

プロノポールの諸外国における評価状況について

【現状】

プロノポールは 1964 年に英国で開発され、諸外国でシャンプー、化粧品、ペンキ等の消費製品の保存剤、空調設備の消毒剤の他、様々な工業用途で消毒や保存の目的で広範囲に用いられており、日本でも冷却水塔の消毒剤やヒト用の外用消毒剤としての使用実績がある。

近年になってサケ・マス等の養殖事業において、魚卵消毒剤として使用されてきたマラカイトグリーン[®]の代替薬としてプロノポールが注目され、1998 年に EMEA で動物用医薬品としての評価が実施され 20µg/kg 体重/日の ADI が設定されている。ただし、その使用法を考慮し MRL は不要としている。その後特に欧州諸国で正式に承認され、現在数ヶ国で販売実績を有している。承認と販売実績は次の通りである。

国名	承認年月	販売実績	備考
ノルウェー	1999/3	あり	条件付き承認*
ファロー諸島(デンマーク領)	1999/11	あり	
カナダ	2002/11	-	条件付き承認*
チリ	2003/3	あり	
スペイン	2003/5	-	条件付き承認*
イタリア	2003/8	-	
イギリス	2003/11	あり	
フランス	2003/11	あり	条件付き承認*

*使用には孵化場毎に獣医師による使用請求とこれに基づく当局の許可が必要

米国では、1995 年に EPA がプロノポールの評価を実施し、0.1mg/kg 体重/日の Rfd を設定している。このように、EMEA と US-EPA では評価結果に相違が認められており、これは毒性試験結果の解釈の違いに基づいている(詳細後述)。

なお、その他、特に JCFA、JMPR における評価は未実施である。

【EMEA の評価】

EMEA では養殖用の受精卵の消毒用に限って 1998 年に ADI の設定と、MRL は設定不要との評価を実施している。2001 年には魚類にも適用範囲を拡大しているが、ADI の変更はなく、魚類に

についても MRL の設定は不要と評価している。

用法・用量、作用機作、吸排、代謝、安定性の他、急性、亜急性、催奇形性、繁殖毒性、遺伝毒性、長期/発がん性併合、皮膚感作性、抗菌活性等について評価され、遺伝毒性、発がん性とも認められないとして ADI を設定した。

ADI 設定の根拠試験はイヌにおける 90 日間亜急性毒性試験で、NOEL は 4 mg/kg 体重/日と判断している。これにこの試験の観察項目が限定されていること、被験物質試験液の分析が欠如していること考慮して安全係数 200 を適用して、20µg/kg 体重/日と設定している。先にもある通り、MRL は設定していない。

【EPA の評価】

EPA では、1995 年に評価し Rfd を設定しているが、食品あるいは飼料を対象とした製品が米国ではないことから、食品を介した暴露はないとしている。

吸排、代謝、安定性の他、急性、亜急性、催奇形性、繁殖毒性、遺伝毒性、長期/発がん性併合、皮膚感作性等について評価され、遺伝毒性、発がん性とも認められないとして Rfd を設定した。

Rfd 設定の根拠試験はラットにおける 2 年間長期/発がん性併合試験で、NOEL は 10mg/kg 体重/日と判断している。安全係数は定法に従って 100 を適用して、0.1mg/kg 体重/日と設定している。

【EMEA、EPA の評価の比較】

上記のように両機関の評価は、評価した試験報告はほとんどが同一のものであるが、ADI の評価値、設定の根拠とした試験とも異なっている。以下に主要な試験の評価の概要をまとめた。

	EMEA	EPA	備考
急性	ラット：180～400mg(経口) ：>1600mg(経皮) マウス：250～500mg	ラット：雄 307mg，雌 342mg(経口) ウサギ：64-160mg(経皮)	D8-D11
亜急性 (13 週)	ラット：<20mg/kg(特定不可) イヌ：4mg/kg(白血球数の減少)	ラット：20mg イヌ：8mg/kg	D10,D11
1 世代繁殖	ラット：>40mg/kg (LOAEL 特定不可)		D13
2 世代繁殖		ラット：25mg(systemic) 70mg(繁殖毒性)	-
繁殖(妊娠 後期)	ラット：<20mg/kg(特定不可) *ほ育期の死亡率上昇。ただし、対照群死亡率が有意に低い影響あり		D16
催奇形	ラット：28mg/kg(母体毒性) >80mg/kg(催奇形性) ウサギ：40mg/kg (母体毒性，催奇形性)	ラット：>80mg/kg(母体毒性) >80mg/kg(催奇形性) ウサギ：40mg/kg (母体毒性，催奇形性)	D14,D15
慢性 (経口)	ラット：<10mg/kg(飲水量減少)	ラット：10mg/kg	D27
ADI	イヌ：4mg/kg(白血球数の減少) を基に UF200 を用い 20µg/kg 体重/日	ラット：10mg/kg を基に UF100 を用い 0.1mg/kg 体重/日	