

## ブロナポール (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薬事法に基づく承認事項の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、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：ブロナポール

商品名：パイセス

(2) 用途：殺菌剤

ブロナポールは殺菌剤である。作用機作について完全には解明されていないが、細菌のチオール基を含む酵素の活性を阻害し、菌体の細胞膜を変成・破壊させることにより静菌的又は殺菌的に作用すると考えられている。

国内では、動物用医薬品として、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒を目的とした薬浴剤が承認されている。ヒト用としては、感染創用の外用薬として使用されるほか、化粧品の保存剤、冷却水塔消毒等の目的で広範囲に使用されている。海外では、1999年にデンマーク領フェロー諸島で動物用医薬品として承認されて以来、EU諸国、カナダ、チリ等の12か国で承認・販売されている。

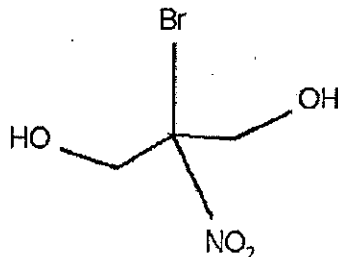
(3) 化学名：

ブロナポール

2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (IUPAC)

2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_3H_6BrNO_4$
分子量	199.99
水溶解度	280mg/mL (22~25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 1.3$

(5) 適用方法及び用量

対象動物及び使用方法となっているものについては、今回薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)に基づく承認事項の変更について意見聴取がなされたものを示している。

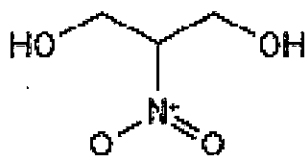
対象動物及び使用方法	
ニシン目魚類 (魚卵)	受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまでの間、プロノポールとして 50mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間連日薬浴する。
ニシン目魚類 (魚卵)	受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまでの間、プロノポールとして 100mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間で隔日又は 3 日に 1 度の頻度で薬浴する。
カレイ目魚類 (魚体重 50g 以下の稚魚)	プロノポールとして 40mg/L の濃度の薬液に、1 日 1 回 2 時間で 3 日間薬浴する。

2. 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

- ・ 2-ニトロプロパン-1,3-ジオール (以下、代謝物Aという)



薬物動態試験の結果、プロノポールは速やかに代謝され組織中から検出されないことを踏まえ、組織中の主要な残留物である代謝物Aを指標残留とした。

② 分析法の概要

試料から水で抽出し、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル及びベンゼンスルホン酸シリル化シリカゲル混合カラム (SAX・SCX混合カラム) 並びに水酸化ポリスチレンジビニルベンゼンコポリマーカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

検出限界 : 0.0015  $\mu\text{g/g}$

定量限界 : 0.005  $\mu\text{g/g}$

(2) 組織における残留

- ① 養殖ひらめ（投与開始前体重：平均46.8g、24尾/時点/群）を海水1t当たり本製剤を80mL溶解させた人工海水（プロノポールとして40mg/L）中に3日間薬浴（1日1回2時間）させ、薬浴終了14日後までの筋肉、肝臓及び腎臓中の代謝物AをLC-MS/MSにより測定した。結果を表1に示した。

表1: ひらめ稚魚におけるプロノポール製剤3日間薬浴後の組織中代謝物A濃度及び半減期\*

( $\mu\text{g/g}$ )

投与後時間	残留濃度		
	筋肉	肝臓	腎臓
6時間	0.827 $\pm$ 0.2055	0.761 $\pm$ 0.0488	1.074 $\pm$ 0.1301
12時間	0.833 $\pm$ 0.0965	0.598 $\pm$ 0.0221	1.066 $\pm$ 0.1801
1日	0.611 $\pm$ 0.0540	0.483 $\pm$ 0.0224	0.951 $\pm$ 0.0603
2日	0.436 $\pm$ 0.0229	0.405 $\pm$ 0.0454	0.644 $\pm$ 0.0235
4日	0.235 $\pm$ 0.0224	0.200 $\pm$ 0.0303	0.287 $\pm$ 0.0247
7日	0.0811 $\pm$ 0.0081	0.0638 $\pm$ 0.0062	0.0732 $\pm$ 0.0068
14日	0.0064 $\pm$ 0.0008	0.0059 $\pm$ 0.0004	0.0062 $\pm$ 0.0008
半減期 (日)	1.96	1.99	1.80

数値(n=8)は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

検出限界：0.0015 $\mu\text{g/g}$ 、定量限界：0.005 $\mu\text{g/g}$

\*：3試料の平均濃度、1試料は8尾分をプールしたもの。

- ② 養殖ひらめ（投与開始前体重：平均47.9g、24尾/時点/群）を海水1t当たり本製剤を80mL溶解させた人工海水（プロノポールとして40mg/L）中に3日間薬浴（1日1回2時間）させ、薬浴終了14日後までの筋肉、肝臓及び腎臓中の代謝物A濃度をLC-MS/MSにより測定した。結果を表2に示した。

表2: ひらめ稚魚におけるプロノポール製剤3日間薬浴後の組織中代謝物A濃度及び半減期\*

( $\mu\text{g/g}$ )

投与後時間	残留濃度		
	筋肉	肝臓	腎臓
6時間	0.852 $\pm$ 0.0630	0.745 $\pm$ 0.0493	0.737 $\pm$ 0.1184
12時間	0.762 $\pm$ 0.0963	0.609 $\pm$ 0.1413	0.566 $\pm$ 0.0279
1日	0.768 $\pm$ 0.0760	0.580 $\pm$ 0.0756	0.495 $\pm$ 0.0658
2日	0.526 $\pm$ 0.0673	0.460 $\pm$ 0.0377	0.385 $\pm$ 0.0569
4日	0.270 $\pm$ 0.0265	0.227 $\pm$ 0.0350	0.239 $\pm$ 0.0128
7日	0.0911 $\pm$ 0.0081	0.0643 $\pm$ 0.0057	0.0979 $\pm$ 0.0062
14日	0.0084 $\pm$ 0.0024	0.0101 $\pm$ 0.0026	0.0092 $\pm$ 0.0008
半減期 (日)	2.04	2.19	2.26

数値 (n=8) は平均値±標準偏差で示した。

検出限界：0.0015  $\mu\text{g/g}$ 、定量限界：0.005  $\mu\text{g/g}$

\*：3試料の平均濃度、1試料は8尾分をプールしたもの。

以上の試験結果から、代謝物Aの半減期は約2日であり、薬浴終了14日後に0.0059～0.01  $\mu\text{g/g}$ の代謝物Aが検出されているものの、統計学的解析を行った結果では、0.01  $\mu\text{g/g}$ 以下となる期間は最長で薬浴終了17日後（肝臓）と推定された。また、本製剤を使用するひらめは体重50g以下の稚魚であり、成魚として食用に供されるまでに、一般的に数か月から1年以上（体重500g以上）を要することから、本製剤を所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるブロナポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられる。

### 3. 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ブロナポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤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。

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する場合、本製剤は魚卵が発眼するまでの間の消毒に、1日1回30分間で連日又は隔日若しくは3日に1度、薬浴されるのみである。また、カレイ目魚類の稚魚の滑走細菌症による死亡率の低下を目的として使用する場合、本製剤の使用対象となるひらめは体重50g以下の稚魚である。魚卵中にブロナポールが蓄積される可能性は低く、たとえ薬浴中に薬剤の魚卵中への分配が生じたとしても魚卵の容積が小さいこと、成魚による薬浴試験及びひらめ稚魚における残留試験の結果から魚体における蓄積性が認められていないこと、また、いずれも食品として供されるまでには少なくとも数か月を要することから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるブロナポール及び代謝物が食品中に残留する可能性は無視できると考えられる。

溶解補助剤としてジプロピレングリコールモノメチルエーテルが含有されているが、これについてもSIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE において遺伝毒性、発がん性、発生毒性及び蓄積性のいずれもないと評価されている。

これらのことから、ブロナポールを有効成分とする孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤及びカレイ目魚類稚魚の薬浴用消毒剤（パイセス）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。

### 4. 基準値の取扱い

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成16年 9月 3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輸入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16年12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  
厚生労働大臣から農林水産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回答
- 平成19年10月12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承認事項の変更の承認について意見聴取  
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20年 1月10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20年 4月24日 厚生労働大臣から農林水産大臣あてに動物用医薬品の製造販売承認事項の変更の承認について回答
- 平成25年 8月 5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承認事項の変更について意見聴取  
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10月 7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）

ブロンポールについては、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。

