

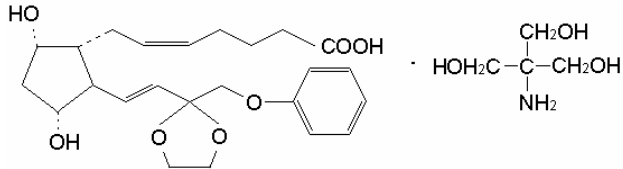
エチプロストンの食品健康影響評価について(案)

EMEA レポート、APVMA レポート(2005 年)、公表文献及び動物用医薬品の承認時添付資料概要を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

削除:

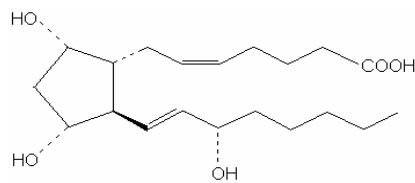
1. 薬剤の概要(再審査申請書、概要)

(1)物質名



エチプロストン(Etiproston)

トロメタミン(tromethamine)

PGF2 α

分 子 式	: C ₂₈ H ₄₃ NO ₁₀ (エチプロストントロメタミン ^a)
分 子 量	: 553.63
常温における性状	: 白色の結晶性粉末
融 点	: 105~110℃
溶 解 度	: 水、メタノール又はエタノールにやや溶けやすく、アセトンにほとんど溶けない

(2) 効能・効果

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 F2 α (PGF2 α) はウシ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。ブタ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PGF2 α の合成類縁体であるPGF2 α 、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。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける投与試験】(概要)

^a 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。

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。

【ウシにおける投与試験】

乳牛に ^3H -標識エチプロストン約 5mg/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 3.9ng-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（0.15ng-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 1.16ng-eq/g が検出されたが、その他のウシの注射部位及び注射部位以外の組織は全て検出限界（0.43ng/g）未満であった。投与後 48 時間までに尿中に 66.25%、糞中に 26.09%のあわせて 92.87%が排泄された。乳汁中濃度は搾乳 2 回目^bで検出限界（0.84ng-eq/mL）未満になった。（概要）

別の試験で乳牛に ^3H -標識エチプロストン約 5mg/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。（概要）

9 頭の乳牛（ホルスタイン種）に ^3H -標識エチプロストン約 5mg/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 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 1ng-eq/g 未満、胆汁では 1.27-9.71ng-eq/g であったが、48 時間には検出限界（0.43ng-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 1.16ng-eq/g であったが、その他のウシの注射部位では検出限界（0.43ng-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%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、26.1%であった。尿中には未変化体（総放射物質の 10%）、テトラノール類縁体の酸性体（85±7%）、その他の代謝物（7±2%）の割合で排泄された。乳汁中からの排泄は 2 頭の 1 回目に採取した乳汁にのみみられ、それぞれ 1.22、1.68ng-eq/mL であった。（H. Benech et al, 1994）

【ウシにおける残留性試験】（概要）

ホルスタイン種泌乳牛 6 頭にエチプロストン 5、10mg/頭^c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。

^b 1 日に朝、夕の 2 回搾乳

^c 常用量は 5mg/頭

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。

【ブタにおける投与試験】(概要)

ブタに ^3H -標識エチプロストン約 1.7mg/頭^d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 5.8ng-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(0.2ng-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(0.3-0.7ng-eq/g)未満となり、投与後 72 時間では注射部位では 0.4-12.1ng-eq/g であり、その他の組織は検出限界値か 0.4ng-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。

【ブタにおける残留性試験】(概要)

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。

2-2.毒性試験

(1)急性毒性試験(概要)

経口投与による LD_{50} はマウス(Crj:CD-1(ICR))の雄、雌でそれぞれ 226、195mg/kg 体重、ラット(SD)の雄、雌でそれぞれ 650、434mg/kg 体重であった。

筋肉内投与による LD_{50} はマウス(Crj:CD-1(ICR))の雄、雌でそれぞれ 147、228mg/kg 体重、ラット(SD)は雌雄共に 73mg/kg 体重であった。

(2)亜急性毒性試験

【ラットを用いた 21 日間亜急性毒性試験】(概要)

SD 系ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた筋肉内(0、0.6、3、15mg/kg 体重/日)投与における 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 15mg 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 $\text{PGF}2\alpha$ 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。

^d 豚における常用量

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 PGF_{2α} 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。3mg 以上投与群雄で精嚢と前立腺の矮小化が 1 例みられ、15mg 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。

本試験における NOAEL は 0.6 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験】(概要)

CD 系ラット (雌雄各 10 匹/群)を用いた経口(0、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日)投与における 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、0.3mg 投与群の雄で脾臓、1.0mg 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。

(EMEA は期間、投与経路の記載はないが、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日の投与試験について、1.0mg の臓器重量を影響として採用し、NOEL0.3mg としている。(NOAEL ではない))

【イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】(概要)

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

本試験における NOAEL は設定していない。

(EMEA では期間、投与経路の記載はないが、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日の投与試験について、異常便と嘔吐で NOEL0.3mg としている。)

削除: 0.1 mg/kg 体重/日であった

(3)慢性毒性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

(4)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。

【ラットを用いた催奇形性試験】(概要)

SD 系ラット (妊娠雌 25 匹/群)を用いた筋肉内(0、0.01、0.02、0.05 mg/kg 体重/日)投与に

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。

母動物の死亡率、一般的な臨床症状観察、体重変化、剖検に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。0.05 mg 投与群 1 例に流産が認められた。

生存及び死亡胎児数、吸収胚数、着床痕跡数、胎児体重、胎児性比、胎児外形検査、胎児骨格異常検査、胎児内臓異常検査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 0.05 mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】(概要)

ニュージーランドホワイト系ウサギ (妊娠雌 16 匹/群)を用いた筋肉内(0、0.1、0.3、1μg/kg 体重/日)投与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。

母動物の死亡率、一般的な臨床症状観察、体重変化、剖検に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。0.3μg 投与群で 3/13 例、1μg 投与群で 10/14 例に流産が認められた。

生存及び死亡胎児数、吸収胚数、着床痕跡数、胎児体重、胎児性比、胎児外形検査、胎児内臓異常検査に投与の影響は認められなかった。1μg 投与群で 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 0.1μg/kg 体重/日、胎児に対して 0.3μg/kg 体重/日であった。

(5)遺伝毒性試験

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】(概要)

in vitro 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>E. coli</i> WP2uvrA	313～5000 μg/plate(±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	10～5000 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)

in vivo 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髓	50mg/kg 体重/日 単回腹腔内 骨髓細胞を 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。

(6)一般薬理試験 (概要)

一般薬理試験について PGF2α を比較対象にして実施した。

【一般行動への作用】

マウスにエチプロストン(0.01、0.03、0.1mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.15、0.5mg/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。

【胃腸管蠕動への作用】

マウスにエチプロストン(0.01、0.03mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.15mg/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 0.05mg/kg 体重で有意な抑制作用を示した。

【運動活性への作用】

マウスにエチプロストン(0.01、0.03mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.15mg/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。

【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、0.1mg/kg 体重)、PGF2 α (0.15、0.5mg/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 0.5mg/kg 体重で炎症反応を増強した。

【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、0.03mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.15mg/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。

【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、0.1mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.5mg/kg 体重)を静脈内投与したところ、両投与物質とも血圧と心拍の増加又は低下、呼吸速度と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。

【子宮運動への作用】

ウサギにエチプロストン(0.01、0.1mg/kg 体重)、PGF2 α (0.05、0.5mg/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。

(7)対象動物における安全性試験(概要)

【ウシにおける安全性試験】

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(2.56mg/mL)の 0、2、6、10mL[°]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。

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(2.5mg/mL)の 0、2、10 mL

[°] 2mL が常用量

を筋肉内投与する試験が実施された。10mL 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 $\text{PGF2}\alpha$ 誘導体としての作用が軽度に見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。

【ブタにおける安全性試験】

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 (0.84mg/mL) の 0、2、6、10mL^f 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 倍量及び 5 倍量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 (0.849mg/mL) を 2、10mL 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 (0.85mg/mL) を 3 日間筋肉内投与 (0、2、10mL/日) する試験が実施された。5 倍量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。

3. 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。 $\text{PGF2}\alpha$ はプロスタグランジン的一种で、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 $\text{PGF2}\alpha$ の合成類縁体である。

国内では $\text{PGF2}\alpha$ 、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。通常のウシ、ブタ等の食肉中には検出限界である 0.1ppb 以上のレベルの内因性 $\text{PGF2}\alpha$ が存在しているとされており、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る。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 AU では MRL の設定は不要であるとしている。FDA 及び JECFA における評価は実施されていない。

4. 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、選択的催奇形性はないと認められる。毒性試験に

^f 2mL が常用量

1 おいて認められた主な影響は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
2 与した対象動物の試験においても、いわゆるプロスタグランジン作用以外の異常な副作用は認
3 められていない。

4 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
5 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
6 合は投与数日後には ppb オーダーで検出不可能となると考えられる。現在の暫定基準はこの検出
7 限界をもとに設定されており、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
8 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。

9 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
10 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。

11

12 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。

1	
2	5. 参考文献
3	
4	