

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第204回) 議事録

1. 日時 平成29年9月7日(木) 13:59~16:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(テフルベンズロン)に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品(ワクチン添加剤)に係る食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品(ベタメタゾン)に係る食品健康影響評価について
- (4) 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、小川専門委員、島田章則専門委員、
島田美樹専門委員、須永専門委員、辻専門委員、能美専門委員、
舞田専門委員、宮田専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(食品安全委員会)

山本委員、吉田委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐、
一ノ瀬係長、西川係員、森田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成29年9月6日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「テフルベンズロン」

資料3 動物用ワクチンの添加剤の分類(案)

資料3別紙 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方

資料4 (案)動物用医薬品評価書「ベタメタゾン」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 定刻より若干早いのですが、皆さんおそろいようですので、ただいまから

第204回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石塚専門委員、寺岡専門委員、渡邊専門委員の3名が御欠席ですので、13名の専門委員によって議事を進めたいと思います。

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204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、そちらをご覧くださいと思います。

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。

○大倉課長補佐 議事の確認の前に、事務局より報告がございます。

本日の議事につきまして、テフルベンズロン及びワクチン添加剤と御連絡をさせていただいておりましたが、ベタメタゾンについても議事に追加をしております。そのため、本日の議事は、議事次第に記載がございますが、テフルベンズロンと、ワクチン添加剤と、ベタメタゾンに係る食品健康影響評価と「その他」となっております。

それでは、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙、資料1から4に関しましては、議事次第の裏に記載をしてあるとおりでございます。

参考資料といたしまして、評価書に記載をした参考資料等を入れたタブレットをお一人にお一つずつ机の上に置かせていただいております。

机上配付資料は、本日は二種類お配りしております。机上配付資料1、机上配付資料2でございます。

それともう一つ、農薬調査会で決定されました肝肥大のガイダンスを机上に置かせていただいております。

不足の資料等はございませんか。

○青山座長 先生方、資料に不備はございませんか。

それでは、引き続きまして、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御報告ください。

○大倉課長補佐 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。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんか。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入りたいと思います。

本日の議題その1は「動物用医薬品（テフルベンズロン）に係る食品健康影響評価について」です。

では、事務局から御説明をお願いできますか。

○一ノ瀬係長 それでは、資料2を御用意ください。

4ページ目をおめくりいただいて、＜審議の経緯＞をお話いたします。

テフルベンズロンは、平成24年に残留基準設定に係る評価要請が厚生労働省からあり、平成26年に答申しております。こちらは、殺虫剤になります。

今回、厚生労働省から、農薬における対象作物の追加のため評価依頼があり、農薬専門調査会での審議の結果、ADIに変更があったため、そのことについて、動物用医薬品専門調査会においても御審議いただくものです。

今、申し上げましたように、今回は農薬における対象作物の追加ですので、動物用医薬品に関する新規データは提出されておられません。ですので大きく加筆をした部分はございません。変更したADI案を中心に御説明いたします。

今回、動物用医薬品専門調査会におきましては、農薬専門調査会におけるADI案を御追認いただける場合、両専門調査会から食品安全委員会に御報告をさせていただきたいと考えております。

それでは、御説明に入ります。9ページ目の「Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要」をご覧ください。「1．用途」ですが、殺虫剤として、動物用医薬品といたしましては、さけの外部寄生虫の駆除剤として使用されております。有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式は、こちらに記載しているとおりとなっております。

「7．開発の経緯」になりますが、こちらはベンゾイルフェニルウレア系の殺虫剤となっており、キチン質合成阻害作用を示すと考えられております。

国内では、1990年に農薬として初回登録されており、海外でも使用されております。また、動物用医薬品としては、国内での承認はありません。海外でさけの外部寄生虫の駆除剤として使用されているところです。

動物用医薬品専門調査会として追記をいたしました部分として、10ページの下にございます注釈です。こちらについて「原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字またはひらがなで記載する」ということで、今回は新たに記載のルールを追記いたしております。

ページをめくっていただきまして、36ページをお願いいたします。今回、動物用医薬品のほうでも、作物残留試験のデータしか追記されておられませんので、ここまでの間、追加となった試験データ等は、動物用医薬品に関してはございません。ですので、今回、ADIの根拠となりました試験について、ここから御説明をさせていただきます。

36ページ目の14行目「（4）78週間発がん性試験（マウス）」が行われておりますが、こちらについては27行目に記載がございます「15 ppm投与群の雄で肝細胞肥大」が認められております。こちらを毒性影響とするかどうかの判断が今回、変更となりまして、先生方のテーブルに配付しております「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」という資料をご覧ください。この資料については、事前に先生方にも送信をしているものになるのですが、こちらは農薬専門調査会において取りまとめられました評価における、肝肥大の取扱いについてのガイダンスになります。こちらには、肝肥大の定義を、生体の恒常性の維持がなさ

れている限り、肝肥大の適応性変化と考えることや、肝肥大を毒性と捉える際の所見等の考え方が整理されているものです。

農薬調査会については、部会が三つに分かれておりまして、それらの部会が並行して、それぞれの農薬を審議しているという特殊な事情もありまして、一貫性を持った判断を行うためにも、こちらのガイダンスとして取りまとめられております。国際的な評価の動向や、知見等に沿った整理となっておりまして、当動物用医薬品調査会においても、日ごろの評価においてご判断をいただいている考え方と相違はないと考えております。

一応、こういったガイダンスがありまして、評価書36ページに戻ってください。27行目に記載のある、15 ppm投与群の雄での肝細胞肥大についてなのですが、従来の初版の評価書では、こちらを毒性影響とするということで判断をされておりました、こちらをLOAELとしてこれまで取り扱われてきたところです。

ただ、このガイダンスに沿って新たに評価を行ったところ、15 ppm投与群の雄で肝細胞肥大について、他の生化学的パラメーターの変化など、病理学的組織の変化が見られなかったことから、初版でLOAELとしていた雄の15 ppm投与群について、今回、NOAELとして判断をいただいております。

こちらの試験について一点、吉田敏則先生より、低用量の雌での肝細胞壊死について、背景データを範囲内とすることについて、農薬部会での審議状況がどのような感じかということで確認をいただいておりますが、特にこのことについて異論はなく、対象データとの差は見られず、毒性所見としないことについて判断された旨を御説明して、御了承いただいております。

次に、45ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」にお進みください。初版から記載に変更があったのが、31行目からです。こちらは、マウスの78週間発がん性試験における、2.1 mg/kg 体重/日をLOAELと判断して、これを安全係数100に、LOAELを利用したことによる2を掛けた200で除した、0.01 mg/kg 体重/日を従来のADIとしておりましたが、先ほども申しましたように、この2.1を無毒性量として判断されたため、安全係数を100で除し、0.021 mg/kg 体重/日をADIとするように修正をいたしております。こちらで、この後のADIの内容で御承諾いただけたら、31行目にございます「農薬専門調査会」の後に「動物用医薬品専門調査会」という文言を追記して、評価書案としたいと考えております。

次に、こちらは追記した部分になるのですが、46ページ目の海外での評価状況についてまとめている部分になりますが、小川委員より、JECFAでの評価についてもコメントをいただいておりますので、6行目からJECFAの評価内容について追記をいたしております。

本日御欠席の先生方からは、寺岡先生より「修正すべき箇所は特にございません」というコメントをいただいております、渡邊先生より「内容について了承した」とのコメントをいただいております。

テフルベンズロンについての事務局からの説明は以上です。御審議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。

そうしますと、このテフルベンズロンについて、本日、集中的に審議すべきは、ADI設定の

根拠となる、肝臓の病理組織学的な所見について、どこまでを毒性指標として、どこまでをいわゆる適応反応と考えるかというところが中心であろうと思います。

これにつきましては、日本だけではなく、世界的にずっと議論が続いていて、一応のコンセンサスがえられたと私も承知しておりますが、ここににつきまして、少し病理の先生方から、簡単な解説なり、あるいは御意見なりをいただいた上で、そのような考え方を我々が踏襲して、それにのっとってNOAELとして認めてよいかという議論をするのが適切だろうと思います。

病理の先生方のどなたからでもよいのですが、少しこちらについて、背景を御説明いただけるとありがたいです。小川先生が最初に発言してくださりそうですが、よろしいですか。

○小川専門委員 この肝細胞肥大の取り扱いについては、なかなか難しいところはあると思うのですが、日本においては、吉田先生のグループで、特に農薬に関して、retrospectiveに確認した上で、こういったガイダンスにのっとった形であれば、大丈夫であろうということが、ある程度は担保されているということで、少なくともこの剤に関しては、農薬の枠組みの中で決まったものに従うのは特に問題ないだろうと思います。この剤だと、高濃度であれば肝臓に影響があることは間違いないのですが、どこで線を引くかの考え方として、いずれかのガイドラインに沿った形で決めるということによってよろしいのかなと思います。

ただ、通常ですと、JMPRであるとか、JECFAがどのように考えたのかということと照らし合わせ形で、調査会の見解についても動物用医薬品の場合は記載することが多かったものですから、今回、そこの説明がないのは少し違和感があるのですが、いずれにしても、JECFAがこう言ったからこうであるというのではなくて、食安委としてこのように考えるということであれば、一貫性を持ちながら、エキスパートジャッジで決めていくのが妥当ではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、この点について何か追加はございますか。

○吉田敏則専門委員 事務局の説明と小川先生の説明で多分、大丈夫だとは思いますが、ばく露を反映した変化であって、毒性ではないということですね。入ってくると、やはり薬物の代謝が亢進するので、それに伴って滑面小胞体がふえまして、肝細胞の肥大が見えるのです。なので、投与の影響だけでも、毒性としなくてよいという変化が低用量で出てくることになります。

この農薬のまとめなのですが、改めて読むと二、三、修正したほうがよいと思うところもあって、それは今日の議論ではやらないですね。できれば、病理と毒性の先生にもう一度、改めて確認をしていただいて、少し文言を修正したほうがよいと思いました。

○青山座長 それにつきましては、また後ほどお話をさせていただく予定でありますし、もし何かコメントがあれば、別途、この剤の評価とは別にお伝えすることは可能と思っております。ありがとうございます。

島田先生、何か追加はございますか。

○島田章則専門委員 これは大変よくまとめられておりまして、病理総論的にも病理各論的に

も、細胞がこのように大きくなっている場合に、機能性の適応性の変化と考えるという考え方で、またそれを変性性のものと障害に基づくものと区別するために、血液のパラメーターなど、その他の所見も合わせて総合的に判断するのだということで、非常に構造としてもきちんとよく捉えられていると私は理解いたしました。

○青山座長　ありがとうございました。

そういたしますと、病理の先生方は、農薬専門調査会の考え方を支持することができるという結論をいただいたのだと思います。一部、小川先生から、後ほど追記部分の議論としてもう一回出てくるかとは思いますが、JECFAでありますとか、あるいはJMPRがどうも古い基準のままというか、このような病理総論的な変化をNOAELとはしないで、むしろBMDL₁₀というものからNOAELを算出した経緯があることも記載してございますが、一方で、例えば、47ページを見ますと、米国ですが、恐らくこれはUS EPAだと思いますが、こちらはcRfDとして、いわゆるADI相当と思うのですが、0.021を設定しているところがあって、若干、病理総論的变化の取り扱いに不一致があるかもしれないところだと思います。

病理の先生方の御意見を参考にしつつ、我々がこの36ページの14行目からの「（４）78週間発がん性試験（マウス）」の結論の部分、36ページの27行目です。ここから先の記載で「15 ppm投与群の雄で肝細胞肥大が認められたが、同投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメーターの変化及び他の病理組織学的所見が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた」というこの結論を、まずは御支持いただけるかどうかについて、もし御異論があれば、忌憚のない御意見をお伺いしたいと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。ここにつきましては、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長　そうしますと、これまでの農薬専門調査会での議論で動いたのがここということです。ここは了解できたとすると、あとは全体的に薬物動態、残留でありますとか、遺伝毒性あるいは生殖毒性の観点から、先生方にお目通しいただいて、何か御指摘があればお伺いしたいと思うのですが。例えば、薬物動態、残留について、島田先生、宮田先生、何か御指摘はございますか。

○宮田専門委員　私のほうでは、動態関係ではありません。

○青山座長　ありがとうございます。

○島田美樹専門委員　私も同様に、ございません。

○青山座長　ありがとうございます。

遺伝毒性については、石川先生、能美先生、もし何かあれば。特にございませんか。

○能美専門委員　ありません。

○青山座長　ありがとうございます。

生殖毒性については、今日は渡邊先生は御欠席ですが、特段のコメントは頂戴しておりませんし、青山が見ても妥当な評価がいただけていると思います。

そういたしますと、もう一つ、さきほど申し上げたとおり、46ページに赤字の追記部分があ

って、JECFAのADI設定根拠等々が追記になっておりますが、これは淡々と事実を記載するというので、小川先生はもしかしてこの会合は出席されましたか。

○小川専門委員 こちらの会合は私も出席させていただいて、かなり長い議論があったのは間違いなくて、JMPRの数字もむしろ下げられることになりました。どういった評価をするべきかということで議論の後、最終的には、発がん性自体はないのだけれども、プロモーション作用は多少あるだろうということが一応、加味された上で、肝臓に対する影響の一番鋭敏なマーカーが何かをpoint of departureにして、ベンチマークドースで決めようということになったと私は認識しております。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田委員どうぞ。

○吉田委員 昨年9月のJMPRに私は参加いたしまして、数年前にこのテフルベンズロンをJMPRでも評価をいたしまして、最小の安全係数2という、最小毒性量から最終決定いたしましたので、議論をいたしまして、個人的には、一番センシティブなエンドポイントが肝細胞肥大だということで、私はとても毒性のエンドポイントとしては適切ではないのではないかとということを行いました。これが肝細胞壊死とか、そういった肝毒性の指標であれば、とも言い、随分議論をいたしました。そのとき私は、あまりベンチマークドースの方法をよく存じ上げていなかったのです。このときの指標が投与期間の違うところを全部足してしまっているということでした。一応、結果はJECFAを追認する形で、ADIが下げられたという経緯があります。

ただ、では、JECFAやJMPRが変えたから、日本で動物用医薬品も農薬も変えるかというのは、筋の違う話だろうと私は思います。それが評価書評価であれば、元データにたどりませんが、今回の農薬専門調査会では全てオリジナルデータに基づいて評価をいただいたので、それは、例えば、EPAが別の値を置いたように、日本は日本で置くという、先ほど、青山座長がおっしゃったようなお考えで今までもしてきましたし、これからもそういうことになる。

あと、肝細胞肥大で一言言わせていただきますと、基本はケース・バイ・ケースです。あとはエキスパートジャッジで、その上でこういう考え方がガイダンスとしてはありますというルールではなく、むしろこれはエキスパートジャッジの助けをするためのガイダンスと捉えていただければよいかと思います。よろしくお願いします。

○青山座長 補足説明ありがとうございます。

私も、吉田委員のお考えに非常に近いものがございまして、評価書評価で根拠となるデータが、少なくとも日本のどこかの委員会に提出されているのであれば、それはきちんとした評価がなされているということで信頼申し上げてよろしいだろうというのが一つ。

一方で、やむを得ず評価書評価をせざるを得ないときに、もとのデータをたどることができない場合であれば、必ずしも一義的に同じルールだからという拘子定規な判断ではなくて、我々が最新の科学と我々の良心に基づいて議論すべきだと思うのですが、ここはその部分をしっかり踏まえた上での判断が出ていてと考えてよろしいのではないかと考えております。

もし、このような判断について御異論がなければ、ここで取りまとめをしたいと思いますが、

先生方、御同意いただけますか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 内容に関係なく、細かいところなのですが、今、追加していただいた46ページのJECFAのデータが、46ページでは「2015年」になっているのですが、恐らく後ろの参照20がそれに対応していて、それだと「2016」になっているのですが、これがどちらなのかは確認していただければと思います。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

事務局はわかりますか。

○小川専門委員 多分、こうなった理由は、会合が行われたのが2015年で、このFood Additives Seriesが出たのが2016年という形なので、これをどのように書くのかは、上のJMPRと整合性をとっていただければと思います。

○一ノ瀬係長 小川先生、ありがとうございます。そのとおりでございます。46ページの段階では会合の年を書いておりまして、その次の資料については、資料の発行年になっております。

○石川専門委員 それ以外も、みんなそうになっているという理解でよいですか。

○一ノ瀬係長 念のため、他の部分についても確認いたします。

○石川専門委員 よろしくをお願いします。

○吉田委員 例えば、詳細のデータが出るのはmonographになりますから、翌年かもしれません。summaryが何年に出ていたかに合わせれば、ADI自体がオープンになるということになりますので、そのようなくくりでよろしく願いいたします。

○青山座長 そうすると、これは念のためお預かりしたほうがよいですか。承知しました。

では、ここにつきましては、座長が一度、預かって確認いたします。

○石川専門委員 もう一点よろしいですか。

この調査会で指摘すべきことではないかもしれないのですが、9ページ18行目化合物の名前が日本語の片仮名で「ベンザミド」と書かれているのですが、化学名の日本語の表記のルールからすると、これは「ベンズアミド」のほうが物質名として適していると思います。直すかどうかはお任せしますので、よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、これは修正可能ですか。

○大倉課長補佐 恐らくそんなに問題はないと思いますので、確認をして、また青山先生、石川先生に御報告をさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

その他、何かお伺いすることはございますか。

それでは、これまでの審議をもとにして、このテフルベンズロンに係る評価をまとめたいと思います。

今、文言の確認が二つほどございましたが、これは座長でお預かりするとして、テフルベンズ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、テフルベンズロンの食品健康影響評価については、ADIとして0.021 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2をもとにして報告書を取りまとめたと思います。

各専門委員、特に石川専門委員、あるいは小川専門委員につきましては、文言修正等について、後ほどまた御意見を伺うことがあると思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局は、このような趣旨で作業をお進めください。

○一ノ瀬係長 わかりました。

本日、御意見をいただいた内容について、座長に御相談させていただきながら、事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

本案については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じてあらためて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願い致します。

○青山座長 では、よろしくお願いいたします。

続きまして、先ほど、農薬専門調査会での申し合わせ事項として議論に出ましたが、病理学的な判断の基本について、我々、動物用医薬品専門調査会でどのように取り扱うかについて、先生方の御意見を集約しておきたいと思います。

先ほど、御意見も出ましたが、座長といたしましては、何もかも農薬専門調査会の申し合わせを追認して、ここでもこのとおりにと考える必要もなかろうと思っておりまして、基本的にはこれを参考にしつつ、ケース・バイ・ケースで我々がベストを尽くして判断するイメージを持つのがよろしいのではないかと考えて提案するのですが、先生方から、そのあたりの今後、我々はどう申し合わせしておくかについて、率直な御意見をいただけたらと思いますが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 青山座長の御意見にほぼ同意であります。全体的な流れとして、肝細胞肥大と肝肥大の文言は気をつけて使わないといけないと思うのですが、その扱いについてはこのとおりかなと思います。一方で、動物用医薬品ですとどうしてもデータがそろわないことが結構ありますので、農薬ですとフルセットのデータがあるところで判断できる部分もあるのですが、なかなかそういったデータ量の差があるときはどのように考えるのかは、ケース・バイ・ケースにならざるを得ないところは、少しあると思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

今、小川先生が追加してくださったとおりでして、農薬専門調査会ですと、原則として申請資料フルセットがありまして、必要があれば元のデータの確認を御依頼されることもできると思うのですが、我々の場合は、場合によっては評価書評価にならざるを得ないところがあって、そうすると、例えば、血液生化学的なデータを確認したいといってもできない場合もありまし

よし、あるいは手持ちのデータからいくと、この場合は適応性にとり得るという判断もできるし、この場合はできないということもあろうかと思しますので、一義的に全てを農薬専門調査会と同一は難しいだろうというのが正直なところかと思えます。

もしそうであれば、お手元の机上配付資料1にお配りしたような形で、我々としては案の1ページの最後のパラグラフですね。

この整理は、近年、国際的に一般的になりつつある考え方であることから、動物用医薬品専門調査会においてもこのガイダンスに基づいて、引き続き、肝肥大が毒性影響であるか適応性変化であるかについて、それぞれの剤において認められた所見等を総合的に判断するというコンセンサス文書としてまとめられたらと思っております。

ということは、農薬専門調査会決定の一字一句たがわずに、このとおりにするというのではなくて、我々はあくまでこれを参考にしつつ、最善の判断をさせていただく。こういったコンセンサスですが、御同意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。

先生方の皆さん、うなずいてくださっていらっしゃいますので、これは賛成いただいたものと考えて、一応、資料として取りまとめていただけますね。事務局、よろしくお願いいたします。

もう一つ、これを機会に先生方の御意見をお伺いしておきたいことがございます。それは、ここで何が何でも決議してしまうということはございませんが、前回にも座長から少し問題提起をさせていただいたのですが、ここ二回続いて、農薬専門調査会で議論の終わった化合物を、動物用医薬品専門調査会で議論するという、いわゆるリレー審議が続いておりますが、この際に、この場ではどうしても、農薬専門調査会で得られた結論を、形の上では追認することになってしまいますし、一部ささいなことであっても、文言を含めて事前に議論に参加できるのであれば、そのような方向が好ましいのではないかとこのところもございます。

それで、もちろん相手もあることですから、ここで我々がこうしたいと言って、直ちにそのとおりになるかどうかは別にして、例えば、先に議論が行われる農薬専門調査会、あるいは農薬専門調査会の幹事会が開催されるときに、座長あるいは座長代理、あるいは問題となりそうな事項にお詳しい、我々の専門委員の中のどなたかが、一緒に議論できる機会を設けていただけるように少し打診してみるという選択肢が一つあると思います。

あるいは、それで不十分であれば、合同専門調査会という形で一気に議論させていただくという選択肢もあり得ると思います。ただし、その場合は、あらかじめ動物薬として使うことがわかっているのであればそれは可能ですが、多くの場合、何年かたってから動物薬に転用ということがございますので、二つ目の選択肢だと、必ずしも全てが解決することにはなりませんし、一つ目の選択肢をとったとしても、後に動物薬への転用が想定されるか否かの判断が必要となりますので、万全ではないのですが、一応、そのようなことを今後、少し農薬専門調査会に働きかけてお考えいただくか、あるいはどのみちそのようにしたとしても万全ではないので、

差し当たって現状のように進めるか。大きく分けると二通りかなと思うのですが、先生方、ここでは忌憚のない御意見なり、あるいはもっと砕けてお気持ちなりでも構いませんが、少し座長にお聞かせいただけたらありがたいと思うのですが、いかがでしょうか。どうぞ御遠慮なくお気持ちをお聞かせくださるとありがたいのですが。では、吉田先生、どうぞ。

○吉田敏則専門委員 非常によい提案をしてくださって、ありがとうございます。

いつも思うのですが、今日の評価書でもそうなのですが、病理用語がどうしても目に入るので、果たして適切なのかどうか。変えられるのだったらもう少し変えたほうがよいところはあるのですが、そのままで評価全体には影響はないので、問題ないといえれば問題ないのですが、何かひっかかったまま終わるケースが多くて、その点をもう少し、こちらの気持ちもすっきりするように会議を進めていただければありがたいと思います。

ただ、農薬のほうで議論したことと同じことをここでやっても時間の無駄なので、議論の問題になったことを事務局なりから報告していただいて、そうだったのだということであれば、こちらでも納得できると思うので、なるべく時間のとらない方法でやっていけたらと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

非常に建設的な意見が冒頭からいただけたので、まとめに近いイメージもありますが、その他の先生方はいかがですか。ここは議事録には残りますが、何をおっしゃっていただいても結構ですので、もし何かお気持ちがあればお伺いしますが。小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 基本的には現状でよいのかなと思ってはいるのですが、例えば、今回のように、すぐに動物用医薬品専門調査会にも回ってくる場合、私は農薬専門委員会の審議の流れを理解していないのですが、部会があって、幹事会があって、委員会に報告があって、もう一度動物用医薬品専門調査会で一番下に戻る感じでしたら、それが幹事会も通ってしまったものを動物用医薬品専門調査会が何か修正をもとめるのはおかしい感じとされますので、その前の段階で少し拝見する機会が可能であれば、例えば、そういった文言でこちらのほうがよいのではないかという提案があれば、入れやすいと思うのです。ただ、時間的にもあいてしまっている場合は、基本的には追認でないと、食安委としての整合性にももとるところはあると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、これは座長からの単なるお尋ねですが、例えば、あらかじめ農薬から動物薬への転用がわかっている化合物を審議いただくことはあるのですか。

○大倉課長補佐 通常は、厚労省から評価要請をされた段階で、農薬の用途のみなのか、農薬と動物薬の用途があるものなのかはわかっておりますので、これは農薬と動物薬の用途がありますので、農薬専門調査会と動物用医薬品専門調査会で審議してくださいという形になって、農薬としての用途が大きい剤の場合は、農薬調査会で先に審議をして、それが終わってから動物薬調査会に来るのが通常の流れでございます。

今回に関しましては、そうやって一回、答申をした後に、厚生労働省から、作物を増やしたいということで評価要請がありました。その際には、作物残留試験のみということでしたので、

食品安全委員会で、これは改版になりますので、農薬専門調査会で審議をしてお返ししようとなっていたのですが、農薬調査会で審議をしました。その際、肝肥大のガイダンスに改めて照らし合わせたところ、ADIが変わりました。ADIが変わったことも含めて農薬調査会での調査審議結果をを食品安全委員会に御報告しました。そうしたところ、これは、もともと農薬専門調査会と動物用医薬品専門調査会で審議をしたものであるので、では、もう一回、動物用医薬品専門調査会でも審議をしていただきましょうということで、今回に限ってはそういう経過になっております。

ただ、通常は評価要請を受ける際に、農薬としての用途と動物用医薬品としての両方の用途がある場合は、両方の専門調査会で審議する、主たる用途があるほうが先議するというルールになっております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、場合によっては、事前に議論する機会もあると思われますし、延々と話をしても前へ進めませんので、一応は現状維持ではあるけれども、あらかじめ農薬専門調査会から動物用医薬品専門調査会へリレー審議されることがわかっている化合物については、どこかの段階で我々から少し意見が言える機会を探す方向で、今後、少しまた事務局で御議論いただくということでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○青山座長 では、そのようなお願いを、動薬専門調査会を代表して、座長から事務局にしたということで、本日の議論はとどめておきたいと思います。御協力ありがとうございました。

次に移る前に、ここで区切りがよければ、少し休憩を入れますか。

では、こちらの時計で2時55分まで、少し休憩させていただきたいと思います。

（休 憩）

○青山座長 それでは、時間になりましたので、先生方、申しわけございませんが、もう一踏ん張りよろしく願いいたします。

議題2は「動物用医薬品（ワクチン添加剤）に係る食品健康影響評価について」です。

では、これにつきまして、事務局、御説明をお願いいたします。

○西川係員 それでは、御説明させていただきます。資料3と、資料3別紙及び机上配付資料2の三点を御用意ください。

動物用ワクチンの添加剤につきましては、これまで資料3別紙の、動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方に基きまして、御審議をいただいております。

今回、今年6月に11成分について評価依頼がございましたので、それらにつきまして、御審議をお願いしたいと思います。

11成分につきましては、用途や海外の知見を机上配付資料2にとりまとめております。これらの情報と評価の考え方に基きまして、資料3のとおり分類を行っておりますので、御確

認いただきたいと思います。

では、資料3別紙の2ページ目をお願いいたします。こちらは、ワクチン添加剤の評価の考え方です。こちらの考え方をさらに簡略化したフローが、二枚ページをめくっていただきまして、「別紙1－5」と書かれたページにあります。

簡単に御説明いたしますと、【評価手順1】の①としまして「食品として通常摂取されている成分」とあります。こういったものにつきまして、真ん中のカラムの検討事項を確認した上で、右に矢印が流れておりますが、該当する場合については下にまいりまして、ヒトへの食品健康影響は無視できると判断をいただいているところです。

同様に、②～④の成分についても、それぞれの検討事項を確認しまして、分類できるものについては同様の判断ができるとしております。①～④に当てはまらないものにつきましては、同様に扱えるものがないかを検討した上で、当てはまるものがないということであれば、【評価手順2】ということで、個別の成分ごとの評価を行うことになっております。

めくっていただきまして、別添2でございます。こちらは、動物用生物由来原料基準が遵守されていることを前提に評価を行うことを取り決めたものになっております。

では、机上配付資料2を御用意ください。こちらは2ページ目にまいりまして、実際の成分について知見を取りまとめております。

まず「1. 食用青色1号【ブリリアントブルーFCF】」をお願いいたします。こちらが、厚生労働大臣の定める指定添加物であることから、資料3の2.の「(1) 食品添加物(日本)」と分類をさせていただいております。

続きまして、「2. 食用赤色102号【ニューコクシン】」でございます。こちらも指定添加物であることから、資料3の2.の「(1) 食品添加物(日本)」と分類をさせていただいております。

机上配付資料2の3ページ、「3. 水酸化カリウム【カセイカリ】」でございます。

こちらは指定添加物ですが、使用基準において「最終工程にて中和もしくは除去すること」とされております。また、この剤においては、JECFAにおいてADIの設定は不要とされていることから、資料3の4ページ、(3)の①の「(ア) JECFAにおいてADIの設定は不要とされている成分」の区分でございますが、こちらに分類してあります。こちらの成分の分類につきまして、石川先生、渡邊先生から、こちらへの分類が適切であると御意見をいただいております。

続きまして「4. バニリン【ワニリン】」でございます。こちらも指定添加物であることから、資料3の2.の「(1) 食品添加物(日本)」に分類をさせていただいております。

次の4ページの「5. ポリアクリル酸ナトリウム」でございます。

こちらと同様に指定添加物であり、ワクチンに使用される濃度が、使用基準における食品中の上限0.02%を超えないことから、資料3の2.の「(1) 食品添加物(日本)」に分類をさせていただいております。

続きまして、「6. 水素添加大豆レシチン【水添レシチン】」をお願いいたします。

こちらは、米国FDAのGRASにおいて、「既存添加物であるレシチンと同等の安全性である」と判断されていることから、資料3の2.の「(2) 食品添加物(海外)」に分類をさせていただきます。なお、レシチンは資料3の2.の「(1) 食品添加物(日本)」に分類をさせていただきます。

次の5ページは「7. ジエチルアミノエチルデキストラン【DEAE-デキストラン】」でございます。

こちらについて、EUにおいて「150 mg/mLまでの濃度では薬力学的に活性ではなく、MRL設定は不要」とされていることから、資料3の5ページ、(3)の②の「(ア) EUにおいて薬理活性はあるが、動物用医薬品として使用される投与経路及び量から薬理活性がないものとして扱ってよいとされている成分」の区分に分類しております。

6ページ「8. グルタルアルデヒド」でございます。

こちらについても「EUにおいてMRL設定は不要」とされていることから、資料3の6ページ、(3)の②の「(イ) EUにおいて薬理活性はあるが、MRLの設定は不要とされている成分」の区分に分類しております。こちらの成分について、石川先生より、この分類でよいとの御意見をいただいております。

7ページは「9. ストレプトマイシン硫酸塩」でございます。

こちらはJECFAのADIにて、ジヒドロストレプトマイシンとストレプトマイシンのグループADIとしまして、0.05 mg/kg 体重/日となっております。7ページのボックスになりますが、本成分のワクチン含有量を小児体重で割った値が、JECFAのADIよりも低いことが確認できておりますことから、資料3の8ページの4.の(2)の区分に分類しております。

続きまして「10. ポリビニルアルコール」でございます。こちらは、JECFAのADIについて、50 mg/kg 体重/日となっております。8ページのボックスとなりますが、こちらについても、含有量を小児体重で割った値が、JECFAのADIよりも低いことが確認できておりますことから、資料3の8ページの4.の(2)の区分に分類しております。

11剤目となりますが、8ページの「11. 2-フェノキシエタノール」をお願いいたします。こちらにつきまして、動物ワクチン添加剤の成分の評価の考え方についての、1～4のいずれにも該当しておりません。

一方で、本成分については、EUの消費者安全委員会が、化粧品として含有される本成分についての評価を行い、その報告書が公表されております。その報告書には、薬物動態試験、各種毒性試験等について知見が記載されております。このため、本成分について、「5. その他」の「(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」に区分されるかどうかの御検討をお願いいたします。

また、この成分につきましては、次回以降、消費者安全委員会の報告書に記載された知見を御確認いただくとともに、食品健康影響評価について御審議をお願いさせていただきたいと思っております。

また、こちらの分類につきまして、寺岡専門委員より「表記添加剤は非常に安全性が高いと

考えられますので、動物用ワクチンの添加剤の分類（案）に賛成いたします」と御意見をいただいております。

以上、11成分でございます。よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これらの11成分について議論したいと思います。

資料が三種類にわたっておりますが、基本的には我々が議論するときの前提は、資料3別紙に基づいて、それぞれ1～4までに分類できるかどうかを議論しまして、なおかつ4までに入らない場合は、個別に評価をした上で、リスクを無視し得るかどうかという議論になろうかと思っております。

では、机上配付資料2に沿って、順番に一化合物ずつ確認していくのがよろしいかと思しますので、先生方はそのようにお願いいたします。

そうしますと、最初の2ページにあります「1. 食用青色1号」と「2. 食用赤色102号」の二つにつきましては、いずれも指定添加物であることから、分類上の2に当たりますので、これはフローからいくと、食品添加物として使用実績があつて、なおかつその摂取量あるいは含有量が上限を上回らないということで、自動的にヒトへの健康影響は無視してよいという流れでよろしいかということですが、この二剤については特に御意見はございません。このままの分類でよいと先生方もお考えでいらっしゃるかと考えてよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、次が3ページの「3. 水酸化カリウム」で、これにつきましては、事務局からは二つの可能性が提示されておまして、一つは「食品添加物（日本）」として考えることもできるだろうということ。

もう一つの考えは「JECFAにおいて薬理活性はあるが、ADIの設定は不要とされている成分」と取り扱うこともできるであろうということで、いずれにしても、ヒトへの健康影響は無視できると考えられるように思われますが、これについて石川専門委員、渡邊専門委員のお二方から、3と考えたほうが妥当であろうという御意見を頂戴しております。これにつきまして、石川先生、もし補足があれば。

○石川専門委員 ありません。

○青山座長 なければこのとおりということで、先生方はいかがですか。青木先生はうなずいていらっしゃいますが、よろしいですか。

○青木専門委員 はい。

○青山座長 では、御異論がなければ、これは（3）の「ADI等の設定又はMRLの設定は不要とされている成分」ということで、自動的にヒトへの健康影響は無視できるという範疇に落とすことにしたいと思います。

3ページの6行目から「4. バニリン」、4ページに入って「5. ポリアクリル酸ナトリウム」、さらに4ページの4行目「5. 水素添加大豆レシチン」の三つの成分であります、いずれもが

指定添加物もしくは既存添加物と考えて、これも2の分類でいって、ヒトへの健康影響は無視できると判断できるのではないかと考えています。この三つについて特に御異論はいただいておりますが、このとおりで先生方はよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 そうしますと、次に5ページの「7. ジエチルアミノエチルデキストラン」ですが、これについては、EUでMRLの設定は不要とされていることから、これは3の範疇に入る。

同じく6ページの「8. グルタルアルデヒド」も、EUで同じようにMRL設定の必要はないと判断されているので、これも同じように3の枠に入って、いずれもヒトへの健康影響は無視できると考えてよいということで、8の物質については石川専門委員から同意のコメントをいただいております。

この二つの物質について、分類上は3の分類で、したがってヒトへの健康影響は無視できると考えるということで、先生方、御異論はございませんか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 皆さんに同意をいただいたと思います。

7ページに移ります。「9. ストレプトマイシン硫酸塩」です。これについては、いわゆる食品あるいは食品添加物として分類できるものではございませんが、この使用の条件として、JECFAでADIが設定されておりまして、「1用量中の含有量が200 µgまで」ということであると、仮に幼児の平均体重で割っても、JECFAのADIを十分に下回ることから、4に分類した上で、当該ADIを下回ると考えて、ヒトへの健康影響は無視し得るという論旨で落とし込むことができるのではないかと事務局の提案ですが、これについて石川先生から、一応、グループADIとして分類されているようですという情報をいただきましたので、薬食審においてADIが設定されていることを確認した上で、4番の流れから、ヒトへの健康影響は無視し得ると判断したいということですが、このような考えでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

続いて、7ページの一番下、5行目です。「10. ポリビニルアルコール」ですが、これも同じように、JECFAでADIが設定されておりまして、これを1用量中の含有量65 mg以下というものを幼児の体重で割ると、十分にADIに対するマージンがあることから、4の枠組みに落とし込んで、ADIが設定されていて、しかも摂取量がその上限を上回らないということで、ヒトへの健康影響は無視できると判断したいという事務局の提案であります。渡邊先生からは、了解の御返事がいただいております。

先生方、ここについても御意見があればお伺いします。いかがでしょう。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 そうすると、最後に残りましたのが、8ページの「11.2-フェノキシエタノール」ですが、これにつきましては、残念ながら1～4の区分に落とし込んで、自動的にヒトへの健

健康影響を無視することができないということで、一通りデータを調べていただきました。それで、消費者製品科学委員会（SCCS）というものがEUにございまして、そこでNOAELが求められておりますし、変異原性から発がん性に至るまで、それなりのデータがございましたので、ここにお示ししております。

12ページに、DNAの不定期合成について、石川先生から一部文言の修正をいただきましたが、いずれにせよ、遺伝毒性試験は陰性でありますし、発がん性も見られなかったということで、ここでは13ページのボックスにございますように、①～④には該当しないのだけれども、EUのSCCSが化粧品として含有される本成分についての評価を実施して、その報告書が公表されていることから、「5. その他」のうちの「(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」と考えて差し支えないのではないかというのが事務局の提案でございます。

寺岡先生からは、もともと安全性が非常に高いので、動物用ワクチンの添加剤分類でいくのであれば、これでよろしいのではないかと御意見を頂戴しております。

御出席の先生方、この分類法について御意見はございますか。よろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 事務局は何か補足はございますか。特にございせんか。ありがとうございます。

そうしますと、一通り議論した範囲では、この机上配付資料2の事務局案について、先生方全員の御賛同がいただけたと判断できるかと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○石川専門委員 分類についてはこれで結構です。

概要について、事前に気がつかなくて申しわけなかったのですが、三か所あります。

5 ページ目の【DEAE-デキストラン】の下から6行目の「ブドウ糖の重合体で、その結合の多くが α -1,6結合」は、これは「 α -1,6結合」なので「 α 」にしてください。

その次が、7ページ目の「9. ストレプトマイシン硫酸塩」なのですが、一つは参照2に、今は「第十六改正日本薬局方」なのですが、現行は第十七改正ですので、できましたら新しい資料にさせていただいたほうがよいかと思います。

それから、同じ行の「使用目的／状況等」というところで、局方医薬品として「保存剤」と書いてあるのですが、これは保存剤として使われるのかと思ったのです。解説書には、特にそのようには書いていないので、もしかして使われているのかもしれませんが。私はそこを調べ切れていないので、確認していただきたいと思います。もしそうだとすると、抗生物質がやはり先の方がよいと思いますので、ヒトを対象とする局方医薬品として扱う場合は抗生物質としてのほうがよいと思います。よろしくお願いします。

○青山座長 貴重な御指摘をありがとうございました。

事務局、この部分は追って確認して、座長経由で御報告をお願いいたします。

石川先生は有能でいらっしゃるので、こういうところを見つけてくださって非常にありがたいのですが、先生方、お気づきの点がその他ございましたら、どうぞ御遠慮なく。小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 3ページの「4. バニリン」で、これを使うこと自体は全然問題ないのですが、少し気になるのが、指定添加物になっていて「着香の目的以外の使用不可」と明記されています。ワクチン添加物での用途が着色となっているのですが、量的なところでは特に問題ないと思いますが、ここだけを切り取ってみると違和感があるのです。

いずれにしても、JECFAである程度、ADIの数値も出ていることなので、使うことは問題ないと思うのですが、その辺は少し理解してお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。

そうしますと、現時点ではこう書かざるをえないのだけれども、もし新しい情報があれば、場合によっては修正なりが将来あったほうがよいという御指摘でしょうか。

○小川専門委員 着香目的などが特になくなればよいところもあると思うのです。

○青山座長 貴重な御指摘をありがとうございます。

そのほかにございますか。どうぞ。

○吉田敏則専門委員 誤植かどうかの確認をお願いしたいのですが、12ページの中段ぐらいの「・発がん性毒性試験」の一つ目なのですが、「一般状態、剖検所見等」で「投与群の雄において、尿路上の」となっているのですが、「上皮」ではないですか。あるいは「尿路の」でもよいのかもしれませんが、確認をお願いします。

○青山座長 「皮」が落ちたような気がします。ありがとうございます。

そのほか、先生方でお気づきの点はございますか。ありがとうございます。

そういたしましたら、ただいま御指摘いただいた点につきましては座長で預からせていただいて、必要があれば文言の修正あるいは記載順序を、確かに抗生剤を少なくとも先に出したほうが自然だと思いますので、事務局にそれらに対応していただくと思います。

それでは、結論といたしましては、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11成分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、「2-フェノキシエタノール」以外の10成分については、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と考えられるということで、評価を取りまとめたいと思います。

一方で、ワクチン添加剤「2-フェノキシエタノール」につきましては、先生方の御意見をもとにして、食品健康影響評価の記載をさせていただきます。事務局はそのような手続をよろしくお願いいたします。

○西川係員 わかりました。ありがとうございます。

本日、御審議いただいた10成分については、御修正等を伴いながら、後に委員会にて報告させていただきます。

また、「2-フェノキシエタノール」につきましては、御検討・御意見いただいた内容をもと

に、食品健康影響評価について改めて記載し、今後の調査会にて、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 では、先生方、また後に資料がまいりますので、よろしくお願いいたします。

そうしますと、次の議題に進んでよろしいかと思います。きょうは盛りだくさんで申しわけございません。

三番目の議題は「動物用医薬品（ベタメタゾン）に係る食品健康影響評価について」であります。こちらにつきましては、実は既に一通りの議論は終わって、座長がお預かりして、少し文言の修正をという範囲内だと考えていたところではありますが、最新の情報を探りましたところ、PMDAでの新しい評価結果が出てまいりまして、発がん性に係る部分以外にも、生殖毒性を含めて幾つかデータが出てまいりましたので、本当に先生方にはお手間をとらせて申しわけございませんが、ここについてもう一度、確認させていただきたいと思って議題に上げさせていただきました。

事務局は説明をよろしくお願いいたします。

○一ノ瀬係長 それでは、御説明いたします。

今、座長からもございましたように、ベタメタゾンは第201回「動物用医薬品専門調査会」にて御審議いただいた成分となります。

調査会中、委員より提供がありました、ベタメタゾンのヒト用の製剤になるのですが、インタビューフォーム等において、ベタメタゾンの新たな試験データが得られたことから、評価書の追記を行いました。その追記内容と前回の調査中、御指摘いただいた箇所について修文・追記等をいたしておりますので、あわせて御確認、議論をいただきたいと思います。

ページをめくっていただきまして、1ページ目は目次となりますが、こちらを見ていただくのが一番わかりやすい部分でございまして、赤字の下線の後ろに「調査会後追記」と黄色い枠囲いで書いております。こちらについては、今回、新たにありました資料から追記した試験成績になります。それ以外の、いわゆる黄色い枠囲いで書いてある、例えば「調査会修正」などと書いてあるものにつきましては、前回の調査会で御意見等をいただきまして修文を行いましたものになりますので、御留意ください。

ページをめくっていただきまして、5ページ目をお願いいたします。「Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要」です。こちらは17行目から表にいたしまして、各エステル体の表記をいたしておりますが、こちらの中で一番下の「ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル」というものについて追加をいたしております。

次の6ページ目は「7．使用目的及び使用状況」についてですが、こちらは12行目について、海外での使用状況の詳細を記載してくださいということで、調査会で御意見がありましたので追記をいたしております。主要五か国中、米国、オーストラリア、ニュージーランド、EUにて登録を確認いたしております、「米国、豪州、欧州諸国等」ということで追記をいたしております。

7ページ目は10行目です。「ベタメタゾンは、組織に広く分布する」と記載をいたしており

まして、詳細のデータがございませんでしたのでこういった記載になっておりましたが、今回のデータの中で「ヒトの血漿における蛋白結合率は、 $64 \pm 6.0\%$ であった」ということで追記をいたしております。

次に、24行目です。こちらでも今回の資料から追記をいたした試験になりまして、イヌを用いた薬物動態試験を追記いたしております。

続きまして、8ページ目は、単位の「 0.02 mg/kg 体重/日」について、正確かどうか確認をということで調査会で御意見をいただいております、こちらについては確認をしたところ、試験結果から「 mg/kg 体重/日」と記載することが一番適切かと思われまして、このような記載にしております。

9ページ目の6行目から、こちらでも新たな資料により追記をいたしまして、「健康成人（性別不明、5名）にベタメタゾン（ 0.6 mg ）を経口投与し、血漿中のベタメタゾン濃度が測定された。ベタメタゾンの最高濃度到達時間は2時間、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は8.1時間であった」ということで追記をいたしました。

次に、16行目の「5. 代謝」の文章になるのですが、こちらは前回の調査会中で御議論いただきましたところで、「 $\Delta^4\text{-}3\text{-}$ ケト体」と記載をしていたのですが、調査会後に石川先生に御確認をいただいて、「 $\Delta^4\text{-}3\text{-}$ ケト体とはベタメタゾンそのもののことを指している」というコメントをいただきまして、ここは削除することといたしております。

続きまして、28行目は静脈投与の試験になりまして、こちらは新たにデータにより追記しているものになります。29行目からが「a. 吸収」、次のページの3行目からが「b. 分布」、9行目からが「c. 排泄」のデータになります。

15行目から「2. 残留試験」のデータになります。19行目に修正がございまして、こちらは前回の調査会で、検出限界の記載方法をそろえてくださいというコメントをいただいております、各組織での検出限界がばらばらになっておりましたので、こちらについては記載を統一しております。

ページをめくっていただきまして、3行目からが乳汁の残留試験になりまして、こちらについても検出限界を他と合わせる形で記載いたしております。

あと、7行目について、「 nmol 」は最近の書き方ではないということで、分子量換算して、計算値としてこちらに記載をいたしております。

16行目の検出限界も、統一した形で記載しております。

25行目と35行目の検出限界についても、同様に統一した記載に修正しております。

次の12ページ目が「（4）残留マーカーについて」の記載になります。こちらについて、10行目の「ベタメタゾンの代謝は、ヒトでのみ調べられている」という記載を前回の調査会時にはしていたのですが、その調査会中に、山添委員より、英国生化学会のproceedingで、ラットの代謝についても研究が行われているという御意見をいただいて、実際に資料も入手しておりますので、こちらについては「代謝は、ヒトでのみ調べられている」の記載を消すこととしております。それで、ここに記載をしていないのですが、10行目の「代謝経路は」の前に「ヒト

における」ということで追記したいと考えております。

続きまして、18行目から「3. 遺伝毒性試験」になります。表2中に赤字で記載しております「復帰突然変異試験」「前進突然変異試験」、次のページに行きまして「小核試験」については、今回入手した資料により追記をした部分となります。いずれも陰性の結果となっております。

13ページの10行目は「生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えた」と前回の調査会では記載をしておりましたが、ここに「特段の問題となる遺伝毒性を示さない」と入れたほうがよいとコメントをいただいておりますので、そのようにいたしております。

12行目から「4. 急性毒性試験」のデータになります。こちらについては、次のページの1行目からの3行の文章のみ記載していたのですが、詳細のデータが出てきましたので、表3に取りまとめて記載をいたしております。

14ページの5行目の「5. 亜急性毒性試験」です。こちらから、ヒト用医薬品のデータより写したものが多数続いておまして、こちらについて中心に御議論いただければと考えておりますが、まず5の「(1) 13週間亜急性毒性試験」はマウスで行われております。こちらについては、経口投与で行われておりますので、参考資料といたしております。

18行目から「(2) 4週間亜急性毒性試験」で、こちらラットで行われております。こちらについて、先生方に事前に送付いたしました資料では、参考資料の取り扱いにしたいということで送ってございました。その理由は、こちらは主にPMDAの審査報告書より記載したものになるのですが、こちらのPMDAでは評価対象とされているものの、ラットの系統や匹数の記載がなかったために、参考資料ということで案を書かせていただいております。

ただ、下のボックスにございます、小川専門委員より「医薬品申請に使われているものでしたら、主要な試験はGLPで実施されていると思います」ということで、確認の御指示をいただきました。詳細を確認したところ、結果として系統及び匹数は確認できなかったのですが、GLPで実施されていることについては確認できました。ですので、こちらについて、「＜参考資料＞」を消す形で、評価対象として取り扱いたいと考えております。

先生方に見ていただいた事前に送付いたしました資料からの変更点といたしまして、26行目からあります網かけの部分を追記いたしております。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会としては「本試験におけるLOAELを0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステル）と設定した」と記載したいと考えております。

15ページは「(3) 13週間亜急性毒性試験（ラット）」となります。

参考資料ということで事前にお送りしておりましたが、こちらについても、GLPで実施されていることが確認できましたので、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の判断として「0.02 mg/kg 体重/日以上投与群では体重増加抑制、胸腺及び脾臓重量の低下がみられたことから、本試験におけるLOAELを0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した」としております。

続きまして、23行目の「(5) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）」。こちらについては皮

下投与で実施されておりますので、今回、参考資料といたしております。

16ページの20行目の「(8) 12か月間反復投与毒性試験(サル)」については、前回の調査会段階では「亜急性毒性試験」と記載をいたしておりましたが、反復投与のほうが適切だとコメントをいただきましたので、そのように修正をいたしております。

29行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の記載になります。

こちらに「慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない」と前回の調査会の段階では記載をいたしておりましたが、実際、今回の新たな資料として用いております、ヒト用の医薬品の情報には発がん性試験が記載されていますので、こちらの30行目の記載については削除といたしております。

「(1) 104週間発がん性試験」についてはマウスで行われておりまして、経皮投与により実施されておりますので、参考資料といたしております。

続きまして、17ページの6行目から「(2) 24時間発がん性試験」。こちらはマウスで行われておりますが、こちらも経皮投与での実施ですので、参考資料といたしております。

13行目は、ラットで行われております「(3) 104週間発がん性試験」となります。

こちらについては、事前資料では参考資料といたしておりましたが、GLPで実施されておりますので、こちらについて評価対象といたしまして、24行目からの専門調査会としてのコメントを「全投与群で脱毛、WBC低下、肺の非腫瘍性病変の増加及び腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加がみられたことから、本試験におけるLOAELを0.02 mg/kg 体重/日(ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして)設定した。発がん性はみられなかった」ということで記載をいたしました。

続きまして、30行目からの「(4) 24か月間発がん性試験」は、ラットで行われておりますが、こちらについては次のページのボックスにございますが、PMDAの評価資料中の米国添付文書として提出はされているのですが、こちらについてはPMDAが評価対象としていないことと、試験の詳細が不明であることから、参考資料といたしております。

18ページの3行目からの「(5) ベタメタゾンの発がん性について」については、EMAの記載として「EMAのベタメタゾンの化学構造には、警戒すべき部分構造は含まれないとしている」と前回の調査会の時点では記載をしていたのですが、こちらについて調査会でコメントをいただいております「発がん性に注意を払うべき部分構造は含まれない」と修正をいたしております。

続きまして、13行目に、こちらも調査会時のコメントにより修正しているのですが、「ベタメタゾンは、長年にわたりヒト用医薬品として使用されている。発がん性については、参考資料ではあるが上記[II. 6.]のラットを用いた経口投与試験及びマウスを用いた経皮投与試験が実施され、腫瘍発生率に投与による影響はみられなかったとされている」と記載をしております。

24行目から「7. 生殖発生毒性試験」となります。

こちらについては、26行目からの「(1) 交配前及び妊娠初期投与試験」がラットを用いて

行われておりまして、「① 雄の生殖能に関する試験」と、次のページの「② 雌の生殖能及び初期胚発生に関する試験」というデータがありまして、事前送付した資料では参考資料といたしておりましたが、こちらについてもPMDAで評価対象とされていることと、GLPで実施されていることから、今回は評価対象として記載をしております。

「① 雄の生殖能に関する試験」については、次の19ページの3行目から、専門調査会の判断といたしまして「0.06mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制並びに脾臓及び胸腺の萎縮がみられたことから、本試験におけるNOAELを0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した」と記載をいたしました。

次の9行目からの「② 雌の生殖能及び初期胚発生に関する試験」についても、19行目から、専門調査会の判断といたしまして「全投与群の雌で体重増加抑制及び胸腺重量の低下がみられたことから、本試験におけるLOAELを0.1 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した」と記載をいたしております。

次に、25行目から「（2）交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）」の内容になるのですが、こちらでも前回の調査会において御意見をいただきましたところで、こちらについては文章の修正です。32行目の「全ての」と書いていたところを「いずれの」と、ほかの評価書の表記に合わせた形で修正をいたしております。

20ページ目の「（3）周産期及び授乳期投与試験」はラットで行われております。こちらについて、事前に送付いたしました資料では、参考資料といたしております。それ以降に修正した部分が網かけの部分になるのですが、これを評価対象の試験とする場合には、表で取りまとめますので、こういった形で表を新たに記載いたしております。7～17行目にかけて書いているものについて、表4に取りまとめた形になっております。

21行目からが、この試験に対する調査会での判断となりまして「全投与群の母動物に摂餌量の低下、妊娠期間の延長、並びに脾臓及び胸腺の重量低下がみられ、全投与群の出生児に4日生存率及び累積生存指数の低下がみられたことから、母動物及び出生児に対するLOAELをいずれも0.1 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した」としております。

22ページ目をお願いいたします。8行目から「（8）発生毒性試験（ウサギ）①」について、今回の資料から追記をいたしております。

33行目からが「8. その他の試験」となりまして、34行目に「（1）一般薬理試験」として「①ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを用いた試験」ということで記載をいたしております。

その次のページから、まず表5が「ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの一般薬理試験結果」、次の表6は「ベタメタゾン吉草酸エステルの一般薬理試験結果」と記載をいたしております。その表は25ページ目まで続いている次第です。

次が26ページになりまして、表7が薬理作用についての代表的なコルチコステロイド相対力価の用量になりまして、こちらが「同価」と書いておりましたところを「等価」と書くほうが

適切というコメントをいただいております、そのように修正をいたしております。

続きまして、26ページ目の27行目から「11. デキサメタゾン」についての表記になるのですが、次の27ページの2行目から、ADIについて、こちらは「 μg 」での表記になっておりますので、わかりやすいように「 mg 」での表記を横に追記いたしております。

次に、28ページの「Ⅲ. 国際機関等における評価」ということで、9行目に「2つの物質」、これはベタメタゾンとデキサメタゾンについてなのですが「2つの物質の毒性学的特性は非常に類似しており」と記載をしていたのですが、こちらについては御意見をいただいております「極めて」のほうが適切であるということで修正をいたしております。10行目の「等価である」については、先ほどの記載と同様に修正した形となっております。

次に、29ページ目をお願いいたします。最後の「Ⅳ. 食品健康影響評価」の部分になりますが、14行目までの修正については、これまで御説明いたしました文言の修正に合わせた形で修正をいたしております。

次が15行目からになります。網かけをしている部分は、事前資料として先生たちにご覧いただいた部分からの修正箇所になるのですが、こちらは参考資料としていた部分を評価対象とした場合、この網かけの部分が追記になります。「発がん性試験の結果では、ラットを用いた104週間強制経口投与発がん性試験及びマウスを用いた104週間経口投与発がん性試験において、腫瘍発生率に投与の影響は見られず発がん性はみられなかった」という形で追記をしております。

次が23行目で「ベタメタゾンの各種毒性試験の結果から、ラットを用いた4週間亜急性毒性試験における体重増加抑制、摂餌量低下及び胸腺重量の低下、並びにラットを用いた104週間発がん性試験における脱毛、WBC低下、肺の非腫瘍性病変の増加及び腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加であり、LOAELはいずれも0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）であった」と追記をいたしております。

今回、新たに追加した資料によって、こういったデータの評価を行った場合、LOAELが判断できておりますが、その場合であっても、これまでのデキサメタゾンとしてのADIを用いて、ベタメタゾンのADIと設定をした「0.01 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日」を下回ることではないと判断いたしております。30行目より下の部分の判断については、前回御審議いただいたときのままになっております。

一気に進めまして、長くなりましたが、事務局からは以上です。

○青山座長　ありがとうございます。

ただいま、事務局が御説明いたしましたとおりでして、座長が扱って文言修正という範囲に考えるにはあまりに追記が多いものですから、もう一度、ここで議論いただきたいということにした次第であります。

事務局に一つ、議論の前に確認したい点がありまして、資料の35ページ、一番後ろの引用文献で、35ページの5行目の参照FはPMDA評価資料なのですが、これだけ年号が入っていないのです。何が言いたいかというと、これが新しいものであれば、先ほどのGLP云々の議論と一

緒で、信頼できるものである場合、入れられるものは入れていくという議論がしやすいかと思ってお尋ねするのですが、すぐに出なければ、我々は議論を進めていますので、後でわかったら教えてください。

それでは、順に議論したいと思いますが、先生方に一度、目次の1～2ページを見ていただくと、追加の部分がわかると思います。それで、これらのほとんどが平成26年度に実施されたPMDAの評価結果に基づいております。当初は匹数や、あるいはラットの系統、性別等々について、必ずしも明確ではなかったもので、参考資料にしておこうかと我々は思ったのですが、小川先生が御指摘くださったとおり、恐らく平成26年という、極めて新しいので、そのときにGLP試験で実施されたものであれば、詳細はともかく、試験の内容としては最新の医薬品ガイドラインに沿って、十分な数の動物を用いて、厳密な評価がなされているであろうということで、単純に匹数がわからないからという理由のみで参考資料にするのは適切ではないだろうと考えて、今回御提案したところです。

それで、まず全体論として、経皮投与でありますとか、あるいは注射等の試験は除いて、最新のPMDAの評価で、経口投与によって実施された毒性試験であれば、原則として評価対象にさせていただくという基本的な考え方について、先生方は御了解いただけますか。あるいはやはり詳細がわからないものはやめたほうがよいという御意見はございますか。よろしいですか。小川先生、何かあれば。

○小川専門委員 基本的には新しいもので、GLPだと記載がされているので大丈夫かなとは思っています。もし本当に細かいところまでわかれば、それにこしたことはないのですが、確認していただいて、もしそれがわからなかったら、GLP試験であることは書いておいたほうが、「PMDA」と書いてあるからわかると思うのですが、ほかの人が読んだときによろしいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そういうわけですので、特に異論がなければ、まず書きぶり全体についてはこのようにさせていただいて、その後、それぞれの文言など細かな点について議論していきたいと思います。よろしゅうございましょうか。

では、一つ一つ、これは参考のままだがよいかなど、これを採用するかはお尋ねしないで、今は全体としての御了解をいただいたということで、詳細について確認していきたいと思います。

基本的に「調査会修正」という部分は座長がお預かりして、前回の専門調査会での議論に基づいた修文ですので、ここもお気づきの点があれば、御遠慮なく御発言いただいて結構ですが、座長からは一々お尋ねしないで、新たな追記部分で順に飛んでいきますので、何かお気づきがあったら、どうぞ御遠慮なく遮って御指摘ください。

順番に見ていきますと、追記の最初が7ページの「(3) 薬物動態試験(イヌ)」で、24行目からです。ここにつきましてはこのとおりの記載でして、C_{max}がこうであって、24時間後にはどうであったという事実のみ淡々と記載しております。

何かあれば、どうぞ御遠慮なく御発言ください。ここはこのような記載でよろしいでしょう

か。

(「はい」と声あり)

○青山座長 御異論はないものと思います。

次は9ページの6行目に、健康成人に経口投与したところ、 $T_{1/2}$ が8.1時間で、 T_{max} が2時間だったという記載がございましたので、これを追記しました。

28行目から、「② 静脈内投与」での「a. 吸収」「b. 分布」「c. 排泄」について、これはリンデロン注射薬の添付書から、その記載をこのように追記いたしました。

このあたりについては、宮田先生、島田先生あたりにお伺いするのが適切でしょうか。このような書きぶりで特に問題ございませんか。ありがとうございます。

次が12ページに飛びまして、「3. 遺伝毒性試験」の中にPMDAの評価結果を幾つか表の中に追記いたしました。遺伝毒性について、このような記載ぶりでよろしゅうございましょうか。能美先生、石川先生がうなずいていらっしゃいます。

では、ここの追記はこのようなことでいたします。

○大倉課長補佐 少し補足で、表2の「CHO細胞」が初出なので、ここは「チャイニーズハムスター卵巣細胞」で、括弧でCHOにさせていただければと思います。

○青山座長 チャイニーズハムスターは細胞の記号で「CHO」としたということですね。これは私は当たり前に読んでしまいましたが、このようなことで理解いただけると考えてよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

13ページが各種急性毒性試験の結果で、 LD_{50} はいずれも1,000 mgを超すかなというところで、皮下投与、腹腔内投与だと少し低いというところですか。マウスの値です。

14ページが、5行目から「5. 亜急性毒性試験」。6行目の「(1) 13週間急性毒性試験(ラット)」は経皮なので参考資料ですが、18行目の「(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)」は経口なので、先ほどの理由から参考資料にはしないということで、ここではNOAELが得られなかったもので、26行目で、動物用医薬品専門調査会は、0.02 mg/kg 体重/日をLOAELとしたと書かせていただきました。

ここにつきまして、文言も含めていかがでしょうか。これでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 特に御異存はないものと思います。

どうぞ。

○吉田委員 私もそのように思うのですが、先生方に今回、新たに資料が追加されたことによって見ていただきたいのは、前回までではベタメタゾンのデータが不十分だったということで、デキサメタゾンと合わせて評価をしていただいたので、新しく出た資料は、グルココルチコイド作用がメインであることを見ていただいて、毒性のエンドポイントがほぼ同じようなところにあるところを見ていただければありがたいと思っています。私が拝見する限り、今回は4週

及び13週で出てきた変化がいわゆるグルココルチコイド作用かなと思っていますが、先生方もそれは自明の理なのでよいということであったなら、余計なことを申し上げました。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの御指摘は、いわゆる薬理作用であって、毒性ととってよいかどうかを議論したほうがよいということですか。

○吉田委員 いえ今回はベタメタゾンそのものの資料が出てきたわけですが、それで前回までと全く違うような性格のものは、拝見する限りは出てきていないようなので、そこも見ていただけるとありがたいと思って話したのです。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御指摘も頭に入れながら、先生方、ざっと見ていただいた上で、御指摘をいただけたらということであります。

14ページまではよろしいですか。どうぞ。

○一ノ瀬係長 先ほど座長よりいただきました、GLPの記載をしたほうがよいということについての案なのですが、例えば、14ページの19行目の「匹数不明」というところに引用を設けまして、一番下に「匹数不明であるが、GLP試験で実施されていることから、参考資料としていない」という記載を加えようかと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 提案ありがとうございます。

ただいまの意見はいかがでしょうか。あるいは「GLP試験であることから、十分に信頼できると判断した」など。単に「匹数不明」あるいは「系統不明」というと、何となくほかの本当に除外するときの文言と同じになってしまうので、何か一言、それなりに信頼性があることを言ったらと思うのですが。吉田委員、どうぞ。

○吉田委員 そういたしますと、例えば、数か所出てくるのですが、14ページに今回追加された「(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)」で、系統不明、匹数不明、GLPは、それならば中身はわかっているのではないかという印象を読む方に与えるといけないので、詳細なそれぞれのオリジナルの報告書に戻っているわけではありませんから、例えば、もうまとめて、こういう資料が出てきたけれども、これについては医薬品申請に使用されたことから、十分信頼性がある。それは座長と事務局にお考えいただきたいのですが、脚注でもよいのですが、まとめて「だから、専門調査会としてはこれらのデータを評価に使うこととした」のような一文で全部処理するのはいかがでしょうか。匹数、系統やエキスも不明なのに「GLP試験」と書いたら、さも私たちが原典まで戻ったような印象を受ける。読み手に誤解を招かせないためには、何かまとめて記載するのはいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

おっしゃっている意味を私は理解したのですが、つまり、本来であればGLP試験である限りは、系統であれ匹数であれ記載があるはずなので、詳細はわからないがGLP、という脚注は新たな誤解なり、懸念なりを生むということで、では、その表記について。

○大倉課長補佐 御提案なのですが、7ページの冒頭に「本評価書では、EMAの評価書等を

もとに、ベタメタゾンの毒性に関する主な知見を整理した」とございますので、こちらに「**EMA**の評価書及び**PMDA**の審査報告書を基に、ベタメタゾンの毒性に関する主な知見を整理した」として、各試験には評価書の後ろに参照がついてございまして、そちらを見れば、この試験は**PMDA**の審査報告書から来たものであるのか、**EMA**の評価書から来たものであるのかはわかるようになっておりますので、参考資料にしたもの、しなかったものについては脚注に書いてございますが、その**GLP**云々を書かなくても、どういう理由でこれが参考資料になっているのか、ならないのかはわかりやすくなると思います。いかがでしょうか。

○青山座長　ありがとうございました。

という事務局の提案ですが、座長としては名案だと思いますが、先生方はいかがでしょうか。それでよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○青山座長　ありがとうございます。

では、そのようにさせていただきます。

それで、15ページへ行ってよろしいでしょうか。これも2行目の13週間が経口投与であって、用量はわかっていて、同様に**LOAEL**しかえられていないという結論を記載したいと思いますが、これにつきまして、表現に違和感のある点あるいは何か御指摘はございましょうか。恐らく、これはほとんどが**PMDA**の記載をそのまま載せておりますので、翻訳したわけでもないので、基本的に文言はできていると思っておりますが、それでもお気づきの点があればお伺いいたします。よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○青山座長　それから、同じ15ページの23行目から「（5）6か月間亜急性毒性試験（ラット）」がありますが、これは皮下投与なので参考資料にとどめる。ただし、記載はこのように追記させていただくということで、16ページに移ってよろしいですか。どうぞ。

○吉田敏則専門委員　細かいのですが、先ほどの15ページの（5）の試験で、所見が「運動量減少」から書いてあるのですが、これは全投与群ということでよろしいのでしょうか

○青山座長　事務局、これは。

○大倉課長補佐　確認させていただきます。

○青山座長　ありがとうございます。

では、進めながら確認いただきたいと思います。

そうすると、今度は16ページのもともとの追記したかったところですが、29行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の項目で、まず31行目に「（1）104週間発がん性試験（マウス）」で、これは「背部に塗布」ということですので、経皮投与試験でありますから、これは残念ながら参考資料となりますが、特に腫瘍性病変は増加しなかったという事実が淡々と書いてございます。

17ページに移りまして、6行目の「（2）24か月間発がん性試験（マウス）」は、これも局所投与ですので、参考ではありますが、腫瘍発生率に有意な変化はなかったということです。

13行目が「(3) 104週間発がん性試験(ラット)」で、これは強制経口投与で実施されておりますので、参考にはしないで採用する。用量が0.02、0.06、0.2 mg/kg 体重/日ですが、結果的にはNOAELが得られておりませんので、LOAELを0.02 mg/kg 体重/日と設定した。ただし、発がん性は認められていないという結論にいたしました。

これは非常に重要なデータだと思いますが、ここについて、特に病理の先生、一般毒性の先生は、このような記載でよろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田敏則専門委員 病理の先生方に確認なのですが、これ以上の確認はできないかもしれませんが、17ページの20行目の病理学的検査で、非腫瘍性病変として「肺の蒼白領域」や「点状出血」が書いてあるのですが、これは肉眼と組織をごっちゃに書いていますよね。原典もこのような記載になっているのではないのですが、最後のADIの記載に出てくるところとも関係するのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 すなわち「肺の蒼白領域及び点状出血の増加並びに腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加」は、前半は総体の所見で、後半は「肥満細胞の増加」と言うからには組織学的な変化かと推定される。これを毒性所見として全群で発現しているので、NOAELはないのだと判断してよいかという問いかけですね。

島田先生あるいは小川先生、この辺についてはどうでしょうか。

○小川専門委員 では、先にとということで。

確かに、記載が変というか「肺の蒼白領域」は私自身もこれが何を指しているのかがわかりにくい部分もあるのですが、それ以上はわからないということだと、少なくとも「点状出血」や「肥満細胞の増加」は、毒性変化ととることにせざるを得ないのかなと思いますが、確かに蒼白化が何に当たるかは、本当はそれがわかっていれば肉眼の部分は外してしまうほうがよろしいのかと思います。

○青山座長 どうぞ。

○吉田委員 肉眼は基本的に対応する病理変化がないのです。ただ、ここで重要な部分は白血球の低下で、今回、ベタメタゾンの資料が提出される前に、デキサメタゾンで値の設定根拠となったのは白血球の低下です。だから、同じエンドポイントが出てきていることは非常に重要な所見なので、肉眼の部分は、PMDAの評価資料の記載の中に入れるかどうかはまた別として、この専門調査会からということは、外していただいたほうがよろしいように思います。

重要なのは、グルココルチコイド作用がここで見られたことですよね。PMDAの資料でも、このクラスの化学物質に共通で見られる項目であるという判断がされておりますし、むしろ私たちが前回、デキサメタゾンを使った根拠もそういうところにあるため、なるべくそこに繋がられる、私たちの一貫した評価であることを主眼に記載を整理していただいたほうがよいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、例えば、24行目から、白血球の低下はコルチコイドに共通の毒性所見と捉えてよいのでここは残すとして、曖昧な肉眼所見は外してしまってもよいと考えられるというこ

とですか。

○吉田委員 それは、この専門調査会の御判断になります。

○青山座長 ありがとうございます。

もし病理の先生方が、あまり曖昧なものをNOAELの判断に使うのを避けたいというのであれば、例えばですが、20行目からの記載にはそのまま残すとしても、少なくとも24行目からの動薬専門調査会の結論・根拠としてとったのはこれとこれというような、その中から取捨選択することは可能と考えればよいということだと思うのですが、どういたしますか。「肺の非腫瘍性病変の増加」は外してしまうことは可能だと思うのですが、結論を導いているところではそのほうがよろしいですか。

○吉田敏則専門委員 そのほうがよいと思います。

さらに言えば、リンパ節の肥満細胞の増加も、少し変わった所見なので、本当にその影響で出たのかというところはあるのですが、はっきりしているのは、ほかの試験でも脱毛が現れていることと、WBCの低下はもちろんということなので、その後の二つをどうするかという感じ です。

○青山座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。最も簡単な記載であれば「全投与群で脱毛及びWBC低下が見られたことから」という文章で、ここは共通所見ですので、明らかに毒性の根拠として恐らくどなたも異存はないであろうと思います。

肺の総体の肉眼的な所見と、腸間膜リンパ節の肥満細胞の増加については、我々としては別に、これを根拠としなくてもLOAELが0.02であるとすることはできるので、24行目からの専門調査会の結論としてはそこを根拠にしない選択肢は十分とり得ると思います。吉田先生はこの二つは外したほうがよいという御意見ですが、島田先生、いかがですか。

○島田章則専門委員 私も同感です。

○青山座長 小川先生、それでもよろしいですか。

○小川専門委員 少し私はよくわからないというか、肺の点状出血が、本当に何らかの出血が起こっているのであれば、そういう意味で不明瞭ということなのかもしれないのですが、これが100%肉眼のみの所見なのかどうか少しわからないと思ってはいるのです。肺泡出血であるとか、そこまで書いてあれば組織だと思うのですが、よくわからないから外すという方向性もあるのかなとは思いますが、どうしたものでしょうか。

○吉田敏則専門委員 それから、点状出血だと多分、点状出血のほうがはっきりした変化なので、肺のほうは出血のみ残したほうがよいですね。

○小川専門委員 どちらかという、蒼白は、何でも起こり得るというか、貧血的なことなのか、マクロファージのようなものが出現しているのか何なのかわからないのですが、出血は何らかの意味があると思うのです。

○吉田委員 それはどこの資料ですか。PMDAの申請資料からは肺の所見はないのですが。私が今、拝見しているのは、タブレットの中の資料4、参照F 2、ドボメットPMDA評価資料の

非臨床ですが、それではないのですか。

○吉田敏則委員 参照Eではないですか。

○大倉課長補佐 そうですね。肺が書いてあるのは、参照Eのページの下で「20」と書いてある、41分の21ページだったり、白いほうのページだと20ページと書いてある。その中のページの下から②、ラット経口投与。

○青山座長 20ページは生殖毒性ではないですか。

○大倉課長補佐 その上です。上が前のページからの続きで、肺の記載があります。

○吉田委員 そうですね。

ただ、もう一つ見ていただきたいのですが、資料4、参照資料F 2、ドボメットのPMDA評価資料は、これはもう決定版なのですよ。これの37分の24、ベタメタゾンプロピオン酸エステルを用いた試験で、ここに書いてある、2段落目のウィスターハンラットというのは、このことではないのですか。用量は同じですよ。

それで、ここには肺のことは一切書いていないのです。そこで、ここは非常にクリアな記載で、肥満細胞が入っているのですが、下から6行目あたりに、このクラスの化合物の所見と一致するというPMDAの判断があって、恐らくグルコルチコイド作用を示しているのだと思うので、肺のことはあまり気にされなくてもよいのではないかということをあわせて読むと読み取れるのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 貴重な御助言ありがとうございました。

そうしますと、両方の資料から考えると、もちろん事実として記載があった部分は、20行目からのところで残してよいのですが、24行目以下の、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会がどう考えたかということで、毒性所見としては、脱毛と、白血球の低下と、腸間膜リンパ節における脂肪細胞の増加の三点に絞るのが、最も妥当な考えかなと思われませんが、吉田先生、その程度でいかがですか。

○吉田敏則専門委員 はい。

○青山座長 よろしゅうございますか。その他、病理のお二人の先生もそのようにまとめさせていただいてよろしいですか。ありがとうございます。

では、ここにつきましては、肺の肉眼病変のみ削除して、全投与群で脱毛、WBC低下及び等々からということで記載したいと思います。このときに、これはどの試験でも共通していることなど、これは一々入れないほうがよいですね。

では、ここについてはそのような記載にしたいと思います。

同じく17ページの「(4) 24か月間発がん性試験」は、SDラットで実施されていて、強制経口投与で、 μg ですが、20 μg なので0.02 mgと同じということです。ここはもともと原記載がこうだから「mg」と「 μg 」なのです。ここについては、表記このままでいきますか。それとも、換算すれば同じことは明らかなので、どちらも「mg」のほうが読みやすいでしょうか。先生方はどちらがよろしいと思われませんか。通常は、特にこういうものは気にしないで、もともとの評価書なり報告書なりに記載があれば、そのとおりに書いておりますか。事務局。

○一ノ瀬係長 済みません。もう一度。

○青山座長 例えば、代謝などだと単位の統一をしますが、ここだと17ページで、13行目からの104週間の発がん性では「mg/kg」で、一番下が0.02 mg/kgですよね。30行目からの24か月発がんだと「μg/kg」なのだけれども、実は用量は一つ上と同じですよね。どちらかに統一したほうが読みやすくないかという意見なのですが。

○一ノ瀬係長 統一する形で修正いたします。

○青山座長 では、よろしくお願いいたします。

それで、30行目からの試験については、腫瘍発生率に有意な変化がなかったことしかわかっておりませんので、これについては参考資料とさせていただいて、NOAEL、LOAELの判断はできないものなので、あっさり扱うことにさせていただくということで、ここまでのところはこのような記載と我々のスタンスでよろしゅうございましょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでいきますと、18ページに移りまして「（５）ベタメタゾンの発がん性について」ですが、13行目からの記載です。「発がん性については、参考資料ではあるが上記〔Ⅱ．６．〕のラットを用いた経口投与試験及びマウスを用いた経皮投与試験が実施され、腫瘍発生率に投与による影響はみられなかったとされている」。この記載はよろしいでしょうか。

ちょっと事務局にお尋ねですが、ここの14行目の「参考資料ではあるが」というところが、（４）は参考資料だけれども、（３）は参考資料ではないので「参考資料ではあるが」は削除のほうがよろしくないでしょうか。

○一ノ瀬係長 はい。

○大倉課長補佐 もしくは、経皮のほうは参考になっているのですが、経口投与のほうは参考資料としていなくて、こちらで腫瘍発生率はなかったとなっていますので、経皮のほうと「参考資料ではあるが」を両方とも削除する案もございしますが。

○青山座長 先生方、なるべくシンプルかつ誤解のない文章で、何かよい知恵はございませんか。

発がん性については、上記云々は入れても入れなくてもよいとは思いますが、「ラットを用いた経口投与試験及び参考資料ではあるが、マウスを用いた経皮投与試験が実施され」と、読みやすいことは読みやすいですね。それでいかがでしょうか。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 では、そのようにさせていただいて、そうすると、19行目以下の「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は」のところで、あとは同じように20行目に「参考資料ではあるが」が出てくるので、ここは単純に削除で修文させていただきたいと思います。

18ページの24行目から「７．生殖発生毒性試験」の結果が出ております。これにつきましては、渡邊先生からは特段のコメントはございませんし、青山もこれで問題はないと思っています。医薬品ですので「（１）交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）①」と「②雌の生殖能

及び初期胚発生に関する試験」というものと「(3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット) ①」と、いわゆる農薬あるいは一般化学物質の催奇形性試験と二世代繁殖試験とは区切り方が違っていますが、エンドポイントは基本的に同じでして、それぞれこのような影響が見られたということで、事実は事実として、このとおりでよろしいかと思います。

残念ながら、周産期投与試験ではNOAELがとれておりませんので、LOAELが0.1 mg/kg 体重/日となろうかと思います。いずれも医薬品ですので、NOAELをとる必要がないので、要は実用投与量より下は見ないという原則で実施しているので、LOAELしかとれていないのだと思います。このような記載でよろしいかと思います。

22ページに飛びまして、8行目に「(8) 発生毒性試験(ウサギ) ①」があって、これは記載が極めて不十分で、NOEL、NOAELについて記載がないので参考資料として、添付資料の文章をそのままここへ転用ということだと思います。ここもこれでよろしいかと思いますし、口蓋裂奇形は典型的なグルココルチコイド誘発の奇形ですので、これだけ投与すれば出てもおかしくないと思います。

同じく22ページの34行目から「(1) 一般薬理試験」のデータが追加になりまして、表のように、薬理試験ですので、もともとNOAELを求めることを目標としておりませんから、どんな薬理効果があるかが列挙されておりますが、このあたりの書きぶりについて、先生方、これでよろしいかどうか、御意見がございましたら。特にございませんか。

(「異議なし」と声あり)

○青山座長 では、ここにつきましては特に御意見はないものと判断させていただきます。

このような修正がございましたが、結論としては何一つ変わっておりませんので、29ページの表現で、一つは15行目から「ラットを用いた104週間強制経口投与発がん性試験及びマウスを用いた104週間経皮投与発がん性試験において、腫瘍発生率に投与の影響は見られず、発がん性はみられなかった」。これを追記したいと思いますが、この文言はこれでよろしいでしょうか。「腫瘍発生率に投与の影響は見られず、発がん性はみられなかった」は、もう少しすっきりした表現があってもよい気がしますが、ひとまずこれでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 では、ここはひとまずこれでよいとして、23行目から「ベタメタゾンの各種毒性試験の結果から、ラットを用いた4週間亜急性毒性試験」において等々。ここでも25行目の「肺の非腫瘍性病変の増加」は削ったほうがよいですね。それで「LOAELはいずれも0.02 mg/kg 体重/日(ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして)であった」。これが26～27行目の記載です。それ以下は、前回の結論ですが、薬理作用を起点にして考えていくと、ベタメタゾンは要するに、立体異性体であるデキサメタゾンと、毒性学的な所見はほぼ同等であるので、デキサメタゾンのADIをそのまま当てはめることができるのであるという論旨は変わらないという結論がありますが、先生方、こここのところのこの論旨は前回のとおりでありますので、あとは文章としてつながりがよいかどうかをざっと見ていただいて、もし御指摘があればお伺いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。どうぞ。

○大倉課長補佐 今、ご覧いただいている29ページの15行目なのですが、先ほど、経皮のほうは参考資料ということにさせていただいておりますので、「ラットを用いた104週間強制経口投与発がん性試験及び参考資料ではあるが、マウスを用いた104週間経皮投与発がん性試験において」とさせていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先ほどと同じにしたほうがよいと思いますので、それはそのとおりでよろしいかと思います。どうぞ。

○吉田委員 評価書26ページをご覧ください。「11. デキサメタゾンについて」ということで前回、先生方におまとめいただいた部分なのですが、その31行目に、投与による変化、影響はデキサメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものであったと簡潔におまとめいただいているので、29ページの食品健康影響評価のところで、今回みられたエンドポイントを列記しておりますが、これらの変化はグルココルチコイド作用のものが主であったということを書くことができれば、実際のADIは、ベタメタゾンとしてはデキサメタゾンを使っているのも、毒性所見が共通であることを、このあたりは何かよい文言を考えていただきながら、今回見られた所見はここというように、ざっくりと書き込むと、共通性が見られるのではないかと思います。その必要はございませんか。ないという御判断があれば、特に申し上げませんが。

○青山座長 貴重な御指摘ありがとうございます。

恐らく、27行目に続けて、一文追加すると非常に理解しやすい評価になるのだらうと思います。では、ここは座長がお預かりして、事務局でここを作文した後、島田先生あるいはその他の先生に、このような作文でよろしいかの御意見を伺うということでしょうか。

○大倉課長補佐 御参考までに申し上げますと、デキサメタゾンの評価書の、最後の食品健康影響評価のところで、今日はタブレットに入れていないのですが、「デキサメタゾンの各種毒性試験結果から、デキサメタゾンの投与による影響は、WBCの減少、胸腺及び脾臓の退縮、副腎重量の減少等であり、デキサメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。」との記載を、発がん性のパラグラフの一つ前に入れておりますので、こういった文言を参考にさせていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのように座長で預かって、修文を考えさせていただくことにします。

そのほかに先生方から何かございましょうか。舞田先生、どうぞ。

○舞田専門委員 少し前のほうに戻ってよろしいでしょうか。

10ページに「b. 分布」の記載があるのですが、6～7行目で、脳脊髄液中の濃度について、投与1時間後と6時間後で、血中濃度の割合として示されているのですが、この血中濃度は1時間後と6時間後で明らかに違うと思うので、一体その脳脊髄液中では、1時間後と6時間後のどちらが高いのかは読み取れないのですが。

○青山座長 なるほど。御指摘の意味は私はわかるのですが、事務局が預かって、数字と比べていただいて、ここもより明確な文言に改めるということで、舞田先生、そのように預からせ

ていただきます。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。確認させていただきます。

それから、先ほど吉田敏則先生から確認をしてくださいとおっしゃっていただいた、15ページの「(5) 6か月間亜急性毒性(ラット)」の、26行目からの「運動量減少、成長抑制」なのですが、これは原典を確認させていただきましたが、原典に投与群の記載がありませんので、詳細については確認できません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

多分、全群かなと思いますが、何とも書いていないので、申しわけございませんが、この記載はこれ以上の手の打ちようがないということで、吉田先生、御了解いただけますか。

○吉田敏則専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここまでまとめますと、既にこれは結論が出ておりますので、事務局にはただいま頂戴した御意見・コメントに従って、記載を再確認いただくということでよろしいでしょうか。どうぞ。

○一ノ瀬係長 冒頭に座長より御質問いただきましたが、参考資料Fの「ドボベット軟膏に関する資料」ですが、こちらの作成された年数が平成25年(2013年)のもので、そちらについて追記をしたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのような形で事務局には修正をお願いしたいと思います。

一通り、きょうの審議は終わりましたので、議事その4の「その他」に移りたいと思いますが。どうぞ。

○吉田和生専門委員 ものすごく小さいことなのですが、ページ16と22のところで、一番下に「8 経皮投与」というふうに書いてあって、それは何を意味しているかという、そこには塗布投与が「経皮投与」と書いてあるのです。

次に、22ページの17番のところは、塗布投与が「塗布」と書いてあって、あとほかは脚注が全て、経皮が経皮投与となっているのです。なので、これは塗布投与になるのかなと思ったのです。

○青山座長 ありがとうございます。

ここについても御指摘どおりだと思いますので、事務局は統一的な脚注になるように修正をお願いいたします。

○大倉課長補佐 はい。

○青山座長 どうぞ。

○石川専門委員 表現の問題で済みません。23ページに追加していただいた表の中で、表6の上から二つ目の試験結果に「Thiopental Na」というものがありますが、一般的にこれは片仮名で書かれるほうが多いのではないかと、これは表現の問題なので見ていただきたいと

思います。

それから、25ページのその表の続きですが、上から四つ目ぐらいに「ICG試験」というがあるので、ICGは消失ですので、これを使われるのであれば、略称のほうに追加していただくとよいと思います。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

ICGは25ページに移って「肝機能」ですね。

それから、23ページのほうは「睡眠増強作用」のところで「Thiopental Na」。

その下の「鎮痛作用」で、「stretchingの抑制」の「stretching」は横文字のままでもおかしくないですか。

○石川専門委員 どうでしょうか。しかし、片仮名で「ストレッチング」というのも少し変かと思ったのですが。物質名ではないので、こちらはほかに合わせていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局、ここもあわせて修文をよろしく願いいたします。

どうぞ。

○石川専門委員 今回のADIが0.01で、最後は「μg」で書かれているのですが、28ページのEMAの評価には、これは「mg」でしか書いていないので、ここは併記にしておいたほうが、最後との比較をするためにはよいのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。28ページの11行目と12行目が、両方とも「0.000015 mg」と書いてあって、これはμgにすればもちろん0.015 μgですので、書いておいたほうが、最後の最終的な評価結果と比較することは簡単かなと思いました。

○大倉課長補佐 一応、31～32ページのところに、今回の評価書でEMAの判断と本専門調査会の判断を表にさせていただいて、そちらは32ページの一番上なのですが、こちらは一応、mgで比べてみたときにわかりやすいように、mg表記にさせていただいています。

○青山座長 ありがとうございました。

括弧の中に括弧を入れると、余計に読みにくいところもありますか。

○石川専門委員 はい。なぜそう思ったかという、どこなのか忘れたのですが、きょうの御説明の中に、μgで表示しているとわかりにくいのでmgを併記した、というところがあったので。どの桁まで併記すべきなのは、統一されていけばよいのですが、ここでは0（ゼロ）が多くわかりにくいと思われる方もいるかと思いました。

○青山座長 ありがとうございました。

ここについては、またお預かりして、なるべくわかりやすく記載するようにいたします。

もうよろしいでしょうか。

では、事務局、議題4のその他へ移ります。

○大倉課長補佐 本日も長時間の御審議ありがとうございました。

その他は特にございませ。次回の調査会は、10月11日水曜日の午後に予定しております。議題等につきましては、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは、本日の議事は全て終了いたしましたので、以上をもちまして閉会といたします。
どうもありがとうございました。

(了)