

No.14 ノルジェストメット

ポジティブリスト制度施行に伴う
暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品
及び飼料添加物に係る食品健康影響評価
に関する調査

調査報告書

平成25年1月

(株) 東レリサーチセンター

目 次

ページ

1. 調査の概要	1
2. 作業内容	1
2. 1 専門家を選定等.....	1
2. 2 翻訳	2
2. 3 評価書の情報の整理	3
3. 調査期間	3
4. 調査結果	3

1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）の評価書が我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後、評価を行うべき農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、EMAにおける評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
14	ノルジェストメット	動物薬・ホルモン剤

2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壌中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成 25 年 1 月現在)

2. 2 翻訳

EMA における評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表 3 に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第 4 版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

表 3 調査対象の評価書

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
14	ノルジェストメ ット	Norgestomet: Summary Report (2) - Committee for Veterinary Medicinal Products	ノルジェストメット _EMA_01

2. 3 評価書の情報の整理

EMA における評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① EMA の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ 評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書（表 3）について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」（以下、「和訳版」）を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 1 報

- ノルジェストメット _EMA_01

ノルジエストメットの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書: Norgestomet: Summary Report (2) - Committee for Veterinary Medicinal Products)

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ラット	-	LD ₅₀ : 2g/kg 体重より高い	2	2
亜急性毒性 (経口)	ラット	0、0.05、 0.25、 2mg/kg 体重 /日(13週間)	NOEL=設定されず 投与されたすべての用量において、影響あり。卵巣及び子宮の重量変化、乳腺増殖、前立腺委縮、子・、卵巣・膣の形態的变化がみられた。	2	2
亜急性毒性 (経口)	イヌ	0、0.05、 0.25、 2mg/kg 体重 /日(13週間)	NOEL=設定されず 投与されたすべての用量において、影響あり。乳腺増殖がみられた。	2	2
生殖発生 毒性 (経口、強制)	ラット	0、0.0001、 0.001、0.01、 0.1、1 mg/kg 体重/日(2世 代)	母体毒性 NOEL=0.01 mg/kg 体重/日 子宮内膜炎の発症率のわずかな上昇に 基づく。 生殖毒性 NOEL=0.01mg/kg 体重/日 着床後胚死亡及びその結果の出生後の 児動物数の減少に基づく。	2	2
生殖発生 毒性/催 奇形性 (経口)	ラット	0、0.1、1、 10mg/kg 体 重/日(妊娠7 日-16日)	胚毒性または催奇形性のは認められず。 母体毒性 NOEL=1 mg/kg 体重/日 摂餌量の減少に基づく。	3	3
遺伝毒性	<i>S.typhimurium</i>		陰性	3	3
	ヒト末梢リンパ球		・ 復帰変異試験	3	3
	マウスリンパ腫細胞		・ 染色体異常試験	3	3
	ラット		・ 遺伝子突然変異試験 ・ ラット小核試験	3	3
その他					
薬理的試 験(経口)	ウサギ	0、1、10 μ g/kg 体重/ 日(84日間)	経口薬理的ホルモン全体として NOEL=1 μ g/kg 体重/日 エストロゲンを事前投与した若齢の雌 ウサギおよびサルの子宮内膜の増殖に 基づく。	1	1
薬理的試 験(経口)	サル	0、1、10 μ g/kg 体重/ 日(84日間)		1	1
薬理的試 験(経口)	ヒト	0.04、0.2、1 mg(月経全 周期の期 間)	NOEL=設定されず 最高用量(16.7 μ g/kg 体重/日相当)は、 血中のプロゲステロン、エストラジオール、 エストロン、黄体ホルモン、卵胞刺 激ホルモンのレベルに影響を与えない と考えられ、排卵を阻害せず。しかし、 試験全体の報告が得られず。	3	3
NOEL	全般		NOEL=0.01 mg/kg 体重/日 ラットの生殖毒性試験に基づく。	3	3

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
ADI	ヒト		薬理的ADI: 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重(60kgのヒトに対し0.6 μg 相当)と設定。 薬理的(ホルモンの)影響は、毒性の影響が出現する用量より低い用量で観察されたため、ウサギおよびサルで観察された最も低い経口薬理的ホルモンのNOELである1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日におく方が適切であり、安全係数100を用いた。	3	3

動物医薬品委員会

ノルジェストメット

サマリーレポート(2)

(原文、1 ページ)

1. ノルジェストメットは、側鎖が 17 α -酢酸塩であることによる経口活性を改良したプロゲステロンの合成誘導体である。動物用医薬品では、ノルジェストメットは、ウシの発情同期化に使用される。耳の皮下埋込剤(3 mg のノルジェストメットを含有し、9~10 日後に取り除かれる)として、3 mg のノルジェストメット及び 5 mg の吉草酸エストラジオールを含む単回筋肉内注射剤の組み合わせで、投与される。注射は、埋込後直ちに行われる。ノルジェストメットは、ヒトの医薬品には使用されない。

ノルジェストメットは、現在、理事会規則(EEC)第 2377/90 号の付属書Ⅲに含まれており、次表のとおりである。

薬理作用物質	標識残留物	動物種	最大残留基準値(MRLs)	標的組織	その他の情報
ノルジェストメット	ノルジェストメット	ウシ	0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓 乳汁	暫定 MRL の適用期限は 2008 年 1 月 1 日。 動物治療及び畜産技術の目的でのみ使用

委員会の要請により、ウシの組織及び乳汁に対するルーチン分析法の検証についての追加情報が提供された。

2. 一連の動物試験モデルを通じて、ノルジェストメットは、エストロゲンやアンドロゲンの副作用はなく、プロゲスターゲン活性を有すること、プロゲステロンより効力は高く、経口的に活性が高いことが示された。全体としての経口的な薬理的ホルモン作用に対する NOEL は、エストロゲンを事前投与した若齢の雌ウサギ及びサルの子宮内膜の増殖に対してであり、ノルジェストメット 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定された(投与量 0、1、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日で 84 日間の経口投与試験における病理的無月経に基づく)。ウサギにおける薬理的ホルモン NOEL の設定のための試験では、ノルジェストメットの 3 つの代謝物及び極性(未同定)代謝物の抽出物には、ノルジェストメットの 1%未満~10%までのプロゲスターゲン活性を有することが示された。
3. 未経産牛に ³H-ノルジェストメットを静脈内投与及び推奨投与(筋肉内注射と組み合わせた耳の皮下埋込)して、薬物動態試験が実施された。静脈内投与後、血漿中における排出半減期は 2.5 日から 5.2 日であった。排出の主要経路は、胆汁經由(12 時間以内に 35%)であった。静脈内投与後 10 日以内に、28%は糞便に排泄され、10~20%は尿に排泄された。推奨投与後の血漿最高レベルの到達時間は、埋込及び注射の処理後 2~6 時間であり、血漿の排出半減期は、埋込剤除去後 4.3~9.5 日であった。排泄は、主に糞便經由であった(投与後 18 日以内に 97%)。

未経産牛では、ノルジェストメットは、主として極性代謝物に広範に代謝された。血漿、尿及び胆汁中では、ノルジェストメット及び 3 つの代謝物(分解されたプレグナン鎖を有するノルジェストメット、17 α アセチル鎖が加水分解されたノルジェストメット、後者が 20 の位置で分解された代謝物)

が同定された。極性代謝物の大部分(75%)は、一部分だけがグルクロン酸又は硫酸抱合体であり、同定できなかった。3つの代謝物及び未同定代謝物の抽出物には、全く又は少ししかプロゲスターゲン活性(第2項目参照)が認められなかった。このことから、ノルジェストメットは、プロゲステロン様物質の一般的な分解パターンをたどり、プロゲスターゲン活性の喪失に至ることが示された。

乳牛において実施された薬物動態試験では、市販製品を用いて推奨の投与(単回筋肉内注射と組み合わせた耳皮下埋込後10日間保持)した後、ノルジェストメットの平均血漿最高濃度(約0.15 µg/l)には、埋込及び注射投与後、1~6時間で到達した。血漿濃度は、このレベルで1日持続し、その後、埋込剤除去後直ちに(約5分)0.012 µg/lまで減少し、さらに除去後1日以内に投与前値(0.008 µg/l)まで減少した。

4. ノルジェストメットの急性経口毒性は低い。ラットにおける経口LD₅₀は、2 g/kg体重より高かった。
5. ノルジェストメットの反復投与毒性は、ラットでの13週間経口投与試験及びイヌでの13週間経口投与試験(どちらも、ノルジェストメット用量0、0.05、0.25、2 mg/kg体重/日)が実施された。投与されたすべての用量において、ノルジェストメットの薬理作用に直接関連した影響が認められ、ラットでは卵巣及び子宮の重量変化(changes in ovarian and uterus weight)、乳腺増殖(mammary proliferation)、前立腺委縮(prostatic atrophy)、子宮、卵巣、膣の形態的変化(changes in uterus, ovarian and vaginal morphology)、イヌでは乳腺増殖(mammary proliferation)が見られた。これらの試験では、NOELは設定されなかった。
6. 経口的に実施された2世代生殖試験において、ラットにノルジェストメット0、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 mg/kg体重/日を強制経口投与した。母体毒性のNOELは0.01 mg/kg体重/日であり、子宮内膜炎の発症率のわずかな上昇に基づくものである。生殖毒性のNOELも同じく0.01mg/kg体重/日であり、着床後胚死亡及びその結果の出生後の児動物数の減少(decreased number of pups *post-partum*)に基づくものである。
7. ラットにおける催奇形性試験(妊娠7~16日に、0、0.1、1、10mg/kg体重/日のノルジェストメットを経口投与)では、胚毒性又は催奇形性は認められなかった。母体毒性のNOELは1 mg/kg体重/日であり、摂餌量の減少に基づくものである。
8. *in vitro*(*Salmonella typhimurium*)を用いた遺伝子変異試験、ヒトの抹消リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験)及び*in vivo*(ラットにおける小核試験)のいずれの変異原性試験においても、ノルジェストメットは陰性であった。ノルジェストメットは、非遺伝毒性化合物であると考えられるため、発がん性試験は必要ないと考えられている。
9. 1997年から1999年までに、ステロイドホルモンの遺伝毒性及び発がん性に関して、新しい情報が得られたものの、ノルジェストメットは含まれていなかった。これらの情報は、1999年にFAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)で、1999年にECの獣医公衆衛生に関する科学委員会(SCVPH)で、1999年に国際がん研究機関(IARC)で検討・討議された。これらの情報、主として17β-エストラジオールに関する情報を評価した結果、動物医薬品委員会は、ステロイドホルモンは*in vivo*での遺伝毒性を持たないこと及びこれらの化合物は発がん性作用があるとしても長期にわたる暴露で、生理的(ホルモンの)反応より相当高いレベルでの場合に限られることを結論づけた。従って、遺伝毒性及び発がん性に関する従来結論が支持された。
10. 月経周期に対するノルジェストメットの影響について、健康な正常に排卵のある女性合計23人において、2つの試験が調査された。両試験では、被験者に月経全周期の期間、用量0.04、0.2、1 mg/日のノルジェストメットを経口投与した。投与された最高用量(16.7 µg/kg体重/日相当)は、血中のプロゲステロン、エストラジオール、エストロン、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモンのレベルに影響を与えないと考えられ、排卵を阻害しなかった。しかしながら、試験全体の報告が得られなかったため、このヒトでの明白な薬理学上のホルモンのNOELは一日摂取許容量の基準として使用できない。

い。

11. 全体的な毒性学的 NOEL は、ラットの生殖毒性試験から得られた 0.01 mg/kg 体重/日であった。ノルジェストメットの薬理的(ホルモンの)影響は、毒性学的影響が発現する用量より低い用量で観察されたので、一日摂取許容量の基準は、ウサギ及びサルで観察された最も低い経口的な薬理的ホルモンの NOEL である 1 µg/kg 体重/日とする方が適切である。安全係数 100 を用いて、ノルジェストメットの一日摂取許容量は 0.01 µg/kg 体重(60 kg のヒトに対し 0.6 µg 相当)と設定できる。
12. ³H-ノルジェストメットを用いた放射分析組織残留試験において、未経産牛に推奨の投与が実施された。埋込剤除去後 0、2、4、8 日に、1 群 3 頭がと殺された。肝臓では、埋込剤(22 µg 等量/kg)除去後、直ちに最も高い非揮発性残留濃度がみられ、その後、2 日で 6.6 µg 等量/kg、4 日で 3.7 µg 等量/kg を経て、8 日で 1 µg 等量/kg まで低下した。腎臓、脂肪及び無注射部位の筋肉における非揮発性残留物は、ずっと低かった(それぞれ、除去 0 日で 3.3、1.5、0.3 µg 等量/kg であり、除去 8 日で 1、0.2、0.2 µg 等量/kg にまで低下した)。この試験では ³H 標識は容易に変換されたものの、より適切である ¹⁴C 標識は十分な比活性がないため使用できないことが示された。親化合物ノルジェストメットはこの試験では測定されず、注射部位残留物に関する情報は限られたものであった。
13. 非放射標識の組織残留物試験では、乳牛に市販製剤を推奨の方法で投与した。1 群 4 頭の乳牛は、埋込剤除去後 0、2、5、8 日にと殺され、LC-MS-MS 法により、組織中のノルジェストメット残留物が定量された。

埋込剤除去後直ちに、親化合物の最高平均濃度が、脂肪(0.37 µg/kg)、次いで注射部位筋肉(0.09 µg/kg)、腎臓(0.07 µg/kg)、肝臓(0.05 µg/kg)で認められた。肝臓及び脂肪中のノルジェストメット濃度は、休薬 2 日で、ほとんどの試料でそれぞれの定量限界(肝臓で 0.03 µg/kg、脂肪で 0.07 µg/kg)未満まで速やかに低下した。腎臓中のノルジェストメット濃度はもっとゆるやかに低下し、投与後 2 日の 0.05 µg/kg を経て、投与後 5 日及び 8 日で 0.03 µg/kg の定量限界以下になった。

注射部位筋肉では、ノルジェストメット濃度は、明白な低下を示さず、休薬 2、5、8 日で定量限界(0.07 µg/kg)未満から 0.15 µg/kg までの範囲にあった。非注射部位である筋肉では、ノルジェストメットは、いずれの時点でも検出されなかった(定量限界 0.07 µg/kg)。

14. 非放射標識の乳汁残留試験では、6 頭の泌乳牛に市販製剤を推奨する投与方法で投与した。乳汁中のノルジェストメット残留物は、放射性免疫検定法を用いて定量された。ノルジェストメットの最高平均濃度(0.138 µg/l)は埋込及び注射投与後 2 日で認められ、少しずつ減少して、埋込剤除去時には 0.008 µg/l になった。8 頭の泌乳牛に同一量の同一製剤を用いて実施した別の非放射標識の乳汁残留試験においても、同様な結果が得られた。この試験では乳汁中のノルジェストメット残留物は LC-MS 法(高速液体クロマトグラフ質量分析法)を用いて定量された。
15. ノルジェストメットは、全てのウシの組織及び乳汁中で測定され得たこと及び最もホルモン作用の高い残留物であることから、最適な標識残留物であると考えられた。

総残留物に対する標識残留物の比は、放射標識試験と非標識試験の結果を組み合わせで計算された。その比は、筋肉で 0.23、脂肪で 0.26、肝臓で 0.003、腎臓で 0.03 であった。総残留物に対する標識残留物の比は、乳汁中では総残留物の情報が得られなかったため設定できなかった。しかし、筋肉及び脂肪中において観察された比に基づいて、乳汁中における比は 0.25 と推計された。
16. ウシの組織及び乳汁中におけるノルジェストメット残留物のルーチン測定については、LC-MS 法が使われている。この方法は、国際的に認められた形式(ISO 78/2)に記述されており、完全に検証されている。定量限界は、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓については 0.1 µg/kg、乳汁については 0.075 µg/kg である。

結論及び勧告(原文、4 ページ)

以下の事項を考慮し：

- 薬理学的 ADI 0.01 µg/kg 体重(0.6 µg/ヒト)が設定された。
- ノルジェストメットは、標識残留物であると考察された。
- 総残留物に対する標識残留物の比は、筋肉で 0.23、脂肪で 0.26、肝臓で 0.003、腎臓で 0.03 であった。総残留物に対する標識残留物の比は、乳汁では設定されなかったが、0.25 と推計された。
- 代謝物質の平均活性は、親化合物の 4%であった。
- 完全に検証された LC-MS 法は、ウシの組織及び乳汁における標識残留物のモニターに使用できる。

動物医薬品委員会は、下表に従って、理事会規則第 2377/90 号の付属書 I にノルジェストメットを含めることを勧告する。

薬理作用物質	標識残留物	動物種	最大残留基準値(MRLs)	標的組織	その他の情報
ノルジェストメット	ノルジェストメット	ウシ	0.20 µg/kg 0.20 µg/kg 0.20 µg/kg 0.20 µg/kg 0.12 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓 乳汁	動物治療及び畜産技術の目的にのみ使用

最大残留基準値に基づき、また代謝物の活性を考慮して、残留物最大摂取量は、0.59 µg/日、すなわち ADI の 98 %である。

原文目次

SUMMARY REPORT (1) 1
Conclusions and recommendation..... 4

略称等

略称等	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
ALAT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASAT	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSP	bromsulphophthalein	プロモスルホフタレイン
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスフォキナーゼ
DMBA	7,12-dimethylbenz(a)anthracene	7,12-ジメチルベンゾ(a)アントラセン
ECG	electrocardiogram	心電図
EMS	ethyl metanesulfonate	エチルメタンサルホン酸
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
i.p.	intraperitoneal	腹腔内の
LC ₅₀	Lethal Concentration 50%	半数致死濃度
LD ₅₀	Lethal Dose 50%	半数致死量
MRL	Maximum residue level	残留基準
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
PSP	phenolsulfonphthalein	フェノールスルホフタレイン
s.c.	Subcutaneous Injection	皮下注射
SPF	specific pathogen - free	特定病原菌フリー
WBC	white blood cell	白血球数