口投与した試験について記載をしております。19 行目からございますとおり、ラットとイヌにおいて、放射活性は速やかに吸収、排泄されまして、主要な排泄経路は尿中となっております。また、放射活性については、体内において腎臓に多く分布したという結果となっております。ラット及びイヌにおける主要代謝物は、魚類と同様に 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールとなっております。

次に、こちらのページの 33 行目から、ラットの経口試験による成績を記載しております。こちら先ほどの試験と同様に、被験物質はよく吸収されまして、速やかに尿中経路で排泄されるとなっております。

次の 15 ページをお願いいたします。

こちらの試験につきましては結果を表 5 としてまとめさせていただいておりますが、雌雄に大きな違いはないという結果でございました。主要代謝物につきましては 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールとなっております。

次に、ラットに ^{14}C 標識いたしましたプロノポールを経皮または静脈内投与した試験を 13 行目から記載しております。経皮投与では、投与放射活性の約 40%吸収されまして、約 19%が尿、糞及び呼気中に排泄されております。投与後 24 時間に尿及び呼気中から回収された放射活性は、経皮投与でそれぞれ 15%及び 2%、静脈内投与でそれぞれ 74%及び 9%でございました。尿中からは 3 種類の代謝物が検出されておりますが、親化合物のプロノポールについては検出されなかったという結果でございました。

21 行目から、ラット及びウサギのカーボン ^{14}C 標識プロノポールの経皮投与の試験について記載をしております。ラットでは、放射活性は経皮的に幾らか吸収されまして、投与後 24 時間の尿中に約 11%排泄されております。ただし、大部分の放射活性は投与部位に残留しておりまして、カーカス中の放射活性は投与 96 時間後までに 3%未満とされております。ウサギでも、大部分の放射活性については投与部位に残留しておりまして、カーカス中の放射活性は投与 48 時間後までで 5%未満とされております。

30 行目から、参考試験として、(6) のブロンポールの水中における分解について記載をしております。ブロンポールの加水分解の速度は濃度依存性を示しまして、pH7 及び 9 で迅速に分解し、濃度が低くなるにつれて加水分解速度が増加しております。0.01 ~0.1%のブロンポール濃度では、加水分解半減期は 25°Cで 1 日以内でございました。pH4 では、ブロンポールは安定でございますが——次のページになりますが、時間経過に伴い一定の速度で加水分解を示しまして、加水分解速度の濃度依存性は大きくなかったということを記載しております。

ブロンポールにつきましては 4 つの分解経路が同定されておりますが、そのうち 3 つの経路では、逆アルドール反応により 2-ブロモ-2-ニトロエタノールを形成する初期過程を経て分解しております。残り 1 つの分解経路では、ブロンポールとホルムアルデヒドが関与してトリス (ヒドロキシメチル) ニトロメタンを産生する過程により分解したということに記載しております。

こちらの水中の分解の記載につきましては、EMEA の評価書をもとに記載をしておりますが、こちらは、下のボックスにあるとおり、内容がわかりにくいことから、舞田先生からご修文をいただきました。そのご修文いただいた内容につきまして、山崎先生、頭金先生からもコメントいただきまして、舞田先生から再度ご修文をいただいております。こちらの記載につきましては、後ほどご意見等を賜ればと考えておりますので、よろしくお願いたします。

最後に、こちらの薬物動態及び残留試験のまとめということで、11 行目からごさいますとおり、ブロンポールは酵素的あるいは非酵素的に分解されることが示唆されたということに記載しております。

長くなりまして申し訳ございませんが、一旦ここでご審議いただければと考えております。ご審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

○山手座長 ありがとうございます。代謝、残留に関するところまで説明していただきました。

それでは、ブロンポールを有効成分とするニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴消毒剤 (パイセス) の審議をしていきたいと思っております。説明ありましたように、既に本製剤については、この調査委員会を含め 3 回評価されているということです。

7 ページにありますように、今般はカレイ目魚類稚魚の *T.maritimum*、これに起因する滑走細菌症に対する適応の申請があったということです。7 ページに関しては、石川さと子先生から IUPAC の化学名のハイフンを取ったほうがよいというご意見ですね。あり

がとうございます。

続きまして、8 ページに追加された(2)ですね。カレイ目魚類の稚魚ということで、このような適応をするという記載と、9 ページの14 行目のところですが、こちらに開発の経緯等が記載されています。この中で1 件確認ですが、16 行目の「条件性病原菌」という記載について、こちらは舞田先生からのご意見ですか。

○関口課長補佐 いいえ、こちらについては事務局で「条件性」を削除していただいたものでございます。

このような修正で差し支えないかご審議いただければと思います。

○山手座長 こちらは、従来のこの評価書でも「条件性」という言葉は使われているのですか。

○関口課長補佐 こちらについては今般初めて記載した内容になります。事項変更承認申請書にこのような記載がされていたということで、当初の事務局案としては「条件性病原菌」と記載させていただいていたところなのですが、「条件性」についてはあまり一般的ではないかと思われましたので削除の修正をさせていただいているという状況でございます。

○山手座長 こちらに関しましてご意見いただきたいのですが、お願いいたします。

○舞田専門委員 この *T.maritimum* による滑走細菌症というのは、発病するとき、こちらに書かれているような環境条件の悪化という誘因が必ず必要なのですよね。そういう意味で「条件性病原菌」という言葉を使っていると思うのですね。

結局、稚魚でしかあまり発病例がないというのは、恐らくこれは、稚魚を運搬してきて池に放したときに、そのストレスで発病するという、そういうことを指しているというように考えられますので、水産の分野では「条件性病原菌」というのは非常に一般的な言葉で、特に菌自体の病原性が弱くて、環境条件などによって発病が誘起されるという場合には「条件性病原菌」という言葉を、逆に一般的に使っているのですが。

○山手座長 ありがとうございます。適切なお説明いただいたと思います。

「条件性」というのは残すということでよいと思うのですが、ほかの先生方から、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に進みます。10 ページに進みますが、2. 薬物動態及び残留性についてというところですね。(1) 成魚における薬浴試験として、大西洋さけを用いた試験で、29 行目から追記されています。こちらは舞田先生が「大西洋さけ」という言葉を指摘さ

れたということですね。

続きまして、同じく 11 ページの (2) にじますの試験、有効数字を含めて、舞田先生からご意見いただいておりますが、そのほかの試験にも同様の指摘いただいておりますが、このあたり、舞田先生から追加のコメント等ありましたら、お願いします。

○舞田専門委員 特にはございませんが、11 ページの 9 行目から 10 行目については、ひらめでも同じような表現があるのですが、これは魚種毎で少し試験が違うということで、それぞれの魚種における結論として書くべきかと思ったので、この 9 行目、10 行目を追加したほうがよいのではないかという、そういう意見です。

○山手座長 わかりました。最終的な主要な代謝物ということで記載、それぞれの魚種ごとに記載したほうがよいというご意見だと思います。この形で進めさせていただきたいと思います。

続きまして 12 ページの (4) ひらめ稚魚における薬物動態及び残留試験です。こちらの記載ぶりに関しまして、頭金先生から修文いただいておりますが、これは、追加のコメント等はよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 特にありません。このようなわかりやすい表現にしたほうがよろしいのではないかという意見です。以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、12 ページから薬物動態試験、残留試験ということで、幾つか新しく試験が追加されています。

一つは①の薬物動態試験ということで、このブロンポールの主要代謝物は 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールということです。その結果が表 2 に載っているということです。

13 ページの②残留試験ですが、これに関しまして、有効数字の件について舞田先生からご意見いただいているところです。舞田先生、こちらはこの修正で、よろしいですね。ありがとうございます。

続きまして、③の残留試験についても同様の意見をいただいております。

14 ページですが、以上の残留試験をまとめたものが 4 行目から 10 行目のところに記載されているということです。これに関しまして舞田先生から、消失半減期を記載したほうがよろしいのではないのでしょうかというご意見です。事務局からは、0.01 ppm 以下となる期間、これを記載するほうがよいのではないかという意見です。この点、舞田先生、ご意見あれば、お願いいたします。

○舞田専門委員 事務局で修正していただいたものは 0.01 ppm、多分これは一律基準の

値だと思うのですが、その一律基準を残留基準とした場合には、薬浴終了後 17 日後にはその値を下回るということで、これでもよろしいかとは思いますが、検出限界が一律基準よりも一桁低いところにあるということでいけば、半減期を書いておけば、それに達するまでの期間というのは予測がつくということで、半減期を記載していれば、限りなくゼロに近くなるのにどれぐらい日数かかるかという、そういう予測ができるだろうということで、半減期を記載したほうがよいのではないかということだったのですね。

多分、この一律基準を基準に考えたときに、それを下回るのに要する日数というところでいくと、この物質自体の残留基準値というのはまだ決められていないわけですよ。というところで、どちらのほうがよいのかというのは、ちょっと私自身は迷うところなのですが、この記載で問題ないということであれば、私もこれでもよろしいかとは思いますが。

○山手座長 ありがとうございます。確かに、消失半減期があれば、その後、どれぐらいの期間で消失するかというのがよりわかるのではないかというご意見だと思うのですが。

このような記載ぶりというのが通常されているということで、事務局、そういう理解でいいのです。あるいは、一番よいのは、この半減期も含めて記載すればよいのではないかと思います。いかがいたしましょうか。半減期はあったほうがわかりやすいというご提案だと思います。記載ぶりのこともありますので、ほかの剤を含めてそこら辺、事務局のお考えをお願いいたします。

この半減期はメーカーが出してきたものではないのですよね。

○関口課長補佐 こちらについては、舞田先生からのご指摘に基づいて農水省経由でメーカーに計算をお願いした資料でございます。

○渡邊係長 こちらの書き振りですが、以前に評価いただいたバナミンペーストという製剤で検出限界以下となる日数まで実際に測定されていないような残留試験があったのですが、そのときの書きぶりを参考にして記載しております。

○山手座長 ということになりますと、半減期を入れても問題ないということでしょうか。半減期を入れる記載ぶりをして、評価書としては成り立つわけですね。

○渡邊係長 そうですね。

○山手座長 それで問題なければ。

○渡邊係長 はい。記載ぶりについて、半減期を入れる方向でも検討させていただいて、後日ご確認いただくということでもよろしいですか。

○山手座長 そうですね。舞田先生から、半減期があったほうがよいというご意見ですの

で、記載ぶりに関しましては、もしよければ舞田先生とご相談していただいて、最終的には座長預かりという形の文言にしていきたいと思っております。そういうことで、よろしくお願いたします。

結局のところ、一律基準以下となるのは肝臓で最長薬浴終了後 17 日ということです。実際は、本製剤は稚魚のときに使われるということで、本剤が食品中に残留することは無視できるという結論になっています。

続きまして、14 ページの (5) 実験動物における薬物動態です。

ラット、イヌでの強制経口投与、基本的には、速やかに吸収されて尿中から排泄されるということです。28 行目にありますように、主要代謝物は魚類と同じく 2-ニトロプロパン-1,3-ジオールであるということです。ラットの経口投与後の薬物動態については 15 ページの表 5 としてまとめられております。

また、15 ページの 13 行目からは、ラットの経皮あるいは静脈内投与の試験。また、21 行目からはラットあるいはウサギの経皮投与の試験が記載されているということです。

このあたりに関しましては、特にコメント等はいただいておりますが、何かご審議いただくことがあればお願いたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、15 ページの (6) 参考試験ということですが、水中におけるプロノポールの分解についてです。このあたり、舞田先生、山崎先生、頭金先生から、いろいろご意見をいただいておりますが、コメント等ありましたらお願いたします。

頭金先生、ご確認いただいておりますが、記載ぶりはいかがでしょうか。

○頭金専門委員 はい。こちらは舞田先生が問題提起されたと思うのですが、確かに最初の文章は非常にわかりにくかったと思っておりますので、私はこちらの修文でよろしいのではないかと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。こちらは EMEA の記載に従ったということですが、舞田先生、こちらの記載ぶり、修文でよろしいでしょうか。

○舞田専門委員 はい。私の理解では、これでよいのかなと思うのですが、ほかの先生方のご意見をいただいたほうがよろしいかと思っております。

○山手座長 頭金先生は「確認しました。」とコメントをいただいているので、こちらの記載ぶりでご了承いただいたということで、よろしいですね。

○頭金専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

○石川さと子専門委員 よろしいでしょうか。

○山手座長 石川先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 すみません、事前にもう少し確認すればよかったのですが。舞田先生に直していただいてわかりやすくなったと思うのですが、例えば「逆アルドール反応」という言葉はなくてよいかもしれません。というのは、原著論文に提示されている四つの経路のうち、三つはホルムアルデヒドが脱離するということが主に伝えたい大きな特徴で、残りの一つの経路については、こちらのスキームを見てみますと、臭化水素が脱離した後に、改めてホルムアルデヒドが付加するという、三つの経路とは違う経路であるということが明確にわかればよいのか思いました。ですから、分解経路に関しては、例えば、四つの分解経路が提示されているが、そのうちの三つの経路はホルムアルデヒドが脱離する反応が初発であると。残りの一つに関しては、ちょっとうまく言えないのですが、途中でホルムアルデヒドが付加することによって最終生成物が生成するとすれば、もう一段階すっきりした文章になるかと思うのですが。

○山手座長 ありがとうございます。

石川さと子先生から、文章についてももう少し説明を加えたほうがよいのではないかというご意見ですが、今言われたような点を含めて、もう一度文章を検討していただくということで、舞田先生と頭金先生もよろしいでしょうか。

それでは、事務局、この文章をもう一度検討していただいて、修正は座長預かりということで最終的にまとめていきたいと思っておりますのでよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 はい、修正させていただきます。ありがとうございます。

○山手座長 最終的には、16 ページの 11、12 行目にありますが、このプロノポールは酵素的及び非酵素的に分解されるということが示唆されたということです。

ここまですみまして、審議すべきことやコメント等ありましたら、お願いいたします。ないようでしたら、続いて事務局ご説明、よろしくお願いします。

○関口課長補佐 すみません、事務局から1点、よろしいでしょうか。

資料を戻っていただいて恐縮なのでございますが、評価書の10 ページのところの2.(1)の成魚における薬浴試験の29 行目から、代謝物の記載を追記させていただいております、こちら、最初に先生方にお送りした資料と、少し内容が変わっておりますので、この内容で差し支えないかどうか、再度ご確認いただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○山手座長 10 ページの 29 行目から 33 行目のところの文言に関しまして、ご確認いただきたいと思ひます。

ご意見等いかがでしょうか。これで問題ないでしょうか。よろしいでしょうか。

石川さと子先生、お願いいたします。

○石川さと子専門委員 一点、細かい点で大変恐縮なのですが、「トリス（ヒドロキシメチル）-ニトロメタン」ですが、こちらは申請書もカッコの後にハイフンが入っているのですが、命名法では、日本語で表記する場合でも、カッコの後にはハイフン入れなくて大丈夫なので、全体に関してご確認いただければと思ひます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ハイフンはなしということで、事務局修正をお願いいたします。

○関口課長補佐 修正させていただきます。

事務局から、すみません、もう一点ございまして、資料の修正をお願いしたいと思ひます。13 ページでございまして、一番上にトリス（ヒドロキシメチル）ニトロメタンの残留濃度の表がございまして、もとの資料を確認したところ、こちらは「<0.05」ではなくて「<0.005」が正しい値になりますので、修正をさせていただきますと思ひます。

○山手座長 脚注のところには定量限界 0.005 µg/g と書いてありますね。

○関口課長補佐 はい、申しわけございませんでした。

○山手座長 「<0.05」でなくて「<0.005」ということで、修正よろしくお願ひいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、16 ページの魚類に対する安全性のところからご説明、よろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 16 ページの 3. 魚類に対する安全性でございまして。

(1) と (2) につきましては、一部事務局で修正をさせていただいておりますが、こちらは魚卵用の消毒剤で既に評価いただいた内容でございまして、省略させていただきます。

29 行目から、(3) のひらめ稚魚における安全性試験を新たに記載しております。こちらは養殖ひらめの稚魚を、本製剤の常用量及び 3 倍量で薬浴した試験でございまして。

結果につきましては、次の 17 ページに記載がございまして、3 行目からでございまして、一般状態では、両投与群で薬浴直後から遊泳活発状態がみられておりますが、いずれの群でも回復した所見となっております。また、3 倍量群の一部のひらめに体色の黒化がみら

れておりますが、こちらにも回復しております。両投与群で一過性の摂餌量の低下がみられておりますが、体重に有意差はなかったという結果でございます。また、3 倍量投与群では、一部の魚で体表に軽度の点状赤色斑、あるいは軽度の炎症性細胞浸潤及びびらんがみられておりますが、最終投与後 14 日後には異常はみられなかったとなっております。これらのことから、本製剤の常用量の使用において、投与によると思われる異常は認められなかったという結論になっております。

こちらの 5 行目の体色の黒化につきましては、舞田先生、天間先生からご修正をいただきました。ありがとうございました。

次に、16 行目から (4) ということで、ひらめ稚魚における臨床試験について記載しております。養殖場 2 施設で滑走細菌症と診断されましたひらめを用いまして、こちらの表 6 にございます設定で試験を実施しております。結果につきましては 23 行目からでございますが、被験薬投与群で薬浴終了後 4 日間の摂餌量の状況がやや悪くなったということでございますが、薬浴終了 5 日後より回復したとなっております。死亡率及び体重に本製剤投与に起因する影響はみられず、安全性に問題はないと考えられたとしております。

次に、18 ページでございます。最後に、12 行目から本製剤の食品健康影響評価ということで取りまとめております。

今般、カレイ目稚魚への効能追加に伴いまして、記載を追加させていただいておりますが、17 行目からございますとおり、本製剤のひらめの使用は体重 50 g 以下の稚魚に限られているということ、また、21 行目からございますとおり、薬物動態試験あるいは残留試験の結果から、魚体での蓄積性が認められていないということ、また、投与後、食品に供する目的で出荷されるには少なくとも数か月を要するということから、今回事項変更承認申請されております所定の用法・用法で使用される限りにおいて、主剤であるプロノポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられると記載をしております。

また、最終的な評価ということでございますが、魚卵消毒剤の用途における評価と同様の内容ということで、29 行目から記載しておりますが、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と考えられるとしております。

説明については以上でございます。ご審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、16 ページの 14 行目の 3. 魚類に対する安全性ということで、新たに (3) ひらめ稚魚における安全性試験が追加されています。17 ページの 13 行目以降にあります。常用量の使用において、投与によると思われる異常は認められていないということです。

さらに、16 行目からですが、(4) ひらめ稚魚における臨床試験も行われているということです。こちらは実際、滑走細菌症に感染した稚魚を用いて行われていますが、安全性に問題はないということです。

そのほか、17 ページの 4. あるいは 5. として試験が載っていますが、ここまでの食品健康影響評価の前までに関しましてご意見等ありましたらお願いいたします。

修文に関しまして、舞田先生、天間先生からいただいておりますが、何かコメント等ありましたら。よろしいでしょうか。

そのほかの先生方で、ご意見等ありましたらお願いいたします。

○吉田専門委員 すみません、ちょっと細かいことですが。

○山手座長 吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員 17 ページの 9 行目から 12 行目のことで、少し細かいのですが、剖検では「薬浴終了後」となっていて、病理組織学的検査では「最終投与 1 日後」となっているのですが、これは同じことですか。両方とも 5 例中 2 例なので、剖検で異常があった 5 例中 2 例に病理組織学的検査で炎症があったというような理解でよろしいですか。

○山手座長 これは同じことが重複して書かれているのですかね。事務局、確認をお願いいたします。確認いただいて、またご意見いただきたいと思いますが。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 多分これ、この製剤が 1 日 1 回、3 日間連続の薬浴を実施するという、そういう用法になっていますので、前段の「薬浴終了 1 日後」というのは、これ、初回の薬浴終了 1 日後で、後ろのほうは、その 3 日間連続薬浴した後の最終の投与 1 日後という意味であろうと私は受け取ったのですが。

○山手座長 なるほど、ありがとうございます。

その点を含めて、事務局、確認をお願いしたいと思いますが。それではそちらは少し後回しにさせていただきます。

○熊谷委員長 すみません、細かいことなのですが、18 ページの 23 行目に「数か月」とあるのですが、これは、もし数字で記載することができやしないかということをお聞きしたいのですが。先ほど、大変詳しい残留試験の成績が載っていましたが、例えば 2 か月

とか記載できればとよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。食品健康影響評価のところのご意見だと思います。18ページの23行目「少なくとも数か月を要する」ということで、稚魚が食べられるようになるまでの日数ということだと思うのですが、具体的な月数がわかればという、そういうご意見ですね。ありがとうございます。

○熊谷委員長 そういうことです。少し茫漠としていて、どうかなというように思いました。ただ、明確に記載できないかもしれないので、その辺は仕方ないことかと思えます。

○山手座長 このあたりは稚魚で適用した後具体的に、何か月齢、あるいは体重何 g 以上の成体というのですかね、それを出荷するとかいうような記載がもしできれば、こちらに記載したいと思いますが、今すぐわからなければ、座長預かりというにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 多分これは、標準的なマーケットサイズというのはもう決まっています。大体 800 g から 1 kg 以上ということになります。

標準の成長曲線というのは、恐らくデータとしてはあると思いますので、私のほうでも調べてみます。恐らくこれ、6 か月より短いということはある得ないと思うのですね。大体 6 カ月以上から 1 年ぐらいの期間がかかるというように思います。その辺のデータを詳しく書く必要があるということであれば、標準の成長曲線というのを調べてみます。

○山本評価第二課長 よろしいですか。事務局としても確認をしたいという補足させていただきます。

本剤の用法・用量で、稚魚 50 g 以下に使用することとしか制限的のところは規定していないということですので、リスク管理機関の農林水産省で、稚魚 50 g 以下のものに投与したときに、それが何か月間、結局、食用に供されないかと、リスク管理機関としてもどう考えるのかということをお我々としても確認しておかないと思います。フリーハンドで余り書いてしまうのもリスクがあると思いますので確認させていただきたいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

ただ今の食品健康影響評価のところ、本剤は稚魚に適用されるということですが、しかし、安全性を担保するという意味では、実際に食用に供される場合は、舞田先生のご意見では半年以上だろうということでした。しかしながら、リスク管理機関としてもきちっとした何か基準があるではないかというご意見だと思いますので、そこも含めた記載ぶりにするということで、事務局、作業をよろしく願いいたします。

そのほか、食品健康影響評価では、稚魚に適用されるということと、魚卵中にこのブロナポールが蓄積する可能性は低いということですね。最終的には、このような観点から、ブロナポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴消毒剤（パイセス）に関しては、適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトへの健康に影響を与える可能性は無視できるという結論になりますが、この点も含めてご審議すべきことがあれば、よろしく願いいたします。

特にないようでしたら、先ほどの吉田先生からの質問について確認したいと思いますが、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 こちらは「薬浴終了後 1 日」というのは「最終投与 1 日後」と同じ意味でございますので、記載を統一させていただきたいと思います。

○山手座長 そうですか。では、そのような修文ということで、よろしく願いいたします。

幾つか修文がありますが、最終的には、18 ページの食品健康影響評価の最後のところになりますが、適切に使用される限りにおいては、ヒトへの健康に影響を与える可能性は無視できるということで、この評価書をまとめたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

14 ページの 5 行目からのところに半減期について追加をするということ、それから、16 ページの 3 行目からの記載、分解経路の部分について記載を修正させていただくということ、それから、17 ページの臨床試験と安全性試験のところの「薬浴終了」あるいは「最終投与」の表現について改めさせていただくということ、それから、18 ページの出荷までの期間について、なるべく明確に記載するという。以上の部分について対応させていただきたいと考えております。

本日いただいた意見につきまして、また座長にも御相談させていただきながら、内容修正につきまして各委員の先生方にも御確認させていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

本案につきましては、その後、委員会に報告いたしますので、よろしく願いいたします。ありがとうございました。

○山手座長 どうもありがとうございました。

そのほか、何かあるでしょうか。

ないようでしたら、今月末でこの専門調査会のメンバーの 2 年の任期が終わるとい

ことです。本当に先生方には大変熱心にご協力いただきまして、おかげさまで 2 年間無事にこの専門調査会を運営することができました。私は座長としては 1 年間だけで、その前は三森先生が座長として運営されておりました。ここでお礼申し上げます。

それでは、事務局から何かありましたら、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局から、特にございませんが、座長からお話しいただきましたとおり、10 月に本専門調査会の専門委員の改選をさせていただく予定でございます。いろいろとお問い合わせや御連絡させていただきまして、申し訳ございませんでした。お忙しいところをご対応いただきまして、誠にありがとうございました。先生方におかれましては、2 年間の任期中、ご審議いただきまして、誠にありがとうございました。また、引き続き就任される先生方におかれましては、今後ともよろしくお願いいたします。

次回の専門調査会の予定でございますが、改選の都合で、まだ日程について決定をしていない状況でございます。日程については、調整をさせていただいているところでございますので、決定次第、改めてご連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)