

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェノキシエタノールを有効成分とするすずき目魚類の薬浴剤（バイオネンネ）に係る食品健康影響評価（令和5年3月8日付け4消安第6654号）については、令和5年10月23日に開催された第268回動物用医薬品専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. フェノキシエタノールを有効成分とするすずき目魚類の薬浴剤（バイオネンネ）に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和5年11月28日（火）開催の食品安全委員会（第922回会合）の翌日の令和5年11月29日（水）から令和5年12月28日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メールフォーム（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

フェノキシエタノールを
有効成分とするすずき目魚類の
薬浴剤
(バイオネンネ)

令和5年（2023年）11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.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 人に対する安全性.....	5
(1) 主剤.....	5
(2) 添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（ぶり）.....	5
(2) 残留試験（まだい）.....	5
3. 対象魚種に対する安全性.....	6
(1) 安全性試験.....	6
(2) 臨床試験.....	7
III. 食品健康影響評価.....	9
・別紙：検査値等略称.....	10
・参照.....	11

<別添>動物用医薬品評価書「フェノキシエタノール」(案)

<審議の経緯>

- 2023年 3月 8日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（4消安第6654号）、関係資料の接受
- 2023年 3月 14日 第893回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 10月 23日 第268回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 11月 28日 第922回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

- 山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2023年10月1日から）

- | | |
|---------------|-------|
| 石塚 真由美（座長*） | 桑村 充 |
| 小川 久美子（座長代理*） | 齋藤 文代 |
| 石川 さと子 | 島田 美樹 |
| 伊吹 裕子 | 内木 綾 |
| 笛吹 達史 | 中西 剛 |
| 大山 和俊 | 平塚 真弘 |
| 熊本 隆之 | 山本 昌美 |

*：2023年10月23日から

<第268回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人>

- 舞田 正志（東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授）

要 約

フェノキシエタノールを有効成分とするすずき目魚類の薬浴剤（バイオネンネ）について、食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるフェノキシエタノールは、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、ADIが0.46 mg/kg 体重/日と提案されている。本製剤は、フェノキシエタノール原薬を用いたものであり、添加剤は使用されていない。

本製剤の2倍量に単回浸漬した残留試験において、ぶりでは浸漬1日後以降、筋肉、肝臓及び腎臓中のフェノキシエタノールは定量限界（LOQ）未満となり、まだいでは浸漬1日後において筋肉の5試料中1試料で0.08 µg/g、肝臓の5試料中3試料で0.06~0.07 µg/gのフェノキシエタノールが検出された以外、全てLOQ未満であった。

ぶり及びまだいを対象とした安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与によるぶり及びまだい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、食品を通じて人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、フェノキシエタノール（純度：96%以上）である。（参照1）

2. 効能・効果

効能・効果は、すずき目魚類の麻酔である。（参照1）

3. 用法・用量

海水 1 L に対し、本製剤 0.3 mL の割合で混和したものに魚を浸漬する。（先に本剤を 50 倍量の淡水又は海水によく混和した後、さらに海水で希釈したものを麻酔液とする。）
（参照1）

4. 添加剤等

本製剤は、フェノキシエタノール原薬を用いたものであり、添加剤等を含まない。（参照1）

5. 開発の経緯及び使用状況

フェノキシエタノールは、日本、米国、EU 等において医薬品及び化粧品類の防腐剤や保存剤として古くから幅広く使用されている。日本及び EU では化粧品への最大配合量（1%）が定められている。

フェノキシエタノールは、魚類に対して麻酔作用を示すことが報告されているが、国内及び国外とも水産用麻酔剤としての承認はない（参照2）。

今般、バイオ科学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の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売の承認申請資料等を基に、フェノキシエタノールを有効成分とするすずき目魚類の薬浴剤（バイオネンネ）の毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 人に対する安全性

(1) 主剤

主剤のフェノキシエタノールは、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、ADIが0.46 mg/kg 体重/日と提案されている。（別添）

(2) 添加剤

本製剤は、フェノキシエタノール原薬を用いたものであり、添加剤は使用されていない。（参照1）

2. 残留試験

(1) 残留試験（ぶり）

ぶり（平均体重：83.4 g、30尾/対照群、120尾/2倍量群）を、本製剤の2倍量に単回浸漬¹する残留試験が実施された。浸漬1、2、3及び4日後に、それぞれ30尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、筋肉及び肝臓はそれぞれ3尾分をプールしたものを1試料として5試料分を、腎臓は5尾分をプールしたものを1試料として3試料分を、LC/MS法によりフェノキシエタノールの組織中濃度を測定（筋肉及び肝臓のLOQ：0.06 µg/g、腎臓のLOQ：0.04 µg/g）した。

フェノキシエタノールは、筋肉、肝臓及び腎臓とも全時点の全ての分析試料でLOQ未満であった。（参照3）

(2) 残留試験（まだい）

まだい（平均体重：108.1 g、30尾/対照群、120尾/2倍量群）を、本製剤の2倍量に単回浸漬¹する残留試験が実施された。浸漬1、2、3及び4日後に、それぞれ30尾から筋肉（皮膚を含まない）、肝臓（胆嚢を除く）及び腎臓を採取し、筋肉及び肝臓はそれぞれ3尾分をプールしたものを1試料として5試料分を、腎臓は5尾分をプールしたものを1試料として3試料分を、LC/MS法によりフェノキシエタノールの組織中濃度を測定した。

結果を表1に示した。

フェノキシエタノールは、浸漬1日後において、筋肉の5試料中1試料で0.08 µg/g、肝臓の5試料中3試料で0.06～0.07 µg/gが検出された他は、全分析試料ともLOQ（0.06 µg/g）未満であった。（参照4）

¹ フェノキシエタノール 300 mL/15 L 水道水を人工海水で希釈し 1,666 倍希釈とした。

表1 まだいにおけるフェノキシエタノール浸漬後の
フェノキシエタノールの組織中濃度 (μg/g)

対象組織	浸漬後 (日)			
	1	2	3	4
筋肉	0.08 ^a	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	0.06~0.07 ^b	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎臓	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 1 試料のみ (他 4 試料は<LOQ)

b : 3 試料の測定値範囲 (他 2 試料は<LOQ)

3. 対象魚種に対する安全性

(1) 安全性試験

① 安全性試験 (ぶり)

ぶり (当歳魚、平均体重 : 24.4~25.6 g、50 尾/群) を、フェノキシエタノール製剤²の常用量 (製剤の 3,333 倍希釈海水 20 L 中に 2 分間浸漬) 又は 5 倍量 (製剤の 1,666 倍希釈海水 20 L 中に 5 分間浸漬) に浸漬する安全性試験が実施された。対照群は本製剤無添加の海水中に 5 分間浸漬した。浸漬後は体表の麻酔液を取り除くため、各群の供試魚を 40 L の海水に移し、完全に覚醒したことを確認後、飼育水槽に戻した。試験期間中、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行うとともに、浸漬 1 及び 7 日後に採血、血液検査を実施後、浸漬 7 日後に剖検して臓器重量測定 (肝臓及び脾臓) 及び病理組織学的検査 (脳及び鰓) を行った。

本製剤浸漬後、常用量浸漬群及び 5 倍量浸漬群とも発揚期及び麻酔期が確認され、常用量浸漬群では浸漬 45 秒~1 分 35 秒後、5 倍量浸漬群では浸漬 1 分 30 秒~3 分 40 秒後までに全尾回復した。死亡はみられず、体色、遊泳状況及び摂餌状況に異常はみられなかった。体重及び摂餌量、血液学的検査及び剖検、臓器重量にも各群間で統計学的有意差は認められず、鰓及び脳の病理組織学的検査においても被験物質投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

以上の結果から、ぶりの常用量及び 5 倍量の浸漬における安全性が示された。(参照5)

② 安全性試験 (まだい)

まだい (当歳魚、平均体重 : 22.0~22.8 g、50 尾/群) を、フェノキシエタノール製剤²の常用量 (製剤の 3,333 倍希釈海水 20 L 中に 5 分間浸漬) 又は 1.5 倍量 (製剤の 2,222 倍希釈海水 20 L 中に 5 分間浸漬) に浸漬する安全性試験が実施された。対照群は本製剤無添加の海水中に 5 分間浸漬した。浸漬後は体表の麻酔液を取り除くため、各群の供試魚を 40 L の海水に移し、完全に覚醒したことを確認後、飼育水槽に戻した。試験期間中、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行うとともに、浸漬 1 及び 7 日後に採血、血液検査を実施後、浸漬 7 日後に剖検して臓器重量測定 (肝臓及び脾臓)

² 製剤 1 mL 中、フェノキシエタノール 1.1 g を含有

及び病理組織学的検査（脳及び鰓）を行った。

浸漬後、常用量浸漬群及び1.5倍量浸漬群とも発揚期及び麻酔期が確認され、常用量浸漬群では浸漬1～3分後、1.5倍量浸漬群では浸漬1～4分後までに全尾回復した。死亡はみられず、体色、遊泳状況及び摂餌状況に異常はみられなかった。体重及び摂餌量、血液学的検査及び剖検並びに臓器重量について各群間で統計学的有意差は認められず、鰓及び脳の病理組織学的検査においても被験物質投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

以上の結果から、まだいの常用量及び1.5倍量の浸漬における安全性が示された。
(参照6)

(2) 臨床試験

フェノキシエタノール製剤のぶり及びまだいに対する臨床試験が、国内2施設において実施された。試験群の構成を表2に示した。ぶり（体重：26.8～117.6g）及びまだい（体重：45.3～81.4g）は、被験薬及び対照薬を設定濃度に希釈した海水に1回浸漬³し、麻酔状態でワクチン注射⁴を実施後、生簀に戻して7日間の観察を行った。浸漬直後から麻酔状態の観察を行い、試験終了まで一般状態観察、有害事象観察、体重測定（浸漬当日及び試験終了日）及び摂餌量測定を実施した。

いずれの施設も、被験薬浸漬群において一般状態（遊泳状態、退色及び摂餌行動）の異常、有害事象の発現は認められず、浸漬1週間後の死亡率及び試験終了時の平均体重について各群間で統計学的有意差はみられなかった。

以上の結果から、ぶり及びまだいに対する臨床使用における安全性が示された。（参照7）

表2 試験群の構成

魚種	施設	群	投与濃度（希釈倍数 ^o ）	供試数（尾）
ぶり	A	対照群（無投与）	-	330
		被験薬 ^a 浸漬群	300ppm（3,333）	330
		対照薬 ^b 浸漬群	200ppm（5,000）	330
	B	対照群（無投与）	-	401
		被験薬浸漬群	300ppm（3,333）	407
		対照薬浸漬群	200ppm（5,000）	411
まだい	A	対照群（無投与）	-	300
		被験薬浸漬群	300ppm（3,333）	300
		対照薬浸漬群	200ppm（5,000）	300
	B	対照群（無投与）	-	330
		被験薬浸漬群	300ppm（3,333）	330
		対照薬浸漬群	200ppm（5,000）	330

³ 浸漬量は浸漬液100Lあたり魚体重10kg未満、浸漬時間の目安は被験魚が腹部を上方に向け遊泳を停止した時点までとした。

⁴ ぶりに「マリンジェンナー レンサ1」を、まだいにイリド不活化ワクチン「ビケン」を投与

- a : 1 mL 中、フェノキシエタノール 1.1 g を含有
- b : オイゲノール 107 mg/mL
- c : 海水で希釈

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるフェノキシエタノールは、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、ADIが0.46 mg/kg 体重/日と提案されている。本製剤は、フェノキシエタノール原薬を用いたものであり、添加剤は使用されていない。

本製剤の2倍量に単回浸漬した残留試験において、ぶりでは浸漬1日後以降、筋肉、肝臓及び腎臓中のフェノキシエタノールはLOQ未満となり、まだいでは浸漬1日後において筋肉の5試料中1試料で0.08 µg/g、肝臓の5試料中3試料で0.06~0.07 µg/gのフェノキシエタノールが検出された以外、全てLOQ未満であった。

ぶり及びまだいを対象とした安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤への浸漬によるぶり及びまだい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、食品を通じて人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
LC/MS	liquid chromatography - mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/質量分析
LOQ	limit of quantitation : 定量限界

<参照>

1. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」(非公表)
2. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料1(非公表)
3. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料15-1-2(非公表)
4. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料15-2-2(非公表)
5. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料9-2(非公表)
6. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料9-3(非公表)
7. バイオ科学株式会社 動物用医薬品製造販売申請書「バイオネンネ」添付資料14-1(非公表)