

エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤(プロスタベットC)及び豚の注射剤(プロスタベットS)の再審査に係る食品健康影響評価について(案)

1. プロスタベットC及びプロスタベットSについて^{(1),(2)}

プロスタベットC及びプロスタベットSについては、平成8年12月11日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はエチプロストントロメタミンである。

②効能・効果

効能・効果はプロスタベットCでは牛の性周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巢疾患(黄体遺残、黄体嚢腫)の治療、プロスタベットSでは豚の分娩誘発である。

③用法・用量

プロスタベットCは性周期の同調に用いる場合、1頭当たり2mL(エチプロストントロメタミンとして5.0mg、エチプロストンとして3.897mg)を11日間隔で2回筋肉内に注射する。なお、排卵後5～16日の黄体期にある牛に対しては2mLを1回筋肉内に注射する。黄体退行遅延に基づく卵巢疾患の治療に用いる場合、1頭当たり2mLを1回筋肉内に注射する。なお、注射後11日以内に発情を示さない場合は同様に2回目の注射を行う。休薬期間は4日間である。

プロスタベットSは妊娠末期(妊娠112～113日)の豚、1頭当たり2mL(エチプロストントロメタミンとして1.7mg、エチプロストンとして1.325mg)を1回筋肉内に注射する。休薬期間は3日間である。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について^{(3),(4)}

主剤のエチプロストントロメタミンはプロスタグランジン $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$)の合成類縁体であり、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。EMEA では認められた毒性が低く、排泄が早いことから MRL 設定不要とされており、AU でも MRL 設定不要物質リストに記載されている。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁵⁾

調査期間中のBIOSISを含むデータベース検索の結果、プロスタベットSについて副作用報告が2報あった。副作用のうち頻呼吸、不安、頻尿、脱糞は分娩生理との関連性が強いが、流涎については薬剤との関連性が否定できないとされている。このため使用上の注意に流涎を追加記載することとしている。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁵⁾

牛に対する安全性については調査期間中に598頭の使用成績調査及び113頭の臨床試験が実施され、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされている。

豚に対する安全性については調査期間中に381頭の使用成績調査及び61頭の臨床試験が実施され、それぞれ4/381頭、2/61頭に副作用の発現がみられた。副作用の内容は排便頻度増加、呼吸数増加、頻尿であり、これらは薬剤による作用ではなく分娩生理との関係から生じた反応であるとしている。

3. 再審査に係る評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に豚において2報及び6頭の副作用報告があったが、薬剤投与に関連する可能性がある症状は流涎であった。その他に安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。本剤は牛及び豚に筋肉内投与されるが、日本においてエチプロストンの ADI は設定されていないことから、別添のとおり評価を実施した。

エチプロストンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低く、催奇形性試験の結果から、選択的な催奇形性もないと認められる。毒性試験において認められた主な影響はいわゆる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、この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、ほとんどの試験において投与3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エチプロストン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。

これらのことを考慮すると、エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤(プロスタベットC)及び豚の注射剤(プロスタベットS)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。

<参考資料>

- (1) プロスタベットC再審査申請書（未公表）
- (2) プロスタベットC再審査申請書（未公表）
- (3) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS ; ETIPROSTON TROMETHAMINE
SUMMARY REPORT
- (4) Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority ; Uses of substances where maximum residue limits are not necessary
- (5) プロスタベットC及びプロスタベットS再審査申請書添付資料：使用成績等の調査概要