

ベタメタゾン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ベタメタゾン [Betamethasone]

(2) 用 途：合成副腎皮質ホルモン

糖質コルチコイドの合成副腎皮質ホルモンであり、グルココルチコイド受容体にリガンドとして結合し、炎症反応、免疫系、糖新生等に関与するタンパク質の遺伝子発現を調節することにより、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示すと考えられている。

ベタメタゾンの立体異性体としてデキサメタゾンがある。

国内及び主要国では、食用動物の動物用医薬品として、承認されていない。

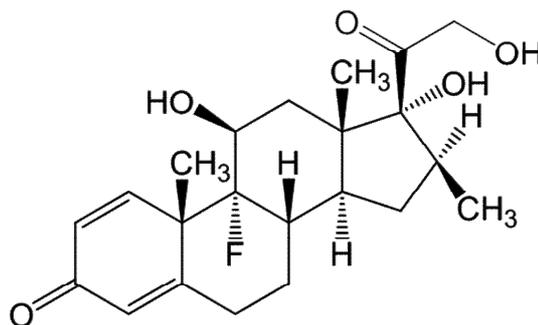
ヒト用医薬品として国内外で使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

(8*S*, 9*R*, 10*S*, 11*S*, 13*S*, 14*S*, 16*S*, 17*R*)-9-Fluoro-11, 17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10, 13, 16-trimethyl-6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-3*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (IUPAC)

Pregna-1, 4-diene-3, 20-dione, 9-fluoro-11, 17, 21-trihydroxy-16-methyl-, (11 β , 16 β)- (CAS : No. 378-44-9)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 $C_{22}H_{29}FO_5$
分 子 量 392.46

(5) 適用方法及び用量

① 海外での使用方法

海外の主要国において、認可されたベタメタゾン関連製品及びその使用法は確認されていない。

2. 対象動物における残留試験 (参考)

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象の化合物

・ベタメタゾン

② 分析法の概要

・ベタメタゾン

牛、豚の可食組織及び乳のベタメタゾン残留濃度の測定は液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界：	筋肉、脂肪及び腎臓	0.0001～0.00025 mg/kg
	肝臓	0.00125 mg/kg
	乳	0.0001～0.00015 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 牛 (品種不明、雄4頭及び雌7頭) にベタメタゾンを単回筋肉内投与 (0.08 mg/kg 体重) し、投与5、8、10、12 及び15 日後の組織中ベタメタゾンの濃度 (2又は3頭/時点) をラジオイムノアッセイ (RIA) で測定した (検出限界：肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ0.0034、0.0023、0.0039 及び0.0044 mg/kg)。

投与2日後の肝臓2 検体での残留濃度は0.0054及び0.0078 mg/kgであった。また、投与8日後の肝臓1 検体での残留濃度は0.0109 mg/kg であったが、残りの組織においては、すべて検出限界未満であった。

EMEAは、ラジオイムノアッセイ (RIA) の感度が不十分であり、有効ではないとしている。(EMEA, 1999)

② 牛 (品種不明、雌雄各2頭/時点) にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を3日間筋肉内投与 (ベタメタゾンとして0.038 mg/kg 体重/日) し、最終投与3、28及び42日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、注射部位筋肉中のベタメタゾンの濃度をLC-MSで測定した (表1)。(EMEA, 1999)

表1. 牛にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム及び抗生物質配合剤を1日1回3日間筋肉内投与後の組織中のベタメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	3	28	42
筋肉	0.00017, 0.00020, <0.0001 (2)	<0.0001 (4)	<0.0001 (4)
脂肪	0.00014~0.00018 (3), <0.0001	0.00013, <0.0001 (3)	<0.0001 (4)
肝臓	0.00903 (4)	0.0022, <0.00025 (3)	<0.00025 (4)
腎臓	0.00310 (4)	<0.0001 (4)	<0.0001 (4)
注射部位 筋肉	0.00043 (4)	<0.0001 (4)	<0.0001 (4)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪、腎臓 0.0001 mg/kg、肝臓 0.00025 mg/kg

- ③ 乳牛（品種不明、7頭）にベタメタゾンを単回筋肉内投与（0.04 mg）した。約0.001 mg/kg 体重に相当し、乳中のベタメタゾンの濃度をRIAで測定した（検出限界：0.0016 mg/L）。投与後の最初の搾乳では、乳中のベタメタゾンの濃度は0.0015~0.015 mg/Lであった。投与後7回目の搾乳では、全検体で検出限界未満であった。

EMEA は、RIAの感度が不十分であり、妥当性評価が行われていないとしている。（EMEA, 1999）

- ④ 乳牛（品種不明、8頭：高泌乳牛4頭及び低泌乳牛4頭）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を3日間筋肉内投与（ベタメタゾンとして0.038 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。毎日2回搾乳し、最終投与後4~8回搾乳して、乳におけるベタメタゾンの濃度をLC-MSで測定した。

最終投与後4回目の搾乳では、3頭の乳における残留濃度は、検出限界（0.00005 mg/kg）未満であったが、残りの5頭の残留濃度は、0.0001~0.0024 mg/kgであった。最終投与後、7回目の搾乳までに、8頭中7頭の乳における残留濃度は検出限界未満となった。（EMEA, 1999）

- ⑤ 豚（品種不明、雄豚3頭、雌豚5頭）に0.08 mg/kg 体重のベタメタゾンを筋肉内に投与し、投与後4、5、8日後（1 時点あたり2又は3頭）にベタメタゾン濃度をRIAで測定した。投与4日後に採取した筋肉の1検体及び投与部位筋肉2検体でのみ検出され、その濃度は0.0039、0.0069及び0.0138 mg/kgであった。その他の組織中では検出限界未満であった。検出限界は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ0.0019、0.0042、0.0037及び0.0013 mg/kgであった。

本試験で使用された分析法は検証されていなかった。（EMEA, 1999）

- ⑥ 豚（6頭の雌雄2頭/時点）にベタメタゾンリン酸ナトリウム（ベタメタゾンとして0.038 mg/kg体重）、ジヒドロストレプトマイシン、プロカインベンジルペニシリンの混合製剤を、3日間、筋肉内投与した。最終投与後3、28、42日後で採取した組織中のベタメタゾンの濃度を LC-MSで測定した。最終投与3日後に採取した皮膚の4検体のう

ち1検体のみでベタメタゾンが検出され、その濃度は0.00021 mg/kgであった。その他の検体では検出限界未満であった。検出限界は 肝臓で0.00025 mg/kg、その他の組織で0.0001 mg/kgであった。(EMEA, 1999)

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2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたベタメタゾンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量： 1 µg/kg 体重/day
（動物種） 雌ラット
（投与方法） 強制経口
（試験の種類） 内分泌毒性に関する試験
（期間） 90日間
安全係数：100
ADI：0.01 µg/kg 体重/day

ベタメタゾンは立体異性体であるデキサメタゾンと、毒性学的特性が非常に類似しており、グルココルチコイド活性が等価であることから、食品安全委員会は、ベタメタゾンのADIの設定に当たってはデキサメタゾンのADIを適用することが適当であると考えた。2017年の食品安全委員会の評価では、デキサメタゾンの投与による影響は、グルココルチコイド作用に基づくもので、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験におけるNOAELは0.001 mg/kg 体重/日であった。このNOAELからADIを0.01 µg/kg 体重/日（0.00001 mg/kg 体重/日）と設定している。

(参考)

各種遺伝毒性試験の結果、*in vitro*の細菌及び哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験は全て陰性であった。*in vitro*の染色体異常試験において一部陽性がみられたものの、*in vivo*の小核試験では陰性の結果であり、ベタメタゾンは生体にとって特段の問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。したがって、ベタメタゾンのADIを設定することは可能であると判断した。

4. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて牛、豚、乳に基準値が設定されているが、EUでは食用動物の医薬品として承認されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ベタメタゾンとする。

(2) 基準値案

別紙のとおりである。

なお、ベタメタゾンのADI (0.01 µg/kg 体重/day) がポジティブリスト制度導入時に一律基準を検討した際の根拠である暴露量の目安 (1.5 µg/day : 50 kg 体重換算のADI として0.03 µg/kg 体重/day) を下回っていることから、陸棲哺乳類及び家きん由来の畜産物については食品に含有されるものではあってはならないものとする。

(3) 暴露評価

本剤の基準値は不検出基準のため暴露評価は実施しない。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	不検出	0.0008				
豚の筋肉	不検出	0.0008				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	不検出	0.0003				
牛の脂肪	不検出	0.002				
豚の脂肪	不検出	0.002				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	不検出	0.0003				
牛の肝臓	不検出	0.002				
豚の肝臓	不検出	0.002				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	不検出	0.0003				
牛の腎臓	不検出	0.0008				
豚の腎臓	不検出	0.0008				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	不検出	0.0003				
牛の食用部分	不検出	0.002				
豚の食用部分	不検出	0.002				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	不検出	0.0003				
乳	不検出	0.0003				
鶏の筋肉	不検出	0.0003				
その他の家きんの筋肉	不検出	0.0003				
鶏の脂肪	不検出	0.0003				
その他の家きんの脂肪	不検出	0.0003				
鶏の肝臓	不検出	0.0003				
その他の家きんの肝臓	不検出	0.0003				
鶏の腎臓	不検出	0.0003				
その他の家きんの腎臓	不検出	0.0003				
鶏の食用部分	不検出	0.0003				
その他の家きんの食用部分	不検出	0.0003				
鶏の卵	不検出	0.0003				
その他の家きんの卵	不検出	0.0003				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.0003				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.0003				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.0003				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.0003				
魚介類(貝類に限る。)		0.0003				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.0003				
その他の魚介類		0.0003				
はちみつ		0.0003				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値(暫定基準)については、網をつけて示した。

(参考)

これまでの経緯

平成17年	11月29日	残留基準告示
平成25年	1月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年	12月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成30年	6月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年	6月7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所副所長(兼)食品微生物検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

ベタメタゾン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	不検出 不検出 不検出
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	不検出 不検出 不検出
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	不検出 不検出 不検出
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	不検出 不検出 不検出
牛の食用部分 ^{注2)} 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	不検出 不検出 不検出
乳	不検出
鶏の筋肉 その他の家きん ^{注3)} の筋肉	不検出 不検出
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	不検出 不検出
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	不検出 不検出
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	不検出 不検出
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	不検出 不検出
鶏の卵 その他の家きんの卵	不検出 不検出

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。