

平成18年9月12日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 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 井上 達

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18年5月25日付け厚生労働省発食安第0523003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 d-クロプロステノールに係る食品規格（畜水産食品等に係る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。

(別添)

d-クロプロステノール

1. 概要

(1) 品目名：d-クロプロステノール
(商品名：ダルマジン)

(2) 用途：牛の発情周期の同調、黄体退行遅延（黄体遺残、黄体嚢腫、機能性黄体を有する無発情）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F_{2α}の類縁体である。なお、我が国においては、クロプロステノールのラセミ体（dl-クロプロステノール）を有効成分とする注射剤が、同じ適用方法で承認されている。

(3) 化学名：

和名：[1R-/1α(Z),2β(1E,3R*),3α,5α/]-7-{2-[4-(3-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテニル]-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル}-5-ヘプテノイックアシッド

英名：[1R-/1α(Z),2β(1E,3R*),3α,5α/]-7-{2-[4-(3-Chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl}-5-heptenoic acid

(4) 構造式及び物性



(参考) PGF_{2α}

分子式：C₂₂H₂₉ClO₆

分子量：424.92

常温における性状：白色～微黄色の粘調性油またはワックス

融点：約44.2～44.7℃

溶解度：アセトン及びジクロロメタンに可溶

(5) 適用方法及び用量

我が国における用法、用量は以下のとおりである。

牛の発情周期の同調：排卵後5～16日の黄体期にある牛に対して2 mLを1回筋肉内に注射する。黄体期が確認できない場合には、2 mLを11日間隔で2回筋肉内に注射する。

牛の黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療：2 mL を1回筋肉内に注射する。
 豚の分娩誘発：1 mL を妊娠末期（112 日又は 113 日）に1回筋肉内に注射する。
 休薬期間は、牛で3日、豚で1日及び搾乳牛から搾乳する際は12時間とされている。

(6) 諸外国における使用状況

本剤を主剤とする注射剤で、同一製剤がすでに主としてEUで承認され、牛、豚及び馬を対象に使用されている。用法・用量は牛で2 mL、豚で1 mL、馬で1 mL を筋肉内に注射するとされており、休薬期間は牛、豚で24時間、乳牛で12時間である。

2. 残留試験結果

(1) 分析の概要

- ① 分析対象の化合物：d-クロプロステノール
- ② 牛及び豚とも、LC/MS/MS法が、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び血漿において検証されている。同試験法における検出限界は0.1 ppbである。

(2) 組織における残留

① ウシにおける組織中の残留試験

ウシに常用量群は1頭あたりd-クロプロステノールを0.15 mg、2倍量群は0.3 mg 投与した。投与後1時間、1日及び2日の各組織におけるd-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

(ppb)

試験群	投与後	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	血漿
常用量	1時間	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1, 0.1, 0.2, 0.5, 0.6(2)	<0.1(2), 0.2(2), 0.3(2)	<0.1(4), 0.1(2)
	1日	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	2日	-	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
2倍量	1時間	<0.1	<0.1	<0.1(4), 0.1, 0.2	0.53±0.38	<0.1, 0.3, 0.5, 0.6, 0.7, 1.2	<0.1(3), 0.1(2), 0.2
	1日	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	2日	-	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

常用量、2倍量共に、投与後1日で検出限界以下になった。

② 搾乳牛における乳汁中の残留試験

搾乳牛に常用量群は1頭あたりd-クロプロステノールを0.15 mg、2倍量群は0.3 mg 投与した。投与後12、24時間における乳汁中のd-クロプロステノールの濃度は、常用量、2倍量共に検出限界以下であった。

(ppb)

試験群	投与後	乳汁中
常用量	12時間	<0.1
	24時間	<0.1
2倍量	12時間	<0.1
	24時間	<0.1

③ ブタにおける組織中の残留試験

ブタに常用量群は1頭あたり d-クロプロステノールを 0.075 mg、2倍量群は 0.15 mg 投与した。投与後1時間、1日及び2日の各組織における d-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

(ppb)

試験群	投与後	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	血漿
常用量	1時間	<0.1	<0.1	<0.1	0.3±0.23	<0.1, 0.2(2), 0.4(2), 0.5	<0.1(2), 0.2, 0.3(3)
	1日	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	2日	-	-	-	<0.1	<0.1	<0.1
2倍量	1時間	<0.1	<0.1(3), 0.1, 0.3(2)	<0.1	0.58±0.15	0.55±0.42	0.43±0.19
	1日	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	2日	-	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1

常用量、2倍量共に、投与後1日で検出限界以下になった。

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号の規定に基づき、平成18年2月17日付け厚生労働省発食安第0217001号により、食品安全委員会あて意見を求めた d-クロプロステノールに係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価されている。

d-クロプロステノールは、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、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、いわゆる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、投与1日後には ppb オーダーでほとんど検出不可能となる。これらのことから、本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 d-クロプロステノール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、d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）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。

4. 残留基準の設定

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、当該動物用医薬品については、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成18年 2月17日 ・農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認及び使用基準の設定について意見聴取
- 平成18年 2月17日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成18年 5月11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18年 5月25日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成18年 5月30日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
- 平成18年 6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結果通知

● 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
- 井上 達 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長
- 井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 志賀 正和 社団法人農林水産先端技術産業振興センター研究開発部長
- 下田 実 東京農工大学農学部獣医学科教授
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 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 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○：部会長)