

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第201回) 議事録

1. 日時 平成29年4月17日(月) 14:00~16:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 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
- (2) その他

4. 出席者

(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、能美専門委員、宮田専門委員、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)

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、一ノ瀬係長、西川係員

5. 配布資料

資料1 平成29年度食品安全委員会運営計画

資料2 意見聴取要請(平成29年4月14日現在)

資料3 (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 定刻になりましたので、ただいまから第201回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の7名が御欠席ですので、9名の専門委員によって議論を進めたいと思います。

なお、石川先生から少し遅れる旨の御連絡がございましたが、追って合流いただくというこ

とで議論を始めたいと思います。

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201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、こちらをごらんいただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 本日の議事の確認の前に、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。

4月1日付で中村にかわりまして、一ノ瀬が着任しております。

○一ノ瀬係長 一ノ瀬です。どうぞよろしく申し上げます。

○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「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」と「その他」でございます。

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、それから、資料1～3は議事次第の裏面に記載をしているとおりでございます。

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お配りをしています。

また、今回審議いただくベタメタゾンの立体異性体であるデキサメタゾンを2月に御審議いただきまして、この評価書案をタブレットにも入れております。

不足の資料等はございませんか。

○青山座長 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）」に基づきます必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○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。

以上です。

○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。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

議題に入ります前に、本年度の運営計画について御説明いただけると聞いております。事務局から説明よろしく申し上げます。

○鋤柄評価第二課長 年度が改まりまして、引き続き、先生方にはよろしく申し上げます。

毎回、新年度には食品安全委員会の運営計画について御説明しておりますので、平成29年度の計画につきまして、資料1に基づきまして御説明させていただきます。

時間の関係上、28年度の運営計画と異なる点のうち、主なもののみを説明させていただきます。

まず、2ページをお願いします。

第1の「(2) 重点事項」のうち「①食品健康影響評価の着実な実施」については、構造活性相関、ベンチマークドーズ法等に関する記述を加えております。

また「②リスクコミュニケーションの戦略的な実施」については、国民の関心の高い事項への重点化及び最新媒体の活用を図るとともに、マスメディア及び消費者団体に加え、事業者団体及び職能団体との連携を強化する旨を明確化しております。

3ページ、第2の「(4) 委員会と専門調査会の連携の確保」につきましては、委員が専門調査会に出席するなどの取り組みが効果を発揮しているということで、その旨を踏まえた記述に改めております。

ページが変わりまして「2 評価ガイドラインの策定等」については、アレルギーを含む食品の表示に関するガイドラインの検討を開始する旨を加えるとともに、ベンチマークドーズ法を用いた評価及び遺伝毒性発がん物質の評価並びに構造活性相関等について、検討の状況を踏まえて書き分けることとしております。

3の「(2) 『自ら評価』の実施」については、②アルミニウムに関する調査・審議を開始する旨を加えるとともに、2で説明したとおり、④アレルギー物質を含む食品の表示に関するガイドラインの検討を開始するという旨を加えております。

第4の「1 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の調査」につきましては、評価が終了した案件が相当数に上ることから、調査方法の見直しを検討いたします。

第5の「1 食品健康影響評価技術研究の推進」については、6ページの「(3) 平成29年度に実施する研究課題の中間評価の実施」において、主任研究者に対する研究の進捗状況に関する確認が図られてきていることから、これらに加えて、「(4) 実施指導」で経理事務担当者に対する経費の執行状況に対する確認等へ重点化を図ります。

ページの下「3 研究・調査事業の『プログラム評価』に向けた追跡評価の実施」については、平成31年にプログラム評価等が行われる予定であることから、これに必要なフォローアップを行います。

第6の1、(2)のフェイスブックを通じた情報の発信については、編集専任者を配置する旨等を加えております。

ページ下の「2 『食品の安全』に関する科学的な知識の普及啓発」については、一般消費者を対象とした基礎的な講座と、事業者や研究者等を対象とした高度な講座等を別途に開催する旨、また、視覚的に理解しやすい媒体による情報の提供を検討する旨等を念頭に置いた記述に改めるとともに、フェイスブック等を通じた情報の提供を行う旨を明確化しております。

3の「(2) 地方公共団体との連携」については、既存の情報連絡網を最大限活用する旨を加えるなどしております。

また、(3)の団体等との連携については、先ほど御説明しましたとおり、マスメディア、消費者団体に加えて、事業者団体及び職能団体との連携を強化する旨を明確化するとともに、意見交換会に関して、さらに多様なメディア関係者に参画いただく旨及び内容を充実させる旨

を加えています。

「(4) 学術団体との連携」につきましては、重点分野を明確化する旨及び学会本体への参加とブースへの出展等、連動させる旨を加えております。

9ページの「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」については、これまでハザード情報を各府省が個々に取り扱っていることから、これらの共通化及び共有を推進します。

最後に「第9 国際協調の推進」でございますが、「(1) 国際会議等への委員及び事務局職員の派遣」につきまして、10ページに現時点における開催予定を掲げてございます。今後、変更、追加等があり得るということをお承知おきいただければと思います。

「(3) 海外の食品安全機関等との連携強化」につきましては、既にBfRと協力文書を締結したこと等を踏まえた記述に改めるとともに、米国食品医薬品庁(FDA)との連携について明確化を図っています。

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。

ただいまの事務局からの運営計画についての御説明につきまして、先生方、何か御質問、コメント等がございますか。よろしいでしょうか。

座長からで恐縮であります。私ども日本先天異常学会としては、食品安全委員会と合同でこういった議論ができれば大歓迎でございますので、どうぞよろしく願いいたします。ありがとうございました。

それでは、本日の議題に入りたいと思います。

議題1の「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」です。

まず、事務局から御説明をお願いいたします。

○西川係員 それでは、資料3を御用意ください。

3ページ、<審議の経緯>をお願いいたします。

ベタメタゾンは、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。

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。

6ページ「7. 使用目的及び使用状況」をお願いいたします。この部分につきまして、石川専門委員より御修正いただいております。

1958年に開発された合成副腎皮質ホルモンでございます。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、ベタメタゾンの立体異性体として、下の表に参考に示しており

まずデキサメタゾンがございませぬ。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ざいませぬ。

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、動物用医薬品としての承認はございませぬ。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。また、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ざいませぬ。

7ページ、「(1) 薬物動態試験 (in vitro)」をお願いいたします。

ヒト、イヌ、ラット及び牛の血清におけるin vitro試験で、ベタメタゾンが血漿タンパク質と広く結合することが示されております。

「(2) 薬物動態試験 (ラット)」、妊娠ラットの試験をお願いいたします。

ベタメタゾンの皮下投与群を薬物動態に関する試験及びベタメタゾンの代謝経路について記載されております。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。

「EMEA-SR-26では、ベタメタゾンの代謝はヒトのみで調べられている、とあります(評価書11ページ1行目)。SR-3はヒトに関する情報も含まれているのですが、最後の1文がラットの薬物動態試験の結果なのか、確認が必要だと思ひます」とコメントをいただいております。

評価書11ページの16行目をごらんください。

16行目「ベタメタゾンの代謝は、ヒトでのみ調べられているが、代謝経路は、デキサメタゾンを含む他の副腎皮質ホルモンと類似していた」とあります。

7ページにお戻りください。

EMEA、SR-3の資料からは、ベタメタゾンの代謝経路はラットの試験結果か、ヒトの試験結果かは判断できませんでした。

「EMEA-SR-26では、ベタメタゾンの代謝はヒトのみで調べられている」とあることから、代謝経路の後半部分の記載となりますが、こちらを後ほどお話しします「(5) 薬物動態試験 (ヒト) ①」に移動してもよろしいでしょうか。御検討をお願いいたします。

続きまして、7ページの下部「(3) 薬物動態試験 (牛)」をお願いいたします。

牛への筋肉内投与では、投与推奨用量0.08 mg/kg体重/日の投与、約8.9時間後に平均ピーク血清中濃度である7.3 ng/mLに達し、 $AUC_{0\sim\infty}$ は287.0 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約22時間とされております。

また、2種類の抗菌性物質とともにベタメタゾンリン酸エステルナトリウム製剤を筋肉内投与(0.02 mg/kg体重/日)し、約1.2時間後に平均ピーク血清中濃度である4.9 ng/mLに達し、 $AUC_{0\sim\infty}$ は72.6 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約15時間であったとされております。

「(4) 薬物動態試験 (豚)」においては同様の投与を行い、投与約3.2時間後に、平均ピーク血清中濃度である12.0ng/mLに達し、 $AUC_{0\sim\infty}$ は196.2 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約11.5時間とされております。

2種類の抗菌性物質とともに投与したときは、投与約0.5時間後に平均ピーク血清中濃度である5.3 ng/mLに達し、 $AUC_{0\sim\infty}$ は26.2 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約4.75時間であった

とされております。

こちらの記載に関して、2種類の抗菌剤投与時の量について、筋肉内投与の量が0.02 g/kg体重/日と記載されております。

これにつきまして、ほかの牛等の投与でも0.02 mg/kgとあることから、EMAの評価書の記載が誤っているのではないかと考えられます。そのため、こちらの記載を0.02 mg/kg体重/日と記載を修正してもよろしいでしょうか。御検討をお願いいたします。

続きまして、(5) (6)において、ヒトの薬物動態試験が実施されております。

「(5) 薬物動態試験 (ヒト) ①」では、錠剤2 mg/ヒトの経口投与を行い、投与約2時間後に血清中C_{max}が24~25 ng/mLに達しました。また、投与後48時間以内に経口投与量の58~80%は未変化体ベタメタゾンと6種の代謝物との混合物として尿から回収されました。

ヒトの経口投与におけるバイオアベイラビリティは少なくとも70%であると推測されました。

引き続き「(6) 薬物動態試験 (ヒト) ②」において、血清中濃度はベタメタゾン1.0 mgまたは1.5 mgを単回経口投与し、血中濃度を測定しました。

血清中のベタメタゾン濃度は2時間後に最高に達し、半減期は180~220分で漸減、24時間後には血清中から消失したとあります。

最高血清中濃度は1.2 mg投与時で3.45±0.4 ng/mL、1.5mg 投与時で6.5±2.11 ng/mLでした。

「②代謝」について、健康成人2名及び治療量のステロイドを投与中の喘息患者5名に標識ベタメタゾンを経口投与しております。

尿中に主として未変化体、11-デヒドロ体、6β-水酸化体、20-ジヒドロ体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体及びほかに少量の11-デヒドロ-20-デヒドロ体、6β-水酸化-17-オキソ体の存在が確認されました。

尿中に排泄された総放射能活性の約70%がグルクロン酸抱合体、15~30%が非抱合体でした。

Δ4-3-ケト体は還元されません。また、ベタメタゾンの一部は6位が代謝され、6β-水酸化体になります。その主な代謝酵素はチトクロム3A4 (CYP3A4) でございます。

続きまして「③排泄」については、経口投与を行ったところ、48時間で総放射能活性の約70%が尿中に排泄されたとされております。

次に「2. 残留試験」をお願いいたします。

「(1) 残留試験 (牛)」において、ベタメタゾンを0.08 mg/kg体重で単回筋肉内投与し、投与から5日、8日、10日、12日、15日後の組織中ベタメタゾン濃度をRIAにより測定しました。

投与2日後の肝臓2検体で5.4及び7.8 ng/gの残留が見られました。また、投与8日後の肝臓1検体で10.9 ng/gの残留が見られました。その他の全組織では検出限界未満とされました。

EMAは、この試験においてRIAの感度が不十分であることから有効ではないとしております。

また、牛にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベン

ジルペニシリンプロカインの配合剤を3日間筋肉内投与し、最終投与3、28及び42日後の組織中ベタメタゾン濃度を、液体クロマトグラフ質量分析法により測定したものの組織中濃度の表が、表1でございます。

続きまして「(2) 残留試験(乳汁)」をお願いいたします。

泌乳牛にベタメタゾンを単回筋肉内投与〔推奨用量よりも低い用量(0.04 mg)、約0.001 mg/kg体重/に相当〕し、乳汁中残留物をRIAにより測定しております。

投与後の最初の搾乳では、乳汁中残留物は3.82~38.22 nmol/Lでした。投与後7回目の搾乳では、全検体で検出限界未満とされました。

EMEAは、こちらの試験においてRIAの感度が不十分であり、有効ではないので受け入れられないとしております。

また、乳牛にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を3日間筋肉内投与し、残留試験が実施されました。毎日2回搾乳し、最終投与後4~8回搾乳して、乳汁中のベタメタゾン濃度はLC-MSにより測定されました。

最終投与後4回目の搾乳では、3頭からの検体の乳汁中残留物は、検出限界未満でしたが、残りの5頭からの検出は0.1~2.4 ng/g検出されました。

最終投与後7回目の搾乳までに、8頭中7頭からの検体の残留物が検出限界未満となっております。

「(3) 残留試験(豚)」をお願いいたします。

豚にベタメタゾンを0.08mg/kg 体重で単回筋肉内投与します。投与4日、5日及び8日後の組織中ベタメタゾン濃度がRIAにより測定されました。

投与4日後の筋肉1検体及び投与部位2検体で残留が見られましたが、これらの被験動物は、誤って目標用量の半分しか投与されなかったとされております。また、その他の全組織で検出限界未満でした。

EMEAでは、こちらの試験においてRIAが有効ではないとしております。

次のページに参りまして、豚にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を3日間筋肉内投与し、最終投与から3日、28日及び42日後の組織中ベタメタゾン濃度がLC-MSにより測定されました。

最終投与3日後から、4例中1例、皮膚で0.21 ng/gの残留が見られました。その他の全組織では検出限界(肝臓で0.2 ng/g、その他の組織で0.1 ng/g) 未満とされております。

「(4) 残留マーカーについて」です。

対象動物における吸収、分布、代謝及び排泄のデータはなく、残留物に対するマーカー残留物の比率に関する知見もありませんでした。

ヒトでは、ベタメタゾン及びデキサメタゾンは経口投与後よく吸収され、類似の分布容を持ちます。また、両物質とも、ヒト、イヌ、牛及びラットの血漿タンパク質と広く結合し、副腎皮質ステロイド結合性グロブリンに結合せず、結合部位からヒドロコルチゾンを置換すること

もなく、両物質とも速やかに排泄されます。

ベタメタゾンの代謝はヒトでのみ調べられていますが、代謝経路は、デキサメタゾンを含むほかの副腎皮質ホルモンと類似しています。デキサメタゾンの代謝は、ヒトと対象動物で同じ代謝をたどることが知られています。

総残留物減衰試験が行われていないことは、ヒトにおけるベタメタゾンの代謝がデキサメタゾンに類似した経路をたどり、副腎皮質ステロイド活性を大きく減少させるという事実によって正当化され、したがって、親化合物であるベタメタゾンが残留マーカーとして提案されております。

この部分について、石川先生より御修文をいただいております。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、概要から薬物動態、残留までを一通り議論したいと思います。

5ページ、6ページに記載がありますとおりでして、ベタメタゾンは、前回議論しましたデキサメタゾンの立体異性体であるということでありまして、16位のメチル基が、デキサメタゾンとは反対側に立体的に位置するという物質であるようです。

5ページ、6ページにつきましては、石川先生に幾つか御修文いただきました。

7ページに入りまして、5行目、ボックスの中に「各試験において、ベタメタゾン及びエステル体の記載を統一しました」とありますが、このあたりの表現は、先生方、御異存ございませんか。よろしいでしょうか。

○小川専門委員 この剤は、データがなかなかなく、評価が苦しい剤だということではあると思うのですが、6ページの使用状況で、13行目に「海外では」とあるのですが、具体的にどこということを書ければ書いていただきたい。EUのみなのか、アメリカやオーストラリアなど、どこなのかということがもしわかっているならば、もう少し具体的なところをお願いできればと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、6ページ、13行目の冒頭「海外では、」というところですが、もう少し具体的な記述は可能でしょうか。いかがでしょうか。

○大倉課長補佐 一応原文なので、小川先生がおっしゃったとおり「欧州では」と書くことはもちろん可能かと思えます。米国、豪州等は少し調べて、もし追記できるようであったら、また追記をさせていただきたいと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここは座長が預かって、使用の実態を可能な限り詳しく書くようにいたします。

ありがとうございました。よろしいでしょうか。

引き続きまして、7ページの7行目から薬物動態に入るのですが、先に22行目と23行目の間のボックスの中のお話をして、それから中身を少しずつ見ていきたいと思います。

石川先生からの御指摘で、EMEA-SR-26という資料では、ベタメタゾンの代謝はヒトのみで

調べられているというように記述されています。この評価書では、先ほども少し飛んでいただきました11ページに記載があります。

一方で、7ページの(2)はラットの薬物動態について記載をしているのですが、19行目から「代謝経路は」と22行目まで記載があるようになっていまして、裏を返せば、ヒトでのみ代謝経路が調べられているはずなのに、ラットの記述があるのですが、これで矛盾は生じていませんかという御指摘かと思えます。

これについて、事務局からの返事が同じくボックスの下に書いてありますが、この資料のみではラットかヒトかわからないという状況です。

提案としては、SR-26で、ヒトでのみ調べてあるということが事実であると考え、SR-3にあった記載は、特に動物種が書いていないのですが、ヒトの代謝に関する記述であろうと解釈するのが妥当だと判断できるのであれば、19～22行目までの記載を、そっくりそのまま8ページの22行目から「(5) 薬物動態試験 (ヒト) ①」の次に、「(6) 薬物動態試験 (ヒト) ②」で「①血清中濃度」が出てくるのですが、この後ろあたり、あるいはもっと後ろで、9ページの「②代謝」の後ろあたりへ持っていきこうという考えですね。

事務局、「②代謝」の後ろと考えてよろしいですか。

○山添委員 先生が一生懸命言ってくださったのですが、少し調べてみたら、実は1973年のイギリス化学会のproceedingに、ラットのベタメタゾンのデータの記載があります。74年に、デキサメタゾンのデータのときに、前年度に発表したベタメタゾンとデキサメタゾンの代謝はよく似ていて、水酸化のデータが、ここで水酸化されたという記載がありました。

渡していないので済みません。実を言うと、私もきょうの朝、調べました。MEDLINEには載っていないので、普通では引けない方法で引いてみたら入ってきましたので、一応ラットでは実施されているみたいです。

完全に一致するかはわからないのですが、少なくともイギリス化学会のproceedingには、ラットのこういうデータはありました。

○青山座長 山添先生、貴重な御意見をありがとうございました。

そうすると、少なくともラットのデータがあるという事実が一つと、大変申しわけありませんが、後ほどそのproceedingのコピーを頂戴して、この記述が正しいかどうか、あるいは場合によっては、そのproceedingを引用文献として、それに合わせた記述に修正するのが最もよい方法かと思いますが、先生方、それで御同意いただけますか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 もちろんそういうデータがあれば引用できるにこしたことはないのですが、今までだとproceedingは引用しなかった部分もあると。

○山添委員 イギリス化学会のproceedingは、publicationをすると二度publicationはできないので、基本的に普通のpublicationと同じということでイギリスでは扱っています。

○小川専門委員 わかりました。こういうのは、EMEAに、ここはこういう考えでよろしいかということを知ることが可能なのですか。それはやはり難しいですか。

○吉田委員 難しいと思います。

○小川専門委員 わかりました。

○青山座長 よろしいですか。

それでは、ただいまの山添先生の御説明によりますと、**proceeding**といっても単なる学会抄録よりは、もう少し詳しい論文として扱ってよい程度のものであるということですので、我々もそれを直接引用して、ラットの代謝についてここで述べると。

その内容については、基本的にこのとおりであれば、石川先生の御修文案どおりにいたしますし、もし少し詳細な記述あるいは経路、バイパスにしる、何にしる、これとは違う表現があればそれを取り込んで修文させていただきます。

そうしますと、この部分はそのまま残すということにしたいと思います。

○宮田専門委員 そうすると「ヒトでのみ調べられている」という記載は削除するということですか。

○青山座長 そうすると、ここは「少なくともヒトとラットで調べられている」というような記載にしますか。

○大倉課長補佐 もしくは「ベタメタゾンの代謝経路は」という形で、一般的な記載ということでもさせていただいてもよろしいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

宮田先生、そのような記載でよろしいですか。

○宮田専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

先に11ページを話してしまってお詫言えませんが、11ページの16行目「ベタメタゾンの代謝経路は」と続けて、以下そのままの記述というようなことにさせていただきます。

ありがとうございました。

また、7ページに戻ります。

「(3) 薬物動態試験 (牛)」「(4) 薬物動態試験 (豚)」と続いておまして、8ページの20~21行目の間の事務局からのコメントですが、8ページの16行目の記載で、筋肉内投与の用量が0.02 g/kg体重/日とEMEA-SA-20には書いてあったのですが、これは0.02 mgの誤植と思われるのですがどうでしょうかというお尋ねです。

上の牛では確かに0.02 mgですし、8ページのその下、ヒトになりますと2 mgや1 mg、1.5 mgで、0.02 gというと20 mgなので、結果的に血中濃度等々の測定値から見ても、20 mgでは種差があったとしても少し高いように感じられるのが、座長も同じように感じる場所です。

先生方、このあたり推測かもしれませんし、種差の問題も含めて修正するかしないか、少し御議論いただきたいと思うのですが、お詳しい先生はいらっしゃいますか。

宮田先生、お願いします。

○宮田専門委員 7ページの牛の試験で「推奨用量0.08 mg/kg体重/日」と書いてありますので0.02 mgで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。

石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 私も修正したほうがよいと思うのですが、その場合、脚注に一言つけたほうがよいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、どちらがよろしいですか。0.02 mgに直してしまっただけで「原文ではgだったが、誤植と判断した」というような脚注で、先生方、よろしゅうございますか。

では、そうさせていただきます。

○山添委員 先生方のおっしゃる議論で合っていると思うのですが、間違っている可能性として両方考えられるのですね。2 mgの投与量で血中濃度がngでなくてμgの可能性と両方考えられるのです。

ショックの場合に、2 mgぐらひはヒトで打ったと思いますので、ヒトの場合には非現実的な数字とは言えないところがあります。わからないのですが、打っても吐かれてしまう可能性があるもので、同様の試験があるかないか、少し確認をしてからの方がよいと思います。同じ試験はまず見つからないと思うのですが、同様の試験で血中濃度の推移のパターンと両方が合っているかどうかで判断すればよいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

ここにつきましては、事務局でお預かりして確認いたします。

確かにヒトと牛を比べると、ヒトの場合は50倍用量ぐらひ打っていて、吸収等々で種差がある可能性はあると思われまゝ。豚が吸収の悪いほうの動物なのか、よいほうの動物なのか、中くらいなのかということも含めて確認させていただきます。よろしく願いいたします。

では、ここにつきましては座長でお預かりするというので、その後、8ページ(5)(6)のヒトのデータから、9ページへ行きまして、どうも代謝はCYP3A4が関与しているというようなことが考えられております。

このあたり、石川先生が主に御修文くださっております。

それから、単位はそれぞれng/mLあるいはng/gに統一させていただいております。

まず、代謝のデータにつきまして、代謝イコール薬物動態ですね。そのほかに、先生方、何かコメント等ございますか。よろしいでしょうか。

石川先生、お願いします。

○石川専門委員 追加の細かい点なのですが、9ページの8行目にある「Δ4-3-ケト体」の「4」は、インタビューフォームでは上つきで書かれていましたので、そのようにしてください。

○青山座長 「Δ4-3」が正しいのですか。

○石川専門委員 そうです。

○青山座長 ということで「Δ4」でお願いします。

そのほか、ここまではよろしいでしょうか。

○山添委員 石川先生、この「体」という言葉はよいのですか。部分構造をさせているわけ

ではなくて、これは3-ケト-4Δの代謝物という意味ですか。もともとこれは3-ケト-4Δですよ。

○石川専門委員 そうですね。

○山添委員 だから、この文書は、本来は3-ケト-4Δの構造は還元されないということを言っているわけではないのですか。私は原文を読んでいないので申しわけないのですが。

○石川専門委員 済みませんが、もう一度インタビューフォームを見て確認をします。

○青山座長 申しわけございませんが、ここも座長が預かりますので、石川先生、後ほどお知らせいただけますようお願いいたします。

ありがとうございました。

引き続きまして「2. 残留試験」ですが、9～11ページの7行目に至るまで牛と豚です。いずれもRIAでは余り感度がよくなくて、EMEAはRIAのデータは受け入れないと記載しておりますので、評価書評価の限界ではありますが、そのとおりに記載をさせていただきました。

一方で、LC-MSのデータは、どうやら質量分析も含めて方法論的に受け入れられるということで、ここではこのような値を採用しております。

このあたり、御専門の先生方、何かコメントや御意見はございますか。

宮田先生、お願いします

○宮田専門委員 検出限界の値を比べてみると、10倍以上、20倍から、場合によったら50倍ぐらい違うということで、これは後ろでの記載になると思うのですが、例えば最後の食品健康影響評価での書きぶりで、同じように検出限界以下といっても、検出限界が20倍ぐらい違うものがある、MSではかれば検出限界以下にはならないようなデータになることになるので、その辺の記載のやり方を、検出限界以下だったら以下のみではなくて、何mg以下など、やはり数値を入れないとまずいのかなと思います。後でも出てきますが、例えば20ページの評価の記載なども少し考えたらよいのかなと考えました。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく「検出限界以下（○ng/g）以下」のような表現ですかね。

○宮田専門委員 そうです。

○青山座長 ありがとうございます。

これに関してでも、関してでなくても、このあたりの残留について、先生方、ほかに御意見はございますか。

島田美樹先生、このあたり、何かコメント等はございますか。

○島田美樹専門委員 LC-MSのほうが感度がよいので、数値として加えるということには賛成いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、9ページ、10ページの記載はこのとおりとしておいて、最後の20ページの記述で検出限界を括弧で加えるということによろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、11ページの9行目「(4) 残留マーカーについて」ですが、結論でいきますと、

先ほどのお話で、16行目は一部修文いたしまして、親化合物であるベタメタゾンが残留マーカ―として提案されたというところでいきたいと思います。

ここについて、主に石川先生から細かい御修文をいただいておりますが、そのほかに何かお気づきの点がございましたら、どうぞ御遠慮なく。

宮田先生、お願いします。

○宮田専門委員 あと1点、10ページの9行目、その残留物のみがnmol/Lになっているのですが、これはもう記載がnmol/Lということですね。ほかはmgなどになっているのですが、そのみがnmolになっているので少しおかしいなと思いました。

○青山座長 これは分子量分を掛けてしまって同じにできますか。

○大倉課長補佐 はい。

○青山座長 先生方、計算値でよろしゅうございますね。

では、そのように事務局でお預かりして修正いたします。

それでは、その他御意見がないようでしたら、引き続き「3. 遺伝毒性試験」から、事務局、説明をお願いします。

○西川係員 続きまして、11ページの「3. 遺伝毒性試験」をお願いいたします。

in vitroの復帰突然変異試験、前進突然変異試験、染色体異常試験、in vivoの小核試験の遺伝毒性試験結果を表2にまとめております。

in vitroの細菌及び哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験では全て陰性となっております。in vitroの染色体異常試験においては一部陽性が見られましたが、in vivoの小核試験では陰性の結果であり、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ベタ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ます。

こちらは石川先生より御修文をいただいております。

「4. 急性毒性試験」をお願いいたします。

マウス、ラット及びイヌにベタメタゾン吉草酸エステル及びベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを経口投与した急性毒性試験におけるLD₅₀は、1,000 mg/kg体重よりも大きいと報告されております。

「5. 亜急性毒性試験」をお願いいたします。

「(1) 28日～9か月間亜急性毒性試験(ラット)」については、試験の詳細が不明であることから参考資料といたしました。

この試験において、EMEAはNOELを設定しておりません。

「(2) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」については、ベタメタゾンを筋肉内投与されていることから参考資料としております、

「(3) 6週間亜急性毒性試験(イヌ)」について御説明します。

イヌ、雌雄各2匹の群に対し、ベタメタゾン吉草酸エステルを経口投与(0、0.5、1または2mg/kg体重/日、ゼラチンカプセル、週6日)を行い、6週間亜急性毒性試験が実施されました。また、別の群でベタメタゾンを経口投与(1 mg/kg体重/日)とした試験も同じスケジュールで実

施されました。

全投与群に筋消耗、中心性肥満、多飲症、リンパ球減少症、好酸球減少症並びに副腎及び胸腺の委縮が見られました。また、肝臓の絶対重量が有意に増加しております。

EMEAは、この試験におけるNOELを設定していません。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群に筋消耗、中心性肥満、多飲症、リンパ球減少症、好酸球減少症、副腎及び胸腺の委縮、肝臓の絶対重量の増加が見られたことから、本試験におけるLOAELを0.5 mg/kg体重/日（ベタメタゾン吉草酸エステルとして）と設定いたしました。

この部分に関しまして、寺岡先生よりコメントをいただいております。「EMEAがNOELを設定していない理由は犬の匹数がすくないからでしょうか？ 雌雄それぞれだと少ないと思うのですが、性差がないとして設定可能ということであればそれで良いと思います」。

これにつきまして、事務局にて確認をしましたが、EMEAの評価書にNOELを設定しなかった理由については、記載がないため分かりませんでした。

引き続き「（４）12か月亜急性毒性試験（サル）」をお願いいたします。

こちらの試験について、試験の詳細が不明であることから参考資料といたしました。

EMEAは、簡単な要約しか得られず、結論が記載されていなかったため、NOELを設定しておりません。

また、本試験の「12か月亜急性毒性試験」という表記につきまして「12か月の試験ですが、本試験の記載は亜急性毒性試験でよろしいでしょうか。反復投与毒性試験とすることについて、ご検討ください」とさせていただいております。

また、寺岡先生よりコメントをいただいております。「『これらは薬理学的活性によるものであった』は、他の項目も薬理作用がたくさん記述されていますので、整合性を考えれば不要と考えます。」ということで御修文をいただいて、その部分につきましては削除しております。

続きまして「6. 慢性毒性及び発がん性試験」をお願いいたします。

ベタメタゾンに関して、慢性毒性及び発がん性試験は実施されておられません。

EMEAは、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。プレドニゾロン及びその前駆体であるプレドニゾロンの公表データ、ラット（0.00005、0.0002または0.001mg/kg 体重/日、強制経口投与）及びマウス（0.00001、0.0006または0.003 mg/kg体重/日、投与経路不明）を用いたトリアムシノロンの発がん性試験の概要によれば、発がん性の証拠はないとされています。

また、ヒトの疫学研究では、数種のグルココルチコイドを投与した後に発がん率の増加は認められていないと報告してあります。

この部分について石川先生より御修文をいただいております。

事務局より「警戒すべき部分構造は含まれない」という表記について、警戒すべきという表記がわかりづらいことから、「発がん性に関すると考えられる部分構造」と記載することにつきまして御検討をお願いいたします。

続きまして、EMEAはヒトのデータの質は乏しいが、ベタメタゾンは発がん性を有さないと考察しています。また、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おり、その使用実績における副作用としてベタメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生についての報告はないことがあります。

この部分についても石川先生より御修文をいただいております。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会では、遺伝毒性試験〔Ⅱ.3.〕が陰性の結果であること及びベタ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から、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ました。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

データがほとんどないので説明も極めて短うございますが、順に見ていきたいと思えます。少ない中でも、最低限、遺伝毒性については幾つかのデータがございます。

11ページの24行目から、最終的には12ページの5行目からの結論に至るまで、ヒトに対する問題となるような遺伝毒性は示さないと考えることについて少し議論したいと思えます。

ここにつきまして、まず、能美先生、御意見をいただけますでしょうか。

○能美専門委員 11ページの表2にありますように、ヒトのリンパ球細胞では染色体異常試験で一部陽性が出ておりますが、*in vitro*の突然変異試験のほうでは陰性、また、小核試験では陰性ということで、結論としては12ページにあるような形で、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないということによろしいのではないかと私は思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

このパラグラフについては、石川先生に幾つか御修文いただいておりますが、無論、石川先生も結論に御賛同いただいているということによろしゅうございますか。

ほかに、先生方、ここについて何か疑わしい点等ございますか。よろしいですか。

では、少なくとも生体にとって問題となるような遺伝毒性は示さないと考えるということに記載したいと思えます。

それから、12ページの「4. 急性毒性試験」であります。これはこうであろうと思うのですが、LD₅₀は1,000 mg/kg体重/日よりも大きいということが言われております。

12ページの15行目以降に「5. 亜急性毒性試験」について記載がありますが、残念ながらほとんどが参考資料でありまして、評価書(案)では、唯一、12ページの31行目から6週間のイヌの亜急性毒性試験が経口投与で実施されておりますので、これは資料として用いたいと考えてはおりますが、寺岡先生からコメントを頂戴してしまいまして、13ページの4行目以下のボックスで「EMEAがNOELを設定していない理由は犬の匹数がすくないからでしょうか？」という御指摘であります。

事務局に調べていただきましたが、残念ながら、評価書になぜNOELを設定しなかったかの理由はございません。

寺岡先生もコメントの中に書いてくださっておりますが、恐らく雌雄2匹ずつ1群で合計4匹ということで、簡潔ではありますが、結果を見る限り、見られた毒性所見等々に性差はないようですので、ぎりぎり雌雄合わせて4匹に共通した所見が、少なくとも最低用量の0.5 mg/kgまで見られているということから、できれば一つぐらいは有効な試験がほしいというところもございまして、LOAELを0.5 mgに設定するというところでいきたいのでありますが、先生方、御意見がありましたら、どうぞ御自由をお願いします。

○吉田委員 今回、評価書評価ということで非常に限られているのですが、先生方にごらんになっていただきたいのは、この中で、いわゆるグルココルチコイド作用以外の、この剤の特異的なものが発現しているのかどうかというところをチェックしていただければよいのではないかと考えております。

その前にデキサメタゾンの評価もしていただいたわけですし、もしそこが違うならばぜひ御指摘いただきたいのですけれどもという、その程度の資料しか今回は御提示できておりませんので、よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そのような前提で議論せざるを得ないということですが、小川先生、何かありますか。

○小川専門委員 私自身が少しまだ整理できていませんが、薬理作用であれば毒性ととらないという意味ではないわけですね。薬理作用があるので、薬理作用のないドーズを決めたいということではないのですか。

○吉田委員 言葉が不足していて済みません。

できれば経口の中から見ていって、いわゆるグルココルチコイド作用の延長というか、毒性でもどちらでもよいのですが、それによる作用なのか、全く別のものが発現しているかどうかというところを先生方に御判断いただきたいのが、まず1点でございます。

よろしいですか。

○青山座長 座長が少し補います。

つまり、匹数が少ないとは言え、典型的にグルココルチコイド投与後の症状であれば、それが薬理作用であれ、薬効であれ、あるいは毒性であれ、矛盾がなければそれらのデータに基づいて一応の判断をしたいという御趣旨ですよね。

例えば多飲症などはよく出る現象かと私は感じたのでありますが、それ以外、リンパ球あるいは好酸球の低下など、これも比較的共通した症状と考えてよいのではないかと感じておるのですが、もしもそういったものが一般的にグルココルチコイドなり、あるいはその他のステロイド剤で出るものと極端に異なるようだと、幾ら評価書評価とは言え、ここからLOAELを設定するのは困難、あるいはもう少し詳細なデータがないことには判断できないという議論になるということを懸念はしております。

そういった点について、どうぞ御自由に御意見をくださいという意味であります。

○小川専門委員 そのとおりだと思っております。

ただ、この場合、本当にデータがなく何とも言えないところがあるのは、所見は全てグルコ

コルチコイドの作用であるということはよろしいかと思うのですが、0.5で見られた影響が非常にゼロに近いと言えるのか、頻度も何もデータがないものですから、これが影響発現ぎりぎりなのかどうかというところが、聞けないという状況です。LOAELと呼ぶこと自体にはそれほど問題はないと思うのですが、ここからどう考えるのかというところがなかなか難しいところではないかと思えます。

○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、実は最後まで通すと、先に答えを言ってしまうようですが、ここで一応、LOAELと記載させていただいておりますが、私どもの御提案は、これに基づくADI設定よりは、デキサメタゾンのデータに基づいて同じ値にしたほうがよいだろうということが後に出てまいります。

答えを先に言ってしまいましたが、そうではあるのですが、どうせそうであれば、全部、LOAELも何もしないという議論もあるかもしれませんし、あるいはくめるものはなるべくすくい上げたいというところから、lowestとってよいかどうかは別にして、少なくとも一番下の用量までadverse effectがあったと結論づけてよいかという、そこについて。

山添先生、お願いします。

○山添委員 小川先生が心配されるのは当然だと思うのですが、まず前提で、小川先生も認めてくださったように、グルココルチコイドの作用として認めようと。そうすると、グルココルチコイドの作用はほかのステロイドなども含めて見ていくときに、基本的には用量に相関性のある反応だということが、2点目、そこからしようと。

そうした場合に、この作用をほかのステロイドで見られる作用、同等のもの、性差のものから見て、安全な域をそこできちんと見ませんかという、その前段階として、これをどう扱うかが、ここの議論だとお考えいただければよいのかと思えます。

○青山座長 座長が助けてもらえばかりで申しわけございません。

そのような意義づけで見て、ここでLOAELを設定しておきたいのが正直なところでは。

石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 苦しい中だとは思いますが、いずれの試験に出てきます毒性症状と言いますか、症状もデキサメタゾン、グルココルチコイド様のものであるということで、この剤特有のものは見当たらないのかなと思うところと、前例で毒性症状が出たということで、ここで少なくともLOAELを0.5に設定することは間違っていないと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、島田章則先生、いかがでしょうか。

○島田章則専門委員 私も同意見です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、少なくともNOELではなくてLOAEL、実験条件上のlowestですので、13ページの4行目で、この試験ではLOAELを一つ設定させていただく、あるいは設定というよりも記述させていただくということにしたいと思えます。

それに引き続いて（４）のサルの試験で、これは性別も匹数も全くわからないので参考資料のままではありますが、12か月間の暴露があつて、これを亜急性毒性試験という言葉で言ってしまうてよいかが事務局からのお尋ねです。

サルは寿命が長いので、1年やそこらが長期であるとは思われませんが、むしろ単純に12か月間反復投与毒性として、慢性なのか、亜急性なのか、急性なのかというような言葉を使わないほうがよろしかろうということですが、これについては、先生方、御同意いただけますでしょうか。

○小川専門委員 投与期間の数字を明記して反復投与毒性とするほうが一番分かりやすいかと思ひます。

○青山座長 ありがとうございます。

ここにつきましては、事務局の提案どおり、亜急性毒性ではなくて反復投与毒性試験ということで記載させていただきたいと思ひます。

13ページの15行目「6. 慢性毒性及び発がん性試験」であります、実はデータが一つもないということが書いてあるのですが、17行目の記述で赤字にもなっております、中ほどから「警戒すべき部分構造は含まれない」という表現にしております。

原文はアラートという言葉を使つてありますので、注意を發するべきや、警戒すべきなど、直訳すればこういうことになるのですが、こういった毒性評価に関する文章で「警戒すべき」という言葉はなじみがないことから、ここについては少し意識させていただいて、「発がん性に関連すると考えられる部分構造は含まれない」という文章にさせていただけないかという提案でございます。

ここにつきまして、先生方、率直な御意見をお聞かせ願えたらと思ひます。

では、小川先生、その後、石川先生、お願いします。

○小川専門委員 この辺はよくわからないところでありまして、AmesのQSARはかなりの精度が出てきていると言われていたと思うのですが、毒性試験あるいは発がん性について、これ自体がQSARを指しているわけではないかもしれないのですが、「発がん性に関連する部分構造はない」という判定が、どこまでコンセンサスが得られている言葉なのかは少し気になります。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生、お願いします。

○石川専門委員 少しわかりづらくしてしまつたのですが、もともとは構造アラートという言葉がわかりづらいなと思つて変えました。御提案いただいている文章だと、発がん性があるという印象を与えてしまう可能性があつて、その前提のもとに読まれてしまうと、本来の意味と違つてくると思ひます。

意図することは、化学構造の中に、発がん性があるかどうか注意しなければいけない部分構造があるかということです。文章が非常に長くなつてしまひますが、もし発がん性という言葉を入れるのであれば「発がん性に注意を払うべき部分構造」という形にすると、結局は同じことなのですが、少し言い方が変わると思ひます。

17行目の最初に「EMEAは」とありますが、主語をEMEAにするのであれば「含まれないと
している」とすれば資料に基づいた表現になると思いますので、それでいかがでしょうか。

○青山座長 非常にありがたい修正案を具体的にお示しいただきまして、ありがとうございます。

そのような表現であれば、座長がお伺いしても、少なくとも、まず一つはEMEAからの
伝聞であるということと、発がん性があるかのように勘違いされるような文脈にもならないと
いう点で、穏やかかつわかりやすいと思うのですが、小川先生も御同意いただけますか。

○小川専門委員 あくまでもこれ自体がEMEAのほうに記載されておりますので「としている」
というような書きぶりがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここの部分の表記は石川先生から再度修正いただいたような文案でいきたいと思いま
す。

最後に14ページの冒頭からであります、2行目から「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。その使用実績における副作用として、ベタメタゾンを直接的原
因とする腫瘍の発生についての報告はない」という事実を淡々と記載しまして、6行目から「食
品安全委員動物用医薬品専門調査会は、遺伝毒性が陰性の結果であること、及びベタメタゾ
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から、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」というようにまとめさせていただいておりますが、ここの
部分につきまして、先生方、御同意いただいでよろしいでしょうか。

○能美専門委員 最後の8行目に「EMEAの判断を支持し、発がん性」の前に「遺伝毒性に基づ
く」という言葉を書く必要はないのでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

ヒトで発がん性に関する報告がないということは、遺伝毒性に基づく、基づかないに余り関
係ないので、無理に二つのことを一緒にしないほうがいいような気がします。問題となる遺伝
毒性がないということが一つと、それから、発がん性について疑う余地はないという二つに分
ける。

そうすると、6行目で遺伝毒性の結果は陰性だったのですが、むしろ修正するとすれば、ここ
で「問題となる遺伝毒性は認められず」と書いてしまうという手はあるかと思うのですが、い
かがでしょうか。

○吉田委員 そちらですと、最後になるのではないのでしょうか。ここの6. は「慢性毒性及び
発がん性試験」というところですので、座長からいただいたことのほうがクリアだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

能美先生、20ページの11～12行目に「生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えた」
ということがきちんと出ていますので、14ページの記載は、淡々と「遺伝毒性が陰性の結果で
あり」という事実のみではいかがかという御指摘かと思いますが、いかがでしょうか。

○能美専門委員 結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○大倉課長補佐 この調査会の直前に山添先生からヒトでベタメタゾンの軟膏の配合剤がありますということで、文献を提供いただきました。13ページの16行目に「慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない」と記載をしておりますが、ヒトで使用されているカルシポトリオール水和物とベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤がございまして、こちらのインタビューフォームに、「新たにラットの経口投与のがん原性試験」として、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルにがん原性は認められなかったとの記載がございまして。

これを追記したいところなのですが、インタビューフォームがインターネット上には公開されているのですが、試験の詳細が書いていないという状況なので、通常ですと試験の詳細が不明ということで参考資料の扱いにはなるかと思えます。

ただ、2行目の「また、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」の後に追記をする形で、インタビューフォームに記載されているラットの発がん性試験でも発がん性は認められなかったといった旨の記載をするなどさせていただきたいと思えます。あわせて13ページの16行目は削除させていただければと思えます。

こちらのインタビューフォームは、調査会が終わりましたから、委員の先生方にお送りさせていただきたいと思えますので、また、御修文等、御確認いただければと思えますが、よろしいでしょうか。

○青山座長 ただいまの事務局からの提案ですが、いかがでしょうか。

データの詳細は入手できないものの、少なくとも発がん性試験が塗布薬を用いて実施されているということだそうですので、これについて概略のみを14ページに追記する、それと整合性をとるために、13ページの16行目の1行は削除するという御提案です。あるいは、16ページの記載を削除ではなくて「具体的な資料は入手できない」という書き方をするという手もございましてね。

吉田先生、お願いします。

○吉田委員 かなり詳細なインタビューフォームが出てくれば別ですが、そうでない限りは、むしろ参考資料でも、ここの情報は重要なので、そのように書くことによって、あとはヒトで、発がん性はヒトにということでございまして。ヒトでの発がん性という報告はないという、むしろ14行目の「長期間使用されているが」というところも重要だと思えますので、インタビューフォームがどのぐらいのボリュームか、どのぐらいの内容かということにもよりますが、基本的な構造は、これを骨格としてよろしいのではないかと思えますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここにつきましては、一度インタビューフォームを調べた上で、事務局から修文案を提示させていただいて、先生方にはもう一度御意見を聞くということで座長が預かりたいと思えますが、そのような扱いで同意いただけますでしょうか。

よろしく願いいたします。

引き続き「7. 生殖発生毒性試験」から、事務局に御説明をお願いしたいと思います。

○西川係員 14ページの「7. 生殖発生毒性試験」をお願いいたします。

生殖発生毒性試験については、経口投与による試験が実施されていないことから、いずれも全て参考資料としております。

まず「(1) 交配前及び妊娠初期投与試験 (ラット)」についてお願いいたします。

ラットにベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを皮下投与し、交配前及び妊娠初期投与試験が実施されました。雄は交配9週前から、雌は交配2週前から妊娠7日まで投与されました。

1 mg/kg体重/日投与群の雄において、体重増加量及び摂餌量が減少し、試験終了時に幾つかの臓器重量が有意に減少しました。0.1 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄において、胸腺重量が有意に減少しております。1 mg/kg体重/日投与群では、着床率が有意に減少し、吸収胚の発生が有意に増加。雌の平均胎児体重が有意に減少しております。

いずれの投与群においても雌雄の受胎能力及び黄体数に影響はありませんでした。

0.1 mg/kg体重/日投与群において、胸腺重量の減少が見られたことから、EMEAは雌雄のNOELを0.01 mg/kg体重/日と設定しております。

こちらについて渡邊先生から御修正いただいております。

続きまして、(2) 周産期及び授乳期投与試験のラットについても試験が行われ、こちらは投与17日から授乳21日まで実施されております。

0.4 mg/kg体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制が見られ、生存児数が有意に減少、児動物の体重増加量、発達、受胎能に投与による影響は見られませんでした。

EMEAは、本試験におけるNOELを0.04 mg/kg体重/日と設定しています。

こちらでも渡邊先生から御修正いただいております。

続きまして「(3) 発生毒性試験 (マウス)」についてです。

マウスにベタメタゾンをさまざまな妊娠期間に皮下投与し、発生毒性試験が2試験実施されたが、試験設計が不十分なため、NOELに関する結論は記載できなかつたとされております。

また、そのうち一つの試験において0.1及び0.2 mg/kg体重/日投与群の胎児のそれぞれ85%及び71%で口蓋裂が見られました。

こちらでも渡邊先生から御修正いただいております。

「(4) 発生毒性試験 (ラット) ①」についても、ベタメタゾンを交配雌ラットに、妊娠12~15日に皮下投与され、口蓋裂は胎児の17%、46%、85%それぞれの投与群で見られました。

「(5) 発生毒性試験 (ラット) ②」について、妊娠ラットにベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを皮下投与し、発生毒性試験が実施されました。

投与は妊娠7~17日に行い、母動物は妊娠21日に帝王切開して検査しました。

0.4及び3.2 mg/kg体重/日投与群の母動物において有意な体重増加抑制が見られ、全投与群で副腎、脾臓、胸腺の絶対及び相対重量が有意に減少しました。また、それは用量相関的に減少が見られております。

0.4及び3.2 mg/kg体重/日投与群において、吸収胚が有意に増加し、全投与群において胎児重量が有意に減少しました。3.2 mg/kg体重/日投与群においては、さらに胎児8例に胸骨分節の奇形が見られました。

さらに母動物10例/群で同腹児数を調整して、離乳まで児動物を哺育させたところ、0.4及び3.2 mg/kg体重/日投与群においては、児動物の体重及び生存率が悪影響を受けたが、発達及び行動には投与による影響は見られませんでした。また、児動物の受胎能に投与による影響は見られませんでした。

EMEAは、催奇形性に対するNOELを0.4 mg/kg体重/日と設定しております。

こちらでも渡邊先生から御修文いただいております。

「(6) 発生毒性試験 (ウサギ)」についてです。

ウサギを用いた非経口投与による催奇形性試験が4試験実施されております。そのうち2試験は、投与群の動物数が不十分であり、概報のみです。2試験とも口蓋裂を有する胎児が観察はされましたが、NOELは設定されておられません。

3試験目は、投与群の動物数が示されておらず、肉眼的所見及び軟組織異常等の詳細は確認できませんでした。

4試験目は、試験群が詳細に示され、結果があります。結果は以下のとおりです。

妊娠ウサギにベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを皮下投与し、発生毒性試験が実施されております。投与を妊娠6～18日に行いました。0.01 mg/kg体重/日投与群において、母動物の有意な体重増加抑制が見られました。また、体重重量は有意に減少し、奇形及び骨格変異を有する胎児の頻度が有意に増加しました。また、同投与群の胎児4例は口蓋裂を有し、8例は手根関節の屈曲拘縮を有しております。

EMEAは、催奇形性及び胎児毒性に対するNOELをそれぞれ0.003 mg/kg体重/日と設定しております。

一方、副腎皮質ホルモンであるベクロメタゾン、こちらはベタメタゾンの9 α 位のフッ素を塩素に置きかえたものですが、こちらの試験ではウサギにおいて皮下投与が経口投与よりも生殖影響を検出するのに、より鋭敏であることが示唆されておりました。

したがって、EMEAはベタメタゾンの経口投与におけるNOELは皮下投与のNOELよりも高いと考えておりました。

こちらについても渡邊先生から御修文いただいております、また、コメントをいただいております。「生殖発生毒性試験につきましては、すべて皮下投与で参考資料でよいと思います。NOELの最小値は、ウサギの催奇形性及び胎児毒性から0.003 mg/kg体重/日です」とコメントをいただいております。

続きまして、16ページの「8. その他の試験」について御説明いたします。

「(1) 免疫毒性試験」です。

ほかのグルココルチコイドと同様に、ベタメタゾンは免疫抑制作用を有しております。

デキサメタゾン及びベタメタゾンのナチュラルキラー細胞への細胞毒性を比較したところ、

両物質のMIC₅₀は、それぞれ 5×10^{-6} 及び 4×10^{-6} mg/mLでした。

「(2) チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性について」です。

ベタメタゾンの薬理的活性は、デキサメタゾンに非常に似ております。デキサメタゾン及びベタメタゾンに対するラットの肝細胞腫組織培養細胞のグルココルチコイド受容体の親和性は、それぞれ8.47及び8.55でした。複数の試験で、両物質の抗リウマチ作用の程度は同じでした。

ベタメタゾンは0.004 mg/kg体重以下の用量を経口投与しても、ラットの肝臓中のチロシンアミノトランスフェラーゼ活性の有意な増加は見られませんでした。それ以上の用量においては用量依存的に有意な増加が見られておりました。

こちらに寺岡先生から御修文とコメントをいただいております。

また、当該チロシンアミノトランスフェラーゼ活性の試験において、EMEAは薬理的NOELを0.004mg/kg 体重と設定しております。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会では、0.004 mg/kg体重以下の用量を経口投与しても、ラットの肝臓中のTAT活性の有意な増加は見られなかったことから、本試験におけるNOELを0.004 mg/kg体重/日と設定しております。

また、こちらのTAT活性の試験についてですが、デキサメタゾンの評価の際に、TAT活性は生理作用であり、毒性所見との関連性が明確でないと御判断いただいております。

また、NOAELはNOELとしております。

続きまして「9. 薬理作用について」御説明いたします。

コルチゾールの各薬理作用に対する代表的コルチコステロイドの力価の換算値を示したものが表4でございます。

続きまして「10. ヒトにおける知見」を御説明いたします。

ベタメタゾンは、ベタメタゾン及びさまざまなエステル体で長年ヒト用医薬品として使用されております。

リウマチ性関節炎や重度の過敏症等の治療に、経口、静脈内または筋肉内投与で利用できます。アレルギーや炎症の治療のための局所用製剤もあり、喘息治療のための吸入投与製剤もございます。

通常の間口投与量は、最初の数日間に1.5～5 mg/日であり、2～5日に0.25～0.5 mg/日に減らし、維持用量である約0.5 mg/日とするようにします。

投与量の減少は、副腎の機能不全を避けるために段階的に行わなければなりません。

ベタメタゾン製剤は、通常、十分に忍容性がありますが、免疫性を抑制することで感染症患者の感受性を高めます。

ベタメタゾンは、胎児の口蓋裂及び子宮内成長遅滞の危険性があるため、妊娠中は禁忌とされております。しかし、胎児の臓器及び組織の染色促進並びに周産期の死亡率を減らすために早期分娩をする場合は出産前投与が用いられます。このケースについて、使用された後に12歳までの子供を対象とした疫学研究では悪影響は見られませんでした。

こちらについて石川先生より御修文いただいております。

また、ヒトの臨床使用におけるベタメタゾンの副作用として、免疫機能抑制、副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、骨粗鬆症、大腿骨骨頭無菌性壊死、ミオパチー、血栓症、精神変調、浮腫、低カリウム血症等が報告されております。

続きまして、17ページの下「11. デキサメタゾンについて」です。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ベタメタゾンの立体異性体であるデキサメタゾンについて、食品健康影響評価を実施しています。

デキサメタゾンの投与による影響は、白血球数の減少、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ります。

最も低い用量で見られた影響は、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験における白血球数の減少であり、NOAELは1 µg/kg体重/日でした。このNOAEL1 µg/kg体重/日に安全係数100を適用し、ADIを0.01 µg/kg体重/日と設定しております。

次のページに移りまして「Ⅲ. 国際機関等における評価」について御説明いたします。

「1. EMEAの評価」についてです。

EMEAは、1999年にベタメタゾンを評価しております。

EMEAは、ラットにおける肝臓のTAT活性の誘導から設定されたベタメタゾンの薬理学的NOEL (0.004 mg/kg体重) からADIを導き出し、薬理学的ADIを0.00004 mg/kg体重/日としました。しかし、ベタメタゾン及びデキサメタゾンの化学構造は、16位メチル基の立体構造を除き同じです。

ベタメタゾンは、ステロイド部位の平面の上に16位メチル基が位置する16β-エピマーなのに対し、デキサメタゾンは、平面の下に位置する16α-エピマーであります。二つの物質の毒性学的特性は非常に類似しており、グルココルチコイド活性は等価であることから、ベタメタゾンのADIは、1997年に設定したデキサメタゾンのADI (0.000015 mg/kg体重/日) と同じにすべきであると考え、EMEAはベタメタゾンのADIをデキサメタゾンのADIと同様の0.000015 mg/kg体重/日と設定しております。

こちらについて石川先生より御修文をいただいております。

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、14ページの「7. 生殖発生毒性試験」から議論したいと思います。

14ページの10行目からですが、実は全ての発生毒性試験が皮下投与で実施されておりますので、通常ですと、一つ一つの試験ごとに、参考資料にする場合は、その旨、脚注をつけておりますが、全部ということですので、もう一つ上の「7. 生殖発生毒性試験」というところに、参考資料にする旨、脚注を付させていただきました。

したがって、その先(1)から(6)に至るまで、これらは全て参考資料であるというようにお読みいただきたいと思います。

内容につきましては、基本的に渡邊専門委員が御修文くださっております。

同じ生殖発生毒性を分担しております青山から少し説明させていただくと、グルココルチコイドの典型的な催奇形性作用あるいは胎児毒性が見られておまして、口蓋裂奇形が用量によっては90%ぐらいの胎児に出ております。これはこのとおりかと思えます。

渡邊先生が御修文くださった中で、14ページの20行目、最後の数文字で「全ての投与群においても」は不自然なので、これを「いずれの投与群においても」と、「てにをは」レベルであります。少し修文していただくと読みやすいかと思えます。

これら一連のデータを記述した後に、16ページの2行目の後半部分「したがって、EMEAは、ベタメタゾンの経口投与におけるNOELは皮下投与のNOELよりも高いと考えた」と記載されています。ここはEMEAもそのように判断しておりますが、生殖発生毒性の専門家の間では、少なくともグルココルチコイドの胎児毒性あるいは催奇形性については、皮下投与のほうがはるかにセンシティブに出るということが常識でありますので、この部分について、全くもってこのように踏襲してよろしいかと思っております。

一応、生殖発生毒性について分担している立場として解説させていただきましたが、このあたりについて、先生方、御意見ございますか。よろしいでしょうか。

では、全て参考データではあるのですが、少なくとも経口投与で試験を実施したとしたら、これよりも高いNOAELが得られることは確実であるという判断である旨を、ここに記載しておきたいと思えます。

16ページ、7行目から「8. その他の試験」で、まず、免疫毒性試験の結果、それからチロシンアミノトランスフェラーゼ活性について、これはデキサメタゾンのときにもこの議論がありました。

寺岡先生から16ページの20行目「用量依存的に、統計学的に有意な増加がみられた」のを「統計学的に」は不要ということで修文していただいております。

それから、デキサメタゾンのときと同様であります。26行目以下のボックスです。チロシンアミノトランスフェラーゼ活性は、生理作用であって毒性とは考えてはおりませんということ、念のため、ここでも申し述べておりますが、デキサメタゾン同様に取り扱うことを御理解いただけたらと思えます。

17ページ、1行目に「表3 代表的コルチコステロイドの相対力価と同価の用量」と書いてありまして、ここで先生方に御確認いただきたいのは、一番下にデキサメタゾンとベタメタゾンが並んでおりますが、グルココルチコイド同価の用量あるいは抗炎症力価等々、全く同じであるということをお理解いただけたらと思えます。

その上で、8行目から「10. ヒトにおける知見」ということが記載されております。

胎児に対する催奇形性が明らかではあるのですが、一方で、特に未熟児や早産児に対して、出生直後に肺胞のタイプIIセルが未熟だと、界面活性物、サーファクタントが分泌されないものですから、こういう対策のためにグルココルチコイドが用いられているのだということが淡々と説明されております。

17ページの29行目に伏線として、ベタメタゾンについては毒性学的なデータが比較的整って

いない状況ではあるのですが、生理作用あるいは毒性につきましても、デキサメタゾンとほぼ同等と考えてよいということから、デキサメタゾンのリスク評価の結果を簡単に触れて、ADIを0.01 µg/kgとしたということを18ページの最後に説明しておいて、19ページで国際機関等における評価を簡単に説明すると、唯一の機関であるEMEAの評価も、薬理的ADIが求められはするのですが、デキサメタゾンのADIと同じにすべきだという考えから、ベタメタゾンのADIはデキサメタゾンと同じに設定してあるということを説明しております。

このあたりの記述ぶりについて、どこでも構いませんが、何か御意見やコメントがございましたら、どうぞ御遠慮なくお聞かせください。

○島田美樹専門委員 18ページのデキサメタゾンのNOAELやADIの表記なのですが、今まで見ていますと、全部、mg/kgというような表記できていたのが、このみµgで、デキサメタゾンの評価書からということであれば仕方がないのかどうかというところなのですが。

○青山座長 事務局、デキサメタゾンの評価書はmg表記でなくµにしたのでしょうか。

○大倉課長補佐 µにしております。

○青山座長 もし必要があれば括弧書きで、1 µg (0.0001 mg/kg) と記載しておきましょうか。

○島田美樹専門委員 統一をしたほうがよいのではないかと思います。

○大倉課長補佐 事務局で整理をしておりますして、海外の評価書でmg表記をしている場合はそのまま、桁が多くてもmg表記をさせていただいているのですが、食品安全委員会の食品健康影響評価として記載するときはゼロが多いと見づらいということで、評価書評価の場合でも食品健康影響評価として記載する場合に、例えば桁が三つや四つになった場合にはµgを使って表記をさせていただいているところでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

もし直後に、EMEAの評価がmgでゼロがずらっと並んでいて、それとの対応を考えると、島田先生がおっしゃるとおり、後ろに括弧書きでmg表記を加えたらと思いますが、先生方、御了解いただけますでしょうか。

石川先生、お願いします。

○石川専門委員 併記するときには単位の途中に入れるのではなくて、単位全てを後ろにつけないとおかしいと思いますので、その分長くなるということです。例えば0.01 µg、括弧、何とかmg、その後に/kg 体重と単位の間に入れてしまうのは少しおかしいので、併記するときには、もちろん全体を併記してください。

○青山座長 失礼しました。私が簡略して話したのですが、1 µg/kgの後ろに括弧をつけて、0.0001 mg/kg体重/日と、位置の説明がよくなかったですね。そのことを整理して下さったのですよね。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 申しわけございません。私の説明がよくないということです。

そのほかに御意見ございましょうか。

文言のみのことで恐縮ですが、これはこだわるわけではないのですが、19ページの10行目、

もともと「非常に類似している」という表現ですが、気持ちはわかるのですが、「非常に類似」よりは「極めて類似」のほうが読みやすくないかと思うのですが、いかがでしょうか。

次のページもありますが、もし御同意いただければ「極めて類似」という表現でお願いしたいと思います。

そのほか、先生方、お気づきの点はございますか。

○山添委員 たまたま気がついたので、15ページの10行目と31行目に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物質名が書いてあります。

これは5ページにはないのですが、今回の物質は対象になっていないので、こうなっているのですか。

○青山座長 エステル体が幾つか列挙してあるところですね。

○山添委員 後で確認してください。

○青山座長 では、確認の後、必要があれば1物質追記したいと思います。

そのほか、いかがでしょうか。

石川先生、お願いします。

○石川専門委員 19ページで修正させていただいた11行目に「グルココルチコイド活性は等価である」という言葉を使わせていただいたのですが、17ページの表3には同じ値というか、等価ではなくて同価と書いてあるのですが、これはどちらでしょうか。私はいつも等価という言葉を使ってしまうのですが。

○青山座長 個人的には私も等価を使っていますので、石川先生と同じですが、事務局としては同価という言葉のほうがよろしいですか。

○大倉課長補佐 これはここに記載がある、原文の薬理学の、いわゆる教科書をそのまま転記しているので同価としているだけです、全く同じ意味でそちらのほうが一般的ということであれば修正いたします。

○石川専門委員 意味が同じであれば統一したほうがわかりやすいと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

どのみち、これはequivalentの和訳なのですよね。もしそうであれば等価のほうが一般的なように私は思うのですが、何か別の意味あるいは等価ではまずいということがあればこのままですが、そうでなければ等価にしたいと思います。

山添先生、この点について何か御意見はございますか。

○山添委員 この表の、もとの英文の出典がありましたね。

○大倉課長補佐 お手元のタブレットに、教科書をそのままコピーしているだけなのですが。

○山添委員 もとの教科書があつて、たしか前のグルココルチコイドのときにはその英文を見たと思うので、そこにequivalentと書いてあったか、相当する値という、何か別の英語が使われていた可能性があります。だから、もとのもとへ戻らないとわからないので、事務局に後で言いますので少し預かります。

○青山座長 ありがとうございます。

では、equivalentでない場合は等価にはしないということで、石川先生、御了解いただいてよろしいですか。

よろしく願いいたします。

石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 よい案があるわけではないのですが、16ページの16行目、確かに原文がそのままなのですが「肝細胞腫組織培養細胞」となっています。確かに原文ではそう書いてあるのですが、他にどうしようもないのですが、これはデキサメタゾンと一緒に実施されている実験だと思うのですが、これ以上は確認できないということですよ。

○大倉課長補佐 後ろに括弧をつけて原文を書くということは可能かと思えます。

○石塚専門委員 原文を書くともっとおかしなあれになるので。わかりました。このままでよいです。

○青山座長 先生、よろしいですか。

例えば、よくヒトのHepG2などにreporter geneを入れて様々なアッセイをやりますね。あれも肝腫瘍細胞オリジンだけど、こんな細かいことは一々書きませんね。

○山添委員 多分培養肝細胞とっておけば、広い範囲を含むので、恐らくHepG2だと思うのですが、通常はRGではないと思うので。

○青山座長 ヒトだとHepが多いのですが、ラットなので。

○山添委員 ヒトだとHepだけど、ラットだと。そうか。ラットは何を使いますか。

○吉田委員 ルーバーです。

○山添委員 ルーバーの可能性が一番大きいのでしょうか。

○吉田委員 はい。

これは評価書評価なので、最初に「また、EMEAによると」と入れることによって、これはこだわらないということ。

○青山座長 ありがとうございます。

では、場合によっては後ろに英語を入れるのですが、入れるとかえってややこしいようでしたら、こだわらずにこのままとさせていただくということでよろしく願いいたします。

そのほか、よろしいですか。

では、事務局から最後の部分、お願いします。

○西川係員 では、20ページの「IV. 食品健康影響評価」をお願いいたします。

ヒトの薬物動態試験の結果から、ベタメタゾンの経口投与時におけるヒトの経口投与におけるバイオアベイラビリティは、少なくとも70%であると推測されました。また、未変化体及び代謝物の混合物は主に尿中から排泄され、尿中に排泄された総放射能活性の約70%がグルクロン酸抱合体でありました。

牛を用いたベタメタゾンの筋肉内投与による残留試験の結果から、肝臓で一部残留が見られたものの、投与8日後では組織中の残留はほとんど検出限界未満でした。また、投与後7回目の搾乳では、乳汁中の残留は検出限界未満でした。

各種遺伝毒性試の結果、*in vitro*の細菌及び哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験は全て陰性でした。*in vitro*の染色体異常試験において一部陽性が見られたものの、*in vivo*の小核試験では陰性の結果であり、ベタ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ました。したがって、ベタメタゾンのADIを設定することは可能であると判断されました。

ベタメタゾンを用いた発がん性試験は実施されていませんが、類似化合物を投与した際に発がん率が増加したとの報告はなく、ベタメタゾンの化学構造に発がん性を警戒すべき、こちらについては先ほど御修文いただいた内容で修正いたしますが、構造もないことからベタメタゾンが発がん性を示す可能性は低いと考えられました。また、皮下投与によるラットまたはウサギの発生毒性試験において奇形や口蓋裂が認められましたが、0.003 mg/kg体重/日以下では認められておりません。

ベタメタゾンの各種遺伝毒性試験の結果から、最も低い用量で見られた影響は、イヌを用いた6週間亜急性毒性試験における筋消耗、中心性肥満、多飲症、リンパ球減少症、好酸球減少症、副腎及び胸腺の委縮、肝臓の絶対重量の増加であり、LOAELは0.5 mg/kg体重/日でした。

ベタメタゾンをラットに投与した際の薬理作用としての肝臓中TAT活性の増加をもとに、NOELとして0.004 mg/kg体重/日が得られましたが、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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、毒性所見との関連性が明確でないため、TAT活性からADIを求めることは適切ではないと判断しました。

ベタメタゾンの立体異性体であるデキサメタゾンと毒性学的所見が極めて類似しており、グルココルチコイド活性が等価であることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ベタメタゾンのADIの設定に当たっては、デキサメタゾンのADIを適用することが適当であると考えました。デキサメタゾンについて、食品安全委員会はADIを0.01 µg/kg体重/日と設定しております。

以上より、ベタメタゾンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適切と考えられます。

ベタメタゾン0.01 µg/kg体重/日。

暴露量については、当該評価結果を踏まえ、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとします。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

先ほど予告したとおりの結論であります。短い文章ではありますが順に確認したいと思います。

まず、2～8行目が、代謝もしくは残留に関する部分ですが、この部分について何かございますか。

島田美樹先生、お願いします。

○島田美樹専門委員 私の修正のお伝えの仕方が悪くて、2行目の文章が少しおかしくなっています。

「ベタメタゾンの経口投与時におけるヒトの経口投与におけるバイオアベイラビリティは」で、「の」の後から「バイオアベイラビリティ」の前まで削除をお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

1行目のお尻から2行目の頭にかけてです。多分見え消しになっていたところの消し忘れですね。読みますと「ヒトの薬物動態試験の結果から、ベタメタゾンの経口投与時のバイオアベイラビリティは少なくとも70%であると推測された」ということでよろしゅうございますね。

○島田美樹専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

短いところですが、宮田先生、ここはこれでよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

山添先生、お願いします。

○山添委員 3行目の「の混合物」は要りますか。島田先生、どうですか。なくても意味が通じるような気がします。

○島田美樹専門委員 混合物と言わなくてもよいと思います。ありがとうございます。

○青山座長 そうしますと、3行目は「未変化体及び代謝物が主に尿中から排泄され」で、よろしいですね。

ありがとうございます。

次に、9行目から遺伝毒性の部分ですが、これは先ほど能美先生から御指摘いただいたとおり、まず陰性であったという結果を述べた後に、11～12行目「ベタ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。したがって、ベタメタゾンのADIを設定することは可能であると判断された」というようにまとめておりますが、よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

それから、14行目から、さまざまな毒性についてですが、発がん性試験は実施されていないのですが、発がんの可能性が低いこと、それから皮下投与といえども、発生毒性試験において催奇形性が認められていて、ただし経口投与ではないのでNOAELと言えないのでこのような表現で、0.003 mg/kg体重/日以下では奇形の発生も見られないということをまとめております。

それに引き続いて、先ほどこだわりましたが、どれか一つぐらい参考資料ではなくて、我々が使えるデータはということでイヌの試験の結果を持ってきまして、LOAELが0.5 mg/kg体重/日であったということを記述して、その後、TAT活性については毒性指標としてADI設定の根拠にすることはしないのだということが2パラグラフにわたって説明されております。

毒性関連で、このようなまとめ方について、先生方、いかがでしょうか。御同意いただいでよろしいでしょうか。

石川先生、お願いします。

○石川専門委員 確認なのですが、先ほどのインタビューフォームの結果で、もし使えるものがあれば、ここが変わるということですね。

○青山座長 そうですね。そうすると、発がん性の試験結果があれば、ここに後半のパラグラフですね。

○大倉課長補佐 14行目からのパラグラフになるかと思います。

○青山座長 では、ここは座長預かりで確認した後、先生方に資料をお送りするという事で御了解願います。

27行目からの結論を導くのでありますが、つまるところADIはデキサメタゾンと同じ0.01 µg/kgとしたいというところではありますが、この文案につきましては、石川先生から幾つか修文をいただいております。

先生方、いかがでしょうか。

○石川専門委員 修文していただいて、その前の27~28行目が削除となっておりますので、次の文章の主語がなくなっていましたので、「ベタメタゾンは」を主語にさせていただいて「立体異性体であるデキサメタゾンと、毒性学的特性が」とつないでいただくと、段落の最初としておさまりがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生から意見がなければ主語はどうしましょうとお尋ねしようと思っていたところです。石川先生の案に私は賛成ですが、先生方、よろしゅうございましょうか。

そうしますと、ついでのことながら少し文章が長くなるので、31行目のお尻から「ベタメタゾンのADIの設定に当たっては」の次に「、」がありますが、こちらは削除したほうが読みやすいかと思います。よろしゅうございましょうか。

では、そのようにさせていただきます。

そうしますと、最後に21ページで「暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする」と。

事務局、どうぞ。

○大倉課長補佐 念のためですが、先ほど宮田先生から検出限界等について、数値を記載したほうがよいのではというコメントをいただきましたので、6行目からは事務局のほうで修文をさせていただいて御確認をお願いしたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

忘れておりました申しわけございません。検出限界が随分違うので、なるべくそこについては誤解のないように十分な検出限界値で、それでも検出されなかったということがわかるような修文をさせていただきます。

そのほか、よろしいでしょうか。

それでは、これまでの審議をもとにいたしまして、ベタメタゾンに係る評価をまとめたいと思います。

幾つかの確認事項及び修文が必要ではありますが、ベタ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、ベタ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

ことで、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。

委員の先生方におかれましては、必要に応じて御意見をお伺いしたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

事務局につきましては、お約束したとおりの作業を実施していただきますようお願いいたします。

○西川係員 承知いたしました。

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、事務局で内容を見て修正し、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、必要に応じて調査会にお諮りし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 よろしくお願ひいたします。

引き続き、議事の「(2) その他」に入りたいと思います。事務局から何かありますか。

○大倉課長補佐 特にございません。

次回の調査会は、5月22日月曜日の午後を予定しております。議題等につきましては、改めて御連絡をさしあげますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 よろしくお願ひいたします。

データが少なかったとはいえ、先生方の御協力によって円滑に議論を終了することができました。

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)