FSN-011-01

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

富士製薬工業株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 4
2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合） 4
2.6.6.9 考察及び結論 4
2.6.6.10 図表 6
2.6.6.11 参考文献 6

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
EU	European Union	欧州連合
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals	化学物質の登録・評価・認可及び制限
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level	無毒性量

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

FSN-011-01（以下、本剤）の毒性プロファイルについてはウトロゲスタン膣用カプセル200 mg の 2015 年 2 月 10 日医薬品製造販売承認申請で評価済であることから、新たな試験は実施していない。また、本剤では新規添加剤としてヒマワリ油を用いている。ヒマワリ油の安全性に関しては公知であることから、新たな毒性試験を実施せず、公表文献等を用いて安全性を評価した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.5 がん原性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）

新たな試験は実施していない。

2.6.6.9 考察及び結論

本剤の申請のために実施した新たな試験はない。新規添加剤のヒマワリ油の安全性に関しては公知であることから、新たな毒性試験を実施せず、公表文献等を用いて安全性を評価した。

ヒマワリ油はヒマワリの種子から得られた脂肪油であり、広くサラダ油等として経口摂取されており、栄養補助食品でもある[1)]。ヒマワリ油は本剤に添加剤として [redacted] mg/カプセル含有しており、医薬品添加物辞典に記載されている薬添規ヒマワリ油の経口投与時の最大使用量は585 mg/day であり、経口投与時のヒマワリ油の使用量は薬添規ヒマワリ油の最大使用量よりも少ない。さらに、ヒマワリ油は医薬部外品の添加物リストに収載されており、(1) 薬用石けん・シャンプー・リンス等・除毛剤、(2) 育毛剤、(3) その他の薬用化粧品、腋臭防止剤、忌避剤、(4) 薬用口唇類、(5) 薬用歯みがき類、(6) 浴用剤のすべての種類の医薬部外品の添加物とし

て配合する場合、原則として承認申請に際して、当該添加物の安全性に関する資料を求めないこととされている[2)、3)]。

国内で医薬品として経腸栄養剤にヒマワリ油を含有しているエネーボ®配合経腸用液が市販されている[4)]。有効成分として脂質代謝に配慮して高オレイン酸ヒマワリ油が 1 缶 250 mL 中 5.3 g 配合されている。エネーボ®配合経腸用液の用量は 1000～1667 mL/日であることから、高オレイン酸ヒマワリ油としての投与量は最高 35 g/日であり、本剤の 200 mg/日投与時のヒマワリ油の投与量の 100 倍以上である。さらに、エネーボ®配合経腸用液の用法は経管又は経口投与であり、口腔、食道及び胃等の上部消化管粘膜に対する安全性も確立していると考える。

ヒマワリ油の毒性に関しては、欧州連合（EU）における化学物質の登録・評価・認可及び制限（REACH）に関する規則（REACH 規則）において総合的に評価されている。REACH 規則の成立当初（2006 年）にはヒマワリ油は附属書 IV（第 2 条（7）（a）に従う登録の義務の免除）に記載されており[5)]、その付録 2 に毒性の概要が記載されている[6)]（表 2.6.6.9-1）。皮膚及び眼への接触刺激による有害性は軽度であり、専門家により皮膚及び眼刺激性は陰性で、皮膚感作性及び遺伝毒性を示さないと判定されている。急性毒性、反復投与毒性及び生殖毒性も低毒性であり、がん原性も陰性と判定されている。なお、REACH 規則の附属書 IV は 2008 年に改定され、ヒマワリ油は大豆油等の他の植物性油脂と共に、附属書 IV から附属書 V（第 2 条（7）（b）に従う登録の義務の免除）に転載されており、現時点では「登録が不適当又は不必要とみなされ、これらの篇からの免除が、本規則の目的を侵害しない物質」とされている[7)、8)]。

表 2.6.6.9-1 REACH（2006）附属書 IV、付録 2 に記載されているヒマワリ油の毒性の概要

1	Skin irritation	Slightly hazardous in case of skin contact (irritant), expert judgment negative
2	Eye irritation	Slightly hazardous in case of eye contact (irritant), expert judgment negative
3	Skin sensitisation	Expert judgment not sensitising
4	Mutagenicity	Expert judgement not genotoxic
5	Acute toxicity	Oral > 100,000 mg/kg (read across from corn oil)
6	Repeated dose toxicity	NOAEL > 5000 mg/kg/day (read across from corn oil)
7	Reproductive toxicity	NOAEL > 2000 mg/kg/day (read across from corn oil)
8	Carcinogenicity study (if available)	Expert judgement negative

ヒマワリ油の一般毒性に関する公表文献として、雄ラットにヒマワリ油及び劣化（酸化）ヒマワリ油を飼料に添加して 4 週間反復投与した報告がある。ラット用標準飼料（4%脂質含有）群、4%ヒマワリ油添加群、4%劣化ヒマワリ油添加群、2%劣化ヒマワリ油及び 2%ヒマワリ油添加群、並びに脂質を取り除いた飼料群の 5 群に 25 g/day/rat の飼料が給餌された。ラットの体重を平均 160 g とすると、4%ヒマワリ油添加群ではヒマワリ油の投与量は平均 6250 mg/kg/日であった。その結果、4%ヒマワリ油添加群では、血漿や脳、肝臓、肺等の組織の脂質含量の変化はみられたが、ラットの皮膚や尾、摂餌量及び器官重量に異常はみられず、毒性徴候も報告されていない[9)]。

ヒマワリ油の生殖発生毒性に関する公表文献として、マウスの妊娠中及び授乳期を通して、市販の飼料 95 g にヒマワリ油又は大豆油の 5 g を添加した飼料を給餌した試験が報告されている。妊娠 1 から 18 日間の総摂餌量が平均 74.58 g であったことから、体重を平均 40 g とすると、妊娠期間中のヒマワリ油の投与量は平均 5215 mg/kg/日であった。その結果、ヒマワリ油添加群では母体の体重増加がみられ、新生児の身体及び行動発達の促進及び生殖器系の発達の遅延がみられたが、その他の影響はみられなかったことが報告されている [10]。

ヒマワリ油の遺伝毒性に関する公表文献として、Ames 試験の報告があり、ヒマワリ油の 10～200 µg/plate の濃度で、ネズミチフス菌の TA97、TA98、TA100、TA1535 及び TA102 を用いて、代謝活性化系存在下及び非存在下、プレインキュベーション法にて実施された。その結果、代謝活性化系の有無に関わらず、数種の菌種で 20 µg/plate の濃度から細胞毒性が散見されたが、遺伝毒性はみられないことが報告されている [11]。In vivo の試験では、医薬品及び食品の規格のヒマワリ油のマウスを用いた小核試験が報告されている。これらのヒマワリ油の 250～2000 mg/kg を単回経口投与後、24 及び 48 時間後に屠殺し、骨髄標本を作製し、小核誘発作用を検討した。その結果、医薬品及び食品の規格のヒマワリ油共にすべての用量及び剖検時期において遺伝毒性はみられなかった [12]。

すなわち、ヒマワリ油の毒性については、EU の REACH 規則の関連資料において、低毒性であることが報告されており、そのため登録の義務の免除物質に指定されている。動物を用いたヒマワリ油の経口投与による反復投与毒性試験では毒性徴候は報告されておらず、生殖毒性試験でも母体や新生児に悪影響はみられていない。ヒマワリ油の遺伝毒性では、Ames 試験及びマウスの小核試験で陰性であることが報告されている。

以上、本剤に用いている新添加剤のヒマワリ油の安全性に問題はなく、ヒマワリ油を用いたプロゲステロンの製剤も世界数十箇国で使用されており、添加剤として外国での使用実績も豊富である。

2.6.6.10 図表

表は本文中に挿入した。

2.6.6.11 参考文献

1） O’Neil M J, Smith A, Heckman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR, D’Arecca MA, Budavari S editors. 9090. Sunflower seed oil. The merck index, thirteenth edition, Merck & co., inc. 2001;1605.（4.3-11 参照）

2） 厚生労働省. 医薬部外品の添加物リストについて. 薬食審査発第 0327004 号. 平成 20 年 3 月 27 日.（4.3-12 参照）

https://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0407-2.html

3） 厚生労働省.「医薬部外品の添加物リストについて」の一部改正について. 薬生審査発 1206 第 1 号. 平成 29 年 12 月 6 日.（4.3-13 参照）

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/keshouhin/index.html

4） アボットジャパン株式会社. エネーボ®配合経腸用液医薬品インタビューフォーム. 2017 年 8 月改訂.（4.3-14 参照）

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3259119S1029_1_06/

5） European Union. CORRIGENDA, Corrigendum to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC, 2007;136/19,95. （4.3-15 参照）
https://eurlex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907R(01)&from=EN

6） European Union. Appendix 2, review of annex IV of the regulation No. 1907/2006(REACH), Evaluation of existing entries. 2006;42. （4.3-16 参照）
https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/6b_appendix_2.pdf

7） European Union. COMMISSION REGULATION (EC) No 987/2008 of 8 October 2008 amending Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annexes IV and V. 2008:268/14. （4.3-17 参照）
https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:268:0014:0019:EN:PDF

8） European Union. Commission staff working document, accompanying document to the communication from the commission on the reviews of annexes i, iv and v to regulation (EC) No 1907/2006 of the European parliament and of the council concerning the registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals(REACH), 2009;32. （4.3-18 参照）
https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/5_staff_work_doc_1_4_5.pdf

9） Blanc P, Revol A, Pacheco H. Chronical ingestion of oxidized oil in the rat: Effect on lipid composition and on cytidylyl transferase activity in various tissues. Nutrition research. 1992;12:833-44. （4.3-19 参照）

10） Santillán ME, Vincenti LM, Martini AC, de Cuneo MF, Ruiz RD, Mangeaud A, Stutz G. Developmental and neurobehavioral effects of perinatal exposure to diets with different omega-6:omega-3 ratios in mice. Nutrition. 2010;26:423-31. （4.3-20 参照）

11） Oliveira NMS, Resende MR, Morales DA, Umbuzeiro GR, Boriollo MFG. In vitro mutagenicity assay (Ames test) and phytochemical characterization of seeds oil of Helianthus annuus Linné (sunflower). Toxicol Rep. 2016;3:733-9. （4.3-21 参照）
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5616081/pdf/main.pdf

12） Boriollo MF, Souza LS, Resende MR, Silva TA, Oliveira Nde M, Resck MC, et al. Nongenotoxic effects and a reduction of the DXR-induced genotoxic effects of Helianthus annuus Linné (sunflower) seeds revealed by micronucleus assays in mouse bone marrow. BMC Complement Altern Med. 2014;14:121. （4.3-22 参照）
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992159/pdf/1472-6882-14-121.pdf

FSN-011-01

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7　毒性試験概要表

富士製薬工業株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3

2.6.7 毒性試験概要表

新たな試験は実施しなかったため、該当する資料はない。