

資料 3

動物用医薬品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

農林水産省及び厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたプロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤（プリッドテイゾーおよびユニプリッド）に係る食品健康影響評価（平成16年3月19日付 15消安第7075号 及び 厚生労働省発食安第0319002号）については、平成16年6月15日に開催された第12回動物用医薬品専門調査会（座長：三森国敏）において、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

第12回動物用医薬品専門調査会における審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成16年6月24日（木）開催の食品安全委員会（第50回会合）終了後、平成16年7月21日（水）までの4週間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(別添)

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする 牛の発情周期同調剤内挿入剤の食品健康影響評価について(案)

食品安全委員会は食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条 1 項第 8 号の規定に基づき、農林水産大臣から、「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調剤内挿入剤(プリッド テイゾー 及び ユニプリッド)」について、同法第 24 条 1 項第 1 号の規定に基づき厚生労働大臣から「プロゲステロン」、「安息香酸エストラジオール」について、意見を求められた。(平成 16 年 3 月 19 日、関係書類を接受)

本製剤の有効成分はプロゲステロンと安息香酸エストラジオールであり、家畜(牛)の発情周期を同調させ、発情・排卵を短時日の間に集中して誘起させるために用いられる。

1. 牛の発情周期同調剤について^(1,2)

性成熟に達した雌牛は 18~24 日、平均約 21 日の周期で卵胞成熟、排卵、黄体形成、黄体退行を繰り返す。この周期を発情周期と呼ぶが、これはホルモンの濃度変化等の内分泌環境の変化によって制御されると考えられている。

発情周期同調剤はこの内分泌環境を人工的に再現し、発情周期をコントロールするものであり、現在実用化されている主なものには、発情周期中の黄体期をプロゲステロンで延長するもの、あるいはプロスタグランジンで短縮するものがある。これらは、すでに我が国を含め欧米を始めとした世界各国で広く用いられている。

プロゲステロンは、黄体が形成され維持される黄体期(約 15 日)に分泌量が増加し、黄体の退行に伴って低下する。通常はこの後に卵胞成熟、排卵と発情周期が進むが、外部からプロゲステロンを持続投与することにより、黄体期の環境を維持・再現し、黄体期を延長して卵胞成熟、排卵を抑制することができる。黄体期が適切に延長されれば、投与開始時の発情周期の時期にかかわらず投与終了後一定期間に発情が同調される。ただし、長期にわたって投与した場合、発情は同調しても黄体期の延長に伴う卵子の老化により受胎率が低下するとされ、投与期間が短い場合は、投与開始時の発情周期によっては投与終了後も内因性のプロゲステロンにより黄体期が維持され、発情の同調が不完全となる。

エストラジオールをプロゲステロン投与開始時に単回投与することにより、黄体退行が誘発(開花期黄体が存在する場合)もしくは機能性黄体の発達が抑制(黄体期の初期に投与開始する場合)され、比較的短いプロゲステロンの投与期間でも効率よく発情を同調させることができることが知られており、筋肉注射等で併用されることが多い。

2. 主成分について^(2,3)

2-1. プロゲステロン(progesterone)

プロゲステロンは 21 個の炭素を持つステロイドで、主として黄体で合成・分泌されるステロイドホルモンであり、事実上唯一の天然ゲスターゲンである。プロゲステロンの典型的な役割は、着床に備えて子宮を調整すること、そして妊娠を維持することである。プロゲステロンは黄体ホルモンとも呼ばれ、その分泌は排卵直前から活発となり始め、卵子が受精しない場合は黄体の退化と共に分泌が停止する。黄体によるプロゲステロンの産生は脳下垂体からの黄体形成ホルモンの放出により制御されている。妊娠していない女性では、プロゲステロンの濃度上昇は黄体形成ホルモンの周期的放出を阻害し、そしてレベルがより高くなると濾胞刺激ホルモンの産生を阻害する。受精が起こった場合は黄体の肥大と共に分泌が促進される。なお、胎盤の形成が進むとプロゲステロンの分泌は黄体から胎盤に移行する。

エストロゲンと協同的あるいは拮抗的に作用して、様々な生理作用を引き起こすことが知られている。プロゲステロンはエストロゲンの作用の一部に対抗するが、プロゲステロンがその生物学的反応を発揮するにはエストロゲンによる前刺激が必須である。エストロゲンと協同的な作用としては、子宮内膜の肥厚と子宮腺の分岐の促進による受精卵の着床促進、下垂体前葉からの黄体形成ホルモン分泌抑制による排卵抑制があり、拮抗的な作用としては動物の発情の抑制、ヒトの月経抑制、また妊娠の維持がある。その他、体温上昇作用、乳腺組織増殖、子宮筋静止作用などを有する。

経口投与された場合、消化管で吸収されるものの肝初回通過効果により急速に不活化され、投与されたうち生体で利用されるのは10%より少ないとされる。このため、ヒトの臨床的には通常筋肉内に注射される。

成人婦人血漿中の濃度は卵胞期1ng/mL以下、黄体期には8ng/mL程度であるとされる。妊娠中には最高160ng/mL程度まで上昇する。

畜産においては、発情周期同調剤としての用途の他、一部の国では肥育促進の目的でも使用されている。

2-2.安息香酸エストラジオール(estradiol benzoate)

安息香酸エストラジオールはエストラジオールをベンゾイル化して合成されるが、生体内でエストラジオールに代謝される。エストラジオールとほとんど同じ挙動や生理活性を示すが、吸収、分解、排泄がやや遅く、効果が持続する特徴があるとされる。

エストラジオールは18個の炭素を持つステロイドで、最も作用の強い天然エストロゲンである。主として卵巣及び胎盤で合成・分泌される。エストラジオールは細胞内レセプターに高い親和性と高い特異性で結合し、主にレセプターを介した機序によりその生物学的作用を発揮する。ほ乳類では卵巣や乳腺の発育を促進し、付属性腺に働いて第二性徴を促す。妊娠していない雌では、エストラジオールは月経周期の黄体期中はプロゲステロンと相乗的に作用して次の周期に至る事象を開始する。また、下垂体の卵巣刺激ホルモンは卵巣におけるエストラジオール合成を促進し、合成されたエストラジオールは下垂体に作用して卵巣刺激ホルモンの分泌を抑制するという、いわゆる負のフィードバック機構で血中濃度が調節されている。妊娠動物では胎盤でも合成される。

従来製の剤は、経口投与された場合、他のステロイドホルモンと同様肝初回通過時に不活化され、硫酸又はグルクロン酸抱合されて胆汁中や尿中に排泄される。しかしながら、エストラジオールの細粒製剤は経口投与でも効果を発揮することから治療に利用されている。

成人婦人血漿中の濃度は、排卵直前にピークに達し(40-200pg/mL)、排卵後急速に低下する(10-30pg/mL)とされる。

畜産においては、発情周期同調剤としての用途の他、一部の国では肥育促進の目的でも使用されている。

3. 製剤について⁽¹⁾

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用腔内挿入剤(以下プリッド)は、投与時に一時に放出されるようカプセルに内包された安息香酸エストラジオール(動物体内で速やかに17 β -エストラジオールに代謝)と、徐放化加工されたプロゲステロンからなる製剤である。本剤を12日間牛の腔内に留置後、除去すると4日以内に発情が起こるとされている。本製剤については既に欧米を初めとして世界各国で広く使用されている。我が国においてはプロゲステロンのみを含有する発情周期同調用の製剤が既に承認され使用されている。

4. プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤の安全性に関する知見等について

ヒトに対する安全性について^(2,4,5,6,7)

プロゲステロン、安息香酸エストラジオールは天然型のホルモンであり、経口避妊薬やホルモン補充療法等、ヒト臨床上で広く利用されている。

プロゲステロンの臨床上の副作用として、まれに肝機能異常、浮腫、体重増加が現れることがあり、また、発疹等の過敏症状、悪心・嘔吐、下痢、まれに頭痛、眠気、倦怠感等が現れることがあるとされる⁽⁴⁾。また、遺伝毒性発がん性があるとする報告はなく、JECFA においては、ADI を 0.033 mg/kg 体重/日と設定している⁽⁵⁾。

エストラジオールの臨床上の副作用として、大量継続投与により高カルシウム血症、ナトリウムや体液の貯留、消退出血、不正出血、経血量的変化、乳房の痛みや緊満感が、長期連用でまれに血栓症、エストロゲン依存性腫瘍、子宮筋腫の悪化促進等が見られるとされる。閉経後の長期投与は子宮出血、子宮内膜がんの危険度が高いとされる⁽⁴⁾。

エストラジオールについて IARC は「実験動物にがんを起こすことを示す十分な証拠がある」としてグループ 2A に分類している。また、Ames 試験では陰性であるものの、いくつかの *in vitro* 及び *in vivo* の試験の結果から、エストラジオールの代謝物による DNA 付加体形成及び DNA の酸化傷害を介した弱い遺伝毒性を有する可能性が示唆されており、EU はこの遺伝毒性が動物における発がん性に重要であるとしている。一方、JECFA においては、動物における発がん性はホルモンレセプターとの相互作用の結果である確率が最も高いとし、ADI を 0.05µg/kg 体重/日と設定している^(5,6,7)。

どちらのホルモンも、経口投与された場合、他のステロイドホルモンと同様肝初回通過時に不活化されるため、効果は低い。天然型ホルモンは通常広く食肉中に存在しており、さらにはヒト体内にも存在する内因性の物質であることから、発情周期同調剤のごく一時的に限定量が使用される場合については国際的にも、食品中の残留量が通常の生理的変動の範囲内である限りにおいて、食品を通じて新たなリスクをもたらすことはないと考えられている。

本製剤については、主剤について卵巣摘出牛及び乳牛における投与試験において、血液及び乳中のプロゲステロン及びエストラジオール濃度の測定が実施されている。

【卵巣摘出雌牛におけるホルモン濃度】⁽⁸⁾

7 頭の卵巣摘出雌スイス赤牛に製剤を使用法に従って投与した。投与前後及び投与期間中に血液を採取(1 日目投与直前及び投与 0.5,1,1.5,2.5,8 時間後、2-11 日目各 1 回、12 日目製剤除去直前及び除去 0.5,1,1.5,2.5,8 時間後)し、RIA 法によりプロゲステロン及びエストラジオール濃度を測定した。

血漿中プロゲステロン濃度のベースラインは 0.5ng/mL であった。製剤投与後プロゲステロン濃度は速やかに上昇し、1 時間後に 4ng/mL に達した。最高血漿中濃度は投与後 90 分後に認められ 4-6ng/mL であった。5 時間後には 4ng/mL、8 時間後には 3ng/mL に低下し、この濃度は 4 日目まで持続した。その後は 2ng/mL まで低下し、この濃度は 12 日まで持続した。製剤の除去後は 30 分以内に 1ng/mL 未満まで低下した。

血漿中エストラジオール濃度は投与 2.5 時間後にはほぼ最高値(7pg/mL 程度)に達した。その後 2 日目まで持続したが 3 日目には低下し始め、6 日目にはベースライン値となった。

【乳牛におけるホルモン濃度】⁽⁹⁾

5 頭のホルスタイン雌牛に製剤を使用法に従って投与した。投与前日から投与後 15 日ま

での毎日、1日1回血液を採取しプロゲステロン及びエストラジオール濃度を測定した。乳汁については試験期間中の午前午後1回ずつ採取し、これを混合したものを試料とした。投与当日については投与12時間後の試料も採取した。なお、試験に用いた乳牛の発情周期は様々であった。

プロゲステロン濃度は投与前の血漿中で0.8-5.4ng/mL、乳汁中で1.0-4.9ng/mL、製剤投与12時間後では血漿中で1.0-7.8ng/mL、乳汁中で1.6-9.2ng/mLを示した。投与12時間後の濃度は高い群と低い群に別れ、高い群では日数経過と共に概ね濃度は低下したが、低い群ではほぼ同程度の濃度が維持された。投与最終日の濃度は血漿中で0.8-2.8ng/mL、乳汁中で1.0-2.6ng/mLであった。製剤除去後の濃度は血漿中で0.2-0.7ng/mL、乳汁中で0.2-1.0ng/mLであった。対照群では試験期間中に血漿中0.2-5.6ng/mL、乳汁中0.6-7.6ng/mLの範囲で変動した。血漿中と乳汁中の濃度変化は概ね同傾向を示していた。濃度の変動は発情周期によるものと考えられる。

エストラジオール濃度は投与前の血漿中で6.2-13.7ng/mL、乳汁中で9.2-17.2ng/mLを示した。製剤投与12時間後では血漿中で最大148.7ng/mLに上昇した。乳汁中でも1頭で85.6ng/mLに上昇した個体が認められたが、他の個体では上昇は認められなかった。投与後1日では血漿中で7.0-15.7ng/mL、乳汁中で10.8-17.2ng/mLに戻り、この状態は製剤除去まで持続した。対照群では試験期間中に血漿中4.6-167.1ng/mL、乳汁中7.2-70.2ng/mLの範囲で変動した。対照群の変動は発情周期によるものと考えられた。一方投与群では、投与12時間後の一過的上昇の後には、大きな変動は認められなくなった。

以上の結果から、製剤の使用によるプロゲステロン及びエストラジオール濃度の変動は、通常の生理的変動の範囲内であり、投与終了後には速やかに消失すると考えられる。

牛に対する安全性試験⁽¹⁰⁾

ウシにおける安全性試験として、次の試験が実施された。

ウシにおける安全性試験

14～15ヶ月齢の性成熟に達したホルスタイン雌牛各4頭に、常用量、3倍用量を12もしくは24日間投与した。対照群にはプラセボデバイスを12あるいは24日間投与した。

一般状態の観察では、全ての試験群で外陰部に白血球と有核上皮細胞を含む白濁粘液の漏出が認められた。体重変化、摂餌量、血液学的検査に異常は認められなかった。血液生化学的検査では、3倍用量群の12日目でグロブリンの増加及びアルブミン/グロブリン比の低下が認められた。ただし、グロブリンの増加幅及びA/G比の低下度合いはわずかであった。他に投与に起因すると思われる影響は認められなかった。

投与終了翌日の剖検では、対照群を含め膣内腔に軽度の白濁粘液貯留、膣弁付近に軽度の赤色点散在が認められた。対照群では子宮外口付近に潰瘍が認められた。病理組織学的検査では3倍用量群で赤色点部に中程度の細胞浸潤巣が、対照群と常用量群で軽度の出血が認められた。投与終了8日後の剖検では、常用量群で膣弁付近に軽度の赤色点散在が認められた。病理組織学的検査では常用量群の赤色点部に軽度の出血が認められた。その他に投与に起因する異常は認められなかった。

なお、試験中に死亡した個体はなかった。

スズの移行性試験

また、シリコン基材に含有されているスズについて3種の溶出試験が実施されている。

1) *in vitro* スズ溶出試験

動物用医療用具基準(平成9年農林水産省告示第1481号)の動物用受精卵回収用バルーンカテーテル基準の溶出試験条件において、スズの溶出は認められなかった。

2) *in vivo* 血中濃度試験

乳用未経産牛 5 頭に製剤を投与し、投与 3 日前から 21 日後までの間に 11 回採血し、血漿中のスズ濃度を分析したところ、いずれの試料からもスズは検出されなかった。

3) *in vivo* 組織中濃度試験

ホルスタイン雌牛 3 頭に製剤を投与し、12 日間留置後に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、子宮中のスズ濃度を分析した。なお、投与を行わない牛 1 頭を対照群とした。投与群の 1 例及び対照群で肝臓から 0.02 μ g/g のスズが検出された他はいずれも不検出であった。

その他⁽¹⁾

主剤のプロゲステロン及び安息香酸エストラジオールについては日本薬局方適合品が使用される。製造工程における品質管理としてプロゲステロンの溶出試験、安息香酸エストラジオール含有カプセルの崩壊試験等が規格として設定されており、主剤の過剰投与がないことは確認されている。

5. 食品健康影響評価について

上記のように、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤は、投与と同時に放出される安息香酸エストラジオールと投与期間中徐放されるプロゲステロンを主剤とする製剤である。

安息香酸エストラジオールは生体内で 17 β -エストラジオールに代謝され、エストロゲンとしての生理作用を示す。プロゲステロン及び 17 β -エストラジオールについては天然型のホルモンであり、かつ本製剤が所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるホルモン濃度がウシの内因性ホルモンの生理的変動の範囲を超えて残留する可能性は極めて低いと考えられる。

これらのことから、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤については、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と考えられる。

参考資料

- 1) TZV-503 輸入承認書添付資料：起源又は発見の経緯、外国での使用状況等に関する資料(未公表)
- 2) TZV-503 輸入承認書添付資料：効力を裏付ける試験資料(未公表)
- 3) Goodman&Gilman's 薬理学 第10版；廣川書店
- 4) 第十四改正日本薬局方解説書；廣川書店
- 5) WHO Food Additives Series 43(estradiol-17 β , progesteron, testosterone)
- 6) ASSESSMENT OF POTENTIAL RISKS TO HYMAN HEALTH FROM HORMONE RESIDUES IN BOVINE MEAT AND MEAT PRODUCTS；SCVPH(1999)
- 7) REVIEW OF PREVIOUS SCVPH OPINIONS OF 30 APRIL 1999 AND 3 MAY 2000 ON THE POTENTIAL RISKS TO HUMAN HEALTH FROM HORMONE RESIDUES IN BOVINE MEAT AND MEAT PRODUCTS；SCVPH(2002)
- 8) TZV-503 輸入承認書添付資料：吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料(未公表)
- 9) TZV-503 輸入承認書添付資料：残留性に関する資料(未公表)
- 10) TZV-503 輸入承認書添付資料：当該動物の安全性に関する資料(未公表)
- 11) TZV-503 輸入承認書添付資料：物理的・化学的・生物学的性質、規格、検査方法等に関する資料(未公表)