

フェノキシエタノール (案)

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会において厚生労働大臣からの依頼に伴う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：フェノキシエタノール [Phenoxyethanol]

(2) 分類：動物用医薬品

(3) 用途：麻酔剤

天然に存在する揮発性物質の一つで、芳香族アルコールである。魚類等の中枢神経系の機能全般を可逆的に抑制することにより、鎮静等の麻酔作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品として承認されていない。

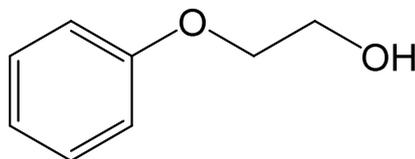
ヒト用医薬品の有効成分としては使用されていないが、医薬品、化粧品等の保存剤、防腐剤等として使用されている。

(4) 化学名及びCAS番号

2-Phenoxyethanol (IUPAC)

Phenoxyethanol (CAS : No. 122-99-6)

(5) 構造式及び物性



分子式	$C_8H_{10}O_2$
分子量	138.16
水溶解度	$2.84 \times 10 \text{ g/L (25}^\circ\text{C)}$
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 1.2$

2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

今般、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく意見聴取がなされている項目を四角囲いしている。

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
フェノキシエタノールを有効成分とする薬浴剤	すずき目魚類	水1 m ³ 当たり300 mL以下の量を添加して薬浴する。(本剤を50倍量の淡水又は海水によく混和し、さらに海水で希釈して3,333倍希釈液としたものを麻酔液とする。)	1日

3. 対象動物における分布、代謝

(1) ブリ及びマダイにおける分布、代謝

① ブリ(平均体重71.4 g、15尾/時点、飼育水温22℃)及びマダイ(平均体重70.3 g、15尾/時点、飼育水温22℃)にフェノキシエタノールを有効成分とする薬浴剤を5分間単回浸漬投与(3,333倍希釈液(常用量))し、投与0、5、10、15、30、60、180及び360分後に採取した筋肉、肝臓、腎臓及び表皮におけるフェノキシエタノール濃度を紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-UV)で測定した(表1)。(申請資料, 2023)

表1. ブリ及びマダイにフェノキシエタノールを単回浸漬投与後の試料中のフェノキシエタノール濃度 (mg/kg)

試料	投与後時間(分)								
	0	5	10	15	30	60	180	360	
ブリ	筋肉	55.9± 11.3(5)	32.8± 8.1(5)	21.4± 7.0(5)	9.1± 3.1(5)	<2.0~ 2.7(5)	<2.0(5)	<2.0(5)	<2.0(5)
	肝臓	200.3± 22.5(5)	51.4± 6.7(5)	24.0± 2.7(5)	10.2± 1.8(5)	<2.0~ 4.0(5)	<2.0(5)	<2.0(5)	<2.0(5)
	腎臓	133.5± 4.6(5)	46.5± 4.0(5)	21.6± 3.4(5)	10.1± 3.6(5)	<3.0(5)	<3.0(5)	<3.0(5)	<3.0(5)
	表皮	14.1± 3.5(5)	7.6± 0.9(5)	4.4± 0.9(5)	<2.0~ 2.1(5)	<2.0(5)	<2.0(5)	<2.0(5)	<2.0(5)
マダイ	筋肉	47.7± 15.7(5)	35.4± 6.5(5)	21.5± 4.7(5)	19.1± 7.2(5)	8.9± 4.5(5)	<2.0(5)	<2.0(5)	<2.0(5)
	肝臓	154.9± 20.7(5)	65.5± 8.5(5)	37.3± 3.7(5)	29.0± 5.0(5)	10.7± 3.8(5)	2.6± 0.4(5)	<2.0(5)	<2.0(5)
	腎臓	102.2± 1.1(5)	47.5± 7.7(5)	25.6± 3.3(5)	23.0± 5.2(5)	9.8± 4.0(5)	<3.0(5)	<3.0(5)	<3.0(5)
	表皮	25.6± 8.3(5)	16.4± 8.4(5)	7.1± 2.0(5)	6.6± 2.2(5)	3.4± 0.3(5)	2.6± 0.4(5)	<2.0(5)	<2.0(5)

数値は分析値、分析値の範囲又は平均値±標準偏差(SD)を示し、括弧内は検体数を示す。なお、5検体(3尾/検体)を試料とし、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±SDを算出した。

定量限界：筋肉、肝臓及び表皮 2.0 mg/kg、腎臓 3.0 mg/kg

- ② ブリ（平均体重13.7 g、3尾/時点）及びマダイ（平均体重9.1 g、3尾/時点）にフェノキシエタノールを薬浴剤として5分間単回浸漬投与（常用量）し、投与0、15、30及び180分後に採取した肝臓におけるフェノキシエタノール濃度及び代謝物A濃度をHPLC-UVで測定した（表2）。（申請資料，2023）

表2. ブリ及びマダイにフェノキシエタノールを単回浸漬投与後の肝臓中のフェノキシエタノール及び代謝物A濃度（mg/kg）

試料	分析対象	投与後時間（分）			
		0	15	30	180
ブリ	フェノキシエタノール	225.736(1)	7.045(1)	2.611(1)	ND
	代謝物A	0.198(1)	ND	ND	ND
マダイ	フェノキシエタノール	276.509(1)	9.307(1)	4.155(1)	ND
	代謝物A	3.398(1)	2.175(1)	1.439(1)	ND

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

1検体（3尾/検体）を試料とした。

ND：検出せず

定量限界（LOQ）：不明

- ③ ブリ（平均体重16.2 g、20尾）及びマダイ（平均体重21.2 g、10尾）にフェノキシエタノールを薬浴剤として5分間単回浸漬投与（常用量）し、体表の薬浴液を人工海水で洗い流して覚醒用水槽に移し、移動10、20、30、40、50、60、90、120、180、360、420又は480分後に採取した飼育水におけるフェノキシエタノール濃度及び代謝物A濃度をHPLC-UVで測定した（表3）。（申請資料，2023）

表3. ブリ及びマダイにフェノキシエタノールを単回浸漬投与後の飼育水中のフェノキシエタノール及び代謝物A濃度（mg/L）

試料	分析対象	投与後時間（分）											
		10	20	30	40	50	60	90	120	180	360	420	480
ブリ	フェノキシエタノール	15.22	—	16.84	—	—	17.30	—	16.88	16.99	16.29	16.69	16.39
	代謝物A	ND	—	0.08	—	—	0.10	—	0.15	0.19	0.34	0.42	0.49
マダイ	フェノキシエタノール	7.02	7.44	7.86	7.11	7.92	7.95	7.84	7.71	7.55	—	—	—
	代謝物A	ND	ND	0.00	0.04	0.02	0.04	0.10	0.12	0.20	—	—	—

—：分析せず

ND：検出せず

定量限界（LOQ）：不明

【代謝物略称一覧】

略称	JECFA評価書の略称	化学名
代謝物A	—	フェノキシ酢酸

—：JECFAで評価されていない。

4. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・フェノキシエタノール

② 分析法の概要

筋肉は試料に水を加えて、肝臓及び腎臓は試料に 0.05 mol/L リン酸緩衝液 (pH 8.0) を加えて、ホモジナイズした後、遠心分離する。上澄液をスルホン酸塩修飾ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界：ブリ 筋肉及び肝臓 0.06 mg/kg、腎臓 0.04 mg/kg
マダイ 0.06 mg/kg

(2) 残留試験結果

① ブリ (平均体重83.4 g、30尾/時点、飼育水温21°C) にフェノキシエタノールを有効成分とする薬浴剤を5分間単回浸漬投与 (1,666倍希釈液 (常用の2倍量) : 海水1 m³ 当たり600 mLの量を添加) し、投与1、2、3及び4日後に採取した筋肉、肝臓及び腎臓におけるフェノキシエタノール濃度をLC-MSで測定した (表4)。(申請資料, 2023)

② マダイ (平均体重108.1 g、30尾/時点、飼育水温18~21°C) にフェノキシエタノールを有効成分とする薬浴剤を5分間単回浸漬投与 (1,666倍希釈液 (常用の2倍量) : 海水1 m³ 当たり600 mLの量を添加) し、投与1、2、3及び4日後に採取した筋肉、肝臓及び腎臓におけるフェノキシエタノール濃度をLC-MSで測定した (表4)。

(申請資料, 2023)

表4. ブリ及びマダイにフェノキシエタノールを単回浸漬投与後の試料中のフェノキシエタノール濃度 (mg/kg)

試料		投与後日数			
		1	2	3	4
ブリ	筋肉	<0.06 (5)	<0.06 (5)	<0.06 (5)	<0.06 (5)
	肝臓	<0.06 (5)	<0.06 (5)	<0.06 (5)	<0.06 (5)
	腎臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)
マダイ	筋肉	<0.06 (4), 0.08	<0.06 (5)	<0.06 (5)	<0.06 (5)
	肝臓	<0.06 (2), 0.06, 0.07 (2)	<0.06 (5)	<0.06 (5)	<0.06 (5)
	腎臓	<0.06 (3)	<0.06 (3)	<0.06 (3)	<0.06 (3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

筋肉及び肝臓については5検体 (3尾/検体)、腎臓については3検体 (5尾/検体) を試料とした。

定量限界：ブリ 筋肉及び肝臓 0.06 mg/kg、腎臓 0.04 mg/kg

マダイ 0.06 mg/kg

5. ADIの評価

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フェノキシエタノールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：277 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 飲水

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 104週間

安全係数：600（追加係数：6）

ADI：0.46 mg/kg 体重/day

各種毒性試験で得られたNOAEL等のうち最小値は、ウサギの10日間亜急性毒性試験におけるLOAELの100 mg/kg 体重/日であったが、当該試験はGLP準拠が不明瞭で、また、OECDのガイドラインに沿って実施された試験ではないこと等から、毒性学的ADIのPOD^{注)}として採用することは不相当と考えた。各種毒性試験で得られた次に低いNOAELは、ラットの13週間亜急性毒性試験におけるNOAELの185 mg/kg 体重/日であったが、ラットの104週間発がん性試験のNOAELが277 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものと考えられ、毒性学的ADIのPODとしては277 mg/kg 体重/日が妥当と判断した。

一方で、複数の死亡例がみられたウサギの10日間亜急性毒性試験において、上記PODよりも低い100 mg/kg 体重/日投与群で溶血性貧血を示唆する血液学的所見及び脾臓の病理学的所見が得られている。また、一般薬理試験において170 mg/kg 体重の単回投与でイヌに循環器系への影響がみられているものの、毒性試験においてイヌ等の大動物を用いた試験が実施されていなかった。これらのことを総合的に勘案し、安全係数については、追加の6を用いることが妥当と考えた。

注) point of departure

6. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7. 残留規制

(1) 残留の規制対象

フェノキシエタノールのみとする。

代謝試験の結果から、主要な残留物はフェノキシエタノールであると考えられることから、残留の規制対象をフェノキシエタノールのみとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

8. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

フェノキシエタノールのみとする。

代謝試験の結果から、主要な残留物はフェノキシエタノールであると考えられること、フェノキシエタノールの一部は肝臓で代謝され代謝物Aとなるものの、代謝物Aの残留濃度はフェノキシエタノールに比較して遥かに低いことから、暴露評価対象をフェノキシエタノールのみとする。

(2) 暴露評価結果

1日当たり摂取する動物用医薬品の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	0.0
幼小児 (1~6歳)	0.0
妊婦	0.0
高齢者 (65歳以上)	0.0

注) 各食品の平均摂取量は、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.06		申			<0.06(n=3~5)(グリ及びビマダイ)※

太枠：本基準（暫定基準以外の基準）を見直した基準値

申：動物用医薬品の承認申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

推：推定される残留濃度

※残留試験は使用方法に定められる使用量の2倍量で実施されている。通常の使用量での残留試験の結果は無いものの、本剤が使用された水産物の出荷時点での残留濃度は定量限界未満となると考えられることから、定量限界の値を基準値案とする。

フェノキシエタノールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.06	2.0	0.9	1.2	2.5
計		2.0	0.9	1.2	2.5
ADI 比 (%)		0.0	0.0	0.0	0.0

TMDI : 理論最大一日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法 : 基準値案 \times 各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

令和 5年 3月 8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（すずき目魚類）
令和 5年 3月 8日	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
令和 5年12月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和 6年 1月16日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和 6年 1月22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]

◎ 穂山 浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上 浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○ 折戸 謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤 くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田 真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
魏 民	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤 洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野 元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵 雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室教授
瀧本 秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 （兼）国立健康・栄養研究所所長
田口 貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島 美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田 隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村 睦子	日本生活協同組合連合会常務理事

(◎：部会長、○：部会長代理)

答申（案）

フェノキシエタノールについては、以下のとおり食品中の動物用医薬品の残留基準を設定することが適当である。

フェノキシエタノール

今回残留基準を設定する「フェノキシエタノール」の規制対象は、フェノキシエタノールのみとする。

食品名	残留基準値 ppm
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.06