

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 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 項の規定に基づくメトクロプラミドに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）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。

# メトクロプラミド

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：メトクロプラミド [ Metoclopramide ]

(2) 用途：整胃腸剤

ベンズアミド置換体で、消化管運動機能改善薬あるいは制吐薬として用いられる。メトクロプラミドは、ドパミンD2受容体拮抗作用を介して副交感神経節後線維末端からのアセチルコリン遊離を促進し、消化管の運動異常を改善する。また、中枢の化学受容器引き金帯のD2受容体に作用して制吐作用を示すと考えられている。

海外では、欧米でヒト用医薬品として承認されている。

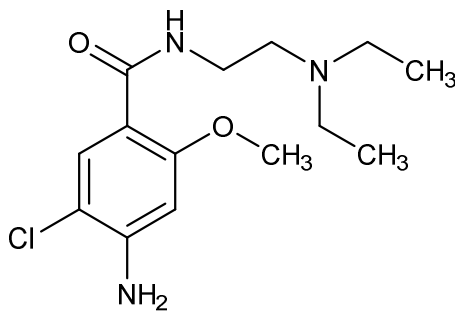
日本では、動物用医薬品として、塩酸メトクロプラミドを有効成分とする牛及び豚の注射剤（静脈内、筋肉内又は皮下に投与）並びに牛の経口投与剤（飼料又は飲水に添加）が承認されている。また、ヒト用医薬品として、注射剤、シロップ剤又は錠剤が承認されている。

(3) 化学名

4-Amino-5-chloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamide (IUPAC)

2-Methoxy-4-amino-5-chloro-*N*-( $\beta$ -diethylaminoethyl)benzenamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$   
分子量 299.79

## (5) 適用方法及び用量

メトクロプラミドの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

### 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
メトクロプラミドを有効成分とする強制経口投与剤	牛	体重 1 kg 当たり 0.8 mg 以下の量を 1 日 2 回以下強制経口投与する。	食用に供するためにと殺する前 3 日間又は食用に供するために搾乳する前 72 時間
塩酸メトクロプラミドを有効成分とする注射剤	牛	体重 1 kg 当たり 0.4 mg 以下の量を 1 日 2 回以下皮下、筋肉内又は静脈内に注射する。	食用に供するためにと殺する前 1 日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間
	豚	体重 1 kg 当たり 0.5 mg 以下の量を 1 日 2 回以下皮下、筋肉内又は静脈内に注射する。	食用に供するためにと殺する前 1 日間

## 2. 対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

メトクロプラミド (塩酸酸性条件での加水分解によりメトクロプラミドに変換される代謝物を含む。)

#### ② 分析法の概要

試料を塩酸酸性下で加熱加水分解した後、塩基性下でエーテル抽出し、液-液分配で精製後、ヘptaフルオロブチリル化し、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

検出限界：組織 0.025 mg/kg、乳 0.005 mg/kg

### (2) 対象動物における残留試験

① 子牛 (ホルスタイン種、雄 1 頭/時点) に塩酸メトクロプラミド製剤を単回静脈内投与 (塩酸メトクロプラミドとして 0.5 mg/kg 体重) し、最終投与 2、24、48 及び 72 時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び脾臓におけるメトクロプラミド (塩酸酸性条件での加水分解によりメトクロプラミドに変換される代謝物を含む。) の残留濃度をガスクロマトグラフ (ECD) により定量した。

表1. 子牛に塩酸メトロプロラミド製剤を単回静脈内投与した時の食用組織中のメトロプロラミド濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	2	24	48	72
筋肉	0.1541	<0.025	<0.025	<0.025
脂肪	0.0683	<0.025	<0.025	<0.025
肝臓	0.9137	<0.025	<0.025	<0.025
腎臓	1.3039	<0.025	<0.025	<0.025
心臓	0.1810	<0.025	<0.025	<0.025
脾臓	0.2477	<0.025	<0.025	<0.025

検出限界 : 0.025 mg/kg

- ② 泌乳牛 (ホルスタイン種、5頭) に塩酸メトロプロラミド製剤を単回静脈内投与 (塩酸メトロプロラミド製剤として100 mg/頭) し、最終投与72時間後までの乳におけるメトロプロラミド (塩酸酸性条件での加水分解によりメトロプロラミドに変換される代謝物を含む。) の残留濃度をガスクロマトグラフ (ECD) により測定した。

表2. 泌乳牛に塩酸メトロプロラミド製剤を単回静脈内投与した時の乳汁中のメトロプロラミド濃度 (mg/kg)

	最終投与後時間					
	0-8	8-24	24-36	36-48	48-60	60-72
乳汁	0.013± 0.00063(4)	0.064± 0.0021(4)*	0.002± 0.0024(4)*	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)

検出限界 : 0.005 mg/kg

数値は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す (5頭うち1頭は、投与前の検体にピークが認められた為、全データを削除した)。

\* : 検出限界未満は0として平均値及び標準偏差を算出した。

- ③ 豚 (ランドレース種、去勢雄1頭/時点) に塩酸メトロプロラミド製剤を単回筋肉内投与 (塩酸メトロプロラミドとして0.5 mg/kg 体重) し、最終投与2、24、48及び72時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓、脾臓及び膵臓におけるメトロプロラミド (塩酸酸性条件での加水分解によりメトロプロラミドに変換される代謝物を含む。) の残留濃度をガスクロマトグラフ (ECD) により測定した。

表3. 豚に塩酸メトロプロラミド製剤を単回筋肉内投与した時の食用組織中のメトロプロラミド濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	2	24	48	72
筋肉	0.1469	<0.025	<0.025	<0.025
脂肪	0.0482	<0.025	<0.025	<0.025
肝臓	0.8670	<0.025	<0.025	<0.025
腎臓	2.4463	<0.025	<0.025	<0.025
心臓	0.1954	<0.025	<0.025	<0.025
脾臓	0.5156	<0.025	<0.025	<0.025
膵臓	0.8060	<0.025	<0.025	<0.025

検出限界 : 0.025 mg/kg

### 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、食品安全委員会あて意見を求めたメトクロプラミド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：0.5 mg/kg 体重/day  
(動物種) イヌ  
(投与方法) 経口  
(試験の種類) 亜急性毒性試験  
(期間) 6 か月間  
安全係数：1000  
ADI：0.0005 mg/kg 体重/day

*in vitro*の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果を示したが、*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、*in vivo*のラットを用いた DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では陰性の結果を示したことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。発がん性試験は実施されておらず、慢性毒性試験は参考資料とされているが、遺伝毒性試験の結果から、たとえ発がん性があったとしても、遺伝毒性発がん物質ではなく、メトクロプラミドの ADI を設定することは可能であると判断した。

食品安全委員会は、ADI の設定に LOAEL（最小毒性量）を用いること、また、十分な慢性毒性試験がなく、発がん性試験、生殖毒性試験及び神経毒性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として 10 を追加することが適切と考えた。

### 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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

### 5. 基準値案

#### (1) 残留の規制対象

メトクロプラミド（塩酸酸性条件での加水分解によりメトクロプラミドに変換される代謝物を含む。）とする。

上記代謝物について、その一つであるグルクロン酸抱合体は、ウサギを用いた試験において、尿中にメトクロプラミド（未変化体）よりも多く排泄され、また、腸管では一部がメトクロプラミドに変換されて吸収されると考えられている。

#### (2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

### (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 (%) <sup>注</sup>
一般 (1 歳以上)	11.2
幼小児 (1~6 歳)	36.1
妊婦	13.3
高齢者 (65 歳以上)	8.3

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

(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 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.03 0.03	0.03 0.03 0.005	○ ○			<0.025(n=1)(投与後1日) <0.025(n=1)(投与後1日)
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	0.03 0.03	0.03 0.03 0.005	○ ○			<0.025(n=1)(投与後1日) <0.025(n=1)(投与後1日)
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	0.03 0.03	0.03 0.03 0.005	○ ○			<0.025(n=1)(投与後1日) <0.025(n=1)(投与後1日)
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	0.03 0.03	0.03 0.03 0.005	○ ○			<0.025(n=1)(投与後1日) <0.025(n=1)(投与後1日)
牛の食用部分 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	0.03 0.03	0.03 0.03 0.005	○ ○			<0.025(n=1)(心臓、脾臓)(投与後1日) <0.025(n=1)(心臓、脾臓、膵臓)(投与後1日)
乳	0.005	0.005	○			<0.005(n=4)(投与後36-48時間)
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.005 0.005				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.005 0.005				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.005 0.005				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.005 0.005				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.005 0.005				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.005 0.005				
魚介類(さけ目魚類に限る。) 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) 魚介類(すずき目魚類に限る。) 魚介類(その他の魚類に限る。) 魚介類(貝類に限る。) 魚介類(甲殻類に限る。) その他の魚介類		0.005 0.005 0.005 0.005 0.005 0.005 0.005				
はちみつ		0.005				

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。

メトクロプラミドの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (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	0.03	0.5*	0.3*	0.6*	0.3*
牛の脂肪	0.03				
牛の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.03	0.0	0.0	0.1	0.0
豚の筋肉	0.03	1.3*	1.0*	1.3*	0.9*
豚の脂肪	0.03				
豚の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.005	1.3	1.7	1.8	1.1
計		3.1	3.0	3.9	2.3
ADI 比 (%)		11.2	36.1	13.3	8.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

\*: 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27年6月2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28年5月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年5月27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	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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
鰐淵 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)

答申

メクロプラミド

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.03
豚の筋肉	0.03
牛の脂肪	0.03
豚の脂肪	0.03
牛の肝臓	0.03
豚の肝臓	0.03
牛の腎臓	0.03
豚の腎臓	0.03
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	0.03
豚の食用部分	0.03
乳	0.005

※今回基準値を設定するメクロプラミドとは、メクロプラミド(塩酸酸性条件での加水分解によりメトクロプラミドに変換される代謝物を含む。)をいう。

注)「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。