

エチプロストン毒性試験等結果一覧

物質名:エチプロストン

エチプロストンはプロスタグランジン F2 α (PGF2 α)の合成アナログである。

対象、用量・用法

ウシ及びブタの繁殖用薬として EU、アジア、オーストラリア等で広く使用されている。効能・効果は「黄体退行誘発」、「性周期同調」、「妊娠中絶」あるいは「鈍性発情」や「慢性子宮内膜炎」の治療等で使用国によって若干異なっているが、発情、排卵を起こし、黄体を退行させる黄体退行剤である。国内においてはウシの性周期の同調と黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、ブタの分娩誘発の目的で使用されている。

ポイント

- ・ADI 設定のためのフルパッケージはないが、亜急性、催奇形性のデータはあり、認められた影響はいずれも薬理作用に起因すると考えられる
- ・効果から、承認外使用は想定されない
- ・通常の使用形態であれば残留の懸念はない
- ・類似薬のクロプロステノールが過去に評価されているが、同様の理由から ADI の設定は不要とした

A D I

(EMEA)

ADI は設定していないが、最終的に毒性が低く、排泄が早いことから MRL の設定は不要であると評価している。

	毒性試験(薬事資料の概要)	毒性試験等(EMEA)
【急性】	LD ₅₀ : マウス: 雄 226mg/kgbw、雌 195mg/kgbw(経口) 雄 147mg/kgbw、雌 228mg/kgbw(筋注) ラット: 雄 650mg/kgbw、雌 434mg/kgbw(経口) 雌雄とも 73mg/kgbw(筋注)	低いと記載
【亜急性】	・ラット 21 日間 筋注 0、0.6、3、15 mg/kg 体重/日 0.6: 呼吸異常(薬理作用)、腹臥、円背。 3: 呼吸異常(薬理作用)、腹臥、円背。雄にプロトロンビン時間の短縮。雌に BUN の高値。尿 pH の低下。雄に唾液腺絶対重量の低値。卵巣の白色化(薬理作用)。雄で精嚢と前立腺の矮小化。 15: 呼吸異常(薬理作用)、腹臥、円背。雄に体重増加量の低値。雄にプロトロンビン時間の短縮。雌に活性化部分トロンボプラスチン時間の延長。雄に BUN の高値。雌に Na の高値。尿 pH の低下。雄に唾液腺絶対重量の低値。雄に肺、脾臓及び副腎の相対重量の高値、雌に脳絶対重量の低値。卵巣の白色化(薬理作用)。雄で精嚢と前立腺の矮小化。投	・ラット 100、300、1000 μg/kg 体重/日 期間、経路記載無し 肝臓、心臓、脾臓重量のわずかな増加が認められたが、病理組織学的所見は認められなかった。 NOEL: 300μg/kg 体重/日 ・イヌ 0.1、0.3、1 mg/kg 体重/日 期間、経路記載無し 異常便、嘔吐が認められた。 NOEL: 0.3mg/kg 体重/日

	与部筋肉の退色、内出血、壊死が雄で3例、雌で2例。唾液腺の矮小化が1例。 NOEL 決定できず(薬理作用) ・ラット 13週間 経口 0、0.1、0.3、1 mg/kg 体重/日 0.1:— 0.3:雄で脾臓重量のわずかな増加(剖検、病理組織学的検査に異常なし)。 1:雄で心臓、肝臓、脾臓重量のわずかな増加(剖検、病理組織学的検査に異常なし) NOAEL 1 mg/kg 体重/日 ・イヌ 13週間 経口 0、0.1、0.3、1 mg/kg 体重/日 0.1:異常便。 0.3:異常便。血清アルブミンの低値、グロブリンの高値。 1:異常便。嘔吐。雌で体重増加量のわずかな低値。血清アルブミンの低値、グロブリンの高値。 異常便は対照群も含めて認められたが、その割合は用量相関的に増加傾向が認められた。 NOEL 決定できず	
【慢性】	慢性毒性試験は実施されていない。	慢性毒性試験は実施されていない。
【発がん性】	発がん性試験は実施されていない。	発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性がないこと、化学構造が発がん性に示すものではないことから、発がん性試験は要求されないと評価している。
【繁殖毒性・催奇形性】	【催奇形性試験】 ・ラット 筋注 0、0.01、0.02、0.05 mg/kg 体重/日(妊娠6-15日投与) 0.01:— 0.02:— 0.05:1例に流産。 催奇形性は認められなかった。 NOAEL 母動物 0.02 mg/kg 体重/日、胎児 0.05 mg/kg 体重/日 ・ウサギ 筋注 0、0.1、0.3、1 µg/kg 体重/日(妊娠6-18日投与) 0.1:— 0.3:3/13例に流産 1:10/14例に流産。1/30例に内反足。 NOAEL 母動物 0.1 µg/kg 体重/日、胎児 0.3 µg/kg 体重/日	ラット、ウサギ:用量記載無し 薬理作用以外は認められないと記載

【遺伝毒性】	<i>in vitro</i> 試験 Ames 試験 陰性 CHO 染色体異常試験 +S9 で陽性、-S9 で陰性 <i>in vivo</i> 試験 小核試験 陰性 これらから、in vitro では陽性所見が認められたが、in vivo では認められないことから遺伝毒性は問題ないと結論している。	<i>in vitro</i> 試験 Ames 試験 陰性 染色体異常試験 +S9 で最高用量で陽性、-S9 で陰性 前進突然変異試験 陰性 <i>in vivo</i> 試験 小核試験 陰性 遺伝毒性はないと判断している。
【その他】	ADME 試験、残留試験、薬理試験	ADME 試験、残留試験。