

## クロプロステノールの諸外国における評価状況について

## 【現状】

クロプロステノールはプロスタグランジン F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) の合成アナログである。通常は化学合成により光学異性体である d-クロプロステノール、l-クロプロステノールのラセミ混合物が得られる。このうち PGF2 $\alpha$  様の活性を有するのは d 体のみである。動物用医薬品としてラセミ体制剤と、d 体みの製剤が開発されている。クロプロステノールはウシにおいて発情、排卵を起こし、黄体を退行させる黄体退行剤であり、発情周期の同調や、妊娠したウシ、ブタ、ウマにおける分娩誘発にも使用されている。国内においてはラセミ体及び d 体の製剤がすでに使用されている。また、欧州でウシ、ブタ、ウマ、ヤギについて上記の目的で使用されている他、米国等でも使用されている。EMEA(1997 年)においてすでに評価されており、0.075  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の ADI が設定されている。

表. 1 クロプロステノールの各国における承認状況

国名	承認年	対象動物
米国	1982	ウシ
EU	1997	ウシ、ブタ、ウマ(1997)、ヤギ(2004)

【諸外国における評価状況】<sup>1), 2), 3), 4)</sup>

d-クロプロステノール及びl-クロプロステノールについて、EMEA では、1997 年に評価を実施し、ラットの 3 世代生殖毒性試験での NOEL に基づき、0.075  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の ADI が設定されているが、排泄が極めて早いことや使用状況から残留は想定されず、MRL の設定は不要であるとしている。

FDA は製剤の物性や使用状況等から ADI, MRL の設定は不要としている。JECFA においては、評価は実施されていない。

【EMEA の評価】<sup>1), 2)</sup>

ADME、急性、亜急性、生殖毒性、催奇形性及び遺伝毒性の結果から考察を行っている。慢性毒性、発がん性試験は実施されていない。遺伝毒性試験は d-クロプロステノールについて実施されており、*in vitro* で Ames 試験、マウスリンフォーマ試験で陰性、染色体異常試験で陽性結果が出ているものの、*in vivo* の小核試験で陰性であったことから遺伝毒性はないとしている。

ADI はラットの 3 世代生殖毒性試験における NOEL 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日に安全係数 200 を用いて 0.075 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定している。なお、EMEA では、d-クロプロステノール及びl-クロプロステノールについて評価しており、安全係数は種差 10、個体差 10 に加え、本試験がラセミ体を用いていることを考慮した 2 から 200 としている。

## 【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】

表. 2 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMEA	JECFA
試験	—	3 世代生殖毒性試験	—
対象	—	ラット	—
NOEL	—	15 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$	—
SF	—	200	—
ADI	不要と評価	0.075 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$	—

1  
2  
3  
4

表. 3 FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA
急性		LD50 マウス クロプロステノール、R-クロプロステノール ≒350 mg/kgbw : 筋肉内 ラット クロプロステノール >5 mg/kgbw : 静脈内、皮下、筋肉内 >25 mg/kgbw : 経口 ラット R-クロプロステノール >50 mg/kgbw : 皮下、筋肉内	
亜急性		ラット:皮下 1ヶ月 0、12.5、25、50 µg/kgbw/day 全投与群で黄体細胞空胞変性がみられた。 ラット:経口 3ヶ月 0、10、50、150 µg/kgbw/day NOEL 50 µg/kgbw/day ----- マーモセット:経口 3ヶ月 0、10、50、150 µg/kgbw/day 、 0、10、20、50 µg/kgbw/day NOEL 50 µg/kgbw/day	
慢性毒性 (1年間)			
発がん性			
生殖毒性		ラット:経口 3世代:0、15、20、40 µg/kgbw/day NOEL: 15 µg/kgbw/day 生殖毒性認められず。早産に起因する新生児の 生存率のわずかな低下がみられた	
催奇形性		ラット:経口 0、15、25、50、100 µg/kgbw/day 催奇形性は認められず。 ----- ウサギ:皮下 0、0.025、0.075、0.250 µg/kgbw/day 催奇形性は認められず。	
ADI		ラットの3世代試験 NOEL: 15 µg/kgbw/day SF:200(種差 10、個体差 10、ラセミ体化合物での 試験であったこと 2) ADI:0.075µg/kgbw/day	

5  
6  
7  
8  
9  
10

1  
2  
3  
4  
5

表. 4-1 遺伝毒性に関する各種試験についてFDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vitro*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames 試験					—	陰性			
染色体異常試験				ヒトリンパ球	d-クロプロステノール 詳細用量は不明	2320µg/ mL で 陽性			
前進突然変異(tk)				マウスリンフォーマ L5178Y(±S9)	—	陰性			

6 表. 4-2 遺伝毒性に関する各種試験についてFDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vivo*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
小核				マウス骨髓細胞	d-クロプロステノール 用量不明 腹腔内	陰性			

7  
8  
9

【参考資料】

- 10 1) EMEA : COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, CLOPROSTENOL AND  
11 R-CLOPROSTENOL, SUMMARY REPORT(1), 1997  
12 2) EMEA : COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, CLOPROSTENOL AND  
13 R-CLOPROSTENOL, SUMMARY REPORT(2), 2004  
14 3) FDA ANADA 200-310  
15 4) 21CFR § 522.460 CLOPROSTENOL sodium