



資料3-4

府 食 第 1 2 2 5 号
平成16年12月 8日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 三森 国敏

孵化を目的としたニシン目魚類のブロン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

平成16年9月3日付け16消安第4650号をもって農林水産大臣から、平成16年9月3日付け厚生労働省発食安第0903001号をもって厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長に意見を求められた孵化を目的としたニシン目魚類のブロンポールを有効成分とする魚卵用消毒剤の食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(別添)

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

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)

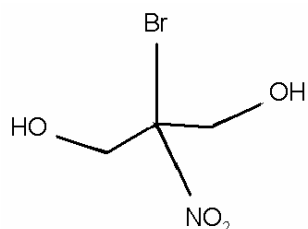
本製剤(パイセス)の有効成分はブロナポールであり、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵に付着するミズカビ(*Saprolegnia diclina*)の寄生繁茂の蔓延抑制のために用いられる。

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)
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)

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*)の寄生繁茂の蔓延抑制)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)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、プロノ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)はプロノ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。魚卵中にプロノ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、主剤であるプロノ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)-プロノポール：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®としてのプロノポールの環境毒性に関する資料(未公表)

参考 1

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について(審議経緯)

- 平成16年10月1日 農林水産大臣及び厚生労働大臣より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価の要請（平成16年9月3日付 16消安第4650号 及び 厚生労働省発食安第0903001号）
- 9月9日 第61回食品安全委員会において農林水産省及び厚生労働省より意見聴取
- 10月20日 第19回動物用医薬品専門調査会において調査審議
- 11月4日 第68回食品安全委員会において動物用医薬品専門調査会報告書（案）の報告
- 11月4日～12月1日 専門調査会報告書に対する御意見・情報の募集
- 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に食品健康影響評価結果について報告

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤に関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成16年11月11日～平成16年12月1日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通(1通に複数意見の記載の場合あり)
4. 主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>食品安全委員会として毒性評価を中心とした本剤の安全性に関する基本的考え方を示すべきである。</p> <p>本報告書案には Novartis Animal Vaccines の製剤であるパイセス(Pyceze)及びその有効成分プロノポールについて一般情報、物理化学的性質、米国 EPA (環境保護庁)、EU EMEA (ヨーロッパ医薬品評価機関)の安全性に関する知見等が一部紹介されているが、これらの知見に基づいて、貴委員会が本製品の安全性をどのように評価したが記述されていない。他の動物用医薬品と同様に、有効成分および助剤についての安全性を、一般毒性、体内動態試験、変異原生試験、急性毒性試験、短期毒性試験、長期毒性・発がん性試験、発達毒性試験、繁殖毒性試験およびその他の関連情報に基づいて評価した上で、貴委員会としての本剤の食品健康影響評価がなされるべきである。後述するように、プロノポールの ADI については米国と EU で異なっているが、このような評価の相違も含め、貴委員会としての評価結果が明示されるべきである。</p>	<p>ADI については、当専門調査会においても、まず初めにその設定の是非について議論されたところですが、薬剤の物理化学的性質、使用方法、使用期間、使用量等から、魚卵に対して当製剤を使用したために、実際に食品として供される魚類を通じて、ヒトがプロノポールに暴露される可能性は考え難く、今回の製剤に限ってはADIを設定する必要はないと判断されたものです。</p>
2	<p>「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されたプロノポールが、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」とする貴委員会の結論の根拠になるのはプロノポールの ADI である。したがって、様々な毒性関連データに基づいてプロノポールの ADI を具体的に定めることが、本剤の安全性評価を担当する貴委員会の重要な任務と考えられる。EMEA も EPA もこの作業を行っている。</p> <p>米国 EPA はラットにおける長期毒性・発がん性における NOEL (最大無作用量) である 10 mg/kg/day に安全係数 100 を採用し、0.1 mg/kg/day を設定している。一方、EU EMEA はビーグル犬における 13 週間強制投与結果における NOEL である 4 mg/kg/day に安全係数 200 を採用し、20 µg/kg/day を設定している。ただし、EU EMEA はビーグル犬における白血球減少をプロノポールの影響と判断しているが、EPA はこれを影響と判断していない。このような評価の相違にも注目し、貴委員会としてプロノポールの ADI を設定するとともに、その考え方を明確に示すべきである。</p>	

3	<p>本報告書案には「ラットを用いた 2 年間の飲水投与試験でプロノポールに発がん性は認められていない」と記述されているが、EMEA は本試験が発がん性を評価するための試験として不適切であるとしている。この点について貴委員会の考え方を示されたい。</p>	<p>EMEA が inadequate としたのは、この試験が GLP 対応以前の試験であり、動物数が少ない、死亡率が高かった、被験物質の分析が欠落している、病理標本数が限られている等、今日の GLP の基準を満たさない面があるためと承知しています。しかしながら、被験物質の分析や病理標本については再評価が実施され、この結果を踏まえても、いずれの種類のがんについても統計的な有意差は認められておりません。被験物質の全身暴露による種々の毒性が認められており、投与された用量は十分高用量であると考えられます。これらを総合的に評価した結果、発がん性は認められないと判断されたものです。なお、米国 EPA も同様の判断を行っていることを承知しています。</p>
4	<p>成魚における薬浴試験について この試験の概要は、EMEA が Summary Report (2)において、Summary Report (1)の結論を変更し、プロノポールを魚(fin fish)のすべてのライフステージに用いることを認める上で用いたものであり、魚卵の残留試験に言及したものではない。したがって、本評価（魚卵における残留の項目）には参考にならないであろう。</p>	<p>魚卵の残留試験は実施されていませんが、水/オクタノール分配係数等の物理化学的性質から魚卵中にプロノポールが濃縮・残留する可能性はほとんど考えられません。成魚の薬浴試験については、仮に孵化した稚魚にプロノポールが含有されても、魚体中で長期残留性は認められず、食品中を介してプロノポールに暴露する可能性はないことの補足説明のために参照しています。</p>
5	<p>製剤の安全性を評価するには、活性成分であるプロノポールのみならず、溶解補助剤として含有されているジプロピレングリコールモノメチルエーテルの安全性評価も必要である。しかし貴委員会は、「遺伝毒性等がない」とする初期評価プロファイル (SIDS Initial Assessment Profile) の評価概要を紹介しているだけである。このような助剤についても貴委員会としての安全性評価結果を明示すべきである。</p>	<p>非活性成分については、基本的にこれまで医薬品、食品添加物等で広く使用されてきているものであることから、これらを製剤として使用したときに食品を介してヒトの健康に影響を与え得る可能性があるかを判断し、評価としています。この際には、信頼性があると認められる既存の文献や評価を準用しているところです。なお、SIDS については日本も関与しているところであり、その内容の信頼性は高いものと認識しています。</p>
	<p>ニシン目魚類について 本食品健康影響評価の動機は、EMEA Summary Report (1)に基づくものと考えられるが、Summary Report (1)においては、対象とする動物種は Salmonidae (サケ目サケ科) となっているのに、本評価では、対象動物がさけ・ます・あゆ等のニシン目魚類の魚卵となっている。ニシン目魚類の魚種（生物学的分類を含めて）を特定すべきである。</p>	<p>対象動物は承認申請に際して指定されており、その詳細は薬剤を承認する農林水産省で規定しております。</p>
6	<p>ヒトへの健康影響について プロノポールには腐食性があり皮膚刺激性が強いことから、養殖関係者でプロノポール製剤に直接曝露するヒトに対する健康影響評価も併せて実施するように要望する。 この件はリスクマネジメント機関である厚生労働省や農林水産省の範疇であるかもしれないが、食品安全委員会自体が考慮すべき事項である。</p>	<p>食品安全委員会における評価対象は、食品の摂取を通じたヒトの健康影響となります。職業曝露については、御指摘の通り管理機関の範疇となり、そこにおいて適切に対処されるべきものと考えます。</p>