

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 187 回) 議事録

1. 日時 平成27年12月4日（金） 13:30～16:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（ワクチン添加物）に係る食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品（プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン）に係る食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、熊谷委員、吉田委員、堀口委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、福永評価専門官、
中村係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成27年12月13日現在）

資料2 動物用ワクチンの添加剤の分類（案）

資料3 （案）動物用医薬品評価書「プレドニゾロン」

資料4 （案）動物用医薬品評価書「メチルプレドニゾロン」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、こんにちは。定刻になりましたので、ただいまから第187回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門

委員、山崎専門委員、渡邊専門委員の合計8名の先生方が御欠席でございます。御出席いただける先生の中で、石川先生が少し遅れられるということでございますが、この専門委員で議論をしたいと思います。

それでは、本日のスケジュール確認の前に、前回、私から座長代理に指名させていただきました小川先生が御欠席でしたので、この機会に一言御挨拶をいただきたいと思います。小川先生、お願いします。

○小川専門委員 国立衛研病理部の小川と申します。まだ若輩者ではございますけれども、座長代理として務めさせていただきたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第187回「動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、ご覧いただきたいと思います。議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、議事の確認をいたします。本日の議事は動物用ワクチン添加剤、プレドニゾロン及びメチルプレドニゾロンに係る食品健康影響評価とその他になります。

次に資料の確認をお願いします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料1～4まで議事次第の裏面に記載されているとおりです。

参考資料といたしましては、前回に引き続いて、タブレットにて御用意をしております。タブレットと目次一覧をお一人にお一つずつお配りしております。

机上配布資料としまして、1～3-3までホチキスどめで5点ございますが、それぞれお一人にお一つずつ、紙でお配りしております。不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 よろしいでしょうか。ありがとうございました。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、これでよろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

では、議題に入らせていただきます。まず、動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価から始めたいと思います。事務局から御説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 前回までの専門調査会におきまして、6月に評価依頼のありました17成分のうち16成分について御審議をいただき、御了承いただいております。今回はその中の残りの

1成分の御審議と、10月に改めて3成分の評価依頼がございましたので、そちらをあわせました4成分について御審議をお願いしたいと思っております。資料につきましては、資料2、机上配布資料1を御用意いただきますようお願いいたします。

資料2の冒頭に「動物用ワクチンの添加剤の分類（案）」とございます。これは昨年、農林水産省から動物用ワクチンの添加剤について食品健康影響評価の依頼がございまして、97成分、詳細につきましては102成分になりますが、こちらについて審議をお願いして御了承いただいております。その際に整理された事項としまして、まず御説明させていただきますが、資料2の後ろから二枚目をおめくりいただけますでしょうか。

「動物用ワクチンの成分の評価の考え方について」が別添1としてございます。ワクチンの添加剤の評価をする際に、まず分類を行いまして、その分類の順で当てはまらないものについて、評価手順2という形で個別成分ごとのデータの評価を行いますとなっております。

評価手順1の①として、食品として通常摂取されている成分。こういったものについては右側「該当する場合」と矢印がございまして、下のほうに流れておりますが、ヒトの健康影響は無視できると判断できるのではないかととなっております。

次の区分としては、食品添加物として使用されている。こういったものに関しても同じような考え方ができるのではないかとしております。

③としては、ADI、MRLの設定が不要とされるもの。日本においてADIが不要されているもの、あるいはMRLが不要とされているもの。それ以外につきましても、確認をした上ですが、国際機関等における評価から同じように考えてよいもの。そういったものはこれに該当してくるということになります。

④としまして、ADI等が設定されている。含有量がADIを上回らないということが確認できるようなもの。こういったものもヒトへの健康影響は無視してよいのではないかとしております。

①～④に当てはまらないものにつきましては、同等に扱えるものがないかというものを検討した上で、扱えるものがないとなれば、評価手順2ということで、個別成分ごとの評価となっております。

それでは、資料2の2ページをお願いいたします。今回10月に諮問された3成分のうちの一つがアルギン酸ナトリウムというものでございます。

3ページの1行目のボックスに【事務局より】とございますが、このアルギン酸ナトリウムにつきましては、指定添加物で、通常、食品添加物として使用されているものでございます。したがって、先ほどのチャートでいいますと、食品添加物として使用されているものに該当するということで、この2の(1)に区分をして問題はないと事務局としては考えております。

8ページの(2)とございます。この区分ですが、国際機関等においてADI等が設定されており、かつ、含有量が当該ADI等を上回らないもの。こういったものがここに区分されるとしてございます。

12行目からの【事務局より】というボックスがございます。前々回の昨年の評価依頼で、こ

のベンジルアルコールを評価しているのですが、その用量は10.6 mgでございました。これについてADIを超えるものではないので、この区分に入ったという経緯がございます。今回は同じ成分で用量を上げて問題はないか、上限の引き上げについて評価要請がございました。21 mgということですが、これを同じようにADIを超えるものかどうか確認をしましたところ、超えないということが確認できましたので、用量の上限を上げた形で、このままの区分とさせていただきます。

同じく8ページの「5. その他」になります。

「(1) 物質の性状等から人への健康影響は無視できると個別に判断される成分」ということで、1.～4.までの区分に入らないもので個別に検討したものがここに入っております。

20行目にあります「①フェノールレッド」でございますが、赤字で「ナトリウム塩を含む」とあります。今回10月の諮問には、このナトリウム塩のもの評価要請がございました。

9ページの10行目からボックスがございました。局方でフェノールスルホン注射液が基本モノナトリウム塩であるということもありまして、このフェノールレッドとして評価したものの拡大という形で対応させていただいております。

石川さと子先生からは資料とともに、水溶液中で同じようにフェノールレッドとフェノールレッドナトリウム塩、これを同じように扱ってよいのではないかというようなコメントをいただいております。その資料につきましては、机上配布資料1の後ろから9枚目の別添2になります。これが石川さと子先生からいただいた資料になります。

まず、＜物性について＞とございます。フェノールスルホンフタレインは水、95%エタノールに極めて溶けにくいものですが、ナトリウム塩になりますと水溶性になるということでございます。

＜水溶液中の解離状態について＞ということで、フェノールスルホンフタレインの解離状態は、このpH 3以上ではほぼ100%イオン化するという。モノアニオンになるということでございます。

二つ目のフェノール、要するにジアニオンになるのが大体pH 9.7～10ということで、中性付近では基本的にモノアニオンで存在していることが考えられるということです。

最後のパラグラフでございますが、フェノールスルホンフタレインナトリウム塩につきましては、基本的にモノアニオンとなっていて、中性付近の中では両者ともモノアニオンということですので、生体への影響はほぼ同等と考えてよいというコメントでございます。

したがって、資料2の9ページに戻りますが、このフェノールレッドの内容のものにつきましては、ナトリウム塩を含むという形で対応させていただきたいと思っております。

11ページ、これが6月に評価依頼を受けているものの一つのクロロホルムになります。これにつきましては、机上配布資料1の別添1-6ページでございます。こちらを一緒にご覧いただければと思います。

この成分でございますが、第182回会合でこの物質の性状、毒性、薬物動態、残留性、こういったものについて御説明をさせていただきました。その際に確認事項ということが提示されて

おりまして、ざっくり前回の概要を申しますと、EMAはワクチンに使うクロロホルムにつきましては、残留データが具体的にございませんでしたので、PBPKモデルをつくりまして、そのつくったモデルをもとに、4時間後、8時間後、12時間後の値を算出しまして、その値を用いてフードバスケットアプローチを実施しております。その結果、ヒトに対する暴露量がかなり低いので問題はないという判断を行っております。

そういった方法を追認できるかを第182回会合でお伺いさせていただきましたが、EMAの評価書のみでは追認はできません。確認事項として三つありまして、このEMAの用いたPBPKモデルについて確認をするということ。暴露評価、EMAが12時間後の値を用いて実施していますが、このときの値が妥当と言えるのかといったことも確認をすること。実際に暴露されるような量について、ヒトが日常的に暴露される濃度と比較をしてどうなのかということも確認することが挙げられております。今回その検討事項についてまとめておりますので、御説明させていただきます。

別添1-6の3行目から「1. EMAのPBPKモデル」について述べてございます。表2に1970年代から2004年までのクロロホルムのPBPKモデルが報告されている文献を挙げさせていただいております。EMAの用いているPBPKモデルのパラメーター、これはWHO（2004年）の水道関係のクロロホルムについてのものですが、その値を中心に引用しているということを確認しております。

これにつきまして、11行目からボックスがございまして、PBPKモデルについて、宮田先生にも御確認をいただきまして、コメントをいただいております。どういうパラメーターを用いるかが重要ですねということ。EMAが用いたPBPKモデルがこれまでのクロロホルム影響評価をまとめた報告、文献、こういったもののパラメーターをベースにしているということなので、適切ですねというコメントをいただいております。

13行目から「2. 暴露評価に用いられた時点の妥当性等」ということとございまして、EMAは予測モデルに基づく筋肉内又は皮下投与の12時間後の値を用いて検討をしております。その得られた暴露量をEMAが設定したADIとの占有率を求めて確認をしております。それを用いているのが表3、表4に示させていただいております。

表3の上から2行目、EMAは、12時間後の値を用いて得られた総暴露量を体重60 kgを用いて占有率を求めていますが、高く27.28%という値を出しております。これを日本に当てはめた場合に成人体重が55.1 kgと低いので、成人の場合は若干高くなるのですが、30%未満という値になっております。色がついている部分です。ただ、小児でみた場合には99.2%と、とても高い値になっております。

EMAの考え方としては、牛で高く30%なので問題はないという判断をしているのですが、複数の動物に摂取された場合のことが全く考えられていないということがございまして。

したがって、1-7ページの7行目になりますが、EMAの予測モデルに基づく皮下投与12時間後の値を日本における食品摂取量を用いて、それぞれ成人、幼少児、妊婦、高齢者における暴露量を試算しております。それが表5になっております。複数の動物でクロロホルム含有ワク

チンが接種されて、それら由来の食品を介してヒトが暴露された場合にでも、小児が50%ちょっとということで、ADI占有率が100%を超えていない、下回っているとなっております。

別添1-8ページの6行目「3. ヒトが日常的に暴露されるクロロホルムの濃度との比較」でございます。先ほどの表5で最も高い暴露量を示しているのが、妊婦における585 µg/人でございますが、文献で報告されている、プールで泳いだ人の暴露量報告として三つほど挙げさせていただいております。妊婦の総暴露量とこれらのプールで泳いだ人の暴露量、こういったものを比較して問題がないかということをお伺いをさせていただいております。

宮田専門委員からは、22行目です。投与12時間後の値はプール水中の濃度と比べても特段高いとは考えられないので、日常的に暴露される濃度の範囲内と考えて問題はないとコメントをいただいております。

また、先ほどの時点の妥当性と絡むのですが、24時間後の値を使用すると各段に暴露量がさらに低くなるが、12時間後の投与後の値でもADIの50%ちょっとということなので、12時間後の検討で妥当ではないかというコメントもいただいております。

こういった確認を踏まえまして、最終的な評価の記載を御確認いただきたいのですが、資料2の11ページの7行目にお戻りいただきますようお願いいたします。7～9行目にかけて、クロロホルムの過去使用されていたということと、ワクチンでどのように使われるかということに記載しております。

10～13行目、EMAでは評価しているので、評価書をもとにということでしたが、先ほどの追加した文献、生理学的薬物動態モデル、PBPKモデルや暴露量に関する文献。こういったものも参考にして今回は評価をしましたとしております。

14～16行目は、EMAの判断でございます。EMAは発がん性の可能性の示唆は記載しているのですが、遺伝毒性の点から遺伝毒性の関与はない。発がんに関して遺伝毒性の関与はないので、閾値があるのでADIを設定できるということで、10 µg/kg体重/日のADIを設定しております。

17行目もEMAが評価で実際に実施したことを記載しております。PBPKモデルを用いて、牛、豚、羊における残留性、使用の制限などについて検討しております。EMAは哺乳動物を対象とするワクチンの添加剤としての使用に限定、なおかつ1用量当たりの量を1%w/vを超えない、かつ動物1頭当たり20 mgを超えない。そういうことであれば、クロロホルムを含有するワクチン投与後の動物由来の食品をヒトが摂取しても問題はないという判断をしております。

24行目からは、本専門調査会で確認をした事項について記載をしております。24行目の後半から、検討した結果とございますが、先ほどありましたように、EMAのPBPKモデルは妥当なものと判断しております。

一方で、暴露評価について、これは投与部位にかかわらず総暴露量という形でEMAもしておりますが、同じようにみた場合に、EMAは成人のみの検討であって、小児における検討をしていない。また、EMAは牛だけの結果をみて30%未満だから問題はないとしているのですが、複数の動物の可能性について検討はしていないということで、その部分が足りない、確認をすべ

き事項なのではないかということで確認をしております。

本専門調査会について、このEMAの予測モデルに基づいた値、12時間後の値ですが、この値を用いてクロロホルムの含有するワクチンを投与した牛、豚、羊、これをまとめてヒトが摂取した場合に暴露量を確認しても問題はないと今回は判断できたとしております。

12ページ「以上のことから」となります。今回のPBPKモデルの前提としては、哺乳類動物を対象とするワクチン添加剤としての使用に限定するという。用量としても1用量当たりのクロロホルムの量を1%w/vを超えない、かつ動物1頭当たり20 mgを超えないということでございます。

3行目後半からあります。今回確認した時間が投与12時間後の値、PBPKの予測モデルのものですが、12時間後の値を確認したということで、それより以前については高いのではないかということがあるので、12時間以内に食用に供されることがないのであれば、問題はないだろうとまとめております。

6行目からの【事務局より】ボックスの真ん中当たりで【リスク管理機関より】と連絡事項がございます。接種直後の注射部位をヒトが反復継続して摂取するとは考えにくい。実態として、12時間より前に出荷することはあり得ない。クロロホルム自体は揮発性が高く、と殺した後の肉からはクロロホルム量は低下し続ける。こういったことから、特段この12時間以内に食用に供されることがない場合という規定は不要なのではないでしょうか。特段普通のワクチンの使い方と考えれば、わざわざ記載は要らないのではないかというようなコメントをいただいておりますので、ここの記載ぶりについて【事務局より】とありますが、御検討をいただければと思っております。

なお、宮田先生からも「長期に飼養されることが前提の」と入れればよいのではないかというコメントもいただいておりますので、御審議をお願いいたします。

⑥、⑦の後半の2成分について若干御報告させていただきます。12ページの下から13ページにかけて「⑥牛血清」、「⑦動物由来タンパク質分解物」を9月の専門調査会で御了承いただきました。赤字の部分がその後の確認で追記をした部分になっております。青木先生からいただきまして、今回、特に微生物としてはウイルス、こういったものがより検討しなければいけない事項なので、試験として入れたほうがよいのではないかということで明記をしております。

なお、この内容を用いまして、親委員会に御報告をしておりますので、御報告という形でさせていただきます。と思っております。

資料の説明は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、この点について、要点は四つあるかと思えます。順に確認していけばよろしいかと思えます。

まず一つ目のポイントは、アルギン酸ナトリウムについて、これは資料2の2ページ目後半に当たるのですが、食品添加物としての使用実績がありますので、ここに入れてよろしいのではないかということですが、この点について御異議ございませんでしょうか。よろしいでしょう

か。ありがとうございます。

二つ目が、ベンジルアルコールの件ですが、この点につきまして、御異議ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。では、これもオーケー。

それから、フェノールスルホンフタレインです。ナトリウム塩を含むという記述を資料2の8～9ページにかけて入れさせていただいてよろしいかという点ですが、モノナトリウム塩であることから問題はなかろうというコメントを石川先生から頂戴しております。この点について御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうすると、この三点については特に問題がないと思います。最後に少し丁寧に議論したほうがよいかと思うのが、クロロホルムの件です。今、事務局から御説明があったように、これは実データがございませんので、PBPKモデルから暴露量を推定したということでありまして、別添資料からいくと、欧米人のモデルから得られた暴露量を単純に日本の小児に適用するとADI比が比較的高くなるのですが、日本人の特性に合わせて別途これを計算し直すと最も高い小児であってもADI比が50%強で収まるということから、事務局からこのような記載の提案をいただいております。この点につきまして、御意見はございますか。いかがでしょう。

座長からで恐縮ですが、一点、資料2の11ページの下から2行目、33行目の書きぶりですが、青字でいくと「EMAが確認している予測モデルの投与12時間後の値であれば」の「あれば」ですが、これは気持ちの上では「であっても」というような意味合いになりまじょうか。あるいは予測モデルですので8時間後や4時間後をみると高いかもしれないということがあるので、やはりこれは「あれば」のほうがよろしいのでしょうか。そのあたりは「あれば」でよろしければ、そのままいきたいと思うのですが、何か御意見はございますか。よろしいですか。では、この表現もこのままとさせていただきます。

○福永評価専門官 「であっても」と「あれば」のどちらになりますでしょうか。

○青山座長 「あれば」で結構です。最後の書きぶりで宮田先生からのコメントもございますので、12ページの3～4行目にかけてです。今の事務局案は少し読みますと、「かつ動物1頭当たり20 mgを超えない量とする場合であって、投与された動物が投与12時間以内に食用に供されることのない場合には、動物用ワクチンの添加剤として含まれる本成分の食品健康影響評価は無視できると考えられる」、これが事務局案です。

もう一つ、同じく12ページのボックスの下のところ宮田先生から、もともと疾病予防のために用いるワクチンでありますから、ワクチン投与をして、すぐにと殺、食用に供するということはあり得ないであろうということから、例えば「クロロホルムは、長期に飼養されることが前提の哺乳動物を対象とするワクチンの添加剤としての使用に限定し、1用量当たり」云々というような表記がより適切ではないかという御意見もございます。これにつきまして、少し皆様の御意見を伺いたいと思うのですが、それ以外にもっと適切な記述案がおありの先生がいらっしゃいましたら、どうぞ率直な御意見をお聞かせください。

特にございませんか。であれば、このまま事務局案でいくか、宮田先生からの御提言を採用するか、二つに一つでよろしいかと思うのですが、動物薬の御専門の先生、吉田和生先生から

御意見はございますでしょうか。

○吉田和生専門委員 二つは、意味的には基本的に同じということなのですが、気になったのは「長期に飼養されることが前提」、その長期というのはまた動物等々によってもいろいろ違いますし、製品になるところで意外とあやふやなのかなという気は今いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると正確に12日間以内に云々という記載のほうが、よりの確かなということですか。

○吉田和生専門委員 そういう気がいたしました。

○青山座長 この点についてはいかがでしょうか。青木先生、何かございますか。

○青木専門委員 私もその長期というところは非常に気になります。吉田先生と同じく、12時間という表現のほうがよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

今日は薬物動態の御専門の先生がいらっしゃらない。石川先生、お着きになられて早々で申しわけございません。もし御意見があれば、お伺いしたいです。表現はどちらがよいかということ。

○石川専門委員 表現がどちらかということであれば、明確に12時間と書いてあるほうが、読んだ人が明らかだと判断できると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、御意見を伺った先生方の皆さんが事務局案オリジナルどおりのほうがよろしいということですので、このままにさせていただいてよろしいですか。

○福永評価専門官 オリジナル案を提案した側ですが、そもそも記載しないという選択肢もあるのですが、そこはいかがでしょうか。

○青山座長 なるほど。ありがとうございます。書かないとなると「かつ動物1頭当たり20mgを超えない量とする場合には」ということですね。

○福永評価専門官 はい。

○青山座長 ありがとうございます。では、余り時間にこだわらないほうがよいかもしいという意見ですが、今の先生方の御意見を伺うと、厳密に書いたらどうでしょうと私は理解しましたが、いかがでしょうか。このまま12時間を入れておくということでもよろしゅうございますか。

では、特段の反対意見はないということで、ここは赤字どおり、24ではなくて12時間以内に食用に供されることのない場合には、と入れていただくということをお願いいたします。

最後に、12~14ページにかけて、迷入ウイルス否定試験という文言を青木先生から御提案いただきました。先生、何か御追加はございますか。

○青木専門委員 事務局の説明で十分です。

○青山座長 ありがとうございます。では、この点については御異議ございませんでしょうか。

ありがとうございます。では、事務局案どおりで記載いただくということをお願いいたします。

事務局の説明どおり、四点についてまとめますと、今回審議を行った動物用ワクチンの添加剤として使用する成分全てを今回合意いただきましたので、21成分でよろしかったですか。健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、以下のよう
にまとめさせていただけたらと思います。

一つ目としまして、動物用ワクチンの添加剤として使用するアルギン酸ナトリウム、ベンジルアルコール、フェノールスルホンフタレイン（ナトリウム塩を含む。）の食品健康影響評価については、動物用ワクチンの添加剤として使用される限りヒトへの健康影響は無視できるものと考えられるという記載にさせていただきます。

二つ目に、動物用ワクチンの添加剤として使用するクロロホルムの食品健康影響評価につきまして、哺乳動物を対象とするワクチンの添加剤としての使用に限定し、1用量当たりのクロロホルムの量を1%w/vを超えない濃度、かつ動物1頭当たり20 mgを超えない場合であって、投与された動物が投与12時間以内に食用に供されることのない場合には、ヒトへの健康影響は無視できるものと考えられるということでまとめたいと思います。

事務局、よろしくお願いたします。

○福永評価専門官 わかりました。この4成分につきましては、委員会に御報告させていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、これで一つ案件が終わりましたので、引き続きまして、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンに係る食品健康影響評価に議論を移したいと思います。事務局、説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○福永評価専門官 それでは、資料3、資料4を御用意いただきますようお願いいたします。

前回10月でございますが、プレドニゾロンにつきましては食品健康影響評価の前まで、メチルプレドニゾロンにつきましては生殖発生毒性試験の前、発がん性まで御審議をいただいております。

ただ、メチルプレドニゾロンの発がん性につきましては、このプレドニゾロンの発がん性の判断に関係してくると、参考にするということになっておりましたので、まずはプレドニゾロンにつきまして、前回宿題をいただきました部分を中心に説明しまして、その後、メチルプレドニゾロンにつきましても説明させていただければと思います。

資料3の5ページをお願いいたします。31行目、アルコール遊離体につきましては、プレドニゾロンそのものを指すということですので、そのような記載に修正をしているほか、エステル体に関しましては記載の統一をしております。

6ページの7行目のボックスにあります、記載がばらついておりました。鉱質コルチコイドと書いてあるものとミネラルコルチコイドと書いてあるものがございましたので、これに関してはグルココルチコイドに対比する形でミネラルコルチコイドに記載を統一しております。内因性のヒドロコルチゾンにつきましてはコルチゾールという形で記載を統一させていただいております。

9ページの下の段の青字修正につきましては、先ほどのエステルに関する記載整備でございます。

12ページの18行目、これは太っている男性とそうではない男性にプレドニゾロンリン酸エステルを投与したときのパラメーターについての報告でございます。ここで理想体重の出し方、身長、体重からBMIが出せるのであれば、そのBMIを記載をするようにという御指摘がございましたので、青字のとおり追記をしております。BMIにつきましては、それぞれの平均しか記載がなかったため、脚注をつけた上で推定のBMIという形でそれぞれ追記をしております。

13ページの22～23行目、青字の追記でございます。後ろの食品健康影響評価で、尿中排泄から吸収率を記載したほうがよいという御指摘がございましたので、こちらの本文にも吸収率の記載をしております。宮田先生から、この排泄率に関しての御確認をいただいております。

17ページの15行目に黄色で「glycogen deposition」とございます。これは前回御指摘のとおり、全てグルコーゲン蓄積で統一をさせていただいております。

34行目が「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の記載でございます。

35行目から18ページの2行目まで、プレドニゾロンとプレドニゾンのIARCの報告等について記載しておりましたが、これはプレドニゾロンの発がん性についてという形で、同じページの24行目に移動させていただいております。

5行目からの「(1) 18か月間発がん性試験(ラット)」でございます。SDラットを用いて実施をしているのですが、前回御確認をいただいたときには、投与経路が不明でございました。また、投与の仕方につきましても不明瞭だったので、確認をするということが宿題になっておりました。

20行目からのボックス、確認事項とございます。①にありますように、プレドニゾロンではなくて、プレドニムスチンの文献からこれは記載されているということが確認できておりました。文献を入手して、それをもとに投与の仕方、投与経路について追記をしております。この試験については経口投与ということが確認できております。

17行目から青字で入れておりますが、EMEAはこのプレドニゾロン自体の評価書ではなくて、メチルプレドニゾロンの評価書でこの発がん性の試験は陰性という判断をしておりますので、それについても追記をしております。

一点御確認いただきたいこととしましては、この試験につきましては投与経路が不明だったということで参考資料にしております。脚注の12番とございますが、これは投与回数が通常の発がん性試験と異なるから参考資料としたとしておりますが、経口投与であることがわかったということで参考資料から格上げというか、参考資料としないで普通の試験として扱うことができるか。こういった点について御確認をお願いいたします。

23行目の発がん性についてでございます。これは特に18ページの記載は前回記載したものとほぼ同じ内容になっております。

19ページの1～3行目、これはメチルプレドニゾロンでも添付文書をもとに参考に記載しておりますので、同じようにプレドニゾロンについても追記をしております。

5行目も追記でございますが、(1)、(2)をもとにプレドニゾロンに発がん性を示唆するエビデンスは得られなかったとさせていただいております。このまとめをあえて書くか書かないかということもありますが、内容について御確認をお願いいたします。

19ページの10行目から、プレドニゾン、代謝物あるいはプロドラックにも該当しますが、それについての発がん性についてでございます。

11行目がラット、マウスについての発がん性試験ということで報告がございますが、この試験については経口投与で行われていないという点で参考資料にしております。週に3回、6か月間の腹腔内投与をしており、その後1年間飼養されたということです。

15行目からありますが、腫瘍の発生数、こういったものに関しては表9にお示ししております。ラットの雌で「腫瘍発生部位(個体数)」で乳腺が8例と高めに発現しているということでございます。本文の17行目後半から見え消しになっておりますように、文献では腫瘍発生率が対照よりも1.5倍~2倍という記載をされております。

表9に戻りますが、当初、**Breast**とあったので胸と記載していたのですが、恐らくこれは乳腺だろうということで御指摘がございましたので、修正をしております。対照群に対しての腫瘍発生率の報告の記載がなかったということですので、表10のとおり記載をしております。

20ページ、【事務局より】とボックスがございます。用語の確認としまして、**Breast**と**Lymphosarcoma**をお願いしております。吉田敏則先生、島田先生から御確認をいただいております。

先ほど見え消しになっている部分について【事務局より】の説明です。この試験については動物数が1群当たり雌雄各25匹と、発がん性に関してはとても少ない匹数で行っているということですので、ラットの雌でふえたということを明確にいえるのかというところがございますので、削除をさせていただければと考えております。

20ページの4行目からが、CD1マウスを用いた18か月間の発がん性試験です。これも代謝物プレドニゾンを用いて混餌投与で実施されております。

7行目から生存率でございますが、高投与群で特に雄では50%を下回るという状況でございますが、その理由につきましては感染症によるものが主ということです。

14行目から、成長抑制ということで報告がありますが、雄では雌よりも低い用量でみられ、なおかつ重症度も高いとなっております。また、この文献では種々の報告がまとめて記載されておまして、どの投与群なのかがわからない部分がございますので、19行目後半にありますように、用量不明と書かせていただいております。吉田敏則先生からは、恐らくこれは5 mgではないでしょうかといただいているのですが、この記載についても御確認をいただけますようお願いいたします。

21行目から、非腫瘍性病変でございます。炎症の増加がみられているということでございます。臓器はどこでしょうかと御指摘いただきまして、確認をしまして、赤字のとおり追記をしております。

23行目後半から、組織病変と剖検所見がまとめて報告されておりますが、高用量では脾臓の

リンパ濾胞の枯渇、低用量から特に雄で副腎皮質の萎縮変性、副腎自体の小型化、こういったものが報告されております。

それ以外にも雌雄でグリコーゲン蓄積の減少による肝細胞の小滴性の空胞の増加。雄で精巣の小型化、精細管の変性のわずかな増加がみられております。

発がん性の報告ですが、統計学的に有意な増加は、雌の乳腺のがん又は線がんということで、これにつきましては傾向検定の多重度に対する補正をすると、有意ではなくなるということです。

8行目からまとめでございますが、本試験について一部、用量の記載が不明瞭なものもあるということですが、全ての投与群の雄、1 mg/kg体重/日以上投与群の雌に副腎皮質の萎縮/変性がみられたので、雄ではNOAELを設定できずにLOAELを0.25 mg/kg体重/日、雌ではNOAELを0.5 mg/kg体重/日としております。また、発がん性はみられなかったと結論しております。

13行目のボックス【事務局より】とありますが、体重増加抑制について御確認をお願いしております。吉田敏則先生からは、参照した文献の読み方について御説明をいただいております。それをもとに当初の案を赤字修正させていただいている次第です。島田先生からも読み方に関してコメントをいただいております。

発がん性がないという判断につきまして、吉田敏則先生、島田先生からは、ないと言ってよいのではないかとコメントもいただいております。また、この試験でNOAEL等が置けるかどうか。これにつきましても一部用量の記載が不明瞭なものがあると断った上で、設定はできるのではないかとということで、お二人よりコメントをいただいております。したがって、発がん性があるかないか。NOAEL等が設定できるか否か。成長抑制を含んだ記載ぶり。これらについて御確認をお願いいたします。

24ページの10行目から、こちらも前回、御審議を既にいただいておりますが、そのときに口蓋裂の発生メカニズムについて、間葉細胞が関連しているということが報告されていたのですが、それ以外に上皮細胞についても関連していると言えるので、追記したほうがよいと渡邊先生から修文をいただきました。この修文につきまして、青山先生にも御確認をいただいて、一部さらに修正され、両先生からの御確認はとれたものとなっております。

このパラグラフは全般的に、24ページの2～20行目までにかけての内容につきましては、プレドニゾロンに限らず、グルココルチコイドとしての催奇形性の内容となっております。

25ページから、前回に比べまして、かなり薬理作用について追記をしております。

「(2) 薬理作用について」の「①他のグルココルチコイドとの比較」と青字の追記をしております。

8行目からの内容ですが、プレドニゾロンとプレドニゾンの関係、代謝物と親化合物の関係、こういったものは活性があるかないかということがありますので、それがわかるように薬理書の内容を引用しております。

22行目からの追記でございますが、これはコルチゾールを基本としたときに、内因性のコルチゾールの抑制作用を指標とした場合の相対力価の報告でございます。ベースラインとなる内

因性のコルチコステロンの濃度についても報告がありましたので、載せております。

32行目からの内容でございますが、これはグルココルチコイドの受容体活性化によるDNAの転写を指標とした場合の相対力価の報告になっております。

26ページの4行目からは、細胞呼吸に係る非特異的な非ゲノム影響の相対的力価の報告になっております。指標が異なるとそれぞれ相対力価も変わっております。

12行目からでございます。これはコルチゾールの各薬理作用に対する代表的コルチコステロイドの力価の換算値、コルチゾールを指標にした場合にどの程度相対的にあるかということ。グルココルチコイドの同価の用量についての報告でございます。表11にまとめておりますが、「グルココルチコイド同価の用量」とございます。脚注にaと振っておりますが、このグルココルチコイドは糖質代謝に対する作用、すなわち肝臓のグリコーゲン蓄積と糖新生、こういったものに関係するものを指標にして出しているものになっております。

コルチゾールが20 mgで示す作用がプレドニゾンだと4分の1の量の5 mgで同じように得られるということが報告されております。プレドニゾンについても同じように報告されていまして、同じように5 mg、プレドニゾンと同じ値が報告されております。

22行目から【事務局より】とボックスがございます。プレドニゾンは基本は不活性と言われておりますので、恐らく体内で可逆的に変換されて作用を示すということで、このように書かれているのだと思うのですが、プレドニゾンが全量プレドニゾンになるという形で考えてよいのかということをお伺いさせていただいております。

山崎先生からは、プレドニゾンはそれ自身では作用を持たない。肝臓でプレドニゾンに代謝されて活性を示す。全量とは言い切れませんが、相当量かなりの量が代謝変換されると判断していただいてよいというコメントをいただいております。

24行目「②チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について」につきまして、27ページに一部青字で追記をしております。TAT活性につきましてはグルココルチコイドは投与後、短時間で数倍に上がるといった内容、文献の御提供がありましたので、追記を行っております。

27ページの15行目から「(1) 内因性コルチゾールへの影響」という形での追記でございます。基本的に内因性のものが通常どのくらいあるのかを中心に記載しておりますが、特に16行目からがその内容になっております。

25行目から、血清コルチゾールの濃度を報告させていただいておりますが、表12のとおり、朝と午後それぞれに濃度が違いまして、朝のほうが高いと基本は言われておりますが、それを示すような値になっております。

28ページの9行目からも追記をしております。これはメチルプレドニゾンの内容ですが、コルチゾールに対する抑制作用に男女比、性差があるという報告になっております。男性のほうが影響を受けやすいというものですので、入れております。

30行目「(2) 忍容性と副作用について」とありますが、特に29ページの5行目から青字で修正を入れております。当初、IARCの報告書をもとに書いていたのですが、その概要がとても曖昧であやふやな部分があったということで、もとの文献を佐藤委員長から御提供いただきまし

た。それをもとに内容を追記しております。

追記したところは以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

一気に御説明いただきましたので、順に議論をしていきたいと思えます。まず最初の追記部分が12ページあたりからです。薬物動態の部分ですが、さきの専門調査会の議論でヒトのデータについてポンド表示をキログラム表示に直す。あるいはBMI等々を追記するというところをお願いしていたところ、12ページの18行から一部文言を修正いただいて、脚注をつけていただいたということと、13ページの排泄の22～23行にかけて記載を追記いただいたということですね。

これについて、まず御意見を伺いたいと思えます。薬物動態関係ですと石川先生、何かコメントをいただけましたら幸いですが、いかがでしょうか。

○石川専門委員 この部分はポンド表示だったのが、身長と体重とBMIがきちんと書かれたので、肥満傾向の方とそうでない方というのが、どなたがみても明らかになったと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。その他、何かコメントがございましたら、どちらの先生でも。よろしいでしょうか。では、これで薬物動態の部分の記載は確定させていただきたいと思えます。

引き続き、発がん性の議論です。ここは順々に行きますと、17ページ「6. 慢性毒性及び発がん性試験」で、最初に概論のようなところは「(2) プレドニゾロンの発がん性について」に移動ということです。

まず「(1) の18か月間発がん性試験(ラット)」ですが、これについては前回の議論で幾つか確認をお願いしたところ、少なくとも投与経路が経口であるということは確認できた。したがって、投与回数が少しいびつではあるのですが、これを参考資料から格上げして、NOAELもしくはLOAEL設定のために使えるかというところを少し御議論いただけたらと思うのですが、どういたしましょうか。ここについては発がん、病理の先生方、どなたか。

○小川専門委員 やはり典型的な試験からはかなり離れたプロトコールということですので、参考資料にとどめるほうがよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田先生、島田先生はいかがでしょう。まず吉田敏則先生。

○吉田敏則専門委員 この試験は雌のみですね。同意いたします。

○島田専門委員 私も同意します。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、これはやはり参考資料のままにとめ置きたいということで意見は一致したと思えます。この記載ぶりですが、事務局が修正くださった点について、何か御意見はございますか。これでよろしいですか。では、御了承いただいたと考えます。

○福永評価専門官 一点御確認いただきたいところがございます。参考資料とする理由につきまして、今のところ、投与回数が少ないとありますが、今、御指摘いただいた雌のみという点について入れるかどうかを御議論いただけますでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

今、事務局から御提案があったとおり、片性のみということも参考資料にとどめる理由の一つになり得るかと思いますが、そのことについて追記させていただいてよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 それで結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

○小川専門委員 もし、そこまで書くのであれば、用量としても単用量ですので、そちらも一緒に書かれたらよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、片性のみの試験であり、用量も1用量しかとられておらず、なおかつ投与回数も通常の発がん性試験と異なるという三つの理由を事務局には申しわけございませんが、少し盛り込んでいただけますでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。

○青山座長 では、ここの扱いはそのようにしたいと思います。

同じく18ページの冒頭に出ていたプレドニゾロンの発がん性についてがここに移動してきたわけですが、23行目から19ページの7行目までです。特にここの記載について、19ページの5行目から「以上のことから、プレドニゾロンに発がん性を示唆するエビデンスは得られなかった」というような文言を入れておいてよいかどうかということも含めて、少し御意見を伺いたいと思いますが、このあたりはいかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 それで結構だと思うのですが、言葉の確認で、最近よくエビデンスという片仮名をいろいろなところで聞くのですが、こういう評価書でも使われているということですか。

○青山座長 事務局、どうですか。

○福永評価専門官 使われていますが、知見と書いたり、そこら辺の用語が統一されていないところはあるかと思います。

○青山座長 例えば、日本語で証拠と書いたほうがよいというような、先生方の御意見は日本語で証拠と書いてはいかがかということのようですが、事務局、もう少し議論したほうがよいですか。座長預かりで少し考えさせていただきますか。

○福永評価専門官 ほかの記載ぶりも確認しまして、エビデンスという用語については確認させていただきます。

○青山座長 では、この部分については座長で預からせていただきたいと思います。

引き続きまして、19ページの10行目から、参考資料ではあるのですが、ラット及びマウスの腹腔内投与の発がん性試験についてであります。ここについて、一つは島田先生からコメントを頂戴しまして、**Breast**は乳腺でよかろうというようなことで修正していただいていると思います。この試験について、事務局からは動物数も1群雌雄各25匹で発がん性については判断できないというようなことで、一部記載を削除したいというような提案がございます。これにつきまして、先生方はいかがでしょうか。吉田敏則先生、何かございますか。

○吉田敏則専門委員 投与期間が6か月というところも気になるので、それで発がん性試験と

言ってよいかというところです。

○吉田委員 6か月というのは、6か月プラス1年ですよ。

○福永評価専門官 投与自体は6か月です。

○吉田敏則専門委員 わかりました。1年半か。

○青山座長 小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 この試験自体もかなり古い試験だから、だめと言うわけではないのですが、情報量が非常に限られていて、乳腺の腫瘍というものもどういったものかがわかりにくい部分もございますので、無理にここから乳腺の腫瘍の発生をことさら強調するような書きぶりではなくてもよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、一応19ページの17～18行の記載を削除させていただくという事務局案で基本的に御了解がいただけたと判断してよろしいかと思います。

○吉田委員 ここは削っておいていただかないと誤解を招くのではないかと、私は考えています。これはたかだか25匹ということで、ガイドラインでは全然足りないのですが、これの文言が残ってしまうと一見ふえたようにみえる。でも、下に今、事務局が表10でつけ加えたのをご覧になれば、対照群では乳腺は雌では32%も発生しているし、下垂体も雌ですと一般的な腫瘍としては多くて、とてもふえているとはみえないので、これは今の先生方の御判断にさせていただいてよかったと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、そういうことで、ここは削除させていただきます。

引き続きまして、20ページ、これは18か月間のマウスの発がん性試験がプレドニゾンではなくて、プレドニゾンではありますが、追加資料が出てまいりましたので、ここにおまとめいただきました。基本的にまず事務局がつくってくださった記載について確認して、このデータが参考資料ではなくて、ADI設定の根拠として使えるのではないかとということを議論したいと思います。

体重増加抑制についての書きぶりについて、参照した文献の図2から読み取れる、読み取れないというようなところですが、このあたりについては、吉田敏則先生、島田先生、この書きぶりはいかがでしょうか。では、吉田敏則先生からいきますか。

○吉田敏則専門委員 わかりやすくなってよいと思います。

○青山座長 島田先生も。

○島田専門委員 私もそう思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここの部分の記載は事務局案で行かせていただきたいと思います。

もう一つ、発がん性の評価ですね。これで少なくともプレドニゾンに発がん性はないという結論を明記してよいかどうかということですが、この点につきましては発がん性はないという判断をさせていただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ここの部分もこのように事務局案どおりに記載させていただいて、そうしますと21ページの8行目からですが、「本試験において一部、用量の記載が不明瞭

なものがあるが」と断った上で、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雄及び1 mg/kg体重/日以上投与群の雌に副腎皮質の萎縮及び変性がみられたことから、雄ではNOAELを設定できず、LOAELを0.25 mg/kg体重/日、雌ではNOAELを0.5 mg/kg体重/日と設定した。発がん性はみられなかったという結論、これを残したいと思います。御異議ございませんでしょうか。

ありがとうございます。では、ここの記載はこのようにさせていただきたいと思います。

続きまして、生殖発生毒性についてですが、これはさまざまな試験のまとめについては前回の議論どおりでありまして、24ページの10行目から、グルココルチコイドの一般論として、10～13行目の記載を追記させていただきたいと思います。この点につきまして、渡邊先生からの追加のセンテンスと、それに対して、少し「てにをは」だけ青山からコメントをさせていただいて、私ども生殖発生毒性担当の専門委員は合意しておりますが、ほかの先生方はこれでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ここの部分もこのような記載にさせていただきます。

引き続きまして、一番大きい修正あるいは追加になるのですが、25ページから「(2) 薬理作用について」という部分です。これについては前回の議論を受けまして、さまざまな補強をいただきました。

ボックスがございまして。例えば、25ページの15行目、事務局から、コルチゾンとコルチゾール、プレドニゾンとプレドニゾロンの関係がわかるように薬理書をもとに追記をいたしました。この内容につきまして、今のところは特段大きなコメントは頂戴しておりませんが、いかがでしょうか。このような記載ぶりで御了解いただけましょようか。よろしいですか。ありがとうございます。

26ページに移りまして、表11に代表的なコルチコステロイドの相対力価をまとめていただいたのですが、これについて、山崎専門委員からはプレドニゾンはそれ自身では作用を持たず、肝臓でプレドニゾロンに代謝されて活性を示します。全量とは言えないですが、相当量が代謝変換されると判断いただいてよいと思われまますというような御返事をいただいております。

このあたりについて、薬物動態にお詳しい先生は、今日はいらっしゃらないので、山添先生、少しお力添えをいただいてよろしいですか。

○山添委員 ここでは、最初にも議論がありましたように、コルチゾールとコルチゾンのケトン体とOH体との相互変換をするのだということ、薬理的にはほぼ同等の活性を持っているということをごここで一応確認すると、そのことが先ほどの毒性のデータにおいても、実質的に同等と考えてもよいという根拠の一つになるかと思いますが、そういうことであります。

当然こういうステロイド類では、作用の種類によって力価の相対力価が純粋のグルココルチコイド以外の作用もあるので、差があるので、相対的な比較が要るということで、この表を探してもらいました。これについては幾つかの指標あるいは幾つかのこれまでのデータ、オリジナルも含めて、一応コンセンサスが得られている数表ということで、ここに記載になっているものと思っています。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。以上のような御説明をいただきましたが、先生方はこれで御了解いただけでしょうか。

ありがとうございます。それでは、ここまでの記載はこれで御了解いただいたと判断させていただきます。

そうしますと、27ページの「9. ヒトにおける知見」で、「(1) 内因性コルチゾールへの影響」から「(2) 忍容性と副作用について」までも大幅に追記いただいております。事務局から文献に基づいて試験の概要等を追記しましたので、確認を願いたいというコメントがついておりますが、ここまでの記載ぶりについて何か御意見がございましたらお伺いしたいのですが、いかがでしょうか。このような記載ぶりで御了解いただいたと判断させていただいてよろしいでしょうか。

では、ここまでは一応議論ができたと考えて、事務局、引き続き、次の部分の説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料4のメチルプレドニゾロンの説明をさせていただければと思います。

6ページの8行目のボックスがございませぬ。先ほどのプレドニゾロンと同じように記載の統一を行っております。エステル類、エステル体という形で記載が統一されていなかったところにつきましても、全体的に統一をさせていただきます。

前回の御審議をいただいているところが18ページになります。

18ページの6. の「(2) 発がん性について」でございませぬ。発がん性試験とございませぬが、発がん性についてというまとめですので、この形で表題を修正しております。

22~26行目はEMEAの評価書に基づくものでございませぬが、メチルプレドニゾロンの発がん性試験は行われていない。ただ、EMEAは、このメチルプレドニゾロンは既知の発がん性物質の構造を有していない。また、類似構造を有するプレドニゾロンでも発がん性試験の結果が陰性であると。したがって、メチルプレドニゾロンについては、発がん性を行う必要はないという判断をしております。

28行目からです。医薬品で使われてきているということもありますが、その中で直接的原因とする腫瘍の発生は報告がございませぬ。また、毒性試験の結果に発がん性を示唆するようなデータがないということ。同じく、プレドニゾロンに発がん性を示唆するエビデンス、ここもエビデンスという言葉を使っておりますので、先ほどと同じように確認させていただきますが、このエビデンスは得られなかったということをもとめております。当初、発がん性がないという形にしておりましたが、プレドニゾロンでそこまでの結論には至らないということで、合わせるような記載にしております。

19ページの2行目から「7. 生殖発生毒性試験」でございませぬ。

3行目、多世代繁殖試験、毒性と入っておりますが、繁殖試験という形で記載させていただければと思います。それと生殖発生毒性試験は行われておりませぬ。いずれも経口投与によるも

のがないということでございます。

5行目から、皮下投与で行われているラットの生殖毒性試験でございます。10行目から結果がありますが、繁殖能に影響はなし、0.2 mg/kg体重/日以上投与群で母動物の体重増加量の減少、摂餌量の減少、死亡胎児数の有意な増加がみられております。EMEAはこの試験について、皮下投与ですがNOELを設定しております。

16行目からは、今度はSDラットを用いた周産期及び授乳期投与試験です。皮下投与で行われております。20行目に結果があります。1 mg/kg体重/日の投与量、これは最高用量群ですが、これについて母動物の体重増加量の減少、児動物の体重の減少がありますが、それ以外については影響がないという結果になっております。これも先ほどと同じように、EMEAはNOELを設定しております。

25行目からは、同じくSDラットを用いた皮下投与による発生毒性試験でございます。結果が30行目からありますが、母動物では最高用量の1 mg/kg体重/日で母動物の体重増加量、摂餌量の低下。胎児については0.3 mg/kg体重/日、母動物よりも低い用量ですが、そちらで胎児重量の低下。1 mg/kg体重/日になると骨化遅延や心室中隔欠損症が報告されております。

20ページ、1 mg/kg体重/日で児動物に体重の減少、眼瞼開裂の遅延が報告されております。

EMEAは母動物、発生毒性、胎児毒性、それぞれに対するNOELを設定しております。

8行目からが、マウスを用いた筋肉内投与による発生毒性試験ですが、これは単回用量、1用量のみで実施されております。

12行目、コハク酸ナトリウムとありますが、これはコハク酸ナトリウムはエステルのもので、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムと修正させていただきます。この投与では口蓋裂は観察されておりましたが、外脳症の発生率が増加したとなっております。

酢酸エステルの投与ですと、胎児の生存数の減少、眼瞼開裂や口蓋裂が報告されておりましたが、赤字で渡邊先生から修文をいただいておりますが、EMEAはNOELを設定できなかつたと入れていただいております。

19行目からは、ウサギを用いた筋肉内投与による発生毒性試験です。この試験では、母動物に対しての詳細な結果は報告されておられません。

25行目からありますように、0.15 mg/kg体重/日以上で胚吸収率の増加、胎児の生存率の低下が認められているほか、0.1 mg/kg体重/日でも水頭症、四肢欠損、二分脊髄の発生率、こういったものがふえたとなっております。

30行目からは、ラット、マウスをまとめた報告されておりますが、皮下投与による試験でございます。

34行目、ラットでは、最高投与量では母動物が死亡してしまったということですが、6 mg/kg体重/日投与量で吸収胚、それより下の4 mg/kg体重/日以下になると口蓋裂の発生はなかったという報告です。

こちらのマウスの報告ですが、口蓋裂について指標にして調べられております。0.5 mg/kg体重/日になると口蓋裂の発生が高率に認められたということで、マウスとラットで差があるとい

う内容です。

9行目から、委員の先生からコメントをいただいております。この2試験については神経形成期に投与が実施されている。種差に関してはCYP3Aが関係してくるのではないかとということです。

11行目から「(7) 発生毒性に関する知見(ヒト)」ということで、これはプレドニゾロンでも記載させていただいている内容をそのまま転記しております。グルココルチコイドのヒトに対する催奇形性という形でまとめております。

22ページ「8. その他の試験」になります。

「(1) 皮膚感作性試験」ということで、モルモットを用いて実施されておりますが、皮膚感作性はないということです。この試験については、寺岡先生から、匹数が不明なので参考資料になるのではないですか、といただき、参考資料としております。

8行目から「(2) 薬理作用」でございます。これも先ほどのプレドニゾロンと同じように共通した内容を記載させていただいております。

9行目、プレドニゾロンと同様ですが、メチルプレドニゾロンにつきましても同じようなことが言えるかと思っておりますので、入れております。

18行目からの記載に関しては、既に表14でお示ししている内容とかぶっておりますが、作用時間の関係と糖新生作用、グルココルチコイド作用の差についての報告でございます。

24行目からが、先ほど一般的に認められていると言われていたような相対を示す表を載せております。こちらにつきましても先ほど御紹介させていただきました、山崎先生からのコメントをそのままでございますが、入れさせていただきます。

8行目からが「(3) 一般薬理試験」でございます。中枢神経系に対する作用、呼吸器、循環器系に対する作用、腸管運動に対しての作用が報告されております。ただ、ここからNOAEL等の得られるものはございません。修文につきましては、寺岡先生からいただいております。

26行目から「(4) その他の薬理試験」でございます。TAT活性、チロシンアミノトランスフェラーゼ活性を調べた試験を入れております。CDラットを用いて肝臓中のTAT活性を調べたということですが、全ての投与群で変化はなかったということで、EMEAはこの最高用量をNOELとして設定しております。また、最終的なADIの設定にこれを用いております。

先ほどTATに関しましては、プレドニゾロンのときもそうですが、24ページの3行目から、どういったものかということに記載させていただいております。チロシンの分解、糖新生に関与する酵素、グルココルチコイドというものはcAMPとともにタンパク発現を増加させる。TATのタンパク発現はグルココルチコイドを投与すると速やかに生じて、また数倍に上昇するというので、グルココルチコイド活性の指標として、生化学的なものということもありますが、測定が使用されているということでございます。

9行目から後半はプレドニゾロンに関してのTAT活性。それから、デキサメタゾンについても記載をさせていただいております。

16行目から「9. ヒトにおける知見」でございます。こちら内因性コルチゾールに関する

内容ですので、プレドニゾロンと共通でございます。メチルプレドニゾロンとして追記したもののとしてはございません。プレドニゾロンと共通した記載をしております。

26ページの副作用でございます。これはEMEA評価書、薬理書、添付文書、それぞれをもとに記載をしておりますが、共通して抗炎症、感染症を誘発するということや副腎皮質の機能不全、ミオパチー、血栓症、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、こういったものが起こることが共通して報告されております。

21行目「10. 微生物学的特性」ですが報告はございません。EMEAもこの物質については、微生物学的試験結果は必要でないという判断をしております。

「III. 国際機関等の評価」の前までが以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、メチルプレドニゾロンにつきまして、前回の審議の継続部分を御議論いただきたいと思えます。

冒頭、6ページの表現の変更につきましては、鉍質コルチコイドをミネラルコルチコイドにしたことと、6ページの1行目、エステル類をエステル体とさせていただいたことを御了解いただきたいと思えます。ここにつきましては、発がん性に関する記載から議論していきたいと思えます。

前回までの資料では発がん性試験ということにしておりましたが、発がん性についてという記載にさせていただきまして、18～19ページの冒頭にこのような記載をいたしました。これにつきまして、吉田敏則先生から御了解いただいております。その他、病理の先生方で何かこの記載について追加のコメントをございますか。特によろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、19ページの1行目まではこれでよいとします。

19ページの2行目からの「7. 生殖発生毒性試験」についてであります。本日は渡邊先生がいらっしゃらないので、生殖発生毒性の担当であります青山からざっとコメントだけしたいと思えます。

全体につきまして、これはもともとが注射薬で、医薬品としての毒性試験が実施されておりますので、経口投与の試験がございません。それを理由に一応ここでの議論は皮下、筋注あるいは腹腔内といった経口以外のものは参考資料とするという原則で考えておりますので、全ての試験について参考資料とするという扱いに我々は同意いたしました。

かいつまんでお話をしますと、幾つかありますが、一般論としてグルココルチコイドは口蓋裂を誘発するという事は発生毒性の専門家の間ではコンセンサスになっておりますし、マウスのほうがラットよりはるかに感受性が高いということもごく一般的なことですので、予備実験のようなものも含めて丁寧に記載をいただいておりますが、おおむねこれらのデータは確かにそのとおりであろうと考えて問題はないと思えます。

21ページの9行目からのボックスにございます、吉田委員から神経形成期に投与が実施されていませんかというコメントを頂戴しましたが、これもまた口蓋裂の発生感受期が大体マウスですと妊娠の11～13日くらい、ラットですと1日遅れで12～14日というのも我々の分野ではコ

ンセンサスですので、恐らく口蓋裂が出るかどうかだけを見たというのであれば、理にはかなっているかなと思います。

いずれにせよ、器官形性期を通しての暴露がありませんので、リスク評価に使えるようなデータにはなっておりませんが、これで例えば21ページの4行目にありますマウスのA/Jは最も感受性の高い系統ということでよく知られておりますので、出たというのだから出たのだでしょうという程度の資料とお考えいただいて、残念ながらリスク評価に使えるデータではないと考えていただければよろしいかと思えます。

したがいまして、事務局案で御了解いただければよろしいのではないかと考えております。いかがでしょうか。御了解いただけますか。ありがとうございます。

21ページの「(7) 発生毒性に関する知見(ヒト)」は前回の議論のときに赤字の部分は基本的に御了解をいただいております、先ほどのプレドニゾロンのほうで「グルココルチコイドにおける口蓋裂の誘発機序については」云々という21ページの20行目以下を御了解いただきましたので、これは全く同じ文言ですので、ここの部分はよろしいかなと思っております。

22ページに移りまして、薬理作用ですね。これも多くの部分がプレドニゾロンと共通であります。一部異なる部分もありますが、これらについて何か特段コメントがございましたら、お伺いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

そうしますと、26ページの「(2) 副作用について」から27ページの「III. 国際機関等の評価」まで、ざざっと流して、特にコメントがなければ、ここまで終了としたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。どうぞ。

○小川専門委員 すごくマイナーなことで申しわけないのですが、24ページの29行に「下垂体で合成される副腎皮質ACTH」と書いてあるのですが、多分これが初めて出たのだったら、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)かなと思いますので、前に出ているのだたらあれですが、そのあたりを整理してください。プレドニゾロンも同じことかと思えます。

○福永評価専門官 記載いたします。

○青山座長 ありがとうございます。恐らく副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)が正しいかと思えます。事務局はよろしく願いいたします。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 同じように記載ぶりですが、26ページの「(2) 副作用について」で2~3行目に関して、いろいろなエステル体についての文言があるのですが、プレドニゾロンのほうは遊離アルコールと書くのをやめたというところと、コハク酸エステルナトリウムとその後も全部エステル体ですので、整理されるか、ほかの部分に合わせていただくかをしていただくとよいと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。では、この部分は座長預かりとして少し修文させていただくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、事務局、これもよろしく願いします。

○福永評価専門官 修正いたします。

○青山座長 その他、27ページまで追加のコメント等がございましたら、お伺いいたします。

○石塚専門委員 これも非常に細かいところで恐縮なのですが、24ページの27～28行目です。「グルコース代謝やストレスに対する体の反応において」というのが何となく引っかかっています、「ストレスに対する反応において」でよいのかなと思います。

○青山座長 「体」は要らないという御指摘です。おっしゃるとおりかと思いますが。削除させていただけたらと思いますが、事務局はどうですか。

○福永評価専門官 修正させていただきます。一点、グルコース代謝というのは糖新生と書いたほうがよろしいですか。ほかのところの並びも、糖新生と使っているところが多いのですが、それとは別に区切って糖代謝とか、書きぶりがばらついているように見えるのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 石塚先生、いかがでしょうか。

○石塚専門委員 統一していただけるのなら、統一していただいたほうがよいと思います。

○青山座長 糖新生と書いてよろしいですか。

○山添委員 一つだけではないので、グルコース代謝でよいのではないですか。

○青山座長 では、事務局、グルコース代謝ということで行きましょう。よろしく願いいたします。

○石川専門委員 26ページの23行目、10番のところなのですが、「EMEAは、このクラスの化学物質」の「このクラス」というのが、確かにもとの文章をみれば、このとおりなのですが、突然出るとわかりにくいと思うので、少し表現を追加していただくともよいかもしれません。本文を読んでも、どのクラスなのかがわかりません。

○福永評価専門官 クラスがわからない部分もありますので、逆に「この物質についての」という形でシンプルにさせていただくのはいかがでしょうか。

○石川専門委員 それでもし、ほかの先生方がよろしければ。

○青山座長 ありがとうございます。読んでみますと「メチルプレドニゾロンの微生物学的影響に関する試験結果は提出されていない。EMEAは、この物質についての微生物学的試験結果は必要でない」と判断した」で、私は意味が通ると思いますが、いかがですか。

では、事務局、そのように修正いたしましょう。何か御意見はございますか。吉田先生、何かあれば。

○吉田委員 24ページですが、私が間違っているかもしれないのですが、29行目「下垂体によって合成される」という「合成」という文言は余り使わないかなと思います。こちらは御専門の先生方がいらっしゃるのです、もし適切な用語があれば。合成でもよければ、そのままでもよいのですが。

○青山座長 「分泌される」のほうが素直な気が私は個人的にいたしますが、少し座長預かりで検討させていただいてよろしいですか。

○吉田委員 お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。では、そうさせていただきます。

では、続きの部分を事務局から、お願いいたします。

○福永評価専門官 27ページの2行目から「1. EMEAの評価」でございます。EMEAはメチルプレドニゾロンの毒性試験結果でみられた所見は薬理作用、グルココルチコイド作用ですが、この作用の延長線上にあるので、薬理作用のNOELに基づいてADIを設定することが適切という判断をしております。

同種薬効薬剤、同じグルココルチコイドであるプレドニゾロン、デキサメタゾンにつきましても、TAT活性上昇がみられたので、両剤についてはTAT活性上昇に基づくNOELをADIの根拠に用いているということなので、メチルプレドニゾロンについても同じようにADIを設定するというようにしております。

すなわち、8行目からありますが、TAT活性を調べた薬理試験で最高用量16 µg/kg体重/日が得られておりますので、これをNOELとし、ADI根拠に使っております。安全係数は100を適用して、最終的にADIを0.16 µg/kg体重/日という設定をしております。

28ページ、本専門調査会の結論になります。

2～9行目からにかけては、薬物動態について記載をしております。

2行目からですが、吸収率について触れております。イヌの試験で吸収率は26.8%、ヒトのほうでは投与形態に依存するが、80～99%という報告がございます。

エステル体につきましては、体内においてエステルが外れてメチルプレドニゾロンになるということ。メチルプレドニゾロンについてはC11位のヒドロキシ基がケトンに酸化されて、不活性のメチルプレドニゾロンに可逆的に代謝される。一方で、イヌでは代謝物Aが尿中では主要代謝物であったとしております。

10～14行目は残留試験の結果をまとめております。牛の筋肉に投与したときの投与部位の濃度は最終投与21日後に定量限界未満、乳に関しては最終投与6日後、ここで定量限界未満から1.01 ng/gと報告されています。

馬を用いた試験は14日間の関節内投与ですが、この試験では最長168時間まで肝臓から2～6 ngが検出されたと報告されています。

15行目からは遺伝毒性のまとめでございます。*in vivo*の遺伝毒性の結果はないのですが、*in vitro*の結果は全て陰性ということ。また、類似構造を有するプレドニゾロンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないということもあるので、メチルプレドニゾロンも生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられております。

発がん性について触れているのですが、一点、先生方に御検討いただきたいことがございます。動物用医薬品専門調査会では、遺伝毒性試験と発がん性試験を両方併記した上で遺伝毒性発がん物質かどうかの判断をした上でADIを設定することが可能かどうかというまとめ方を今までしてきたことがございますが、基本的にADIを設定するか否か。遺伝毒性発がん物質かどうかというところの判断は、遺伝毒性によるところがとて大きいものになってございます。したがって、遺伝毒性の記載と発がん性の記載を分離させていただきたいと思っております。

す。

したがいまして、18～22行目の頭までが発がん性の記載ですので、そこを削除していただいて、メチルプレドニゾロンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さない。なので、遺伝毒性発がん物質ではないので、ADIを設定することが可能であるという、そういう形で記載させていただいた上で、28～33行目にかけて、発がん性試験の内容を記載するというようにさせていただければと思いますが、御検討をいただきたいと思います。この遺伝毒性については問題ないという判断ですので、ADIは設定することが可能としております。

26行目ですが、毒性試験の所見、主なものとしてはWBCの減少、胸腺萎縮、脾臓重量の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等を入れております。

28行目からは、発がん性についてでございます。まとめに書いてありましたが、既知の発がん物質の構造はない。類似構造を有するプレドニゾロンの発がん性は示さない。ヒトに対しても使われている中で腫瘍の発生が報告されていないということ。なので、メチルプレドニゾロンの臨床用量以下における使用では発がん性を示さないとさせていただいています。文言について御検討をいただければと思います。

34行目からは、生殖発生毒性試験についての記載です。皮下、筋肉内投与によるものしかございませんが、その中で口蓋裂や眼瞼開裂遅延、骨化遅延等が報告されております。この中で毒性がみられた最も低い用量がウサギでございまして、0.1 mg/kg体重/日の筋肉内投与でございました。この試験では0.02 mg/kg体重/日だと影響はないという報告されております。

38行目後半については予測的な、経口投与ではないのですが、経口投与では問題はないのではないかとということで入れさせていただいたのですが、渡邊先生から削除の修正をいただいております。

29ページ、【事務局より】と冒頭ございますボックス、それぞれ各パートを御確認いただきますようお願いいたしますとしております。

動態、残留については、宮田先生から、ヒトのほうについて記載をすべきということで追記を入れております。

遺伝毒性、発がん性に関しては、石川先生から御確認をいただいております。

生殖発生毒性の先ほどの削除の部分に関しまして、渡邊先生より、経口投与した場合には一般的に消化管内での消化酵素、腸内細菌の影響を受けるとともに、小腸粘膜からの吸収において修飾を受けることが考えられる。その場合、分解、不活性化が考えられるのですが、逆に活性化がされることもあるので、本剤の場合にも、経口だからと言って断定することはできませんということでコメントをいただいております。

2行目から、ADIの設定の案を御説明させていただきます。

案1とございます。これはEMEAのADIの設定の仕方を追認するパターンになっております。すなわちTAT活性をADIの設定の指標に用いることが適切と同じような判断をして、先ほどのラットの薬理試験の肝臓TATに対する最高用量の16 µg/kg体重/日に安全係数100をかけた上で設定をするというものでございます。

案2としましては、毒性学的NOAELをエンドポイントとするというものでございます。先ほどのTAT活性でございますが、これについてはグルココルチコイド作用に反応して上昇するというものですが、一時的なもの。なおかつ、その先に毒性所見があるかということで、関連性が明確ではないということで、TAT活性からADIを求めることは適切ではないという判断をしております。その上で今、得られている最も低いNOAEL等としては、ラットを用いた63日間の亜急性毒性試験の脾臓重量の減少をエンドポイントとするLOAEL、0.3 mg/kg体重/日ですが、これに安全係数をかけて導くというものでございます。

現時点の安全係数でございますが、LOAELを用いるということと、経口投与による試験が慢性毒性、発がん性、生殖発生毒性、こういったものがないということで、今のところ10としております。この案を採用する場合には、安全係数についても御議論をいただきますようお願いいたします。

30ページの1行目から、案についてということで、それぞれコメントをいただいております。

まず、委員からでございます。発がん性がないことに対する安全係数については、遺伝毒性がクリアと言えるのであれば、不要なのではないでしょうかということ。催奇形性については経口投与による発生毒性、生殖発生毒性を欠くということに関して、代謝系がヒトとまた違うという点もあるので、それについても特段、安全係数を入れなくてもよいのではないかと。ただし、マージンについては確認をしなければならないということ。LOAELに関しては、必ずしも10が必要なものかどうか、こういった点について御議論をいただくようお願いいたしますといただいております。

吉田敏則先生、小川先生、島田先生、寺岡先生、青山先生からそれぞれコメントをいただいております。N数が足りないとか、あるいは慢性毒性がないということとか、そういった点を御指摘いただいておりますので、後ほど御議論をお願いいたします。

31ページに案3と入れさせていただいております。当初、内因性のコルチゾールの抑制を指標に薬理的なNOAELがとれないかということで、事務局で検討をした結果でございます。それをもとにするデータが最終的なNOAELが得られなかったということ。仮に体内で最も低いコルチゾール濃度を指標に、それがメチルプレドニゾロンそのものと考えた場合に暴露量から同じくらいになるかということを検討して今のMRLは問題はないと言えるかということを検討しておりますが、最終的に具体的な数値を得られるものではないので、また、リスク管理上こういうような観点の回答では困るということもございますので、事務局でも検討しましたということで、これは御報告という形にさせていただければと思います。案1、案2を含めまして議論をお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

事務局に確認いたしますが、31ページの案3は選択肢に入れずに、案1か案2かで考えればよいと理解してよろしいですか。

○福永評価専門官 はい。案3の場合は具体的な数値ではないため、特にリスク管理機関としても対応に困るという話もありますので、抜いていただいても結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、最後のところを議論したいと思います。28ページからですが、まず冒頭の部分で、薬物動態、残留等々については宮田先生からのコメントに従って、28ページの3～4行目あたりを中心に修文がなされております。この部分については、その他の追加のコメントはございましょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

その次に大きな問題が、今、28ページの記載が15～24行目にかけて、ワンパラグラフで示されているのですが、今の事務局の御説明だと15～18行の後、18～22行までのセンテンスを削除するという案でよろしいですね。削除の上で、遺伝毒性を示さないと考えられた。以上のことから、メチルプレドニゾロンのADIを設定することは可能であると判断されたと、こう結ぶということですね。

○福永評価専門官 遺伝毒性は示さないと考えられた。以上のことから、メチルプレドニゾロンは遺伝毒性発がん物質ではない、ということは入れさせていただければと思います。

○青山座長 承知しました。そのような修文についてはいかがでしょうか。これでよろしいでしょうか。

○石川専門委員 この部分について事務局案で、分けるという意図は構わないと思うのですが、少しだけ懸念するのは、この時点で遺伝毒性発がん物質ではないと言ってしまうと、この文章を前から読んでいくと、発がん物質ではないということが強調されてしまうのではないかと思います。今回の場合は、この後ろももちろん発がん性がないという結果ですので間違っていないのですが、今後こういう文章にしていくと、そうは言ったものの、そうではない機序での発がん性があるというのがその後ろに出てくると、違和感を感じる可能性があると思いました。

遺伝毒性発がん物質という言葉にこだわらないでよいのであれば、このような形にしておいて、この段階ではメチルプレドニゾロンは遺伝毒性に起因する発がん性は示さないと考えられると言っておいて、その後に発がん性の話をさせていただいて、もし必要であれば、発がん性を示さないという、最後に例えば今回の場合だと、32行目のように発がん性を示さず、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられたと、ここでもう一度言うことによって、二段階で考えて最終的に言っているということで、ADI設定に必要なことは前できちんと言っておいて、その後に最終的にこの言葉を出すという、こういう流れだとどうかと思います。これは御提案です。

○青山座長 ありがとうございます。今、伺った範囲では、22行目でメチルプレドニゾロンは遺伝毒性に起因する発がん性を示さないに入れておいて、そのことからADIを設定することはできるのだと、まず書いておく。それから、28行目から、発がん性試験のことをきちんと書いておけば、遺伝毒性発がん物質という一つのくくりではなくて、少なくとも遺伝毒性がないのだから、遺伝毒性に基づく発がん性はないのだと書いておいたほうがよいという趣旨の御意見だと思いますが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 おっしゃるとおりだと思います。遺伝毒性発がん物質というものではないという言い方は、結局意味合いとしてはそうなのですが、そこで言うところではなくて、また後で、発がん性もないと言ったところの後のほうがよろしいかと思います。

○青山座長 趣旨は基本的に同じですが、物言いが少し変わるということですが、吉田先生。

○吉田委員 私の意見としては、17行目「生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた」、私はこれでも十分ではないかと。遺伝毒性がないならば、発がん性がほかに示されたとしても別のメカニズムであるわけですから、そういうように話を進めればよいのであって、遺伝毒性が示さないからADIは設定される可能性が高いですよという流れでもよろしいのではないかと。いろいろな思いがありますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。いずれも筋は通ると思います。ここについて三つのオプションは、遺伝毒性発がん物質ではないという表現にするか。遺伝毒性に起因する発がん性を示さないとするか。あるいは遺伝毒性がないのであるから、それだけ書いておけば、遺伝毒性に起因する発がん性があるわけがないから、ADIは設定できるのだというので十分であるという、この三つから一つを選ぼうということになるかと思いますが。

これらについて、それぞれの案に対する、私はこれを支持するでも結構ですが、どなたか御意見はございますか。

○小川専門委員 目的というか、言っている内容はほとんど一緒だと思うので、むしろほかの専門調査会との整合性もとった上での書き方のほうがよろしいのではないかと思います。趣旨は皆さんが同じことだと思います。

○青山座長 一度これは座長でお預かりさせていただいて、少し事務局と検討したほうがよろしいでしょうか。あるいは決定打になるような御意見がございましたら、今のうちにお伺いしたいです。

○山添委員 基本的には、さきほど吉田委員がおっしゃったように、遺伝毒性があるのかないのかの判断をまずして、それであれば、ADIの設定に移れますねということ、ほかの専門調査会も含めてやっていますので、まずは遺伝毒性を示さないということを書いていただいて、ADIのこと、これまでのメチルプレドニゾロンの使用実績、プレドニゾロンでのデータを加味して、発がん性を示さないという結論で持っていくのが一番シンプルかなと思います。

○青山座長 今の山添先生の御意見は、事実だけを記載しておけば、余計なことを書かなくても必要十分条件であるから、シンプル・イズ・ベストの考えでいこうという御提案だと思います。座長といたしましては、遺伝毒性がないということがADIを設定できるということにつながるのであれば、それが最もよいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○石川専門委員 もしそれで問題なく、ここの段落に発がんという言葉がなくて問題ないのであれば、もちろんそのほうがシンプルでわかりやすいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、念のために座長で預らせていただいて、遺伝毒性がないことを根拠にADIを設定できるのであれば、そのようにさせていただくということできたいと思います。ありがとうございました。

さて、そうしますと、ここまではオーケーで、その他、毒性所見の記述ぶりについては、このようなことでよろしいでしょうか。石塚先生。

○石塚専門委員 毒性部分の記述ではないのですが、28ページの8行目です。まとめで、イヌでは

代謝物Aが尿中の主要代謝物であったとあるのですが、確かにそうなのですが、ここで多分AでもBでも関係ないと思うので、ここは削除してもよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。確かにおっしゃるとおりで、何だかわからないものが主要であると言ってしまうのがないというような気は確かにいたしますが、これは削除でよろしいですか。事務局はこの表現はどうしても必要ですか。

○福永評価専門官 前にあったものを全部持ってきただけですので、不要であれば。

○青山座長 では、この部分は削除させていただくことにしたいと思います。

次に大事な問題が、ADIは設定できるのですが、我々は何に基づいてADIを設定しましょうかという議論になろうかと思います。この中で催奇形性に関する議論は出てくると思いますので、29ページのボックスの中で、生殖発生毒性についてはペンディングにさせていただきます。その上で、事務局からお示しいただいたオプションは二つあります。

一つは、酵素活性に基づくもので、TAT活性に対するNOELに基づいてADIを設定してよいか。この案は少なくとも諸外国ではEMEAを初め、このような評価をしています。私も同じような方法をとるかという質問に等しいと思いますが、この点について、実は問いかけに対するお答えでいきますと、むしろそうではなくて、案2の毒性試験のデータがあるのであれば、それに基づいてADIを設定したほうがよいという意見が多数のように私には見受けられますが、まずTAT活性に基づいて評価したほうがよいという御意見の先生がいらっしゃいましたら、その旨を理由とともにお示しをいただけたらと思うのですが、いらっしゃいますか。

いらっしゃらないということは、少なくともきょう御参加の専門委員の先生方は、案1ではなくて、案2の毒性試験の結果に基づいてADIを設定すべきであるというお考えということになると思いますが、よろしいですか。

では、案2の毒性試験の結果に基づいてADIを設定するという方向で議論を進めたいと思います。そういたしますと、29ページの4行目からのボックスです。このような記載で、まずTAT活性に基づいてのリスク評価をしないのだということが最初に書かれております。

4行目からのボックスの3行目「しかし、TAT活性はメチルプレドニゾロン等のグルココルチコイドに反応して上昇するが一時的なものであり、毒性所見との関連性が明確でないため、TAT活性からADIを認めることは適切ではないと食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した」、これはこの記載でよろしいですか。

では、このようなことをうたった後にみていきますと、少なくともポイント・オブ・ディパーチャー (POD) になるものは63日間亜急性毒性試験で、この脾臓重量の減少というのを取りますと、残念ながらNOAELではなくて、LOAELの0.3 mg/kg体重/日であった。ここまでよろしいでしょうか。ほかのPODがあるではないかという御意見があれば、お伺いしますが、同意いただけますか。

ありがとうございます。そうすると、問題はLOAELであるということと、長期毒性試験ではなくて、63日間の亜急性毒性試験であるということ。もう一つは、先ほどのお話で生殖発生毒性試験については経口投与のものが何もないということ。この三つを考慮して、さて、追加の

不確実係数あるいは安全係数を幾つとするかという議論かと思います。

本日は渡邊先生がいらっしゃらないので、生殖発生毒性に関する追加が要るかどうかについて、まず生殖毒性の立場から申し上げますと、29ページの一番上のボックスにある渡邊先生のコメントから、本文中に常識的に経口投与した場合は、皮下又は筋肉投与よりも感度が鈍いということは、絶対とは言えないというところから本文中には書かないということで、私もそれは絶対ではないので書かないほうがよいという点には同意いたします。

一方で、一般論として少なくともグルココルチコイドで経口投与のほうが皮下もしくは筋注よりも閾値が下がったという例をみたことがございませんので、ここに関してはエキスパートジャッジとして、特に経口投与の発生毒性あるいは繁殖試験がないからと言って、追加の安全係数は不要であろうと考えております。

まず、この点について、もし御同意いただければ、この追加はないということで一つネグれると思うのですが、この点について御意見はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、ここの追加は不要ということで、あとは長期毒性がないということと、LOAELということのどちらから行きましょうか。順にお伺いしたほうがよいかな。ボックスで行きますと、吉田敏則先生、まずお考えがございましたら、お伺いしたいのですが、先頭で申しわけありません。

○吉田敏則専門委員 安全係数についてはケース・バイ・ケースで設定する場合がありますが、通常の最大の10を設定したほうがよいのではないかと思います。やはり試験が63日で、N数が足らないとか、長期がないということもありますので、10が妥当ではないかと思います。それ以上になると特別な理由が要ると思いますので、そこまでは求める必要はないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 吉田先生と同じでして、匹数も少なくても期間も短いということで、LOAELも含めて、やはり最大限の10ということでよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

島田先生。

○島田専門委員 同感です。

○青山座長 コメントをいただいている先生を順番に行きますと、寺岡先生は本日いらっしゃいません。実は青山も催奇形性について懸念はないとしても、長期毒性試験がないこと、動物数が不十分であること、LOAELしかとれていないことの三拍子がそろってしまうと、10が必要ではないかというのが個人的見解であります。その他、特にコメントをお返しいただけない先生方、別の意見もしくは同意見でも結構ですが、お考えがあったらお伺いしたいのですが、こちらから聞いてしまおうかな。石塚先生はいかがでしょう。

○石塚専門委員 ほかの先生方と同意見で、まずLOAELだということと、期間、匹数を考えると10が適切だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生はいかがですか。

○石川専門委員 私も同じ意見でよろしいかと思えます。

○青山座長 青木先生。

○青木専門委員 同じ意見です。

○青山座長 左を忘れておりました。吉田和生先生。

○吉田和生専門委員 同じ意見です。

○青山座長 ありがとうございます。満場一致で10という意見でございますが、よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。事務局、どうぞ。

○福永評価専門官 では、安全係数の理由について、再度確認させていただきます。①としてはLOAELを用いること。先ほどN数が少ないということで、②としては63日間亜急性毒性試験のN数が足りないということ。③としては経口投与による慢性毒性試験がないことで、この発がん性試験は遺伝毒性がクリアーできるという点で削除してよろしいのでしょうか。

○青山座長 おっしゃるとおりだと思います。よろしいでしょうか。

では、申しわけありません。私が発がんと言ってしまったら、それは単に長期毒性がなかったということと言い間違えと御理解ください。事務局、よろしいですか。

ありがとうございます。そういたしますと、幾つかの報告書の文言修正を座長預かりとさせていただきますましたが、メチルプレドニゾロンに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、メチルプレドニゾロンの食品健康影響評価については、ADIとして0.3 mg/kg体重/日の1,000分の1ですから、0.0003 mg/kg体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料4をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。

文言、字句の修正等について、各専門委員におかれましては、御意見があればお伺いしたいと思しますので、どうぞお伝えください。事務局、よろしく願います。

○福永評価専門官 では、先ほどいただきました御意見を取りまとめさせていただきます、作成させていただきたいと思えます。本案につきましては、その後、委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続をさせていただきます。また、意見・情報の募集で寄せられた意見の対応につきましては、事務局で対応を取りまとめさせていただいた後、必要に応じて、改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、今度はプレドニゾロンに戻って、引き続き、事務局から説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、プレドニゾロンの30ページをお願いいたします。

「1. EMA (EMEA) の評価」でございます。先ほどメチルプレドニゾロンで御説明しましたが、TATの誘導作用に基づくNOELをもとにADIを設定しております。理由も先ほど述べさせていただきましたとおりです。最終的にこのNOELが0.020 mg/kg体重/日、これに対して安全係

数100を用いて0.2 µg/kg体重/日という形で設定しております。発生毒性のマージンについても確認をしているということでございます。

31ページからまとめになります。2～6行目にかけては代謝でございます。馬の試験からは吸収率44%、ヒトでも90%以上という報告でございます。代謝物につきましては、プレドニゾン、ジヒドロプレドニゾン等が報告されております。

7～14行目は残留試験に基づく残留の状況でございます。最も高いものを中心に、ここに記載させていただいている次第です。

15行目から、遺伝毒性試験でございます。*in vitro*で一部陽性がございましたが、*in vivo*では陰性ということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないとなっております。

17行目の中ほどから「発がん性については」とありますが、先ほどメチルプレドニゾンで御審議いただきましたように、発がん性については削除をさせていただいて、26行目の「以上のことから」につながると思いますが、プレドニゾロンのADIを設定することが可能であるというようにさせていただいております。また、記載を分けることに関しましては、島田先生から了解しましたという趣旨のコメントをいただいております。

29行目から、毒性所見についてです。投与による影響としては、WBCの減少、胸腺、脾臓、副腎重量の減少、骨髄細胞の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等でございます。

32行目から、発がん性についての記載です。ラットの18か月間発がん性試験は参考資料となっておりますが、そこでは腫瘍の発生の増加がない。EMEAはこれについては陰性という判断をしている。ヒトに対しては50年以上使用されている中で、直接原因とする腫瘍の発生は報告されていないということで、プレドニゾロンの臨床用量以下における使用では発がん性を示さないという形にしております。

37行目から、発生毒性試験についてでございます。胚吸収の増加、胎児体重の増加がラットの試験で認められておりますが、この試験では催奇形性は認められておりません。筋肉内投与によるウサギの発生毒性試験、ここで口蓋裂の報告がございました。ただ、1 mg/匹、約360 µgでは、その所見は認められなかったとなっております。

32ページの3行目から【事務局より】とあります。この記載の各項目について御確認をお願いいたしますということでございますが、①としまして、薬物動態関係ではヒトについても記載したほうがよいということで宮田先生から御指摘をいただき、修正いただいております。そのほかの動態、残留についても宮田先生から御確認をいただいております。

ADI設定の案でございます。案1としましては、メチルプレドニゾンと同じように、TAT活性をエンドポイントとした場合というパターンで用意させていただいております。最も低い用量でTAT活性の上昇がみられ、NOELとして0.020 mg/kg体重/日が得られておりますが、これに安全係数100を用いるという案でございます。

案2としましては、3パターンを御用意させていただきました。一枚紙でございますが、机上配布資料2をご覧くださいと思います。毒性学的NOAELをエンドポイントとした場合で挙げさせていただいております、このプレドニゾンでNOELが唯一得られているのが、SDラッ

トの発生毒性試験のNOAEL 3 mg/kg体重/日というものでございます。

その隣にあるCD1マウスの混餌で18か月間とありますが、これはプレドニゾンのデータでございます。このLOAELが0.25 mg/kg体重/日となっております。

また、メチルプレドニゾロンで先ほどADIの根拠になったものがSDラットの63日間投与であるLOAELの0.3 mg/kg体重/日となっております。この三種類のどれを用いるかという形で、事務局で案を御用意させていただいております。

32ページの7行目からのボックスで、EMEAはTAT活性で導いているのですが、TAT活性が毒性所見との関連性が明確でないといった点から、TAT活性からADIを求めることは適切でないとしております。

※1として、発生毒性試験のNOAELを用いた場合の案でございます。参考試験とならずに明確なNOAELが得られたものがこの3 mg/kg体重/日だったので、このパターンを置いておりますが、先ほどのプレドニゾロンもあったので、詳細な御検討が必要になります。※1ですと、3 mg/kg体重/日に安全係数、これが幾つを使うかということがありますが、安全係数は先ほどですとほかの試験は10ですので、10を用いた場合として御検討をいただければと思います。

※2が33ページにございます。これは代謝物のプレドニゾンを用いた場合の案でございます。発生毒性試験でNOAELが得られているのではないかということに対しての説明をまず入れております。たしかにNOAEL 3 mg/kg体重/日が得られているのですが、参考試験となった亜急性毒性試験で、より低い用量、0.6 mg/kg体重/日でWBCの減少等がみられているので、先ほどの発生毒性試験の3 mg/kg体重/日をADIの設定に用いるのは適切ではないと説明をさせていただいております。

一方で、代謝物であるプレドニゾン、こちらでマウスの18か月間発がん性試験でLOAELの0.025 mg/kg体重/日が得られてございます。プレドニゾンは体内でプレドニゾロンに活性化されて、プレドニゾロンと同価の作用を示すと考えられるので、このLOAELはプレドニゾロンのLOAELとみなすという判断をしてございます。その上で安全係数は、①としてはLOAELを用いる。②として、プレドニゾロン自身の経口投与による毒性試験の結果がないということを理由に、安全係数として10を追加するという案にしてございます。

※3でございます。※3はメチルプレドニゾロンからADIを導くという案でございます。先ほどと同じように最初の数行は、発生毒性試験のNOAELはADIの根拠に用いるのは適切ではないとしております。ただ、プレドニゾロンの影響はグルココルチコイドの作用に基づくものなので、プレドニゾロンと同じグルココルチコイドであるメチルプレドニゾロンについてはADIが得られているから、それを参考にADIを導きますとしております。特に同値の作用については、メチルプレドニゾロン4 mgとプレドニゾロン5 mgと同じような作用を示すということから、その比から導くというものでございます。

34ページの1行目【委員より】という形で、案2の※1について、安全係数の話でございます。遺伝毒性が陰性なので、発がん性についての安全係数は不要ではないかというコメント。ADIと口蓋裂のマージンの確認をしましょうというものでございます。

吉田敏則先生からのコメントは、当初、参考資料となった試験のLOAELをもとにADIを導く案でございましたので不十分ですねという御指摘の内容でございます。

小川先生からは、安全係数については慢性毒性も十分ではないので、安全係数が必要ということ。

島田先生も同様のコメントです。

寺岡先生からも、TATは使えないと。慢性毒性がないから追加の安全係数は必要といただいております。

さらに追加の【事務局より】というボックスが2行目からございます。プレドニゾンとプレドニゾロンの関係で、代謝物と親化合物の関係でございます。過去にこういう剤がありますかという御質問があるかと思ひまして調べておりますが、親化合物と代謝物のグループADIという形で設定したものには、アルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシド、トラロメトリンとデルタメトリンというものがございます。

ただ、それらは代謝物も活性を持っており、ADI設定はグループADIという形にしておりますので、今回の場合はプレドニゾンが不活性ですので、グループADIにはならないのかなと思ひますが、こういう代謝物の関係でADIの参考にしているということはございますので、御参考いただければと思ひます。

3行目から、案2の※3ということで、メチルプレドニゾンから導く案についてコメントを入れさせていただいております。特に下線部でございますが、同じグルココルチコイドということですが、同じ作用を示すものでのグループADIの設定は今までできていないです。代謝物も異なっておりますので、この案を用いる場合には、丁寧な説明等が必要になるかなと思ひますので、御議論をお願いいたします。

島田先生からは、この案を、メチルプレドニゾンからの設定を使わないほうがよいのではなかというコメントをいただいております。

35ページから、案3とあります。これも先ほどメチルプレドニゾンで御説明しましたが、内因性のコルチゾールに対する抑制を指標に何かできないかということで検討した内容でございます。これも御報告という形でご覧になっていただければと思ひます。

説明は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、今度はプレドニゾンに戻って、ADIの設定に関する議論に移りたいと思ひます。順番に行きますと、31ページの「IV. 食品健康影響評価」の部分であります。最初の薬物動態等々につきましては、宮田先生からのコメントに沿って修文がいただいております。この点について御異存はございませんでしょうか。ありがとうございます。

遺伝毒性と発がん性については、先ほどのメチルプレドニゾンの議論に基づいて現状の記載が若干修文されるということで、この点についても座長預かりで御了解いただいてよろしいでしょうか。整合性がとれるように事務局は修文をお願いいたします。

そういたしますと、我々の議論は何に基づいてADIを設定するかというところに移るとい

ことです。先ほど遺伝毒性が陰性であることに基づいてADI設定が可能ということは、もう十分に議論したと思います。さらに先ほどの議論でいきますと、TAT活性をエンドポイントにするということをメチルプレドニゾロンで否定した以上、こちらの化合物についても同様に否定されると理解してよろしいでしょうか。

では、そうすると、案2の中のオプションが三つあります。簡単に言うと、一つ目は、NOAELがとれている試験に基づいていこうということになると、ラットの発生毒性試験のNOAELの3 mg/kg体重/日ではありますが、正直に申し上げまして、生殖毒性あるいは発生毒性試験は親動物に対する検査項目は極めて不足しておりまして、体重と肉眼的な所見、摂餌量程度しか指標がありませんので、このNOAELの3 mg/kg体重/日は当然のことながら亜急性毒性でありますとか、慢性毒性試験と比較したら随分高いところになってしまいますし、現実の一部、不十分な点があって参考資料にしましたが経口投与で亜急性毒性試験を実施するともっと低いところから影響が出ているということも明らかなので、案2のうちの一つ目のアイデアは採用しがたいとお考えの先生が多いのではないかと思います。誘導尋問のようで申しわけございませんが、この点について、そんなことはないという御意見がございましたら、ぜひお聞かせください。よろしゅうございましょうか。

そうしますと、33ページのうちで、一つのオプションはプレドニゾンというものが代謝物としてあるのですが、山崎先生からコメントをいただいたように、プレドニゾンを投与すると、生体内で速やかにプレドニゾロンに一旦転換されて、生理活性を発揮した後、またプレドニゾンにされて排泄されるということですね。少し循環が起るようなイメージになるかと思えます。

そのデータであれば、LOAELではあるが、マウスの18か月間混餌投与試験のデータがあります。これは比較的信頼性が高いと考えられますので、これに基づいて議論を進めるか。あるいはもう一つ、類似化合物、代謝物という観点でいけば、メチルプレドニゾロンのADIを求めたわけですから、こちらに基づいて議論をしてもよいのではないかという案が三つ目の案です。

また誘導尋問のようで恐縮ですが、プレドニゾロンとプレドニゾンの関係はお互いにどちらにも代謝あるいは分解が進む。その後の主たる代謝産物は基本的に一致するということが知られているのですが、メチルプレドニゾロンになってしまうと代謝プロファイルが若干違うという事実がございますので、どちらに基づいて評価すべきかは何となく答えが出るような気がいたします。プレドニゾンのデータに基づいて評価をしたらどうかという意見が既にコメントとして大半のように理解しておりますが、反対意見はございますか。御了解いただけますか。ありがとうございます。

そうしますと、プレドニゾンのマウスにおける18か月間混餌投与試験に基づいてADIを設定しようというところまで議論できました。さて、この試験がLOAELしかとられておりません。LOAELは0.25 mg/kg体重/日であります。そうしますと、先ほどと同様ですが、追加の安全係数が必要かどうかということを議論したいと思います。これに関しては恐らく今のところは一定の追加安全係数が必要ではないかというコメントを頂戴しておりますが、まず追加

の安全係数は必要ないという御意見の先生がいらっしゃいましたら御意見をお伺いしたいのですが、いらっしゃいますか。いらっしゃいませんか。

そうすると、我々は何らかの追加の係数が要るであろうという点で意見が一致したと思います。先ほどのメチルプレドニゾロンと比べれば、少し不確定要素が少ないのではないかという印象を私は持っておりますが、先ほどと同様に催奇形性の点からいきますと、委員からいただきました34ページのコメントで、催奇形性試験のADIと暴露マージンの関係という点でいきますと、3 mg/kg体重/日で催奇形性に関するNOAELが得られているということは、暴露マージンは十分にあると思いますので、たとえ高用量で催奇形性を発揮するとしても、催奇形性のあることを理由に追加の不確定係数は不要であろうと私は考えております。この件について、反対意見はございましょうか。よろしいですか。

では、ここはネグれたとして、あとはLOAELであるということが最大の懸念かと思えます。LOAELしか得られなかったこと以外に、不確実性を増すと思われるような要因にお気づきの先生はいらっしゃいますか。

○小川専門委員 先ほどのメチルプレドニゾロンに比べれば、十分なデータだとは思いますが、本来であれば、発がん性試験は2種類が求められているところではあるということを経験するのと、それは書けるかどうかはともかくとして、今回メチルプレドニゾロンの数値と対比させた上でも、メチルプレドニゾロンのほうが分子量としては大きくなると思うのですが、そのあたりを考えると、やはりLOAELからの設定で、10は必要ではないかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

議論のスタートには非常にありがたい御提案です。今の小川先生の御意見について、10までいなくてもよいのではないかと御意見の先生も一部いらっしゃるのではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田委員 10という先生方の御議論なのですが、私は一つ御提案として、メチルプレドニゾロンも今回のプレドニゾンにつきましても、エンドポイントとなる毒性変化がグルココルチコイド様作用に基づくアドバースエフェクトと考えられます。同じようなところに落とし込んでいただいている。

もう一つが、認められた変化の頻度を拝見いたしますと、そこで非常にクリアーに頻度が上がっているということは、そこがLOAELなので、どこまで下がるかという、これが非常に微妙な、わずかな増加であればということもあるのですが、クリアーに上がっているということを経験いただきますと、通常の公比あたりではなかなかきついのかなというような気もするのですが、いかがでしょうか。エンドポイントが同じことと、非常にクリアーな薬理作用とはいえ、生体にとっては毒性影響とみなさざるを得ないようなことが起きているということ。この二点でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

非常に明確な根拠だと思います。私の反論もここまでございまして、お伺いしていると、

10が妥当かなという気が個人的にはいたしておりますが、10が大き過ぎるという御意見がございましたら、お聞かせください。ほかの先生方も10で御了解いただけますか。

ありがとうございます。事務局、まとめをできますか。

○福永評価専門官 その前に、安全係数の理由について整理していただきたいと思っております。一つ目としては、**LOAEL**を用いること。もう一つは、発がん性の御指摘がありました。先ほどのメチルプレドニゾロンでは遺伝毒性がクリアーという形で発がん性を入れていないので、そうすると②の経口投与による試験がないというのも、プレドニゾンをプレドニゾロンの**LOAEL**とみなすといった点から矛盾が生じないかなというところもありますので、その理由につきまして、もう少し御議論をいただくと助かるのですが。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、残る理由が書けるものは、一つは小川先生が御指摘くださった、メチルプレドニゾロンはラットのデータに基づいたのでしたか。こちらはマウスだということですか。

○福永評価専門官 今回、発がん性試験はプレドニゾンのほうはマウスの18か月間ですが、ラットよりマウスのほうが感受性があるというお話もあったので、そこら辺もどうなのかなと。

○吉田委員 御提案なのですが、**LOAEL**で非常にクリアーな毒性が出ている。毒性と強さと言ったら少し違うのですが、クリアーな毒性のみられた**LOAEL**であるというのはいかがでしょうか。もしつけ加えられるならば、例えば、長期がないというようなこともあるかもしれないです。

○青山座長 ありがとうございます。それが私は最大と思っているのですが、おまけがつくかどうかを先に話してしまって申しわけございません。用量がこれしかないので、一番低い用量で影響が出ているから**LOAEL**という言葉になるのですが、そこで明瞭な毒性が検出され、そこまで言ってよいかどうかはわかりませんが、**NOAEL**がさらに十分低いと推測されることというような、書き過ぎない程度にそのようなニュアンスを書き加えるということで、吉田先生、理解してよろしいですか。

○吉田委員 というのはいかがでしょうかという御提案です。

○青山座長 有力だと思います。それを入れると、**LOAEL**であるということと、**LOAEL**であるというだけではなくて、最低用量であっても明確な毒性が検出されていると。この二つを理由に十分な安全係数が必要であるという論旨でいかがかというところだと思います。いかがですか。

小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 こうしてほしいということでは決してないのですが、そういう言い方ですと、それ以上でなくてもよいのかと言われないうのが気になるころではあるのです。おっしゃる通りに本当に対照群と投与群がかなり違うというところがあって、ベンチマークをとれとか、そういう話になると線が引けないくらいの感じになってしまっているような変化だとすると、なかなかこれ以上でなくてよいのかと言われたときに、答えに窮するような部分があるような気がするのです。とって今回、それ以上つける必要があるとは思っていないのですが、その

あたりは一応御議論だけはしていただいたらどうかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。余り強く書き過ぎると底がみえなくなるおそれがあるので、そうは言っても、ここに歯止めがあるというようなことをもう一言つけ加えることができたなら、ベストであろうという御意見ですね。何か妙案をどなたかお持ちですか。

○吉田委員 追加の係数をさらに10かけて、10,000とするということは、例えば、急性毒性しなくて、急性毒性が非常に強い、遺伝毒性もわからないというようなときには、多分底なしの追加係数ということはあるのかもしれないのですが、机上配布の事務局がつくってくれた表を拝見しますと、大体このゼロコンマ幾つあたりがLOAELということは、先ほどエンドポイントが同じと申し上げたのですが、恐らくこういったグルコルチコイド様作用が発現する量は恐らく同じようなところに来るのだらうなということを思いながら、この表を拝見していました。

そう思うと、さらにLOAELであることと、クリアーならばLOAELであることで、フルストップならば、それで理解していただけるのではないかというようにも思いますが、例えば共通の代謝物もこのあたりにあることというので、10が十分であるという説明をすればよいということですね。なので、それにはむしろ、それプラスそれ以上のことは必要がないというようなことを先生方でよい文言を考えていただければよいと思うのですが、50%以上にLOAELで出ているというところは、余りこういったパターンでのLOAELで切ることはないのではないかと思います。

公比が大体5くらいですから、そのときの公比で5にしてしまうと、その下の用量でも出る可能性があるということから、さらに追加ということでマックスの10をかけていただいたということなので、うまく表現ができませんが、まず恐らくプレドニゾロンあるいはプレドニゾンあたりのLOAELというか、毒性の発現が同じような用量から立ち上がってくるのではないかと。ポイント・オブ・ディパーチャーが同じようなところにあるのではないかとということを先生方がもし御同意いただけるのなら、そこから文言を考えていただくというのも一つの案かもしれません。このあたりは山添先生のお力を借りないと、この三点の共通点についてのクリアーなことが、私には申し上げられないです。

○青山座長 ありがとうございます。御指名ですので。

○山添委員 一つは、先ほど吉田委員がおっしゃったのは、やはりエンドポイントがグルコルチコイドの作用と考えられるものについてエンドポイントが出ているということです。それを考えると、実は私たちの体の中には、内因性のグルコルチコイドがあるわけです。そのレベルとの関係を考えていったときに、どの程度の低さのところ、内因性のものと外因性のものとの濃度で、どの程度の安全係数をかけなければいけないかということも考慮した上で、10倍という数字はそれなりの妥当性があるのだと思います。

そういうことでグルコルチコイド様作用ということがわかっているので、全身性に出ています、その濃度を10倍以上にかける必要があるかないかということ先生方の間で判断いただければ、よいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

大体議論は集約してきたと思います。どうぞ。

○石塚専門委員 恐らく性差はあるにしても、雌ではNOAELがとれているので、とれていないのは雄ですので、LOAELを10以上にする理由はないかなと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

今、石塚先生が助け船を出してくださいまして、それは確かにそうなので、LOAELしかないとは言え、雄ではLOAELなのだが、雌ではNOAELがとれていること。ただし、雄ではLOAELでも比較的はっきりした毒性が出ていること。グルココルチコイドは生体内ホルモンであるから、必要以上に大きなマージンをとる必要がないこと。その三つくらいを根拠に追加安全係数を10とするというようなことで、座長預かりで作文させていただくというようなところかと思いますが、御異存はございませんでしょうか。

ありがとうございます。宿題ですが、事務局、趣旨は御理解いただけましたでしょうか。

○福永評価専門官 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして、ADI設定ができると判断いたします。0.25 mg/kg体重/日の1000分の1でよいということでもありますので、幾つか文言の修正はございますが、プレドニゾロンに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、プレドニゾロンの食品健康影響評価については、ADIとして0.00025 mg/kg体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。

委員の先生方、もし今の作文等について、よい文案がございましたら、ぜひともよろしくお願いたします。

事務局、これでよろしいでしょうか。

○福永評価専門官 修正につきましては、事務局で作りまして、御確認をお願いいたします。この案が固まりましたら、委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続をさせていただきます。先ほどと同様、意見・情報の募集で寄せられた意見の対応につきましては、必要に応じて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、少し時間が押してしまいました。いつも議事進行が下手で申しわけありませんが、その他に移りたいと思います。事務局、その他について御説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、机上配布資料3-1～3-3を御準備ください。

3-1は、机上配布資料3-3の「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づきまして、ポジティブリスト制度導入に伴い残留基準が設定されているもので、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省が残留基準の見直しを行う際に基準値案等について報告することになっているというものです。

机上配布資料3-2は、プロペタンホスの評価書となっております。

机上配布資料3-1の9ページをお願いします。経緯がございますが、平成22年2月に評価要

請がありました。平成25年8月に評価結果について通知しております。

3ページをお願いします。プロペタンホスですが、用途としては外部寄生虫駆除剤で、国内では動薬としての承認はございませんが、ゴキブリ等の防除を目的とした殺虫剤がございます。

5ページ「3. ADIの評価」でございます。ADIは0.0005 mg/kg体重/日と設定されております。

「5. 基準値案」ですが、規制対象はプロペタンホス本体となっております。

基準値案については7ページをお願いします。網かけの部分が現在の暫定基準となっております。これを左側のカラムにありますとおり、その他の陸棲哺乳類の筋肉等の基準はそのまま、牛の筋肉等の基準を削除する案となっております。

8ページをお願いします。暴露評価になりますが、ADI比はそれぞれ一般、幼少児、妊婦、高齢者の区分で、いずれにおいても0.01%と低いものとなっております。

報告は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの御報告につきまして、これは御了解いただければよいことではありますが、御質問、コメント等がございましたら、お伺いいたします。よろしゅうございましょうか。

それでは、事務局から何か追加がございましたら、どうぞよろしくをお願いします。

○高橋課長補佐 もう一点、11月17日～26日までローマで第81回JECFAの会合が開催されてきて、小川久美子専門委員に御出席をいただいております。詳細な御報告につきましては、別途、報告会を設けたいと考えておりますが、簡単に概要をこの場で御報告いただければと思いますので、小川先生、よろしくお伺いいたします。

○小川専門委員 今回、17日～26日までの期間、ローマのFAOでJECFAの残留動物用医薬品の会合がありました。32名の出席者がありまして、WHO側の毒性担当とFAO側の暴露評価をする側の担当に分かれて評価をするということで会合がありました。議題に上がっていたのが、ジフルベンズロン、エトキシキン、イベルメクチン、ラサロシド、シサプロニル、テフルベンズロン、ジルパテロールというものであります。

エトキシキンにつきましては、日本でも農薬とか飼料添加物ということで評価が済んでいるものですが、もともとはエビの筋肉のMRLを求めたいというのが目的だったのですが、こちらの情報が全く集まらなかったということでアジェンダから外れまして、議論は全くされなかったという状況であります。この概要につきましては、きのう、もう既にホームページのほうに載っておりますので、今回お話できる内容はホームページからもみることができます。

シサプロニルというのが一つ、全く新しい剤ということで議題になったのですが、こちらも毒性の評価をする試験の数が足りないということが不十分ということで、ADIを設定できないという評価となっております。ジルパテロール、こちらはβ2-アドレナリン作動薬ということで、もともとはヒトのデータに基づいて決められていたというところで、それが単回投与とか、そういう短い投与からのADIの設定だったのですが、やはりもう少し長期の影響を考慮しながらADIに設定する必要があるであろうということで、数字として見直しがされたというような

状況であります。

ジフルベンズロンにつきましては、これは殺虫剤でみられております。一部、代謝物に遺伝毒性と発がん性があるということが知られている剤でありまして、その評価は食安委のほうでも一応されてはいるのですが、その代謝物も非常に早く壊れてしまうであろうということでADI設定までは行っておりましたし、JMPRでもADIの設定は行われていたのですが、今回は動物用医薬品ということで、調理したときにどうなるのかということを中心に、100℃にするとジフルベンズロンが代謝物に変わって遺伝毒性のあるものになってしまうということが非常に問題になりまして、最終的にはADIの設定ができないという結果ということで、JMPRと異なる結果になりましたので、この辺に関しましてはJMPRのほうにも提案をして、今後どういうふうに整合性を図っていくのかということが議論となりました。

テフルベンズロンにつきましては、これは殺虫剤です。こちらにもJMPRのほうで評価されておりますし、食安委のほうでも評価をされている剤なのですが、サケとか動物用医薬品として使うということで、こちらのほうでも評価をされました。今回、データとしては同じものを用いているのですが、ベンチマークドーズを用いて適切なモデルを用いたところで最終的なADIを設定することになりました。

今まで私は3回出席させていただいたのですが、議論にはなってもベンチマークドーズを用いることはほとんどなかったのですが、今回初めてベンチマークドーズから安全係数のUF100をかけて設定をするというようなことになって、そのADIの設定が以前より、むしろ適切な数値に下げたという形になると思うのですが、変わったということで、今後ともベンチマークドーズで設定するという事は、少なくとも議論に上がってくるということにはなってくるのかなと思いました。

イベルメクチンにつきましては、以前はCF1マウスという高感受性のマウスを用いたデータを用いていて、それがヒトには外挿されないのではないかと。過度に強く取り過ぎではないかという議論がありまして、Codexのほうから見直しを迫られたということで今回議論になったのですが、やはりそうであろうということで、イヌのデータを採用して、ヒトのデータと加味した上でADIを設定するという事で見直しがされて、ADIがむしろ高くなったということになりました。

ラサロシドはコクシジウム症の予防の抗生剤ということなので、動物用医薬品で抗生剤を用いたときには腸内細菌への影響があるのではないかとということで、微生物学的なADIについて問題はないのかなということが、こちらにもやはりCodexのほうから評価を求められたことなのですが、見直しをした上でやはり問題はないであろうということで、微生物学的なADIがそのままよいということと、むしろそれがARfDとしても使えるという用量であるということが最終的な決定になりました。

そのほかの議論としては、食安委でもありますが、農薬として使うものとか、いろいろな用途で使う場合に、どういうふうにMRLの整合性をとるのかをよく議論していく必要があるだろうということが改めて議論になったというような話と、動物用医薬品につきましても、ARfDを

つける必要があるのかというのが前回から継続して議論になっていました。

JMPRのほうでは比較的、積極的につけるという形だと思うのですが、農薬と動物用医薬品との違いというものを考えたときに、暴露シナリオがどう違うのかということと、その場合にミスユーズというのか、事故で暴露されることは想定しないということになると、暴露シナリオとしては、接種してすぐその部位を食べてしまうというような状況が想定されない剤に関しては、むしろ積極的につける必要はないのではないかとということになりました。

ただ、毒性の非常に強いものについては、つける必要があるのではないかとということで、毒性側から考えるのか、暴露側から考えるのかということですと議論になっていて、最終的な結果がいま一つでないという部分がありました。それと一番大きいのは、多分、抗生物質として使う場合というのが、農薬とは違うところがあるので、微生物学的な影響によるARfDを設定する必要があるのだとしたら、どういう数字を用いるのが正しいのかということが非常に細かい議論になったのですが、最終的な結論はまだ出せないという状況なので、継続審議になりました。

もう一点は、魚のMRLをどうするのかというのが議論になって、私の理解が足りませんでしたので、事務局の方に途中で資料を送っていただきました。非常にありがとうございました。動物用医薬品と言っても、他の国では、まだ養殖の魚に使うということが比較的少ないようで、データがとにかくないというのを皆さんが強調されていました。

それがどういう魚のグループに分けて検討するのか。全部の細かい魚についてみるというのも非常に難しいということで、日本ではサケ目とか、ウナギ目とか、幾つかの種類に分けた上でまとめて評価をするというような形がとられているのですが、そういう日本のやり方、グループアプローチをフォローしたらどうかというような意見もあったのですが、それが日本語でのデータはあるのですが、英語ではなかなか外にはみえる形ではないものですから、むしろ日本側からこういうふうにやったらどうかというような提案がみえる形でやっていただけるとイニシアチブがとれるというか、データとして提供できるということが非常に重要ではないかというような形で、日本はどうやって、やっているのだというようなことを聞かれたりしておりました。

大体そういったところになります。あとはVICHの関連で、これは公式な会議ではなくて、VICHに参加している先生、EUの方とFDAの方と話になりまして、EUの提案として遺伝毒性試験について、*in vitro*の試験が全部ネガティブであったら、*in vivo*の遺伝毒性の試験はやらなくてもよいというティアードアプローチをしてはどうかという提案があって、それは非公式な話なので今後そういう話になるのかどうかということにはわからないのですが、そういったことが提案になるかもしれないというようなことに関して、少なくともFDAの人はそんなのはだめだよという話ではなくて、提案としてされるにはよいのではないですかというようなお答えをされておりましたが、そういった提案があるかもしれないということで、日本のVICHの動物用医薬品の担当の方に、そういったお話がありましたということだけはお伝えしました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生には、この件については改めて御報告をいただけるということですので、時間も迫っておりますので、御質問、コメントはその折にいただきたいと思います。

事務局、その他はございますか。

○高橋課長補佐 特にございませませんが、本日はことし最後の専門調査会となります。専門委員の先生方におかれては、お忙しい中、本当にありがとうございました。心から感謝申し上げます。来年も引き続き、どうぞよろしく願いいたします。

次回の調査会は来年1月13日水曜日の午前を予定しております。改めて御連絡差し上げますので、どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○青山座長 それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会したいと思います。どうも御協力をありがとうございました。

(了)