

(案)

動物用医薬品評価書

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）
(第2版)

2015年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果及び用法・用量	5
3. 添加剤等	5
4. 開発の経緯及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. ヒトに対する安全性	7
(1) 主剤	7
(2) 添加剤	12
2. 対象動物に対する安全性	12
(1) 泌乳牛における安全性試験	12
(2) 豚における安全性試験	12
3. 再審査期間における安全性に関する研究報告	12
4. 再審査期間における承認後の副作用報告	13
III. 食品健康影響評価	14
・別紙：検査値等略称	15
・参照	16

<審議の経緯>

第1版関係：輸入承認

2006年 2月 20日 農林水産大臣から動物用医薬品の輸入承認に係る食品健康影響評価について要請（17 消安第 11433 号）、厚生労働大臣から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 0217001 号）、関係資料の接受（参照 1～15）

2006年 2月 23日 第 132 回食品安全委員会（要請事項説明）

2006年 2月 24日 第 47 回動物用医薬品専門調査会

2006年 3月 29日 第 50 回動物用医薬品専門調査会

2006年 4月 28日 第 52 回動物用医薬品専門調査会

2006年 5月 11日 第 142 回食品安全委員会（報告）

2006年 5月 11日 から 6月 9 日まで 国民からの意見・情報の募集

2006年 6月 21日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2006年 6月 22日 第 148 回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

第2版関係：再審査

2015年 3月 11日 農林水産大臣から動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について要請（26 消安 6024 号）、関係資料の接受（参照 16、17）

2015年 3月 17日 第 553 回食品安全委員会（要請事項説明）

2015年 3月 31日 第 555 回食品安全委員会（審議）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
寺田 雅昭（委員長）	熊谷 進（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	佐藤 洋（委員長代理）
小泉 直子	山添 康（委員長代理）
坂本 元子	三森 国敏（委員長代理）
中村 靖彦	石井 克枝
本間 清一	上安平 冽子
見上 彪	村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2007年2月13日まで)		
三森 国敏（座長）	小川 久美子	長尾 美奈子
井上 松久（座長代理）	渋谷 淳	中村 政幸
青木 宙	嶋田 甚五郎	林 真

明石 博臣
江馬 眞
大野 泰雄

鈴木 勝士
津田 修治
寺本 昭二

藤田 正一
吉田 緑

要 約

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）について、動物用医薬品承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今般、本製剤の再審査に係る資料が新たに提出された。

本製剤の主剤である 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を示す可能性は低く、発生毒性試験の結果から、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。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、食品を介してヒトの健康に与える影響は無視できるものと考えられる。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられた。

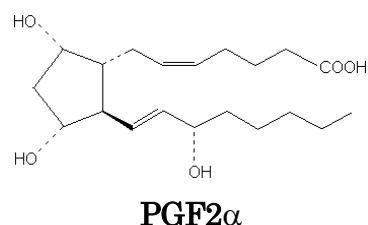
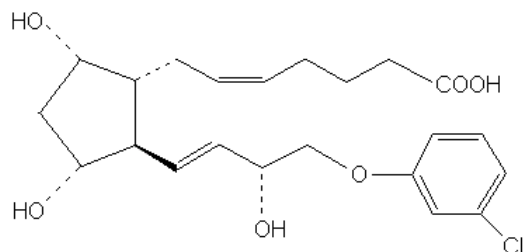
以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、d-クロプロステノールである。本製剤 1 mL 中に d-クロプロステノールが 0.075 mg 含まれている。(参照 2～3)

d-クロプロステノール(d-cloprostenol)



分子式：C₂₂H₂₉ClO₆

分子量：424.92

常温における性状：白色～微黄色の粘調性油又はワックス

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

2. 効能・効果及び用法・用量

国内における使用対象は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、豚の分娩誘発であり、用法・用量は牛で 2 mL、豚で 1 mL を筋肉内に注射するとされている。(参照 4)

3. 添加剤等

本製剤には、溶解補助剤、防腐剤、pH 調整剤及び溶剤が含まれている¹。(参照 4)

4. 開発の経緯及び使用状況

プロスタグランジンは子宮収縮性物質として発見され、その後生体内の組織に広く存在し様々な生理作用を有することが明らかにされている。このうちプロスタグランジン F_{2α} (PGF_{2α}) は牛では子宮内膜上皮細胞等で産生され、卵巢で黄体退行因子として作用する。豚においても同様の効果が認められており、これらの動物においては生理的な黄体退行因子と考えられている。クロプロステノールは PGF_{2α} の合成類縁体で、通常ラセミ体として合成される。ラセミ体のうち、子宮収縮や黄体退行作用の PGF_{2α} 様の生理活性を有するのは d-体のみである。PGF_{2α} 又はクロプロステノールは、後述するようにいずれも投与後速やかに排泄されることから、畜産において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。

¹ 本剤の添加剤の具体的な物質名については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日 内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書案には記載していない。

クロプロステノールを主剤とする動物用医薬品は、すでに国内でラセミ体を用いた製剤が承認され、使用されている。(参照 1～3)

本製剤は d-クロプロステノールを主剤とする注射剤で、同一製剤が既に主として 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いる。(参照 4) また、本製剤は、1991 年にイタリアで認可されて以来、現在 30 か国以上で承認されている。(参照 17)

本製剤は、2006 年 12 月に製造販売承認を受けた後、所定（6 年間²）の期間が経過したため、再審査申請（2013 年 2 月）が行われたものである。

² d-クロプロステノールを有効成分とした動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品としての再審査期間は 6 年とされた。(参照 16)

II. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

① 薬物動態及び残留試験

a. ラットにおける分布、排泄試験

ラットに¹²⁵Iでヨウ素化したd-クロプロステノールを大腿部に筋肉内投与し、4,320分後まで全血、血漿及び肝臓、腎臓、甲状腺、子宮、卵巣、投与部位及び投与と反対側の大腿筋を採取し、放射活性を測定した。血漿中濃度は投与直後（5分後）に最大値を示し、その後減少して12時間後には検出されなくなった。各臓器への分布は速やかで筋肉や腎臓では投与直後（5分後）、肝臓、卵巣、子宮では20分後にC_{max}に達した。その後の消失は速やかで、肝臓におけるT_{1/2}は5.7時間であった。（参照7～10）

b. 乳牛における分布、排泄試験

乳牛（体重約520 kg）に2 mLの製剤を筋肉内注射（クロプロステノール150 µg/頭に相当）し、360分後まで採血してRIA法で血漿中濃度の推移が検討された。T_{max}は約90分、その時のC_{max}は約1,338 pg/mLであり、T_{1/2}は97分であった。

牛（ホルスタイン種、雌）の大腿部に常用量（2 mL）又は2倍量（4 mL）の製剤を筋肉内注射（クロプロステノール150又は300 µg/頭に相当）し、投与1時間、1日、2日後に各3頭から血漿、背部筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、注射部位筋肉及びその周囲の筋肉を採取しRIA法でd-クロプロステノールの分布を確認した。1時間後の被験物質濃度は注射部位において最も高く、次いで注射部位周辺筋肉であった。その他の部位はいずれも1 ppb未満程度が検出されたのみであった。常用量、2倍量とも投与1日後には全試料が検出限界（0.1 ppb）以下となった。

同様の条件で別途行われた試験においても分布、消長ともほぼ同様の結果が認められたが、2倍量投与群の1頭の注射部位で1日後の採取で0.4 ppbが検出された。2日後には全て検出限界以下となったが、さらに確認のため、試験試料の採取を3日後に設定した残留確認試験が実施された。その結果、3日後の注射部位及び周辺の筋肉のいずれからでもd-クロプロステノールは検出されなかった。

乳汁における消長を確認するために、ホルスタイン種の泌乳牛に常用量又は2倍量の製剤を臀部筋肉内に注射し、投与12時間後から12時間毎に72時間までの乳汁を採取し、RIA法でd-クロプロステノールの分泌を確認した。常用量、2倍量ともに12又は24時間後の試料のいずれからでもd-クロプロステノールは検出されなかった。同様の条件で別途行われた試験においても同様に乳汁からd-クロプロステノールは検出されなかった。

また、排泄経路は糞から4割前後、尿から5割強であり、乳汁からの排泄は1%に満たないと報告されている。（参照7～10）

c. 雌豚における分布、排泄試験

豚（体重約100 kg、雌）に1 mLの製剤を筋肉内注射（クロプロステノール75 µg/頭に相当）し、480分後まで採血してRIA法で血漿中濃度の推移が検討された。T_{max}

は 10～120 分とばらつきが認められたが平均では約 37 分で、その時の $C_{\max}$ は 2,216 ～2,266 pg/mL であり、 $T_{1/2}$ は 192 分であった。

雌豚の大腿部に常用量（1 mL）あるいは 2 倍量（2 mL）の製剤を筋肉内注射（クロプロステノール 75 又は 150 μg /頭に相当）し、投与 1 時間、1 日、2 日後に各 3 頭から血漿、背部筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、注射部位筋肉及びその周囲の筋肉を採取し RIA 法で d-クロプロステノールの分布を確認した。1 時間後の被験物質濃度は注射部位において最も高く、注射部位周辺筋肉にも認められたが、その他の部位はいずれも 1 ppb 未満程度が検出されたのみであった。常用量、2 倍量とも投与 1 日後には全試料が検出限界（0.1 ppb）以下となった。同様の条件で別途行われた試験においても分布、消長ともほぼ同様の結果が認められ、投与 1 日後には常用量、2 倍量とも全試料が検出限界以下となった。（参照 7～10）

これらより、対象動物においては、投与 1 日後にはいずれの部位からも d-クロプロステノールは ppb レベルでも検出不可能となり、事実上消失することが確認された。

② 遺伝毒性試験

変異原性については次のような *in vitro* 及び *in vivo* 試験の知見が得られている。（参照 5、6）

表 1 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	313～5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ （ $\pm$ S9）	陰性 ^a
染色体異常試験	培養ヒトリンパ球	23.2～4,990 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （-S9; 2 hr+22 hr）	陰性 ^b
		23.2～4,990 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （+S9; 3 hr+21 hr）	陽性 ^c (2,320 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

a : plate incorporation、pre-incubation のそれぞれを実施。Pre-incubation の最高濃度で生育阻害が認められた。

b : 4,990 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では細胞毒性が認められた。

c : 4,990 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では細胞毒性が認められた。

表 2 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄	10, 20, 40mg/kg 体重/日 単回腹腔内	陰性 ^a

a : 投与群では多染性赤血球に対する成熟赤血球比率の上昇が認められた

上記のように、*in vitro* の試験においては、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で S9 存在条件下の高用量時で陽性と判定される所見が認められたが、骨髄に対して毒性の認められる用量まで投与されたげっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験では陰性であった。このため、d-クロプロステノールが生体にとって問題となるような遺伝毒性を

示す可能性は低いと考えられる。

③ 亜急性毒性試験

a. 21 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（4 週齢 SD 系、雌雄各 3 匹/群）を用いた筋肉内（0、6、40、300 又は 2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日）投与における 21 日間の亜急性毒性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。

一般的な臨床症状観察では、2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雌雄で呼吸数の増加、眼瞼下垂、軟便が認められた。

体重変化では、300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雄において低値が認められ、摂餌量では 300 μg 以上投与群の雌、2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雄で低下が認められた。

眼科的検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では、300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雌雄で PLT の減少、雄で活性化トロンボプラスチン時間の短縮、雌で RBC、Hb の減少が認められ、2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雄でプロトロンビン時間の延長、雌で MCV の増加が認められた。

血液生化学的検査では、40 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雄及び 2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雌で塩素の高値が認められた。300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雄でナトリウム、2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雄で Glob、BUN の増加が認められた。また、300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雄 1 匹、2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の 2 匹で ALT、AST の高値が認められた。

尿検査では、40 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雄、300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雌において pH の低値が認められた。

臓器重量では、300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雄で甲状腺の相対重量の増加、雌で増加傾向が認められた。

剖検では、2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雄の 1 例で甲状腺の拡張が認められた。

病理組織学的検査では、40 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雌で黄体細胞の空胞化が認められた。また 300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の萎縮、雄腎臓で両側性の好塩基性尿細管、2,000 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雄の 1 例で肝臓の多巣性及び単細胞壊死が認められた。

b. 91 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（4 週齢 SD 系、雌雄各 10 匹/群）を用いた強制経口（0、4、20、100 又は 500 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日）投与における 91 日間の亜急性毒性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。

一般的な臨床症状観察では、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

体重変化、摂餌量では 500 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雄で低い傾向が認められた。

眼科的検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、20 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雄及び 100 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の雌で AST、ALT、GGT の高値傾向、100 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上投与群の雄及び 500 $\mu\text{g/kg}$

体重/日投与群の雌では高値が認められた³。また、100 µg/kg 体重/日以上投与群の雄で ChE の高値、500 µg/kg 体重/日投与群の雌雄で LDH の高値、雄で ALP、TP、T.Chol の高値が認められた。

尿検査では、500 µg/kg 体重/日投与群の雄において比重の高値が認められた。

臓器重量では、500 µg/kg 体重/日投与群の雌で腎臓の相対重量の高値が認められた。

剖検では、500 µg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓、腎臓（片側）、卵巣の大型化がそれぞれ 1 例で認められた。

病理組織学的検査では、20 µg/kg 体重/日以上投与群の雄、500 µg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の巣状壊死の発生率増加、20 µg/kg 体重/日以上投与群の雌で黄体細胞の空胞化が認められた。剖検で卵巣の大型化が認められた個体では黄体数の増加が認められた。

最も低い用量で認められた影響は 13 週間投与の雌の黄体細胞の空胞化と雄の肝臓の巣状壊死で、NOAEL は 4 µg/kg 体重/日であった。（参照 5、6）

④ 生殖発生毒性試験

a. 1 世代繁殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 25 匹/群）を用いた強制経口（0、2、10 又は 50 µg/kg 体重/日）投与による 1 世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与は、交配前 8 週から雄は交配成立まで、雌は分娩後 21 日の F₁ 児離乳まで行った。

親動物においては、50 µg/kg 体重/日投与群の雌で妊娠 20 日から全ほ育期間にわたって摂餌量が低下した。25 例中 7 例で早産が認められ、妊娠期間の短縮と出産率の低下が認められた。性周期、交尾率、受胎率には投与の影響はみられなかった。

児動物においては、50 µg/kg 体重/日投与群で早産の影響と考えられるほ育 0 日の生存児数減少、ほ育 4 日生存率の低下、ほ育期間中の体重増加量低下、開眼の遅延が認められた。この他には児動物の臨床観察や感覚反射機能検査に被験物質投与の影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は親動物の雄で 50 µg/kg 体重/日、雌で 10 µg/kg 体重/日、児動物で 10 µg/kg 体重/日であった。（参照 5、6）

b. 発生毒性試験（ラット）

系ラット（SD 系）を用いた強制経口（0、6、30 又は 150 µg/kg 体重/日⁴）投与による発生毒性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 7 日から 17 日までの間行い、妊娠 20 日に帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかったが、150 µg/kg 体重/日投与群の約半数（11/21）で早産あるいは初期流産が認められた。早産は 30 µg/kg 体重/日投与群でも 1 例（1/25）認められた。体重や摂餌量に投与の影響はみられなかった。

流産及び早産と関連して 150 µg/kg 体重/日投与群で胎児の死亡率の増加が認められ

³ 雌の GGP については 500 µg/kg 体重/日投与群の高値傾向のみ。

⁴ 交配の結果用量順に 23、25、25、21 匹の妊娠が確認されたためこれらを用いて試験が実施された。

た。生存胎児の性比⁵や体重に投与の影響は認められなかった。また、150 µg/kg 体重/日投与群で骨化遅延が観察されたが、胎児の外表、内臓及び骨格観察において奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 6 µg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 30 µg/kg 体重/日であった。また、催奇形性は認められなかった。(参照 5、6)

c. 発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（日本白色種、10～12 匹/群）を用いた強制経口（0、0.1、0.5 又は 2.5 µg/kg 体重/日）投与による発生毒性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 日の間行い、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/kg 体重/日投与群の 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、性比及び体重に被験物質投与の影響は認められず、外表、内臓および骨格観察においても奇形の発現率に影響は認められなかった。2.5 µg/kg 体重/日投与群で腎盂拡張の発現率の上昇がみられた。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 0.5 µg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 0.5 µg/kg 体重/日であった。また、催奇形性は認められなかった。(参照 5、6)

⑤ その他の知見

プロスタグランジンはアラキドン酸等から動物の組織で合成される生理活性物質で、様々な種類及び生理的活性を有する一群の化合物であり、A～J の各群に分けられ、さらに側鎖の二重結合の数で 1～3 に分類されている。PGF2αはプロスタグランジンの一種で、血圧上昇、血管収縮、腸管運動亢進、子宮収縮、黄体退行、気管支収縮作用等を有することが知られており、ヒト用の医薬品としても利用されている。d-クロプロステノールはクロプロステノールのラセミ体のうち的一种で PGF2 αの合成類縁体である。

国内では PGF2 α、クロプロステノールのラセミ体がすでに動物用医薬品として使用されており、海外では d-クロプロステノールもすでに使用されている。通常の牛、豚等の食肉中には検出限界である 0.1 ppb 以上のレベルの内因性 PGF2 αが存在しているとされており、薬理作用からこの系統の薬剤の用途は必然的に限定される。さらに排泄が極めて早いことが確認されていることから、クロプロステノールについて EMEA では ADI を設定しつつも MRL の設定は不要であるとしている。FDA では ADI、MRL とともに設定していない。JECFA における評価は実施されていない。(参照 12～14)

⁵ 対照群との比較では有意差が認められたが、これは対照群の性比が低いことに起因するもので、通常の変動の範囲内であった。

以上のことから、本製剤の主剤である 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を示す可能性は低く、発生毒性試験の結果から、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。

(2) 添加剤

防腐剤を含有するが、ヒト用の注射剤にも 0.1w/v%程度添加されて使用されてきており、動物体内における代謝、排泄も速やかであることから、ヒト用医薬品と同レベルの防腐剤の本製剤への含有が食品を介してヒトに与える影響は無視できるものと考えられる。(参照 4) 溶解補助剤及び pH 調整剤は、いずれも食品添加物又は医薬品の添加剤として使用されており、製剤中の含有量も微量である。

以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 対象動物に対する安全性

(1) 泌乳牛における安全性試験

泌乳牛（ホルスタイン種、非妊娠雌 3 頭/群）を用いた 3 日間の筋肉内投与（0、2 又は 20 mL/頭）による安全性試験においては、投与群で投与 2 日から全ての個体で発情徴候が認められた他には、一般状態、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理学的検査のいずれにも投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。(参照 11)

(2) 豚における安全性試験

豚（交雑種（LWD）、雌 3 頭/群）を用いた 3 日間の筋肉内投与（0、1 又は 10 mL/頭）による安全性試験においては、投与群で投与開始前から発情徴候を示した 1 頭を除き全ての個体で投与後 5 日までに発情徴候が認められた他には、一般状態、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理学的検査のいずれにも投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。(参照 11)

3. 再審査期間における安全性に関する研究報告（参照 16、17）

調査期間（2000 年 12 月～2012 年 2 月）中に PubMed を含むデータベース検索を行った結果、安全性に関する報告は認められなかった。

4. 再審査期間における承認後の副作用報告（参照 16、17）

牛に対する安全性について、調査期間（2007 年 2 月～2012 年 11 月）中に延べ 6 施設、580 頭の調査が実施され、全症例において副作用の発現は認められなかった。

豚に対する安全性について、調査期間（2007 年 2 月～2012 年 11 月）中に延べ 15 施設、635 頭の調査が実施され、全症例において副作用の発現は認められなかった。

動物医薬品検査所副作用情報にて副作用発現症例が 1 例報告されている。牛 1 頭でショック症状を呈したが、剖検にて得られた本製剤との最終的な因果関係は不明であった。

III. 再審査における食品健康影響評価

上記のように、本製剤の主剤である 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を示す可能性は低く、発生毒性試験の結果から、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。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、食品を介してヒトの健康に与える影響は無視できると考えられる。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられた。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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と考えられる。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
PG	プロスタグランジン
PLT	血小板
RIA 法	ラジオイムノアッセイ法
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質

〈参照〉

1. ダルマジン輸入承認書添付資料：物理的・化学的試験（未公表）
2. 新編畜産大辞典；養賢堂（1996）
3. ダルマジン輸入承認書添付資料：開発の経緯及び外国における使用状況（未公表）
4. ダルマジン輸入承認申請書（未公表）
5. ダルマジン輸入承認書添付資料：吸入毒性等の特殊毒性に関する試験資料（未公表）
6. ダルマジン輸入承認書添付資料：亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料（未公表）
7. ダルマジン輸入承認書添付資料：吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験資料（未公表）
8. ダルマジン輸入承認書添付資料：残留性に関する試験資料（未公表）
9. PR Reeves: Distribution, elimination, and residue studies in the cow with synthetic prostaglandin estrumate. Journal of agricultural and food chemistry, 1978; 26(1); 152-155 Feb;26(1):152-155
10. Bourne GR, Moss SR, Shuker B: Clearance of the synthetic prostaglandin cloprostenol ("Estrumate") from the milk of cows. Journal of agricultural and food chemistry, 1980; 28(1): 142-144
11. ダルマジン輸入承認書添付資料：安全性に関する試験資料（未公表）
12. EMEA: "Cloprostenol and R-cloprostenol", COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, SUMMARY REPORT (1), 1997
13. EMEA: "Cloprostenol and R-cloprostenol (Extension to goat)", COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, SUMMARY REPORT (2), 2004
14. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY ORIGINAL ABBREVIATED NEW ANIMAL DRUG APPLICATION (ANADA) 200-310
15. 21 CFR § 522.460 Cloprostenol sodium
16. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 ダルマジン（未公表）
17. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 ダルマジン 添付資料（未公表）