

府 食 第 6 8 号
令和 3 年 2 月 16 日

農林水産大臣
野上 浩太郎 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公 印 省 略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 2 年 9 月 2 日付け 2 消安第2487号をもって農林水産大臣から当委員会に意見を求められたトロメタミンジノプロストを有効成分とする牛の注射剤（動物用プロナルゴンEZ注射液）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

本製剤が適切に使用される限りにおいては、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程度と考えられる。

別添

動物用医薬品評価書

トロメタミンジノプロストを有効成分と
する牛の注射剤
(動物用プロナルゴンEZ注射液)

2021年2月

食品安全委員会

目 次

	頁
目 次	1
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○ 要約	3
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	 4
1. 主剤	4
.....	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
 II. 安全性に係る知見の概要	 5
1. 主剤及び添加剤	5
(1) 主剤	5
(2) 添加剤	6
2. 薬物動態	7
(1) 生物学的同等性	7
(2) 薬物動態試験	8
3. 残留試験	8
(1) 残留試験（牛、筋肉内投与）① プロナルゴンF 製剤	8
(2) 残留試験（牛、筋肉内投与）② プロナルゴンF 製剤	9
(3) 残留試験（牛、筋肉内投与）③ プロナルゴンF 製剤	10
4. 安全性試験	11
(1) 安全性試験（牛、筋肉内投与）プロナルゴンF 製剤	11
 III. 国際機関等における評価	 12
1. EMEA における評価	12
 IV. 食品健康影響評価	 13
・ 別紙：検査値等略称	14
・ 参照	15

<審議の経緯>

2020 年 9 月 2 日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（2 消安第 2487 号）、関係資料の接受
2020 年 9 月 8 日 第 789 回食品安全委員会（要請事項説明）
2020 年 10 月 12 日 第 237 回動物用医薬品専門調査会
2020 年 12 月 22 日 第 801 回食品安全委員会（報告）
2020 年 12 月 23 日 から 2021 年 1 月 21 日まで 国民からの意見・情報の募集
2021 年 2 月 10 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
2021 年 2 月 16 日 第 805 回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2018 年 7 月 1 日から）

佐藤 洋（委員長*）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

*：2018 年 7 月 2 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>

（2020 年 4 月 1 日から）

青山 博昭（座長）	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子（座長代理）	島田 美樹	中西 剛
青木 博史	下地 善弘	能美 健彦
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	山本 昌美

要 約

トロメタミンジノプロストを有効成分とする牛の注射剤（動物用プロナルゴン EZ 注射液）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるトロメタミンジノプロストは、生体内物質である $\text{PGF}_{2\alpha}$ のトロメタミン塩である。トロメタミンジノプロストは、牛への投与後、遊離型の $\text{PGF}_{2\alpha}$ として吸収され作用するとされている。国内及び海外において動物用医薬品として使用されており、EU では $\text{ADI } 0.83 \mu\text{g/kg}$ 体重/日が設定されているが、日本、米国及び EU において MRL は設定されていない。

本製剤又はプロナルゴン F 注射液を投与した生物学的同等試験が実施され、AUC、 C_{max} 及び T_{max} の測定結果から、両製剤は生物学的に同等であると考えられた。

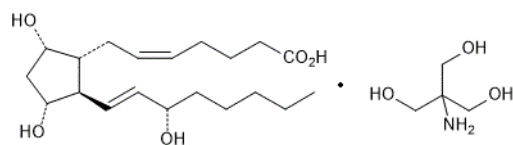
本製剤と生物学的に同等とされるプロナルゴン F 製剤を投与した残留試験が実施され、その結果、投与部位を除く組織中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度は、投与 12、24、48 及び 72 時間後のいずれにおいても、生理的濃度を逸脱する変化は認められなかった。乳汁中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度は、投与 12 及び 24 時間後のいずれにおいても、生理的濃度の範囲内であった。一方、投与部位の筋肉中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度については、投与 12 時間後に生理的濃度の 200 倍を超えたが、その後速やかに低下し、投与 24 時間後には生理的濃度と同程度となった。

牛における安全性試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与による牛に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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程度と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

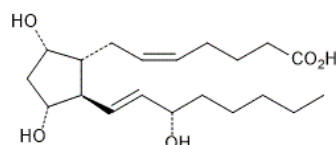
1. 主剤



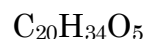
トロメタミンジノプロスト



(主剤)



PGF_{2α}



(主剤の遊離型¹⁾)

主剤は、トロメタミンジノプロストである。本製剤「動物用プロナルゴン EZ 注射液」1 mL 中にトロメタミンジノプロストが 16.77 mg (PGF_{2α}として 12.5 mg) 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

牛における発情周期の同調及び黄体期の短縮、黄体退行遅延に基づく卵巢疾患の治療並びに黄体の退行作用による子宮疾患の治療（子宮内膜炎）である。(参照 1)

3. 用法・用量

用法・用量は、牛に対し 1 回 1 頭当たり 1.2～2 mL (PGF_{2α}として 15～25 mg) を筋肉内に注射する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、保存剤としてベンジルアルコール、pH 調整剤として塩酸及び水酸化ナトリウム並びに溶剤として注射用水が含まれている²⁾。(参照 1、2、3)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の有効成分であるトロメタミンジノプロストは、PGF_{2α}をトロメタミン塩として水溶性を高めた構造をしており、遊離型 PGF_{2α}として体内に吸収された後、黄体を退行させることで、プロゲステロン分泌を低下させる。このため、PGF_{2α}及び類縁体は、家畜の発情周期の同調など繁殖障害の治療に使用されている。(参照 1)

日本では、馬、牛及び豚を対象としたトロメタミンジノプロストを主剤とする動物用医薬品「動物用プロナルゴン F 注射液」(PGF_{2α}として 5 mg/mL) が、発情周期の同調及び黄体期の短縮、黄体退行遅延に基づく卵巢疾患の治療、黄体の退行作用によ

¹ 別名ジノプロスト。ジノプロストは PGF_{2α}の医薬品としての名称であるため、本評価書中ではジノプロストは用いず、PGF_{2α}と記載した。

² 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

る子宮疾患の治療（子宮内膜炎）及び妊娠期疾患の治療（長期在胎、ミイラ変性胎子及び胎子浸漬）並びに子宮平滑筋の収縮作用による産後疾患の治療（胎盤停滞、悪露停滞症）を効能・効果として、承認・販売されている。（初承認年月日：1976年12月1日付け農林水産省指令 51 畜 A 第 4261 号）（参照 1）

本製剤は動物用プロナルゴン F 注射液の高濃度製剤であり、本剤の用法用量及び効能効果は、投与用量を除き、動物用プロナルゴン F 注射液の牛に対する承認内容と同じである。動物用プロナルゴン F 注射液の休薬期間は、1 日（畜体）とされており、この期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこととされている。（参照 1）

食品安全委員会において、PGF_{2α}の合成類縁体である *d*-クロプロステノール（平成 18 年 6 月 22 日付け府食第 531 号）、*dl*-クロプロステノール（平成 20 年 5 月 22 日付け府食第 551 号）及びエチプロストントロメタミン（平成 19 年 5 月 31 日付け府食第 535 号、平成 21 年 1 月 15 日府食第 43 号改定）の残留基準の設定に係る食品健康影響評価が実施されており、いずれも「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」とされ、残留基準値は設定されていない。*d*-クロプロステノールを有効成分とする牛又は豚を対象とした注射剤ダルマジン[®]は、2006 年に農林水産大臣により動物用医薬品として承認を受け、2015 年に食品安全委員会において再審査に係る食品健康影響評価が実施されている（平成 27 年 3 月 31 日付け府食第 269 号）。エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛又は豚を対象とした注射剤プロスタベツト[®]は、1996 年に農林水産大臣により動物用医薬品として承認を受け、食品安全委員会において 2007 年 5 月に再審査に係る食品健康影響評価が実施されている（平成 19 年 5 月 31 日付け府食第 534 号）。（参照 4、5、6、7）

海外では、牛を対象とするトロメタミンジノプロスト製剤が、米国、カナダ、EU 諸国において承認されている。（参照 1）

トロメタミンジノプロストに対する MRL は、日本及び米国において設定されていない。EU では、EMEA（欧州医薬品審査庁、現在の EMA）が ADI として 0.83 µg/kg 体重/日を設定した上で、MRL 設定の対象外物質に指定している。（参照 1、8）

今回、ゾエティス・ジャパン株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

（1）主剤

本製剤の主剤であるトロメタミンジノプロストは、PGF_{2α}をトロメタミン塩として水溶性を高めた構造をしている。トロメタミンジノプロストは、投与後、遊離型 PGF_{2α}として体内に速やかに吸収される。（参照 8）PGF_{2α}は、不活性型の初期代謝産物 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α}（以下 PGFM と記す）に速やかに代謝された後、tetranor PGFM へ分解され尿中に排出される。（参照 9、10）（参照 1）

PGF_{2α}を含むプロスタグランジン類は、内因性の生理活性物質として、ヒトを含む

哺乳動物において、1ppb～1ppm レベルで全身の組織に広く分布するとされている³。

(参照 11) PGF_{2α}は分娩時に子宮で産生されることが知られており、牛の末梢血液には約 0.1ppb が内在し、卵巣の血流には 10 倍程度高い濃度が存在することが報告されている。(参照 12) また、牛の乳に含まれる濃度は、血中 PGF_{2α}濃度に比べて 2～4 倍高いことが報告されている。(参照 13)

トロメタミンジノプロストについて、EU では、EMEA が、トロメタミンジノプロストの経口摂取により最も高い感受性を示す妊娠期女性の子宮へ与える影響を指標として、ADI を 0.83 µg/kg 体重/日と設定した上で、残留性がなく、天然含有成分であることを踏まえ、MRL を設定する必要はないと評価している。(参照 8)

日本では、「2. 薬物動態」のとおり、本製剤と生物学的に同等であることが確認されている動物用プロナルゴン F 注射液が承認されており、同剤の休薬期間は 1 日（畜体）と設定され、残留基準値は設定されていない。本評価書「3. 残留試験」のとおり、動物用プロナルゴン F 注射液投与後、投与部位筋肉において高い PGF_{2α}の残留がみられるが、休薬期間として設定されている 24 時間後では、無投与の牛と同程度まで減少している。また、提出資料によると、本製剤が投与された牛に由来する食品等に含まれる PGF_{2α}のヒトへのばく露量の試算の結果、EMA において設定されている ADI を下回ると推定されている。(参照 1、14、15、16)

主剤として PGF_{2α}と塩を構成するトロメタミン（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）は、医薬品の緩衝剤として汎用される成分であり、EU において MRL 設定の規制の範囲外とされ、EMA では緩衝剤として 0.65 mg/kg 体重まで使用可能としている。(参照 17) 食品安全委員会は、動物用ワクチン添加剤として使用可能な成分として動物体重当たり 0.65 mg/kg 体重まで使用可能と評価している。（平成 27 年 2 月 17 日府食第 121 号）本製剤を使用した場合、牛へのトロメタミンの投与量は、動物用ワクチンの添加剤として使用が認められている量よりも十分少ない。

以上のことから、本製剤に含まれる主剤は、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に与える影響は無視できる程度と考えた。

（2）添加剤

本製剤の添加剤には、保存剤としてベンジルアルコール、pH 調整剤として塩酸及び水酸化ナトリウム並びに溶剤として注射用水が使用されている。

ベンジルアルコールは、JECFA において 1996 年にグループ ADI が設定されている。(参照 18) EU では 2008 年に食品添加物（E1519）として認可されている。(参照 19) また、EFSA において 2019 年 9 月に安全性を再評価する科学的意見書が公表されており、NOAEL 400 mg/kg 体重/日に基づき、ADI として 4 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照 20) 本製剤の使用による食品を介したヒトにおけるベンジルアルコールの摂取量は、JECFA 及び EFSA で設定されている ADI と十分なばく露幅が確保されていると考えた。食品安全委員会は、動物用ワクチン添加剤として使用可能

³ 現在では三十数種のプロスタグランジンが知られていて、あらゆる動物のすべての組織・体液中に、微量ではあるが（10⁻⁶～10⁻⁹ g/組織 g）広く分布する。

な成分として 1 用量中 21.00 mg まで使用可能と評価している。(平成 28 年 2 月 2 日府食第 57 号) 本製剤を使用した場合、牛へのベンジルアルコールの投与量は、動物用ワクチンの添加剤として使用が認められている量よりも十分少ない。

塩酸及び水酸化ナトリウムは、JECFA において、ADI を制限しない (Not limited) と評価されており、国内外で食品添加物及び動物用医薬品の添加剤等として広く使用されている。(参照 21) 食品安全委員会は、動物用ワクチン添加剤として使用可能な成分として食品健康影響は無視できるものと評価している。(平成 27 年 2 月 17 日府食第 121 号)

水は、日常的にヒトが摂取する成分である。

以上のことから、本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 薬物動態

(1) 生物学的同等性

承認申請製剤と既承認製剤との生物学的同等性を保証することを目的として、発情後期の雌牛(未経産、体重 336～523 kg、24 頭)に試験製剤として本剤(PGF_{2α}として 12.5 mg/mL)又は標準製剤として動物用プロナルゴン F 注射液(PGF_{2α}として 5 mg/mL)をクロスオーバー法により単回筋肉内投与(PGF_{2α}として 25 mg/頭)する生物学的同等性試験が実施された。血液試料は、投与前、投与 5、10、15、20、30 及び 75 分後並びに 2、3、4.5、6、7.5 及び 12 時間後に採取された。PGF_{2α}及び初期代謝産物 PGFM の血中濃度は LC-MS/MS により測定された。薬物動態パラメーターは、血漿中濃度が安定とされる PGFM 濃度を用いて算出された⁴。(参照 9)

薬物動態パラメーターの結果を表 1 に示した。

AUC_{0-∞}は、試験製剤及び標準製剤でそれぞれ 33.1 及び 33.3 ng・h/mL であった。C_{max}は、試験製剤で 19.9 ng/mL 標準製剤で 20.0 ng/mL であった。生物学的同等性試験ガイドライン⁵に従い設定された生物学的同等性の判定基準から、両製剤は生物学的に同等であると考えられた。(参照 1、22)

⁴ PGF_{2α}は速やかに代謝されることから、PGF_{2α}の挙動をみるため、血中 PGFM 濃度の測定 が汎用されている。

⁵ FDA (2006)、EMA/CVMP (2001) 及び農林水産省 (平成 12 年)

表 1 牛における本剤又はプロナルゴン F 製剤単回筋肉内投与後の
血漿中 PGFM 濃度の薬物動態パラメーター

薬物動態 パラメータ ー	単位	試験製剤 (本剤)	標準製剤 (動物用プロナルゴン F 注射液)	試験製剤に対する 標準製剤の比の 90%信頼区間
$C_{\max}$	ng/mL	19.9 17.5～22.7	20.0 17.5～22.8	0.857～1.17
$T_{\max}$	h	0.271 0.237～0.305	0.302 0.268～0.336	— ^b
$AUC_{0\sim t}^a$	ng・ h/mL	33.1 30.7～35.8	33.3 30.8～35.9	0.972～1.04

n=24

上段：平均値、下段：90%信頼区間

a：最終測定可能時点までの AUC、b：評価せず

(2) 薬物動態試験

①薬物動態試験(牛) ①

牛(詳細不明)にトロメタミンジノプロスト(15、30 及び 60 mg)を筋肉内投与した結果、投与 10～15 分後に血中 $C_{\max}$ に達し、90 分後に投与前の値に戻った。(参照 1、14)

②薬物動態試験(牛) ②

牛(詳細不明)に ^3H で標識した $\text{PGF}_{2\alpha}$ (25 mg)を筋肉内投与した結果、投与 1 時間後における肝臓及び腎臓に分布が観察され、24 時間後には検出限界以下となった。投与後 48 時間以内に 90%以上が尿中及び糞中へ排泄された。(参照 1、14)

3. 残留試験

(1) 残留試験(牛、筋肉内投与) ① プロナルゴン F 製剤

牛(ホルスタイン種、351～663 kg、3 頭/時点)⁶ にプロナルゴン F 製剤 5 mL($\text{PGF}_{2\alpha}$ として 25 mg)を筋肉内に単回投与する残留試験が実施された。投与 12、24、48 及び 72 時間後の組織中 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度は放射免疫測定法により測定された(定量限界：0.1 ppb)。

結果を表 2 に示した。

組織中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度は、肝臓及び脂肪で投与後に一過性の高値がみられたが、肝臓においては投与 24 時間後、脂肪においては投与 48 時間後に無投与群と同等の濃度(生理的濃度)に減少した。

小腸では $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度に投与前(無投与)から他の組織より高い値がみられた。ま

⁶ 血中濃度及び乳汁移行試験に供試した 5 頭を約 3 週間休薬させた後、10 頭を加えた計 15 頭

た、投与 12 時間後及び投与 48 時間後の測定では比較的大きな個体差が観察された。食品安全委員会は、これらのデータについて、小腸においても生理学的変動の範囲を越える PGF₂ α 濃度の変化は生じなかったと考えた。投与部位の筋肉においても、投与 24 時間後には無投与群（生理的濃度）と同等の濃度に減少した。（参照 1、14、15）

表 2 牛におけるプロナルゴン F 製剤単回筋肉内投与後の
組織中 PGF₂ α 濃度 (ng/g)

試料 (n=3)	投与後経過時間 (時間)				
	無投与	12	24	48	72
肝臓	21.2	40.0	15.7	31.4	26.7
	22.9	41.3	8.5	13.0	13.8
	20.8	37.5	15.0	26.3	32.5
	20.0	41.3	23.5	55.0	33.8
腎臓	4.1	4.9	1.7	5.3	3.3
	2.1	6.0	1.6	2.9	2.6
	4.8	2.3	2.5	5.8	3.1
	5.5	6.3	1.1	7.1	4.1
心臓	4.1	5.0	4.5	11.2	4.2
	4.4	3.8	2.5	9.8	3.9
	2.4	1.8	6.5	3.9	3.4
	5.4	9.5	4.6	20.0	5.4
小腸	34.9	73.3	53.3	105.4	73.8
	47.5	112.5	65.0	110.0	65.0
	28.8	42.5	42.5	60.0	75.0
	28.4	65.0	52.5	146.3	81.3
筋肉 ^a	3.6~4.8	2.4~4.4	3.3~6.2	3.0~4.5	3.1~4.6
	2.8~5.4	1.4~6.0	2.8~7.8	3.6~5.0	2.5~4.4
	1.4~4.9	1.8~3.5	3.0~5.0	1.6~2.9	3.8~8.3
	3.3~6.3	4.0~5.5	3.4~5.8	2.9~6.3	2.4~3.4
脂肪	3.8	17.3	11.1	3.7	6.3
	3.4	16.3	10.5	3.4	3.4
	1.3	10.5	4.8	3.5	8.8
	6.6	25.0	18.0	4.3	6.8
投与部位 筋肉 ^b	3.6	885.0	3.9	2.0	1.8
	1.4	1115.0	9.0	3.4	1.4
	1.1	340.0	1.3	1.1	1.8
	8.3	1200.0	1.4	1.6	2.1

上段：平均値 下段：個別測定値

a：4 部位（左右ロース及び腰部）における結果の範囲

b：右側臀部

（2）残留試験（牛、筋肉内投与）② プロナルゴン F 製剤

7 か所の牧場において搾乳牛（ホルスタイン種、39 頭）を用いた乳汁残留試験が実施された。供試牛を製剤投与群 13 頭（発情前黄体期、分娩約 80 日後）又は無投与群 26 頭（産褥期、分娩 4~6 日後）に分け、製剤投与群にはプロナルゴン F 製剤 5 mL

(PGF_{2α}として 25 mg) を筋肉内に単回投与し、乳汁中の PGF_{2α}濃度が測定された。乳汁中の PGF_{2α}濃度は ELISA 法により測定された。

結果を表 3 及び表 4 に示した。

無投与群の分娩 4～8 日後⁷に採取された乳汁中の PGF_{2α}濃度の平均値は 0.134～0.215 ng/mL であった。プロナルゴン F 製剤投与群の乳汁中の PGF_{2α}濃度の平均値は、投与前で 0.117 ng/mL、投与 12 時間後で 0.138 ng/mL、投与 24 時間後で 0.117 ng/mL であったことから、生理的濃度（無投与群）は超えなかった。（参照 1、14、15）

表 3 無投与群（産褥期）における乳汁中の PGF_{2α}濃度（ng/mL）

分娩 4～6 日後		分娩 6～8 日後	
午前	午後	午前	午後
0.134	0.154	0.215	0.153
0.066～0.291	0.080～0.498	0.065～1.760	0.065～0.465

上段：平均値 下段：測定値の範囲

表 4 製剤投与群（黄体期）におけるプロナルゴン F 製剤単回筋肉内投与後の乳汁中の PGF_{2α}濃度（ng/mL）

投与前	投与後	
	12 時間	24 時間
0.117	0.138	0.117
0.064～0.254	0.065～0.201	0.090～0.180

上段：平均値 下段：測定値の範囲

（3）残留試験（牛、筋肉内投与）③ プロナルゴン F 製剤

搾乳牛（ホルスタイン種、8 頭）にプロナルゴン F 製剤 5 mL (PGF_{2α}として 25 mg) を筋肉内に単回投与し、乳汁中の PGF_{2α}濃度が測定された。乳汁中の PGF_{2α}濃度は ELISA 法により測定された。

結果を表 5 に示した。

プロナルゴン F 製剤投与 12 時間後の乳汁中の PGF_{2α}濃度は、生理的濃度（投与前）の範囲内であった。（参照 1、14、15）

⁷ 分娩後 6 日以降の乳が出荷対象。

表 5 乳牛におけるプロナルゴン F 製剤単回筋肉内投与後の
乳汁中の PGF_{2α}濃度 (ng/mL)

投与後経過時間 (時間)					
投与前	1	3	6	9	12
0.191	0.685	0.732	0.535	0.330	0.145
0.028~0.376	0.438~0.913	0.446~1.036	0.319~0.849	0.244~0.384	0.081~0.263

上段：平均値 下段：測定値の範囲

投与前 n=28、投与後 n=3

4. 安全性試験

(1) 安全性試験（牛、筋肉内投与）プロナルゴン F 製剤

牛（雌、詳細不明）にプロナルゴン F 製剤を通常投与量の 3、5 及び 10 倍量で筋肉内投与する安全性試験が実施された。

行動の変化は 5 倍量投与群及び 10 倍量投与群で、流涎及び鼻汁は全ての投与群で、いずれも 1 時間にわたりみられた。臨床生化学的検査では、いずれの投与群においても、異常はみられなかった。（参照 1、14）

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. EMEA における評価

1996 年に、本製剤の主剤であるトロメタミンジノプロストについて、動物用医薬品としての使用に関する評価を実施している。概要は以下のとおりである。(参照 4)

推奨用量は、筋肉注射又は皮下注射の単回投与として、牛では **25 mg/頭**、雌豚では **10 mg/頭**、雌馬では **5 mg/頭**としている⁸。

半減期は数分と非常に短く、肝臓又は肺のいずれか又は両方の初回通過又は 2 回通過により完全に排泄され、牛への反復注射による血液中のジノプロスト又は残留物の蓄積は認められないとしている。

2 つの遺伝毒性試験（復帰突然変異試験（Ames 試験）及び CHL 細胞を用いた DNA 損傷試験（アルカリ溶出試験））において、変異原性はみられていない。

一方、高用量（推奨用量の 30 倍）のトロメタミンジノプロストをラット及びウサギへ 3 日間皮下投与した試験では、催奇形性がみられたとされている。

サルを対象とした 90 日間反復経口投与試験から得られた毒性学的な NOEL（the toxicological NOEL）は **8 mg/kg**、薬理効果より得られた NOEL（the NOEL for significant pharmacological effect）は **1.25 mg/kg** とされている。

トロメタミンジノプロストの経口投与に最も高い感受性を示すとされる妊娠期女性の子宮に対する最小作用量は **5 mg** としている。この最小作用量 10%及び安全係数 10 に基づき、ADI **0.83 µg/kg 体重/日**（体重 60 kg として **50 µg**）が設定されている。また、吸収、分布、代謝及び排泄、並びに残留性に関するデータから、ジノプロストは動物の体内から速やかに消失するとしており、EMEA は、トロメタミンジノプロストの MRL 設定は不要と評価している。

⁸ 原文では“25 mg cow;10 mg sow and 5 mg mare”とされている。

IV. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるトロメタミンジノプロストは、生体内物質である $\text{PGF}_{2\alpha}$ のトロメタミン塩である。トロメタミンジノプロストは、牛への投与後、遊離型の $\text{PGF}_{2\alpha}$ として吸収され作用するとされている。国内及び海外において動物用医薬品として使用されており、EU では $\text{ADI } 0.83 \mu\text{g/kg}$ 体重/日が設定されているが、日本、米国及び EU において MRL は設定されていない。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として使用した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤又はプロナルゴン F 注射液を投与した生物学的同等性試験が実施され、 AUC 、 C_{max} 及び T_{max} の測定結果から、両製剤は生物学的に同等であると考えられた。

本製剤と生物学的に同等とされるプロナルゴン F 製剤を投与した残留試験が実施され、その結果、投与部位を除く組織中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度は、投与 12、24、48 及び 72 時間後のいずれにおいても、生理的濃度を逸脱する変化は認められなかった。乳汁中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度は、投与 12 及び 24 時間後のいずれにおいても、生理的濃度の範囲内であった。一方、投与部位の筋肉中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度については、投与 12 時間後に生理的濃度の 200 倍を超えたが、その後速やかに低下し、投与 24 時間後には生理的濃度と同程度となった。

牛における安全性試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与による牛に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
AUC	area under the blood concentration-time curve：血中薬物濃度－時間曲線下面積
CHL 細胞	Chinese Hamster Lung cells：チャイニーズハムスター肺細胞
C _{max}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素標識免疫測定法
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁（2004年に EMEA から改称）
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁（2004年に EMA に改称）
EU	European Union：欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MRL	maximum residue limit：最大残留基準値
NOAEL	No observed adverse effect level：無毒性量
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α} ：プロスタグランジン F _{2α}
PGFM	Prostaglandin F _{2α} -Metabolite：プロスタグランジン F _{2α} 代謝物
T _{max}	maximum drug concentration time：最高血（漿）中濃度到達時間

<参照>

- 1 ゼエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要 動物用プロナルゴン EZ 注射液 (非公表)
- 2 ゼエティス・ジャパン株式会社. 添付資料 3-1 (非公表)
- 3 ゼエティス・ジャパン株式会社. 添付資料 3-3 (非公表)
- 4 食品安全委員会, 動物用医薬品評価書 d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (ダルマジン) の食品健康影響評価について, 2006
- 5 食品安全委員会, 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, 2007
- 6 食品安全委員会, 動物用医薬品評価書 dl-クロプロステノール, 2008
- 7 食品安全委員会, 動物用医薬品評価書 d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (ダルマジン) (第2版), 2015
- 8 EMEA: “Dinoprost tromethamine”, Summary report, Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996
- 9 ゼエティス・ジャパン株式会社. 添付資料 1-2 (非公表)
- 10 ゼエティス・ジャパン株式会社. 添付資料 1-2 (非公表)
- 11 岩波生物学辞典 第5版. 岩波書店, 2013
- 12 Wolfenson D, Thatcher WW, Drost M, Caton D, Foster DB and LeBlanc MM, Characteristics of prostaglandin F measurements in the ovarian circulation during the oestrous cycle and early pregnancy in the cow. *Journals of Reproduction & Fertility*. 1985, 75
- 13 Atroshi F. Prostaglandins and glutathione peroxidase in bovine mastitis. *Research in Veterinary Science*. 1986, 40(3)
- 14 ゼエティス・ジャパン株式会社. 参考資料 2 (非公表)
- 15 ゼエティス・ジャパン株式会社. 参考資料 6 (非公表)
- 16 ゼエティス・ジャパン株式会社. 別添 2-1 (非公表)
- 17 EMA: Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/2009, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin (EMA/CVMP/519714/2009 Rev.45), Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2020
- 18 ゼエティス・ジャパン株式会社. 参考資料 8 (非公表)
- 19 ゼエティス・ジャパン株式会社. 参考資料 9 (非公表)
- 20 ゼエティス・ジャパン株式会社. 参考資料 10 (非公表)

21 ゾエティス・ジャパン株式会社.参考資料 7（非公表）

22 ゾエティス・ジャパン株式会社.添付資料 12-1（非公表）