

ピルビン酸メチル (案)

今般の残留基準の検討については、本成分を有効成分とする製剤に関する動物用医薬品としての製造販売の承認申請がなされたことに伴い、薬事法に基づく使用基準の設定について農林水産大臣から意見聴取があったことを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ピルビン酸メチル

商品名：マリンディップ

(2) 用途：寄生虫駆除剤

ピルビン酸メチルは寄生虫駆除剤である。作用機序は不明であるが、2001年にピルビン酸メチルがフグ目魚類の体表面に寄生する外部寄生虫であるシュードカリグス・フグに対し駆虫効果があることが発見された。

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は、国内外を問わず使用されていない。国内においては、ピルビン酸メチルは指定添加物に区分され、香料として用いる場合に限り使用が認められている。また、欧州連合 (EU) 諸国においては食品添加物 (flavouring agent) としての使用が認められている。

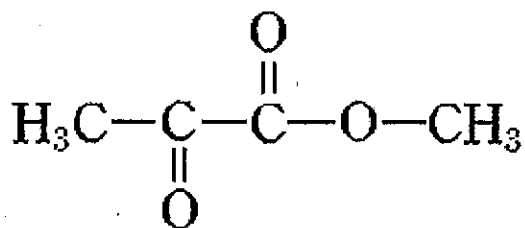
(3) 化学名：

ピルビン酸メチル

2-oxo-propanoic acid methyl ester (IUPAC)

Methyl pyruvate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$

分子量 102.09

(5) 適用方法及び用量

使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ピルビン酸メチルを有効成分とする薬浴剤	ふぐ目魚類	水 1m ³ 当たり 300mL を添加した薬液中で 15 分間薬浴すること。	1 日

2. 対象動物における薬物動態試験

① とらふぐ (25 尾) をピルビン酸メチル添加海水中で 30 分間薬浴 (薬液濃度 400ppm) し、清浄海水に収容して、薬浴終了直後、0.5、1、2 及び 4 時間後の血液 (血清)、皮膚、筋肉、腎臓、肝臓中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度をガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) により測定した。血液 (血清) 及び腎臓については、5 尾をプールして試料とした (ピルビン酸メチル: 定量限界 1 μg/g、検出限界 0.05 μg/g、乳酸メチル: 定量限界不明、検出限界 0.1 μg/g)。

肝臓を除く各組織中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後を含めていずれの時点でも検出限界未満であった。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。ピルビン酸メチルの代謝物として検出された物質は、乳酸メチルのみであったことから、乳酸メチルがピルビン酸メチルの主要な代謝物であると考えられた。乳酸メチルは、薬浴終了 4 時間後でも血液 (血清)、皮膚、筋肉内及び腎臓から検出され、半減期は、血清 19 分、皮膚 22 分、筋肉 48 分及び腎臓 28 分であった。肝臓については、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。本試験の予備試験において、無投与対照群 (1 尾) の筋肉中においても乳酸メチルのピークが検出されたことが報告されている。

表1: とらふぐにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (400ppm、30分間) 終了後の各組織中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度 (μg/g)

投与後 時間	ピルビン酸メチル				乳酸メチル			
	血清*	皮膚	筋肉	腎臓*	血清*	皮膚	筋肉	腎臓*
直後	<0.05	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05	8.36	6.23±1.27	14.22±7.16	0.82
0.5 時間	<0.05	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05	1.75	2.05±0.33	9.52±5.66	0.38
1 時間	<0.05	<0.05(1)	<0.05(1)	<0.05	1.39	1.85(1)	5.32(1)	0.22
2 時間	<0.05	<0.05(1)	<0.05(1)	<0.05	0.68	0.76(1)	2.04(1)	0.16
4 時間	<0.05	<0.05(1)	<0.05(1)	<0.05	0.38	0.18(1)	0.24(1)	<0.1

*: 5 尾をプールして試料に用いた。

数値 (n=1又は5) は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

② とらふぐ (20尾) をピルビン酸メチル添加海水中で 15 分間薬浴 (薬液濃度 300ppm) した後、清浄海水に収容して、薬浴終了直後、1 及び 3 日後の血液 (血清)、皮膚、筋肉及び腎臓中の乳酸メチル濃度をガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC-MS) により測定した。血液 (血清) 及び腎臓は、5 尾をプールして試料に用いた (定量限界 $0.1 \mu\text{g/g}$ 、検出限界 $0.05 \mu\text{g/g}$)。

乳酸メチルは、薬浴終了直後に血液 (血清)、皮膚、筋肉及び腎臓からそれぞれ検出されたが、薬浴終了 1 日後には検出限界未満となった。

表2: とらふぐにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (300ppm、15分間) 終了後の各組織中の乳酸メチル濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	乳酸メチル			
	血清*	皮膚	筋肉	腎臓*
直後	0.1	0.32 ± 0.08	3.72 ± 1.57	0.1
1 日	<0.05	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05
3 日	<0.05	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05

*: 5 尾をプールして試料に用いた。

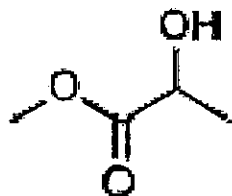
数値 (n=5) は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ピルビン酸メチル
- ・乳酸メチル



乳酸メチル

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、遠心分離後、上層に塩化ナトリウムを加え振とう後静置し、分離した上層に無水硫酸ナトリウムを加え振とう後静置し、上澄液をガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

定量限界	ピルビン酸メチル: $0.05 \mu\text{g/g}$
	乳酸メチル: $0.15 \mu\text{g/g}$
検出限界	ピルビン酸メチル: $0.01 \mu\text{g/g}$
	乳酸メチル: $0.03 \mu\text{g/g}$

(2) 組織における残留

① とらふぐ (20尾) をピルビン酸メチルに15分間薬浴 (薬液濃度600ppm : 2倍量) した後、清浄海水に収容して、薬浴終了1、2、3及び5日後の筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度をGC-MSにより測定した。

試験期間中、試料に供するまで1日1回ひらめ用配合飼料が給餌された。ピルビン酸メチルの薬浴を行わない対照群についても、同様に筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度を測定した。筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後において、定量限界未満であった。一方、薬浴終了2日後の筋肉試料 (5/5例)、5日後の筋肉試料 (2/5例) 及び皮膚試料 (1/5例) において定量限界を超える乳酸メチル (0.15~0.21 $\mu\text{g/g}$) が検出された。これは薬浴終了後の時間経過に関係なくみられた。これらの試料について再度、2回分析した結果、いずれも定量限界未満となった。対照群の筋肉及び皮膚からも、検出限界以上定量限界未満の乳酸メチルが検出された。

表3: とらふぐにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (600ppm、15分間) 終了後の各組織中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	ピルビン酸メチル		乳酸メチル	
	筋肉	皮膚	筋肉	皮膚
対照群	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)
1日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)
2日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	0.18±0.02	<0.15 (5)
3日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)
5日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (3), 0.19, 0.16	<0.15 (4), 0.18

数値 (n=5) は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

② とらふぐ (20尾) をピルビン酸メチルに15分間薬浴 (薬液濃度600ppm : 2倍量) した後、清浄海水に収容して、薬浴終了1、2、3及び5日後の筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度をGC-MSにより測定した。

試験期間中、試料に供するまで1日1回とらふぐ用飼料が給餌された。ピルビン酸メチルの薬浴を行わない対照群についても、同様に筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度を測定した。筋肉及び皮膚中のピルビン酸メチル濃度は、薬浴終了直後において、検出限界未満であった。一方、筋肉試料において、薬浴終了1日後 (1/5例)、2日後 (5/5例)、3日後 (1/5例) 及び5日後 (2/5例) において定量限界を超える乳酸メチル (0.15~0.23 $\mu\text{g/g}$) が検出された。これは薬浴終了後の時間経過に関係なくみられた。乳酸メチルが定量限界を超えた試料について再度、2回分析した結果、いずれも定量限界未満となった。対照群の筋肉及び皮膚からも、検出限界以上定量限界未満の乳酸メチルが検出された。

表4: とらふぐにおけるピルビン酸メチルの薬浴 (600ppm、15分間) 終了後の各組織中のピルビン酸メチル及び乳酸メチル濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	ピルビン酸メチル		乳酸メチル	
	筋肉	皮膚	筋肉	皮膚
対照群	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (5)	<0.15 (5)
1日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (4), 0.15	<0.15 (5)
2日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	0.18 \pm 0.03	<0.15 (5)
3日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (4), 0.15	<0.15 (5)
5日	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.15 (3), 0.17 (2)	<0.15 (5)

数値 (n=5) は分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

4. 食品健康影響評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたピルビン酸メチルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

本製剤の主剤である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に区分され、香料の用途として使用が認められている。薬物動態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中の海水中で経時的にピルビン酸に分解されており、各組織中のピルビン酸メチル濃度は薬浴直後でも検出限界未満であることから、とらふぐの体内にピルビン酸メチルとして吸収された量は少なく、吸収されたものについては体内で速やかに代謝・分解されていると考えられた。これらのことから、食品安全委員会は、ピルビン酸メチルのADIを設定する必要はないと判断した。

ピルビン酸メチルの代謝物である乳酸メチルは、日本において食品添加物としてピルビン酸メチルと同じ用途としての使用が認められている。また、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。薬物動態試験及び残留試験において検出された乳酸メチルは、飼料由来又はとらふぐ体内で生成される内因性のものである可能性が示唆された。用法及び用量の2倍量 (600ppmで15分間) のピルビン酸メチルの薬浴終了1日後以降に検出された乳酸メチル濃度は天然とらふぐと同程度であった。これらのことから、食品安全委員会は、乳酸メチルについてもADIを設定する必要はないと判断した。

本製剤に添加剤等は使用されていない。

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考えられる。

乳酸メチルの遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験) が1試験実施されており、陰性の結果が得られている。また、乳酸メチルの急性毒性試験の結果、半数致死量 (LD50) は、5,000 mg/kg 体重以上と評価されている。

5. 基準値の取扱い

動物用医薬品としての使用実態、食品安全委員会における評価結果及び残留試験結果を踏まえ、ピルビン酸メチル及び乳酸メチルについては、残留基準を設定しないこととする。

ただし、ふぐ目魚類や生イワシ等、ピルビン酸メチル又は乳酸メチルを自然に含む食品については、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部 A 食品一般の成分規格8で規定している「農薬等の成分である物質が自然に食品に含まれる物質と同一であるとき、当該食品において当該物質が含まれる量は、当該食品に当該物質が通常含まれる量を超えてはならない。」が適用される。

(参考)

これまでの経緯

- 平成21年11月20日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 9月 9日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年11月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年11月29日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申（案）

ピルビン酸メチルについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。