

（案）

動物用医薬品評価書

メトクロプラミド

2015年3月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	
4	3
5	3
6	3
7	4
8	
9	5
10	5
11	5
12	5
13	5
14	5
15	5
16	5
17	
18	7
19	7
20	7
21	7
22	8
23	9
24	10
25	11
26	12
27	13
28	13
29	15
30	16
31	17
32	19
33	20
34	20
35	20
36	21
37	21
38	22
39	23
40	23

1	(8) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) ……………	24
2	(9) 1 か月間亜急性毒性試験 (ウサギ、静脈内投与) <参考資料> ……………	25
3	(10) 12 週間亜急性毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料> ……………	25
4	(11) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) ……………	25
5	(12) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) ……………	26
6	(13) 16 週間亜急性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料> ……………	27
7	6. 慢性毒性及び発がん性試験 ……………	27
8	(1) 77 週間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料> ……………	27
9	(2) 54 週間慢性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料> ……………	27
10	7. 生殖発生毒性試験 ……………	28
11	(1) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料> ……………	28
12	(2) 発生毒性試験 (マウス) ……………	28
13	(3) 発生毒性試験 (マウス、皮下投与) <参考資料> ……………	29
14	(4) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料> ……………	29
15	(5) 発生毒性試験 (ラット) ……………	30
16	(6) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料> ……………	30
17	(7) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料> ……………	31
18	(8) 発生毒性試験 (ウサギ、静脈内投与) <参考資料> ……………	31
19	(9) 発生毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料> ……………	32
20	8. その他の試験 ……………	32
21	(1) 性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響 (マウス) ……………	32
22	(2) 自発運動及び学習行動に及ぼす影響 (マウス) ……………	33
23	9. ヒトにおける知見 ……………	33
24	(1) 副作用 ……………	33
25	(2) 錐体外路徴候 ……………	34
26	(3) 子供における影響 ……………	35
27	(4) 内分泌に及ぼす影響 ……………	35
28		
29	III. 食品健康影響評価 ……………	36
30	1. 国際機関等における評価について<参考資料> ……………	36
31	2. 食品健康影響評価について ……………	36
32		
33	・別紙1: 代謝物等略称 ……………	38
34	・別紙2: 検査値等略称 ……………	38
35	・参照 ……………	39
36		
37		
38		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準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0130第15号）、関係資料の接受

2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）

2015年 3月 16日 第176回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

5

6 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2013年10月1日から）

山手 丈至（座長*）

須永 藤子

山崎 浩史

小川 久美子（座長代理*）

辻 尚利

吉田 和生

青木 博史

寺岡 宏樹

吉田 敏則

青山 博昭

能美 健彦

渡邊 敏明

石川 さと子

舞田 正志

石川 整

松尾 三郎

川治 聡子

宮田 昌明

*：2013年10月22日から

7

8

9

1
2 要 約
3

4 整胃腸剤である「メトクロプラミド」(CAS No. 364-62-5) について、薬事資料等を用い
5 て食品健康影響評価を実施した。

6 評価に用いた試験成績は、薬物動態 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚及びヒト)、
7 残留 (牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性
8 (ラット、ウサギ及びイヌ)、生殖発生毒性 (マウス及びウサギ) 等の試験成績である。

9 [以降は審議後に記載。]
10
11

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 整胃腸剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：メトクロプラミド

7 英名：Metoclopramide

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：4-amino-5-chloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamide

12 CAS (No. 364-62-5)

13 英名：2-Methoxy-4-amino-5-chloro-*N*-(β-diethylaminoethyl)-benzenamide

14 (参照 2、3) [Merck Index] [薬事資料]

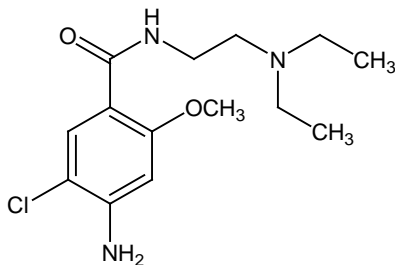
16 4. 分子式

17 $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$

19 5. 分子量

20 299.80

22 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

24 7. 使用目的及び使用状況

25 メトクロプラミドは、ベンズアミド置換体で、種々の疾患に伴う消化器機能異常に用
 26 いられる。(参照 3、4) [薬事資料 No. 1] [薬理書] メトクロプラミドの作用機序は、ドパミ
 27 ン受容体拮抗作用、セロトニン 4 (5-HT₄) 受容体作動性、迷走神経及び中枢セロトニン
 28 3 (5-HT₃) 受容体拮抗作用、そしておそらく平滑筋のムスカリン受容体感受性を上げる
 29 作用も有し、消化器の機能的反応ないしは運動異常を改善する。また、中枢性嘔吐、末
 30 梢性嘔吐のいずれに対しても制吐作用を示す。(参照 4~6) [薬理書] [局方解説書] [I F p7]

31 海外では、欧米でヒト用医薬品として承認されている。(参照 4~6)

32 日本では、動物用医薬品として、塩酸メトクロプラミドを有効成分とする牛及び豚の
 33 注射剤 (静脈内、筋肉内又は皮下に投与) 並びに牛の経口投与剤 (飼料又は飲水に添加)
 34 が承認されている。(参照 7) [Nval DB] また、ヒト用医薬品として、注射剤、シロップ剤

- 1 又は錠剤が承認されている。(参照 8～10) **【医薬品添付文書①②③】**
- 2 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)
- 3
- 4

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、薬事資料等をもとに、メトクロプラミドの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~20)

3 代謝物等略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した

4

5 1. 薬物動態試験

6 (1) 薬物動態試験 (マウス)

7 マウス (系統、性別及び匹数不明) を用いた ^3H 標識メトクロプラミド (標識位置不明) の経口又は筋肉内投与 (投与量不明) による薬物動態試験が実施された。経時的な全身オートラジオグラフィを行い、放射活性の分布を検討した。

8 経口投与後も筋肉内投与後も放射活性の分布がきわめて速やかだったことから、メトクロプラミドは投与部位から速やかに吸収されると考えられた。また、脳内分布も認められたことから、メトクロプラミドは血液脳関門を通過すると考えられる。

9 経口投与 24 時間後には放射活性がほとんど認められないことから、メトクロプラミド及びその代謝物の排泄は極めて速いと考えられた。(参照 3) **[薬事資料 No. 3 (p. 19)]**

10

11 (2) 薬物動態試験 (ラット)

12 ① 静脈内投与

13 ラット (系統、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識メトクロプラミド (標識位置不明) を静脈内投与したところ、投与 15 分後の血清中のメトクロプラミド濃度は 2.4 ng eq/g で、 $T_{1/2}$ は約 60 分であった。(参照 3) **[薬事資料 No. 3 (p. 18)]**

14

15 ラット (系統、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識メトクロプラミド (標識位置不明) を静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 15 分後の組織及び血中の放射活性及びメトクロプラミドの濃度が測定された。

16 放射活性濃度は、小腸で最も高く、次いで肝臓、胃、腎臓の順であり、脳、血清、赤血球、脂肪組織への分布は低かった。

17 一方、メトクロプラミド濃度は腎臓 ($7.2 \mu\text{g eq/g}$) で最も高く、次いで小腸、脾臓、心臓、肝臓、肺の順であり、血清、脳、筋肉、精巣では低く、脂肪組織及び赤血球ではほとんど認められなかった。(参照 3) **[薬事資料 No. 3 (p. 18)]**

18

【事務局より】 上記 2 試験では、 ^{14}C を用いていることから、測定対象は「血清中のメトクロプラミド濃度」ではなく「放射活性濃度」ではないかと思いますが、確認できないため、原文のまま記載しています。(単位を「 ng eq/g 」又は「 mg eq/g 」と「eq」を入れておりますが、よいでしょうか。)

【山崎専門委員】 eq の追記は適切です。

【宮田専門委員】 事務局案を支持します。

19

20 ② 腹腔内投与

21 ラット (系統、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドのメトキシ基の炭素を ^{14}C 標識したもの (以下「 $[\text{OCH}_3\text{-}^{14}\text{C}]$ 標識メトクロプラミド」という。) を腹腔内投与 (1

22

1 mg/kg 体重) したところ、投与放射活性は、投与後 24 時間に $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に
2 出現した。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 18)]

3
4 ラット (系統、性別及び匹数不明) に $[\text{OCH}_3\text{-}^{14}\text{C}]$ 標識メトクロプラミドを腹腔内投
5 与 (4 mg/kg 体重) したところ、投与 6 時間後の組織及び血清中放射活性濃度は、肝
6 臓 (2.81 $\mu\text{g eq/g}$) で最も高く、次いで小腸、血清、胃、腎臓の順であった。(参照 3)
7 [薬事資料 No. 3 (p. 18)]

8
9 ラット (系統、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識メトクロプラミド (標識位置不明)
10 を腹腔内投与 (10 mg/kg 体重) したところ、投与後 18 時間の尿からは、投与量の 18%
11 に当たる未変化のメトクロプラミドが検出された。

12 尿中の主要代謝物として、メトキシ基が脱メチル化された水酸化体及び脱 *N*-エチル
13 体が同定された。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 19)]

14 15 (3) 薬物動態試験 (ウサギ)

16 ① 静脈内投与

17 ウサギ (品種、性別及び匹数不明) を用いたメトクロプラミドの静脈内投与 (20
18 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

19 メトクロプラミド及び酸不安定抱合体 (グルクロン酸抱合体) の和の $T_{1/2}$ は 1.8 時
20 間であり、投与量の約 60% が投与 24 時間後までに尿中に未変化のメトクロプラミド
21 及び抱合体として排泄された。メトクロプラミドとして排泄されたものは全体の約
22 20% であり、大部分は抱合体として排泄された。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 19)]

23
24 ウサギ (品種、性別及び匹数不明) を用いたメトクロプラミドの静脈内投与 (40 mg)²
25 による薬物動態試験が実施された。

26 投与 6 時間後までに投与量の約 50% が尿中に、約 4% が胆汁中に未変化のメトクロ
27 プラミド、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄されることが明らかになっ
28 た。尿中ではグルクロン酸抱合体が最も多く (約 40%)、メトクロプラミド及び硫酸
29 抱合体がそれぞれ 30% であった。胆汁中ではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が多
30 く、メトクロプラミドは比較的少なかった。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 19)]

31
32 グルクロン酸抱合体の異なる pH における安定性及び静脈内投与による薬物動態試
33 験結果から、グルクロン酸抱合体の一部はそのままの形で、一部は加水分解されメト
34 クロプラミドとして腸管から吸収されると考えられた。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 20)]

35 36 ② 経口投与

37 ウサギ (品種、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドを経口投与 (200 mg/kg 体
38 重) したところ、血清中のメトクロプラミド濃度は投与約 1 時間後に C_{max} に達し、そ

² 1 匹当たりの投与量と思われたが確認できなかったため、原文どおり記載した。

1 の濃度は約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。T_{1/2}は約 0.86 時間であった。しかし、酸処理後の抱
 2 合体を含めた血清中濃度は著しく高く、投与 1 時間後には最高となり、その濃度は約
 3 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 19)]

4
 5 経口投与後の尿中への未変化のメトクロプラミド及び抱合体の排泄は、投与後 24
 6 時間で約 60%であり、静脈内投与時のデータとよく類似していた。このことから、メ
 7 トクロプラミドの消化管からの吸収は極めて良好であると考えられた。(参照 3) [薬事
 8 資料 No. 3 (p. 19)]

10 ③ 十二指腸内投与

11 ウサギ（品種、性別及び匹数不明）の十二指腸内にグルクロン酸抱合体又は硫酸抱
 12 合体を投与（投与量不明）し、小腸からの吸収について検討された。

13 硫酸抱合体の投与後 12 時間の尿中に 12~15%の硫酸抱合体が排泄されたが、他の
 14 代謝物は検出されなかった。このことから硫酸抱合体は胃腸管内で分解されることな
 15 く、一部はそのままの形で吸収されることが考えられた。

16 一方、グルクロン酸抱合体投与後の尿中には 2~3 種類の化合物が認められた。主
 17 要代謝物はグルクロン酸抱合体で、その他に少量の硫酸抱合体及び未変化のメトクロ
 18 プラミドが認められた。投与後 12 時間の尿中に排泄された化合物の総量は、投与量
 19 の 13~16%であった。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p20)]

21 ④ 直腸内投与

22 ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にメトクロプラミドを直腸内投与したところ、
 23 尿中排泄率は静脈内投与時と同様に投与後 24 時間で 60%であった。(参照 3) [薬事資
 24 料 No. 3 (p. 19)]

26 (4) 薬物動態試験（イヌ）

27 ① 筋肉内投与

28 イヌ（ビーグル種、性別不明、12 匹）にクロスオーバー法により、メトクロプラミ
 29 ド製剤（製剤 1：ベンジルアルコール含有。製剤 2：ベンジルアルコール不含有）を筋
 30 肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして 1 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施され
 31 た。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLC により測定した。

32 血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表 1
 33 及び 2 に示した。(参照 3) [薬事資料 No. 5 (p. 7)]

34
 35 表 1 イヌにおけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中の
 36 メトクロプラミド及び抱合体の和の濃度（平均±標準誤差（SE）、ng/mL）

投与製剤	投与後経過時間 (hr)							
	15 分	30 分	1	2	4	6	8	24
製剤 1	249±13	229±9	173±7	104±7	37±4	14±2	5±2	ND
製剤 2	251±17	231±10	169±9	101±7	36±4	14±2	5±1	ND

37 ND：検出限界（5 ng/mL）以下

n=12

表 2 イヌにおけるメトクロプラミド筋肉内投与後の
薬物動態パラメーター (平均±SE)

投与製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
製剤 1	258±10	0.38±0.07	583±39
製剤 2	261±15	0.35±0.04	575±41

イヌ (品種、性別及び匹数不明) に[OCH₃-¹⁴C]標識メトクロプラミドを筋肉内投与 (1 mg/kg 体重) したところ、投与後 24 時間の尿中に約 29%の遊離体 (モノエチル体を含む) 及び約 45%の放射活性が排泄された。投与後 6 日間にわたる放射活性の尿及び糞中への排泄は、それぞれ 54%及び 9%であった。

[OCH₃-¹⁴C]標識メトクロプラミドの T_{1/2}は約 90 分であったが、放射活性の T_{1/2}は 14 時間であった。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 20)]

② 経口投与

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドを経口投与 (20 mg/kg 体重) したところ、投与後 48 時間の尿中には投与量の 5.4%が未変化のメトクロプラミドとして、29.1%がモノエチル体 (N脱エチル体) として尿中へ排泄された。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 20)]

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にモノエチル体を経口投与 (0.5 mg/kg 体重) したところ、その 45%がモノエチル体のまま尿中へ排泄された。(参照 3) [薬事資料 3 (p. 20)]

③ 直腸内投与

イヌ (品種、性別及び匹数不明) におけるメトクロプラミドの坐剤からの吸収も良く、投与 48 時間後までに投与放射活性の 48%が尿中に排泄された。(参照 3) [薬事資料 No. 3 (p. 20)]

(5) 薬物動態試験 (牛)

① 静脈内投与

乳牛 (品種及び性別不明、5 頭) にメトクロプラミドを静脈内投与 (100 mg)³したところ、投与 30 分～1 時間後の血漿中の総メトクロプラミド濃度は 18～36 ng/mL で、1 例を除き、投与 6～8 時間後には血中より消失した。(参照 3) [薬事資料 4 (p. 21)]

【事務局より】 「総メトクロプラミド濃度」とありますが、未変化のメトクロプラミド以外に抱合体等も測定したのかが、確認できないため、原文のまま記載しています。

【山崎専門委員】 妥当な記載と想定されます。

【宮田専門委員】 事務局案を支持します。

³ 1 頭当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

② 筋肉内投与

牛（品種及び性別不明 6 頭）にクロスオーバー法により、メトクロプラミド製剤（製剤 1：ベンジルアルコール含有。製剤 2：ベンジルアルコール不含有）を筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして 0.2 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLC により測定した。

血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表 3 及び 4 に示した。（参照 3）[\[薬事資料 No. 5 \(p. 7, 8\)\]](#)

表 3 牛におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度（平均±SE、ng/mL）

投与製剤	投与後経過時間 (hr)							
	15 分	30 分	1	2	4	6	8	24
製剤 1	33±4	27±1	22±2	11±1	2±1	ND	ND	ND
製剤 2	46±4	33±3	23±3	11±1	ND	ND	ND	ND

ND：検出限界（5 ng/mL）以下

n=6

表 4 牛におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の薬物動態パラメーター（平均±SE）

投与製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
製剤 1	35±3	0.42±0.12	55±3
製剤 2	46±4	0.25±0	57±4

③ 経口投与

泌乳牛（品種不明、5 頭/群）に塩酸メトクロプラミド製剤を単回経口投与（製剤 50 又は 250 mg/kg 体重、それぞれ塩酸メトクロプラミドとして 1 又は 5 mg/kg 体重）し、経時的に血清中のメトクロプラミド濃度を HPLC により測定した。

血清中濃度は、投与 30 分後に高い濃度であったが、10 例中 7 例の C_{max} は投与 4～8 時間後に認められた。しかし、以後急速に減少し、50 mg/kg 体重投与群では投与 24 時間後に、250 mg/kg 体重投与群では投与 48 時間後には検出限界（5 ng/mL）以下となった。（参照 3）[\[薬事資料 No. 6 \(p. 11\)\]](#)

【事務局より】 「プリンペラン経口用」

- ・用量：塩酸メトクロプラミド 20 mg/g
- ・製剤 50 mg/kg 体重→塩酸メトクロプラミドとして 1 mg/kg 体重
- 製剤 250 mg/kg 体重→塩酸メトクロプラミドとして 5 mg/kg 体重

(6) 薬物動態試験（豚）

豚（品種、性別及び頭数不明）にメトクロプラミドを筋肉内投与（0.5 mg/kg 体重）したところ、投与 30 分～1 時間後の血漿中の総メトクロプラミド濃度は 198～300 ng/mL であった。また、5 例中 4 例の血漿中には、投与 8 時間後まで 8 ng/mL 程度が認められた。（参照 3）[\[薬事資料 No. 4 \(p. 21\)\]](#)

【事務局より】 「総メトクロプラミド濃度」とありますが、未変化のメトクロプラミド以外に抱合体等も測定したのかが、確認できないため、原文のまま記載しています。
 【山崎専門委員】 妥当な記載と想定されます。
 【宮田泉温委員】 事務局案を支持します。

豚（品種及び性別不明、6頭）にクロスオーバー法により、メトクロプラミド製剤（製剤1：ベンジルアルコール含有。製剤2：ベンジルアルコール不含有）を筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして0.4 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLCにより測定した。

血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表5及び6に示した。（参照3）[\[薬事資料No.5 \(p.7, 8\)\]](#)

表5 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度（平均±SE、ng/mL）

投与製剤	投与後経過時間 (hr)					
	30分	90分	3	6	8	24
製剤1	133±17	76±8	29±5	7±3	2±2	ND
製剤2	154±21	92±10	34±6	12±2	3±2	ND

ND：検出限界（5 ng/mL）以下

n=6

表6 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の薬物動態パラメーター（平均±SE）

投与製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
製剤1	133±17	0.50±0	294±48
製剤2	154±21	0.50±0	361±54

(7) 薬物動態試験（ヒト）

① 静脈内投与

ヒト（健康成人）にメトクロプラミドを静脈内投与（10 mg）⁴したところ、血漿中濃度は二相性に消失し、T_{1/2}（β相）は5.4時間であった。（参照8～10）[\[医薬品添付文書①～③\]](#)

② 筋肉内投与

ヒト（性別及び人数不明）にメトクロプラミドを筋肉内投与（40 mg）⁴したところ、投与後24時間の尿中に投与量の24.5%が遊離型として排泄された。投与1～2時間後に血中濃度は約0.06 µg/mLに達し、投与6時間後には0.013 µg/mLに減少した。T_{1/2}は約1.5時間であった。（参照3）[\[薬事資料No.3 \(p.20\)\]](#)

⁴ 一人当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

1 妊婦（人数不明）にメトクロプラミドを3日間筋肉内投与（40 mg/日）⁵したところ、投与後24時間の尿中に、投与量の約23%が遊離型として、約59%が遊離型+**抱合体**結合型として排泄された。投与後1、2及び3日の尿中排泄量には有意な差は認められなかった。（参照3）**〔薬事資料No. 3 (p. 20)〕** **事務局修正**

【事務局より】 「遊離型」、「結合型」とありますが、詳細が不明です。遊離型は未変化のメトクロプラミド、結合型は抱合体と考えてよろしいでしょうか。
 【山崎専門委員】 ご提案を支持します。
 【宮田専門委員】 遊離型に未変化体以外の代謝物（N-脱エチル体、O-脱メチル体等）を含めるか紛らわしいですが、薬事資料中では遊離型と結合型を対比させ、“遊離型のメトクロプラミドとして”と記載しているので、遊離型=未変化体（メトクロプラミド）、結合型=メトクロプラミドの抱合体と考えるのが妥当と思います。

③ 経口投与

8 ヒト（性別及び人数不明）にメトクロプラミド製剤（糖衣錠）を経口投与〔10 mg（5 mg/錠を2錠）/ヒト〕したところ、投与後8時間のメトクロプラミド及びグルクロン酸抱合体の尿中排泄率は40～50%であった。（参照3）**〔薬事資料3 (p. 20)〕**

12 ヒト（健康成人）にメトクロプラミドを経口投与（20 mg）したところ、メトクロプラミドは消化管より速やかに吸収され、投与約1時間後にC_{max}（54 ng/mL）に達し、T_{1/2}は4.7時間であった。（参照10）**〔医薬品添付文書③〕**

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

① 静脈内投与

19 子牛（ホルスタイン種、雄1頭/時点）に塩酸メトクロプラミド製剤を単回静脈内投与（塩酸メトクロプラミドとして0.5 mg/kg体重）し、残留試験が実施された。投与2、24、48及び72時間後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体含む。）濃度をGCにより測定（検出限界：25 ng/g又はmL）した。

23 組織及び全血中濃度を表7に示した。メトクロプラミド（グルクロン酸抱合体含む。）は投与2時間後の組織からのみ検出（42.8～1,303.9 ng/g）され、投与24時間後以降では検出限界未満となった。（参照3）**〔薬事資料No. 10 (p. 1)〕**

表7 牛におけるメトクロプラミド単回静脈内投与後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体含む。）濃度（ng/g又はmL）

試料 (n=5)	投与後経過時間 (hr)			
	2	24	48	72
肝臓	913.7	LOD	LOD	LOD
腎臓	1,303.9	LOD	LOD	LOD
脾臓	247.7	LOD	LOD	LOD

⁵ 一日一人当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

心臓	181.0	LOD	LOD	LOD
筋肉	154.1	LOD	LOD	LOD
脂肪	68.3	LOD	LOD	LOD
全血	42.8	LOD	LOD	LOD

LOD：検出限界（25 ng/g 又は mL）未満

② 筋肉内投与

牛（品種及び性別不明、3頭）に塩酸メトクロプラミド製剤を1時間間隔で2回、筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして0.4 mg/kg 体重/回、左右臀部に部位を変えて投与）し、残留試験が実施された。最終投与1日後の腸管、第1回投与部位（左側臀部）及び第2回投与部位（右側臀部）の筋肉中濃度をHPLC（検出限界：6 ng/g）により測定した。

その結果、腸管及び投与部位筋肉のいずれの試料からもメトクロプラミドは検出されなかった。（参照11）[\[追加資料：残留 試験番号 0404\]](#)

③ 経口投与

- a. 牛（ホルスタイン種、約6か月齢、去勢雄1頭/時点）に塩酸メトクロプラミド製剤を一日2回、5日間経口投与（メトクロプラミドとして1 mg/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。最終投与3.5時間後、1、2、3、5及び7日後の組織及び血清中のメトクロプラミド濃度をHPLC（検出限界：0.010 µg/g 又は mL）により測定した。

組織及び血清中濃度を表8に示した。メトクロプラミドは速やかに吸収され、肝臓及び腎臓に高濃度に分布した。しかし、排泄も早く、最も長く残留していた組織は肝臓であったが、最終投与3日後には検出限界に近い0.012 µg/g を認めたのみであった。（参照3）[\[薬事資料No. 8 \(p. 25\), 資料No. 12\]](#)

表8 牛におけるメトクロプラミド5日間（一日2回）経口投与後の組織及び血清中のメトクロプラミド濃度（µg/g 又は mL）

試料 (n=6)	最終投与後経過日数（日）					
	3.5時間	1	2	3	5	7
肝臓	0.684	0.200	0.074	0.012	LOD	LOD
腎臓	0.585	0.082	0.048	LOD	LOD	LOD
小腸	0.056	0.038	LOD	LOD	LOD	LOD
脾臓	0.040	0.014	LOD	LOD	LOD	LOD
心臓	0.040	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
筋肉	0.018	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
脂肪	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
血清	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD

LOD：検出限界（0.010 µg/g 又は mL）未満

- b. 牛（ホルスタイン種、約7か月齢、雌1頭/時点）に塩酸メトクロプラミド製剤を一日2回、5日間経口投与（塩酸メトクロプラミドとして1 mg/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。最終投与1、2、3、5、7及び10日後の組織、胆汁及び血清中のメ

1 トクロプラミド濃度を HPLC（検出限界：0.010 µg/g 又は mL）により測定した。

2 最も高濃度の残留は、最終投与 1 日後の胆汁でみられ、一過性に 0.168 µg/mL が観
3 察された。その他の組織では、最終投与 1 日後の肝臓(0.046 µg/g)、腎臓(0.014 µg/g)、
4 小腸(0.015 µg/g) 及び最終投与 2 日後の肝臓(0.015 µg/g) からそれぞれ低濃度が検
5 出されたのみで、他は検出限界未満であった。(参照 3) [薬事資料 No. 8 (p. 25), 資料 No. 13]

6
7 (2) 残留試験 (豚)

8 ① 筋肉内投与

9 a. 豚 (ランドレース種、去勢雄 5 頭) の頸部に塩酸メトクロプラミド製剤を単回筋肉
10 内投与 (塩酸メトクロプラミドとして 0.5 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。
11 投与 30 分、1、2、4、6、8 及び 24 時間後の血漿並びに投与 2、24、48 及び 72 時間
12 後の組織及び全血中のメトクロプラミド (グルクロン酸抱合体含む。) 濃度を GC (検
13 出限界：血漿 5 ng/mL、組織 25 ng/g 又は mL) により測定した。

14 平均血漿中濃度は、投与 30 分後に最高値 (277.5 ng/mL) を示し、以後漸減して投
15 与 8 時間後では 9.1 ng/mL となり、投与 24 時間後では全例が検出限界未満となった。

16 組織及び全血中の濃度を表 9 に示した。メトクロプラミド (グルクロン酸抱合体含
17 む。) は、投与 2 時間後の試料からのみ検出 (48.2~2,446.3 ng/g) され、投与 24 時
18 間後以降はいずれの試料からも検出されなかった。(参照 3) [薬事資料 No. 7 (p. 13), 資
19 料 No. 9]

20
21 表 9 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の組織及び全血中の
22 メトクロプラミド (グルクロン酸抱合体含む。) 濃度 (ng/g 又は mL)

試料 (n=5)	投与後経過時間 (時間-hr)			
	2	24	48	72
肝臓	867.0	LOD	LOD	LOD
腎臓	2,446.3	LOD	LOD	LOD
脾臓	515.6	LOD	LOD	LOD
膵臓	806.0	LOD	LOD	LOD
心臓	195.4	LOD	LOD	LOD
筋肉	146.9	LOD	LOD	LOD
脂肪	48.2	LOD	LOD	LOD
全血	68.8	LOD	LOD	LOD

23 LOD：検出限界 (25 ng/g 又は mL) 未満

24
25 b. 豚 (品種及び性別不明、3 頭) に塩酸メトクロプラミド製剤を 1 時間間隔で 2 回筋
26 肉内投与 (塩酸メトクロプラミドとして 0.5 mg/kg 体重/回、左右臀部に部位を変えて
27 投与) し、残留試験が実施された。最終投与 1 日後に腸管、第 1 回投与部位 (左側臀
28 部) 及び第 2 回投与部位 (右側臀部) の筋肉中濃度を HPLC (検出限界：6 ng/g) に
29 より測定した。

30 その結果、腸管及び投与部位筋肉のいずれの試料からも塩酸メトクロプラミドは検
31 出されなかった。(参照 11) [追加資料：残留 試験番号 0403]

1 (3) 残留試験 (乳汁)

2 ① 静脈内投与

3 泌乳牛 (ホルスタイン種、5 頭) に塩酸メトクロプラミド製剤を単回静脈内投与 (塩
4 酸メトクロプラミドとして 100 mg/頭) し、残留試験が実施された。投与 0.5、1、2、
5 4、6、8 及び 24 時間後の血漿並びに投与 72 時間後までの乳汁中のメトクロプラミド
6 (グルクロン酸抱合体含む。) 濃度を GC (検出限界 : 5 ng/mL) により測定した。

7 血漿中濃度を表 10 に示した。投与 2 時間後の血漿中濃度は平均 13.6 ng/mL で、投
8 与 4 時間後では検出されない試料があり、投与 24 時間後では全て検出限界未満とな
9 った。

10 乳汁中濃度を表 11 に示した。投与日の夕方の乳汁から全て検出されたが、順次検
11 出されなくなり、投与 48 時間後では全例が検出限界未満となった。(参照 3) [薬事資
12 料 No. 10 (p. 1)]

14 表 10 牛におけるメトクロプラミド単回静脈内投与後の血漿中のメトクロプラミド
15 (グルクロン酸抱合体含む。) 濃度 (平均±SE、ng/mL)

試料 (n=5)	投与後経過時間 (hr)						
	30 分	1	2	4	6	8	24
血漿中 濃度	27.6±3.2 ^a	24.3±2.0	13.6±1.0	16.0±10.1 ^b	26.0±24.7 ^b	23.7±23.7 ^b	0.0±0.0 ^b

16 a : n=4、b : 検出限界 (5 ng/mL) 未満を 0 として算出した。

18 表 11 泌乳牛におけるメトクロプラミド単回静脈内投与後の乳汁中の
19 メトクロプラミド (グルクロン酸抱合体含む。) 濃度 (平均±SE、ng/mL) ^a

試料 (n=4)	投与経過後時間 (時間-hr)					
	0~8	8~24	24~36	36~48	48~60	60~72
乳汁中濃度	13.1±0.6	6.4±2.1 ^b	4.2±2.4 ^b	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

20 a : 1 例で投与前の検体にピークが認められたため、当該個体の全データを削除した。

21 b : 検出限界 (5 ng/mL) 未満を 0 として算出した。

23 ② 経口投与

24 a. 泌乳牛 (品種不明、5 頭/群) に塩酸メトクロプラミド製剤を単回強制経口投与 (塩
25 酸メトクロプラミドとして 1 又は 5 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。投与
26 0.5、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間後の血清並びに投与 0、1、2 及び 3 日後の
27 乳汁中のメトクロプラミド濃度を HPLC (検出限界 : 1 ng/ mL) により測定した。

28 血清中濃度は、投与 30 分後には高濃度がみられたが、10 例中 7 例の最高濃度は投
29 与 4~8 時間後にみられた。しかし、以後急速に減少し、1 mg/kg 体重投与群では投与
30 24 時間後に、2 mg/kg 体重投与群では投与 48 時間後に検出限界以下となった。

31 乳汁中濃度を表 12 に示した。メトクロプラミドは速やかに乳汁中へ移行し、投与
32 日の夕方に最高値を示した。しかし、消失も早く、1 mg/kg 体重投与群では投与 2 日
33 後の夕方に、2 mg/kg 体重投与群では投与 3 日後の朝に検出限界以下となった。(参照
34 3) [薬事資料 No. 8 (p. 27), 資料 No. 11]

表 12 牛におけるメトロプロラミド単回強制経口投与後の乳汁中の
メトロプロラミド濃度 [平均±標準偏差 (SD)、ng/mL]

投与量 (mg/kg 体重)	投与後経過日数 (日)						
	0		1		2		3
	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝
1	LOD	69.4±58.9	5.9±2.9	2.7±1.8	1.1±0.3 ^a	LOD	LOD ^b
2	LOD	119.5±79.3	6.8±2.0	5.3±1.8	1.3±0.3 ^a	1.1±0.2 ^a	LOD

LOD: 検出限界 (1 ng/mL) 以下

n=5

a: 個体値が LOD のときは 1 ng/mL として平均値を算出した。 b: n=3

b. 泌乳牛 (ホルスタイン種、5 頭/群) に塩酸メトロプロラミド製剤を単回強制経口投与 (塩酸メトロプロラミドとして 1 又は 5 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。投与 0、1、2 及び 3 日後の乳汁中のメトロプロラミド濃度を HPLC (検出限界: 1 ng/mL) により測定した。

乳汁中濃度を表 13 に示した。乳汁中への移行は速やかで、消失も早く、1 mg/kg 体重投与群では投与 3 日後の朝、2 mg/kg 体重投与群では投与 3 日後の夕方に検出限界以下となった。(参照 3) [薬事資料 No. 8 (p. 25), 資料 No. 14]

表 13 泌乳牛におけるメトロプロラミド単回強制経口投与後の乳汁中の
メトロプロラミド濃度 (平均±SD、ng/mL)

投与量 (mg/kg 体重)	投与後経過日数 (日)							
	0		1		2		3	
	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
1	LOD	29.7±7.3	10.9±2.5	6.6±1.6	5.0±4.8 *	3.5±1.9 *	LOD	LOD
2	LOD	208.9±130.1	29.6±24.9	26.4±8.6	2.5±1.1	1.9±1.0 *	1.5±0.5 *	LOD

LOD: 検出限界 (1 ng/g) 以下

n=5

*: 個体値が LOD のときは 1 ng/g として平均値を算出した。

3. 遺伝毒性試験

メトロプロラミドの *in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験の結果を表 14 及び 15 にまとめた。(参照 12~14) [12: 追加資料: 遺伝毒性][13: 文献 1][14: 文献 2]

表 14 *in vitro* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	156, 313, 625, 1,250, 2,500, 5,000 µg/plate (-S9) 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313 µg/plate (+S9)	陰性 ^a (参照 12) [追加資料]
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uverA</i>	313, 625, 1,250, 2,500, 5,000 µg/plate (-S9) 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1,250 µg/plate (+S9)	陰性 ^b (参照 12) [追加資料]

検査項目	試験対象	用量	結果
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 線維芽細胞	188、375、750、1,500 µg/mL (±S9) ^c 、6+18 時間	陽性 ^d (参照 12) [追加資料]
遺伝子変異試験	CHL V79 細胞 (<i>hprt</i> 座)	1.0~3.2 mmol/L、20 時間 (-S9)	陽性 ^e (参照 13) [文献①]
DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	ラット肝初代培養細胞 ヒト肝初代培養細胞	0.10~0.32 mmol/L、20 時間	陰性 (参照 13) [文献①]
不定期 DNA 合成試験	ラット肝初代培養細胞 ヒト肝初代培養細胞	~0.32 mmol/L (-S9)	陰性 (参照 13) [文献①]
小核試験	ヒトリンパ球	0.1~1.0 mmol/L (-S9) 28、72 時間	陽性 ^f (参照 13) [文献①]

1 a : S9 存在下で *S. typhimurium* TA100 及び TA1537 の 156 µg/plate 以上、TA98 及び TA1535 の
2 313 µg/plate 以上、S9 非存在下で TA100、TA1535 及び TA1537 の 2,500 µg/plate 以上、TA98
3 の 5,000 µg/plate で菌の生育阻害がみられた。

4 b : S9 存在下で *E. coli* WP2 *uverA* の 625 µg/plate 以上で菌の生育阻害がみられた。

5 c : S9 非存在下で、1,500 µg/mL において細胞毒性がみられた。

6 d : S9 非存在下で、染色体構造異常が誘発された。染色体数的異常は誘発されなかった。

7 e : 3.2 mmol/L の濃度で有意に増加した。

8 f : 1.0 mmol/L の濃度で 72 時間培養すると、小核の発現頻度が有意に増加した。

9
10 表 15 *in vivo* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
DNA 鎖切断試験 (アルカリ溶出法)	SD 雄ラット (肝臓、腎臓、 胃、粘膜、脾臓、骨髄)	500 mg/kg 体重、単回胃内投与 (gastric intubation)	陰性 (参照 14) [文献②]
小核試験	肝部分切除した SD 雄ラッ ト (骨髄細胞及び肝細胞)	500 mg/kg 体重、 単回胃内投与、投与 48 時間後	陰性 (参照 14) [文献②]
	ICR 雄マウス骨髄細胞	62.5、125、250 mg/kg 体重/ 日、2 日間強制経口投与	陰性 (参照 12) [追加資料]

11 【事務局より】 今回、遺伝毒性については、参照 13、14 (文献 1、2) が提出されています。評
価に採用できるかを含めて、ご確認くださいませようお願いいたします。

12 【能美専門委員】 参照 13、14 は同じグループから出された報告で評価に採用できます。

13 *in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験で
14 は陽性の結果が得られたが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細
15 胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、並びに *in vivo* のラットを用いた
16 DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では全て陰性の結果が得られた
17 ことから、メトクロプラミドは生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと

1 考えられた。

2

【事務局より】 *in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の陽性結果をどう考えたらよろしいでしょうか。

【能美専門委員】 メトクロプラミドは、*in vitro* では-S9 の条件下で染色体異常、小核、HPRT 遺伝子変異を誘発しますが、Ames 試験で陰性であることから DNA と反応する化合物とは考えられません。*in vivo* 小核試験が実施され、ラットの肝臓と骨髄、マウスの骨髄で陰性であり、複数の臓器で行われた DNA 溶出試験も陰性であることから、メトクロプラミドは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えます。

3

4 4. 急性毒性試験

5 マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおけるメトクロプラミドの急性毒性試験の結果を
6 表 16 に示した。

7 メトクロプラミドの投与によりいずれの動物も投与経路に関わらず非特異的な全身
8 の抑制がみられ、致死量では痙攣を経て死亡する例が多かった。作用発現は早く、かつ
9 一過性で死亡例のほとんどは投与後 30 分以内に死亡し、死亡しなかった動物は投与 24
10 時間後には常態に復していた。なお、メトクロプラミドの経口投与で遊離塩と塩酸塩と
11 の間に毒性の差はみられなかった。(参照 3、15) [3:薬事資料 No. 2 (p. 2)][15:文献③ (p. 104-
12 105)] **薬事資料 No.2 の詳細 (参照資料 p. 451~) が入手できましたので、修正しました。**

13

14

表 16 メトクロプラミドの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		
		雄	雌	
マウス	経口	820 ^a	/	
		522	455	
		385 ^a	/	
		660 507	/	
		290	270	
	静脈内	50 ^a	/	
		80	87	
		33	34	
			63	
	腹腔内	180 ^a	/	
		120	96	
	皮下	340 304 ^a	/	
175 ^a		/		
190		190		
ラット	経口	1,655 ^a	/	
		666	/	
		/	740	
		/	560*	
	1,290	750		
静脈内	60 ^a	/		

		63	68
	腹腔内	170 ^a	
		112	
		177	158
		136	114
	皮下	825 ^a	
		540	
		467	340
ウサギ	経口	1,370	
		870	
	静脈内	30 ^a	
		> 20	
		40	
		22	
イヌ	経口	> 3,000	
	静脈内	> 10	
		48	
	腹腔内	> 20	

^a: 塩酸塩としての値、*: 離乳ラット

5. 亜急性毒性試験

(1) 5日間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考資料⁶〉

エストラジオール-17β (8 μg/日) で10日間前処置したラット（雌、動物数不明）にメトクロプラミドを5日間皮下投与（5、50、100又は200 mg/kg 体重/日）し、メトクロプラミドの乳腺刺激作用をクロルプロマジンの同作用と比較した。

メトクロプラミドの50 mg/kg 体重/日以上投与群及びクロルプロマジンの5 mg/kg 体重/日以上投与群で乳腺重量が増加し、乳汁刺激指標（mammatropic index）も大きかった。したがって、メトクロプラミド50 mg/kg 体重の効果は、クロルプロマジン5 mg/kg 体重の効果に相当するものと考えられた。（参照3）[\[薬事資料No. 2 \(p. 6\)\]](#)

(2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD系、雌雄各10匹/群）を用いたメトクロプラミドの1か月間経口投与（16、32、64、125、250又は500 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例がみられた。

全ての投与群の雌で子宮重量が低下し、発情間期像を示す例が多かった。乳腺の脂肪組織は淡褐色に着色し、乳腺には腺の増殖及び分泌物の貯留がみられた。これらの影響には用量相関性が認められた。卵巣では黄体、卵胞等に顕著な変化は認められなかったが、250 mg/kg 体重/日以上投与群では少数例に黄体及び卵胞に軽度の萎縮が認められた。これらの影響は、被験物質が視床下部又は下垂体前葉に作用して、乳腺刺激ホルモン（プロラクチン）の分泌を促進し、性腺刺激ホルモンの分泌パターンを変化させたものと考えられた。雄では精巣には変化はみられなかった。（参照3）[\[薬事資料No. 2 \(p. 5\)\]](#)

⁶ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

1 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全ての投与群の雌で子宮重量及び雌雄で
2 乳腺への影響が用量相関的にみられたことから本試験における NOAEL を設定できず、
3 LOAEL を 16 mg/kg 体重/日と設定した。 **松尾専門委員ご修文**

4
【事務局より】 資料中に雌雄の別の記載はありませんが、乳腺への影響はヒトの副作用（女性
型乳房：I F）で報告されていることを考えますと、雌雄でみられたものと思われます。

LOAEL の設定について、ご確認くださいませようお願いいたします。

【山手専門委員】 薬効的な作用の延長と考えますが、毒性影響と考える方が良いと思います。
LOAEL になると思います。

【吉田敏則専門委員】 乳腺への影響ですが、前後の試験をみてみますと雌への影響はあるよう
ですが、雄でも生じていたかは不明です。LOAEL は適切かと思ひます。

【松尾専門委員】 本試験では雄に関しての乳腺の記載がされておひません。当箇所での「雌雄」
の「雄」は削除すべきと考えます。LOAEL は同意いたします。

【小川専門委員】 LOAEL として同意します。

5
6 (3) 1 か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下又は経口投与）＜参考資料 7＞

7 ラット（Wistar 系、雌、匹数不明）を用いたメトクロプラミドの 1 か月間皮下投与
8 （35 mg/kg 体重/日）又は経口投与（70 mg/kg 体重/日）による投与試験が実施された。
9 この試験では、卵巣、子宮及び下垂体の重量を測定し、また、それらの臓器及び乳腺の
10 組織学的検査を実施した。

11 投与群において性周期は抑制され、発情間期像が持続した。この性周期への影響は可
12 逆的であった。

13 子宮重量が対照群に比べてやや小さかったが有意な差はみられなかった。卵巣及び下
14 垂体の重量に異常は認められなかった。

15 組織学的検査では、乳汁分泌を伴った乳腺の増生がみられたが、卵巣、子宮及び下垂
16 体前葉の FSH、LH 並びにプロラクチン分泌細胞には著変はなかった。（参照 3）**【薬事**
17 **資料 No. 2 (p. 5)】**

18
19 (4) 6 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料 8＞

20 ラット（Wistar 系、体重 145～180 g、雌雄各 5 匹/群）を用いたメトクロプラミドの
21 6 週間経口投与（0、2 又は 10 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

22 全身状態に異常はみられず、死亡例はみられなかった。対照群に比べて体重増加量に
23 有意な差は認められなかった。

24 剖検では、主要臓器の障害、萎縮及び肥大は全く認められなかった。（参照 3）**【薬事資**
25 **料 No. 2 (p. 4)】**

26 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会では、投与の影響が全くみられないことから~~
27 ~~本試験における NOAEL は最高用量である 10 mg/kg 体重/日と考えた。~~

7 詳細な内容が報告されておらず、経口投与時の影響が確認できないことから参考資料とした。

8 動物数が少なく、詳細な内容が報告されていないことから参考資料とした。

【事務局より】

・原文「体重増加度」は「体重増加量」と記載しています。

【山手専門委員】 了解です。

・血液検査結果や病理組織学的所見等については記載がありません。実施されたのかが不明です。本試験の取り扱い、NOAELの設定についてご審議をお願いいたします。

【寺岡専門委員】 過去における類似のケースにおける食品安全委員会の対応はどうか？血液生化学等の検査を追加すれば毒性が出てくる可能性はないでしょうか？本評価案のADI決定に関わる事項ではないので、特にこの項目でNOAELを決定する必要がないとも思います。

【山手専門委員】 記載されている検査の実施が不明であり、参考資料がよいと思います。

【吉田敏則専門委員】 N数も少なく、検査項目の詳細も不明です。参考資料とするのがよいと思います。

【松尾専門委員】 組織の確認がされません。「参考資料」で良いのではと考えます。

【小川専門委員】 情報が限定的であるため、参考資料が良いと考えます。

1

2 (5) 3か月間亜急性毒性試験(ラット)

吉田敏則専門委員：肝胞嚢虫の感染あり。

3 ラット(Wistar系、6週齢、雌雄各10匹/群)にメトクロプラミドを胃内挿管により
4 3か月間強制経口投与[0(純水)、10、30、100、300又は600mg/kg体重/日、6日/週
5 投与]し、亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群の雄、100及び300mg/kg体重
6 /日投与群の各1例は投与の失宜により死亡した。

7 600mg/kg体重/日投与群では、第1回の投与後4時間以内に死亡例がみられ、3か月
8 間に雄が60%、雌が80%死亡した。

9 一般状態では、300mg/kg体重/日投与群で投与後減動状態を示し立毛、流涎、下痢が
10 みられる動物もあったが、投与開始後10日程度で消失した。600mg/kg体重/日投与群
11 ではこの徴候が著明となり、失禁も認められ、生存動物でも立毛、下痢により被毛状態
12 の悪化がみられた。これらの変化は雄よりも雌の方に強く発現した。【山手専門委員：「減
13 動状態」とは？→参照16の資料原文のまま記載しています。】

14 体重は、300mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で増加抑制がみられ、300mg/kg体重/
15 日投与群の雌及び600mg/kg体重/日投与群の雄では対照群と比較して有意差がみられ
16 た。

17 血液学的検査では、600mg/kg体重/日投与群でRBC、Hb及びHtが低値を示し、貧
18 血傾向がみられた。

19 血液生化学的検査では、600mg/kg体重/日投与群でBUNの増加及び血漿中酵素活性
20 の変動が散見されたがいずれも軽度の変化であった。

21 臓器重量では、300mg/kg体重/日投与群の雌及び600mg/kg体重/日投与群の雌雄で
22 肝臓の相対重量が、300mg/kg体重/日以上投与群の雄で副腎の相対重量が増加した。が、
23 絶対重量は対照群との間に差は認められなかった。【松尾専門委員ご指摘】

24 剖検では、投与に起因する影響はみられなかった。

25 病理組織学的検査では、300mg/kg体重/日投与群で脾臓に形質細胞赤芽球及び巨核球
26 の軽度の増加がみられ、雄では肝臓に軽度の脂肪化浸潤がみられた。副腎には異常はみ
27 られなかった。(参照3、16) [3:薬事資料No.2(p.4)][16:薬学研究Vol.39①(p.1)] 【山手】

1 専門委員：「形質細胞」は、「赤芽球」と見間違えていると思います。当日議論したいと思います。 吉

2 田敏則専門委員ご修文

3 食品安全委員会動物用医薬品専門委員会では、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で
4 一般状態の変化、体重の増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL はを
5 100 mg/kg 体重/日と考え設定した。

6 【事務局より】 臓器重量について、絶対重量については報告されておられません。相対重量の所見をどうとらえたらよいでしょうか。

【山手専門委員】 「絶対重量には有意差がない」のであれば、相対重量の所見は、毒性ととらなくてもよいと思います。調査会で議論したいと思います。

【吉田敏則専門委員】 体重増加抑制と体重低値がみられますので、それにより相対的に臓器重量が増加した可能性があります。

【松尾専門委員】 薬学研究 Vol.39①の P-81 に絶対重量では差がなかったと記載されています。→【事務局より】本文を修正しました。

【小川専門委員】 肝臓の絶対重量はあまり変動がないようですので、明らかな影響とは言いにくいと考えます。各群 1～2 例とされる寄生虫感染の影響が不明ですが、300 mg/kg 体重/日以上での体重増加抑制は判断できると考えます。

7
8 (6) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料⁹＞

9 ラット（SD 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたメトクロプラミドの 3 か月間皮下投与（8、
10 16、32、64 又は 125 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

11 64 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例がみられた。

12 体重増加量は 16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 64 mg/kg 体重/日以上投与群の雌
13 で抑制された。

14 64 mg/kg 体重/日以上投与群では、Alb 及び血糖値が低下し、ALP 及び AST が上昇
15 した。

16 32 mg/kg 体重/日以上投与群の投与局所に出血、壊死及び炎症像がみられ、二次反応
17 として軽度の貧血、脾臓の肥大、脾臓での赤血球増生、ヘモジデリンの沈着、好中球数
18 の増加及び筋肉障害による AST 活性の増加がみられた。これらは被験物質の局所刺激
19 作用によるものと考えられた。

20 臓器重量では、脾臓、肝臓及び腎臓の重量又は体重比が 64 mg/kg 体重/日以上投与群
21 で、副腎重量が 125 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

22 全ての投与群の雌で乳腺腺組織の増加及び子宮の萎縮がみられた。これらは 1 か月間
23 亜急性毒性試験[II. 5. (1)]でみられたものと同様で、用量相関性がみられた。（参照 3）

24 【薬事資料 No. 2 (p. 5)】 薬事資料 No.2 の詳細（参照資料 p. 451～）が入手できましたので、修正し
25 ました。

26
27 (7) 14 週間亜急性毒性試験（ラット）

28 ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたメトクロプラミドの 14 週間経口投与
29 （0、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。投与終了時に

⁹ 皮下投与により実施されていることから参考資料とした。

1 半数を、最終投与 1 か月後に残り半数を剖検した。

2 投与群に全身状態の異常はみられず、体重増加、血液学的検査、剖検及び病理組織学
3 的検査では投与による影響は認められなかった。

4 投与終了時に肝臓の相対重量が軽度に減少したが、最終投与 1 か月後では対照群との
5 間に差は認められなかった。(参照 3) [薬事資料 No. 2 (p. 4)]

6 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全ての投与群でみられた肝臓の相対重量
7 の低下は、絶対重量の変化がなく、病理組織学的所見を伴わなかったことから、毒性と
8 は判断せず、本試験の NOAEL は最高用量の 20 mg/kg 体重/日と設定した。

9

【事務局より】 本試験でみられた異常は、肝臓の相対重量の軽度の減少ですが、絶対重量の変
化がないこと、病理組織学的所見を伴っていないことから毒性とはしませんでした。ご確認ください
ますようお願いいたします。

【山手専門委員】 これでよいと思います。

【吉田敏則専門委員】 同意いたします。投与用量が低く、影響がでるとは考え難いと思います。

【小川専門委員】 14 週投与直後は各群雌雄 5 匹ずつであり、生化学のデータの有無は不明です
が、他のパラメータが動いていませんので、NOAEL 設定は可能と考えます。

10

11 (8) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) 吉田敏則専門委員：肝胞囊虫の感染あり。

12 ラット (Wistar 系、6 週齢、雌雄各 6 匹/群) にメトクロプラミドを胃内挿管により 36
13 か月間強制経口投与 (0、10、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日、6 日/週投与) し、亜急
14 性毒性試験が実施された。対照群には純水を投与した。 吉田敏則専門委員ご修文

15 試験期間中に死亡例はみられなかった。

16 一般状態については、300 mg/kg 体重/日投与群において、上記 3 か月間亜急性毒性試
17 験 [II. 5. (5)] と同様の変化を示した。(参考：3 か月間亜急性毒性試験) 300 mg/kg 体重/日以
18 上投与群で示し立毛、流涎、下痢等

19 体重は、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で増加抑制傾向を示したが、雌では差はみ
20 られなかった。

21 血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与群で検査値の変動が散見されたがいず
22 れも正常値の範囲内であった。

23 臓器重量では、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の相対重量が、300 mg/kg 体
24 重/日投与群の雌で副腎の相対重量が増加した。

25 病理組織学的検査では、300 mg/kg 体重/日投与群で脾臓に**形質細胞赤芽球**及び巨核球
26 の軽度の増加がみられ、雄では肝臓に軽度の脂肪**化浸潤**がみられた。これらは対照群で
27 もみられた。なお、副腎に異常はみられなかった。(参照 3、16) [3: 薬事資料 No. 2 (p. 4)] [16:
28 薬学研究 Vol. 39① (p. 1)] 山手専門委員：「形質細胞」は、「赤芽球」と見間違えていると思います。

29 当日議論したいと思います。 吉田敏則専門委員ご修文

30 食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重
31 の増加抑制傾向が、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で立毛、流涎等の徴候がみられたこと
32 から、本試験における NOAEL は雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日と設
33 定した。

34

【事務局より】 臓器重量について、絶対重量については報告されておられません。相対重量の所見をどうとらえたらよいでしょうか。

【山手専門委員】 相対重量のみなので、毒性学的な意義はないと思います。当日議論したいと思います。

【吉田敏則専門委員】 体重増加抑制の影響と思われます。

【松尾専門委員】 有害な変化とみなさなくともよいのではと考えます。

【小川専門委員】 毒性影響とは見なしにくいと思われます。

1
2 (9) 1 か月間亜急性毒性試験 (ウサギ、静脈内投与) <参考資料¹⁰> 吉田敏則専門委員:
3 **コクシジウムの感染あり。**

4 ウサギ (JW 種、雄 5 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 1 か月間静脈内投与 [0 (生
5 理食塩水)、2、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日] による亜急性毒性試験が実施された。

6 投与開始 13 日後から 25 日後の間に、10 mg/kg 体重/日投与群で 2 例 (40%)、20
7 mg/kg 体重/日投与群で 4 例 (80%) が死亡した。死亡例では下痢及び摂餌量の減少が 5
8 ~7 日間持続した。

9 一般状態では、5 mg/kg 体重/日以上投与群で、縮瞳、眼瞼下垂、自発運動の低下等の
10 中枢抑制症状が認められた。これらの影響は 10 mg/kg 体重/日以上投与群でより顕著と
11 なったが 15~60 分で回復する一過性の変化であり、投与日数の経過に従い軽減される
12 傾向がみられた。

13 血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、投
14 与による影響は認められなかった。(参照 3、16) [3: 薬事資料 No. 2 (p. 6)][16: 薬学研究
15 Vol. 39 (p. 1)]

16
17 (10) 12 週間亜急性毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料¹¹>

18 ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、雌雄各 6~12 匹/群) を用いたメトクロプラミドの
19 12 週間皮下投与 (0、2、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施さ
20 れた。投与終了時に半数を、最終投与 4 週後に残り半数を剖検した。

21 全ての投与群に全身状態の異常は認められず、雄では体重増加、血液学的検査、剖検
22 及び病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかった。しかし、雌では体重
23 増加量が対照群に比べてやや小さかった。最終投与後の体重増加は対照群と同等であっ
24 た。

25 全ての投与群に卵巣肥大が観察された。この肥大は最終投与 4 週間後にはいくらか軽減
26 した。

27 その他に投与による影響はみられなかった。(参照 3) [薬事資料 2 (p. 6)]

28
29 (11) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

30 イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 1 か月間経口投与
31 (2、8 又は 32 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

32 死亡はみられなかった。

¹⁰ 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹¹ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

1 一般状態では、全ての投与群で行動に落ち着きがなくなり、不穏な状態、眼瞼下垂、
2 失調性歩行及び振戦がみられたが、これらの症状は投与24時間後には消失した。8 mg/kg
3 体重/日以上投与群ではそれぞれ1~2例に体重減少がみられた。

4 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査に投与に
5 よる影響はみられなかった。(参照3) [薬事資料No.2 (p.6)]

6 食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、全ての投与群で眼瞼下垂、失調性歩行等
7 の一般状態の変化が認められたことから、本試験におけるNOAELを設定できず、
8 LOAELを2 mg/kg 体重/日と設定した。

9
【事務局より】 一群の動物数が少ないですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。
(試験実施時期の情報はありませんでした。)

なお、一般状態で全ての投与群に振戦等がみられていますが、一過性です。本試験を採用する
場合には、NOAELの設定についてご検討いただきますようお願いいたします。(ヒトの副作用
でも痙攣が記載されています。(参照：医薬品添付文書))

【山手専門委員】 イヌの試験ですので、例数が少なくても、評価はできると思います。また、
血液や組織も検査されており、評価可能と判断します。

薬理作用による一過性の症状ともとれますが、やはり震戦以外の症状を含め、毒性と捉える
方が良い気がします。人の臨床適用量との関連も議論する必要があると思います。

【吉田敏則専門委員】 6か月試験の予備試験の位置づけのようにもみえますが、神経症状は有
用なデータかと思えます。

【松尾専門委員】 当記載に同意いたします。(LOAELを2 mg/kg 体重/日と設定)

【小川専門委員】 匹数は少ないですが、他の試験とも共通した明らかな影響と考えられるので、
御提案に同意します。

10
11 (12) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ)

12 イヌ(ビーグル種、雌雄各3匹/投与群、雌雄2匹/対照群)を用いたメトクロプラミ
13 ドの6か月間経口投与(0、0.5、2又は8 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験が実施
14 された。

15 一般状態では、0.5 mg/kg 体重/日投与群の一部に不穏な状態が投与2か月後まで散見
16 された。2 mg/kg 体重/日以上投与群では1か月間亜急性毒性試験[II.5.(11)]と同様、
17 不穏な状態、眼瞼下垂、失調性歩行及び振戦がみられた。8 mg/kg 体重/日投与群では1
18 例に体重減少がみられた。(参考：1か月間亜急性毒性試験) 2 mg/kg 体重/日以上投与群で不穏な
19 状態、眼瞼下垂、失調性歩行及び振戦等

20 諸検査に投与による影響は認められなかった。

21 また、乳腺について組織学的に観察した結果、ラットでみられた乳腺の増殖像はみら
22 れなかった。(参照3) [薬事資料No.2 (p.7)]

23 食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で不穏な状
24 態がみられ、これは投与の影響と認められたことから、NOAELを設定できず、LOAEL
25 を0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

26
【事務局より】 0.5 mg/kg 体重/日投与群でも投与後に不穏な状態が2か月後まで散見されてお
ります。眼瞼下垂や振せん等はみられておりませんが、毒性所見と捉えるべきか(LOAELか

NOAEL か)のご検討をお願いいたします。0.5 mg/kg 体重/日が LOAEL/NOAEL の最小値となります。

【山手専門委員】 不穏な症状は、一過性であっても人では副作用とされており、毒性と取る方がよいと思います。このあたりは、当日議論したいと思います。

【吉田敏則専門委員】 毒性所見とし、LOAEL の設定が妥当かと思えます。

【松尾専門委員】 当記載に同意いたします。(LOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と設定)

【小川専門委員】 同意します。

1

2 (13) 16 週間亜急性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料¹²⁾>

3 イヌを用いたメトクロプラミドの 16 週間投与 (~80 mg/kg 体重/日、5 日/週投与、投
4 与経路不明) による亜急性毒性試験が実施された。

5 その結果、高用量 (80 mg/kg 体重/日) 投与群においてのみ顕著な行動の変化 (微小
6 振戦、行動の抑制(subdued behaviour)、食欲不振及び縮瞳) がみられた。これらの徴候
7 は週末の投与休止日には消失した。(参照 15) [文献③ (p. 105)]

8

9 6. 慢性毒性及び発がん性試験

10 詳細な慢性毒性試験は報告されていない。また、発がん性試験は実施されていない。

11

12 (1) 77 週間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料¹³⁾>

13 ラット (系統、性別及び匹数不明) を用いたメトクロプラミドの 77 週間経口投与 (~
14 40 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

15 その結果、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査の変化等に投与に起
16 因する変化はみられなかった。(参照 15) [文献③ (p. 105)]

17

【事務局より】 一群の動物数が不明で、結果も内容が乏しいです。参考資料としておりますが、
削除を含めた本試験の取扱いについてご検討をお願いいたします。

【山手専門委員】 1 年半は投与されており、情報は不十分ですが、組織検査では異常がないこ
とから「慢性毒性や発がん」はないことが窺えることから、削除しなくても参考資料でも良い
かと思えます。

【吉田敏則専門委員】 投与期間も不十分ですが、少なくとも下垂体や乳腺に影響はないことが
わかりますので、参考資料として残してはどうでしょうか。

【小川専門委員】 参考資料として残すことに同意いたします。

18

19 (2) 54 週間慢性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料¹⁴⁾>

20 イヌ (品種、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドを投与 (~40 mg/kg 体重/日、5
21 日/週投与、投与経路不明) した結果、亜急性毒性試験 [II. 5. (11) 及び(12)] と同様の一
22 般状態の変化を示したが、54 週間投与しても耐性を発現しなかった。肝臓、腎臓及び心
23 臓の機能に重篤な変化はみられず、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検
24 査の変化等にも投与に起因する変化はみられなかった。(参照 15) [文献③ (p. 105)]

¹²⁾ 投与経路が不明なことから参考資料とした。

¹³⁾ 詳細な内容が不明であることから参考資料とした。

¹⁴⁾ 投与経路が不明なことから参考資料とした。

1

【事務局より】 一群の動物数及び投与経路が不明で、結果も内容が乏しいです。参考資料としておりますが、削除を含めた本試験の取扱いについてご検討をお願いいたします。

【山手専門委員】 組織検査は行われており、異常がないことがわかるので、削除しなくても参考資料でよいと思います。

【吉田敏則専門委員】 神経症状が試験中、継続したことがわかりますので、参考資料として残してはどうでしょうか。

【小川専門委員】 参考資料として残すことに同意いたします。

2

3 7. 生殖発生毒性試験

4 多世代生殖毒性試験又は生殖毒性試験は実施されていない。

5

6 (1) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁵>

7 妊娠マウス (Swiss albino 系、匹数不明計 47 匹) を用いたメトクロプラミドの経口
8 投与 (0、1、5 又は 10 mg/kg 体重/日) による生毒性試験が実施された。投与を妊娠 1～
9 17 日に行い、母動物の約半数を妊娠末期に帝王切開して胎児の観察を行った。残りの母
10 動物は自然分娩させ、離乳期又は分娩 6 週後まで哺育して児を観察した。

11 全ての投与群の平均生存胎児体重に対照群との差はみられなかった。5 mg/kg 体重/日
12 投与群では死亡胎児数がやや多かったが、10 mg/kg 体重/日投与群では差異は認められ
13 ず、用量相関性は認められなかった。奇形胎児もみられなかった。

14 出生後の児の観察でも投与による影響は認められなかった。(参照 3) [薬事資料 No. 2
15 (p. 8)] 薬事資料 No.2 の詳細 (参照資料 p. 451～) が入手できましたので、動物数を追記しました。

16 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において胎児及び児動物への影響~~
17 ~~がみられなかったことから、胎児及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 10 mg/kg~~
18 ~~体重/日と設定した。母動物への影響は報告されていないことから、判断できなかった。~~
19 ~~催奇形性はみられなかった。~~ 青山専門委員ご修文

20

【事務局より】

- 一群の動物数が不明ですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。
- 原文では「生存体重」とありますが、内容から「生存胎児重量」と記載しています。
- 母動物への観察結果が報告されておられません。

【青山専門委員】 NOAEL を確認するために必要な最低限の情報がかけていますので、参考データとすべきと判断いたします。したがって、NOAEL に関する記載 (結論) は削除すべきと考えます。

21

22 (2) 発生毒性試験 (マウス)

23 妊娠マウス (ICR 系、20～26 匹/群) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、10、
24 100 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～12 日
25 に行い、妊娠 18 日に母動物を帝王切開して、生存胎児の外形表、泌尿生殖器及び骨格に
26 ついて観察した。また、各群 5 匹の母動物は自然分娩させ、離乳期まで哺育させて児を

15 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な報告内容もないことから、参考資料とした。

1 観察した。

2 母動物の体重増加量及び、総着床数及び平均着床数に、投与の影響はみられなかった。

3 青山専門委員コメント：今は腹（母動物）を標本単位として評価しますので、平均着床数を加えまし
4 た。

5 胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外形表奇形児数の出現頻度、平均生存胎児体
6 重ともに、異常投与の影響は認められなかった。泌尿生殖器及び骨発生格検査に~~お~~い
7 ても、特記すべき異常所見は認められなかった。

8 児動物の発育を出生後から離乳期まで~~の~~観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺
9 育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。（参照 3、17）[3：
10 薬事資料 No. 2 (p. 6)][17：薬学研究 Vol. 39 ②(p. 19～23)] 青山専門委員ご修文

11 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物、胎児及び児動
12 物に投与の影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日
13 と設定した。催奇形性はみられなかった。

15 (3) 発生毒性試験（マウス、皮下投与）＜参考資料¹⁶＞

16 妊娠マウス（ICR 系、20～22 匹/群）を用いたメトクロプラミドの皮下投与（0、10、
17 100 又は 200 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～12 日
18 に行い、各群 5～7 匹の母動物は自然分娩させ、妊娠 18 日の胎児及び離乳期~~の~~児につい
19 て観察した。

20 母動物の体重増加量、及び総着床数及び平均着床数に、投与の影響は認められなかつ
21 た。青山専門委員コメント：今は腹（母動物）を標本単位として評価しますので、平均着床数を加え
22 ました。

23 胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外形表奇形児数の出現頻度等に投与の影響は
24 みられ~~ず~~なかったが、200 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児体重の減少に有意な低下
25 がみられた。泌尿生殖器及び骨発生格については、特記すべき異常所見は認められなかつ
26 った。青山専門委員コメント：「減少」と記載すると、起点となるある時点の値から減ったことを意
27 味するので、「低下」が適切と思います。

28 児動物の発育を出生後から離乳期まで~~の~~観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺
29 育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。（参照 3、17）[3：
30 薬事資料 No. 2 (p. 6)][17：薬学研究 Vol. 39② (p. 19, 23～26)] 青山専門委員ご修文

32 (4) 発生毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁷＞

33 妊娠ラット（Sherman 系、匹数不明計 44 匹）を用いたメトクロプラミドの経口投与
34 （1、5 又は 10 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 1～18 日
35 に行い、妊娠末期の胎児、離乳期~~児~~又は生後 10 週の児について観察した。

36 平均生存胎児数、死亡胎児数及び平均生存胎児体重に差はなく、胎児の外形表は全~~て~~
37 正常であったに以上はみられなかった。

38 出生後の児の観察でも投与の影響はみられなかった。（参照 3）[薬事資料 No. 2 (p. 6)]

16 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

17 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な報告内容もないことから、参考資料とした。

1 薬事資料 No.2 の詳細 (参照資料 p. 451～) が入手できましたので、動物数を追記しました。

2 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において胎児及び児動物への影響~~
 3 ~~がみられなかったことから、胎児及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 10 mg/kg~~
 4 ~~体重/日と設定した。母動物への影響は報告されていないことから、判断できなかった。~~
 5 ~~催奇形性はみられなかった。~~ 青山専門委員ご修文

6 【事務局より】

- 一群の動物数が不明ですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。
- 原文では「生存体重」とありますが、内容から「生存胎児体量」と記載しています。
- 母動物への観察結果が報告されておりません。

7 【青山専門委員】 NOAEL を確認するために必要な最低限の情報がかけていますので、参考データとすべきと判断いたします。したがって、NOAEL に関する記載 (結論) は削除すべきと考えます。

8 (5) 発生毒性試験 (ラット)

9 妊娠ラット (Wistar 系、21～22 匹/群) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、
 10 10、100 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 9～14
 11 日に行い、自然分娩させて出生時の発育を観察した各群-6 匹の母動物を自然分娩させ、
 12 を除いた各群 15～16 匹の母動物を妊娠 21 日に帝王切開して、~~生存胎児及び離乳期の~~
 13 児について観察を奇形学的に検査した。

14 母動物の体重増加量、~~及び~~総着床数及び平均着床数に、投与の影響は認められなかつ
 15 た。青山専門委員コメント：今は腹 (母動物) を標本単位として評価しますので、平均着床数を加え
 16 ました。

17 胎児の観察では、生存胎児数、死亡胎児数、外形表奇形児数等の出現頻度等に投与の
 18 影響はみられずなかつたが、200 mg/kg 体重/日投与群では平均生存胎児体重がに対照群
 19 に比べて有意に減少したな低下がみられた。生存胎児の骨発生格について特記すべき異
 20 常所見は認められなかつた。

21 児動物の発育を出生後から離乳期まで~~の~~観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺
 22 育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかつた。(参照 3、17) [3：
 23 薬事資料 No. 2 (p. 6)][17：薬学研究 Vol. 39② (p. 19, 26～29)] 青山専門委員ご修文

24 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物及び児動物に投
 25 与の影響がみられず、200 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児体重が減少したことか
 26 ら、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日、胎児に対す
 27 る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかつた。

28 (6) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料 18>

29 妊娠ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、動物数不明計 33 匹) を用いたメトクロプラミ
 30 ドの経口投与 (20 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 1～18
 31 日に実施し、妊娠末期の胎児及び離乳期~~の~~児についてを奇形学的に観察した。

18 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な報告内容もないことから、参考資料とした。

1 胎児及び新生児の哺育ともにいずれにも投与による影響は認められず、投与に起因し
 2 た外形表及び内部臓奇形の出現も認められなかった。(参照3) [薬事資料No.2 (p.6)] **薬**
 3 **事資料No.2**の詳細(参照資料p.451～)が入手できましたので、動物数を追記しました。

4 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において胎児及び母動物への影響~~
 5 ~~がみられなかったことから、胎児及び母動物に対するNOAELを最高用量の10 mg/kg~~
 6 ~~体重/日と設定した。母動物への影響は報告されていないことから、判断できなかった。~~
 7 ~~催奇形性はみられなかった。~~ **青山専門委員ご修文**

8
【事務局より】

- 一群の動物数が不明ですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。
- 原文では「生存体重」とありますが、内容から「生存胎児体量」と記載しています。
- 母動物への観察結果が報告されておられません。

【青山専門委員】 供試動物数が不明であり、母動物に対するNOAELを確認するために最低限必要と考えられる情報も欠落していますので、参考データとして、結論は削除すべきと考えます。

9
 10 **(7) 発生毒性試験(ウサギ) <参考資料 19>**

11 妊娠ウサギ(JW種、動物数不明)を用いたメトクロプラミドの経口投与(50又は200
 12 mg/kg体重/日)による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠7～11日又は妊娠12～
 13 16日に実施し、妊娠末期の胎児についてを奇形学的に観察した。

14 母動物の観察では、200 mg/kg体重/日投与群で摂餌量が30%低下し、これに伴う体重
 15 の減少が認められた。しかし、この影響は最終投与後速やかに回復した。

16 胎児では、に投与の影響は認められなかった。(参照3) [薬事資料No.2 (p.69)]

17 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、200 mg/kg体重/日投与~~
 18 ~~群の母動物に体重減少を伴う摂餌量の低下がみられたことから、NOAELを50 mg/kg~~
 19 ~~体重/日と設定した。胎児に対するNOAELは最高用量の200 mg/kg体重/日と設定した。~~
 20 ~~催奇形性はみられなかった。~~ **青山専門委員ご修文**

21
【事務局より】

- 一群の動物数が不明ですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。

【青山専門委員】 母動物に対する影響は評価されているものの、供試動物数が不明で結果の信頼性を保証できないので、参考データとして、結論は削除すべきと考えます。

22
 23 **(8) 発生毒性試験(ウサギ、静脈内投与) <参考資料 20>**

24 妊娠ウサギ(JW種、10～11匹/群)を用いたメトクロプラミドの静脈内投与(0、2又は
 25 10 mg/kg体重/日)による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠8～16日に行い、
 26 妊娠29日に帝王切開により胎児についてを摘出して、奇形学的に観察した。

27 母動物の観察では、10 mg/kg体重/日投与群で、一過性の縮瞳、眼瞼下垂、自発運動
 28 の低下等が認められたが、胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外形表奇形児数の出

19 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な報告内容もないことから、参考資料とした。

20 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

1 現率、平均生存胎児体重ともにのいずれにも、異常投与の影響は認められなかった。胎
 2 児の骨発生について格検査でも、特記すべき異常所見は認められなかった。(参照 3、17)
 3 [3：薬事資料 No. 2 (p. 6)][17：薬学研究 Vol. 39② (p. 19, 29)] 青山専門委員ご修文

5 (9) 発生毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料²¹⁾>

6 妊娠ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、動物数不明) を用いたメトクロプラミドの皮
 7 下投与 (10 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 1~18 日に
 8 実施し、妊娠末期の胎児及び離乳期~~の児~~について観察を奇形学的に検査した。

9 胎児及び新出生児の哺育ともにのいずれにも投与の影響は認めらず、外形及び内部奇形
 10 も認められなかった。(参照 3) [薬事資料 No. 2 (p. 6)] 青山専門委員ご修文

12 8. その他の試験

13 (1) 性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響 (マウス)

14 ① 正常な性周期 (4~5 日) のマウス (EPM-M1 Swiss 系、100 日齢、雌 30 匹/群) に
 15 メトクロプラミドを 50 日間皮下投与 (0 又は 200 µg/日) し、発情前期に雄と同居
 16 させて交尾させした。雌を交尾 5 日後に被験動物を採血及び安楽死処置し、血液を
 17 採取して血清中プロラクチン濃度及びを測定するとともに、胚着床について調べたを
 18 数えた。

19 対照群及び投与群ともに規則的な性周期を示す動物の数は同様ほぼ同じであつた
 20 が、投与群 (6~7 日) の方が対照群 (4~5 日) より性周期が延長した。血清中プロラ
 21 クチン濃度は投与群 (551.5±23.3 ng/mL) の方が対照群 (130.4±26.2 ng/mL) より
 22 高かった。また、投与群では着床数率は対照群 (78%) の方が投与群 (21%) より有
 23 意に高かった低下した (p<0.001)。(参照 18) [文献④] 青山専門委員ご修文

25 ② 正常な性周期 (4~5 日) のマウス (EPM-M1 Swiss 系、雌 30 匹/群) にメトクロブ
 26 ラミドを 50 日間皮下投与 (0 又は 200 µg/日) し、最終投与後に発情期の 10 匹/群か
 27 ら採血して、血中のエストラジール及びプロゲステロン濃度をラジオイムノアッセイ
 28 (検出限界：エストラジオール 0.1 pg/mL、プロゲステロン 0.15 ng/mL) により測定
 29 した。また、卵巢断面の黄体数並びに及び排卵数 (卵管及び又は子宮中の回収さ
 30 れた卵母細胞の数) を計数した数えた。残りの動物雌 (対照群：18 匹、投与群：16 匹)
 31 は雄と同居させて交尾させ配し、妊娠動物 (対照群：18 匹、投与群：16 匹) から交
 32 尾 5 日後に採血した。

33 発情期の非妊娠動物における黄体数及びと排卵卵母細胞数は両群で同様ほぼ同じ
 34 であつた。発情期における血中のエストラジール及びプロゲステロンの血中濃度は
 35 投与群の方が対照群より有意に低かったが、交尾 5 日後の妊娠動物では同様であつた
 36 両者に差は認められなかった (表 17)。

21 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

表 17 マウスにおけるメトクロプラミド 50 日間皮下投与後の
エストラジオール及びプロゲステロン濃度 (平均±SD)

検査項目	発情期		交尾 5 日後	
	対照群	投与群	対照群	投与群
黄体数	7.1±1.3	6.7±1.2	—	—
卵管中の排卵数	6.4±1.3	5.9±1.9	—	—
エストラジオール (pg/mL)	46.2±2.2	39.4±1.1	83.6±6.1	76.5±4.7
プロゲステロン (ng/mL)	2.8±0.2	2.3±0.1	24.1±0.9	23.4±1.6

—: 記載なし

さらに、健康な動物から得られた受精卵を両群に移植し、着床状態を観察した結果、妊娠率対照群及び投与群の受胎率は対照群でそれぞれ 87%、投与群で及び 15%であった。また、着床数は対照群 (10.4±0.9 個) に比べて投与群 (0.7±0.5 個) で有意に少なかった。(参照 18) [文献④] **青山専門委員ご修文**

(2) 自発運動及び学習行動に及ぼす影響 (マウス)

生後 10~14 日の新生児マウスにメトクロプラミドを皮下投与 (0, 6 又は 60 µmol/kg 体重) し、成熟 (60~80 日齢) 時の自発運動及び d-アンフェタミン誘発運動について検討した。

その結果、自発運動が抑制され、d-アンフェタミン誘発運動が促進された。環状迷路学習試験の結果に変化はみられなかった。(参照 19) [文献⑤] **青山専門委員ご修文**

9. ヒトにおける知見

(1) 副作用

メトクロプラミドの主な副作用は、フェノチアジン系化合物でみられるような錐体外路系障害である。急速な静脈内投与後に起こる筋緊張異常、又は治療開始数週後に発生するパーキンソン様症状があるが、これに対しては抗コリン薬や抗ヒスタミン薬が有効であり、メトクロプラミドを休薬すると回復する。慢性的治療 (数か月から数年) により遅発性運動障害が発症する可能性があり、これは不可逆的と考えられる。錐体外路徴候は小児や若年者でよくみられ、また投与量が多いほど起こりやすい。また、他のドパミン拮抗薬と同様に、ドパミンのプロラクチン遊離抑制作用を遮断することにより乳汁分泌過多が起こることもあるが、臨床ではまれにしか起こらない。早産児や新生児では、メトクロプラミドでメトヘモグロビン血症が起こることも報告されている。(参照 4) [薬理書]

メトクロプラミドは、通常の治療用量²²が投与される場合、ほとんど副作用を起こさ

²² 人における治療用量は、注射剤では、メトクロプラミドとして、通常成人 1 回 7.67 mg (塩酸メトクロプラミドとして 10 mg) (1 日 1~2 回)、シロップ剤、フィルムコーティング錠では、メトクロプラミドとして、通常成人 1 日 7.67~23.04 mg (塩酸メトクロプラミドとして 10~30 mg) とされ

ない。副作用は通常軽度で一過性であり、投与を中止すれば回復する。2 報告において、メトクロプラミドの副作用の総発現率は約 11%であるとされている(表 18)。(参照 15) [文献③ (p. 122)] 山手専門委員：具体的な臨床適用量の記載が必要では？→脚注に記載しました。

表 18 メトクロプラミドによる副作用発現率

副作用	公表試験 (1023 名)	一般診療調査 (788 名)
眠気、倦怠感	41 (4%)	77 (9.8%)
腸障害	12 (1.2%)	9 (1.1%)
錐体外路徴候	10 (1%)	0
めまい、脱力	8 (0.8%)	6 (0.8%)
その他	44 (4.3%)	0
計	115 (11.3%)	92 (11.7%)

倦怠感と眠気は最もよくみられる副作用であり、患者の約 10%にみられることが報告されている。腸障害には便秘と下痢が含まれる。蕁麻疹又は斑点状丘疹、舌又は眼科周囲の浮腫、ドライマウス、不安感又は動揺、泌乳刺激及びメトヘモグロビン血症が時折みられることもある。(参照 15) [文献③ (p. 122)]

10 名の健常ボランティアの試験では、メトクロプラミド 20 mg/ヒトを 1 日 4 回経口投与しても副作用はみられなかった。(参照 15) [文献③ (p. 122)]

25 名の学生ボランティアにメトクロプラミド 10 mg/ヒトを単回筋肉内投与した場合、顕著にみられた副作用はドライマウスのみであり、眠気、めまい又は錐体外路徴候はみられなかった。(参照 15) [文献③ (p. 122)]

メトクロプラミド製剤による重大な副作用として、ショック又はアナフィラキシー様症状、悪性症候群、意識障害、痙攣及び遅発性ジスキネジー²³が発現することがある。(参照 8~10) [医薬品添付文書①~③]

(2) 錐体外路徴候

メトクロプラミドによる錐体外路への副作用は稀にしか起こらない。メトクロプラミドを静脈内投与後にある程度の一過性の動揺及び運動性不穏状態が生じるが、本物のジストニア反応(筋緊張異常反応)は、患者の約 1%に発現するに過ぎない。これらのジスキネジー(運動障害)は投与後に急性的に発現する。若齢の患者で頻発し、開口障害、斜頸、顔面けいれん、後弓反張及び注視発症等がみられる。それらの症状は、投与開始 36 時間以内に発現し、通常投与中止 24 時間以内に消失する。(参照 15) [文献③ (p. 122, 123)]

ている。(参照 8~10) [医薬品添付文書①~③]

²³ 遅発性ジスキネジー：精神疾患治療薬を長期にわたって服用中の患者に出現する持続性の不随意運動の総称である。(参照 20) [南山堂医学大辞典]

1 ヒトにおけるメトクロプラミド製剤による錐体外路徴候として、手指振戦、筋硬直、
2 頸・顔部の攣縮、眼球回転発作、焦燥感等が発現する可能性がある。(参照 8~10) [医薬
3 品添付文書①~③]

4
5 **(3) 子供における影響**

6 メトクロプラミドの制吐作用及び胃腸作用は幼児及び子供における軽度の病気の治
7 療に日常的に使用される。

8 幼児及び子供におけるメトクロプラミドの毒性徴候には、動揺、興奮性、頸部の疼痛
9 及び硬直、並びに錐体外路性ジストニア（筋失調症）の症状が含まれる。錐体外路徴候
10 を呈した子供の多くは適正用量の上限を超える用量又は上限に近い用量を使用していた
11 とされている。(参照 15) [文献③ (p.123)]

12
13 **(4) 内分泌に及ぼす影響**

14 メトクロプラミドは、男女両性において強力なプロラクチン放出刺激剤である。プロ
15 ラクチン濃度は、10 mg/ヒトの筋肉内又は静脈内投与 5 分以内及び経口投与約 60 分後
16 には 3~8 倍に増加し、長期投与では乳汁漏出症を呈する場合もある。(参照 15) [文献
17 ③ (p.123)]

18
19 メトクロプラミド製剤の内分泌に及ぼす影響として、無月経、乳汁分泌、女性型乳房
20 がある。(参照 8~10) [医薬品添付文書①~③]

1 III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価について<参考資料²⁴>

メトクロプラミドは、JECFA、EMA、FDA 等における食品健康影響評価は実施されていない。海外ではヒト用医薬品として使用されており、ヒト用医薬品としての評価又は検討がなされている。

EMA は、メトクロプラミドの副作用及び有効性に関する懸念が続いたことから、メトクロプラミドを含有する医薬品の全年齢層におけるベネフィットとリスクを評価し、2013 年にその適切な使用法を勧告した。メトクロプラミドの処方は、5 日間までの短期間のみの使用とし、1 歳未満の子供には使用禁止とし、1 歳以上の子供では遅発性の吐気及び化学療法後の嘔吐の予防並びに手術後の吐気及び嘔吐の治療の二次選択的な治療法（他の治療が考慮又は試された後）として用いられるべきであるとした。また、成人では、化学療法、放射療法及び手術に伴う吐気及び嘔吐の予防及び治療、並びに片頭痛の管理に対して用いられるべきであるとした。さらに、成人及び子供における最高推奨用量は 0.5 mg/kg 体重/日までと制限されるべきであるとした。（参照 21、22） [20: EMA/443003/2013] [21: EMA/13239/2014]

FDA は、メトクロプラミド含有医薬品の長期使用は遅発性ジスキネジーとの関連が認められており、使用中後でも身体の不随意反復運動を伴うことがあることから、その製造業者に対し、長期使用又は高用量使用に関する枠組み警告を各製品の添付文書に追加するよう通知した。（参照 23） [FDA News]

【事務局より】 ヒトの医薬品としての情報を記載しましたが、不要でしょうか。

【山崎専門委員】 記載を支持します。

2. 食品健康影響評価について

メトクロプラミドは、*in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果を示したが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、*in vivo* のラットを用いた DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では陰性の結果を示したことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。発がん性試験は実施されておらず、慢性毒性試験は参考資料とされているが、~~ラットを用いた 77 週間慢性毒性試験（～40 mg/kg 体重/日）及びイヌを用いた 54 週間投与試験（～40 mg/kg 体重/日、投与経路不明）において投与の影響はみられず、病理組織学的検査においても発がん性及び前がん症状はみられなかった。これらのこと遺伝毒性試験の結果~~から、メトクロプラミドは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することは可能であると判断された。 三森委員ご修文

メトクロプラミドの各種毒性試験の結果から得られた NOAEL 又は LOAEL の最小値は、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験におけるの一般状態の変化（不穏な状態）を指標とした LOAEL 0.5 mg/kg 体重/日であった。この LOAEL は、ラットを用いた 1

²⁴ ヒト用医薬品における内容であることから参考資料とした。

1 <別紙 1：代謝物等略称>

略称等	化学名等
水酸化体	メトキシ基が脱メチル化したもの
モノエチル体	ジエチルアミノエチル基のエチル基が一つ脱 <i>N</i> -エチル化したもの
グルクロン酸抱合体	<i>N</i> -グルクロン酸抱合体
硫酸抱合体	<i>N</i> -硫酸抱合体

2

3

4 <別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
5-HT	セロトニン
ADI	一日摂取許容量
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	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来細胞
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
GC	ガスクロマトグラフィー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	WHO/FAO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間

5

6

1 <参照>

- 2 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
3 （平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 15th Edition, 2013 [Merck Index]
- 5 3. 平成 24 年度残留基準見直しに関する資料（成分名：メトクロプラミド） [薬事資
6 料]
- 7 4. KA Sharkey and JL Wallace: 第 46 章 消化管運動および分泌障害治療薬、制吐
8 薬、胆嚢および膵臓疾患に使用される薬物. グッドマン・ギルマン薬理書・第 12 版
9 ー薬物治療の基礎と臨床ー、下巻、高折修二、橋本敬太郎、赤池昭紀、石井邦雄監
10 訳、廣川書店、2013 年 [薬理書]
- 11 5. 第十六改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会編. 2011 年 [局方解説
12 書]
- 13 6. アステラス製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム「消化機能異常治療剤 プリ
14 ンペラン®注射液 10 mg」、2014 年 4 月（改訂第 6 版） [I F]
- 15 7. 動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース [Nval DB]
- 16 8. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®注射液 10 mg」、2014 年
17 4 月改訂（第 9 版） [医薬品添付文書①]
- 18 9. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®シロップ 0.1%」、2014 年
19 4 月改訂（第 9 版） [医薬品添付文書②]
- 20 10. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®錠 5」、2014 年 4 月改訂
21 （第 9 版） [医薬品添付文書③]
- 22 11. H24 対象物質 メトクロプラミド（追加資料） 残留試験 [追加資料：残留]
- 23 12. H24 対象物質 メトクロプラミド（追加資料） 遺伝毒性試験 [追加資料：遺伝毒
24 性]
- 25 13. Martelli A, Campart GB, Canonero R, Mattioli F, Brambilla G: Testing of
26 Metoclopramide and Procainamide for Their Ability to Induce Genotoxic Effects in
27 Cultured Mammary Cells. Toxicology and Applied Pharmacology, 1995 Apr;
28 131(2):185-191. [文献①]
- 29 14. Mereto E, Robbiano L, Ghia M, Allavena A, Martelli A, Brambilla G: Evaluation of
30 DNA-damaging, clastogenic, and promoting activities of metoclopramide and
31 procainamide in rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 1995 Apr; 131(2):
32 192-197. [文献②]
- 33 15. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS: Metoclopramide: a
34 review of its pharmacological properties and clinical use. Drugs, 1976; 12(2): 81-
35 131. [文献③]
- 36 16. 渡辺信夫、中井徹、岩波黄葵、藤井登志之：Metoclopramide の亜急性および慢性毒
37 性. 薬学研究、第 39 巻第 3 号、1～17 頁、1968 年 [薬学研究 Vol. 39①]
- 38 17. 渡辺信夫、岩波黄葵、中原紀子：妊娠動物に適用された Metoclopramide の胎仔への
39 影響. 薬学研究、第 39 巻第 3 号、18～32 頁、1968 年 [薬学研究 Vol. 39②]
- 40 18. Panzan MQ, Júnior JM, da Motta EL, Haapalainen EF, de Jesus Simões M,

- 1 Baptista HA, et al: Metoclopramide-induced hyperprolactinaemia caused marked
2 decline in pinopodes and pregnancy rates in mice. Human Reproduction, 2006
3 Oct; 21(10): 2514-2520. [文献④]
- 4 19. Archer T: Behavioural retardation in the neuropathology of mental retardation.
5 APMIS. Supplementum, 1993; 40: 35-56. [文献⑤]
- 6 20. 南山堂：医学大辞典 第18版、株式会社南山堂、1998年
- 7 21. EMA: European Medicines Agency recommends changes to the use of
8 metoclopramide. Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects.
9 EMA/443003/2013, 26 July 2013. [EMA/443003/2013]
- 10 22. EMA: European Medicines Agency recommends changes to the use of
11 metoclopramide. Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects.
12 EMA/13239/2014 Corr.1, 20 December 2014. [EMA/13239/2014]
- 13 23. FDA: FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for
14 Metoclopramide-Containing Drugs. Feb. 26, 2009 [FDA News]
- 15

1

【事務局より】 一群の動物数及び投与経路が不明で、結果も内容が乏しいです。参考資料としておりますが、削除を含めた本試験の取扱いについてご検討をお願いいたします。

【山手専門委員】 組織検査は行われており、異常がないことがわかるので、削除しなくても参考資料でよいと思います。

【吉田敏則専門委員】 神経症状が試験中、継続したことがわかりますので、参考資料として残してはどうでしょうか。

【小川専門委員】 参考資料として残すことに同意いたします。

2

3 7. 生殖発生毒性試験

4 多世代生殖毒性試験又は生殖毒性試験は実施されていない。

5

6 (1) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁵>7 妊娠マウス (Swiss albino 系、匹数不明計 47 匹) を用いたメトクロプラミドの経口
8 投与 (0、1.5 又は 10 mg/kg 体重/日) による生毒性試験が実施された。投与を妊娠 1～
9 17 日に行い、母動物の約半数を妊娠末期に帝王切開して胎児の観察を行った。残りの母
10 動物は自然分娩させ、離乳期又は分娩 6 週後まで哺育して児を観察した。11 全ての投与群の平均生存胎児体重に对照群との差はみられなかった。5 mg/kg 体重/日
12 投与群では死亡胎児数がやや多かったが、10 mg/kg 体重/日投与群では差異は認められ
13 ず、用量相関性は認められなかった。奇形胎児もみられなかった。14 出生後の児の観察でも投与による影響は認められなかった。(参照 3) [薬事資料 No. 2
15 (p. 8)] 薬事資料 No.2 の詳細 (参照資料 p. 451～) が入手できましたので、動物数を追記しました。16 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において胎児及び母動物への影響~~
17 ~~がみられなかったことから、胎児及び母動物に対する NOAEL を最高用量の 10 mg/kg~~
18 ~~体重/日と設定した。母動物への影響は報告されていないことから、判断できなかった。~~
19 ~~催奇形性はみられなかった。~~ 青山専門委員ご修文

20

【事務局より】

- 一群の動物数が不明ですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。
- 原文では「生存体重」とありますが、内容から「生存胎児重量~~体重~~」と記載しています。
- 母動物への観察結果が報告されておられません。

【青山専門委員】 NOAEL を確認するために必要な最低限の情報がかけていますので、参考データとすべきと判断いたします。したがって、NOAEL に関する記載 (結論) は削除すべきと考えます。

【渡邊専門委員】 青山先生のコメントに同意いたします。生存胎児重量は平均胎児体重でしょうか。了解です。

21

22 (2) 発生毒性試験 (マウス)

23 妊娠マウス (ICR 系、20～26 匹/群) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、10、
24 100 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～12 日

15 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な報告内容もないことから、参考資料とした。

1 に行い、妊娠 18 日に母動物を帝王切開して、生存胎児の外形表、泌尿生殖器及び骨格に
2 ついて観察した。また、各群 5 匹の母動物は自然分娩させ、離乳期まで哺育させて児を
3 観察した。

4 母動物の体重増加量及び、総着床数及び平均着床数に、投与の影響はみられなかった。

5 青山専門委員コメント：今は腹（母動物）を標本単位として評価しますので、平均着床数を加えまし
6 た。

7 胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外形表奇形児数の出現頻度、平均生存胎児体
8 重ともに、異常投与の影響は認められなかった。泌尿生殖器及び骨発生格検査について
9 も、特記すべき異常所見は認められなかった。

10 児動物の発育を出生後から離乳期まで観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺
11 育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。（参照 3、17）[3：
12 薬事資料 No. 2 (p. 6)][17：薬学研究 Vol. 39 ②(p. 19～23)] 青山専門委員ご修文

13 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物、胎児及び児動
14 物に投与の影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日
15 と設定した。催奇形性はみられなかった。

17 (3) 発生毒性試験（マウス、皮下投与）＜参考資料¹⁶＞

18 妊娠マウス（ICR 系、20～22 匹/群）を用いたメトクロプラミドの皮下投与（0、10、
19 100 又は 200 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～12 日
20 に行い、各群 5～7 匹の母動物は自然分娩させ、妊娠 18 日の胎児及び離乳期の児につい
21 て観察した。

22 母動物の体重増加量、及び総着床数及び平均着床数に、投与の影響は認められなかつ
23 た。青山専門委員コメント：今は腹（母動物）を標本単位として評価しますので、平均着床数を加え
24 ました。

25 胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外形表奇形児数の出現頻度等に投与の影響は
26 みられなかったが、200 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児体重の減少に有意な低下
27 がみられた。泌尿生殖器及び骨発生格については、特記すべき異常所見は認められなかつ
28 った。青山専門委員コメント：「減少」と記載すると、起点となるある時点の値から減ったことを意
29 味するので、「低下」が適切と思います。

30 児動物の発育を出生後から離乳期まで観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺
31 育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。（参照 3、17）[3：
32 薬事資料 No. 2 (p. 6)][17：薬学研究 Vol. 39② (p. 19, 23～26)] 青山専門委員ご修文

34 (4) 発生毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁷＞

35 妊娠ラット（Sherman 系、匹数不明計 44 匹）を用いたメトクロプラミドの経口投与
36 （1、5 又は 10 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 1～18 日
37 に行い、妊娠末期の胎児、離乳期児又は生後 10 週の児について観察した。

38 平均生存胎児数、死亡胎児数及び平均生存胎児体重に差はなく、胎児の外形表は全て

16 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

17 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な報告内容もないことから、参考資料とした。

1 ~~正常であったに以上はみられなかった。~~

2 出生後の児の観察でも投与の影響はみられなかった。(参照 3) [薬事資料 No.2 (p.6)]
3 薬事資料 No.2 の詳細 (参照資料 p. 451～) が入手できましたので、動物数を追記しました。

4 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において胎児及び児動物への影響~~
5 ~~がみられなかったことから、胎児及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 10 mg/kg~~
6 ~~体重/日と設定した。母動物への影響は報告されていないことから、判断できなかった。~~
7 ~~催奇形性はみられなかった。~~ 青山専門委員ご修文

8 【事務局より】

- 一群の動物数が不明ですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。
- 原文では「生存体重」とありますが、内容から「生存胎児体量」と記載しています。
- 母動物への観察結果が報告されておられません。

【青山専門委員】 NOAEL を確認するために必要な最低限の情報がかけていますので、参考データとすべきと判断いたします。したがって、NOAEL に関する記載 (結論) は削除すべきと考えます。

【渡邊専門委員】 青山先生のコメントに同意いたします。

9
10 (5) 発生毒性試験 (ラット)

11 妊娠ラット (Wistar 系、21～22 匹/群) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、
12 10、100 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 9～14
13 日に行い、~~自然分娩させて出生時の発育を観察した各群 6 匹の母動物を自然分娩させ~~
14 ~~を除いた各群 15～16 匹の母動物を妊娠 21 日に帝王切開して、~~生存胎児及び離乳期の~~~~
15 ~~児について観察を奇形学的に検査した。~~

16 母動物の体重増加量、~~及び~~総着床数~~及び~~平均着床数に、投与の影響は認められなかつ
17 た。青山専門委員コメント：今は腹 (母動物) を標本単位として評価しますので、平均着床数を加え
18 ました。

19 胎児の観察では、生存胎児数、死亡胎児数、外形表奇形児数等の出現頻度等に投与の
20 影響はみられ~~ず~~なかつたが、200 mg/kg 体重/日投与群では平均生存胎児体重がに対照群
21 に比べて有意に減少したな低下がみられた。生存胎児の骨発生格に~~いて~~特記すべき異
22 常~~所~~は認められなかった。

23 児動物の発育を出生後から離乳期までの観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺
24 育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。(参照 3、17) [3 :
25 薬事資料 No. 2 (p. 6)] [17 : 薬学研究 Vol. 39② (p. 19, 26～29)] 青山専門委員・渡邊専門委員ご修
26 文

27 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物及び児動物に投
28 与の影響がみられず、200 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児体重が減少したことか
29 ら、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日、胎児に対す
30 る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

1 (6) 発生毒性試験（ウサギ）＜参考資料¹⁸＞

2 妊娠ウサギ（Fauve de Bourgogne 種、動物数不明計 33 匹）を用いたメトクロプラミ
3 ドの経口投与（20 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 1～18
4 日に実施し、妊娠末期の胎児及び離乳期の児についてを奇形学的に観察した。

5 胎児及び新生児の哺育ともいづれにも投与による影響は認められず、投与に起因し
6 た外形表及び内部臓奇形の出現も認められなかった。（参照 3）[薬事資料 No. 2 (p. 6)] 薬
7 事資料 No.2 の詳細（参照資料 p. 451～）が入手できましたので、動物数を追記しました。

8 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において胎児及び母動物への影響~~
9 ~~がみられなかったことから、胎児及び母動物に対する NOAEL を最高用量の 10 mg/kg~~
10 ~~体重/日と設定した。母動物への影響は報告されていないことから、判断できなかった。~~
11 ~~催奇形性はみられなかった。~~ 青山専門委員ご修文

12 【事務局より】

- 一群の動物数が不明ですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。
- 原文では「生存体重」とありますが、内容から「生存胎児体量」と記載しています。
- 母動物への観察結果が報告されておりません。

【青山専門委員】 供試動物数が不明であり、母動物に対する NOAEL を確認するために最低限
必要と考えられる情報も欠落していますので、参考データとして、結論は削除すべきと考えま
す。

【渡邊専門委員】 青山先生のコメントに同意いたします。

13 (7) 発生毒性試験（ウサギ）＜参考資料¹⁹＞

14 妊娠ウサギ（JW 種、動物数不明）を用いたメトクロプラミドの経口投与（50 又は 200
15 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 7～11 日又は妊娠 12～
16 日に実施し、妊娠末期の胎児についてを奇形学的に観察した。

17 母動物の観察では、200 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量が 30%低下し、これに伴う体重
18 の減少が認められた。しかし、この影響は最終投与後速やかに回復した。

19 胎児では、に投与の影響は認められなかった。（参照 3）[薬事資料 No. 2 (p. 69)]

20 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、200 mg/kg 体重/日投与~~
21 ~~群の母動物に体重減少を伴う摂餌量の低下がみられたことから、NOAEL を 50 mg/kg~~
22 ~~体重/日と設定した。胎児に対する NOAEL は最高用量の 200 mg/kg 体重/日と設定した。~~
23 ~~催奇形性はみられなかった。~~ 青山専門委員ご修文

24 【事務局より】

- 一群の動物数が不明ですが、本試験の取り扱いについて、ご議論願います。

25 【青山専門委員】 母動物に対する影響は評価されているものの、供試動物数が不明で結果の信
頼性を保証できないので、参考データとして、結論は削除すべきと考えます。

【渡邊専門委員】 青山先生のコメントに同意いたします。

18 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な報告内容もないことから、参考資料とした。

19 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な報告内容もないことから、参考資料とした。

1 (8) 発生毒性試験（ウサギ、静脈内投与）＜参考資料²⁰＞

2 妊娠ウサギ（JW 種、10～11 匹/群）を用いたメトクロプラミドの静脈内投与（0、2 又
3 は 10 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 8～16 日に行い、
4 妊娠 29 日 の帝王切開により胎児についてを摘出して、奇形学的に観察した。

5 母動物の観察では、10 mg/kg 体重/日投与群で、一過性の縮瞳、眼瞼下垂、自発運動
6 の低下等が認められたが、胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外形表奇形異数の出
7 現率、平均生存胎児体重ともにのいずれにも、異常投与の影響は認められなかった。胎
8 児の骨発生について格検査でも、特記すべき異常所見は認められなかった。（参照 3、17）

9 [3：薬事資料 No. 2 (p. 6)][17：薬学研究 Vol. 39② (p. 19, 29)] 青山専門委員ご修文

11 (9) 発生毒性試験（ウサギ、皮下投与）＜参考資料²¹＞

12 妊娠ウサギ（Fauve de Bourgogne 種、動物数不明）を用いたメトクロプラミドの皮
13 下投与（10 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 1～18 日に
14 実施し、妊娠末期の胎児及び離乳期 の児について観察を奇形学的に検査した。

15 胎児及び新出生児の哺育ともにのいずれにも投与の影響は認められず、外形及び内部奇
16 形も認められなかった。（参照 3）[薬事資料 No. 2 (p. 6)] 青山専門委員・渡邊専門委員ご修文

18 8. その他の試験

19 (1) 性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響（マウス）

20 ① 正常な性周期（4～5 日）のマウス（EPM-M1 Swiss 系、100 日齢、雌 30 匹/群）に
21 メトクロプラミドを 50 日間皮下投与（0 又は 200 µg/日）し、発情前期に雄と同居、
22 させて交尾させした。雌を交尾 5 日後に被験動物を採血及び安楽死処置し、血液を
23 採取して血清中プロラクチン濃度及びを測定するとともに、胚着床について調べたを
24 数えた。

25 対照群及び投与群ともに規則的な性周期を示す動物の数は同様ほぼ同じであった
26 が、投与群（6～7 日）の方が対照群（4～5 日）より性周期が延長した。血清中プロ
27 ラクチン濃度は投与群（ 551.5 ± 23.3 ng/mL）の方が対照群（ 130.4 ± 26.2 ng/mL）
28 より高かった。また、投与群では着床数率は対照群（78%）の方が投与群（21%）よ
29 り有意に高かった低下した（ $p < 0.001$ ）。（参照 18）[文献④] 青山専門委員・渡邊専門委

30 員ご修文

31
32 ② 正常な性周期（4～5 日）のマウス（EPM-M1 Swiss 系、雌 30 匹/群）にメトクロブ
33 ラミドを 50 日間皮下投与（0 又は 200 µg/日）し、最終投与後に発情期の 10 匹/群か
34 ら採血して、血中のエストラジオール及びプロゲステロン濃度をラジオイムノアッセ
35 イ（検出限界：エストラジオール 0.1 pg/mL、プロゲステロン 0.15 ng/mL）により測
36 定した。また、卵巢断面の黄体数並びに及び排卵数（卵管及び又は子宮中のから回収
37 された卵母細胞の数）を計数した数えた。残りの動物雌（対照群：18 匹、投与群：16
38 匹）は雄と同居、させて交尾させ配し、妊娠動物（対照群：18 匹、投与群：16 匹）か

20 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

21 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

1 ~~→~~交尾 5 日後に採血した。

2 発情期の非妊娠動物における黄体数及び排卵卵母細胞数は両群で同様ほぼ同じ
3 であった。発情期における血中のエストラジオール及びプロゲステロンの血中濃度は、
4 投与群の方が対照群より有意に低かったが、交尾 5 日後の妊娠動物では同様であ
5 ~~る~~両群で差は認められなかった (表 17)。

6
7 表 17 マウスにおけるメトクロプラミド 50 日間皮下投与後の
8 エストラジオール及びプロゲステロン濃度 (平均±SD)

検査項目	発情期		交尾 5 日後	
	対照群	投与群	対照群	投与群
黄体数	7.1±1.3	6.7±1.2	—	—
卵管中の排卵数	6.4±1.3	5.9±1.9	—	—
エストラジオール (pg/mL)	46.2±2.2	39.4±1.1	83.6±6.1	76.5±4.7
プロゲステロン (ng/mL)	2.8±0.2	2.3±0.1	24.1±0.9	23.4±1.6

9 — : 記載なし

10
11 さらに、健康な動物から得られた受精卵を両群に移植し、~~→~~着床状態を観察した結
12 果、妊娠率対照群及び投与群の受胎率は対照群でそれぞれ 87%、~~→~~投与群で及び 15%で
13 あった。また、着床数は対照群 (10.4±0.9 個) に比べて投与群 (0.7±0.5 個) で有意
14 に少なかった。(参照 18) [文献④] 青山専門委員・渡邊専門委員ご修文

15 16 (2) 自発運動及び学習行動に及ぼす影響 (マウス)

17 生後 10~14 日の新生児マウスにメトクロプラミドを皮下投与 (0, 6 又は 60 µmol/kg
18 体重) し、成熟 (60~80 日齢) 時の自発運動及び d-アンフェタミン誘発運動について検
19 討した。

20 その結果、自発運動が抑制され、d-アンフェタミン誘発運動が促進された。環状水迷
21 路学習試験の結果に変化はみられなかった。(参照 19) [文献⑤] 青山専門委員ご修文

22 23 9. ヒトにおける知見

24 (1) 副作用

25 メトクロプラミドの主な副作用は、フェノチアジン系化合物でみられるような錐体外
26 路系障害である。急速な静脈内投与後に起こる筋緊張異常、又は治療開始数週後に発生
27 するパーキンソン様症状があるが、これに対しては抗コリン薬や抗ヒスタミン薬が有効
28 であり、メトクロプラミドを休薬すると回復する。慢性的治療 (数か月から数年) によ
29 り遅発性運動障害が発症する可能性があり、これは不可逆的と考えられる。錐体外路徴
30 候は小児や若年者でよくみられ、また投与量が多いほど起こりやすい。また、他のドパ
31 ミン拮抗薬と同様に、ドパミンのプロラクチン遊離抑制作用を遮断することにより乳汁
32 分泌過多が起こることもあるが、臨床ではまれにしか起こらない。早産児や新生児では、
33 メトクロプラミドでメトヘモグロビン血症が起こることも報告されている。(参照 4) [薬