

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第211回) 議事録

1. 日時 平成30年2月19日(月) 13:59～15:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(過酸化水素を有効成分とするふぐ目魚類およびすずき目魚類の外部寄生虫駆除剤(ムシオチール))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)

青木専門委員、青山専門委員、島田章則専門委員、島田美樹専門委員、  
須永専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、渡邊専門委員

(専門参考人)

石塚専門参考人

(食品安全委員会)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、大谷評価専門職、  
西川係員

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成30年2月16日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「過酸化水素を有効成分とするふぐ目魚類およびすずき目魚類の外部寄生虫駆除剤(ムシオチール)」

参考資料

机上配付資料1 ムシオチールの添加剤について

6. 議事内容

〇〇〇 定刻になりましたので、ただいまから第211回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専

門委員、〇〇専門委員の合計7名の専門委員が御欠席ですが、8名の専門委員の先生方の御出席を得ておりますので、このメンバーで議論を進めたいと思います。

専門参考人として、少しおくれるという連絡を頂戴しておりますが、〇〇先生にも御出席いただく予定であります。

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211回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、そちらを御覧いただきたいと思います。

議題に入る前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 本日の議事は「過酸化水素を有効成分とするふぐ目魚類およびすずき目魚類の外部寄生虫駆除剤（ムシオチール）」に係る食品健康影響評価とその他になります。

資料は本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙、それから、資料1～2は議事次第の裏面に記載をしているとおりでございます。

机上配付資料が2点、そのほか、今回の製剤に係る参考資料に関しましては、タブレットに入れて、お一人に1台ずつお机の上に置かせていただいております。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、資料等々で不足のものはございませんか。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

〇〇〇 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御報告ください。

○事務局 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書につきまして相違、その他問題等はございませんか。

（「はい」と声あり）

〇〇〇 ありがとうございます。では、議題に入りたいと思います。

議題1の「動物用医薬品（過酸化水素を有効成分とするふぐ目魚類およびすずき目魚類の外部寄生虫駆除剤（ムシオチール）」に係る食品健康影響評価」です。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 資料の御説明の前に、本日の審議の流れについて御説明いたします。

机上配付資料「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」に基づいて、本日は説明者として、申請企業である共立製薬株式会社を招致しております。

初めに、ムシオチールの評価書案の御説明を「Ⅲ．食品健康影響評価」の手前まで行い、その後御審議を行っていただき、質問事項などを取りまとめた上で、説明者が入室して質疑応答を行うという流れです。

質疑応答が終わりましたら、説明者には退席し、「Ⅲ．食品健康影響評価」の御審議をお願い

いします。

それでは、資料2を御覧ください。

まず、表紙にあるとおり、事前送付資料から修正した箇所は、専門委員または専門参考人については赤字で、事務局による修正は青字で記載しています。

3ページを御覧いただきまして、本件は、2017年12月に農林水産省より諮問された、新たに審議いただく剤ということになります。

5ページを御覧いただきまして、「1. 主剤」は、45%の過酸化水素を含む過酸化水素水です。

「2. 効能・効果」はふぐ目及びすずき目魚類の外部寄生虫の駆除ということです。

「3. 用法・用量」は表1と表2のとおり、本製剤を希釈して薬浴液を調整し、対象魚を薬浴させ、処理魚は速やかに海水中に戻すという手順で行われます。

6ページ、「4. 添加剤等」として、本製剤には〇〇が含まれています。こちらについては、後ほど、「1. ヒトに対する安全性」の項で詳しく御説明いたします。

次に、同じページの5行目、「5. 開発の経緯及び使用状況」です。

日本では、過酸化水素はふぐ目魚類及びすずき目魚類の外部寄生虫を対象とした駆除剤として既に承認されています。

今回は共立製薬株式会社から、上記寄生虫に新たにすずき目魚類の外部寄生虫である *Neobenedenia girellae* を駆除対象に加えた本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、食品健康影響評価が要請されまして。

既承認製剤があるにもかかわらず、今回新規に評価を行うということについて、補足説明をさせていただきます。既承認製剤については、食品安全委員会が設置されるよりも前に承認された剤のため、評価書はありません。今回は、既承認製剤に新たな駆除対象及び用法・用量を設定するという申請がなされたため、新規に評価書をつくることになりました。

次に、8ページの「1. ヒトに対する安全性」について御説明いたします。

まず「(1) 主剤」ですが、本製剤の主剤である過酸化水素水は、食品添加物や医療用の消毒剤として既に使用されています。

日本では食品添加物（殺菌・漂白剤）として指定されており、食品安全委員会における食品健康影響評価では、「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられることから、ADIを特定する必要はない」と判断されています。なお、6～7行目の「動物用医薬品専門調査会」は誤記のため削除いたします。

次の「(2) 添加剤」は、机上配付資料としてお配りしている「ムシオチールの添加剤について」の2ページを御覧ください。

机上配布資料は、安定剤〇〇に関する〇〇レポートと〇〇レポートという資料の内容を整理した資料です。

まず「1. 体内動態」ですが、ラットでは、〇〇は腸管からは吸収されにくく、経口投与及び静脈内投与後は速やかに排出される。経口投与の場合は主に糞から、静脈内投与の場合は主に尿から排出される。

ヒトのデータはない、ということです。

次に「2. 各種毒性試験」が行われていて、表1～5でまとめております。

まず「表1 遺伝毒性試験」ですが、*in vitro*の復帰突然変異試験は、陰性という結果が出ています。

マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験は、+S9で0～780 µg/Lで実施したところ、陽性という結果が出ておりますが、こちらについてはボックスの下の「※3」に書いておりますが、この陽性結果が出たのを受けて、フォローアップ試験が行われており、10倍の濃度に薄めて試験を行ったところ、陰性という結果であったことから、先ほどの陽性の結果はpH変動の影響によって出たものであろうとレポートでは結論づけられております。それ以外のS9を添加しない試験では、陰性という結果が出ています。

*in vivo*の試験の情報は、確認されていません。

次のページの表2は急性毒性試験の結果で、ラットとマウスで経口投与の試験が行われており、LD<sub>50</sub>は3,000 mg/kg弱という結果が出ています。

表3は「亜急性毒性試験」で、28日間と34日間と24か月の期間で試験が行われており、いずれもラットを用いた試験ですが、どの投与群でも影響は見られなかったことから、それぞれ最大用量がNOAELとなっています。

表4では「慢性毒性・発がん性試験」で、「2年間慢性毒性・発がん性試験」がラットで実施されており、発がん性は認められなかったという結果です。

4ページの表5は「生殖発生毒性試験」です。

ラットを用いた3世代生殖発生毒性試験では、投与による影響は見られなかったということで、親動物、児動物ともそれぞれ最高用量である3,000 ppmがNOAELです。

ラットを用いた催奇形性試験については、ボックスの下の「\*」で書いていますが、母動物に、最大用量の1,000 mg/kg体重/日の用量で12%の体重減少傾向が見られたということで、NOAELが500となっています。児動物は、影響が見られなかったのでNOAELは1,000以上です。

マウスの催奇形性試験は、いずれも影響が見られなかったため、最大用量の1,000がNOAELです。

【事務局より】というボックスに、表5の一番下のマウスの強制経口投与に「P」という印をつけておりますが、〇〇レポートとそのデータ資料で、CASのナンバーが違っていることについて〇〇専門委員よりコメントをいただきました。「CAS No.から検索するとATMPナトリウム塩であります。文献ではラット試験ではATMPacidが用いられていますが、マウス試験ではATMPを中和した化合物が用いられておりますのでATMPナトリウム塩を使用しているのではないのでしょうか。」

「3. その他の毒性」になりますが、「ATMPは、中程度 (moderately severe) の眼刺激性を有する。皮膚刺激性はなく、皮膚感作物質ではない」ということです。以上のことから、〇〇レポートでは、ラットの24か月間亜急性毒性試験の結果に基づいて、〇〇のNOAELを500mg/kg 体重/日以上と結論づけています。

資料2の8ページの、「(2) 添加剤」のまとめとして、「本製剤の安定剤として用いられ

ている添加剤はその使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取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。」という案をお示ししています。

次に、「2. 残留試験（ぶり）」では、ぶりについての残留試験が行われていますが、脚注にありますとおり、ぶりはすずき目魚類です。ふぐ目魚類については、既承認製剤の用量と同一もしくはそれ以下ということですので、残留試験は行われていません。

ぶりを臨床用量の最高用量で薬浴し、薬浴直後と薬浴終了24時間後のぶり体内の過酸化水素の残留性を調べたところ、全ての臓器で薬浴直後、薬浴終了24時間後ともに過酸化水素は検出されなかったという結果が出ています。

次に、28行目から「対象魚」と書いていますが、正しくは「対象動物」なので、修正します。「(1) 安全性試験（ぶり）」も残留試験と同じく、ふぐ目については既承認製剤の用量と同一もしくはそれ以下のため、安全性試験は行われていません。

ぶりに臨床用量またはその3倍量で薬浴をしたところ、3倍量投与群では、薬浴中及び薬浴後（投与日）に19尾が死亡した。死亡魚の剖検では、開口、鰓開き及び鰓の萎縮などが認められた。死亡魚の病理組織学的検査では、表皮、肝臓、脾臓、腎臓及び鰓に病変が認められた。死亡しなかった3倍量投与群では、投与後に摂餌不良が認められたということです。14日後には、病理組織学的検査が死亡しなかった3倍量投与群についても行われ、表皮、肝臓、脾臓に異常所見が認められました。

一方で、臨床用量投与群では、投与による影響は見られませんでした。

以上です

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、順に見ていきたいと思います。

先生方、まず評価に至った経緯等については、ただいまの事務局の御説明で大体御理解いただけましたか。

（「はい」と声あり）

〇〇〇 評価とはあまり関係ないことですが、既に承認されている化合物は、この申請者とは異なる企業から出されたものと理解してよろしいですか。

〇事務局 はい。

〇〇〇 ありがとうございます。そういうことだそうであります。

食品安全委員会が設置される以前に既に登録されている化合物ではあるのですが、今回は適応となる魚種が増えたことと、すずき目の魚類については、薬量をより濃度の高いところで処理するという事で、評価しましょうということになりました。

まず、本化合物についての毒性に関する部分あるいは残留に関する部分と、添加剤等に関する部分がありました。先に添加剤について説明をいただいたので、こちらについて、この机上配付資料は特に評価書には添付されないと考えてよろしいですか。

（「はい」と声あり）

〇〇〇 では、先生方の御理解のために、机上配付資料として一応、添加剤〇〇についても、

OECDの資料がございまして、一通りの試験がなされているということでありまして。特に公開するものではありませんので「てにをは」や、表の作り具合等についてというより、中身を見てください。どうぞ。

○事務局 事務局から補足をさせていただきます。

添加剤なのですが、通常、動物用医薬品の添加剤の場合は、動物用ワクチンの添加剤の評価の考え方に準じて、JECFAで設定されているとか、食品であるなどをご確認頂いているのですが、今回は、JECFAの評価はなく、また食品添加物の一種などでもございませぬ。事務局でもリスク管理機関にも照会しながら探したところ、このOECDの初期リスク評価のレポートがありました。動物用ワクチンの添加剤の評価では、通常、JECFAの評価がない等の場合は、評価書評価的に既存の資料をご確認頂いておりますので、今回もそれに準ずる形で机上配付資料を整理させていただいております。

先ほども説明しましたが、添加剤の成分名につきましてはマスキングの対象となっておりますので、最終的な評価書の中では安定剤として用いられると記載されます。

○○○ 補足ありがとうございました。そういうようなわけです。

初期リスク評価とはいえ、比較的しっかりした評価がなされているように思われまして、発がん性試験や生殖発生毒性試験のデータもここに記載してございます。

まず、机上配付資料の2ページ目ですが、表1に「遺伝毒性試験」の結果が載っておりまして、先ほどの御説明では、S9ミクスチャーを加えたマウスリンフォーマ細胞の試験では、一見陽性に見えたのだけれども、これはpHの問題であったということで、やり直したところ、陰性であった。

復帰突然変異試験は、サルモネラの株を四つ使っておりまして、いずれも陰性だったという結果であります。

これについて、○○先生、何かありますか。

○○○ このとおりで結構だと思います。

説明の中で、このマウスリンフォーマの遺伝子突然変異試験が陰性になっている表1の一番下ですが、これは「0.78  $\mu\text{L}/\text{mL}$ 」になっていて、上のほうは「 $\mu\text{g}/\text{L}$ 」なのですが、水と考えると、基本的には同じ用量と考えてよいのではないかと思います。

ですから、同じ用量で実施しているのだけれども、よくあるのは、S9MIXを溶解するのに使う緩衝液の強さを高めて、酸が入ってきても酸性にならないようにして試験をしているということではないかと思っておりますので、これでよろしいと思っております。

○○○ ありがとうございました。

私も表の体裁にはこだわらないと言いながら、下だけ「 $\mu\text{L}$ 」になっていたのでもうどうということかなと思ったのです。

○○○ もともとそのように書いてあるのです。

○○○ 恐らく、ここはこだわらずに。

○事務局 そうですね。これ以上のことは確認できませんでしたので、原文のまま御記載させていただきます。

〇〇〇 〇〇先生、何かございますか。

〇〇〇 これは原文には「 $\mu\text{L}$ 」で書いてあるのですよね。これは性状として液体ですか、粉末ですか。それによって、重さにするとすごく違うのです。私はこれは液体なのかと思っていたのですが、そうすると、比重1として考えると、0.78というのは780  $\mu\text{g}$ になるのです。だから、私は同じ量をやったのではないかと思っているのです。

〇〇〇 そうだと思いますけれどもね。書き方が違うだけではないですか。

〇〇〇 書き方は、実際に「 $\mu\text{L}$ 」をはかって、液体を加えたのではないかと思うのですが、なぜそんなことを言うかという、「※3」に「pHの変動の影響により陽性となった」と書いてあるではないですか。これはもしもpHの変動だったら、-S9でも同じpHの変動が起きているのですよね。そうすると、理由が説明にならないのです。だから、理由はわからないけれども、再実験で再現しなくて、陰性だったということではよいのではないかと私は思っていたのです。そうしないと、S9を入れたほうが普通はpHが動かないはずなのです。〇〇先生、そうですね。

〇〇〇 酵素活性をキープしなければいけないから、動いてしまったら余り意味がない。

〇〇〇 バッファー等様々なミックスが入っているので、pHは動かないはずなのです。

〇〇〇 原文を見ないと何ともわからないところです。

〇〇〇 御指摘、御議論ありがとうございました。

ただ、いずれにせよ、陰性結果であることを疑うような事象ではないということで確認いただけたらと思います。

CAS No.が一致しない点につきましても、後ろのほうの問題ですが、〇〇先生から、ATMP ナトリウム塩であると考えればつじつまが合うであろうということで、このあたりは少し微妙な点が残ってはおりますが、毒性の中身だけを見ていただくということにしますと、3ページに移っていただいて、「表2 単回投与毒性試験」は、ラットとマウスで経口の急性毒性試験が実施されていまして、いずれもLD<sub>50</sub>が3,000に近いところで、ほとんど影響がないことが確認されております。

表3で「亜急性毒性試験」、表4で「慢性毒性・発がん性試験」の結果が出ておりますが、これがまた34日間の混餌投与ですと、トップが1,000 mg/kg 体重/日で、それが一番高いのですが、ここに至るまで影響は何もない。つまり、全てNOAELであったという結果が得られております。

4ページで、繁殖毒性試験と催奇形性試験が実施されております。この中で唯一、ラットの強制経口投与の催奇形性試験で、母親の動物に辛うじて体重減少傾向が見られたのが1,000 mg/kg 体重/日ということで、もちろん児動物には何ら影響が認められないということで、この資料を見る限りでは毒性は極めて弱い安全な物質だと考えてよいように思います。

「3. その他の毒性」で見ますと、中程度の眼刺激感がある。しかし、皮膚刺激性はないし、皮膚感作性もないということでありますので、いずれにせよ、この化合物はNOAELが500 mg/kg 体重/日以上であると考えてよさそうであります。

もしも、この化合物について特段の問題がなければ、この部分は実は評価書案の6ページに

なります。冒頭の「4. 添加剤等」で、「本製剤には、安定剤が含まれている」。これは記載が残るものでありますが、3行から4行の間はマスキング部分です。

この化合物について、特段問題はないと考えて、8ページの「(2) 添加剤」で、15行目から、「本製剤の安定剤として用いられている添加剤はその使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取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。」このように事務局案ではまとめさせていただきましたが、ここについて、先生方はこのような結論でよろしゅうございましょうか。〇〇先生、このあたりで何かお考えあるいはお感じになられることはありますか。

〇〇〇 特に疑問点などはないです。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、添加物についてはこのようにするというのでまず合意をいただいて、主剤の $H_2O_2$  (過酸化水素水) そのものについて議論したいと思います。

5ページにお戻りいただいて、対象となる動物種は、ふぐ目魚類とすずき目魚類ということで、5ページの11行目から「3, 用法・用量」が記載してございます。

表1、表2でそれぞれふぐ目の魚類とすずき目の魚類の実際のレシピが出ております。このあたりの記載ぶりについて、先生方から何か確認が必要だということはございますか。

〇〇からで恐縮ですが、意味の確認でございますが、表1も表2も薬液用量や魚体総重量の下に括弧書きで「kg」あるいは「(kg以下)」と記載がありますが、この場合は、薬浴液量で表1を見ますと、「*Heterobothrium okamotoi* 未成熟虫」については、1.3 kgを1 m<sup>3</sup>の海水に加えると読んでいけばよろしいということですね。

〇事務局 はい。

〇〇〇 そうすると、その一番下で、その上は0.65 kgという表示なのだけれども、一番下の行だけグラム表示になっていて、これは「0.163」とは書かないのは、有効数字が1つ大きくなるので、このほうがわかりやすかろうということではよろしいですか。

〇事務局 はい。

〇〇〇 ということで、キログラム表示にして有効数字2桁だと少し不正確というところについては、このように「g」という記載になっております。

先生方、ここはこれで特に問題はないということではよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。では、このようにいきます。

ところどころ波線のアンダーラインがあるのは何か意味がありますか。

〇事務局 表1と表2の下線は、既承認製剤から今回の新たに申請された内容です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、ふぐ目に対しては用量は別に上がらないのだけれども、すずき目についてもむしろ下がっているわけですね。わかりました。そのように読んでいただければと思います。

〇事務局 別に大した話ではなくて念のためですが、既承認というか、別の製薬会社から販売されている過酸化水素の薬剤は35%になります。



〇〇〇 わかりました。

ということだそうですが、おおむね似たようなことだろうと思われま

す。6ページに開発の経緯が書いてございます。このあたりの記載について7ページぐらいまでは、特段問題はなからうと思われま

すが、何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」が8ページの前半部分です。

先ほどは、6行目の最後の「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における」を削除ということでしたか。

〇事務局 「動物用医薬品専門調査会」という部分を削除して、「食品安全委員会における」になります。

〇〇〇 ありがとうございます。

我々はまだ見たことがないとは思いますが、既に食品安全委員会における食品健康影響評価では、「添加物として適切に使用する場

合、安全性に懸念がないと考えられることから、ADIを特定する必要はない」と判断しているということです。ただし、これは食品添加物として使用されていることについての評価であります。

一方で、我々は動物用医薬品としての評価をするわけですから、今、わかっていることはこうであります。8ページの20行目から「2. 残留試験(ぶり)」で、これがすずき目の魚種であります。ぶりで見られております。

ぶりの残留試験では、本製剤を臨床用量の最高用量である217 mg/Lで処理したところ、残留は全くないという結果であります。当たり前の試験結果のように思われるところですが、124 gのぶりということは、かなり小さい稚魚での試験だとは思いますが、推奨濃度で処理する限り、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ですので残留はなかったという結論であります。

この点につきまして、先生方、何か疑問に思われるような点はございませんか。大丈夫ですね。

続いて、8ページの28行目から「3. 対象魚に対する安全性」ということで、3倍量の濃度で薬浴しますと、24匹のうち19匹が死亡した。死亡魚では「表皮、肝臓、脾臓、腎臓及び鰓に病変が認められた」ということですが、「臨床用量投与群では、投与による影響はみられなかった」ということです。

ここまでの記載あるいは内容につきまして、何か御疑問な点あるいはコメント等がございましたら、どうぞ御遠慮なくお聞かせください。〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 すごく細かいことなのですが、8ページの「2. 残留試験(ぶり)」の21行目の「124 g」など、単位の前に多分、全部半角があいて記載されているかと思うのですが、ところどころ、半角があいていないところがあって、3番の「50 L」や、次の31行目も「L」の前があいていないので、統一をされたほうがよいかと思

います。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局、このあたりは細かいところですが、よろしく願いいたします。

そのほか、お気づきの点などはありますか。どうぞ。

〇〇〇 既承認製剤で、使用禁止期間は設定されていますか。

〇事務局 今は既承認製剤の添付文書を確認しているだけですが、特に設定はされていないようです。

〇〇〇 わかりました。

〇〇〇 何か期間を設定したほうがよいという御意見は。

〇〇〇 いえ、使用禁止期間が設定されているかどうかの確認だけです。もし、例えば3日間などの期間が設定されていれば、それを記載すれば、24時間後に検出されないということで、十分安全性が担保できるという意味です。

〇〇〇 ありがとうございました。

そういうものがあれば、より高い次元で安全性が確保できるということですが、24時間で無残留ということであれば、通常の流通経路を考えますと、ヒトが食べるときには確実に24時間は超えていると思ってよろしいのではないかと思います。

そうしますと、先ほど事務局から御説明があったように、ここで申請者にお入りいただくことになるのですが、先生方で何か申請者にお尋ねになりたいこと、あるいは確認されたいこと等はございますか。〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 今回のことではなくて、既に承認されているものも同じ安定剤だったのですか。

〇事務局 そちらについては、特に公表されている情報はございませんので、わかりません。

〇〇〇 既承認なので、原体しかわかりません。

〇〇〇 原体しかやっていないのですね。では、過酸化水素だけをやっていたわけですか。

〇事務局 既承認の製剤そのものが、食品安全委員会ができる前に承認をされておりますので、特に既承認の製剤はこちらでは評価はしておりません。

〇事務局 何が添加剤として入っているかはわからないのです。

〇〇〇 何が入っているかはわからないということなのですね。わかりました。

〇事務局 食品安全委員会はあくまで過酸化水素水が漂白剤あるいは殺菌剤として使用される限り問題ないと言っているだけだということですね。

そういうことで、残念ながら既承認剤についてはわからないということですが、もし特段のお尋ねがなければ、申請者には開発の経緯だけかいつまんで御説明いただいて、もしその御説明の中でお気づきの点、あるいはお尋ねになりたい点が出てきたら、そこで先生方に何か質問はないかと私からお尋ねしますので、そこでお尋ねいただくということで申請者に入らせていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 では、そのようにしたいと思います。お願いします。

どうぞ。

〇〇〇 ご参考までに教えて頂きたいのですが、今回、ここに記載してあります3~4種類の寄生虫は、ふぐ目魚類あるいはすずき目魚類の代表的な寄生虫なのですか。

〇〇〇 私からお答えします。

「*Heterobothrium okamotoi*」は、とらふぐの非常に特徴的なというか、一番被害の大きい

寄生虫で全ての養殖のとらふぐの寄生虫としては、被害の大きい寄生虫です。

すずき目魚類も同じでして、「*Benedenia seriolae*」、「*Neobenedeniagirellae*」は、外部の寄生虫としては非常に被害の大きいものです。

一番下の「*Bivagina tai*」は、マダイの鰓に寄生する寄生虫で、これも被害の大きい寄生虫であることは間違いありません。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

〇〇〇 では、申請者にお入りいただきたくと思います。

(申請者入室)

〇〇〇 どうぞおかけください。

それでは、専門調査会を再開したいと思います。

本日は、お忙しい中、御出席いただきましてありがとうございました。

大変恐縮ですが、最初にお三人の皆様から、簡単な自己紹介をいただいて、その後に、今回承認申請された製品がどのような目的で開発されたものであるか、あるいは製品の概要等について、5～10分程度で簡単にお話しただけたらと思います。

大変失礼ですが、まず自己紹介をお願いいたします。

〇説明者 共立製薬株式会社の〇〇と申します。よろしくお願ひ申し上げます。

〇説明者 共立製薬株式会社の〇〇と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

〇説明者 株式会社ADEKAの〇〇と言います。本日はよろしくお願ひいたします。

〇〇〇 では、先ほどお願ひしたとおり、これから簡単に製品開発の目的や概要などをお話しただいて、それについても委員の先生方から質問があれば、申請者にお伺いさせていただきますので、どうぞリラックスして、簡単に概要を御説明ください。お願ひいたします。

〇説明者 それでは、申請製剤「ムシオチール」につきまして、概要を御説明させていただきます。

本製剤は、ふぐ目魚類及びすずき目魚類の外部寄生虫の駆除を目的とした製剤です。

成分は45%過酸化水素水で、既承認製剤のマリンサワーSP45と同一の成分分量です。

既承認製剤の用法・用量、効能・効果に加え、新規の用法・用量並びに効能・効果の追加を申請しております。

まず、ふぐ目については、既承認の用量では「*Heterobothrium okamotoi*」を対象とした場合、現場海水1 m<sup>3</sup>当たり本剤1.3 kgの割合となるように加えまして、20～30分間薬浴いたします。

また「*Pseudocaligus fugu*」につきましては、0.65 kgで20分間薬浴します。

「*Neobenedenia girellae*」の場合は、従来の0.65 kgで20分間の薬浴に加えて、3分の1から4分の1倍濃度に相当します163～217 mgで30分間薬浴する方法を追加しております。

すずき目魚類では、既承認の用量では1 m<sup>3</sup>当たり0.65 kgで3分間の薬浴ですが、新規用量としましては、「*Benedenia seriolae*」及び効能・効果の追加の対象であります「*Neobenedenia girellae*」で3分の1から4分の1倍濃度の163～217 mgで30分間の薬浴を、また「*Bivagina tai*」

につきましては、217 mgで30～60分間の薬浴を新たに追加しております。

続いて、開発の経緯につきまして、簡単に御説明いたします。

水産養殖における寄生虫被害は大きく、中でもハダムシ症は夏場に大きな被害を生じています。ハダムシ駆虫剤としては、既に過酸化水素などの製剤が市販されていますが、依然としてハダムシ症は大きな問題となっています。

現在、ハダムシ対策としましてメインで使われています過酸化水素水につきましては、既存の薬浴方法は、特に夏場の高水温時に魚への負担が大きく、酸欠や薬害等の危険性が高いことが問題になってきました。また3分間というごく短い時間で魚を処理しなければならず、現場で使いやすいものとは言えませんでした。このような状況から、現場ではより安全な薬浴が望まれてきました。

そこで本剤では、既承認製剤との同等性を確認した上で、それより低濃度で処理する薬浴方法を見出し、申請に至りました。

各種試験成績につきましては、新規用量の魚に対する安全性及び残留性について絞って御説明させていただきます。

まず新規用量の魚に対するGLP安全性試験を行い、常用量で薬浴した場合に問題は認められず、安全性が確認されました。

続いて本剤の吸収等試験ですが、新規用量のうち、最高濃度及び最長薬浴時間に相当します、217 mgで60分間薬浴した直後及びその24時間後に、ぶりの筋肉及び各臓器を調べましたところ、いずれも過酸化水素は検出されず、残留性は認められないものと判断いたしました。

冒頭で申し上げましたとおり、本剤はすずき目魚類での用量におきましては、既承認製剤よりも濃度が3分の1から4分の1倍に下がるものの、薬浴時間が30分間と長くなります。

一方、魚種は異なりますが、ふぐ目ではこの新規用量の最高濃度よりも6倍濃い濃度で、同じく30分間の薬浴が既に承認されておりまして、この既承認の用量においても休薬期間は設定されておりません。

今回、新たに追加する用量は、いずれもふぐ目で既に認められている薬浴濃度や時間を超えることはありませんので、魚における残留性については問題ないと判断しております。

以上で説明を終わらせていただきます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明につきまして、先生方から何か御質問あるいは御確認事項等はございますか。よろしいですか。

大変恐縮ですが、〇〇から一つだけ。

これは単なる確認ですが、この薬浴液量ですが、217 mgは「/L」という単位で、1 m<sup>3</sup>当たりだと217 gと理解すればよろしいですね。

〇説明者 はい。1 m<sup>3</sup>当たりに対して217 gでございます。

〇〇〇 ありがとうございました。

では、もし特に質問がなければ、これで説明はおしまいにしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 その他特段御質問等はありませんので、本日はどうもありがとうございました。

(申請者退室)

〇〇〇 では、審議に戻りたいと思います。

先ほどの説明は、ほぼ評価書の内容と同じだったと思います。若干、表1、表2と比較しまして、こちらは「kg」もしくは「g/m<sup>3</sup>」単位が、先ほどの説明では「mg」だけおっしゃったのですが、これは評価書の8ページの20行目から書いてある「2. 残留試験」で、「217 mg/L」のこの値のほうをおっしゃっていたということで、若干混乱しましたが、特に問題はなかったように思います。

ただいまの申請者の説明について、何か先生方から御意見あるいはコメントなどはございますか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 では、引き続き事務局から「Ⅲ. 食品健康影響評価」の部分の説明をお願いしたいと思います。

〇事務局 それでは、資料2の10ページを御覧ください。

読み上げる前に、一点修正があります。

2行目に「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における」とありますが、「食品安全委員会における」に修正いたします。

それでは、読み上げます。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

本剤の主剤である過酸化水素は、食品安全委員会における食品健康影響評価では、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられることから、ADIを特定する必要はないと判断している。

本剤剤に使用されている添加剤は、その使用状況及び本剤剤の用法・用量を考慮すると、本剤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答えた。

残留試験の結果、観察を行った全ての臓器で、薬浴直後及び薬浴終了24時間後に過酸化水素は検出されなかった。

ぶりに対する安全性試験の結果、3倍量投与群では投与による影響はみられたが、臨床用量投与群では投与による影響がみられなかった。

以上のことから、本剤剤を適切に使用する限り、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。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

ふだんの剤と比べると、非常にあっさりした結論であります。先生方、いかがでしょうか。この食品健康影響評価の結論で同意いただけますか。どうぞ。

〇〇〇 私が勘違いしているのかもしれないのですが、10ページなのですが、結論は同じなのですが、今、申請者からの説明もあったのですが、残留しないことも大きな要因なのですよね。

そのことがヒトへの健康影響を無視できる程度というのは、これは添加物については添加物として使用されている量においてですよね。

ですから、先ほどのを見ると、0.105 mg/kg体重/日ぐらいではよいだろうということなのですが、今回は残らないことも健康影響を無視できる程度ということに入るのであれば、私が考え方の勘違いをしているのかもしれないのですが、7行目と8行目が5行目と6行目の文章より前に来ることはないのですか。

〇〇〇 事務局、御指摘の意味はわかりますか。

〇事務局 これは評価書の順番で書いていまして、8ページの「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」というところで、通常、動物用医薬品の評価は、「1. ヒトに対する安全性」として、主剤の安全性と製剤の中に含まれている成分の安全性を記載し、その後で、「2. 」として製剤として使った場合の残留試験と「3. 」として対象動物に対する安全性、の三本立てで記載しておりますので、その順番で書いていて、製剤として使用した場合に、その結果がどうかというのが最後の結論になるという整理なのですが、そういったお答えでよろしいでしょうか。

〇〇〇 ある意味では、11行目、12行目でもう一回復唱していただいているということですね。

〇事務局 そうですね。

〇〇〇 わかりました。それならばよいです。

〇〇〇 よろしいですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 あるいは、気になるのであれば、7行目に「本製剤を用いた残留試験の結果」みたいに一言補ったほうがわかりやすいですか。それも必要ないですか。いかがですか。

〇〇〇 このままでも私は特に問題ないです。

〇〇〇 よろしいですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 では、ここはこのままとさせていただきたいと思います。

そのほかに、先生方から何かコメント等はございますか。〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 前に戻ってもよろしいですか。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 「(1) 安全性試験(ぶり)」の記載なのですが、病理組織検査で「表皮、肝臓、脾臓、腎臓及び鰓に病変が認められた」とあるのですが、もとの報告書を見ると、これは過酸化水素以外の影響も含んでいるのではないかと思うので、ここは過酸化水素の影響で何があったのかを整理して記載すべきではないかと思うのです。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

これは参考資料か何かを見れば載っていますか。今日は時間に余裕がありますので、確認いたしましょうか。

〇事務局 タブレットを開いていただきまして、タイトルが参照1-4-20の2、追加申請9.1で、表紙が長いのですが、試験の報告書自体はこれで、その後、全部で88ページになりますが、報告書自体はこちらになります。

〇〇〇 この最終報告書「X223のぶりにおける低濃度長時間薬浴による安全性試験」というタイトルですね。これをくくっていくと、GLP証明書等々があって、ページでいくと何ページあたりに病変が出ているかはすぐ出ますか。

〇〇〇 57ページに一覧表があります。

〇〇〇 57ページですか。ありがとうございます。

そうすると、ここではずらずらと組織所見が出てはいますが、いわゆる過酸化水素の影響なのか、あるいは添加剤のせいなのかはこの表だけではわからないですか。本文に何か書いていますか。

〇事務局 一応、18ページあたりからが、病理組織学的検査の文章になります。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 34ページに被験物質と病理組織変化の関連性の考察が載っています。

〇〇〇 ありがとうございます。34ページですか。

〇事務局 23ページですね。白いところに「23」と書いてあって、ファイル上だと「34/88」というところです。

〇〇〇 そうすると「少なくとも開口、鰓蓋開き及び鰓、弁の萎縮が観察されたことから、これらは被験物質の投与による急性的な影響により生じた障害と考える」。これは少し長いですね。

〇〇〇 もう一つ下のパラグラフの、「これらの検査において死因につながった」というところで、一応、書かれている所見は被験物質投与に起因するという考察を試験者はされているようです。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、少なくともこの評価書に記載されている病変は全て被験物質のせいだと考察されていると考えてよろしいですか。〇〇先生、いかがですか。

〇〇〇 これは二つのサンプルで調べていて、一つは薬浴直後に死亡した魚を調べていることと、あとは14日間生き残った魚について調べていることの大きく二つがあるわけです。薬浴直後に死亡した魚の病変の中で、例えば、肝臓などはそんなに短時間に病変が出るのかということがあって、それはもともとその魚が持っていた病変かもしれないという疑いがあるって、それについて整理する必要があると思います。

一般的に、この鰓蓋あるいは口を開いて死ぬのは、典型的な酸欠で死ぬ症状でして、そういう意味でいえば、これは鰓の病変が原因で死んだという考察は正しいと思います。そのあたりは、この報告書を引用してもよいと思います。

薬浴直後の死亡魚と、14日間生き残った後の魚の所見は、どれが本当に過酸化水素の影響による病変なのかを、この報告書をもう少し整理して、要約して記載する必要があると思いました。

〇〇〇 そういたしますと、ここから書くべきは、過酸化水素ですから高濃度になれば死ぬだろうというのは、呼吸ができませんから容易に想像がつくのですが、そういたしますと、例えば「投与直後に死亡したのは、急性影響と思われる鰓の障害」といった書き方をして、先生に

文言を考えていただけるとありがたいのです。

しかし、特にこれはずっと14日間つけ続けていたのではなくて、一回引き上げてわかったということなので、14日間投与後にはあったのか、なかったのかといったことを書いておいたほうがよいという御示唆でしょうか。

〇〇〇 実はこういう病変というのは、一般的に見られる病変でもあるのです。毒性影響として出てきた所見かというのと、必ずしもそうではないのではないかという所見だと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうなると、ここはエキスパートジャッジで〇〇先生がそうおっしゃったのであれば、14日後には所見が認められたが、この剤の投与による影響ではないとこの専門調査会は判断したとか、投与による影響ではなかったということになるのですか。それとも、ぶりの安全性については特にうちの所掌ではない。というのは、うちはヒトがこれを食べてどうなったかを見るということになりますか。

まず、ここの文言の記載は、うちの管轄かどうかは一点と、もしそうであるならば、まず14日間で投与直後には急性影響の鰓の病変で死んだけれども、その後には特に投与による毒性所見は見られなかったことを修正することになります。

〇〇〇 事務局は何かありますか。

〇事務局 まず、対象動物に対する安全性は評価書に書くのか書かないのかというところは、一応、通常は製剤の評価書で、ヒトに対する安全性と残留試験と対象動物に対する安全性を書いているということで、対象動物の安全性というのは、投与された動物がどうかという話で、投与された動物が健康な状態でヒトに摂取されるのかというところを間接的に見ているという意味で通常は書いているものになります。

この部分ですが、例えば、臨床用量投与群では投与による影響は見られなかったということで、臨床用量で見られた影響は過酸化水素も含めて製剤に関するものではないということで記載はしておりますので、3倍用量投与群についてこういう所見が見られたが、投与によるものかどうかはわからなかった等といった追記をするといったことは考えられるかと思います。

それについては、確かにもとの申請書にも記載しておりませんので、先生方から案文を頂けるか、今、事務局で申し上げたような感じの案文でよろしいかどうかを御検討いただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

一応、23ページの⑥の記載を見る限り、真ん中より少し上ぐらいから、「肝臓、腎臓における空胞及び肝臓の細胞壊死及び単核細胞浸潤については、被験物質投与による一連の生体的反応により生じたものと推測する。さらに、脾臓においては被験物質投与に起因したマクロファージによる生体防護反応が顕著にあらわれたものと思われる」云々ということで、いずれも被験物質の投与に関連したものだと考察されてはおりますので、このうちでどれとどれは除外するという必要はないのではないかという感じですか。〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 毒性の所見が用量依存性で出ているのであれば、それはそのとおりに記載してもよろしいかなとは思っています。



〇〇〇 ありがとうございます。

では、一応この部分は〇〇でお預かりさせていただいて、大変申しわけありませんが、〇〇先生の方で見て、申請者からの報告によると、被験物質投与によるものと推測されたとか、思われたなどを書いてあるうちで、修正すべきというところがありましたら、事務局宛てにこれとこれはこういう表現でという御示唆をいただくことはできますか。よろしくお願ひいたします。

そのほかに何かございますか。よろしいですか。

では、これまでの審議をもとにして、ムシオチールの評価をまとめたいと思います。

幾つかの確認事項と文言の修正を〇〇がお預かりしたところではありますが、ムシオチールに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、「本製剤を適切に使用する限り、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」ということで、資料2をもとに報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員には、必要に応じて御意見等をお伺ひしたいと思いますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

事務局は、そのような趣旨で作業をお進めください。

〇事務局 承知いたしました。

本件については、先生方にご確認頂いた後、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめて、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、「(2) その他」に移りたいと思いますが、事務局から何かございますか。

〇事務局 本日もどうもありがとうございました。

「(2) その他」としては特にございませんが、以前、開催通知の際に御案内させていただいておりますが、本日はこの後、打合せ会を行いますので、引き続きどうぞよろしくお願ひいたします。

なお、次回の調査会に関しましては、3月29日木曜日の午後を予定しております。議題等につきましては、後日、改めて御連絡をさせていただきますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

〇〇〇 以上をもちまして、閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)