

タイロシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 24 年 6 月 21 日～平成 24 年 7 月 20 日
2. 提出方法 ファックス
3. 提出状況 1 通

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>意見 1. 発がん性・遺伝毒性に関する知見が不十分と考えます。</p> <p>Wistar 系ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、投与群の雄に下垂体腺腫の発生増加がみられています。申請者や JECFA は、生存率の上昇に伴う二次的影響によるものと推察しましたが、貴委員会は生存率と投与量に用量依存関係がないことから、それを否定しました。よって下垂体腺腫発生のメカニズムは依然として明らかになっていません。</p> <p>本剤の遺伝毒性試験は、<i>in vitro</i> の 3 試験およびマウス骨髄細胞における <i>in vivo</i> 小核試験が実施されています。動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドラインでは、I. 細菌の遺伝子突然変異試験、II. <i>in vitro</i> 哺乳動物染色体異常試験、III. <i>in vivo</i> げっ歯類造血細胞染色体異常試験の実施を勧告していますが、本剤においては、I. 細菌の遺伝子突然変異試験が実施されていません。</p> <p>発がん性試験において腫瘍発生のメカニズムが不明で、明確な結論が得られていないことから、本剤について ADI を設定できると判断するためには、発がん性・遺伝毒性に関する知見をより充実させるべきと考えます。</p> <p>(参考) ・薬事法関係事務の取り扱いについて (平成 12 年 3 月 31 日付け 12 動薬 A 第 418 号: 一部改正平成 23 年 7 月 15 日付け 23 動薬第 875 号)</p>	<p>Wistar 系ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験における下垂体腺腫の発生増加につきましては、御指摘いただいた生存率と投与量に用量依存関係がみられないこと及び対照群に肺炎が多発し試験自体の信頼性が低いことから、本調査会では、明確な結論は得られないと判断しております。</p> <p>下垂体腺腫の発生増加がみられた試験自体の信頼性が低いこと等から前述の判断となったものですが、下垂体腺腫は良性の腫瘍であり、悪性腫瘍の発生に関しては、本試験において投与に起因する影響は見られず、Harlan ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の結果においても発がん性はみられなかったことから、タイロシンについては、発がん性はないと考えております。</p> <p>また、遺伝毒性試験につきましては、<i>in vitro</i> での細菌の遺伝子突然変異試験の資料は確認できませんでしたが、タイロシンに関しては、今回用いた知見、特に <i>in vivo</i> の小核試験が陰性であったことから、遺伝子を損傷する可能性は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えております。</p> <p>本調査会は、評価に必要な知見は得られていると判断し、これらの結果を基に、タイロシンについては遺伝毒性発がん物質ではないと考え、ADI の設定は可能であると考えております。</p>

意見 2. 参考資料については試験の実施年を記述すべきと考えます。

本剤の審議結果（案）の参照において、未公表の参照資料については出版年が記述されておらず、試験の実施時期がわかりません。これらの資料については、実験の実施年、資料作成年等を記述すべきと考えます。

参照資料の出版年及び発表年等につきましては可能な限り記載するようにしておりますが、動物用医薬品関係の評価に関して企業から提出された未公表の資料等につきましては、試験の実施時期、作成年等が明確でない資料がみられることから、実施年等の記載は行っていなかったところです。

しかしながら、御指摘いただきましたとおり、未公表の参照資料につきましても、資料作成年等に関し可能なものについては追記いたしました。