

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤に関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成16年11月11日～平成16年12月1日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通(1通に複数意見の記載の場合あり)
4. 主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>食品安全委員会として毒性評価を中心とした本剤の安全性に関する基本的考え方を示すべきである。</p> <p>本報告書案には Novartis Animal Vaccines の製剤であるパイセス(Pyceze)及びその有効成分プロノポールについて一般情報、物理化学的性質、米国 EPA (環境保護庁)、EU EMEA (ヨーロッパ医薬品評価機関)の安全性に関する知見等が一部紹介されているが、これらの知見に基づいて、貴委員会が本製品の安全性をどのように評価したが記述されていない。他の動物用医薬品と同様に、有効成分および助剤についての安全性を、一般毒性、体内動態試験、変異原生試験、急性毒性試験、短期毒性試験、長期毒性・発がん性試験、発達毒性試験、繁殖毒性試験およびその他の関連情報に基づいて評価した上で、貴委員会としての本剤の食品健康影響評価がなされるべきである。後述するように、プロノポールの ADI については米国と EU で異なっているが、このような評価の相違も含め、貴委員会としての評価結果が明示されるべきである。</p>	<p>ADI については、当専門調査会においても、まず初めにその設定の是非について議論されたところですが、薬剤の物理化学的性質、使用方法、使用期間、使用量等から、魚卵に対して当製剤を使用したために、実際に食品として供される魚類を通じて、ヒトがプロノポールに暴露される可能性は考え難く、今回の製剤に限ってはADIを設定する必要はないと判断されたものです。</p>
2	<p>「孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤として使用されたプロノポールが、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」とする貴委員会の結論の根拠になるのはプロノポールの ADI である。したがって、様々な毒性関連データに基づいてプロノポールの ADI を具体的に定めることが、本製剤の安全性評価を担当する貴委員会の重要な任務と考えられる。EMEA も EPA もこの作業を行っている。</p> <p>米国 EPA はラットにおける長期毒性・発がん性における NOEL (最大無作用量) である 10 mg/kg/day に安全係数 100 を採用し、0.1 mg/kg/day を設定している。一方、EU EMEA はビーグル犬における 13 週間強制投与結果における NOEL である 4 mg/kg/day に安全係数 200 を採用し、20 µg/kg/day を設定している。ただし、EU EMEA はビーグル犬における白血球減少をプロノポールの影響と判断しているが、EPA はこれを影響と判断していない。このような評価の相違にも注目し、貴委員会としてプロノポールの ADI を設定するとともに、その考え方を明確に示すべきである。</p>	

3	<p>本報告書案には「ラットを用いた 2 年間の飲水投与試験でプロノポールに発がん性は認められていない」と記述されているが、EMEA は本試験が発がん性を評価するための試験として不適切であるとしている。この点について貴委員会の考え方を示されたい。</p>	<p>EMEA が inadequate としたのは、この試験が GLP 対応以前の試験であり、動物数が少ない、死亡率が高かった、被験物質の分析が欠落している、病理標本数が限られている等、今日の GLP の基準を満たさない面があるためと承知しています。しかしながら、被験物質の分析や病理標本については再評価が実施され、この結果を踏まえても、いずれの種類のがんについても統計的な有意差は認められておりません。被験物質の全身暴露による種々の毒性が認められており、投与された用量は十分高用量であると考えられます。これらを総合的に評価した結果、発がん性は認められないと判断されたものです。なお、米国 EPA も同様の判断を行っていることを承知しています。</p>
4	<p>成魚における薬浴試験について この試験の概要は、EMEA が Summary Report (2)において、Summary Report (1)の結論を変更し、プロノポールを魚(fin fish)のすべてのライフステージに用いることを認める上で用いたものであり、魚卵の残留試験に言及したものではない。したがって、本評価（魚卵における残留の項目）には参考にならないであろう。</p>	<p>魚卵の残留試験は実施されていませんが、水/オクタノール分配係数等の物理化学的性質から魚卵中にプロノポールが濃縮・残留する可能性はほとんど考えられません。成魚の薬浴試験については、仮に孵化した稚魚にプロノポールが含有されても、魚体中で長期残留性は認められず、食品中を介してプロノポールに暴露する可能性はないことの補足説明のために参照しています。</p>
5	<p>製剤の安全性を評価するには、活性成分であるプロノポールのみならず、溶解補助剤として含有されているジプロピレングリコールモノメチルエーテルの安全性評価も必要である。しかし貴委員会は、「遺伝毒性等がない」とする初期評価プロファイル (SIDS Initial Assessment Profile) の評価概要を紹介しているだけである。このような助剤についても貴委員会としての安全性評価結果を明示すべきである。</p>	<p>非活性成分については、基本的にこれまで医薬品、食品添加物等で広く使用されてきているものであることから、これらを製剤として使用したときに食品を介してヒトの健康に影響を与え得る可能性があるかを判断し、評価としています。この際には、信頼性があると認められる既存の文献や評価を準用しているところです。なお、SIDS については日本も関与しているところであり、その内容の信頼性は高いものと認識しています。</p>
6	<p>ニシン目魚類について 本食品健康影響評価の動機は、EMEA Summary Report (1)に基づくものと考えられるが、Summary Report (1)においては、対象とする動物種は Salmonidae (サケ目サケ科) となっているのに、本評価では、対象動物がさけ・ます・あゆ等のニシン目魚類の魚卵となっている。ニシン目魚類の魚種（生物学的分類を含めて）を特定すべきである。</p>	<p>対象動物は承認申請に際して指定されており、その詳細は薬剤を承認する農林水産省で規定しております。</p>
7	<p>ヒトへの健康影響について プロノポールには腐食性があり皮膚刺激性が強いことから、養殖関係者でプロノポール製剤に直接曝露するヒトに対する健康影響評価も併せて実施するように要望する。 この件はリスクマネジメント機関である厚生労働省や農林水産省の範疇であるかもしれないが、食品安全委員会自体が考慮すべき事項である。</p>	<p>食品安全委員会における評価対象は、食品の摂取を通じたヒトの健康影響となります。職業曝露については、御指摘の通り管理機関の範疇となり、そこにおいて適切に対処されるべきものと考えます。</p>