

No. 21 ベタメタゾン

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 専門家の選定等.....	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
21	ベタメタゾン	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

JMPR、JECFA、EFSA 及び 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)
21	ベタメタゾン	Betamethasone: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products	ベタメタゾン_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。
- ③ 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。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

- ベタメタゾン_EMA_01

ベタメタゾンの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : Betamethasone: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products)

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 ₅₀ : 1000 mg/kg 体重	1	1
急性毒性 (経口)	ラット	-	LD ₅₀ : 1000 mg/kg 体重	1	1
急性毒性 (経口)	イヌ	-	LD ₅₀ : 1000 mg/kg 体重	1	1
亜急性毒性 (筋肉内)	イヌ	溶媒または 0.45 mg/kg 体重(28 日 間)	投与期間の終了時、投与されたイヌの肝臓は対照群のイヌの肝臓よりも3倍重く、3倍のグリコーゲンを含んでいた。	2	2
亜急性毒性 (経口)	イヌ	ベタメタゾン-17-吉草酸塩 0、0.5、1、2 mg/kg 体重	期間 : 1 週間につき 6 日、6 週間 NOEL は確立されず。 全投与群に、筋肉の萎縮、中心性肥満、多渴症、リンパ球減少、好酸球減少症、副腎および胸腺萎縮。絶対肝臓重量は有意に増加。無影響量は確立されず。	2	2
		ベタメタゾン遊離アルコール 1mg/kg 体重		2	2
亜急性毒性 ～ 長期毒性 (経口)	ラット	ベタメタゾン(遊離アルコール) 0.024-3mg/kg 体重	期間 : 28 日から 9 ヶ月の範囲内 NOEL は確立されず。 体重増加の減少、白血球減少症、リンパ球減少症好酸球減少症、胸腺と副腎の萎縮。	1	2
		ベタメタゾン-17-吉草酸塩 0.24～30 mg/kg 体重		1	2
慢性毒性 試験(経口)	サル	ベタメタゾン・アルコール 0、0.2、0.4、0.8、2 mg/kg(12 ヶ月)	NOEL は確立されず。 体重増加の減少、リンパ球減少症、好酸球減少症、肝臓毒性、副腎およびリンパ系組織の萎縮。(本試験は概要のみ入手可能であったため結論は参照できず)。	2	2
発がん性 試験(強制経口)	ラット	0.00005、0.0002、0.001 mg/kg 体重/日	トリアムシノロンの発がん性試験についての非常に簡素な既報論文には、発がん性の証拠は報告されなかった。	3	3
発がん性 試験(強制経口)	マウス	0.0001、0.0006、0.003 mg/kg 体重/日		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 (皮下)	ラット	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン 0、0.01、0.1、1 mg/kg 体重 (雄:交配前9週間、雌:交配前2週間-妊娠7日)	NOEL=0.01 mg/kg 体重/日 0.1 mg/kg 体重/日群における胸腺重量の低下に基づく。	2	2
生殖発生毒性/催奇形性 (筋肉内)	ウサギ	記載なし	・2つの試験、群当たりの動物数が不適切であり、概略のみが報告 ・口蓋裂を有する胎児が認められ、NOEL は設定されず。	2	2
生殖発生毒性/催奇形性 (皮下)	ウサギ	ベタメタゾン酪酸プロピオン酸 0、0.0001、0.001、0.003、0.01 mg/kg 体重/日 (妊娠6日-18日)	催奇形性と胎児毒性の NOEL=0.003 mg/kg 体重/日	2	2
生殖発生毒性/催奇形性 (皮下)	ラット	ベタメタゾン 0.05、0.2、0.3mg/日 (妊娠12日-15日)	・それぞれ 17%、46%、85% の胎児に口蓋裂。	2	3
生殖発生毒性/催奇形性 (皮下)	ラット	ベタメタゾン酪酸プロピオン酸 0、0.05、0.4、3.2 mg/kg 体重/日	催奇形性の NOEL=0.4 mg/kg 体重/日 ・母動物の体重増加は 0.4 および 3.2 mg/kg 体重群で有意に低下、全用量群で副腎、脾臓、胸腺の絶対および相対重量の有意な用量依存性の減少。0.4 および 3.2 mg/kg 体重群で吸収胚が有意に増加、全ての用量群で胎児重量は有意に低下。3.2 mg/kg 体重群では、胸骨分節の奇形が 8 胎児に観察。 ・児動物の体重と生存は 0.4 および 3.2 mg/kg 体重群で 有害影響。発進行動毒性試験では被験物質に御関連する影響は認められず、児動物の受胎能には投与の影響は認められず。	2	3
生殖発生毒性/催奇形性 (皮下)	マウス	ベタメタゾン・アルコール 0.1 から 10 mg/kg 体重/日の範囲 (妊娠期間中の様々な時点)	・2種類の催奇形性試験は、試験内容と報告の記載が不十分であり、NOEL に関する結論は出されず。 ・最初の試験 (ベタメタゾン 0.1 または 0.2 mg/kg 体重/日) では、それぞれ 85% と 71% の胎児に口蓋裂。	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)	マウス	コルチコステロイドベクロメタゾン(詳細記載なし)	皮下投与では経口投与に比べてマウス生殖毒性の検出感度がより高いことが示唆された。	3	3
生殖発生毒性/催奇形性 (皮下)	マウス	ベクロメタゾン(詳細記載なし)	経口投与 NOEL=0.08 mg/kg 体重/日 皮下投与 NOEL=0.04 mg/kg 体重/日	3	3
生殖発生毒性/周産期/生後試験 (皮下)	ラット	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン 0、0.004、0.04、0.4mg/kg 体重(妊娠 17日-授乳 21日)	NOEL=0.04 mg/kg 体重/日 0.4 mg/kg 体重で、母動物の体重増加が抑制、生存児数が有意に低下。児動物の体重増加、発達、受胎率に投与に関連した影響はなし。	3	3
変異原性	<i>S.typhimurium, E.coli</i>	-	<ul style="list-style-type: none"> ・ 復帰変異試験 陰性 ・ 前進突然変異試験 陰性 	3	3
	CHO 細胞	-		3	3
遺伝毒性:染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球	-	代謝活性存在下で処理し、20 時間後にサンプリングした場合、構造異常と数的異常の細胞が有意に増加。44 時間でサンプリングした場合、構造異常や数的異常の細胞の増加は認められず、代謝活性の非存在下の全ての試験結果も陰性。	3	3
変異原性: <i>in vivo</i> 小核試験(腹腔内)	ラット	0、250、500、1000 mg/kg 体重/日(24 時間の間隔で 2 回)	250 および 500mg/kg 体重/日の用量群の雄に有意な小核を有する多染性赤血球増加。しかし、小核を有する多染性赤血球の増加は雄のみ、かつ、それは背景対照データの範囲内であったため、この結果は陰性であると考えられた。。	4	4
その他					
薬理活性	ラット	(詳細記載なし)	薬理的活性 NOEL=0.004 mg/kg 体重 ・ 0.004 mg/kg 体重までの経口用量では肝臓においてチロシンアミノ転移酵素活性の有意な増加を起こさず。	1	1
細胞毒性試験	NK 細胞	-	デキサメタゾン MIC50=5 x 10 ⁻⁶ ベタメタゾン MIC50 =4 x 10 ⁻⁶	3	4
ADI	ラット		ADI: 0.00004 mg/kg 体重/日 (NOEL=0.004 mg/kg体重)	4	4
ADI	ヒト		ADI:0.000015 mg/kg 体重 (0.0009 mg/人に相当)	4	4

動物用医薬品委員会

ベタメタゾン

サマリー・レポート

(原文、1 ページ)

1. ベタメタゾンは合成コルチコステロイドで、顕著なグルココルチコイド作用があり、実際には鉱質コルチコイド作用を欠いている。その化学構造は、16-メチル基の構造を除きデキサメタゾンの化学構造と同じであり、ベタメタゾンは16-メチル基がステロイド骨格の面の上部に突出した16 β エピマーで、デキサメタゾンは面の下部に突出した16 α -エピマーである。動物用医薬品において、ベタメタゾンは幅広い動物種の炎症性疾患(inflammatory conditions)、ショックおよび循環虚脱(circulatory collapse)、アセトン血症(acetonaemia)の治療、牛の分娩の誘導(induce parturition in cattle)に用いられる。しかしながら、MRLの設定は牛と豚のみが要求されている。製剤はベタメタゾンまたはベタメタゾンリン酸ナトリウムをベースとしているが、抗生物質を含有する混合製品もある。同製品は静脈内投与または筋肉内投与される。通常は、最大 0.038 mg/kg 体重/日の用量で24時間の間隔で3回まで投与される。分娩の誘導には0.08 mg/kg 体重の単回投与が通常行われる。
2. ベタメタゾンの薬理的活性は デキサメタゾンの薬理的活性とよく似ていた。デキサメタゾンとベタメタゾンについてのラット肝がん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、8.55 であった。いくつかの試験で、2 物質の抗リュウマチ性効力(antirheumatic potency)は同等であった。ベタメタゾンは、0.004 mg/kg 体重までの経口用量ではラットの肝臓においてチロシンアミノ転移酵素活性の有意な増加を起さなかった。それよりも高い用量では、チロシンアミノ転移酵素活性の投与依存性について、統計的に有意な増加をおこした；薬理的活性 NOEL はよって 0.004 mg/kg 体重であった。
3. ベタメタゾンの薬物動態がヒト、妊娠ラット、授乳ラットと *in vitro* 試験で検討された。ベタメタゾンリン酸ナトリウムは *in vivo* で急速に脱エステル化されベタメタゾンになった。ヒトボランティアに3種類の異なる錠剤を2 mg/ヒトの用量で経口投与した結果、血漿の C_{max} 値は24~25 ng/mL であり、投与後約2時間に得られた。別の試験では、経口投与量の58~80%が、未代謝のベタメタゾンと6種類の代謝物の混合物として、投与48時間以内に尿から回収された。ヒトにおける経口生物学的利用能は最低でも70%であると推定された。ヒト、イヌ、ラットおよび牛の血漿による *in vitro* 試験では、ベタメタゾンは血漿タンパク質に広く結合することが示された。ベタメタゾンは組織に広範に分布した。ベタメタゾンを1 mg/kg 体重の用量で皮下投与した妊娠ラットでは、母動物の肝臓、腎臓、副腎と胎膜における放射活性濃度は母動物の血漿における濃度よりも高かった。同じ用量を授乳ラットに投与した場合、乳汁の放射活性濃度は投与6時間後に最大(122.3 ng/mL)に達した。代謝経路は、その他のコルチコステロイドに類似しており、11 β -ヒドロキシル基のケトンへの酸化、C-20 ケトンの還元によるアルコールの付加、C-6 位でのヒドロキシル化、C-17 側鎖の置換による17-オキシステロイドの生成、を含む。
4. ラット、マウス、イヌにおける、ベタメタゾン吉草酸塩およびベタメタゾンリン酸二ナトリウムの急性経口 LD₅₀は、1000 mg/kg 体重以上であると報告された。
5. ラットに0.024~3mg/kg 体重のベタメタゾン (遊離アルコール[※])および0.24~30 mg /kg 体重/日のベタメタゾン-17-吉草酸塩を反復経口投与し、GLP 前の反復経口投与の毒性試験が行われた。対照群には溶媒、蒸留水または水溶性カルボキシメチルセルロースを投与した。試験期間の長さは28日

[※]後の記述で、「ベタメタゾンアルコール」となっているものと同じと思われる。官能基としてではなく含まれているアルコールのことをさしているのではないかと(専門家コメント)。

から 9 ヶ月の範囲内であった。体重増加量の減少(reduced body weight gain)、白血球減少症(leukopenia)、リンパ球減少症(lymphopenia)、好酸球減少症(eosinopenia)、胸腺と副腎の萎縮(thymic and adrenal atrophy)を含む影響が認められた。NOEL は得られなかった。

6. 雌雄各 2 匹/群のビーグル犬に 0、0.5、1、2 mg/kg 体重/日のゼラチンカプセルに入れたベタメタゾン・17-吉草酸塩を、1 週間につき 6 日、6 週間経口投与した。別の群には 1mg/kg 体重/日のベタメタゾン遊離アルコールを同じ投与スケジュールで経口投与した。全投与群に、筋肉の萎縮(muscular wasting)、中心性肥満(pot-belliedness)、多渴症(polydipsia)、リンパ球減少(lymphopenia)、好酸球減少症(eosinopenia)、副腎および胸腺萎縮(adrenal and thymic atrophy)が認められた。絶対肝臓重量は有意に増加した。NOEL は確立されなかった。肝臓の変化を調査するため、一群 2 匹のイヌに溶媒または 0.45 mg/kg 体重のベタメタゾンを 28 日間筋肉内注射する特別な試験が行われた。投与期間の終了時、投与群イヌでは肝臓は対照群のイヌよりも 3 倍重く、3 倍のグリコーゲンを含んでいた。
7. アカゲザルに、0、0.2、0.4、0.8、2 mg/kg 体重/日のベタメタゾン・アルコールを経口投与した 12 ヶ月間反復投与毒性試験が行われた。影響は同物質の薬理的活性による結果で、体重増加量の減少(reduced body weight gain)、リンパ球減少症(lymphopenia)、好酸球減少症(eosinopenia)、肝臓毒性(hepatotoxicity)、副腎およびリンパ系組織の萎縮(atrophy of the adrenals and lymphoid tissues)が含まれた。本試験は概要のみが入手可能であったため、結論は参照できず、よって NOEL は得られなかった。
8. 最近の受胎能試験では、Wister ラットに 0、0.01、0.1、1 mg/kg 体重/日の酪酸プロピオン酸ベタメタゾンを反復皮下投与した。雄では交配前 9 週間投与し、雌では交配前 2 週間および妊娠 7 日まで投与した。雄では、体重増加量と摂餌量が 1 mg/kg 体重群/日で低下し、試験終了時には多くの臓器重量が有意に低下した。0.1 mg/kg 体重/日以上投与群では、雄雌ともに胸腺重量が有意に低下した。1 mg/kg 体重群/日投与群では、着床率(implantation rate)が有意に低下し、吸収胚の発現率(incidence of resorptions)は有意に増加し、雌胎児体重が有意に低下した。雄または雌の受胎率または黄体数(corpora lutea)にはいずれの投与群でも影響はみられなかった。0.1 mg/kg 体重/日投与群における胸腺重量(thymus weights)の低下に基づき、全体の NOEL は 0.01 mg/kg 体重/日となった。
9. ウサギを用いて非経口投与による 4 つの催奇形性試験が行われた。2 つの試験では、群当たりの動物数が不適切であり、概略のみが報告されている。両試験において口蓋裂(cleft)を有する胎児が認められ、NOEL は設定されなかった。3 つ目の試験では動物数については記載されておらず、外表および軟部組織の異常の詳細についても記載がなく、試験の概略のみが入手可能であった。4 つ目の試験は適切に行われ、17 匹の妊娠 JW-KBL ウサギに、0、0.0001、0.001、0.003、0.01 mg/kg 体重/日の酪酸プロピオン酸ベタメタゾンを妊娠 6 日から 18 日まで皮下投与した。母動物の体重増加量は 0.01 mg/kg 体重/日投与群で有意に低下した。0.01 mg/kg 体重/日投与群では胎児体重が有意に低下し、奇形および骨格変異を有する胎児の発現率が有意に上昇した。0.01 mg/kg 体重/日投与群では口蓋裂が 4 例の胎児にみられ、手根間接の屈曲拘縮が 8 例の胎児に認められた。催奇形性と胎児毒性の NOEL は 0.003 mg/kg 体重/日であった。コルチコステロイドベクロメタゾン(9 α -位にフッ素でなく塩素原子を持つ)での試験では、ウサギにおいては皮下投与では経口投与の場合より繁殖毒性を検出する感度が高いことが示されている。したがって、ベタメタゾンは経口投与の場合には、より高い NOEL になることが予測された。
10. 要約によると、ラットの妊娠 12 日から 15 日まで 0.05、0.2、0.3mg/kg 体重/日のベタメタゾンを皮下投与したとき、それぞれ 17%、46%、85% の胎児に口蓋裂(cleft)が認められた。別の試験では、妊娠 7 日から 17 日の Wister ラットに酪酸プロピオン酸ベタメタゾン 0、0.05、0.4、3.2 mg/kg 体重/日を皮下投与した。各群 23 匹の母動物を妊娠 21 日に帝王切開し、胎児を調べた。母動物の体重増加量は 0.4 および 3.2 mg/kg 体重/日投与群で有意に低下し、全用量群で副腎、脾臓、胸腺の絶対および相対重量の有意な用量依存性の減少が認められた。0.4 および 3.2 mg/kg 体重/日投与群で吸

収胎が有意に増加し、全投与群で胎児重量は有意に低下した。3.2 mg/kg 体重/日投与群では、胸骨分節(sternebrae)の奇形が 8 例の胎児に観察された。更に、各群の 10 匹の母動物については児を分娩させ、離乳まで哺育させた。児動物の体重と生存には、0.4 および 3.2 mg/kg 体重/日投与群で有害影響がみられた。発達及び行動毒性試験では被験物質に関連する影響は認められず、児動物の受胎能には投与の影響は認められなかった。催奇形性の NOEL は 0.4 mg/kg 体重/日であった。

11. 0.1 から 10 mg/kg 体重/日の範囲のベタメタゾン・アルコールをマウスに妊娠期間中の様々な時点で皮下投与した 2 つの催奇形性試験は、試験内容と報告の記載が不十分であり、NOEL に関する結論は出されなかった。ベタメタゾン 0.1 または 0.2 mg/kg 体重/日を投与した最初の試験では、それぞれ 85%と 71%の胎児に口蓋裂(cleft)が認められた。コルチコステロイドベクロメタゾン (9 α -位にフッ素でなく塩素原子を持つ)での試験では、マウス生殖毒性影響の検出において経口投与より皮下投与で感受性が高いことが示唆された。ベクロメタゾンについては、経口投与および皮下投与による ICR マウスでの催奇形性についての NOEL は、それぞれ 0.08 および 0.04 mg/kg 体重/日とであった。
12. 周産期/生後試験では、23 匹の Wister ラットの妊娠 17 日から授乳 21 日まで 0、0.004、0.04、0.4mg/kg 体重/日の酪酸プロピオン酸ベタメタゾンを毎日皮下投与した。0.4 mg/kg 体重/日投与群で、母動物の体重増加量が抑制され、生存児数が有意に低下した。児動物の体重増加量、発達、受胎率に投与に関連した影響はなかった。NOEL は 0.04 mg/kg 体重/日となった。
13. *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 および *Escherichia coli* WP2 uvrA の遺伝子突然変異の *in vitro* 試験、チャイニーズハムスターの卵巣(CHO)細胞の *in vitro* 前進突然変異試験(HPRT 遺伝子座)では、陰性の結果が得られた。ヒトの末梢血リンパ球での *in vitro* 染色体異常試験では、培養細胞を代謝活性存在下で処理し、20 時間後にサンプリングした場合、構造異常と数的異常の細胞が有意に増加した。ただし、処理後 44 時間でサンプリングした場合、構造異常や数的異常の細胞の増加は認められず、代謝活性の非存在下で行われた全ての試験の結果も陰性であった。*in vivo* 小核試験が行われ、雄 5 匹及び雌 5 匹のマウスに 0、250、500、1000 mg/kg 体重/日を 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与し、投与 24 あるいは 48 時間後に屠殺した。48 時間後のサンプリングにおいて、250 および 500(1000 ではない)mg/kg 体重/日投与群の雄(雌ではない)に統計学的に有意な小核を有する多染性赤血球(micronucleated polychromatic erythrocytes)の増加がみられた。しかし*、小核を有する多染性赤血球の増加は雄のみに認められ、かつ、それは背景対照データの範囲内であったため、この結果は陰性であると考えられた。
14. ベタメタゾンの発がん性データは提供されなかった。しかし、ベタメタゾンの化学構造は構造的に警戒が必要な特徴(structurally-alerting features)を含まなかった。プレドニソロンとその前駆体であるプレドニソンの既報データおよび、ラット(0.00005、0.0002、0.001 mg/kg 体重/日での毎日の強制経口投与)およびマウス(0.0001、0.0006、0.003 mg/kg 体重/日を投与)におけるトリアムシロン併用の発がん性試験についての非常に簡素な既報論文には、発がん性の証拠は報告されなかった。ヒトの疫学的研究では、数種類のグルココルチコイドを投与した後における、がんの発生率の増加は報告されなかった。ヒトのデータの質は不十分であるが、ベタメタゾンには発がん性はないと考えられた。
15. ヒトの腸管内菌叢または産業的な食品加工で使用される微生物へのベタメタゾンの影響の可能性についてのデータは提供されていないが、化合物の性質からそうしたデータは必要でないと考えられた。
16. その他のグルココルチコイド同様、ベタメタゾンは免疫系の抑制効果がある。特別な研究で、デキサメタゾンとベタメタゾンをナチュラルキラー細胞の細胞毒性試験において比較した。デキサメタゾンとベタメタゾンの MIC₅₀ (50%最少発育阻止濃度)はそれぞれ 5 x 10⁻⁶ と 4 x 10⁻⁶ mg/ml であっ

*日本語では、ここに「しかし」を入ったほうがつながりが良くなる (専門家コメント)。

た。

17. ベタメタゾンはベタメタゾン・アルコールや様々なエステルとして、ヒトの医薬品でこれまでに長い間幅広く使用されている。リュウマチ性関節炎(rheumatoid arthritis)、重度の過敏症反応(severe hypersensitivity)、クローン病(Crohn's disease)、溶血性貧血(haemolytic anaemia)、白血病(leukaemias)と悪性リンパ腫(malignant lymphoma)等の状態の治療に、経口、静脈内または筋肉内注射剤が使用される。アレルギーや炎症の治療用に外用剤、そして喘息の治療用に吸入剤もある。通常の間口用量は最初の数日は1.5~5 mg/日で、2~5日毎に0.25~0.5 mg/日ずつ、維持量である約0.5 mg/日まで低減する。副腎機能不全を回避するために用量の低減は順に完了しなければならない。ベタメタゾン製剤は一般的に耐性が良好であるが、免疫系の抑制で患者は感染症を起こしやすくなる。ベタメタゾンは胎児に口蓋裂と子宮内発育遅延をおこす危険性があるため妊娠中は禁忌である。しかしながら、早産の場合は、胎児臓器および組織の成熟を早め、周産期死亡率を下げるために、ベタメタゾンは出産前に使用される；12歳まで子供を検査した疫学的研究では有害事象は認められなかった。
18. ラットにおける肝チロシンアミノ基転移酵素活性の誘導のために、ベタメタゾンのNOELは0.004 mg/kg 体重と設定され、これにより一日摂取許容量(ADI)は0.00004 mg/kg 体重/日とされた。しかし、ベタメタゾンとデキサメタゾンの化学構造は、ベタメタゾン(16β-エピマー)ではステロイド部分の平面の上に突出し、デキサメタゾン(16α-エピマー)では平面の下に突出している16-メチル基の構造を除いて同じであり、2つの物質は、非常に類似した毒物学的性質と同等のグルココルチコイド活性を有する。よって、ベタメタゾンのADIは、以前にデキサメタゾンで設定された0.000015 mg/kg 体重と同じであるべきと考えられた。
19. ベタメタゾンを含有する2種類の医薬品の血清における動態が牛で調査された。1つ目の製剤は、推奨用量である0.08 mg/kg 体重を4頭の雄と6頭の雌に筋肉内注射し、血清中の残留物をラジオイムノアッセイにより測定した。約投与8.9時間後に、平均最高血清中濃度の7.3 ng/mLに達した。AUC_{0-∞}は287.0ng/mL・hで、見かけの血清中半減期はおよそ22時間であった。別の試験では、2種類の抗生物質を含有するベタメタゾンリン酸ナトリウム製剤を、雄牛5頭と雌牛5頭に0.02 mg/kg 体重の用量で筋肉内注射し、血清中の残留物をラジオイムノアッセイにより測定した。約投与1.2時間後で平均最高血清中濃度の4.9 ng/mLに達した。AUC_{0-∞}は72.6ng/mL・hで、見かけの血清中半減期は約15時間であった。
20. ベタメタゾンを含有する2種類の医薬品の血清における動態が豚で調査された。ベタメタゾン(アルコール)を含有する製品を、5頭の雄と5頭の雌に推奨用量の0.08 mg/kg 体重で筋肉内注射し、血清中の残留物をラジオイムノアッセイにより測定した。約投与3.2時間後で平均最高血清中濃度の12.0 ng/mLに達した。AUC_{0-∞}は196.2 ng/mL・hで見かけの血清中半減期は11.5時間であった。別の試験では、2種類の抗生物質を含有するベタメタゾンリン酸ナトリウム製剤を、10頭の雄豚に0.02 g/kg 体重の用量で筋肉内注射し、血清中の残留物をラジオイムノアッセイにより測定した。約投与0.5時間後で平均最高血清中濃度の5.3 ng/mLに達した。AUC_{0-∞}は26.2 ng/mL・hで見かけの血清中半減期は4.75時間であった。
4頭の雄牛と7頭の雌牛に0.08 mg/kg 体重のベタメタゾンを単回筋肉注射した。牛は投与後5、8、10、12、15日に屠殺した(1時点あたり2~3頭)。組織中の残留物は、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪での記載上の検出限界が、それぞれ3.4 µg/kg、2.3 µg/kg、3.9 µg/kg、4.4 µg/kgであるラジオイムノアッセイにより測定された。投与2日後に屠殺した2頭の肝臓では、5.4 µg/kgと7.8µg/kgの残留物が認められた。投与8日後に屠殺した牛のうちの1頭の肝臓中の残留物は10.9 µg/kgであった。その他の全ての組織中の残留物は検出限界以下であった。ラジオイムノアッセイ法の感度は不十分であり、検証されていなかった。
21. 6頭の雄牛と6頭の雌牛にベタメタゾンリン酸ナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びプロカインベンジルペニシリンの混合製剤を、3日間、筋肉内注射した。ベタメタゾンは0.038 mg/kg 体

重/日に相当した。牛は、最終投与、3、28、42 日後に屠殺された(1 時点あたり雄 2 頭、雌 2 頭)。組織中のベタメタゾン残留物を、液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)に基づく通常用いられる分析法で測定した。最終投与 3 日後で、肝臓、腎臓および最終投与部位での平均残留物量はそれぞれ 9.03、3.10 および 0.43 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。同じ時点で、筋肉の 2 検体中の残留物は 0.17 と 0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、別の 2 検体中では検出限界以下(0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)であった。最終投与 3 日後で、脂肪の 3 検体中の残留物は 0.14 から 0.18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で、4 番目の検体中の残留物は検出限界以下であった。最終投与 28 日後で、検出可能な残留物(検出限界：肝臓で 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、その他の組織で 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)は肝臓の 1 検体(2.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)と脂肪の 1 検体(0.13 $\mu\text{g}/\text{kg}$)のみで認められた。

22. 7 頭の授乳牛に、約 0.001 mg/kg 体重に相当する、0.04 mg のベタメタゾンを単回筋肉内投与した。これは推奨用量を下回る用量であった。乳中の残留物を、検出限界が 1.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ のラジオイムノアッセイにより測定した。投与後初回の搾乳では、乳中の残留物は 3.82 から 38.22 nmol/L の範囲内であった。投与後 7 回目の搾乳で得られた全検体中の残留物は検出限界以下であった。委員会は、ラジオイムノアッセイは感度が不十分で、検証されていないため、認可できないとみなした。
23. 8 頭の乳牛(4 頭は乳生産量が高い乳牛、4 頭は乳生産量が低い乳牛)に、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びプロカインベンジルペニシリンの混合製剤を 3 日間、筋肉内投与した。ベタメタゾンは 0.038 mg/kg 体重/日に相当した。牛の搾乳は 1 日 2 回行った。最終投与後の 4 回目と 8 回目の搾乳の乳を使い、液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)に基づく通常用いられる分析法でベタメタゾンの残留物を測定した。最終投与後 4 回目の搾乳では、3 頭の牛の乳中の残留物は検出限界以下で、残りの 5 頭の牛の乳中の残留物の値は 0.1 から 2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲内であった。最終投与後 7 回目の搾乳までに、8 検体のうち 7 検体の乳では検出限界 (0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 以下であった。
24. 3 頭の雄豚と 5 頭の雌豚にベタメタゾン 0.08 mg /kg 体重を単回筋肉内注射した。投与後 4、5、8 日後に豚を屠殺した(1 時点あたり 2 又は 3 頭)。検出限界が、肝臓は 3.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓は 1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉は 1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂肪は 4.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であるラジオイムノアッセイにより、組織中の残留物を測定した。残留物は投与 4 日後に屠殺された豚の筋肉の 1 検体(3.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$)と 2 検体の投与部位(6.9 と 13.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$)でのみ認められた。手違いにより、これらの豚には目標とした用量の半分のみが投与されていた。その他の検体中の残留物は検出限界以下であった。本試験で使用された分析法は検証されていないかった。
25. 6 頭の雄豚と 6 頭の雌豚にベタメタゾンリン酸ナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン、プロカインベンジルペニシリンの混合製剤を、3 日間、筋肉内注射した。ベタメタゾンの用量は 0.038 mg/kg 体重/日に相当した。最終投与後 3、28、42 日後で豚を屠殺した(1 時点あたり雄 2 頭、雌 2 頭)。組織中のベタメタゾン残留物は、液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)に基づく通常用いられる分析法で測定された。ベタメタゾンの残留物(0.21 $\mu\text{g}/\text{kg}$)は、最終投与 3 日後の皮膚の 4 検体のうち 1 検体のみで検出可能であった。その他の全検体中の残留物はそれぞれの検出限界以下であった(検出限界：肝臓で 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、その他の組織で 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。
26. 対象とする動物種の吸収、分布、代謝、排出のデータはなく、総残留物や残留マーカーの総残留物に対する比率に関する情報もなかった。ヒトでは、ベタメタゾンとデキサメタゾンは経口投与後良好に吸収され、同様の分布容積がみられた。両物質ともヒト、イヌ、牛、ラットの血漿タンパク質に広く結合した；いずれの物質もコルチコステロイド結合グロブリンへの結合や、結合部位からのヒドロクロチゾンの置換をしなかった。両物質は迅速に排出された。ベタメタゾンの代謝はこれまでヒトでのみ試験されてきた；代謝経路はデキサメタゾンを含む他のコルチコステロイドと同様であった。デキサメタゾンの代謝は、ヒトと対象とする動物種において、同じ代謝経路をたどることが知られていた。ヒトではベタメタゾンの代謝はデキサメタゾンの代謝経路と同じ経路をたどり、結果としてコルチコステロイド活性が大幅に減少するという証拠により、総残留物消失試験が欠如していることは正当化された。したがって、親化合物のベタメタゾンは残留マーカーとして提案された。

27. 牛と豚の可食組織および牛乳のベタメタゾン残留物の測定法は LC-MS を使用して行われ、ISO 78/2 フォーマットで記載された。その方法は十分に検証され、そして定量限界は牛と豚の筋肉、腎臓、脂肪で 0.25 µg/kg、肝臓で 1.25 µg/kg、牛の乳で 0.15 µg/kg であった。その他のコルチコステロイドの残留物はこの分析では妨害とならないことが示された。

結論及び勧告(原文、6 ページ)

以下を考慮した；

- ベタメタゾンの化学構造は、ベタメタゾンではステロイド骨格の面の上部に突出し、デキサメタゾンでは面の下に突出する 16-メチル基の構造を除き、デキサメタゾンの化学構造と同じであった。
- ベタメタゾンの ADI は、既にデキサメタゾンで設定している ADI と同じく、0.000015 mg/kg 体重 (i.e. 0.0009 mg/人) が保持された。
- ベタメタゾンは残留マーカーとみなされた。
- 一貫性を保つ目的で、ベタメタゾンの MRL 値はこれまでに設定されたデキサメタゾンの値と同じであるべきである。
- 豚と乳を含む牛の可食組織のベタメタゾンの残留物を測定するための、完全に検証された分析方法が入手可能であった。

動物用医薬品委員会は下表に従い、ベタメタゾンを委員会規則(EEC) No. 2377/90 附属書(Annex) I に含めることを勧告する。

薬理的活性物質	マーカー残留物	動物種	MRLs	標的組織	その他条件
ベタメタゾン	ベタメタゾン	牛	0.75 µg/kg 2.0 µg/kg 0.75 µg/kg 0.3 µg/kg	筋肉 肝臓 腎臓 乳	
		豚	0.75 µg/kg 2.0 µg/kg 0.75 µg/kg	筋肉 肝臓 腎臓	

これらの MRL に基づき、消費者の摂取量は 0.0009125 mg/日と推定された。この値は ADI の 0.0009 mg/人をわずかに超えるが、この物質は個別の動物種に時折使用されるのみであるため、ヒトの健康にリスクを生じないと考えられた。

原文目次

SUMMARY REPORT(2)	1
Conclusions and recommendation.....	6

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
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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