

d1-クロプロステノール (案)

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく使用基準の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、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：d1-クロプロステノール [dl-Cloprostenol]

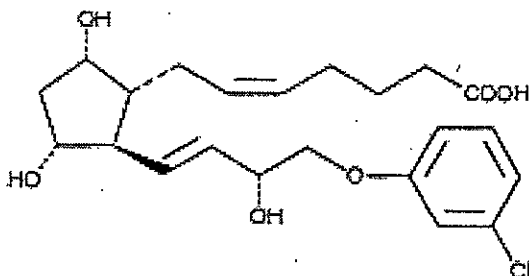
(2) 用途：牛の発情周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療並びに豚の分娩誘発
クロプロステノールは、プロスタグランジンF_{2α}の合成類縁体であり、通常ラセミ体 (dl-体) として合成されるが、ラセミ体のうち子宮収縮や黄体退行作用のあるプロスタグランジンF_{2α}様の生理作用を有するのは d-体のみであることが確認されている。d1-クロプロステノールを主剤とする動物用医薬品は我が国をはじめ EU、米国等で用いられている。

(3) 化学名：

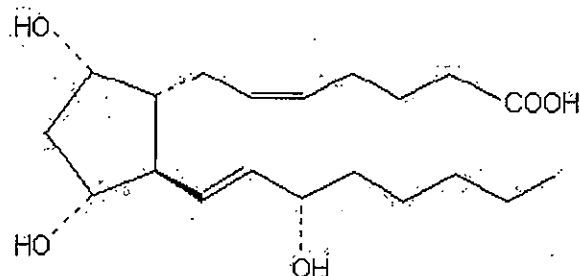
(2*Z*)-7-[(1*R*, 3*R*, 5*S*)-2-[(*E*, 3*R*)-4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxybut-1-enyl]-3, 5-dihydroxycyclopentyl] hept-5-enoic acid (IUPAC)

(5*Z*)-*rel*-7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-2-[(*E*, 3*R*)-4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-3, 5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



dl-クロプロステノール



(参考) プロスタグランジンF_{2α}

分子式 : C₂₂H₂₉ClO₆

分子量 : 424.92

常温における性状 : 白色～ほとんど白色の非結晶性の粉末

(dl-クロプロステノールナトリウムとして)

融点 (分解点) : 100～120℃ (dl-クロプロステノールナトリウムとして)

溶解性 : 水、エタノール及びメタノールに溶けやすく、アセトンにほとんど溶けない。(dl-クロプロステノールナトリウムとして)

(5) 適用方法及び用量

d1-クロプロステノールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

休薬期間となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	0.5 mg/頭を2回筋肉内投与	日本	7日
		米国 EU オーストラリア	1日
	0.5 mg/頭を2回筋肉内又は皮下投与	ニュージーランド*	0日
	0.5 mg/頭を単回筋肉内投与	カナダ	2日
泌乳牛	0.5 mg/頭を2回筋肉内投与	日本	0日
		米国 EU オーストラリア	0日
	0.5 mg/頭を2回筋肉内又は皮下投与	ニュージーランド*	0日
	0.5 mg/頭を単回筋肉内投与	カナダ	0日
豚	0.175 mg/頭を単回筋肉内投与	ニュージーランド*	0日
		EU	3日
		日本 カナダ	7日
馬	0.25 mg/頭を単回筋肉内投与 (体重400 kg未満)	ニュージーランド*	0日
	0.5 mg/頭を単回筋肉内投与 (体重400 kg以上)	オーストラリア	1日

2. 対象動物における分布、代謝

牛 (16頭) に、¹⁴C標識d1-クロプロステノール0.5 mg/頭を単回筋肉内投与した。乳汁中の投与後24時間までの¹⁴C標識化合物の回収率は総投与量の0.74%と非常に少量であり、急速に排泄され消失半減期 ($T_{1/2}$) は5.4時間であった。投与24~36時間後の乳汁中に認められる最高濃度は0.0067 ng/mLであった。尿中への放射能排泄は投与後16時間までに大部分が終了し、この時点の平均回収率は約52.5%であった。尿中への排泄は急速で、 $T_{1/2}$ は2.8時間であった。血中濃度の最高値 (0.18~0.86 ng/mL) は投与後15分~1時間までに生じており、その後急速に減少した (投与4~12時間: $T_{1/2}$ 3時間)。組織内濃度については、投与0.5時間後に脂肪を除く組織 (筋肉、肝臓、腎臓、副腎、子宮、卵巣、心臓、皮膚、注射部位、血液、胆汁) で検出されたが、投与24時間後には肝臓 (平均0.036 ng/g)、腎臓 (平均0.123 ng/g)、皮膚 (平均0.205 ng/g)、注射部位 (平均0.493 ng/g) 及び胆汁 (平均0.179 ng/mL) のみで検出された。投与72時間後では注射部位 (平均0.248 ng/g) と子宮 (0.053 ng/g) のみで検出された。牛 (3頭) に、¹⁴C標識d1-クロプロステノール0.5 mg/頭及び10mg/頭を単回筋肉内投与した。乳汁中の投与後24時間の放射性物質の排泄はそれぞれ投与量の約0.33%及び約0.25%で、大部分 (全排泄量に対して76.4%及び74.6%) は投与後4時間までに排泄されている。投与8~24時間後に採取された乳汁中濃度は0.5 mg/頭及び10mg/頭投与においてそれぞれ0.002 ng/mL及び0.026 ng/mLと非常に低い値であった。

3. 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

dl-クロプロステノール

②分析法の概要

放射免疫測定法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 残留試験結果

① ウシに dl-クロプロステノールとして 0.5 mg/頭 (常用量) 及び 1.0 mg/頭 (2倍量) を単回筋肉内投与した。最終投与後 0.5 時間、1、2、3、4、5 及び 7 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における dl-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

dl-クロプロステノールとして、0.5 mg/頭及び 1.0 mg/頭を単回筋肉内投与した時の食用組織中の dl-クロプロステノール濃度 (ppb)

試験日 (投与後)	筋肉		脂肪	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
0.5 時間	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
1 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
2 日	<0.50	-	<0.50	-
3 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
4 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
5 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
7 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50

試験日 (投与後)	肝臓		腎臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
0.5 時間	1.43, 1.52	1.65, 2.44	2.27, 4.92	6.04, 7.70
1 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
2 日	<0.50	-	<0.50	-
3 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
4 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
5 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
7 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50

数値は、分析値を示す。

-は分析を実施せず

検出限界：0.50 ppb

② 搾乳牛に dl-クロプロステノールとして 0.5 mg/頭 (常用量) 及び 1.0 mg/頭 (2倍量) を単回筋肉内投与した。最終投与後 0.5、5、9、12、17 及び 21 時間の乳中における dl-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

dl-クロプロステノールとして、0.5 mg/頭及び 1.0 mg/頭を単回筋肉内投与した時の乳中の dl-クロプロステノール濃度 (ppb)

投与後時間	乳中	
	常用量	2倍量
0.5	0.030, 0.032	<0.025, 0.090
5	0.031, 0.035	0.100, 0.118
9	0.035, 0.036	0.080, 0.096
12	<0.025, 0.032	<0.025
17	<0.025	<0.025
21	<0.025	<0.025

数値は、分析値を示す。
検出限界 : 0.025 ppb

③ 使用基準の変更にあたり評価された試験

搾乳牛に dl-クロプロステノールとして 0.5 mg/頭 (常用量) を単回筋肉内投与した。最終投与後 1、2、3、4、5 及び 9 時間の乳中における dl-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

dl-クロプロステノールとして、0.5 mg/頭を単回筋肉内投与した時の乳中の dl-クロプロステノール濃度 (ppb)

投与後時間	乳中
	常用量 (平均値±標準偏差)
1	0.285±0.088
2	0.287±0.029
3	0.186±0.041
4	0.147±0.035
5	0.130±0.042
9	0.062±0.025

数値は、分析値を示す。
検出限界 : 0.025 ppb

- ④ ブタに d1-クロプロステノールとして 0.175 mg/頭 (常用量) 及び 0.35 mg/頭 (2倍量) を単回筋肉内投与した。最終投与後 0.5 時間、1、2、3、4、5 及び 7 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における d1-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

クロプロステノールとして、0.175 mg/頭及び 0.35 mg/頭を単回筋肉内投与した時の食用組織中のクロプロステノール濃度 (ppb)

試験日 (投与後)	筋肉		脂肪	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
0.5 時間	<0.50	<0.50, 0.63	<0.50	<0.50
1 日	<0.50	<0.50	<0.50, 0.50	<0.50
2 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
3 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
4 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
5 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
7 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50

試験日 (投与後)	肝臓		腎臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
0.5 時間	0.64, 1.14	<0.50	4.01, 6.13	2.19, 2.50
1 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
2 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
3 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
4 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
5 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
7 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50

数値は、分析値を示す。

検出限界 : 0.50 ppb

4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めた d1-クロプロステノール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。

d1-クロプロステノールが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. 諸外国における状況

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おらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、牛、豚、馬に使用が認められている。

6. 基準値の取扱い

動物用医薬品としての使用実態、食品安全委員会における評価結果及び残留試験結果を踏まえ、本剤については、残留基準を設定しないこととし、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）が適用される。

農林水産省において設定される予定の今般の使用基準の変更（搾乳における使用禁止期間の廃止）にあたり評価された試験結果によると、残留量が現行の取扱い（一律基準）の範囲を越えないので、基準を設定する必要はない。

(参考)

これまでの経緯

平成20年 2月12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20年 5月22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20年 6月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 8月7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
平成23年10月27日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに承認事項の変更について意見聴取
平成24年 5月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年 5月31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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
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准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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	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准教授
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）

d1-クロプロステノールについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。