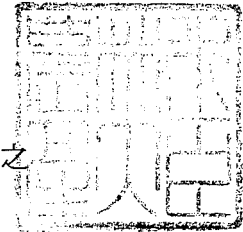


16消安第4651号
平成16年9月3日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



動物用医薬品の承認に係る意見について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条第2項の規定に基づき、下記の動物用医薬品の承認に関して、同法第83条第1項により読み替えて適用される同法第23条において準用する第14条第2項第2号（残留性の程度に係る部分に限る。）に該当するかどうかについて意見を求める。

なお、本件については、平成16年9月3日付け16消安第4650号にて農林水産大臣から食品安全委員会委員長あて、食品健康影響評価について意見を求めたものであり、添付資料は同一のものです。

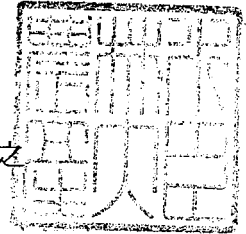
記

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

16消安第4652号
平成16年9月3日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



動物用医薬品の使用基準の設定に係る意見について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条の4第3項の規定に基づき、下記の動物用医薬品についての同条第1項の使用者が遵守すべき基準を定めることについて意見を求める。

なお、下記の動物用医薬品の承認については、平成16年9月3日付け16消安第4651号にて意見を求めたものであり、添付資料は同一のものです。

記

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

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤の食品健康影響評価について(案)

食品安全委員会は食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条 1 項第 8 号の規定に基づき農林水産大臣から、同法第 24 条 1 項第 1 号の規定に基づき厚生労働大臣から「孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤」について、意見を求められた。(平成 16 年 9 月 3 日、関係書類を接受)

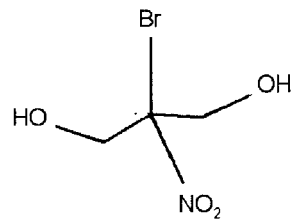
本製剤(パイセス)の有効成分はブロナポールであり、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵に付着するミズカビ(*Saprolegnia diclina*)の寄生繁茂の蔓延抑制のために用いられる。

1. 孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒剤について⁽¹⁾

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。このうち授精から孵化までの過程では通常少なからぬ死卵が発生する。死卵が発生すると、これにミズカビが寄生繁茂し、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、これは毒性が高く、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、近年になってブロナポールが効果、安全性とも高いとして、欧州を中心に切り替えが進んでいる。

2. 主成分について⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

ブロナポール (Bronopol ; CAS 52-51-7)



分子式	: C ₃ H ₆ BrNO ₄
分子量	: 199.99
常温における性状	: 白色の固体
融点	: 131.8° C
溶解度	: 280mg/mL(H ₂ O, 22~25°C)
分配係数	: 1.3(n-オクタノール/H ₂ O)
蒸気圧	: 1.68 × 10 ⁻⁵ kPa(20°C)

ブロナポールは 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。ブロナ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。

ブロナ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、ブロナ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⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾。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⁽⁸⁾。

3. 製剤について^{(1),(9)}

パイセスの効能・効果は、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(ミズカビ(*Saprolegnia diclina*)の寄生繁殖の蔓延抑制)である。用法として、ニシン目魚類の魚卵を、受精 24 時間後から発眼卵として検卵するまでの間、50mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間薬浴させて使用される。

なお、パイセスは欧州を中心とした数ヶ国で既に承認・使用されている。

4. パイセスの安全性に関する知見等について

4-1. ヒトに対する安全性について^{(3),(7),(10)}

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。EMA^a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、EPA^b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。JECFA^c、JMPR^d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るが、これについても SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE⁽¹¹⁾ 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。

4-2. 残留性について

【成魚における薬浴試験】^{(10),(12)}

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し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。

【魚卵における残留】⁽¹³⁾

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。

^a European Medicines Agency

^b Environmental Protection Agency

^c Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

^d Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues

なお、ブロナポールの水溶液は通常環境条件下では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^{(3),(14)}。

5. 食品健康影響評価について

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)はブロナ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30分薬浴されるのみである。魚卵中にブロナ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、主剤であるブロナポ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。

<参考文献>

1. 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）
2. パイセス輸入承認申請書添付資料： 物理的・化学的試験に関する資料（未公表）
3. REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION BRONOPOL ; US-EPA
4. International Chemical Safety Cards 0415 2-BROMO-2-NITRO-1,3-PROPANEDIOL ; ILO
5. 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
6. 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
7. BRONOPOL SUMMARY REPORT(1) ; EMEA
8. Antibacterial Action of 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol (Bronopol) ; Shepherd JA et. al., (1988) Microbial Agents and Chemotherapy p1693-1698
9. パイセス輸入承認申請書（未公表）
10. BRONOPOL SUMMARY REPORT(2) EMEA
11. SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE Dipropylene Glycol Methyl Ether
12. パイセス輸入承認申請書添付資料： (¹⁴C)-ブロナポール：サケ(Salmo salar)における残留漸減試験（未公表）
13. 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）
14. パイセス輸入承認申請書添付資料： パイセス®としてのブロナポールの環境毒性に関する資料（未公表）

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤（案）

1. 概要

- (1) 品目名：孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤
商品名：パイセス
- (2) 用途：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）
本剤の有効成分はブロノポールであり、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に付着するミズカビ（*Saprolegnia diclina*）の寄生繁茂の蔓延抑制のために用いられる。
- (3) 有効成分：ブロノポール
- (4) 適用方法及び用量
ニシン目魚類の魚卵を、受精 24 時間後から発眼卵として検卵するまでの間、50mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間薬浴する。
- (5) 諸外国における使用状況
本剤は、英国、ノルウェー、チリ等で承認・使用されている。

2. 残留試験結果

魚卵におけるブロノポールの残留性試験は実施されていないが、食品安全委員会における食品健康影響評価（案）においても、「一般に魚卵の卵膜の物質透過性が低く、ブロノポールの 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、薬浴中に卵中にブ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、ブ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ブ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、ブ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。」と評価案が公表されている。

3. 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、平成 16 年 9 月 3 日付厚生労働省発食安第 0903001 号により、食品安全委員会あて意見を求めた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に係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価案が公表されている。

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤（パイセス）はブロナ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30分薬浴されるのみである。魚卵中にブロナ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、主剤であるブロナポ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。

4. 残留基準の設定

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。