資料４

（案）

動物用医薬品評価書

ベタメタゾン

【事務局より】
第 201 回会合でお示しした修文は反映しております。
・第 201 回会合またはその後修正・追記した部分については、赤字で修正しております。

２０１７年９月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目　次

頁
〇審議の経緯 3
〇食品安全委員会委員名簿 3
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 3
〇要　約 4

Ⅰ. 評価対象動物用医薬品の概要 5
１. 用途 5
２. 有効成分の一般名 5
３. 化学名 5
４. 分子式 5
５. 分子量 5
６. 構造式 5
７. 使用目的及び使用状況 6

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 7
１. 薬物動態試験 7
（１）薬物動態試験（*in vitro*） 7
（２）薬物動態試験（ラット） 7
（３）薬物動態試験（イヌ） 調査会後追記 7
（４）薬物動態試験（牛） 8
（５）薬物動態試験（豚） 8
（６）薬物動態試験（ヒト）① 8
（７）薬物動態試験（ヒト）② 8
２. 残留試験 10
（１）残留試験（牛） 10
（２）残留試験（乳汁） 11
（３）残留試験（豚） 11
（４）残留マーカーについて 12
３. 遺伝毒性試験 12
４. 急性毒性試験 13
５. 亜急性毒性試験 14
（１）13 週間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞ 調査会後追記 14
（２）4 週間亜急性毒性試験（ラット）~~＜参考資料＞~~ 調査会後追記 14
（３）13 週間亜急性毒性試験（ラット）~~＜参考資料＞~~ 調査会後追記 15
（４）28 日～9 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 15
（５）6 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 調査会後追記 15
（６）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 16

（７）6 週間亜急性毒性試験（イヌ） 16
（８）12 か月間反復投与~~亜急性~~毒性試験（サル）＜参考資料＞ 16
６．慢性毒性及び発がん性試験 16
（１）104 週間発がん性試験（マウス）＜参考資料＞ 調査会後追記 16
（２）24 か月間発がん性試験（マウス）＜参考資料＞ 調査会後追記 17
（３）104 週間発がん性試験（ラット）~~＜参考資料＞~~ 調査会後追記 17
（４）24 か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料＞ 調査会後追記 17
（５）ベタメタゾンの発がん性について 18
７．生殖発生毒性試験 18
（１）交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）① ~~＜参考資料＞~~ 調査会後追記 18
（２）交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）② ＜参考資料＞ 19
（３）周産期及び授乳期投与試験（ラット）① ~~＜参考資料＞~~ 調査会後追記 20
（４）周産期及び授乳期投与試験（ラット）② ＜参考資料＞ 21
（５）発生毒性試験（マウス）＜参考資料＞ 21
（６）発生毒性試験（ラット）① ＜参考資料＞ 21
（７）発生毒性試験（ラット）② ＜参考資料＞ 21
（８）発生毒性試験（ウサギ）①＜参考資料＞ 調査会後追記 22
（９）発生毒性試験（ウサギ）＜参考資料＞ 22
８．その他の試験 22
（１）一般薬理試験 調査会後追記 22
（２）免疫毒性試験 25
（３）チロシンアミノトランスフェラーゼ（TAT）活性について 25
９．薬理作用について 25
１０．ヒトにおける知見 26
１１．デキサメタゾンについて 26

III．国際機関等における評価 28
１．EMEA の評価 28

IV．食品健康影響評価 29

・表 8　EMEA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の無毒性量等の比較 31
・別紙：検査値等略称 33
・参照 34

1 ＜審議の経緯＞

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
2013 年 1 月 30 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0130 第 14 号）、関係資料の接受
2013 年 2 月 4 日 第 462 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年 4 月 17 日 第 201 回動物用医薬品専門調査会
2017 年 9 月 7 日 第 204 回動物用医薬品専門調査会

2

3 ＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2017 年 1 月 6 日から）	（2017 年 1 月 7 日から）
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝	石井 克枝
上安平 冽子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

4

5 ＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2016 年 4 月 1 日から）

青山 博昭 （座長）	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

6

要　約

合成副腎皮質ホルモンである「ベタメタゾン」（CAS No. 378-44-9）について、欧州医薬品審査庁（EMEA）の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態（ラット、イヌ、牛、豚及びヒト）、残留（牛及び豚）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、亜急性毒性（ラット、イヌ及びサル）、発がん性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（マウス、ラット及びウサギ）等の試験成績である。

［以降は審議後に記載。］

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

合成副腎皮質ホルモン

２．有効成分の一般名

和名：ベタメタゾン

英名：Betamethasone

３．化学名

IUPAC

英名：(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-17- (2-hydroxyacetyl)-10,13,16-trimethyl-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one

CAS (No. 378-44-9)

英名：(11β, 16β)-9-Fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

エステル体	CAS No.
21-Acetate（ベタメタゾン酢酸エステル）	987-24-6
17-Benzoate（ベタメタゾン安息香酸エステル）	22298-29-9
17,21-Dipropionate（ベタメタゾンジプロピオン酸エステル）	5593-20-4
17-Valerate（ベタメタゾン吉草酸エステル）	2152-44-5
21-Phosphate disodium salt（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム）	151-73-35
17-butyrate 21-propionate（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）	5534-02-01

調査会修正

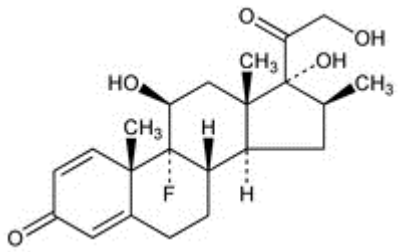
４．分子式

$C_{22}H_{29}FO_5$

５．分子量

392.461

６．構造式



(参照 2)

7．使用目的及び使用状況

ベタメタゾンは、1958 年に Oliveto らにより合成された合成副腎皮質ホルモンであり、グルココルチコイド作用を有し、ミネラルコルチコイド作用を有さない。（参照 3、4）

グルココルチコイド受容体にリガンドとして結合し、炎症反応、免疫系、糖新生等に関与するタンパク質の遺伝子発現を調節することにより、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示す。（参照 5）

ベタメタゾンの立体異性体としてデキサメタゾンがある。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あり、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-エピマーであるのに対し、デキサメタゾンは平面の下に 16 位メチル基が位置する 16α-エピマーである。（参照 3、4、5）

海外では、米国、豪州、欧州諸国等で動物用医薬品として、炎症、ショック、循環不全及びアセトン血症の治療並びに牛[1]の分娩誘起に用いられる。ベタメタゾン又はベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの製剤や抗生物質との配合剤があり、静脈内又は筋肉内投与で用いられる。通常、0.038 mg/kg 体重/日の 3 倍量を上限として、24 時間間隔で投与される。分娩誘起では、0.08 mg/kg 体重/日の単回投与が用いられる。（参照 3）

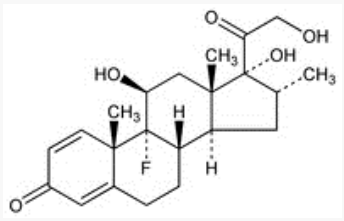
調査会修正

【事務局より】
主要 5 か国中、米国、豪州、ニュージーランド、EU にて登録を確認いたしました。

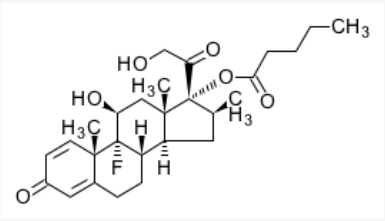
日本では、動物用医薬品としての承認はない。ヒト用医薬品として、慢性及び急性副腎皮質機能不全、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎等を適応とする経口投与剤及び注射剤、湿疹・皮膚炎群、乾癬等を適応とする塗布剤等が単剤又は他の薬剤（抗生物質、抗ヒスタミン剤、ビタミン D 誘導体等）との配合剤として承認されている。（参照 6、7、8、9、A、B）[A：リンデロン VG 添付書] [B：セレスタミン添付書]**事務局修正**

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[2]が設定されている。（参照 1）

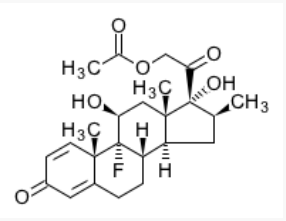
（参考）デキサメタゾン及びエステル体の構造式



デキサメタゾン



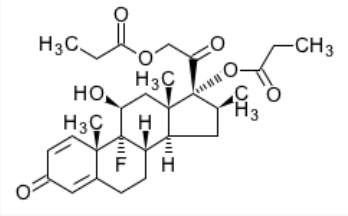
ベタメタゾン吉草酸エステル



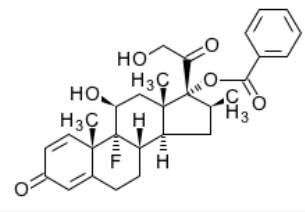
ベタメタゾン酢酸エステル

[1] 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、評価対象動物用医薬品/の使用対象動物等 は漢字又はひらがなで記載する。

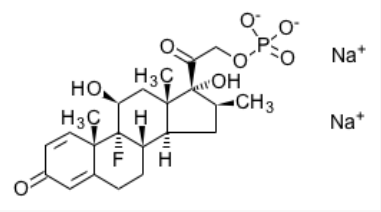
[2] 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）



ベタメタゾンジプロピオン酸エステル



ベタメタゾン安息香酸エステル



ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA の評価書等を基に、ベタメタゾンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3、5）

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

（1）薬物動態試験（*in vitro*）

ヒト、イヌ、ラット及び牛の血漿における *in vitro* 試験は、ベタメタゾンが血漿タンパク質と広く結合することを示した。~~ベタメタゾンは、組織に広く分布する。~~（参照 3）

ヒトの血漿における蛋白結合率は、64±6.0%であった。（参照 6、7、D）[D：セレスタミン IF, p16]

【事務局より】
2 行目「ベタメタゾンは、組織に広く分布する」の記載について、*In vitro* 試験にあたらないと思われます。資料原文[EMEA -3. 上から 7～9 行目]を確認しましたところ、この表現は次の記載内容に繋がるように思われますので、削除でいかがでしょうか。

（2）薬物動態試験（ラット）

妊娠ラット（系統及び匹数不明）に放射性標識ベタメタゾン（標識種及び標識位置不明）を皮下投与（1 mg/kg 体重）したところ、母動物の肝臓、腎臓及び副腎並びに胎膜における放射活性濃度は、母動物の血漿中よりも高かった。同じ投与量を授乳中のラットに投与したところ、投与 6 時間後に乳汁中の放射活性濃度が 122.3 ng/mL でピークに達した。

代謝経路は、他の副腎皮質ホルモンと同様であり、11β-ヒドロキシ基のケトンへの酸化、20 位カルボニル基のアルコールへの還元、6 位の水酸化、及び 17 位側鎖の欠失による 17-オキソ体の生成であった。（参照 3）

（3）薬物動態試験（イヌ）調査会後追記

イヌ（品種及び性別不明、体重 15.5～19.0 kg、6 頭）にベタメタゾンを経口投与（13 mg/kg 体重、カプセル）したところ、血中濃度は、投与 3 時間後に最高濃度（C_{max}）：1,905±547 ng/mL に達し、投与 24 時間後には 90±34 ng/mL 減少した。（参照 D）[D：セレスタミン IF, p18]

（４）薬物動態試験（牛）

牛（品種不明、雄 4 頭及び雌 6 頭）にベタメタゾン製剤を筋肉内投与（推奨用量 0.08 mg/kg 体重/日）し、血清中残留物が放射免疫測定法（RIA）により測定された。

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 に達した。薬物濃度曲線下面積（AUC）$_{0\text{-}\infty}$は 287.0 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約 22 時間であった。（参照 3）

牛（品種不明、雌雄各 5 頭）に 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、血清中残留物が RIA により測定された。

投与約 1.2 時間後に平均ピーク血清中濃度である 4.9 ng/mL に達した。$AUC_{0\text{-}\infty}$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。（参照 3）

（５）薬物動態試験（豚）

豚（品種不明、雌雄各 5 頭）にベタメタゾンを筋肉内投与（推奨用量 0.08 mg/kg 体重/日）し、血清中残留物が RIA により測定された。

投与約 3.2 時間後に平均ピーク血清中濃度である 12.0 ng/mL に達した。$AUC_{0\text{-}\infty}$は 196.2 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約 11.5 時間であった。（参照 3）

豚（品種不明、雄 10 頭）に 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）して、血清中残留物が RIA により測定された。

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 に達した。$AUC_{0\text{-}\infty}$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。（参照 3） **調査会修正**

【事務局より】
「0.02 mg/kg 体重/日」：調査会にてご審議いただいた点ですが、他の試験と、試験結果より、㎎/kg 体重/日の記載が適切かと思われます。

（６）薬物動態試験（ヒト）①

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムは、*in vivo* で速やかにベタメタゾンに脱エステル化される。ヒトボランティアに異なる 3 種類の錠剤を経口投与（2 mg/ヒト）したところ、約 2 時間後に血漿中 C_{max} は 24～25 ng/mL であった。

別の試験では、投与後 48 時間以内に、経口投与量の 58～80%が、未変化のベタメタゾンと 6 種類の代謝物との混合物として、尿から回収された。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%であると推測された。（参照 3）

（７）薬物動態試験（ヒト）②

① 経口投与

a. 吸収

健康成人（性別不明、10 名）にベタメタゾン（1.0 mg 又は 1.5 mg）を単回経口投与

し、血清中のベタメタゾン濃度が RIA により測定された。

血清中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 分で漸減し，24 時間後には血清中から消失した。最高血清中濃度は 1.0 mg 投与時で 3.45±0.4 ng/mL、1.5 mg 投与時で 6.5±2.11 ng/mL であった。（参照 6、10）

健康成人（性別不明、5 名）にベタメタゾン（0.6 mg）を経口投与し、血漿中のベタメタゾン濃度が測定された。ベタメタゾンの最高濃度到達時間は 2 時間、消失半減期（$T_{1/2}$）は 8.1 時間であった。（参照 D）[D：セレスタミン IF, p16] (Kubota, 1994) 調査会後追記

b. 代謝

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 名等に[^{3}H]標識ベタメタゾン（標識位置不明）を経口投与したとき，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-ジヒドロ体及び他に少量の 11-デヒドロ-20-ジヒドロ体、6β -水酸化-17-オキソ体の存在が確認された。尿中に排泄された総放射活性の約 70%がグルクロン酸抱合体、15～30%が非抱合体であった。~~Δ4-3-ケト体は還元されない。~~

【事務局より】
調査会後、石川先生にご確認いただき、Δ4-3-ケト体とはベタメタゾンそのもののことを指しているため削除することとといたしました。

ベタメタゾンの一部は 6 位が代謝され 6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はチトクロム 3A4（CYP3A4）である。（参照 6、10、D）[D：セレスタミン IF, p19]調査会修正

c. 排泄

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[^{3}H]標識ベタメタゾン（標識位置不明）を経口投与したところ、48 時間で総放射活性の約 70%が尿中に排泄された。（参照 6、10、D）[D：セレスタミン IF, p20]

② 静脈内投与 調査会後追記

a. 吸収

健康成人（性別不明、8 名）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（ベタメタゾンとして 8 mg 相当）を単回静脈内投与し、血中のベタメタゾン濃度が RIA により測定された。血中ベタメタゾン濃度は、投与 1 時間後に 95.5±12.5 ng/mL で，その後徐々に減少した。（参照 7）[7：リンデロン注添付書 p6]

健康成人（性別不明、8 名）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（ベタメタゾンとして 8 mg 相当）を単回静脈内投与し、血中のベタメタゾン濃度が高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定された。ベタメタゾンの $T_{1/2}$ は 335±51 分、$AUC_{0\sim}$

∞は 46.3±8.6 mg･min/mL であった。（参照 7）[7：リンデロン注添付書 p6]

b.　分布

脳腫瘍患者（性別不明、5 名）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（ベタメタゾンとして 8 mg 相当）を単回静脈内投与し、試料中のベタメタゾン濃度が RIA により測定された。脳脊髄液中のベタメタゾン濃度は，投与 1 時間後では血中濃度の 1/10～1/20、6 時間後では 1/2～1/3 であった。（参照 7）[7：リンデロン注添付書 p6]

c.　排泄

健康成人（性別不明、8 名）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（ベタメタゾンとして 8 mg 相当）を単回静脈内投与し、尿中のベタメタゾン濃度が HPLC により測定された。投与開始から 24 時間までの尿中にベタメタゾンとして投与量の 4.8±1.4%が排泄された。（参照 7）[7：リンデロン注添付書 p6]

２．残留試験

（１）残留試験（牛）

牛（品種不明、雄 4 頭及び雌 7 頭）にベタメタゾンを単回筋肉内投与（0.08 mg/kg 体重）し、投与 5、8、10、12 及び 15 日後の組織中ベタメタゾン濃度（2 又は 3 頭/時点）が RIA により測定された（検出限界：肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 3.4、2.3、3.9 及び 4.4 ng/g）。調査会修正

【事務局より】
検出限界の記載方法をそろえました。（以下も同じ）

投与 2 日後の肝臓 2 検体で 5.4 及び 7.8 ng/g の残留がみられた。また、投与 8 日後の肝臓 1 検体で 10.9 ng/g の残留がみられた。その他の全組織で検出限界未満であった。

EMEA は、RIA の感度が不十分であり、有効ではないとしている。（参照 3）

牛（品種不明、雌雄各 6 頭）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（ベタメタゾンとして 0.038 mg/kg 体重/日に相当）し、最終投与 3、28 及び 42 日後の組織中ベタメタゾン濃度（雌雄各 2 頭/時点）が、液体クロマトグラフ質量分析法（LC-MS）により測定された。組織中濃度を表 1 に示した。（参照 3）

表 1　牛におけるベタメタゾンリン酸エステルナトリウム配合剤の
3 日間筋肉内投与後の各組織中ベタメタゾン濃度（ng/g）

試料	投与後日数（日）		
	3	28	42
肝臓	9.03[a]	2.2、ND(3)	ND
腎臓	3.10[a]	ND	ND
筋肉	0.17、0.20、ND (2)	ND	ND
脂肪	0.14～0.18 (3)、ND (1)	0.13、ND(3)	ND
最終投与部位	0.43[a]	ND	ND

a：平均濃度、（ ）内は検体数、ND：検出限界（肝臓で 0.25 ng/g、その他の組織で 0.1 ng/g）以下

（２）残留試験（乳汁）

泌乳牛（品種不明、7 頭）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、乳汁中残留物が RIA により測定された（検出限界：1.6 ng/mL）。**調査会修正**

投与後の最初の搾乳では、乳汁中残留物は ~~3.82～38.22 nmol~~0.0015～0.015 mg/L であった。投与後 7 回目の搾乳では、全検体で検出限界未満であった。

EMEA は、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いる。（参照 3）**調査会修正**

【事務局より】
分子量換算し、計算値といたしました。
0.0015～0.015 mg/L
0.000392 mg/L×3.82=0.00149
0.000392 mg/L×38.22=0.0149

乳牛（品種不明、8 頭：高泌乳牛 4 頭及び低泌乳牛 4 頭）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（ベタメタゾンとして 0.038 mg/kg 体重/日に相当）し、残留試験が実施された。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が LC-MS により測定された（検出限界：0.05 ng/g）。

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、検出限界未満であったが、残りの 5 頭からの検体の乳汁中残留物は、0.1～2.4 ng/g であった。最終投与後 7 回目の搾乳までに、7/8 頭からの検体の乳汁中残留物は検出限界未満となった。（参照 3）**事務局修正**

（３）残留試験（豚）

豚（品種不明、雄 3 頭及び雌 5 頭）にベタメタゾンを単回筋肉内投与（0.08 mg/kg 体重）し、投与 4、5 及び 8 日後の組織中ベタメタゾン濃度（2 又は 3 頭/時点）が RIA により測定された（検出限界：肝臓、腎臓、筋肉、脂肪でそれぞれ 3.7、1.3、1.9、4.2 ng/g）。

投与 4 日後の筋肉 1 検体（3.9 ng/g）及び投与部位 2 検体（6.9 及び 13.8 ng/g）で残留がみられたが、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ていなかった。その他の全組織で検出限界未満であった。**事務局修正**

EMEA は、RIA は有効ではないとしている。（参照 3）

豚（品種不明、雌雄各 6 頭）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（ベタメタゾンとして 0.038 mg/kg 体重/日に相当）し、最終投与 3、28 及び 42 日後の組織中ベタメタゾン濃度（雌雄各 2 頭/時点）が、LC-MS により測定された（検出限界：肝臓で 0.25 ng/g、その他の組織で 0.1 ng/g）。

最終投与 3 日後、1/4 例からの皮膚で 0.21 ng/g の残留がみられた。その他の全組織で

検出限界未満であった。（参照 3）事務局修正

（4）残留マーカーについて

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、総残留物又は総残留物に対するマーカー残留物の比率に関する知見もなかった。ヒトでは、ベタメタゾン及びデキサメタゾンは、ともに経口投与後良く吸収され、類似の分布容を持つ。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、その結合部位からヒドロコルチゾンを置換することもなかった。両物質とも速やかに排泄される。

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。デキサメタゾンの代謝は、ヒトと対象動物で同じ代謝経路を辿ることが知られていた。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た。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た。（参照 3、G、H）調査会修正
[G：BIOCHEMICAL SOCIETY 資料①] [H：BIOCHEMICAL SOCIETY 資料②]

【事務局より】
山添委員に御提供いただいた生化学会プロシーディングを確認した結果、ラットの代謝についても研究が行われているため削除し一般的な記載といたしました。ご確認お願いいたします。

3．遺伝毒性試験

ベタメタゾンの遺伝毒性試験結果を表 2 にまとめた。（参照 3、11、E、F）[3：EMEA-13.] [11：ドボベット IF] [E：PMDA 審査報告書] [F：PMDA 評価資料]

表 2　ベタメタゾンの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*	不明	陰性 （参照 3）
	復帰突然変異試験 調査会後追記	*Salmonella typhimurium* ヒスチジン要求性変異株 5 株	不明	陰性 （参照 11、E、F） [F：PMDA 評価資料, p180]
	前進突然変異試験	CHO 細胞（*hprt* 座位）	不明	陰性 （参照 3）
	前進突然変異試験 調査会後追記	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞（*tk* 座位）	不明	陰性 （参照 11、E、F） [F：PMDA 評価資料, p180]

	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	不明	一部陽性[a] (参照 3)
in vivo	小核試験	マウス（雌雄各 5 匹/群）	24 時間毎に 2 回、腹腔内投与、 0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	陰性[b] (参照 3)
	小核試験調査会後追記	ラット骨髄細胞	不明	陰性 (参照 11、E、F)

a：代謝活性化系存在下で培養 20 時間後において、構造及び数的異常が有意に増加した。培養 44 時間後では、構造及び数的異常を持つ細胞の増加はみられなかった。代謝活性化系非存在下では、全て陰性であった。
b：48 時間後、250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雄のみで、小核を有する多染性赤血球数が統計学的に有意に増加したが、背景データの範囲内であった。

in vitro の細菌および哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験はすべて陰性であった。*in vitro* の染色体異常試験において、一部陽性がみられたが、*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、生体にとって特段の問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。調査会修正

4．急性毒性試験

各種化学形態のベタメタゾンを用いた急性毒性試験結果を表 3 に示した。（参照 3、11、C）[3：EMEA-4.] [11：ドボベット IF] [C：リンデロン VG IF]

表 3　各種化学形態のベタメタゾンの半数致死量（LD_{50}）調査会後追記

化学形態	動物種	性別	投与経路	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	マウス	―	経口	>5,000	11 (p35) (厳原,1973)
		―	皮下	78.1～154.5	
		―	腹腔内	102.9～137.2	
	ラット	―	経口	>5,000	
		―	皮下	>4,000	
		―	腹腔内	>4,000	
ベタメタゾン吉草酸エステル	マウス	―	経口	>1,000	3
		雌雄	皮下	>2,488.0	C (p34) (倉本,1970)
	ラット	―	経口	>1,000	3
	イヌ	―	経口	>1,000	
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	マウス	―	経口	>1,000	
	ラット	―	経口	>1,000	
	イヌ	―	経口	>1,000	

―：記載なし

~~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 LD_{50} は、1,000 mg/kg 体重より大きいと報告されている。（参照 3）~~

【事務局より】
上記表３に取りまとめたため削除いたしました。

５．亜急性毒性試験

（１）13 週間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料[3]＞ 調査会後追記

マウス（系統及び匹数不明、雌雄）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 13 週間経皮投与（0、3.3、10、33.3 又は 100 µg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

10 µg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられ、33.3 µg/kg 体重/日以上投与群では毛の成長抑制、ヘマトクリット値、ヘモグロビン（血色素）量、赤血球数の増加、好中球数及び単球数の増加、脾臓及び胸腺重量の低下、脾臓の小型化、赤脾随の細胞充実性低下、胸腺髄質の細胞充実性低下、100 µg/kg 体重/日投与群ではリンパ球数の低下、胸腺の小型化、白脾髄の細胞充実性低下及び髄外造血の低下、胸腺皮質の細胞充実性低下、涙腺のリンパ球凝集の頻度低下が認められた。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は本試験の最大無毒性量（NOAEL）を 3.3 µg/kg と設定している。（参照 E）[E：PMDA 審査報告書 p17]

（２）4 週間亜急性毒性試験（ラット）~~＜参考資料＞~~ 調査会後追記

ラット（系統及び匹数不明、雌雄）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 4 週間経口投与（0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び胸腺重量の低下がみられた。0.06 mg/kg 体重/日以上投与群では白血球数（WBC）、リンパ球数及び好酸球数の低下、脾臓重量の低下、並びに胸腺の細胞充実性低下がみられ、0.2 mg/kg 体重/日投与群では下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇がみられた。PMDA は本試験の NOAEL を 0.02 mg/kg 未満と設定している。（参照 E）[E：PMDA 審査報告書 p17]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び胸腺重量の低下がみられたことから、本試験における LOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。

【事務局より】
PMDA 審査報告書に記載の試験です。PMDA は評価対象としておりますが、系統及び匹数の記載がなく試験の詳細が不明なため＜参考資料＞としております。ご確認お願いいたします。
【小川専門委員より】
明確な記載はありませんが、医薬品申請に使われているものでしたら、主要な試験は GLP で実施されていると思います。どこかに、どの試験が GLP か一覧表がありそうですが、捜せませんでした。確認は取れないでしょうか？GLP でしたら、経皮および皮下試験については参考資料扱いで経口投与試験の結果は、詳細の記載はえられていない理由を記載した上で、評価に採用しても良いと思います。
【事務局より】

[3] 経皮投与により実施されていることから、参考資料とした。

確認したところ、GLP で実施された試験でした。詳細の記載なく、その理由は不明でした。GLP で実施された経口投与試験については評価対象として追記いたしました。
ご検討ください。

（３）13 週間亜急性毒性試験（ラット）~~＜参考資料＞~~ 調査会後追記

ラット（系統及び匹数不明、雌雄）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 13 週間経口投与（0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

0.02 mg/kg 体重/日以上投与群では体重増加抑制、胸腺及び脾臓重量の低下、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群では好酸球数の低下、0.2 mg/kg 体重/日投与群では WBC 及びリンパ球数の低下、胸腺の小型化、胸腺皮質の萎縮、脾臓のリンパ球枯渇、下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇/過形成の頻度低下が認められた。PMDA は本試験の NOAEL を 0.02 mg/kg 未満と設定している。（参照 E）[E：PMDA 審査報告書 p17]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.02 mg/kg 体重/日以上投与群では体重増加抑制、胸腺及び脾臓重量の低下がみられたことから、本試験における LOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。

【事務局より】
PMDA 審査報告書に記載の試験です。PMDA は評価対象としておりますが、系統及び匹数の記載がなく試験の詳細が不明なため＜参考資料＞としております。ご確認お願いいたします。
【事務局より】
小川専門委員よりいただいたコメントにより確認したところ、GLP で実施された試験でした。

（４）28 日～9 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[4]＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）にベタメタゾン（0.024～3 mg/kg 体重/日）及びベタメタゾン吉草酸エステル（0.24～30 mg/kg 体重/日）を経口投与し、28 日～9 か月間亜急性毒性試験が実施された。対照群には、溶媒である蒸留水又は水溶性カルボキシメチルセルロースが投与された。

体重増加抑制、白血球減少症、リンパ球減少症、好酸球減少症、胸腺及び副腎の萎縮を含む影響がみられた。

EMEA は本試験における NOEL を設定していない。（参照 3）

（５）6 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[5]＞調査会後追記

ラット（Wistar 系、雌雄、匹数不明）にベタメタゾン吉草酸エステル（0.05～1.5 mg/kg 体重/日）を 6 か月間皮下投与し、亜急性毒性試験が実施された。

運動量減少、成長抑制、脱毛・粗毛、白血球数減少、リンパ球減少及び好中球増加、AST 及び ALT の上昇等の影響がみられた。0.5 mg/kg 体重/日以上投与群では死亡例がみられた。また、副腎及び膵臓の萎縮がみられ、高用量群の腸粘膜に出血斑及び壊死巣等がみられた。（参照 C）[C：リンデロン VG IF] (倉本, 1973)

[4] 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。
[5] 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

（６）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料[6]＞

イヌ（品種及び性別不明、2 匹/群）にベタメタゾンを筋肉内投与（0.45 mg/kg 体重/日）し、28 日間亜急性毒性試験が実施された。

試験終了時、投与群の肝臓は、対照群と比較して 3 倍重く、グリコーゲンも 3 倍有していた。（参照 3）

（７）6 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹/群）にベタメタゾン吉草酸エステルを経口投与（0、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル、週 6 日）し、6 週間亜急性毒性試験が実施された。また、別の群でベタメタゾンを経口投与（1 mg/kg 体重/日）した試験も同じスケジュールで実施された。

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萎縮がみられた。肝臓の絶対重量が有意に増加した。

EMEA は本試験における NOEL を設定していない。（参照 3）

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、副腎及び胸腺の萎縮、肝臓の絶対重量の増加がみられたことから、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）と設定した。

（８）12 か月間反復投与~~亜急性~~毒性試験（サル）＜参考資料[7]＞

アカゲザル（性別及び匹数不明）にベタメタゾンを経口投与（0、0.2、0.4、0.8 又は 2 mg/kg 体重/日）し、12 か月間反復投与~~亜急性~~毒性試験が実施された。

体重増加抑制、リンパ球減少症、好酸球減少症、肝毒性並びに副腎及びリンパ節組織の萎縮がみらた。

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、本試験における NOEL を設定していない。（参照 3）調査会修正

６．慢性毒性及び発がん性試験

~~慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。~~

（１）104 週間発がん性試験（マウス）＜参考資料[8]＞ 調査会後追記

マウス（CD-1 系、雌雄、匹数不明）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを背部に塗布（0、1、3.3 又は 10(雄)若しくは 6.6(雌) μg/kg 体重/日）し、104 週間発がん性試験が実施された。

生存率及び腫瘍発生率に投与による影響はみられなかった。

3.3 μg/kg 体重/日以上投与群で不規則呼吸がみられ、10(雄)若しくは 6.6(雌) μg/kg 体

---

6 筋肉内投与により実施されていることから、参考資料とした。

7 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

8 経皮投与により実施されていることから、参考資料とした。

重/日以上投与群では体重増加抑制、削痩、体温低下、発毛速度の低下、皮膚の菲薄化及び紅斑がみられた。

病理学的検査では、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変はみられなかった。（参照 11、E、F）[11：ドボベット IF p39] [E：PMDA 審査報告書 p19] [F：PMDA 評価資料 p181]

（２）24 か月間発がん性試験（マウス）＜参考資料[9]＞ **調査会後追記**

マウス（CD-1 系、雌雄、匹数不明）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 24 か月間局所（経皮）投与（0、1.3、4.2 又は 12.9(雄)若しくは 8.5(雌) μg/kg 体重/日、最大 39(雄)又は 26(雌) μg/m²/日に相当）したとき、対照と比較して腫瘍発生率に有意な変化はみられなかった。（参照 F）[F：PMDA 評価資料, p115 米国添付文書原文（p129 訳文）]

（３）104 週間発がん性試験（ラット）~~＜参考資料＞~~ **調査会後追記**

ラット（Wistar 系、雌雄、匹数不明）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを強制経口投与（0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日）し、104 週間発がん性試験が実施された。

生存率及び腫瘍発生率に投与による影響はみられなかった。

全投与群で脱毛の頻度が増加し、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられた。全投与群で WBC の低下がみられた。

病理学的検査では、非腫瘍性病変として、全投与群で肺の蒼白領域及び点状出血の増加並びに腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加がみられた。0.06 mg/kg 体重/日以上投与群では副腎の空胞化を伴う限局性皮質肥大の減少がみられた。（参照 11、E、F）[11：ドボベット IF p39] [E：PMDA 審査報告書 p19] [F：PMDA 評価資料, p181]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群で脱毛、WBC 低下、肺の非腫瘍性病変の増加及び腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加がみられたことから、本試験における LOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。発がん性はみられなかった。

【事務局より】
PMDA 審査報告書に記載の試験です。PMDA は評価対象としておりますが、匹数の記載がなく試験の詳細が不明なため＜参考資料＞としております。ご確認お願いいたします。
【事務局より】
小川専門委員よりいただいたコメントにより確認したところ、GLP で実施された試験でした。

（４）24 か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料[10]＞ **調査会後追記**

ラット（SD 系、雌雄、匹数不明）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 24 か月間強制経口投与（0、20、60 又は 200 μg/kg 体重/日）したとき、対照と比較して腫瘍発生率に有意な変化はみられなかった。（参照 F）[F：PMDA 評価資料, p115 米国添付文

[9] 経皮投与により実施されていることから、参考資料とした。
[10] 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

書原文（p129 訳文）］

【事務局より】
本試験は、経口投与試験で[F : PMDA 評価資料, p115 米国添付文書]に記載がありますが、[E : PMDA 審査報告書]には記載がありません。試験の詳細が不明であることから、参考資料扱いとしました。ご確認お願いいたします。

（５）ベタメタゾンの発がん性について

EMEA はベタメタゾンの化学構造には、発がん性に注意を払うべき~~警戒すべき~~部分構造は含まれないとしている。プレドニゾロン及びその前駆体であるプレドニゾンの公表データ、ラット（0.00005、0.0002 又は 0.001 mg/kg 体重/日、強制経口投与）及びマウス（0.0001、0.0006 又は 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る。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いる。

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る。（参照 3）

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。発がん性については、参考資料ではあるが上記[Ⅱ.６.]のラットを用いた経口投与試験及びマウスを用いた経皮投与試験が実施され、腫瘍発生率に投与による影響はみられなかったとされている。（参照 6、7、8、9、10、11、E、F）さらに、ヒト用医薬品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。

調査会修正

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、遺伝毒性試験[II.3.]が陰性の結果であること、参考資料ではあるが発がん性試験[Ⅱ.６.]において腫瘍発生率への影響がみられないこと、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、ベタメタゾンには発がん性を示す可能性は低いと判断した。

【事務局より】
ドボベット軟膏剤 IF 中の発がん性に関する記載を追記。

７．生殖発生毒性試験

~~経口投与による生殖発生毒性試験は実施されていない。~~

（１）交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）①　~~<参考資料>~~調査会後追記

①　雄の生殖能に関する試験

ラット（系統及び匹数不明、雄）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを交配前 10 週間及び交配期間中に経口投与（0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日）し、無投与の雌と交配して、雄の生殖能に対する影響が検討された。

一般毒性については、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制並びに脾臓及び胸腺の萎縮がみられた。

精巣及び精巣上体の病理組織学的検査では、投与に関連する所見はみられなかった。

生殖能パラメーターに投与による影響はみられなかった。

PMDA は本試験における雄の生殖能に関する NOAEL を 0.2 mg/kg と設定している。（参照 11、E）[11：ドボベット IF p37] [E：PMDA 審査報告書 p20]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制並びに脾臓及び胸腺の萎縮がみられたことから、本試験における NOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。雄の生殖能については投与による影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 0.2 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。

② 雌の生殖能及び初期胚発生に関する試験 **調査会後追記**

ラット（SD 系、雌、匹数不明）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを交配前 14 日から妊娠 6 日まで強制経口投与（0、0.1、0.3 又は 1 mg/kg 体重/日）し、無投与の雄と交配して、雌の生殖能及び初期胚発生に対する影響が検討された。妊娠 13 日に剖検し、子宮内検査を行い黄体数、着床数及び生存胎児数が調べられた。

一般毒性については、全投与群で体重増加抑制及び胸腺重量の低下がみられた。

生殖能及び初期胚発生については、投与による影響はみられなかった。

PMDA は本試験における NOAEL を、一般毒性について 0.1 mg/kg 体重/日未満であり、雌の生殖能及び初期胚発生については 1 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 11、E）[11：ドボベット IF p37] [E：PMDA 審査報告書 p20] [F：PMDA 評価資料 p181]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群の雌で体重増加抑制及び胸腺重量の低下がみられたことから、本試験における LOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。雌の生殖能及び初期胚発生については投与による影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 1 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。

【事務局より】
PMDA 審査報告書に記載の試験です。PMDA は評価対象としておりますが、匹数の記載がなく試験の詳細が不明なため＜参考資料＞としております。ご確認お願いいたします。
【事務局より】
確認したところ、GLP で実施された試験でした。

（２）交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）② ＜参考資料 [11]＞

ラット（Wistar 系、雌雄、匹数不明）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（0、0.01、0.1 又は 1 mg/kg 体重/日）し、交配前及び妊娠初期投与試験が実施された。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、試験終了時にいくつかの臓器重量が有意に減少した。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た。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し、雌の平均胎児体重は有意に減少した。いずれの~~全ての~~投与群においても、雌雄の受胎能力及び黄体数に影響はなかった。

0.1 mg/kg 体重/日投与群において胸腺重量の減少がみられたことから、EMEA は、雌

[11] 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

雄の NOEL を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）調査会修正

（3）周産期及び授乳期投与試験（ラット）① ~~＜参考資料＞~~調査会後追記

妊娠ラット（SD 系、匹数不明[12]）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを妊娠 6 日～授乳 20 日まで強制経口投与（0、0.1、0.3 又は 1 mg/kg 体重/日）し、周産期及び授乳期投与試験が実施された。毒性所見を表 4 に示した。

~~母動物では、1 mg/kg 体重/日投与群で授乳期間中に死亡（2/22 例）がみられ、0.3 mg/kg 体重/日以上投与群では体重増加抑制及び体重減少がみられた。全投与群で摂餌量の低下（授乳期間のみ）、妊娠期間の延長、並びに脾臓及び胸腺の絶対及び相対重量の低下がみられた。~~

出生児（F1）では、~~全投与群で 4 日生存率及び累積生存指数の低下がみられた。哺育率の低下傾向がみられ、胃内にミルクの無い出生児数の増加がみられた。1 mg/kg 体重/日投与群の母動物 2 例（死亡例）の出生児については、それぞれ授乳 1 日及び 3 日までに全同腹児が死亡した。0.3 mg/kg 体重/日以上投与群では活動量低下並びに授乳 1 日、14 日齢及び 21 日齢における体重の低下がみられた。授乳 15 日では眼瞼開裂の割合の上昇がみられた。1 mg/kg 体重/日投与群では立ち直り反射を示す出生児の割合が低下した。~~離乳後の学習能力、聴覚機能、生殖能等への影響はみられなかった。

PMDA は本試験における NOAEL を、母動物について 0.1 mg/kg 体重/日未満、出生児（F1）については、0.1 mg/kg 体重/日未満（離乳前）及び 1 mg/kg 体重/日未満（離乳後）と設定している。（参照 11、E）[11：ドボベット IF p37] [E：PMDA 審査報告書 p20]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群の母動物に摂餌量の低下、妊娠期間の延長、並びに脾臓及び胸腺の重量低下がみられ、全投与群の出生児に 4 日生存率及び累積生存指数の低下がみられたことから、母動物及び出生児に対する LOAEL をいずれも 0.1 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。

表 4　周産期及び授乳期投与試験（ラット）①における毒性所見

投与群	母動物	出生児
1 mg/kg 体重/日	・死亡（2/22 例）	・母動物 2 例（死亡例）の全同腹児が死亡（それぞれ授乳 1 日及び 3 日まで） ・立ち直り反射を示す出生児の割合低下
0.3 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制、体重減少	・活動量低下 ・体重低下（授乳 1 日、14 日齢及び 21 日齢） ・眼瞼開裂の割合上昇（授乳 15 日）
0.1mg/kg 体重/日以上	・授乳期間中の摂餌量低下	・4 日生存率及び累積生存指数の低下

[12] 1 mg/kg 体重/日投与群における授乳期間中の死亡が 22 例中 2 例と記載されていることから、22 匹/群程度と推察される。

	・妊娠期間延長 ・脾臓及び胸腺の絶対及び相対重量低下	・哺育率低下傾向（胃内にミルクの無い出生児数増加）

【事務局より】
PMDA 審査報告書に記載の試験です。PMDA は評価対象としておりますが、匹数の記載がなく試験の詳細が不明なため＜参考資料＞としております。ご確認お願いいたします。
確認したところ、GLP で実施された試験でした。

（４）周産期及び授乳期投与試験（ラット）②　＜参考資料[13]＞

妊娠ラット（Wistar 系、23 匹/群）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（0、0.004、0.04 又は 0.4 mg/kg 体重/日）し、周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与を妊娠 17 日から授乳 21 日まで行った。

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みられ、生存児数が有意に減少した。児動物の体重増加量、発達、受胎能に投与による影響はみられなかった。

EMEA は、本試験における NOEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）

（５）発生毒性試験（マウス）＜参考資料[14]＞

マウスにベタメタゾンを様々な妊娠期間に皮下投与（0.1～10 mg/kg 体重/日）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った。また、そのうちの 1 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%で口蓋裂がみられた。（参照 3）

（６）発生毒性試験（ラット）①　＜参考資料[15]＞

交配雌ラット（系統及び匹数不明）の妊娠 12～15 日にベタメタゾンを皮下投与（0.05、0.2 又は 0.3 mg/日）したところ、口蓋裂がそれぞれ胎児の 17%、46%又は 85%にみられた。（参照 3）

（７）発生毒性試験（ラット）②　＜参考資料[16]＞

妊娠ラット（Wistar 系、雌 23 匹/群）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（0、0.05、0.4 又は 3.2 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～17 日に行い、母動物を妊娠 21 日に帝王切開して検査した。

0.4 及び 3.2 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、有意に体重増加抑制がみられ、全投与群において、副腎、脾臓及び胸腺の絶対及び相対重量が有意に用量相関的に減少した。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た。3.2 mg/kg 体重/日投与群において、胎児 8 例に胸

[13] 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。
[14] 試験の詳細が不明である、あるいは皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。
[15] 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。
[16] 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

骨分節の奇形がみられた。

さらに、母動物 10 例/群で同腹児数を調整して（litter down）、離乳まで児動物を哺育させた。0.4 及び 3.2 mg/kg 体重/日投与群において、児動物の体重及び生存率は、悪影響を受けたが、発達及び行動には投与による影響はみられなかった。また、児動物の受胎能に投与による影響はみられなかった。

EMEA は、催奇形性に対する NOEL を 0.4 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）

（８）発生毒性試験（ウサギ）①＜参考資料[17]＞ 調査会後追記

妊娠ウサギ（日本白色種、匹数不明）にベタメタゾン吉草酸エステルを妊娠 7～18 日に塗布投与（0.125 又は 0.625 mg/kg 体重/日）したところ、胎児生存率の低下及び口蓋裂が観察された。（参照 C）[C：リンデロン VG IF] (石村, 1975)

（９）発生毒性試験（ウサギ）＜参考資料[18]＞

ウサギを用いた非経口投与による催奇形性試験が 4 試験実施された。そのうち 2 試験は、投与群の動物数が不十分であり、概報のみであった。2 試験とも口蓋裂を有する胎児が観察されたが、NOEL は設定されなかった。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の詳細は確認できなかった。4 試験目は、試験群が詳細に示され、結果は以下のとおりであった。妊娠ウサギ（日本白色種、17 匹）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（ベタメタゾンとして 0、0.0001、0.001、0.003 又は 0.01 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行った。

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みられた。0.01 mg/kg 体重/日投与群において、胎児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た。0.01 mg/kg 体重/日投与群の胎児 4 例は口蓋裂を有し、8 例は手根関節の屈曲拘縮を有した。

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/日と設定している。

一方、副腎皮質ホルモンであるベクロメタゾン（ベタメタゾンの 9α位の F を Cl に置換したもの）を用いた試験では、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 よりも高いと考えた。（参照 3）

８．その他の試験

（１）一般薬理試験 調査会後追記

①　ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを用いた試験

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が調べられた。結果を表 5 に示した。（参照 E）[E：PMDA 審査報告書 p9]

17 塗布投与により実施されていることから、参考資料とした。
18 非経口投与により実施されていることから、参考資料とした。

表 5　ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種（匹数）	投与経路	投与量（mg/kg 体重）	試験結果（投与量の単位省略）
中枢神経系	一般状態（Irwin 法試験）及び体温	ラット（雄）（匹数不明）	経口	0、0.2、0.6、2	・0.6 以上：立ち上がり回数減少 ・2：排尿回数減少、拘束に対するもがき反応増加 ・体温に影響なし
心血管系	血圧、心拍数、体温及び心電図	イヌ（雌雄）（匹数不明）	経口	0、0.2、0.6、2	・0.2 及び 2：心電図の QTc 間隔の延長 ・血圧、心拍数、体温に影響なし
呼吸系	呼吸器パラメーター[19]（全身プレチスモグラフィー法試験）	ラット（雄）（匹数不明）	経口	0、0.2、0.6、2	投与による影響なし

② ベタメタゾン吉草酸エステルを用いた試験

マウス、ラット等を用いて中枢神経系、呼吸器系、循環器系、主要臓器に及ぼす影響及び各種ホルモン様作用が検討された。結果を表 6 に示した。（参照 C）[C：リンデロン VG IF]（徳吉, 1989）

表 6　ベタメタゾン吉草酸エステルの一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種（匹数）	投与経路	投与量（mg/kg 体重）	試験結果（投与量の単位省略）
中枢神経系	一般状態	マウス（10 匹/群）	皮下	200、500	200：7 日間連続投与で死亡 1 例
	睡眠増強作用	マウス（11～12 匹/群）	皮下	200、1,000	Thiopental Na 睡眠時間の延長なし
	鎮痛作用（writhing 法試験）	マウス（10 匹/群）	皮下	100、200、500	stretching の抑制（鎮痛効果）なし
	体温	ウサギ（3 匹/群）	皮下	200、500	変化なし
	抗けいれん作用	マウス（10 匹/群）	皮下	200、500	強直性伸展けいれんの消失作用なし。抗けいれん作用なし
	自発脳波	ウサギ（3～5 匹/群）	皮下	100、200、500	著変なし

[19] 呼吸数、最大吸気・呼気流量、吸気・呼気時間、気道抵抗、1 回換気量及び分時換気量

呼吸循環器系	呼吸運動、頚動脈圧、頸動脈血流量及び血圧	ウサギ（3匹/群）	静脈内	10	・軽度血圧下降（－20～30 mmHg） ・呼吸運動抑制（1 例）又は抑制傾向（他の例） ・血流量及び心電図に影響なし
自立神経系	摘出腸管	ウサギ（4匹/群）	*in vitro*	5×10^{-6}～（g/mL）	・10^{-5}以下：アセチルコリン（10^{-6} g/mL）収縮に影響なし
					・10^{-5}：$BaCl_2$（10^{-4} g/mL）収縮に対し抑制
				2×10^{-6}～（g/mL）	・5×10^{-6}以下：セロトニン（10^{-7} g/mL）収縮に影響なし
					・5×10^{-6}及び10^{-5}：ヒスタミン（10^{-8} g/mL）収縮の振幅減少傾向
	摘出子宮収縮	非妊娠ラット	*in vitro*	10^{-6}、3×10^{-6}、10^{-5}、3×10^{-5}、5×10^{-5}（g/mL）	・5×10^{-5}：自発運動抑制 ・3×10^{-5}以上：オキシトシン（10^{-4} U/mL）収縮に対し抑制傾向、セロトニン（10^{-6} g/mL）最大収縮に対し抑制
		妊娠ラット	*in vitro*	10^{-6}、3×10^{-6}、10^{-5}、3×10^{-5}、5×10^{-5}（g/mL）	・10^{-6}：自発運動抑制傾向（1 例） ・3×10^{-6}以上：自発運動抑制 ・10^{-5}以上：オキシトシン（10^{-4} U/mL）収縮に対し抑制傾向、3×10^{-5}で収縮増強（1 例）
	生体子宮運動	非妊娠ウサギ（7匹/群）	静脈内	5	抑制（2 例）、増強（1 例）
		妊娠ウサギ（3匹/群）	静脈内	5	抑制傾向（1 例）
ホルモン様作用	男性ホルモン及び蛋白同化ホルモン作用	ラット（3匹/群）	皮下	200	なし
	卵胞ホルモン作用	マウス（12匹/群）	皮下	200	子宮重量減少
	黄体ホルモン作用	ウサギ（3匹/群）	皮下	10	子宮内膜増殖作用あり
その他	表面麻酔作用	モルモット（3匹/群）	皮内	0.25%	なし
	胃液分泌	ラット（3匹/群）	皮下	200、500	・200 以上：胃液量、胃酸分泌量低下

					・500：ペプシン活性低下
	胆汁分泌	ラット （3 匹/群）	皮下	30、100	変化なし（投与 4 時間後まで）
	腎機能	ラット （4 匹/群）	皮下	200	影響なし
	尿量，電解質	ラット （3 匹/群）	皮下	200	影響なし
	肝機能	ウサギ （4 匹/群）	皮下	100	ICG 試験で影響あり
	肝グリコーゲン蓄積作用	マウス （10 匹/群）	皮下	200	肝グリコーゲン増加
	血液凝固	ラット （3 匹/群）	皮下	200	プロトロンビンテストで影響あり

（２）免疫毒性試験

他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する。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 50 %発育阻止濃度（MIC_{50}）は、それぞれ 5×10^{-6} 及び 4×10^{-6} mg/mL であった。（参照 3）

（３）チロシンアミノトランスフェラーゼ（TAT）活性について

ベタメタゾンの薬理学的活性は、デキサメタゾンに非常に似ている。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（log K_D）は、それぞれ 8.47 及び 8.55 であった。複数の試験で、両物質の抗リウマチ作用の程度は同じであった。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（TAT）活性の有意な増加はみられなかったが、それ以上の用量においては、用量依存的に有意な増加がみられた。

EMEA は薬理学的 NOEL を 0.004 mg/kg 体重と設定している。（参照 3）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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みられなかったことから、本試験における NOEL を 0.004 mg/kg 体重と設定した。

９．薬理作用について

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表 7 に示した。（参照 5）

表 7　代表的コルチコステロイドの相対力価と~~同価~~等価の用量

化合物	グルココルチコイド~~同価~~等価の用量 (mg)[a]	抗炎症力価	Na^+貯留力価	作用持続[b]
コルチゾール	20	1	1	S
コルチゾン	25	0.8	0.8	S
プレドニゾロン	5	4	0.8	I
プレドニゾン	5	4	0.8	I
メチルプレドニゾロン	4	5	0.5	I
デキサメタゾン	0.75	25	0	L
ベタメタゾン	0.75	25	0	L

a：グルココルチコイド（グルコース代謝に対する作用、すなわち肝臓のグリコーゲン蓄積と糖新生）の力価は筋肉内や関節内投与後は大きく異なるので、これらの用量相関性は経口又は静脈内投与においてのみ成り立つ。
b：S：短時間（8～12 時間の半減期）、I：中間時間（12～36 時間の半減期）、L：長時間（36～72 時間の半減期）

事務局修正

１０．ヒトにおける知見

ベタメタゾンは、ベタメタゾン及び様々なエステル体で、長年、ヒト用医薬品として使用されている。リウマチ性関節炎、重度の過敏症、クローン病、出血性貧血、白血病及び悪性リンパ腫等の治療に、経口、静脈内又は筋肉内投与で利用できる。アレルギー及び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用製剤もある。

通常の経口投与量は、最初の数日間に 1.5～5 mg/日であり、2～5 日目に 0.25～0.5 mg/日に減らし、維持用量である約 0.5 mg/日となるようにする。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らない。

ベタメタゾン製剤は通常、十分に忍容性があるが、免疫系を抑制することで感染症患者の感受性を高める。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があるため、妊娠中は禁忌とされている。しかし、胎児の臓器及び組織の成熟促進並びに周産期の死亡率を減らすために、早期分娩する場合は、出産前投与が用いられる。このケースについて 12 歳までの子供を対象とした疫学研究では、悪影響はみられなかった。（参照 3）

ヒトの臨床使用におけるベタメタゾンの副作用（頻度不明）として、免疫機能抑制（感染誘発）、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いる。（参照 5）

１１．デキサメタゾンについて

食品安全委員会は、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る。

デキサメタゾンの投与による影響は、WBC の減少、胸腺及び脾臓の退縮、副腎重量の減少等であり、デキサメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験における WBC

の減少であり、NOAEL は 1 μg/kg 体重/日（0.001 mg/kg 体重/日）であった。この NOAEL 1 μg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 μg/kg 体重/日（0.00001 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 12）

III. 国際機関等における評価

1. EMEA の評価

EMEA は、1999 年にベタメタゾンを評価している。

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ある。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-エピマーである。2 つの物質の毒性学的特性は極めて~~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。したがって、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）と同じであるべきだと考え、EMEA はベタメタゾンの ADI を 0.000015 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3） 調査会修正

Ⅳ. 食品健康影響評価

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~~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%であると推測された。また、未変化体及び代謝物~~の混合物~~が主に尿中から排泄され、尿中に排泄された総放射活性の約 70%がグルクロン酸抱合体であった。**調査会修正**

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、肝臓で一部残留がみられたものの、投与 8 日後では、組織中の残留はほとんど検出限界（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 3.4、2.3、3.9 及び 4.4 ng/g）未満であった。また、投与後 7 回目の搾乳では、乳汁中の残留は検出限界（1.6 ng/mL）未満であった。**調査会修正**

各種遺伝毒性試験の結果、*in vitro* の細菌および哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験はすべて陰性であった。*in vitro* の染色体異常試験において一部陽性がみられたものの、*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特段の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。

発がん性試験の結果では、ラットを用いた 104 週間強制経口投与発がん性試験及びマウスを用いた 104 週間経皮投与発がん性試験において、腫瘍発生率に投与の影響は見られず、発がん性はみられなかった。~~参考資料ではあるが発がん性はみられなかった。実施されていないが、~~また、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た。また、皮下投与によるラット又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たが、0.003 mg/kg 体重/日以下では認められていない。

ベタメタゾンの各種毒性試験の結果から、ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験における体重増加抑制、摂餌量低下及び胸腺重量の低下、並びにラットを用いた 104 週間発がん性試験における脱毛、WBC 低下、肺の非腫瘍性病変の増加及び腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加であり、LOAEL はいずれも 0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）であった。~~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、副腎及び胸腺の萎縮、肝臓の絶対重量の増加であり、LOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であった。~~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 活性の増加を基に、NOEL として 0.004 mg/kg 体重が得られたが、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た。

ベタメタゾンは~~の~~立体異性体であるデキサメタゾンと、毒性学的特性が非常に類似しており、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/日と設定している。**調査会修正**

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る。

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する。

1　表 8　EMEA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の無毒性量
2　等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）	
			EMEA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
マウス	104 週間発がん性	0、0.001、0.0033、0.01(雄)、0.0066(雌)（経皮）[a]		— 投与による腫瘍性病変なし
	24 か月間発がん性	0、0.0013、0.0042、0.013(雄)、0.0085(雌)（経皮）[a]		— 腫瘍発生率に変化なし
	発生毒性	0.1、0.2 （皮下） 投与量不明 （経口及び皮下）[d]	— 胎児口蓋裂（85%、71%） 催奇形性（経口）：0.08[b] 催奇形性（皮下）：0.04[b]	—
ラット	薬理	投与量不明 （経口）	0.004（NOEL） 肝臓の TAT 活性	0.004（NOEL） 肝臓の TAT 活性
	104 週間発がん性	0、0.02、0.06、0.2 （経口）[a]		— 生存率及び腫瘍発生率に変化なし
	24 か月間発がん性	0、0.02、0.06、0.2 （経口）[a]		— 腫瘍発生率に変化なし
	交配前及び妊娠初期投与②	0、0.01、0.1、1 （皮下）[d]	0.01[d]	—
	周産期及び授乳期投与②	0、0.004、0.04、0.4 （皮下）[d]	0.04[d]	—
	発生毒性①	0.05、0.2、0.3 （皮下）	— 胎児口蓋裂（17%、46%、85%）	—
	発生毒性②	0、0.05、0.4、3.2 （皮下）[d]	催奇形性：0.4[d]	—
イヌ	6 週間亜急性毒性	1（経口） 0、0.5、1、2（経口）[c]	—	0.5[c]（LOAEL）
ADI 設定根拠			デキサメタゾンの ADI を適用	デキサメタゾンの ADI を適用

ADI 設定根拠資料	TAT 活性	ラットを用いた内分泌毒性試験（デキサメタゾン）
ADI（mg/kg 体重/日）	0.000015	0.00001

1　／：国際機関等が評価に用いていない知見、―：無毒性量等の判断がなされていない知見
2　a：ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして
3　b：ベクロメタゾンとして
4　c：ベタメタゾン吉草酸エステルとして
5　d：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルとして
6

1　＜別紙：検査値等略称＞

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
C_{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD_{50}	半数致死量
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析法
LOAEL	最小毒性量
MIC_{50}	50 %発育阻止濃度
NOAEL	最大無毒性量
NOEL	最大無作用量
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
RIA	放射免疫測定法、ラジオイムノアッセイ
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
$T_{1/2}$	消失半減期
WBC	白血球数

2

3

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. Merck Index, 15th Ed. 2013.
3. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products “BETAMETHASONE” Summary Report. EMEA/MRL/605/99-FINAL, June 1999.
4. 第十七改正日本薬局方解説書、廣川書店、2016 年.
5. Schimmer BP and Funder JW：第 42 章　副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質ステロイド類および副腎皮質の薬理学, グッドマン・ギルマン薬理書 第 12 版－薬物の治療の基礎と臨床－, 下巻, 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, 廣川書店, 2003 年.
6. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン®錠 0.5 mg リンデロン®散 0.1% リンデロン®シロップ 0.01%, 2015 年 3 月改訂（第 17 版）
7. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン®注 2 mg（0.4%） リンデロン®注 4 mg（0.4%）, 2015 年 3 月改訂（第 13 版）
8. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン®-V 軟膏 0.12% リンデロン®-V クリーム 0.12%, 2013 年 2 月改訂（第 8 版）
9. 協和発酵キリン株式会社：医薬品添付文書 ドボベット®軟膏カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤, 2014 年 9 月作成（第 1 版）
10~~9~~. シオノギ製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム リンデロン®錠 0.5 mg リンデロン®散 0.1% リンデロン®シロップ 0.01%, 2015 年 4 月改訂（第 15 版）
11. 協和発酵キリン株式会社：医薬品インタビューフォーム ドボベット®軟膏カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤 2015 年 10 月作成（第 1 版）[11：ドボベット IF]
12~~10~~. 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会：（案）動物用医薬品評価書デキサメタゾン

A. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 リンデロン®-VG 軟膏 0.12%, ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩クリーム リンデロン®-VG クリーム 0.12%, 2013 年 2 月改訂（第 10 版）[A：リンデロン VG 添付書]
B. 高田製薬株式会社：医薬品添付文書, セレスタミン®配合錠 セレスタミン®配合シロップ ベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤, 2016 年 11 月改訂（第 14 版）[B：セレスタミン添付書]
C. シオノギ製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 リンデロン®-VG 軟膏 0.12%, ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩クリーム リンデロン®-VG クリーム 0.12%, リンデロン®-VG ローション, 2016 年 9 月改訂（改訂第 12 版）[C：リンデロン VG IF]
D. 高田製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム セレスタミン®配合錠 セレスタミ

ン®配合シロップ ベタメタゾン・dl-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤, 2016 年 11 月作成（第 8 版）[D：セレスタミン IF]
E. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：審査報告書 ドボベット軟膏, 平成 26 年 5 月 9 日 [E：PMDA 審査報告書]
F. レオ ファーマ株式会社：ドボベット®軟膏に関する資料（公開版） [F：PMDA 評価資料]
G. MAUREEN J.RICE,J.MICHAEL TREDGER,JAGADISH CHAKRABORTY and DENNIS V.PARKE:The Metabolism of Dexamethasone in the Rat. BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTION, Feb 01, 1974, 3 (3) 408-410 [G：BIOCHEMICAL SOCIETY 資料①]
H. ROBIN S. JONES,J.MICHAEL TREDGER,JAGADISH CHAKRABORTY and DENNIS V.PARKE:The Biliary Excretion of Betamethasone in the Rat. BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTION, Jun 01, 1975, 3 (3) 408-410 [H：BIOCHEMICAL SOCIETY 資料②]