

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第199回) 議事録

1. 日時 平成29年2月22日（水） 14:00～16:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ワクチン添加剤）に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（デキサメタゾン）に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、
能美専門委員、吉田和生専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
大倉課長補佐、中村係長、西川係員。

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成29年2月21日現在）

資料2 動物用ワクチンの添加剤の分類（案）

資料3 （案）動物用医薬品評価書「デキサメタゾン」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、こんにちは。定刻になりましたので、ただいまから第199回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、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、渡邊専門委員の5名が御欠席でいらっしゃいますので、現在11名の専門委員が御出席ということになります。

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199回動物用専門調査会議事次第」が配付されておりますので、どうぞご覧ください。

では、議題に入ります前に、事務局から議事・資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 本日の議事等の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので、御紹介をさせていただきます。2月1日付で武内にかわりまして、西川が着任しております。

○西川係員 武内の後任で参りました西川と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、議事の確認をさせていただきます。本日の議事はお手元の議事次第にございますが、（１）がワクチン添加剤、（２）デキサメタゾンに係る食品健康影響評価とその他でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。本日の議事次第、委員名簿、座席表の2枚紙。

資料１～３は議事次第の裏に記載がございます。

机上配布資料１と２をお配りしております。

机上配布資料１がワクチン添加剤の関係の資料。

机上配布資料２はベタメタゾンの素案でございます。後ほど御説明させていただきます。

参考資料といたしまして、タブレットをお一人にお一つずつ。後ろにデキサメタゾン薬事資料残留試験と書いております青いドッジファイルをお二人にお一つずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 先生方、よろしいでしょうか。

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）」に基づきまして必要となります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きました確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の２の（１）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

提出いただいた確認書につきまして、先生方、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

では、早速議題に入りたいと思います。議題（１）の動物用医薬品（ワクチン添加剤）に係る食品健康影響評価です。では、事務局から御説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料２、机上配布資料１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２の14ページ以降にございます別紙「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」に基づきまして御審議いただいております。今回、昨年12月に9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。9成分につきましては、用途や海外の知見を机上配布資料１のとおり取りまとめており

ます。これらの情報と評価の考え方にに基づきまして、資料2のとおり分類を行っておりますので、御確認をいただきたいと思っております。

資料2の14ページ以降の別紙の考え方をお開きください。こちらの考え方をさらに簡略化したフローが2枚めくっていただきまして、別紙・5にございます。簡単に御説明しますと、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」とございます。こういったものについては、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、人の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、同等に扱えるものがないかを検討した上で、扱え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とい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が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。

先ほどのフローに戻っていただきまして、評価手順1の①の検討事項のところに、日本食品標準成分表（平成22年）というものがございます。これが平成27年12月に日本食品標準成分表2015年版（七訂）として改訂されておりますことから、本日付でこの考え方について更新をさせていただければと考えております。

続きまして、机上配布資料1を御用意ください。2ページにまいりまして、実際の成分について知見を取りまとめております。米ぬか油、別名米油ですが、先ほどの成分表に収載されておりますことから、資料2の1. 「（1）食品」と分類をさせていただいております。

続きまして、コレステロールでございます。こちら成分表の成分項目に載っておりますので、資料2の1. の「（2）食品」から通常摂取されている成分に分類しております。

3ページをお願いいたします。キラヤサポニン、別名キラヤ抽出物、次のパパインでございます。いずれも既存添加物に該当するものでございます。キラヤサポニンについてはキラヤというバラ科植物の樹脂に含まれる界面活性物質というものでございます。パパインにつきましては、パパイアに含まれるタンパク分解酵素でございます。この2つにつきまして、日本において既存添加物でございますので、資料2の2ページ、2. の（1）に分類しております。

4ページをお願いいたします。審議済み成分でございますが、ゲンタマイシン硫酸塩でございます。今回1用量中の上限の引き上げとなっております。既存の評価としましては、4. （1）②の「食品安全委員会以外の日本の機関においてADI等が設定されており、かつ含有量が当該ADI等を上回らない成分」に分類しております。今回の含有量について、小児の体重で割った値がADI0.02 mg/kg体重/日を上回らないことが確認できたことから、資料2の7ページの4. （1）②の区分のままという案にしております。

続きまして、亜硫酸水素ナトリウムでございますが、5ページをお願いいたします。この成分につきましては、過去、亜硫酸水素ナトリウムとして、食品添加物に指定されておりました。現在は、分子間で脱水した構造を持つピロ亜硫酸ナトリウムが指定添加物として認められてお

ります。加水分解によって本成分が生じるとなっております。JECFAにおいてADIが二酸化硫黄として0.7 mg/kg体重/日と設定されております。今回の含有量を小児の体重で割った値、これが先ほどのADIよりも低いということが確認できたことから、資料2の8ページの4. (2)の区分に分類しております。

続きまして、パラオキシ安息香酸エチルでございます。5ページの添加剤の用途でアジュバンと記載しておりますが、保存剤ですので訂正をお願いいたします。国内では指定添加物に指定されております。JECFAにおいてはADIがパラオキシ安息香酸エチル及びメチルエステルのGroup ADIとして、10 mg/kg体重/日と設定されております。今回の含有量を小児の体重で割った値というものがJECFAのADIよりも低いことが確認できたことから、資料2の8ページ(2)の区分に分類しております。

6ページをお願いいたします。モノオレイン酸ソルビタンでございます。こちらにつきましては、既に審議済み成分に含まれる成分でございます。既存の評価としては、ソルビタン脂肪酸エステルのくくりで評価をいただいております。今回はモノオレイン酸ソルビタン単独で含有量が64.7mgまでのものとなっております。国内では指定添加物に指定されております。JECFAのADIについてはGroup ADIとしまして、25 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、今回の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2の8ページの4. (2)の区分に分類しております。

9剤目ですが、フェノールレッドでございます。過去に2度評価をいただいております。資料2の9ページの5. 「(1) 物質の性状等から人の健康影響は無視できると個別に判断される成分」で評価をいただいております。

資料2の9ページでございます。今回、含有量が既存のものの2倍となりますが、「本成分が人の血液内に入った場合には、速やかに腎臓から排泄されることが報告されている。また、動物用ワクチンの添加剤としての本成分の1用量値の含有量は人用医薬品の投与量の約1/282であり、本成分を含む動物用ワクチンが動物に摂取された場合には、本成分は速やかに動物から排泄され、畜水産物に残存する可能性はないと考えられる。したがって、動物用ワクチンの添加剤として含まれる本成分の食品健康影響は無視できると考えられる」という案にしております。

以上、9成分です。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。

先生方、少し行ったり来たりして戸惑いがあるかもしれませんが、要はただいまの議論は資料2にあります「動物用ワクチンの添加剤の分類」という文書の改訂に関する御説明でありまして、ここで改訂すべき、あるいは追記すべき化合物が合計9剤あって、それが机上配布資料1に記載がありますように、1剤ずつ、どのような性状であって、どのような理由から、どのような分類をすればよいということが説明されておまして、この説明に沿って資料2が赤字の部分、一部修文もしくは追記されたということでもあります。よろしゅうございましょうか。

全体を通して、そんなに新しく抜本的な評価が必要な化合物はございませんので、事務局の案に沿って修文するという事で御同意いただけましたら、このようにしたいのでありますが、先生方、御意見があれば、どうぞ御遠慮なく。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、事務局、特に御指摘はございませんので、以下のように、この9成分についてはまとめたと思います。

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9成分、すなわち米ぬか油、コレステロール、キラヤサポニン、パパイン、ゲンタマイシン硫酸塩、亜硫酸水素ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、モノオレイン酸ソルビタン、最後にフェノールレッドであります、これら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、動物用ワクチンの添加剤として使用される限り、人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と思います。

事務局、では、そのようにお取りはからいいただけますようお願いいたします。

○中村係長 9成分について、委員会に報告させていただきたいと思います。

○青山座長 どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 1つ目の議題はこれで終了いたしましたので、2つ目の議題に入りたいと思います。

では、引き続き、動物用医薬品（デキサメタゾン）に係る食品健康影響評価について議論を進めたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料3を御用意ください。

4ページ、審議の経緯をお願いいたします。デキサメタゾンは2013年に残留基準設定に係る評価要請が厚生労働省からあった合成副腎皮質ホルモンでございます。この物質の16位のメチル基の立体構造のみが異なるベタメタゾンも同時に評価要請をされておりまして、今後審議を予定しているところでございます。また、EMEAではベタメタゾンのADIとしてデキサメタゾンの値が用いられていることから、参考としてベタメタゾンの評価書の素案も御用意しております。今後、ベタメタゾンも審議予定であることを念頭に本日はデキサメタゾンの御審議をお願いしたいと考えております。

6ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございます。用途は先ほど申しましたとおり、合成副腎皮質ホルモンでございます。有効成分の一般名、化学名、分子量、分子式、構造式については記載のとおりでございます。

7ページ「7. 使用目的及び使用状況」でございます。この部分につきまして、石川先生より御修文いただいております。

デキサメタゾンは、1958年に開発された合成副腎皮質ホルモンでございまして、糖質コルチコイドであるコルチゾールの合成類縁体でございます。

作用機序としましては、受容体に結合しまして、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示すとされております。

先ほども御紹介しましたが、デキサメタゾンの立体異性体として、下の参考に示しております

すベタメタゾンがごさいます。両者の化学構造はステロイド骨格の16位メチル基の立体構造が異なるのみでごさいます。

海外では、動物用及びヒト用医薬品として使用されております。日本においては、食用動物では、牛、馬の注射剤が承認されております。ヒト用医薬品としては経口投与剤、注射剤、塗布剤等が承認されております。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されているものでごさいます。

8ページ「1. 薬物動態試験」でごさいます。デキサメタゾンまたはエステルで投与されまして、エステル体は加水分解されてグルココルチコイド活性を発現するとされております。ラットの薬物動態試験ですが、経口投与による試験をまとめております。

尿及び糞中の放射活性排泄率を次のページの表1にまとめております。放射活性の31%が4日以内に尿中に排泄されまして、そのうちの大半は最初の24時間で排泄されたとなっております。尿中に排泄された放射活性につきましては、非抱合体が最も多く、未変化体のほかに2種類の代謝物が検出されております。

本試験の投与後96時間以内における尿中排泄率から、デキサメタゾンの経口投与時における吸収率は少なくとも31%以上と考えられたとしております。

吸収率について御確認をお願いしていたところ、宮田先生より「吸収率について確認しました」とコメントをいただいております。

投与4日後の組織中の残留放射活性分布について、表2にまとめております。19行目から筋肉内投与による試験をまとめております。標識デキサメタゾンを投与後、血漿中放射活性濃度は投与6時間後に最高値を示して、その後、急速に減少したと報告されております。投与24時間以内に放射活性の41%が尿中に排泄され、投与後96時間では44%が尿中に排泄されたとなっております。

28行目の波線部分について御確認をお願いしておりました。10ページにまいりまして、宮田先生よりコメントをいただいております。「³Hで標識した代謝試験は一般に実施されておりデキサメタゾンにおいて特段波線部のような記載をする必要はないと思われます。波線は削除してよいと考えます。」ということで、こちらは削除をさせていただきます。

4行目からの試験については投与量が不明なのですが、投与72時間後には全組織中から消失したとなっております。

9行目から「③腹腔内投与」による試験をまとめております。投与後96時間以内に投与量の74%が排泄され、尿中に30%、糞中に43%が排泄されております。放射活性の10%は6-ヒドロキシデキサメタゾンであったとされております。

18行目からの試験ですが、デキサメタゾンリン酸エステルを腹腔内投与したところ、投与30～60分後に血漿中の17-ヒドロキシコルチコステロイド濃度が最大となったとされております。

23行目から「(2) 薬物動態試験 (ウサギ)」です。

まず「①静脈内投与」による試験ですが、デキサメタゾンリン酸エステルまたは硫酸エステルを静脈内投与し、血漿中の17-OHCSリン酸エステル、17-OHCS及び硫酸エステルの濃度が

調べられております。

17-OHCSリン酸エステル濃度は投与5分後以降に速やかに減少し、投与60分後に消失したとなっております。

リン酸が外れた17-OHCS濃度は投与5分後以降、緩やかに減少したとされております。

硫酸エステルは17-OHCSリン酸エステルの遊離の17-OHCSの挙動に類似していたと報告されております。

11ページ静脈内及び筋肉内投与についてまとめております。ウサギに2種のエステル体を投与して、内因性の17-OHCS濃度を差し引いた遊離型デキサメタゾン濃度が調べられております。静脈内投与においては、各エステル体でそれぞれ5分後に C_{max} に達しております。筋肉内投与におきましては、1つは投与2時間後に C_{max} 、デキサメタゾン硫酸エステルについては投与30分後に C_{max} になり、投与後1時間以降には検出されなかったとなっております。

15行目から、投与後24時間の尿中の17-OHCS量について調べられておりますが、記載のとおりとなっております。

20行目から「（3）薬物動態試験（ラット及びウサギ）」をまとめております。投与量が不明ですが、静脈内投与の半減期が約100分、筋肉内投与の C_{max} は約120分と報告されております。

27行目から「（4）薬物動態試験（イヌ）」でございます。

「①静脈内投与」による試験でございますが、血漿中の17-OHCS濃度の推移はウサギとほぼ同様であったと報告されております。

36行目から「②筋肉内投与」でございますが、10分後の血漿中濃度が5時間後には5分の1になったと報告されております。

12ページ「③静脈内又は筋肉内投与」による試験をまとめております。デキサメタゾンまたはエステル体の溶液あるいは懸濁液を静脈内または筋肉内投与しております。静脈内投与の消失半減期はどちらの化学形態でも120～140分であったとされています。筋肉内投与後でどちらの投与液においても30～40分で最高血中濃度に達したとなっております。筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは、デキサメタゾンで100%、isonicotinic acidエステルでは40%であったとなっております。

16行目から「（5）薬物動態試験（牛）」をまとめております。

まず「①静脈内投与」でございます。薬物動態は3-コンパートメントモデルを示したとなっており、パラメータは記載のとおりとなっております。表3にデキサメタゾンを投与した後の血漿及び乳汁中の濃度をまとめております。32時間後までは血漿中の濃度が高く、48時間後で乳汁が高くなったという報告になっております。ただ、半減期はいずれも同様であったとされております。

13ページ「③静脈内及び筋肉内投与」による試験をまとめております。静脈内投与後の血漿中デキサメタゾンについては二相性の消失パターンを示したと報告されております。また、静脈内及び筋肉内投与の排泄パラメータは酷似していたとされております。筋肉内投与においては4時間後に C_{max} 、バイオアベイラビリティは67%となっております。

16行目からの内容ですが、こちらにも筋肉内と静脈内投与において、 C_{max} と T_{max} が類似であったというような報告になっております。

22行目から「(6) 薬物動態試験 (豚)」をまとめております。皮下投与4時間後における総血漿中放射活性の1%未満が未変化体の標識エステルであったという報告になっております。

32行目から、投与放射活性の約5%は、暫定的に6-ヒドロキシデキサメタゾンと特定されております。

14ページ「(7) 薬物動態試験 (馬)」でございます。

まず「①静脈内投与」ですが、体内動態は三相性を示したとされております。パラメータは記載のとおりです。

10行目から「②筋肉内投与」をまとめております。投与後96時間までの尿中の放射活性の排泄率を表4にまとめております。96時間において、ほとんどが排泄されております。

18行目からですが、投与24時間後の尿中代謝物について、未変化体のほか、5種類の代謝物が特定されております。表5ですが、抱合体の割合についてまとめております。

15ページの表6でございますが、静脈内投与後10日間の休薬の後に筋肉内投与したときの薬物動態パラメータを記載しております。

15行目からの試験でございますが、22行目の波線部分に関して、宮田先生からコメントをいただいております。「波線のような事実があるかはわかりませんが、表7の結果は少し奇異に感じますということで、④の投与経路不明の部分の記載は投与経路も不明ですし、削除してはいかがでしょうか。」とコメントをいただいております。したがいまして、④の試験は削除させていただきます。

16ページの4行目から「(8) 薬物動態試験 (ヒト)」をまとめております。

5行目「①経口投与」ですが、尿中から2種類の代謝物が回収されております。こちらに関しまして、石川先生より「デキサメタゾンのヒト用経口製剤 (デキサメタゾン錠、デカドロン錠) の添付文書、インタビューフォームに健康成人男性への経口投与による薬物動態のデータがありますが、ここには必要ないでしょうか」とコメントをいただきました。したがいまして、事務局でインタビューフォームから2つの報告を下記に追記いたしましたので、御確認をいただければと思います。

17ページ「②静脈内投与」をまとめております。投与48時間後の尿中で3種類の代謝物が見られております。また、遊離型の割合が多くなっているという報告になっております。

13行目ですが、ヒトに静脈内投与した尿中排泄率について、投与24時間後で64%であったとされております。

18行目から「③筋肉内投与及び皮下投与」についてまとめております。デキサメタゾンリン酸エステルを筋肉内投与したところ、血漿中のデキサメタゾン濃度は48時間後に消失したとなっております。また、投与7日後までに尿中に投与量の89%が排泄されたと報告されております。

27行目から「(9) 代謝試験」としまして、まず「①*in vivo*」で、各種動物におけるエステル体の半減期に関する記載をまとめております。ラット及びウサギの血清中では投与10分後に

デキサメタゾン、イソニコチン酸エステルそれぞれ90%、99%が速やかに加水分解され、半減期は3分未満であったとされております。ヒトの血清中においては、半減期は90～100分であったと報告されております。

37行目からですが、牛の血漿中において、ジメチル酪酸エステルの半減期は約1時間であったとされております。

18ページにまいりまして、トリメチル酢酸エステルの牛、馬の血清中の半減期ですが、両種における半減期は10～30分の範囲であったと報告されております。

5行目から「②*in vitro*」としまして、血漿中のタンパク質との結合率についてまとめております。ラット、イヌ、牛及びヒトの血漿中でそれぞれ85、73、74、77%が結合していたと報告されております。

12行目から、血漿及び肝ホモジネート中でデキサメタゾン硫酸エステルが加水分解されなかったという報告になっております。

薬物動態試験の部分は以上になります。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。

データが比較的多いのですが、内容につきましては、さほど大きな種差もなく、大体似たような傾向が見てとれていると思います。順番に議論をしていきたいと思います。

6ページに戻っていただきまして、6ページはこのまま、7ページは一部文言が修正されております。7ページの冒頭3～4行目にかけて、糖質コルチコイドのコルチゾールについて、石川先生からヒドロコルチゾンのほうが今の表記ではわかりやすいですよという御指摘をいただきましたので、そのように修文をしております。

安全性に係る知見の概要に至るまで、このようにまとめておりますが、まずは薬物動態に入る前の部分で、用語の統一等も含めて御意見がございましたら、お伺いしたいと思いますが、いかがでしょうか。ヒドロキシコルチゾンよりはコルチゾールと一般的に言ったほうがよいのかなという気もしないでもないですが、石川先生、このあたりはこういうのが今は常識と考えてよろしいでしょうか。

○石川専門委員 コルチゾールという名称を括弧で入れたのは、評価書の後ろでコルチゾールという言葉が使われていたからです。局方の名前はヒドロコルチゾンなので、そちらのほうがわかりやすいと思うのですが、後ろと整合性を保つためと、恐らく多くの方はこちらのほうをよく使われるかとは思ったので、併記でよろしいのかと思いました。

あとは、ここで私は書かなかったのですが、糖質コルチコイドとグルココルチコイドが混在しているので、どちらかに統一することを御検討をいただいてもよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

統一したほうがよいと思いますが、私は英語読みですぐにグルココルチコイドと言ってしまうのですが、日本語の評価書案をつくるのであれば、ここは糖質コルチコイドで行ったほうがよいかなという気もいたしますが、いかがですか。

○石川専門委員 どうなのでしょう。糖質コルチコイドというのはよく使われるのですが、最

近、鉍質コルチコイドという言い方を余り聞かない気がしますので、グルココルチコイドでもよいのかもしれませんが。

○青山座長 もしそういうことであれば、正直に申し上げて、グルココルチコイドと片仮名表記のほうが座長は読みやすいのでありますが、よろしいでしょうか。では、事務局、全てグルココルチコイドで統一したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

その他、8ページの略称等々について、事務局からこのように統一したということですが、これにつきましても、先生方、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

では、その後、8ページから薬物動態について記載が並んでおります。順番にボックスを見ていきたいと思いますが、9ページに事務局からの「吸収率について、ご確認をお願いいたします」ということについて、宮田専門委員から、これで問題ないというお返事をいただいております。このあたりは先生方、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

若干の文言修正がありますが、ボックスで見ますと10ページの2行目です。実は9ページの最終行で見え消しになっていますが、「著者は、同位体交換により排泄の紛らわしい結果を生じる³H-標識デキサメタゾン

は代謝試験に適さないと結論している」というような記述がございましたが、ここについては確かに薬物動態の結論ではなくて、試験系に対する著者の個人的批判というような感覚でもありまして、宮田専門委員からは、この部分は削除でよろしいのではないかと御意見を頂戴して削除しております。ここにつきましては削除でよろしいでしょうか。

○山添委員 これを削除すると、少しまずいです。これはトリチウム交換をしますので、実際には後半の後ろのデータはトリチウムで使えないと思います。だから、吸収に関しては吸収されるときにはトリチウムでくつついたままのデキサメタゾンが入っていますが、後ろはほとんどトリチウム水なので、例えば、9ページの表2で見ていただいて、放射能が一番高いのは筋肉と脂肪組織です。これは実はトリチウム水です。薬物がここに残っているわけではないので、そのことをトリチウム交換で27行目からのところを、実は試料を凍結乾燥したりすると、全部トリチウムが抜けるというのは、これはトリチウムの位置が6、7ですので、十分可能性のある位置に入っていますので、フィールド・バッファで入れかえただけですので、この記載は何か非常に強い表現ですが、凍結乾燥により放射能が抜けてトリチウム交換が起きることが指摘されているぐらいのところ、実験に不適だというのは全部使えないわけではないので、試料によっては抜けることが知られているということですので、それはそれでよいのだと思うのです。

○青山座長 貴重な御意見をありがとうございました。そうすると例えば、ここで表2の解説みたいなことを書くのは不適切でしょうか。筋肉とか脂肪組織で高いのは水にトリチウムがとられてしまって検出していると解釈できるとかですね。

○山添委員 先に行ってしまうと申しわけないのですが、それに関することが13ページの豚のところにもありまして、34行目に「血漿中の大量の抽出不可能な放射活性は、タンパク質に結合した親化合物又は代謝物ではなく、極性代謝物であることが示唆された」という書き方になっていますが、これも実際のところはトリチウム水だと思います。だから、個別の項目ではな

くて、トリチウムのラベル体の標識が8ページのところにあると思いますが、まとめでラベルの位置が書かれていますね。ここが一番下のところあたりに、トリチウム水はラベルの方法によっては貯蔵中に放射能が脱離するということが知られているということも、そこで書いておけばよいかと思うのです。

○青山座長 ありがとうございます。そうしましたら、後ほど山添先生のお力添えをいただいて、事務局は8ページの8行目あたりですね。ここの表の脚注で、トリチウムを用いて標識する場合は標識部位によって以下のようなことが起こると知られているというような感じで、少し解説を入れていただくということで整理してください。ここに解説を入れてしまえば、9ページの28～29行目は個別には要らないということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。先生方、それでよろしいでしょうか。では、そのように整理させていただきます。

その後も文言ですが、石川先生から表記について、「17-ヒドロキシコルチコステロイド(17-OHCS)」としておけば、あとは整合性がとれるという御指摘をいただきまして、そのように修文しました。10ページです。

11ページ以降も幾つか修正の御指摘をいただきまして、少なくとも用量につきましては「 $\mu\text{g/mL}$ 」に基本的に統一しております。

14ページまではほとんど修正なく来ておりますが、14ページまでのところで先生方から何か御意見、御指摘はございましょうか。

○山添委員 先ほどに関連したことなのですが、12ページの26行目「その後は、乳汁中のデキサメタゾン濃度が同時期の血漿中濃度よりも高くなった」。これは後半の48時間後です。そうすると想像できますようにトリチウム水なので、水で移行して高くなっている可能性が否定できないので、この記述は余り書かないほうが、物がわからないので、デキサメタゾンの濃度とは書けないと思うので、ここは少し御判断いただいて、消すなりを御判断いただくのがよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

実は48時間後の乳汁で、32時間後の倍近い値になる点については座長も疑問に思っておりまして、何らかの考察が要るかなと思っておりまして。そうしますと、基本的には26行目「と同様であった(表3)。」以降、「その後は」のワンセンテンスは削除したほうが少なくともよいと思います。このワンセンテンスを削除しておけば、「乳汁中のデキサメタゾンの半減期(9.6 ± 3.5 時間)は血漿からの消失半減期と同様であった」という、これは全くそのとおりでよくて、もし必要があれば、表3の乳汁48時間後の値の 1.02 ± 0.37 のところには何かアスタリスクでも入れて脚注をつけるかどうかというようなところですね。

○山添委員 そうしていただけるとわかりやすいかと思います。

○青山座長 事務局、ここにアスタリスクでも入れて、言い過ぎない程度という、これがトリチウムの交換による可能性が推測されるくらいですかね。そのような脚注をつけるという整理でお願いいたします。どうもありがとうございました。

そのほかに14ページまでのところで、石川先生。

○石川専門委員 14ページの表4ですが、内容ではないのですが、ここに個体識別番号という言葉が使われていて、AとBと書かれています。これは「個体」でよいと思います。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。単に「個体」としておきましょう。ありがとうございました。

そのほかにかがででしょうか。よろしいですか。

では、15ページ以降です。15ページをごらんいただいて、15行目から、もともとは「④投与経路不明」という、タイトルで馬のデータが出ていたのですが、これについては投与経路も不明ということと、恐らく波線の部分は先ほど山添先生に御解説いただいた理由で「これらのデータは、分離された代謝物が分析過程で生じた人工物である可能性」云々という、水だということをやんわりと言っていると恐らく思われますが、余りはっきりしたデータでもないし、中身自体が混乱を招くようなものですので、思い切って削除してしまっただけかという宮田先生の御意見です。削除させていただけたら、そうさせていただきたいのですが、先生方はよろしゅうございましょうか。

御同意をありがとうございます。そうしましたら、この部分は事務局案どおり、削除とさせていただきます。

16ページに入りまして、ヒトの薬物動態について、石川専門委員から御紹介いただいた薬物動態データを赤字で2つ追記させていただいております。これは御同意いただけたら参照○とか表○というのに連続番号を入れさせていただくというつもりでおりますが、まずは御指摘いただいた石川先生、これはお答えになっているというか、御指摘に沿っていますでしょうか。

○石川専門委員 この剤の場合はヒト用の医薬品でよく使われているものですので、経口のデータがもう少しあってもよいのかなと思って、提案させていただきました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

このあたりは島田先生がもしかするとお詳しいでしょうか。何か御意見がございましたら。

○島田美樹専門委員 ヒトのデータが必要ということであれば、こういった形で実際に投与されているデータを使うのがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、ここも事務局案に沿って、このような追記をさせていただきたいと思います。

その後、17～18ページの前半部分までが薬物動態ですが、このあたりについて、先生方、御意見はございますでしょうか。よろしゅうございましょうか。

では、薬物動態まではこれで集約できたと考えて、残留試験に移りますが、どうでしょうか。残留試験まで行きましょうか。

どうぞ。

○山添委員 今、気がついてしまったのですが、16ページの21行目に表がありますよね。その

表で製剤と言うときに4 mgと0.5 mgがありまして、何がおかしいのだと思ったら、C_{max}がほとんど一緒なのです。これはおかしいのですが、実はこれのインタビューフォームを見ると、0.5 mg×8錠で、4 mgなのです。同等性の試験だから、これは0.5と書いてはいけなくて、0.5×8にするか、どちらも4なのです。

○大倉課長補佐 どういう表記がよろしいですか。

○山添委員 0.5 mg錠×8にしておけばよいと思います。

○青山座長 大事な御指摘をありがとうございました。

では、事務局、ここは単純に「×8」で最もわかりやすいと思いますので、そのように修正をお願いいたします。

では、引き続き、18ページの17行目「2. 残留試験」から御説明をお願いいたします。

○中村係長 まず、残留試験の導入部分としまして、21行目に書いておりますが、可食組織中のデキサメタゾンの相対残留濃度は、投与部位からの生物学的利用効率に依存しているということです。その利用効率についてはエステル吸収速度によるということが記載されております。

30行目から「(1) 残留試験(牛)」をまとめております。

まず「①静脈内投与」でございますが、7日間の静脈内投与した結果を19ページの表8にまとめております。筋肉、脂肪においては投与4日後から定量限界未満となっております。その他の組織については経時的に減少傾向にあるとされております。

6行目からの試験については、投与24時間後の筋肉において定量限界未満となったという報告になっております。

13行目から「②筋肉内投与」による試験をまとめております。結果を表9にまとめておりますが、投与4日後から筋肉及び脂肪については定量限界未満という結果になっております。

27行目からの試験の結果につきましては、20ページの表10にまとめております。投与8日後から測定されておりますが、こちらも筋肉、脂肪については8日目から定量限界未満となっております。

12行目からまとめております試験の結果につきましては、表11にまとめております。投与後6日におきまして、筋肉及び脂肪については定量限界未満という結果になっております。

25行目からの試験の結果につきましては、21ページの表12にまとめております。投与4日後の脂肪及び筋肉の一部におきまして、定量限界未満となっております。その他の組織におきましても経時的な現象が見られております。

8行目から「③皮下投与」による残留試験の結果をまとめております。表13でございますが、筋肉、脂肪については4日後で定量限界未満となっております。肝臓、腎臓を除く組織については、投与10日後で定量限界未満という結果になっております。

23行目から「(2) 残留試験(乳汁)」をまとめております。静脈内投与による試験でございますが、結果を22ページの表14にまとめております。最終投与後72時間後から定量限界未満という結果になっております。

10行目から「②筋肉内投与」による試験をまとめておりますが、こちらの内容については時間の情報がございませんが、5回目の搾乳で定量限界未満となったとされております。

18行目からの試験の結果につきましては、表15にまとめてございます。こちらにも時間の情報はなく、搾乳6回目から定量限界未満という結果になっております。

28行目からの残留試験につきましては、結果を表16にまとめております。この試験については最終投与56時間後から定量限界未満という結果が得られております。

5行目から「③皮下投与」による試験の結果でございます。結果は表17でございまして、投与72時間後から定量限界未満という結果が得られております。

17行目から「(3) 残留試験(豚)」の結果をまとめておりますが、豚の筋肉内投与による結果を表18にまとめております。投与部位を除きまして、各組織において投与4日後から定量限界未満という結果になっております。

24ページの2行目からの試験でございますが、各組織で投与1日後に定量限界未満という結果になっております。

9行目から「(4) 残留試験(馬)」をまとめております。肝臓、脂肪、筋肉におきまして、投与6日後で定量限界未満となったという結果になっております。

18行目からの試験につきましては、結果を表19にまとめております。肝臓、筋肉、脂肪においては投与3日後におきまして、定量限界未満という結果が得られております。

29行目からの試験につきましては、結果を25ページの表20にまとめてございます。肝臓、脂肪、筋肉の一部で投与3日後から定量限界未満という結果が得られております。

6行目から「(5) 標的組織及び残留マーカーについて」ということでまとめておりますが、8行目、牛を用いた試験において、デキサメタゾンの残留物は、筋肉及び乳汁から速やかに排泄されることが示されております。また、肝臓における消失速度が最も緩慢であったことから、肝臓が標的組織であると考えられたとされております。

JECFA及びEMEAでは、残留マーカーをデキサメタゾン親化合物としております。

残留試験は以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、先生方、18ページの残留試験の冒頭にお戻りください。まず、残留試験につきまして、最初に総論が2パラグラフございまして、さまざまなエステルを付加したデキサメタゾンを投与した試験のデータが並んでおりますので、それについて、Esteraseによって加水分解されるときに、そのエステルの種類によって分解速度が変わってくるということでありまして、相対的にエステルの種類によって投与部位からのバイオアベイラビリティが大きく異なるということをまず注意してございます。

順番に牛に引き続いて、牛の中でも筋肉あるいは臓器と、21ページからは乳汁中への残留について記載されてございまして、牛のデータの後は豚、馬と続いております。先生方にあらかじめ伺ったところでは、特段大きなコメントはこの部分についてはございまして、単位を統一的に修正したという程度のことですが、この残留試験全般につきまして、どこからでも結

構ですので、もしも御意見あるいはコメント等がございましたら、どうぞお手をお挙げいただいて、御意見を伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。

特にございませんか。島田先生、全体を通して、これでよろしいですか。

○島田美樹専門委員 はい。

○青山座長 石塚先生、このあたりはいかがでしょうか。

○石塚専門委員 確認ですが、投与部位に残留というのはどういう扱いになるのでしょうか。全体の動態については全然異論はないのですが、投与部位自体の扱いはどういうふうに考えればよろしいのでしょうか。

○大倉課長補佐 特にデータとして投与部位が出てきていれば、それは書くということかと思っています。

○石塚専門委員 あとは管理の話になるということですね。わかりました。

○青山座長 よろしいでしょうか。恐らく御心配は筋肉注射などを実際に臨床でやると、肉になるときにそこも出るのかというような疑問がおりかと思いますが、それは管理機関で考えいただくということで、我々はそれが吸収された後にどうであるかということについて整理をすればよろしいというスタンスでよいというお答えですね。

ありがとうございます。その他、先生方、ここの残留の部分については問題ございませんでしょうか。

では、残留まで一とおり整理ができたというところで、ここで少し休憩をとらせていただいてよろしいでしょうか。では、ここで10分ほど休憩をとりたいと思いますので、こちらの時計で3時15分から再開ということで、しばらく休憩いたします。

(休 憩)

○青山座長 それでは、皆様お席にお戻りになられましたでしょうか。

では、毒性の冒頭の遺伝毒性から議論を再開したいと思います。事務局はまずこの部分の説明をお願いいたします。

○中村係長 25ページをお願いいたします。「3. 遺伝毒性試験」でございます。デキサメタゾン及びデキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステル遺伝毒性試験の結果をまとめております。

*in vitro*の細菌、哺乳類細胞を用いたデキサメタゾンの遺伝子変異試験は全て陰性、小核試験においても陰性という結果でございますので、26ページの5行目から、デキサメタゾ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たという案にしております。

26ページの8行目から「4. 急性毒性試験」をまとめております。マウス、ラット、モルモットを用いて静脈内、皮下、腹腔内投与により実施されております。所見としましては、同じページの17行目から幾つか挙げられておりまして、生後24時間以内のラットにおいては、被毛の発育異常、皮膚の菲薄化、下痢等の所見が見られたという報告がございます。

27ページの5行目からですが、マウス及びラットを用いたメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを用いた急性毒性試験においては、死亡の主な原因としては呼吸器感染症であったり、消化器感染症による脱水症状によるものという報告がございます。

27ページの13行目から「5. 亜急性毒性試験」をまとめております。

まず「(1) 10日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。一番下の用量におきまして、体重の減少等が見られておりますことから、21行目ですが、LOAELを3.8 µg/匹/日と設定しております。

25行目からの試験でございますが、こちらは皮下投与によって行われておりますことから、参考資料とさせていただきます。

37行目「(3) 30日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。28ページにまいりまして、上2つの投与群は最終投与30日後までに全例が死亡しております。38 µg/匹/日投与群においても著しい体重増加抑制が見られたことから、本試験におけるLOAELを38 µg/匹/日と設定しております。

(4)～(7)の試験につきましては、皮下投与または投与量が1用量しか設定されていないこととして、参考資料としております。

29ページ「(8) 181～185日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。17～18行目、投与量に依存して死亡例が増加しております。全投与群におきまして、体重増加抑制、腎臓の相対重量の増加、副腎及び胸腺の相対重量の減少、骨髄における好中球の増加及び好酸数の減少等が見られておりますことから、本試験におけるLOAELを0.125 µg/kg体重/日と設定しております。

32行目から「(9) 6か月間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。こちらは対照群が設定されていないということで、参考資料としております。

30ページ「(10) 1か月間亜急性毒性試験(イヌ)」も静脈内投与によって実施されていることから、参考資料にしております。

10行目の「(11) 6週間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらは投与量が1用量しか設定されていないということで、参考資料としております。

22行目から「(12) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらは筋肉内投与により実施されているということから、参考資料としております。

31ページの8行目「(13) 26週間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらの試験は雌のみで実施されており、なおかつ対照群は以前の試験結果が用いられております。全投与群でリンパ系器官の委縮及び副腎重量の減少が見られたことから、本試験におけるLOAELを2 mg/日と設定しております。本試験の取扱いについて、御検討をお願いいたします。

24行目「(14) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらは投与量が1用量しか設定されていないということで、参考資料としております。

31行目「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の記載がございます。デキサメタゾンを用いた発がん性試験は実施されております。EMEAでは、遺伝毒性試験が陰性であること、既知の発

がん性物質と類似構造がないことから、発がん性試験の提出は求めなかったとされております。

36行目から少し事務局で文章を追加させていただいております。「デキサメタゾン、ヒト用医薬品として使用されてきており、長年の使用における副作用としては、デキサメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていない」というような文章を追加させていただきました。

3行目から、本調査会の判断としましては、「遺伝毒性試験が陰性の結果であること、ヒトにおいてデキサメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないこと及びデキサメタゾンには既知の発がん性物質と類似構造がないという EMEA の判断を支持し、発がん性を示す可能性は低い判断した」としております。

ここまででよろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、一般毒性のところまで順に議論をしたいと思います。先生方、25ページにお戻りください。25ページの16行目から遺伝毒性であります、今回の化合物は遺伝毒性については極めてシンプルでありまして、*in vivo*の小核試験を含めて3つから全て陰性結果が得られていることから、26ページの5行目「食品安全委員会動物用医薬品調査会は、デキサメタゾ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た」と結論しておりますが、遺伝毒性の専門の先生方、この部分はこれでよろしいでしょうか。

能美先生、どうぞ。

○能美専門委員 これ結構だと思います。1つ質問といいますか、25ページの表21の脚注のcがありまして、賦形剤の急性毒性のために初期投与量の107.5 mg/kgから用量を下げざるを得なかったということで、下げた用量が5 mg/kgとなっているのですが、随分用量が変わっているなど。これはもとの文献を見ると確かにこういうふうに書いてあるので間違いはないかなと思うのですが、何かよく理解できないなと思ったところです。結論自体としてはこちらに書いてありますように、陰性ということでよろしいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、これはこれ以上の情報は出てまいりませんか。

○中村係長 出てまいりません。

○青山座長 ありがとうございます。

随分極端で、実際にそう書いてあるのだから、きっとそうだろうと思うのですが、5mg/kg というので用量が低過ぎるというような懸念があるようでしたら。大丈夫ですか。であれば、ここは残念ながら、こうとしか書けないということで、結論としては生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えるということですが、石川先生はうなずいていらっしゃいますが、それでよろしゅうございますか。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

引き続きまして、急性毒性が26ページから並んでおります。これも単純にこのとおりと思い

ますが、残念ながら経口投与後の急性毒性値は得られておりません。26ページの17行目から27ページにかけて、少し急性毒性試験で見られた症状だとか、あるいはその結果の解説のようなものがございしますが、このあたりは先生方、よろしいでしょうか。

座長からで恐縮ですが、少し文言で例えば、27ページの6～7行にかけてですが、「投与約12時間後以内に死亡例が現れ、投与12時間以降では」云々と来ますが、何時間後以降というのは馬から落馬みたいな表現に感じられまして、何時間後以内というのもよくよく読むと何となく不自然なので、例えば、「後」をつけるのであれば「何時間後までに」でしょうし、「後」をとってしまったほうが、この後にも幾つか出てまいりますが、「投与12時間以内に死亡例が現れ」というのが一番自然な表現かなと思います。そのあたりの文言を御確認ください。あと、急性毒性につきましてはよろしいでしょうか。

27ページの13行目から亜急性毒性試験が並んでいます。「(1) 10日間亜急性毒性試験(ラット)」は飲水投与で対照群を含めて4群設定、同じページの「(3) 30日間亜急性毒性試験(ラット)」も同様に飲水投与で投与群も4群あって、一応ここではLOAELを表記しておりますが、先生方に御意見をお伺いしたいのは、残念ながら体重等々に関するデータがないものですから、「/匹」、例えば、27ページの22行「本試験におけるLOAELを3.8 µg/匹/日と設定した」というような形で設定しております。

お伺いしたいのは、実際にADIについて議論するときには単位体重当たり、例えば「µg/kg」というような単位で考えたいものですから、「/匹」の値をLOAELとして記載しておくことに意味があるのかなというような疑問を私は持つのでありますが、先生方のお考えはいかがでしょうか。どなたか御意見があれば、ぜひお聞かせいただきたいと思います。書いてはいけないということを申し上げているのではなくて、例えば一言、単位体重当たりの値は不明とか何か入れておかないと、誤解が生じるかなというようにことを懸念しているのであります。

○山添委員 石塚先生、何グラムですか。

○石塚専門委員 体重は週齢によってかなり違うのですが、6週だと180 gから150 gくらいです。

○山添委員 これは190 gにすると、ちょうどよいです。そんなものだと思うのだけれども。

○青山座長 大体私もそう推定してしまして、これくらいの投与期間であれば、大体6週で行くでしょうねということと、ブリーダーがわかりませんが、SDであれば、大体そんなものだろうという推測はつきます。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 推測した数字は多分入れられると思うのですが、確認ですが、イヌとかだと匹数2匹とか3匹とかでも違和感はないのですが、ラットで例えば、(3)だと雄4匹ずつで、ここで無理やりLOAELを出すのがよいかどうかは疑問を、違和感を覚えます。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 私もこの(1)と(3)の試験については、データがない中で厳しいなと思

ってはいのですが、雄しか実施していない、匹数も非常に少ないというところで、参考としてはもちろん記載するべきと思うのですが、ここから数字を出すのは厳しいのではないかとこのところを懸念しております。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく先ほどの山添先生の御推測どおりで、単純に体重が200 gでざくっとやると、「/kg」にすると5倍ですから、15 µg/kgとか20 µg/kgとか、それはステロイド剤をそれだけ入れたら影響が出てよいよねという感じなので、LOAELと言ったらLOAELでしょうが。

○山添委員 島田先生は覚えていますよね。デキサメタゾンに変なのですよね。低用量だと体重が下がるのですが、これで200 mg/kgを打つと体重が増えるのです。だから、この辺のところが一番センシティブで、たくさん打つと健康だし、肝臓は2倍くらいに膨れ上がるし、たしかそうでしたよね。

○島田美樹専門委員 そうですね。

○山添委員 理屈に合わない物質なので、PXRが誘導されるので増えてしまうのですが、この辺のところは多分一番センシティブなドーズを使っているのは間違いないと思います。

○吉田委員 先ほど小川専門委員からもありましたように、28ページの4行目に「著しい体重増加抑制がみられた」とも記載されておりますので、体重が推測できないところにおきましては、あえてこのままの記載でもよいし、体重がわからないので、これについては参考資料に落としていただくのもよいでしょうし、他の試験でに設定するものがもしあるのであれば、そのような取り扱いでもよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

実は後ろにADIの根拠になり得る試験はございますので、この高い用量がLOAELであることについて判断に困るわけではないのですが、我々のコンセンサスとして、はっきり用量がわからないことであるとか、片性のデータであることや、あるいは匹数が極めて不足しているということから、情報としては山添委員から御指摘いただきましたとおり、重要なことですので削除する必要はないのですが、参考データと扱って、LOAELを求めるということは回避するというような取り扱いにしたいのですが、先生方は御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、理由としては、単位体重あたりの用量が求められないことから参考データとしたというような脚注をつけていただいて、現状で行きますと、27ページの21～23行のLOAELに関する記述と、28ページの5～7行にかけてのLOAELに関する記述は削除いただくというような扱いでいきたいと思います。よろしゅうございましょうか。

○大倉課長補佐 確認をさせていただいてよろしいでしょうか。雄のみとか、匹数が少ないとかいうのは入れたほうがよろしいですか。入れなくてよろしいですか。

○青山座長 入れておいたほうがよろしいでしょうか。では、ありとあらゆるものを。

○山添委員 雄はセンシティブではあるのを私たちは知っていますが、ここには書けないと思います。

○青山座長 英語で言う“and/or”ですよね。用量がわからないこととか1群当たりの動物数が

少ないこと、または片性のみのデータであることから、ということではいかがでしょうか。

では、引き続き議論を進めたいと思います。28ページの9行目から「(4) 1か月間亜急性毒性試験(ラット)」のデータがありますが、これも皮下投与なので参考資料。(5)、(6)、(7)と続きますが、全て皮下投与なので、あるいは用量が1つしかないということで、薬効量をとっているだけというものは参考資料とさせていただきました。ただし、ここに記載しているとおりでありまして、おおむね副腎皮質ホルモンを比較的高用量で投与してやれば、起こって当たり前の所見が並んでいると思います。

29ページの10行目まで、つまり(7)までの試験について、何か特段の御意見はございますでしょうか。では、全てこれらはこのとおりの記載ながら参考資料ということで扱うことにいたします。

29ページの11行目(8)です。これにつきましては系統が不明ですが、2桁の数の動物数がありますので、現状では参考資料にしないでいて、このような結果が得られている。しかし、用量が125 µg/kgという比較的高いところですので、表記は0.125 mgですが、無影響量がとれなくて、この値をLOAELとするということにしております。一般毒性の御専門の先生方、ここはこれで問題はございませんでしょうか。特によろしいですか。

続いて「(9) 6か月亜急性毒性試験(ラット)」ですが、これも残念ながら対照群がなくて、単に投与群で何が起こるかを見ているだけということで、毒性評価には使えないという扱いをしております。

30ページに入りまして、「(10) 1か月間亜急性毒性試験(イヌ)」ですが、これも静脈内投与ということで参考資料。

「(11) 6週間亜急性毒性試験(イヌ)」も投与量が1用量で比較的高いところを設定しており、影響量、単独構成なので参考資料。

「(12) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)」ですが、これも筋肉内投与ということで参考資料にしております。

ここまでは、結果の記述については特に不自然と思われるようなものではありませんが、何かお気づきの点がございましたら、よろしいでしょうか。

31ページの8行目「(13) 26週間亜急性毒性試験(イヌ)」ですが、これは用量が2つあって標準的に1群4匹ですが、雌だけを使った試験です。対照群が実はconcurrentの対照群がなくて、その前に行われた試験の対照群の値を便宜的に比較の対象にしているというようなところです。これもmg/kgというステロイドホルモンにしては比較的高用量での設定ですので、NOAELは得られておりませんが、この試験の結果に基づいて、事務局、申しわけありません。全部2 mg/日ということはパーキログラム換算ではないということですか。

○中村係長 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、これもビーグルの体重を推定してパーキログラム換算するというのは少し無理がございますし、山添先生、イヌでもやはり雄のほうが感受性は高いと考えるべきですか。

○山添委員 イヌはどちらだったか、わかりません。

○青山座長 島田先生は御存じですか。わかりませんか。

○島田美樹専門委員 はい。

○青山座長 全体的には、先ほど（１）と（３）の試験を参考データにしたときの理由に該当する項目が単位体重当たりの投与量が把握できないこととか、片性だけであることというのに当たってしまいますので、無理にLOAELを求める必要はないのではないかと座長は思いますが、先生方はいかがでしょうか。

○小川専門委員 私もそのように思います。記載を残すことはもちろんよろしいかと思いますが、ついでにというか、2 mg/匹/日に一応しておいたほうが見やすいかと思いますが、お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、投与量の表記は「mg/匹/日」に修正いただいて、18行目「JECFAは本試験にNOEL等を設定していない」はそのままにして、19行目からを削除で問題はございませんか。では、そのようにしたいと思います。

31ページの「（14）6か月亜急性毒性試験（イヌ）」ですが、用量は1つということで、これはパーキログラム当たりではあるのですが、2.8 mgと比較的高い用量で影響が見られているということで、参考資料ということにしました。

31行目「6．慢性毒性及び発がん性試験」ですが、これについては発がん性試験が実施されておられません。少なくとも「EMEAは、遺伝毒性試験が陰性であることと、既知の発がん性物質と類似構造がないことから、発がん性試験の提出を求めなかった」という事実を記載しております。

31ページの最終行の36行目から、一応我々も慢性毒性と発がん性試験はないのだけれども、32ページの3行目「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、遺伝毒性試験が陰性の結果であること、ヒトにおいてデキサメタゾン直接的な原因とする腫瘍の発生は報告されていないこと及びデキサメタゾンには既知の発がん性物質と類似構造がないというEMEAの判断を支持し、発がん性を示す可能性は低いと判断した」と結論させていただいておりますが、このような論法について、先生方の御意見をお伺いしたいと思います。いかがでしょうか。

まずは遺伝毒性の先生方から、こういう論理構成は妥当かどうかという点について忌憚のない御意見をお伺いできますか。

○能美専門委員 結構だと思いますが、健康影響評価のところにも出てくるのかなとも思うのですが、ここに発がん試験を実施していない理由として記載するというならば、これでも結構かなと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生、いかがですか。同じようなお考えということでよろしいですか。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 小川先生、島田先生あるいは石塚先生、特に病理あるいは毒性の立場から、このような考えでお許し願えるか、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

島田先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 デキサメタゾンが直接的原因となる腫瘍の発生が報告されていないかどうかというのは、この添付文書からだけで判断できるのかということになってしまうのかなと思います。本当は副作用報告とかで因果関係ありなしに関係なく、そういったものを現場から出すのですけれども、PMDAの報告をしているのですが、厳密に言えば、その中にこういった腫瘍の発生がなかったということであればよいのかなと思うのですが、添付文書には1例くらいの副作用の有害事象となっても、それが載ってこない可能性があるかなと思って、参照のところをどうしたらよいものかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

○山添委員 どうしたらよいですか。調べる方法がありますか。

○島田美樹専門委員 これは通常はメーカーに聞いて。

○吉田委員 今回のは申請ものではございませんので、申しわけございません。

○島田美樹専門委員 そうですか。済みません。

○青山座長 そうすると、例えば、文献検索のようなことをしたほうがよいのでしょうか。

“dexamethasone”と“cancer”とかのキーワード。

○山添委員 多分臨床でステロイドの使用の何とかのところ割とちゃんとした記載がないと、所見は記載されて、これまでにそういうのは。

○島田美樹専門委員 あとはインタビューフォームの中の挙がっているような、治験になってしまいますが、治験の段階でのデータはインタビューフォームにほとんど載っていると思いますので。

○山添委員 新しいのはね。でも、デキサメタゾンは割と古い。

○島田美樹専門委員 古いですね。そうすると、吉田先生がおっしゃるように本質とは違うのですが、これをこのまま引くと非常に、私は現場なので違和感を覚えたというところです。

○吉田委員 今回、机上に用意させていただいた中のものが、先ほどデカドロンといった売っているお薬のところですが、改訂版として比較的新しくて、2017年に改訂されているので、もしここに何かそういった情報があれば、加わっている可能性もあるのではないかなと思うのです。そういった記載はどうも私の中では見当たらなかったのですが、あとは先生方がエキスパートジャッジとして、先ほど座長もおっしゃったように、この剤の一番センシティブな毒性から考えて、それが発がんにつながり得るようなことがヒトで起き得るか。最終的には、この薬は長い間、ヒトで使われてきた経験のあるものですから、ネズミよりヒトに対する毒性を私たちは健康影響を見るというのがミッションでございますので、そのあたりはエキスパートジャッジをしていただければと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここは座長でお預かりをさせていただいて、後に生殖発生毒性の部分も出てきま

すが、デキサメタゾンとは典型的な催奇形物質であって、様々なレビューが出ておりますので、恐らく医薬品としての使用実績から考えて、そういうレビューを当たると催腫瘍性については問題がないということを記載している科学的なものも文献として出てくる可能性がありますので、少し私もサーチしてみます。お預かりさせていただきます。

座長から失礼ですが、31ページの36行目の最後のところで、事務局の文案ですが、「長年の使用における副作用」というのは長期暴露による副作用という意味でしょうか。それとも長年の経験から、あるいは長年の使用実績があるにもかかわらず、副作用としての腫瘍発生は報告されていないと、そんなような意味でしょうか。そこら辺は修文だけを後ほどお願いいたします。

○石塚専門委員 多分ここはプレドニゾロンの評価書とそろえているのではないかと予想したのですが、恐らくそうですね。だからと言って、変える変えないのあれではなくて、多分そうではないかなと。

○大倉課長補佐 そうです。趣旨としては今、座長がおっしゃったようなことで、プレドニゾロンのときも同じ趣旨で、こういう書き方はさせていただいてはいます。

○青山座長 今ごろの指摘で申しわけございませんでした。ありがとうございました。

○石塚専門委員 細かいところなのですが、30ページの15行目です。非常に細かいところで恐縮なのですが、「投与6週間後にGlu」のグルコースの略は一般の方向けに片仮名で書いていただいたほうがよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

○山添委員 血糖値でよいですか。

○石塚専門委員 原文はグルコースになっているので。

○山添委員 でも、どこをはかっているのだろうか。血糖値ですよ。

○石塚専門委員 そうです。

○青山座長 臨床症状、体重、肝臓、腎臓機能検査、尿検査、剖検においてなので、血糖と言ってしまうと血液生化学的検査というのが検査項目に挙がっていないので、少し心配ですか。

○石塚専門委員 血液グルコースと書いてあります。

○青山座長 では、グルコース（血糖）でいかがでしょう。そのように修文をお願いいたします。

ほかによろしいでしょうか。石川先生。

○石川専門委員 今のに関連してですが、そうすると最後の略語の定義のところから削除する必要が出てくると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

45ページの略語の表の上から3分の1くらいのところ、Glu、グルコース（血糖）と書いてございますので、Gluはこの1カ所ですかね。これはグルコース（血糖）と文字で書くということで、45ページの表からグルコースの略語は削除ということにしたいと思います。ありがとうございました。そのほかによろしいでしょうか。

では、事務局、引き続き、生殖発生毒性の御説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、32ページの8行目から「7. 生殖発生毒性試験」についてまとめております。

（1）の試験でございますが、こちらは対照群が設定されていないということで、参考資料とさせていただきます。一部文言について、渡邊先生より御修文いただいております。

「（2）発生毒性試験（マウス）②」でございます。こちらにつきましても皮下投与による試験ということで、参考資料とさせていただきます。

「（3）発生毒性試験（ラット）①」も皮下投与ということで、参考資料とさせていただきます。参考資料とはなっておりますが、所見としましては胎児に影響がみられていると思われま。

33ページの3行目から「（4）発生毒性試験（ラット）②」でございます。所見につきましては、8～16行目の文言につきまして、表23にまとめております。母動物につきましては、200 µg/kg体重/日以上におきまして、体重減少であったり、体重増加抑制、胸腺退縮というような所見が得られております。

胎児につきましては、20 µg/kg体重/日以上におきまして、胸腺形成不全が全投与群において見られておりますが、こちらの所見につきまして、34ページのボックスで【事務局より】ということで、「胎児に対するLOAEL（NOAEL）は設定できますでしょうか」とお伺いをさせていただきます。

渡邊先生より、次の35ページにもあります発生毒性試験の表24において、胸腺形成不全を毒性と評価してNOAELを設定しておりますということで、本試験においては使用動物匹数が不明、対照群との統計学的比較が明確でない。このようなことから胸腺形成不全4%について同様の増加が判断できませんが、表24との整合性を考えて、LOAELを設定してもよいと考えます。奇形の発生頻度、統計学的有意差、用量反応関係などの記述が十分でなく判断できませんが、種々の特異的な奇形も見られており、催奇形性についてはありと判断してもよいと思いますというようなコメントをいただいております。

したがいまして、現時点の案ですが、本試験において母動物に対するNOAELを20 µg/kg体重/日、胎児に対するLOAELを20 µg/kg体重/日と設定しまして、催奇形性は認められたとしております。

34ページから（5）、（6）、（7）、いずれも皮下投与により実施されておりますことから、参考資料とさせていただきます。

35ページ「（8）発生毒性試験（ラット）⑥」でございます。7～13行目の所見につきましては、表24にまとめております。先ほど御紹介しましたように、胎児につきましては50 µg/kg体重/日以上で胸腺形成不全という所見が得られております。渡邊先生からのコメントとしては、原則として発生頻度、統計学的有意差及び用量反応関係の部分などから判断できるものと思います。記述が十分ではありませんが、高投与群で種々の奇形が見られ、脂肪胎児のほとんどに奇形が見られており、催奇形性ありと判断できると思いますということでコメントをいただい

おります。

【事務局より】としまして、胎児に対するNOAELについて、10 µg/kg体重/日でよいか御検討をよろしくお願いいたします。

36ページ、(9)、(10)、(11)のウサギの発生毒性試験でございますが、筋肉内投与または皮下投与によって実施されておりますことから、参考資料とさせていただきます。

18行目にボックスをつけさせていただいておりますが、用語の確認をお願いいたします。

26行目「8. その他の試験」に入らせていただきます。

まず「(1) 内分泌毒性に関する試験(ラット)」ということで、ラットにデキサメタゾンを90日間強制経口投与されております。33行目以降の所見につきましては、次のページの表25にお示ししております。こちらの試験におきまして、雄のラットでは3 µg/kg体重/日以下では毒性所見なしということでありますが、雌におきましては3 µg/kg体重/日以上で白血球数の減少というものが得られております。こちらの所見について、JECFAにおいてはNOELを1 µg/kg体重/日と設定しておりますが、雌で見られた白血球数の減少についてはマージナルエフェクトレベルとみなしております。EMAにおきましては、白血球数の減少が見られたものの、NOELを3 µg/kg体重/日と設定しております。

21行目のボックスに記載しておりますとおり、所見のとり方によってNOAELの数値が若干変わってきますので、御確認をお願いしたいと思います。後ほど御確認いただきたく、参考までに参考資料のページ数だけお知らせしますと、タブレットの参照14の7ページ目、8～9ページにまたいだ部分に記載がありますので、後ほど御確認をいただきますようお願いいたします。用語の確認としまして、白血球数百分率について、この訳でよろしいか確認をお願いいたします。

続きまして、23行目から「(2) チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について」の記載をまとめております。7日間の強制経口投与をした後に肝臓のホモジネート上清中のチロシンアミノトランスフェラーゼ活性及び血清コルチコステロン濃度が測定されております。

38ページにまいりまして、2 µg/kg体重/日以上でTAT活性が用量依存的に増加したと報告されております。

JECFAでは、本試験におけるNOELを1.5 µg/kg体重/日と設定しております。EMAも同じく1.5 µg/kg体重/日と設定しております。

本専門調査会の判断としましては、2 µg/kg体重/日以上投与群でTAT活性が用量依存的に増加したことから、本試験におけるNOELを1.5 µg/kg体重/日と設定しております。

12行目のボックスで御説明しておりますが、プレドニゾロンの評価の際に、NOAELではなく、NOELとして設定しております。また、TAT活性はグルココルチコイドに反応して上昇しますが、一時的なもので、毒性所見との関連性が明確でないと判断をいただいておりますので、こちらの試験からのADIの設定は現時点でしてございません。

14行目から「(3) 免疫反応に関する試験(マウス)」としてまとめております。17行目にございますとおり、抗生物質療法においては明確な影響は見られなかったと報告されております。

す。

1点御確認いただきたいことがございまして、18行目に波線をしておりますが、こちらの物質について、事務局で特定ができませんでしたので、何か知見があれば、お知らせいただければと思います。

21行目から、ニコチン酸エステルの単回皮下投与後の血清アルブミン、 γ -グロブリンに対しての定量的な影響を見たものですから、影響は見られなかったというような報告になっております。

26行目から「9. 薬理作用について」をまとめておりますが、プレドニゾロンやメチルプレドニゾロンの評価書にも記載しました代表的なコルチコステロイドの相対力価と同価の用量についてまとめた表を記載しております。

39ページにまいりまして「10. ヒトにおける知見」ということで、デキサメタゾンがクッシング症候群の確定診断に用いられているというようなJECFAの記載を引用しております。

17行目からですが、デキサメタゾンの副作用として、代表的なものを挙げております。

40ページ「Ⅲ. 国際機関等における評価」でございます。JECFAでは、1994年に評価がされております。ヒト用医薬品として長期間の使用実績を有し、また、細菌及び哺乳類細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験並びにマウスを用いた*in vivo*小核試験で陰性であったことから、発がん性の懸念はないと判断されております。また、ラットの肝臓のTAT活性の増加に対するNOEL1.5からADIを0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定しております。

EMEAにおきましても1997年、2004年に評価をされておりました、JECFAと同様のADIが設定されております。

オーストラリアにおいてもJECFAと同じADIが設定されております。

食品健康影響評価の前までは以上になります。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、32ページへお戻りください。生殖発生毒性試験について見ていきたいと思っております。渡邊先生から幾つか修文をいただいております。32ページの9行目「(1) 発生毒性試験(マウス) ①」であります。これにつきましては対照群が設定されていないことから参考資料にいたしました。ここでせっかく修文をいただいているのですが、現在の発生毒性試験の妊娠日齢の数え方でいきますと、妊娠何日目という「目」をつけるというのはありませんので、「目」は全部とったほうがよいと思います。例えば、11行目の最後の「投与を妊娠10日より行い」で「目」は要りませんし、13行目も「妊娠10日より4日間投与した試験では」で「した」を入れていただいたほうがよいかな。16行目の後半にも「妊娠11日に単回経口投与した試験では」で、「目」を全部削除ということで、事務局、お願いいたします。

(2) は皮下投与の試験ですので参考資料にしておりますし、A/Jマウスというのは実はグルココルチコイドに最も感受性の高いマウスでして、そのマウスに比較的高用量のデキサメタゾンを投与して口蓋裂の発生が90%以上というのは極めて妥当であるとは思いますが、リスク評価に使えるようなデータではないとお考えいただいて問題ないと思います。

「(3) 発生毒性試験(ラット)①」も皮下投与ですので参考資料にせざるを得ないのですが、常識的にラットはマウスに比べて感受性が極めて低いので、こちらでは少なくとも奇形の発生頻度がマウスと比べたら低いはずです。特に口蓋裂等々の発生が高率であったというような記載がないということは、さほど強い影響は出ていないということで、妥当な結果だと思います。

33ページの3行目「(4) 発生毒性試験(ラット)②」であります。この試験では匹数が不明ではあるのですが、経口投与の発生毒性試験が実施されていまして、投与期間も妊娠6~15日ということで妥当ですので、可能であれば、評価に用いたいということですが、ここからLOAEL設定ができますかという事務局のお尋ねに対して、34ページのボックスにございますが、渡邊先生は、設定してもよいということは消極的賛成というような御意見ですね。次の試験との整合性も考えて、無理はないということでもあります。

私も生殖発生毒性が専門ですので、少し補足いたしますと、正直に申し上げて、評価書評価ですからやむを得ないこととはいえ、表23にあります結果を見ても、胸腺の形成不全だけは頻度が書いていただけているのですが、ほかのものについては頻度、統計学的有意差の有無というようなありませんので、なかなかLOAELと言えるかどうかは難しいところかなと思います。

恐らく20 µg/kg体重/日のところの胸腺形成不全の4%というものの重みづけだと思うのですが、診断の基準というか、胸腺は少し小さいのだと思うのです。程度の問題に関して記載がないことと、パーセントの記載はあっても統計学的に有意な差が対照群との間に見られたかどうかがないということで、例えばですが、生殖発生毒性をしている評価者としては、胸腺の形成不全が軽度であれば、これは別に奇形ではなくて、わずかな変異ということでadverseと言うほどではないというようなジャッジをする場合もあるので、もし設定するのであれば、23行目ですが、「胎児に対するLOAELを20 µg/kg体重/日」という表現を、adverseをとってLOELという言葉があるのであれば、投与との関連はあったという判断で問題ないと思うのですが、adverseであったという結論は厳しいかなというのが率直な意見です。

そういうふうを感じるのですが、渡邊先生はいらっしゃいませんし、ほかの毒性の先生方、例えば、LOELを20 µg/kg体重/日と設定したというようなことで問題ないのであれば、その程度の表現にとどめたらいかにかと思うのですが、先生方の御意見はいかがでしょう。

吉田委員、何か御助言はありますか。

○吉田委員 これがまず評価書評価で、もとデータには当たれないということから、大変残念ながら、若干コンサバにならざるを得ないということと、恐らく発生毒性試験②は35ページに書かれているのと同じ系統なのですが、こちらと合わせ技でごらんになっていただきたい。ある程度は再現性がとれていますし、35ページの⑥の試験を拝見すると、どうも同じ用量から出ていて、それもグルココルチコイド様の作用の延長だろうと思うようなところから出ていて、ということ。そして、この試験ではNOELがとれているということで、先生方に御判断をいただいてもよいのかなと。専門家の青山先生が、これは奇形というよりも変異の部類ですよとおつ

しゃるならば、それはそれでよいのかもしれないのですが、それ以上のデータに当たれるものが何もないので、そのあたりは先生方のエキスパートジャッジでよろしいかと思うのですが、少なくとも20 µg/kg体重/日で影響が全くないというのは若干難しいのかなというのが私のコメントです。

○青山座長 ありがとうございます。

おっしゃるとおりでして、実は35ページの（８）の試験とback to backで見ていただくとわかりやすいのですが、傾向は非常によく似ていますので、再現性は比較的とれていて、しかも匹数は少ないのですか、（８）では1群当たりの動物数もはっきり記載されている。

仮に33ページの（４）の試験で一番下の20 µg/kg体重/日をLOAELとしたとしても、35ページでその半量である10 µgでははっきりとNOAELであるということが言えますので、評価上はこの表現がLOAELであってもLOELであっても、ADI設定に関する議論には影響しないと思います。ただし、恐らくJECFAは無理にここからadverse云々ということは言わずに、単純にLOEL設定を回避したのかなというのが私の推測でして、そうであれば、我々もここで無理にLOAEL宣言をしなくてもよいのかなというのが率直な感想でありまして、恐らく渡邊先生から頂戴したコメントを見ても、できれば回避しておきたいのだけれどもという御意見に読み取れます。

○吉田委員 ただ、これは生殖発生毒性が全部終わった後でよろしいかと思うのですが、1つのグルココルチコイド作用として口蓋裂といった、いわゆる催奇形性が高用量ではあるということもよく知られております。したがって、ある意味ではこの剤で動物実験から催奇形性のNOAELがどのあたりかということも見ていただきたい、今回、恐らくヒトの長期の経験からなのですが、催奇形性という一つのポイントから見て、例えば、今後設定していただく一番低いNOAELとの差がどのくらいあるかということは、ある程度その用量ということの御判断はいただきながら、御評価をいただくのがよろしいのではないかと思います。多分かなり影響は急峻なので、20 µg/kg体重/日であっても10 µg/kg体重/日ではないということはあるように思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

わかりました。では、最終的には渡邊先生もLOAELの設定については設定してもよいという御意見ですので、ここはこのままLOAELという言葉を用いて、20 µg/kg体重/日をこの試験におけるLOAELという事務局の原案どおりでまいりましょう。

○吉田委員 シャベってばかりで恐縮です。ただ、33ページの24行目にありますように「催奇形性が認められた」というところは、青山先生がおっしゃる催奇形性というのは、やはりどちらかと言うと、200 µg/kg体重/日あたりがメインだなというように青山先生はお考えということなのでしょうか。

○青山座長 今のお尋ねに関しては、頻度が書いていないとは言え、少なくとも最高用量の1,000 µg/kg体重/日では口蓋裂が発現していますし、用語を直したほうがよいと思うのですが、下顎後退症という用語を今は使いませんので、下顎短小という言葉のほうがよいと思いますが、

こういったグルココルチコイドに典型的な奇形が見られています。催奇形性があるかないかは用量に関係なく、定性的なことですから、催奇形性があるという結論は間違いなく支持できると思います。よろしいでしょうか。では、そのような表現でいきたいと思います。

34ページから、ラットの発生毒性試験で参考資料が続いております。これはいずれも皮下投与ですので、ここについてはこれでよろしいかと思います。御参考までにですが、例えば、34ページの（7）ですが、ラットですと皮下投与を4,000 µg/kg体重/日だから4mg/kg体重/日くらいまで上げていっても、口蓋裂の発生頻度は50%くらいということで、マウスよりも少し感受性が鈍いというのも非常に理にかなったデータが出ております。

35ページに行きまして、これが先ほどback to backでということをお願いした試験ですが、（8）発生毒性試験では経口投与1群10匹で投与用量が4用量でありまして、50 µg/kg体重/日では母親にも体重増加抑制とか胸腺への影響が出ていて、子供にも4%ではありますが胸腺形成不全が出ておりますので、これもグルココルチコイド特異的な反応ということで、50 µg/kg体重/日は少なくとも影響量であると判断できます。一方で10 µg/kg体重/日まで落とせば、親にも児にも影響なしということで、NOAELも確実にここで確認できていると判断してよろしいかと思います。もちろんこの場合、200 µg/kg体重/日以上用量では口蓋裂奇形が出ていますので、催奇形性はある。NOAELはきちんととれているという判断でよろしいかと思います。

一部文言を今さらに申しわけございません。35ページの4～5行目の記述です。「投与を妊娠7～16日に行い」、これは無言のうちにヒトがやったという能動態ですよね。その後半「妊娠21日に胎児に対する影響を調べられた」と受動態になると変な気がしますので、後ろは「調べた」でよろしいかと思います。

36ページの（9）ウサギの試験は筋肉内投与ということで参考資料。（10）は同じくウサギですが、皮下投与ということで参考資料とさせていただくということでよろしいかと思います。

用語ですが、16～18行の「また」以下ですが、記載する必要がなければ、削除したほうがよいかなというのが率直な印象です。と申しますのは、今は“haemi brachia”とか“acheiria”というような言葉は用いません。かなり古い用語でして、一応調べることができまして、当時の言葉でいくと、“haemi brachia”というのは半腕、“acheiria”は無手と書きます。このような診断用語は相当クラシックなので、今はヒトのほうで人道的な見地と差別用語になる、ならないということで、例えば、奇形という用語もヒトにはもう使わないということですか、小児科、産婦人科の先生方はかなり議論しておられるので、動物でのことです。そんなにこだわりはしないのですが、訳すのであれば、半側上腕は半腕症くらい、“acheiria”は無手症くらいかと思います。

ほかの先生方、ここの「また」以下の記述がもしあったほうがよいと先生方が御示唆くだされば、今のような用語にして訳しておけばよろしいかと思いますが、なくても差し支えないということであれば、削除でもよいかと思いますが、先生方の印象はいかがでしょう。

小川先生、助け船があれば。

○小川専門委員 助け船というほどのことではないのですが、四肢の奇形もあるということとは

わかるようにしておいたほうがよろしいかと思しますので、動物の実際の所見ですので、残しておいても問題はないのではないかと考えております。

○青山座長　ありがとうございました。

では、今のような訳語を当てはめていただけますようお願いいたします。

(11) の発生毒性試験も皮下投与試験ですので、参考資料であります。2桁マイクログラムくらいの投与量になりますと、ウサギでは口蓋裂が余りはっきり出ない場合があるということですね。やむを得ないと思います。

36ページの26行からが「8. その他の試験」で、「(1) 内分泌毒性に関する試験(ラット)」が事実上の90日間亜急性毒性試験に近いような検査項目でもあり、データもしっかりしたものが得られております。その結果が37ページの表にまとめられております。20行目からの表25を見ますと、90日経口投与によって、少なくとも雄では3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以下で毒性所見は何もない。雌では3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ですと白血球の減少だけがあって、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であれば毒性所見は何もないということで、事実上この試験の結果が一般毒性試験のNOAEL相当のデータが得られていると思われます。

事務局からのお尋ねは、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雌でWBC、白血球は有意に減少しておりますが、JECFAではmarginal effect level。EMEAではNOAELを3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としています。本所見の取り扱いについて御検討願いますということとして、言ってみれば、WBC減少という、この所見を毒性所見ととるか、とる必要はないかという議論をしてくれということかと思えます。特に一般毒性あるいは血液生化学にお強い先生方、情報としてはこれだけしかなくて大変申しわけございませんが、少し御議論をいただけたらと思います。

最初に石塚先生に口火を切っていただいてもよろしいですか。

○石塚専門委員　この後に出てくるチロシンアミノトランスフェラーゼは当然毒性としてとるのは難しいと思っているのですが、WBCは上のドーズでも顕著に毒性が出てきているということなので、とってよいのではないかと考えおります。

○青山座長　ありがとうございます。

ただいまの石塚先生の御意見について、そのほかの先生方、あるいは私の両横に座っていらっしゃる先生方をほとんど振り向けていないので、寺岡先生、もしよろしければ、御意見などはございませんでしょうか。

○寺岡専門委員　特につけ足すようなことはなくて、白血球が減少するというのがどのくらいの時間経過かはわかりませんが、やはり毒性ではないかと、私も石塚先生の意見に賛成です。

○青山座長　ありがとうございました。

せっかく振り向きましたので、須永先生、何か御意見はございますか。

○須永専門委員　私も特になのですが、雄のところの白血球百分率減少という意味がよくわかりません。

○青山座長　ありがとうございます。

これはその下の用語確認にある“differential WBC count”を白血球百分率と訳してよろし

いかというお尋ねですね。このあたりの用語は日本語としてはどれが、あるいはどのように訳すのがよろしいか、お詳しい先生方は。

○小川専門委員 実はこれではおかしいなと思っています。百分率の中で例えば、好中球なのかリンパ球なのかがはっきりしていれば、そういう書き方ができると思うのですが、百分率が低下しているという言い方は少しおかしいなと思って、何が下がっているのかを見ていたのですが、それ以上の情報がないので、むしろWBCの減少まででよいのではないかと思います。今までのほかの経路からの投与によっても、リンパ球が下がっているとか、白血球が下がっているというような記載は今までもございますので、当然デキサメタゾンですから起こることだと思いますが、記載は毒性として記載するほうがよいと、石塚先生と同じ意見でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、ほとんどの先生方が、実はこの評価書の原案で雌に対するNOAELは1 µg/kg体重/日と設定したというのに賛成いただけているということかと思えます。御異論がございませんようでしたら、結論はこのまま残したいと思いますが、それでよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。では、この“differential WBC count”については、そもそも言っている意味は私もわかるのですが、要するにバランスが崩れているというようなことが言えても、その中の何が減少したかがわからないので、このとおりの表現は日本語としてよくないように思います。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員 何回も同じ文言を繰り返して恐縮ですが、これは評価書評価なので、もしバランスが崩れるということも、ある意味ではグルココルチコイド作用への毒性の延長としてあるのであれば、わからないとしても残しておくというのも一つかなとは思っています。一つのインディケーターであることは確かだと思います。

○青山座長 例えばですが、すごく意識が過ぎるようだったら引きますが、「白血球百分率の変動」というような言葉に置きかえると、きっとどれかの成分が多くて、どれかの成分が少ないのだろうというイメージができるように思うのですが、余りそういう意識をするよりは、このまま残したほうがよいですか。いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 実際のデータを見ていないのですが、少なくとも白血球百分率というのは何も説明することもなく、白血球の中でどの成分かということなので、意味が日本語として通らないので、先生の御意見に賛成するか、あるいは削除するか、どちらかだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく全ての先生が百分率減少という日本語はおかしいという認識で一致していると思います。

○石川専門委員 変動という言葉を使ってよいのであれば、百分率ではなく分画という言葉を使えるのではないかと思います。タンパク分画と同じように。

○青山座長 そうすると、いっそ白血球分画異常みたいな言葉のほうがよいですか。

○吉田委員 エクスキューズなのかもしれないのですが、ここに※をつけて、脚注に恐らく、

今、寺岡先生や石川先生がおっしゃったような、何とかと思われるというようなことを記載するのはいかがでしょうか。原文を変えるというのは、これ以上のことは私どもには触りようがないということになります。

○青山座長 ありがとうございます。

非常にありがたい助言だと思います。白血球百分率減少というのが2か所出てきますので、これについては脚注で説明するというので御了解いただきたいのですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのような表現にしたいと思います。結論としては、雄に対するNOAELが3 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、雌に対するNOAELは1 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日ということで、変えないということにします。

37ページの23行目からある「(2) チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について」ですが、これはこの記述にあるように、少なくとも毒性指標ではないという考えを踏襲させていただきたいと思っておりますが、毒性ではないので、NOAELという言葉は使えないとして、9行目以下、このようにNOELが1.5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日だということを残すということで、これは先生方から御異論はございませんでしょうか。よろしいですか。では、表現はこのままとさせていただきます。

38ページの「(3) 免疫反応に関する試験(マウス)」と39ページの8行目からの「10. ヒトにおける知見」についてですが、このあたりで何か御意見はございますでしょうか。

座長から言うのも奇妙な気がしますが、39ページの17行目以降で、デキサメタゾンの副作用について、ごくごく簡潔に記述があるのですが、これはある程度どれくらい以上の用量でとか、極めて高用量でとか、何か用量について簡潔に触れられませんか。黙って読んでいきますと、すごいハザードがヒトに対してあるというように誤解を受けるのではないかという気が若干するのです。

○山添委員 これはあくまでも臨床使用におけるので、デキサメタゾンの臨床使用における副作用としては、これが報告されていると書いておけばよいのではないですか。

○島田美樹専門委員 添付文書等には重大な副作用として挙がっているけれども、頻度不明と書かれていますので、もしあれでしたら、そういった記載も入れるとよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、少なくとも「デキサメタゾンの副作用として」のところを少し、治療現場におけるか、医療用云々とか、少しだけ。

○山添委員 これは基本的にデータとしてはヒトですね。デキサメタゾンのヒト臨床使用における副作用としては、これが知られていると。

○大倉課長補佐 これは添付文書から来ていますので、「デキサメタゾン製剤の」とさせていただいてよろしいでしょうか。

○山添委員 臨床使用と書いておかないとまずいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

私のところによくこういった、こんな危ないものを通していいのかというクレームがたまに

来ることがありますので、なるべく誤解のないようにと思ひまして、申しわけございません。
よろしくお願ひいたします。

○大倉課長補佐 1点確認をお願いしたいのですが、表24に250 µg/kg体重/日以上の子の2つ目のボツに「下顎後退症」とございますが、先ほど青山先生から、表23のところで「短小」と修正をいただきましたので、こちらも修正をさせていただいてよろしいでしょうか。

○青山座長 ぜひお願ひいたします。“retrognathia”は直訳するとこのとおりで正しいのですが、今は余りこういう用語を使ひませんので、「短小」ということでお願ひいたします。

それでは、議論を続けたいと思ひます。最後に「Ⅲ. 国際機関等における評価」でございます。これにつきましては、評価事実が淡々と記載してあるということですが、先生方、ここについては特にコメントはないということによろしいでしょうか。

では、事務局から食品健康影響評価について御説明をお願ひいたします。

○吉田委員 先生、済みません。その前に40ページで先生方は多分お読みになっていると思うのですが、4～6行目に、JECFAは発がん性の懸念はないとしているというのが書かれております。

○青山座長 ありがとうございます。

我々の判断はJECFAも同様に同じような判断をしているということがここにも記されているということを御確認いただいて、最後の食品健康影響評価をお願ひいたします。

○中村係長 41ページからでございます。

2行目「ラットの薬物動態試験から、経口投与時におけるデキサメタゾンの吸収率は少なくとも31%以上であった」と追記させていただいております。また、「各種薬物動態試験の結果から、デキサメタゾンは速やかに尿及び糞中から排泄されると考えられた。また、デキサメタゾンエステル類は血清中で速やかに加水分解され、ラット及びヒトでは、主に6-ヒドロキシデキサメタゾン及び20-ジヒドロデキサメタゾンと変換され排泄された」とまとめております。

7行目から残留試験の結果をまとめておりますが、牛、豚、馬を用いた試験においては、筋肉及び脂肪では投与3日後または4日後において定量限界未満となり、肝臓及び腎臓では比較的残留することが示唆されたが、各時点において残留は見られなかったとまとめております。また、乳汁においては投与60～72時間後には定量限界未満となったとまとめております。

12行目から遺伝毒性試験の結果をまとめております。「デキサメタゾ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。したがって、デキサメタゾンのADIを設定することが可能であると判断した」としております。

16行目からですが、「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」と追記させていただいております。

19行目からですが、「デキサメタゾンを用いた発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性試験が陰性の結果であること、ヒトにおいてデキサメタゾンを」、ここは先ほど修文預かりとなりましたので、後ほど御相談させていただければと思ひます。

24行目から「デキサメタゾンの各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験におけるWBCの減少であり、NOAELは1 µg/kg体重/日であった」。

27行目ですが、JECFとEMAがTAT活性からADIを求めているが、本専門調査会はいないということで、理由を記載させていただいております。

32行目からですが、デキサメタゾンのADIの設定に当たっては、NOAEL1 µg/kg体重/日に安全係数100を適用し、ADIを0.01 µg/kg体重/日と設定することが適当であると考えております。

以上、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、この論旨でよろしいか順番に見ていただきたいと思います。まず、薬物動態あるいは残留の部分の記述ですが、このような記述でよろしいでしょうか。島田先生、このあたりはいかがでしょう。

○島田美樹専門委員 ラットのデキサメタゾンの吸収率がここに記載されているのですが、デカドロン錠のインタビューフォームの中で、ヒトのバイオアベイラビリティが論文を引用して一応記載されていますので、それを前のヒトの薬物動態のところに入れるとともに、ラットの後に、ヒトではバイオアベイラビリティが78%とインタビューフォームには書かれているのですが、そちらを入れたほうがよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。ここについては後ほど、島田先生から修正案をお送りいただくことはできませんか。

○島田美樹専門委員 わかりました。

○青山座長 ありがとうございます。では、これは座長預かりということで、島田先生から修正案をいただきたいと思います。

遺伝毒性につきましては、能美先生、石川先生、このような記述で問題はございませんでしょうか。

○能美専門委員 私はこれでよろしいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

16行目から「各種毒性試験結果から」というあたり、23行目くらいまでのところにつきまして、先生方はいかがでしょうか。このような記述でよろしいでしょうか。御了解いただいたと考えてよろしいですか。ありがとうございます。

済みませんが、座長から一つだけ、23行目の「ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性が認められた」というのはこのとおりですが、それを補って、例えば、認められたが、胎児に対するNOAELは10 µg/kg体重/日であったというふうに、催奇形性についても閾値がきちんとあるということを追記したほうがよろしいかなと思います。いかがでしょう。よろしいでしょうか。そこは追記をお願いいたします。

24行目、デキサメタゾンの各種毒性試験の結果から、最も低い用量で見られた影響はこれこ

れであり、NOAELは1 µg/kg体重/日であった。この結論で先生方から御了解をいただけますでしょうか。ありがとうございます。

その後、JECFA、EMAの紹介があつて、我々としては、ADIをNOAEL1 µg/kg体重/日に安全係数100を適用して、0.01 µg/kg体重/日と設定することが適切であるという結論を得たいと思いますが、これにつきまして、先生方から御賛同いただけますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 全ての先生方が御同意いただきましたので、この結論はこれでよろしいと思います。事務局、よろしいでしょうか。

○山添委員 文章だけのことなのですが、29行目のTAT活性のことです。例えば、TAT活性はグルココルチコイドに反応して上昇する生理作用であり、毒性所見との関連が明確でないため。要するにこれは生理的な反応なので、毒性ではないとはっきり書いたほうがよいのではないかと思います。

○青山座長 御指摘をありがとうございました。ただいまの山添先生の御示唆はいかがでしょうか。先生方から御同意いただけますか。では、事務局、ここも修文したいと思います。

そうしますと、これまでの審議をもとにいたしまして、デキサメタゾンに係る評価をまとめたいと思います。幾つかの文言の修正あるいは修文等がございますが、デキサメタゾ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、デキサメタゾンの食品健康影響評価については、ADIとして0.01 µg/kg体重/日を採用することが適当と考えられるという結論をもちまして、資料3をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方におかれましては、一部文言等について、この後、座長で預かった部分の修正案をお願いすると思しますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局はこの結論に沿って作業を進めていただきますようお願いいたします。

○中村係長 それでは、本日いただいた内容をもとに事務局で内容を修正して、各委員の先生方に御確認いただきたいと思しますので、よろしくお願いいたします。

本案につきましては、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ます、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

引き続きまして、議事（3）の「その他」に入らせていただきたいと思います。事務局から何かございますか。

○大倉課長補佐 本日は長時間の御審議をどうもありがとうございました。特にその他はございません。

次回の調査会は3月23日木曜日の午後を予定しております。議題等に関しましては、改めて御連絡を差し上げますので、引き続き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す。

それでは、これもちまして、本日の議事は全て終了いたしました。

以上もちまして、閉会いたします。今日はどうもありがとうございました。

(了)