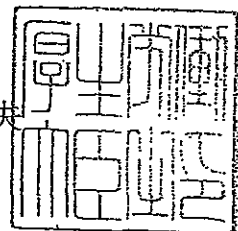


厚生労働省発食安第0628008号
平成19年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

エチプロストン

平成21年3月3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19年6月28日付け厚生労働省発食安第0628008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項の規定に基づくエチプロストンに係る食品規格（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。

エチプロストン

1. 概要

(1) 品目名：エチプロストン(Etiproston)

(2) 用途：牛の性周期の同調及び黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療及び豚の分娩誘発

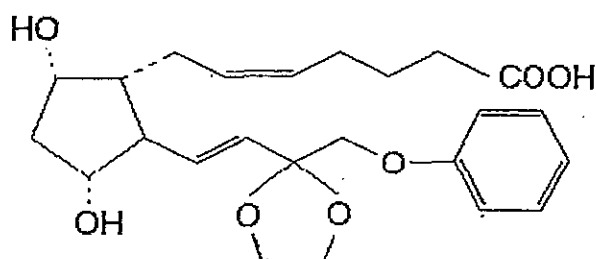
エチプロストンは、牛の性周期の同調及び黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療及び豚の分娩誘発の目的で用いられるプロスタグランジンF₂α (PGF₂α) の合成類縁体であり、トロメタミン塩として使用されることが多い。

今般の残留基準の検討は、エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤（プロスタベット C）及び豚の注射剤（プロスタベット S）が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したために再審査申請がなされたことに伴い、内閣府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によるものである。

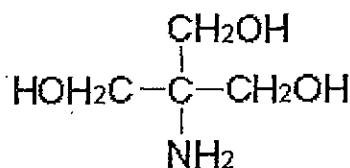
(3) 化学名：

(5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-Dihydroxy-2-[(1E)-2-[2-(phenoxyethyl)-1, 3-dioxolan-2-yl]-ethenyl]cyclopentyl]-5-heptenoic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



エチプロストン(Etiproston)



トロメタミン(Tromethamine)

分 子 式 : C₂₈H₄₃NO₁₀ (エチプロストントロメタミンとして)

分 子 量 : 553.63 (エチプロストントロメタミンとして)

常温における性状 : 白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがある。

融 点 : 105~110°C

溶 解 性 : 水、メタノール又はエタノールにやや溶けやすく、アセトンにはほとんど溶けない。

(5) 適用方法及び用量

エチプロストンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	エチプロストントロメタミンとして5 mg/頭を11日間隔で2回筋肉内投与	日本	4日
		EU	0-2日
		ニュージーランド	1.5日
		豪州	2日
泌乳牛	エチプロストントロメタミンとして5 mg/頭を11日間隔で2回筋肉内投与	日本	0日
		EU	0-2日
		ニュージーランド	0日
		豪州	0日
豚	エチプロストントロメタミンとして1.7 mg/頭を単回筋肉内投与	日本	3日
		EU	1日

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝

乳牛に³H-標識エチプロストン約5 mg/頭を単回筋肉内投与し、投与後48時間までの血漿、組織中濃度、尿、糞中排泄率及び乳汁中濃度を測定した。血漿中濃度では最高濃度 (C_{max}) は3.9 ng-eq/mL、最高濃度到達時間 (T_{max}) は2.0時間、消失半減期 (T_{1/2}) は2.56時間で投与後24時間にはほぼ検出限界 (0.15 ng-eq/mL) 未満となった。血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は16.58 ng-eq・h/Lであった。投与後48時間の組織中濃度では1/4頭の注射部位で1.16 ng-eq/gが検出されたが、その他の牛の注射部位及び注射部位以外の組織は全て検出限界 (0.43 ng/g) 未満であった。投与後48時間までに尿中に66%、糞中に26%のあわせて92%が排泄された。乳汁中濃度は搾乳2回目で検出限界 (0.84 ng-eq/mL) 未満になった。

乳牛に³H-標識エチプロストン約5 mg/頭を単回筋肉内投与したところ、投与後8時間までの尿中排泄率は約40%、主要代謝物はテトラノル酸であった。

乳牛 (9頭) に³H-標識エチプロストン約5 mg/頭を単回筋肉内投与し、投与後48時間までの血漿、組織中濃度、尿、糞中排泄率及び乳汁中濃度を測定した。また別の3頭の乳牛に同用量、同経路で投与し、投与後8時間までの尿を採取し、代謝物を調べた。血漿中濃度ではC_{max} は4.35 ng-eq/mL、T_{max}は1.38時間、T_{1/2} (β相) は2.76時間、AUCは16.67 ng-eq・h/Lであった。投与後24時間の組織中濃度では腎臓、肝臓、胆汁に放射活性が認められ、腎臓、肝臓では1 ng-eq/g 未満、胆汁では1.27~9.71 ng-eq/gであったが、48時間には検出限界 (0.43 ng-eq/g) 未満となった。注射部位では投与後36時間まで放射活性が認められ、48時間では1/4頭の注射部位で1.16ng-eq/gであったが、その他の牛の注射部位では検出限界 (0.43 ng-eq/g) 未満であった。投与後48時間までの尿及び糞中排泄率の合計は92.9±7.3%であった。投与後6時間までに50%が尿中に排泄された。48時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ66.2±12.5%、26.1±5.9%であった。尿中には未変化体 (総放射物質の10%)、

テトラノール酸 (85±7%)、その他の代謝物 (7±2%) の割合で排泄された。乳汁からの排泄は2頭の1回目に採取した乳汁にのみみられ、その濃度は、それぞれ1.22、1.68 ng-eq/mLであった。

(2) ブタにおける分布、代謝

豚に³H-標識エチプロストン約1.7 mg/頭を単回筋肉内投与し、投与後72時間までの血漿、組織中濃度、尿、糞中排泄率を測定した。血漿中濃度ではC_{max}は5.8 ng-eq/mL、T_{max}は0.5時間(10分~3時間)、T_{1/2}は1.58時間であり、投与後12時間にはほぼ検出限界(0.2 ng-eq/mL)未満となった。AUCは19.94 ng-eq・h/Lであった。筋肉及び脂肪は投与後6時間で検出限界(0.3~0.7 ng-eq/g)未満となり、投与後72時間では注射部位では0.4~12.1 ng-eq/gであり、その他の組織は検出限界値か0.4 ng-eq/g以下であった。投与後72時間までの尿、糞中排泄率はそれぞれ64~78%、13~22%であった。尿中における主要代謝物はジノール酸であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：エチプロストン

② 分析法の概要：臓器・組織試料をメタノールで抽出し、試料の種類に応じてクロロホルムまたはヘキサンによる脱脂、更にSep-Pak C18を用いてクリーンアップした後、エチプロストンのウサギポリクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法により定量する。

(2) 組織における残留

① ウシ(50頭)にエチプロストントロメタミンとして5及び10 mg/頭/日を3日連続して筋肉内投与した。投与後1、2、3及び4日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるエチプロストン濃度は、全て検出限界(0.001 ppm)未満であった。

② 泌乳牛(12頭)にエチプロストントロメタミンとして5及び10 mg/頭を単回筋肉内投与した。投与後12、24、36、48、60及び72時間の乳中におけるエチプロストン濃度は、全て検出限界(0.001 ppm)未満であった。

③ ブタ(50頭)にエチプロストントロメタミンとして1.7及び3.4 mg/頭/日を3日連続して筋肉内投与した。投与後1、3、5及び7日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるエチプロストン濃度は、全て検出限界(0.001 ppm)未満であった。

4. 許容一日摂取量(ADI)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、平成18年10月16日付け厚生労働省発食安第1016001号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたエチプロストントロメタミンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

エチプロストンは各種の遺伝毒性試験から生体において遺伝毒性発がん性を示す可能性は低く、催奇形性試験の結果から、選択的催奇形性はないと認められる。毒性試験において認められた主な影響はいわゆるプロスタグランジン作用によるものと考えられ、また、臨床用量を投与した対象動物の試験においても、プロスタグランジン作用以外の異常な副作用は認められていない。

さらに、薬剤の性質から使用機会が限定されており、また、動物体内における代謝・排泄が早く、血清、脂肪、筋肉及び内臓では動物用医薬品として適用される一般的な用量を投与した場合は投与数日後にはppb オーダーで検出限界未満となると考えられる。動物用医薬品製剤が適切に使用される限りにおいて、ヒトが食品を通じてエチプロストンを継続的に摂取する可能性は事実上ないものと考えられる。

これらのことを考慮すると、エチプロストンは、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EU、豪州及びニュージーランドにおいて牛並びにEUにおいて豚に使用が認められている。

EUにおいては、毒性が低く、動物体内からエチプロストンの代謝と消失が速いため、MRLは必ずしも必要ではない物質とされており、豪州においてもMRL設定の必要のない物質に分類されている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成21年1月現在)。

6. 基準値案

エチプロストンについては、ポジティブリスト制度の導入に際し、薬事法で定める分析法の検出限界値に基づき、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 (以下「暫定基準」という。) が定められたところであるが、食品安全委員会における評価結果、残留試験結果、海外における規制状況等を踏まえ、暫定基準は削除し、本剤の食品中の残留基準を設定しないこととする。

従って、本剤が食品に残留した場合の取り扱いについては、食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が定める量 (0.01 ppm、以下「一律基準」という。) が適用される。

なお、基準値案については別紙のとおりである。

(別紙)

エチプロストン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	EU*6 ppm	豪州*6 ppm	NZ ppm
牛の筋肉		0.001			
豚の筋肉		0.001			
その他の陸棲哺乳類*1の筋肉		0.001			
牛の脂肪		0.001			
豚の脂肪		0.001			
その他の陸棲哺乳類脂肪		0.001			
牛の肝臓		0.001			
豚の肝臓		0.001			
その他の陸棲哺乳類の肝臓		0.001			
牛の腎臓		0.001			
豚の腎臓		0.001			
その他の陸棲哺乳類の腎臓		0.001			
牛の食用部分*2		0.001			
豚の食用部分		0.001			
その他の陸棲哺乳類の食用部分		0.001			
乳		0.001			

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 、ppm	EU*6 ppm	豪州*6 ppm	NZ ppm
鶏の筋肉		0.001			
その他の家きん*3の筋肉		0.001			
鶏の脂肪		0.001			
その他の家きんの脂肪		0.001			
鶏の肝臓		0.001			
その他の家きんの肝臓		0.001			
鶏の腎臓		0.001			
その他の家きんの腎臓		0.001			
鶏の食用部分		0.001			
その他の家きんの食用部分		0.001			
鶏の卵		0.001			
その他の家きんの卵		0.001			
魚介類（さけ目魚類に限る。）		0.001			
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）		0.001			
魚介類（すずき目魚類に限る。）		0.001			
魚介類（その他の魚類*4に限る。）		0.001			
魚介類（貝類に限る。）		0.001			
魚介類（甲殻類に限る。）		0.001			
その他の魚介類*5		0.001			
はちみつ		0.001			

*1：その他の陸棲哺乳類とは、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。

*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。

*4：その他魚類とは、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。

*5：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。

*6：EU、豪州においては、必ずしもMRLを設定する必要はない物質と定められている。

(参考)

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18年10月19日	第164回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年2月28日	第1回動物用医薬品専門調査会
平成19年3月13日	第70回動物用医薬品専門調査会
平成19年4月19日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成19年5月31日	第192回食品安全委員会(報告) 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19年6月28日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年10月23日	厚生労働省医薬食品局食品安全部長より食品健康影響評価結果に関する疑義について(照会)
平成20年11月11日	内閣府食品安全委員会事務局長より厚生労働省医薬食品局食品安全部長あて食品健康影響評価の解釈について(回答)
平成20年11月13日	第262回食品安全委員会(照会及び回答事項説明)
平成20年12月1日	第102回動物用医薬品専門調査会
平成21年1月15日	第269回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
平成21年2月3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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斎藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

エチプロストンについては、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。