

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 154 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 6 月 21 日 (金) 16 : 21 ~ 17 : 22

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (ピルビン酸メチル、ピルビン酸メチルを有効成分とするふぐ目魚類の外部寄生虫駆除剤 (マリンディップ)) 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、寺本専門委員、頭金専門委員、能美専門委員、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)

三森委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田評価調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、渡邊係長

5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品評価書「ピルビン酸メチル、ピルビン酸メチルを有効成分とするふぐ目魚類の外部寄生虫駆除剤 (マリンディップ)」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、第 154 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

石川整専門委員、天間専門委員、福所専門委員、山崎専門委員の 4 名の専門委員が御欠席でございます。全部で 11 名の委員で審議を進めていきたいと思っております。

それでは、全体のスケジュールにつきまして、お手元の第 154 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されていますので、御覧いただきたいと思います。

それでは、事務局より資料の確認をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事でございますが、動物用医薬品 1 品目に関します食品健康影響評価とその他でございます。

資料について御確認をお願いいたします。お配りしております本日の議事次第、座席表の 2 枚紙でございます。それから、資料 1 といたしまして、「ピルビン酸メチル及びピルビン酸メチルを有効成分とするふぐ目魚類の寄生虫駆除剤（マリンディップ）」の評価書案となっております。

それから、参考資料として、本製剤に関します資料をお配りしております。

また、机上配布資料として、「審議製剤の審議のポイント」をお配りしております。

そのほか、こちらの製剤に関します申請資料等につきまして、お二方に 1 冊ずつでございますがお配りしております。

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。

以上でございます。

○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きまして御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から事前に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、委員会決定の規定に該当いたします「調査審議に参加しない事由」に該当する先生方はいらっしゃらないということでございます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ただ今の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 1 に入らせていただきます。動物用医薬品「ピルビン酸メチル及びピルビン酸メチルを有効成分とするふぐ目魚類の寄生虫駆除剤（マリンディップ）」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から御説明よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料 1 を御用意いただきたいと思います。

動物用医薬品「ピルビン酸メチル及びピルビン酸メチルを有効成分とするふぐ目魚類の寄生虫駆除剤（マリンディップ）」の食品健康影響評価についての評価書案でございます。

2 ページをお願いいたします。こちらに審議の経緯がございます。こちらのピルビン酸メチル及びピルビン酸メチルを主剤とする製剤、マリンディップにつきましては、少し前になってしまうのですが、2009 年 11 月に農林水産省及び厚生労働省から評価要請を受けたものでございます。

こちらにつきまして、事務局で資料の内容について確認いたしましたところ、本成分の動態

等で疑義がございましたので、動態の御担当の先生、あるいは水産薬関係の御担当の先生に事前に御相談、御確認をいただいております。

その御意見等に基づきまして、リスク管理機関に追加資料の提出をお願いいたしまして、動態、あるいは代謝等に関する資料が提出されましたことから、今般御審議いただくものでございます。

まず、薬物動態関係と残留試験につきまして御説明させていただきまして、その後で本製剤に係る評価の方向性について御審議いただければと考えております。

続きまして、4 ページをお願いいたします。Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要でございます。

本製剤の主剤でございますピルビン酸メチルの一般名、化学名、分子式等につきまして、概要を表 1 にまとめております。

次に、本製剤の用法・用量、効能・効果でございますが、本製剤につきましてはシュードカリグス・フグというふぐ目魚類の外部寄生虫を駆除する目的で本製剤を希釈した海水にふぐを薬浴するものでございます。また、本製剤につきましては、添加剤は使用されていないことを記載しております。

次に、21 行目から、5．開発の経緯及び使用状況でございます。

本製剤の対象疾病でございますカリグス症は甲殻類のシュードカリグス・フグがふぐ目魚類の体表面に寄生する外部寄生虫症でございます。この疾病につきましては、多数の寄生によって魚が摂食障害にかかったり、かゆみから魚が体を生け簀の壁や網などにこすりつけたりすることで魚体に傷がつき、そこから細菌の二次感染が起こりまして死亡する魚が出てくるものでございます。

次のページをお願いいたします。

本疾病の治療薬といたしましては、過酸化水素水を有効成分とする製剤が既に承認されておりますが、水温の上昇等で効果が低減するという可能性があるため、このピルビン酸メチルを主剤とするこの製剤が開発されております。

ピルビン酸メチルを有効成分とする動物用医薬品及びヒト用医薬品については、国内、あるいは海外では使用されておられません。我が国におきましては、このピルビン酸メチルについては指定添加物として、香料での使用が認められております。

また、EU におきましても食品添加物、こちらも **flavouring agent** の用途でございますが、使用が認められております。

次に、13 行目からⅡ．安全性に係る知見の概要でございます。

まず、薬物動態及び残留について記載しておりますが、(1) は分布・代謝試験でございます。とらふぐを本剤で薬浴しておりますが、各組織中のピルビン酸メチル濃度につきましては、薬浴終了直後から検出限界未満ですので、ピルビン酸メチル自体は検出されないとなっております。

こちらの組織中からは、唯一乳酸メチルのみが検出されておまして、この乳酸メチルがピルビン酸メチルの代謝物の可能性があると考えられたと記載しております。

本試験での各組織中の乳酸メチルの濃度については、次の 6 ページの表 2 にまとめております。

次に 8 行目から (2) 代謝試験でございます。

とらふぐにおける乳酸メチルの最終的な消長を確認した試験でございます。結果については、15 行目から記載してございますが、乳酸メチルにつきましては、薬浴終了直後に血液、皮膚、筋肉及び腎臓からそれぞれ検出されましたが、薬浴終了 1 日後には検出限界未満となっております。

次の 7 ページをお願いいたします。

(3) では、とらふぐから筋肉及び肝臓を取り出しまして、それらをホモジナイズしたもの、あるいはホモジナイズしないものにピルビン酸メチルを添加いたしまして、乳酸メチルの濃度を測定した *in vitro* の試験が実施されております。

結果については、表 4 に記載しておりますが、ホモジナイズ処理した肝臓の乳酸メチルの濃度は添加直後に比べまして、添加 30 分後で低下しております。

また、ホモジナイズした筋肉及びホモジナイズしていない筋肉及び肝臓では、時間の経過とともに乳酸メチルの濃度が上昇いたしまして、特に肝臓の添加 30 分後で最も高い濃度となっております。

これらのことから、このピルビン酸メチルは肝臓において乳酸メチルに代謝されるものと考えられたと記載しております。

次に 8 ページをお願いいたします。こちらに *in vitro* 試験の続きがございますが、ウサギの筋肉を由来といたします乳酸脱水素酵素 (LDH) を用いて、ピルビン酸メチルの乳酸メチルへの変換を調べた試験では、ピルビン酸メチルは LDH によって触媒される反応の基質となることが報告されております。また、とらふぐにも LDH をコードする遺伝子を有していることが報告されております。

これらのことから、このとらふぐの代謝試験等でみられた乳酸メチルはピルビン酸メチルの代謝物であると考えられたと記載しております。

次に、13 行目から残留試験でございます。

まず、(4) の残留試験でございます。

とらふぐを本剤で薬浴いたしまして、筋肉及び皮膚のピルビン酸メチル及び乳酸メチルの測定を行っております。ピルビン酸メチルにつきましては、薬浴終了直後から定量限界未満でしたが、一方、乳酸メチルにつきましては、次のページの表 5 に結果をまとめてございますが、組織から検出されております。

また、こちらの試験では、薬浴を行っていない対照群からも乳酸メチルが検出されたとの結果が出ております。

こちらの次の 9 ページの (5) にも同様に残留試験を記載しております。こちらにおいても、薬浴直後の筋肉及び皮膚からのピルビン酸メチルは検出されませんでした。

また、表 6 にあるとおり、乳酸メチルについては筋肉から検出されたという成績でございます。

まして、こちらの残留試験においても、薬浴を行っていない対照群で、微量の乳酸メチルが検出されたとの結果になっております。

このようにピルビン酸メチルの薬浴を行っていないとらふぐから乳酸メチルが検出されたことについて、この乳酸メチルの由来を次の 25 行目からの (6) で検討しております。

10 ページをお願いいたします。

最初に海水中のピルビン酸メチルの安定性を確認しておりまして、4 行目から人工海水中の安定性を確認した試験を実施しております。

結果を表 7 にまとめておりますが、人工海水中では、特に 300 µg/mL の添加において、添加 300 分後においても、ピルビン酸メチル及びピルビン酸が検出されたとなっております。

また、次の 19 行目から b. の天然海水中の安定性を確認した試験を実施しております。

ピルビン酸メチルにつきましては、天然海水中でピルビン酸に分解されますが、乳酸メチルの濃度については、このピルビン酸メチル添加後の変化がなかったとのことで、ピルビン酸メチルは天然海水中で乳酸メチルに分解されることはないという結論になっております。

11 ページをお願いいたします。

海水中におけるピルビン酸メチルから乳酸メチルへの分解が否定されたことから、その他の要因として、この残留試験に使用したふぐの飼料中の乳酸メチルについて検討した成績を記載しております。

結果を表 9 にまとめておりますが、残留試験で使用した飼料を含めまして、とらふぐ用の飼料中から乳酸メチルが検出されたとの結果になっております。

また、22 行目から、とらふぐ用飼料の主要な原材料である魚粉中の乳酸メチルの濃度を測定しております。

結果は、次の 12 ページ上の表 10 にまとめております。試験した全ての魚粉から乳酸メチルが検出されたとの結果になっております。

以上のことから、この薬浴を行わなかったとらふぐから検出された乳酸メチルの由来については、魚粉である可能性が高いということを記載しております。

次に、③の給餌による影響を確認した試験でございますが、薬浴を行わなかったとらふぐから検出された乳酸メチルの由来が魚粉である可能性があるということで、飼料給与の停止、あるいは再開によってとらふぐ中の乳酸メチルに変動があるかを検討しております。結果を表 11 にまとめておりますが、とらふぐの筋肉中の乳酸メチル濃度につきましては、飼料の給与を停止してから減少する傾向にありまして、飼料の給与を再開いたしますと上昇する傾向がみられております。

また、18 行目から天然とらふぐの乳酸メチルの濃度を測定した試験を記載しております。

天然とらふぐからも、8 ページ及び 9 ページの残留試験とほぼ同程度の濃度の乳酸メチルが検出された成績になっております。

27 行目から⑤として食品中の乳酸メチル濃度について記載しております。

乳酸メチルにつきましては、イワシ、大豆濃口醤油に含まれていることが報告されております。

す。

また、市販のマイワシやカタクチイワシからも乳酸メチルが検出されたことを記載しております。

これらの代謝、残留試験等につきまして、事前に審議のポイントを先生方にお送りさせていただきまして、頭金先生、舞田先生から御意見等をいただいております。別紙でお配りしております机上配布資料を御覧いただきたいと思います。

こちらの中ほどから審議のポイントの1.として記載しておりますが、ピルビン酸メチルを薬浴したとらふぐからはピルビン酸メチルは検出されていないこと、代謝物については動態試験で乳酸メチルが出たのみであったこと、また、先ほどのウサギのLDHの所見やとらふぐもLDHの遺伝子を持っていることから、乳酸メチルについては、ピルビン酸メチルの代謝物と考えてよろしいかとの御質問を先生方にお送りしております。

こちらについては、頭金先生から「乳酸メチルがピルビン酸メチルの代謝物であると考えてよいと思います」というコメントをいただいております。

また、2.として、残留試験で対照群からも乳酸メチルが検出されていること、海水、飼料等の検討の結果から、対照群から検出された乳酸メチルについては飼料中の影響と考えてよろしいかという御質問をさせていただいております。

こちらについては、頭金先生から「残留試験の対照群や投与群でみられた乳酸メチルは、餌由来と考えられます」というコメントをいただいております。

また、舞田先生からでございますが、「養殖とらふぐの場合は、飼料中の乳酸メチルの影響がないとは言えないと思います。しかし、天然とらふぐは養殖とらふぐとは摂取している餌は異なります。天然では藻類、軟体動物、無脊椎動物などが餌になるということで、いつどのような餌を食べたかによって、餌の影響を判断することは難しいので、天然とらふぐから乳酸メチルが検出されたことをもって、飼料による影響とみなすことはできないのではないかと思います。給与の有無による筋肉中の乳酸メチル濃度の増減傾向については、有意な変動とは考えにくいこと、生イワシの筋肉からも検出されるなどから一定量の乳酸メチルは魚類の体内で生成する内因性の乳酸メチルと考えたほうがよろしいのではないのでしょうか」というコメントをいただいております。

また、3.として、常用量の2倍の濃度で行われた残留試験で、薬浴1日後以降検出された乳酸メチルの濃度は天然とらふぐと同程度と考えてよろしいでしょうかという質問に対しましては、頭金先生、舞田先生より「同程度でよいと考えてよろしい」というコメントをいただいております。

以上の審議のポイントの頂戴いたしましたコメントを踏まえまして、御審議いただければと考えております。

代謝試験、残留試験についてまで、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございました。

ピルビン酸メチルですが、ふぐ目魚類の外部寄生虫の駆除剤であるということで、ただ今、

薬物動態、代謝及び残留試験まで御説明していただきました。

審議のポイントについては、事務局でまとめたものがございます。こちらの審議のポイントにつきましては後ほど御議論いただくとして、御説明いただいた評価書案の 13 ページまでに関しまして修文、あるいは御意見等あれば、まずそこから確認を進めていきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

審議のポイントにつきましては、机上配布資料で確認していきたいと思いますが、いかがでしょうか。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 4 ページのシュードカリグス・フグの寄生部位は、体表ではなくてえらではないかと思うのですが、カリグス症というのは、多分えらの寄生虫症だと思いますので、確認をお願いいたします。

○山手座長 事務局、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 これは確認させていただきまして、必要であれば修正させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○山手座長 それ以外で、各試験に関しましていかがでしょうか。薬物動態や残留試験成績の評価、あるいは見方ということになります。

ないようでしたら、机上配布資料の審議のポイントについての議論を進めていきたいと思います。

まず、1. として、ピルビン酸メチルは薬浴したとらふぐから検出されていないということ、とらふぐは LDH をコードする遺伝子を持っているので、*in vitro* の試験ですが、肝臓、筋肉で乳酸メチルの生成がみられるということかと思います。

これに関しまして、頭金先生からは代謝物であるということによいということですが、舞田先生はいかがでしょう。

○舞田専門委員 LDH が触媒するという反応であるならば、実際に魚の LDH 活性を測ったら、筋肉中と肝臓中に非常に高い活性がとれますので、これは間違いないのではないかと思います。

ですから、評価書案にウサギのデータを記載したということで代謝物と考える根拠が一つ増えたという捉え方かと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

頭金先生、何か追加のコメント等ありましたらお願いいたします。

○頭金専門委員 *in vitro* の試験でも認められておりますので、乳酸メチルがピルビン酸メチルから生成することは間違いないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして審議のポイントですが、最後に書いてありますように、薬浴によるものではなく飼料の影響と考えてよいかという点ですが、頭金先生は餌由来と考えられると。舞田先生は必ずしもそうではなくて、筋肉、そういうところから検出されることから一定量は生

体内で生成されると考えるということですが、これに関しては、お二方の御意見、どちらも薬浴によるものではないということは一貫しているという理解でよろしいのでしょうか。何か追加のコメント等があればお願いいたします。

頭金先生、お願いいたします。

○頭金専門委員 舞田先生は、天然とらふぐと同じだからということは理由にならないのではないか、ということですね。それは確かにそういうことは言えると思います。餌の影響と理解したときに私が根拠にしましたのが 12 ページの表 11 になります。このデータをどう捉えるかということだと思うのです。これは休餌したときと、それから給餌を再開したときの乳酸メチルの濃度を測定しているのですが、給餌をやめると、徐々に乳酸メチルが休餌 6 日間で減っているというように見えます。それから、給餌を再開したときに、給餌 7 日目で 0.104 $\mu\text{g/g}$ という結果になります。これを上昇傾向と理解すれば、餌に由来するかどうかと判断がつくのではないかと思います。

これらの結果から、私は餌を除くことによって落ちて、また再開することによって増える傾向にあるというように考えて、餌の影響ではないかと推測しました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。舞田先生、いかがですか。

○舞田専門委員 私も判断の根拠はこの表 11 のデータです。それで、魚の場合に非常に個体差が大きくて、統計的に有意な差があるかないかというところは非常に重要な判断基準になるということで、実は、この表のデータについて生データがございましたので統計処理を実施してみました。

そうすると、導入後 4 日目から 14 日目のこの間のデータに有意差はありませんでした。有意差があったのは、休餌 0 日後に対して休餌 4 日後、それから給餌 7 日後が有意に低いというデータが出ました。

そうすると、餌をやって 4 日間餌をとめて測ると、有意に低下するというデータになるわけですが、餌を 4 日以上休むということは、これは非常に魚にとっては代謝を抑制する重要な要因になるわけです。そうすると、休餌 4 日目に有意に下がるというデータが餌からの移行がなくなるというようにみるよりは、むしろ代謝が下がることによって生成が減るという見方のほうが正しいのではないかという気がしております。

ということでいきますと、導入後 4 日目から 14 日目の間に有意差がないということで、これは給餌が再開されたことによって餌由来の乳酸メチルは移行して増えたという解釈はできないということになりますので、そういう点でいくと、どちらかというと、餌によって蓄積量が変わるというよりは、むしろ内因性の乳酸メチルであって生成量が変わるという解釈のほうが正しいのではないかなというように私は考えました。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方で表 11 を見て、お二方の御意見を踏まえて何かコメント、あるいはお考えがあればお願いいたします。

基本的には薬浴ではなく餌の影響であったり、体内での代謝によってこの乳酸メチルというのは生成されるという観点では御意見は一致されているので、このあたりを 12 ページの③に今お話しされたような内容をつけ加える必要があるということによいでしょうか。基本的には乳酸メチルは薬浴のみに由来するものではないということにはつながると思いますので、専門委員の先生方、そういう方向性でよろしいでしょうか。

山添委員、お願いいたします。

○山添委員 さっき言うのを忘れたのですが、一つだけ。

魚類のことよくわからないのですが、ピルビン酸からできてくる乳酸メチルというのは L 体ですか、それとも D 体ですか。要するに立体特異的にできるのかできないのか。

○山手座長 どなたか。

○頭金専門委員 ほ乳類の LDH だと立体特異性が出ますよね。しかし、魚類ではわかりません。

○舞田専門委員 例えば、アミノ酸の相同性がほ乳類と全く同率かということ、必ずしもそうではないので、魚類では、立体異性体について全くデータがないのではないかと思うのです。

○山添委員 魚類ではデータはない。

○舞田専門委員 ええ、L 体か D 体かのデータというのは。

だから、今の御質問に対しては正確な答えはできません。

○山添委員 というのは、乳幼児がふぐを食べると思いませんので大丈夫と思いますが、実際に 1 歳ぐらいまでの赤ん坊では D 体の代謝が遅いので、間もなく出ていくと思うのですが、乳幼児は注意をしてくださいという注意書きが入っている添加物がありますので、そういう事情からお伺いしました。

○山手座長 今の点に関しましては、L 体、D 体ということで、D 体に関しては乳幼児での代謝が非常に遅いということで毒性発現があるという可能性のことを御指摘だと思いますが、本専門調査会でその点は審議したということで御了解していただいていいでしょうか。

ありがとうございます。

このあたりに関しまして、ほかに御意見ないでしょうか。

それでは、審議ポイントの 3. ですが、これは天然とらふぐと同程度ということで、これはお二方同じ意見だと思いますので、これに関しての追加コメントはございますか。頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 特にございません。

○山手座長 舞田先生はいかがでしょう。

○舞田専門委員 ございません。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案の 13 ページの上の 2 行目までのところになりますが、御審議する必要があるものはございますか。

ないようでしたら、続きまして説明をお願いします。

○関口課長補佐 確認をさせていただきたいと思いますが、こちらの餌由来か内因性のものかという記載については、こちらの評価書案 12 ページの③で餌による影響で給餌の停止、再開で傾向がみられたという後に何かしらの記載をするということによろしいでしょうか。

○山手座長 今それもお聞きしたら、特にいいのではないかとということでしたのですが、舞田専門委員、何か追記しておいたほうがよろしいですか。

○舞田専門委員 ここで確実に言えるのは、薬浴の影響で生じたものではないということであって、要は餌に由来するか、内因性のものかという、それはまだ断定しないほうがよろしいかと思います。

○山手座長 追加する必要はないという御意見だと思うのですが、事務局はよろしいでしょうか。

それ以外、何かございますか。

それでは、13 ページの続きから、御説明よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 次に、13 ページの 2. ヒトに対する安全性についてでございます。

まず、主剤のピルビン酸メチルにつきましては、先ほど御説明したとおり、動物用医薬品、あるいはヒト用医薬品として使用されていないものでございます。我が国では、香料を用途とした指定添加物であることを記載しております。

また、ADI、MRL の設定はないということでございます。また、EMEA、JECFA、あるいは FDA でも ADI は設定されていないものでございます。

また、本製剤の代謝試験及び残留試験の結果から、主剤であるピルビン酸メチルは薬浴直後から検出されないことから、本専門調査会ではピルビン酸メチルの毒性学的評価は不要と判断したことを記載しております。

また、代謝物として考えられます乳酸メチルにつきましても、ヒト、あるいは動物用の医薬品として使用はないものでございます。

我が国においては、ピルビン酸メチルと同様に香料を用途とした指定添加物として使用が認められておりまして、ADI、MRL は設定されていないものでございます。

また、EU においても、この乳酸メチルについても食品添加物として使用されておりますが、海外、あるいは国際機関での ADI の設定はございません。

次に、37 行目から乳酸メチルの毒性等の知見を整理いたしております。

まず、遺伝毒性でございますが、こちらにつきましては次の 14 ページの表 12 まとめておりますとおり、乳酸メチルについては、復帰突然変異試験で陰性との結果になっております。

また、5 行目から急性毒性の知見を記載しておりますが、LD₅₀は 5,000 mg/kg 体重以上となっております。

また、14 行目から先ほど申し上げましたが、本製剤については添加剤等の使用はないことを記載しております。

次に、17 行目からふぐ目魚類に対する安全性について記載しております。

18 行目からとらふぐの安全性試験、また次の 15 ページでございますが、とらふぐにおける

臨床試験を記載しております。

いずれの試験におきましても、この薬浴に起因するような大きな異常はないとの結果になっております。

次に、20 行目のⅢ．食品健康影響評価でございます。こちらでございますが、まず薬物動態試験、残留試験について、先ほど御審議いただきました事項について取りまとめをしております。こちらについては、薬物動態試験においてピルビン酸メチルは薬浴直後でも検出限界未満であること、また種々の所見から代謝物は乳酸メチルであると考えられること、また、乳酸メチルについても薬浴 1 日後の各組織で検出限界未満となることを記載しております。

16 ページをお願いいたします。

残留試験におきましても、乳酸メチルのみが検出されたこと、また薬浴していない対照群においても乳酸メチルが検出されましたが、その原因について、飼料が考えられることを記載しておりますが、こちらについて内因性の関係の可能性も記載することとさせていただきたいと思っております。

また、残留試験でみられました乳酸メチルの濃度につきましては、天然とらふぐと同程度というようなレベルであることを記載しております。

23 行目から食品健康影響評価でございますが、こちらについては、ピルビン酸メチルは、日本において、食品添加物のうち指定添加物ということで、香料の用途で使用が認められていること。また、薬物動態試験、残留試験の結果からピルビン酸メチルは薬浴直後から検出されないということ。それから代謝物として乳酸メチルが検出されたこと。乳酸メチルについては、日本においてピルビン酸メチルと同様の使用が認められていること。また、乳酸メチルは、生イワシ等の食品中にも含まれている物質であること。2 倍量のピルビン酸メチル、薬浴 1 日後以降において検出された乳酸メチルの濃度については、天然のとらふぐと同程度ということで、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いう内容を本剤の評価案としております。

こちらの評価の方向性につきましても、先ほどの審議のポイントの机上配布資料にございますが、こちらに事前に御意見をいただいております。

机上配布資料の 2 ページ目の 4. と 5. の内容でございます。

4. として、薬浴直後であってもピルビン酸メチルが検出されないこと、またピルビン酸メチルは食品添加物、香料として使用されていることから、ピルビン酸メチルについて ADI を求める必要はないのではないかと考えておりますが、いかがでしょうかという御質問をしております。

こちらにつきましては、頭金先生から「ピルビン酸メチルについては ADI を求める必要はないと考えます」というコメントをいただいております。

また、舞田先生からでございますが、「薬浴直後にピルビン酸メチルが検出されないことについて、吸収後直ちに全量が乳酸メチルに代謝されたのか、試料からの抽出を阻害する要因があつて検出できなかったのかは、明らかにされていないと思います。薬浴直後であってもピル

ピルビン酸メチルが検出されないことを ADI を求める必要がないとする理由にはできないのではないのでしょうか」というコメントをいただいております。

また、5. として、乳酸メチルについても ADI の設定する必要がないかとの御質問をさせていただいているところでございます。

こちらにつきましては、頭金先生から、「ピルビン酸メチルの薬浴によって乳酸メチルが生成する可能性は否定できないが、残留量が餌によって影響を受けるレベルで、また、天然ふぐでの残留量と同じ程度であることから、ADI を求める必要はないと考える」というコメントをいただいております。

以上、こちらの4. と5. の御意見をいただいておりますので、こちらのピルビン酸メチルの成分、あるいは製剤の評価の方向性につきまして御審議いただければと考えております。

説明は、以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、13 ページになりますが、ヒトに対する安全性ということで、ピルビン酸メチルと乳酸メチル、この ADI についての記述になっています。基本的に海外評価では、どちらも設定はされていないということです。まず審議ポイントの4. にかかわりますが、これはピルビン酸メチルですが、頭金先生は ADI を求める必要はないということと、舞田先生は、はっきりしない点もあるので明確に ADI を求める必要がないとする根拠はないという御意見なのですが、これは先に舞田先生から御意見をお伺いするのがよろしいでしょうか。

○舞田専門委員 このコメントは、要は ADI を求めない根拠として二つあると。一つは、ピルビン酸メチルが検出されないということ、もう一つは食品添加物として使用されているという、この二つの理由のうちに、後者だけで十分それが成り立つということであれば、別に問題はない。ただし、ADI を求めない根拠として薬浴直後からピルビン酸メチルが検出されないということについては、論理的に成立するのかなということがあったわけです。

今日の13 ページの15 行目のところで、ピルビン酸メチルの毒性評価が不要と判断する根拠も薬浴の直後からピルビン酸メチルが検出されないということを挙げているわけですが、そのピルビン酸メチルが薬浴直後から、例えば、ほかの代謝物に変わって検出されないのか、分析上の問題で検出されないのかという、そこが一番のポイントだと思うのです。

それが7 ページの前回コメントのところで、要はホモジネートに添加したピルビン酸メチルがきちんと測られていて、添加によって、添加しても添加した量のピルビン酸メチルが検出されるということであれば、おそらく薬浴直後に検出されないというのは、分析上の問題ということで帰結ができるだろうと思って7 ページのコメントをさせていただいたのです。

結局、この部分でピルビン酸メチルの分析がホモジネートに添加したもので行われていないということで、代謝によってなくなったのか、分析の問題で検出されないのかという結論ができないのではないかなというのが私の意見です。

○山手座長 ありがとうございます。この点を踏まえて頭金先生、御意見があればよろしくお願いいたします。

○頭金専門委員　ピルビン酸メチルがどこかで検出され他データがあれば、舞田先生の御懸念の分析上の問題というのが払拭できるかと思うのですが、今回示されているデータを見る限り、それが無いので、積極的に舞田先生の御懸念を払拭することが今回のデータからではできません。

しかし、それ以外にも理由は複数ありますので、ADI は設定する必要はないというようなことの考えは変わらないと思っております。

○山手座長　わかりました。要するに、薬浴直後に検出されていないということはどう捉えるかという御意見だと思うのですが、ここのあたりは 7 ページの事務局のコメントを見る限りでは分析されていないということなのですね。

○関口課長補佐　はい、そうです。

○山手座長　ということは、検出されていないということではないのですね。7 ページの 25 行目のあたりの説明になると思うのですが。山添先生お願いします。

○山添委員　それに関して、5 ページのところの 23 行目で「肝臓中のピルビン酸メチル濃度は、ピルビン酸メチルが抽出操作中に分解することが判明したため、分析できなかった。」という記載がここに 1 行だけあるのです。これについて舞田先生、どう思うように考えたらいいか、コメントいただけますか。

○舞田専門委員　肝臓中については、おそらく何か操作上の問題というか、影響があったと思うのですが、この剤は薬浴で投与されるわけで、皮膚と筋肉中であれば、そういう問題が起こらないのではないかとということが考えられたわけです。実際のデータをみると、皮膚も筋肉も投与、薬浴直後から検出されていないのです。その部分の理由の解明というのが行われていないということで、その点問題なのですが、ほかの製剤で要は筋肉組織が入ったときに、組織、いろいろな魚の組織が入ったときに分析できないという物質がほかにも実は存在しているのです。ですから、もしかしたら同じような分析の阻害というか、抽出を阻害する要因が魚の成分の中にあるのかもしれないという、それはあるにはあります。

○山手座長　お二方、ADI は設定されていない、設定しないという点はある程度御承認いただいていると思うのですが、ということは、これは 13 ページの 15、16 行のところの文言の表現を変えたほうがよいという御意見につながるかなと思うのですが、何か検出されないところをうまく表現できればよいのですが、舞田先生、何か御意見あればよろしく願いいたします。

○舞田専門委員　要は毒性の評価が不要と判断する根拠として、その上の 14 行目までのパラグラフで十分説明し切れているということであれば、あえて 15 行目から 17 行目を加筆する必要はないのではないかなという気がします。

○山手座長　ありがとうございます。これ事務局、確かに 15、16、17 行目のところ、「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会～」、ここだけを残すということになるのでしょうか。

「～ADI は設定されていない。」そこで、「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ピルビン酸メチルの毒性学的評価は不要と判断した。」ということでもよいのでしょうか。その

前文のところを省くという形で。事務局、そういう文言として問題はないでしょうか。

○関口課長補佐 食品添加物の使用があるということを理由として、毒性評価は不要ということにするということでしょうか。

○舞田専門委員 ほかの物質でも同じような取り扱いをしているものがあれば、それによろしいかと思うのですが、その取り扱いの仕方が正しいかどうかというのは、私、ほかの物質のことがわからないので、何とも言いかねるのですが。

○関口課長補佐 おそらく添加剤の場合は、使用用途として食品添加物があるということで、多分「ヒトの健康に影響ない」という記載をしているものがあると思うのですが、主剤で用途だけの理由をもって毒性学的評価は不要とした事例は、確認しないと今のところはわからない状況でございます。

○山手座長 ほかの先生方でこういう表現がよいのではないかとということが何かあれば、お願いいたします。

○舞田専門委員 要は、ピルビン酸メチルが全て乳酸メチルに代謝されるわけではないと思うのです。特に、7 ページのデータからいくと、300 ppm 添加していて、乳酸メチルとして検出されるのは、その何十分の 1 という数字なので、もしかしたら、多分メチル基が取れるだけでピルビン酸に変わってしまうというのではないかと思うのです。

ですから、逆にそれを根拠にしたほうが ADI を設定する必要があるという根拠になるのではないかという気がするのですが。

○山手座長 今の御意見は即座に代謝されてしまうということですね。

○舞田専門委員 というか、多分乳酸メチルに代謝される量よりも、単純にメチル基が取れて、ピルビン酸とメチル基が分かれる、そちらの量のほうが圧倒的に多いのではないかと思うのです。ピルビン酸が生じてくる分には別に生物にとっては不都合なものではないので、もし、そうだとすれば、それを根拠にしたほうが ADI を設定する必要があるという根拠になるのではないかという気がします。

○山手座長 ということになると、ADI は設定されていないというところはそこで終わって、その後のところでピルビン酸メチルの代謝のことを少し加えて、この委員会では毒性学的評価は不要と判断したというように結びつければいいということになりますね。これに関しましては、少し事務局と舞田先生のところで詰めていただくことはできますか。これに関しましては、ほかの専門委員の先生方から何か御意見があれば。

なければ、そういう方向でよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 はい、わかりました。

○山手座長 もう少し表現を検討していただくということで。

○山添委員 山手先生、例えば不検出となる理由は必ずしも明確ではないが、異物として検出されたものは乳酸メチルエステルのみであったということですよ。すなわち、今舞田先生おっしゃったように、言外にはそれが生体成分になっている可能性もあるわけですよ。したがって、「であった」ということで、そのものについても毒性があるのかないのか、その辺のと

ころの記載をもう少し、これについても量的に問題はないと判断したということがこの場でオーケーというように判断いただければ、「ADI を特定しない」というように持っていける可能性もあるのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。なかなかうまくここを、あと文章表現だけの問題になると思いますので、そこをどう考えていくかということだと思います。

山添先生の御意見は、乳酸メチルの件も含めてということですね。

○山添委員 はい。

○山手座長 この 15、16、17 行目のところに加えてみたらという御意見だと思うのですが、乳酸メチルに関しては、次の②のところで餌由来とかそういう内因性のものも含めたような記述になると思うのですが、そこと合わさった形の表現をまた舞田先生、考えていただけますか。私も今すぐよいアイデアは出てこないのですが。

そういうことで、事務局と 1 度詰めていただいて、また座長に案文を見せていただければ、検討させていただきたいと思うのです。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○山手座長 よろしく願いいたします。ほかの先生方もそれでよろしいでしょうか。

続いて、乳酸メチルに関しての ADI、これも設定されていないという 13 ページありますが、これに関しまして頭金先生からコメントいただいておりますが、いかがでしょうか。何か追加していただくことがあればお願いいたします。

○頭金専門委員 私のコメントのとおりなのですが、先ほど乳酸メチルが餌、あるいは内在性の物質由来だと述べましたが、ここでの薬浴によって生成する可能性が否定できないという記述は、矛盾した書きぶりになっております。これは、もし万が一、薬浴によって非常に微量が生成したとしても生成する量が先ほどの議論にありましたように、餌、あるいは内在性に存在するレベルであるということから ADI を求める必要はないというように考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

このあたり、舞田先生のコメントがあれば、お願いしたいのですが。

○舞田専門委員 私も同じ考えです。

○山手座長 ありがとうございます。ということは、この乳酸メチルに関しては、ADI を設定されないというところで問題ないということでしょうか。

ありがとうございます。

審議のポイントのこちらの 2 点の審議は終わりました。

それ以降 14 ページ、15 ページについて、何か御意見ありますでしょうか。食品健康影響評価に入っていきますが、基本的には薬浴直後でも検出限界未満ということです。また、代謝が早いということなのでしょうか。

それと、16 ページのあたりにもありますが、15 行目、飼料から摂取していることを示していたという、このあたりに先ほど舞田先生の言われた内因性のものというのも少しつけ加えていかなければいけないのかなと思いますので、このあたりも御検討願いたいと思うのですが、

基本的には薬浴による影響というのではないという 18、19 行目になると思いますが。

よろしくお願いします。

○能美専門委員 今回の議論とは直接関係ないのですが、14 ページの表 12、遺伝毒性試験の結果が載っておるのですが、この菌株が TA98、TA102、TA1535、TA1537 となっていて、通常、これ TA100 というのがスタンダードに使われるので、本当に 102 を使っていたかどうかというのを調べていただけますか。多分結果は陰性だということは間違いないと思うのですが、記載の誤りがないかどうか、そこだけ調べていただければ。

以上です。

○関口課長補佐 わかりました。確認させていただきます。

○山手座長 検討していただいて、確認をよろしくお願いいたします。

15、16 ページの食品健康影響評価のところを今審議していますが、このあたり前回のコメントいただいています、この辺はクリアしたということでしょうか。舞田先生、頭金先生からいただいています。

もし、ないようでしたら、最後 16 ページの 2. 食品健康影響評価ということで、これまで議論してきましたように、このピルビン酸メチルは薬浴直後で検出限界未満になるということ、それと餌、あるいはここにも必要になってくると思いますが、17 ページ、この上のところの薬浴の影響よりも給餌、あるいは内因性という、そういう言葉に入れる必要があると思いますが、そういうことで 5 行目、「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」という結論になると思います。

これに関しまして、いかがでしょうか。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 もう一つ、乳酸メチルが特に ADI の設定が必要でない理由として、「食品中に広く含まれている」という部分を加筆していただいたほうがよろしいのではないかと思います。

これは、12 ページの 27 行目からのところに、食品中の乳酸メチルの含有量が書かれていますので、この部分を加筆していただいたほうがよろしいのではないかと。

○山手座長 今回の御意見は、16 ページの 2. の食品健康影響評価に追記すると。

○舞田専門委員 「食品中に広く含まれている」。

○山手座長 「食品中の～」という言葉をもう少し明確に書くということで。

お願いいたします。

○前田調整官 16 ページの一番下の行に「乳酸メチルは、生イワシ等の食品中にも含まれる物質である。」という記述はございますが。

○山手座長 この程度でよろしいでしょうか。こちらに「イワシ等の食品等に含まれる」と書いてありますね。よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 16 ページ、上のほうまでしか見ていなかったものですから、こちらで書かれているのであれば、よろしいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか文言、あるいはこのような表現を入れるべきということがあれば、御審議願います。

ないようでしたら、ふぐ目魚類に対するピルビン酸メチル、この食品健康影響評価、17 ページの 5 から 6 行目になりますが、「適切に使用限りにおいては、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」ということで、この専門調査会ではまとめていきたいと
思います。よろしいでしょうか。

では、ないようでしたら、事務局からお願いいたします。

○福永評価専門官 すみません、先ほどの能美先生の御指摘の遺伝毒性試験の部分ですが、資料を確認しましたところ、TA102 以外に TA100 につきましても試験されておりましたので、追記等させていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。では、追加してください。

それ以外、審議することはないでしょうか。

では、ないようでしたら、事務局、(2) その他何かございますか。

○関口課長補佐 事務局から特にございませんが、次回開催の予定について、御連絡いたします。

次回でございますが、7 月の開催予定はございません。夏休み期間中の非常にお忙しいところでございますが、8 月 1 日の木曜日の午後を予定しております。議題については、先ほどベダプロフェンが本日は審議できませんでしたので、それも含めまして、審議予定剤が決まりましたら御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、長時間ありがとうございました。

○山手座長 ありがとうございました。

それでは、これで本日の議事は今言われましたようにベダプロフェンは審議できませんでしたが、また機会を改めまして審議したいと思います。

それでは、これ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)