

平成 28 年 8 月 22 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 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 第 1 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 項の規定に基づくアルトレノゲストに係る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。

アルトレノゲスト

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、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）の見直しを含め、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：アルトレノゲスト [Altrenogest]

(2) 用途：ホルモン剤

炭素数21の19-ノルテストステロン類に属する合成ホルモン剤である。黄体ホルモンに類似した生理活性を有しており、脳下垂体に作用して負のフィードバック作用により性腺刺激ホルモンの分泌を抑制すると考えられている。

日本では、動物用及びヒト用の医薬品としての承認はない。

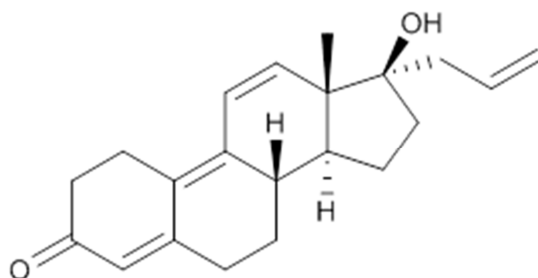
海外では、動物用医薬品として、未経産豚及び雌馬の発情同期化を目的とした経口投与剤が承認されている。

(3) 化学名

(8*S*, 13*S*, 14*S*, 17*R*)-17-Hydroxy-13-methyl-17-prop-2-enyl-1, 2, 6, 7, 8, 14, 15, 16-octahydrocyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (IUPAC)

(17β)-17-Hydroxy-17-(2-propen-1-yl)estra-4, 9, 11-trien-3-one (CAS)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : C₂₁H₂₆O₂

分 子 量 : 310.43

(5) 適用方法及び用量

アルトレノゲストの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

また、豚に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

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 |
|---------------------------------|------------|---|-----|------|
| アルトレノゲストを 有効成分とする経口投 与用油剤 | 未経産豚 | 1日量として1頭当たり20 mg を18日間連続で混餌投与する。 | EU | 24日 |
| | | | 豪州 | 15日 |
| | | 1日量として1頭当たり15 mg を14日間連続で混餌投与する。 | カナダ | 42日 |
| | | | 米国 | 21日 |
| | 雌豚 | 1日量として1頭当たり20 mg を3日間連続で混餌投与する。 | EU | 24日 |
| | 初産豚 | 1日量として1頭当たり20 mg を離乳48時間後より5日間連 続で混餌投与する。 | 豪州 | 15日 |
| | 雌馬 | 1日量として1頭当たり20 mg を18日間連続で混餌投与する。 | EU | 24日 |

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

アルトレノゲスト

② 分析法の概要

試料に無水硫酸ナトリウムを加え、アセトニトリルで抽出する。1-プロパノールを加えて濃縮乾固後、60%アセトニトリルに溶解し、遠心分離した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）を用いて定量する。

定量限界：0.0002 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 雌豚（LW系交雑種、4頭/時点）にアルトレノゲストを18日間混餌投与（20 mg/頭/日）し、最終投与1、2、7及び21日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のアルトレノゲストの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表1. 雌豚にアルトレノゲストを18日間混餌投与後の食用組織中のアルトレノゲスト濃度 (mg/kg)

| 組織 | 最終投与後日数 | | | |
|----|------------------|------------------|--------------------|-------------------------------|
| | 1 | 2 | 7 | 21 |
| 筋肉 | 0.0039±0.012(4) | 0.0007±0.0004(4) | <0.0002(4) | <0.0002(4) |
| 脂肪 | 0.081±0.024(4) | 0.024±0.012(4) | 0.0003, <0.0002(3) | <0.0002(4) |
| 肝臓 | 0.11±0.05(4) | 0.032±0.023(4) | 0.0008±0.0005(4) | 0.0003, 0.0004, <0.0002(2) |
| 腎臓 | 0.017±0.006(4) | 0.0051±0.0033(4) | <0.0002(4) | <0.0002(4) |
| 小腸 | 0.0077±0.0033(4) | 0.0014±0.0009(4) | <0.0002(4) | <0.0002(4) |

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 雌豚（LW種、4頭/時点）にアルトレノゲストを18日間混餌投与（20 mg/頭/日）し、最終投与7、14及び21日後の皮膚/脂肪（自然な比率の脂肪付きの皮膚）及び肝臓のアルトレノゲストの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表2. 雌豚にアルトレノゲストを18日間混餌投与後の食用組織中のアルトレノゲスト濃度 (mg/kg)

| 組織 | 最終投与後日数 | | |
|-------|--------------------|--------------------|---------------------|
| | 7 | 14 | 21 |
| 皮膚/脂肪 | <0.0002(4) | <0.0002(4) | <0.0002(4) |
| 肝臓 | 0.00071±0.00024(4) | 0.00075±0.00031(4) | 0.00025, <0.0002(3) |

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ③ 雌豚（計22頭）にアルトレノゲストを18日間混餌投与（20 mg/頭/日）し、最終投与1、7、14及び21日後の筋肉、皮膚/脂肪、腎周囲脂肪、肝臓及び腎臓のアルトレノゲストの濃度を測定した（分析法の詳細不明）。

表3. 雌豚にアルトレノゲストを18日間混餌投与後の食用組織中のアルトレノゲスト濃度 (mg/kg)

| 組織 | 最終投与後日数 | | | |
|-------|---------|----------|----------|----------|
| | 1 | 7 | 14 | 21 |
| 筋肉 | 0.00470 | <0.00125 | <0.00125 | <0.00125 |
| 皮膚/脂肪 | 0.0553 | <0.00125 | <0.00125 | <0.00125 |
| 腎周囲脂肪 | 0.0597 | 0.00126 | <0.00125 | <0.00125 |
| 肝臓 | 0.0854 | <0.00125 | <0.00125 | <0.00125 |
| 腎臓 | 0.00916 | <0.00125 | <0.00125 | <0.00125 |

数値は平均値を示す。

定量限界：0.00125 mg/kg

- ④ 雌馬にアルトレノゲストを10日間混餌投与（0.044 mg/kg体重/日）し、最終投与0（4時間）、2及び14日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のアルトレノゲストの濃度を測定した（分析法の詳細不明）。

表4. 雌馬にアルトレノゲストを10日間混餌投与後の食用組織中のアルトレノゲスト濃度 (mg/kg)

| 組織 | 最終投与後日数 | | |
|----|---------------|--------|--------|
| | 0（4時間） | 2 | 14 |
| 筋肉 | 0.0016～0.0058 | <0.001 | <0.001 |
| 脂肪 | 0.0067～0.0636 | <0.002 | <0.002 |
| 肝臓 | 0.0055～0.017 | <0.002 | <0.002 |
| 腎臓 | 0.0043～0.0075 | <0.002 | <0.002 |

数値は分析値を示す。

定量限界：筋肉0.001 mg/kg、脂肪・肝臓・腎臓0.002 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1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアルトレノゲストに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.004 mg/kg 体重/day

（動物種） サル

（投与方法） 経口投与

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 90日間（3月経周期）

安全係数：100

ADI：0.00004 mg/kg 体重/day

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、米国、カナダ及び豪州において豚に、EU において豚及び馬に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アルトレノゲストとする。

(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 (%) ^{注)} |
|--------------|----------------------------|
| 一般 (1 歳以上) | 7.8 |
| 幼小児 (1~6 歳) | 20.8 |
| 妊婦 | 7.5 |
| 高齢者 (65 歳以上) | 5.6 |

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 試算式：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 | 0.001 | 0.003 | IT | | 0.001 米国 | 【<0.00125(投与後21日)】 【<0.001(投与後14日)(馬)】 |
| 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 | 0.004 | 0.003 | IT | | 0.004 EU 0.004 EU | 【<0.00125(投与後21日)】 【<0.002(投与後14日)(馬)】 |
| 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 | 0.004 | 0.003 | IT | | 0.004 米国 0.004 EU | 【<0.00125(投与後14日)】 【<0.002(投与後14日)(馬)】 |
| 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 | 0.004 | 0.003 | IT | | | 【<0.00125(投与後14日)】*1 【<0.002(投与後14日)(馬)】*2 |
| 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 | 0.004 | 0.003 | IT | | | 【豚の肝臓参照】 【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照】 |
| 乳 | | 0.003 | | | | |
| 鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉 | | 0.003 | | | | |
| 鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪 | | 0.003 | | | | |
| 鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓 | | 0.003 | | | | |
| 鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓 | | 0.003 | | | | |
| 鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分 | | 0.003 | | | | |
| 鶏の卵 その他の家きんの卵 | | 0.003 | | | | |
| 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 | | 0.003 | | | | |
| はちみつ | | 0.003 | | | | |

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。
 「登録申請」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 *1 豚の腎臓の残留データに基づき、米国における豚の肝臓の基準値を参考として基準値案を策定した。
 *2 馬の腎臓の残留データに基づき、EUにおける馬の肝臓の基準値を参考として基準値案を策定した。

(別紙2)

アルトレノゲストの推定摂取量 (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 |
|--------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 豚の筋肉 | 0.001 | 0.2* | 0.1* | 0.2* | 0.1* |
| 豚の脂肪 | 0.004 | | | | |
| 豚の肝臓 | 0.004 | 0.0004 | 0.002 | 0.000 | 0.0004 |
| 豚の腎臓 | 0.004 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 豚の食用部分 | 0.004 | 0.002 | 0.001 | 0.0004 | 0.002 |
| その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉 | 0.001 | 0.002* | 0.0004* | 0.002* | 0.002* |
| その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪 | 0.004 | | | | |
| その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓 | 0.004 | | | | |
| その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓 | 0.004 | | | | |
| その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分 | 0.004 | | | | |
| 計 | | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |
| ADI 比 (%) | | 7.8 | 20.8 | 7.5 | 5.6 |

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

*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27年 | 6月23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28年 | 1月12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 | 7月12日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成28年 | 7月22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

アルトレノゲスト

| 食品名 | 残留基準値 ppm |
|---|----------------|
| 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉 | 0.001 0.001 |
| 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪 | 0.004 0.004 |
| 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓 | 0.004 0.004 |
| 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓 | 0.004 0.004 |
| 豚の食用部分 ^{注2)} その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 | 0.004 0.004 |

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。