

## No. 19 プレドニゾロン

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

### 調査報告書

平成25年1月

(株) 東レリサーチセンター

# 目 次

ページ

1. 調査の概要 .....	1
2. 作業内容 .....	1
2. 1  専門家を選定等.....	1
2. 2  翻訳 .....	2
2. 3  評価書の情報の整理 .....	3
3. 調査期間 .....	3
4. 調査結果 .....	3

## 1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、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が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）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、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、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。

## 2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、EMAにおける評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
19	プレドニゾロン	動物薬・ステロイド系消炎剤

### 2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壤中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成 25 年 1 月現在)

## 2. 2 翻訳

EMA における評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表 3 に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第 4 版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

**表 3 調査対象の評価書**

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
19	プレドニゾロン	Prednisolone (as free alcohol): Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products	プレドニゾロン_EMA_01

## 2. 3 評価書の情報の整理

EMA における評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① EMA の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③EMA 評価書の毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

## 3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

## 4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書（表 3）について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」（以下、「和訳版」）を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

# 添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 1 報

- プレドニゾロン \_EMA\_01

プレドニゾロンの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書：CVMP, PREDNISOLONE(as free alcohol), SUMMARY REPORT)

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	マウス	-	LD <sub>50</sub> : 雄雌 1680 mg/kg 体重	2	2
急性毒性 (腹腔内)	マウス	-	LD <sub>50</sub> : 767 mg/kg 体重(プレドニゾロン) LD <sub>50</sub> : 1000 mg/kg 体重(酢酸プレドニゾロン)	2	2
急性毒性 (皮下)	ラット	-	LD <sub>50</sub> : 雄 147 mg/kg 体重	2	2
亜急性毒性 (経口、強制胃内)	ラット	0、0.6、2、 6mg/kg 体重/日 (63 日および 151 日間)	NOEL=設定されず、最低用量で体重増加量への悪影響と一部の臓器重量の低下が認められたため。	2	2
亜急性毒性 (経口)	イヌ	0、2.5、5 mg/kg 体重/日(6 週間)	NOEL=設定されず、最低用量で尿検査の結果に影響が認められたため。	2	2
亜急性毒性 (筋肉内)	ウサギ	酢酸プレドニゾロン 0.5 ~ 2.5 mg/kg 体重 (最大 22 回)	NOEL=設定されず、最低用量で肝毒性が認められたため。その毒性程度は用量依存性であった。	2	2~3
亜急性毒性 (筋肉内)	モルモット	2.2 mg/kg 体重 (最大 8 回)	NOEL=設定されず、主な影響として体重増加量の減少(最低用量 1 mg/kg 体重でも明らか)と、ヘマトクリット値とヘモグロビン値の上昇、および骨ミネラル濃度の低下。	2	2~3
亜急性毒性 (経口飲水)	モルモット	0、1、10 mg/kg 体重 (24 週間)		2	2~3
短期毒性 (経口混餌)	モルモット	0、10、100 mg/kg 体重 (24 週間)	1 mg/kg 体重で体重増加量の減少。ヘマトクリット値・ヘモグロビン値の上昇、骨ミネラル濃度の低下。	2	2~3
生殖発生 毒性 (皮下)	ラット	ファルネシル酸プレドニゾロンを 0、0.04、0.2、 1 mg/day	NOEL=0.04 mg/kg 体重/日 雄 0.2 mg/kg 体重以上、雌で 1 mg/kg 体重で脱毛や薄毛。0.2 mg/kg 体重以上で胸腺の委縮。1 mg/kg 体重で体重増加量と飼料消費量が減少。	3	3
生殖発生 毒性/催 奇形性 (筋肉内)	ウサギ	1 ~ 8 mg /day	妊娠 13~16 日における 1.5~8 mg/日の筋肉内注射は、口蓋裂を誘導。1 mg/日(約 360 μg/kg 体重/日相当)を投与した胎児には口蓋裂は認められず。	3	3
生殖発生 毒性/催 奇形性 (筋肉内)	ハムスター	7 ~ 20 mg/kg 体重	妊娠 11 日の 7~20mg/kg 体重の単回筋肉内投与が、用量依存的に口蓋裂の発生を誘導、生存胎児数と胎児体重減少。低用量の 5 mg/kg 体重では何も影響が認められず。	3	3

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖発生毒性/催奇形性(皮下)	ラット	0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/日	妊娠 14 および 15 日に投与。口蓋裂および口蓋スリットを有する胎児数は 100 および 50 mg/kg 体重投与群でそれぞれ有意に増加。	3	3
生殖発生毒性/催奇形性(経口)	ラット	0、3、30、100 mg/kg 体重/日、200 mg/kg 体重/日	NOEL=3 mg/kg 体重/日 妊娠 6~15 日目に投与。200 mg/kg 体重で重度の母体毒性。30 mg/kg 体重/日以上では、胚死亡率の増加と胎児体重の低下。30 mg/kg 体重 群の 2 匹 (344 匹中) の胎児は奇形(口蓋裂、臍帯ヘルニア)	3	3
生殖発生毒性/催奇形性(経口)	ラット	ファルネシル酸プレドニゾロン 0、1、5、25 mg/kg 体重/日	妊娠 7~17 日目に投与。母ラットの用量依存性の体重増加量および飼料摂取量の減少。産児生存や成長に影響は認められず、交配および F1 世代交配後の妊娠結果にも影響が認められず。	3	3
生殖発生毒性 まとめ			NOEL=3 mg/kg 体重/日、経口投与した場合の催奇形性をもっとも弱く、ラットの経口投与による影響に従い設定。	3	3
発がん性	ラット	非結合プレドニゾロン 0、3 mg/kg 体重×9 回/月、3 mg/kg 体重×4.5 回/月、3 mg/kg 体重×2 回/月、および 3 mg/kg 体重×1 回/月 (18 ヶ月間)	単独投与はいずれのタイプの腫瘍の発生も増加させず。	4	4
遺伝毒性:マウスリンパ腫細胞試験	マウスリンパ腫細胞	-	代謝活性化系存在および非存在下で遺伝子突然変異は検出されず。アルカリ巻戻しヒドロキシアパタイト溶出法により二本鎖 DNA に対する一本鎖 DNA の割合を測定する迅速な検出法で、代謝活性化系存在下で陽性。	4	4
遺伝毒性:染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球	-	姉妹染色分体交換の頻度の増加は認められず。	4	4
変異原性:細胞遺伝学試験	ヒト末梢リンパ球	3 mg /kg 体重を 3 ヶ月間投与後に 0.5 ~ 1 mg /kg 体重を 120 日間	投与したがん患者 9 名から採取した末梢リンパ球において陰性。	4	4
変異原性:復帰変異試験	<i>S.typhimurium</i>	-	代謝活性化系存在および非存在下のいずれにおいても陰性。	4	4



試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
変異原性 :in vivo 染色体異常	ラット 骨髄細胞	最大 800 mg/kg 体重	最大 800 mg/kg 体重まで投与（経路不明）しても陰性。	4	4
その他					
薬理活性	ヒト	-	コルチゾール抑制に対する最小 IC <sub>50</sub> 値：10.26 ± 3.83 ng/ml(約 2160 µg/day)	1	1
薬理活性	ラット	10 ~ 100 µg/kg 体重	NOEL：20 µg/kg 体重/日 薬理的 ADI：0.0002 mg/kg 体重 (0.012 mg/person) 40 µg/kg 体重/日以上でのチロシンアミノトランスフェラーゼ活性の増加に基づく。	1	1
免疫毒性 (経口)	イヌ	0、1、10 mg /kg 体重 (3 週間、1 週目は 2 回/日、2 週目は 1 回/日、3 週目は 1 日おきに 1 回)	10 mg/kg 体重で抗体産生の遅延、脾臓とリンパ節の末梢リンパ球の減少。1 mg/kg 体重では正常な免疫原性反応。	4	4
微生物毒性	グラム陽性菌 7 種とグラム陰性菌 8 種	-	MIC 値：64 µg/ml 以上 有意な抗菌活性をもっていない。	5	5
ADI	ヒト		ADI：0.0002 mg/kg 体重（0.012 mg/ヒトに相当）と設定。	6	7

## 動物用医薬品委員会

プレドニゾロン  
(遊離アルコールとして)

## サマリーレポート

(原文、1 ページ)

1. プレドニゾロンは合成グルココルチコステロイドである。動物薬の中でプレドニゾロン（遊離アルコールとして）は、ウシ乳房炎の治療のための乳房内注入投与用の多くの抗菌性物質製剤の中に成分として含まれている。常用量は感染分房あたりプレドニゾロン 10mg に相当する。投与は 12 時間の間隔をあけて最大 3 回まで可能である。

また、プレドニゾロンはヒト用医薬品でも、遊離アルコールとして、そして酢酸、ヘキサ酸、ピボラ酸、スルホ安息香酸、コハク酸およびリン酸などの様々な 21-エステル誘導体として用いられている。

2. プレドニゾロンの薬理活性はヒドロコルチゾンよりも長く続くが、デキサメタゾンなどの長時間作用型のグルココルチコイドほどは長く続かない。糖新生に対するプレドニゾロンの効力はヒドロコルチゾンの 4 倍に相当するが、デキサメタゾンの約 13% に過ぎない。また、プレドニゾロンは極めて低い鉱質コルチコイド活性を有する。ヒトの各種薬理学パラメータに対する抑制濃度 (IC)<sub>50</sub> の値が調べられた。コルチゾール抑制に対する最小 IC<sub>50</sub> 値は 10.26 ± 3.83 ng/ml で、約 2160 μg/日の用量に相当した。Wistar 系ラットにプレドニゾロン 10~100 μg/kg 体重を投与した試験がおこなわれた。ラットは投与 2、3 および 4 時間後に屠殺され、肝臓が試料採取されてチロシンアミノトランスフェラーゼ活性が測定された。40 μg/kg 体重/日以上で、チロシンアミノトランスフェラーゼ活性の増加に用量依存性が認められた。NOEL は 20 μg/kg 体重/日であった。
3. 様々な動物種における薬物動態学的研究により、リン酸プレドニゾロンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンおよび酢酸プレドニゾロンは、*in vivo* で速やかにプレドニゾロンに転換され、プレドニゾロンが薬理活性に関与することが示された。プレドニゾロン-21-(3-スルホベンゾエート)ナトリウムに関する同様のデータは提供されなかった。

ウシ体内の薬物動態データは、(訳注:プレドニゾロンの) 遊離アルコール溶液の乳房内投与に関するデータのみが利用可能である。各泌乳牛の 2 つの分房に、プレドニゾロン 11mg/分房の用量で市販のプレドニゾロン含有製剤を乳房内注入し、24 時間後に同様の処理が繰り返された。各泌乳牛から血漿試料が採取されて HPLC により分析された。プレドニゾロンの血漿中濃度のピークは処理 1-2 時間後に認められ、その値は 23.2~40.2 μg/L であった。不活性代謝物プレドニゾン、処理 1~4 時間後に痕跡だけが認められた (最大 3.26 μg/L)。初回注入から 12 時間以内に、投与用量の 2.35~4.56% がプレドニゾロンとして、0.26~0.46% がプレドニゾンとして尿中排泄された。

ウマ体内の薬物動態データは、プレドニゾロン-21-コハク酸ナトリウムおよび酢酸プレドニゾロンの筋肉内および静脈内投与によるデータが提供された。用量は 0.6 mg/kg 体重で、(訳注:プレドニゾロンの遊離) アルコールとして表記された。いずれの物質も、ゆっくりであるがよく吸収され、注射部位のバイオアベイラビリティは 100% であった。他の試験では、ウマにプレドニゾロン 0.5 ~ 2.1 mg/kg 体重が飼料添加により経口投与、および 0.2~0.4 mg/kg 体重が筋肉内投与された。プレドニゾロンの排泄は、投与経路に関係なく 3 日以内に完了した。尿試料は、ほとんど同量のプレドニゾン、プレドニゾン、20β-ジヒドロプレドニゾンおよび 20β-ジヒドロプレドニゾンを含んだ。

ヒト体内のプレドニゾロンの薬物動態は、内因性ヒドロコルチゾン濃度に依存した日内変動を示し

た。プレドニゾンの血漿中濃度の平均ピークは、朝にプレドニゾン 40 mg を経口投与してから 1～2 時間前後に 0.466  $\mu$ g/ml であった。経口バイオアベイラビリティは 10 mg の錠剤で 60～92% であり、用量依存性とかなり大きな個人差を示した。プレドニゾンは血漿蛋白質と結合し、そのほとんどがコルチコステロイド結合グロブリン（トランスコルチン）との結合であり、アルブミンとの結合が次に多かった。そして、結合の程度は濃度依存的であった。また、プレドニゾンは内因性ヒドロコルチゾンと結合部位が競合した。

プレドニゾンは各組織中に広範に分布し、胎盤を通過することができた。経口投与した 5mg の <sup>3</sup>H-プレドニゾンのうち、0.14% が母乳から投与 48～61 時間後に回収された。<sup>14</sup>H-プレドニゾンの経口もしくは静脈内投与後は、90% 以上が尿中に 48 時間以内に排泄され、糞から回収された量は 1～2% に過ぎなかった。

哺乳動物では、プレドニゾンとプレドニゾンの相互転換が生じる。いずれの経口もしくは静脈内投与後においても両ステロイドの残留物が検出された。ヒトでは、この相互転換がプレドニゾンへの転換よりもプレドニゾンへの転換が多く、プレドニゾンの濃度はプレドニゾンよりも 4～10 倍高くなった。ヒトにプレドニゾン 0.8 mg/kg 体重を静脈内投与した後は、尿中に排泄される分の 30% がプレドニゾンで 2.5% がプレドニゾンであった。また、用量や投与経路に関係なく、男性および女性の尿中に排泄される分のそれぞれ 8% および 5% が 6 $\beta$ -プレドニゾンであった。

<sup>3</sup>H-プレドニゾンをを用いた試験を含めたヒトの代謝データ、およびウマ、ウシ、ラットおよびウサギの限定的な代謝データは、生物学的不活性物質であるプレドニゾンへのプレドニゾンの部分的代謝を示唆した。ヒトではその他の代謝物も多く同定されたが、それらは構造的な理由からコルチコステロイド活性を有するとは考えられなかった。

4. プレドニゾンの急性経口 LD<sub>50</sub> 値は、Swiss 系マウスの雄雌において 1680 mg/kg 体重であった。

プレドニゾンを皮下注射した Sherman 系ラットの雄では、死亡は遅れ、少なくとも投与 10 日後から生じた。21 日間の観察期間を経た後の LD<sub>50</sub> 値は 147 mg/kg 体重であった。マウスにおけるプレドニゾンの腹腔内注射による急性 LD<sub>50</sub> 値（急性腹腔内 LD<sub>50</sub> 値）は 767 mg/kg 体重と報告されたが、酢酸プレドニゾンの急性腹腔内 LD<sub>50</sub> 値は同種のマウスで 1000 mg/kg 体重以上であった。

5. 2 つの反復投与毒性試験が Sprague-Dawley 系ラットにおいて、0、0.6、2 および 6mg/kg 体重/日の用量での経口（強制胃内）投与により 63 日間および同じ用量で 151 日間実施された。主な所見として、体重増加量及び摂餌量の減少、白血球数の減少、胸腺、脾および副腎重量の減少が認められた。また、唯一の有意な病理所見として 6 mg/kg 体重を与えたラットの骨髄において軽微から中程度の骨髄系細胞の減少が認められた。これらの試験は 1950 年代後半に当時の基準に従って実施された。最低用量で体重増加量への悪影響と一部の臓器重量の低下が認められたため、NOEL は設定されなかった。
6. モングレル犬（雄雌各 2 匹/群）に、0、2.5 および 5 mg/kg 体重/日を 6 週間毎日経口投与した。体重増加量は 5 mg/kg 体重投与で減少した。血液学もしくは臨床化学パラメータの値に有意な影響は認められなかった。また、用量依存性の尿量、尿中平均ナトリウム濃度およびカリウム濃度の増加と、対応する尿比重の減少が認められた。剖検では、肝臓内のグリコーゲン沈着と副腎皮質の委縮が検体を投与したイヌに認められた。最低用量で尿検査の結果に影響が認められたため、NOEL は設定されなかった。
7. 反復投与毒性試験は、ウサギとモルモットでも実施された。ウサギでは筋肉内注射により酢酸プレドニゾン 0.5～2.5 mg/kg 体重が最大 22 回投与され、モルモットでは筋肉内注射によりプレドニゾン 2.2 mg/kg 体重が最大 8 回投与、および飲水投与によりプレドニゾン 0、1 もしくは 10 mg/kg 体重、混餌投与によりプレドニゾン 0、10 もしくは 100 mg/kg 体重が 24 週間経口投与された。これ

らのいずれの試験においても、NOEL は決定されなかった。ウサギにおいて最低用量で肝毒性が認められ、その毒性程度は用量依存性であった。ウサギはこの影響に対して最も感受性が高い種であるように思われた。モルモットでは、主な影響として体重増加量の減少（最低用量 1 mg/kg 体重でも明らか）と、ヘマトクリット値とヘモグロビン値の上昇、および骨ミネラル濃度の低下が認められた。

8. プレドニゾロン製剤は、対象動物種において推奨投与方法に従って投与される場合は耐容性良好であった。
9. 雄の Sprague-Dawley 系ラット 24 匹/群に、皮下投与によりファルネシル酸プレドニゾロンが 0、0.04、0.2 もしくは 1 mg/kg 体重/日の用量で交尾前の 63 日間、毎日投与された。また、雌ラット 24 匹/群にも同じ用量で交尾前の 14 日間、投与がおこなわれた。投与は妊娠 7 日まで継続された。雌ラットは妊娠 20 日に安楽死させ、子宮内容物が調べられた。脱毛や薄毛などの毒性徴候が 0.2 mg/kg 体重以上を投与された雄と 1 mg/kg 体重を投与された雌に認められた。また、0.2 mg/kg 体重以上で胸腺の萎縮が認められた。体重増加量および摂餌量は雄雌ともに 1 mg/kg 体重で低下した。発情周期、雌雄の受精率、黄体数、着床数、着床前死亡率、胎児体重および胎児の性比に影響は無かった。また、胎児の奇形や変異の発生にも被験物質に関連した影響は認められなかった。NOEL は 0.04 mg/kg 体重/日であった。
10. ウサギにおける口蓋裂の誘導を調べる試験が実施された。幾つかの他の指標が報告され、この試験は供試個体数や投与期間が現在の指針に従ったものではなかった。妊娠 13～16 日におけるプレドニゾロン 1.5～8 mg/日の筋肉内注射は、口蓋裂(cleft palate)を誘導した。1 mg/日（約 360  $\mu$ g/kg 体重/日に相当）を投与した母ウサギの胎児には口蓋裂(cleft palate)は認められなかった。ハムスターでの簡単な試験では、妊娠 11 日におけるプレドニゾロン 7～20mg/kg 体重の単回筋肉内投与が、用量依存的に口蓋裂(cleft palate)の発生を誘導するとともに、生存胎児数と胎児体重の減少を引き起こした。低用量の 5 mg/kg 体重では何も影響が認められなかった。

Sprague-Dawley 系ラットを用いた試験において、皮下注射によりプレドニゾロンを含む様々なコルチコステロイドが 0、12.5、25、50 または 100 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 14 および 15 日に投与された。口蓋裂(cleft palate)および口蓋スリット(palatal slit)を有する胎児数は、プレドニゾロン 100 および 50 mg/kg 体重投与群でそれぞれ有意に増加した。各コルチコステロイドの口蓋スリット(palatal slit)および口蓋裂(cleft palate)を引き起こす 50%有効用量(ED<sub>50</sub> 値)が計算され、その順位は治療活性の高さの順位と同様のパターンであることが示された。なお、プレドニゾロンが口蓋スリット(palatal slit)を誘導する能力は、デキサメタゾンの 5%に過ぎないことも示された。

更に別の試験では、27～29 匹/群の妊娠雌 Sprague-Dawley 系ラットにプレドニゾロン 0、3、30 または 100 mg/kg 体重/日が妊娠 6～15 日に毎日経口投与されるとともに、これとは別の 2 群にプレドニゾロン 200 mg/kg 体重/日が投与された。200 mg/kg 体重は重度の母体毒性を引き起こした。30 mg/kg 体重/日以上用量では、胚死亡率の増加と胎児体重の低下が引き起こされた。30 mg/kg 体重群の 2 匹 (344 匹中) の胎児は奇形であり、1 匹は口蓋裂(cleft palate)を有し、もう 1 匹は臍帯ヘルニア(omphalocele)であった。NOEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

Sprague-Dawley 系ラットを用いた 2 世代試験において、催奇形性も調べられた。交尾後の雌の個体群にファルネシル酸プレドニゾロン 0、1、5 または 25 mg/kg 体重/日が妊娠 7～17 日に毎日皮下投与された。妊娠 20 日に各群から 26 または 27 匹の母ラットを安楽死させ、子宮内容物が調べられた。その結果、母ラットの体重増加量および摂餌量の用量依存性の減少が認められた。催奇形性や胎児毒性の証拠は認められなかった。残りの各群 14 もしくは 15 匹の母ラットは自然に出産させ、産児を育てさせた。離乳児には、発育指標の観察がおこなわれるとともに、立直り行動(righting)、棒つかみ行動(bar-holding)、オープンフィールド行動(open field behaviour)および水迷路学習(water maze learning)などの行動試験が実施された。産児の生存や成長にプレドニゾロンによる影響は認

められず、交配および F1 世代交配後の妊娠結果にも影響が認められなかった。

コルチコステロイドの類は、ヒトの先天性奇形に関与しない。200 人の妊娠中のヒトにプレドニゾロンを投与した結果、正常な出生児が生まれた。妊娠中にプレドニゾロンを投与された母親から生まれた 6 歳児 83 人は身体的にも精神的にも正常な発育であったことが報告された。なお、母親にはプレドニゾン 30 mg/日が 3 日間投与されていた。

マウス、ウサギ、ハムスターおよびラットを用いた試験は、プレドニゾンが親に投与されると口蓋裂などの奇形を引き起こしたことを示した。経口投与した場合の催奇形性をもっとも弱く、NOEL はラットにおける経口投与による影響に従って 3 mg/kg 体重/日に設定された。

11. *in vitro* でのマウスリンフォーマ試験において代謝活性化系存在および非存在下のいずれにおいてもプレドニゾロンの遺伝子突然変異は検出されなかった。また、プレドニゾロンは、*in vitro* で処理したマウスリンパ腫細胞では、アルカリ巻戻しヒドロキシアパタイト溶出法(alkaline unwinding and hydroxyapatite elusion)により二本鎖 DNA に対する一本鎖 DNA の割合を測定する迅速な検出法において、代謝活性化系存在下で陽性結果を示した。健常者 4 名とがん患者 4 名の末梢リンパ球をプレドニゾンと共に 74 時間培養した結果、姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchanges : SCE) の頻度の増加は認められなかった。また細胞遺伝学試験でも、プレドニゾン 3 mg /kg 体重を 3 ヶ月間投与した後に、同 0.5~1 mg /kg 体重を 120 日間投与したがん患者 9 名から採取した末梢リンパ球において陰性結果であった。一方、プレドニゾン(プレドニゾロンの前駆体)は、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 および TA1537 菌株での *in vitro* 遺伝子突然変異試験で、代謝活性化系存在および非存在下のいずれにおいても陰性結果を示した。また、ラット骨髄細胞での *in vivo* 染色体異常試験でも、プレドニゾン最大 800 mg/kg 体重まで投与 (経路不明) しても陰性であった。プレドニゾンには遺伝毒性はないと結論付けられた。
12. 発がん性試験により、プレドニマスチン (クロラムブシルのプレドニゾンエステル) と、その同等用量の構成分子 (クロラムブシルおよびプレドニゾン)、およびこれら 2 つの物質の非結合混合物の発がん性の比較がおこなわれた。この試験では、30 匹/群の雌の Sprague-Dawley 系ラットが用いられ、18 ヶ月間投与された。非結合プレドニゾロンの用量は、0 (無処理対照群)、3 mg/kg 体重×9 回/月、3 mg/kg 体重×4.5 回/月、3 mg/kg 体重×2 回/月および 3 mg/kg 体重×1 回/月であった。予想通りに、プレドニマスチンの投与は耳道腫瘍(tumours of the auditory canal)の増加をもたらした。クロラムブシルの投与は 4 種類の腫瘍の増加をもたらした。しかし、プレドニゾロンの単独投与はいずれのタイプの腫瘍の発生も増加させなかった。
13. プレドニゾロンの免疫毒性を調べる特殊毒性試験では、4 匹/群のビーグル犬にプレドニゾン 0、1 および 10 mg /kg 体重が 3 週間経口投与された (1 週目は 2 回/日、2 週目は 1 回/日、3 週目は 1 日おきに 1 回投与)。イヌは 20 日目に予防接種を受けた後、24 日目に病原性イヌジステンパーウイルスでチャレンジ感染させた。それとは別に 4 匹のイヌが無処理で残され、予防接種を受けずに 24 日目に病原性イヌジステンパーウイルスでチャレンジ感染させた。これらの無処理群のイヌは典型的な感染症の臨床症状を示した。プレドニゾン 1 mg /kg 体重が与えられたイヌでは抗体出現の程度と時期に影響は認められなかったが、10 mg/kg 体重が与えられたイヌでは抗体産生の時期が比較的遅かった。病理組織学検査では、10 mg/kg 体重が与えられたイヌで脾臓とリンパ節に軽度の末梢リンパ球の減少が認められたが、1 mg /kg 体重が与えられたイヌでは認められなかった。低用量群で *in vitro* での白血球の形態変化および末梢血リンパ球のフィトマイトージェン反応の阻害が認められたため、NOEL は設定されなかったが、1 mg/kg 体重のプレドニゾンが与えられたイヌが病原性イヌジステンパーウイルスのチャレンジ感染に対して正常な *in vivo* 免疫原性反応(immunogenic response)を示すことは明らかであった。
14. 薬物動態 - 薬力学モデルを用いて、ヒト体内のプレドニゾン濃度の経時変化とリンパ球減少効果との間の関係が調べられた。健常者のボランティアにプレドニゾン 30 mg が、内因性ヒドロコル

チゾン濃度が高い早朝もしくは低い夜間に単回および反復経口投与された。薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。これらの結果、ヒドロコルチゾンとプレドニゾロンが同程度のリンパ球減少効果をもたらすことが示唆された。

15. プレドニゾロンの *in vitro* での MIC 値が、グラム陽性菌 7 種およびグラム陰性菌 8 種 (全 51 分離菌) に対して決定された。これらの MIC 値はいずれも 64  $\mu\text{g/ml}$  よりも高く、プレドニゾロンが有意な抗菌活性を持っていないことが確認された。
16. ヒト用プレドニゾロン含有製剤は、経口、関節内、筋肉内および局所性投与用の製剤が利用可能である。適応症によって様々な用法・用量が用いられ、1 日あたりの用量は 5~150  $\text{mg/person}$  の範囲である。1 日あたり最大 10  $\text{mg/person}$  の経口用量は一般的に耐容性良好であるが、この用量を超えると副作用のリスクは著しく増加する。副作用は他のコルチコステロイド類と似ている。その中には、急性副腎不全などの感染もしくは外傷によって生じる可能性があるものや、グルココルチコイド過剰による食欲増加、肥満および顔面の丸みなどの徴候もある。長期間にわたって経口投与を受けている小児の場合は、成長遅延も生じる可能性がある。
17. 薬理的 ADI は、ラットにおけるチロシンアミノトランスフェラーゼ活性の誘導に基づき設定された NOEL20  $\mu\text{g/kg}$  体重/日に安全係数 100 を課して、0.0002  $\text{mg/kg}$  体重 (0.012  $\text{mg/person}$  に相当) と算出された。

反復投与毒性試験では明確な NOEL が設定されていなかったが、そこでの影響は主にプレドニゾロンの薬理活性に起因すると考えられ、有用な情報はこれらの試験を繰り返しても得られないとの意見で一致した。また、薬理的 ADI と経口投与後のラットにおける催奇形性に関して設定された NOEL 値 3  $\text{mg/kg}$  体重/日との間に 15 000 倍もの差異があることが留意された。

18. 対象動物におけるプレドニゾロンを用いた放射能標識残留消失試験は提供されなかった。公表されたデータから得られるエビデンスは、デキサメタゾンと同様にプレドニゾロンもヒトおよび対象動物の両方で非薬理活性物質に代謝されることを示唆した。したがって、放射能標識試験は必要とされず、親化合物が指標残留物であるとの意見で一致した。
19. 泌乳牛の 2 つの分房に、プレドニゾロンを含む市販製剤を、プレドニゾロン 11 $\text{mg}$ /分房の用量で乳房内注入し、同様の処理が 24 時間後にもう一度おこなわれた。乳汁中には投与されたプレドニゾロンの 0.045~1.42% がプレドニゾロンとして回収された。泌乳牛は最終投与 4 もしくは 7 日後に屠殺 (各回 4 頭) され、組織試料が採取されて HPLC による残留物分析に供された。その結果、全組織のプレドニゾロン残留物がそれぞれの定量限界を下回った。なお、この試験の定量限界は腎臓と肝臓が 1.28  $\mu\text{g/kg}$ 、筋肉が 1.22  $\mu\text{g/kg}$  および脂肪が 1.23  $\mu\text{g/kg}$  であった。
20. 市販の各種乳房内注入製剤を用いた別の試験では、8 頭の泌乳牛 (中泌乳牛 4 頭および低泌乳牛 4 頭) の 4 つの分房全部に乳房内注入がおこなわれた。用量はプレドニゾロン 9.85 $\text{mg}$ /分房に相当した。なお、処理は約 12 時間間隔での搾乳時に 3 回連続で実施された。供試牛は最終投与の 4 もしくは 7 日後に屠殺された (各回 4 頭)。HPLC により測定されたプレドニゾロン残留物量は、いずれの組織もそれぞれの定量限界を下回った。なお、この試験の定量限界は腎臓 2.41  $\mu\text{g/kg}$ 、肝臓 1.20、筋肉 1.28  $\mu\text{g/kg}$ 、および脂肪 1.25  $\mu\text{g/kg}$  であった。
21. 12 頭の泌乳牛から採取した乳汁試料中のプレドニゾロン残留物の測定が HPLC を用いて実施された。供試牛 (高泌乳牛 6 頭および低泌乳牛 6 頭) には、2 つの分房にプレドニゾロン 11  $\text{mg}$ /分房を含む市販製剤の乳房内注入がおこなわれた。そして、同様の処理が 24 時間後にもう一度おこなわれた。2 つの処理分房から採取した乳汁中の残留物は、最初の処理後の初回搾乳時には 0.81 未満~235  $\mu\text{g/L}$  の範囲であったが、2 回目の搾乳時には減少して 0.81 未満~4.30  $\mu\text{g/L}$  であった。また、2 度目の処理後の初回搾乳時には 1.28 未満~502  $\mu\text{g/L}$  であったが、2 度目処理後の 2 回目搾乳時にはほとんど

の乳汁試料中残留物は検出不可能 (0.81  $\mu\text{g/l}$  未満) であった。無処理分房から採取した乳汁試料からは低濃度の残留物 (最大 10.7  $\mu\text{g/l}$ ) が検出された。非活性代謝物プレドニゾンの残留物は、ほとんどの乳汁試料で検出されなかった (0.85  $\mu\text{g/L}$  未満) が、最初の処理後の搾乳時に採取された試料の一部には測定可能な量の残留物 (最大 80  $\mu\text{g/L}$ ) が含まれていた。ヒドロコルチゾンはいずれの乳汁試料からも検出されなかった (1.04  $\mu\text{g/L}$  未満)。

22. 同様の試験結果が、各種市販製剤と泌乳牛 6 頭を用いた試験で得られた。2 つの分房にプレドニゾン 9.85 mg/分房の乳房内注入がおこなわれ、乳汁中残留物が HPLC を用いて測定された。最終注入後の初回搾乳時に採取された試料中に、プレドニゾン残留物 3.3~292  $\mu\text{g/L}$  が検出された。この試験では、無処理分房から採取された乳汁中に残留物は検出されなかった。
23. ウマ、ブタ、ヒツジもしくはヤギの残留物データおよび乳房内注入以外の投与経路によるウシの残留物データは、不適切なデータであった。これらの試験は毎回 1 もしくは 2 個体の動物しか供試しておらず、残留物測定のための分析方法は十分に高い感度ではなかった。したがって、消費者摂取量はウシのプレドニゾン乳房内注入試験から得られた結果から推定するしかない。ウシの乳房内注入後のプレドニゾン残留物の組織中濃度は極めて低く、MRL は定量限界の 2 倍に相当する値が設定された。
24. ウシ可食組織および乳汁中のプレドニゾン残留物測定ルーチン分析法は、UV 検出 HPLC 法を用いた方法が提案された。この方法は特異性が高く、ペニシリン G、ジヒドロストレプトマイシン、ネオマイシン、バシトラシン、テトラサイクリン、ノボビオシン、プレドニゾンおよびヒドロコルチゾンがプレドニゾンの定量に干渉することがなかった。定量限界はウシの乳汁で 3.1  $\mu\text{g/kg}$ 、腎臓および肝臓で 5  $\mu\text{g/kg}$ 、筋肉および脂肪で 1.3  $\mu\text{g/kg}$  であった。この方法は ISO 78/2 形式で記載されている。
25. ウマ、ブタ、ヒツジおよびヤギの可食組織中のプレドニゾン残留物の測定に関しては、妥当性が確認された分析方法が無い。

#### 結論および提言(原文、7 ページ)

以下の事柄を考慮して：

- プレドニゾンの薬理的 ADI は 0.0002 mg/kg 体重 (0.012 mg/ヒトに相当) と設定された。
- プレドニゾンがマーカー残留物と見なされ、コルチコステロイド活性を有する残留物はプレドニゾンのみであった。
- ウシの乳汁および可食組織中のプレドニゾン残留物測定の方法は、妥当性が確認されて利用可能である。
- ウシへのプレドニゾンの乳房内注入試験の結果以外に、プレドニゾン残留物への消費者暴露量を予測できる情報は無い。乳房内注入後のウシのプレドニゾン残留物の組織中濃度は極めて低く、MRL は定量限界の 2 倍に相当する値が設定された。

委員会は、プレドニゾンを以下の表に従って、理事会規則(EEC) No. 2377/90 の付則 I に加えることを提案する：

薬理活性物質	マーカー残留物	動物種	MRL	対象組織	その他の規定
プレドニゾン	プレドニゾン	ウシ	4 $\mu\text{g/kg}$ 4 $\mu\text{g/kg}$	筋肉 脂肪	

			10 $\mu$ g/kg	肝臓	
			10 $\mu$ g/kg	腎臓	
			6 $\mu$ g/kg	乳汁	

これらの MRL 値に基づく理論最大一日摂取量の対 ADI 比は 99%と推定される。

**原文目次**

SUMMARY REPORT ..... 1

Conclusions and recommendation..... 7



**略称等**

略称等	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LD50	Lethal Concentration 50%	半数致死濃度
MIC	minimal inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRL	Maximum residue level	残留基準
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
SCE	sister chromatid exchanges	姉妹染色分体交換
UV	Ultraviolet	紫外