

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 186 回) 議事録

1. 日時 平成 27 年 10 月 9 日 (金) 14:00～17:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 専門委員紹介

(2) 専門調査会の運営等について

(3) 座長の選出

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

(5) 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、島田専門委員、
須永専門委員、辻専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、吉田敏則専門委員、
渡邊専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、熊谷委員

(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 - 1 食品安全委員会専門調査会運営規程(平成 15 年 7 月 9 日食品安全委員会決定)

資料 1 - 2 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)

資料 1 - 3 「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)」に係る確認書について

資料 2 動物用医薬品専門調査会分野の審議事項について

資料 3 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(平成 21 年 6 月

29 日付け府食第 542 号)

資料 4 食品安全基本法第 11 条第 11 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要ないときについて（照会及び回答）

資料 5 意見聴取要請（平成 27 年 10 月 8 日現在）

資料 6 （案）動物用医薬品評価書「メチルプレドニゾロン」

資料 7 （案）動物用医薬品評価書「プレドニゾロン」

参考資料

6. 議事内容

○鋤柄評価第二課長 皆様、大変お疲れさまでございます。定刻になりましたので、ただいまから第 186 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

先生方には御多忙のところ御出席をいただきまして、まことにありがとうございます。

申しおくれましたが、私は食品安全委員会事務局評価第二課長の鋤柄でございます。本日は座長が選出されるまでの間、暫時、私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

このたび 10 月 1 日付をもちまして、各専門調査会の専門委員の改選が行われましたが、本日は改選後の最初の会合に当たりますので、まず初めに佐藤食品安全委員会委員長より御挨拶をお願いいたします。

○佐藤委員長 皆さん、こんにちは。食品安全委員会の委員長であります佐藤でございます。座って御挨拶をさせていただきます。

このたびは御多忙の折、専門委員への御就任を御快諾いただき、ありがとうございました。食品安全委員会の委員長として、お礼を申し上げます。既に安倍内閣総理大臣から、平成 27 年 10 月 1 日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いていると思います。専門委員の先生方が所属される専門調査会については委員長が指名するということになっておりますので、先生方を動物用医薬品専門調査会に所属する専門委員として指名させていただきました。専門家としての優れた科学的知見と御見識を食品の安全性を向上させるための食品健康影響評価に生かしていただけることとなり、大変心強く思っております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

食品安全委員会がリスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うということは非常に重要なことです。専門委員の先生方におかれましては、レギュラトリーサイエンスの専門家を含め、それぞれの分野の最新の科学的知見に基づき、リスク分析の考え方を十分に御理解いただいた上で総合的な判断に基づき調査審議していただきたいと思います。と思っております。

なお、専門調査会の審議につきましては、原則公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を生かし、ぜひ専門調査会の場でいろいろと御発言いただければと存じます。それによって傍聴者の方々も先生方の科学的な議論を聞くことができますし、情報の

共有に資するものと考えております。

さて、動物用医薬品専門調査会は、獣医学、薬学、医学、水産学、農学の分野の計 16 名の専門委員の先生方をお願いし、抗菌性物質を除く駆虫薬、ホルモン剤やワクチン等の動物用医薬品のリスク評価を行っていただく専門調査会となります。先生方には、これまでの知識、御経験を生かしていただきまして、繰り返しとなりますが、御審議をお願いしたいと思っております。

食品のリスク評価は、国の内外を問わず、強い関心が寄せられております。専門委員の仕事は食品の安全を支える重要かつ意義深いものです。専門委員の先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく適切な食品健康影響評価を科学的に、かつ迅速に遂行すべく御尽力いただきますように重ねてお願い申し上げます。どうぞよろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。佐藤委員長は、専門委員の御紹介の後、所用により退室されます。

続きまして、本日席上に配付しております資料の確認をお願いいたします。資料といたしましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙及び参考として、食品安全委員会の体制整備に関する一枚紙、また議事次第の紙の裏面に配付資料一覧がございますが、資料 1－1～資料 7 までがございます。

また、本日は参考資料を別途準備しておりますが、参考資料は本日タブレットのほうで準備をしております。後ほど使用方法等につきまして御説明申し上げます。

そのほかに机上配布資料が三種類ございます。

資料の不足等がございましたら、事務局のほうまでお申し出ください。

それでは、議事のほうに入らせていただきます。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 186 回「動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、ご覧いただきたいと思います。

まず、議事（１）「専門委員紹介」でございます。

今回、動物用医薬品専門調査会の専門委員に御就任いただいた方を私のほうから名簿に従って、お名前の五十音順に御紹介させていただきますので、よろしくお願いいたします。また、新任の専門委員におかれましては、簡単な自己紹介をいただけますと幸いです。

では、専門委員でございますが、まず、青木博史専門委員。

青山博昭専門委員。

石川さと子専門委員。

石塚真由美専門委員でございますが、本日は所用のため、遅れて御出席と聞いております。

小川久美子専門委員は本日御欠席でございます。

続きまして、島田章則専門委員。島田専門委員は新任でございます。

○島田専門委員 島田と申します。

麻布大学で病理学を担当しております。これまで家畜、伴侶動物、今は実験動物におきまして、幅広い動物の病理学を担当させていただきます。どうかよろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 よろしくお願いいたします。

続きまして、須永藤子専門委員。

辻尚利専門委員。

寺岡宏樹専門委員、能美健彦専門委員は、本日御欠席となっております。

続きまして、舞田正志専門委員。

宮田昌明専門委員。

山崎浩史専門委員と吉田和生専門委員は、御欠席となっております。

吉田敏則専門委員。

渡邊敏明専門委員。

専門委員の皆様方は以上でございます。

本日は食品安全委員会から冒頭御挨拶いただいた佐藤委員長を初め、本専門調査会の主担当委員である山添委員、副担当委員である熊谷委員にも御出席いただいております。また、本日御欠席ですが、副担当委員として吉田委員がいらっしゃいます。

最後に事務局を紹介させていただきます。私の右から、東條事務局次長。

左にまいりまして、高崎評価調整官、高橋課長補佐、福永評価専門官、中村係長、津田技術参与、森田技術参与、秋山技術参与。それから、本日は欠席しておりますが、このほかに北嶋技術参与がおります。

最後、私が課長の鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、次の議題にまいります。議事（２）「専門調査会の運営等について」でございます。

議事に入ります前に、食品安全委員会の体制整備について御報告をさせていただきたいと思っております。高崎さん、お願いします。

○高崎評価調整官 それでは、右肩に参考と書いてございます「食品安全委員会の体制整備について」とある一枚紙をご覧ください。

二点御報告させていただきます。まず一点目ですが、事務局の体制整備についてです。近年、技術革新の中で *in silico* 手法を初めとする新たなリスク評価手法の導入に向けまして、ハザード横断的あるいは組織横断的に検討する必要がありますが高まっております。また、再生医療技術等を応用した食品の評価方法の企画・立案機能の強化、さらには食品中のアレルギーなど、新たなハザードに対して対応したリスク評価への社会的要請も高まっております。

こうした状況に対応するため、本年４月に評価技術企画室が設置されました。この評価技術企画室については、このたび１０月１日付で専任のスタッフも配属されるなど、その機能が拡充されてございます。本格的に業務を始動することとなりましたので、御報告させていただきます。あわせて、専門委員の先生方の御指導・御支援をいただきますよう、よろしくお願いいたします。なお、私はこのたび、評価技術企画推進室長として実質的にこの室の業務全体の取りまとめを行うことになりました。どうぞよろしくお願いいたします。

二点目ですが、ワーキンググループの位置づけの整理とその設置についてです。参考の裏面

をご覧ください。食品安全委員会では、これまで既存の専門調査会の範囲を超えた特定の分野に関する審議を行う場合には、必要に応じて専門調査会の下にワーキンググループを設置し、分野ごとに高い専門性を有する科学者の先生方により、審議を行ってまいりました。

一方で、審議内容の専門性、複雑性がますます高まる中、より一層適切かつ迅速な評価が必要となってございますので、ワーキンググループでの調査結果を重視することが必要となってございます。このため、既存の専門調査会の範囲を超えた分野に関するワーキンググループについては、原則として食品安全委員会の直下に設置することとしまして、専門調査会と同等の位置づけとすることといたしました。

これに伴いまして、下の表の下段にございます※のある三つの WG、すなわち栄養成分関連添加物 WG、加熱時に生じるアクリルアミド WG 及び薬剤耐性菌に関する WG につきましては、食品安全委員会のもとに設置されることとなりましたので、あわせて御報告いたします。

以上でございます。

○鋤柄評価第二課長 それでは、続きまして、お手元の資料 1-1、1-2、1-3 の資料を御参照ください。まず、私のほうから御説明をさせていただきますが、ポイントのみ御説明させていただきます。

資料 1-1 をご覧ください。「食品安全委員会専門調査会等運営規程」でございます。規定の第 2 条にございますが、委員会に専門調査会を置き、これらの専門調査会の所掌事務は委員会の所掌事務のうち、それぞれ別表の右欄に掲げるということで一枚めくっていただきますと、四番目に動物用医薬品専門調査会がございます。

第 2 条の 3 でございますが、「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により専任をする」。

5 として、「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、職務を代理する」というように規定されております。

また、専門調査会の会議につきましては、第 4 条に、座長は専門調査会の会議を招集し、その議長となること。3 で、必要により、専門調査会に属さない専門委員あるいは外部の者に対し、専門調査会に出席を求めることができるといったような規定がございます。

次に、資料 1-2 「食品安全委員会における調査審議方法等について」でございます。

「1 基本的な考え方」でございますが、食品健康影響評価は、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に行われなければならない。また、当該調査審議に用いられている資料の作成に当該学識経験者が密接に関与している場合等、中立公正な評価の確保の観点から、当該審議に当該学識経験者が参加することが適当でない場合も想定されるというようなことで、調査審議への専門委員の参加につきましては、具体的に 2 番のところにございますが、(1) としまして、次に掲げる場合に該当するときは、当該委員を調査審議に参加させないということを規定しております。

具体的には、①、調査審議対象となる企業申請品目の申請企業もしくはその関連企業等から別表に掲げる金品等の授受があるといったような場合。②として、株式保有。③として、役員

等であるというような場合。④としまして、特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合といったような場合が決まっております。ページが変わりまして、⑤、リスク管理機関の審議会の長である場合。⑥、その他といったような場合が規定されておりますので、御留意をお願いいたします。

(2)でございますが、既に資料1－3のとおり、皆様方からは確認書を提出していただいております。

(3)でございますように、今後、事情が変わりまして、先ほど申しました(1)に掲げる場合に該当することとなったと思われる場合には、速やかに委員長あてにその旨を記載した確認書を提出いただくということになっておりますので、あわせてよろしくお願いいたします。

以上が専門調査会の運営等でございますが、本件につきまして、何か御意見あるいは御質問等はございますか。

では、ないようですので、ただいま御説明した内容について再度御確認いただき、また、御留意いただいて、専門委員をお勤めいただきたいというようにお願いいたします。

次に、議事(3)本専門調査会の座長の選出でございます。座長の選出につきましては、先ほどの議事の中で御説明したとおり、専門調査会に座長を置き、専門委員の互選により座長を専任することとされております。座長の互選につきまして、御意見、御推薦等があれば、御発言いただきたいと思いますと思いますが、いかがでございましょうか。お願いします。

○舞田専門委員 審議の継続性という観点を考えますと、これまでの審議経過をよく御存じであるということは当然のこととして、できるだけ再任可能な任期の長い方にお願いしたほうがよろしいのではないかと思いますので、私は青山先生を御推薦いたしたいと思います。

○鋤柄評価第二課長 舞田先生より、青山先生が適任ではないかという御意見をいただきましたのが、そのほかに御意見はございますか。お願いいたします。

○石川専門委員 今、舞田先生から青山先生のお名前が挙がったのですが、私も舞田先生と同じように、青山先生が適任ではないかと思いますので、推薦申し上げます。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。石川先生からも青山先生が適任であろうという御意見をいただきました。

そのほかでございますか。事務局のほう、本日欠席の委員から何か御意見等をいただいておりますでしょうか。

○高橋課長補佐 小川久美子専門委員から御意見をいただいておりますので、読み上げさせていただきます。

「動物用医薬品専門調査会の座長につきましては、御知見を豊富にお持ちであることから、青山博昭専門委員を推薦させていただきます。」

以上です。

○鋤柄評価第二課長 ただいま、舞田専門委員、石川専門委員、小川専門委員から、いずれも青山専門委員を座長にという御推薦がございましたが、いかがでございましょうか。御賛同される方は拍手をいただければと思います。

(拍手起こる)

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。それでは、御賛同いただきましたので、座長に青山専門委員が互選されました。

それでは、青山専門委員、座長席にお移りいただきたいと思います。

(青山専門委員、座長席に移動)

○鋤柄評価第二課長 それでは、早速でございますが、青山座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○青山座長 大役を仰せつかりました青山と申します。

正直に申し上げまして、私ごときで務まるかどうか極めて不安でございますし、できることなら、こっそり逃げ出したいというところが正直なところでございますが、お引き受けする以上は、先生方のお力をお借りいたしまして、精一杯努力する所存でございます。自由闊達かつ建設的な議論ができるように努力いたしますので、どうぞよろしく御協力をいただきますよう、お願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。青山座長には、よろしくお願いいたします。

ただいま座長が互選されましたが、次に、食品安全委員会専門調査会運営規程第2条第5項に「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とございますので、座長代理の指名をお願いしたいと思います。

これ以降の議事の進行は、青山座長をお願いいたします。よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここからの議事の進行を引き継がさせていただきます。ただいま事務局から御説明いただきました座長代理の指名であります。御欠席のところをまことに申しわけありませんが、これまでも座長の代理として御活躍いただきました小川専門委員をお願いしたいと思います。御承認いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、本来であれば、小川先生にもここで一言御挨拶をいただきたいと思いますところですが、本日は御欠席ということですので、次回にお言葉をいただくことにいたしまして、引き続き、議事を進行させていただきます。

それでは、早速ですが、事務局から専門調査会の審議事項について少し御説明いただけますか。

○高橋課長補佐 それでは、御説明させていただきます。資料2をご覧ください。動物用医薬品専門調査会では、先ほど説明がありましたように、抗原虫薬、ホルモン剤ワクチン等の動物用医薬品に係る食品健康影響評価について調査審議を行っております。なお、動物用医薬品のうち、抗菌性物質や飼料添加物と共通の物質、対象外物質、食品衛生法でヒトの健康に影響がないことが明らかである物質として厚生労働大臣が定める物質でございますが、これらについ

ては動物用医薬品であっても当該専門調査会ではなく、肥料・飼料等専門調査会で審議を行うこととしております。

具体的に評価すべき内容は、食品安全基本法の第 24 条に規定されておりました、資料の中段の 1 にありますとおり、まず、厚生労働大臣からの評価要請がございます。これにつきましては、食品衛生法に基づく食品中の残留基準の設定、いわゆる一日摂取許容量、ADI の設定ですが、これを行うこととしています。

次に、2 として、農林水産大臣からの評価要請でございます。医薬品医療機器等法に基づく動物用医薬品の承認等に伴う評価要請で、成分ではなく製剤として、つまり主剤の成分だけでなく添加剤等も含めて、その製剤が食品を介してヒトの健康に影響を与えるおそれがないかどうか等について評価を行っております。

このほか、一番下のパラグラフになりますが、法 24 条第 3 項に基づいて、任意で諮問される事項がございます。これは「これまでの事例」にありますとおり、例えば農水省からの動物用ワクチン添加剤として使用される成分の評価、これがこちらに当たります。

次に、資料 3 を御説明させていただきます。「『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』について」でございます。農薬等、これは農薬、飼料添加物及び動物用医薬品を指しますが、農薬等の食品中の残留基準は、原則として食品安全委員会のリスク評価を行った後に、厚生労働省において残留基準として設定されます。ですが、平成 18 年のポジティブリスト制度の導入の際に、一部の残留基準につきましては、食品安全委員会によりリスク評価を行わずに厚生労働省において国際基準等を参考にして暫定的に定められています。この、いわゆる暫定基準が定められた農薬等については、その後、食品安全委員会の評価を受けることとされておまして、当初、758 物質がございましたが、順次、評価要請を受けて評価を行っております。

資料 3 の 5 ページの②をご覧ください。本日は主要な評価手法のみ御説明させていただきます。「②リスク評価に用いる資料」なのですが、アに書かれていますとおり、「a 我が国政府機関が作成したリスク評価書」及び b、JECFA などの国際リスク評価機関や FDA とか EMEA などの外国政府機関のリスク評価書を基本としております。

イに記載している資料も適宜活用することとしていますが、日本における承認がなかったり、古い剤であったりして十分な適切な資料が存在しない場合も多い状況でございます。いずれにしても基本的には数多くの暫定基準が定められているものの評価を円滑に進めるために、先ほど御説明したとおり、国際機関や海外の主要国のリスク評価について、追認できるかどうかというような観点でのいわゆる評価書評価を行うこととしています。

なお、本日、後ほど御審議いただきますメチルプレドニゾロンとプレドニゾロンについても暫定基準の見直しに係る評価に該当しております。

次に、資料 4 をご覧ください。食品安全基本法では、リスク管理機関が食品安全委員会に評価要請しなければならない場合が定められております。例えば農水省が動物用医薬品の承認をしようとするような場合などが当たります。資料 4 では、食品安全基本法第 11 条の中で、食品

健康影響評価を受ける必要がない場合に該当する事例をまとめてお配りしております。

例えば 12 ページにありますように、動物体に直接適用しない動物用殺虫剤であって、用法・有効成分などの特性等から食用に供する動物等が暴露される可能性がないものの承認等を行うような場合などは、先ほどの評価を行うことが明らかに必要でない場合というものに該当いたします。

13 ページ以降は、ヒトの健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかである場合についての事例をまとめております。

最近の例ですと、27 ページの 2 行目にありますが、動物用ワクチンの添加剤として使用する成分について農水省から諮問を受けておりまして、例えば 1 と 2 は酵母に当たるのですが、国内や海外で食品添加物として使用されている成分等であって、ヒトへの食品健康影響は無視できることから、ヒトの健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当するとしております。

なお、この程度が明らか等に関する判断は、案件によって食品安全委員会のみにおいて判断される場合もありますし、このワクチン添加剤のように、本専門調査会に降ろして審議を行う場合もございます。各事例については適宜御確認いただければと思います。

次に、資料 5 をご覧ください。これまでも専門調査会の開催ごとに資料としてお配りしている意見聴取要請の状況でございます。10 月 8 日現在は農水省からの製剤の承認等に係る評価要請がない状況でございます。厚生労働省からの評価要請については、ほとんどが先ほどのポジティブリスト制度導入に伴う残留基準の見直しに係る評価要請となっております。

説明は以上でございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

ただいまの事務局の御説明につきまして、委員の先生方から何か御質問あるいはコメントがありましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。特にございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、議事の前に、食品安全委員会における調査審議方法等について、事務局から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 それでは、御報告いたします。本日の議事について、資料 1－3 にありますとおり、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ましたところ、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。

○青山座長 ありがとうございます。委員の先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 それでは、この点につきましては確認できましたので、議事に入りたいと思います。

メチルプレドニゾロン、プレドニゾロンの順になっておりますが、私は資料全体に目を通し

まして、プレドニゾロンのほうが資料が豊富でありまして、データも多いということから、先生方の御了解がいただけましたら、順序を逆転いたしまして、プレドニゾロンの議論から始めたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 資料は資料7と机上配布資料2、二つに分かれておりますが、こちらを御用意いただけますよう、お願いいたします。

資料の説明の前に事務局より、参考資料を保存しておりますタブレットを今回から御用意させていただきますので、こちらについて使い方等を御説明させていただきます。

○中村係長 それでは、タブレットについて御説明させていただきます。タブレットとタブレットの操作方法という一枚紙を御用意ください。

タブレットの丸いボタンを押していただきますと起動します。スライドさせまして、ロックを解除させます。右の列の上から四つ目に“iBooks”というオレンジ色のアイコンがありますので、その選択をお願いします。今こちらにPDFを四つ入れておりますが、上からメチルプレドニゾロンの参考資料の目次、参考資料、三つ目がプレドニゾロンの参考資料の目次、四つ目がプレドニゾロンの参考資料となっておりますので、四つ目のプレドニゾロンの参考資料の選択をお願いします。

今、選択した状態で画面の下にページが表示されているかと思いますが、こちらの帯のところを左右に動かしていただきますと、閲覧したいページが選択できるようになっております。また、その状態で今度は上段にライブラリというボタンがありますので、そちらを押していただきますと、先ほどのPDFの選択画面に戻ることができます。もしくは画面をつまむような操作をしていただくと、こちらの画面に戻ってまいりますので、御確認をよろしくお願いいたします。不具合等がございましたら、お知らせください。

以上です。

○福永評価専門官 それでは、評価書案の説明をさせていただきます。資料7のプレドニゾロンの3ページをお願いいたします。

このものでございますが、先ほど高橋課長補佐からありましたように、2005年に暫定基準が設定されたものでございまして、昨年の3月末に、その暫定基準の見直しに係る食品健康影響評価の要請があったものでございます。今回、初回の審議になります。

5ページ、「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございます。

用途ですが、ステロイド系の消炎剤でございます。一般名、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりです。

「7. 使用目的及び使用状況」ですが、プレドニゾロンはコルチゾン、コルチゾールよりも強い抗炎症作用を有しており、一方で鉱質コルチコイド作用が軽減された合成副腎皮質ホルモン剤でございます。1955年に米国のシュリング、現在のシュリング・プラウ社によって開発がされております。作用メカニズムとしましては、グルココルチコイド受容体にリガンドとして結合して、炎症反応、免疫系、糖新生等に関与するタンパク質の遺伝子発現を調節することに

よって、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示すとなっております。

29 行目からは、海外の状況でございます。動物用医薬品としまして、注射剤が使われております。ヒト用医薬品としましても、アルコール遊離体のもの、あるいは各エステル体のものが注射剤として使用されております。

6 ページ、日本における状況です。日本におきましても、牛あるいは馬、豚に対して注射剤がございます。ヒト用医薬品としても経口剤のほかにエステル体の注射剤がございます。今回、ポジティブリスト制度に伴う暫定基準値があります。

7 ページからの「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございますが、ここから残留の手前までは、こちらの机上配布資料 2 のほうで御説明させていただきます。

机上配布資料 2 の 7 ページと最初になってございますが、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございます。この評価につきましては、EMA (EMEA) の評価書、動物用医薬品再評価資料等をもとにまとめております。

5 行目から、石川先生からコメントをいただいております。今回の剤のものについて、例えばエステルが多いのですが、それについて名称をいただきました。この評価書全体、メチルプレドニゾロンも含めて、同じようにこういう書きぶりに統一したほうがよいのではないかというコメントですので、そうさせていただければと思います。修正が間に合っておりませんので、調査会の終了後、この評価書を整理するときには反映させていただきます。

8 行目から「(1) 薬物動態試験」でございます。この報告は EMEA の評価書によるものですが、数種の動物種における試験から、エステルのは遊離アルコールに比較的速やかに変換されるという内容です。

13 行目から、ラット、ウサギ及びイヌを用いたプレドニゾロンあるいは酢酸エステルのを静脈内、筋肉内に投与して薬物動態試験が実施されております。遊離アルコールを静脈内投与したときの $T_{1/2}$ はラットで 60 分、ほかの動物種でも大体 60 分前後で動物種間での差はないということです。酢酸プレドニゾロンのほうの静脈内投与では、 $T_{1/2}$ はラットで 100 分、ほかの動物種でもエステルのもよりも長くなっておりまして、消失速度が比較的遅いとなっております。

21 行目からの筋肉内投与ですが、同じような動向がみられております。また、静脈内投与よりも筋肉内投与のほうが消失は遅いという結果です。

26 行目からは、酢酸エステルのを筋肉内投与したものでございます。ラットの結果ですが、主に分布を調べておりますが、結果を次のページの表 1 にまとめております。投与後時間ということで、1 時間後の結果では、肝臓、腎臓、脾臓、下垂体、若干、下垂体と脾臓が酢酸エステルのもので遊離アルコールのもので順位が入れ替わっておりますが、ほぼ同じような分布の仕方をしております。投与 48 時間後では、肝臓、腎臓で若干残っておりますが、ほかではゼロという報告になっております。

「(3) 薬物動態試験 (牛)」でございます。乳牛に乳房内投与したという試験です。

9 行目にありますが、非活性代謝物としてプレドニゾンが認められたとなっております。

15 行目からの「(4) 薬物動態試験 (馬)」です。これは 14 日間経口投与をして実施されておりますが、各パラメーターが 18 行目からございます。 $T_{1/2}$ につきましては、3~3.2 時間となっております。

24 行目からも、プレドニゾロン、不活性代謝物と言われるプレドニゾン投与したときの動態が調べられております。

次のページの 3 行目から、プレドニゾロンの経口投与群では、プレドニゾロンは比較的速やかに吸収され、最高濃度は 45 分以内にみられる。

6 行目、プレドニゾンのほうでは、血中で少量認められる。このプレドニゾンを投与したときでは、プレドニゾロンは 1 例を除いて検出はされないという結果です。

9 行目、プレドニゾロンを錠剤又は液剤で投与したということですが、このときのバイオアベイラビリティはそれぞれ 65%及び 56%とのことでした。

14 行目から、馬に静脈内投与、あるいは 4 日間の経口投与をして、薬物動態が検討されております。

19 行目にありますが、経口投与時の吸収は比較的速やかで、吸収率は 44%であったとなっております。

24 行目からの試験も、馬に経口投与あるいは筋肉内投与をして、薬物動態試験が実施されております。筋肉内投与時の $T_{1/2}$ は 14 時間という結果になっております。また、1.0 mg 投与のときは $T_{1/2}$ は 39 時間という結果になっております。

33 行目からの経口投与時の試験ですが、剤の形態によって若干異なっております。錠剤投与時の $T_{1/2}$ は 2.6 時間、ゲル剤では 4.5~5.5 時間となっております。

39 行目からは、馬にそれぞれのエステル体、あるいはほかの合成副腎皮質ホルモンであるデキサメタゾンなどを投与したときのデータになっております。

プレドニゾロンについて報告があるのですが、次のページの 3 行目、筋肉内投与では、プレドニゾロンは速やかに吸収されたとなっております。

「 $T_{1/2}$ は短く」とあって、4 行目にも「 $T_{1/2}$ 」とございまして、これを読むと数値が二つ出てきてしまって正確ではないので、原文を確認しましたところ、3 行目の $T_{1/2}$ につきましては、“half-life of absorption”とございましたので、恐らく吸収されている時期込みの $T_{1/2}$ なのだと思います。記載ぶりは、 α 相の半減期と言ったほうがよいのでしょうか。この $T_{1/2}$ の記載ぶりについて御助言いただけますと幸いです。

バイオアベイラビリティにつきましては、91%。

4 行目の $T_{1/2}$ につきましては、“apparent $t_{1/2}$ of elimination”とありましたので、見かけの消失半減期になると思いますが、こちらについては静脈内投与よりもやや長いとなっております。

7 行目から、これは馬に混餌投与あるいは筋肉内投与したときのデータです。尿中代謝物について報告されておまして、プレドニゾロン、20 β -ジヒドロプレドニゾロン、20 β -ジヒドロプレドニゾンというものが報告されております。

13 行目、こちらも馬の試験です。静脈内、筋肉内投与時のバイオアベイラビリティにつきま

しては、100%という報告です。

17 行目は、豚のデータになります。プレドニゾロン、遊離アルコールのものと、リン酸プレドニゾロンをそれぞれ皮下投与して実施されております。表 2 が遊離アルコール投与時の個体別のデータになっておりますが、早いもので 10 分、比較的ゆっくりなものでも 30 分前後で、かなり高めの値が出ているとなっております。

表 3 ではプレドニゾロンとリン酸プレドニゾロンとエステル体の両方を測定しているのですが、遊離アルコールのほうが高く報告されております。したがって、血清中のほうではエステルが外れたものが早く、この試験では多く検出されているというような内容になっております。

2-11 とページ数があります 7 行目、「(6) 薬物動態試験 (ヒト)」のデータです。

まず「① 吸収」でございます。9 行目からありますが、プレドニゾロンの投与による血中濃度の日内変動、これは内因性のヒドロコルチゾンに依存するということです。

13 行目、経口投与時のバイオアベイラビリティについては用量依存的で、10 mg 投与時では 60～92%であったとなっております。

2-12 ページの 1 行目です。こちらはプレドニゾロンが結合する血漿タンパクについての報告です。これらにはトランスコルチンとアルブミンがあるということです。

3 行目、波線がございます。こちらは訳についてお伺いをさせていただいております。宮田先生から、この表現でよいのではないかといただいております。プレドニゾロンと血漿タンパクの結合は、ヒドロキルチゾンと結合部位で競合拮抗するという内容です。

7 行目から、これもヒトのデータでございます。コハク酸ナトリウムエステルのもを筋肉内投与したということですが、このときの半減期、 $T_{1/2}$ ですが、約 30 分ということです。コハク酸ナトリウムエステルのは、血中でプレドニゾロンに変換される。血中のプレドニゾロン濃度はエステルのもよりも約 30 分遅れて最高に達するという結果です。

14 行目は、リン酸エステルの注腸単回投与をしたという結果です。各パラメーターは記載のとおりでございますが、 $T_{1/2}$ は 2.46 時間となっております。

19 行目からは、山添委員からいただいた文献を追加したものでございます。理想体重の 133%を超えている男性と、それを超えていないような正常な体重の男性にリン酸ナトリウムエステルのものを静脈内投与したときの薬物動態パラメーターが検討されております。この試験では、総プレドニゾロンと遊離プレドニゾロンの両方が測定されております。

結果は表 4 にございます。値的には、総プレドニゾロンが遊離のものよりも高く出ておりますので、結合が高いため、このようになっているのではないかと思います。肥満男性と正常体重の男性を比較した場合には、パラメーターにほとんど差はない。若干、正常体重男性のほうが $T_{1/2}$ が長めで、ほとんど変わらないというような内容になっております。

2-13 ページの 2 行目、「② 分布」です。授乳女性に投与したときの内容です。乳汁移行があるということで、投与量の 0.14%が移行したということです。

7 行目からは「③ 代謝」ということで一般的な内容になっておりますが、主に肝臓でプレ

ドニゾロンはプレドニゾンに代謝される。尿中代謝物としては、遊離型プレドニゾン、20 β -ジヒドロプレドニゾロン、20 β -ジヒドロプレドニゾン、ヒドロコルチゾンがあったということです。

12 行目、哺乳類では、プレドニゾロンはプレドニゾンに可逆的に代謝される。先ほどの内容とほとんど重複しております。

12～14 行目の内容でございますが、プレドニゾロンのほうがプレドニゾンよりも濃度が高かったというような内容なのですが、どこを測定したのかということが明確に書かれていなかったもので、取り扱いについて【事務局より】という 19 行目からのボックスでお伺いさせていただいております。

宮田先生からは「どこの組織の濃度か分からないので削除してよいと思います」というコメントをいただいておりますので、削除しております。

15 行目、静脈内投与時の尿中代謝物について報告がございまして、これは 6 β -プレドニゾロンというものが投与量、投与経路に非依存的ですが、検出されております。

この 6 β -プレドニゾロンでございますが、こちらも 19 行目の【事務局より】に、これはヒドロキシプレドニゾロンと考えてよいのかお伺いをさせていただいております。

石川先生からは、6 β -ヒドロキシ体ということでよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

また、一枚めくりましたところに別紙 1 で代謝物名称及び略称を載せさせていただいているのですが、こちらにつきましても、石川先生から修正等をいただいております。

戻りまして、2-13 ページの「④ 排泄」でございます。経口、非経口投与、こちらはまとめて報告になっているのですが、投与量の 90%以上が尿中、1～2%が糞中という報告になっております。

残留試験につきましては、資料 7 のほうに戻らせていただきます。資料 7 の 13 ページをお願いいたします。

資料 7 の 13 ページの 26 行目からが「(1) 残留試験 (牛、乳)」です。まず一つ目は、乳房内投与したときの乳汁中の濃度が測られております。基本的には、投与量の 0.045～1.42%が排泄されて、全組織中に関しては 4 日以降で定量限界未満となっております。

33 行目からの試験も牛に乳房内投与したときの残留試験になります。こちらでも血中の濃度が測られておりますが、投与 4 日後以降でも定量限界未満となっております。

5 行目から、牛に、これも乳房内投与で実施されて、乳汁中のものが測られております。この乳汁試験ではプレドニゾン、ヒドロコルチゾンについても検出を試みているのですが、いずれも検出限界未満という報告になっております。

15 行目からのボックスですが、EMA の評価書には、これ以外にも試験が記載されておりましたが、投与回数ですとか、いつの時点の濃度なのか。こういったことが確認できないようなものでございましたので、この評価書案には載せておりませんということをお知らせしております。

14 ページの 17 行目から「(2) 残留試験 (豚)」です。交雑種にプレドニゾロンを皮下投与を単回で行っております。投与部位の筋肉については投与 10 日後で 4 分の 1 例、投与 20 日後で全例が定量限界未満となっております。そのほかの組織につきましては、投与 10 日後で定量限界未満となっております。

25 行目からは「(3) 残留試験 (馬)」です。単回皮下投与をして実施されておりますが、肝臓では 7 日後以降に定量限界未満になっているのですが、それ以外の組織については投与 60 日、この試験は 7 日と 60 日と測定時点がとても開いているのですが、60 日以降で定量限界未満になったという内容となっております。

15 ページの 4 行目からも馬の試験、これは 14 日間の経口投与で実施されております。

8 行目にありますが、最終投与 1 日後の濃度が最も高かったとなっております。特に腎臓が一番高い値を示しております。

14 行目からの試験、これもカプセル剤という形で同じように経口投与で実施されているのですが、こちらにおいても最終投与 1 日後の濃度が最も高い。それから、腎臓において高めの値が出ているということが確認できます。

残留マーカーにつきましては、プレドニゾロンは各動物種において非活性化合物に代謝されてプレドニゾンになるという報告があるので、EMEA はプレドニゾロンを残留マーカーと判断しております。

以上、残留までお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ちょっと資料の見方が複雑で申しわけありませんが、前半部分が机上配布資料 2、後半部分の数ページが資料 7 の順でみていただきました。今は事務局より、残留マーカーのところまでの御説明をいただきました。順に追いかけていって御意見を伺っていきたいと思いますので、机上配布資料 2 にお戻りいただいて、冒頭の部分、石川先生から命名法についてコメントをいただいておりますが、先生方、ここについてはこの方法でよろしいでしょうか。石川先生、何か補足はありますか。ここは簡単でよろしいですか。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 では、このように以後は評価書を修正いただくとして、順に薬物動態から始まりまして、机上配布資料 2 の 2-8、2-9 くらいはよくて、2-10 ページの冒頭ですね。先ほど事務局からも少し指摘がありましたが、 $T_{1/2}$ について、3 行目、4 行目、5 行目のあたり、一つ目の $T_{1/2}$ はどうも“absorption”で吸収に関する $T_{1/2}$ らしい。4 行目の冒頭に出てくる $T_{1/2}$ は見かけ上の排泄に関する $T_{1/2}$ らしいということで、もう少しよい表現があれば、御指摘願いたいということだったかと思いますが、このあたりについて先生方から御意見はございますか。

宮田先生、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 値が二つで全然違っているのです、違うものをみているのだと思います。吸収の $T_{1/2}$ と見かけ上のということで区別をつければよいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生、何かありますか。

○石川専門委員 原文をみると、確かに“half-life of absorption”と書いてありますので、同じ $T_{1/2}$ という語を使わないで、“吸収半減期”というような単語をお使いいただければ、誤解をされないで済むと思いました。よろしければ、そのような形でお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると、ここの文章は、吸収半減期は短く、バイオアベイラビリティは云々であった。その次の $T_{1/2}$ は、そのままいけば、通常の $T_{1/2}$ ということで、そのほかの先生方はどうでしょうか。石川先生の御指摘どおりの文案でよろしいでしょうか。では、ここのところは最初の $T_{1/2}$ を吸収半減期に直すということで。

○福永評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○青山座長 よろしく願いいたします。

それから、このページをずっとみていきますと、引き続き、薬物動態試験の豚が来ておりまして、表が二枚あります。このあたりにつきまして、先生方は特によろしいでしょうか。

引き続き、2-11 ページからヒトの薬物動態試験に入っておりまして、2-12 の 5 行目、事務局から波線部の表現について、波線部の表現というのは 3~4 行にかけて「プレドニゾロンの血漿タンパクとの結合は、内因性ヒドロコルチゾンと結合部位で競合拮抗した」という表現ですが、ここについて、宮田先生からはこの表現でよろしいのではないかというコメントをいただいております。その他の先生方、もし何かコメントがあれば頂戴いたしますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、これはこのままとして、引き続き、ヒトの話が出てきます。19 行目から、山添先生から御提示いただいた文献に沿っての記載が追記されてございます。このあたりの表現あるいは表を含めて、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 本文中ではないのですが、脚注に理想体重のことが書いてありまして、これはポンドで書いてありますが、もしこのまま評価書に載せるのであれば、キログラムに換算をして載せておいたほうがわかりやす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。実はどなたからも意見がなければ、そこは私も気がついていまして、これは私の記憶違いかもしれませんが、1 lb は約 450 g のことだと思いますので、110 lb は 50 kg くらいですよ。これはどこの国のデータかはわからないのですが、理想体重が随分低いなという気がいたしますが。

○石川専門委員 この原文の 110 lb と書いてあるところには、身長が何フィート以下と書いてあったのですね。ですから、押さえるのであれば、そここのところも一緒に書いておいたほうが、今のような軽いという印象はなくなるかもしれません。

○青山座長 ありがとうございます。事務局。

○福永評価専門官 調べまして、身長幾つ以下で、その理想体重が幾つで、括弧でキログラム換算で、何とか相当みたいな感じで入れさせていただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。よろしく願いいたします。

○吉田敏則専門委員 一点だけ。今、肥満の指標は BMI ですよね。本当だったら、そちらの表

現がよいのですが、ここからそういった数値を読み取るのは難しいのでしょうか。

○青山座長 1984年のころはBMIはなかったかもしれませんが、事務局、いかがでしょうか。

○福永評価専門官 もう一回文献を確認しまして、出せそうであれば、提示させていただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、このあたりは後ほど、座長預かりということで頂戴して、事務局と議論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。

議論の途中ではありますが、今、石塚先生がお見えになったのですが、事務局、どういたしましょう。このまま続けますか。

○高橋課長補佐 では、調査審議の途中ではございますが、石塚先生を御紹介させていただきます。

新任の専門委員でいらっしゃいます石塚真由美先生でございます。御挨拶を一言いただければ幸いです。

○石塚専門委員 北海道大学獣医学部毒性学教室の石塚と申します。

本日は所用で遅れまして、大変申しわけありません。今後ともどうかよろしくお願い申し上げます。

○青山座長 石塚先生、どうもありがとうございます。

では、このまま議事に戻ってよろしいでしょうか。申しわけありません。石塚先生、今、机上配布資料2の12ページというあたりの議論をしております。よろしくお願いいたします。

それでは、先ほどの脚注の理想体重のところにつきまして、少し事務局と協議させていただきます。

2-13ページに入りまして、分布、代謝のあたりで、13ページの12行あたりからですか。事務局から、この部分はどうかというところで、宮田先生からは、どこの組織の濃度かわからないので削除でよいのではないかと御意見を頂戴しております。このあたりはよろしいでしょうか。

さらに6β-プレドニゾロンというところですが、これも石川先生から、恐らくこれでよいであろうというコメントを頂戴しております。このあたりにつきまして、皆様、御異議はございませんでしょうか。

○福永評価専門官 「ヒドロキシ」が抜けてしまっているので、ヒドロキシ・・・という形で適宜修正させていただきます。

○青山座長 では、事務局、よろしくお願いいたします。

続いて、排泄、残留試験、別紙1の表は石川先生から御指摘いただいた形で修正がなされております。このあたりは何か追加のコメントはございませんか。

それでは、このようにさせていただきまして、ここから資料7に戻っていただいて、残留試験です。残留試験につきましては、牛、乳と来まして、14ページの中ほどで、**EMEA** 評価書のパラグラフ 22 はよく記載がわからない部分があるので削除ということですが、評価書評価ではありますが、記載の意味がわからないところを削除という点について御了解いただけますで

しょうか。ありがとうございます。

豚の残留試験、馬の残留試験と続いております。

最終的に 15 ページに行きまして、残留マーカ―としてはプレドニゾロンそのものでよいというような結論まで来ております。ここまですつきまして、今ざっと流してしまいましたが、何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、ここまでよいとして、遺伝毒性から事務局、説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 資料 7 の 15 ページの 27 行目から「3. 遺伝毒性試験」でございます。プレドニゾロンの遺伝毒性試験結果は表 5、表 6 にお示ししております。各種試験でございますが、DNA 切断試験、マウスリンフォーマ細胞を用いたもので陽性、それ以外の試験では陰性となっております。

また、表 7 がございますが、こちらは代謝物であるプレドニゾンについての遺伝毒性結果です。*in vitro* と *in vivo*、1 試験ずつのみの報告ですが、いずれも陰性となっております。

この遺伝毒性試験のまとめでございます。15 ページの 36 行目からありますが、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と考えられたとなっております。修文につきましては、能美先生からいただきました。

16 ページの 7 行目から「4. 急性毒性試験」でございます。LD₅₀を表 8 に示しております。経口投与によるものがマウスのものしかないのですが、1,680 mg/kg 体重となっております。皮下では、Sherman マウスではとても高いのですが、ラットでは 147 mg/kg 体重とあるので、種差がどの程度あるのかわからないというのがございます。

16 行目からは「5. 亜急性毒性試験」でございます。SD ラットを用いて 63 日間又は 151 日間の投与をして行われております。

17 ページの 2 行目から所見でございますが、投与期間が明確に書かれていないので、どちらの投与期間でみられた所見かわからない状況です。0.6 mg/kg 体重/日で体重増加量の減少、摂餌量の減少、WBC の減少、胸腺、脾臓、副腎重量の減少が認められております。

6 mg/kg 体重/日が最高用量になりますが、こちらで軽度から中等度の骨髓細胞の減少が認められております。

EMEA は、これについては NOEL を設定しておりません。

9 行目から、現時点の案として、LOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日としております。

12 行目からの【事務局より】のボックスがございます。①の波線部、5 行目にありますが、こちらについてですが、小川先生から、骨髓細胞の減少ではいかがでしょうかといただいております。島田先生からも同じように、この表現で同意いたしますというコメントをいただいております。

②としまして、影響が認められた投与量の投与期間が不明ということで、参考資料にすべきかどうかの御検討をお願いしております。小川先生からは、動物数も不明、詳細についても言及困難。島田先生からも、不明なところが多いので、NOAEL の設定は困難ではないかというコメントです。最終的に、これは参考資料とすべきかの御判断をお願いいたします。

14 行目から「(2) 6 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)」が実施されております。

17 行目、5 mg/kg 体重/日の体重増加量の減少があります。

19 行目、尿検査項目の影響が報告されておりまして、用量依存的な尿量の増加、尿中ナトリウム、カリウム濃度の上昇、尿比重量の低下がございます。2.5 mg/kg 体重/日で影響がみられたという内容です。

22 行目から、病理組織学的検査でございます。こちらは対照群を含む全ての投与群と記載していたのですが、資料を確認しましたところ、EMEA 評価書の原文では、“treated dogs”とございましたので、対照群は含まないのではないかと考えております。全ての投与群において、と修正をさせていただければと思います。

所見としましては、肝臓におけるグリコーゲン沈着、副腎皮質の萎縮ということです。

25 行目、EMEA のほうの結果ですが、これについては NOEL を設定していないという結論です。

18 ページの 2 行目から【事務局より】とございます。この試験の取り扱いについて、お伺いさせていただいております。ただ、対照群についても病理所見が得られたという前提でお伺いをしてしまっているので、各先生から参考資料にしたほうがよいのではないかというコメントをいただいております。そのため、参考資料として脚注 7 番、雑種で動物数も不明であるということを理由に参考資料としております。御確認をお願いいたします。

18 ページの 4 行目から「(3) 亜急性毒性試験 (ウサギ、筋肉内投与)」です。こちらは筋肉内投与で実施されておりますので、参考資料としております。理由としては、経口投与の試験ではないということを理由にしております。

この試験ですが、0.5 mg/kg 体重/日で肝臓毒性がみられたとなっております。ほかの試験でも投与量が一番小さいのがウサギの筋肉内投与の試験となっておりますので、EMEA は、ウサギはこの影響に対して最も感受性が高いという判断をしております。

「(4) 亜急性毒性試験 (モルモット、筋肉内投与、飲水投与及び混餌投与)」でございます。投与期間がそれぞれ筋肉内、飲水、混餌投与で異なっておりますが、記載のとおりの方法で実施されております。

15 行目、1 mg/kg 体重/日で体重増加量の減少。骨ミネラル濃度の低下があったということですが、1 mg/kg 体重/日は恐らく飲水投与での結果なのではないかと思うのですが、骨ミネラル濃度の低下については、投与経路については記載がなく、不明な状況です。

Ht、Hb の上昇については削除でよいと、吉田敏則先生から修正をいただいております。

19 行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」です。プレドニゾロンは IARC による発がんリスクの分類はなされておられません。プレドニゾン、この代謝物に当たるものですが、こちらについてはクラス 3 に分類がされております。

25 行目から、EMEA の評価書からになりますが、「(1) 18 か月間発がん性試験 (ラット)」ということで報告がなされております。これは雌のみですが、SD ラットを用いてプレドニムスチン、これはプレドニゾロンとクロラムブシルという抗がん剤の等量エステル体ということ

ですが、それとプレドニゾロン単体あるいはクロラムブシル単体を 18 か月間投与して発がん性の比較を行ったというものですが、19 ページの 1～2 行目にかけてありますように、プレドニゾロンの単体を投与しているのですが、投与回数が月に 1 回、2 回、4.5 回、9 回ということで、毎日という形での実施ではございません。

また、投与経路につきましても、“administrated”という書きぶりで、実際の投与経路が明確に記載されていないという状況でございます。

ですので、この試験につきましては、脚注 10 という形で、投与経路が不明であること等から参考資料としたとさせていただきます。ボックスにありますように、各専門委員から賛成の同意をいただいております。

この試験でプレドニゾロン単体の投与では、腫瘍の増加、特にクロラムブシルやプレドニムスチンを投与したときにみられた腫瘍と同じタイプの増加はみられなかったというような結果です。

発がん性試験までは以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここまで議論をしたいと思います。ちょっと面倒な問題が出そうです。さかのぼりまして、まず遺伝毒性につきましてですが、能美先生から少し修文をいただいております。ざっとみると 16 ページ、DNA 切断試験だけが陽性ということになっておりますが、結論としては問題となる遺伝毒性を示さないと考えられるということですが、このあたりは石川先生、いかがでしょうか。

○石川専門委員 DNA 切断試験で確かに陽性にはなっていますが、能美先生からのコメントもそうですが、用量が不明であるということと、ヒトのほうでは陰性になっているということなので、このとおりの記載で構わないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

遺伝毒性がないということですが、この点についてはほかの先生方、よろしいでしょうか。

次は 16 ページに行きまして、急性毒性、亜急性毒性です。急性毒性は特に問題ないと思いますが、よろしいですね。

亜急性毒性について、事務局から幾つかお尋ねしております。まず簡単なほうから行きますと、5 行目の「骨髄細胞の減少」という用語につきましては、吉田敏則先生、これで同意いただけますか。そうすると病理の先生方は、これでよろしいとおっしゃっていただいていると理解いたします。

二つ目のこの試験自体、投与期間が余りよくわからない。どちらの話をしているのかがよくわからないということから参考資料とすべきでしょうか、いかがでしょうかというような質問が出ております。ここは島田先生と吉田敏則先生と両方にせつかくですので、一言ずつお考えをお伺いしたいと思うのですが、島田先生、こちらにお書きいただいたとおり、NOAEL の設定は無理ということですか。

○島田専門委員 このとおり、投与期間、匹数という非常に大事なところが不明なので、困難

かなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、この辺は。

○吉田敏則専門委員 あと性別も不明ですか。

○福永評価専門官 性別も不明になっております。

○吉田敏則専門委員 それも入れていただいたほうがよいと思います。

○福永評価専門官 わかりました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、これを参考資料ということにしていると、9～11 行目の LOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日と設定したということは削除せざるを得なくなるということだと私は理解しますが、経口投与の試験が少ない中で、なかなか痛いのでありますが、やはり救いようがないというところで、ほかの先生方も同じような御意見でしょうか。

では、事務局、ここは残念ながら参考資料ということできたいと思います。

続きまして、14 行目からですね。今度はイヌの 6 週間亜急性毒性試験です。

22 行目、先ほどの事務局からの説明にありましたように、対照群を含む全ての投与群においてというところは誤訳であると思われるので、この「対照群を含む」という文言を削除させていただきたいということですが、この点については御了解いただけますでしょうか。

○吉田敏則専門委員 それは本文のほうに書いていなかったということですか。例えばグリコーゲンの蓄積などは割と対照群のイヌにもよくある所見なのですが、そういう意味合いだったのかなと読んでいたのです。

○福永評価専門官 タブレットのプレドニゾロンの資料の 56 ページになります。そこには“At necropsy, glycogen deposition in the liver and adrenal cortical atrophy were found in treated dogs.”という書き方になっております。“treated dogs”なので基本的には投与群なのかなと思っているのですが。

○吉田敏則専門委員 わかりました。

○青山座長 よろしいでしょうか。では、ここの文言は削除ということでお願いいたします。

18 ページのボックスにあります。雑種を用いた試験であって、しかも 1 群当たりの動物数が少ないということから、LOAEL の設定は困難であるのではないのでしょうかという意見が病理の先生方の統一的な見解かと思いますが、ほかの先生方、何か御意見はございますか。あるいは病理の御専門の先生方、追加のコメント等がありましたら。特にございませんか。

そうしますと、この「(2) 6 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)」も参考資料として扱うということでもまいりたいと思います。

18 ページ、亜急性毒性のウサギ、これも筋肉内投与なので参考資料ではありますが、ウサギが最も感受性が高いであろうということを記載しております。

亜急性毒性試験のモルモットですが、こちらについても 15 行目、1 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加量の減少が認められたという部分は、恐らく飲水投与試験の結果であろう

と思われますが、ここについては吉田敏則先生にも、この前後を修文いただいております。書けないことは書けないので、この程度の表現でやむを得ないかなと思うのですが、どなたか、もしもコメントや御意見がございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

では、引き続き、「6. 慢性毒性及び発がん性試験」に移ります。

25 行目から、18 か月間発がん性試験。これも参考資料になっておりますが、最後のコメントのところで事務局からボックスですね。投与経路が不明であること。実験動物に雄が用いられていないこと等の理由で参考資料としましたということについて、吉田敏則先生、小川先生、島田先生から同意いただいております。そのほかの先生方、何かこの点について御疑問あるいは御意見がございましたら、お願いしたいと思います。

○吉田敏則専門委員 表現で確認なのですが、19 ページの 3 行目の「4 種類の異なる腫瘍の増加」というのは原文どおりなのですが、次の同じ表現の「4 種類全て」というのが原文だとタブレットの 58 ページの一番下になるのですが、“any tumour type”となるのですね。4 種類なのか、いかなるタイプのものものという意味なのか、確認をしていただいたほうがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。私も今タブレットを開きましたが、58 ページの一番下のパラグラフ、12 パラグラフの最後のセンテンスですね。“Administration of prednisolone alone did not increase the incidence of any tumour type”と書いてあります。

その前のセンテンスでは、“in 4 different tumour types”とあるのですが、この四つのいずれにもと続けて読むべきか。あるいはそうではなくて、もちろんこの四つもなかったのだが、あらゆるタイプの腫瘍はなかったので、日本語の表現としては例えば、いずれのタイプの腫瘍の増加も認められなかったというような文言が適切ではないかという御指摘と理解してよろしいでしょうか。いかがでしょう。後者のほうがよいように私は思いますが、四つだけに限定すべきであるというような解釈の先生はいらっしゃいますでしょうか。

○吉田敏則専門委員 “the”がついているからですかね。“the incidence”。

○青山座長 この定冠詞は incidence にかかっているだけで、any...、後ろにはかかっていないように私は直感的に読んだのですが、いかがでしょうか。石川先生。

○石川専門委員 この実験そのものはプレドニゾロンに発がん性がないということを言いたいのだと思います。実際にそのための実験ではなくて、そうではないところから持ってきているのかと推察しているのですが、結果的にはプレドニゾロンにはどのような腫瘍も発生しなかったということを言いたいセクションだと思いますので、私は 4 種類ということには限定しないほうがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

もしも石川先生の御意見に強い反対がなければ、少し修文したいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○石川専門委員 追加でよろしいですか。今のところで、参考資料の 18 ページの 26 行目に関して原文を読んでいて思ったのですが、このプレドニムスチンというのが等量エステル体とい

う言い方は特にここではしてなくて、クロラムブシルのプレドニゾロンエステルという書き方になっております。

“equivalent”という言葉がここにはあるのですが、これはこの実験で実施したのが、まずプレドニムスチン、それから、プレドニムスチンの用量と等量に相当するそれぞれの単剤、つまりプレドニゾロンとクロラムブシルの単剤。そして、もう一つ、実はその二つを“unlinked”と書いてあるのですが、別々に、でも同時に、くっついたものではなくて、等量に相当する2種類の単剤を同時に投与したという、全部で4種類の条件について実験をしているように、この文章からは読めると思いますので、整理していただいて、それで結局は抗がん剤のクロラムブシルが含まれた条件だけで腫瘍が観察されて、プレドニムスチンのうちの、プレドニゾロン由来の腫瘍はないという、そういうふうな読み方をすればよろしいかと思いますので、よろしくをお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの石川先生の御指摘に沿って少し修文が必要だと思いますが、ここは今ささっと文章は出ませんので、少しお預かりいただいたほうがよろしいですか。後ほど参考の文案を頂戴することはできでしょうか。申しわけございません。

では、事務局、ここの部分は後ほど。

○福永評価専門官 相談しながら直させていただきます。

○青山座長 よろしく願いいたします。

そうしますと、これで一とおり長期毒性試験までが終わりました。そのほかにここまでの部分で追加の御意見はございますか。ありがとうございます。

それでは、今度は生殖発生毒性から、事務局、お願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、19 ページの8 行目からが、「7. 生殖発生毒性試験」でございます。

(1) でございますが、SD ラットにファルネシル酸エステルのを皮下投与して実施されております。投与期間は雄で交配前 63 日間、雌で交配前 14 日から妊娠 7 日までとなっております。

13 行目からのボックスで、青山先生からコメントをいただいております。この試験では胎児毒性ではなく、生殖毒性を評価しているというコメントでございます。

14 行目から結果でございます。0.2 mg/kg 体重/日以上 of 雄、1 mg/kg 体重/日の雌で脱毛、0.2 mg/kg 体重/日以上で胸腺の萎縮が報告されています。1 mg/kg 体重/日のほうでは雌雄において体重増加量及び摂餌量の減少も認められております。

19 行目、発情周期、受胎能、こういったパラメーターに関して影響はないという報告になっております。胎児奇形、変異の出現頻度についても投与の影響はないとなっております。

EMA は、この皮下投与の試験でございますが、NOEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定しております。

青山先生から 24 行目のボックスにありますとおり、コメントをいただいております。この

試験では生殖毒性を評価しているので、催奇形性の有無は判断ができませんという指摘でございます。

26 行目からが、SD ラットに同じくファルネシル酸エステルのを皮下投与して実施されている生殖発生毒性試験でございます。雌の妊娠 7～17 日まで投与が行われておりまして、一部は途中で安楽死措置をして胎児を評価、残りの動物に関しては自然分娩させて児動物の特に行動、発達に関する影響を評価したということです。

20 ページの 5 行目からボックスがございますが、青山先生から、試験の結果から少なくとも用いた動物数がわかるので、それは記載しておいたほうがよいというコメントをいただいております。

6 行目から結果でございます。母動物のほうで体重増加量、摂餌量の用量依存的な減少がございます。催奇形性、胎児毒性はなし、児動物の生存率、生後発達、こういったものについても投与の影響はないという結果になっております。

12 行目からが SD ラットを用いて、これはプレドニゾロンになっておりますが、経口投与による発生毒性試験が行われております。投与は妊娠 6～15 日となっております。30 mg/kg 体重/日で胚吸収率の増加、胎児体重の減少が認められております。同投与量群で 2 例の胎児奇形が報告されております。EMA はこの試験について、NOEL を 3 mg/kg 体重/日と設定しております。

22 行目から「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は」とございますが、30 mg/kg 体重/日で胚吸収率の増加、胎児体重の減少、こちらは修正が間違っていない。「減少したことから」となっておりますが、「減少が認められたことから」と修正させていただきます。NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定しております。

催奇形性は認められなかったとしておりますが、26 行目からの【事務局より】のボックスで、このみられた奇形の取り扱いについて、お伺いさせていただいております。渡邊先生、青山先生からは、背景データあるいは単発の偶発性のものと考えられるので、催奇形性は認められなかったという判断でよいというコメントでございます。

21 ページ、(4) ですが、SD ラットに皮下投与をして発生毒性試験が実施されております。この試験ではプレドニゾロンと同じような副腎皮質ステロイドであるトリアムシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾンが使われております。投与は妊娠 14 日と 15 日と 2 日間実施されております。

6 行目、50 mg/kg 体重/日以上で口蓋裂又は口蓋スリットの頻度の有意な増加があったということです。この口蓋裂、口蓋スリットが動物の半数にみられると。生じさせる用量 (ED₅₀) と書いてございますが、これを各ステロイド間で比較をした場合、その強さというものは治療薬としてのステロイド活性と相関している。プレドニゾロンの口蓋裂、誘発作用に関する ED₅₀ はデキサメサゾンの 1/20、原文では 5%とありますが、1/20 ということでございます。

13 行目、青山先生からコメントをいただいております。この試験につきましては、文献、Watanabe らの 1995 年のものと同じものと考えられるので、文献をもとに記載したほうがよ

いというコメントです。したがって、参照について修正させていただいております。

14 行目からの【事務局より】ということで、“therapeutic activity”をどのように訳したらよいかということでお伺いしております。現時点では、治療薬としてのステロイド活性となっておりますが、青山先生、渡邊先生から、この案でよいのではないかとコメントをいただいております。

この試験ですが、皮下投与試験ということで参考資料となっております。

16 行目から、ウサギを用いた筋肉内投与による口蓋裂の誘発試験ということで実施されております。投与は妊娠 13～16 日までとなっておりますが、この試験では、わずかなパラメータについて報告されており、詳細なデータがない状況です。動物数、投与期間、こういったものもガイドラインが準拠していないとなっております。この試験でございますが、参照 8 の資料をみますと 1967 年に実施された試験ということで、1999 年から比べてもかなり古いデータです。

21 行目からありますが、1 mg/匹/日の投与では、胎児に口蓋裂は認められなかったが、1.5 mg/匹/日になると吸収胚及び口蓋裂があったとなっております。

24 行目、青山先生から、「1.5 to 8 mg predonisolone/day」とあるところについて、それ以外に「1 mg/day」とあるのですが、書き方についてはこのままでよいでしょうというコメントをいただいております。

26 行目からが、今度はハムスターを用いた筋肉内投与による発生毒性試験でございます。これについては単回筋肉内投与で実施されております。経口投与でないので参考資料としております。

22 ページの 1 行目の「7」と修正をいただいたのですが、2～4 行目を読みますと 5 mg 以下ということで、それ以外にも投与群があるようですので、7 は消していただいて、最小の値がわからないのですが、波線「～」、上限が 20 mg/kg 体重/日というような形で記載させていただければと思っております。

この試験では、7 mg/kg 体重/日を超えてくると胎児に口蓋裂の用量依存的な増加がある。ただ、5 mg/kg 体重/日以下では投与による影響はないという内容です。

22 ページの 6 行目から、ヒトにおける発生毒性に関する知見ということでまとめております。

7 行目からは、EMA の評価書を参照にして記載しておりますが、ヒトにおいては催奇形性を示さないという内容が報告されております。

12 行目からでございます。こちらは青山先生と山添先生からいただいた文献をもとに、青山先生から案文をいただいたものでございます。このプレドニゾロンを含むさまざまなグルココルチコイドのヒトに対する催奇形性に関して、各国で大規模な疫学的研究が実施されております。その中でも幾つかでは、妊娠前後あるいは妊娠第 1 期に臨床用量、プレドニゾロンに関しては数 mg/kg 体重程度と推定されるとありますが、この用量ではグルココルチコイドを処方された母親から生まれる子の口唇・口蓋裂の発生リスクは僅かに上昇するという可能性を示唆し

ております。一方で、リスクの上昇は検出されなかったという報告もございまして、いまだ確定的な判断はくだされていない。

20 行目、生理的濃度のグルココルチコイドは、DNA 合成を促進し、ヒト及びマウスの口蓋裂間葉細胞の成長を刺激する。単独で、あるいはほかのホルモンもしくは増殖因子の相互作用を介してのいずれかで、それらが正常な口蓋発生に非常に重要なある段階を制御することができのではないかと。そういったことを考慮することが重要であるといいただいております。

疫学的なことがあるのですが、まだ明確なところがわかっていない部分がありますということで、EMEA 評価書のほうで催奇形性が示されないこととあることに対して、これは記載しておかなければいけないのではないかとということでいただいたものになります。

23 ページ、「8. その他の試験」になります。

イヌを用いた易感染性に関する試験ということでございます。こちらではビーグル種のイヌに 3 週間経口投与をして実施されております。プレドニゾロンの投与後にワクチンを投与して、その後、感染試験をして、ワクチンによる抗体産生への影響がどれくらいあるかということ調べた試験になっております。

この試験では、10 行目にありますが、10 mg/kg 体重/回投与群で抗体産生が遅延したとなっております。同投与群では、脾臓、リンパ節における末梢リンパ球の減少が報告されております。

14 行目から、EMEA の評価書からなのですが、内容が *in vitro* について触れておりまして、*in vitro* の内容が上記の本文に全く触れていないものだったので、同じ試験とみてよいのかどうかということをお伺いさせていただいております。これが【事務局より】の②の部分になります。

吉田敏則先生からは、恐らく末梢の白血球を回収して、*in vitro* 試験で実施したものだと思うのですが、報告に記載がないので、これ以上は確認がとれないということで、この案文のままでというコメントをいただいております。

また、試験名でございます。ボックスの①にありますが、通常免疫毒性試験とは異なっております。従いまして、易感染性に関する試験とさせていただいておりますが、島田先生からは、免疫毒性でも問題はないのではないですかというコメントをいただいております。試験名を含めて御確認をお願いいたします。

20 行目から「(2) 薬理作用について」でございます。プレドニゾロンの薬理作用の持続時間についてでございますが、長時間作用型のデキサメサゾンよりは短い。プレドニゾロンの糖新生能、これはヒドロコルチゾンの 400%、デキサメサゾンの 13%となっております。鉱質コルチコイド活性はほとんどないということです。

26 行目からは、Wistar ラットを用いて単回経口投与による肝臓中チロシンアミノトランスフェラーゼ活性を測定した試験でございます。

24 ページの 1 行目にありますが、40 µg/kg 体重以上で用量依存的な上昇があったということで、EMEA はこれを理由に NOEL を 20 µg/kg 体重/日と設定しております。この値を ADI

の設定に EMEA は使っているという状況です。

3 行目から、「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は」と、NOAEL の設定ができるかということで置かせていただいているのですが、基本的にこれは薬理的な話なので、NOAEL よりは NOEL になるのかもしれないのですが、こういうものを置くことに関して御検討をお願いいたします。

24 ページの 7 行目から、TAT について、なぜ TAT が用いられたのかということを補足できるようにということで追記している文章でございます。TAT というのはチロシンの分解、糖新生に関与する酵素ということで、グルココルチコイドは細胞内伝達物質である cAMP とともにタンパク質発現を増加させるということです。この TAT タンパク質発現はグルココルチコイド投与後、速やかに生じるということで、グルココルチコイドの活性の指標として使われているというものでございます。

本日、山添委員から、この TAT の最初に発見した人の指標に関係する内容の文献をいただきましたので、ここの内容に文献も追加させていただければと思っております。

「9. ヒトにおける知見」でございます。

15 行目から、EMA 評価書のデータでございます。ヒトコルチゾールを低下させる作用で最も低い IC₅₀ は、10.26 ng/mL ということです。ただ、投与経路の記載がございませんでした。

19 行目からは、副作用についても触れられております。10 mg/ヒトまでは忍容性はよいのですが、それ以上では副作用の発現頻度が上昇してくるという内容です。

26 行目から、リウマチ患者についての報告でございます。12 年以上の生存率を検討したということでございますが、リウマチ患者のがん発生率は、リウマチ以外の患者のがん発生率と差はない。代謝物のほうのプレドニゾンを投与した死亡例の発がん率は 11%。次に「プレドニゾン」とありますが、これはプレドニゾンの間違いでございましたので、修正をさせていただきます。これはプレドニゾンに関する内容になっております。プレドニゾンを投与されていない患者の場合は 20%という報告になっております。

32 行目、37 行目からは、薬理書、薬品添付文書をもとに副作用を記載しております。大きなものは抗炎症作用、いわゆる感染症の誘発、副腎皮質の機能不全、骨粗鬆症、大腿骨骨頭無菌性壊死、こういったものがみられていると報告されております。

25 ページ、「10. 微生物学的影響に関する試験」でございます。こちらでは MIC を測定したということですが、64 µg/mL 以上ということで、抗菌活性を有さないという判断がなされております。

説明は以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性以下の部分を順に議論したいと思います。19 ページの 8 行目に戻ります。

一つ目は、ラットの皮下投与であります。生殖毒性試験です。ここにつきましては、私、青山と渡邊先生とで幾つか修文いたしました。13 行目と 14 行目の間のボックスに青山の意見

を書きましたが、実際には妊娠 20 日に解剖して子宮内容物を検査しておりますが、被験物質の投与は交配前から妊娠 7 日まででありまして、私は一種の生殖毒性評価であると理解しておりますが、渡邊先生はこのあたりは。

○渡邊専門委員 それで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。というような理由で投与が妊娠 7 日までで、胎児の器官形成期をみておりませんので、実際に胎児を見たところ、特に奇形だとか変異は認められなかったと書いてはありますが、それをもって催奇形性は認められないというよりは、事実を客観的に書いたほうがよいという意見ですが、渡邊先生、これはよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

続きまして、26 行目、これも生殖発生毒性試験であります。これにつきましては、解剖の時期、帝王切開と思われる妊娠 20 日の安楽殺処分と子供を生ませた数とを足すと 40 匹は必ず超えますので、比較的信頼性が高いということで、数だけ入れたらいいかというところですが、渡邊先生、よろしいですか。

○渡邊専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

それ以外に結論は、渡邊先生と青山の意見は一致していると思います。

(3) の発生毒性試験につきましても、事務局からは少し修文のミスがあったので、23 行目を読みますと、正しくは「胚吸収率の増加及び胎児体重の減少が認められたことから、本試験における」というふうに読んでくださいということです。催奇形性は認められなかったという結論に関して、渡邊先生、青山ともに賛成しております。このあたりまで、渡邊先生、もし何かコメントがございましたら、一言お願いいたします。

○渡邊専門委員 特にございません。結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

21 ページ、ラットの皮下の催奇形性試験であります。これも渡邊先生と一緒に修文させていただきました。

9 行目の幾つかの副腎皮質ステロイド剤間で比較したところ、その強さは治療薬としてのステロイド活性と相関していたという訳文であります。渡邊先生も私もこれでよろしいのではないかと思います。もしほかの先生方、もう少しよい訳があるとか、少しおかしいのではないかと御意見がありましたら、お伺いしたいのですが、よろしいですか。

○吉田敏則専門委員 質問をしてよろしいですか。これは、実際は受容体への親和性とか、そういうことを意味しているのですか。

○青山座長 実は、私は論文の原文のコピーを持っておりますが、単純に用量反応関係をみていまして、それを 3 用量でプロットして直線性のあるところで引っ張ってやると傾きがほとんど一緒なのだが、横へずれていくので、傾きが同じであれば、EC₅₀をもって、その強度が比較できるだろうという趣旨でみている。そうすると大体、投与用量にしてデキサメサゾンと比

べると 20 倍くらい高い用量でないと奇形が出ませんよというような解析がされている論文です。ですから、例えば受容体との結合性が 20 倍違うとか、そういったデータではありません。このあたりはよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 別の点で教えていただきたいのですが、専門外なのでよくわからないのですが、口蓋裂と口蓋スリットというのは程度の違いをあらわしているのですか。

○青山座長 これについて、青山からお答えしてもよろしいですか。渡邊先生。

○渡邊専門委員 先生からお願いします。

○青山座長 口蓋裂というのは、二次口蓋が中央で閉じるときにうまく閉じられなかったもので、**cleft palate** というものです。**palatal slit** というのは、二次口蓋とその前の一次口蓋との間に少しすき間が残ってしまうというものでして、場所が違います。恐らく最初は **C57BL** マウスでみつかって、系統によっては発現しない場合もあって、特有なものではないかということだったのですが、試験してみるとほかの系統あるいはラットでも発現するというので、これは恐らく日本語としては **palatal slit** の **slit** は片仮名で「スリット」がよろしいのではないかと思って修文をしたのですが、渡邊先生、よろしければ、追加でコメントをいただきました。

○渡邊専門委員 口蓋裂の発生には、幾つかの細胞が関与しております。例えば神経堤細胞や間葉細胞、上皮細胞が関与しております。どの細胞が障害を受けるかによって、口蓋裂の形態がいろいろと変化をしてきます。一般的にみられる口蓋裂というのは恐らく間葉細胞が影響を受けたものと考えられています。上皮細胞が影響を受けた場合には、狭い口蓋裂が起きてきます。このスリットにつきましては、これで良いと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田先生、何となくイメージはわかりますか。

○吉田敏則専門委員 軟口蓋と硬口蓋の違いなのかなと思ったのですが、そうではないということですね。

○青山座長 口蓋裂は上顎が左右に開くのに対して、スリットは前後方向に隙間が生じます。

では、このあたりでもし御疑問がございましたら、よろしいでしょうか。

引き続き、16 行目から、ウサギの発生毒性試験です。これも渡邊先生を中心に修文をいただきました。原文で少し混乱があるのですが、恐らく 1~8 mg/匹/日ということでもよろしいであろうということで、この文章でよいと青山も考えております。

26 行目から、ハムスターの試験がありますが、これも 22 ページの 1 行目で「(~20mg/kg 体重)」というのが、下がどこまでとられているかがわからないということでした、事務局の御説明どおりの修文でよろしいかと思います。

ここまで動物の生殖発生毒性の部分について、よろしゅうございましょうか。

引き続き、22 ページの 6 行目からで、ここの部分は「(7) 発生毒性に関する知見(ヒト)」ということで、実は EMEA の評価書では比較的簡潔な記載があるだけでして、これが最初の 7~10 行のところであります。副腎皮質ステロイド剤はヒトにおいては催奇形性を示さないとさ

れていると、すぽんと言いつけているのですが、実際にはそうは言い切れないのではないかと私は思っています。幾つかヒトの疫学調査の論文をみますと、どちらかというリスクが少し高まるぞという意見のほうが多いように思って、少し提案いたしました。

それに対して、山添先生も幾つか文献をお示しくださしまして、あるいはもう少し機能的にどう考えるというような文献もいただきましたので、12～26行に至るような文案を提示いたしましたが、このあたりについては、渡邊先生、どうでしょう。こういうものを追加記載することについて、御意見をいただけましたら。

○渡邊専門委員 送って頂いた論文に、メタアナリシスを実施している研究が一つありました。それを基にグルココルチコイドの催奇形性を記述することは参考になると思いますので、ここでもよろしいのではないかと思います。

ただし、これは先ほど事務局からの説明において、グルココルチコイドを処方された母親から生まれる子の口唇・口蓋裂の発生リスクは僅かに上昇するという可能性を示唆しております。一方で、リスクの上昇は検出されなかったという報告もございまして、いまだ確定的な判断はくだされていない。つまり、確定的な判断ができないということでしたので、このことと関連してこの機序については、少し書いておいたほうがよいのではないかと思います。つまり、現在、Lunghi の考え方だと思いますが、間葉細胞だけを記述しています。しかし、いろいろな発症機序が考え得るので、間葉細胞だけ説明しておくだけで良いのかというところが気になりました。

○青山座長 ありがとうございます。

渡邊先生の御意見は、もしかすると私と渡邊先生だけで議論しているようではまずいので簡単にお話しいたしますと、口蓋裂ができるときに一つは、渡邊先生が今おっしゃった間葉細胞の成長が、あるいは水平転移というようなことが起こって伸びていくようなところに障害が起こると、口蓋が左右から伸びてきたときに届かないものですから、そのまま口蓋裂奇形として残るというメカニズムがあります。

もう一つが、間葉系の細胞群でできた口蓋突起ではあっても、表面は上皮細胞でありますので、両側からの口蓋突起が伸びてきて、真ん中で接触したときに上皮細胞のアポトーシスが起これないと、そのまま裂が残ってしまうというようなメカニズムがありまして、化合物によってはこの上皮細胞のプログラムドセルデスあるいはアポトーシスを阻害するというような作用があつて、同じような奇形が起こるということがあります。

コルチコイドについては、まだ実は先天異常学の分野で議論がなされているところであります。間葉系に作用することは間違いないのですが、上皮細胞のアポトーシスを抑制するというようなメカニズムがあるという意見と、実は私はそちらの意見ですが、そのところはまだ証明が不十分であるというような意見もあつて、恐らく渡邊先生も上皮のアポトーシスを阻害することが起こり得るというお考えがとおりではないかと思うのですが、そういったことまで、せつかくこういうメカニズムのことを書くのであれば、それも入れたほうがよいというような御意見と伺いましたが、あるいはそれを入れないのであれば、思い切って作用機序に関する記

述全体を削除してしまうかというようなところだと思います。

山添先生、もし何か御助言いただけるようでしたら。

○山添委員 私は単純に、もうこれで大丈夫というのはまずいので、きちんとしたレビューも幾つかみてみるとあるので、それを加えて先生方に判断をいただきたいなと思って、お示しただけです。

○青山座長 渡邊先生、もし可能であれば、上皮細胞に関する簡単な記述を座長預かりにして、お送りいただくようなことはお願いできますでしょうか。

○渡邊専門委員 了解しました。

○青山座長 では、事務局、申しわけございませんが、ここは少し記述を追加させていただくということではいかがでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。文献もあわせていただけますと幸いです。

○青山座長 では、渡邊先生、座長預かりの部分をよくお願いいたします。

それでは、23 ページの「8. その他の試験」で、最初にイヌの試験が出てきております。このタイトルについて、事務局の提案に対して島田先生からは、免疫応答能への影響を評価しているので、免疫毒性試験でも理解可能ではないかという御意見をいただいております。島田先生、一言。

○島田専門委員 まさにそのとおりなのですが、易感染性と言うと、むしろ漠然として、ほかの要因などもあるかもしれないので、むしろ免疫毒性のほうでもよいのかなと思ったのですが、専門委員の先生方がこのほうがよいというのであれば、特にこれでまずいという意味ではありません。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方はいかがでしょうか。理解しやすいのはストレートに免疫毒性だと思いますが、青木先生。

○青木専門委員 私も島田先生の御意見に賛同するのですが、これはワクチンをテイクしているかどうか、抗体産生能に影響があるかどうかをみており、易感染性への影響とは質がちょっと違うので、免疫毒性試験という言葉で理解が十分できる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。

それでは、ここのところは免疫毒性試験ということできたいと思います。よろしゅうございましょうか。

○福永評価専門官 この免疫毒性試験は通常で実施されているものとちょっと違うので、そういうことの区別という形にするのであれば、免疫毒性に関する知見というような形、あるいは抗体産生能への影響とか、何かそういう表現ではいかがでしょうか。

○青山座長 辻先生。

○辻専門委員 これは私も今、言われた抗体産生能をみているものだと思います。

○青山座長 そうすると、抗体産生に及ぼす影響に関する知見くらいでいかがでしょう。よろしゅうございますか。

では、事務局、抗体産生に及ぼす影響に関する知見ということでよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○青山座長 吉田敏則先生からコメントをいただいております、14～17 行目の表現あるいはこの中身であります、恐らく末梢の白血球を回収して *in vitro* で調べたので、*in vitro* においてということになっているのであって、この試験の中での出来事で、別の試験ではないので、この表現でよいのではないかというようなコメントだと思いますが、ほかの先生方、あるいは吉田敏則先生、追加のコメント等がありましたら、お願いいたします。

○吉田敏則専門委員 言葉としては、生体で暴露したものを培養系で評価するというのは、本当は *ex vivo* ですかね。混乱するような呼び方になってしまうので、そこをどうするかですかね。

○青山座長 原文には *in vitro* という表現が出てきてしまうのでしょうか。事務局、確認できましようか。

青木先生、どうぞ。

○青木専門委員 *in vitro* となっていますので、詳細を書いていないので判断は難しいと思うのですが、原文に従うのがよいという気がいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

○福永評価専門官 脚注にしますか。*ex vivo* と書いておいて、脚注を振って、原文では *in vitro* と書いてあるというような形を振らせていただきますか。

○青木専門委員 それでも結構だと思います。

○青山座長 では、我々の解釈が正しければ、それが最も読みやすいと思いますので、事務局、そのような修文をお願いいたします。

次に、23 ページの 20 行から「(2) 薬理作用について」であります。このあたりの最も大きな問題は、24 ページですね。ここでチロシンアミノトランスフェラーゼ活性、TAT 活性は 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重以上で上昇すると。したがって、何も起こらないのは 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重ということですが、これを NOAEL という表現を用いることができるか。あるいはこれは毒性指標とは考えないので、使うとしたら NOEL という言葉が適切ではないかという問題ですが、このあたりについては、石塚先生がお詳しいのではないのでしょうか。いかがでしょう。

○石塚専門委員 個人的には、これは NOEL ではないかと判断いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

私も TAT 活性が毒性指標かどうかという点については余り詳しくないのでありますが、NOEL としておいたほうが無難には感じますが、ほかの先生方でお詳しい先生方がいらっしゃったら、ぜひコメントをいただきたいのですが、いかがでしょうか。

○山添委員 詳しくないけれども、この活性は結局グルココルチコイドを入れた場合、基本的にはストレスに対してのレスポンスのときに結局グルコースのレベルを変えたり、それからケトーシスを起こして、要するにアミノ酸を脱アミノ反応を起こして、結局エネルギーの産生側に働かせるための反応で、実際にはアミノ酸でもチロシンのアミノトランスフェラーゼがスペ

シフィックであるというわけではなくて、ほかのアラニンであろうと、ほかのアミノ酸であろうと全て動くのですが、バックグラウンドの値が通常の値からあるものだと感度よくは測れないので、結果的にチロシンのアミノトランスフェラーゼが、バックグラウンドが低くて、最も高く通常 7 倍とかで上がるので、そういうふうに使われ始めたのだろーと思っっています。ですから、これはあくまでも転写レベルで起こる話ですが、これはグルココルチコイドアクションの指標だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、恐らく御説明からも NOEL が妥当かなと思いますが、いかがでしょう。よろしゅうございましょうか。

では、事務局、ここは NOEL でいきたいと思っます。

○福永評価専門官 わかりました。

○青山座長 それ以降、「9. ヒトにおける知見」と続くのでありますが、このあたりにつきまして、寺岡先生から 26 行からのところで少し修文をいただいておりますが、一とおりの何か御意見がございましたら、お伺いしたいのですが。

○高橋課長補佐 本日は御欠席です。

○青山座長 残念です。申しわけございせん。

では、ほかの先生方でどなたか、ここの記載ぶりについて何かコメントはございましょうか。よろしゅうございませうか。

では、これで 25 ページまで行ったといたします。

引き続き、26 ページ以降を事務局にお願いしてよろしいですか。

○福永評価専門官 26 ページ、「Ⅲ. 国際機関等の評価」ということで、「1. EMA (EMEA) の評価」について触れております。

EMA は 1999 年に評価を行っております。EMA はラットを用いた薬理試験で認められた、先ほどのチロシンアミノトランスフェラーゼの誘導作用、これに基づく NOEL をもとに安全係数 100 を適用して、プレドニゾロンの ADI を設定しております。0.00020 mg/kg 体重/日とゼロがとて多いので単位を「μg/kg 体重/日」に直させていただきますが、0.2 μg/kg 体重/日という、とても小さな ADI となっております。

EMA ですが、反復投与の毒性試験では明確な NOEL が設定できなかった。ただ、得られた毒性学的所見はプレドニゾロンの薬理作用の延長で、さらに長期の毒性試験を実施することにより、別の毒性所見が得られる可能性は低いだろうという判断をしております。また、発生毒性試験、ラットを用いた試験では NOEL は 3 mg/kg 体重/日が得られているのですが、この NOEL と先ほどの薬理学的 ADI の 0.2 μg/kg 体重/日とを比較してございまして、15,000 倍離れているという安全マージンについても確認を行っております。

12 行目から、2012 年においても評価書を公表しているのですが、これにつきましては、馬の MRL の検討でございまして、ADI の変更は行われておりません。

以上でございませう。

○青山座長 ありがとうございます。

この部分につきまして、何か御意見はございますか。ここはこれでよろしいですか。極めて低い ADI 設定になっていることと、その理由と、恐らくコルチコイドの催奇形性はないのだということを記載しておきながらも、若干の心配があつて、発生毒性試験の NOAEL に対して、この条件で 0.2 µg/kg 体重/日という ADI にしておけば、発生毒性試験の NOAEL と 15,000 倍くらいのマージンがあるということで、これを設定したということであります。

では、ここまでよろしいとして、このまま食品健康影響評価に行く前に、メチルプレドニゾロンのほうに行きますか。それとも、ここに行ってよろしいですか。

○高橋課長補佐 どうでしょうか。

○青山座長 申しわけありません。座長が不慣れで。メチルプレドニゾロンにつきましても、基本的には最終的に食品健康影響評価へ行くところの論理がプレドニゾロンと重複するものですから、議論の仕方として、メチルプレドニゾロンのほうもここまでを片づけてしまって、両者共通として、向こうのデータもみた上で最終的に食品健康影響評価について議論するというオプション。

もう一つは、この化合物で食品健康影響評価まで行ってしまって、ここで答えが出てしまえば、メチルプレドニゾロンについても同じような形で行ってしまうというような方法もあるのですが、一旦この化合物はここで保留にさせていただいて、メチルプレドニゾロンの動態から毒性まで一とおりみていただいて、両方の議論が確定したところで全体のほぼ共通した評価をするというのがよろしいかと思うのですが、先生方、これについて御意見はございますか。どちらでもよろしいということであれば、一旦この化合物はここで切って、メチルプレドニゾロンの議論に移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

石川先生。

○石川専門委員 では、切られる前にちょっとだけさかのぼって、気になったところだけ一つ確認させていただきたいのですが、机上配布資料 2 の 2-12 ページの 3~4 行目にかけての表現なのですが、このままでよいということで先ほどは、そのまま読んでいたのですが、「結合部位で競合拮抗した」というのが日本語として重複しているように思えますので、「プレドニゾロンは血漿タンパクとの結合部位において、内因性ヒドロコルチゾンと競合していた」、あるいは「…拮抗していた」。このような形にするとスマートかと思しますので、御検討をよろしくお願いします。

○青山座長 確かにおっしゃるとおりだと思います。事務局、ここは修文できますでしょうか。よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 はい。

○青山座長 では、その他、移ってしまうのであれば、今のうちにコメントを出しておきたいという先生はいらっしゃいませんか。よろしいですか。

そうしますと、ハンドリングがまずくてまことに申しわけございませんが、このまま引き続き行ってしまう、あるいは少し休憩が必要とか、このあたりはどういたしましょう。事務局、

何か御指示はございましょうか。

○高橋課長補佐 特に御希望がなければ、引き続きしていただいて構わないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続き、議論を続けたいと思いますので、今度はメチルプレドニゾロンについての議論に移りたいと思います。こちらが資料6ですか。事務局、メチルプレドニゾロンの御説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○福永評価専門官 資料6と机上配布資料1をお願いいたします。

資料6の4ページをお願いいたします。メチルプレドニゾロンですが、2007年、平成19年に暫定基準の見直しに係る評価要請がございまして、新たにEMAの評価書が2015年に出ておりましたので、それを提出していただいた後、今回初回の審議となっております。

遺伝毒性試験までは机上配布資料1のほうで御説明をさせていただきますので、机上配布資料1の御用意をお願いいたします。

机上配布資料1の1-6ページ、「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございまして。こちらでもステロイド系消炎剤ということで、一般名、化学名等は記載のとおりでございまして。化学名について、石川先生から修文をいただいております。

構造式がございまして、この6位のメチル基、これがついているかついていないかでメチルプレドニゾロンあるいはプレドニゾロンで変わってくるということでございまして。

1-7ページに使用目的、使用状況がございまして。プレドニゾロンと同様、コルチゾン、コルチゾールより強い抗炎症作用を持っておりますが、鉱質コルチコイドの作用は軽減させられたものとなっております。1956年にUpjohn研究所、現在のファイザーになりますが、こちらによって開発されたものになります。メカニズムについては同じでございまして。

10行目、海外での使用状況でございまして、動物用医薬品としては注射剤で遊離アルコール、メチルプレドニゾロンのことではございますが、これと種々のエステル類の注射剤が使用されております。

日本では、動物用医薬品としての承認はございません。使用されていないという状況ですが、ヒト用医薬品としては経口剤、エステルの注射剤というものが使われております。

1-8ページ、「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、EMAの評価書をもとに毒性等をまとめたものでございまして。

6行目から「1. 薬物動態試験」ということで、ラットを用いたものが報告されております。

9行目、Wistarラットにコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムが単回静脈あるいは単回腹腔内で投与されて、体内動態が検討されております。

13行目、1 mg/kg 体重の静脈内投与では、 $T_{1/2}$ が 26.4 分となっております。30 mg/kg 体重では 43.8 分となっております。同じく 30 mg/kg 体重を腹腔内投与したときの $T_{1/2}$ としては 54.6 分となっております。

「②分布」でございまして。

まず「a. 組織分布」。静脈内投与時のものが報告されておりますが、表 1 にお示ししております。投与 5 分後に最大値を示して、肝臓、小腸、腎臓、副腎、こういったところで高値を示しております。192 時間後になりますと、肝臓、腎臓、脾臓のみの少量の分布となっております。

1-9 ページの 3 行目から「b. 胎児への移行性（静脈内投与）」でございます。妊娠 20 日の Wistar ラットにコハク酸ナトリウムエステルを静脈内単回で行っております。分布につきましては表 2 にお示ししておりますが、投与 5 分後の胎児中の濃度は母動物の血中濃度の 30%、羊水中では約 10%という低いものでございますが、投与 24 時間後になったときに卵巣でとても高い分布がみられたという報告でございます。

1-10 ページの 3 行目からは「c. 乳汁中への移行性（静脈内及び腹腔内投与）」でございます。授乳中の Wistar ラットにコハク酸ナトリウムエステルを単回静脈あるいは腹腔内投与して、乳汁中、血液中の放射活性が調べられております。値につきまして表 3 にお示ししておりますが、乳汁中でも投与約 0.5 時間後に最大となって、この値が報告されております。

15 行目、「③ 代謝」ということです。この試験は先ほどのプレドニゾロンでエステルが外れるという報告がありましたが、それと同じような内容になっております。

20 行目、「④ 排泄」でございます。先ほどの（1）の②の分布のデータと一緒に行われている試験ですが、尿、糞中排泄が検討されておまして、この試験では糞に多く排泄されるという結果になっております。

1-11 ページの 3 行目から、こちらでは胆汁排泄について調べられております。結果は表 5 にお示ししておりますが、胆汁の排泄がとても高いという結果になっております。

13 行目からは、この得られた胆汁を腸内に投与するというををして、胆汁の再吸収が検討されておりますが、表 6 に値を示しておりますが、再吸収は認められております。腸肝循環がかなり行われているという状態です。

22 行目から「（2）薬物動態試験（イヌ）」ということで、「① 経口投与」でございます。ビーグル種のイヌに酢酸エステルをのものを経口投与しております。48 時間の排泄率でございますが、尿中に平均 26.8%、糞中では平均 44.1%となっております。

1-12 ページの 4 行目からでございますが、経口投与時の吸収率がこの試験から求められるだろうということで記載をしております。少なくとも 24.3%としていたのですが、基本的に 3 頭の平均値である 26.8%でよいのではないかと山崎先生から御指摘がありまして、そのように修正させていただいております。宮田先生からも御同意いただいております。

7 行目から、石川先生から、先ほどの JAN の名称の書き方について御指摘がございましたので、プレドニゾロンと同じようにエステル体の記載については統一させていただきたいと思っております。

また、このイヌの試験では代謝物、尿中のもの、あるいは糞中のものについて報告がございます。尿中ではメチルプレドニゾロン（親化合物）以外に A、B、C と未同定のものが 3 種。糞中のほうでは酢酸エステルそのままのものと D、E、未同定のものが 4 種と報告されてお

ます。

当初、代謝物 C か B がメチルプレドニゾロンになるのではないかと事務局では考えていたのですが、宮田先生から御確認のコメントをいただきまして、該当しないのではないかととなっております。

机上配布資料 1 の一番後ろに、石川先生から化学名をいただきました。宮田先生からもいただきましたので、修正をさせていただいております。

戻りまして、1-13 ページ、「② 筋肉内投与」の試験で、組織中分布が報告されております。投与 45 日後の時点のものでございますが、投与部位、筋肉以外に肝臓でほかの組織よりも若干高めに報告されております。

11 行目からは「(3) 薬物動態試験(馬)」ですが、これについてはエステル体が外れますというような内容です。

16 行目からは「(4) 薬物動態試験(ヒト)」ということで報告があります。バイオアベイラビリティにつきましては、投与形態に依存するが 80~99%、1 mg/kg 体重の経口投与時の $T_{1/2}$ については 1~3 時間、血漿タンパク結合率につきましては 77%となっております。

24 行目からと次のページの 5 行目から、山添先生から文献を 2 報、御提供いただきまして、その内容を記載しております。

まず、24 行目からの試験では、経口避妊薬を服用している女性としていない女性にコハク酸ナトリウムエステルのものを静脈内投与して動態を調べたというものでございます。結果は表 10 にお示ししておりますが、経口避妊薬を服用している群では AUC、 $T_{1/2}$ について、かなり高い値が出ております。有意差も出ているということになっております。

ケトコナゾールを服用している男性としていない男性に同じようにコハク酸ナトリウムエステルのものを静脈内投与して、メチルプレドニゾロンの動態について検討したというものでございます。表 11 にパラメーターが記載しておりますが、これについても併用している群では AUC、MRT、これについて増加がみられております。

17 行目から、この 2 報からまとめたものになりますが、多くのコルチコステロイドは主に肝臓で CYP3A アイソザイムを含む複合機能オキシダーゼによって代謝される。経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオール、レボノルゲストレルはともに 17α -エチニル基の側鎖を有するが、このエチニル基はラットの CYP と不可逆的に結合するため、CYP は代謝能を失うということになってございます。

エチニルエストラジオールのエチニル基は、酸化されて CYP3A のヘムを破壊する活性中間体を生成する可能性が報告されておりますし、ケトコナゾールにつきましても、薬物が CYP3A の基質を阻害するということが報告されておりますので、こういった薬物の併用によって生じた、このメチルプレドニゾロンの排泄の遅延は、CYP3A による代謝能が損なわれたためと考察されております。

29 行目から「(5) 代謝試験(ヒト、実験動物及び家畜)」でございます。基本的にメチルプレドニゾロンは C11 位のヒドロキシ基がケトンに酸化されて、不活性なメチルプレドニゾン

に可逆的に代謝されるとなっております。また、この EMEA 評価書の報告では、C6 位は水酸化されないとなっております。

9 行目、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾン、これらの代謝物につきましては、コルチコステロイド活性は有さないということでございます。

残留試験は牛について 2 報、報告されてございます。いずれも抗生物質と併用して実施されております。

1 報目でございますが、5 日間筋肉内投与したときの組織中濃度でございますが、投与部位筋肉中、14 日後で定量限界値未満から 90 ng/g、21 日後以降で定量限界未満となったとなっております。

2 報目が 27 行目からありますが、こちらも 5 日間筋肉内投与で実施されております。乳汁中の濃度が測られておりますが、最終投与後 11 回目の搾乳時、これが最終投与 6 日後に当たるものですが、0.5 ng/g、これは定量限界未満にあたりますがそれから 1.01 ng/g という値、12 回目の搾乳で約半数が定量限界未満だったとなっております。

36 行目から「(2) 残留試験 (馬)」でございます。こちらは酢酸エステルを使って関節内投与で行われております。12 時間後の残留濃度が最も高かったということで、この試験では肝臓において一番高い値が出ております。

1-16 ページの 4 行目からありますが、投与 72~168 時間までも肝臓中の残留濃度が 2~6 ng あったという報告です。

7 行目からは「(3) 残留マーカーについて」ですが、EMA は、メチルプレドニゾロンを残留マーカーとしております。

残留までは以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここまでのところについて、先生方の御意見あるいはコメントをお伺いしたいと思いますが、こちらはざっとみていきますと、特に問題になるような箇所はなさそうにみえておまして、机上配布資料 1 の 1-12 ページの 6 行目からのボックスにつきましても、値は平均値 26.8% でよいということで先生方の御意見は一致しているようですし、14 行以下のボックスにつきましても、宮田先生の御意見と事務局は一致したと思いますが、このあたりまでで宮田先生、何かコメント等はございますでしょうか。

○宮田専門委員 特段ありません。構造式についてはたしか 20 位が水酸基かケトンかというのがちょっと一致しなかったと思いますので、違うということでお答えしました。

○青山座長 ありがとうございます。

命名法につきましては、石川先生から御指摘いただいて、これを修正するということだと思います。

続いて、1-13 ページ、ヒトの薬物動態について、山添先生から論文資料を頂戴いたしましたので、ここに追記がございます。石川先生には一部修文をいただいておりますが、このあたりまでにつきまして、石川先生、何かコメントはございますか。よろしいですか。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 この化合物は CYP によって代謝されて、CYP の分子種は 3A だということがあります。そうしますと例えば、健康な女性で経口避妊薬を飲んでいれば、ほかのステロイド、エチニルエストラジオールとか、その他を恐らく摂るでありましょうし、ケトコナゾールを服用する男性は恐らく前立腺がんの患者さんかなと思うのですが、アンチアンドロゲンとして、あるいはアンドロゲンの合成阻害薬としてのケトコナゾールと思われます。そのようなものを摂取していられれば、当然 CYP の容態も変わるであろうと思うのですが、このあたりまでの説明につきまして、先生方、何か御意見あるいはコメントはございましょうか。宮田先生。

○宮田専門委員 3A で代謝されるということで、特にヒトの場合だと薬物相互作用を考えないといけないということで、こういう記載を入れるのは重要だと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか、先生方はよろしいでしょうか。

それでは、1-15 ページ、残留試験ですが、ここでは牛、馬のデータが出ております。特段大きな問題はないと思われます。残留マーカーにつきましても、メチルプレドニゾロンをマーカーとすればよいということが EMEA から提案されております。ここまでよろしいでしょうか。

では、引き続いて、遺伝毒性のところから事務局、お願いしてよろしいでしょうか。

○福永評価専門官 遺伝毒性は机上配布資料 1 のまま御説明させていただきます。

1-16 ページの 11 行目からになります。メチルプレドニゾロンの *in vitro* の遺伝毒性試験結果につきましては、表 12 にお示ししております。4 種類が報告されておりますが、全て陰性となっております。

19 行目から、能美先生からコメントとともに表 12 の修正をいただいております。

1-17 ページの 2～7 行目まで、これは EMEA の結論でございます。EMEA のほうは染色体異常試験の結果がないが、類似するプレドニゾロンに染色体異常の誘発性はないので、追加する遺伝毒性試験はないであろうという判断を行っております。

8 行目から、本専門調査会のまとめとしております。メチルプレドニゾロンの *in vivo* の試験結果は得られていないが、*in vitro* 試験の結果及び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ことから、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は示さないと考えられたとしております。

15 行目からの【事務局より】ボックスがございます。まず一つ目ですが、済みません、これは表 11 になります。表 11 のほうにプレドニゾロンの遺伝毒性試験について、まとめた表を載せていたのですが、これについて必要かどうかをお伺いさせていただいたところ、能美先生からは、プレドニゾロンについては別途ちゃんと評価書があるということで、この表 11 は不要ですというコメントをいただいております。

②としまして、このプレドニゾロンの *in vivo* の試験がメチルプレドニゾロンではないということもありますので、プレドニゾロンの結果で補足できませんかということと、ヒトにおける使用実績も補足になるのではないのでしょうかということをお伺いさせていただきました。

能美先生からは、ヒトで実績がある化合物はほかにもありますと。それについて格別、ヒトにおける使用実績の記載はしていないので、ここでも記載は要らないのではないかといただいております。

石川先生は、古くから使われているので、使用実績は十分にあるので、補足になるのではないのでしょうかというコメントをいただいております。ただ、ヒトにおける使用実績を考えた場合、前回の ADI を設定すべきではないとされたメトロニダゾールもございますので、そこの整合性も出てくるのかなと思いますので、御検討をお願いいたします。

③として、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないという記載にしておりますが、試験数から遺伝毒性がある可能性は低いという表現にしたほうがよいのでしょうかということをお伺いさせていただきました。能美先生からは、確かに試験が足りない部分はあるのですが、プレドニゾロンの陰性結果もあるので、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないという記載でよいとコメントをいただいております、石川先生からは同意しますといただいております。

先生、ここで一回切りますか。

○青山座長 承知しました。

では、遺伝毒性のところで一回切って議論をいただきたいと思います。ここはこのような形でありまして、表 11 につきましては、別途評価書があるので、これをつける必要はないであろうということで削除になっております。この辺につきましては、石川先生、御同意いただけますか。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 二つ目に、今、事務局のほうから、ヒトにおける使用実績もあるので、こういうものについて添付補足するかどうかというところではありますが、能美先生からは特に記載を追加する必要はないでしょうという御意見でありまして、石川先生は、あれは補足になるでしょうという御意見だったのですが、入れるとなるとなかなか困難ということで、入れずに議論ができるのであれば、というところだと思います。

○石川専門委員 私が補足という意味をいろいろな意味に広く捉えてしまいまして、今回の結論を出すのに今までの使用実績は十分に考えられるという、そういう意味での補足と考えて意見を述べさせていただきました。評価書の中に記載するとなると今おっしゃったように大変なので、実際に明確にそれを示すことは、むしろ難しいかもしれませんので、議事録に載せていただければ結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生の御発言あるいは御指摘の御趣旨は、少なくとも、この化合物は 1950 年代半ばに開発されて、それ以降、ヒトに対する治療薬としての実績が十分にあると。恐らくそれに対して特段、副作用情報等々で遺伝毒性が指摘されていることはないということをきちんと議論したということが重要であろうという意味と解しました。この点について、先生方もそういう背景があるということを御認識の上で、次へ進ませていただければありがたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

同じくボックスの中で、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないという表現でよろしいかということについても、能美先生、石川先生とも、それでよいという御判断をいただいております。その他の専門委員の先生方、これで御同意いただけますでしょうか。ありがとうございます。

では、これで遺伝毒性のところまでは議論できたと判断いたします。

○福永評価専門官 それでは、今度は急性毒性試験以降でございますが、資料6の17ページで説明を続けさせていただきます。

資料6の17ページの17行目から「4. 急性毒性試験（マウス及びラット）」でございます。LD₅₀につきましては、表13にお示ししておりますが、経口投与では4桁ということで、比較的緩やかな物質と考えております。

18ページの3行目から「5. 亜急性毒性試験」でございます。

Wistar ラットを用いた23日間亜急性毒性試験でございます。

8行目でございますが、全ての投与群で体重増加量の減少が認められております。また、用量はわからないのですが、摂餌量の減少も報告されております。

12行目から、血液学的検査結果でございます。3 mg/kg 体重/日以上で白血球数（WBC）の減少、好中球数、単球数の用量依存的な増加というものも、用量不明ですが、報告がなされております。Ht、Hbにつきましては、吉田敏則先生から削除いただいております。

剖検でございます。1 mg/kg 体重/日と3 mg/kg 体重/日の投与群の雌で卵巣の肥大がございました。これにつきまして、10 mg/kg 体重/日と30 mg/kg 体重/日では報告がございません。臓器重量の変化についても特段報告はされておらず、卵巣肥大の所見について取り扱いを御議論いただければと思っております。吉田敏則先生からは、30 mg/kg 体重/日では体重の影響が出ていたのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

病理組織学的検査結果では、副腎束状帯の脂肪量の減少が観察されておりますが、これについても用量が不明という状況です。また、肝臓、腎臓、心臓中の中性脂肪含量といったものについては変化がないという結果です。

20行目から、NOAELの設定でございます。全ての投与群で体重増加量の減少が認められておりますので、LOAELという形で1 mg/kg 体重/日と設定しております。

23行目から【事務局より】とございます。①は、卵巣の肥大についてでございます。

②について、LOAELの設定についての御議論をお願いしております。吉田敏則先生、寺岡先生、小川先生、島田先生からは、LOAEL設定をしてよいのではないのでしょうかという内容のコメントをいただいております。

19ページの2行目から、SD ラットを用いた63日間の亜急性毒性試験でございます。こちらは1 mg/kg 体重/日以上でWBCの減少。一部、表在性潰瘍も報告がございます。

臓器重量のほうでは、全ての投与群の雌に脾臓重量の減少が起こっております。

13行目から、NOAELの設定ということで、全ての投与群に脾臓重量の減少があったということで、LOAELを0.3 mg/kg 体重/日と事務局案ではさせていただきます。

16 行目からの「○ 臓器重量について」というボックスがございます。副担当の吉田委員からは、精巣重量の増加については、基本的にラットの精巣重量は体重減少の影響を受けにくいので、そのために増加したようにみえるため、このような報告になっているのではないのでしょうか。病理所見も伴っていないので、この所見から外してはどうかというようなコメントをいただいております。

これに対しまして、吉田敏則先生からは、相対重量だったら外してもよいのではないのでしょうかというコメントですが、概要でしかないということと、この試験自体が 1957 年の試験でございます。これ以上は詳細なものがわからないという状況ですので、御議論をお願いいたします。

また、「○ NOAEL 等の設定について」とございます。吉田敏則先生、小川先生、島田先生からコメントをいただいております。吉田敏則先生からは、亜急性毒性試験と考えると匹数が不十分という御指摘です。ただ、小川先生と島田先生からは、LOAEL は設定できるのではないのでしょうかというようなコメントをいただいておりますので、御確認をお願いいたします。

18 行目から、(3) SD ラットを用いた 14 週間亜急性毒性試験です。この試験につきましては皮下投与ということで、参考資料にさせていただいております。4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上 of 雌で骨髓リンパ球の減少がみられたということで、20 ページにあります、EMEA は NOEL を 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定をしております。

5 行目からが、イヌを用いた 40 日間亜急性毒性試験でございます。こちらの試験ですが、雑種のイヌを用いて 42 日間の経口投与で実施がされております。全ての投与群で尿中のナトリウム量、カリウム量が増加しております。また、血液学的検査で MCV、Hb の減少が認められておりますが、これについては用量は不明です。

12 行目からでございます。現時点ですが、NOAEL の設定はできないが、LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日という形で提案させていただいております。

15 行目からボックスがございますが、各専門委員からは、NOAEL の設定は困難ではないのでしょうかというコメントをいただいております。参考資料とすべきか、御検討をお願いいたします。

17 行目から、同じくイヌの 42 日間亜急性毒性試験が報告されております。同じ試験なのではないかと思ったのですが、確認がとれないので、別試験という形で記載をしております。また、(5) のほうの試験は筋肉内投与もあわせて報告されており、みられた所見がどの投与群なのかわからないということがございますので、参考資料にしております。

剖検のほうで骨格筋及び副腎の萎縮、病理組織学的検査で肝臓におけるグリコーゲン蓄積の増加がみられております。ただ、用量は不明です。

一点、病理用語の御確認をお願いしたいのですが、こちらは事務局でグリコーゲン蓄積と記載してしまっております。原文では、“glycogen deposition”となっておりますが、通常はグリコーゲン沈着としたほうがよろしいか、御確認をお願いいたします。

27 行目から【事務局より】とございます。みられた所見がどの投与経路によるものか不明と

ということで、参考資料としたほうがよいでしょうかというお伺いにつきまして、ほとんどの専門委員からは参考資料としたほうがよいとのコメントをいただいております。

21 ページの 2 行目から、同じくイヌを用いた 58 日間亜急性毒性試験です。これは経口投与で実施されています。1 mg/kg 体重/日の投与群で体重増加量の亢進があったということですが、この試験では 1 用量の設定のみで実施されております。そのため、参考資料とさせていただきます。

ほかの所見としましては、剖検で肝臓の相対重量の増加、副腎重量の低下、病理所見では肝臓のグリコーゲン。これも蓄積とございますが、原文というか、日本の概要でも沈着とありましたので、これは沈着に直させていただければと思っております。また、副腎束状帯及びリンパ組織の萎縮、こういったものがみられたとなっております。

13 行目から、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験でございます。こちらは毒性所見としましては、20 行目にありますが、体重の低下が 3 mg/kg 体重/日以上でみられております。それ以外にも、21 行目に読点と句読点が並んでおりますので、読点のほうを削除させていただきます。この群では、骨格筋の萎縮、飲水量の増加、下痢といったようなものが観察されております。

この試験でございますが、28 行目に波線部がございます。「肝臓の排泄能の低下」とあるのですが、訳について御確認をお願いしておりました。「異物」という形で小川先生から、原案のとおりでよいのではないかというコメントを吉田敏則先生と島田先生からいただいておりますので、御確認をお願いいたします。

剖検所見はほかの試験と似ているのですが、副腎、精巣、前立腺の重量の減少、肝臓重量の増加がみられております。ただ、用量は不明です。

肝臓重量の増加の原因としては、グリコーゲン蓄積とありますが、こちらは沈着と直させていただきます。グリコーゲン沈着に起因すると考えられております。また、腎重量の増加が認められておりますが、これが死亡例でネフローゼがみられた例のみとなっております。

それ以外に、こちらに記載の所見がみられておりますが、32 行目の骨髄作用の低下とございました。これについても訳の御確認、意味の御確認をお願いしておりました。こちらは骨髄造血の低下でよいのではないのでしょうかということで、吉田敏則先生から御提案をいただき、小川先生、島田先生から同意のコメントをいただいております。

病理組織学的検査では、腎臓のネフローゼ、肝臓のグリコーゲン、これも蓄積とありますが、沈着に修正させていただきますが、観察されております。

この試験でございますが、22 ページの冒頭からボックスがございます、①、②は既に御説明させていただいております。③として、参考資料とすべきか御検討をお願いいたします。参考資料とするのであれば、21 行目の 36～37 行目を削除させていただきたいと思っております。

22 ページの 2 行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」でございます。

ラットの 52 週間慢性毒性試験、SD ラットを用いて報告されております。皮下投与ということで参考資料になっております。20 µg/kg 体重/日以上で体重増加量、摂餌量の減少、それ以外

にも臓器重量、血清生化学検査値、具体的な報告はないのですが、変化があったという報告になっております。これに対して EMEA は NOEL を 4 µg/kg 体重/日と設定をしております。

14 行目、「(2) 発がん性試験」という形で置いております。発がん性試験が実施されていない。ただ、EMEA は、メチルプレドニゾロンは既知の発がん物質の構造を有していない。類似構造を有するプレドニゾロンの発がん性試験の結果が陰性である。こういったことから、メチルプレドニゾロンの発がん性試験を行う必要がないという判断を行っております。

21 行目、これはメドロールという医薬品の添付文書を参考にしているのですが、1950 年代から医薬品としてメチルプレドニゾロンはヒトに使用されてきております。長年の使用における副作用には、このメチルプレドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないとなっております。また、現在得られている毒性試験の結果に発がん性を示唆するデータは得られていないということに加え、同様の化学構造を有するプレドニゾロンに発がん性は認められていないことからということで、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会はメチルプレドニゾロンに発がん性はないと判断したと、これが言えるかどうかの御検討をお願いいたします。

なお、22 ページの 23 行目後半から 24 行目にかけてでございますが、IARC の分類に入っていないというのは、発がん性がないから、していないということとはまた別の話ですので、こちらは根拠になり得ないかなということで、御指摘により、削除をさせていただいております。

以上、慢性毒性、発がんまででございます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、17 ページに戻って、急性毒性から順番にみていきたいと思います。

17~18 ページにかけて、18 ページのボックスの中の問題を解決しないといけません。卵巣の肥大について、吉田先生からのコメントで、これは用量反応関係が全く認められていないので、これについての記載は削除したほうがよいのではないかと。あるいは残すべきかという議論ですが、吉田敏則先生の見解ですと、トップドーズの 30 mg/kg 体重/日群では体重が小さかったもので、変化が検出されていない可能性もあると。したがって、これは残しておいたほうがよいという御意見と考えてよろしいですか。

○吉田敏則専門委員 そうですね。難しいところなのですが、機序として CYP3A の阻害の話が出ていたのですが、ステロイド合成のところの何か酵素とクロスして、コレステロールが中にたまってしまったのではないかと思ったのです。後の精巣の重量増加のところとも絡むので、そういうことがあり得ないということであれば、もう単純に用量相関性がないということで、削除してもよいようにも今は思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

島田先生、このあたりはどうお考えになられますか。

○島田専門委員 私も削除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。

そうしますと、今日、小川先生はいらっしゃいませんが、病理の御担当の先生が削除に御同意ということですので、ここの部分は削除させていただけたらと思います。ここを削除で事務

局はよろしいでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。

○青山座長 ありがとうございます。

さまざまな変化が出ているので、一応、LOAEL の設定は可能ではないかという御提案に対して、基本的に吉田敏則先生、寺岡先生、小川先生、島田先生から、LOAEL 設定は可能でしょうということで御同意をいただいております。この点につきまして、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。では、この試験では事務局の提案どおり、LOAEL を 1 mg/kg 体重/日で設定可能と判断いたします。

続きまして、19 ページの 63 日間亜急性毒性試験です。この精巢の重量が 26% 増えたというように記述があるものの、少しわかりにくいところがあって、この記述を残すかどうかということですが、吉田敏則先生、これはどういたしましょうか。

○吉田敏則専門委員 恐らく、吉田委員のほうのコメントが正しいですね。わからないですが、奇異な所見なので、体重の影響で恐らく相対重量が上がってみえたということだと思います。

○青山座長 では、この記述は削除ということでよろしいでしょうか。では、そのようにさせていただきます。

この試験も全群に影響が出ているということで、LOAEL 設定が可能でしょうということで、お3人の先生方から一応、御同意はいただいているかな。吉田敏則先生は匹数が不足しているということについて、NOAEL には言及できないが、LOAEL ならよい、あるいは LOAEL 設定も難しいのではないかという御意見ですか。

○吉田敏則専門委員 この試験が 63 日だと 9 週くらいですか。28 日だと 5 匹でも評価するような、ガイドラインは最近そうなので、どちらに捉えるかなのですが、内容としてはしっかりした内容が記載されていますので、ほかの先生の御意見に従ってもよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

28 日間、90 日間、63 日間試験について、1 群当り 5 匹で大丈夫かというところかと思いますが、その他の先生方はいかかでしょうか。これは一応、LOAEL の設定に使えるものなら使いたいということで、ほぼ病理の先生方からは同意がいただけたと思いますが、よろしゅうございましょうか。

では、この試験では、LOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日とさせていただくことにしたいと思います。

19 ページの 18 行から 14 週間亜急性毒性、20 ページの 5 行から 42 日間亜急性毒性のイヌに入りますが、その前にラットはラットで完結したほうがよいですね。この 14 週間亜急性毒性試験は皮下投与なので、あくまで参考資料とさせていただきますが、内容についてはこれでよろしゅうございましょうか。

20 ページの (4)、(5) のイヌの試験ですが、これはそもそも二つの試験が同じものかもしれないという疑問もあるわけですね。いずれにせよ、参考資料にとどめるか。あるいはもし

も（４）が使えるのであれば、（５）が参考資料では辻褄が合わなくなるということになるとと思いますが、小川先生、島田先生、吉田敏則先生、全てこれは参考資料のほうがよろしいという意見と解しましたが、そう解釈させていただいて、ほかの先生方、何か御意見はございますか。何もなければ、これは（４）、（５）とも参考資料にさせていただきたいと思います。よろしゅうございましょうか。

それで、言葉ですね。23～24 行で今は「グリコーゲン蓄積」と書いてあるところ、原文は“deposit”ということらしいのですが、これは「グリコーゲン沈着」に修文したいという事務局の意向ですが、島田先生、何か。

○島田専門委員 一般的に病理用語で言うと、本来ないものがその細胞なり組織にみられるときに沈着、deposit と言って、これはグリコーゲンですから、肝臓はもともと貯蔵するところですので、accumulation と英語などで、もし正確な言葉を使えば、そういうことかもしれないです。ただ、病理の所見としては、余りにもそれが異常なので、そういう意味で deposit という言葉を恐らく使っているのだなという意味で、病理の用語としてはそういうように用いられています。deposit という言葉を直接訳せば、沈着ということですので、それでよいのではないかと思います。

○青山座長 そうすると、それ以下の部分もそうですが、統一して「沈着」という用語でよろしいですか。

○島田専門委員 これは私の意見なのですが。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田先生、何か御意見はございますか。

○吉田敏則専門委員 先生が最初に言われたほうの説明のほうがわかりやすいかなと思います。

○島田専門委員 accumulation ですよね。

○吉田敏則専門委員 はい。原案のほうがわかりやすいと思います。

○青山座長 そうすると、英文表現は deposit と書いてあるが、そもそもグリコーゲンが本来存在する場所にあるから、学術的に deposit という言葉遣いが正しくないのであって、正しくは蓄積とすべきであるというような解釈ですね。ありがとうございます。

そうすると事務局、それ以下の部分でたくさん deposit というところが出てきたので、蓄積にしていくというようなことですが、どういたしましょうか。

○福永評価専門官 （６）とか（７）の試験は日本語で概要が作成されておりまして、グリコーゲン沈着となっているものなので、それも合わせないとおかしいですね。「グリコーゲン蓄積」に修正をさせていただくことになるかと。あと、プレドニゾロンのほうもグリコーゲン沈着という記載をしていたので、それについてももう一回見直しをしないといけないのではないかと思います。

○青山座長 そうすると一度、見直していただいて、病理の先生方に修文を確認していただくということではよろしいでしょうか。では、病理の先生方、お手間をとらせますが、後ほど事務局からの修文案を御確認いただけますようお願いいたします。

そうすると、(4)、(5)は参考資料でよいとして、21 ページの(6) 58 日間亜急性毒性試験、これも用量 1 設定で参考資料とせざるを得ないということで、ここは問題ないと思います。

「(7) 6 か月間亜急性毒性試験(イヌ)」で、用語につきましては、先生方の修文と御同意をいただいておりますので、これを参考資料とするか、あるいは使えるかというところの議論ですが、いかがでしょうか。島田先生。

○島田専門委員 このとおりでよろしいかと思しますので、お願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。吉田敏則先生も。

○吉田敏則専門委員 参考資料のほうがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これはもしその他の先生方から御異存がなければ、参考資料として扱いたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

では、これは参考資料にさせていただきます。

○福永評価専門官 参考資料にする理由づけですが、匹数が少ないということになりますでしょうか。

○青山座長 それでよろしいかと思します。

22 ページの「6. 慢性毒性及び発がん性試験」であります。

「(1) 52 週間慢性毒性試験(ラット、皮下投与)」は比較的しっかりできていて、EMEA は NOEL を 4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日に設定しておりますが、これは皮下投与ですので、我々はこれは参考資料にすると。

14 行目、「(2) 発がん性試験」であります。この記載ぶりで、発がん性試験は行われていないということを明記した上で、山添先生、吉田先生から修文をいただいておりますが、このような化合物に発がん性は認められていませんし、50 年を超える使用実績があるにもかかわらず、副作用報告等々で腫瘍の発生が指摘されていないということから、発がん性はないと判断したと記載したいということではありますが、これについて、先生方は御同意いただけますでしょうか。よろしゅうございましょうか。

では、ここまでの記述はこれで合格ということにさせていただきます。

私のハンドリングが極めてまずくて 5 時になってしまいました。事務局、どういたしましょうか。

○福永評価専門官 その前に一点御確認をお願いします。23 ページの 1 行目に「プレドニゾロンに発がん性は認められていないこと」ということで、EMEA はそのように判断をしているので、引用するとすれば、そうなのですが、先ほどのプレドニゾロンの評価では、発がん性試験が参考になってしまっている。この結論が出ないと書けない部分なのかなと思っているのですが。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。少なくともメチルプレドニゾロンについては、発がん性試験は行われていないことで、これは事実が記載してありますよね。プレドニゾロンに

については先ほどの議論で、資料 7 の 18 ページで一応、18 か月間発がん性試験はあるのだが、参考資料としたということですね。

今、事務局からのお尋ねは、プレドニゾロンでは少なくとも発がん性試験は参考資料なので、ないことになっていて、申しわけありません、これについて問題になっているプレドニゾロンの発がん性に関する記述は、プレドニゾロンの評価書案だと、どこに出てまいりますか。

○福永評価専門官 まだプレドニゾロンのほうで、発がん性をどう考えるかの結論が出されておりませんので、ここのところが保留になってしまうのかなというところがあります

○青山座長 ごめんなさい、指摘の意味がやっと理解できました。このあたりから、実は両者を共通して議論しなければならない問題が発生するのですが、そうすると、これはもうバック・トゥー・バックで、プレドニゾロンの議論を確定させないと、23 ページの 2 行目「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会はメチルプレドニゾロンに発がん性はないと判断した」が確定できないという意味ですね。

○吉田敏則専門委員 プレドニゾロンのほうの食品健康影響評価の文章が固まった時点で、こちらに戻って、その文章を要約する形で入れ込めばよいと思います。

○青山座長 今、吉田敏則先生から、そういう御提案をいただきました。名案だと思いますが、先生方はいかがでしょう。

では、ここの 2 行を保留にさせていただいて、プレドニゾロンの議論が確定した時点で、ほぼ並行移動、もしくはそれを参考に確定文章をつくるという扱いをさせていただきたいと思います。

そういたしますと、ここのワンセンテンスを保留して、一応、議論は生殖発生毒性に移ることができると判断いたしますが、どういたしましょう。

○高橋課長補佐 こちらで切っていただいても問題ありません。

○青山座長 では、まことに私の要領が悪くて進み具合が芳しくありませんでしたが、この二つについては、今日はここまでとさせていただいて、後半部分は少し厄介ではありますが、バック・トゥー・バックで議論を行きつ戻りつしながら、最終的な判断までは次回への継続審議とさせていただきます。ここで事務局にお返ししてよろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 その他の議事は特にございませんが、次回の調査会は 11 月 9 日月曜日の午後を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、本日の議論はここまでにしたいと思います。先生方、どうもお疲れさまでございました。

(了)