

(案)

動物用医薬品評価書

メチルプレドニゾン

2015年10月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	4
5	4
6	4
7	5
8	
9	6
10	6
11	6
12	6
13	6
14	6
15	6
16	7
17	
18	8
19	8
20	8
21	11
22	13
23	13
24	14
25	15
26	15
27	15
28	16
29	16
30	17
31	18
32	18
33	19
34	19
35	20
36	20
37	21
38	21
39	22
40	22

1		
2	(2) 発がん性試験	22
3	7. 生殖発生毒性試験	23
4	(1) 生殖毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料>	23
5	(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット、皮下投与) <参考資料>	23
6	(3) 発生毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料>	23
7	(4) 発生毒性試験 (マウス、筋肉内投与) <参考資料>	24
8	(5) 発生毒性試験 (ウサギ、筋肉内投与) <参考資料>	24
9	(6) 発生毒性試験 (ラット及びマウス、皮下投与) <参考資料>	24
10	(7) 発生毒性に関する知見 (ヒト)	25
11	8. その他の試験	26
12	(1) 皮膚感作性試験<参考資料>	26
13	(2) 薬理作用	26
14	(3) 一般薬理試験	26
15	(4) その他の薬理試験	27
16	9. ヒトにおける知見	27
17	10. 微生物学的特性	28
18		
19	III. 国際機関等の評価	29
20	1. EMEA の評価	29
21		
22	IV. 食品健康影響評価	30
23		
24	・表 14 EMEA における各種試験の無毒性影響量等の比較	33
25	・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	34
26	・別紙 2 : 検査値等略称	35
27	・参照	36
28		
29		
30		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)  
 2007年 1月 12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 (厚生労働省発食安第 0112021 号)、関係資料の接受  
 2007年 1月 18日 第 174 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
 2015年 6月 26日 関係資料の接受  
 2015年 10月 9日 第 186 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>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
*: 2007年2月1日から	*: 2009年7月9日から	*: 2011年1月13日から
**: 2007年4月1日から		

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進 (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)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洌子	堀口 逸子
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>

(2015年10月1日から)		
青木 博史	須永 藤子	山崎 浩史
青山 博昭	辻 尚利	吉田 和生
石川 さと子	寺岡 宏樹	吉田 敏則
石塚 真由美	能美 健彦	渡邊 敏明
小川 久美子	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

6

7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

## 要 約

ステロイド系消炎剤である「メチルプレドニゾロン」(CAS No. 83-43-2) について、  
EMEA (EMA) 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、馬及びヒト)、残留 (牛及び馬)、  
遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (ラ  
ット)、生殖発生毒性 (マウス、ラット及びウサギ)、一般薬理、薬理作用の試験成績等  
ある。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 ステロイド系消炎剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：メチルプレドニゾン

7 英名：Methylprednisolone

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

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

14 CAS (No. 83-43-2)

15 英名：(6 $\alpha$ ,11 $\beta$ )-11,17,21-Trihydroxy-6-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

16

17 4. 分子式

18 C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>

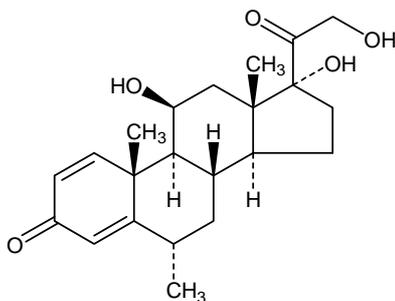
19

20 5. 分子量

21 374.47

22

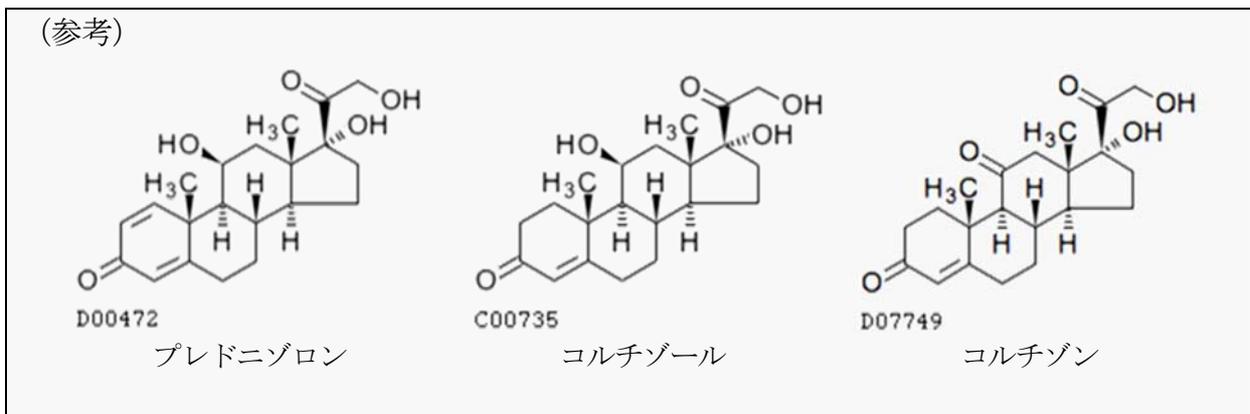
23 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index, p 6111]

24

(参考)



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

## 7. 使用目的及び使用状況

メチルプレドニゾンは、内因性副腎皮質ホルモンであるコルチゾン及びコルチゾールより強い抗炎症作用を有し、一方で鉱質コルチコイド作用を軽減させた合成副腎皮質ホルモン剤であり、プレドニゾロンの6 $\alpha$ -メチル誘導体である。(参照 3～5) [3 : 局方解説書 p C-4853] [4 : EMEA(1) -1] [5 : EMEA(2) -1] 1956年にUpjohn 研究所（現ファイザー社）により開発された。グルココルチコイド受容体（GR）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の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 6) [薬理書 p 2113]

海外では、動物用医薬品として、家畜の呼吸器疾患、泌尿・生殖器感染症、関節炎に伴う疼痛及び跛行の治療を目的とした~~遊離アルコール~~メチルプレドニゾン及び種々のエステル類の注射剤が使用されている。(参照 4、5、7～9) [4 : EMEA(1) -1] [5 : EMEA(2) -1] [7-9 : EPMAR2010, 2012, 2015] 山添委員修正

日本では、動物用医薬品として使用されていない。ヒト用医薬品の経口剤、酢酸エステル及びコハク酸エステルナトリウムの注射剤が使用されている。(参照 10～12) [10 : メドロール添付文書] [11 : デポ水懸注添付文書] [12 : ソル静注添付文書]

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

---

<sup>1</sup> 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)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、EMA 評価書（1999 年、2001 年、2010 年、2012 年及び 2015 年）  
 3 等を基に、メチルプレドニゾンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 4～30）  
 4 代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

6 1. 薬物動態試験

7 (1) 薬物動態試験（ラット）

8 ① 吸収

9 ラット（Wistar 系、10 週齢、雄 3 匹/群）に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾン  
 10 ナトリウムを単回静脈内投与（メチルプレドニゾンとして 1 又は 30 mg/kg 体重）又  
 11 は単回腹腔内投与（メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg 体重）し、体内動態が検討  
 12 された。

13 1 mg/kg 体重の静脈内投与により、投与約 5 分後に血中濃度は 0.47 µg eq/mL となり、  
 14 投与 3 時間後では検出感度（0.1 µg eq/mL）以下であった。T<sub>1/2</sub> は 26.4 分であった。30  
 15 mg/kg 体重により、投与 5 分後の血中濃度は 23.0 µg eq/mL となり、その後 3 時間後ま  
 16 での T<sub>1/2</sub> は 43.8 分と 1 mg/kg 体重の静脈内投与時より遅延した。

17 30 mg/kg 体重の腹腔内投与により、投与約 15 分後に最高濃度 17.7 µg eq/mL に達  
 18 し、投与 3 時間後までの T<sub>1/2</sub> は 54.6 分であった。（参照 12、13）  
 19 文献（北川ら，1977） 単位修正：「µg/mL」 → 「µg eq/mL」

21 ② 分布

22 a. 組織分布（静脈内投与）

23 ラット（Wistar 系、10 週齢、雄 3 匹/群）に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾ  
 24 ロンナトリウムを単回静脈内投与（メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg 体重）し、  
 25 組織内放射活性が測定された。血漿中及び各組織中のメチルプレドニゾン濃度の経  
 26 時変化を表 1 に示した。投与 5 分後に全身への分布が観察され、胸腺、筋肉及び精巢  
 27 を除く全ての組織中濃度は、投与 5 分後に最大となりその後低下した。肝臓、小腸、  
 28 腎臓及び副腎の放射活性濃度は血漿中濃度に比較して高かった。投与 24 時間後にお  
 29 いては腎臓及び肝臓を除く各組織中放射活性濃度は 1 µg eq/g 以下になり、192 時間  
 30 後においては腎臓、肝臓及び精巢にのみ少量の分布が認められた。（参照 12、13）  
 31 [12 : ソル静注添付文書][13 : 文献（北川ら，1977）]

33 表 1 ラットにおける標識メチルプレドニゾン静脈内投与後の  
 34 血漿中及び組織中濃度（µg eq/mL 又は g）<sup>a</sup>

試料 (n=3)	投与後時間				
	5 分	30 分	1 時間	24 時間	192 時間
血漿	34.7±2.32 <sup>b</sup>	18.5±1.11	9.02±0.66	0.19±0.02	0.00
大脳	1.37±0.04	0.93±0.08	0.66±0.02	0.06±0.00	0.00
小脳	1.68±0.05	0.97±0.03	0.60±0.02	0.00	0.00
脳下垂体	31.3±3.35	21.2±0.74	8.60±0.67	0.00	0.00

視神経	23.08±4.1	3.46±0.40	3.86±0.60	0.00	0.00
眼球	5.04±0.45	4.04±0.19	2.04±0.16	0.00	0.00
顎下腺	26.49±3.95	21.02±1.73	10.40±1.11	0.16±0.01	0.00
甲状腺	24.29±0.72	16.60±0.74	6.58±1.67	0.00	0.00
胸腺	9.58±1.35	13.3±0.48	8.36±0.85	0.13±0.01	0.00
心臓	33.77±0.57	24.87±1.19	13.01±1.88	0.13±0.00	0.00
肺	30.36±1.65	21.72±0.39	10.70±0.90	0.17±0.01	0.00
肝臓	196.72±11.89	105.89±10.95	73.69±5.85	1.21±0.06	0.15±0.01
腎臓	98.72±6.13	63.97±3.03	38.87±2.94	1.28±0.05	0.24±0.03
脾臓	18.93±1.40	17.40±0.91	7.20±1.56	0.21±0.02	0.00
膵臓	33.33±2.17	29.45±1.30	12.42±2.63	0.17±0.01	0.00
副腎	74.43±12.78	40.21±2.20	19.54±1.53	0.00	0.00
胃	30.58±3.82	28.18±1.89	13.75±4.04	0.34±0.18	0.00
小腸	140.51±55.09	59.51±14.85	40.74±14.01	0.44±0.06	0.00
筋肉	10.32±3.15	13.87±0.89	8.13±0.70	0.11±0.00	0.00
脂肪	5.69±0.31	4.60±0.67	1.89±0.19	0.00	0.00
精巣	2.99±0.34	3.43±0.29	4.35±0.55	0.10±0.00	0.04±0.01

a: メチルプレドニゾン換算値、b: 平均±SE、検出限界: 参照資料中に記載なし

b. 胎児への移行性 (静脈内投与)

妊娠 20 日のラット (Wistar 系、雌 3 匹/群) に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを単回静脈内投与 (メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg 体重) し、血液及び組織中放射活性が測定された。

全血、血漿及び組織中放射活性濃度を表 32 に示した。投与 5 分後の胎児中濃度は、母動物の血中濃度の約 30%、羊水中濃度は約 10%であった。胎盤、子宮及び卵巣中濃度は母動物の血中濃度と同程度であった。投与 24 時間後では卵巣に母動物の血中濃度の 6 倍高い分布がみられた。(参照 12、13) [12: ソル静注添付文書][13: 文献(北川ら, 1977)]

表 2 妊娠ラットにおける標識メチルプレドニゾン静脈内投与後の

全血、血漿及び組織中の放射活性濃度 (µg eq/mL 又は g) <sup>a</sup>

試料 (n=3)	投与後時間		試料 (n=3)	投与後時間	
	5 分	24 時間		5 分	24 時間
<u>全血</u>	<u>17.80±2.22</u>	<u>0.38±0.03</u>	腎臓	73.83±2.04	1.04±0.22
血漿	20.04±1.11 <sup>b</sup>	0.386±0.03	脾臓	18.37±3.66	0.31±0.07
大脳	2.18±0.39	0.19±0.01	膵臓	45.79±2.88	0.41±0.09
小脳	1.61±0.28	0.00	副腎	70.09±0.82	0.00
脳下垂体	28.16±1.31	0.00	胃	32.23±1.07	0.26±0.15
視神経	12.19±2.69	0.00	消化管	222.84±35.75	2.60±0.45
眼球	4.38±0.24	0.00	筋肉	16.30±0.12	0.66±0.10
顎下腺	34.88±4.06	0.42±0.01	脂肪	5.22±0.20	0.00
甲状腺	23.14±1.35	0.00	胎盤	15.26±0.90	0.46±0.00
胸腺	16.09±0.78	0.42±0.03	卵巣	23.44±1.88	2.28±0.52

心臓	31.36±0.28	0.42±0.12	子宮	15.13±1.03	0.64±0.06
肺	27.78±2.08	0.30±0.05	羊水	1.79±0.27	0.53±0.00
肝臓	155.55±4.61	3.32±0.84	胎児	6.13±0.05	0.20±0.02

a: メチルプレドニゾロン換算値、b: 平均±SE、検出限界: 参照資料中に記載なし

c. 乳汁中への移行性 (静脈内及び腹腔内投与)

分娩 14 日後の授乳中のラット (Wistar 系、雌 3 匹/群) に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの単回静脈内及び腹腔内投与 (メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg 体重) し、血液及び乳汁中放射活性が測定された。

メチルプレドニゾロンの血液及び乳汁中放射活性濃度を表 3 に示した。乳汁中放射活性濃度は投与約 0.5 時間後に最大になり、3 時間後まで比較的速やかに低下した。

(参照 12、13) [12: ソル静注添付文書][13: 文献(北川ら, 1977) -p241]

表 3 授乳ラットにおける標識メチルプレドニゾロン静脈内及び腹腔内投与後の血中及び乳汁中濃度 (µg<sub>eq</sub>/mL) <sup>a</sup>

試料 (n=3)		投与後時間 (時間)			
		0.5	1	3	24
静脈内投与	乳汁中	12.37±1.62 <sup>b</sup>	9.75±1.33	1.84±0.28	0.47±0.14
	血中	9.45±1.25	6.44±1.05	1.28±0.28	0.13±0.04
腹腔内投与	乳汁中	7.63±0.66	6.41±0.49	1.52±0.27	0.24±0.04
	血中	8.14±1.81	5.16±1.44	1.32±0.20	0.30±0.04

a: メチルプレドニゾロン換算値、b: 平均±SE

③ 代謝

メチルプレドニゾロンの酢酸、コハク酸ナトリウム、ヘミコハク酸やリン酸など等のエステル類は実験動物、牛、馬及びヒトにおいて比較的速やかに活性本体のメチルプレドニゾロンに代謝される。(参照 4、5) [4: EMEA(1) -3][5: EMEA(2) -3]

④ 排泄

薬物動態試験 [II. 1. (1)② a] において、尿及び糞中排泄率が検討された。

尿及び糞中の排泄率を表 4 に示した。各投与群とも投与後 24 時間にほとんど排泄され、尿中に比べて糞中に多く排泄された。(参照 12、13) [12: ソル静注添付文書][13: 文献(北川ら, 1977)]

表 4 ラットにおける標識メチルプレドニゾロン静脈内及び腹腔内投与後の尿中及び糞中排泄率 (%)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	排泄経路	投与後時間 (時間)		
			0~6	24	192
静脈内	1	尿	12.51±1.84 <sup>a</sup>	18.41±0.11	19.94±0.35
		糞	—	61.85±0.10	65.92±0.72
		計	—	80.26	85.86
	30	尿	11.45±0.81	14.34±0.73	15.73±0.65

		糞	—	67.23±2.19	72.84±1.69
		計	—	81.57	88.57
腹腔内	30	尿	—	17.78±0.42	19.36±0.60
		糞	—	65.28±6.09	79.04±2.82
		計	—	83.06	98.40

a : 平均±SE、— : 結果の記載なし、n=3

胆管カニューレを挿管したラット (Wistar 系、雄 3 匹/群) に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾンナトリウムを静脈内投与 (メチルプレドニゾンとして 1 又は 30 mg/kg 体重) し、胆汁及び尿中排泄率が検討された。

胆汁中及び尿中への排泄率を表 5 に示した。(参照 12、13) [~~12: ソル静注添付文書~~][13 : 文献(北川ら, 1977)]

表 5 ラットにおける標識メチルプレドニゾン静脈内投与後の胆汁中及び尿中排泄率 (%) a

投与量 (mg/kg 体重)	排泄経路	投与後時間 (時間)			
		0.5	6	24	48
1	胆汁	28.07±2.03 <sup>b</sup>	79.13±3.02	79.02±2.91	80.39±2.84
	尿	—	10.93±2.59	13.02±2.37	13.08±3.47
30	胆汁	26.50±4.21	82.36±0.71	83.13±0.69	83.80±0.57
	尿	—	5.54±1.56	8.65±0.97	8.94±1.04

a : 投与量に対する百分率、b : 平均±SE、— : 結果の記載なし、n=3

また、30 mg/kg 体重/日を静脈内投与したラットから得られた胆汁を、腸内に投与して、胆汁の再吸収が検討された。

胆汁の腸内への投与による胆汁中及び尿中への排泄率を表 6 に示した。胆汁中排泄物の再吸収が認められた。(参照 12、13) [~~12: ソル静注添付文書~~][13 : 文献(北川ら, 1977)]

表 6 標識メチルプレドニゾンを静脈内投与されたラットの胆汁腸内投与後の胆汁中及び尿中排泄率 (%) a

排泄経路	投与後時間 (時間)		
	0.5	6	48
胆汁	3.15±0.69 <sup>b</sup>	30.39±2.51	54.88±1.66
尿	—	2.62±0.98	11.54±1.30

a : 投与量に対する割合(%)~~百分率~~、b : 平均±SE、— : 結果なし n=3

## (2) 薬物動態試験 (イヌ)

### ① 経口投与

絶食したイヌ (ビーグル種、雌 3 匹) に <sup>3</sup>H 標識メチルプレドニゾン酢酸エステルを経口投与 (9.25 mg/匹) し、薬物動態試験が実施された。

血中放射活性は、投与 2~4 時間後に最大となり、 $T_{1/2}$  は約 6 時間であった。

投与後 48 時間の排泄率は、尿中に 24.3~30.2% (平均 26.8%)、糞中に 43.5~45.0%

1 (平均 44.1%) であった。投与後 48 時間の尿中及び糞中代謝物とそれらの回収率を表  
 2 7 及び 8 に示した。尿中及び糞中代謝物として 7 種類が検出された。(参照 11、14) [11:  
 3 デボ水懸注添付文書][14: 文献(Buhler et al., 1965) -p855-862 Table 5, 6]

4 本試験の投与後 48 時間における尿中排泄率から、メチルプレドニゾンの経口投与  
 5 時における吸収率は~~少なくとも 24.3%~~26.8%と考えられた。  
 6

【事務局より】 経口投与における動態試験はこのイヌの試験のみとなっています。  
 経口投与時の吸収率について、ご確認いただきますようお願いいたします。  
 【山崎専門委員】 実測最低値をもとに「少なくとも 24.3%」の採択ですが、3 頭の動物実験の誤  
 差を考えると、P11 L27 に書かれた幅記載の最大値と最小値に区別すべき差があるとは考えに  
 くく、吸収率は平均値の 26.8% で良いと考えます。  
 【宮田専門委員】 よいと思います。

7  
 8 表 7 イヌにおける標識メチルプレドニゾン経口投与後の  
 9 尿中代謝物及び尿中総放射活性に対する割合 (%)

代謝物	尿中総放射活性に 対する割合 (%)
メチルプレドニゾン	2.8
代謝物 A	44.8
代謝物 B <del>(メチルプレドニゾン)</del>	6.3
代謝物 C <del>(メチルプレドニゾン)</del>	5.2
未同定代謝物 (3 種)	16.6

10  
 11 表 8 イヌにおける標識メチルプレドニゾン経口投与後の  
 12 糞中代謝物及び糞中総放射活性に対する割合 (%)

代謝物	糞中総放射活性に 対する割合 (%)
メチルプレドニゾン酢酸エステル	11.2
代謝物 D	11.5
代謝物 E	9.6
未同定代謝物 (4 種)	35.2

13 【事務局より】 代謝物について、別紙 1 にまとめております。代謝物 **CB** がメチルプレドニゾン  
 と解しておりますが、よろしいでしょうか。  
 【宮田専門委員】 B は 6 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ ,20 $\beta$ ,21-trihydroxy-1,4-pregnadiene-3,11-dione ですが、メチル  
 プレドニゾンは 6 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ , 21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,11,20-trione ではないでしょうか？  
 → 【事務局より】 代謝物 A~E はプレドニゾンに該当しないようなので、本文及び別紙 1 を  
 修正いたしました。

14  
 15 ② 筋肉内投与

16 イヌ (ビーグル種、雌 4 匹) に <sup>3</sup>H 標識メチルプレドニゾン酢酸エステルを筋肉内  
 17 投与 (18.5 mg/匹) し、投与 45 日後の組織分布が検討された。

18 放射活性の組織分布を表 9 に示した。投与量の約 12% の組織中分布が認められた。投

与量の約 5%が投与部位筋肉中に、0.2%が肝臓及び筋肉中に認められた。(参照 11、14)  
 [11: デポ水懸注添付文書][14: 文献(Buhler et al., 1965) -P857-858 Table4]

表 9 イヌにおける標識メチルプレドニゾン筋肉内投与 45 日後の  
 組織分布 [投与量に対する割合(%)百分率]

組織	投与量に対する割合 -(%)百分率	組織	投与量に対する割合 -(%)百分率
肝臓	0.23	小腸	0.07
腎臓 (右)	0.03	投与部位筋肉	4.66
心臓	0.05	筋肉	0.22
大腸	0.046	皮膚	0.047

(3) 薬物動態試験 (馬)

馬における適切な薬物動態試験結果は得られていないが、いくつかの公表報告書により、酢酸メチルプレドニゾロンはメチルプレドニゾロンに代謝されることが示されている。(参照 9) [EPMAR2015 -p3]

(4) 薬物動態試験 (ヒト)

ヒトにおけるメチルプレドニゾロンの生体内利用率バイオアベイラビリティは、投与形態に依存するが 80~99%であった。メチルプレドニゾロンは、投与により各組織に広く分布し、血液脳関門を通過し、乳汁中にも分泌される。約 1 mg/kg 体重の経口投与による血漿中 T<sub>max</sub> は 1~2 時間、T<sub>1/2</sub> は 1~3 時間、分布容積は 1~1.5 L/kg であった。10~3,000 mg の投与時では、血漿クリアランスは約 6.5 mL/分/kg 体重、血漿タンパク結合率は約 77%であった。(参照 4、5、8) [4: EMEA(1) -4][5: EMEA(2) -4][8: EPMAR2012 -p3]

経口避妊薬を服用している又は服用していない女性 (各 6 名) にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを静脈内ボラス投与 (0.6 mg/kg 体重/日) し、月経周期の黄体期及び卵胞期 (ベースライン期) におけるメチルプレドニゾロンの動態について検討された。経口避妊薬はレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの合剤が用いられた。

各群の薬物動態パラメーターを表 10 に示した。両群ともにメチルプレドニゾロンは線形の消失を示したが、経口避妊薬を服用している群では服用していない群よりもメチルプレドニゾロンの消失は遅く、高い血漿中濃度を示した。(参照 D) [文献(Slayter et al., 1996)] 追記

表 10 経口避妊薬を服用又は非服用の女性における  
 メチルプレドニゾロンの薬物動態パラメーター

経口避妊薬	AUC (ng · hr/mL)	CL (L/hr)	V (L)	T <sub>1/2</sub> (hr)
服用群	2,145 ± 604	17.1 ± 5.3	53.4 ± 11.3	2.20 ± 0.33
非服用群	1,443 ± 426	23.3 ± 5.8	56.1 ± 7.7	1.72 ± 0.29

<u>P値</u>	<u>&lt;0.05</u>	<u>NS</u>	<u>NS</u>	<u>&lt;0.05</u>
-----------	-----------------	-----------	-----------	-----------------

NS：有意差なし、n=6

ケトコナゾールを 200 mg/ヒトの用量で 6 日間経口的に服用したヒト又は服用していないヒト（男性各 6 名）にコハク酸メチルプレドニゾンナトリウムを静脈内ボラス投与（20 mg/ヒト）し、メチルプレドニゾンの動態について検討された。

各群の薬物動態パラメーターを表 11 に示した。ケトコナゾールの連続投与は、メチルプレドニゾンの AUC を増加させた（235%）。ケトコナゾールの投与により生じた CL 及び V<sub>ss</sub> の変化は結果として MRT を増加させた。（参照 E）[文献(Glynn et al., 1986)]

追記

表 11 ケトコナゾールを併用又は非併用の男性におけるメチルプレドニゾンの薬物動態パラメーター

<u>ケトコナゾール</u>	<u>AUC</u> <u>(ng・hr/mL)</u>	<u>CL</u> <u>(mL/hr/kg)</u>	<u>V<sub>ss</sub></u> <u>(L/kg)</u>	<u>MRT</u> <u>(hr)</u>
併用群	1.953±944	170±69	0.85±0.27	5.27±1.23
非併用群	829±457	423±192	1.25±0.39	3.17±0.68
<u>P値</u>	0.005	0.001	0.05	0.005

n=6

多くのコルチコステロイドは主に肝臓で、おそらく CYP3A アイソザイムが関与する混合のオキシダーゼによって代謝される。経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルはともに 17 $\alpha$ -エチニル基の側鎖を有する。このエチニル基はラットの CYP と不可逆的に結合するため、その代謝能を損なう。また、エチニルエストラジオールのエチニル基は CYP3A のへムを破壊する中間反応物を生成する可能性がある。エリスロマイシンやケトコナゾール等の薬物は CYP3A の基質を阻害することが報告されている。（参照 D、E）[文献(Slayer et al., 1996)][文献(Glynn et al., 1986)] これらのことから、上記の経口避妊薬又はケトコナゾールの併用により生じたメチルプレドニゾンの排泄の遅延は、CYP3A による代謝能が損なわれたためと考えられた。

【事務局より】 山添委員より文献のご提供があり、2 報追加しておりますので、ご確認をお願いいたします。

#### (5) 代謝試験（ヒト、実験動物及び家畜）

ヒト、実験動物及び家畜において、メチルプレドニゾンは、C11 位の水酸基がケトンに酸化され、不活性なメチルプレドニゾン-(代謝物 CB)-に可逆的に代謝される。

メチルプレドニゾンの代謝経路は、プレドニゾンとほぼ同様であるが、プレドニゾンと異なり C6 位は水酸化されない。

ヒトにおける血漿中メチルプレドニゾン濃度は、未変化のメチルプレドニゾンの約 10%である。

1  
2 ヒト及びイヌのメチルプレドニゾン及びメチルプレドニゾンの血漿及び尿中代謝  
3 物はコルチコステロイド活性を有さない。(参照 4、5、7～9) [4 : EMEA (1) -5, 22] [5 : EMEA (2)  
4 -5, 22] [7 : EPMAR2010 -p3] [8 : EPMAR2012 -p3] [9 : EPMAR2015 -p3]

5  
6 **2. 残留試験**

7 **(1) 残留試験 (牛)**

8 牛における放射標識メチルプレドニゾンを用いた残留試験の結果は得られていな  
9 い。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -21] [5 : EMEA (2) -21]

10  
11 牛 (品種不明、雌雄各 2 頭/時点) にメチルプレドニゾン (400 µg/kg 体重/日) をネ  
12 オマイシン又はベンジルペニシリンと併用して 5 日間筋肉内投与し、最終投与 7、14、  
13 21、30、45 及び 60 日後の各組織中のメチルプレドニゾン濃度が測定 しされた。

14 投与部位筋肉中の残留濃度は、投与 7 日後において定量限界値 (10 ng/g) 未満～8,393  
15 ng/g、14 日後において定量限界値未満～90 ng/g であった。21 日後以降は定量限界未満  
16 であった。肝臓、腎臓、脂肪及び投与部位外の筋肉中のメチルプレドニゾンの残留濃  
17 度は定量限界未満であった。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -23] [5 : EMEA (2) -23] **単位修正 (µg/kg**  
18 **→ng/g)**

19  
20 牛 (品種不明、雌 4 頭/群) にメチルプレドニゾン (400 µg/kg 体重/日) をネオマイ  
21 シン又はベンジルペニシリンと併用して 5 日間筋肉内投与し、初回投与後 1 日 2 回 13  
22 日間搾乳した。

23 最終投与後最初の搾乳時の乳汁中メチルプレドニゾンの残留濃度は、3.32～12.9  
24 ng/g であった (定量限界 0.5 ng/g)。最終投与後 11 回目の搾乳時 (最終投与 6 日後) の  
25 乳汁中残留量は、0.5 ng/g 未満～1.01 ng/g であり、12 回目の搾乳時では、約 1/2 の例で  
26 定量限界未満であった。(参照 7、8) [7 : EPMAR2010 -p3] [8 : EPMAR2012 -p3] **単位修正 (µg/kg**  
27 **→ng/g)**

28  
29 **(2) 残留試験 (馬)**

30 馬 (品種及び性別不明、4 頭/群) に酢酸メチルプレドニゾンを大腿脛骨関節内に 14  
31 日間投与 (120 mg/頭/日) し、最終投与 12、24、72、120 及び 168 時間後に肝臓、腎  
32 臓、骨格筋、腎周囲脂肪組織を採取した。

33 全ての組織において、12 時間後の残留濃度が最も高く、12 時間後のそれぞれの残留  
34 濃度は、肝臓において 31.33 ng/g、腎臓において 11.04 ng/g、脂肪において 2.47 ng/g、  
35 骨格筋において 5.98 ng/g であった (全ての組織の定量限界は 2.00 ng/g)。投与 72 時間  
36 後では、肝臓以外の組織の残留濃度は定量限界未満であった。投与 72 時間後から 168  
37 時間後までの肝臓の残留濃度は、2～6 ng/g であった。(参照 9) [EPMAR2015 -p3] **単位修**  
38 **正 (µg/kg→ng/g)**

1 (3) 残留マーカ-について

2 EMA は、メチルプレドニゾンが残留マーカ-として適切であるとしている。(参照  
3 4、5、9) [4 : EMEA (1) -22] [5 : EMEA (2) -22] [9 : EPMAR2015 -p3]

5 3. 遺伝毒性試験

6 メチルプレドニゾンの *in vitro* の遺伝毒性試験の結果を表 1012 に示した。(参照 4、  
7 5、15) [4 : EMEA (1) -15] [5 : EMEA (2) -15] [15 : 文献(Kubinski et al., 1981)] ~~また、メチル~~  
8 ~~プレドニゾンの類似構造を有するプレドニゾンの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性~~  
9 ~~試験の結果を表 11 に示した。(参照 16) [16 : EMEA プレドニゾン-11]~~

11 表 12 メチルプレドニゾンの *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1538	スルホン酸塩 250~2,000 µg/plate (±S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 ( <i>HPRTprt</i> 遺伝子座位)	スルホン酸塩 2,000~10,000 µg/mL (±S9)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	スレプタン酸塩 5~1,000 µg/mL	陰性
DNA-細胞膜結合試験	<i>Escherichia coli</i> + S9+ <sup>32</sup> P-DNA (バクテリア) *	塩不明 10、100 µmol/L	陰性

12 \* : *E. coli* の細胞膜と結合する <sup>32</sup>P-DNA 量の測定

13 【能美専門委員】 ヒトの遺伝子は全て大文字で記載して斜体 (*HPRT*)。マウスの遺伝子は筆頭の  
14 文字だけを大文字にして後は小文字にして斜体 (*Hprt*)。

15 ~~表 11 プレドニゾン及びプレドニゾンの *in vitro* 及び *in vivo* 試験~~

検査項目	試験対象	用量	結果
<del>プレドニゾン</del>			
<del><i>in vitro</i></del>	<del>遺伝子突然変異試験</del>	<del>マウスリンフォーマ細胞</del>	<del>用量不明</del>
	<del>DNA 切断試験 (アルカリ溶出法)</del>	<del>マウスリンフォーマ細胞</del>	<del>用量不明</del>
	<del>姉妹染色分体交換試験</del>	<del>ヒト末梢リンパ球 (健康者及びがん患者由来)</del>	<del>用量不明、74 時間培養</del>
<del><i>in vivo</i></del>	<del>不明 cytogenetic assay</del>	<del>ヒト末梢リンパ球 (がん患者由来)</del>	<del>3 mg/kg 体重を 3 か月間、その後 0.5~1 mg/kg 体重/日を 120 か月後まで (投与経路不明)</del>
<del>プレドニゾン</del>			
<del><i>in vitro</i></del>	<del>復帰突然変異試験</del>	<del><i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537</del>	<del>用量不明 (±S9)</del>

<del>in vivo</del>	染色体異常	<del>ラット骨髄細胞</del>	<del>〜800 mg/kg 体重、 投与経路不明</del>	陰性
--------------------	-------	--------------------	--------------------------------------	----

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

メチルプレドニゾン~~では、~~に関する細菌を用いた復帰突然試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、DNA - 細胞膜結合試験の結果は全て陰性であった。染色体異常試験の結果は得られていない~~が、~~EMEA は、上記試験結果と併せて、類似構造を有するプレドニゾンに染色体異常誘発性は見出されていないことから、EAEA は、追加すべき遺伝毒性試験はないと判断している。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -15] [5 : EMEA (2) -15]

メチルプレドニゾン~~を用いた~~の in vivo 試験の結果は得られていないが、in vitro 試験の結果、~~及び類似構造を有するプレドニゾルの遺伝毒性試験結果を鑑みると、メチルプレドニゾルの遺伝毒性の評価は可能であると、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。また、各種遺伝毒性試験の陰性結果、~~類似構造を有するプレドニゾロンはが生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないこと (参照 C) 及びヒトにおける使用実績を鑑みるとから、メチルプレドニゾロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

【事務局より】

① EMEA は、メチルプレドニゾロンの遺伝毒性について、プレドニゾロンの染色体異常誘発性も参考にしていることから、表 10 にプレドニゾロンの遺伝毒性のまとめた表を記載しました。必要でしょうか。

【能美専門委員】 プレドニゾロンの評価書があるので、表 11 は不要と思います。

② メチルプレドニゾロンを用いた *in vivo* 試験の結果はありませんが、プレドニゾロンの結果で補足できないでしょうか。

また、「ヒトにおける使用実績」も補足になるのではないかと考えますが、いかがでしょうか。

【能美専門委員】 ヒトで使用実績のある化合物は他にもあり、それらについては格別「ヒトにおける使用実績」を記載してはいないので、ここでも記載は不要ではないでしょうか。

③ 「生体にとって問題となる遺伝毒性は示さない」という統一した記載にしておりますが、試験の種類や数から「生体にとって問題となる遺伝毒性がある可能性は低い」という表現にした方がよいでしょうか。

【能美専門委員】 染色体異常試験および *in vivo* 試験の結果がないという弱点はありますが、*in vitro* および構造類似のプレドニゾロンの陰性結果もありますので、「生体にとって問題となる遺伝毒性は示さない」で良いと思います。

16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

#### 4. 急性毒性試験 (マウス及びラット)

メチルプレドニゾロンの急性毒性試験の結果を表 4113 に示した。

マウスにおける腹腔内投与による LD<sub>50</sub> は 2,290 mg/kg 体重、ラットにおける経口投与による LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 体重以上、皮下投与では 3,000 mg/kg 体重以上であった。

(参照 4、5、17) [4 : EMEA (1)-6] [5 : EMEA (2)-6] [17 : 追加資料 2-M-1]

1 表 13 各動物種におけるメチルプレドニゾンの急性毒性量 (mg/kg 体重)

動物種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	不明	腹腔内	2,290 (7 日間観察)
ラット	不明	経口	> 4,000
	雌雄	経口	> 2,000
	雌雄	皮下	> 3,000

2

3 5. 亜急性毒性試験

4 (1) 23 日間亜急性毒性試験 (ラット)

5 ラット (Wistar 系、雌雄各 5 匹/群、30 mg/kg のみ雌雄各 3 匹/群) を用いたメチルプレドニゾンの 23 日間経口投与 (0、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

6  
7  
8 全ての投与群の雌雄において、体重増加量の減少が用量依存的に認められた。30 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重増加量は、対照群に比べて約 30%、雌では約 25%であった。

9  
10 一般状態については、摂餌量の減少が認められた (用量不明)。

11 血液学的検査では、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、白血球数 (WBC) の減少が認められた。雌雄ともに、~~マトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン量 (Hb)~~、好中球数及び単球数の用量依存的な増加が認められた (用量不明)。 **吉田敏則専門委員修文**

12  
13 剖検では、1 及び 3 mg/kg 体重/日投与群のみの雌において、卵巣の肥大が認められた。雌雄ともに副腎及び胸腺の用量依存的な萎縮が認められた (用量不明)。

14  
15 病理組織学的検査では、副腎束状帯の脂肪量の減少が観察された (用量不明)。肝臓、腎臓及び心臓中の中性脂肪含量及びその他の変化は認められなかった。(参照 17) **[追加資料 2-M-2 (1957 年)]**

16  
17 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、全ての投与群に体重増加量の減少並びに ~~1 及び 3 mg/kg 体重/日投与群に卵巣の肥大~~が認められことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

18  
19  
20  
21  
22  
23

**【事務局より】**

① 卵巣の肥大について、低用量 (1 及び 3 mg/kg 体重/日) のみで見られた剖検所見であり、臓器重量の変化は報告されておられませんことから、削除させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

**【吉田敏則専門委員】** 30 mg/kg は体重の影響が強くていたため、卵巣の変化が検出されなかった可能性があります。

② 摂餌量減少、Ht、Hb 等の増加、副腎萎縮、胸腺萎縮について、変化の認められる用量が不明ですが、全ての投与量で上記の変化が認められたことから、上記のように LOAEL を設定しました。LOAEL を設定するかどうかご検討願います。

**【吉田敏則専門委員】** 高用量の匹数が足りませんが、必要でしたら設定は可能かと思えます。

**【寺岡専門委員】** 増体重抑制は重要な毒性と思えますので、全用量で観察されたとなれば LOAEL を決定すべきと思えます。

**【小川専門委員】** LOAEL 設定に同意いたします。ただし、NOAEL に近いかどうかは言及できな

いと考えます。

【島田専門委員】 体重増加量の減少（摂餌量の減少が要因の一つと推察される）から LOAEL 設定に同意。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

(2) 63 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 5 匹/群）を用いたメチルプレドニゾンの 63 日間経口投与（0、0.3、1 又は 3 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

3 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量の減少（雄：36%、雌：47%）及び摂餌量の減少が認められた。

血液学的検査では、1 mg/kg 体重/日以上投与群において、WBC の減少が認められた。

剖検では、1 mg/kg 体重/日投与群の 5 例中 2 例及び 3 mg/kg 体重/日投与群の 5 例中 1 例において、1~2 mm の表在性潰瘍（部位不明）が観察された。

臓器重量では、3 mg/kg 体重/日投与群の雄において、精巣重量の増加（26 %）また、雌雄において、胸腺萎縮（雄：39%、雌：65%）が認められた。全ての投与群の雌に脾臓重量の減少（対照群の 27~43%）が認められた。（参照 17）**[追加資料 2-M-3 (1957 年)]**

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、全ての投与群の雌に脾臓重量の減少が認められたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日と設定した。

- 臓器重量について：
  - 【吉田委員】 精巣重量の増加について、ラットの精巣重量は体重減少の影響を受けにくいことから、増加したようにみえる。病理所見も伴っていないことから、所見から外してはどうか。
  - 【吉田敏則専門委員】 相対重量ということでしたら、除外してもよいと思います。
- NOAEL 等の設定について：
  - 【吉田敏則専門委員】 亜急性試験と考えるなら匹数が不十分です。
  - 【小川専門委員】 匹数も少ないので NOAEL に言及はできないと思いますが、毒性影響のある用量として LOAEL とすることは可能かと思えます。
  - 【島田専門委員】 LOAEL 設定に同意します（雌雄各 5 匹/群、という匹数での設定の確認が必要と思えます）

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

(3) 14 週間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）<参考資料<sup>2</sup>>

ラット（SD 系、性別及び匹数不明）を用いたアセポン酸メチルプレドニゾンの 14 週間皮下投与（0、0.4、4、40 又は 400 µg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

40 µg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 400 µg/kg 体重/日投与群の雌において、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

血液学的及び血清生化学的検査では、400 µg/kg 体重/日投与群の雌雄において、WBC の減少、400 µg/kg 体重/日投与群の雄及び 4 µg/kg 体重/日以上投与群の雌において、骨髄リンパ球の減少が認められた。

<sup>2</sup> 皮下投与試験であることから参考資料とした。

1 剖検では、400 µg/kg 体重/日投与群において、胸腺及び副腎の萎縮が観察された。  
 2 EMEA は、NOEL を 0.4 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -7] [5 :  
 3 EMEA (2) -7]

4  
 5 (4) 42 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

6 イヌ (雑種、雌雄各 2 匹) を用いたメチルプレドニゾン (錠剤) の 42 日間経口投  
 7 与 (2.5 又は 5 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

8 5 mg/kg 体重/日投与群において、体重の減少が認められた。

9 尿検査では、全ての投与群において、尿中の Na 及び K 量が増加した。

10 血液所見学的検査では、平均血球容積 (MCV) 及び Hb の減少が認められ (用量不明)、  
 11 5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で顕著であった。(参照 17) [追加資料 2-M-6 (1959 年) ]

12 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、全ての投与群で尿中の  
 13 Na 及び K 量の増加が認められたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 2.5  
 14 mg/kg 体重/日と設定した。 小川専門委員・吉田敏則専門委員修正

15  
 【吉田敏則専門委員】 雑種、匹数不十分な点から設定は困難かと思われます。

【小川専門委員】 同意いたします。

【島田専門委員】 設定困難に同意します。

→ 【事務局より】 参考資料とすべきか、ご検討お願いいたします。

16  
 17 (5) 42 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ② <参考資料<sup>3</sup>>

18 イヌ (系統~~不明~~、雌雄及び性別不明) を用いたメチルプレドニゾン (錠剤) の 42 日  
 19 間経口投与 (0、2.5 又は 5 mg/kg 体重/日) 及び 5 週間筋肉内投与 (1.1~1.5 mg/kg 体  
 20 重/日) による亜急性毒性試験が実施された。経口 (2 及び 4 mg/日) 及び筋肉内投与 (2.5  
 21 mg/kg 体重/日、1 回/週) し、副腎機能を検討する群を設けた。

22 投与群において、体重の減少が認められた (用量不明)。

23 剖検では、~~一骨格筋~~及び副腎の萎縮、病理組織学的検査では肝臓におけるグリコーゲン  
 24 蓄積の増加 及び副腎の萎縮がみられた (用量不明)。 吉田敏則専門委員修正

25 EMEA は、NOEL を設定できなかったと報告している。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -9] [5 :  
 26 EMEA (2) -9]

27  
 【事務局より】 見られた所見がどの投与経路によるものなのかが不明です。参考資料とした方  
 がよいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 系統も雌雄も不明なことも加味し、参考資料としたほうがよいと思いま  
 す。

【寺岡専門委員】 経口投与と読めますが？ しかし、影響について用量がわからないというの  
 は採用できる資料ではありません。

【小川専門委員】 採用できる情報に乏しいため、参考資料とすることに同意いたします。

【島田専門委員】 参考資料、に同意します。

<sup>3</sup> どの投与経路により得られた所見かが不明であり、用いた動物数も不明であることから、参考資料と  
 した。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

(6) 58日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料4>

イヌ (品種不明、雌雄各 1 匹/群) を用いたメチルプレドニゾンのカプセル剤~~の~~ 58 日間経口投与 (1 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

1 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量の亢進が認められた。

血液学的検査では、~~Ht、RBC 及び Hb の軽度の増加並びに~~好中球の相対的な増加が認められた。

尿検査では、投与による影響はみられなかった。

剖検では、肝臓の相対重量の増加、副腎重量の低下が認められた。

病理組織学検査では、肝臓のグリコーゲン蓄積又は副腎束状帯及びリンパ~~球~~組織の萎縮がみられた。(参照 17) [追加資料 2-M-4 (1957 年)] 吉田敏則専門委員・小川専門委員修文

(7) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、1 及び 3 mg/kg 体重/日投与群は雄 1 匹及び雌 2 匹並びに 10 mg/kg 体重/日投与群は雄 2 匹及び雌 3 匹) を用いたメチルプレドニゾン (カプセル剤) の 6 か月間経口投与 (1、3 又は 10 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

3 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 10 mg/kg 体重/日投与群の全例が投与 124 日以内に死亡した。これらの死亡は、メチルプレドニゾンによる免疫抑制による易感染誘発に起因すると推察された。

3 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重の低下が認められ、3 mg/kg 体重/日投与群で試験開始時の 18%、10 mg/kg 体重/日投与群で 27%の減少であった。骨格筋の萎縮、飲水量の増加、下痢及び状態の進行性衰弱が観察された。

血液学的検査では、Ht、Hb 及び RBC の減少~~並びに偽好酸球 (Heterophiles) の用量~~ ~~依存的な増加~~が認められた (用量不明)。 吉田敏則専門委員 : Hetrophils は好塩基球のこと  
かもしれませんが、一般的な名称ではないので、削除してはどうでしょうか。

尿検査では、3 mg/kg 体重/日以上投与群に尿比重の低下が認められた。

肝臓機能試験の一つであるブロモサルファレイン (BSP) 試験では、10 mg/kg 体重/日投与群の 5 例中 2 例に肝臓の~~異物排泄能の低下~~が認められた。

剖検では、副腎、精巣及び前立腺の重量の減少、肝臓重量の増加が認められた (用量不明)。肝臓の重量増加の原因は、主としてグリコーゲン蓄積に起因すると考えられた。ネフローゼが組織学的に観察された死亡例にのみ腎重量の増加が認められた。他に卵胞成熟不全、リンパ系細胞の減少、~~骨髓造血作用の低下~~、骨格筋及び心筋の萎縮が観察された (用量不明)。

病理組織学的検査では、腎臓のネフローゼ及び肝臓のグリコーゲン蓄積が観察された。

(参照 17) [追加資料 2-M-5 (1958 年)] 吉田敏則専門委員修文

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、剖検や病理所見~~所見~~がみられた投与量が不明であることから、NOAEL を設定できないと判断した。

4 本試験の用量設定が 1 用量であり、一群当たりの動物数が少ないことから参考資料とした。

【事務局より】波線部について：

① 肝機能検査（BSP 試験）の結果について、原文では「肝損傷の根拠」とあります。肝臓の排泄機能の低下を指すものと考えますが、表記についてどのようにしたらよいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 原案でよいと思います。

【小川専門委員】 「肝臓の異物排泄能の低下」に同意します。

【島田専門委員】 原案に同意します。

② 剖検の結果について、原文では「骨髄作用の低下」とあります。おそらく造血機能の低下を指すものと考えますが、表記についてどのようにしたらよいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 骨髄造血の低下または骨髄細胞の減少

【小川専門委員】 吉田敏則先生の御提案のいずれも良いと思います。「骨髄造血の低下」がより原文に近いかと思えます。

【島田専門委員】 「骨髄造血の低下」あるいは「骨髄造血能の低下」に同意します。

③ 参考資料とすべきか、ご検討をお願いいたします。

1

## 2 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### 3 (1) 52 週間慢性毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料<sup>5</sup>＞

4 ラット（SD 系、性別及び匹数不明）を用いたアセポン酸メチルプレドニゾンの 52  
5 週間皮下投与（0、0.16、0.8、4、20 又は 100 µg/kg 体重/日）による慢性毒性試験が実  
6 施された。

7 20 µg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

8 20 µg/kg 体重/日投与群において、臓器重量及び血清生化学検査値（項目の記載なし）  
9 に軽度の変化が見られた。100 µg/kg 体重/日投与群において、赤血球数、Ht 及びリンパ  
10 球数（血液中か骨髄中か不明）の減少、脾臓及び副腎の萎縮が認められた。

11 EMEA は、本試験の NOEL を 4 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 4、5） [4: EMEA (1)  
12 -8] [5 : EMEA (2) -8]

13

### 14 (2) 発がん性試験

15 メチルプレドニゾンの発がん性試験は行われていない。

16 EMEA は、メチルプレドニゾンは既知の発がん性物質の構造を有していないこと、  
17 及び類似構造を有するプレドニゾンの発がん性試験の結果が陰性であることから、メ  
18 チルプレドニゾンの発がん性試験を行う必要がないと判断している。（参照 4、5） [4 :  
19 EMEA (1) -16] [5 : EMEA (2) -16]

20

21 メチルプレドニゾンは、1950 年代から医薬品としてヒトに使用されてきており、長  
22 年の使用における副作用には、メチルプレドニゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は  
23 報告されていない。（参照 10） [10 : メドロール添付文書（副作用の欄参照）] また、~~国際がん~~  
24 ~~研究機関 (IARC) の発がん物質の分類に入れられていないこと及び~~現在得られている毒  
25 性試験の結果に発がん性を疑う所見示唆するデータは得られていないことに加え、同様

<sup>5</sup> 皮下投与試験であることから参考資料とした。

1 の化学構造を有するプレドニゾンに発がん性は認められていないこと (参照 4、5) [4:  
2 EMEA(1) -16] [5 : EMEA(2) -16] から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会はメチルプレ  
3 ドニゾンに発がん性はないと判断した。 山添委員・吉田委員修文

4  
5  
6 【事務局より】 IARC の分類に入っていないことと発がん性は別です。

## 7. 生殖発生毒性試験

7 多世代繁殖毒性試験及び経口投与による生殖発生毒性試験の結果は得られていない。

### 9 (1) 生殖毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料<sup>6</sup>>

10 ラット (系統不明、雌雄各 22 匹/群) を用いたアセポン酸メチルプレドニゾン (0、  
11 0.004、0.02 又は 0.1 mg/kg 体重/日) の皮下投与による生殖毒性試験が実施された。投  
12 与を雄に交配前 60 日間、雌に交配 14 日前から妊娠 7 日まで行い、母動物の妊娠 21 日  
13 に~~と殺し~~、胎児への影響を検討した。

14 繁殖能に影響は認められなかった。

15 0.02 mg/kg 体重/日以上投与群において、母動物の体重増加量及び摂餌量の減少並び  
16 に死亡胎児数の有意な増加が認められた。

17 EMEA は、これらの所見をもとに NOEL を 0.004 mg/kg 体重/日と設定している。

18 (参照 4、5) [4 : EMEA(1) -10] [5 : EMEA(2) -10] 渡邊専門委員修文

### 20 (2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット、皮下投与) <参考資料<sup>7</sup>>

21 ラット (SD 系、雌 24 匹/群) にアセポン酸メチルプレドニゾンを~~毎日~~皮下投与 (0、  
22 0.04、0.2 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。投与は  
23 妊娠 17 日から分娩後 21 日まで行われた。

24 1 mg/kg 体重/日投与群において、母動物の体重増加量の減少並びに児動物の体重の減  
25 少が認められたが、~~他の~~このほか行動や成長への影響は認められなかった。

26 EMEA は、これらの所見をもとに NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と設定している。(参

27 照 4、5) [4 : EMEA(1) -11] [5 : EMEA(2) -11] 渡邊専門委員修文

### 29 (3) 発生毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料<sup>8</sup>>

30 ラット (SD 系、交配雌 36~40 匹/群) にアセポン酸メチルプレドニゾンを~~毎日~~皮  
31 下投与 (0、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与は妊  
32 娠 7 日から 17 日まで行われた。3 分の 2 の母動物~~を~~を妊娠 21 日目に~~と殺し~~、胎児に対  
33 する影響を検討し、残りの母動物を自然分娩させた。

34 母動物では、最高用量の 1 mg/kg 体重/日投与群において、母動物の体重増加量及び摂  
35 餌量の低下が認められた。

<sup>6</sup> 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

<sup>7</sup> 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

<sup>8</sup> 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

1 胎児では、0.3 mg/kg 体重/日以上投与群において胎児体重の減少が、1 mg/kg 体重/日  
 2 投与群において骨化遅延が認められた。1 mg/kg 体重/日投与群において、心室中隔欠損  
 3 症の発生率の有意な増加が認められた。

4 児動物では、1 mg/kg 体重/日投与群において、体重の減少及び眼瞼開裂の遅延が認め  
 5 られた。

6 EMEA は、母動物の毒性に対する NOEL を 0.3 mg/kg 体重/日、催奇形性に対する  
 7 NOEL を 0.3 mg/kg 体重/日、胎児毒性に対する NOEL を 0.1 mg/kg 体重/日と設定して  
 8 いる。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -12] [5 : EMEA (2) -12] 渡邊専門委員修文

9  
 10 (4) 発生毒性試験 (マウス、筋肉内投与) <参考資料<sup>9</sup>>

11 雌マウス (系統及び匹数不明) にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム又は酢酸  
 12 メチルプレドニゾロンを単回筋肉内投与 (ともに 330 mg/kg 体重) し、発生毒性試験が  
 13 実施された。投与は妊娠 10 日に行われた。 石川専門委員修文

14 コハク酸ナトリウムの投与により口蓋裂は観察されなかったが、外脳症発生率が著し  
 15 く増加した。

16 酢酸メチルプレドニゾロンの投与により、胎児の生存数の減少、眼瞼開裂又は口蓋裂  
 17 が誘発された。

18 これらの結果から、EMEA は、母動物及び胎児の毒性に対する NOEL を設定できな  
 19 かった。 (参照 4、5) [4 : EMEA (1) -14] [5 : EMEA (2) -14] 渡邊専門委員修文

20  
 21 (5) 発生毒性試験 (ウサギ、筋肉内投与) <参考資料<sup>10</sup>>

22 妊娠雌ウサギ (系統及び匹数不明) に酢酸メチルプレドニゾロンを筋肉内投与 (0、  
 23 0.004、0.02、0.1、0.15 又は 0.25 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投  
 24 与は妊娠 7 日から 18 日まで行われ、母動物の妊娠 29 日に胎児に対する影響が検討され  
 25 た。

26 母動物に関する毒性の詳細な結果は得られなかった。

27 0.15 mg/kg 体重/日以上投与群において、胚吸収率の増加及び胎児の生存率の低下が  
 28 有意であった認められた。0.1 mg/kg 体重/日以上投与群において、水頭症、四肢欠損及  
 29 び二分脊椎の発生率の有意な増加が認められた。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -13] [5 : EMEA (2)

30 -13] 渡邊専門委員修文

31  
 32 (6) 発生毒性試験 (ラット及びマウス、皮下投与) <参考資料<sup>11</sup>>

33 妊娠ラット (Holtzman 系、1~2 匹/群) にメチルプレドニゾロンを 1 日 1 回皮下投  
 34 与 (0.04、0.2、1、4、6 又は 8 mg/kg 体重/日) し、口蓋裂の発生頻度が検討された。投  
 35 与は妊娠 12 日から 15 日まで行われ、妊娠 19 日に胎児に対する影響が検討された。

36 8.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物は全て2匹とも交配 18 日目に死亡したため、胎児

<sup>9</sup> 筋肉内投与試験であることから、参考資料とした。

<sup>10</sup> 筋肉内投与試験であることから、参考資料とした。

<sup>11</sup> いずれも皮下投与試験であることから、参考資料とした。

1 に対する影響は検討しできなかった。

2 6 mg/kg 体重/日投与群の全2例に吸収胎が認められた。全ての4 mg/kg 体重/日以下  
 3 の投与群の胎児において、口蓋裂の発生は認められなかった。(参照 17) [追加資料 2-M-7  
 4 (1971 年)] **渡邊専門委員修文**

5  
 6 マウス (A/J 系、2~3 匹/群) にメチルプレドニゾロンを 1 日 1 回皮下投与 (0.1、0.5  
 7 又は 1 mg/kg 体重/日) し、口蓋裂の発生頻度が検討された。投与は妊娠 11 日から 14 日  
 8 まで行われ、妊娠 18 日に胎児に対する影響が検討された。

9 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において、口蓋裂の発生が高率に認められた。(参照 17)  
 10 [追加資料 2-M-7 (1971 年)] **渡邊専門委員修文**

11  
 12 【吉田委員】 このマウス及びラットの試験では、神経形成期に投与が実施されている。  
 13 【山添委員】 メチルプレドニゾロンは CYP3A で代謝される。マウス、ラット、ウサギの胎児に  
 14 はこの代謝系がないので、催奇形性が出やすいと考えられるのではないか。

15 (7) 発生毒性に関する知見 (ヒト)

16 プレドニゾロンを含む様々なグルココルチコイドのヒトに対する催奇形性に関して、  
 17 各国で大規模な疫学的研究が実施されている。これらのうち、幾つかの報告は、妊娠前  
 18 後 (妊娠前 4 週間から妊娠 12 週) 又は妊娠第 1 期 (妊娠 16 週まで) に臨床用量 (プレ  
 19 ドニゾロンに関しては数 mg/kg 体重程度と推定される) のグルココルチコイドを処方さ  
 20 れた母親から生まれる子の口唇・口蓋裂の発生リスクが僅かに上昇する (無処置群と処  
 21 置群における口唇・口蓋裂発生頻度のオッズ比は 1.7~6.55 であった) 可能性を示唆し  
 22 ているが (参照 G~I, K)、リスクの上昇は検出されなかったとの報告もあり (参照 F)、  
 23 未だ確定的な判断は下されていない。

24 生理的濃度 (10<sup>-9</sup>mol/L) のグルココルチコイドは、DNA 合成を促進し、ヒト及びマ  
 25 ウスの口蓋間葉細胞の成長を刺激する。したがって、単独で、又は他のホルモン若しく  
 26 は増殖因子との相互作用を介してのいずれかで、それらが正常な口蓋発生のある非常に  
 27 重要な段階を制御することができることを考慮することが重要である。(参照 N) [G: 文  
 28 献文献 (Rodriguez-Pinilla et al., 1998)][H: 文献 (Park-Wyllie et al., 2000)][I: 文献 (Pradat  
 29 et al., 2003)][K: 文献 (Garmichael et al, 2007)][F: 文献 (Gzeizel & Rockenbauer, 1997)][L:  
 30 文献 (Kallen et al., 1999)][M: 文献 (Wilkins et al., 2007)][N: 文献 (Lunghi et al., 2010)]

**青山専門委員追記**

【事務局より】 青山専門委員及び山添委員より文献のご提供がありました。青山専門委員から  
 案をいただきましたので、ご確認をお願いいたします。(文献はメチルプレドニゾロンについて  
 の記載がありませんでしたが、同作用を有することから、こちらにも記載しました。)

【青山専門委員】 山添先生からご提供いただいた論文の内容も加味して、全体をまとめ直しま  
 した。この際、(1) 特に疫学研究分野では口蓋裂と口唇裂を一纏めに「口唇・口蓋裂」と括ること  
 が多く (例えば, "Cleft lip with or without cleft palate"のように), 引用した文献でも両者を区別  
 できない場合があるので、ここでも統一的に「口唇・口蓋裂」と表記した、(2)「オッズ比 (OR)」

の上昇は相対的リスクの上昇を意味するものの、そのまま「発生リスク」と言い換える（OR が 1.7 だったら「発生リスクが 1.7 倍」と記載する）ことの是非は判断しかねますので、OR を記載することとした、(3) Wilkins らの解説 (Q&A?) の主要な結論は Carmichael らの論文の引用であること、Kallen らの論文は ludesonide の催奇形性に限定されていることから、これらの引用文献を削除した、の 3 点をご承知置きください。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

## 8. その他の試験

### (1) 皮膚感作性試験<参考資料<sup>12</sup>>

モルモット (Hartley 系、雄、匹数不明) を用いた皮膚感作性試験の結果から、メチルプレドニゾンに皮膚感作性は認められなかった。(参照 4、5) [4 : EMEA(1) -17] [5 : EMEA(2) -17]

【寺岡専門委員】 匹数不明なので、これも参考資料ではないでしょうか？

### (2) 薬理作用

メチルプレドニゾンの薬理作用の持続は、ヒドロコルチゾンより長い、長時間作用型とされるデキサメタゾンより短い。メチルプレドニゾンの糖新生作用は、ヒドロコルチゾンの作用の最大値より 5 倍高く、プレドニゾンの 1.25 倍であるが、デキサメタゾンの約 17% である。鉱質コルチノイド作用はほとんど有していない。(参照 4、5) [4 : EMEA(1) -27] [5 : EMEA(2) -2]

### (3) 一般薬理試験

~~メチルプレドニゾンの一般薬理試験が実施されている。~~

メチルプレドニゾンの中枢神経系に対する作用では、マウスにおいて 10 mg/kg 体重腹腔内投与によりバルビツール睡眠作用の延長及び 100 mg/kg 体重皮下投与により自発運動の減少がみられたことから、弱い中枢神経抑制作用が認められた。

呼吸器、循環系に対する作用では、ウサギにおいて 10 mg/kg 体重静脈内投与により血圧の動揺及び呼吸興奮作用がみられた。また、カエル摘出心臓において自~~働~~動能抑制作用が、ウサギ摘出血管において血管拡張作用がみられた。

摘出臓器に対する作用では、ウサギ摘出回腸において腸管運動亢進作用、ウサギ摘出子宮において運動抑制作用がみられた。

溶血作用については、*in vitro* ウサギ血球に対して溶血作用を示した。

尿量に~~対する作用はして~~、麻酔下ウサギの尿量をに 10 mg/kg を 静脈投与 によりする ことで 増加させた。

以上から、メチルプレドニゾンは、弱い中枢抑制作用、心筋、血管、血液に対する作用、内臓平滑筋に対する作用及び利尿作用を示す以外はほかの顕著な薬理的作用を示さなかった。(参照 12、18) [12 : ソル静注添付文書] [18 : 文献(富澤ら, 1973)]

寺岡専門委員修文

<sup>12</sup> 被験動物数が不明であることから、参考資料とした。

1 (4) その他の薬理試験

2 ラット (CD 系、性別及び匹数不明) にメチルプレドニゾロン (1~16 µg/kg 体重) を  
3 経口投与し、投与 5 時間後の肝臓中チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性を  
4 測定した。

5 全ての投与群において、肝臓中 TAT 活性に変化は認められなかった。(参照 4、5) [4 :  
6 EMEA(1) -2][5 : EMEA(2) -2]

7 EMEA は、TAT 活性試験に用いた最高用量においても作用を示さなかったことから、  
8 その最高用量 16 µg/kg 体重を薬理的 NOEL と設定している。(参照 4、5) [4 : EMEA(1)  
9 -2, 20][5 : EMEA(2) -2, 20]

10  
11 TAT は、チロシンの分解及び糖新生に関与する酵素であり、グルココルチコイドは、  
12 その細胞内伝達物質である cAMP とともにそのタンパク発現を増加させる。この TAT  
13 タンパク発現はグルココルチコイド投与後速やかに生じることから、グルココルチコイ  
14 ド活性の指標として、TAT の活性測定が使用されている。(参照 19、20、A、B) [19 :  
15 文献(Watts et al., 2005)][20 : 文献(Pittner et al., 1985)][A : 文献(Hashimoto et al., 1984)][B :  
16 文献 (Schmid et al., 1987)] メチルプレドニゾロンと同種~~の~~薬効薬剤であるプレドニゾ  
17 ロンは、40 µg/kg 体重以上の用量で投与 2~4 時間後に TAT 活性を上昇させ~~る~~た (参照  
18 16)。[16 : EMEA プレドニゾロン -2]また、デキサメタゾンは、2 µg/kg 体重の用量の 7 日間経口  
19 投与により、TAT 活性を上昇させ~~る~~た (参照 21)。[21 : JECFA デキサメタゾン -p9] **寺岡**

20 **専門委員修文**

21 **【事務局より】**

EMEA では TAT の活性を調べた薬理試験の結果を基に ADI を設定しています。当該試験の詳細資料の請求を致しましたが、メーカーによる申請後約 50 年経過していることもあり、見つけることができなかったという回答でした。

TAT がグルココルチコイド活性の指標として用いられる旨を、文献を基に記載しましたので、ご確認をお願いいたします。

22  
23 9. ヒトにおける知見

24 ヒトにおいては、メチルプレドニゾロンは遊離アルコール、コハク酸ナトリウム、酢  
25 酸、ヘミコハク酸又はアセポン酸として投与される。経口投与量は 4~96 mg/ヒト/日、  
26 筋肉投与又は静脈内投与量は 10~500 mg/ヒト/日の範囲である。

27 副作用は他の副腎皮質ステロイドホルモン剤と同様、感染症誘発、急性副腎機能不全、  
28 満月様顔貌、筋委縮 (wasted limbs) 等のステロイドホルモンの機能亢進に起因する。  
29 小児では成長遅滞が起こる可能性がある。(参照 4、5) [4 : EMEA(1) -19][5 : EMEA(2) -19]

30  
31 副腎皮質ホルモン剤の副作用として、抗炎症、抗アレルギー、免疫機能抑制 (感染誘  
32 発)、副腎皮質機能不全、糖尿、消化性潰瘍、骨粗鬆症、大腿骨骨頭無菌性壊死、ミオパ  
33 チー、血栓症、精神変調、浮腫~~(ムーンフェイス)~~、低カリウム血症、血圧上昇、催奇形  
34 性、小児発育抑制等が報告されている。(参照 6) [薬理書 p 2125-2127p. 1550-1586] **佐藤委**

員修正

メチルプレドニゾンは内因性副腎皮質ホルモンであるヒドロコルチゾンに比べて、電解質代謝の副作用が少ないとされている。報告されている副作用は、感染症の誘発、副腎皮質機能不全、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、消化管出血、ミオパチー、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞等である。(参照 10~12) [10 : メドロール添付文書][11 : デポ水懸注添付文書][12 : ソル静注添付文書]

#### 10. 微生物学的特性

メチルプレドニゾンの微生物学的影響に関する試験結果は提出されていない。EMEA は、このクラスの化学物質についての微生物学的試験結果は必要でないと判断した。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -18][5 : EMEA (2) -18]

## 1 III. 国際機関等の評価

## 2 1. EMEA の評価

3 EMEA は、メチルプレドニゾンの毒性試験結果でみられた所見は、主としてその薬  
4 理作用の延長線上にあるため、薬理作用の NOEL に基づき ADI を設定することが適切  
5 であると判断した。同種薬効薬剤であるプレドニゾン及びデキサメタゾンの薬理活性  
6 として TAT 活性上昇作用が認められ、その NOEL を両剤の ADI 設定根拠として用い  
7 ており、メチルプレドニゾンについても同試験の結果を適用し、ADI を設定している。

8 メチルプレドニゾンの薬理試験の TAT 活性に対する作用において、試験に用いた  
9 最高用量 16 µg/kg 体重/日において作用が認められなかったことから、NOEL を 16 µg/kg  
10 体重/日と設定し、ADI 設定根拠に用いた。EMEA は、この NOEL 16 µg/kg 体重/日に、  
11 安全係数 100 を適用し、ADI を 0.16 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 4、5) [4 : EMEA (1)  
12 -2, 20] [5 : EMEA (2) -2, 20]

13

14

1 IV. 食品健康影響評価

2 イヌを用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与時のメチルプレドニ  
 3 ゾンの吸収率は~~少なくとも24.3%以上26.8%~~であると考えられた。また、ヒトにおける  
 4 メチルプレドニゾンのバイオアベイラビリティは投与形態に依存するが、80～99%で  
 5 あった。メチルプレドニゾンの酢酸、コハク酸ナトリウム、ヘミコハク酸やリン酸等  
 6 のエステル類は、実験動物、家畜及びヒトにおいてメチルプレドニゾンに代謝される。  
 7 メチルプレドニゾンはC11位の水酸基がケトンに酸化され、不活性のメチルプレドニ  
 8 ゾン~~-(代謝物CB)~~に可逆的に代謝される。イヌでは代謝物Aが尿中の主要代謝物であ  
 9 った。

10 牛を用いたメチルプレドニゾンの5日間筋肉内投与による残留試験の結果から、投  
 11 与部位筋肉中のメチルプレドニゾン濃度は、最終投与21日後に定量限界値未満とな  
 12 った。最終投与6日後に当たる最終投与後11回目に搾乳された乳汁中からは定量限界  
 13 未満～1.01 ng/gが検出された。馬を用いたメチルプレドニゾンの14日間関節内投与  
 14 では、投与72～168時間後の肝臓から2～6 ngが検出された。 宮田専門委員・山崎専門

15 委員修文

16 メチルプレドニゾンの *in vivo* の遺伝毒性試験の結果がは得られていないが、*in*  
 17 *vitro* の結果は陰性であること、及び類似構造を有するプレドニゾンにが生体にとって  
 18 問題となる遺伝毒性はを示さない~~と示唆される~~ことから、メチルプレドニゾンは生体  
 19 にとって問題となる遺伝毒性がある可能性は示さないと考えられる。また、発がん性試  
 20 験が実施されていないが、メチルプレドニゾンは既知の発がん物質の構造を有してい  
 21 ないこと及び類似構造を有するプレドニゾンの発がん性試験結果は陰性であること、  
 22 更にヒトにおいて医薬品として50年以上使用されていることから、メチルプレドニゾ  
 23 ンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。以上のことから、メチルプレドニゾ  
 24 ンのADIを設定することは可能であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査会  
 25 判断された。遺伝毒性部分について、II.3.の修文に沿って修正

26 各種毒性試験結果から、メチルプレドニゾンの投与による影響は、WBCの減少、  
 27 胸腺萎縮、脾臓重量の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等であった。

28 皮下又は筋肉内投与による生殖発生毒性試験において、マウスに口蓋裂及び眼瞼開裂  
 29 遅延が、ラットに骨化遅延、心室中隔欠損及び眼瞼開裂遅延が、ウサギに水頭症、四肢  
 30 欠損及び二分脊椎の発生が認められた。これらの毒性がみられた最も低い用量は、ウサ  
 31 ギに対する0.1 mg/kg 体重/日の筋肉内投与であり、この試験では0.02 mg/kg 体重/日  
 32 では影響は認められなかった。~~経口投与による試験結果が得られていないが、経口投与で~~  
 33 ~~はより高い用量でみられると予想される。~~ 渡邊専門委員修文

34

【事務局より】

① 動態及び残留について記載しましたので、ご確認いただきますようお願いいたします。

【宮田専門委員】 “ヒトにおけるメチルプレドニゾンのバイオアベイラビリティは投与形態に  
 依存するが、80～99%であった。”という記述をイヌの吸収率とともに加えてはいかがでしょうか？

- ② 遺伝毒性、発がん性についてご確認いただきますようお願いいたします。
- ③ メチルプレドニゾロンの投与による影響について、各試験でかなり所見がばらばらにみえますが、記載すべき所見、又は不要とする所見について、ご確認いただきますようお願いいたします。
- ④ 生殖発生毒性について、口蓋裂、眼瞼開裂遅延等について記載しました。「経口投与による試験結果が得られていないが、経口投与ではより高い用量でみられる」と記載できるか、ご検討をお願いいたします。
- 【渡邊専門委員】 経口投与した場合には、一般に消化管内での消化酵素や腸内細菌の影響を受けると共に、小腸粘膜からの吸収において修飾を受けることが考えられます。この結果、化合物が分解、不活性化されることもあります。逆に活性化されることも考えられます。このことから、本剤の場合にも、断定することはできないと考えます。
- ⑤ ADI の設定方法について、ご検討をお願いいたします。(机上配布資料も参照)

1

2 案1) TAT 活性をエンドポイントとした場合：

メチルプレドニゾロンの毒性試験結果でみられる所見は、薬理作用と同じ作用機序によるものと示唆されるため、毒性試験とともに薬理活性を ADI 設定の指標に用いることが適切であると考えられる。得られている毒性試験結果及び薬理試験結果から、最も低い用量で認められる NOEL は、肝臓の TAT 活性に対する作用であり、試験に用いた最高用量 16 µg/kg 体重/日において、TAT 活性上昇作用が認められなかったことから、NOEL を 16 µg/kg 体重/日と設定し、ADI 設定根拠に用いることが適切であると考えられる。

この試験の NOEL 16 µg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、ADI を 0.16 µg/kg 体重/日と設定することが適切であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。

3

4 案2) 毒性学的 NOAEL をエンドポイントとした場合：

メチルプレドニゾロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 63 日間亜急性毒性試験における **WBC の減少** **脾臓重量の減少** であり、**NOAEL/LOAEL** は 0.3 mg/kg 体重/日であった。

EMEA は、メチルプレドニゾロン並びに同種薬効薬剤のプレドニゾロン及びデキサメタゾンの ADI をいずれも薬理作用としての肝臓の TAT 活性を基に設定しているが、しかし、メチルプレドニゾロンの TAT 活性が試験用量では認められなかった TAT 活性はメチルプレドニゾロン等のグルココルチコイドに反応して上昇するが一時的なものであり、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食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。

メチルプレドニゾロンの ADI の設定に当たっては、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、LOAEL を用いること、経口投与による慢性毒性試験及び発がん性試験並びに生殖発生毒性試験の結果がないことから、安全係数として 10 を追加すること

が適切と考えた。

これらのことから、ADI の設定に当たっては、ラットを用いた亜急性毒性試験の **NOAEL/LOAEL** 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.0003 mg/kg 体重/日 (0.3 µg/kg 体重/日) と設定することが適切であると判断した。

1

【委員より】 案2について、

- ・ 遺伝毒性が陰性といえるのであれば、発がん性試験を欠くことに対する追加の安全係数は不要ではないか。
- ・ 催奇形性について、ラット、マウス及びウサギの胎児にはない代謝系がヒト胎児ではある (CYP3A)。経口投与による生殖発生毒性試験を欠くことに対する追加の安全係数は不要ではないか。想定される ADI と奇形が報告されている筋肉内投与による投与量とのマージンを確認すればよい。
- ・ LOAEL だが、追加の安全係数として 10 が必要か、議論いただきたい。

【吉田敏則専門委員】 ADI の根拠とする NOAEL の試験について、N 数が足りない点をどう考えるか、検討が必要です。

【小川専門委員】 慢性毒性試験も経口によるものはありません。

【島田専門委員】 委員の皆様のご指摘 (不足がある) ことに同意します。

2

3 以上より、メチルプレドニゾンの食品健康影響評価については、ADI として次の値  
4 を採用することが適切であると考えられる。

5

6                   メチルプレドニゾン                   \_\_\_\_\_ mg/kg 体重/日

7

8 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  
9 ととする。

10

11

1 表 14 EMEA における各種試験の無毒性影響量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性影響量 (mg/kg 体重/日)
マウス	発生毒性	330 (単回筋肉内投与)	設定できず 生存児数減少、眼瞼開裂及び口蓋裂の増加
ラット	一般薬理	0.001~0.016 (経口投与)	0.016 TAT 活性
	14 週間亜急性毒性	0、0.0004、0.004、0.04、0.4 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	0.0004 雌で骨髄リンパ球減少
	52 週間慢性毒性	0、0.00016、0.0008、0.004、0.02、0.1 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	0.004 体重増加量及び摂餌量の低下
	生殖毒性 (交配前 14 日~妊娠 7 日)	0、0.004、0.02、0.1 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	0.004 母動物の体重増加量及び摂餌量の低下、死亡胎児の増加
	生殖毒性 (周産期/授乳期)	0、0.04、0.2、1 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	0.2 母動物の体重増加量の低下、児動物の重量低下
	発生毒性 (器官形成期)	0、0.1、0.3、1 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	胎児 : 0.1 母体毒性及び催奇形性: 0.3 母動物の体重増加量及び摂餌量の低下、胎児に心室中隔欠損の増加及び眼瞼開裂の遅延、胎児重量の低下
ウサギ	発生毒性 (器官形成期)	0、0.004、0.02、0.1、0.15、0.25 : 酢酸プレドニゾロン (筋肉内投与)	設定できず 母動物における影響不明。奇形（水頭症、四肢欠損及び二部脊椎）の増加
イヌ	亜急性毒性	42 日間経口投与: 0、2.5、5 35 日間筋肉内投与: 1.1~1.5	設定できず 体重低下、骨格筋の萎縮、肝臓のグリコーゲン蓄積の増加、副腎の萎縮
ADI 設定根拠資料			薬理 (ラット肝臓 TAT 活性) NOEL: 0.016 SF: 100
ADI			0.00016 mg/kg 体重/日

2  
3

## 1 &lt;別紙 1 : 代謝物/分解物略称&gt;

略称等	名称
プレドニゾン	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-17,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,11,20-trione</u>
A	<u>20-dihydro-6<math>\alpha</math>-methylprednisolone</u> <u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>,17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,21-tetrahydroxy-1,4-pregnadiene-3-one</u>
B	<u>6<math>\beta</math>-hydroxy-6<math>\alpha</math>-methylprednisolone</u> <u>6<math>\alpha</math>-methyl-17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,21-trihydroxy-1,4-pregnadiene-3,11-dione</u>
C	<u>11-dehydro-6<math>\alpha</math>-methylprednisolone</u> <u>6<math>\alpha</math>-methyl-17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,20<math>\alpha</math>,21-tetrahydroxy-1,4-pregnadiene-3-one</u>
D	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>,17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,21-tetrahydroxy-1,4-pregnadiene-3-one</u> <u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>-hydroxy-4-androstene-3,17-dione</u>
E	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,21-trihydroxy-1,4-pregnadiene-3,11-dione</u> <u><math>\alpha</math>-methyl-17<math>\beta</math>-hydroxy-1,4-androstadiene-3,11-dione</u>
F	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>,17<math>\alpha</math>,20<math>\alpha</math>,21-tetrahydroxy-1,4-pregnadiene-3-one</u>
G	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>-hydroxy-4-androstene-3,17-dione</u>
H	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-17<math>\beta</math>-hydroxy-1,4-androstadiene-3,11-dione</u>

宮田専門委員修文

2  
3  
4

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHO	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞
<u>CL</u>	<u>クリアランス値</u>
<u>CYP</u>	<u>チトクローム P450</u>
EMA (EMEA)	欧州医薬品庁 (欧州医薬品審査庁)
GR	グルココルチコイド受容体
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
IARC	国際がん研究機関
LD <sub>50</sub>	半数致死量
<u>MRT</u>	<u>平均滞留時間</u>
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
<u>V</u>	<u>分布容積</u>
<u>V<sub>ss</sub></u>	<u>定常状態における分布容積</u>
WBC	白血球数

2

3

1 <参照>

- 2 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  
3 （平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 4 2. The Merck Index, 15th Ed. 2013 [Merck Index]
- 5 3. 第十六改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会編. 廣川書店, 2011 [局  
6 方解説書]
- 7 4. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal  
8 Products, Summary Report (1), 1999 [EMEA (1)]
- 9 5. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal  
10 Products, Summary Report (2), 2001 [EMEA (2)]
- 11 6. 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  
12 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  
13 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,  
14 2003年 [薬理書]
- 15 7. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Methylprednisolone  
16 (bovine milk); EMA/CVMP/339442/2009, 2010 [EPMAR2010]
- 17 8. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Methylprednisolone  
18 (bovine milk after provisional MRLs); EMA/CVMP/664126/2010, 2012  
19 [EPMAR2012]
- 20 9. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Methylprednisolone  
21 (Equidae); EMA/CVMP/339062/2014, 2015 [EPMAR2015]
- 22 10. ファイザー株式会社. 医薬品添付文書 “メドロール®錠 2mg、メドロール®錠  
23 4mg”, 2015年5月改訂（第6版） [メドロール添付文書]
- 24 11. ファイザー株式会社. 医薬品添付文書 “デポ・メドロール®水懸注 20mg、デポ・メ  
25 ドロール®水懸注 40mg”, 2015年5月改訂（第6版） [デポ水懸注添付文書]
- 26 12. ファイザー株式会社. 医薬品添付文書 “ソル・メドロール®静注用 40mg、ソル・メ  
27 ドロール®静注用 125mg、ソル・メドロール®静注用 500mg、ソル・メドロール®  
28 静注用 1000mg”, 2013年3月改訂（第6版） [ソル静注添付文書]
- 29 13. 北川晴雄, 江角凱夫, 大槻俊治, 潮田浩司, 須賀和男, 上田隆夫ら : 6 $\alpha$ -  
30 Methylprednisolone sodium succinate の生体内動態（第1報）ラットにおける吸  
31 収, 分布および排泄. 応用薬理, 1977; 13(2): 235~246 [文献(北川ら)]
- 32 14. Buler DR, Thomas RC Jr, Schlagel CA: Absorption, Metabolism and excretion of  
33 6 $\alpha$ -methyl-prednisolone-<sup>3</sup>H, 21-acetate following oral and intramuscular  
34 administrations in the dog. Endocrinology, 1965; 76: 852~864 [文献 (Buler et  
35 al.)]
- 36 D. [Slayter KL, Ludwig EA, Lew KH, Middleton E Jr, Ferry JJ, Jusko WJ: Oral](#)  
37 [contraceptive effects on methylprednisolone pharmacokinetics and](#)  
38 [pharmacodynamics. Clinical pharmacology and therapeutics, 1996 Mar; 59\(3\):](#)  
39 [312-321.](#) [文献(Slayter et al., 1996)] 追記
- 40 E. [Glynn AM, Slaughter RL, Brass C, D'Ambrosio R, Jusko WJ: Effects of](#)

- 1 [ketoconazole on methylprednisolone pharmacokinetics and cortisol secretion.](#)  
2 [Clinical pharmacology and therapeutics, 1986 Jun; 39\(6\): 654-659.](#) [文献 (Glynn  
3 et al., 1986)] 追記
- 4 15. Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO. Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO:  
5 DNA-cell-binding (DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. Mutation  
6 Research, 1981; 89(2): 95~136 [文献 (Kubinski et al.)]
- 7 16. EMEA: PREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal Products,  
8 Summary Report, 1999 [EMEA: プレドニゾロン]
- 9 C. [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プレドニゾロ  
10 ン, 2015年10月](#) 適宜修正いたします。
- 11 17. ファイザー株式会社. メドロール再審査申請時資料 (非公開) [追加資料]
- 12 F. [Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic  
13 potential of corticosteroids. Teratology, 1997 Nov; 56\(5\): 335-340.](#) [文献 (Czeizel &  
14 Rockenbauer, 1997)] 追記
- 15 G. [Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML: Corticosteroids during pregnancy and  
16 oral clefts: a case-control study. Teratology, 1998 Jul; 58\(1\): 2-5.](#) [文献 (Rodriguez-  
17 Pinilla et al., 1998)] 追記
- 18 H. [Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et  
19 al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort  
20 study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology, 2000 Dec; 62\(6\):  
21 385-392.](#) [文献 (Park-Wyllie et al., 2000)] 追記
- 22 I. [Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al:  
23 First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth defects research.  
24 Part A, Clinical and molecular teratology, 2003 Dec; 67\(12\): 968-970.](#) [文献  
25 (Pradat et al., 2003)] 追記
- 26 J. [Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ:  
27 Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. American journal of obstetrics and  
28 gynecology, 2007 Dec; 197\(6\): 585.e1-7.](#) [文献 (Carmichael et al., 2007)] 追記
- 29 K. [Källén B, Rydhstroem H, Aberg A: Congenital malformations after the use of  
30 inhaled budesonide in early pregnancy. Obstetrics and gynecology, 1999 Mar;  
31 93\(3\): 392-395.](#) [文献 (Källén et al., 1999)] 追記
- 32 L. [Wilkins I, Loy G, Rogers D, Chor J, To ML, Velezf B: Maternal corticosteroid use  
33 and orofacial clefts: A study by Carmichael et al. American Journal of Obstetrics  
34 and Gynecology, 2007 Dec; 197\(6\): 683-684.](#) [文献 (Wilkins et al., 2007)] 追記
- 35 M. [Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al: Use of  
36 Glucocorticoids in Pregnancy, 2010 Nov; 16\(32\): 3616-3637.](#) [文献 (Lunghi et al.,  
37 2010)] 追記
- 38 18. 富澤攝夫, 勝呂信夫 : Methylprednisolone Sodium Succinate の一般薬理作用に関す  
39 る研究, 1973; 7(8): 1105-1117 [文献 (富澤ら)]
- 40 19. Watts LM, Manchem VP, Leedom TA, Rivard AL, McKay RA, Bao D, et al.:

- 1 Reduction of Hepatic and Adipose Tissue Glucocorticoid Receptor Expression With  
 2 Antisense Oligonucleotides Improves Hyperglycemia and Hyperlipidemia in  
 3 Diabetic Rodents Without Causing Systemic Glucocorticoid Antagonism. *Diabetes*,  
 4 2005; 54(6): 1846-1853 [文献 (Watts et al.)]
- 5 20. Pittner RA, Fears R, Brindley DN: Effects of cyclic AMP, glucocorticoids and  
 6 insulin on the activities of phosphatidate phosphohydrolase, tyrosine  
 7 aminotransferase and glycerol kinase in isolated rat hepatocytes in relation to the  
 8 control of triglycerol synthesis and gluconeogenesis. *The Biochemical Journal*,  
 9 1985; 225(2): 455-462 [文献 (Pittner et al.)]
- 10 A. Schmid E, Schmid W, Jantzen M, Mayer D, Jastorff B, Schütz G: Transcription  
 11 activation of the tyrosine aminotransferase gene by glucocorticoids and cAMP in  
 12 primary hepatocytes. *European journal of biochemistry / FEBS.*, 1987 Jun 15;  
 13 165(3): 499-506. [文献 (Schimid et al.)]
- 14 B. S Hashimoto, W Schmid, G Schütz: Transcriptional activation of the rat liver  
 15 tyrosine aminotransferase gene by cAMP. *Proceedings of the National Academy of*  
 16 *Sciences of the United States of America*, 1984 Nov; 81(21): 6637-6641. [文献  
 17 (Pittner et al.)]
- 18 21. JECFA: DEXAMETHAZONE. Toxicological evaluation of certain veterinary drug  
 19 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 33, 1994 [JECFA デキサメタゾ  
 20 ン]  
 21

## 1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

## 2 1. 用途

3 ステロイド系消炎剤

4

## 5 2. 有効成分の一般名

6 和名：メチルプレドニゾン

7 英名：Methylprednisolone

8

## 9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(6S,8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-  
 12 6,10,13-trimethyl-7,8,9,11,12,14,15,16-octahydro-6H-cyclopenta-  
 13 [a]phenanthren-3-one 石川専門委員修正

14 CAS (No. 83-43-2)

15 英名：(6 $\alpha$ ,11 $\beta$ )-11,17,21-Trihydroxy-6-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

16

## 17 4. 分子式

18  $C_{22}H_{30}O_5$ 

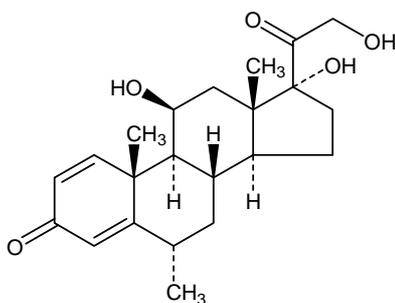
19

## 20 5. 分子量

21 374.47

22

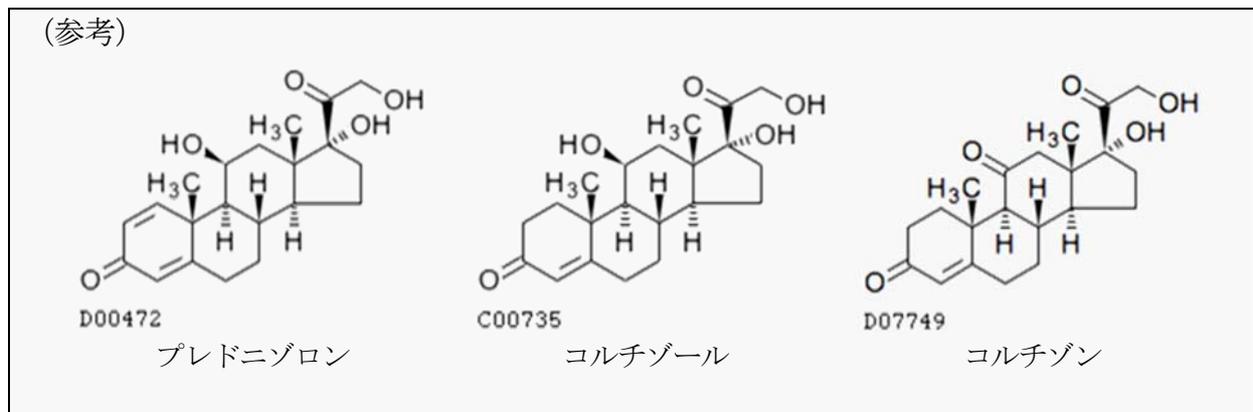
## 23 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index, p 6111]

24

(参考)



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

## 7. 使用目的及び使用状況

メチルプレドニゾンは、内因性副腎皮質ホルモンであるコルチゾン及びコルチゾールより強い抗炎症作用を有し、一方で鉱質コルチコイド作用を軽減させた合成副腎皮質ホルモン剤であり、プレドニゾロンの6 $\alpha$ -メチル誘導体である。(参照 3～5) [3 : 局方解説書 p C-4853][4 : EMEA(1) -1][5 : EMEA(2) -1] 1956年にUpjohn 研究所（現ファイザー社）により開発された。グルココルチコイド受容体（GR）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の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 6) [薬理書 p 2113]

海外では、動物用医薬品として、家畜の呼吸器疾患、泌尿・生殖器感染症、関節炎に伴う疼痛及び跛行の治療を目的とした~~遊離アルコール~~メチルプレドニゾン及び種々のエステル類の注射剤が使用されている。(参照 4、5、7～9) [4 : EMEA(1) -1][5 : EMEA(2) -1][7-9 : EPMAR2010, 2012, 2015] 山添委員修正

日本では、動物用医薬品として使用されていない。ヒト用医薬品の経口剤、酢酸エステル及びコハク酸エステルナトリウムの注射剤が使用されている。(参照 10～12) [10 : メドロール添付文書][11 : デポ水懸注添付文書][12 : ソル静注添付文書]

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

---

<sup>1</sup> 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)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、EMA 評価書（1999 年、2001 年、2010 年、2012 年及び 2015 年）  
 3 等を基に、メチルプレドニゾンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 4～30）  
 4 代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

6 1. 薬物動態試験

7 (1) 薬物動態試験（ラット）

8 ① 吸収

9 ラット（Wistar 系、10 週齢、雄 3 匹/群）に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾン  
 10 ナトリウムを単回静脈内投与（メチルプレドニゾンとして 1 又は 30 mg/kg 体重）又  
 11 は単回腹腔内投与（メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg 体重）し、体内動態が検討  
 12 された。

13 1 mg/kg 体重の静脈内投与により、投与約 5 分後に血中濃度は 0.47 µg eq/mL となり、  
 14 投与 3 時間後では検出感度（0.1 µg eq/mL）以下であった。T<sub>1/2</sub> は 26.4 分であった。30  
 15 mg/kg 体重により、投与 5 分後の血中濃度は 23.0 µg eq/mL となり、その後 3 時間後ま  
 16 での T<sub>1/2</sub> は 43.8 分と 1 mg/kg 体重の静脈内投与時より遅延した。

17 30 mg/kg 体重の腹腔内投与により、投与約 15 分後に最高濃度 17.7 µg eq/mL に達  
 18 し、投与 3 時間後までの T<sub>1/2</sub> は 54.6 分であった。（参照 12、13）  
 19 文献（北川ら，1977） 単位修正：「µg/mL」 → 「µg eq/mL」

21 ② 分布

22 a. 組織分布（静脈内投与）

23 ラット（Wistar 系、10 週齢、雄 3 匹/群）に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾ  
 24 ロンナトリウムを単回静脈内投与（メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg 体重）し、  
 25 組織内放射活性が測定された。血漿中及び各組織中のメチルプレドニゾン濃度の経  
 26 時変化を表 1 に示した。投与 5 分後に全身への分布が観察され、胸腺、筋肉及び精巢  
 27 を除く全ての組織中濃度は、投与 5 分後に最大となりその後低下した。肝臓、小腸、  
 28 腎臓及び副腎の放射活性濃度は血漿中濃度に比較して高かった。投与 24 時間後にお  
 29 いては腎臓及び肝臓を除く各組織中放射活性濃度は 1 µg eq/g 以下になり、192 時間  
 30 後においては腎臓、肝臓及び精巢にのみ少量の分布が認められた。（参照 12、13）  
 31 [12 : ソル静注添付文書][13 : 文献（北川ら，1977）]

33 表 1 ラットにおける標識メチルプレドニゾン静脈内投与後の  
 34 血漿中及び組織中濃度（µg eq/mL 又は g）<sup>a</sup>

試料 (n=3)	投与後時間				
	5 分	30 分	1 時間	24 時間	192 時間
血漿	34.7 ± 2.32 <sup>b</sup>	18.5 ± 1.11	9.02 ± 0.66	0.19 ± 0.02	0.00
大脳	1.37 ± 0.04	0.93 ± 0.08	0.66 ± 0.02	0.06 ± 0.00	0.00
小脳	1.68 ± 0.05	0.97 ± 0.03	0.60 ± 0.02	0.00	0.00
脳下垂体	31.3 ± 3.35	21.2 ± 0.74	8.60 ± 0.67	0.00	0.00

視神経	23.08±4.1	3.46±0.40	3.86±0.60	0.00	0.00
眼球	5.04±0.45	4.04±0.19	2.04±0.16	0.00	0.00
顎下腺	26.49±3.95	21.02±1.73	10.40±1.11	0.16±0.01	0.00
甲状腺	24.29±0.72	16.60±0.74	6.58±1.67	0.00	0.00
胸腺	9.58±1.35	13.3±0.48	8.36±0.85	0.13±0.01	0.00
心臓	33.77±0.57	24.87±1.19	13.01±1.88	0.13±0.00	0.00
肺	30.36±1.65	21.72±0.39	10.70±0.90	0.17±0.01	0.00
肝臓	196.72±11.89	105.89±10.95	73.69±5.85	1.21±0.06	0.15±0.01
腎臓	98.72±6.13	63.97±3.03	38.87±2.94	1.28±0.05	0.24±0.03
脾臓	18.93±1.40	17.40±0.91	7.20±1.56	0.21±0.02	0.00
膵臓	33.33±2.17	29.45±1.30	12.42±2.63	0.17±0.01	0.00
副腎	74.43±12.78	40.21±2.20	19.54±1.53	0.00	0.00
胃	30.58±3.82	28.18±1.89	13.75±4.04	0.34±0.18	0.00
小腸	140.51±55.09	59.51±14.85	40.74±14.01	0.44±0.06	0.00
筋肉	10.32±3.15	13.87±0.89	8.13±0.70	0.11±0.00	0.00
脂肪	5.69±0.31	4.60±0.67	1.89±0.19	0.00	0.00
精巣	2.99±0.34	3.43±0.29	4.35±0.55	0.10±0.00	0.04±0.01

a: メチルプレドニゾン換算値、b: 平均±SE、検出限界: 参照資料中に記載なし

b. 胎児への移行性 (静脈内投与)

妊娠 20 日のラット (Wistar 系、雌 3 匹/群) に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを単回静脈内投与 (メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg 体重) し、血液及び組織中放射活性が測定された。

全血、血漿及び組織中放射活性濃度を表 32 に示した。投与 5 分後の胎児中濃度は、母動物の血中濃度の約 30%、羊水中濃度は約 10%であった。胎盤、子宮及び卵巣中濃度は母動物の血中濃度と同程度であった。投与 24 時間後では卵巣に母動物の血中濃度の 6 倍高い分布がみられた。(参照 12、13) [12: ソル静注添付文書][13: 文献(北川ら, 1977)]

表 2 妊娠ラットにおける標識メチルプレドニゾン静脈内投与後の

全血、血漿及び組織中の放射活性濃度 (µg eq/mL 又は g) <sup>a</sup>

試料 (n=3)	投与後時間		試料 (n=3)	投与後時間	
	5 分	24 時間		5 分	24 時間
<u>全血</u>	<u>17.80±2.22</u>	<u>0.38±0.03</u>	腎臓	73.83±2.04	1.04±0.22
血漿	20.04±1.11 <sup>b</sup>	0.386±0.03	脾臓	18.37±3.66	0.31±0.07
大脳	2.18±0.39	0.19±0.01	膵臓	45.79±2.88	0.41±0.09
小脳	1.61±0.28	0.00	副腎	70.09±0.82	0.00
脳下垂体	28.16±1.31	0.00	胃	32.23±1.07	0.26±0.15
視神経	12.19±2.69	0.00	消化管	222.84±35.75	2.60±0.45
眼球	4.38±0.24	0.00	筋肉	16.30±0.12	0.66±0.10
顎下腺	34.88±4.06	0.42±0.01	脂肪	5.22±0.20	0.00
甲状腺	23.14±1.35	0.00	胎盤	15.26±0.90	0.46±0.00
胸腺	16.09±0.78	0.42±0.03	卵巣	23.44±1.88	2.28±0.52

心臓	31.36±0.28	0.42±0.12	子宮	15.13±1.03	0.64±0.06
肺	27.78±2.08	0.30±0.05	羊水	1.79±0.27	0.53±0.00
肝臓	155.55±4.61	3.32±0.84	胎児	6.13±0.05	0.20±0.02

a: メチルプレドニゾロン換算値、b: 平均±SE、検出限界: 参照資料中に記載なし

c. 乳汁中への移行性 (静脈内及び腹腔内投与)

分娩 14 日後の授乳中のラット (Wistar 系、雌 3 匹/群) に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの単回静脈内及び腹腔内投与 (メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg 体重) し、血液及び乳汁中放射活性が測定された。

メチルプレドニゾロンの血液及び乳汁中放射活性濃度を表 3 に示した。乳汁中放射活性濃度は投与約 0.5 時間後に最大になり、3 時間後まで比較的速やかに低下した。

(参照 12、13) [12: ソル静注添付文書][13: 文献(北川ら, 1977) -p241]

表 3 授乳ラットにおける標識メチルプレドニゾロン静脈内及び腹腔内投与後の血中及び乳汁中濃度 (µg<sub>eq</sub>/mL) <sup>a</sup>

試料 (n=3)		投与後時間 (時間)			
		0.5	1	3	24
静脈内投与	乳汁中	12.37±1.62 <sup>b</sup>	9.75±1.33	1.84±0.28	0.47±0.14
	血中	9.45±1.25	6.44±1.05	1.28±0.28	0.13±0.04
腹腔内投与	乳汁中	7.63±0.66	6.41±0.49	1.52±0.27	0.24±0.04
	血中	8.14±1.81	5.16±1.44	1.32±0.20	0.30±0.04

a: メチルプレドニゾロン換算値、b: 平均±SE

③ 代謝

メチルプレドニゾロンの酢酸、コハク酸ナトリウム、ヘミコハク酸やリン酸など等のエステル類は実験動物、牛、馬及びヒトにおいて比較的速やかに活性本体のメチルプレドニゾロンに代謝される。(参照 4、5) [4: EMEA(1) -3][5: EMEA(2) -3]

④ 排泄

薬物動態試験 [II. 1. (1)② a] において、尿及び糞中排泄率が検討された。

尿及び糞中の排泄率を表 4 に示した。各投与群とも投与後 24 時間にほとんど排泄され、尿中に比べて糞中に多く排泄された。(参照 12、13) [12: ソル静注添付文書][13: 文献(北川ら, 1977)]

表 4 ラットにおける標識メチルプレドニゾロン静脈内及び腹腔内投与後の尿中及び糞中排泄率 (%)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	排泄経路	投与後時間 (時間)		
			0~6	24	192
静脈内	1	尿	12.51±1.84 <sup>a</sup>	18.41±0.11	19.94±0.35
		糞	—	61.85±0.10	65.92±0.72
		計	—	80.26	85.86
	30	尿	11.45±0.81	14.34±0.73	15.73±0.65

		糞	—	67.23±2.19	72.84±1.69
		計	—	81.57	88.57
腹腔内	30	尿	—	17.78±0.42	19.36±0.60
		糞	—	65.28±6.09	79.04±2.82
		計	—	83.06	98.40

a : 平均±SE、— : 結果の記載なし、n=3

胆管カニューレを挿管したラット (Wistar 系、雄 3 匹/群) に <sup>3</sup>H 標識コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを静脈内投与 (メチルプレドニゾロンとして 1 又は 30 mg/kg 体重) し、胆汁及び尿中排泄率が検討された。

胆汁中及び尿中への排泄率を表 5 に示した。(参照 12、13) [~~12: ソル静注添付文書~~][13 : 文献(北川ら, 1977)]

表 5 ラットにおける標識メチルプレドニゾロン静脈内投与後の胆汁中及び尿中排泄率 (%) a

投与量 (mg/kg 体重)	排泄経路	投与後時間 (時間)			
		0.5	6	24	48
1	胆汁	28.07±2.03 <sup>b</sup>	79.13±3.02	79.02±2.91	80.39±2.84
	尿	—	10.93±2.59	13.02±2.37	13.08±3.47
30	胆汁	26.50±4.21	82.36±0.71	83.13±0.69	83.80±0.57
	尿	—	5.54±1.56	8.65±0.97	8.94±1.04

a : 投与量に対する百分率、b : 平均±SE、— : 結果の記載なし、n=3

また、30 mg/kg 体重/日を静脈内投与したラットから得られた胆汁を、腸内に投与して、胆汁の再吸収が検討された。

胆汁の腸内への投与による胆汁中及び尿中への排泄率を表 6 に示した。胆汁中排泄物の再吸収が認められた。(参照 12、13) [~~12: ソル静注添付文書~~][13 : 文献(北川ら, 1977)]

表 6 標識メチルプレドニゾロンを静脈内投与されたラットの胆汁腸内投与後の胆汁中及び尿中排泄率 (%) a

排泄経路	投与後時間 (時間)		
	0.5	6	48
胆汁	3.15±0.69 <sup>b</sup>	30.39±2.51	54.88±1.66
尿	—	2.62±0.98	11.54±1.30

a : 投与量に対する割合(%)~~百分率~~、b : 平均±SE、— : 結果なし n=3

## (2) 薬物動態試験 (イヌ)

### ① 経口投与

絶食したイヌ (ビーグル種、雌 3 匹) に <sup>3</sup>H 標識メチルプレドニゾロン酢酸エステルを経口投与 (9.25 mg/匹) し、薬物動態試験が実施された。

血中放射活性は、投与 2~4 時間後に最大となり、T<sub>1/2</sub> は約 6 時間であった。

投与後 48 時間の排泄率は、尿中に 24.3~30.2% (平均 26.8%)、糞中に 43.5~45.0%

1 (平均 44.1%) であった。投与後 48 時間の尿中及び糞中代謝物とそれらの回収率を表  
 2 7 及び 8 に示した。尿中及び糞中代謝物として 7 種類が検出された。(参照 11、14) [11:  
 3 デボ水懸注添付文書][14: 文献(Buhler et al., 1965) -p855-862 Table 5, 6]

4 本試験の投与後 48 時間における尿中排泄率から、メチルプレドニゾンの経口投与  
 5 時における吸収率は~~少なくとも 24.3%~~26.8%と考えられた。  
 6

【事務局より】 経口投与における動態試験はこのイヌの試験のみとなっています。  
 経口投与時の吸収率について、ご確認いただきますようお願いいたします。  
 【山崎専門委員】 実測最低値をもとに「少なくとも 24.3%」の採択ですが、3 頭の動物実験の誤  
 差を考えると、P11 L27 に書かれた幅記載の最大値と最小値に区別すべき差があるとは考えに  
 なく、吸収率は平均値の 26.8% で良いと考えます。  
 【宮田専門委員】 よいと思います。

【石川専門委員】 13 ページ 13 行目では「酢酸メチルプレドニゾン」という名称が使われてい  
 ます。「メチルプレドニゾン酢酸エステル」の名称の方が JAN として推奨されていますので、  
 統一されてはいかがでしょうか。

8  
 9 表 7 イヌにおける標識メチルプレドニゾン経口投与後の  
 10 尿中代謝物及び尿中総放射活性に対する割合 (%)

代謝物	尿中総放射活性に 対する割合 (%)
メチルプレドニゾン	2.8
代謝物 A	44.8
代謝物 B <del>(メチルプレドニゾン)</del>	6.3
代謝物 C <del>(メチルプレドニゾン)</del>	5.2
未同定代謝物 (3 種)	16.6

11  
 12 表 8 イヌにおける標識メチルプレドニゾン経口投与後の  
 13 糞中代謝物及び糞中総放射活性に対する割合 (%)

代謝物	糞中総放射活性に 対する割合 (%)
メチルプレドニゾン酢酸エステル	11.2
代謝物 D	11.5
代謝物 E	9.6
未同定代謝物 (4 種)	35.2

14 【事務局より】 代謝物について、別紙 1 にまとめております。代謝物 **EB** がメチルプレドニゾン  
 と解しておりますが、よろしいでしょうか。  
 【宮田専門委員】 B は 6 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ ,20 $\beta$ ,21-trihydroxy-1,4-pregnadiene-3,11-dione ですが、メチル  
 プレドニゾンは 6 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ , 21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,11, 20-trione ではないでしょうか？  
 → 【事務局より】 代謝物 A~E はプレドニゾンに該当しないようなので、本文及び別紙 1 を  
 修正いたしました。

② 筋肉内投与

イヌ（ビーグル種、雌 4 匹）に <sup>3</sup>H 標識メチルプレドニゾン酢酸エステルを筋肉内投与（18.5 mg/匹）し、投与 45 日後の組織分布が検討された。

放射活性の組織分布を表 9 に示した。投与量の約 12%の組織中分布が認められた。投与量の約 5%が投与部位筋肉中に、0.2%が肝臓及び筋肉中に認められた。（参照 11、14）

[11 : デポ水懸注添付文書][14: 文献(Buhler et al., 1965) -P857-858 Table4]

表 9 イヌにおける標識メチルプレドニゾン筋肉内投与 45 日後の組織分布 [投与量に対する割合(%)百分率]

組織	投与量に対する割合 <del>-(%)</del> 百分率	組織	投与量に対する割合 <del>-(%)</del> 百分率
肝臓	0.23	小腸	0.07
腎臓 (右)	0.03	投与部位筋肉	4.66
心臓	0.05	筋肉	0.22
大腸	0.046	皮膚	0.047

(3) 薬物動態試験 (馬)

馬における適切な薬物動態試験結果は得られていないが、いくつかの公表報告書により、酢酸メチルプレドニゾン酢酸エステルはメチルプレドニゾンに代謝されることが示されている。（参照 9） [EPMAR2015 -p3] 石川専門委員修文

(4) 薬物動態試験 (ヒト)

ヒトにおけるメチルプレドニゾンの生体内利用率バイオアベイラビリティは、投与形態に依存するが 80~99%であった。メチルプレドニゾンは、投与により各組織に広く分布し、血液脳関門を通過し、乳汁中にも分泌される。約 1 mg/kg 体重の経口投与による血漿中 T<sub>max</sub> は 1~2 時間、T<sub>1/2</sub> は 1~3 時間、分布容積は 1~1.5 L/kg であった。10~3,000 mg の投与時では、血漿クリアランスは約 6.5 mL/分/kg 体重、血漿タンパク結合率は約 77%であった。（参照 4、5、8） [4 : EMEA(1) -4] [5 : EMEA(2) -4] [8 : EPMAR2012 -p3]

経口避妊薬を服用している又は服用していない女性 (各 6 名) にコハク酸メチルプレドニゾンナトリウムを静脈内ボラス投与 (0.6 mg/kg 体重/日) し、月経周期の黄体期及び卵胞期 (ベースライン期) におけるメチルプレドニゾンの動態について検討された。経口避妊薬はレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの合剤が用いられた。

各群の薬物動態パラメーターを表 10 に示した。両群ともにメチルプレドニゾンは線形の消失を示したが、経口避妊薬を服用している群では服用していない群よりもメチルプレドニゾンの消失は遅く、高い血漿中濃度を示した。(参照 D) [文献(Slayter et al., 1996)] 追記

表 10 経口避妊薬を服用又は非服用の女性における  
メチルプレドニゾロンの薬物動態パラメーター

経口避妊薬	AUC (ng・hr/mL)	CL (L/hr)	V (L)	T <sub>1/2</sub> (hr)
服用群	2,145±604	17.1±5.3	53.4±11.3	2.20±0.33
非服用群	1,443±426	23.3±5.8	56.1±7.7	1.72±0.29
P値	<0.05	NS	NS	<0.05

NS：有意差なし、n=6

ケトコナゾールを 200 mg/ヒトの用量で 6 日間経口的に服用したヒト又は服用していないヒト（男性各 6 名）にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを静脈内ボラス投与（20 mg/ヒト）し、メチルプレドニゾロンの動態について検討された。

各群の薬物動態パラメーターを表 11 に示した。ケトコナゾールの連続投与は、メチルプレドニゾロンの AUC を増加させた（235%）。ケトコナゾールの投与により生じた CL 及び V<sub>ss</sub> の変化は結果として MRT を増加させた。（参照 E）[文献(Glynn et al., 1986)]

追記

表 11 ケトコナゾールを併用又は非併用の男性における  
メチルプレドニゾロンの薬物動態パラメーター

ケトコナゾール	AUC (ng・hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	MRT (hr)
併用群	1,953±944	170±69	0.85±0.27	5.27±1.23
非併用群	829±457	423±192	1.25±0.39	3.17±0.68
P値	0.005	0.001	0.05	0.005

n=6

多くのコルチコステロイドは、主に肝臓で、~~おそらく CYP3A~~ ~~アイソザイムが関与する~~ ~~を含む~~ ~~混合の~~ ~~複合機能~~ ~~オキシダーゼ~~ ~~によって~~ ~~排出~~ ~~代謝~~ ~~される~~。経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルはともに 17α-エチニル基の側鎖を有するが、~~この~~ ~~エチニル~~ ~~基は~~ ~~ラットの~~ ~~CYP~~ ~~と~~ ~~不可逆的に~~ ~~結合~~ ~~するため~~、~~その~~ ~~CYP~~ ~~は~~ ~~代謝能を~~ ~~損なう~~。また、エチニルエストラジオールのエチニル基は、酸化されて CYP3A のヘムを破壊する 活性中間反応物体 を生成する可能性がある。エリスロマイシンやケトコナゾール等の薬物は CYP3A の基質を阻害すること ~~が~~ も報告されている。（参照 D、E）[文献(Slayter et al., 1996)][文献(Glynn et al., 1986)] これらのことから、上記の経口避妊薬又はケトコナゾールの併用により生じたメチルプレドニゾロンの排泄の遅延は、CYP3A による代謝能が損なわれたためと考えられた。 石川専門委員修文

【事務局より】 山添委員より文献のご提供があり、2 報追加しておりますので、ご確認をお願いいたします。

(5) 代謝試験（ヒト、実験動物及び家畜）

ヒト、実験動物及び家畜において、メチルプレドニゾロンは、C11 位の 水酸ヒドロキ

1 シ基がケトンに酸化され、不活性なメチルプレドニゾン~~-(代謝物-CB)~~に可逆的に代謝  
2 される。

3 メチルプレドニゾンの代謝経路は、プレドニゾンとほぼ同様であるが、プレゾニ  
4 ロンと異なり C6 位は水酸化されない。

6 ヒトにおける血漿中メチルプレドニゾン濃度は、未変化のメチルプレドニゾンの約  
7 10%である。

9 ヒト及びイヌのメチルプレドニゾン及びメチルプレドニゾンの血漿及び尿中代謝  
10 物はコルチコステロイド活性を有さない。(参照 4、5、7~9) [4 : EMEA (1) -5, 22] [5 : EMEA (2)  
11 -5, 22] [7 : EPMAR2010 -p3] [8 : EPMAR2012 -p3] [9 : EPMAR2015 -p3]

## 12 2. 残留試験

### 13 (1) 残留試験 (牛)

14 牛における放射標識メチルプレドニゾロンを用いた残留試験の結果は得られていな  
15 い。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -21] [5 : EMEA (2) -21]

18 牛 (品種不明、雌雄各 2 頭/時点) にメチルプレドニゾロン (400 µg/kg 体重/日) をネ  
19 オマイシン又はベンジルペニシリンと併用して 5 日間筋肉内投与し、最終投与 7、14、  
20 21、30、45 及び 60 日後の各組織中のメチルプレドニゾロン濃度が測定しされた。

21 投与部位筋肉中の残留濃度は、投与 7 日後において定量限界値 (10 ng/g) 未満~8,393  
22 ng/g、14 日後において定量限界値未満~90 ng/g であった。21 日後以降は定量限界未満  
23 であった。肝臓、腎臓、脂肪及び投与部位外の筋肉中のメチルプレドニゾロンの残留濃  
24 度は定量限界未満であった。(参照 4、5) [4 : EMEA (1) -23] [5 : EMEA (2) -23] 単位修正 (µg/kg  
25 →ng/g)

27 牛 (品種不明、雌 4 頭/群) にメチルプレドニゾロン (400 µg/kg 体重/日) をネオマイ  
28 シン又はベンジルペニシリンと併用して 5 日間筋肉内投与し、初回投与後 1 日 2 回 13  
29 日間搾乳した。

30 最終投与後最初の搾乳時の乳汁中メチルプレドニゾロンの残留濃度は、3.32~12.9  
31 ng/g であった (定量限界 0.5 ng/g)。最終投与後 11 回目の搾乳時 (最終投与 6 日後) の  
32 乳汁中残留量は、0.5 ng/g 未満~1.01 ng/g であり、12 回目の搾乳時では、約 1/2 の例で  
33 定量限界未満であった。(参照 7、8) [7 : EPMAR2010 -p3] [8 : EPMAR2012 -p3] 単位修正 (µg/kg  
34 →ng/g)

### 35 (2) 残留試験 (馬)

37 馬 (品種及び性別不明、4 頭/群) に酢酸メチルプレドニゾロン酢酸エステルを大腿脛  
38 骨関節内に 14 日間投与 (120 mg/頭/日) し、最終投与 12、24、72、120 及び 168 時間  
39 後に肝臓、腎臓、骨格筋、腎周囲脂肪組織を採取した。 石川専門委員修文

40 全ての組織において、12 時間後の残留濃度が最も高く、12 時間後のそれぞれの残留

濃度は、肝臓において 31.33 ng/g、腎臓において 11.04 ng/g、脂肪において 2.47 ng/g、骨格筋において 5.98 ng/g であった（全ての組織の定量限界は 2.00 ng/g）。投与 72 時間後では、肝臓以外の組織の残留濃度は定量限界未満であった。投与 72 時間後から 168 時間後までの肝臓の残留濃度は、2~6 ng/g であった。（参照 9） [EPMAR2015 -p3] 単位修正 (μg/kg→ng/g) 石川専門委員修文

(3) 残留マーカーについて

EMA は、メチルプレドニゾンが残留マーカーとして適切であるとしている。（参照 4、5、9） [4 : EMEA (1) -22] [5 : EMEA (2) -22] [9 : EPMAR2015 -p3]

3. 遺伝毒性試験

メチルプレドニゾンの *in vitro* の遺伝毒性試験の結果を表 1012 に示した。（参照 4、5、15） [4 : EMEA (1) -15] [5 : EMEA (2) -15] [15 : 文献 (Kubinski et al., 1981)] ~~また、メチルプレドニゾンの類似構造を有するプレドニゾンの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果を表 11 に示した。（参照 16） [16 : EMEA プレドニゾン -11]~~

表 12 メチルプレドニゾンの *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1538	スルホン酸塩 250~2,000 μg/plate (±S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 ( <del>HPRTprt</del> 遺伝子座位)	スルホン酸塩 2,000~10,000 μg/mL (±S9)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	ステプタン酸塩 5~1,000 μg/mL	陰性
DNA-細胞膜結合試験	<i>Escherichia coli</i> + S9+ 32P-DNA (バクテリア) *	塩不明 10, 100 μmol/L	陰性

\* : *E. coli* の細胞膜と結合する 32P-DNA 量の測定

【能美専門委員】 ヒトの遺伝子は全て大文字で記載して斜体 (*HPRT*)。マウスの遺伝子は筆頭の文字だけを大文字にして後は小文字にして斜体 (*Hprt*)。

~~表 11 プレドニゾン及びプレドニゾンの *in vitro* 及び *in vivo* 試験~~

検査項目	試験対象	用量	結果
<del>プレドニゾン</del>			
<del><i>in vitro</i></del>	<del>遺伝子突然変異試験</del>	<del>マウスリンフォマ細胞</del>	<del>用量不明</del>
	<del>DNA 切断試験 (アルカリ溶出法)</del>	<del>マウスリンフォマ細胞</del>	<del>用量不明</del>
	<del>姉妹染色分体交換試験</del>	<del>ヒト末梢リンパ球 (健康者及びがん患者由来)</del>	<del>用量不明、74 時間培養</del>

<del><i>in vivo</i></del>	<del>不明 eytogenetic assay</del>	<del>ヒト末梢リンパ球 (がん患者由来)</del>	<del>3 mg/kg 体重を 3 か月間、その後 0.5~1 mg/kg 体重/日を 120 か月後まで (投与経路不明)</del>	陰性
<del>プレドニゾン</del>				
<del><i>in vitro</i></del>	<del>復帰突然変異試験</del>	<del><i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537</del>	<del>用量不明 (±S9)</del>	陰性
<del><i>in vivo</i></del>	<del>染色体異常</del>	<del>ラット骨髓細胞</del>	<del>~800 mg/kg 体重、投与経路不明</del>	陰性

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

メチルプレドニゾロンでは、に関する細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、DNA - 細胞膜結合試験の結果は全て陰性であった。染色体異常試験の結果は得られていないが、EMEA は、上記試験結果と併せて、類似構造を有するプレドニゾロンに染色体異常誘発性は見出されていないことから、EAEA は、追加すべき遺伝毒性試験はないと判断している。(参照 4、5) [4 : EMEA(1) -15] [5 : EMEA(2) -15]

メチルプレドニゾロンを用いた in vivo 試験の結果は得られていないが、in vitro 試験の結果、及び類似構造を有するプレドニゾロンの遺伝毒性試験結果を鑑みると、メチルプレドニゾロンの遺伝毒性の評価は可能であると、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。また、各種遺伝毒性試験の陰性結果、類似構造を有するプレドニゾロンはが生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないこと (参照 C) 及びヒトにおける使用実績を鑑みるとから、メチルプレドニゾロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

<p>【事務局より】</p> <p>① EMEA は、メチルプレドニゾロンの遺伝毒性について、プレドニゾロンの染色体異常誘発性も参考していることから、表 10 にプレドニゾロンの遺伝毒性のまとめた表を記載しました。必要でしょうか。</p> <p>【能美専門委員】 プレドニゾロンの評価書があるので、表 11 は不要と思います。</p> <p>② メチルプレドニゾロンを用いた <i>in vivo</i> 試験の結果はありませんが、プレドニゾロンの結果で補足できないでしょうか。</p> <p>また、「ヒトにおける使用実績」も補足になるのではないかと考えますが、いかがでしょうか。</p> <p>【能美専門委員】 ヒトで使用実績のある化合物は他にもあり、それらについては格別「ヒトにおける使用実績」を記載してはいないので、ここでも記載は不要ではないでしょうか。</p> <p>【石川専門委員】 メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾロンはヒトにおいて古くから使用されており、現在に至るまで使用実績は十分にある医薬品ですので、補足になると考えます。</p> <p>③ 「生体にとって問題となる遺伝毒性は示さない」という統一した記載にしておりますが、試験の種類や数から「生体にとって問題となる遺伝毒性がある可能性は低い」という表現にした方がよいでしょうか。</p> <p>【能美専門委員】 染色体異常試験および <i>in vivo</i> 試験の結果がないという弱点はありますが、<i>in vitro</i> および構造類似のプレドニゾロンの陰性結果もありますので、「生体にとって問題となる遺</p>
---

伝毒性は示さない」が良いと思います。

【石川専門委員】 同意します。

4. 急性毒性試験（マウス及びラット）

メチルプレドニゾンの急性毒性試験の結果を表 4113 に示した。

マウスにおける腹腔内投与による LD<sub>50</sub> は 2,290 mg/kg 体重、ラットにおける経口投与による LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 体重以上、皮下投与では 3,000 mg/kg 体重以上であった。

(参照 4、5、17) [4 : EMEA (1)-6] [5 : EMEA (2)-6] [17 : 追加資料 2-M-1]

表 13 各動物種におけるメチルプレドニゾンの急性毒性量 (mg/kg 体重)

動物種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	不明	腹腔内	2,290 (7 日間観察)
ラット	不明	経口	> 4,000
	雌雄	経口	> 2,000
	雌雄	皮下	> 3,000

5. 亜急性毒性試験

(1) 23 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット (Wistar 系、雌雄各 5 匹/群、30 mg/kg のみ雌雄各 3 匹/群) を用いたメチルプレドニゾンの 23 日間経口投与 (0、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

全ての投与群の雌雄において、体重増加量の減少が用量依存的に認められた。30 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重増加量は、対照群に比べて約 30%、雌では約 25%であった。

一般状態については、摂餌量の減少が認められた (用量不明)。

血液学的検査では、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、白血球数 (WBC) の減少が認められた。雌雄ともに、~~ヘマトクリット値 (Ht)~~、~~ヘモグロビン量 (Hb)~~、好中球数及び単球数の用量依存的な増加が認められた (用量不明)。 吉田敏則専門委員修文

剖検では、1 及び 3 mg/kg 体重/日投与群のみの雌において、卵巣の肥大が認められた。雌雄ともに副腎及び胸腺の用量依存的な萎縮が認められた (用量不明)。

病理組織学的検査では、副腎束状帯の脂肪量の減少が観察された (用量不明)。肝臓、腎臓及び心臓中の中性脂肪含量及びその他の変化は認められなかった。(参照 17) [追加資料 2-M-2 (1957 年)]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、全ての投与群に体重増加量の減少並びに ~~1 及び 3 mg/kg 体重/日投与群に卵巣の肥大~~ が認められことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局より】

① 卵巣の肥大について、低用量 (1 及び 3 mg/kg 体重/日) のみで見られた剖検所見であり、臓器重量の変化は報告されておられませんことから、削除させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 30 mg/kg は体重の影響が強くていたため、卵巣の変化が検出されなかった可能性があります。

② 摂餌量減少、Ht、Hb 等の増加、副腎萎縮、胸腺萎縮について、変化の認められる用量が不明ですが、全ての投与量で上記の変化が認められたことから、上記のように LOAEL を設定しました。LOAEL を設定するかどうかご検討願います。

【吉田敏則専門委員】 高用量の匹数が足りませんが、必要でしたら設定は可能かと思えます。

【寺岡専門委員】 増体重抑制は重要な毒性と思えますので、全用量で観察されたとなれば LOAEL を決定すべきと思えます。

【小川専門委員】 LOAEL 設定に同意いたします。ただし、NOAEL に近いかどうかは言及できないと考えます。

【島田専門委員】 体重増加量の減少（摂餌量の減少が要因の一つと推察される）から LOAEL 設定に同意。

1

2 (2) 63 日間亜急性毒性試験（ラット）

3 ラット（SD 系、雌雄各 5 匹/群）を用いたメチルプレドニゾロンの 63 日間経口投与  
4 (0、0.3、1 又は 3 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

5 3 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量の減少（雄：36%、雌：47%）及び摂餌  
6 量の減少が認められた。

7 血液学的検査では、1 mg/kg 体重/日以上投与群において、WBC の減少が認められた。

8 剖検では、1 mg/kg 体重/日投与群の 5 例中 2 例及び 3 mg/kg 体重/日投与群の 5 例中  
9 1 例において、1~2 mm の表在性潰瘍（部位不明）が観察された。

10 臓器重量では、3 mg/kg 体重/日投与群の雄において、精巣重量の増加（26 %）また、  
11 雌雄において、胸腺萎縮（雄：39%、雌：65%）が認められた。全ての投与群の雌に脾  
12 臓重量の減少（対照群の 27~43%）が認められた。（参照 17）[追加資料 2-M-3 (1957 年)]

13 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、全ての投与群の雌に脾  
14 臓重量の減少が認められたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.3 mg/kg 体  
15 重/日と設定した。

16

○ 臓器重量について：

【吉田委員】 精巣重量の増加について、ラットの精巣重量は体重減少の影響を受けにくいこと  
から、増加したように見える。病理所見も伴っていないことから、所見から外してはどうか。

【吉田敏則専門委員】 相対重量ということでしたら、除外してもよいと思えます。

○ NOAEL 等の設定について：

【吉田敏則専門委員】 亜急性試験と考えるなら匹数が不十分です。

【小川専門委員】 匹数も少ないので NOAEL に言及はできないと思えますが、毒性影響のある  
用量として LOAEL とすることは可能かと思えます。

【島田専門委員】 LOAEL 設定に同意します（雌雄各 5 匹/群、という匹数での設定の確認が必要  
と思えます）

17

## 1 IV. 食品健康影響評価

2 イヌを用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与時のメチルプレドニ  
 3 ゾンの吸収率は~~少なくとも24.3%以上26.8%~~であると考えられた。また、ヒトにおける  
 4 メチルプレドニゾロンのバイオアベイラビリティは投与形態に依存するが、80～99%で  
 5 あった。メチルプレドニゾロンの酢酸、コハク酸~~ナトリウム~~、ヘミコハク酸やリン酸等  
 6 のエステル類は、実験動物、家畜及びヒトにおいてメチルプレドニゾロンに代謝される。  
 7 メチルプレドニゾロンはC11位の~~水酸~~ヒドロキシ基がケトンに酸化され、不活性のメチ  
 8 ルプレドニゾン~~-(代謝物CB)~~に可逆的に代謝される。イヌでは代謝物Aが尿中の主要  
 9 代謝物であった。

10 牛を用いたメチルプレドニゾロンの5日間筋肉内投与による残留試験の結果から、投  
 11 与部位筋肉中のメチルプレドニゾロン濃度は、最終投与21日後に定量限界値未満とな  
 12 った。最終投与6日後に当たる最終投与後11回目に搾乳された乳汁中からは定量限界  
 13 未満～1.01 ng/gが検出された。馬を用いたメチルプレドニゾロンの14日間関節内投与  
 14 では、投与72～168時間後の肝臓から2～6 ngが検出された。 宮田専門委員・山崎専門  
 15 委員・石川専門委員修文

16 メチルプレドニゾロンの *in vivo* の遺伝毒性試験の結果がは得られていないが、*in*  
 17 *vitro* の結果は陰性であること、及び類似構造を有するプレドニゾロンにが生体にとって  
 18 問題となる遺伝毒性はを示さない~~と示唆される~~ことから、メチルプレドニゾロンは生体  
 19 にとって問題となる遺伝毒性がある可能性は示さないと考えられる。また、発がん性試  
 20 験が実施されていないが、メチルプレドニゾロンは既知の発がん物質の構造を有してい  
 21 ないこと及び類似構造を有するプレドニゾロンの発がん性試験結果は陰性であること、  
 22 更にヒトに~~お~~対して医薬品として50年以上使用されていることから、メチルプレド  
 23 ニゾロンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。以上のことから、メチルプレド  
 24 ニゾロンのADIを設定することは可能であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査  
 25 会は判断もされた。 遺伝毒性部分について、II.3.の修文に沿って修正 石川専門委員修文

26 各種毒性試験結果から、メチルプレドニゾロンの投与による影響は、WBCの減少、  
 27 胸腺萎縮、脾臓重量の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等であった。

28 皮下又は筋肉内投与による生殖発生毒性試験において、マウスに口蓋裂及び眼瞼開裂  
 29 遅延が、ラットに骨化遅延、心室中隔欠損及び眼瞼開裂遅延が、ウサギに水頭症、四肢  
 30 欠損及び二分脊椎の発生が認められた。これらの毒性がみられた最も低い用量は、ウサ  
 31 ギに対する0.1 mg/kg 体重/日の筋肉内投与であり、この試験では0.02 mg/kg 体重/日  
 32 では影響は認められなかった。~~経口投与による試験結果が得られていないが、経口投与で~~  
 33 ~~はより高い用量でみられると予想される。~~ 渡邊専門委員修文

34

## 【事務局より】

① 動態及び残留について記載しましたので、ご確認いただきますようお願いいたします。

【宮田専門委員】 “ヒトにおけるメチルプレドニゾロンのバイオアベイラビリティは投与形態に依存するが、80～99%であった。”という記述をイヌの吸収率とともに加えてはいかがでしょうか？

② 遺伝毒性、発がん性についてご確認いただきますようお願いいたします。

【石川専門委員】 確認しました。

③ メチルプレドニゾロンの投与による影響について、各試験でかなり所見がばらばらにみえますが、記載すべき所見、又は不要とする所見について、ご確認いただきますようお願いいたします。

④ 生殖発生毒性について、口蓋裂、眼瞼開裂遅延等について記載しました。「経口投与による試験結果が得られていないが、経口投与ではより高い用量でみられる」と記載できるか、ご検討をお願いいたします。

【渡邊専門委員】 経口投与した場合には、一般に消化管内での消化酵素や腸内細菌の影響を受けると共に、小腸粘膜からの吸収において修飾を受けることが考えられます。この結果、化合物が分解、不活性化されることもありますが、逆に活性化されることも考えられます。このようなことから、本剤の場合にも、断定することはできないと考えます。

⑤ ADI の設定方法について、ご検討をお願いいたします。(机上配布資料も参照)

1

2 案1) TAT 活性をエンドポイントとした場合：

メチルプレドニゾロンの毒性試験結果でみられる所見は、薬理作用と同じ作用機序によるものと示唆されるため、毒性試験とともに薬理活性を ADI 設定の指標に用いることが適切であると考えられる。得られている毒性試験結果及び薬理試験結果から、最も低い用量で認められる NOEL は、肝臓の TAT 活性に対する作用であり、試験に用いた最高用量 16 µg/kg 体重/日において、TAT 活性上昇作用が認められなかったことから、NOEL を 16 µg/kg 体重/日と設定し、ADI 設定根拠に用いることが適切であると考えられる。

この試験の NOEL 16 µg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、ADI を 0.16 µg/kg 体重/日と設定することが適切であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。

3

4 案2) 毒性学的 NOAEL をエンドポイントとした場合：

メチルプレドニゾロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 63 日間亜急性毒性試験における **WBC の減少** **脾臓重量の減少** であり、**NOAEL/LOAEL** は 0.3 mg/kg 体重/日であった。

EMEA は、メチルプレドニゾロン並びに同種薬効薬剤のプレドニゾロン及びデキサメタゾンの ADI をいずれも薬理作用としての肝臓の TAT 活性を基に設定しているが。しかし、メチルプレドニゾロンの TAT 活性が試験用量では認められなかった TAT 活性はメチルプレドニゾロン等のグルココルチコイドに反応して上昇するが一時的なものであり、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食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。

メチルプレドニゾロンの ADI の設定に当たっては、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、LOAEL を用いること、経口投与による慢性毒性試験及び発がん性試験並びに生殖発生毒性試験の結果がないことから、安全係数として 10 を追加すること

が適当と考えた。

これらのことから、ADI の設定に当たっては、ラットを用いた亜急性毒性試験の **NOAEL/LOAEL** 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.0003 mg/kg 体重/日 (0.3 µg/kg 体重/日) と設定することが適切であると判断した。

1

【委員より】 案2について、

- ・ 遺伝毒性が陰性といえるのであれば、発がん性試験を欠くことに対する追加の安全係数は不要ではないか。
- ・ 催奇形性について、ラット、マウス及びウサギの胎児にはない代謝系がヒト胎児ではある (CYP3A)。経口投与による生殖発生毒性試験を欠くことに対する追加の安全係数は不要ではないか。想定される ADI と奇形が報告されている筋肉内投与による投与量とのマージンを確認すればよい。
- ・ LOAEL だが、追加の安全係数として 10 が必要か、議論いただきたい。

【吉田敏則専門委員】 ADI の根拠とする NOAEL の試験について、N 数が足りない点をどう考えるか、検討が必要です。

【小川専門委員】 慢性毒性試験も経口によるものがありません。

【島田専門委員】 委員の皆様のご指摘 (不足がある) ことに同意します。

2

3 以上より、メチルプレドニゾンの食品健康影響評価については、ADI として次の値  
4 を採用することが適切であると考えられる。

5

6                   メチルプレドニゾン                   \_\_\_\_\_ mg/kg 体重/日

7

8 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  
9 ととする。

10

11

1 表 14 EMEA における各種試験の無毒性影響量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性影響量 (mg/kg 体重/日)
マウス	発生毒性	330 (単回筋肉内投与)	設定できず 生存児数減少、眼瞼開裂及び口蓋裂の増加
ラット	一般薬理	0.001~0.016 (経口投与)	0.016 TAT 活性
	14 週間亜急性毒性	0、0.0004、0.004、0.04、0.4 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	0.0004 雌で骨髄リンパ球減少
	52 週間慢性毒性	0、0.00016、0.0008、0.004、0.02、0.1 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	0.004 体重増加量及び摂餌量の低下
	生殖毒性 (交配前 14 日~妊娠 7 日)	0、0.004、0.02、0.1 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	0.004 母動物の体重増加量及び摂餌量の低下、死亡胎児の増加
	生殖毒性 (周産期/授乳期)	0、0.04、0.2、1 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	0.2 母動物の体重増加量の低下、児動物の重量低下
	発生毒性 (器官形成期)	0、0.1、0.3、1 : アセポン酸メチルプレドニゾロン (皮下投与)	胎児 : 0.1 母体毒性及び催奇形性: 0.3 母動物の体重増加量及び摂餌量の低下、胎児に心室中隔欠損の増加及び眼瞼開裂の遅延、胎児重量の低下
ウサギ	発生毒性 (器官形成期)	0、0.004、0.02、0.1、0.15、0.25 : 酢酸プレドニゾロン (筋肉内投与)	設定できず 母動物における影響不明。奇形（水頭症、四肢欠損及び二部脊椎）の増加
イヌ	亜急性毒性	42 日間経口投与: 0、2.5、5 35 日間筋肉内投与: 1.1~1.5	設定できず 体重低下、骨格筋の萎縮、肝臓のグリコーゲン蓄積の増加、副腎の萎縮
ADI 設定根拠資料			薬理 (ラット肝臓 TAT 活性) NOEL: 0.016 SF: 100
ADI			0.00016 mg/kg 体重/日

2  
3

1 <別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称等	名称
プレドニゾン	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-17,21-dihydroxy-1,4-pregna-1,4-diene-3,11,20-trione</u>
A	<u>20-dihydro-6<math>\alpha</math>-methylprednisolone</u> <u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>,17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,21-tetrahydroxy-1,4-pregna-1,4-diene-3-one</u>
B	<u>6<math>\beta</math>-hydroxy-6<math>\alpha</math>-methylprednisolone</u> <u>6<math>\alpha</math>-methyl-17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,21-trihydroxy-1,4-pregna-1,4-diene-3,11-dione</u>
C	<u>11-dehydro-6<math>\alpha</math>-methylprednisolone</u> <u>6<math>\alpha</math>-methyl-17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,20<math>\alpha</math>,21-tetrahydroxy-1,4-pregna-1,4-diene-3-one</u>
D	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>,17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,21-tetrahydroxy-1,4-pregnadiene-3-one</u> <u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>-hydroxy-4-androst-4-ene-3,17-dione</u>
E	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-17<math>\alpha</math>,20<math>\beta</math>,21-trihydroxy-1,4-pregnadiene-3,11-dione</u> <u><math>\alpha</math>-methyl-17<math>\beta</math>-hydroxy-1,4-androsta-1,4-diene-3,11-dione</u>
F	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>,17<math>\alpha</math>,20<math>\alpha</math>,21-tetrahydroxy-1,4-pregnadiene-3-one</u>
G	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-11<math>\beta</math>-hydroxy-4-androstene-3,17-dione</u>
H	<u>6<math>\alpha</math>-methyl-17<math>\beta</math>-hydroxy-1,4-androstadiene-3,11-dione</u>

宮田専門委員・石川専門委員修文

【石川専門委員】 プレドニゾンに合わせて修正しました (現在の IUPAC 推奨名です)

2  
3  
4  
5