

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
<b>III. 食品健康影響評価</b>	<b>19</b>
・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 真
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-cloprostenol

### 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-di-hydroxycyclopentyl]-5-heptenoic acid

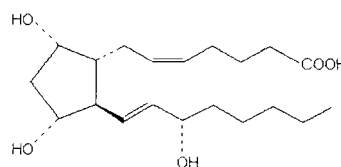
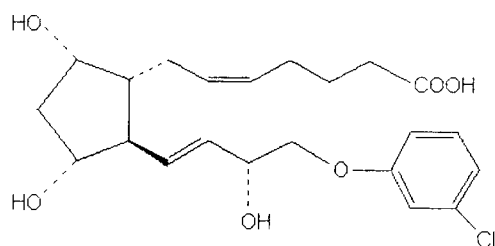
### 4. 分子式

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>6</sub>

### 5. 分子量

424.92

### 6. 構造式



<参考>プロスタグランジン F<sub>2</sub>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 F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>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 PGF<sub>2</sub>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巣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巣疾患の

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。<sup>1</sup>

クロプロステノールのラセミ体のうちの一つである 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 <sup>14</sup>C-dl-クロプロステノール<sup>2</sup>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由で投与量の平均 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。

<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> C(15)の位置に標識（以下、脚注がないものは同様）



表 1.  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$  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/g<sup>3</sup>)、腎臓 (平均 0.123 ng/g<sup>4</sup>)、皮膚 (平均 0.205 ng/g<sup>5</sup>)、注射部位 (平均 0.493 ng/g<sup>6</sup>) 及び胆汁 (平均 0.179 ng/mL<sup>7</sup>) 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<sup>8</sup>) のみで検出された。(参照 5)

<sup>3</sup> 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.02 ng/g) 未満

<sup>4</sup> 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.094 ng/g) 未満

<sup>5</sup> 4 頭中 2 頭平均、2 頭は検出限界 (0.105 ng/g) 未満

<sup>6</sup> 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.053 ng/g) 未満

<sup>7</sup> 4 頭中 2 頭平均、2 頭は定量せず

<sup>8</sup> 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<sup>14</sup>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0.5、10mg/頭）試験が実施され尿中排泄について検討された。

<sup>14</sup>C-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<sup>14</sup>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。<sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup> Cの 濃度（ng/mL）	総 <sup>14</sup> 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、 $\delta$ -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PGF<sub>2</sub> $\alpha$ 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 (未經産肉豚、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 LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub>

動物種	系統	投与経路	LD <sub>50</sub> (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

LD<sub>50</sub> 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、膺スミア、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