

d-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 d-クロプロステノールを有効成分とする注射剤の承認事項の変更（牛の使用禁止期間の変更：「食用に供するためと殺する前 3 日間又は食用に供するために搾乳する前 12 時間」 → 「食用に供するためにと殺する前 3 日間」）に係る申請がなされたことに伴い、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：d-クロプロステノール (d-cloprostenol)

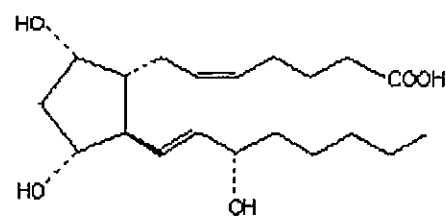
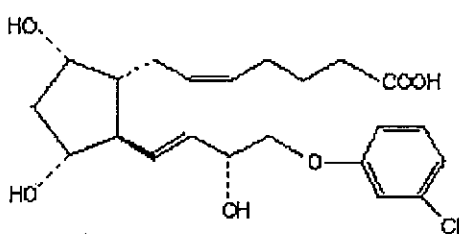
(2) 用途：牛の発情周期の同調、黄体退行遅延（黄体遺残、黄体嚢腫、鈍性発情、機能性黄体を有する無発情）に基づく卵巣疾患の治療、及び豚の分娩誘発
クロプロステノールは、プロスタグランジン F_{2α} の類縁体であり、黄体を退行させ発情を同期化する目的や子宮収縮作用による分娩誘発の目的で汎用されている。

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：

[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) 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～微黄色の粘稠性油またはワックス

融点：約 44.2～44.7℃

溶解性：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 2mL (d-クロプロステノールとして 0.15mg) 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、2mL 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：2mL を 1 回筋肉内に注射する。

豚の分娩誘発：1 mL (d-クロプロステノールとして 0.075mg) を妊娠末期 (112 日又は 113 日) に 1 回筋肉内に注射する。

使用禁止期間は牛で 3 日、搾乳牛から搾乳する際は 12 時間、豚で 1 日とされている。

→ 搾乳牛に係る使用禁止期間の変更を検討

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 分析法の概要

LC/MS/MS 法またはラジオイムノアッセイ法により、対象動物各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 牛における組織中の残留試験

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 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。(検出限界：0.1ppb)

(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。(検出限界：0.1ppb)

(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

使用禁止期間変更の申請に伴い、新たに行われた残留試験

③ 搾乳牛における乳汁中の残留試験

搾乳牛に1頭あたり d-クロプロステノールを 0.15mg 投与した。投与後 2、4、8、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を以下に示す。(検出限界: 2ppt)

(ppt)

投与後時間 (h)	2	4	8	12	24
常用量	90.47±37.85	50.8±9.74	34.8±8.91	21.63±19.65	<2

④ 豚における組織中の残留試験

豚に常用量群は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。(検出限界: 0.1ppb)

(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. 食品健康影響評価

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・排泄が速く、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、本薬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. 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2mL、豚で1mL、馬で1mLを筋肉内に注射するとされており、休薬期間は牛で1日、乳牛で12時間、豚で1日である。

5. 残留基準の設定

本剤については、食品安全委員会の食品健康影響評価の結果を踏まえ、平成18年10月2日付け薬食審第1002002号において、「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。」との答申を得ている。

今般の薬事法に基づく承認事項の変更申請にあたり提出された残留試験の結果によると、投与2時間後にはppbオーダーで検出不能となっており、上記の食品健康影響評価の結果を踏まえると現行の取扱い（一律基準が適用）の変更を必要とするものではない。

(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18年 2月23日	第132回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年 2月24日	第47回動物用医薬品専門調査会
平成18年 3月29日	第50回動物用医薬品専門調査会
平成18年 4月28日	第52回動物用医薬品専門調査会
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	薬事・食品衛生審議会へ諮問
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
平成18年 6月22日	第148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へ通知
平成18年 9月26日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成18年10月 2日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成21年11月 2日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに使用基準の改正について意見聴取
平成21年11月26日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年12月 1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
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○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
鱒淵 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)

d-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。