

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

デキサメタゾン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、デキサメタゾンについて、国際的な評価機関である **FAO/WHO** 合同添加物専門家会議(以下「**JECFA**」という。)と欧州医薬品庁(以下「**EMA**」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

デキサメタゾン

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳.....	7
2.2.1.評価書.....	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書 and 訳.....	7
3.1 JECFA(1994 年).....	9
3.2 JECFA(1994 年).....	27
3.3 JECFA(1994 年).....	35
3.4 EMEA(1997 年).....	65
3.5 EMEA(1997 年).....	73
3.6 EMEA(2004 年).....	83

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する 報告書

デキサメタゾン

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議)と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会)の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の758物質のうち、表1に示した38物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちデキサメタゾンの調査について報告した。

表1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (デキサメタゾン)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤

番号	物質名	主な用途
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	ブロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシンB	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

デキサメタゾンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1994	FAS 33-JECFA 42/111, 1994
JECFA	1994	FNP 41/7-JECFA
JECFA	1994	FNP 41/6-JECFA
EMEA	1997	Committee for Veterinary Medicinal Products, Dexamethasone, Summary Report (1), 1997
EMEA	1997	Committee for Veterinary Medicinal Products, Dexamethasone, Summary Report (2), 1997
EMEA	2004	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Dexamethasone (Extrapolation to goats), Summary Report (3), 2004

注) EMEA: European Medicines Agency for the Evaluation of Medicinal Products (欧州医薬品庁)

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1994

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je09.htm>

FAS 33-JECFA 42/111, 1994

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理 JECFA(1994) 目次

1. 説明 (原文 p.1)	14
2. 生物学的データ (原文 p.1)	14
2.1 生化学的側面 (原文 p.1)	14
2.1.1 吸収、分布及び排泄 (原文 p.1)	14
2.1.2 生体内変化 (原文 p.2)	15
2.1.3 高分子結合に関する特殊試験 (原文 p.3)	16
2.2 毒性試験 (原文 p.3)	16
2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.3)	16
2.2.2 短期毒性試験 (原文 p.3)	17
2.2.3 長期毒性/発がん性試験 (原文 p.5)	18
2.2.4 生殖毒性試験 (原文 p.5)	18
2.2.5 胎児毒性及び催奇形性に関する特殊試験 (原文 p.5)	19
2.2.6 内分泌毒性に関する特殊試験 (原文 p.7)	21
2.2.7 遺伝毒性に関する特殊試験 (原文 p.7)	21
2.2.8 免疫反応に関する特殊試験 (原文 p.7)	21
2.3 ヒトにおける観察 (原文 p.7)	21
3. コメント (原文 p.9)	22
4. 評価 (原文 p.9)	23
デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1994)	24
略称	26

原文 目次

原文ページ

デキサメタゾン.....	1
1. 説明.....	1
2. 生物学的データ.....	1
2.1 生化学的側面.....	1
2.1.1 吸収、分布及び排泄.....	1
2.1.2 生体内変化.....	2
2.1.3 高分子結合に関する特殊試験.....	3
2.2 毒性試験.....	3
2.2.1 急性毒性試験.....	3
2.2.2 短期毒性試験.....	3
2.2.3 長期毒性/発がん性試験.....	5
2.2.4 生殖毒性試験.....	5
2.2.5 胎児毒性及び催奇形性に関する特殊試験.....	5
2.2.6 内分泌毒性に関する特殊試験.....	7
2.2.7 遺伝毒性に関する特殊試験.....	7
2.2.8 免疫反応に関する特殊試験.....	7
2.3 ヒトにおける観察.....	7
3. コメント.....	9
4. 評価.....	9
5. 引用文献.....	9
DEXAMETHASONE.....	1
1. EXPLANATION.....	1
2. BIOLOGICAL DATA.....	1
2.1 Biochemical aspects.....	1
2.1.1 Absorption, distribution and excretion.....	1
2.1.2 Biotransformation.....	2
2.1.3 Special studies on macromolecular binding.....	3
2.2 Toxicological studies.....	3
2.2.1 Acute toxicity studies.....	3
2.2.2 Short-term toxicity studies.....	3
2.2.3 Long-term toxicity/carcinogenicity studies.....	5
2.2.4 Reproduction studies.....	5
2.2.5 Special studies on embryotoxicity and teratogenicity.....	5

2.2.6 Special studies on endocrine toxicity	7
2.2.7 Special studies on genotoxicity.....	7
2.2.8 Special studies on immune response.....	7
2.3 Observations in humans.....	7
3. COMMENTS	9
4. EVALUATION.....	9
5. REFERENCES.....	9

デキサメタゾン

Dr F.X.R. van Leeuwen による初稿

毒性諮問センター

国立公衆衛生環境研究所

ビルトーベン、オランダ

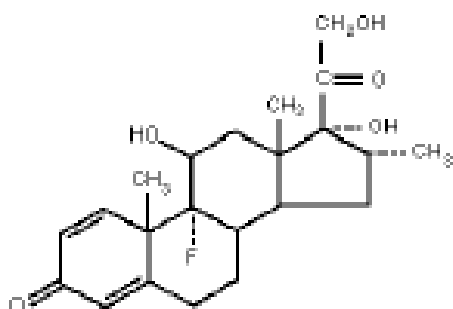
1. 説明 (原文 p.1)

デキサメタゾンは、ペットや家畜の広範囲な代謝性疾患や炎症性疾患の治療のため、動物用医薬品として長く使用されてきた歴史を持つ強力なヒドロコルチゾン合成アナログである。デキサメタゾンが有効な治療となる動物の病気には、炎症、アセトン血症、非特異的な皮膚疾患、ショックとストレスが含まれる。動物における使用は主に治療を目的としている。ヒト用医薬品としても広範囲の病気の治療のために使われている。この幅広い領域への治療的使用は副腎皮質ホルモンの薬理作用が広範囲であることを反映している。副腎皮質ホルモンは、細胞のナトリウム輸送、グリコーゲン合成、抗炎症反応を含むいくつかの重要な生化学経路及び細胞輸送メカニズムに対して有効である。

デキサメタゾンについては、これまで FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議による安全性評価が行われていなかった。

デキサメタゾンの構造式を図 1 に示す。

図 1 デキサメタゾン



2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 生化学的側面 (原文 p.1)

2.1.1 吸収、分布及び排泄 (原文 p.1)

雄の Wistar 系アルビノラットに $[1,2-^3\text{H}]$ デキサメタゾン $0.23 \mu\text{mol/kg}$ 体重を腹腔内投与した。尿及び糞は

投与後 4 日間採集した。96 時間以内に投与量の 74 %が排泄され、30 %が尿中、44 %が糞中であつた (Rice et al., 1974)。

CrI:SD(CD)BR ラットに[1,2,4-³H]デキサメタゾン 9 µg/kg 体重を単回筋肉内投与した。投与後 96 時間までの血漿(凍結乾燥前後の血漿)、尿、糞及び呼気中の放射能を測定した。トリチウム交換が蓄積尿中に測定された。最高血漿中濃度は投与 6 時間後で観察され(3.7 µg 相当/g)、その後 0.15 µg 相当/g まで急速に減少した。24 時間以内に放射能の 41 %が尿中に排泄された。投与後 96 時間で平均して放射能の 44 %が排泄された。トリチウム交換は血漿及び尿の両方において観察された。凍結乾燥による放射能の平均損失は、投与後 96 時間の血漿及び尿において、それぞれ 87 %及び 37 %であつた (Stewart et al., 1992)。

イヌ(雑種)にデキサメタゾンアルコール又はデキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステルを溶液で静脈内投与又は筋肉内投与(1 mg/kg 体重)、又はデキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステルを懸濁液で筋肉内投与(0.1 又は 1 mg/kg 体重)した。投与 120 時間後までの血漿中濃度を HPLC で測定した。静脈内投与後の消失半減期は両製剤(デキサメタゾンアルコール、デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステル)とも 120~140 分であつた。筋肉内投与後は両溶液とも吸収は速やかで、投与 30~40 分後で最高血漿中濃度を示した。筋肉内投与後の生物学的利用率は、デキサメタゾンアルコールに関しては 100 %であつたのに対し、デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステルに関しては 40 %であつた。デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステルを懸濁液として筋肉内投与後は、デキサメタゾンは血漿中に検出されず、それは吸収相が長いことを示唆している (Toutain et al., 1983)。

2.1.2 生体内変化 (原文 p.2)

2.1.2.1 In vitro

デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステルの半減期をヒト、ラット、ウサギ血清において測定した。ラット及びウサギ血清においてはそれぞれエステルの 90 及び 99 %が 10 分後に加水分解された。ヒト血清における半減期は約 90~100 分であつた (Weisenberger, 1972)。

デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは牛及び馬全血中では急速にデキサメタゾンに加水分解され、両動物において半減期は 10~30 分の範囲であつた (Houghton et al., 1989)。

デキサメタゾンジメチル酪酸エステルは牛の血漿中では急速に加水分解され、その半減期は約 1 時間であつた (Coert et al., 1988)。

2.1.2.2 ラット

[1,2-³H]デキサメタゾン 0.23 µmol/kg 体重を腹腔内投与されたラットの尿中では投与放射能の 10 %がデキ

サメタゾンのひとつの極性代謝物に関連づけられたが、これはおそらく 6-ヒドロキシ-デキサメタゾンの可能性が高い(Rice et al., 1974)。

雄の Wistar 系アルビノラットに^[3H]デキサメタゾンを 1.14 nmol/kg 体重の用量で経口投与した。投与後 4 日以内に(大半は最初の 24 時間以内に) 投与放射能の 31 %が尿中に非抱合型代謝物として排泄された。尿中の放射能のうち未変化のデキサメタゾンは 14 %を占め、6-ヒドロキシ-デキサメタゾンが 7.4 %、20-ジヒドロデキサメタゾンが 1.1 %であった。投与量の 25 %が糞中に排泄された。別グループのラットはデキサメタゾン投与の 16 時間前にフェニトインを前投与された。その前投与は 24 時間以内に尿中に排泄される総放射能の割合を減少させたが、投与後 96 時間の尿及び糞の総排泄量には有意な減少はなかった(English et al., 1975)。

2.1.2.3 豚

豚に[1,2-³H]-デキサメタゾン-21-トリメチル酢酸エステルを皮下投与した4時間後、総血漿中放射能の 1 %未満が未変化の^[3H]-デキサメタゾン-21-酢酸エステルとして抽出可能であった。デキサメタゾンの血漿中濃度は 4 時間後で最高値(約 3 ng/mL)を示し、急速に減少して 24 時間後には約 0.5 ng/mL となり、その後は緩やかに減少した。極微量なデキサメタゾン(0.2 ng 以上/mL)は 5 日後でも存在した(Horner, 1989)。

2.1.2.4 ヒト

数週間デキサメタゾンの少量を経口投与(4 mg 以下/日)した患者の尿中に親化合物は検出されなかった。しかし、60 %は 6-β-ヒドロキシ-デキサメタゾンとして、5~10 %は 6-β-ヒドロキシ-20-ジヒドロデキサメタゾンとして回収された。約 15 mg/日のデキサメタゾンの投与後、エポキシ化やその後の加水分解が関与する追加経路により代謝がおこなわれ、その結果、A 環においてグリコールが形成された(Seutter, 1975)。

2.1.3 高分子結合に関する特殊試験 (原文 p.3)

デキサメタゾンのラット、イヌ、牛及びヒトの血漿中のタンパク質との結合が、平衡透析法を用いた *in vitro* で検討された。ほぼ 85、73、74、及び 77 %がラット、イヌ、牛及びヒト血漿中でそれぞれ結合された。デキサメタゾンは主にヒト血漿のアルブミン画分に結合していた(Peets et al.,1969)。

2.2 毒性試験 (原文 p.3)

2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.3)

急性毒性試験の結果は表 1 にまとめられている。

2.2.2 短期毒性試験 (原文 p.3)

2.2.2.1 ラット

ラット(一群15匹)に、デキサメタゾン(50 µg/kg 体重/日)及び溶媒(0.5 mL/日)を6週間反復皮下投与した。デキサメタゾン投与群では、体重増加は有意に低値で、副腎重量も減少した。剖検では病理学的な臓器の変化は明白ではなかった。この試験は概要のみが利用可能であった。(Ueberberg, 1964)

ラット(一群雌雄各 15 匹)に、デキサメタゾンの錠剤(0.125、0.25、0.4 mg/kg 体重/日)を週 5 日(0.125 mg/kg 投与群のみ週 6 日)181~185 日間にわたり反復経口投与した。対照群(一群雌雄各 10 匹)にはプラセボ錠を投与した。中間及び高用量群には投与開始後 39 日目から週 1 回 20 mg の塩酸テトラサイクリンを投与した。

投与に関連した死亡が以下のように発生した。:低用量群の 4/30 匹、中用量群の 14/30 匹、高用量群の 26/30 匹。剖検ではすべてのケースで重篤な感染症が認められた。デキサメタゾン投与群において体重増加は抑制し、腎臓の相対重量は増加、副腎及び胸腺の相対重量は減少した。対照群と比較するとデキサメタゾン投与群において、骨髄における好中球の増加及び好酸球数の減少が認められた。中用量群と高用量群において詳細な病理組織学的所見は示されていない。(Intervet, 日付なし I)

Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)にデキサメタゾン(0、40 又は 79 µg/kg 体重/日)を 13 週間反復皮下投与した。79 µg/kg 体重/日群には 13 週間の投与終了後 7 週間休薬させる回復群を(一群雌雄各 5 匹)を設けた。10 週後に一群雌雄各 5 匹のラットで血液学的及び血液生化学的検査を実施した。

表 1 デキサメタゾンの急性毒性

種	性別	経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	雄	腹腔内投与	577	Engelhardt,1963

デキサメタゾン投与群の雄で、アラニントランスフェラーゼ活性及び総コレステロールが上昇した。脂質濃度の上昇は偶発的なものであった。血漿副腎皮質ホルモン及び肝グリコーゲン用量依存的に減少した。デキサメタゾン投与群の雄では副腎グリコーゲンレベルが上昇し、雄雌とも副腎皮質ホルモンの用量依存的な減少が観察された。剖検においては、対照群と比べると副腎及び胸腺は著しく退縮し重量が低下した。数匹において胸腺組織が退縮し観察されなかった。対照群と比べるとデキサメタゾン投与群の体重及び大半の臓器重量は低下した。副腎皮質の顕微鏡検査では胸腺及び副腎に著しい変化が明らかとなった。副腎皮質では、細胞又は細胞柱の規則的構造の喪失及び脂質の減少により縮小が認められた。胸腺は皮質及び髄質の萎縮がみられた。回復群では対照群と比較して有意な変化は観察されなかった。(Bauer et al.,1969a;雄ラットの結果は一部 Segro による報告、1970)

2.2.2.2 イヌ

限定的試験において、ビーグル犬(一群雌 4 匹)にデキサメタゾン錠剤(2 又は 8 mg/日、6 日/週)を 26 週間反復経口投与した。対照群は設定されなかった。その代わりに以前の試験結果が比較のため用いられた。投与期間中に低用量群の 1 匹が投与と関係なく死亡し、高用量群の 3 匹が死亡したが、そのうち 2 匹は食道後部の膿瘍又は胃潰瘍によるものであった。剖検では残り全てのイヌが感染症を発症していたことが判明した。脱毛症が各群のうち 1 匹に認められた。リンパ系器官の萎縮が全てのイヌで見られ、副腎重量は減少した。また、高用量群では胸腺がほとんど消失していた。(Intervet、日付なし II)

雑種犬(一群雄 3 匹、雌 2 匹)にデキサメタゾン(125 µg/kg 体重/日)又はプラセボ錠剤を 6 週間(7 日/週)反復経口投与した。臨床症状、体重、肝臓・腎臓機能検査、尿検査、剖検において投与に関連した影響は見られなかった。6 週間後、デキサメタゾン投与群で血糖値が増加し、副腎の相対重量が減少した。また、副腎の束状帯が縮小した。対照群で観察された副腎皮質での脂質はデキサメタゾン投与群では認められなかった。17-ケートステロイドの尿中の総排泄量はデキサメタゾン投与群において高かった。(Ueberberg、1963)

ビーグル犬(一群雌雄各 3 匹)にデキサメタゾン(0、40、及び 79 µg/kg 体重/日)を 13 週間反復筋肉内投与した。さらに、79 µg/kg 体重投与群(一群雌雄各 3 匹)には 13 週間の投与終了後、4 週間の休薬による回復群 2 群を設けた。回復群の雌 1 匹が投与中止後 14 日で死亡した。摂餌量又は血液学的パラメータにおいては何の影響も見られなかった。デキサメタゾン投与群において体重増加の抑制が観察された。40 及び 79 µg/kg 体重/日群の雌 1/3 匹にアラニトランスフェラーゼ活性が増加した。回復期間後、活性は正常に戻った。血清中の総脂質濃度に用量依存性はなかったが、デキサメタゾン投与群で増加した。回復期間終了までに総脂質濃度は減少したが、デキサメタゾン投与群においては対照群と比較すると依然高いままであった。血漿コルチコイドレベルは 79 µg/kg 体重/日群において低下したが、回復期間終了までに正常に戻った。副腎での中性脂肪の上昇及び肝臓のグリコーゲンの増加がデキサメタゾン投与群で観察された(用量依存性なし)。副腎での中性脂肪値の上昇は回復期間後でも依然認められた。肝臓の重量増加が用量依存的に見られ、一部の肝細胞に蜂巣状構造の膨満が見られた。これらの影響は投与中止後では回復した。デキサメタゾン投与群において副腎重量は対照群よりも少なかった。病理組織学的検査では、副腎皮質の束状帯及び網状帯の縮小と、両帯の明確な境界の消失が認められた。回復期間後では副腎重量に異常はなかった。デキサメタゾン投与群の一部のイヌでは胸腺は無いが、あるいは胸腺の残余物のみが認められた。回復群の動物では胸腺が認められ、その病理組織学的所見は対照群と差がなかった。(Bauer et al., 1969b)

2.2.3 長期毒性/発がん性試験 (原文 p.5)

情報なし

2.2.4 生殖毒性試験 (原文 p.5)

情報なし

2.2.5 胎児毒性及び催奇形性に関する特殊試験（原文 p.5）

2.2.5.1 マウス

A/J マウスの妊娠 11-14 日にデキサメタゾン(0.15 mg/日:6 mg/kg 体重/日相当)を皮下投与した。マウスは 18 日目にと殺した。口蓋裂の発生頻度は 93 %であった。(Walker, 1971)

2.2.5.2 ラット

SPF-FW 49 Biberach ラット(一群 20 匹)の妊娠 6~15 日に、デキサメタゾン(0、20、40 又は 79 µg/kg 体重/日)を皮下投与した。雌は妊娠 21 日目にと殺した。1 匹は介入疾患(intercurrently)で死亡したが、死因は明らかでなかった。デキサメタゾン投与群の雌は投与期間中体重増加が抑制され、摂餌量も低かったが、投与終了後は体重が増加した。しかし、総摂餌量は対照群と比べるとデキサメタゾン投与群において低いままであった。平均着床数は対照群よりもデキサメタゾン投与群において高かった。胚吸収率は用量依存的に高く、生存胎児の数は 2 つの高用量群で低かった。胎児体重は用量依存的に減少した。変異及び奇形率は増加したが、あきらかな用量依存性はなかった。胸骨分節の骨化遅延と水腎症は高率に発生した。(Lehmann, 1969a)

妊娠した Holtzman ラットの妊娠 12~15 日に、デキサメタゾン(0.05、0.2 又は 0.8 mg/日;250、1,000、4,000 µg/kg 体重日相当)を反復皮下投与した。母動物は 19 日目にと殺した。最高用量群の胎児において口蓋裂の発生頻度が高かった(53%)。低用量群では口蓋裂はみられなかった。(Walker, 1971)

Morini Wistar ラット(一群 20 匹)の妊娠 6~15 日に、デキサメタゾン(0、40 又は 79 µg/kg 体重/日)を反復皮下投与した。母動物の体重増加及び摂餌量はデキサメタゾン投与群において抑制された。対照に比べると胚吸収率は増加し、胎児体重は減少した。水腎症は 40 µg/kg 体重/日群で 2 匹、79 µg/kg 体重/日群で 2 匹観察された。(Segro, 1970)

報告内容が不十分ではあるが、SD-JCL ラット(一群 10 匹)の妊娠 6~15 日に、デキサメタゾン(0、20、40 又は 80 µg/kg 体重/日)を反復皮下投与した。死亡率と体重増加について記録された。母動物は妊娠 21 日にと殺され、胎児は帝王切開で取り出された。デキサメタゾン投与群の母動物の体重は減少し、着床前及び着床後胚死亡が増加した。胎児体重への影響はみられなかった。口蓋裂は対照群の 1 匹で認められた。20 µg/kg 体重/日群で 1 匹に胸裂症(thoracoschisis)が認められた。対照群の 25 %とデキサメタゾン投与群において第 14 肋骨の発生が認められた。対照群と比較して顕著な差はみられなかった。が、用量依存的な影響がわずかに認められた(投与群における発生頻度は 20 から 28.4%の範囲であった)。胸骨の変形は 20 µg/kg 体重/日群の 1/85 匹で認められた。(Umemura et al., 1972)

パイロット試験において、Lati-Han Wistar ラット(一群 10 匹)の妊娠 7~16 日に、デキサメタゾン(0、10、50、250 又は 1,250 µg/kg 体重/日)を強制経口投与した。死亡率、体重、摂餌量を記録した。全ての母動物は 21

日目にと殺し、胎児は帝王切開により取り出された。観察には黄体数、着床数、胎児と胎盤の重量、生存胎児の性別が含まれた。全ての胎児で骨格及び内臓異常を調べた。

50 µg/kg 体重/日以上での投与群で母動物の体重増加量は抑制され、胸腺退縮が観察された。最高用量群では着床後の死亡率が増加した。帝王切開の前、24 時間以内に死亡したほとんどの胎児は奇形であった。250 及び 1,250 µg/kg 体重/日群において胎児体重は減少した。高用量の 2 群で程度の異なる下顎後退症 (retrognathia) や口蓋裂が観察された。胎児水腫及び臍ヘルニアは 1,250 µg/kg 体重/日群でのみ観察された。胸腺形成不全は、5、250、及び 1,250 µg/kg 体重/日群で観察された(それぞれ 4、2、及び 59 %)。この試験の無作用量(NOEL)は 10 µg/kg 体重/日であった。(Druga, 1993a)

Segment II 試験において、Lati:Han Wistar ラットの妊娠 6~15 日に、デキサメタゾン(0、20、200 又は 1,000 µg/kg 体重/日)を強制経口投与した。死亡率、体重、及び摂餌量が記録された。妊娠 20 日に全ての母動物をと殺した。母動物の内臓を肉眼検査し、胸腺を取り除き秤量した。観察には黄体数、着床数、臍帯の長さ、胎児と胎盤の重量、生存胎児の性別が含まれた。全ての胎児で外表、骨格及び内臓の検査を実施した。

200 及び 1,000 µg/kg 体重/日群において母動物の体重、体重増加量及び摂餌量は減少し、胸腺退縮が認められた。最高用量群において着床後の死亡率が増加した。200 及び 1,000 µg/kg 体重/日群において胎児体重は減少した。200 及び 1,000 µg/kg 体重/日群において臍帯の長さは短くなった。大腿骨の長さ、厚さ及びその係数は 1,000 µg/kg 体重/日群において顕著に低かった。高用量群の胎児では奇形の発生頻度が増加し、それには胎児水腫、下顎後退症、口蓋裂、程度の異なる臍ヘルニア、胸骨分割、椎骨の奇形、上肢の骨の奇形、及び小肢症が含まれた。胸腺形成不全は、20、200、及び 1,000 µg/kg 体重/日群で認められた(それぞれ 4、2、及び 16 %)。高用量群では生殖腺の形成異常もまた観察された。この試験において無作用量は得られなかった。(Druga, 1993b)

2.2.5.3 ウサギ

ウサギの妊娠 13.5~16.5 日に、6シリーズの糖質コルチコイドとしてデキサメタゾン(0.1~4 mg/日; 25~1,000 µg/kg 体重/日相当)を筋肉内投与した。吸収胚が 750 及び 1,000 µg/kg/日群において認められた。口蓋裂は 62 µg/kg/日以上での投与群において認められた。25 µg/kg/日群においては、胚吸収又は口蓋裂に対する影響は何ら観察されなかった。(Walker, 1967)

Himalyan[®]/Biberach ウサギ(一群 15 匹)の妊娠 6~18 日に、デキサメタゾン(0、20、40、79 µg/kg 体重/日)を皮下投与した。母動物は妊娠 29 日目にと殺した。母動物の体重は変化はないかあるいは投与期間の後半において減少した。胚吸収率及び発育不良胎児の数の増加が用量依存的に認められた。胎児重量の減少も用量依存的に認められた。デキサメタゾン投与群において、前肢の屈曲及び奇形(口蓋裂、胃壁破裂、外脳症、脳ヘルニア、髄膜瘤、無耳、及び欠指)の発生頻度の増加が用量依存的に認められた。また、半側上腕 (haemi brachia)、脛骨及び腓骨の形成不全、無手のような四肢の奇形が認められた。(Lehmann, 1969b)

同様な試験において、NZW ウサギ(一群 15 匹)の妊娠 6~18 日に、デキサメタゾン(0、40 又は 79 µg/kg 体重/日)を反復皮下投与した。対照群と比較すると、デキサメタゾン投与群の母動物は体重が減少し、胚吸収

率は増加した。投与に関連した奇形はみられなかった。(Segro, 1970)

2.2.6 内分泌毒性に関する特殊試験 (原文 p.7)

Cpb:WU ラット(一群雌雄各 10 匹)にデキサメタゾン(0、0.3、1、3、10、30 又は 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)を 90 日間強制経口投与した。観察には、臨床症状、体重、飲水量、血液学的検査、IgG/IgM 抗体測定、剖検、副腎及び胸腺重量、病理組織学的検査、ACTH 刺激試験(一群雌雄各 4 匹)、及び副腎皮質ホルモンの測定を実施した。

体重増加の有意な減少(雌より雄で顕著)が 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で認められた。同投与群の雄においては、投与に関連すると思われる活動性低下(sluggishness)及び立毛が認められた。白血球数と白血球百分率は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で有意に減少した。白血球数は 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日群の雌でも有意に減少した。IgG 及び IgM レベルは 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日群において有意に減少した。10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群において、副腎と胸腺の重量が減少し、萎縮や構造異常などの病理組織学的変化を伴っていた。同投与群においては、ACTH 刺激の有無にかかわらず、コルチコステロンに用量依存的な減少が認められた。委員会は、本試験における無作用量(NOEL)は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であると結論づけた。(De Jong & Coert, 1987)

ラット(一群 6 匹)にデキサメタゾン(0、0.5、1、1.5、2 又は 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)を 1 及び 7 日間強制経口投与した。最終投与 5 時間後にラットをと殺し、血液と肝臓サンプルを採取した。肝ホモジネートの上清のチロシンアミトランスフェラーゼ(TAT)活性及び血清コルチコステロン濃度を測定した。2 及び 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日群で TAT 活性が用量依存的に増加し、4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日群で血清コルチコステロンに有意な減少が認められた。本試験の無作用量 NOEL は 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。(Kietzman, 1991; Bette & Kietzman, 1991)

2.2.7 遺伝毒性に関する特殊試験 (原文 p.7)

遺伝毒性試験の結果を表 2 にまとめた。

2.2.8 免疫反応に関する特殊試験 (原文 p.7)

マウスの実験的細菌感染及びその治療における経過、細網内組織の貪食活性及び血清タンパク分画を指標にデキサメタゾン・21-イソニコチン酸の影響を調べた。抗生物質療法においては何ら明確な影響は認められなかった。デキサメタゾン・21-イソニコチン酸は連鎖球菌感染症に対する Celasin C 及び penicillin G-protein の活性を弱め、ブドウ球菌感染症に対する両物質の活性を強めた。デキサメタゾン・21-イソニコチン酸(75、150 又は 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)の単回皮下投与 48 時間後、又は 5 日間(1 回/日)皮下投与 24 時間後の両方において、マウスの血清アルブミン、 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、又は γ -グロブリンに対しての定量的な効果は認められなかった。(Goeth & Lechner, 1978)

2.3 ヒトにおける観察 (原文 p.7)

デキサメタゾンの副腎皮質ホルモン抑制効果はよく知られており、ヒトの患者においてクッシング症候群の確定診断に使われている。クッシング症候群の患者は副腎皮質刺激ホルモンの過剰産生に起因するコルチゾールの慢性的過剰産生に苦しんでいる。低用量及び高用量のデキサメタゾン抑制試験において、被験者は 2 日連続で 6 時間ごとに 0.5 又は 2 mg のデキサメタゾンを経口投与された。通常の健常者ではコルチゾール産生は、これは尿中に排泄された 17-ヒドロキシコルチコステロイド又は 17-ケトステロイドが測定されるが、抑制される。一方、クッシング症候群の患者においては抑制されない。本デキサメタゾン抑制試験において、有意な臨床的副作用は報告されていない。(Crapo, 1979)

表 2 デキサメタゾン及びデキサメタゾン-21-イソニコチン酸における遺伝毒性試験結果

試験方式	試験対象	濃度	純度	結果	参照
<i>in vitro</i>					
エームス試験 ^a (Ames test ^a)	<i>S.typhimurium</i> TA98,100, 1535, 1537 <i>E.coli</i> WP2	10-1,000 µg/pl	99%	陰性 ^c	Baumeister, 1988a
Fluctuation Assay ^{b,d}	マウス リンパ腫 L5178Y 細胞	12.5-400 µg/mL	99.4%	陰性 ^e	Clements 1992
<i>in vivo</i>					
小核試験 ^a (Micronucleus tests ^a)	NMRI マウス	5 mg/kg ^f 静脈内投与	97.5%	陰性 ^g	Baumeister 1988b

a 被験物質: デキサメタゾン 21-イソニコチン酸

b 代謝活性化あり及びなし。

c 適切な陽性対照群が使用された。

d 被験物質: デキサメタゾン

e 4-ニトロキノリン及びベンゾ(a)ピレンが陽性対照として使用された。

f 賦形剤 1、2-プロピレングリコールの急性毒性(強直性痙攣、死亡)のため初期投与量(107.5 mg/kg 体重)は下げざるをえなかった。

g シクロフォスファミドが陽性対照として使用された。

3. コメント (原文 p.9)

デキサメタゾンに関する試験からの情報は、動態、代謝、急性及び短期毒性、発生毒性、及び遺伝毒性に関するデータを含み、評価のために利用可能であった。

トキシコキネティクス試験ではイヌ及びラットへの筋肉内投与後の速やかな吸収が明らかになった。最高血漿中濃度はそれぞれ 30 分及び 6 時間後でみられた。デキサメタゾンは尿及び糞中に速やかに排泄される。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る。ラット及びヒトにおける生体内変化は類似しており、主に 6-ヒドロキシ-デキサメタゾン及び 20-ジヒドロ-デキサメタゾンへの水酸化を含む。しかしながら、ヒトにおける(治療的)高用量では、デキサメタゾンはエポキシ化を含む追加の経路で代謝されるという付加的証拠があった。

ラットやイヌにデキサメタゾンを反復経口投与した短期毒性試験では、主な標的器官は胸腺と副腎であった。血漿中副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲン濃度は減少したが、その一方、血清脂質レベルは増加した。デキサメタゾン(0.3、1、3、10、30 又は 100 µg/kg 体重/日)を 90 日間経口投与したラットでは、10 µg/kg 体重/日以上での雄雌において、胸腺退縮、副腎における形態学的変化、コルチコステロン及び白血球数の減少が認められた。3 µg/kg 体重/日群の雌ラットの白血球数の減少により、この用量は限界効果濃度であると考えられた。ラットにデキサメタゾン(0.5、1、1.5、2 又は 4 µg/kg 体重/日)を 7 日間経口投与した試験において、最高用量群でコルチコステロン濃度は低下し、肝臓におけるチロシナーミントランスフェラーゼの活性は 2 及び 4 µg/kg 体重/日群で用量依存的に増加した。本試験の無作用量は、1.5 µg/kg/日であった。

デキサメタゾンを使った生殖試験は入手できなかったが、着床前及び着床後の胚死亡の増加と胎児体重の減少が、デキサメタゾンを投与されたマウス、ラット及びウサギの催奇形性試験において認められた。これらの試験において、胎児水腫、口蓋裂、外脳症、脳ヘルニアなどの奇形が母体毒性量レベルで観察された。

10~1,250 µg/kg 体重/日の範囲の経口投与量を用いたラットの催奇形性試験において、母体毒性は 50 µg/kg 体重/日以上での投与群で認められた。1,000 µg/kg 体重/日以上での投与群ではデキサメタゾンは構造的奇形(胎児水腫、口蓋裂)を誘発した。胸腺萎縮及び体重減少が胎児で認められ、ラットの胎児毒性に関する全体的な無作用量は 10 µg/kg 体重/日となった。

長期毒性/発がん性データは入手不可能であった。

4. 評価(原文 p.9)

デキサメタゾンは、ヒトの医療において長期間の使用実績を有し、また、細菌及び哺乳動物細胞を用いた *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により、委員会はデキサメタゾンの発がん性を懸念していない。

委員会は、ラット肝臓のチロシナーミントランスフェラーゼ活性の誘導に対する無作用量 1.5 µg/kg 体重/日を根拠とし、100 の安全係数で除して、デキサメタゾンの一日摂取許容量 ADI を 0~0.015 µg/kg 体重/日と設定した。委員会は本試験での用量レベルに十分な注意が必要との判断により、この ADI を概数で表さなかった。

デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1994）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性試験 (腹腔内投与)	マウス	記載なし	LD ₅₀ : 雄 577 mg/kg
7日間急性毒性試験 (強制経口投与)	ラット	0、0.5、1、1.5、2、4 µg/kg 体重/日	NOEL=1.5 µg/kg/日 2、4 µg/kg/日群でTAT活性増加(用量依存的)。4 µg/kg/日群で血清コルチコステロン減少
181-185日間亜急性経口毒性試験	ラット	0.125 mg/kg 体重(6日/週)、0.25 mg/kg 体重(5日/週)、0.4 mg/kg 体重(5日/週)	投与に関連した死亡:低用量群 4/30匹、中用量群 14/30匹、高用量群 26/30匹。全死亡例で重篤な感染症、体重増加の減少、腎臓相対重量の増加、副腎及び胸腺の相対重量の減少。全投与群で骨髄の好中球増加、好酸球数減少
13週間亜急性毒性試験(皮下投与)	ラット	0、40、79 µg/kg 体重/日	雄:アラニトランスフェラーゼ活性と総コレステロール濃度上昇。血漿副腎皮質ホルモンと肝グリコーゲン減少。副腎グリコーゲン上昇。雄雌:副腎皮質ホルモン減少。副腎と胸腺の縮小と重量低下。体重と大半の臓器重量低下。副腎皮質縮小、胸腺は髄質と皮質組織の萎縮。回復期間後も有意な変化なし。
26週間亜急性経口毒性試験	イヌ	2、8 mg/日(6日/週)	高用量群3匹死亡のうち2匹は食道後部の膿瘍又は胃潰瘍による。残りは感染症を発症。脱毛症が各群1匹。全てでリンパ器官の萎縮、副腎重量減少。高用量群で胸腺がほとんど消失。
6週間亜急性経口毒性試験	イヌ	125 µg/kg 体重/日	血糖値増加、副腎相対重量減少、副腎の束状帯縮小。17-ケトステロイドの尿中総排泄量増加。副腎皮質脂質の欠如。
13週間亜急性毒性試験(筋肉内投与)	イヌ	0、40、79 µg/kg 体重/日	体重増加量の低下。中、高用量群の雌3匹中1匹でアラニトランスフェラーゼ活性増加し回復期後に回復。血清中総脂質濃度増加(用量依存性なし)。高用量群で血漿コルチコイド低下し、回復期終了時まで回復。副腎での中性脂肪上昇と肝グリコーゲン増加(用量依存性なし)。副腎の中性脂肪値上昇(回復期後も高いまま)。肝臓の重量増加(用量依存的)、肝細胞の蜂巢状構造の膨満(投与中止後回復)。全投与群で副腎重量減少(回復期間後に副腎重量回復)。副腎皮質の束状帯と網状帯の縮小、両帯の境界消失。一部で胸腺消失又は残余物のみが認められた。
90日間亜慢性経口(強制)試験	ラット	0、0.3、1、3、10、30、100 µg/kg 体重/日	NOEL=1 µg/kg 体重/日 10 µg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量の減少(雄雌)。活動性低下、立毛(雄)。10 µg/kg/日以上投与群で白血球数と白血球百分率減少。白血球数は3 µg/kg/日の雌でも減少。100 µg/kg/日群でIgG及びIgM量減少。10 µg/kg/日以上投与群で萎縮や構造異常を伴う副腎と胸腺重量の減少、ACTH刺激の有無にかかわらずコルチコステロン減少(用量依存的)
慢性毒性/発がん性			該当データなし
生殖毒性試験			該当データなし

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
発生毒性試験 (皮下投与)	マウス	6 mg/kg 体重/日相当 (0.15 mg/日)	胎児毒性:口蓋裂発生頻度:93%
発生毒性試験 (皮下投与)	ラット	0、20、40、79 µg/kg 体重/日	母動物毒性:体重増加抑制、摂餌量低下。投与中止後は体重増加、総摂餌量低下維持。平均着床数増加。胚吸収率増加(用量依存的)。2つの最高用量群で生存胎児数低下。胎児重量減少(用量依存的)。変異・奇形率増加(用量依存性なし)。胸骨分節の骨化遅延と水腎症の発生。
発生毒性試験 (皮下投与)	ラット	0.05、0.2、0.8 mg/ 日(250、1,000、 4,000 µg/kg 体重/ 日相当)	児動物毒性:最高用量群で口蓋裂発生頻度上昇(53%)。
発生毒性試験 (皮下投与)	ラット	0、40、79 µg/kg 体 重/日	母動物毒性:体重増加量及び摂餌量低下。胚吸収率増加、 胎児毒性:体重減少。40、79 µg/kg/日群で水腎症。
発生毒性試験 (皮下投与)	ラット	0、20、40、80 µg/kg 体重/日	母動物毒性:体重減少。 胚毒性:着床前及び着床後胚死亡増加。 胎児毒性:20 µg/kg 体重/日群で胸裂症。対照群の25%と全投与群において第十四肋骨の発生。20 µg/kg 体重/日群で胸骨変形が1/85で認められた。
発生毒性試験 (強制経口)	ラット	0、10、50、250、 1,250 µg/kg 体重/ 日	NOEL=10 µg/kg 体重/日。 母動物毒性:50 µg/kg 体重/日以上の用量群で体重増加量の低下。同用量群で胸腺退縮。 胚毒性:最高用量群で着床後死亡率増加。 胎児毒性:最後の24時間以内に死亡した胎児は奇形。250及び1,250 µg/kg 体重/日群で体重減少。高用量二群で下顎後退症や口蓋裂。1,250 µg/kg 体重/日群で胎児水腫及び臍ヘルニア。5、250、及び1,250 µg/kg 体重/日群で胸腺形成不全(それぞれ4、2、及び59%)。
発生毒性試験 (強制経口)	ラット	0、20、200、1,000 µg/k 体重 g/日	無作用量なし。 母動物毒性:200及び1,000 µg/kg 体重/日群で体重、体重増加量及び摂餌量減少。同用量群で胸腺退縮。 胚毒性:最高用量群で着床後死亡率増加。 胎児毒性:200及び1,000 µg/kg 体重/日で体重減少。200及び1,000 µg/kg 体重/日で臍帯長の短縮。1,000 µg/kg 体重/日で大腿骨長、厚さ、係数の顕著な低下。高用量群で胎児奇形率増加。胎児水腫、下顎後退症、口蓋裂、臍ヘルニア、胸骨分割、椎骨奇形、上肢骨奇形、小肢症。20、200、及び1,000 µg/kg 体重/日群で胸腺形成不全(それぞれ4、2及び16%)。高用量群で生殖腺の形成異常。
発生毒性試験 (筋肉内投与)	ウサギ	0.1~4 mg/日(25 ~1,000 µg/kg 体 重/日相当)	胚毒性:750及び1,000 µg/kg 体重/日群で胚吸収。 胎児毒性:62 µg/kg 体重/日以上群で口蓋裂。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
発生毒性試験 (皮下投与)	ウサギ	0、20、40、79 μg/kg 体重/日	母動物毒性:体重減少 胚毒性:胚吸収率と発育不良胎児数増加(用量依存的) 胎児毒性:重量減少(用量依存的)。前肢屈曲、奇形(口蓋裂、胃壁破裂、外脳症、脳ヘルニア、髄膜瘤、無耳、及び欠指)の発生頻度増加(用量依存的)、四肢の奇形(半側上腕、脛骨や腓骨形成不全、無手)
発生毒性試験 (皮下投与)	ウサギ	0、40、79 μg/kg 体 重/日	母動物毒性:体重減少 胚毒性:胚吸収率増加
変異原性: エームス試験	サルモネ ラ菌、大 腸菌	10~1,000 μg/pl	陰性
変異原性: Fluctuation Assay	マウスリ ンパ腫	12.5~400 μg/mL	陰性
変異原性: 小核試験	NMRI マウス	5 mg/kg 静脈内投与	陰性
その他	ヒトでの 観察(経 口投与)	0.5、2 mg	ヒトのクッシング症候群の確定診断でデキサメタゾンによる副腎皮質ホルモン抑制効果が使用されている。健常者ではコルチゾール産生は、これは尿中に排泄された 17-ヒドロキシコルチコステロイド又は 17-ケトステロイドが測定されるが、抑制された。クッシング症候群の患者においては抑制されない。この試験において有意な臨床的副作用は報告されていない

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
ADI	Acceptable Daily Intake	1日摂取許容量
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
s.c.	subcutaneous injection	皮下注射
ALAT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
M	Male	雄
i.p.	intraperitoneal	腹腔内投与
WBC	white blood cell	白血球数
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1994

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-7-dexamathazone.pdf>

FNP 41/7-JECFA

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理 JECFA(1994) 目次

デキサメタゾン(原文 p.1)	31
残留物消失試験(原文 p.1)	31
背景(原文 p.1)	31
馬(原文 p.1)	31
評価(原文 p.4)	32
デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1994)	33
略称	33

原文 目次

原文ページ

デキサメタゾン	1
残留物消失試験	1
背景.....	1
馬	1
評価	4
デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要（評価書:JECFA 1994）.....	
略称	
引用文献	2
DEXAMETHASONE	1
RESIDUE DEPLETION STUDY	1
Background	1
Horses	1
APPRAISAL	4
REFERENCES	2

デキサメタゾン(原文 p.1)

Dr. R. Wells による初稿
オーストラリア政府分析研究所
ピンブル、オーストラリア

残留物消失試験(原文 p.1)

背景(原文 p.1)

1994年2月7日にローマで開催された第42回JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会)において、申請者は馬における最大残留基準値(MRLs)の設定を進めるために新たなデータを提出した(Bette, 1994)。これらの結果は馬における VOREN®懸濁液の単回筋肉内投与後のデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの残留物の消失が既に得られている牛及び豚における所見と合致することを示唆している。

馬(原文 p.1)

年齢14、体重約300 kgの9頭のウェルシュマウンテンポニー(1頭は対照)の一群雄1頭及び雌3頭が試験に用いられた。頸部への単回筋肉内注射で VOREN®懸濁液(1 mg デキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル/mLの微結晶性粒子を含む注射剤、20 µg/kg 体重)を投与した。

投与3時間後に血液サンプルを、またと殺時に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び注射部位のサンプルを採取した。血漿及び組織中のデキサメタゾンは、高速液体クロマトグラフィー/質量分析計(HPLC/MS)を用いて測定された。結果を表1に示した。

表1 馬に VOREN®懸濁液 20 µg/kg 体重を単回筋肉内投与したときのデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの残留物の衰退

投与後の日数	平均濃度 (µg/kg) ^a				
	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	注射部位
3	b	b	0.57	b	1698.2 (4)
21	b	b	b	b	11.68 (3)

a 幾何平均。定量限界(LOQ)を下回る値は LOQ として計算に用いられ、求められた平均残留濃度は“<値”として記録された(括弧内の値は LOQ を上回る値を示したサンプル数)。

b すべての値が分析法の LOQ を下回った(筋肉、脂肪及び腎臓に関しては 0.5 µg/kg、肝臓に関しては 2.5 µg/kg)。

c 注射部位(約 300 g)につき µg 単位のデキサメタゾンが検出された。

年齢 12、体重約 300 kg の 9 頭の交雑ポニー（うち一頭は対照）の一群雄 2 頭及び雌 2 頭が試験に用いられた。頸部に VOREN®デポ剤（3 mg デキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル/mL の結晶性粒子を含む注射剤、60 µg/kg 体重）を単回筋肉内注射投与した。

投与 3 時間後に血液サンプルを、またと殺時に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び注射部位のサンプルを採取した。血漿及び組織中デキサメタゾンは、HPLC/MS を用いて測定された。結果は表 2 に示した。

表 2 馬に VOREN®デポ剤 20 µg/kg 体重を単回筋肉内投与したときのデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの残留物の衰退

投与後の日数	平均濃度 (µg/kg) ^a				
	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	注射部位
3	<0.70 (3)	b	1.34	b	6,722.0 (4)
28	b	b	b	b	51.9 (4)

a 幾何平均。定量限界 (LOQ) を下回る値は LOQ として計算に用いられ、求められた平均残留濃度は“<値”として記録された (括弧内の値は LOQ を上回る値を示したサンプル数)。

b すべての値が分析法の LOQ を下回った (筋肉、脂肪及び腎臓に関しては 0.5 µg/kg、肝臓に関しては 2.5 µg/kg)。

c 注射部位 (約 300 g) につき µg 単位のデキサメタゾンが検出された。

Dexafort を用いた馬における残留試験は 1994 年の夏に公表されるとしていたが (Bette, 1994)、本評価への提供は未だ成されていない。

評価 (原文 p.4)

HPLC/MS の定量限界及び残存可食部位からの残留物マーカーの消失動態に基づき、下記の牛及び豚に共通の最大残留基準値 (MRLs) が第 42 回 JECFA 会合で提案された。

可食部位	MRL [µg/kg]	残留物マーカー
筋肉	0.5	デキサメタゾン
肝臓	2.5	デキサメタゾン
腎臓	0.5	デキサメタゾン
乳汁 (牛)	0.3 µg/L	デキサメタゾン

馬に関して供与されたデータは、他の調査済みの種におけるデータと合致する。従って馬における暫定 MRLs は、第 42 回 JECFA 会合で提案された牛及び豚におけるそれと同様にすることが推奨される。

デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1994）

該当する試験なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
HPLC/MS	Hyper liquid chromatography/ mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/ 質量分析計
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物 専門委員会
MRLs	Maximum Residue Levels	最大残留基準値
LOQ	Limit of quantification	検出限界
WHO	World Health Organization	世界保健機関

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1994

ウェブサイト: <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-6-dexamethasone.pdf>

FNP 41/6-JECFA

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理 JECFA(1994) 目次

デキサメタゾン(原文 p.13)	42
特性(原文 p.13)	42
化学名(原文 p.13)	42
慣用名(原文 p.13)	42
構造式(原文 p.13)	42
分子式(原文 p.13)	42
分子量(原文 p.13)	43
重要なエステル製剤(原文 p.13)	43
その他の特性及び性質に関する情報(原文 p.14)	43
純粋有効成分(原文 p.14)	43
外観(原文 p.14)	43
融点(原文 p.14)	43
旋光度(原文 p.14)	43
溶解度(原文 p.14)	44
適応症(原文 p.14)	44
食品内の残留物及びその評価(原文 p.14)	44
使用条件(原文 p.14)	44
投与量(原文 p.14)	44
種(原文 p.14)	44
投与経路(原文 p.14)	44
容量範囲(原文 p.14)	45
代謝及び薬物動態(原文 p.15)	45
馬(原文 p.15)	45
代謝(原文 p.15)	45
薬物動態(原文 p.16)	46
ラット(原文 p.17)	47
代謝及び薬物動態(原文 p.17)	47
豚(原文 p.18)	48
代謝(原文 p.18)	48
牛(原文 p.18)	49
薬物動態(原文 p.18)	49
<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> におけるデキサメタゾンエステルの加水分解(原文 p.19)	50
<i>in vitro</i> におけるデキサメタゾンの加水分解(原文 p.19)	50
<i>in vivo</i> におけるデキサメタゾンエステルの加水分解(原文 p.19)	50
結論(原文 p.20)	51
組織内残留消失試験(原文 p.20)	52

概要(原文 p.20)	52
牛(原文 p.20)	52
豚(原文 p.24)	56
組織内残留物の分析手法(原文 p.26).....	58
概要(原文 p.26)	58
放射免疫測定(原文 p.26)	58
生物学的試験(原文 p.26)	58
高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(原文 p.26)	58
ガスクロマトグラフィー-質量分析(GC-MS)(原文 p.27)	59
高速液体クロマトグラフィー-質量分析(HPLC-MS)(原文 p.27)	59
評価(原文 p.28)	61
最大残留基準値(原文 p.29)	61
デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要(評価書:JECFA 1994)	63
略称	63

原文 目次

原文ページ

デキサメタゾン	13
特性	13
化学名	13
慣用名	13
構造式	13
分子式	13
分子量	13
構造式	13
重要なエステル製剤	13
その他の特性及び性質に関する情報	14
純粋有効成分	14
外観	14
融点	14
旋光度	14
溶解度	14
適応症	14
食品内の残留物及びその評価	14
利用条件	14
投与量	14
種	14
投与経路	14
容量範囲	14
代謝及び薬物動態	15
馬	15
代謝	15
薬物動態	16
ラット	17
代謝及び薬物動態	17
豚	18
代謝	18
牛	18
薬物動態	18
<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> におけるデキサメタゾンエステルの加水分解	19
<i>in vitro</i> におけるデキサメタゾンエステルの加水分解	19
<i>in vivo</i> におけるデキサメタゾンエステルの加水分解	19

結論.....	20
組織内残留消失試験	20
概要.....	20
牛	20
豚	24
組織内残留物分析の手法	26
概要.....	26
放射免疫測定	26
生物学的試験	26
高速液体クロマトグラフィー (HPLC)	26
ガスクロマトグラフィー-質量分析 (GC-MS)	27
高速液体クロマトグラフィー-質量分析 (HPLC-MS)	27
評価	28
最大残留基準値.....	29
引用文献	30
DEXAMETHASONE	13
IDENTITY	13
Chemical name	13
Synonyms.....	13
Structural formula	13
Molecular formula	13
Molecular weight.....	13
Important ester preparations	13
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	14
Pure active ingredient.....	14
Melting point	14
Optical rotation	14
Solubility.....	14
Indications	14
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	14
CONDITIONS OF USE	14
Dosages	14
Species	14
Routes of administration	14
Dose range	14

METABOLISM AND PHARMACOKINETICS	15
Horses	15
Metabolism	15
Pharmacokinetics	16
Rat.....	17
Metabolism and Pharmacokinetics	17
Pigs.....	18
Metabolism	18
Cattle	18
Pharmacokinetics	18
HYDROLYSIS OF DEXAMETASONE ESTERS <i>IN VITRO</i> AND <i>IN VIVO</i>	19
Hydrolysis of Dexamethasone Esters <i>in vitro</i>	19
Hydrolysis of Dexamethasone Ester <i>in vivo</i>	19
Conclusion	20
TISSUE RESIDUE DEPLETION STUDIES	20
General	20
Cattle	20
Pigs.....	24
METHODS OF ANALYSIS FOR RESIDUES IN TISSUES	26
General	26
Radioimmunoassays.....	26
Biological Tests	26
High Performance Liquid Chromatography (HPLC).....	26
Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)	27
High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (HPLC-MS).....	27
APPRAISAL	28
Maximum Residue Limits.....	29
REFERENCES	30

デキサメタゾン(原文 p.13)

Dr. R. Wells による初稿
オーストラリア政府分析研究所
ピンブル、オーストラリア

特性(原文 p.13)

化学名(原文 p.13)

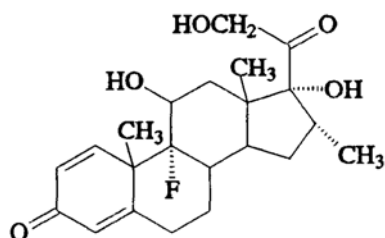
(11β,16α)-9-フルオロ-11, 17, 21-トリヒドロキシ-16-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン

慣用名(原文 p.13)

アエロセブ-D (Aeroseb-D)、Anaflogistico、カロナット (Calonat)、コルゾン (Corson)、コルチスンマン (Cortisumman)、Decacortin、デカデルム (Decaderm)、デカリックス (Decalix)、Decaron、デカゾン (Decasone)、Dectancyl、Dekacort、デルタフルオレン (Deltafluorene)、デルグラミン (Dergramin)、デロニル (Deronil)、デセロニル (Deseronil)、デキサコルタール (Dexacortal)、**デキサコチデルト*** (Dexa-Cortidelt)、デキサコルチン (Dexacortin)、Dexa-cortisyl、デキサファルマ (Dexafarma)、デキサマレット (Dexa-Mamallet)、デキサメス (Dexameth)、デキサポス (Dexapos)、デキサシン (Dexa-sine)、デキサシェロン (Dexa-Scheron)、Dexasone、Dexinolon、Dexralan、Dextelan、Dinormon、Dexiporal、Fluormone、Fortecortin、Gammacorten、ヘキサドロール (Hexadrol)、Isopto-Dex、Lokalison F、Loverine、Luxazone、マキシデックス (Maxidex)、Millicorten、オラデキソン (Oradexon)、Pet Derm III、Polycort、Spoloven

* 原文では Dexa-Cortidel とあるが、Dexa-Cortidelt の誤表記である。

構造式(原文 p.13)



分子式(原文 p.13)

C₂₂H₂₉FO₅

分子量(原文 p.13)

392.45

重要なエステル製剤(原文 p.13)

デキサメタゾン 21-酢酸エステル:デカドロン-LA、Panasone

デキサメタゾン 21-(3,3-ジメチル)酪酸エステル:デカドロン-TBA (Decadron TBA)

デキサメタゾン tert-ブチル酪酸エステル、Dexamedium

デキサメタゾン 21-リン酸二ナトリウム:Dex、バルデックス(Baldex)、ダラロン(Dalaron)、Dexabene、デキサドレソン(Dexadreson)、デゾン(Dezone)、ソルデカドロン(Solu-Decadron)、ツルビナイル*(Turbinaire)、オルガドロン(Orgadron)、コルバソン(Colvasone)、ソルデサム(Soldesam)

デキサメタゾン 21-リン酸二ナトリウム+デキサメタゾン 21-フェニルプロピオン酸エステル:Dexafort

デキサメタゾン 21-トリメチル酪酸エステル:Opticortenol

デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステル:アウキシロソン(Auxiloson)、Auxisone、ボレン(Voren)

*原文では Tubinaire となっているが、Turbinaire の誤表記である。

その他の特性及び性質に関する情報(原文 p.14)

純粋有効成分(原文 p.14)

デキサメタゾン

外観(原文 p.14)

該当表記なし

融点(原文 p.14)

262-264°C

旋光度(原文 p.14)

$[\alpha]_{D^{25}} = +77.5^{\circ}$ (ジオキサン溶媒中)

溶解度(原文 p.14)

ジオキサン	24 g/L
アセトン	11 g/L
クロロホルム	10 g/L
メタノール	96 g/L
エタノール、96%	8.3 g/L
水	0.001 g/L

適応症(原文 p.14)

牛/羊:アセトン血症、整形外科的障害、運動系の炎症過程(例:関節炎、腱鞘炎、骨液泡炎、腱炎)、アレルギー性皮膚疾患

馬:整形外科的障害、運動系の炎症過程(例:関節炎、腱鞘炎、骨液泡炎、腱炎)、呼吸器系アレルギー性疾患(例:慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー性皮膚疾患)

豚:整形外科的障害、運動系の炎症過程(例:関節炎)、浮腫、大腸菌性腸管毒血症

食品内の残留物及びその評価(原文 p.14)

使用条件(原文 p.14)

デキサメタゾンとはドロコルチゾンの強力な合成アナログである。長年に渡って様々な疾病の治療のためにヒト用医薬品として用いられてきた。この広範囲にわたる治療上の使用は副腎皮質ホルモンの幅広い薬理活性を反映している。副腎皮質ホルモンは細胞内外へのナトリウム輸送、グリコーゲン合成、抗炎症反応を含む複数の重要な生化学的経路及び様々な細胞内輸送機構に対して作用を有する。

デキサメタゾンは同様にペット及び家畜の広範な疾病の治療のために動物用医薬品として用いられている。デキサメタゾンが効果的な治療となる動物の疾病には炎症、アセトン血症、非特異性の皮膚疾患、ショック及びストレスが含まれる。

投与量(原文 p.14)

種(原文 p.14)

牛、豚、羊及び馬

投与経路(原文 p.14)

静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、関節内投与

容量範囲(原文 p.14)

15~90 µg/kg (エステル製剤として 20~100 µg/kg)

代謝及び薬物動態(原文 p.15)

デキサメタゾン及びそのエステル誘導体は、30 年以上にわたって広く使われている薬剤であり、その薬物動態は動物及びヒトの両方において研究されてきた。

各種エステルの薬物動態学的挙動には大きな違いがあるため、デキサメタゾンに関するデータのみ以下において評価する。この違いは筋肉内投与後の吸収速度がそれぞれ異なることによるものである。しかしながらエステルは血液内の酵素によって速やかにデキサメタゾンに加水分解されるため、エステルに関して実施された代謝試験はデキサメタゾン自身の代謝に関しても有効である。

デキサメタゾン及びデキサメタゾンエステルの両トリチウム標識体を用いた放射分析試験が実施された。

馬(原文 p.15)

代謝(原文 p.15)

Dumasia et al. (1986) は、去勢済みの交雑牡馬(2 頭)に[1,2-³H]-デキサメタゾンを 86 µg/kg 体重(馬 A)及び 83 µg/kg 体重(馬 B)の投与量で筋肉内投与した。投与後 100 時間までの排泄された尿が採取された。放射能は尿サンプルの分画毎に測定され、尿代謝物は TLC によって分離され、GC-MS によって分析された。最終的に投与放射能の 91.7 % (馬 A) 及び 117 % (馬 B) が 96 時間以内に尿中に排泄された(表 1)。

表 1 2 頭の馬に [1,2-³H]-デキサメタゾンを筋肉内投与したときの放射能の尿中排泄 (Dumasia et al., 1986)

	排泄量(%投与量)	
	馬 A	馬 B
24 時間	40.2	56.0
24~96 時間	<u>51.5</u>	<u>61.0</u>
合計	91.7	117.0
24 時間サンプルの構成:		
非抱合体	26.5	36.0
抱合体	7.8	13.3
抽出不可能	<u>4.2</u>	<u>5.0</u>
合計	38.5	54.3
24 時間サンプル全体の%として表記	95.8	97.0

24 時間蓄尿サンプルはデキサメタゾン代謝物を特定するために更に調べられた。デキサメタゾンに加え、デキサメタゾングルクロナイド、6-ヒドロキシデキサメタゾン、17-オクソデキサメタゾン、11-デヒドロデキサメタゾン及び20-ジヒドロデキサメタゾンの5つの代謝物が特定された。よって馬における主要な代謝経路がC6位の水酸化、C11及びC17位の副次的な酸化経路並びにC20位の還元であることは明らかである。

馬へのデキサメタゾン投与後に分離された主要尿中代謝物を図1に示した(Skrabalak et al., 1984)。投与後の時間毎のこれらの尿代謝物とデキサメタゾンの比を表2に示した。最も印象的なのは投与後3時間目と4時間目の間に起きた変化である。この間に、分離されたデキサメタゾン代謝物が優位を占めるようになり、そして次の2時間の内に平均して1時間目の約150倍の相対濃度に達する。よって投与4時間後では、代謝物がデキサメタゾン投与の検出における推奨される残留物マーカーになるという明確なパターンが確立された。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為的な結果である可能性が高いという理由で、信頼性が疑われている(Bette, 1993b)。

表2 尿中のデキサメタゾンに対するデキサメタゾン代謝物の相対濃度 (n=3)

投与後時間(時間)	デキサメタゾンに対するデキサメタゾン代謝物の相対濃度の比±標準偏差(SD)
1	0.038±0.013
2	0.182±0.072
3	0.493±0.281
4	1.982±1.125
5	3.380±1.935
6	5.619±2.684

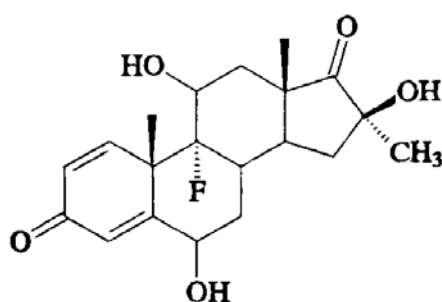


図1 馬へのデキサメタゾン投与後に分離された主要尿中代謝物

薬物動態(原文 p.16)

ウェルシュポニー雌6頭にデキサメタゾン(3 mg/頭 = 0.06 µg/kg)を静脈内投与した(Intervet, 1990)。血液

サンプルは投与 0、5、10、20、30、45 分後及び 1、1.5、2、3、4、6、8、11、15、24、32、48 時間後に採取された。ポニーにおけるデキサメタゾンの体内動態は 3-コンパートメントオープンモデルに適合し、半減期は $t_{1/2\alpha}$ では 0.33 ± 0.13 時間、 $t_{1/2\beta}$ では 3.02 ± 0.71 時間及び $t_{1/2\gamma}$ では 13.28 ± 3.98 時間であった。クリアランスは 0.44 ± 0.039 L/時間/kg であった。

Toutain et al. (1984) も馬におけるデキサメタゾンの薬物動態に関する研究を報告している。馬 6 頭(乗用馬、雄 5 頭及び雌 1 頭;年齢 7~15 歳)にデキサメタゾンを 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で筋肉内又は静脈内投与した(同じ 6 頭の馬が筋肉内及び静脈内投与試験に用いられ、試験の間には 10 日間の休薬期間が設けられた)。血液サンプルは投与 1、2、4、6、8、10、12、15、20、25、30、35、45、60、75 分後及び 2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12、24 時間後に採取された。 $t_{1/2\beta}$ 及び分布容積(V_D)の平均時間(\pm SD)は、それぞれ $t_{1/2\beta}$ が 53.3 ± 14.0 分、 V_D が 0.96 ± 0.193 L/kg、そしてクリアランスは $12.3 \text{ cm}^3/\text{分}/\text{kg}$ であった。

ラット(原文 p.17)

代謝及び薬物動態(原文 p.17)

ラット(Wistar 系、雄 4 匹)において、 $[1,2\text{-}^3\text{H}]$ -デキサメタゾンの経口投与量($0.527 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)の大部分が投与後 4 日以内に尿 (31 %) 及び糞 (25 %) 中に排出された (English et al., 1975)。尿中に排出された放射能の大半は最初の 24 時間以内に排泄された(表 3)。

尿中に排出された放射能のうち最も多い割合 (90 %) は非抱合型であった。投与された放射能のうちデキサメタゾンは 13.6 %、6-ヒドロキシデキサメタゾンは 7.4 % 及び 20-ジヒドロデキサメタゾンは 1.1 % を占めていた。残りの投与放射能は代謝物として追跡できなかった。

表 3 ラットに $[1,2\text{-}^3\text{H}]$ -デキサメタゾンを経口投与したときの尿及び糞中への放射能排泄 (English et al., 1975)

投与後時間(時間)	累積排泄率、%投与量 平均 \pm SD、n = 4	
	尿	糞
6	10.1 \pm 2.0	1.7 \pm 0.8
24	27.8 \pm 1.8	17.0 \pm 0.7
48	30.0 \pm 1.5	23.4 \pm 1.0
72	30.9 \pm 1.4	24.2 \pm 1.1
96	31.4 \pm 1.3	24.8 \pm 1.1

放射能標識されたデキサメタゾンの投与 4 日後にラットはと殺され、臓器中の残留放射能が測定された(表 4)。放射能の残留は極少量であり、この時点での胃腸内容物における少ない割合の放射能はラットでのデキサメタ

ゾンの胆汁中排出と一致する。

表 4 ラットに[1,2-³H]-デキサメタゾン(0.527 µg/kg)を経口投与したときの投与 4 日後の組織中残留放射能 (English et al., 1975)

組織	%投与量
	平均値±SD、n = 4
肝臓	0.19±0.008
消化管	0.05±0.003
胃腸内容物	0.26±0.009
脂肪組織	278±47*
筋肉	364±23*

* DPM/g 組織として表記

他の試験(Rice et al., 1974)では、ラット(Wistar 系、雄 4 匹)に[1,2-³H]-デキサメタゾンが 114 µg/kg 腹腔内投与された。尿及び糞は投与後 6 及び 24 時間並びに 2、3 及び 4 日に採取された。

投与後 96 時間以内の尿及び糞中への放射能の排泄は、尿中においては投与量の 30.4±1.6 % (平均値±SD)、また糞中のそれは 43.6±8 % (平均値±SD)であった。最初の 24 時間で放射能の大部分は排出された。投与後 24 時間以内に採取された尿中のデキサメタゾン代謝物の更なる調査では、排泄された放射能の 32 % が 6-ヒドロキシデキサメタゾンであることを示した。

トリチウム標識された化合物を用いた定量的な代謝試験を行う際、トリチウム交換が起こる程度を解明しておくことが重要である。Stewart et al. (1992)はトリチウム標識したデキサメタゾンをラットに筋肉内投与すると、体内の水分との間でトリチウム交換が起きることを突き止めた。彼らは 9 µg/kg の[1,2,4-³H]-デキサメタゾンの筋肉内投与 4 日後のラット(SD 系、雄 7 匹)から採取された血漿(87 %)及び尿(37 %)中で大量のトリチウム交換が起きていたことを示した。血漿中の放射線レベルは投与 6 時間後でピーク(3.68 µg 当量/g)に達し、その後、血漿中放射能濃度は投与後 96 時間には 0.15 µg 当量/g まで急激に減少し、半減期は約 7 時間であった。同位体交換による紛らわしい排泄の結果が起きかねないことから、トリチウム標識デキサメタゾンは代謝試験に適さないという結論に達した。

豚(原文 p.18)

代謝(原文 p.18)

豚における[1,2-³H]-デキサメタゾントリメチル酢酸エステルを用いた試験(Homer, 1989)は、デキサメタゾンの放出を伴う速やかなエステルの加水分解(投与 4 時間後における血漿中放射能の 1 %未滿がデキサメタゾントリメチル酢酸エステル由来であった)のため、血液中のデキサメタゾントリメチル酢酸エステルが極低レベルである

ことを示した。

投与された放射能の約 5 %は、TLC では暫定的に 6-ヒドロキシデキサメタゾンと特定された不特定のバンドとして検出された。また著者は、血漿中の大量の抽出不可能な放射能はタンパク質に結合した親化合物又は代謝物ではなく、極性代謝物によるものと推測した。本論文の結論の議論においてトリチウム交換の可能性については考慮されていなかった。

牛(原文 p.18)

薬物動態(原文 p.18)

泌乳牛(6頭)に 24.8 mg (40 µg/kg) のデキサメタゾンを静脈内投与した後、投与 48 時間後までのデキサメタゾンに関して血漿の放射免疫測定を行ったところ、それぞれ $t_{1/2\alpha}$ (平均値±SD) が 5.8 ± 0.41 時間、 $t_{1/2\beta}$ が 1.6 ± 0.4 時間及び $t_{1/2\gamma}$ が 9.7 ± 1.9 時間で表される速やかな分布、ゆっくりとした分布及び消失相を伴った 3-コンパートメント薬物動態モデルを示した (Intervet, 1989)。デキサメタゾンの総分布容積は 2.7 ± 0.3 L/kg、クリアランスは 0.196 ± 0.022 L/時間/kg であった。最初の 3 回の搾乳(32 時間まで)に関しては、乳汁中における薬物動態は血液中のそれと酷似していた(表 5)。この時点以降、乳汁中のデキサメタゾン濃度は同時期の血漿中のそれよりも多くなった。乳汁中のデキサメタゾンの $t_{1/2}$ は血漿からの消失半減期と酷似した 9.6 ± 3.5 時間であった。

表 5 乳牛にデキサメタゾン 40 µg/kg 体重を静脈内投与したときの乳汁及び血漿中のデキサメタゾン濃度 (Intervet, 1989)

投与後時間 (時間)	デキサメタゾン濃度 (ng/cm ³)-平均値±SD	
	血漿	乳汁
0	0.22±0.16	0.01±0.006
8	6.23±0.34	3.96±1.29
24	2.39±0.71	0.82±0.50
32	1.29±0.31	0.58±0.65
48	0.48±0.18	1.02±0.37

他の試験 (Toutain et al., 1982) では、牛(4頭)にデキサメタゾン 0.1 mg/kg を静脈又は筋肉内投与した。血液サンプルは投与 1、2、4、8、16、30 分及び 1、2、4、6、8、10、12、24、48、72 時間後に採取された。副腎皮質刺激ホルモン反応試験及び血漿中デキサメタゾン濃度へのデキサメタゾンの影響は、HPLC によって測定された。

静脈内投与後の血漿中デキサメタゾン濃度を時間に対して片対数プロットしたところ、 $t_{1/2\alpha}$ が 8.06 分、 $t_{1/2\beta}$ が

5.5 時間からなる 2 相性の消失パターンを示した。分布容積 (V_D) は 1.18 L/kg であった。筋肉内投与後の最大血漿中濃度は投与約 4 時間後 ($T_{max} = 256$ 分) に到達した。生物学的利用効率は 67 % であり、 C_{max} は 42.8 ng/cm³、 $t_{1/2\alpha}$ が 94 分及び $t_{1/2\beta}$ が 5.7 時間であった。本剤の静脈及び筋肉内投与後の薬物動態パラメータは酷似している。

Seutter (1975) は、ヒトにおける副腎皮質ステロイドの代謝経路について再考察した。6-ヒドロキシデキサメタゾン は経口投与後の主要な代謝物であると考えられる。その生理学的性質は不明である。これは代謝物が十分量得られないことが主因である。

***in vitro* 及び *in vivo* におけるデキサメタゾンエステルの加水分解 (原文 p19)**

デキサメタゾンエステル類は *in vitro* 系及び *in vivo* においてエステラーゼにより効率的かつ速やかに加水分解される。この速やかな加水分解のため、異なるエステル製剤の投与により生じる可食組織中のデキサメタゾンの相対的組織残留濃度は、消失相において大きく変わらないと考えられる。

残留物蓄積の速度を左右する要因は投与部位からの吸収である。その値が様々なエステル間で異なることは明らかである。

***in vitro* におけるデキサメタゾンの加水分解 (原文 p.19)**

デキサメタゾンはしばしばエステルの形で投与される (例: 21-イソニコチン酸エステル、-リン酸二ナトリウム、-トリメチル酢酸エステル、-ジメチル酪酸エステル、-フェニルプロピオン酸エステル)。グルココルチコイド活性の発現には、エステルの加水分解によるデキサメタゾンの放出が必要である。

加水分解反応の動態に関する試験は、21-イソニコチン酸エステルの加水分解速度に種差があることを示した。ウサギ及びラットの血清酵素はデキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステルを速やかに加水分解する (約 90 % が 10 分で加水分解され、 $t_{1/2} < 3$ 分に等しい) (Weisenberger, 1972)。ヒトの血清におけるイソニコチン酸エステルの加水分解速度は非常に遅い (加水分解 $t_{1/2} = 90 \sim 100$ 分)。この知見は動物実験をヒトへ外挿する際に特に重要となるが、同時に他の動物種間においても違いが生じることを示唆している (Weisenberger, 1972)。

デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは牛及び馬の血清によって速やかに加水分解される (Houghton, 1989) ように、デキサメタゾンジメチル酪酸エステルも牛の血漿によって速やかに加水分解される (Coert et al., 1988)。

***in vivo* におけるデキサメタゾンエステルの加水分解 (原文 p.19)**

すべての再考察した薬物動態試験において、デキサメタゾンそれ自体の測定は長期間作用型のエステル製剤の投与後に実施した特異的な免疫測定又は HPLC によって実施された。遊離型デキサメタゾンの存在は *in*

*vivo*においても加水分解が起こっている重要な証拠となる。Toutain 及び共同研究者(1982)によって得られた牛における薬物動態学的データは、この所見を更に裏付けるものである。彼らは牛における静脈内投与後の完全で速やかなイソニコチン酸エステルの加水分解を報告した。また、筋肉内投与後の遊離型デキサメタゾンとデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの吸収動態についての比較も行っている。最高濃度(C_{max})及び最高濃度到達時間(T_{max})の両方ががデキサメタゾン自体とそのエステルでは類似していることから、筋肉内投与後も同様に速やかに完全な加水分解が起こる可能性が高い。

デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは細胞内又は循環系への侵入時に速やかに加水分解される。Opticortenol—デキサメタゾントリメチル酢酸エステルを含む市販品である—を乳牛(ホルスタインフリージアン、4頭)に二回に分けて筋肉内投与とした(20 mg デキサメタゾン/投与と同等の投与量、つまり約 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の投与量に相当する)。投与 4 時間後では総血漿中放射能の 1.2 %がエステル型であった(Ciba Geigy, 1987)。

豚における[1,2- ^3H]-デキサメタゾントリメチル酢酸エステルを用いた試験は、血液中のデキサメタゾントリメチル酢酸エステル濃度が極端に低値であることを示した。これはデキサメタゾンの放出を伴う速やかなエステルの加水分解(投与 4 時間後では血漿中放射能の < 1 %がデキサメタゾントリメチル酢酸エステル由来であった)による。これは馬及び牛での *in vivo* での所見と合致するものである(Houghton, 1989)。

2 頭の馬に[^3H]-デキサメタゾントリメチル酢酸エステルが筋肉内投与された(Horner, 1991)。投与量は 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、サンプルは投与-1.5、-0.5、0、1、2、4、8、12、24、36、48、72、86、120、168、240、312、384 及び 504 時間後に採取された。尿サンプルも 24 時間尿として採取された。デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは *in vivo* では血液中で速やかに加水分解された。投与 4 時間後では総血漿中放射能の 1.2 %がエステル型であった。

これらの報告は、試験されたすべてのデキサメタゾンエステルが血液中にデキサメタゾンを放出するべく速やかに加水分解されるらしいことを示している。したがって、投与されるエステル製剤に関係なく、異なる組織内の残留濃度の比が消失相の間は一定である可能性が高い。

結論(原文 p.20)

エステル製剤は速やかかつ効率的にデキサメタゾンへと加水分解される。

親化合物に加え、デキサメタゾングルクロナイド及び 6 β -ヒドロキシデキサメタゾンはラット、豚、馬において主要な尿中代謝物であった。C6-水酸化は副腎皮質ステロイドのステロイド活性の大幅な減少につながる。

in vivo では大量のトリチウム交換により、 ^3H -デキサメタゾンをを用いた食用動物における総残留物試験には間違いが起こりやすい。従って、残留物マーカーとして親化合物であるデキサメタゾンの組織からの消失を評価することは理に適っていると思われる。

組織内残留消失試験(原文 p.20)

概要(原文 p.20)

トリチウム標識化合物の使用に基づいたデキサメタゾンの組織内残留消失試験は、ラットへの筋肉内投与後 4 日時点で大量のトリチウム交換が体内水分と[1,2,4-³H]-デキサメタゾンで起こるという最近の Stewart et al. (1992)による試験結果により、信用に疑いが生じている。

この所見に加えて、長期間にわたる組織中での消失を評価するために必要な低濃度のデキサメタゾンを分析するための確実な分析手法がないこともあり、本剤の信頼性のある動物組織中消失に関するデータは欠落している。この事実はこのように定評があり広く使われている薬では意外に見えるかもしれないが、一般に使用されている比較的低い投与量において信頼性のある結果を出せる分析手法の登場はごく最近のことであった。

よって 2 つの独立した最近の試験のみが考察されており、またここに記された主要なデータは Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH International, Ingelheim, Germany (P. Bette and H. Hummelt, 1993) 及び Intervet International B. V., Boxmeer, The Netherlands (Intervet) (A. Coert, 1993)によって提供された予備段階の結果である。

牛(原文 p.20)

去勢雄牛 2 頭(体重 227 及び 454 kg)はそれぞれ 1 日当たり 5 及び 20 mg のデキサメタゾンを 7 日間にわたって静脈内投与され、最終投与 24 時間後にと殺された。摘出された肝臓及び後四半部の筋肉組織の分析は HPLC-紫外線検出を用いて行われた。低用量及び高用量を投与された動物の肝臓における平均デキサメタゾン残留濃度と標準偏差(SD)は、それぞれ 29.2 ± 2.6 及び 69.5 ± 3.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。筋肉組織では、本マトリックスの分析手法の検出限界である 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の濃度を超えるデキサメタゾンは検出されなかった(McLauchlin and Henion, 1990)。

5.5~9 カ月齢のホルスタイン、ダッチフリージアン及び Meuse-Rhine-Yssel(MRY)の交雑種又は **MR_Y***の純血種の牛 12 頭(一群雌雄各 2 頭、体重 135~250 kg)の頸部にデキサメタゾンリン酸二ナトリウム(Dexadreson、6 mg/100 kg 体重)の水溶液を筋肉内投与した。血液サンプルを投与 15 分後に採取し、と殺時に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び投与部位のサンプルを採取した。血漿及び組織サンプルは HPLC-MS により分析された。表 6 に結果を示した。

*原文では"pure bred MYR"となっているが、MR_Yの誤表記ではないかと思われる。

表 6 雌子牛及び雄子牛にデキサメタゾンリン酸二ナトリウム(Dexadreson) 60 µg/kg を筋肉内投与したときの組織中デキサメタゾン濃度(µg/kg) (A.Coert, 1993)

組織	1 日目	2 日目	4 日目
筋肉	3.25	0.72	<0.5**
肝臓	127.0	15.7	2.59
腎臓	76.4	12.6	0.87
脂肪	1.2	<0.5**	<0.5**
投与部位*	7.35	3.74	2.99

幾何平均、定量限界 (LOQ) を下回る値は LOQ として計算に用い、算出された平均残留濃度は“< 値”として記された (括弧内の数値は LOQ を上回ったサンプルの数)

*注射部位毎に検出されたデキサメタゾンエステル総量(µg)

**すべての値が、本分析手法における LOQ を下回ったときは、筋肉、腎臓及び脂肪では 0.5 µg/kg、肝臓では 2.5 µg/kg とした。

5～9 カ月齢のホルスタインとダッチフリージアン之交雑種又は **MR_Y***の純血種の牛 16 頭(一群雌雄各 2 頭、体重 160~240 kg)の頸部にデキサメタゾンリン酸二ナトリウム水溶液を溶媒とした結晶性デキサメタゾンフェニルプロピオン酸エステル水性懸濁液(Dexafort, 6 mg デキサメタゾン/100 kg 体重に相当)を筋肉内投与した。血液サンプルを投与 30 分後に採取し、と殺時に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び投与部位のサンプルを採取した。血漿及び組織サンプルは HPLC-MS により分析された。表 7 に結果を示した。

*原文では“pure bred MYR”となっているが、MR_Yの誤表記ではないかと思われる。

表 7 雌子牛及び雄子牛にデキサメタゾンリン酸二ナトリウム水溶液を溶媒とした結晶性デキサメタゾンフェニルプロピオン酸エステル水性懸濁液(Dexadreson) 60 µg/kg を筋肉内投与したときの臓器中デキサメタゾン濃度(µg/kg) (A.Coert, 1993)

組織	8 日目	16 日目	32 日目	48 日目
筋肉	<0.5**	<0.5**	nd	nd
肝臓	16.2	3.9	na	na
腎臓	12.6	1.2	na	na
脂肪	<0.5**	<0.5**	nd	nd
投与部位*	114.1	19.2	na	na

幾何平均、定量限界 (LOQ) を下回る値は LOQ として計算に用い、算出された平均残留濃度は“< 値”として記された (括弧内の数値は LOQ を上回ったサンプルの数)

*注射部位毎に検出されたデキサメタゾンエステル総量(µg)

**すべての値が本分析手法における LOQ を下回ったときは、筋肉、腎臓及び脂肪では 0.5 µg/kg、肝臓では 2.5 µg/kg とした。

nd=測定不能、na=該当なし

5.5～9カ月齢のホルスタインとダッチフリージアン之交雑種又はMRY*の純血種の牛16頭(一群雌雄各2頭、体重160～220kg)頸部に結晶性デキサメタゾンジメチル酪酸エステル(Dexamedium、1.7mgデキサメタゾン/100kg体重に相当)の水性懸濁液を筋肉内投与した。血液サンプルを投与24時間後に採取し、と殺時に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び投与部位のサンプルを採取した。血漿及び組織サンプルはHPLC-MSにより分析された。表8に結果を示した。

*原文では“pure bred MYR”となっているが、MRYの誤表記ではないかと思われる。

表8 雌子牛及び雄子牛に結晶性デキサメタゾンジメチル酪酸エステル水性懸濁液(Dexamedium)としてデキサメタゾン17µg/kgを筋肉内投与したときの臓器中デキサメタゾン濃度(µg/kg)(A.Coert, 1993)

組織	6日目	12日目	24日目	36日目
筋肉	<0.5**	<0.5**	nd	nd
肝臓	7.89	5.09	na	na
腎臓	6.31	2.67	na	na
脂肪	<0.5**	<0.5**	nd	nd
投与部位*	114.2	32.2	na	na

幾何平均、定量限界(LOQ)を下回る値はLOQとして計算に用い、算出された平均残留濃度は“<値”として記された(括弧内の数値はLOQを上回ったサンプルの数)

*注射部位毎に検出されたデキサメタゾンエステルの総量(µg)

**すべての値が本分析手法におけるLOQを下回ったときは、筋肉、腎臓及び脂肪では0.5µg/kg、肝臓では2.5µg/kgとした。

nd=測定不能、na=該当なし

約7カ月齢の交雑種の牛16頭(一群雌雄各2頭、体重170～230kg)の頸部に結晶性デキサメタゾン21-ニコチン酸エステル水性懸濁液(Voren®、2mgデキサメタゾン/100kg体重に相当)を筋肉内投与した。血液サンプルを投与3時間後に採取し、と殺時に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び投与部位のサンプルを採取した。血漿及び組織サンプルはHPLC-MSにより分析された。表9に結果を示した。

表 9 子牛に結晶性デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステル水性懸濁液 (Voren 懸濁液)としてデキサメタゾン 20 µg/kg を単回筋肉内投与したときの臓器中デキサメタゾン濃度 (µg/kg) (P. Bette and H. Hummelt, 1993)

組織	4 日目	8 日目	16 日目	28 日目
筋肉	<0.6 (2)	<0.5**	<0.5**	nd
肝臓	9.53 (4)	4.22 (4)	1.97 (2)	na
腎臓	5.58 (4)	2.94 (4)	0.88 (3)	na
脂肪	<0.5**	<0.5**	<0.5**	nd
投与部位*	144.87 (4)	57.09 (4)	65.44 (4)	2.62 (3)

幾何平均、定量限界 (LOQ) を下回る値は LOQ として計算に用い、算出された平均残留濃度は“<値”として記された (括弧内の数値は LOQ を上回ったサンプルの数)

*注射部位毎に検出されたデキサメタゾンエステルの総量 (µg)

**すべての値が本分析手法における LOQ を下回ったときは、筋肉、腎臓及び脂肪では 0.5 µg/kg、肝臓では 2.5 µg/kg とした。

nd=測定不能、na=該当なし

3~7 歳の体重 450~650 kg のホルスタインとダッチフリージアン之交雑種及びホルスタインと MRV の交雑種泌乳牛 8 頭 (一群低泌乳量個体及び高泌乳量個体各 2 頭) の頸部に結晶性デキサメタゾンリン酸二ナトリウム水溶液 (6 mg デキサメタゾン/100 kg 体重に相当) を筋肉内投与した。血液サンプルを投与 15 分後に採取し、また乳汁サンプルも 1 日毎に採取した。血漿及び乳汁サンプルは HPLC-MS により分析された。表 10 に結果を示した。

表 10 泌乳牛に結晶性デキサメタゾンリン酸二ナトリウム水溶液 (Dexadreson) としてデキサメタゾン 60 µg/kg を単回筋肉内投与したときの乳汁中デキサメタゾン濃度 (µg/mL) (A.Coert, 1993)

投与後時間 (搾乳*)	平均 (ng/ml)	LOQ を上回るサンプル数*
0 (対照)	<0.25	0
1	6.91	8
2	1.7	8
3	1.13	8
4	0.31	8
5	0.29	1
6	<0.25	0
7	<0.25	0
8	<0.25	1

*搾乳時間のことも考えられる。

本分析手法における乳汁サンプルの定量限界 (LOQ) は 0.25 µg/kg。幾何平均値、LOQ を下回る値は LOQ として計算に用い、算出された平均残留濃度は“< 値”として記された (括弧内の数値は LOQ を上回ったサンプルの数)。

約 8 歳の体重 570～780 kg ホルスタインとダッチフリージアン之交雑種の泌乳牛 8 頭 (泌乳後期の低泌乳量個体 4 頭、泌乳初期の高泌乳量個体 4 頭) の頸部に結晶性デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステル水性懸濁液 (Voren®, 2 mg デキサメタゾン/100 kg 体重に相当) を筋肉内投与した。血液サンプルを投与 3 時間後に採取し、また乳汁サンプルを朝と午後の 1 日 2 回採取した。血漿及び乳汁サンプルは HPLC-MS により分析された。表 11 に結果を示した。

表 11 泌乳牛に結晶性デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステル水性懸濁液 (Voren 懸濁液) としてデキサメタゾン 20 µg/kg を単回筋肉内投与したときの乳汁中デキサメタゾン濃度 (µg/mL) (P. Bette and H. Hummelt, 1993)

投与後時間 (時間)	平均 (ng/mL)	LOQ を上回るサンプル数*
0	<0.25	0
1	<0.45	5
8	0.39	8
24	<0.45	7
32	<0.32	5
48	<0.26	2
56	<0.25	0
72	<0.25	0
80	<0.25	0
96	<0.25	0
104	<0.25	0

*本分析法における乳汁サンプルの定量限界 (LOQ) は 0.25 µg/kg である。幾何平均値、LOQ を下回る値は LOQ として計算に用い、算出された平均残留濃度は“< 値”として記された。

豚 (原文 p.24)

約 3.5 カ月齢のラージホワイトの豚 16 頭 (一群雌雄各 2 頭、体重約 40 kg) の頸部に結晶性デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステル水性懸濁液 (Voren®, 10 mg デキサメタゾン/100 kg 体重に相当) を筋肉内投与した。血液サンプルを投与 3 時間後に採取し、と殺時に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、皮膚及び投与部位のサンプルを採取した。血漿及び組織サンプルは HPLC-MS により分析された。表 12 に結果を示した。

表 12 豚に結晶性デキサメタゾン 21-イソニコチン酸エステル水性懸濁液 (Voren 懸濁液)としてデキサメタゾン 100 µg/kg を単回筋肉内投与したときの組織中デキサメタゾン濃度 (µg/kg) (P. Bette and H. Hummelt, 1993)

組織	4 日目	8 日目	16 日目	28 日目
筋肉	<0.5**	<0.5**	<0.5**	nd
肝臓	<2.5**	<2.5**	<2.5**	na
腎臓	<0.5**	<0.5**	<0.5**	na
脂肪	<0.5**	<0.5**	<0.5**	nd
投与部位*	247.1(4)	119.5 (4)	7.14 (4)	0.47 (2)

幾何平均、定量限界 (LOQ) を下回る値は LOQ として計算に用い、算出された平均残留濃度は“<値”として記された (括弧内の数値は LOQ を上回ったサンプルの数)

*注射部位毎に検出されたデキサメタゾンエステルの総量 (µg)

**すべての値が本分析手法における LOQ を下回ったときは、筋肉、腎臓及び脂肪では 0.5 µg/kg、肝臓では 2.5 µg/kg とした。

nd=測定不能、na=該当なし

約 4 カ月齢のヨークシャーとラージホワイトの交雑種の豚 16 頭 (一群去勢雄及び雌各 2 頭、体重約 70 kg) の頸部にデキサメタゾンリン酸二ナトリウム水溶液 (Dexadreson, 6 mg/100 kg 体重) を筋肉内投与した。血液サンプルを投与 15 分後に採取し、と殺時に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び投与部位のサンプルを採取した。血漿及び組織サンプルは HPLC-MS により分析された。表 13 に結果を示した。

表 13 豚にデキサメタゾンリン酸二ナトリウム (Dexderson) 60 µg/kg を筋肉内投与したときの組織中デキサメタゾン濃度 (µg/kg) (A. Coert, 1993)

組織	1 日目	2 日目	4 日目
筋肉	<0.5**	<0.5**	<0.5**
肝臓	<2.5**	<2.5**	<2.5**
腎臓	<0.5**	<0.5**	<0.5**
脂肪	<0.5**	<0.5**	<0.5**
投与部位*	BLQ	BLQ	BLQ

幾何平均、定量限界 (LOQ) を下回る値は LOQ として計算に用い、算出された平均残留濃度は“<値”として記された (括弧内の数値は LOQ を上回ったサンプルの数)

* どの投与部位でもデキサメタゾンエステルは検出されなかった。すべての値は LOQ を下回った (BLQ)。

**すべての値が本分析手法における LOQ を下回ったときは、筋肉、腎臓及び脂肪では 0.5 µg/kg、肝臓では 2.5 µg/kg とした。

これまでに得られた結果は以下のことを示唆している。

- 脂肪においてはどの時点においてもデキサメタゾン残留物は検出できない。
- 残留物マーカーは乳汁及び筋肉からは迅速に消失する。
- 消失速度が最も遅い組織は肝臓である。よって肝臓が標的組織であるといえる。

組織内残留物の分析手法(原文 p.26)

概要(原文 p.26)

ヒト及び家畜の治療においてデキサメタゾンの使用が普及していることから、様々なマトリックス内のデキサメタゾン及び関連する副腎皮質ステロイドを測定するための手法は豊富にある。これらの多くは食品における残留物分析に対する効果が限られている。手法としてはマトリックス中の遊離型デキサメタゾン濃度を測定するか、又はサンプルをβ-グルクロニダーゼで加水分解した後で遊離及び抱合型のデキサメタゾン含有量の合計を測定するかのいずれかである。

様々な動物の組織に使用できる十分に確立された分画抽出法は 3 つに限られているが、文献には色々な生体マトリックスに応用できるような検出感度や耐久性を兼ね備えた沢山の手法が掲載されている。よってこれらの潜在的に有用性があるかもしれない手法は、デキサメタゾンの分析的手順のレビューに含められた。

放射免疫測定(原文 p.26)

ピコグラムレベルでの検出感度を備えている放射免疫測定法が開発されているが、その検出感度はマトリックスによって異なる。十分量の標準抗体を定期的を取得することが難しいことから、監視を目的とした放射免疫測定の常用は実用的ではないことが示唆されている(Bitte 1993a)。しかしながら 1 mL の抗血清は 5×10^5 回の試験を行うのに十分であり、もし仮にデキサメタゾンの定期モニタリングが必要であることが示されることがあるならば、化学的手法による裏付けを必要とするが、免疫測定に基づいた一次評価は望ましい検出感度を出すことができると考えられる。

生物学的試験(原文 p.26)

例えばニワトリの成長抑制のような生物学的試験は明確さに欠ける。

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(原文 p.26)

紫外線検出に基づいた HPLC システムは、最大残留基準値(MRL)で定められた濃度域でデキサメタゾンを測

定するのに感度が足りないとされている(Bette, 1993a)。それにもかかわらず、牛におけるデキサメタゾンのモニタリングをするために紫外線検出を用いた順相クロマトグラフ分離に基づいた HPLC の手法の開発に成功した。サンプルのクリーンアップは三相抽出系での選択的分離を必要とする。筋肉組織においては 4 µg/kg、肝臓では 10 µg/kg を上回るデキサメタゾンの測定が可能であり、これらはそれぞれのマトリックスの本手法における定量限界である(MacLauchlin and Henion, 1990)。デキサメタゾンのモニタリングの必要が生じた場合、米農務省(USDA)の食品安全検査局(FSIS: Food Safety and Inspection Service)が用いる手法はこの Maclauchlin と Henion の文献に基づく(Ellis, 1991)。この手法は治療上の容量を超過して使用された場合のデキサメタゾンのモニタリングには十分であると見なされる。

デキサメタゾンの分離に固相サンプルクリーンアップ及び逆相 HPLC を用いる類似した手法の規定検出レベルは筋肉、腎臓、肝臓及び脂肪において 10~100 µg/kg である。内部標準物質としてメチルプレドニソロンを用いる(Sharan et al., 1989)。

最近発表された手法は、酢酸銅を触媒として用いた 21-ヒドロキシコルチステロイドからグリオクサルへの酸化に続く 1,2-ジアミノ-4,5-メチレンジオキシベンゼンとの凝縮による強い蛍光を発する生成物の産生を利用する。これらの生成物は蛍光検出を用いた HPLC によって手軽に分離及び同定がなされる。これまでにこの手法は血清に関してのみ有効性が確認されている(Yoshitake et al., 1989)。

ガスクロマトグラフィー-質量分析(GC-MS)(原文 p.27)

ガスクロマトグラフィー-負イオン化学イオン化質量分析法)を併用した血漿、滑液及び組織中のデキサメタゾンの迅速且つ高感度な定量方法が Girault et al, (1990)によって開発された。デキサメタゾンの tri-トリメチルシリル誘導体は、 m/z 466 で強いフラグメントイオンを示し、検出限界 0.1 ng/mL を示した。内部標準物質としてフルメタゾンが用いられた。しかしながら、本分析法の有効性の確認過程において、一貫して単一の及び安定したデキサメタゾン誘導体の再現性のある生成が不可能であったことから、食品の分析手法として本手法を応用することは失敗に終わった(Bette, 1993a)。

21-ヒドロキシコルチコステロイドの定量法の多くは、メチルヒドロキシラミンによるケトン基の保護に続くテトラメチルシリル誘導体(TMS)によるヒドロキシル基の保護に基づく。単一イオンモニタリング法での GC-MS 定量は、尿及び血漿中の低い µg/kg オーダーの副腎皮質ステロイドの検出及び定量を可能にする。これらの手法は、様々な動物組織中のデキサメタゾン定量での有効性は確認されていない。しかし、これらの手法は検出感度の高さを示しており、様々な規制試験機関で採用される可能性がある(Yap et al., 1992)。

高速液体クロマトグラフィー-質量分析(HPLC-MS)(原文 p.27)

馬の血漿及び尿中において、いくつかの重要な副腎皮質ステロイドがマイクロ液体クロマトグラフィー-質量分析(micro-LC-MS)によって定量された。血漿及び尿はエーテル、メチレンクロライド及びイソプロパノールの混合液を用いて抽出され、初期サンプルのクリーンアップは TLC によって行われた。最終サンプルのクリーンアップ

は micro-LC-MS により行われ、カラム溶離液は直接質量分析器に導入された。この高感度な手法は、先の章で議論された馬におけるデキサメタゾンの代謝を究明する際に使われた (Skrabalak et al., 1984)。

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH International, Ingelheim, Germany (BIV-I) 及び Intevent International B. V., Boxmeer, The Netherlands (Intervet) により分析法が開発された。HPLC-MS (サーモスプレーインターフェース法、陽イオン検出) によって組織、乳汁及び血漿中のデキサメタゾン残留物を定量する。本分析法は特異性、真度、精度並びに定量及び検出限界を測定することにより有効性が確認されている。この方法は行政監督の推奨される分析法として挙げられている (Bette, 1993a)。

本分析法の有効性は、牛の腎臓、肝臓、筋肉、脂肪、血漿及び乳汁並びに豚の皮膚に対して確認された。更に、豚及び馬の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血漿に対しての本手法の適用性も同様に確認された。

本分析法は定量限界レベルで、対照マトリックス中のデキサメタゾンに関して特異的であった。それらの値は肝臓において 2.5 ng/g 並びにその他の組織及び血漿において 0.5 ng/g 又は ng/mL であった。乳汁については 0.25 ng/mL であった。表形式にまとめた本手法の実績特性を表 14 に示した。

表 14 動物の組織及び乳汁中のデキサメタゾンの定量における HPLC-MS 手法の実績データ

牛の組織、乳汁及び血漿並びに豚の皮膚

マトリックス	日内真度 %	日間真度 %	精度 %	再現性 %
筋肉	92-101	90-104	5-19	7-26
肝臓	90-107	94-109	5-18	7-31
腎臓	90-110	96-108	4-13	3-14
脂肪	94-106	92-108	6-12	2-31
乳汁	91-104	95-110	5-25	4-18
血漿	79-114	93-113	4-12	7-18
豚の皮膚	83-103	77-104	5-31	6-27

その他の動物種・同時再現性の結果

マトリックス	豚		馬	
	真度%	精度%	真度 %	精度 %
筋肉	96-118	6-13	82-105	5-28
肝臓	92-103	8-18	89-116	6-20
腎臓	95-112	5-12	89-112	9-18
脂肪	94-106	11-24	91-111	5-13
血漿	79-114	3-8	84-105	5-17

要約すると、この分析法が様々な特定の食品中のデキサメタゾン残留物の定量法として信頼性があることが証

明された。

評価(原文 p.28)

デキサメタゾンエステル類は *in vitro* 系及び *in vivo* の両方においてエステラーゼによって極めて効率的かつ速やかに加水分解される。よってエステル製剤投与後の可食組織中の相対的デキサメタゾン残留濃度は、エステルの投与部位からの生物学的利用効率に依存する。しかしながら、投与部位からのエステルの吸収速度はエステル製剤ごとに異なり、吸収速度がデキサメタゾンの利用率を決定する要因となる。

投与後のある時点において、投与部位でのデキサメタゾン濃度は使用されたデキサメタゾンエステルの種類に依存し、その濃度は製剤が完全に吸収されるまでの間、同じ時点における他のすべての可食部位における濃度をはるかに超えるレベルとなる。

トリチウム標識デキサメタゾンが *in vivo* でトリチウム交換の影響を受けるという最近の知見から、1992 年以前の放射性標識を用いた研究を根拠としたすべての残留消失データに検討の余地が生じた。従って、デキサメタゾン及びそのエステルの残留消失試験のデータはごく限られている。スポンサーにより、牛及び豚組織中の様々なエステル類の消失に関する最新のデータが提供された。結果によると、エステル製剤の違いはるデキサメタゾン消失速度の有意な差につながる。

牛及び豚における結果は以下のことを示した。

- デキサメタゾン残留物は筋肉及び牛の乳汁から迅速に消失する。
- 脂肪中のデキサメタゾンエステル類の残留の可能性についての試験は、実施されていないが、残留物は脂肪中に遊離型では存在しない。
- 肝臓からのデキサメタゾン残留物の消失が最も遅く、よって肝臓が標的組織である。

デキサメタゾン自体の抱合体を除き、調査したすべての動物種における主要な代謝排泄経路は、ステロイド環の C6 位の水酸化で始まる。主要でない代謝経路と共にこの反応は、副腎皮質ホルモン活性の大幅な減少をもたらす。設定された低い最大無作用量(NOEL)は、酸化代謝物不在下における遊離型薬物の薬理活性に基づく。従って、親化合物であるデキサメタゾンがマーカー残留物として提案された。

HPLC-MS によるデキサメタゾン定量法は肝臓に関しては 2.5 µg/kg、腎臓及び筋肉に関しては 0.5 µg/kg 並びに乳汁に関しては 0.25 µg/kg の下限定量限界で利用可能である。

最大残留基準値(原文 p.29)

委員会によって設定された親薬物の一日摂取許容量(ADI)0~0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重に基づき、親薬物の許容される一日摂取量は 0.9 μg である。

委員会は親薬物の値として表した場合の最大残留基準値(MRLs)として、牛及び豚の筋肉及び腎臓に関しては 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓に関しては 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 並びに牛の乳汁に関しては 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とすることを推奨する。

これらの MRLs の値並びに 1 日摂取量として筋肉 300 g、肝臓 100 g、腎臓 50 g、脂肪 50 g 及び乳汁 1.5 L を用いると、デキサメタゾンの理論最大摂取量は 0.875 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。

デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1994）

試験の種類		結果
その他	ADI	一日摂取許容量(ADI): 0~0.015 µg/kg 体重 親薬物の許容される一日摂取量: 0.9 µg
	MRL	牛及び豚の腎臓: 0.5 µg/kg 牛及び豚の肝臓: 2.5 µg/kg 牛の乳汁: 0.3 µg/kg
	理論最大摂取量	理論最大摂取量: 0.875 µg/日 MRL と、1 日摂取量(筋肉 300 g、肝臓 100 g、腎臓 50 g、 脂肪 50 g 及び乳汁 1.5 L)に基づく

該当する毒性試験の記載なし。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADI	Acceptable Daily Intake	一日許容量
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
DPM	Disintegration Per Minute	壊変毎分
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
FSIS	Food Safety and Inspection Service	食品安全検査局
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量 分析
GI	Gastrointestinal	胃腸の
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・ 質量分析
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬 専門家会議
LOQ	Limit of Quantification	定量限界
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
MRY	Meuse-Rine-Yssel	訳語なし
m/z	mass-to-charge ratio	質量電荷比
NOEL	No Observable Effect Level	最大無作用量
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
TMS	Tetramethylsilane	テトラメチルシラン
T _{max}	Maximum Drug Concentration Time	最高濃度到達時間

略称	正式名称(英語)	日本語訳
USDA	United States Department of Agriculture	米農務省
WHO	World Health Organization	世界保健機関
i.m.	intramuscular	筋肉内投与
i.p.	intraperitoneal	腹腔内投与
i.v.	intravenous	静脈内投与
micro-LC-MS	micro-Liquid Chromatography-Mass Spectrometry	マイクロ液体クロマトグラフィー-質量分析
s.c.	subcutaneously	皮下投与
$t_{1/2}$	half-life period	消失半減期

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 1997

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013632.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Dexamethasone, Summary Report (1), 1997

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1997) 目次

残留物について (Residues File)	71
デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1997)	72
略称	72

原文 目次

原文ページ

デキサメタゾン サマリーレポート(1)1

残留物について3

DEXAMETHAZONE SUMMARY REPORT (1)1

Residues File3

動物用医薬品委員会

デキサメタゾン

サマリーレポート(1)

1. デキサメタゾンは、ヒト及び動物用医薬品として長年使用されているグルココルチコイドヒドロキシコルチゾンの合成アナログである。デキサメタゾンは、遊離アルコール又はエステルで利用可能であり、反芻動物の代謝性疾患(例: ケトosis)及び多くの動物種の炎症性疾患の治療に使用されている
2. トキシコキネティクス試験において、イヌ及びラットの筋肉内投与後の全身性吸収は速やかであり、ピークの血漿中濃度はそれぞれ30分及び6時間後に得られた。速やかに尿及び糞中に排泄される。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る。ラット及びヒトにおける生体内変化は類似しており、6-ヒドロキシデキサメタゾン及び2-ジヒドロキシデキサメタゾンへの水酸化が主に関係している。
3. 短期毒性試験におけるイヌ及びラットへのデキサメタゾンの反復経口投与後の標的臓器は胸腺及び副腎であった。血漿中の副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲンは低下したが、脂質濃度は増加した。デキサメタゾンを100 µg/kg体重/日まで90日間経口投与されたラットにおいて、胸腺退縮(thymus involution)及び副腎の形態学的変化(morphological changes)がおこった。無作用量(NOEL)は3 µg/kg体重/日であった。この用量では白血球数がわずかに減少した。デキサメタゾンを4 µg/kg体重/日まで7日間経口投与したとき、コルチコステロン濃度は最高投与群で減少した一方、肝臓のチロシンアミノトランスフェラーゼの増加が認められた。無作用量(NOEL)は1.5 µg/kg体重/日であった。
4. マウス、ラット及びウサギを用いた催奇性試験では、胎児体重の減少とともに着床前及び着床後胚死亡の増加がおこった。これらの試験では、母動物毒性用量においてのみ多くの奇形が認められた。発生毒性における全体的な無作用量(NOEL)は、ラットの試験から得られた胎児毒性(10 µg/kg体重/日)を根拠とした。
5. デキサメタゾンに関して細菌及び哺乳類細胞を用いた*in vitro*の遺伝子突然変異試験が実施され、結果は陰性であった。*in vivo*のマウスを用いた小核試験でも結果は陰性であった。デキサメタゾンに関する発がん性試験は実施されていないが、変異原性試験における陰性結果及び**既知***の発がん物質との構造的

類似性の欠如をかんがみると、発がん性試験は不要と考えられる。

※原文ではknow となっているが、known の間違いと考えた。

6. ラットにおけるチロシンアミノ基転移酵素の誘導に関する無作用量(NOEL) 1.5 µg/kg体重/日及び安全係数100を適用し、一日摂取許容量(ADI)は0~0.015 µg/kg体重/日と算出された。
7. 残留試験から、異なるエステル製剤ではデキサメタゾンの残留消失率が異なることが示された。しかし、牛及び豚における試験では、デキサメタゾン残留物が筋肉及び乳汁から速やかに消失することが示されている。脂肪中の残留物は遊離型では検出されず、肝臓での消失率は最も緩慢であった。そのため、肝臓が標的臓器と考えられる。
8. すべての種におけるデキサメタゾンの主要代謝排泄経路は、ステロイド環の6-位の水酸化である。抱合体もまた形成され、これらの代謝経路は副腎皮質ホルモン活性の急速で広範囲な損失をもたらす。したがって、親デキサメタゾンはマーカー残留物として提案される。残留物分析に関しては、すべての抱合体が親化合物(parent drug)に変換されることを確かめるため、抽出物の酵素処理が必要である。

9. 一日摂取許容量(ADI) 0~0.015 µg/kg体重/日に基づき、親化合物*の一日摂取許容量は0.9 µg/日である。このこと及び残留消失データから、以下の最大残留基準値(MRLs)が牛、馬及び豚に適用できる。

筋肉 0.5 µg/kg

肝臓 2.5 µg/kg

腎臓 0.5 µg/kg

乳汁 0.3 µg/kg

脂肪に関しては不十分な情報があるが、遊離化合物の残留物は脂肪中では検出できないことから、最大残留基準値(MRL)は不要である。これら最大残留基準値(MRLs)に基づき、食品パッケージ中に存在するデキサメタゾン残留量はこの一日摂取許容量(ADI)を超えることはないであろう。

※原文ではdnigであったが、drugの間違いとして訳した。

10. 分析における定量下限は、最大残留基準値と同じである。したがって、提案された最大残留基準値(MRL)は、Volume VIの要件に従ってこれら最大残留基準値(MRL)を考慮するルーチン分析法が十分検証され利用可能になるまでの暫定である。この暫定的最大残留基準値(MRL)値は1997年1月1日まで有効である。下記記載のとおり、必要とされる情報は1996年1月1日までに提出されるべきこととする。

質問事項

残留物について(Residues File)

1. 最大残留基準値(MRL)は分析法の定量下限で設定される。申請者はVolume VIの要件に従って、各組織の最大残留基準値(MRL)を下回る定量下限を有する適切な残留物サーベイランス方法を提供するものとする。

デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1997）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
亜急性経口毒性	イス、ラット		標的臓器は胸腺及び副腎。血漿中の副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲンの低下、脂質濃度増加。
90日間亜急性経口毒性	ラット	100 µg/kg 体重/日まで	NOEL=3 µg/kg 体重/日 胸腺退縮及び副腎の形態学的変化並びに白血球数のわずかな減少
7日間亜急性経口毒性	ラット	4 µg/kg 体重/日まで	NOEL=1.5 µg/kg 体重/日 最高投与群でコルチコステロン量減少、肝臓のチロシンアミノトランスフェラーゼ増加。
発がん性試験			該当する記載なし
生殖毒性試験			該当する記載なし
催奇性試験	ラット		NOEL = 10 µg/kg 体重 胎児毒性
変異原性: 復帰突然変異試験	細菌及び哺乳類細胞		陰性
変異原性: 小核試験	マウス		陰性
その他	ADI		ADI=0~0.015 µg/kg 体重/日 ラットにおけるチロシンアミノ基転移酵素の誘導に関する NOEL=1.5 µg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用
	ADI		親化合物の一日摂取許容量=0.9 µg/日 一日摂取許容量(ADI)0~0.015 µg/kg 体重/日に基づく。
	MRL	牛、馬及び豚	最大残留基準値(MRL): 筋肉 0.5 µg/kg 肝臓 2.5 µg/kg 腎臓 0.5 µg/kg 乳汁 0.3 µg/kg 親化合物の一日摂取許容量=0.9 µg/日と残留消失データに基づく。脂肪に関しては MRL 不要。 上記 MRL に基づき、食品中の残留量は ADI(0.9 µg/日)を超えることはない。 なお、この暫定的最大残留基準値(MRL)値は 1997年1月1日まで有効である。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 1997

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013634.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Dexamethasone, Summary Report (2), 1997

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1997) 目次

残留物について (Residues File)	71
デキサメタゾンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1997)	72
略称	72

原文 目次

原文ページ

デキサメタゾン サマリーレポート(2)1

結論及び提言3

DEXAMETHASONE SUMMARYREPORT(2)1

Conclusion and recommendation.....3

動物用医薬品委員会

デキサメタゾン

サマリーレポート(2)

1. デキサメタゾンは、ヒト及び動物用医薬品として長年使用されているグルココルチコイドヒドロキシコルチゾンの合成誘導体である。デキサメタゾンは、遊離アルコール又はイソニコチン酸、リン酸塩、ジメチル酪酸又はフェニルプロピオン酸エステルで利用可能であり、反芻動物の代謝性疾患(例: ケトーシス)及び多くの動物種の炎症性疾患の治療に使用されている。デキサメタゾンは、通常馬、牛及び豚に20～60 µg/kgの用量で筋肉内又は静脈内投与される。
2. デキサメタゾンは動物用医薬品委員会(CVMP)によりすでに科学的に評価され、暫定的最大残留基準値(MRLs)が牛、豚及び馬科に採用されている。委員会規則(EC)No.1441/95に以下のように記載されている。

薬理学活性物質	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他規定
デキサメタゾン	デキサメタゾン	牛	2.5 µg/kg	肝臓、	暫定 MRLs は 1997年1月1日 まで有効
		豚	0.5 µg/kg	筋肉、	
		馬	0.5 µg/kg	腎臓	
		牛	0.3 µg/kg	乳汁	

3. トキシコキネティクス試験において、イヌ及びラットの筋肉内投与後の全身性吸収は速やかであり、ピークの血漿中濃度はそれぞれ30分及び6時間後に得られた。速やかに尿及び糞中に排泄される。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る。ラット及びヒトにおける生体内変化は類似しており、6-ヒドロキシデキサメタゾン及び2-ジヒドロキシデキサメタゾンへの水酸化が主に関係している。
4. イヌ(2又は8 mg/kg体重/日)を26週間経口投与、0又は0.125 mg/kg体重/日を6週間経口投与若しくは0、

0.040又は0.079 mg/kg体重/日を13週間筋肉内投与)及びラット(0又は0.050 mg/kg体重/日を6週間皮下投与、0、0.125、0.25又は0.4 mg/kg体重/日181～185日間を経口投与、0、0.040又は0.079 mg/kg体重/日を13週間皮下投与、0、0.0003、0.001、0.003、0.01、0.03又は0.1 mg/kg体重/日を90日間経口投与、0.0005、0.001、0.0015、0.002又は0.004 mg/kg体重/日を7日間経口投与)へのデキサメタゾンの反復投与では、標的臓器は胸腺及び副腎であった。血漿中の副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲンは低下したが、脂質濃度は増加した。ラットにデキサメタゾンを0.1 mg/kg/日まで90日間経口投与すると、胸腺退縮及び副腎の形態学的変化がみられた。無作用量(NOEL)は0.003 mg/kg体重/日であった。この用量では白血球数がわずかに減少した。ラットにデキサメタゾンを0.004 mg/kg/日まで7日間経口投与したとき、コルチコステロン量は最高投与群で減少したが、肝臓のチロシンアミノトランスフェラーゼは増加した。無作用量(NOEL)は0.0015 mg/kg/日であった。

5. マウス、ラット及びウサギによる催奇性試験(マウス: 6 mg/kg/日を皮下投与、ラット: 0、0.02、0.04又は0.079 mg/kg体重/日を皮下投与、0.25、1又は4 mg/kg体重/日を皮下投与、0、0.04又は0.079 mg/kg体重/日を皮下投与、0、0.002、0.004又は0.008 mg/kg体重/日を皮下投与、0、0.01、0.05、0.25又は1.25 mg/kg体重/日を経口投与、0、0.02、0.2又は1 mg/kg/日を経口投与、ウサギ: 0.025～1 mg/kg体重/日を筋肉内投与、0、0.04又は0.079 mg/kg体重/日を皮下投与)では、胎児体重の減少とともに着床前及び着床後胎死亡が増加した。これらの試験では、母動物毒性用量においてのみ奇形が認められた。発生毒性における無作用量(NOEL)は、ラットの試験から得られた胎児毒性(0.1 mg/kg体重/日)を根拠とした。
6. デキサメタゾンに関して細菌及び哺乳類細胞を用いた*in vitro*の遺伝子突然変異試験が実施され、結果は陰性であった。*in vivo*のマウスを用いた小核試験でも結果は陰性であった。デキサメタゾンに関する発がん性試験は実施されていないが、変異原性試験における陰性結果及び既知の発がん物質との構造的類似性の欠如をかながみると、発がん性試験は不要と考えられる。
7. ラットにおけるチロシンアミノ基転移酵素の誘導に関する無作用量(NOEL)0.0015 mg/kg体重/日及び安全係数100を適用し、一日摂取許容量(ADI)は0.000015 mg/kg/日と算出された。
8. 残留試験では、異なるエステル製剤ではデキサメタゾンの残留消失率が異なることが示された。しかし、牛及び豚における試験では、デキサメタゾン残留物が筋肉及び乳汁から速やかに消失することが示されている。脂肪中の残留物は遊離型では検出されず、肝臓での消失率は最も緩慢であった。そのため、肝臓が標的臓器と考えられる。
9. すべての動物種におけるデキサメタゾンの主要代謝排泄経路は、ステロイド環の6-位の水酸化である。抱合体もまた形成され、これらの代謝経路により副腎皮質ホルモン活性は急速で広範囲な損失をもたらす。したがって、親デキサメタゾンはマーカー残留物として提案される。
10. 0.06 mg/kg体重/日のデキサメタゾン(リン酸エステルとして)を乳牛(8頭)に筋肉内投与した後の乳汁中の平均残留量は、投与後初回搾乳時には7.03 µg/kgであったが、投与後3回目の搾乳時には1.25 µg/kgに

減少し、5回目の搾乳時には定量限界(0.25 µg/kg)未満であった。未経産牛及び若年雄牛に60 µg/kgのデキサメタゾン投与後の肝臓中の平均残留量は、投与1日後の127 µg/kgから投与2日後の16 µg/kg、投与4日後には2.6 µg/kg未満へと減少した。同じ期間における腎臓及び筋肉中の平均残留量は、腎臓では78 µg/kgから13 µg/kg、その後0.9 µg/kg未満に減少、筋肉では3.3 µg/kgから0.75 µg/kgへ、その後定量限界(0.5 µg/kg)未満へと減少した。残留物は脂肪では検出できなかった。投与4日後での残留物は、投与部位における残留物を除けばほとんどの組織で検出できなかった。投与部位においては、投与1日後で平均8 µg/kg、2日後で3.7 µg/kg、4日後で2.2 µg/kgに減少した。

11. 0.06 mg/kgのデキサメタゾン(リン酸エステルとして)を豚に筋肉内投与した後、投与1、2及び4日後に採取した全組織中の残留物は、定量限界(肝臓で2.5 µg/kg及び他の組織で0.5 µg/kg)未満であった。
12. 馬に0.06 mg/kgのデキサメタゾン(フェニルプロピオン酸として)を筋肉内投与し、投与6、12、24及び36時間後にと殺した。すべての肝臓、脂肪及び筋肉中の残留物は定量限界未満であった。投与6日後に採取された腎臓の3/4例で残留物が検出(平均値0.85 µg/kg)された。残留物は投与部位でもっとも長時間残留し、投与6日後の900 µg/kgから投与24日後の6.1 µg/kgへ減少した。
13. デキサメタゾン残留物測定のための分析法は、陽極フィラメントイオン化装置を有するサーモスプレーインターフェースを介した質量分析装置付きHPLCを用いた。同検出方法は欧州共同体における医薬品に関する規則(the Rules Governing Medicinal Products)のVolume VIに従って有効性が確認された。定量限界は、牛の乳汁に対しては0.25 µg/kg、牛の肝臓に対しては0.5 µg/kg、豚及び馬の肝臓に対しては1.0 µg/kg、牛、豚、及び馬の筋肉及び腎臓に対しては0.5 µg/kgであった。検出限界は、乳汁に関しては0.1 µg/kg、組織に関しては0.25 µg/kgであった。末梢循環に入るとデキサメタゾンエステル類は速やかに加水分解されることから、この方法には加水分解工程が含まれていない。しかし、投与部位の組織の分析には、組織のホモジネートの後に酵素加水分解行程を行う必要がある。乳汁の定量限界は提案された最大残留基準値(MRL)の50%以上であったが、真度及び精度を考慮すると、これが許容範囲であると考えられた。本分析法は国際標準化機構(ISO)78/2形式に記載された。
14. デキサメタゾンの残留物は脂肪では検出不能のため、最大残留基準値(MRL)は不要である。
15. CVMPにより提案された最大残留基準値(MRLs)は、WHO/FAO合同食品添加物専門家会議(JECFA)により提案された値とはわずかに相違がある。筋肉及び腎臓での定量下限がJECFAの提案したMRLと同じであったことから、JECFAのMRLsは採用されないことが決定された。

結論及び提言

考慮点:

- ・ 一日許容摂取量(ADI)が0.000015 mg/kg体重/日(0.0009 mg/ヒト)と設定されたこと

- ・ 可食組織中のデキサメタゾン残留物の分布のプロファイル
- ・ 残留物モニターのための検証済み分析方法が利用可能なこと

以上により、CVMPは以下の表に従い、委員会規則No2377/90の付属書(Annex) Iに、デキサメタゾンを含めることを提言する。

薬理学活性物質	マーカ―残留物	動物種	MRL	標的組織	その他規定
デキサメタゾン	デキサメタゾン	牛	0.75 µg/kg	筋肉、 肝臓、 腎臓	
		豚	2.0 µg/kg		
		馬	0.75 µg/kg		
		牛	0.3 µg/kg	乳汁	

これらの最大残留基準値(MRLs)に基づいて、食品パッケージから消費者が摂取するデキサメタゾンの理論上の推定値は0.0009125 mg/日であった。この数値は一日許容取量(ADI)0.0009 mg/日をわずかに上回る。しかしながら、デキサメタゾンが個々の動物にごく稀にしか使用されないことから、このことはヒトの健康に対するリスクとはならないであろうと考えられた。

¹訂正は2001年9月付け

デキサメタゾンの毒性試験の概要（評価書: EMEA 1997）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
亜急性毒性試験	イヌ	2、8 mg/kg 体重/日を 26 週間経口投与、 0、0.125 mg/kg 体重/日を 6 週間経口投与、 0、0.040、0.079 mg/kg 体重/日を 13 週間筋肉内投与	血漿中の副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲン低下、脂質濃度増加
亜急性毒性試験	ラット	0、0.050 mg/kg 体重/日を 6 週間皮下投与、 0、0.125、0.25、0.4 mg/kg 体重/日を 181～185 日間経口投与、 0、0.040、0.079 mg/kg 体重/日を 13 週間皮下投与	血漿中の副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲン低下、脂質濃度増加
90 日間亜急性経口毒性試験	ラット	0、0.0003、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1 mg/kg 体重/日	NOEL=0.003 mg/kg 体重/日 胸腺退縮及び副腎の形態学的変化並びに白血球数のわずかな減少
7 日間亜急性経口毒性試験	ラット	0.0005、0.001、0.0015、0.002、0.004 mg/kg 体重/日	NOEL=0.0015 mg/kg 体重/日 最高投与群でコルチコステロン量減少、肝臓のチロシンアミノトランスフェラーゼ増加。
慢性毒性/発がん性試験			該当する記載なし
生殖毒性試験			該当する記載なし
発生毒性試験	マウス	6 mg/kg 体重を皮下投与	NOEL = 0.1 mg/kg 体重/日* 胎児重量の減少とともに着床前及び着床後死亡の増加 *サマリーレポート(1)では 10 µg/kg 体重/日とある。
	ラット	0、0.02、0.04、0.079 mg/kg 体重/日を皮下投与、 0.25、1、4 mg/kg 体重/日を皮下投与、 0、0.04、0.079 mg/kg 体重/日を皮下投与、 0、0.002、0.004、0.008 mg/kg 体重/日を皮下投与、 0、0.01、0.05、0.25、1.25 mg/kg 体重/日を経口投与、 0、0.02、0.2、1 mg/kg 体重/日を経口	

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 2004

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013655.pdf

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Dexamethasone (Extrapolation to goats),
Summary Report (3), 2004

デキサメタゾン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2004) 目次

(ヤギへの利用)	87
デキサメタゾンの毒性試験の概要 (評価書:EMEA 2004)	91
略称	93

原文 目次

原文ページ

デキサメタゾン サマリーレポート(3)1

結論と提言3

DEXAMETHASONE SUMMARYREPORT(3)1

Conclusion and recommendation.....3

動物用医薬品委員会

デキサメタゾン
(ヤギへの利用)

サマリーレポート(3)

1. デキサメタゾンは、グルココルチコイドヒドロキシコルチゾンの合成誘導体である。デキサメタゾンは、反芻動物の代謝性疾患(例: ケトosis)及び多くの動物種の炎症性疾患の治療に使用される。デキサメタゾンは、次の表に従い、委員会規則(EEC)No.2377/90の附属書(Annex) I に含まれる。

薬理活性物質	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他 規定
デキサメタゾン	デキサメタゾン	牛	0.75 µg/kg	筋肉	
		豚	2.0 µg/kg	肝臓	
		馬	0.75 µg/kg	腎臓	
		牛	0.3 µg/kg	乳汁	

2. 羊及び山羊のための内部及び外部寄生虫駆除剤の可用性を再検討する際、デキサメタゾンは、牛から山羊種への外挿について考えられた。デキサメタゾンの特定につながった考慮点及び基準は、動物用医薬品の可用性に関する方針説明書—最大残留基準値の外挿(the Position Paper Regarding Availability of Veterinary Medicines-Extrapolation of MRLs) (EMEA/CVMP/457/03-FINAL) に記載されている。
3. この外挿についての科学的な妥当性は、動物由来食品における動物用医薬品残留物に対するリスク分析方法(Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin) (EMEA/CVMP/187/00-FINAL) 及びマイナー動物種の最大残留基準値設定(the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species) (EMEA/CVMP/153a/97-FINAL) に対するガイダンスに関する注記(the Notes for Guidance) に従って評価された。
4. デキサメタゾンの初期評価における一日摂取許容量(ADI)の設定では、以下の項でまとめられたデータが

考慮された。

5. トキシコキネティクス試験において、イヌ及びラットの筋肉内投与後の全身性吸収は速やかであり、ピークの血漿中濃度はそれぞれ30分及び6時間後に得られた。速やかに尿及び糞中に排泄される。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る。ラット及びヒトにおける生体内変化は類似しており、6-ヒドロキシデキサメタゾン及び2-ジヒドロキシデキサメタゾンへの水酸化が主に関係している。
6. イヌ(2又は8 mg/kg体重/日を26週間経口投与、0又は0.125 mg/kg体重/日を6週間経口投与若しくは0、0.040又は0.079 mg/kg体重/日を13週間筋肉内投与)及びラット(0又は0.050 mg/kg体重/日を6週間皮下投与、0、0.125、0.25又は0.4 mg/kg体重/日を181～185日間経口投与、0、0.040又は0.079 mg/kg体重/日を13週間皮下投与、0、0.0003、0.001、0.003、0.01、0.03又は0.1 mg/kg体重/日を90日間経口投与、若しくは0.0005、0.001、0.0015、0.002又は0.004 mg/kg体重/日を7日間経口投与)へのデキサメタゾンの反復投与では、標的臓器は胸腺及び副腎であった。血漿中の副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲンは低下したが、脂質濃度は増加した。ラットにデキサメタゾンを0.1 mg/kg体重/日まで90日間経口投与すると、胸腺退縮及び副腎の形態学的変化がみられた。無作用量(NOEL)は0.003 mg/kg体重/日であった。この用量では白血球数がわずかに減少した。ラットにデキサメタゾンを0.004 mg/kg体重/日まで7日間経口投与したとき、コルチコステロン量は最高投与群で減少したが、肝臓のチロシンアミノトランスフェラーゼは増加した。無作用量(NOEL)は0.0015 mg/kg体重/日であった。
7. マウス、ラット、及びウサギによる催奇形性試験(マウス: 6 mg/kg体重/日を皮下投与、ラット: 0、0.02、0.04又は0.079 mg/kg体重/日を皮下投与、0.25、1又は4 mg/kg体重/日を皮下投与、0、0.04又は0.079 mg/kg体重/日を皮下投与、0、0.002、0.004又は0.008 mg/kg体重/日を皮下投与、0、0.01、0.05、0.25又は1.25 mg/kg体重/日を経口投与、0、0.02、0.2又は1 mg/kg体重/日を経口投与、ウサギ: 0.025～1 mg/kg体重/日を筋肉内投与、若しくは0、0.04又は0.079 mg/kg体重/日を皮下投与)では、胎児体重の減少とともに着床前及び着床後胚死亡が増加した。これらの試験では、母動物毒性用量においてのみ多くの奇形が認められた。発生毒性における全体的な無作用量(NOEL)は、ラットの試験から得られた胎児毒性(0.1 mg/kg体重/日)を根拠とした。
8. デキサメタゾンに関して細菌及び哺乳類細胞における*in vitro*の遺伝子突然変異試験が実施され、結果は陰性であった。*in vivo*のマウスを用いた小核試験でも結果は陰性であった。デキサメタゾンに関する発がん性試験は実施されていないが、変異原性試験における陰性結果及び既知の発がん物質との構造的類似性の欠如をかんがみると、発がん性試験は不要だと考えられる。
9. ラットにおけるチロシンアミノ基転移酵素の誘導に関する無作用量(NOEL)0.0015 mg/kg体重/日及び安全係数100を適用し、一日摂取許容量(ADI)は0.000015 mg/kg/日と算出された。
10. 附属書(Annex) I を拡張して山羊種を含めるにあたり、下記項目でまとめられたデータが考慮に入れられた。

11. 残留試験では、異なるエステル製剤ではデキサメタゾンの消失率が異なることが示された。しかし、牛及び豚における試験では、デキサメタゾン残留物が筋肉及び乳汁から速やかに消失することが示されている。脂肪中の残留物は遊離型では検出されず、肝臓における消失率は最も緩慢であった。そのため、肝臓が標的組織と考えられる。
12. すべての動物種におけるデキサメタゾンの主要代謝排泄経路は、ステロイド環の6-位の水酸化である。抱合体もまた形成され、これらの代謝経路により副腎皮質ホルモン活性は急速で広範囲な損失をもたらす。したがって、親デキサメタゾンは残留物マーカーとして提案される。
13. 0.06 mg/kg体重/日のデキサメタゾン(リン酸エステル)を乳牛(8頭)に筋肉内投与した後の乳汁中の平均残留量は投与後初回搾乳時には7.03 µg/kgであったが、投与後3回目の搾乳時には1.25 µg/kgに減少し、5回目の搾乳時には定量限界(0.25 µg/kg)未満であった。未経産牛及び若年雄牛に60 µg/kgのデキサメタゾンを投与した後の肝臓中の平均残留量は投与1日後の127 µg/kgから投与2日後の16 µg/kgへ、さらに投与4日後には2.6 µg/kg未満へと減少した。同じ期間における腎臓及び筋肉中の平均残留量は、腎臓では78 µg/kgから13 µg/kg、その後0.9 µg/kg未満に減少、筋肉では3.3 µg/kgから0.75 µg/kg、その後定量限界(0.5 µg/kg)未満へと減少した。残留物は脂肪では検出できなかった。投与4日後での残留物は、投与部位における残留物を除けばほとんどの試料(sample)で検出できなかった。投与部位においては、投与1日後で平均8 µg/kg、2日後で3.7 µg/kg、4日後で2.2 µg/kgに減少した。
14. 0.06 mg/kgのデキサメタゾン(リン酸エステル)を豚に筋肉内投与した後、投与1、2及び4日後に採取した全組織試料中の残留物は、定量限界(肝臓で2.5 µg/kg及び他の組織で0.5 µg/kg)未満であった。
15. デキサメタゾン残留物測定のための分析法は、陽極フィラメントイオン化装置を有するサーモスプレーインターフェースを介した質量分析装置付きHPLCを用いた。同検出法は欧州共同体における医薬品に関する規則(the Rules Governing Medicinal Products)のVolume VI¹に従って有効性が確認された。定量限界は、牛の乳汁に対しては0.25 µg/kg、牛の肝臓に対しては0.5 µg/kg、豚及び馬の肝臓に対しては1.0 µg/kg、牛、豚及び馬の筋肉及び腎臓に対しては0.5 µg/kgであった。検出限界は、乳汁に関しては0.1 µg/kg、組織に関しては0.25 µg/kgであった。末梢循環に入るとデキサメタゾンエステル類は速やかに加水分解されることから、この方法には加水分解工程が含まれていない。しかしながら、投与部位の組織の分析には、組織のホモジネートの後に酵素加水分解行程を行う必要がある。乳汁の定量限界は提案された最大残留基準値(MRL)の50%以上であったが、真度及び精度を考慮すると、これが許容範囲であると考えられた。本分析法は国際標準化機構(ISO) 78/2形式に記載された。本分析法は山羊種にも適用可能であり、従ってこの観点から、組織及び山羊乳汁への利用が可能である。
16. デキサメタゾンの残留物は脂肪では検出不能であるため、最大残留基準値(MRL)は不要である。
17. 動物用医薬品委員会(CVMP)により提案された最大残留基準値(MRLs)はWHO/FAO合同食品添加物

専門家会議 (JECFA) により提案された値とはわずかに相違がある。筋肉及び腎臓での定量下限が JECFA の提案した MRL と同じであったことから、JECFA の MRL を採用しないことが決定された。

18. 牛及び山羊のような反芻動物種は、類似の胃腸生理学 (gastro-intestinal physiology) を共有している。利用可能な薬物動態及び残留消失データからは、デキサメタゾン代謝物が親化合物よりも副腎皮質ホルモン活性が広範囲に低くなっており、残留物は牛の筋肉及び乳汁から速やかに消失することが示唆されている。これらのパラメータから、山羊が有意な差異を示す可能性は低いと考えられた。したがって、同じ最大残留基準値 (MRL) が、山羊種 (乳汁を含む) に適用されるべく、最大残留基準値 (MRL) の拡大を提案することは適切であろうと考えられた。

結論と提言

考慮点:

- デキサメタゾンの一日摂取許容量 (ADI) は、0.000015 mg/kg体重/日 (すなわち 0.9 µg/ヒト) であると既に設定されている。
- 最大残留基準値 (MRL) は既に牛種で設定されており、この最大残留基準値 (MRLs) は山羊種にも適用可能であろう。
- 山羊種の組織及び乳汁における残留物をモニターする分析法の利用可能性である。

以上の点から、CVMP は、以下の表に従い委員会規則 (EEC) No 2377/90 の附属書 (Annex) I にデキサメタゾンを含めることを提言する。

薬理学活性物質	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他規定
デキサメタゾン	デキサメタゾン	山羊	0.75 µg/kg 2.0 µg/kg 0.75 µg/kg 0.3 µg/kg	筋肉、 肝臓、 腎臓 乳汁	

これらの最大残留基準値 (MRLs) に基づいて、食品パッケージから消費者が摂取するデキサメタゾンの理論上の推定値は 0.0009125 mg/日であった。この数値は一日許容取量 (ADI) 0.0009 mg/日をわずかに上回る。しかしながら、デキサメタゾンが個々の動物にごく稀にしか使用されないことから、このことはヒトの健康に対するリスクとはならないであろうと考えられた。

¹2001年9月及び2003年6月の改正に続き、現在は第8巻 (Volume 8)

デキサメタゾンの毒性試験の概要（評価書: EMEA 2004）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
亜急性毒性試験	イヌ	2、8 mg/kg 体重/日を26週間経口投与、 0、0.125 mg/kg 体重/日を6週間経口投与、 0、0.040、0.079 mg/kg 体重/日を13週間筋肉内投与	血漿中の副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲン低下、脂質濃度増加
亜急性毒性試験	ラット	0、0.050 mg/kg 体重/日を6週間皮下投与、 0、0.125、0.25、0.4 mg/kg 体重/日を181～185日間経口投与、 0、0.040、0.079 mg/kg 体重/日を13週間の皮下投与	血漿中の副腎皮質ホルモン濃度及び肝グリコーゲン低下、脂質濃度増加
90日間亜急性経口毒性試験	ラット	0、0.0003、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1 mg/kg 体重/日	NOEL=0.003 mg/kg 体重/日 胸腺退縮及び副腎の形態学的変化並びに白血球数のわずかな減少
7日間亜急性経口毒性試験	ラット	0.0005、0.001、0.0015、0.002、0.004 mg/kg 体重/日	NOEL=0.0015 mg/kg 体重/日 最高投与群でコルチコステロン量減少、肝臓のチロシンアミノトランスフェラーゼ増加。
慢性毒性/発がん性試験			該当記載なし
生殖毒性試験			該当記載なし
発生毒性試験	マウス	6 mg/kg 体重を皮下投与	NOEL = 0.1 mg/kg 体重/日* 胎児重量の減少とともに着床前及び着床後死亡の増加

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
CVMP	Committee for veterinary medicinal products	動物用医薬品委員会
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値

