

平成26年6月2日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年5月21日付け厚生労働省発食安0521第8号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくクレンブテロール試験法に係る規格基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

クレンブテロール試験法について

クレンブテロールについては、ポジティブリスト制度導入時に設定された暫定基準の見直しが平成22年に行われ、食品安全委員会の食品健康影響評価の結果、クレンブテロールの毒性が著しく高い※ことから、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において、残留基準が設定される一部の食品を除き、「食品に含有されるものであってはならない」（以下「不検出基準」という。）と改定することとされた。

従来より、不検出基準を含む農薬等については、試験法の検出限界により規制が行われることから、規格基準の改正と同時に試験法を告示し、併せてその検出限界を別途通知しているところである。

以上のとおり、クレンブテロールの試験法について開発を進めてきたところ、今般、その開発が終了したため、同試験法について上記分科会で審議するものである。

※ ポジティブリスト制度導入時に、JECFAにおけるクレンブテロールのADI (0.004 μ g/kg 体重/day) が一律基準 (0.01ppm) を検討した際の根拠である暴露量の目安 (1.5 μ g/day : 50kg体重換算のADI として0.03 μ g/kg 体重/day) を下回っていたことから、国際基準及び薬事法に基づく基準が設定された食品以外には不検出基準が設定されていた。

1. 概要

(1) 分析対象の化合物

クレンブテロール

(2) 分析対象食品

畜水産物

(3) 試験法の概要

クレンブテロールを試料からアセトンで抽出し、10%w/v塩化ナトリウム溶液及び酢酸エチルによる液々分配で精製をした後、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂をする。シリカゲルカラム及び強酸性陽イオン交換体カラムで精製した後、LC-MS/MSで定量及び確認を行う。

(4) 検出限界 0.00005 mg/kg

2. 真度及び精度の評価

＜試験法開発における検討対象食品＞

牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、豚の筋肉、牛乳、鶏卵、さけ、うなぎ、しじみ
はちみつ

	検討結果	目標値
真度	73.5～94.5%	70～120%
併行精度	2.45～9.66%	30%未満

(参考1) これまでの経緯

- 平成18年10月16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21年 6月18日 食品安全委員会から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22年 5月11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
- 平成22年 6月 2日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
- 平成23年度 試験法開発
- 平成24年 6月～平成26年 3月
残留農薬等公示分析法検討会で随時検討
- 平成26年 5月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに告示試験法改定に係る食品健康影響評価について照会
- 平成26年 5月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに回答について通知
- 平成26年 5月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年 5月23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

(参考2)

基準値案

食品名	基準値(案) (ppm)
牛の筋肉	0.0002
その他の陸棲哺乳類に属する動物* ¹ の筋肉	0.0002
牛の脂肪	0.0002
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.0002
牛の肝臓	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.0006
牛の腎臓	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.0006
牛の食用部分* ²	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.0006
乳	0.00005

*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*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。

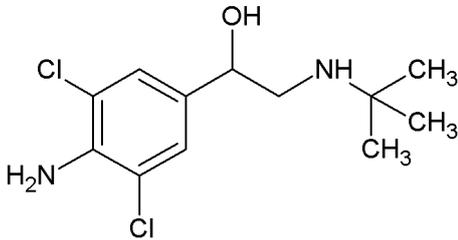
● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

クレンブテロール (Clenbuterol)

審議の対象	動物用医薬品の食品中の残留基準の設定
経緯	ポジティブリスト制度導入時に設定した残留基準の見直しの実施及び薬事法に基づく動物用医薬品の再審査申請に伴うもの
構造式	
適用動物/適用疾患	牛／早流産の防止、馬／肺炎における呼吸器症状の軽減
我が国の承認状況	動物用医薬品として承認されている。
諸外国の状況	牛、馬及び乳について国際基準は設定されている。 EUにおいて牛、馬及び乳等に基準値が設定されている。
食品安全委員会における食品健康影響評価結果	<p>許容一日摂取量 (ADI) <u>0.004 μg/kg 体重/day</u></p> <p>[設定根拠] 単回 経口投与 (ヒト)</p> <p>無毒性量 0.042 μg/kg 体重/day</p> <p>安全係数 10</p>
基準値案	別紙1のとおり。 残留の規制対象物質：クレンブテロール本体
答申案	別紙2のとおり。

クレンプテロール

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002	0.0001
豚の筋肉	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物*1*2の筋肉	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002	
牛の脂肪	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002	
豚の脂肪	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.0002	0.0002		0.0002	
牛の肝臓	0.0006	0.0006	0.0001	0.0006	0.0005
豚の肝臓	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.0006	0.0006	0.0001	0.0006	0.0005
牛の腎臓	0.0006	0.0006	0.0001	0.0006	0.0005
豚の腎臓	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.0006	0.0006	0.0001	0.0006	0.0005
牛の食用部分*3*4	0.0006	0.0001	0.0001		
豚の食用部分	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.0006	0.0001	0.0001		
乳	0.00005	0.00005	0.0001	0.00005	0.00005
鶏の筋肉	不検出	不検出			
その他の家きん*5の筋肉	不検出	不検出			
鶏の脂肪	不検出	不検出			
その他の家きんの脂肪	不検出	不検出			
鶏の肝臓	不検出	不検出			
その他の家きんの肝臓	不検出	不検出			
鶏の腎臓	不検出	不検出			
その他の家きんの腎臓	不検出	不検出			
鶏の食用部分	不検出	不検出			
その他の家きん食用部分	不検出	不検出			
鶏の卵	不検出	不検出			
その他の家きんの卵	不検出	不検出			

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
魚介類(さけ目魚類に限る。)	不検出	不検出			
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	不検出	不検出			
魚介類(すずき目魚類に限る。)	不検出	不検出			
魚介類(その他の魚類* ⁶ に限る。)	不検出	不検出			
魚介類(貝類に限る。)	不検出	不検出			
魚介類(甲殻類に限る。)	不検出	不検出			
その他の魚介類* ⁷	不検出	不検出			
はちみつ	不検出	不検出			

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については、網をつけて示した。

- * 1 : その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- * 2 : その他の陸棲哺乳類に属する動物については、国際基準の馬の基準値を参照した。
- * 3 : 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。
- * 4 : 食用部分については、肝臓又は腎臓の値を参照した。
- * 5 : その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
- * 6 : その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。
- * 7 : その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

答申(案)

クレンプテロール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.0002
その他の陸棲哺乳類に属する動物* ¹ の筋肉	0.0002
牛の脂肪	0.0002
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.0002
牛の肝臓	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.0006
牛の腎臓	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.0006
牛の食用部分* ²	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.0006
乳	0.00005

*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*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。

また、牛及びその他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分並びに乳以外の食品については、含有されるものであってはならないとする食品規格を設定することが適当である。

答申（案）

クレンプテロール試験法（畜水産物）

(7) クレンプテロール試験法（畜水産物に限る。）

1. 分析対象化合物

クレンプテロール

2. 装置

液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）

3. 試薬、試液

次に示すもの以外は、第2 添加物の部C 試薬・試液等の項に示すものを用いる。

なお、「（特級）」と記載したものは、日本工業規格試薬の特級の規格に適合するものであることを示す。

アセトン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

アセトニトリル 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

塩化ナトリウム 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

強酸性陽イオン交換体ミニカラム（500 mg） 内径 8～9 mm のポリエチレン製のカラム管に、ベンゼンスルホンプロピルシリル化シリカゲル 500 mg を充てんしたもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

酢酸エチル 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

シリカゲルミニカラム（1,000 mg） 内径 8～9 mm のポリエチレン製のカラム管に、シリカゲル 1,000 mg を充てんしたもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

トリエチルアミン トリエチルアミン（特級）

n-ヘキサン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

水 蒸留水、精製水あるいは純水などの化学分析に適したものを用いる。当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含む場合には、*n*-ヘキサン等の溶媒で洗浄したものを用いる。

無水硫酸ナトリウム 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

メタノール 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

4. 標準品

クレンプテロール標準品 本品は塩酸クレンプテロール 98%以上を含む。

5. 試験溶液の調製

1) 抽出法

検体を細切均一化した後、筋肉、肝臓、腎臓、魚介類、乳及び卵の場合はその10.0 gを量り採り、脂肪の場合はその5.00 gを量り採る。はちみつの場合は、検体を均一化した後、その10.0 gを量り採り、これに水20 mLを加えて溶かす。

これにアセトン 100 mL を加え、ホモジナイズした後、毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離し、上澄液を採る。残留物にアセトン 50 mL を加え、ホモジナイズし、上記と同様に遠心分離する。得られた上澄液を合わせ 40℃以下で約 30 mL まで濃縮する。これに 10 w/v%塩化ナトリウム溶液 100 mL 及び 2 mol/L 水酸化ナトリウム 5 mL を加え、酢酸エチル 100 mL 及び 50 mL で 2 回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物に *n*-ヘキサン 30 mL を加え、*n*-ヘキサン飽和アセトニトリル 30 mL

ずつで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトン、トリエチルアミン及び*n*-ヘキサン（30：1：170）混液 5 mL を加えて溶かす。

2) 精製法

① シリカゲルカラムクロマトグラフィー

シリカゲルミニカラム（1,000 mg）にアセトン及び*n*-ヘキサン各 10 mL を順次注入し、流出液は捨てる。このカラムに1) で得られた溶液を注入した後、さらにアセトン、トリエチルアミン及び*n*-ヘキサン（30：1：170）混液 10 mL を注入し、流出液は捨てる。次いでアセトン 15 mL を注入し、溶出液を 40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物に水及びメタノール（1：1）混液 5 mL を加えて溶かす。

② 強酸性陽イオン交換体カラムクロマトグラフィー

強酸性陽イオン交換体ミニカラム（500 mg）にメタノール及び水各 5 mL を順次注入し、流出液は捨てる。このカラムに①で得られた溶液を注入した後、メタノール 10 mL を注入し、流出液は捨てる。次いでアンモニア水及びメタノール（1：49）混液 10 mL を注入し、溶出液を 40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトニトリル、ギ酸及び水（300：1：700）混液に溶かし、正確に 2 mL（脂肪の場合は 1 mL）としたものを試験溶液とする。

6. 検量線の作成

クレンブテロール標準品のアセトニトリル、ギ酸及び水（300：1：700）混液の溶液を数点調製し、それぞれを LC-MS/MS に注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。なお、本法に従って試験溶液を調製した場合、試料中 0.00005 mg/kg に相当する試験溶液中濃度は 0.00025 mg/L である。

7. 定量

試験溶液を LC-MS/MS に注入し、6 の検量線でクレンブテロールの含量を求める。

8. 確認試験

LC-MS/MS により確認する。

9. 測定条件

(例)

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル 内径 2.1 mm、長さ 150 mm、粒子径 3.5 μm

カラム温度：40℃

移動相：0.1 vol%ギ酸・アセトニトリル溶液及び0.1 vol%ギ酸の混液（1：19）で1分間保持した後、（1：19）から（3：7）までの濃度勾配を13分間で行う。

イオン化モード：ESI（+）

主なイオン（*m/z*）：プリカーサーイオン 277、プロダクトイオン 203、132

注入量：10 μL

保持時間の目安：10分