

動物用医薬品評価書

dI-クロプロステノール

2008年5月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 投与試験（ラット、皮下）	7
(2) 投与試験（マーモセット）	8
(3) 投与試験（牛）	8
(4) 代謝物の生理活性	9
(5) 残留試験（牛）	10
(6) 残留試験（豚）	10
(7) 残留試験（乳汁）	10
2. 急性毒性試験	11
3. 亜急性毒性試験	11
(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	11
(参考) 14日間亜急性毒性試験（ラット、皮下）	12
1ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、皮下）	12
1ヶ月間亜急性毒性試験（ラット、筋肉内）	12
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（マーモセット）	13
(参考) 14日間亜急性毒性試験（マーモセット、皮下）	13
4. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	13
(参考) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）	14
(2) 催奇形性試験（ラット）	14
(参考) 催奇形性試験（ラット）	14
催奇形性試験（ウサギ）	15
d-クロプロステノールを用いた催奇形性試験（ウサギ）	15

5. 遺伝毒性試験	16
6. その他	17
(1) 安全性試験 (牛)	17
(2) 安全性試験 (豚)	18
7. その他の知見	18
Ⅲ. 食品健康影響評価	19
▪ 別紙1：検査値等略称	20
▪ 参照	21

〈審議の経緯〉

- 2008年 2月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0212007 号）、関係書類の接受
- 2008年 2月 14日 第 226 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 2月 29日 第 89 回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 4月 10日 第 233 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 4月 10日 より 2008年 5月 9日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 5月 19日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 5月 22日 第 239 回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)	
井上 松久 (座長代理)	
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	林 眞
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)	
井上 松久 (座長代理)	
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	能美 健彦
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

要 約

合成ホルモン剤である「dl-クロプロステノール (CAS No.40665-92-7)」について、各種評価書等（動物用医薬品承認申請時の添付資料等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験（ラット、マーモセット及び牛）、残留試験（牛、豚及び乳汁）、急性毒性試験（マウス及びラット）、亜急性毒性試験（ラット及びマーモセット）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、dl-クロプロステノール投与による主な影響は、プロスタグランジン作用によるものと考えられた。

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、dl-クロプロステノール及びd-クロプロステノールを用いて行われた遺伝毒性試験から、dl-クロプロステノールは生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。また、ラットを用いた2世代繁殖試験及び催奇形性試験で催奇形性は認められていない。経口投与における各毒性試験の無毒性量または作用量の最小値は、ラットの2世代繁殖試験から得られた無毒性量（NOAEL）15 µg/kg 体重/日であった。

本成分を主成分とする動物用医薬品製剤は、薬剤の性質から使用機会が限定されており、動物体内における代謝・排泄が早く、投与1日後の筋肉を含む主要臓器等及び投与後2回目採取の乳汁では、ppb オーダーでほとんど検出不能となっている。

以上により、dl-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。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

合成ホルモン剤

2. 有効成分の一般名

和名：dl-クロプロステノール

英名：dl-cloprostenoil

3. 化学名

CAS (No.40665-92-7)

英名：(5Z)-rel-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E,3R)-4-(3-Chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoic acid

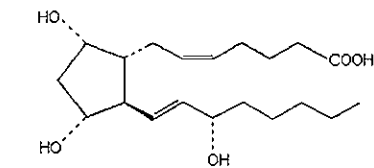
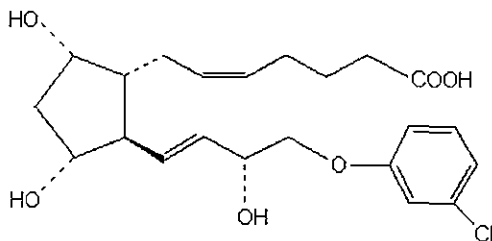
4. 分子式

$C_{22}H_{29}ClO_6$

5. 分子量

424.92

6. 構造式



<参考>プロスタグランジン F2 α

7. 使用目的及び使用状況等 (参照 1、2、3)

子宮収縮性物質であるプロスタグランジンは、生体内の組織に広く存在し様々な生理作用を有する。このうちプロスタグランジン F2 α (PGF2 α) は黄体退行活性を有することで知られている。クロプロステノールは PGF2 α の合成類縁体で、通常ラセミ体 (dl 体) として合成される。

dl-クロプロステノールは、牛の黄体退行遅延に基づく卵巢疾患や子宮蓄膿症等の治療、発情の同期化及び豚の分娩誘起に用いられる。dl-クロプロステノールを主剤とする動物用医薬品は EU、米国等において広範に使用されている。

わが国においても、牛の性周期の同調及び黄体退行遅延に基づく卵巢疾患の

治療、豚の分娩誘発を目的に承認されている。今般、牛の使用禁止期間の変更が申請されたことから、厚生労働大臣より残留基準値の設定に係る食品健康影響評価の要請がされた。本評価結果に基づき、リスク管理機関において残留基準の設定及び使用禁止期間の見直しが検討されることとなっている。¹ クロプロステノールのラセミ体のうち的一种である d-クロプロステノールについては、国内で dl-クロプロステノールと同種の目的で使用されており、食品安全委員会において、2006年に「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。」と評価されている。

II. 安全性に係る試験の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 投与試験（ラット・皮下）（参照 4）

Wistar 系（Alderly Park I）雌ラットを用いて ¹⁴C-dl-クロプロステノール²の単回皮下投与（200 µg/kg 体重）試験が実施された。

血漿中放射活性濃度（n=5）は、投与 30 分後に最高値（84 ng eq/mL）を示し、その後急速に減少した。血漿抽出物のクロマトグラフ分析では血漿中の未変化体濃度は投与 15 分後に最高値（54 ng eq/mL）を示し、その消失半減期は 54 分であった。投与後、大部分の放射活性は尿（約 52.1%）及び糞中（約 42.5%）に排泄され、呼気中（約 0.15%）にはわずかしか排泄されず、尿及び糞中への排泄はそれぞれ投与後 24 時間及び 48 時間までにほとんど完了した。

（表 1）胆管カテーテルラットでの研究から、主要な排泄経路は胆汁経路で投与量の平均 87.8%（n=3）が等量ずつ尿中（44.5%）及び胆汁中（43.3%）から回収された。

投与量 20、200、1,000 µg/kg 体重で同様の投与試験（1,000 µg/kg 体重投与だけ単回あるいは 4 時間毎に 2~3 回投与）が実施された結果、放射能の尿中排泄率は全投与群で同様（20 µg/kg 体重—投与量の 58%、200 µg/kg 体重—66%、1,000 µg/kg 体重—57%）であった。尿中には未変化体とともに、代謝物として 3 種の主要成分（テトラノールクロプロステノール、テトラノールクロプロステノールの δ-ラクトン及びテトラノール-9-ケト-クロプロステノール）が認められている。未変化体とテトラノールクロプロステノールの抱合体は尿中代謝物としては少量であった。

¹ 動物用医薬品の使用の規制に関する省令において、現在、牛については食用に供するためにと殺する前 7 日間又は食用に供するために搾乳する前 24 時間、豚については食用に供するためにと殺する前 7 日間は出荷等行わないことと設定されている。

² C(15)の位置に標識（以下、脚注がないものは同様）

表 1. ^{14}C -dl-クロプロステノールを雌ラットに皮下投与したときの尿中及び糞中放射活性

投与経路	動物数	試料	投与量に対する排泄%±SD		
			0~24h	24~48h	合計
皮下	7	尿	50.0±8.6	1.8±1.0	52.1±9.1
		糞	26.1±6.4	14.6±5.8	42.5±4.7

(2) 投与試験 (マーモセット) (参照 4)

雌マーモセット (3 匹) を用いて ^{14}C -dl-クロプロステノールの単回皮下投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) 試験が実施された。

投与後 72 時間に投与量の約 55.4% が尿中に排泄された。また、尿中に排泄された放射活性物質のうち 76.9% が投与後 8 時間までに排泄された。尿中では未変化体が主要成分で、代謝物として、ジノールクロプロステノールが確認された。

(3) 投与試験 (牛) (参照 5~7)

フリージアン種牛 (雌、16 頭、設定体重 500 kg) を用いて ^{14}C -dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与 (dl-クロプロステノールとして 500 $\mu\text{g}/\text{頭}$) 試験が実施され、経時的 (投与 0.5、24、48、72 時間後) に血液、乳汁、尿及び組織内濃度について検討されている。

乳汁中の投与後 24 時間までの ^{14}C 標識化合物の回収率は総投与量の 0.74% と非常に少量であるが急速に排泄され平均 $T_{1/2}$ 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完了し、この時点までの平均回収率は約 52.5% であった。尿中への排泄は急速で、平均 $T_{1/2}$ 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: 平均 $T_{1/2}$ は 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/g³)、腎臓 (平均 0.123 ng/g⁴)、皮膚 (平均 0.205 ng/g⁵)、注射部位 (平均 0.493 ng/g⁶) 及び胆汁 (平均 0.179 ng/mL⁷) 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/g⁸) のみで検出された。(参照 5)

³ 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.02 ng/g) 未満

⁴ 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.094 ng/g) 未満

⁵ 4 頭中 2 頭平均、2 頭は検出限界 (0.105 ng/g) 未満

⁶ 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.053 ng/g) 未満

⁷ 4 頭中 2 頭平均、2 頭は定量せず

⁸ 4 頭中 1 頭の値、3 頭は検出限界 (0.048 ng/g) 未満

フリージアン種牛（雌、3頭、体重約500kg）を用いて¹⁴C-dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与（dl-クロプロステノールとして0.5、10mg/頭）試験が実施され尿中排泄について検討された。

¹⁴C-dl-クロプロステノールの尿中排泄率は0.5mg及び10mg投与においてそれぞれ58.2%及び56.3%であった。排泄は速やかで、投与後8時間までに総投与量の大部分が排泄されている。排泄速度に用量間の差は認められなかった。尿中代謝物として未変化のクロプロステノールの他、テトラノールクロプロステノールが検出されている。また、テトラノールクロプロステノールのグルクロン酸抱合体も少量認められた。（参照6）

フリージアン種泌乳牛（3頭）を用いて¹⁴C-dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与（dl-クロプロステノールとして0.5、10mg/頭）試験が実施され、乳汁中濃度について検討された。

結果は下表に示すとおりである。¹⁴C-dl-クロプロステノールは乳汁中に速やかに排泄され、0.5及び10mg/頭投与において投与後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及び10mg/頭投与においてそれぞれ0.002ng/mL及び0.026ng/mLと非常に低い値であった。（表2）（参照7）

表2. dl-クロプロステノールナトリウム投与後の乳汁中分析（ng/mL）n=3

投与量 (mg/頭)	投与後の採取 時間（時間）	乳汁中総 ¹⁴ Cの 濃度（ng/mL）	総 ¹⁴ Cに対する相対 クロプロステノール(%)	クロプロステノール 濃度（ng/mL）
0.5	0~4	0.419±0.152	63.6±13.9	0.270±0.131
	4~8	0.146±0.036	48.5±10.3	0.069±0.017
	8~24	0.011±0.006	16.6±10.0	0.002 (0.0006~0.005)
10.0	0~4	7.009±1.339	52.0±5.8	3.673±0.972
	4~8	2.223±0.767	43.8±6.5	0.987±0.446
	8~24	0.154±0.079	16.1±5.8	0.026±0.020

結果は1回測定したものの平均値±SD

（4）代謝物の生理活性（参照8）

牛におけるdl-クロプロステノールの主要代謝物であるテトラノールクロプロステノール、 δ -ラクトンクロプロステノール及びテトラノールクロプロステノールのメチルエステルについて、黄体退行作用、平滑筋作用及びPGF2 α 受容体結合能について検討された。黄体退行作用は妊娠ハムスターを用いて測定され、平滑筋作用は摘出モルモット子宮を用いて調べられている。その

結果、代謝物の生物学的活性は dl-クロプロステノールの 1/100 にすぎないとされている。

(5) 残留試験 (牛) (参照 9)

乳用子牛 (雄去勢、13 頭/群、平均体重 220 kg) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与 (dl-クロプロステノールとして 500、1,000 µg/頭) 試験が実施され、経時的 (投与 0.5、24、48、72、96、120、168、240 時間後) に血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、注射部位の残留について検討されている。

両投与群において、被験物質濃度は注射部位で最も高かったが、その他の部位では、投与 24 時間後以降検出限界 (血液 : 0.03 ng/mL、その他 : 0.50 ng/g) 未満となった。注射部位では投与 72 時間後に 1.25~7.13 ng/g となり、120 時間後に検出限界未満となった。

(6) 残留試験 (豚) (参照 9)

WH 種豚 (未経産肉豚、雌、2~3 頭/群) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与 (dl-クロプロステノールとして 175、350 µg/頭) 試験が実施され、経時的 (投与 0.5、24、48、72、96、120、168、240 時間後) に血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、卵巣、注射部位の残留について検討されている。

両投与群とも、血液、卵巣、注射部位以外の組織では投与 24 時間後以降検出限界 (0.5 ng/g) 未満となった。血液、卵巣、注射部位については、僅かに検出されたが、それぞれ 120 時間後、72 時間後、120 時間後に検出限界 (血液 : 0.025 ng/mL、その他 0.5 ng/g) 未満となった。

(7) 残留試験 (乳汁) (参照 10)

ホルスタイン種泌乳牛 (非妊娠、6 頭/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与 (dl-クロプロステノールとして 500、1,000 µg/頭) 試験が実施された。2 頭ずつ投与時間をずらし 2 回搾乳 (各群、投与後 0~0.5 及び 0.5~12 時間の乳、投与後 0~5 及び 5~17 時間の乳、投与後 0~9 及び 9~21 時間の乳を各 2 頭採取) し、乳汁中濃度について検討された。

結果は下表に示すとおりである。500 µg/頭投与群の 1 回目に採取した乳ではわずかに検出されたが、2 回目に採取した乳では投与後 0.5~12 時間に採取した 1 頭以外はすべて検出限界 (0.025 ng/mL) 未満となった。1,000 µg/頭投与群における乳汁中最高濃度 (平均 0.109 ng/mL) は、1 回目に採取した乳の投与後 0~5 時間の乳に認められているが、2 回目採取した乳では、いずれも検出限界 (0.025 ng/mL) 未満となった。(表 3)

表 3. dl-クロプロステノールナトリウム投与後の平均乳汁中濃度 (ng/mL)
n=2

投与量 ($\mu\text{g}/\text{頭}$)	1回目に採取した乳 (時間)			2回目に採取した乳 (時間)		
	0~0.5	0~5	0~9	0.5~12	5~17	9~21
500	0.031	0.033	0.036	<0.029*	<0.025	<0.025
1,000	0.058	0.109	0.088	<0.025	<0.025	<0.025

* : 1頭は検出限界未満、1頭は 0.032 ng/mL であった。

2. 急性毒性試験 (参照 11~13)

ICR系マウス及びSD系ラットを用いて dl-クロプロステノールナトリウムに対する経口、皮下、静脈内あるいは筋肉内投与による急性毒性試験が実施された。それぞれの動物種、投与経路における LD₅₀ は下表のとおりである。
(表 4)

表 4. dl-クロプロステノールナトリウムの LD₅₀

動物種	系統	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
			雄	雌
マウス	ICR	経口	1,685	1,310
		皮下	569	391
		静脈内	565	628
ラット	SD	経口	616	824
		静脈内	165	174
		筋肉内	147	162

LD₅₀ は動物種により差がみられ、マウスに比べラットの感受性が高い傾向にあったが、雌雄間の差は著しいものではなかった。一般症状では、マウス、ラットの各投与経路に共通して、鎮静、振戦あるいは痙攣のほか、呼吸障害、下痢などが認められた。生存例の剖検所見では、マウス、ラットともに精巣萎縮が認められた。

3. 亜急性毒性試験

(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 13)

Wistar系 (Alderly Park I) ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 94~105 日間強制経口投与 (0、1、10、50、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 試験が実施された。

全投与群の一般状態、眼科学的検査、臍スミア、血圧及び心拍数、血液学的、血液生化学的及び尿所見、臓器重量において dl-クロプロステノールナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理組織学的変化

として 150 µg/kg 体重/日投与群の雌 10 匹中 4 匹に黄体細胞の空胞形成が認められた。その他には投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。本試験における dl-クロプロステノールナトリウムの NOAEL は 50 µg/kg 体重/日であると考えられた。

(参考) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下) (参照 13)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌、10 匹/投与群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 14 日間皮下投与 (0、5、12.5、25、100 µg/kg 体重、1 日 2 回投与) 試験が実施された。

試験期間中全投与群の一般状態は良好であったが、100 µg/kg 体重投与群の体重増加率は対照群に比べわずかであるが有意に低かった。血液学的及び血液生化学的検査では生物学的に有意な差は認められなかった。病理検査では、100 µg/kg 体重投与群の脾臓の比重量⁹増加が認められた (肝臓、腎臓は BW 低下によると考察されている)。病理組織学的検査では 100 µg/kg 体重投与群で好塩基性円柱が認められた。なお、投与群の卵巣において黄体細胞の空胞形成が用量依存的に認められた。

(参考) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下) (参照 13)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 29~40 日間皮下投与 (0、12.5、25、50 µg/kg 体重/日) 試験が実施された。

一般状態、血液所見に投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理組織学的検査では、投与群において黄体細胞の空胞形成が認められた。

(参考) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、筋肉内) (参照 14)

SD 系ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 31 日間筋肉内投与 (0、0.08、0.4、2、10、50 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

死亡例は 0.4 mg/kg 体重/日投与群 (雄)、2 mg/kg 体重/日投与群 (雌雄)、50 mg/kg 体重/日投与群 (雌雄) において認められた。一般症状の異常として 2 mg/kg 体重/日以上投与群に鎮静、立毛、下痢、耳介辺縁部のうっ血、脱毛、軟便、眼球の退色などが観察された。0.4 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄ともに用量相関的な体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数などの軽度減少とともに、骨髄での顆粒球系細胞の過形成、肝臓、脾臓の髓外造血の亢進、副腎球状層の肥大、黄体細胞の脂質沈着の増加、涙腺細胞の肥大等の病理組織学的変化が認められた。0.08 mg/kg 体重/日投与群では、0.4 mg/kg 体重/日以上投与群と同

⁹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

様の副腎、卵巣及び涙腺の組織学的変化が軽度あるいは極めて少数例認められただけであった。

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（マーモセット）（参照 13）

マーモセット（コモンマーモセット、雌雄各 3 頭/群）を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 92~96 日間強制経口投与（0、10、50、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）試験が実施された。

一般状態観察では、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で体重増加率がわずかに低かったが有意差はなかった。眼科学的、血液学的、血液生化学的及び尿所見では、全投与群において dl-クロプロステノールナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められていない。臓器重量では、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の肝臓の絶対重量に投与に起因すると考えられる有意な減少が認められた。病理組織学的所見では、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の 1 例に左心室壁の心筋壊死と線維増生が認められた。本試験における NOAEL は 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であると考えられた。

(参考) 14 日間亜急性毒性試験（マーモセット、皮下）（参照 13）

マーモセット（雌雄各 4 頭/群）を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 14 日間皮下投与（0、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）試験が実施された。

全投与群の一般状態、血液学的、血液生化学的所見及び尿所見において dl-クロプロステノールナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理学的所見では、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で用量依存的に心臓の比重量の増加、左心室壁における心筋の壊死と限局性線維増生、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で精巣の比重量の増加が認められた。

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）（参照 16）

Wistar 系（Alderly Park I）ラットを用いた dl-クロプロステノールナトリウムの強制経口（0、10、15、20、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験における毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は次の要領で実施した。F₀ 世代では、雄（30 匹/群）に交配前 11 週間及び交配期間中連日、雌（60 匹/群）に交配前 4 週間及び交配・妊娠・授乳期にわたって連日投与し、妊娠 13 日に約半数を帝王切開し生存胚数と吸収胚数を観察し、残りは自然分娩させ離乳時まで哺育し観察した。F₁ 世代では、雄（30 匹/群）に 3 週齢から交配完了まで連日、雌（60 匹/群）に 3 週齢から交配・妊娠・授乳期にわたって連日投与し、全例を自然分娩させ離乳時まで F₂ 児を哺育し観察した。F₁ 世代の交配は 17 週齢で開始した。

親動物では、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の F₁ 雄に体重増加抑制が認められた。性周期、交尾率、受胎率に被験物質投与の影響はみられなかったが、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$

体重/日以上投与群の F₀雌と 40 µg/kg 体重/日投与群の F₁雌で流産の増加と妊娠期間の有意な短縮が認められた。

妊娠 13 日胚の観察では被験物質投与の影響はみられなかった。

出生児では、20 µg/kg 体重/日以上投与群の F₁児と 40 µg/kg 体重/日投与群の F₂児において哺育 0 日の体重が有意に低かったが、いずれも離乳時までに対照群の値と同等となった。その他に、20 µg/kg 体重/日以上投与群の F₂児で哺育 4 日までの生存率に低下が認められた。

本試験における NOAEL は F₀及び F₁親動物、F₁及び F₂児動物で 15 µg/kg 体重/日であると考えられた。

(参考) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) (参照 17)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (26~31 匹/群; 妊娠を確認したもの) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下 (0, 0.03, 0.1, 0.3, 1 µg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 15 日から出産後 21 日まで行い、母動物と児動物に対する影響について検討した。

母動物では、体重増加量に被験物質投与の影響は認められなかったが、0.3 µg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間が有意に短縮し、1 µg/kg 体重/日投与群では 30 匹中 13 匹に早産がみられ、死産児数が有意に増加した。

出生児では、0.3 µg/kg 体重/日以上投与群で哺育 0 日の体重が有意に低く、哺育 4 日までの生存率が低下した。

(2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 15)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌、37~53 匹/群) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの経口 (0, 10, 25, 50, 100 µg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 20 日に剖検して、母動物及び胎児に対する影響について検討した。

母動物では、50 µg/kg 体重/日以上投与群の少数で膣出血や流産の徴候が認められ、100 µg/kg 体重/日投与群では妊娠率が 32.1%と有意に低かった。体重増加量、子宮重量及び剖検所見には投与による影響は認められなかった。

胎児では、被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は母動物で 25 µg/kg 体重/日、胎児で 100 µg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参考) 催奇形性試験 (ラット) (参照 18)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (20~24 匹/群) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下 (0, 0.1, 0.3 µg/kg 体重/日、1 日 2 回に分割) 投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験

物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日まで行い、自然分娩後 21 日（離乳時）まで児動物を哺育して検査した。

母動物及び児動物に被験物質投与による影響は認められなかった。

催奇形性は認められなかった。

Wistar 系ラットを用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下投与（1 日 2 回に分割）による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6~10 日（0、0.1~80 µg/kg 体重/日、10~38 匹/群）、妊娠 10~14 日（0、0.3~3 µg/kg 体重/日、21~26 匹/群）または妊娠 14~18 日（0、0.1~3 µg/kg 体重/日、20~27 匹/群）に行い、妊娠 20 日に帝王切開して胎児を検査した。

妊娠 6~10 日の投与では、1 µg/kg 体重/日以上投与群で妊娠率が著しく低下したが、胎児には被験物質投与の影響はみられなかった。

妊娠 10~14 日の投与では、3 µg/kg 体重/日投与群で吸収胚数の著しい増加が認められた。1 µg/kg 体重/日投与群で頭蓋骨骨化不全の頻度が有意に高かった。妊娠 14~18 日の投与では、1 µg/kg 体重/日以上投与群で大部分の雌が流産または早産した。胎児の早期娩出が多数認められ、どの投与時期における投与でも妊娠中絶現象が認められた。

いずれの投与時期においても催奇形性は認められなかった。

（参考）催奇形性試験（ウサギ）（参照 19）

ニュージーランドホワイト種ウサギ（雌、13 匹/群）を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下（0、0.025、0.075、0.25 µg/kg 体重/日、1 日 2 回に分割）投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日まで行い、妊娠 29 日に剖検して母動物及び胎児に対する影響について検討した。

母動物では、0.25 µg/kg 体重/日投与群の 13 匹中 5 匹で流産が認められた。

胎児では、被験物質投与の影響は認められなかった。

催奇形性は認められなかった。

（参考）d-クロプロステノールを用いた催奇形性試験（ウサギ）（参照 20）

日本白色種ウサギ（雌、10~12 匹/群）を用いた d-クロプロステノールの強制経口（0、0.1、0.5、2.5 µg/kg 体重/日）投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日まで行い、妊娠 28 日に帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかったが、2.5 µg 投与群の 8 匹に膣出血が認められ、そのうちの 7 匹が流産した。体重や摂餌量に投与の影響はみられなかった。

胎児の死亡率、性比および体重に被験物質投与の影響は認められず、外表、