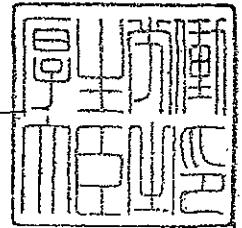




厚生労働省発食安第0619002号
平成20年6月19日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

d1-クロプロステノール

平成20年9月29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 大野 泰 雄

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20年6月19日付け厚生労働省発食安第0619002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dl-クロプロステノールに係る食品規格（食品中の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)

dl-クロプロステノール

1. 概要

(1) 品目名：dl-クロプロステノール

商品名：エストラメイト（牛）、プラネート（豚）

(2) 用途：牛の発情周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巢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。dl-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。

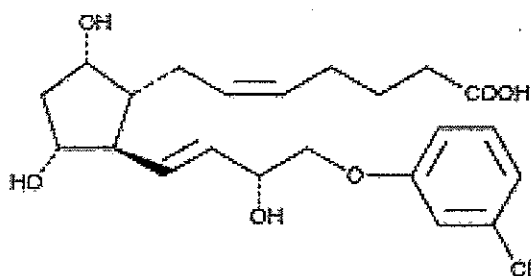
今般の残留基準の設定については、農林水産省より薬事法に基づく（dl-）クロプロステノール又はそのナトリウム塩を有効成分とする注射剤の使用基準の設定（牛の使用禁止期間の変更）に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてdl-クロプロステノールについて食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

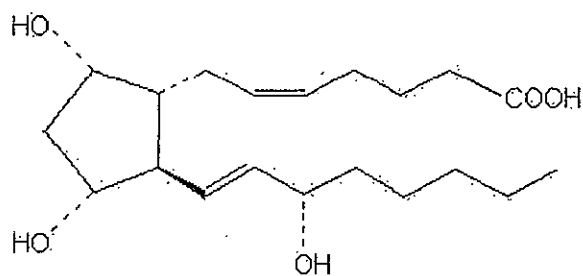
(Z)-7-[(1R, 3R, 5S)-2-[(E, 3R)-4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxybut-1-enyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl] hept-5-enoic acid (IUPAC)

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

(4) 構造式及び物性



dl-クロプロステノール及び鏡像異性体



(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。(d1-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。

今回農林水産省より薬事法に基づく使用基準の設定に係る意見聴取がなされたものについて、下線を付した。

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	12時間
		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	7日
		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. 残留試験結果

(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 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) 組織における残留

- 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。

d1-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 d1-クロプロステノール濃度 (ppb)

試験日 (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 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. 許容一日摂取量（ADI）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 号第 1 項の規定に基づき、平成 20 年 2 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0212007 号により、食品安全委員会あて意見を求めた 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は、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. 諸外国における使用状況

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、牛、豚、馬に使用が認められている。

なお、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いない（平成 20 年 7 月現在）。

6. 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、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。

(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 2月14日	第226回食品安全委員会
平成20年 2月29日	第89回動物用医薬品専門調査会
平成20年 4月10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20年 5月22日	第239回食品安全委員会(報告) 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

●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 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
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	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
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。

