

(案)

動物用医薬品評価書

孵化を目的としたニシン目魚類の
ブロナポールを有効成分とする
魚卵用消毒剤（パイセス）

(第3版)

2013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	6
4. 添加剤等	6
5. 開発の経緯及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. ヒトに対する安全性	7
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	8
3. 魚類に対する安全性	8
(1) にじます卵における安全性試験	8
(2) アトランティックサーモン卵における安全性試験	8
4. 再審査期間における安全性に関する研究報告	8
5. 再審査期間における承認後の副作用報告	8
III. 食品健康影響評価	9
・別紙：検査値等略称	10
・参照	11

〈審議の経緯〉

第1版関係：承認関係

- 2004年 9月 3日 農林水産大臣から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)、厚生労働大臣から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)、関係資料の接受 (参照 1～14)
- 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 から 2004 年 12 月 1 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年 12月 8日 動物用医薬品専門調査会座長から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
(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 厚生労働大臣から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 (残留基準は設定は不要)
- 2005年 2月 14日 動物用医薬品輸入承認

第2版関係：承認事項変更関係

- 2007年 10月 12日 厚生労働大臣から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)、関係資料の接受 (参照 15～21)
- 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から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
(同日付で厚生労働大臣に通知)

第3版関係：再審査関係

- 2012年 11月 20日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請 (24 消安第 3932 号)、関係資料の接受 (参照 22～24)
- 2012年 11月 26日 第 455 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2013年 1月 7日 第 459 回食品安全委員会 (審議)

〈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

(2009 年 6 月 30 日まで)

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

(2012 年 7 月 1 日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

〈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

(2008 年 3 月 31 日まで)

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ノポール (CAS No.52-51-7) を有効成分とする魚卵用消毒剤 (パイセス) の再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

主剤であるブロノポールは、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。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か月を要すること、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、主剤であるブロノ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、発生毒性及び蓄積性のいずれもないと評価されている。

今般提出された再審査に係る資料の範囲において、これまで把握されていなかった新たな副作用及び安全性が懸念される新たな知見に係る報告は認められなかった。

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

1. 主剤（参照 1～4、15、22）

主剤は、ブロナポールである。本製剤 1 L 中にブロナポールが 500 g 含まれている。

（1）有効成分の一般名

和名：ブロナポール

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

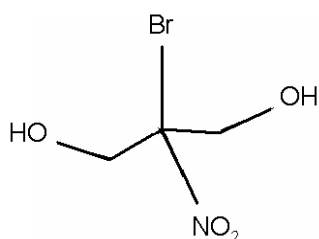
（3）分子式

$C_3H_6BrNO_4$

（4）分子量

199.99

（5）構造式



2. 効能・効果（参照 1、15、22）

効能・効果は、ニシン目魚類の孵化を目的とした魚卵消毒（ミズカビ類(Saprolegnia diclina)の寄生繁茂の蔓延抑制）である。

3. 用法・用量（参照 1、15、22）

（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 1 L 当たり本製剤 0.1 mL を均

¹ 受精卵が育ち、黒い粒の形をした目がある卵をさす。

一に混ぜ（ブロナポールとして 50 mg/L）、1 日 1 回 30 分間連日薬浴する。²

（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 1 L 当たり本製剤 0.2 mL を均一に混ぜ（ブロナポールとして 100 mg/L）、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。³

4. 添加剤等（参照 1、15、22）

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. 開発の経緯及び使用状況（参照 5～9、15、23）

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。（参照 5）

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。（参照 6～8）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 9）

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。これに代わる薬剤が探索された結果、近

² 流水下（滴下式）で使用する場合には、以下の計算式によって投薬時間及び本製剤必要量を算出すること。なお、本製剤はあらかじめ飼育水で十分に希釈してから薬浴に用いることとし、使用後は 30 分以内に飼育水槽中の飼育水が完全に入れ替わるように飼育水槽への流量を調整することとされている。

$$\text{投薬時間（分）} = \frac{\text{飼育水槽容量（L）}}{\text{流量（L/分）}} + 30$$

$$\text{本製剤必要量（mL）} = \frac{\{\text{流量（L/分）} \times \text{投薬時間（分）}\} + \text{滴下用水槽及び配管容量（L）}}{10}$$

³ 本製剤はあらかじめ飼育水で十分に希釈してから薬浴に用いることとし、使用後は 30 分以内に飼育水槽中の飼育水が完全に入れ替わるように飼育水槽への流量を調整することとされている。

年になってブロノポールが効果、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 5)

本製剤は、1999 年にデンマーク領ファロー諸島で承認されて以来、EU 諸国、カナダ、チリ等 12 か国で承認・販売されている。(参照 23)

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒を効能効果として 2005 年 2 月に初めて我が国で動物用医薬品として輸入承認された。(参照 15) その後、2008 年 5 月に用法用量の追加による事項変更が承認された。今般、輸入承認取得から所定(6 年間⁴)の期間が経過したため、再審査申請が行われたものである。(参照 23)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 3、8、10、11、16)

ブ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、ブ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。(参照 3、8、10) 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(参照 8)、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さけがブ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 では ADI を 20 µg/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。(参照 10) 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 が評価を行っており、RfD として 0.1 mg/kg 体重/日を設定している。(参照 3) JECFA 及び JMPR 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 (参照 11) 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。

2. 残留性について

(1) 成魚における薬浴試験 (参照 10、12)

さけ(稚魚 60 尾、平均体重 32.4 g)を 21.91 mg/L の ¹⁴C-標識ブロノポールに 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、尾部及び鰭を除去し、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 及び 12 時間後ではそれぞれ 0.259、0.266 及び 0.255 µg eq/g であった。その後減少し、24 時間後に 0.194 µg eq/g、3 日後に 0.102 µg eq/g 及び 7 日後には 0.039 µg eq/g となった。

⁴ ブロノポールを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新有効成分含有動物用医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

(2) 魚卵における残留 (参照 3、13～15、17、18)

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。

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か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。(参照 13)

なお、ブ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 3、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 15、17、18)

3. 魚類に対する安全性

(1) にじます卵における安全性試験 (参照 19、21)

にじます卵 (200個/群) を用いて連日薬浴試験 (ブロノポールとしての濃度 : 0、50、150及び250 mg/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。(参照19) 2箇所の試験場でにじます卵 (10,000個/群、9,680個/群) を用いて間歇薬浴試験 (ブロノポールとして100 mg/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21)

(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 20)

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 (ブロノポールとしての濃度 : 0、50、150 及び 250 mg/L、時間 : 50 mg/L 薬浴群は 30 分及び 1 時間、150 及び 250 mg/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。

4. 再審査期間における安全性に関する研究報告 (参照 24)

調査期間 (2005 年 1 月～2010 年 12 月) 中に、MEDLINE を含むデータベース検索の結果、本製剤及びブロノポールの安全性に関して 6 文献が検索された。1 文献を除き化粧品及び化学製品の保存料のヒトへの接触アレルギー性皮膚炎に関する報告で、保存料の 1 品目としてブロノポールがあげられた。当該 1 文献は本製剤を使用した場合の魚卵の細菌数及び生存率に関するものであった。いずれも本製剤の安全性を否定するものではなかった。

5. 再審査期間における承認後の副作用報告 (参照 24)

さけ及びにじますの卵に対する本製剤の安全性について、調査期間 (2005 年 2 月～2011 年 2 月) 中に全国 4 施設、34 群の調査が実施された結果、本製剤の投与に起因す

る有害事象は認められなかった。

また、使用成績以外の有害事象報告のうち本製剤の投与との因果関係がある可能性のあるものは1症例1件で、その内容は使用者のアレルギー反応、湿疹及び結膜炎であった。この有害事象については、本製剤の使用上の注意に記載されている。

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。魚卵中にブロナポールが蓄積される可能性は低い、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か月を要すること、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。

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。

今般提出された再審査に係る資料の範囲において、これまで把握されていなかった新たな副作用及び安全性が懸念される新たな知見に係る報告は認められなかった。

これらのことから、孵化を目的としたニシン目魚類のブロナポールを有効成分とする魚卵用消毒剤（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。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品審査庁
EPA	米国環境保護庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
MRL	最大残留基準値
OECD	経済協力開発機構
RfD	参照用量

〈参照〉

1. ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス (未公表)
2. ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 添付資料: 物理的・化学的試験に関する資料 (未公表)
3. US-EPA: REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION BRONOPOL
4. ILO: International Chemical Safety Cards 0415 2-BROMO-2- NITRO-1,3-PROPANEDIOL
5. ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 添付資料: 起源または開発の経緯等に関する資料 (未公表)
6. 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
7. 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
8. EMEA: BRONOPOL SUMMARY REPORT(1), 1998
9. Antibacterial Action of 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol (Bronopol); Shepherd JA et. al., (1988) Microbial Agents and Chemotherapy p1693-1698
10. EMEA: BRONOPOL SUMMARY REPORT(2), 2001
11. OECD : SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE Dipropylene Glycol Methyl Ether
12. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 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. ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 添付資料: 残留試験に関する資料 (未公表)
14. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品輸入承認申請書 パイセス 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)
15. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 パイセス (未公表)
16. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 パイセス 添付資料: 残留性試験 (未公表)
17. 独立行政法人さけ・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ナポール除去に関する検討, 2006
18. 独立行政法人さけ・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ナポールの除去効果に関する検討, 2006
19. 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
20. UNIVERSITY OF STIRING MARINE ENVIRONMENTAL RESERCH LABOLATORY, TOLERANCE OF EGGS OF THE ATLANTIC SALMON,

**SALMO SALAR L., TOBRONOPOL(2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL)
FORMULATED AS PYCEZE®, 2001**

21. 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
22. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品再審査申請書 パイセス (未公表)
23. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品再審査申請書 パイセス 添付資料：使用成績等の調査概要 (未公表)
24. ノバルティス アニマルヘルス株式会社, 動物用医薬品再審査申請書 パイセス 添付資料：効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)