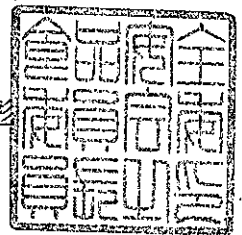


府食第534号
平成19年5月31日

農林水産大臣臨時代理
国務大臣 若林 正俊 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年4月21日付け17消安第13900号をもって貴省から当委員会に対し意見を求められた「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）」に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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）が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。

動物用医薬品評価書

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
(プロスタベツトC)及び豚の注射剤(プロスタベツトS)の
再審査に係る食品健康影響評価について

2007年5月

食品安全委員会

〈目次〉

	頁
1. プロスタベットC及びプロスタベットSについて	2
2. 再審査における安全性に関する知見について	2
3. 再審査に係る食品健康影響評価について	2
4. 参考資料	3
(別添) 動物用医薬品評価書 エチプロストントロメタミンの食品健康影響評価について	

〈審議の経緯〉

平成18年 4月24日	農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成18年 4月27日	第141回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年 4月28日	第51回動物用医薬品専門調査会
平成18年10月16日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成19年 2月28日	第1回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成19年 3月13日	第70回動物用医薬品専門調査会
平成19年 4月19日	第187回食品安全委員会(報告)
平成19年 4月19日	
— 5月18日	国民からの意見情報の募集
平成19年 5月29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
平成19年 5月31日	第192回食品安全委員会(報告)
	同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣へ通知

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで	平成18年12月20日まで	平成18年12月21日から
委員長 寺田 雅昭	委員長 寺田 雅昭	委員長 見上 彪
委員長代理 寺尾 允男	委員長代理 見上 彪	委員長代理* 小泉 直子
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

*平成19年2月1日から
**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

	平成19年2月12日から
三森 国敏(座長)	三森 国敏(座長)
井上 松久(座長代理)	井上 松久(座長代理)
青木 宙 津田 修治	青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 寺本 昭二	明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 長尾 美奈子	江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 中村 政幸	小川 久美子 林 眞
小川 久美子 林 眞	渋谷 淳 平塚 明
渋谷 淳 藤田 正一	嶋田 甚五郎 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑	鈴木 勝士 吉田 緑
鈴木 勝士 津田 修治	

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員〉

三森 国敏(座長)
林 眞(座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

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

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(6年)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巣疾患(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巣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 F₂α(PGF₂α)の合成類縁体であり、ウシ及びブタの繁殖用薬として EU 諸国、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、オーストラリアでも 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についてブタの副作用報告が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、頻呼吸、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. 再審査に係る食品健康影響評価について

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つ

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 オーダーで検出限界未満となる。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。

4. 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S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

動物用医薬品評価書

エチプロストントロメタミン

2007年5月

(2009年1月 一部改訂)

食品安全委員会

目次

○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄	7
(1) 投与試験(ラット)	7
(2) 投与試験(牛)	7
(3) 残留性試験(牛)	8
(4) 投与試験(豚)	8
(5) 残留性試験(豚)	8
2. 急性毒性試験	9
3. 亜急性毒性試験	9
(1) 21日間亜急性毒性試験(ラット)	9
(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット)	9
(3) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)	10
4. 慢性毒性試験	10
5. 生殖発生毒性試験	10
(1) 催奇形性試験(ラット)	10
(2) 催奇形性試験(ウサギ)	10
6. 遺伝毒性試験	11
7. 一般薬理試験	11
(1) 一般行動への作用	11
(2) 胃腸管蠕動への作用	12
(3) 運動活性への作用	12
(4) カラゲニン誘発浮腫への作用	12
(5) アラキドン酸誘発肺血栓症への作用	12
(6) 心血管系、呼吸器系、神経系への作用	12

(7) 子宮運動への作用	12
8. 対象動物における安全性試験	12
(1) 安全性試験(牛)	12
(2) 安全性試験(豚)	13
9. その他の知見について	13
Ⅲ. 食品健康影響評価について	14
・表 3	15
・別紙 1: 検査値等略称	16
・参照	17

〈審議の経緯〉

2005年 11月 25日	残留基準告示（参照1）
2006年 10月 16日	厚生労働大臣より残留基準の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1016001号）、関係書類の接受
2006年 10月 19日	第164回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 2月 28日	第1回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2007年 3月 13日	第70回動物用医薬品専門調査会
2007年 4月 19日	第187回食品安全委員会（報告）
2007年 4月 19日	より2007年 5月 18日 国民からの御意見・情報の募集
2007年 5月 29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
2007年 5月 31日	第192回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
2008年 10月 23日	厚生労働省医薬食品局食品安全部長より食品健康影響評価結果に関する疑義について（照会）（食安発第1023001号）
2008年 11月 11日	内閣府食品安全委員会事務局長より厚生労働省医薬食品局食品安全部長あてエチプロストントロメタミンの食品健康影響評価の解釈について（回答）
2008年 11月 13日	第262回食品安全委員会（照会及び回答事項説明）
2008年 12月 1日	第102回動物用医薬品専門調査会
2009年 1月 13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
2009年 1月 15日	第269回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知（エチプロストントロメタミンの食品健康影響評価結果の解釈について（回答）に伴う一部改訂）

〈食品安全委員会委員〉

（平成18年12月20日まで）

寺田 雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

（平成18年12月21日から）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*平成19年2月1日から

**平成19年4月1日から

<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11日まで)

三森	国敏	(座長)	
井上	松久	(座長代理)	
青木	宙	津田	修治
明石	博臣	寺本	昭二
江馬	眞	長尾	美奈子
大野	泰雄	中村	政幸
小川	久美子	林	真一
渋谷	淳	藤田	正一
嶋田	甚五郎	吉田	緑
鈴木	勝士		

(2007年9月30日まで)

三森	国敏	(座長)	
井上	松久	(座長代理)	
青木	宙	寺本	昭二
明石	博臣	長尾	美奈子
江馬	眞	中村	政幸
小川	久美子	林	真一
渋谷	淳	平塚	真明
嶋田	甚五郎	藤田	正一
鈴木	勝士	吉田	緑
津田	修治		

(2008年3月31日まで)

三森	国敏	(座長)	
井上	松久	(座長代理)	
青木	宙	寺本	昭二
今井	俊夫	頭金	正博
今田	由美子	戸塚	恭一
江馬	眞	中村	政幸
小川	久美子	林	真一
下位	香代子	山崎	浩史
津田	修治	吉田	緑
寺岡	宏樹		

(2008年4月1日から)

三森	国敏	(座長)	
井上	松久	(座長代理)	
青木	宙	寺本	昭二
今井	俊夫	頭金	正博
今田	由美子	戸塚	恭一
江馬	眞	中村	政幸
小川	久美子	能美	健彦
下位	香代子	山崎	浩史
津田	修治	吉田	緑
寺岡	宏樹		

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)

三森	国敏	(座長)
林	眞	(座長代理)
渋谷	淳	
嶋田	甚五郎	
鈴木	勝士	
寺本	昭二	
平塚	明	

(2007年4月22日まで)

三森	国敏	(座長)
林	眞	(座長代理)
井上	松久	
今井	俊夫	
津田	修治	
寺本	昭二	
頭金	正博	

(2008年4月23日から)

三森	国敏	(座長)
林	眞	(座長代理)
井上	松久	
今井	俊夫	
津田	修治	
寺本	昭二	
頭金	正博	

要約(エチプロストントロメタミン)

本評価書は、EMEA レポート (参照 2)、APVMA レポート (2005 年) (参照 3) 及び動物用医薬品の承認時添付資料概要 (参照 4) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

エチプロストンはプロスタグランジン $F2\alpha$ (PGF 2) の合成類縁体である。PGF 2α は牛では子宮内膜上皮細胞等で産生され、卵巣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。エチプロストンは投与後速やかに排泄されることから、畜産分野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等で国内、EU、アジア、オーストラリア等で使用されている。

エチプロストンは、各種の遺伝毒性試験から生体において遺伝毒性発がん性を示す可能性は低く、催奇形性試験の結果から選択的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、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。

薬剤の性質から用途は限定され、さらに、動物体内における代謝・排泄が早く、動物用医薬品の一般的な用量では投与数日後には動物体内のエチプロストン濃度は ppb オーダーで検出限界未満となることから、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と考えられた。

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。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 4)

1. 用途

ホルモン剤

2. 有効成分の一般名

エチプロストン (Etiproston)

3. 化学名 (エチプロストン)

CAS (No.59619-81-7)

和名 : (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(1*E*)-2-[2-(フェノキシメチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-エチル]シクロペンチル]-5-ヘプテノ酸

英名 : (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Dihydroxy-2-[(1*E*)-2-[2-(phenoxyethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-ethenyl]cyclopentyl]-5-heptenoic acid

4. 分子式

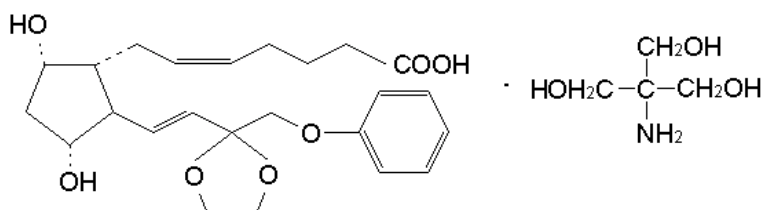
C₂₈H₄₃NO₁₀ (エチプロストントロメタミン¹⁾)

5. 分子量

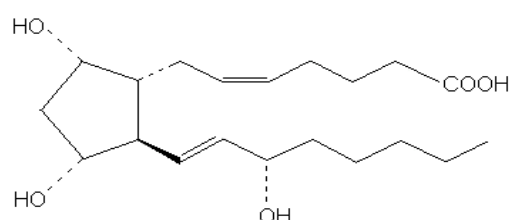
553.63

6. 構造式

エチプロストン (Etiproston) トロメタミン(Tromethamine)²



(参考) PGF₂α



7. 使用目的及び使用状況等

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 F₂α (PGF₂α) は牛では子宮内膜上皮細胞等で産生され、卵巣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。エチプロストンは PGF₂α の合成類縁体である。PGF₂α あるいはエチプロストンは、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、畜産分野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等で国内、EU、アジア、オーストラリア等で使用されている。

¹ pH 調整目的のため、トロメタミン塩として使用されることが多い。

² エチプロストントロメタミンとしては -COO⁻ +H₃N⁺ として存在。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA レポート（参照 2）、APVMA レポート（2005 年）（参照 3）及び動物用医薬品の承認時添付資料概要（参照 4）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

エチプロストンは、トロメタミン塩として使用されることが多く、また、エチプロストントロメタミンとして評価依頼されているが、活性物質はエチプロストンであることから、エチプロストンについて評価を行った。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 投与試験（ラット）（参照 4）

Wistar ラットに ^3H -標識エチプロストンを単回静脈内、筋肉内および皮下投与し、投与後 24 時間までの血漿及び組織中（肝臓、腎臓、肺、子宮、骨格筋、子宮脂肪）濃度、48 時間までの尿及び糞中濃度を測定した。血漿中濃度は全投与経路で投与後 60 分以降には投与量の 1 %以下となった。 $T_{1/2}$ は 5.55~5.90 分であった。肝臓と腎臓では投与後 24 時間で投与量の約 1 %の放射能が測定されたが、その他の組織からは速やかに消失した。投与後 24 時間までの尿、糞中排泄率はそれぞれ 60~66 %、9~13 %であった。

(2) 投与試験（牛）（参照 4、5）

乳牛に ^3H -標識エチプロストン約 5 mg/頭を単回筋肉内投与し、投与後 48 時間までの血漿、組織（肝臓、胆汁、腎臓、副腎、腹膜の脂肪、筋肉、小腸、大腸、第四胃、卵巣、子宮、皮膚、注射部位）中濃度、尿、糞中排泄率及び乳汁（投与後 2 日間の朝、夕の計 4 回採取）中濃度を測定した。血漿中濃度では C_{\max} は 3.9 ng-eq/mL、 T_{\max} は 2.0 時間、 $T_{1/2}$ は 2.56 時間で投与後 24 時間にはほぼ検出限界（0.15 ng-eq/mL）未満となった。AUC は 16.58 ng-eq・h/L であった。投与後 48 時間の組織中濃度では 1/4 頭の注射部位で 1.16 ng-eq/g が検出されたが、その他の牛の注射部位及び注射部位以外の組織は全て検出限界（0.43 ng/g）未満であった。投与後 48 時間までに尿中に 66 %、糞中に 26 %のあわせて 92 %が排泄された。乳汁中濃度は搾乳 2 回目³で検出限界（0.84 ng-eq/mL）未満になった。

別の試験で乳牛に ^3H -標識エチプロストン約 5 mg/頭を単回筋肉内投与したところ、投与後 8 時間までの尿中排泄率は約 40 %、主要代謝物はテトラノール酸であった。

9 頭の乳牛（ホルスタイン種）に ^3H -標識エチプロストン約 5 mg/頭を単回筋肉内投与し、投与後 48 時間までの血漿、組織（肝臓、腎臓、副腎、腹部脂肪、大腸、小腸、第四胃、卵巣、子宮、皮膚、胆汁、注射部位）中濃度、尿、糞中排泄率及び乳汁（投与後 4 日間、1 日 2 回採取）中濃度を測定した。また別の 3 頭の乳牛（ホルスタイン種）に同用量、同経路で投与し、投与後 8 時間までの尿を採取し、代謝物を調べた。血漿中濃度では C_{\max} は 4.35 ng-eq/mL、 T_{\max} は

³ 1 日に朝、夕の 2 回搾乳

1.38 時間、 $T_{1/2}$ (β 相) は 2.76 時間、AUC は 16.67 ng-eq · h/L であった。投与後 24 時間の組織中濃度では腎臓、肝臓、胆汁に放射活性が認められ、腎臓、肝臓では 1 ng-eq/g 未満、胆汁では 1.27~9.71 ng-eq/g であったが、48 時間には検出限界 (0.43 ng-eq/g) 未満となった。注射部位では投与後 36 時間まで放射活性が認められ、48 時間では 1/4 頭の注射部位で 1.16 ng-eq/g であったが、その他の牛の注射部位では検出限界 (0.43 ng-eq/g) 未満であった。投与後 48 時間までの尿及び糞中排泄率の合計は 92.9 ± 7.3 % であった。投与後 6 時間までに 50 % が尿中に排泄された。48 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 66.2 ± 12.5 、 26.1 ± 5.9 % であった。尿中には未変化体 (総放射物質の 10 %)、テトラノル類縁体の酸性体 (85 ± 7 %)、その他の代謝物 (7 ± 2 %) の割合で排泄された。乳汁からの排泄は 2 頭の 1 回目に採取した乳汁にのみみられ、その濃度は、それぞれ 1.22、1.68 ng-eq/mL であった。(参照 5)

(3) 残留性試験 (牛) (参照 4)

ホルスタイン種泌乳牛 6 頭にエチプロストン 5、10 mg/頭⁴を単回筋肉内投与し、投与後 72 時間までの乳汁中残留を測定する試験が実施され、2 試験が行われたが、両試験において投与群の乳汁は投与後 12 時間の初回搾乳試料においても検出限界 (1 ppb) 未満であった。

ホルスタイン種子牛にエチプロストン 5、10 mg/頭を 3ヶ所に筋肉内投与し、投与後 4 日までの血清、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉中の残留を測定する試験が実施され、2 試験が行われたが、両試験において投与群の血清、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸は投与後 1 日、注射部位周辺筋肉は投与後 2 日、注射部位筋肉は投与後 3 日には検出限界 (1 ppb) 未満となった。

(4) 投与試験 (豚) (参照 4)

豚に ³H-標識エチプロストン約 1.7 mg/頭⁵を単回筋肉内投与し、投与後 72 時間までの血漿、組織 (肝臓、腎臓、注射部位、骨格筋、脂肪、胆汁) 中濃度、尿、糞中排泄率を測定した。血漿中濃度では C_{max} は 5.8 ng-eq/mL、 T_{max} は 0.5 時間 (範囲は 10 分~3 時間)、 $T_{1/2}$ は 1.58 時間であり、投与後 12 時間にはほぼ検出限界 (0.2 ng-eq/mL) 未満となった。AUC は 19.94 ng-eq · h/L であった。筋肉及び脂肪は投与後 6 時間で検出限界 (0.3~0.7 ng-eq/g) 未満となり、投与後 72 時間では注射部位では 0.4~12.1 ng-eq/g であり、その他の組織は検出限界値か 0.4 ng-eq/g 以下であった。投与後 72 時間までの尿、糞中排泄率はそれぞれ 64~78 %、13~22 % であった。尿中における主要代謝物はジノル酸であった。

(5) 残留性試験 (豚) (参照 4)

LW 系雌豚 25 頭にエチプロストン 1.7、3.4 mg/頭を 3ヶ所に連続筋肉内投与し、投与後 7 日までの血清、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉中の残留を測定する試験が実施され、2 試験が行われたが、両

⁴ 常用量は 5 mg/頭

⁵ 豚における常用量

試験において投与群の全試料が投与後 1 日には検出限界 (1 ppb) 未満となった。

2. 急性毒性試験 (参照 4)

経口投与による LD₅₀ はマウス (Crj:CD-1(ICR)) の雄、雌でそれぞれ 226、195 mg/kg 体重、ラット (SD) の雄、雌でそれぞれ 650、434 mg/kg 体重であった。

筋肉内投与による LD₅₀ はマウス (Crj:CD-1(ICR)) の雄、雌でそれぞれ 147、228 mg/kg 体重、ラット (SD) は雌雄共に 73 mg/kg 体重であった。

3. 亜急性毒性試験

(1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 4)

SD 系ラット (雌雄各 5 匹/群) を用いた筋肉内投与 (0、0.6、3、15 mg/kg 体重/日) 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。なお、試験期間中に 15 mg 投与群の雄 2 例、雌 1 例が死亡した。

一般的な臨床症状観察では投与群に自発運動減少、呼吸深大、呼吸不整がみられた。15 mg 投与群では腹臥、円背、頻呼吸もみられた。呼吸異常については PGF2 α の薬理作用に基づくものと考えられた。

体重変化では 15 mg 投与群の雄で体重増加量の低値が認められた。

摂餌量、眼検査に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査では 3 mg 以上投与群の雄にプロトロンビン時間の短縮、15 mg 投与群雌に活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられた。

血液生化学的検査では 3 mg 投与群雌及び 15 mg 投与群雄で BUN の高値がみられた。15 mg 投与群の雌で Na の高値がみられた。

尿検査では 3 mg 以上投与群で尿 pH の低下がみられた。

臓器重量では 3 mg 以上投与群雄に唾液腺絶対重量の低値、15 mg 投与群雄に肺、脾臓及び副腎の相対重量の高値、雌に脳絶対重量の低値がみられた。

剖検では投与群に PGF2 α の薬理作用に基づくと考えられる卵巣の白色化がみられた。3 mg 以上投与群雄で精嚢と前立腺の矮小化が 1 例みられ、15 mg 投与群では投与部筋肉の退色、内出血、壊死が雄で 3 例、雌で 2 例認められた。唾液腺の矮小化が 1 例みられた。死亡例では雌雄で投与部筋肉の壊死、雄で肺の腫脹がみられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 4)

CD 系ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いた経口投与 (0、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日) における 13 週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。なお、0.1 mg 投与群雄 1 例、1.0 mg 投与群雌 1 例が試験期間中に死亡したが、投与に関連するものではないとされている。

一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査のいずれにも被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。臓器重量では、0.3 mg 投与群の雄で脾臓、1.0 mg 投与群の雄で心臓、肝臓、脾臓重量のわずかな増加が認められたが、剖検、病理組織学的検査に異常は認められ

なかった。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 4)

ビーグル犬 (雌雄各 4 匹/群) を用いた経口投与 (0、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日) における 13 週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。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、対照群を含む全群で異常便 (液便、下痢又は半固形) がみられたが、その割合は用量相関的に増加傾向がみられた。1.0 mg 投与群で高率に嘔吐がみられた。

体重変化では 1.0 mg 投与群の雌で体重増加量のわずかな低値が認められた。

摂餌量、眼検査、血液学的検査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 0.3 mg 以上投与群雌雄で、血清アルブミンの低値、グロブリンの高値が認められた。

尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

4. 慢性毒性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

5. 生殖発生毒性試験

繁殖毒性試験は実施されていないが、催奇形性試験が 2 種の動物で実施されている。

(1) 催奇形性試験 (ラット) (参照 4)

SD 系ラット (妊娠雌 25 匹/群) を用いた筋肉内投与 (0、0.01、0.02、0.05 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験を実施した。被験物質の投与は、雌の妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 20 日に剖検した。

母動物に対しては、死亡率、体重変化、剖検結果に被験物質投与に関連した異常は認められなかったが、流産が 0.05 mg 投与群で 1 例認められた。

胎児に対しては、いずれの投与群においても、生存及び死亡胎児数、吸収胚数、体重、性比、外形検査、骨格異常検査及び内臓異常検査結果に投与の影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は母動物に対して 0.02 mg/kg 体重/日、胎児に対して 0.05 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

(2) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 4)

ニュージーランドホワイト種ウサギ (妊娠雌 16 匹/群) を用いた筋肉内投与 (0、0.1、0.3、1 µg/kg 体重/日) による催奇形性試験を実施した。被験物質の投与は、雌の妊娠 6 日から 18 日まで行い妊娠 28 日に剖検した。

母動物に対しては、死亡率、体重変化、剖検結果に被験物質投与に関連した

異常は認められなかったが、流産が 0.3 µg 投与群で 3/13 例、1 µg 投与群で 10/14 例認められた。

胎児に対しては、生存及び死亡胎児数、吸収胚数、体重、性比、外形検査及び内臓異常検査結果に投与の影響は認められなかったが、骨格異常検査で 1 µg 投与群の 1/30 例に内反足が認められた。

本試験における NOAEL は母動物に対して 0.1 µg/kg 体重/日、胎児に対して 0.3 µg/kg 体重/日であった。

6. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧（参照 4）

表 1 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	313~5,000 µg/plate(±S9)	陰性
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100	10~5,000 µg/plate(±S9)	
染色体異常試験	CHO	10~25 mM (-S9)	陰性
		10.00~12.50 mM (+S9)	陽性 (12.50mM)

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	50 mg/kg 体重/日、単回腹腔内 骨髄細胞を 24、48、72 時間 に採取	陰性

上記のように、*in vitro* の試験においては、CHO を用いた染色体異常試験の S9 存在条件下で陽性と判定される所見が認められたが、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、エチプロストン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。

7. 一般薬理試験（参照 4）

一般薬理試験について PGF2α を比較対象にして実施した。

（1）一般行動への作用

マウスにエチプロストン (0.01、0.03、0.1 mg/kg 体重)、PGF2α (0.05、0.15、0.5 mg/kg 体重) を筋肉内投与したところ、両投与物質とも運動性の上昇等、用量依存性の興奮性作用がみられたが、投与 120 分後には消失した。毒性症状、死亡は認められなかった。

(2) 胃腸管蠕動への作用

マウスにエチプロストン (0.01、0.03 mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.15 mg/kg 体重) を筋肉内投与したところ、エチプロストンはいずれの用量でも胃腸管蠕動運動に有意な影響を及ぼさなかった。PGF2 α は 0.05 mg/kg 体重で有意な抑制作用を示した。

(3) 運動活性への作用

マウスにエチプロストン (0.01、0.03 mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.15 mg/kg 体重) を筋肉内投与したところ、両投与物質とも陰性対照 (生理食塩水) と比べて有意な差は示さなかった。

(4) カラゲニン誘発浮腫への作用

ラットにエチプロストン (0.03、0.1 mg/kg 体重)、PGF2 α (0.15、0.5 mg/kg 体重) を筋肉内投与したところ、エチプロストンはカラゲニン誘発浮腫に影響を及ぼさず、PGF2 α は 0.5 mg/kg 体重で炎症反応を増強した。

(5) アラキドン酸誘発肺血栓症への作用

マウスにエチプロストン (0.01、0.03 mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.15 mg/kg 体重) を筋肉内投与したところ、エチプロストンはアラキドン酸投与により誘発された呼吸困難に対して影響を及ぼさなかった。PGF2 α は有意に呼吸困難を増強した。

(6) 心血管系、呼吸器系、神経系への作用

ネコにエチプロストン (0.01、0.1 mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.5 mg/kg 体重) を静脈内投与したところ、両投与物質とも血圧及び心拍の増加又は低下、呼吸速度及び深度の増加又は低下、瞬膜収縮、心電図波形の変化を惹起した。

(7) 子宮運動への作用

ウサギにエチプロストン (0.01、0.1 mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.5 mg/kg 体重) を静脈内投与したところ、両投与物質とも高用量で子宮収縮を増強させたが、低用量では影響を及ぼさなかった。

8. 対象動物における安全性試験 (参照 4)

(1) 安全性試験 (牛)

Hereford Friesian種雌牛 (3 頭/群) に対し試験 1 日及び 12 日にエチプロストン (2.56 mg/mL) の 0、2、6、10 mL⁶をそれぞれ筋肉内投与する試験が実施された。一般的な臨床症状 (注射部位含む)、体重変化、生理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、注射部位筋肉の病理組織学的検査に投与に関連する異常は認められなかった。全ての牛でエチプロストンの黄体退行活性が認められた。

⁶ 2 mL が常用量

ホルスタイン種雌牛（6頭/群）に対し3日間で3回、エチプロストン（2.5 mg/mL）の0、2、10 mLを筋肉内投与する試験が実施された。10 mL投与群では流涎、透明水様鼻汁、呼吸数増加、肺炎の顕在化、下痢、増体抑制、赤血球数減少などが認められたが、何れも一過性もしくは休薬により短期間で回復する変化であった。またこれらの所見うち、呼吸数増加、肺炎の顕在化、下痢などは被験物質のPGF₂α誘導体としての作用が軽度に発現したものと判断された。注射部位の変化として投与群に筋肉の傷害及びそれに伴う筋肉由来の酵素活性値（AST、ALT及びCPK）の変動が認められた。しかし、これらは休薬により回復し、休薬4日目の病理組織学的検査において傷害組織は修復過程にあることが確認された。常用量群では休薬3日目には注射部位の外観的な異常は認められなかった。

（2）安全性試験（豚）

Large White Hybrid種妊娠雌豚（4頭/群）に対し妊娠113日にエチプロストン（0.84 mg/mL）の0、2、6、10 mL⁷をそれぞれ筋肉内投与する試験が実施された。一般的な臨床症状、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査に投与に関連する異常は認められなかった。一方、分娩された平均生存児数は用量相関的に減少した。授乳期間中の児動物の死亡率は3倍量（6 ml）及び5倍量（10 ml）群で減少がみられたが、試験第22日における平均生存児数は5倍量群が対照群より少なかった。5倍量群の同腹産児総増体重の平均値に有意ではないが低値がみられた。

Large White Hybrid種雌豚に対し試験第1日及び第7日にエチプロストン（0.849 mg/mL）を2、10 mL筋肉内投与（それぞれ1頭）する試験が実施された。一般的な臨床症状、注射部位、摂餌量、注射部位の病理組織学的異常に投与に関連する異常は認められなかった。

LW系雌豚（6頭/群）に対しエチプロストン（0.85 mg/mL）を3日間筋肉内投与（0、2、10 mL/日）する試験が実施された。5倍量（10 ml）群に一過性の唾液分泌亢進、注射部位の傷害、傷害筋肉に由来すると考えられる血清CPK活性値の上昇が認められたが、休薬7日目には傷害組織が修復過程にあることが病理組織学的に確認された。体重、摂餌量、尿検査、剖検、臓器重量に異常は認められなかった。

9. その他の知見について

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。エチプロストンはPGF₂αの合成類縁体である。

⁷ 2 mLが常用量

国内では PGF2 α 、クロプロステノール、エチプロストントロメタミンがすでに動物用医薬品として使用されており、海外では EU、アジア、オーストラリア等でも使用されている。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いる。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、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、エチプロストンについて EMEA 及びオーストラリアでは MRL の設定は不要であるとしている（参照 2、3）。FDA 及び JECFA における評価は実施されていない。

Ⅲ. 食品健康影響評価について

上記の通り、エチプロストン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性を示す可能性は低く、催奇形性試験の結果から、選択的催奇形性⁸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、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、血清、脂肪、筋肉及び内臓では動物用医薬品として適用される一般的な用量を投与した場合は投与数日後には ppb オーダーで検出限界未満となると考えられる。動物用医薬品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。

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

⁸ 母体毒性のないところで起こる催奇形性

表 3 各試験における無毒性量の比較（エチプロストン）

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)	
			EMEA	承認時概要
ラット	亜急性毒性試験	0.1、0.3、1 (経路記載無し)	0.3 肝臓、心臓、脾臓重量のわずかな増加	
	21 日間 亜急性毒性試験	0、0.6、3、15 (筋肉内)		— 呼吸異常、自発運動減少、卵巣の白色化等
	13 週間 亜急性毒性試験	0、0.1、0.3、1		0.1 脾臓重量のわずかな増加
	催奇形性試験 (妊娠 6-15 日投与)	0、0.01、0.02、0.05 (筋肉内)		母動物：0.02 胎児：0.05 母動物：1 例に流産 胎児：毒性所見無し。(催奇形性は認められない)
イヌ	亜急性毒性試験	0.1、0.3、1 (経路記載無し)	0.3 異常便、嘔吐	
	13 週間 亜急性毒性試験	0、0.1、0.3、1		— 異常便
ウサギ	催奇形性試験 (妊娠 6-18 日投与)	0、0.0001、0.0003、0.001 (筋肉内)		母動物：0.0001 胎児：0.0003 母動物：流産 胎児：骨格異常

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
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))
APVMA	豪州農薬・動物用医薬品局
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))
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
PG	プロスタグランジン
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
“ETIPROSTON TROMETHAMINE”, SUMMARY REPORT
- 3 APVMA. Uses of substances where maximum residue limits are not necessary, 2005
- 4 三共エール薬品株式会社. プロスタベットC プロスタベットS再審査申請書再審査指摘事項回答 添付資料:5.参考資料 エチプロストン プロスタベットCプロスタベットC概要
- 5 H.Benech, P. Brune, A. Pruvost, P. Archimbault, P. Guillot, R. C. Murphy, J. Maclouf, J. M. Grognet. Fate of etiproston, a synthetic analogue of PGF₂α in cows, Journal of veterinary pharmacology and therapeutics., 1994, 17, p.339-344