資料１－１

酢酸メレンゲステロール（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：酢酸メレンゲステロール[Melengestrol Acetate]

（２）用　途：合成ホルモン剤

酢酸メレンゲステロールは、合成プロゲステロンであり、経口投与で黄体ホルモンの活性を有する。

日本では動物用医薬品として使用されていない。

海外では、動物用医薬品として、雌の肉牛の飼料効率の改善、成長促進及び発情抑制を目的に使用されている。

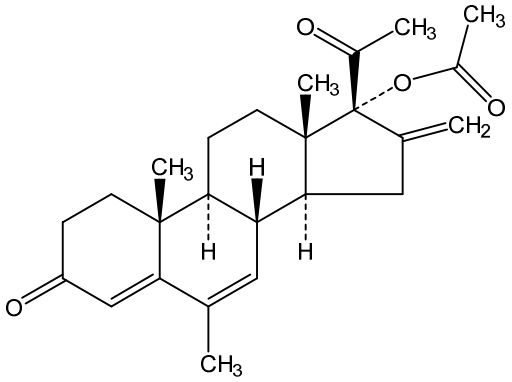
（３）化学名及びCAS番号

(8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-Acetyl-6,10,13-trimethyl-16-methylene-3-oxo-2,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl acetate　(IUPAC)

Pregna-4,6-diene-3,20-dione,17-(acetyloxy)-6-methyl-16-methylene-

(CAS：No. 2919-66-6)

（４）構造式及び物性



分 子 式　$C_{25}H_{32}O_4$

分 子 量　396.52

水溶解度　1.06 mg/L

（5）適用方法及び用量

酢酸メレンゲステロールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
酢酸メレンゲステロールを有効成分とする飼料添加剤	牛	1日量として1頭当たり0.25～0.50 mgの量を混餌投与する。	米国	なし

2．対象動物における分布、代謝

未経産牛(Angus-Hereford種、4頭)に酢酸メレンゲステロールを4か月間混餌投与(約0.5 mg/頭/日）し、その後、3頭には[6-methyl-^{3}H]標識酢酸メレンゲステロールを21日間、他の1頭には[6-methyl/16-methylene-^{14}C]標識酢酸メレンゲステロールを7日間、ゼラチンカプセルで投与（約0.5 mg/頭/日）した。

（1）牛における分布

最終投与6時間後における筋肉、腎周囲脂肪、肝臓、腎臓の総放射活性を液体シンチレーション計測（LSC）により測定した。

表 1.　牛における放射性標識酢酸メレンゲステロール混餌投与後の組織中総放射活性濃度（mg eq/kg）及び酢酸メレンゲステロールの総残留に占める割合(%)

	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4	
組織	総放射活性濃度	%^{3}H-酢酸ﾒﾚﾝｹﾞｽﾃﾛｰﾙ	総放射活性濃度	%^{3}H-酢酸ﾒﾚﾝｹﾞｽﾃﾛｰﾙ	総放射活性濃度	%^{3}H-酢酸ﾒﾚﾝｹﾞｽﾃﾛｰﾙ	総放射活性濃度	%^{14}C-酢酸ﾒﾚﾝｹﾞｽﾃﾛｰﾙ
筋肉	0.0006	31	0.0010	72	0.0005	40	NS	45
腎周囲脂肪	0.0075	78	0.0077	86	0.0080	94	0.0036	75
肝臓	0.012	30	0.015	30	0.0090	28	0.0082	37
腎臓	0.0017	24	0.0018	34	0.0012	130	0.0016	30

定量限界：0.0005 mg eq/kg

NS: Not significantly above background

（2）牛における代謝

筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓の酢酸メレンゲステロール代謝物をガスクロマトグラフィー又はLSCにより分析した結果、未変化の酢酸メレンゲステロールが筋肉中では総放射活性の48%、脂肪中では75～86%、肝臓中では29%、腎臓中では29%を占めた。

3．対象動物における残留試験

（1）分析の概要

【海外】

①　分析対象の化合物

・酢酸メレンゲステロール

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出する。又は、試料からヘキサンで抽出し、アセトニトリルに分配する。アルミナカラム又はフロリジルカラムを用いて精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）で定量する。

定量限界：0.010 ～0.025 mg/kg

（2）残留試験結果

① 未経産牛（5頭）に酢酸メレンゲステロールを126日間混餌投与（0.5 mg/頭/日）し、最終投与2日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における酢酸メレンゲステロール濃度を測定した。

すべての試料において、酢酸メレンゲステロール濃度は定量限界（0.025 mg/kg）未満であった。

② 未経産牛（79頭）に酢酸メレンゲステロールを48日間混餌投与（0.4 mg/頭/日）し、その後、47頭については同用量で、残りの32頭については0.25 mg/頭/日に減じた用量で14日間投与した。同用量を投与した群については最終投与0、1、2、4、6日後、0.25 mg/頭/日投与群については最終投与0、1、2日後に、脂肪における酢酸メレンゲステロール濃度を測定した。

すべての試料において、酢酸メレンゲステロール濃度は定量限界（0.010 mg/kg）未満であった。

③ 未経産牛（115頭）に酢酸メレンゲステロールを15日間混餌投与（3.0 mg/頭/日）し、投与開始13日後並びに最終投与2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12日後に、脂肪における酢酸メレンゲステロール濃度をGC-ECDにより測定した（定量限界：0.010 mg/kg）。

投与開始13日後の脂肪の酢酸メレンゲステロールの平均濃度は0.059 mg/kgであった。残留試験の結果から推定された最終投与直後の脂肪の酢酸メレンゲステロールの残留濃度は0.069 mg/kgであった。

④ 未経産牛（258頭）に酢酸メレンゲステロールを混餌投与（0.25～0.50 mg/頭/日、投与期間不明。ただし、0.50 mg/頭で14日以上投与）し、投与開始後27.5時間以内の脂肪における酢酸メレンゲステロール濃度を測定した（定量限界：0.010 mg/kg）。

その結果、定量限界未満であったのは223例、0.0101～0.0150 mg/kgであったのは30例、0.0151～0.0200 mg/kgであったのは5例だった。

4．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、食品安全委員会あて意見を求めた酢酸メレンゲステロール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。

最小毒性量：5 μg/kg 体重/day
(動物種)　カニクイザル
(投与方法)　経口
(試験の種類)　3 月経周期投与試験
安 全 係 数：200
ADI：0.000025 mg/kg 体重/day

C3Han/f マウスを用いた発がん性試験において、1.5 mg/kg 体重/日投与群で乳腺腫瘍が誘発されたが、これは酢酸メレンゲステロールの直接的な影響ではなく、酢酸メレンゲステロールにより分泌が促進されたプロラクチンの影響であることがプロラクチン阻害剤を用いた試験で明らかにされた。

カニクイザルを用いた 3 月経周期投与試験において得られた LOAEL は、生化学的指標に変動がみられ、また、月経周期の変化が僅かにみられたものの、機能的な異常には至っていないことから、NOAEL に近いと考えられた。したがって、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、カニクイザルを用いた 3 月経周期投与試験の LOAEL を ADI の設定根拠とし、NOAEL に近い LOAEL であることから、安全係数として 2 を追加することが適当と判断した。

5．諸外国における状況

JECFA が毒性評価を行い、2000 年に ADI が設定されている。国際基準は牛に設定されている。

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、米国及びカナダにおいて牛に基準値が設定されている。

6．基準値案

（1）残留の規制対象

酢酸メレンゲステロールとする。

（2）基準値案

別紙 1 のとおりである。

なお、酢酸メレンゲステロールの ADI（0.025 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、残留基準値を設定しない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

1 日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 2 参照。

	TMDI／ADI(%)[注]
一般（1 歳以上）	23.2
幼小児（1～6 歳）	48.0
妊婦	33.4
高齢者（65 歳以上）	14.8

注）各食品の平均摂取量は、平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

食品健康影響評価において、酢酸メレンゲステロールは第一にプロゲストーゲンとして生物作用を発揮すると結論付けられており、酢酸メレンゲステロールの代謝物のうち、最もプロゲステロン活性が高かった代謝物のプロゲステロン活性は親化合物の 12%であったことから、暴露評価は、食品中に残留する代謝物の全てが 12%のプロゲステロン活性を有すると仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占める酢酸メレンゲステロール及び代謝物の割合と酢酸メレンゲステロール濃度の総残留濃度への換算係数を以下に示す。

表 2. 食用組織中の総残留に占める酢酸メレンゲステロール及び代謝物の割合と換算係数

組織	酢酸メレンゲステロール	代謝物	総残留濃度への換算係数
筋肉	40%	60%	1.18
脂肪	86%	14%	1.02
肝臓	30%	70%	1.28
腎臓	34%	66%	1.23

（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。

動物用医薬品名　酢酸メレンゲステロール

（別紙1）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	承認有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
牛の筋肉	0.001	0.03		0.001		
豚の筋肉	不検出					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	不検出					
牛の脂肪	0.02	0.03		0.018		
豚の脂肪	不検出					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	不検出					
牛の肝臓	0.01	0.03		0,010		
豚の肝臓	不検出					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	不検出					
牛の腎臓	0.002	0.03		0.002		
豚の腎臓	不検出					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	不検出					
牛の食用部分	0.01	0.03				【牛の肝臓の基準値参照】
豚の食用部分	不検出					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	不検出					
乳	不検出					
鶏の筋肉	不検出					
その他の家きんの筋肉	不検出					
鶏の脂肪	不検出					
その他の家きんの脂肪	不検出					
鶏の肝臓	不検出					
その他の家きんの肝臓	不検出					
鶏の腎臓	不検出					
その他の家きんの腎臓	不検出					
鶏の食用部分	不検出					
その他の家きんの食用部分	不検出					
鶏の卵	不検出					
その他の家きんの卵	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。
申請（国内における登録、承認等の申請、ｲﾝﾎﾟｰﾄﾄﾚﾗﾝｽ申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

（別紙2）

酢酸メレンゲステロールの推定摂取量（単位：μg/人/day）

食品名	基準値案（ppm）	暴露評価に用いた値※（ppm）	一般（1歳以上）TMDI	幼小児（1～6歳）TMDI	妊婦 TMDI	高齢者（65歳以上）TMDI
牛の筋肉	0.001	0.0012	0.3*	0.2*	0.4*	0.2*
牛の脂肪	0.02	0.020				
牛の肝臓	0.01	0.013	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.002	0.0025	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.01	0.013	0.0	0.0	0.0	0.0
計			0.3	0.2	0.5	0.2
ADI 比（%）			23.2	48.0	33.4	14.8

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
※基準値案から総残留比を用いて推定した濃度（総残留濃度）
＊各部位のうち最も高い基準値を用いた。

（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１９年　１月１２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　１月３１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２９年　１月３１日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２９年　２月　１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］

○穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
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	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
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薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
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)

酢酸メレンゲステロール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.001
豚の筋肉	不検出
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注1)]の筋肉	不検出
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	不検出
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	不検出
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	不検出
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	不検出
牛の腎臓	0.002
豚の腎臓	不検出
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	不検出
牛の食用部分[注2)]	0.01
豚の食用部分	不検出
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	不検出
乳	不検出
鶏の筋肉	不検出
その他の家きん[注3)]の筋肉	不検出
鶏の脂肪	不検出
その他の家きんの脂肪	不検出
鶏の肝臓	不検出
その他の家きんの肝臓	不検出
鶏の腎臓	不検出
その他の家きんの腎臓	不検出
鶏の食用部分	不検出
その他の家きんの食用部分	不検出
鶏の卵	不検出
その他の家きんの卵	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。