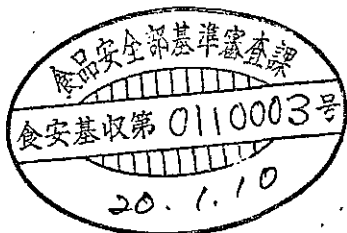




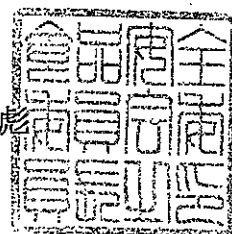
資料 8-1



府食第 22号
平成20年 1月10日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年10月12日付け厚生労働省食安第1012005号をもって貴省から当委員会に意見を求められた孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤が適切に使用される限りにおいて、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。

動物用医薬品評価書

孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポール
を有効成分とする魚卵用消毒剤

(第2版)

2008年 1月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
(1) 有効成分の一般名	5
(2) 化学名	5
(3) 分子式	5
(4) 分子量	5
(5) 構造式	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
(1) 連日薬浴	5
(2) 間歇薬浴	5
4. 添加剤等	6
5. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
2. 残留性について	7
(1) 成魚における薬浴試験	7
(2) 魚卵における残留	7
3. 魚類に対する安全性	7
(1) ニジマス卵における安全性試験	7
(2) アトランティックサーモン卵における安全性試験	7
III. 食品健康影響評価	8
・参照	9

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2004年 9月 3日 農林水産大臣より輸入承認に係る食品健康影響評価について要請（16消安第4650号）、関係書類の接受
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0903001号）、関係書類の接受
- 2004年 9月 9日 第61回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 9月 21日 第18回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 10月 20日 第19回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 11月 4日 第68回食品安全委員会（報告）
- 2004年 11月 4日 より2004年12月1日 国民からの意見情報の募集
- 2004年 12月 8日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 12月 9日 第73回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）
- 2004年 12月 9日 厚生労働大臣より農林水産大臣へ動物用医薬品の承認に係る意見について回答（薬事法に基づく残留基準は設定せず）
- 2005年 2月 14日 動物用医薬品輸入承認

第2版関係

- 2007年 10月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1012005号）、関係書類の接受
- 2007年 10月 18日 第211回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 11月 27日 第85回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 1月 8日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 1月 10日 第221回食品安全委員会（報告）
同日付で厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
 寺尾 允男 (委員長代理)
 小泉 直子
 坂本 元子
 中村 靖彦
 本間 清一
 見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
 見上 彪 (委員長代理)
 小泉 直子
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 本間 清一

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長)
 小泉 直子 (委員長代理*)
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 廣瀬 雅雄**
 本間 清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 明石 博臣 長尾 美奈子
 江馬 眞 中村 政幸
 大野 泰雄 林 眞
 菅野 純 藤田 正一
 嶋田 甚五郎
 鈴木 勝士
 津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 津田 修治
 明石 博臣 寺本 昭二
 江馬 眞 長尾 美奈子
 大野 泰雄 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 渋谷 淳 藤田 正一
 嶋田 甚五郎 吉田 緑
 鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 明石 博臣 長尾 美奈子
 江馬 眞 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 渋谷 淳 平塚 明
 嶋田 甚五郎 藤田 正一
 鈴木 勝士 吉田 緑
 津田 修治

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 今井 俊夫 頭金 正博
 今田 由美子 戸塚 恭一
 江馬 眞 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 下位 香代子 山崎 浩史
 津田 修治 吉田 緑
 寺岡 宏樹

要約

孵化を目的としたニシン目魚類のブロナポール (CAS No.52-51-7) を有効成分とする魚卵消毒剤 (パイセス) について食品健康影響評価を実施した。

主剤であるブロナポールは、十分高用量まで試験された *in vivo* のマウス骨髄を用いた小核試験で陰性であることから、ブロナポールは生体にとって問題となるような遺伝毒性を発現しないものと考えられる。ラットを用いた 2 年間の飲水投与試験において発がん性は認められていない。また、魚卵中に蓄積される可能性は低く、たとえ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や、食品として供されるまでには少なくとも数ヶ月を要すること、魚体における蓄積性が認められないことから、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が食品中に残留する可能性は無視できるものと考えられる。

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、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、本製剤が適切に使用される限りにおいて、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ものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1,2)

1. 主剤

主剤はブロンポールである。

(1) 有効成分の一般名

和名：ブロンポール

英名：Bronopol

(2) 化学名

IUPAC

和名：2-ブロモ-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール

英名：2-bromo-2-nitro-propane-1,3-diol

CAS(No. 52-51-7)

和名：2-ブロモ-2-ニトロ-1,3-プロパンジオール

英名：2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol

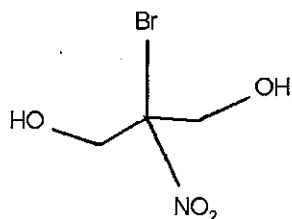
(3) 分子式

$C_3H_6BrNO_4$

(4) 分子量

199.99

(5) 構造式



2. 効能・効果

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒（ミズカビ類 (*Saprolegnia diclina*) の寄生繁茂の蔓延抑制）

3. 用法・用量

(1) 連日薬浴

受精後 24 時間から発眼卵¹として検卵するまで飼育水 1L 当たり本剤 0.1mL (ブロンポールとして 50mg/L) を均一に混ぜ、1 日 1 回 30 分連日薬浴する。

(2) 間歇薬浴

受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまで飼育水 1L 当たり本剤 0.2mL (ブロンポールとして 100mg/L) を均一に混ぜ、1 日 1 回 30 分間で隔日もしくは 3 日に 1 度の頻度で薬浴する。

¹ 受精卵が育ち、黒い粒の形をした目がある卵をさす。

4. 添加剤等

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使用されている。

5. 開発の経緯

プロノポールは1960年代にイギリスで開発され、シャンプーや化粧品等の保存剤、レジオネラ対策としての冷却水塔消毒、さらには様々な工業用途等でも消毒や保存の目的で広範囲に使用されてきている。医薬品分野では感染創用の外用薬として使用されている。プロノポールは細菌に対して広域の抗菌スペクトルを有する。糸状菌や酵母に対しての効果はそれよりやや弱いとされる。

プロノポールの作用は静菌的であるが、高濃度では殺菌的に作用する。作用機作について完全には解明されていないが、プロノポールがチオール基と触媒的に反応してジスルフィドを生成させることにより、生体内に広く存在するグルタチオンやチオール基を活性の発揮に必要とする酵素を阻害するとする仮説が提唱されている。微生物の細胞膜に存在するチオール基を有する脱水素酵素が阻害されると細胞膜構造が変化し、細胞内容物が溶出し、場合によっては溶菌するとされている(参照 3,4,5)。また、この過程で生じる酸素ラジカルが抗菌活性に関与するとする報告もある(参照 6)。

ニシン目魚類の養殖においては卵の採取、授精、孵化、育成を養殖場の管理下で行っているが、授精から孵化までの過程で発生した死卵にミズカビが寄生し、周囲の生卵に蔓延して発眼率・孵化率に大きな影響を及ぼす。このため、定期的に魚卵を消毒し、ミズカビの発生を抑制する操作が行われている。これまで消毒剤としてマラカイトグリーンが汎用されてきたが、毒性が強く、発がん性や催奇形性が指摘されているため、世界的に食用動物への使用を制限する方向にある。これに変わる薬剤が探索された結果、近年になってプロノポールが効果、安全性ともに高いとして、欧州を中心に切り替えが進んでいる。(参照 7)

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒剤は2005年2月に初めて我が国で動物用医薬品として承認された。今回、用法・用量に間歇薬浴を追加する承認事項変更申請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 2,8)

プロノポールについては、*in vitro* の培養ヒトリンパ球を用いた試験で弱い染色体異常誘発性が認められたが、十分高用量まで試験された *in vivo* のマウス骨髄を用いた小核試験で陰性であることから、プロノポールは生体にとって問題となるような遺伝毒性を発現しないものと考えられる。また、ラットを用いた2年間の飲水投与試験において発がん性は認められていない。EUにおいては1998年にサケ科の魚卵の殺菌に限定して使用が認められ、その後2001年には魚卵だけでなく魚類全般に適用範囲が拡大されている。なお、国内に輸入される魚の中ではサケがプロノポールの使用対象となるが、幼魚の期間だけであり、成魚に残留する可能性は少ない。EMEA²ではADIを20µg/kg体重/日と評価しているが、いずれの場合も使用法と残留性を考慮してMRLの設定は不要としている。一方、米国では家畜や飼料作物に対する使用実態はないが、EPA³が評価を行っており、Rfdとして0.1mg/kg体重/日を設定している。JECFA⁴、JMPR⁵においてはまだ評価の対象となっていない。

また、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

² European Medicines Agency

³ Environmental Protection Agency

⁴ Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

⁵ Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues

るが、これについても SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE(参照 9)において遺伝毒性、発がん性、発生毒性、蓄積性のいずれもないと評価されている。

2. 残留性について

(1) 成魚における薬浴試験(参照 10,11)

サケ稚魚(60尾;平均体重 32.4g)を 21.91mg/L の ¹⁴C-標識プロノポールに 30 分間薬浴させ、その後 0, 6, 12, 24 時間後及び 3, 7 日後の放射活性を測定した。測定のサンプルには切り身(頭部、尾部、鰭を除去し、皮を含め筋肉を骨から切り離れたもの)を均質化して用いた。サンプル中の放射活性は 0, 6, 12 時間時点ではそれぞれ 0.259, 0.266, 0.255µg eq/g であった。その後減少し、24 時間後に 0.194µg eq/g、3 日後に 0.102µg eq/g、7 日後には 0.039µg eq/g となった。

(2) 魚卵における残留(参照 12)

魚卵におけるプロノポールの残留性試験は実施されていない。

一般に魚卵の卵膜の物質透過性が低く、プロノポールの n-オクタノール/水分配係数が 1.3 であることを考慮すると、薬浴中に卵中にプロノポールの分配が起こったとしても、これが高度に濃縮・蓄積される可能性は低い。さらに、プロノポールで消毒された魚卵を孵化・育成させ、これが成魚として食品に供されるまでには少なくとも数ヶ月を要することから、成魚の薬浴試験で認められた魚体可食部におけるプロノポールの減衰を考慮すると、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵の消毒に用いる限りにおいて、プロノポールが食品中に残留することはないと考えられる。

なお、プロノポールの水溶液は通常的环境条件下では 2 日程度の半減期で光分解を受けると考えられており、n-オクタノール/水分配係数からも、適切に希釈される限りにおいて、食用魚介類が二次汚染される恐れはないと考えられる(参照 13,14)。さらに、活性炭による吸着除去の有効な方法が注意事項に付記されている。(参照 1,15,16)

3. 魚類に対する安全性

(1) ニジマス卵における安全性試験 (参照 17)

ニジマス卵 (200 個/群) を用いて連日薬浴試験 (プロノポールとしての濃度: 0、50、150、250mg/L、時間: 1 時間) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。2 箇所の試験場でニジマス卵 (10000 個/群、9680 個/群) を用いて間歇薬浴試験 (プロノポールとしての 100mg/L の濃度で 1 日 30 分間、2~3 日毎の薬浴) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。(参照 19)

(2) アトランティックサーモン卵における安全性試験 (参照 18)

アトランティックサーモン卵 (200 個/群) を用いて連日薬浴試験 (プロノポールとしての濃度: 0、50、150、250mg/L、時間: 50mg/L 薬浴群は 30 分および 1 時間、150、250mg/L 薬浴群は 1 時間) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)はプロノポールを主剤とする製剤である。

本製剤は魚卵が発眼するまでの間の消毒に、1 日 1 回 30 分間で連日または隔日もしくは 3 日に 1 度、薬浴されるのみである。魚卵中にプロノポールが蓄積される可能性は低

いが、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や、食品として供されるまでには少なくとも数ヶ月を要すること、魚体における蓄積性が認められていないことから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるブロナールが食品中に残留する可能性は無いと考えられる。

これらのことから、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)については、適切に使用される限りにおいて、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。

<参照>

- 1 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 (未公表)
- 2 食品安全委員会, 孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤の食品影響評価について: 府食 1232 号の 1, 2004
- 3 The activity and safety of the antimicrobial agent bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol) ; Bryce DM et al., (1978) J. Soc. Cosmet. Chem. 29, p.3-24
- 4 Some aspects of the mode of action of antibacterial compound bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3- diol). ; Stretton RJ et al., (1973) J. Appl. Bacteriol. 36, p.61-76
- 5 EMEA, BRONOPOL SUMMARY REPORT(1), 1998
- 6 Antibacterial Action of 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol (Bronopol) ; Shepherd JA et. al., (1988) Microbial Agents and Chemotherapy p1693-1698
- 7 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス輸入承認申請書添付資料: 起源または開発の経緯等に関する資料 (未公表)
- 8 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書: 残留性試験 (未公表)
- 9 SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE Dipropylene Glycol Methyl Ether
- 10 EMEA, BRONOPOL SUMMARY REPORT(2), 2001
- 11 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス輸入承認申請書添付資料, (14C)-ブロンノポール: サケ(*Salmo salar*)における残留漸減試験 (未公表)
- 12 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス輸入承認申請書添付資料: 臨床試験に関する資料 (未公表)
- 13 US-EPA, REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION BRONOPOL
- 14 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス輸入承認申請書添付資料: パイセス®としてのブロンノポールの環境毒性に関する資料 (未公表)
- 15 (独) さけ・ます資源管理センター, 活性炭によるパイセス溶液中ブロンノポール除去に関する検討, 2006
- 16 (独) さけ・ます資源管理センター, 活性炭によるパイセス溶液中ブロンノポールの除去効果に関する検討, 2006
- 17 UNIVERSITY OF STIRING MARINE ENVIRONMENTAL RESERCH LABOLATORY, TOLERANCE OF EGGS OF THE RAINBOW TROUT, *ONCORHYNCHUS MYKISS*, TO BRONOPOL(2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL) FORMULATED AS PYCEZE®, 2000
- 18 UNIVERSITY OF STIRING MARINE ENVIRONMENTAL RESERCH LABOLATORY, TOLERANCE OF EGGS OF THE ATLANTIC SALMON, *SALMO SALAR* L., TO BRONOPOL(2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL) FORMULATED AS PYCEZE®, 2001
- 19 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, NV-03-05 のニシン目魚類卵に寄生するミズカビに対する臨床試験-追加用法用量の検討- (試験番号 NAH0601) , 2007