

薬生食基発 0727 第 5 号
平成 30 年 7 月 27 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第二課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長
(公 印 省 略)

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に
基づく報告について

メチルプレドニゾロン（以下「本剤」という。）については、平成 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112021 号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第 24 条第 2 項に基づく意見聴取を行い、平成 28 年 3 月 8 日付け府食第 134 号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく本剤に係る残留基準の設定について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会での審議が終了したことから、平成 18 年 6 月 29 日付け府食第 542 号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、本剤に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



メチルプレドニゾロン（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：メチルプレドニゾロン [Methylprednisolone]

（２）用 途：合成副腎皮質ホルモン

糖質コルチコイドの合成副腎皮質ホルモンであり、グルココルチコイド受容体にリガンドとして結合し、炎症反応、免疫系、糖新生等に関与するタンパク質の遺伝子発現を調節することにより、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示すと考えられている。

国内では、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、家畜の呼吸器疾患、泌尿・生殖器感染症、関節炎に伴う疼痛及び跛行の治療を目的としたメチルプレドニゾロン及びそのエステル体の注射剤が使用されている。

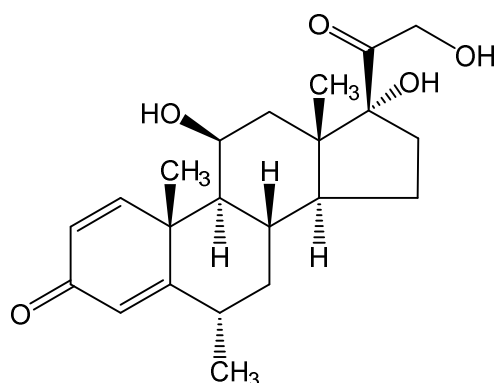
ヒト用医薬品として国内外で使用されている。

（３）化学名及びCAS 番号

(6*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 11*S*, 13*S*, 14*S*, 17*R*)-11, 17-Dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-6, 10, 13-trimethyl-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-3*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (IUPAC)

Pregna-1, 4-diene-3, 20-dione, 11, 17, 21-trihydroxy-6-methyl-, (6 α , 11 β)-
(CAS : No. 83-43-2)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{22}H_{30}O_5$
分 子 量	374.47

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下に示す。

① 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
メチルプレドニゾロン酢酸エステルを有効成分とする注射剤	馬	1日量として1頭当たり120 mgの量を関節内注射する。	EU	7日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・メチルプレドニゾロン

② 分析法の概要

試料から0.25 mol/L 酢酸ナトリウム溶液 (pH 4.8)・メタノール(3:7)混液で抽出し、スルホン酸塩修飾ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 0.002 mg/kg

(2) 残留試験結果

馬(4頭/時点、体重413～539 kg)にメチルプレドニゾロン酢酸エステルを14日間間隔で2回大腿頸骨関節内投与(120 mg/頭/日)し、最終投与12、24、72、120及び168時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるメチルプレドニゾロン濃度をLC-MS/MSで測定した(表1)。(EMA, 2010)

表1. 馬にメチルプレドニゾロン酢酸エステルを14日間間隔で2回大腿頸骨関節内投与後の組織中のメチルプレドニゾロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	12	24	72	120	168
筋肉	0.014, 0.0084, <0.002(2)	0.0067, 0.0021, <0.002(2)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)
脂肪	0.0046, 0.0033, <0.002(2)	0.014, 0.0026, <0.002(2)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)
肝臓	0.031±0.033(4)	0.018±0.018(4)	0.0034±0.0011(4)	0.0036, 0.0032, <0.002(2)	0.0032±0.0015(4)
腎臓	0.033, 0.0092, <0.002(2)	0.011, 0.0021, <0.002(2)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(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。

定量限界: 0.002 mg/kg

検出限界: 筋肉 0.000185 mg/kg、脂肪 0.000413 mg/kg、肝臓 0.000173 mg/kg、腎臓 0.000260 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チルプレドニゾロン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：0.3 mg/kg 体重/day

（動物種） 雌ラット

（投与方法） 経口

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 63 日

安全係数：1000

ADI：0.0003 mg/kg 体重/day

食品安全委員会は、①LOAEL を用いること、②ADI 設定の根拠とした 63 日間亜急性毒性試験の動物数が足りないこと、③経口投与による慢性毒性試験の結果がないことから、安全係数として 10 を追加することが適当と判断した。

（参考）

メチルプレドニゾロンの遺伝毒性に関して *in vivo* 試験の結果は得られていないが、*in vitro* 試験では陰性の結果が得られていること及び類似構造を有するプレドニゾロンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないことから、メチルプレドニゾロンは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。

4. 諸外国における状況

JECFA におけるリスク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、EU において牛、馬及び乳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

メチルプレドニゾロンとする。

（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）	0.03
幼小児（1～6 歳）	0.02
妊婦	0.03
高齢者（65 歳以上）	0.03

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 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01			0.01 EU	【<0.002(n=4)(馬) (最終投与168時間後)(EU)】
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.01			0.01 EU	【<0.002(n=4)(馬) (最終投与168時間後)(EU)】
牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.01			0.01 EU	【0.0032±0.0015(n=4)(馬) (最終投与168時間後)(EU)】
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01			0.01 EU	【<0.002(n=4)(馬) (最終投与168時間後)(EU)】
牛の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.01				(その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照)
乳		0.01				

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(暫定基準)については、網をつけて示した。

(別紙2)

メチルプレドニゾロンの推定摂取量 (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
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.01	0.004	0.001	0.004	0.004
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.01				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.01				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.01				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.01				
計		0.004	0.001	0.004	0.004
ADI 比 (%)		0.03	0.02	0.03	0.03

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

(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15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3月8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12月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年12月21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
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	麻布大学獣医学部生理学教授
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	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
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)

メチルプレドニゾロン

食品名	残留基準値 ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注2)}	0.01

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。