

(案)

動物用医薬品評価書

プレドニゾン

2015年12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 | 3 |
| 5 | 3 |
| 6 | 3 |
| 7 | 4 |
| 8 | |
| 9 | 5 |
| 10 | 5 |
| 11 | 5 |
| 12 | 5 |
| 13 | 5 |
| 14 | 5 |
| 15 | 5 |
| 16 | 5 |
| 17 | |
| 18 | 7 |
| 19 | 7 |
| 20 | 7 |
| 21 | 7 |
| 22 | 8 |
| 23 | 8 |
| 24 | 10 |
| 25 | 11 |
| 26 | 13 |
| 27 | 13 |
| 28 | 14 |
| 29 | 14 |
| 30 | 15 |
| 31 | 15 |
| 32 | 16 |
| 33 | 16 |
| 34 | 16 |
| 35 | 17 |
| 36 | 17 |
| 37 | 17 |
| 38 | 17 |
| 39 | 17 |
| 40 | 18 |

| | | |
|----|-------------------------------|----|
| 1 | | |
| 2 | (2) プレドニゾロンの発がん性について | 18 |
| 3 | (3) プレドニゾンの発がん性について | 19 |
| 4 | 7. 生殖発生毒性試験 | 21 |
| 5 | (1) 生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞ | 21 |
| 6 | (2) 生殖発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞ | 22 |
| 7 | (3) 発生毒性試験（ラット） | 22 |
| 8 | (4) 発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞ | 23 |
| 9 | (5) 発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料＞ | 23 |
| 10 | (6) 発生毒性試験（ハムスター、筋肉内投与）＜参考資料＞ | 23 |
| 11 | (7) 発生毒性に関する知見（ヒト） | 23 |
| 12 | 8. その他の試験 | 24 |
| 13 | (1) 抗体産生能に及ぼす影響に関する知見（イヌ） | 24 |
| 14 | (2) 薬理作用について | 25 |
| 15 | 9. ヒトにおける知見 | 27 |
| 16 | (1) 内因性コルチゾールへの影響 | 27 |
| 17 | (2) 忍容性と副作用について | 28 |
| 18 | 10. 微生物学的影響に関する試験 | 29 |
| 19 | | |
| 20 | III. 国際機関等の評価 | 30 |
| 21 | 1. EMA（EMEA）の評価 | 30 |
| 22 | | |
| 23 | IV. 食品健康影響評価 | 31 |
| 24 | | |
| 25 | ・表 13 EMEA（EMA）における各種試験の無影響量 | 37 |
| 26 | ・別紙 1：代謝物名称及び略称 | 39 |
| 27 | ・別紙 2：検査値等略称 | 40 |
| 28 | ・参照 | 41 |
| 29 | | |
| 30 | | |
| 31 | | |

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）

2014 年 3 月 25 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 0320 第 11 号）、関係資料の接受

2014 年 3 月 31 日 第 509 回食品安全委員会（要請事項説明）

2015 年 10 月 9 日 第 186 回動物用医薬品専門調査会

2015 年 12 月 4 日 第 187 回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2015 年 6 月 30 日まで)

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

(2015 年 7 月 1 日から)

佐藤 洋（委員長）

山添 康（委員長代理）

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

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)

青山 博昭（座長）

小川 久美子（座長代理）

青木 博史

石川 さと子

石塚 真由美

島田 章則

須永 藤子

辻 尚利

寺岡 宏樹

能美 健彦

舞田 正志

宮田 昌明

山崎 浩史

吉田 和生

吉田 敏則

渡邊 敏明

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「プレドニゾロン」(CAS No. 50-24-8) について、EMA 評価書、動物用医薬品再評価資料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・代謝（ラット、ウサギ、イヌ、牛、馬、豚及びヒト）、残留（牛、豚及び馬）遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット、イヌ、ウサギ及びモルモット）、慢性毒性・発がん性（ラット）、生殖発生毒性（ラット、ウサギ、ハムスター及びヒト）、その他の試験等の試験成績である。

[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：プレドニゾロン

7 英名：Prednisolone

8

9 3. 化学名

10 CAS (No. 50-24-8)

11 英名：(11β)-11,17,21-Trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

12

13 4. 分子式

14 $C_{21}H_{28}O_5$

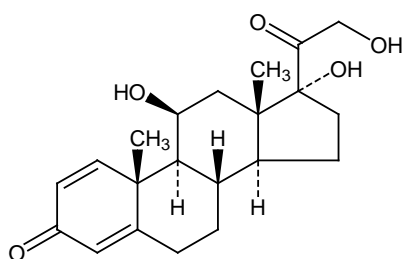
15

16 5. 分子量

17 360.44

18

19 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

20

21 7. 使用目的及び使用状況

22 プレドニゾロンは、内因性副腎皮質ホルモンであるコルチゾン、コルチゾールより強い
23 抗炎症作用を有し、一方でミネラルコルチコイド作用が軽減された合成副腎皮質ホル
24 モン剤である。(参照 3～5) [3: EMEA-1] [4: 局方解説書 p. C-4195] [5: 薬理書 p. 1559-1560] 1955
25 年に米国シュリング（現シュリング・プラウ社）により開発された。グルココルチコイ
26 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
27 パク質の遺伝子発現を調節することにより、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用
28 等を示す。(参照 5) [薬理書 p. 1560-1562] 記載整備

29 海外においては、動物用医薬品として、牛の乳房炎の治療、馬の再発性気道狭窄症及
30 び慢性肺気腫における炎症（inflammation in heaves-affected horses）の軽減を目的と
31 した注射剤が用いられる。ヒト用医薬品としては、[アルコール遊離体プレドニゾロン](#)、
32 [並びにその酢酸、カプロン酸、ピボル酸（pivolate）、スルホ安息香酸、コハク酸及びリ
33 ン酸のエステル体の注射剤が用いられている。](#)（参照 3、6） [EMEA-1] [EPMAR Indented

1 therapeutic indication (p.2)] 記載整備

2 日本においては、動物用医薬品として、牛に対するケトン症、関節炎及び筋炎の治療、
3 馬及び豚に対する関節炎の治療を目的とした注射剤が承認されている。（参照 7） [IVAL
4 DB] ヒト用医薬品としては、経口剤の他、酢酸、コハク酸及びリン酸のエステル体の注
5 射剤が承認されている。（参照 4、O、P） [4：局方解説書] [0、P：医薬品添付文書] 記載整備
6 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。（参照 1）
7

【事務局より】 用語について記載整備しています。（反映済み）

- ・「鉍質コルチコイド」→「ミネラルコルチコイド」：グルココルチコイドの記載に合わせました。
- ・「ヒドロコルチゾン」→「コルチゾール」

8
9
10

¹ 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 本評価書は、EMEA 評価書（1999 年及び 2013 年）、動物用医薬品再評価資料等を基
3 に、プレドニゾンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 2～13）

4 代謝物/分解物等略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

5

6 1. 薬物動態試験

7 (1) 薬物動態試験

8 数種の動物種における薬物動態試験から、プレドニゾンリン酸エステルナトリウム、
9 プレドニゾンコハク酸エステル及びプレドニゾン酢酸エステルは、投与後体内で比
10 較的速やかにプレドニゾンに変換された。（参照 3） [EMEA-3]

11

12 (2) 薬物動態試験（ラット、ウサギ及びイヌ）

13 ラット（Wistar 系、雄 3 匹）、ウサギ（JW 種、雄 2 匹）及びイヌ（ビーグル種、雄
14 3 匹）に[6,7-³H]標識プレドニゾン又は[6,7-³H]標識プレドニゾン酢酸エステルを静
15 脈内又は筋肉内投与（いずれの体重当たりの投与量不明）し、血清中の放射活性が測定
16 された。

17 プレドニゾン静脈内投与時の $T_{1/2}$ は、ラットで 60 分、ウサギで 56 及び 64 分、イ
18 ヌで 64 分であり、動物種間で差はなかった。また、プレドニゾン酢酸エステル静脈内
19 投与時の $T_{1/2}$ は、ラットで 100 分、ウサギで 83 及び 105 分、イヌ 90 分であり、プレ
20 ドニゾン投与時より消失速度が比較的遅かった。

21 筋肉内投与では、プレドニゾン及びプレドニゾン酢酸エステルのいずれも投与約
22 60 分後で C_{max} に達し、その後の消失は、プレドニゾンではラットで 102 分、ウサギ
23 で 140 分及びイヌで 130 分の $T_{1/2}$ であり、プレドニゾン酢酸エステルではラットで
24 225 分、ウサギで 185 分及びイヌで 225 分であった。（参照 8） [再評価資料 4-10]

25

26 ラット（Wistar 系、雄 3 匹/時点）に[6,7-³H]標識プレドニゾン又は[6,7-³H]標識プ
27 レドニゾン酢酸エステルを筋肉内投与（2 mg/匹）し、投与 1、24、48 及び 72 時間後
28 の組織中放射活性が燃焼法により測定された。

29 プレドニゾン及びプレドニゾン酢酸エステル投与時の組織中濃度を表 1 に示した。
30 プレドニゾン投与時では、投与 24 時間後で肝臓及び腎臓を除いて大部分が消失し。
31 48 時間後では完全に消失した。肝臓及び腎臓は投与 72 時間後に検出されなくなった。
32 脂肪への取り込みは少なく筋肉より低値であった。プレドニゾン酢酸エステル投与時
33 では、投与 24 時間後で投与 1 時間後と比べて大部分が消失したが、プレドニゾン投
34 与時と比較すると若干消失速度が遅かった。しかし、投与 72 時間後には検出されなく
35 なった。（参照 8） [再評価資料 4-10/ 7-1]

36

37

38

39

40

1 表 1 ラットにおける標識プレドニゾン又はプレドニゾン酢酸エステル筋肉内
2 投与後の組織中の放射活性濃度 (dpm/0.2 g 組織)

| 投与物質 | 投与後時間 | | | |
|--------------------------------------|---|--|---|-------------------------------------|
| | 1 | 24 | 48 | 72 |
| [6,7- ³ H] 標識プレドニゾン | 肝臓(2,400)、腎臓(1,890)、脾臓(1,175)、下垂体(1,050)、心臓(1,040)、腸(851)、胃(773)、血清(650)、前立腺(520)、筋肉(380)、脂肪(250) | 肝臓(125)、腎臓(93)、脾臓(75)、下垂体(67)、心臓(42)、腸(40)、胃(37)、前立腺(33)、血清(25)、筋肉(20)、脂肪(15) | 肝臓(3)、腎臓(2)、血清・脾臓・心臓・胃・腸・前立腺・下垂体・筋肉・脂肪(0) | 肝臓・腎臓・血清・脾臓・心臓・胃・腸・前立腺・下垂体・筋肉・脂肪(0) |
| [6,7- ³ H] 標識プレドニゾン酢酸エステル | 肝臓(2,715)、腎臓(1,950)、下垂体(1,250)、脾臓(1,200)、心臓(1,150)、腸(830)、胃(660)、筋肉(620)、前立腺(570)、血清(580)、脂肪(410) | 肝臓(174)、腎臓(123)、脾臓(85)、下垂体(74)、心臓(62)、腸(53)、胃(50)、血清(47)、前立腺(42)、筋肉(30)、脂肪(25) | 肝臓(8)、腎臓(5)、血清・脾臓・心臓・胃・腸・前立腺・下垂体・筋肉・脂肪(0) | 肝臓・腎臓・血清・脾臓・心臓・胃・腸・前立腺・下垂体・筋肉・脂肪(0) |

3

4 (3) 薬物動態試験 (牛)

5 泌乳牛（品種及び頭数不明、雌）にプレドニゾロンを乳房内投与（2分房に11mg/分
6 房、24時間毎に2回）した場合の C_{max} は 23.2~40.2 ng/mL、 T_{max} は 1~2 時間であっ
7 った。非活性代謝物としてプレドニゾンが、投与 1~4 時間後に認められた（最大 3.26
8 ng/mL）。

9 初回投与後 12 時間以内の尿中代謝物は、未変化のプレドニゾロンが投与量の 2.35~
10 4.56%、プレドニゾンが 0.26~0.46%であった。（参照 3） [EMEA-3②]

11

12 (4) 薬物動態試験 (馬)

13 馬（品種及び性別不明、体重 377~693 kg、4 頭/時点）にプレドニゾロンを 14 日間
14 経口投与（1 mg/kg 体重/日）し、薬物動態試験が実施された。

15 血中濃度は投与開始 7 日後に定常状態となり、 $C_{ss(min)}$ ²は 0.4 ng/mL、 $C_{ss(max)}$ ³は 284
16 ng/mL であった。投与初回、7 回目及び 14 回目の投与後の T_{max} は、それぞれ 3.4±3.5、
17 2.3±3.0 及び 1.9±2.7 時間、 C_{max} は、それぞれ 189±119、284±185 及び 230±148
18 ng/mL であった。 $T_{1/2}$ は 3.0~3.2 時間で、 AUC_{∞} は 1,030~932 ng・hr/mL であった。
19 (参照 6) [EPMAR 2.2.1① (p.3)]

20

21 馬（品種及び性別不明、5 頭）にプレドニゾン⁴とプレドニゾンの錠剤若しくは液剤
22 を経口投与、又はプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムを静脈内投与し、クロス
23 オーバー試験が実施された。

24 プレドニゾロンの（錠剤及び液剤）経口投与群では、プレドニゾロンは比較的速やか

² $C_{ss(min)}$: 定常状態時における投与間の最小濃度

³ $C_{ss(max)}$: 定常状態時における投与間の最高濃度

⁴ プレドニゾン : 原文には記載されていないが、結果から投与したと考えられるため、記載した。

1 に吸収され、投与後 15 分以内に血清中に認められ、血清中最高濃度は、45 分以内にみ
2 られた。

3 プレドニゾン（錠剤及び液剤）投与群では、血中のプレドニゾンは少量認められた（測
4 定時間は不明）。錠剤を投与した 1 例を除き、プレドニゾン投与群ではプレドニゾン
5 は検出されなかった。

6 2.2 mg/kg 体重の用量のプレドニゾン投与時における錠剤及び液剤のバイオアベイ
7 ラビリティは、それぞれ 65%（±5.1）及び 56%（±14.4）であった。T_{max} は、投与後
8 45 分、C_{max} はそれぞれ 622±138.7 及び 311±46.0 ng/mL であった。（参照 6）[EPMAR
9 2.1.1②（p.3）]

10

11 馬（品種及び性別不明、6 頭）にプレドニゾロンを静脈内投与し、3.5 日間採血を行っ
12 た後に 10 日間休薬し、その後、プレドニゾロンを 1 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間経口
13 投与し、薬物動態試験が実施された。最終経口投与後 3 日間採血を行った。血中のベー
14 スラインとなる濃度を経口投与前の 2 日間採血した。最終投与 5 及び 7 日に尿を採取し
15 た。

16 経口投与時の吸収は比較的速やかで、吸収率は 44%であった。T_{1/2} は経口投与時では
17 7.25 時間、静脈内投与時では 3.5 時間であった。経口投与時の C_{max} は 0.36 µg/mL、T_{max}
18 は投与 1.46 時間後であった。経口投与及び静脈内投与時の AUC はそれぞれ 1.33 及び
19 2.72 µg・hr/mL であった。（参照 6）[EPMAR 2.1.1⑤（p.4）]

20

21 馬（品種、性別及び頭数不明）にプレドニゾロン（錠剤又はゲル剤）を経口投与又は
22 筋肉内投与（プレドニゾロンとして 0.5、1.0 又は 2 mg/kg 体重）し、血漿中のプレドニ
23 ゾロン濃度が測定された。

24 筋肉内投与群における血漿中のプレドニゾロン濃度は、用量相関的に上昇し、C_{max} の
25 範囲は 79~172 ng/mL であり、これらは投与 0.4~3.9 時間後にみられた。クリアラン
26 ス値は 5~9 mL/分、T_{1/2} は 14 時間であった。1.0 mg/kg 体重の筋肉内投与群（8 頭）で
27 は、投与 10 日後において血漿中にプレドニゾロンが認められ、うち 5 頭は投与 12 日後
28 でも検出された。C_{max} の平均値は 52 ng/mL であり、これは投与 14.5 時間後にみられ
29 た。クリアランス値は 5 mL/分であり、T_{1/2} は 39 時間であった。

30 経口投与群では、血漿中のプレドニゾロン濃度は用量相関的に上昇し、C_{max} の範囲は
31 錠剤で 94~327 ng/mL、ゲル剤で 54~243 ng/mL であった。これらは錠剤では 0.5~
32 0.9 時間後、ゲル剤では 1.7~3.6 時間後にみられた。錠剤投与時の T_{1/2} は 2.6 時間、ク
33 リアランス値は 21~28 mL/分と用量に依存して増加した。ゲル剤投与時では、T_{1/2} は
34 4.8~5.5 時間、クリアランス値は 22~26 mL/分であった。（参照 6）[EPMAR 2.1.1④（p.4）]

35

36 馬（品種及び性別不明、6 頭）にデキサメタゾンアルコール体、~~イソニコチン酸~~デキ
37 サメタゾンイソニコチン酸エステル（50 µg/kg 体重）若しくはプレドニゾロンコハク酸
38 エステルナトリウム（0.6 mg/kg 体重）を静脈内若しくは筋肉内投与、又はプレドニゾ
39 ロン酢酸エステル（0.6 mg/kg 体重/日）を筋肉内投与し、薬物動態試験が実施された。

40 記載整備

1 筋肉内投与時では、プレドニゾロンは速やかに吸収された。吸収半減期は短く（7.15
2 ±10.7 分）、バイオアベイラビリティは 91.9±7.98%であった。みかけの $T_{1/2}$ は、静脈
3 内投与時よりもやや長かった（132.9±25.63 分）。（参照 6）[EPMAR 2. 1. 1③ (p. 3)] 第 186

4 回会合修正

5
6 馬（品種、性別及び頭数不明）にプレドニゾロンを混餌投与（0.5～2.1 mg/kg 体重）、
7 又は筋肉内投与（0.2～0.4 mg/kg 体重）して得られた尿中代謝物は、プレドニゾン、20β-
8 ジヒドロプレドニゾロン及び 20β-ジヒドロプレドニゾンであり、含量はほぼ同量認めら
9 れた（測定時についての記載なし）。投与 3 日以内に排泄は終了した。（参照 3）[EMEA-3
10 ③]

11
12 馬（品種、性別及び頭数不明）にプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム又はプ
13 レドニゾロン酢酸エステルを静脈内又は筋肉内投与（0.6 mg/kg 体重）して得られたバ
14 イオアベイラビリティは約 100%であった。（参照 3）[EMEA-3]

15 (5) 薬物動態試験（豚）

16 豚（交雑種、性別不明、6 頭/懸濁注射剤投与群、5 頭/溶解注射剤投与群）に、プレド
17 ニゾロンの水性懸濁注射剤又はプレドニゾロンリン酸エステルの水性溶解注射剤を皮下
18 投与（プレドニゾロンとして 2 mg/kg 体重）し、血中濃度の経時変化を検討した。投与
19 10、20 及び 30 分後、1、2、6、12、24、48 及び 72 時間後に、懸濁剤の場合は血清中
20 プレドニゾロン（内因性コルチゾールを分離できなかったため測定値に含む）を、溶解
21 剤の場合はプレドニゾロン及びプレドニゾロンリン酸エステルの濃度を HPLC により
22 測定した。

23
24 水性懸濁注射剤投与後の血清中プレドニゾロン濃度を表 2 に、水性溶解注射剤投与後
25 の血清中プレドニゾロン及びプレドニゾロンリン酸エステルの濃度を表 3 示した。血清
26 中濃度の最大値は、懸濁注射剤では投与 0.17 時間後、溶解注射剤では投与 0.17～0.5 時
27 間後であった。最小値は、懸濁注射剤では投与 24～72 時間後、溶解剤では 6～12 時間
28 後であった。（参照 9）[試験報告書 1]

29
30 表 2 豚におけるプレドニゾロン水性懸濁注射剤投与後の血清中プレドニゾロン濃
31 度 (ng/mL)

| 時間 (hr) | 各個体 (A-F) の血中プレドニゾロン濃度 (ng/mL) | | | | | |
|------------|--------------------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| | A | B | C | D | E | F |
| 0 | 7.2 | ND | 2.9 | 7.0 | 9.0 | ND |
| 10 分 | - | 193.2 | 128.9 | 165.7 | 92.3 | 143.5 |
| 20 分 | - | 137.0 | 141.3 | 181.9 | 142.1 | 165.4 |
| 30 分 | 97.5 | 152.0 | 157.4 | 173.0 | 138.1 | 181.2 |
| 1 | 102.2 | 79.2 ^a | 126.0 | 136.5 | 159.3 | 120.7 |
| 2 | 98.1 | 114.3 ^a | 70.9 | 70.8 | 138.8 | 149.6 |
| 6 | 54.1 | 59.3 ^a | 34.1 | 30.6 | 88.9 | 74.6 |
| 12 | 49.9 | - | 19.6 | 23.2 | 49.8 | 43.5 |

| | | | | | | |
|----|------|------|------|------|------|------|
| 24 | 30.8 | ND | 12.1 | 13.3 | 19.3 | 15.7 |
| 48 | 17.9 | 5.3 | 6.4 | 14.3 | 39.0 | 15.2 |
| 72 | 8.4 | 17.0 | ND | 11.0 | 15.4 | ND |
| 96 | 9.8 | 23.8 | 10.2 | 10.3 | 16.8 | 8.4 |

- : 不明（説明の記載なし）、ND : 不明（説明の記載なし）、

a : それぞれ測定時間 3hr、5hr、7hr（資料中には数字のみの記載だが、測定時間と推測される。

表 3 豚におけるプレドニゾンリン酸エステル水性溶解注射剤投与後の血清中のプレドニゾン及びプレドニゾンリン酸エステルの濃度 (ng/mL)

| 時間 (hr) | 測定対象 | 各個体 | | | | |
|------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | E | F | I | J | K |
| 0 | プレドニゾン | 6.1 | ND | 14.8 | 26.3 | 16.2 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | ND | ND | ND | ND | 2.7 |
| 10分 | プレドニゾン | 962 | 2,210 | 1,850 | 1,220 | 1,260 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | 42.9 | 12.5 | 925 | 763 | 747 |
| 20分 | プレドニゾン | 1,180 | 1,660 | 1,440 | 1,120 | 1,040 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | 18.7 | 15.8 | 388 | 329 | 288 |
| 30分 | プレドニゾン | 1,000 | 1,680 | 2,010 | 886 | 812 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | ND | 21.8 | 199 | 236 | 65.2 |
| 1 | プレドニゾン | 814 | 800 | 1,080 | 852 | 792 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | 9.7 | 15.7 | 60.2 | 137 | 122 |
| 2 | プレドニゾン | 253 | 279 | 240.7 | 305 | 287 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | ND | 9.9 | 4.5 | ND | ND |
| 6 | プレドニゾン | ND | ND | 12.9 | 18.6 | ND |
| | プレドニゾンリン酸エステル | 6.3 | ND | 6.0 | ND | ND |
| 12 | プレドニゾン | 14.9 | 26.9 | ND | 30.7 | 25.3 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | ND | ND | ND | ND | ND |
| 24 | プレドニゾン | 20.8 | 39.9 | 17.2 | 51.3 | 33.4 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | ND | ND | 4.2 | ND | ND |
| 48 | プレドニゾン | 28.6 | 21.6 | 17.5 | 50.5 | 36.1 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | ND | 8.1 | 2.6 | ND | ND |
| 72 | プレドニゾン | 11.2 | 15.2 | ND | 40.7 | 23.4 |
| | プレドニゾンリン酸エステル | 8.2 | 7.2 | 1.3 | ND | ND |

(6) 薬物動態試験 (ヒト)

① 吸収

プレドニゾンの投与による血中濃度の日内変動は、内因性のコルチゾール濃度に依存していた。プレドニゾンの経口投与 (40 mg) による血中濃度の T_{max} は 1~2 時間後、 C_{max} は $0.466 \mu\text{g/mL}$ であった。(参照 3) [EMA-3④]

プレドニゾンの経口投与によるバイオアベイラビリティは、用量依存的であり、10 mg 投与時のバイオアベイラビリティは 60~92% であった。(参照 3) [EMA-3④]

1 プレドニゾンが結合する血漿タンパクは、コルチコステロイド結合グロブリンである
 2 するトランスコルチンと、一部アルブミンである。血漿タンパク結合率は、用量依存性に
 3 増加した。プレドニゾンは内因性コルチゾールと血漿タンパクとの結合において競合
 4 拮抗を示した。（参照 3） [EMEA-3]

5
 6 健常成人（性別及び人数不明）へのプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムの筋
 7 肉内投与（20 mg/回）時における血中濃度は、5 分後に最高値の 0.86 µg/mL になり、そ
 8 の後急速に減少する。半減期は約 30 分である。プレドニゾンコハク酸エステルナト
 9 リウムは血中で徐々にプレドニゾンに転換される。血中のプレドニゾン濃度はプレ
 10 ドニゾンコハク酸エステルナトリウムより約 30 分遅れて最高に達し、0.36 µg/mL で
 11 あった。（参照 4） [局方解説書 p. C-4206]

12
 13 空腹時の健常成人（性別不明、20 人）へのプレドニゾンリン酸エステルの注腸単回
 14 投与（20 mg/回）時における血漿プレドニゾンの薬物動態パラメーターは、 C_{max} が
 15 168.110 ± 46.072 ng/mL、 AUC_{0-24} が $1,022.88 \pm 347.58$ ng · hr/mL、 T_{max} が 2.1 ± 0.6
 16 時間、 $T_{1/2}$ が 2.46 ± 0.26 時間であった。（参照 4） [局方解説書 p. C-4215]

17
 18 理想体重⁵の 133%を超える肥満男性（8 名、身長：179±6 cm、体重：121±20 kg、
 19 推定 BMI⁶：37.8）と 109%を超えない正常な体重の男性（4 名、身長：174±4 cm、体
 20 重：72±7 kg、推定 BMI：23.8）にプレドニゾンリン酸エステルナトリウムを 5 分か
 21 けて静脈内投与（プレドニゾンとして 33 mg）し、薬物動態パラメーターが検討され
 22 た。

23 各群における総プレドニゾン又は遊離プレドニゾンのそれぞれの薬物動態パラ
 24 メーターを表 4 に示した。（参照 E） [文献(Milsap et al., 1984)] 第 186 回会合確認事項

25
 26 表 4 肥満男性又は正常体重男性におけるプレドニゾンの薬物動態パラメーター

| 総プレドニゾン | AUC (ng · hr/mL) | CL (mL/hr) | V_{ss} (L/kg) | $T_{1/2}$ (hr) |
|----------|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| 肥満男性 | $3,326 \pm 938$ | 11.10 ± 1.90 | 44.1 ± 10.6 | 3.2 ± 0.3 |
| 正常体重男性 | $4,062 \pm 462$ | $8.25 \pm 0.92^*$ | $36.7 \pm 7.9^*$ | 3.5 ± 0.2 |
| 遊離プレドニゾン | AUC (ng · hr/mL) | CL (mL/hr/kg) | V_{ss} (L/kg) | $T_{1/2}$ (hr) |
| 肥満男性 | 512 ± 63 | 65.4 ± 9.1 | 179.2 ± 29.9 | 2.0 ± 0.2 |
| 正常体重男性 | $714 \pm 67^*$ | $46.5 \pm 4.3^*$ | $122.2 \pm 24.0^*$ | 2.2 ± 0.3 |

27 * : $p < 0.05$

5 参照 E の資料によれば、理想体重は $110 \text{ lb} \pm 5 \text{ lb/in above or below } 5 \text{ ft}$ とされている。肥満男性では $74 \pm 6 \text{ kg}$ 、正常体重男性では $72 \pm 4 \text{ kg}$ になる。

6 平均身長及び平均体重から推定 BMI [=体重(kg)/ (身長(m))²] を算出した。

【第 186 回会合確認事項】

- ・理想体重は kg 換算値を記載する→脚注に追記しました。
- ・できれば BMI を記載する→平均身長及び平均体重から BMI を算出しました。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

② 分布

授乳している女性（7 例）への ³H 標識プレドニゾンの経口投与（5 mg）による母乳中濃度は、投与 48～61 時間後では 0.007 µg/mL であり、投与量の 0.14%であった。（参照 3） [EMEA-3⑤]

③ 代謝

プレドニゾロンは胃腸管から吸収され、主に肝臓でプレドニゾンに代謝される。尿中代謝物として、遊離型プレドニゾン、20β-ジヒドロプレドニゾン、20β-ジヒドロプレドニゾン、コルチゾールが認められる。（参照 4） [局方解説書 p. C-4195]

哺乳類では、プレドニゾロンはプレドニゾンに可逆的に代謝される。

プレドニゾロンの静脈内投与（0.8 mg/kg 体重）後の尿中代謝物は、プレドニゾロンが 30%、プレドニゾンは 2.5%であった。さらに 6β-ヒドロキシプレドニゾロン濃度は、投与量及び投与経路に非依存的であり、男性において尿中代謝物中の 8%、女性において 5%であった。（参照 3） [EMEA-3⑥]

④ 排泄

¹⁴C 標識プレドニゾロン（投与量記載なし）の経口又は非経口投与により、投与後 48 時間以内に投与量の 90%以上が尿中に、1～2%が糞便中に排泄された。（参照 3） [EMEA-3⑤]

上記の投与後 48 時間における尿中排泄率から、プレドニゾロンの経口投与時における吸収率は少なくとも 90%以上と考えられた。 第 186 回会合後追記

【事務局より】 ヒトにおける排泄率について記載しましたので、ご確認をお願いいたします。
【宮田専門委員】 排泄率について確認しました。

25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛、乳）

泌乳牛（品種及び頭数不明、雌）にプレドニゾロンを乳房内投与（11 mg/分房を 24 時間毎に 2 回）し、残留濃度が測定された。

乳汁中に投与量の 0.045～1.42%が認められた。投与 4 日又は 7 日後（各 4 例）の全ての組織中濃度は、HPLC の定量限界（腎臓及び肝臓で 1.28 ng/g、筋肉で 1.22 ng/g、脂肪で 1.23 ng/g）未満であった。（参照 3） [EMEA-19]

泌乳牛（品種不明、雌 8 頭）にプレドニゾロンを搾乳時に乳房内投与（9.85 mg/分房を約 12 時間毎に 3 回）し、残留濃度が測定された。

1 投与 4 日又は 7 日後（各 4 例）の全ての組織中のプレドニゾン残留濃度は、HPLC
2 の定量限界（腎臓で 2.41 ng/g、肝臓で 1.20 ng/g、筋肉で 1.28 ng/g、脂肪で 1.25 ng/g）
3 未満であった。（参照 3）[\[EMEA-20\]](#)

4
5 泌乳牛（品種不明、雌 12 頭）にプレドニゾロンを乳房内投与（11 mg/分房の用量で 2
6 分房に 24 時間毎に 2 回）し、残留濃度が測定された。

7 初回投与後の 1 回目の搾乳（投与分房からの搾乳）時のプレドニゾン残留濃度は、
8 0.81～235 ng/mL、2 度目の搾乳時では 0.81 ng/mL 未満～4.30 ng/mL であった。2 回
9 投与後の 1 回目の搾乳時の乳汁中残留濃度は 1.28～502 ng/mL、2 回目では 0.81 ng/mL
10 未満であった。投与していない分房からの乳汁中に、10.7 ng/mL 以下の残留濃度が認め
11 られた。ほとんどの例において、非活性代謝物のプレドニゾンは検出限界未満（0.85
12 ng/mL）であった。初回投与後の残留濃度は 80 ng/mL まで認められる例もあった（例
13 数不明）。コルチゾールは検出限界未満であった（1.04 ng/mL）。（参照 3）[\[EMEA-21\]](#)

14 15 (2) 残留試験（豚）

16 豚（交雑種、雄 16 頭）にプレドニゾロンを単回皮下投与（50 mg/頭）し、投与 10、
17 20、40 及び 60 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸中のプレドニゾン濃度が LC-
18 MS により測定された。

19 投与部位筋肉では投与 10 日後の 4 例中 1 例にプレドニゾンが検出された（0.34
20 ng/g）が、投与 20 日後には定量限界（0.20 ng/g）未満となった。筋肉、脂肪、肝臓、腎
21 臓及び小腸では、投与 10 日後で定量限界未満であった。（参照 10）[\[試験報告書 2\]](#)

22 23 (3) 残留試験（馬）

24 馬（サラブレッド、雄 4 頭、セン⁷ 5 頭及び雌 4 頭の計 13 頭）にプレドニゾロンを
25 頸部に単回皮下投与（200 mg/頭）し、投与 1、3、7 及び 60 日後の筋肉、脂肪、腎臓、
26 肝臓、小腸及び投与部位直下筋肉中のプレドニゾン濃度が LC-MS/MS を用いて測定
27 された。

28 肝臓では、投与 1 日後及び 3 日後の全例から検出されたが、7 日後以降、全例におい
29 て定量限界（0.2 ng/g）未満であった。

30 腎臓では、投与 1 日後及び 3 日後の全例から、また、投与 7 日後の 3 例中 2 例から検
31 出されたが、60 日後には全例において定量限界（0.2 ng/g）未満であった。

32 筋肉、脂肪及び小腸では、投与 1、3 及び 7 日後の全例から検出されたが、投与 60 日
33 後には、全例において定量限界（0.2 ng/g）未満であった。

34 投与部位直下筋肉では、投与 1、3 及び 7 日後の全例から検出されたが、投与 60 日後
35 には、全例において定量限界（0.2 ng/g）未満であった。（参照 11）[\[試験報告書 3\]](#)

36
37 馬（品種及び性別不明、試験 1：12 頭、試験 2：8 頭）にプレドニゾロンを 1 日 1 回
38 14 日間経口投与（1 mg/kg 体重/日）し、試験 1 では最終投与 7、14 及び 28 日後、試験

⁷ 去勢馬を指す。

2 では最終投与 1 及び 3 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のプレドニゾン濃度が LC-MS/MS により測定された。

全ての組織において、最終投与 1 日後の濃度が最も高く、肝臓で 4.4～6 ng/g、腎臓で 4.9～31.2 ng/g、筋肉で 2.4～3.8 ng/g、脂肪で 8.5～18.3 ng/g であった。その後濃度は減少し、最終投与 3 日後では肝臓で 2.4～4.2 ng/g、腎臓で 1 未満～2.3 ng/g、筋肉で 1.6～4.9 ng/g、脂肪で 0.9～5.1 ng/g であった。（参照 6） [EPMAR 2.2.2① (p.4)]

健康な馬（品種及び性別不明、4 頭/時点）にプレドニゾン（カプセル剤）を 14 日間経口投与（1 mg/kg 体重/日）し、最終投与 1、2、3 及び 4 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のプレドニゾン濃度が LC-MS により測定された。

全ての組織において、最終投与 1 日後の濃度が最も高く、肝臓で 4.8～9.8 ng/g、腎臓で 12.5～19.2 ng/g、筋肉で 3.2～6.4 ng/g、脂肪で 3.8～6.4 ng/g であった。（参照 6） [EPMAR 2.2.2① (p.4)]

（4）残留マーカー

プレドニゾンの放射標識体を用いた残留試験の結果は得られていない。プレドニゾンは、ヒト及び適用動物において非活性化合物に代謝されることが報告されていることから、EMA は、放射標識化合物を用いた残留試験は必要ではないと判断し、プレドニゾンを残留マーカーとしている。（参照 3） [EMA-18]

3. 遺伝毒性試験

プレドニゾンの遺伝毒性試験結果を表 5 及び表 6 に示した。

マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、並びに健康人及びがん患者由来の末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験の結果は陰性であった。マウスリンフォーマ細胞を用いた DNA 切断試験の結果は陽性であったが、プレドニゾンを投与したヒト患者（病名は不明）の末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果は陰性であった。

また、プレドニゾンの遺伝毒性試験結果を表 7 に示した。復帰突然変異試験及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験の結果はいずれも陰性であった。

以上のことから、プレドニゾンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。（参照 3） [EMA-11]

表 5 プレドニゾンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

| 検査項目 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|-----------------------|-------------|-----------|----|
| 遺伝子突然変異試験 | マウスリンフォーマ細胞 | 用量不明（±S9） | 陰性 |
| DNA 切断試験 （アルカリ溶出法） | マウスリンフォーマ細胞 | 用量不明（+S9） | 陽性 |

| | | | |
|------------|--|------|----|
| 姉妹染色分体交換試験 | ヒト末梢血リンパ球(健常人 4 例及びがん患者 4 例由来、74 時間培養) | 用量不明 | 陰性 |
|------------|--|------|----|

1
2表 6 プレドニゾンの *in vivo* 遺伝毒性試験結果

| 検査項目 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|--------------------------------|-----------|---|----|
| 染色体異常試験 (cytogenetic assay) | ヒト末梢血リンパ球 | 3 mg/kg 体重を 3 か月投与し、その後 0.5 ~1 mg/kg 体重を最長 120 か月間投与したヒト患者 (病名不明) 9 例 | 陰性 |

3
4

表 7 プレドニゾンの遺伝毒性試験結果

| 検査項目 | | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|-----------------|----------|---|----------------------|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 | 用量不明 (±S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 染色体異常試験 | ラット骨髄 | ~800 mg/kg 体重、投与経路不明 | 陰性 |

5
6

4. 急性毒性試験

プレドニゾンの LD₅₀ を表 8 に示した。(参照 3、11) [3 : EMEA-4①②] [8 : 再評価資料 p.4/2-3, 2-1, 2-2(1966; 1966; 1970)]

マウス及びラットにおいて、プレドニゾンの推奨用量における耐容性は高かった。(参照 3) [EMEA-8]

11
12表 8 プレドニゾンの LD₅₀ (mg/kg 体重)

| 動物種 | 系統 | 性別 | 投与経路 | LD ₅₀ |
|-----|--------------|----|-------|------------------|
| マウス | Albino-Swiss | 雌雄 | 経口投与 | 1,680 |
| | CF1 | 雌 | 皮下投与 | 2,613 (21 日後) |
| | 不明 | 不明 | 腹腔内投与 | 767 |
| | 不明 | 不明 | 腹腔内投与 | ≥1,000 * |
| ラット | Sherman | 雄 | 皮下投与 | 147 (21 日後) |

* : 酢酸プレドニゾン

13
14

5. 亜急性毒性試験

(1) 63 日間又は 151 日間亜急性毒性試験 (ラット、~~経口投与~~) <参考資料⁸>

ラット (SD 系、性別及び匹数不明) にプレドニゾンを 63 日間又は 151 日間経口投与 (0、0.6、2 又は 6 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

0.6 mg/kg 体重/日以上投与群 (投与期間不明) において、体重増加量の減少、摂餌量の減少、WBC の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少が認められた。

病理組織学的所見では、6 mg/kg 体重/日投与群 (投与期間不明) において、軽度から

⁸ 用いた動物の性別及び匹数が不明であること、報告されている所見がどの投与期間によるものか不明であることから、参考資料とした。

1 中等度の骨髄細胞の減少が認められた。

2 EMEA は、0.6 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量の減少及びいくつかの臓器重量の
3 減少がみられたことから、NOEL を設定していない。（参照 3） [EMEA-5]

4

5 (2) 6 週間亜急性毒性試験（イヌ、~~経口投与~~）＜参考資料⁹＞

6 イヌ（雑種、雌雄各 2 頭/群）にプレドニゾロンを経口投与（0、2.5 又は 5 mg/kg 体
7 重/日）し、6 週間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、体重増加量の減少が認められた。

9 血液学的及び生化学的検査値に影響は認められなかった。

10 用量依存的な尿量の増加並びに平均尿中ナトリウム~~Na~~及びカリウム~~K~~濃度の上昇並
11 びに尿比重量の低下が認められた。2.5 mg/kg 体重/日投与群において、尿検査項目に影
12 響が認められた。 表記修正

13 病理組織学的検査では、全ての投与群において、肝臓におけるグリコーゲン蓄積及び
14 副腎皮質の萎縮が認められた。（参照 3、8） [3 : EMEA-6] [8 : 再評価資料 p. 4/2-4 (1959 年)]
15 “glycogen deposition”

16 EMEA は、2.5 mg/kg 体重/日投与群で尿検査項目に影響が認められたことから、
17 NOEL を設定していない。（参照 3） [EMEA-6]

18

19 (3) 亜急性毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料¹⁰＞

20 ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にプレドニゾン酢酸エステルを筋肉内投与（0.5
21 ~2.5 mg/kg 体重、22 回投与）し、亜急性毒性試験が実施された。

22 最低投与量である 0.5 mg/kg 体重から用量依存的に肝臓毒性が認められた。

23 EMEA は、ウサギがこの影響に対して最も感受性の高い動物種であることが示された
24 としている。（参照 3） [EMEA-7]

25

26 (4) 亜急性毒性試験（モルモット、筋肉内投与、飲水投与及び混餌投与）＜参考資料¹¹ 27 >

28 モルモット（品種、性別及び匹数不明）にプレドニゾン酢酸エステルを筋肉内投与
29 (2.2 mg/kg 体重、8 回投与)、飲水投与（0、1 又は 10 mg/kg 体重/日、24 週間）及び
30 混餌投与（0、10 又は 100 mg/kg 体重/日、24 週間）し、亜急性毒性試験が実施された。

31 1 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加量の減少が認められた。

32 骨ミネラル濃度の低下が認められた（影響がみられた投与量及び投与経路不明）。（参
33 照 3） [EMEA-7]

34

35 6. 慢性毒性及び発がん性試験

36 ~~プレドニゾロンは IARC による発がんリスクの分類がなされていない。~~

⁹ 雑種であり、動物数も不十分であることから、参考資料とした。

¹⁰ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

¹¹ 報告されている所見がどの投与経路によるものか、どの投与量によるものかが不明であることから参考資料とした。

1 代謝物のプレドニゾンについては、ヒト及び動物における発がん性に関する試験結果
 2 が限られているとして、IARC によりクラス 3（ヒトに対する発がん性については分類
 3 できない物質）に分類されている。（参照 12） [IARC①：一覧表 p. 27] →(2) プレドニゾン
 4 の発がん性についてに移動しました。

5
 6 (1) 18 か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料¹²>

7 ラット（SD 系、雌 30 匹/群）を用いて、プレドニムスチン（プレドニゾンとクロラ
 8 ムブシル¹³の等量プレドニゾンエステル体）を 12 mg/kg 体重/日の用量で、等量に相
 9 当するプレドニゾン又若しくはクロラムブシルをそれぞれのを単剤をとして 3 mg/kg
 10 体重/日の用量で、又は両剤を各 3 mg/kg 体重/日の用量で併用して経口的に投与若しく
 11 は併用投与した場合の 18 か月間の発がん性の比較試験が行われた。プレドニゾン単
 12 剤をは 0 又は 3 mg/kg 体重の用量で月に 1、2、4.5 及び 9 回、経口投与（投与経路不
 13 明）とされた。

14 プレドニムスチンにより外耳道の腫瘍の増加、クロラムブシルにより 4 種類の異なる
 15 腫瘍の増加がみられた。プレドニゾン単剤により、いずれのタイプの腫瘍の増加はも
 16 認められなかった。（参照 3、U、V） [3：EMA-12] [U：文献 (Berger et al., 1985)] [W：文献
 17 (Berger et al., 1986)] 投与計画：第 186 回会合確認事項・青山専門委員修正

18 EMA は、メチルプレドニゾンの評価書において、プレドニゾンの発がん性試験
 19 の結果が陰性であるとの判断をしている。（参照 S、T） [S：EMA メチルプレドニゾン(1) -
 20 16] [T：EMA メチルプレドニゾン(2) -16]

21
 22 **【第 186 回会合確認事項】** 被験物質の投与方法について記載を確認する。

- ① TOXINET の Prednimustine から、本試験は Berger ら（1984）の報告に基づくものと考えられ
 たので、文献を入手しました。経口投与であることが確認されたので、追記しました。その他、
 追記事項があるか、ご確認くださいませようお願いいたします。
 ② 追記により、本試験の取扱いについて、参考資料のままとするかご検討をお願いいたします。

23
 24 **【事務局より】** EMA のメチルプレドニゾンの評価書では、EMA はプレドニゾンの発がん性
 の試験で陰性であったことから、メチルプレドニゾンの発がん性試験は不要との判断を
 しています。本試験における EMA としての判断を追記いたしました。

25
 26 (2) プレドニゾンの発がん性について＜参考資料¹⁴>

27 IARC において、プレドニゾンは IARC による発がんリスクの分類がなされていな
 28 い。

29 代謝物のプレドニゾンについては、IARC において、ヒト及び動物における発がん性
 30 に関する試験結果が限られているとして、IARC によりクラス 3（ヒトに対する発がん
 31 性については分類できない物質）に分類されている。（参照 12） [IARC①：一覧表 p. 27] **記**

12 投与経路が不明であること等投与回数が通常の発がん性試験と異なることから参考資料とした。

【P】

13 抗がん剤

14 プレドニゾンの参考情報をまとめたものであることから、参考資料と記載した。

載場所の移動と記載整備

また、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、長年の使用における副作用には、プレドニゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていない。（参照 O、P） [0、P：医薬品添付文書（副作用の欄参照）] 第 186 回会合後追記

以上のこと [II. 6. (1) 及び(2)] から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会はプレドニゾンに発がん性はないと判断したプレドニゾンに発がん性を示唆するエビデンスは得られなかった。 [P]

【事務局より】 「メチルプレドニゾン」については、ヒトの副作用において腫瘍の発生は報告されていないことを記載しておりましたので、IARC の内容と合わせて(2)として記載しました。

(3) プレドニゾンの発がん性について

① 発がん性試験（ラット及びマウス）＜参考資料¹⁵＞

ラット（SD 系、雌雄各 25 匹/群）又はマウス（Swiss 系、雌雄各 25 匹/群）にプレドニゾンを週に 3 回、6 か月間腹腔内投与し、発がん性が検討された。被験動物は投与後さらに 1 年間飼養された。

投与量、被験動物数に対する担がん動物数、担がん動物数に対する悪性腫瘍発生動物数、腫瘍発生部位及び対照群に対する生存期間を表 9 に示した。投与群でみられた腫瘍の対照群における発生率を表 10 に示した。ラットの雌において、腫瘍発生率が対照よりも 1.5～2 倍上昇した。（参照 W） [文献 (Weisburger, 1977)] 第 186 回会合後追記

表 9 ラット及びマウスにおける投与量、担がん動物数、腫瘍発生部位及び対照群に対する生存期間

| 動物種 | 性別 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 担がん動物数 /被験動物数 | 悪性腫瘍動物数 /担がん動物数 | 腫瘍発生部位 (個体数) | 対照群に対する生存期間 |
|-----|----|---------------------|------------------|--------------------|--|-------------|
| ラット | 雄 | 11、45 ^a | 7/20 | 3/7 | 下垂体(3)、 <u>胸乳腺^b(1)</u> | 23～100% |
| | 雌 | 11、22 | 16/18 | 5/16 | <u>胸乳腺^b(8)、下垂体(5)、副腎(2)、肝臓(1)</u> | 100% |
| マウス | 雄 | 6、12 ^a | 4/19 | 2/4 | <u>リンパ肉腫(2)、肺(2)</u> | 34% |
| | 雌 | 6、25 ^a | 8/27 | 4/8 | <u>肺(4)、子宮(2)</u> | 34～100% |

a：最高投与量、b：原文では“Breast”とあるが、乳腺を指すと判断した。

表 10 投与群でみられた腫瘍の対照群における発生率 (%)

| 腫瘍発生部位 | ラット | | マウス | |
|--------|-----|---|-----|---|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| | | | | |

¹⁵ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

| | | | | |
|------------|-----|-----|----|-----|
| 乳腺 | 2.2 | 32 | 1 | 2 |
| 造血系及びリンパ組織 | 1.1 | 1.1 | 3 | 2.6 |
| 肺 | 1.7 | 0.5 | 10 | 24 |
| 肝臓 | | | 2 | - |
| 子宮 | - | 1.7 | - | 2 |
| 下垂体 | 16 | 29 | - | 2 |
| 副腎 | 7.8 | 10 | 1 | - |

/: 記載なし、-: 該当なし

1
2

【事務局より】 用語のご確認をお願いいたします。

・ “Breast”を「胸」と記載しました。乳房を指すと考えてよいのでしょうか。

→【吉田敏則専門委員】 「乳腺」と思われます。

【島田専門委員】 本文(Weisburger, 1977)内で別表では mammary gland 乳腺という用語を用いています。「乳腺」と思われます。

・ “Lymphosarcoma”を「リンパ肉腫」と記載しました。用語のご確認をお願いいたします。

→【島田専門委員】 リンパ肉腫と思われます。

【事務局より】 本試験では、動物数も一群雌雄各 25 匹であり、発がん性について判断できないことから、「ラットの雌で腫瘍発生率が 1.5~2 倍上昇した。」は削除させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

3

② 18 か月間発がん性試験（マウス）

4

マウス（CD-1 系、雌雄各 50 匹/群）にプレドニゾン（0、0.25、0.50、1.0 又は 5.0 mg/kg 体重/日）し、発がん性試験が実施された。

5

6

7

8

9

10

11

12

13

成長抑制がみられ、雄では雌よりも低い用量でみられ、雌よりも雄で重症度が高かった。成長抑制は摂餌量の低下も伴っていたが、体重は摂餌量の低下が解消された後も有意に低いまだだった。投与に関連した体重の低値がみられ、肝臓、脾臓、卵巣及び雄の心臓重量の減少も伴っていた。肝臓及び心臓重量の減少は体重に比例し、脾臓及び卵巣重量の減少は大きく、脾臓リンパ濾胞の枯渇（splenic lymphoid depletion）及び卵巣濾胞の頻度の減少によるものであった（用量不明）。

【吉田敏則専門委員】 次の段によると

19

20

脾臓の変化は 5 mg/kg 体重/日投与群でしようか。

21

22

23

24

25

非腫瘍性病変として、涙腺、肝臓、膵臓、唾液腺、胃及び膀胱に多巣性のリンパ球又は単球の浸潤を特徴とする非特異的な炎症の減少及び化膿性又は壊死性の炎症の増加がみられた。【吉田敏則専門委員】 臓器はどこでしょうか。 5.0 mg/kg 体重/日投与群で脾臓のリンパ濾胞の枯渇による脾臓の小型化、全ての投与群の雄及び 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で皮質の萎縮及び変性による副腎の小型化、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の

1 雄及び 5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌でグリコーゲン蓄積の減少による肝細胞の小滴性
 2 の空胞の増加、全ての投与群の雄で精巣の小型化と輸精管精細管の変性の僅かな増加、
 3 5.0 mg/kg 体重/日投与群でプレドニゾンに関連したコラーゲン生成への影響による血管
 4 の脆弱化・破裂に伴う血胸の増加がみられた。

5 腫瘍性病変として、統計学的に有意な増加であった唯一の陽性傾向は、雌の乳腺のが
 6 ん/腺がんだけであった。実施された雌の腫瘍のトレンドテスト傾向検定の多重度に対し
 7 補正すると、傾向は有意ではなくなった。(参照 X) [文献 (Weisburger, 1977; Dillberger, et
 8 al, 1992)] **第 186 回会合後追記** **吉田敏則専門委員修文**

9 本試験において、一部、用量の記載が不明瞭なものがあるが、食品安全委員会動物用
 10 医薬品専門調査会は、全ての投与群の雄及び 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に副腎皮
 11 質の萎縮及び変性がみられたことから、雄では NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.25
 12 mg/kg 体重/日、雌では NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性はみられな
 13 かった。

14 【事務局より】 体重、体重増加抑制についてご確認いただきますようお願いいたします。

→ 【吉田敏則専門委員】 参照文献の Fig 2 では、1 群の傾きに対して抑制がかかっているかでデータを読みとります。

雄：1 群に対し 2~4 群は 100 日あたりまで、体重が増えながらも抑制がかかっています（体重増加抑制）。その後、2 と 3 群は 1 群とほぼ同じ傾きですが、4 群は傾きに差がみられるので、体重増加抑制が継続しています。5 群は体重増加抑制から体重減少に転じています。

雌：1 群に対し、2 と 3 群は差がありません（ばらついてます）。4 群が体重増加抑制、5 群は体重増加抑制から体重減少に転じています。

この文献 Dillberger et al, 1992 を引用文献として本文に明示されるとよいと思います。

→ 【島田専門委員】 1 のグループ（おそらく投与量 0 のコントロール）に比べ、メスでは 2, 3 のグループはむしろ 1 より高い位置にあるように見えるが、オスでは 2, 3 の低用量グループにも増殖抑制が見られることを記しているのかもしれませんが。

15 【事務局より】 代謝物プレドニゾンの発がんに関する文献がありましたので、追記しました。

① 本試験から、代謝物プレドニゾンに発がん性はないと考えてよいでしょうか。

→ 【吉田敏則専門委員】 「発がん性はない」といいよいと思います。

【島田専門委員】 はい、同意します。

② また、一般状態や体重、非腫瘍性病変等についても報告がありますが、どの群から有意差があるのか、明確でないところがあります。NOAEL 等は設定できますでしょうか。

→ 【吉田敏則専門委員】 副腎の変化が全投与群であったのは確かなので、「一部、用量の記載が不明瞭なものがあるものの」などと断って、設定してはどうでしょうか？

【島田専門委員】 同意します。

16 7. 生殖発生毒性試験

17 (1) 生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁶＞

18 ラット（SD 系、雌雄各 24 匹/群）にプレドニゾンファルネシル酸エステルを皮下投

16 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

1 与（0、0.04、0.2 又は 1 mg/kg 体重/日）し、生殖毒性試験が実施された。被験物質を、
2 雄には交配前 63 日間、雌に交配前 14 日から妊娠 7 日まで毎日投与した。雌を妊娠 20
3 日に安楽死処置して、子宮内容物を検査した。

4 0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1 mg/kg 体重/日投与群の雌において、部分性
5 及び散在性の脱毛が認められた。胸腺の萎縮は 0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で観察され
6 た。1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、体重増加量及び摂餌量の減少も認められた。

7 発情周期、受胎能、黄体数、着床数、着床損失率、胎児体重及び胎児の性比に対する
8 影響は認められなかった。胎児奇形及び変異の出現頻度に投与の影響は認められなかつ
9 た。

10 EMEA は、NOEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）[EMEA-9]

11 (2) 生殖発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁷＞

12 ラット（SD 系、雌 40 匹以上/群）にプレドニゾンファルネシル酸エステルを毎日皮
13 下投与（0、1、5 又は 25 mg/kg 体重/日）し、生殖発生毒性試験が実施された。交尾を
14 確認した雌に被験物質を妊娠 7 日から 17 日まで投与した後、一部（26～27 匹/群）を妊
15 娠 20 日に安楽死処置して、胎児毒性を評価した。残り 14～15 匹/群の母動物は自然分
16 娩させ、児動物を哺育させた後、離乳児の機能及び行動に及ぼす影響を評価するため、
17 発達指標観察、立ち直り反射、懸垂、オープンフィールドの行動観察及び水迷路試験が
18 実施された。

19 母動物において、体重増加量及び摂餌量の用量依存的な減少が認められた。

20 催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。

21 児動物の生存率、生後発達及びこれらの個体の交配と妊娠の成立に、投与の影響は認
22 められなかった。（参照 3）[EMEA-10-4]

23 (3) 発生毒性試験（ラット）

24 ラット（SD 系、雌 27～29 匹/群）にプレドニゾンを経口投与（0、3、30、100 又
25 は 200 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。200 mg/kg 体重/日投与群は 2
26 群設定された。投与を妊娠 6～15 日に行った。

27 200 mg/kg 体重/日投与群において、重度の母体毒性が認められた。

28 30 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体重の減少が認めら
29 れた。30 mg/kg 体重/日投与群の 2/344 例の胎児に奇形（口蓋裂 1 例、臍ヘルニア 1 例）
30 が認められた。

31 EMEA は、本試験における NOEL を 3 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）[EMEA-
32 10-3⑥]

33 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、30 mg/kg 体重/日以上投与群において、
34 胚吸収率の増加及び胎児体重の減少が認められたことから、本試験における NOAEL を
35 3 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

36
37
38

¹⁷ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

1 (4) 発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁸＞

2 ラット（SD 系、雌、匹数不明）にプレドニゾン又はその他の副腎皮質ステロイド剤
3 （トリアムシノロンアセトニド又はコルチゾール）を皮下投与（0、12.5、25、50 又は
4 100 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 14 及び 15 日に実施
5 した。

6 50 mg/kg 体重/日以上投与群において、口蓋裂又は口蓋スリットの頻度の有意な増加
7 が認められた。

8 投与したラットの半数に口蓋裂又は口蓋スリットを生じさせる用量（ED₅₀ 値）を副腎
9 皮質ステロイド剤間で比較した場合、その強さは治療薬としてのステロイド活性と相関
10 していた。プレドニゾンの口蓋裂誘発作用に関する ED₅₀ 値は、デキサメサゾンの 1/20
11 （原文：5%）であった。（参照 F）[\[文献 \(Watanabe et al., 1995\)\]](#)

12
13 (5) 発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料¹⁹＞

14 ウサギ（品種不明、雌 2～6 匹/群）にプレドニゾンを筋肉内投与（1～8 mg/匹/日）
15 し、口蓋裂誘発試験が実施された。投与を妊娠 13～16 日に行った。本試験はわずかな
16 パラメーターについて報告されており、一群当たりの動物数及び投与期間も現行（1999
17 年時点）のガイドラインに準拠していない。

18 1 mg/匹/日（約 360 µg/kg 体重/日に相当）の投与では、胎児に口蓋裂は認められなか
19 ったが、1.5～8 mg/匹/日²⁰の投与では吸収胚及び口蓋裂が認められた。（参照 3、8）[\[3: EMEA-10①\]](#)
20 [\[8: 再評価資料 p.5/ 2-8 \(1967 年\)\]](#)

21
22 (6) 発生毒性試験（ハムスター、筋肉内投与）＜参考資料²¹＞

23 妊娠 11 日のハムスター（系統及び匹数不明、雌）にプレドニゾンを単回筋肉内投与
24 （～20 mg/kg 体重）²²し、発生毒性試験が実施された。

25 7～20 mg/kg 体重/日の投与では、胎児に口蓋裂の用量依存的な増加が認められた。胎
26 児の生存数及び体重の減少が認められた。5 mg/kg 体重以下の投与群では、投与による
27 影響は認められなかった。（参照 3）[\[EMEA-10①\]](#)

28
29 (7) 発生毒性に関する知見（ヒト）

30 副腎皮質ステロイド剤は、ヒトにおいては催奇形性を示さないとされている。妊婦 200
31 人に対するプレドニゾンの投与により産まれた出産児は正常であった。

32 妊娠中にプレドニゾン 30 mg/日を 3 日間投与された母体から生まれ、成長した 6 歳
33 児（83 例）の身体的及び精神的発達は正常であったと [EMEA は報告している](#)。（参照

34 3）[\[EMEA-10⑤\]](#) 追記修正

¹⁸ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

¹⁹ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

²⁰ 参照 8 の資料では、8 mg/匹/日投与群では投与した母動物全てで胚吸収がみられ、口蓋裂は確認でき
なかったとされている。

²¹ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

²² 最低投与量は記載がなく不明である。

1
2 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、
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 ているが（参照 H～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 G）、
9 未だ確定的な判断は下されていない。

10 グルココルチコイドによる口蓋裂の誘発機序については、いまだ完全には解明されて
11 いない。例えばしかし、グルココルチコイドレセプター=GR がマウスの間葉細胞や上皮
12 細胞に発現していることから、これらの細胞が口蓋裂の形成に関与していることが知と
13 考えられている。（参照 R）また、生理的濃度（ 10^{-9} mol/L）のグルココルチコイドは、
14 DNA 合成を促進し、ヒト及びマウスの口蓋間葉細胞の成長を刺激する。したがって、単
15 独で、又は他のホルモン若しくは増殖因子との相互作用を介してのいずれかで、それら
16 が正常な口蓋発生の非常に重要なある段階を制御することができることを考慮すること
17 が重要である。（参照 N）[H：文献（Rodriguez-Pinilla et al., 1998）][I：文献（Park-Wyllie
18 et al., 2000）][J：文献（Pradat et al., 2003）][K：文献（Carmichael et al., 2007）][G：文献
19 （Czeizel & Rockenbauer, 1997）][R：文献（Abbott et al., 1994）][N：文献（Lunghi et al., 2010）]

20 **第 186 回会合確認事項：渡邊専門委員追記・青山専門委員一部修正**

21
22 **【第 186 回会合】** 渡邊専門委員から、口蓋裂発生メカニズムについて追加の修正案をいただき、
また、その関連情報（文献）のご提供をいただくこととなっております。

青色二重下線部のとおり、修正案をいただきましたので、ご確認をお願いいたします。（参照 R として文献があります。）

23 8. その他の試験

24 (1) 抗体産生能に及ぼす影響に関する知見（イヌ）

25 イヌ（ビーグル種、性別不明、4 頭/群）にプレドニゾロンを 3 週間経口投与し、抗体
26 産生能に及ぼす影響が検討された。0、1 又は 10 mg/kg 体重/回を第 1 週に 1 日 2 回、
27 第 2 週に 1 日 1 回、第 3 週では 2 日に 1 回投与した。投与 20 日後に被験動物にワクチ
28 ン接種し、投与 24 日後に強毒性イヌジステンパーウイルスを感染させた。別途、ワクチ
29 ン非接種下にウイルスを感染させた対照群（4 例）を設定した。

30 ワクチン非接種下でウイルスを感染させた対照群では、感染による典型的な臨床症状
31 を示した。1 mg/kg 体重/回投与群では抗体産生の程度及び時間に影響はみられなかった。
32 10 mg/kg 体重/回投与群において、抗体産生が遅延した。

33 病理組織学的検査では、10 mg/kg 体重/回投与群において、脾臓及びリンパ節におけ
34 る末梢リンパ球減少（軽度）が認められたが、1 mg/kg 体重/日投与群においては、変化
35 は認められなかった。

1 EMEA は、*ex vivo*²³において 1 mg/kg 体重/日投与群に白血球の形態変化及び末梢血
 2 リンパ球の有糸分裂促進因子の応答阻害がみられたことから、NOEL は設定できなかつ
 3 したが、同投与群は、*in vivo* で強毒性ジステンパーウイルスの負荷に対し正常な免疫応答
 4 を示したと報告している。（参照 3） [EMEA-13]

6 (2) 薬理作用について

7 ① 他のグルココルチコイドとの比較

8 2型 11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (HSD) は、ミネラルコルチコイド受容体
 9 (MR) と GR の両方に結合するコルチゾールを、MR と GR に結合しないコルチゾン
 10 に変換させる。一方で、1型 11β-HSD はこの逆反応を触媒し、肝臓や脂肪等の組織で不
 11 活性のコルチゾンを活性のあるコルチゾールに変換する。コルチゾンやプレドニゾンの
 12 ような 11-ケトン基を持つ合成ステロイドは、酵素的に還元されて、対応する 11β-ヒド
 13 ロキシ誘導体となって生物学的活性を発現する。（参照 5） [薬理書 p. 1563, 1569] 第 186

14 回会合後追記

15 【事務局より】 コルチゾンとコルチゾール、プレドニゾンとプレドニゾロンの関係が分かるよ
 う、薬理書を基に追記を行いました。

16 プレドニゾロンの薬理作用の持続時間は、短時間作用型のコルチゾールよりも長く、
 17 長時間作用型のデキサメサゾンより短い、中時間作用型である。プレドニゾロンの糖新
 18 生能は、コルチゾールの 400%、デキサメサゾンの 13%である。ミネラルコルチコイド
 19 活性はほとんど有してない。（参照 3、5） [3 : EMEA-2(中)] [5 : 薬理書 P. 2113-表 60-2]

20 健常人（男性 5 名及び女性 3 名）にコルチゾール、プレドニゾン又はデキサメタゾン
 21 を測定し、12、14 又は 24 時間前に単回経口投与し、朝 8 時における血漿中のコルチゾー
 22 ル、コルチコステロン、プレドニゾン及びデキサメタゾン濃度を測定して、各剤の内
 23 因性コルチコステロン抑制作用を比較した。

24 ベースラインとなる内因性コルチコステロン濃度は 997±182 ng/dL、コルチゾール
 25 濃度は 17,000±1,600 ng/dL であった。投与後時間の血漿中濃度の比較から、推定され
 26 る 0 時点の相対力価は、コルチゾールを 1 とすると、プレドニゾンで 1.05、デキサメタ
 27 ゾン 17 であった。（参照 Y） [文献 (Meilke & Tyler, 1977)] 第 186 回会合後追記：相対力価

28 ①

29 マウス乳がんウイルス (Mouse mammary tumor virus (MMTV)) のプロモーターを
 30 形質導入した GR 発現チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) をコルチゾール、
 31 プレドニゾン、デキサメタゾンの存在下で培養して、これらグルココルチコイドの GR
 32 活性化による DNA の転写を指標とした相対的力価が検討された。

23 参照 3 の資料では“*in vitro*”と記載されているが、末梢の白血球を用いて *in vitro* で実施したと思わ
 れることから、“*ex vivo*”と記載した。

1 コルチゾールのアゴニスト活性を 1 とすると、プレドニゾロンは 9、デキサメタゾン
2 は 18 であった。(参照 Z) [Tanaka et al., 1994] 第 186 回会合後追記：相対力価②

3
4 Wistar ラット由来胸腺細胞をコンカナバリン A で刺激し、正常な細胞呼吸に戻るの
5 に必要なメチルプレドニゾロン、プレドニリデン、デキサメタゾン、プレドニゾロン又
6 はベタメタゾンの量を測定して、これらのグルココルチコイドの非特異的な非ゲノム影
7 響の相対的力価が検討された。

8 メチルプレドニゾロンを 1 とすると、力価の高い順から、プレドニリデンは 3.0、デ
9 キサメタゾンは 1.2、プレドニゾロンは 0.4、ベタメタゾンは 0.2 であった。(参照 AA)
10 [Buttgereit et al., 1999] 第 186 回会合後追記：相対力価③

11
12 コルチゾールの各薬理作用に対する代表的コルチステロイドの力価の換算値を表 11
13 に示した。(参照 5、AB) [5：薬理書 P.1562-表 42-2][AB：資料(Drug Facts and Comparisons)]
14 第 186 回会合後追記：相対力価④

15
16 表 11 代表的コルチコステロイドの相対力価と同価の用量

| 化合物 | グルココルチコイド 同価の用量(mg) ^a | 抗炎症力価 | Na ⁺ 貯留力価 | 作用持続 ^b | 血漿中 T _{1/2} |
|------------|-------------------------------------|-------|----------------------|-------------------|----------------------|
| コルチゾール | 20 | 1 | 1 | S | 90 分 |
| コルチゾン | 25 | 0.8 | 0.8 | S | 30 分 |
| プレドニゾロン | 5 | 4 | 0.8 | I | 200 分 |
| プレドニゾン | 5 | 4 | 0.8 | I | 60 分 |
| メチルプレドニゾロン | 4 | 5 | 0.5 | I | 180 分 |
| デキサメタゾン | 0.75 | 25 | 0 | L | 200 分 |
| ベタメタゾン | 0.75 | 25 | 0 | L | 300 分 |

17 a：グルココルチコイド（糖質代謝に対する作用、すなわち肝臓のグリコーゲン蓄積と糖新生）の
18 力価は筋肉内や関節内投与後は大きく異なるので、これらの用量相関性は経口又は静脈内投与に
19 においてのみ成り立つ。

20 b：S：短時間（8～12 時間の生物学的半減期）、I：中間時間（12～36 時間の生物学的半減期）、L：
21 長時間（36～72 時間の生物学的半減期）

22
【事務局より】 コルチゾン、プレドニゾンは不活性ですが、体内で可逆的にそれぞれコルチゾール、プレドニゾロンに変換されるため、上記の表に記載されているようです。

プレドニゾロン、プレドニゾロンの同価の用量が同じ量であることから、プレドニゾンは体内で全量プレドニゾロンになると考えてよいでしょうか。

【山崎専門委員】 プレドニゾンはそれ自身では作用を持たず、肝臓でプレドニゾロンに代謝（C 環のケトンが水酸基に変化）されて活性を示します。全量とはいえないですが、相当量が代謝変換されると判断いただいて良いと思われまます。

23 ② チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について

24
25 ラット（Wistar 系、性別及び匹数不明）にプレドニゾロンを単回経口投与（10～100
26 μg/kg 体重）し、投与 2、3 及び 4 時間後の肝臓中チロシンアミノトランスフェラーゼ
27 （TAT）活性を測定した。

1 TAT 活性は、40 µg/kg 体重以上投与群において、用量依存的な上昇が認められた。
 2 EMEA は NOEL を 20 µg/kg 体重と設定している。（参照 3） [EMEA-2]
 3 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、40 µg/kg 体重以上投与群において、TAT
 4 活性の上昇が認められたことから、本試験における NOEL を 20 µg/kg 体重と設定した。

5
 6 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、
 7 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
 8 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、TAT 活性は短時間で数倍に上
 9 昇することから、グルココルチコイド活性の指標として、TAT の活性測定が使用されて
 10 いる。（参照 Q、A～D） [Q：文献(Lin & Knox, 1957)] [A：文献(Watts et al., 2005)] [B：文献
 11 (Pittner et al., 1985)] [C：文献(Hashimoto et al., 1984)] [D：文献 (Schmid et al., 1987)] 山

12 添委員文献 1 報：追記

14 9. ヒトにおける知見

15 (1) 内因性コルチゾールへの影響

16 プレドニゾンやデキサメタゾン等による治療は、内因性のグルココルチコイドの産
 17 生を抑制し、血清中のコルチゾール濃度の低下の原因となる。McWhinney らの血漿中
 18 のコルチゾール及びコルチゾンの測定法に係る報告によれば、血漿中のコルチゾール及
 19 びコルチゾンの濃度の中央値（範囲）は、総コルチゾールで 233 nmol/L（範囲：100～
 20 790 nmol/L）、総コルチゾンで 54.4 nmol/L（31.1～105.6 nmol/L）、遊離コルチゾール
 21 で 2.5 nmol/L（1.2～7.0 nmol/L）、遊離コルチゾンで 3.4 nmol/L（2.2～7.0 nmol/L）で
 22 あった。（参照 AC） [文献 (McWhinney et al., 2010)] 第 186 回会合後追記：内因性コルチゾ

23 ール①

24
 25 コルチゾールは、主要な副腎グルココルチコイドで、グルコース代謝やストレスに対
 26 する体の反応において中心的な役割果たしている。コルチゾール産生は、視床下部のコ
 27 ルチコトリン放出ホルモン（CRH）にตอบสนองして、下垂体によって合成される副腎皮質
 28 ACTH によって調節される。代わりに血清コルチゾールは、CRH 及び ACTH の両方の
 29 産生を阻害する（負のフィードバック機構）。このシステムは、コルチゾール生産の適切
 30 な濃度を制御するために、自己調節する。CRH、ACTH、コルチゾールの間の調整の刺
 31 激と抑制の関係は、視床下部－下垂体 - 副腎軸と呼ばれている。

32 血清コルチゾールの参照範囲を表 12 に示した。コルチゾールの変換係数は 27.59 で
 33 あった。µg/dL から nmol/L に単位を変換するには変換係数をかけ、nmol/L から µg/dL
 34 に変換するには換算係数で除す。（参照 AD） [資料 (Medscape)] 第 186 回会合後追記：内

35 因性コルチゾール②

36
 37 表 12 血清中コルチゾールの参照範囲

| 時間帯 | 血漿中濃度 (µg/dL) |
|-----|---------------|
| 朝 | 7～28 |
| 午後 | 2～18 |

| | |
|------------------|-----------|
| 刺激後 ^a | ≥ 18 |
| 抑制後 ^b | < 2 |

a : 低用量 ACTH 刺激テスト : ACTH 250 μg を静脈内投与した前後の濃度

b : 低用量デキサメタゾン抑制テスト : デキサメタゾン 1 mg を前日午後 11 時に服用後、明朝 8 時の血清コルチゾールの濃度

ヒトコルチゾールを低下させる作用でみられた最も低い IC₅₀ 値は、10.26 ± 3.83 ng/mL であり、ヒトへの用量として約 2,160 $\mu\text{g}/\text{日}$ （投与経路不明）に相当する。（参照 3） [EMEA-2]

ヒト（男性及び閉経前の女性、各 6 名）にメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムを静脈内ボラス投与（0.6 mg/kg 体重/日）し、メチルプレドニゾンの血漿コルチゾールへの影響が検討された。女性は、黄体期にメチルプレドニゾンを投与され、卵胞期にベースライン測定のため採血された。

男性及び女性における投与によるコルチゾール分泌抑制に対する薬理的パラメータを表 13 に示した。血漿中コルチゾールを 50%抑制する血漿中プレドニゾン濃度（IC₅₀）は、男性に比べて女性では 15 倍以上も低かった。この大きな差は、男性の一人に IC₅₀ が高値を示したものがいたためであるが、その一人を除外した場合でも、IC₅₀ は 0.98 ± 0.45 ng/mL となり、女性よりも 9 倍大きいままだった。（参照 AE） [文献 (Lew et al, 1993)] 第 186 回会合後追記：内因性コルチゾール③

表 13 メチルプレドニゾン投与後のコルチゾール分泌抑制に対する薬理的パラメーター

| パラメーター | 男性 (n=5) | 女性 (n=4) | p 値 |
|------------------------------------|-------------------------|---------------|-------|
| R _m (ng/mL/hr) | 18.0 ± 5.9 ^a | 18.0 ± 3.7 | NS |
| R _b (ng · hr/mL) | 14.8 ± 5.9 | 13.3 ± 2.6 | NS |
| t _z (24hr clock) | 7.53 ± 2.02 | 7.02 ± 1.65 | NS |
| k _c (hr ⁻¹) | 0.294 ± 0.078 | 0.276 ± 0.045 | NS |
| IC ₅₀ (ng/mL) | 1.69 ± 1.64 | 0.11 ± 0.09 | <0.02 |
| ABEC (ng · hr/mL) | 698 ± 297 | 933 ± 348 | NS |
| T _{IC50} (hr) | 22.0 ± 3.0 | 22.7 ± 2.5 | NS |

a : 平均 ± 標準偏差 (SD)

R_m : 24 時間周期の平均コルチゾール分泌量、R_b : 24 時間周期の平均コルチゾール分泌量の振幅、

t_z : 24 時間周期の最高値を示した時間、k_c : コルチゾールの排泄率定数、

IC₅₀ : 24 時間周期のコルチゾールを 50%抑制する血漿中プレドニゾン濃度、

ABEC : ベースラインと影響曲線との間の面積、

T_{IC50} : IC₅₀ の濃度に減少するためのメチルプレドニゾン濃度に対する時間、

NS : 有意差なし

(2) 忍容性と副作用について

経口剤及び関節注射、筋肉注射、局所投与のための注射剤があり、用量として 5 mg/ヒト/日～150 mg/ヒト/日がいわれている。10 mg/ヒトまでの用量では忍容性は良いが、それ以上の用量では副作用発現頻度が上昇する。副作用は、他の副腎皮質ホルモン剤の

1 と同様であり、急性の副腎機能不全、食欲亢進、肥満、満月様顔貌が報告されている。
2 また、小児等への長期経口投与により発育遅延があらわれることがあると報告されてい
3 る。(参照 3) [EMEA-16]

4
5 明確な又は典型的なリウマチ性関節炎と診断された患者（805 例）のうち、94%の患
6 者について平均 12 年以上のにわたりフォローアップ調査を実施し、生存率や発がん
7 率等をが検討された。

8 フォローアップ時の死亡者数は 233 例であった。リウマチ患者のがん発生率は、をリ
9 ウマチ以外の患者カナダのサスカチュワン州の 20 歳以上の死亡者のがん発生率と比較
10 したところ、差は認められなかった。また、死亡者 227 例について、プレドニゾン
11 を投与された患者（153 例）と投与されていない患者（74 例）で発がん率を比較したところ、
12 プレドニゾン投与された患者 153 人の死亡例の発がん率は 11%、プレドニゾン投与
13 されていない患者の死亡例 74 人の発がん率は 20%であった。(参照 13、AF) [13 : IARC
14 ② : PREDNISON 4-7 行目] [V : 文献 (Fries et al., 1985)] 佐藤委員長文献 1 報 : 追記

15
16 【事務局より】 文献に基づき、試験の概要等を追記しましたので、ご確認をお願いいたします。

17 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
18 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
19 チー、血栓症、精神変調、浮腫、低カリウム血症、血圧上昇、催奇形性、小児発育抑制
20 等が報告されている。(参照 5) [薬理書 p. 1550-1586]

21
22 プレドニゾンについて、報告されている副作用は、感染症の誘発、副腎皮質機能不
23 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
24 等である。(参照 O、P) [O、P : 医薬品添付文書]

25 26 10. 微生物学的影響に関する試験

27 グラム陽性菌 7 菌種及びグラム陰性菌 8 菌種（合計 51 分離株）に対する最小発育阻
28 止濃度（MIC）を測定した。

29 全ての MIC 値は 64 µg/mL 以上であった。プレドニゾンは抗菌活性を有しないと
30 EMEA は判断している。(参照 3) [EMEA-15]

1 III. 国際機関等の評価

2 1. EMA (EMEA) の評価

3 EMEA は 1999 年にプレドニゾンの食品健康影響評価を実施している。

4 EMEA は、ラットを用いた薬理試験で認められた~~チロシンアミノトランスフェラーゼ~~
5 TAT の誘導作用に基づく NOEL 0.020 mg/kg 体重に安全係数 100 を適用し、プレドニ
6 ズロンの一日摂取許容量 (ADI) を 0.00020 mg/kg 体重/日 (0.2 µg/kg 体重/日) と設定
7 している。反復投与毒性試験では明確な NOEL は設定できなかったが、得られた毒性学
8 的所見は薬理作用の延長であり、さらに長期の毒性試験を実施することにより別の毒性
9 学的所見が得られる可能性は低い。また、ラットを用いた発生毒性試験の NOEL が 3
10 mg/kg 体重/日であり、設定した薬理学的 ADI の 0.00020 mg/kg 体重/日とは 15,000 倍
11 離れていることで十分な安全域が確保されていると EMEA は報告している。(参照 3)
12 [EMEA-17①②]

13 EMA は、2012 年にプレドニゾンについて、馬の最大残留基準値の検討を行ったが、
14 ADI を変更していない。(参照 6) [EPMAR p. 10]

15
16

1 IV. 食品健康影響評価

2 馬を用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与時のプレドニゾンの
3 吸収率は 44%であった。また、ヒトの薬物動態試験の結果から、経口投与時のプレドニ
4 ゾロンの吸収率は少なくとも 90%以上であった。プレドニゾンは主に肝臓でプレドニゾ
5 ンに代謝される。尿中代謝物として、遊離型プレドニゾン、20β-ジヒドロプレドニゾ
6 ン、20β-ジヒドロプレドニゾン等が報告されている。

7 牛を用いたメチルプレドニゾロンの乳房内投与による残留試験の結果から、最終投与
8 4 日後以降の組織中プレドニゾン濃度は定量限界 (最も高いもので腎臓の 2.41 ng/g)
9 未満であった。2 回投与後の初回に搾乳した乳汁から最大 502 ng/mL が検出された。豚
10 を用いたプレドニゾロンの皮下投与では、投与 10 日後の投与部位筋肉から 0.34 ng/g が
11 検出されたが、投与 20 日後には定量限界 (0.20 ng/g) 未満となった。馬を用いたプレ
12 ドニゾロンの皮下投与では、投与 60 日後に全ての組織において定量限界 (0.2 ng/g) 未
13 満となった。また、経口投与では、最終投与 1 日後の濃度が最も高く、腎臓で最大 31.2
14 ng/g が検出された。

15 各種遺伝毒性試験の結果、in vitro 試験では、一部陽性の結果がみられたが、in
16 vivo の遺伝毒性試験は陰性であったことから、プレドニゾンには生体にとって問題と
17 なる遺伝毒性はないと考えられた。発がん性については、プレドニゾンは IARC によ
18 るおいて発がん性評価はプレドニゾンについては行われておらず、またリスクの分類
19 がなされていないが、代謝物のプレドニゾンについてはクラス 3（ヒトに対する発がん
20 性に関する試験結果が限られているとして、発がん性については評価できない物質）に
21 分類されている。参考資料であるが、ラットの 18 か月間発がん性試験では 9 回/月の頻
22 度で投与されたラットにおいて腫瘍の増加が認められず、EMEA はプレドニゾロンの発
23 がん性を陰性と判断していること、更にヒトの限られた試験におい対して医薬品として
24 50 年以上使用されている中で、プレドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告さ
25 れ発がん性は認められていないことから、プレドニゾロンは遺伝毒性発がん物質ではな
26 いと考えられる。以上のことから、プレドニゾロンの ADI を設定することは可能である
27 と判断された。 **追記修正** **能美専門委員修正** **上記網掛け部分削除し、下記網掛け部分を追記**
28 **することをご検討願います。**

【島田専門委員】 「遺伝毒性発がん物質」であるかないかを明確にするために「遺伝毒性の記載
と発がん性の記載を分ける」ものと理解しました。

29 各種毒性試験結果から、プレドニゾロンの投与による影響は、WBC の減少、胸腺、脾
30 臓及び副腎重量の減少、軽度から中等度の骨髄細胞の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等
31 であった。 **第 186 回審議修正は反映してお示しします。**

32 ラットの 18 か月間発がん性試験は参考資料とされているが、9 回/月の頻度で投与さ
33 れたラットにおいて腫瘍の増加が認められず、EMEA はプレドニゾロンの発がん性を陰
34 性と判断している。また、ヒトに対して医薬品として 50 年以上使用されている中で、プ
35 レドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、プレドニ
36 ゾロンの臨床用量以下における使用では発がん性を示さないと考えられた。【P】

37 ラットを用いた発生毒性試験において、胚死亡率吸収率の増加、胎児体重の減少が認め
38 られた。催奇形性は認められなかった。なお、筋肉内投与によるウサギの発生毒性試験に

- 1 において、~~口蓋裂~~1.5～8 mg/匹/日の投与では吸収胚及び口蓋裂が認められたが、1 mg/匹
 2 1/日（約 360 µg/kg 体重/日）では認められなかった。 渡邊専門委員修文
 3

【事務局より】

① 経口投与時における吸収率や排泄率の記載があるのは、上記の馬の試験と [1.(6) ④] のヒトの試験です。馬の試験では吸収率が 44%、ヒトの試験では尿中排泄率から 90%以上と考えられますが、ヒトの試験は非経口投与も含まれた値となっています。経口投与時における吸収率を食品健康影響評価に記載する場合、ヒトの試験結果ではなく馬の試験の結果を記載することによいでしょうか。

【宮田専門委員】 ヒトへの経口投与によって少なくとも 90%吸収されると考えられるわけですから、ヒトの結果も記載してはいかがでしょうか？

ヒトでは標識プレドニゾンの経口あるいは非経口の両投与方法で（合計してではなく）投与量の 90%以上が尿中に排泄された”と考えました。

② 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】 確認しました。

③ 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。

④ プレドニゾンの投与による影響について記載しましたので、ご確認をお願いいたします。

⑤ 生殖発生毒性についての記載についてご確認をお願いいたします。

⑦ ADI の設定方法について、ご検討をお願いいたします。

- 4
 5 案 1) TAT 活性をエンドポイントとした場合：

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた一般薬理試験における肝臓中 チロシンアミノトランスフェラーゼ TAT 活性の上昇であり、NOAEL は 0.020 mg/kg 体重/日であった。

プレドニゾンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100 を適用し、0.00020 mg/kg 体重/日 (0.20 µg/kg 体重/日) と設定することが適切であると考えられた。

- 6
 7 案 2) 毒性学的 NOAEL をエンドポイントとした場合：

EMEA は、プレドニゾン並びに同種薬効薬剤のメチルプレドニゾ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 TAT 活性を基に設定している。しかし、TAT 活性はプレドニゾ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。

※1 発生毒性試験の NOAEL を用いた場合：

プレドニゾ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、ラットを用いた発生毒性試験における胚吸収率の増加及び胎児体重の減少であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、経口投与による慢性毒性試験の結果

がないことから、安全係数として〇〇を追加することが適当と判断した。

これらのことから、プレドニゾンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数〇〇を適用し、〇〇 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると判断した。

※2 プレドニゾン 18 か月間発がん性試験の NOAEL を用いた場合： **第 186 回会合後追記**

プレドニゾ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、ラットを用いた発生毒性試験における胚吸収率の増加及び胎児体重の減少であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。しかし、参考試験となったラットを用いた 63 日又は 15 日間亜急性毒性試験で 0.6 mg/kg 体重/日の投与で WBC 減少等の影響がみられていることから、ADI の設定に用いるのは適切ではないと判断した。一方で、代謝物であるプレドニゾンを用いたマウスの 18 か月間発がん性試験において、副腎皮質の萎縮及び変性を基に LOAEL 0.25 mg/kg 体重/日が得られている。プレドニゾンは体内でプレドニゾンに活性化され、プレドニゾンと同価の作用を示すと考えられることから、この LOAEL はプレドニゾンの LOAEL とみなせると判断した。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、①LOAEL を用いること、②経口投与による亜急性及び慢性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判断した。

これらのことから、プレドニゾンの ADI の設定に当たっては、この LOAEL に安全係数 1,000 を適用し、0.00025 mg/kg 体重/日 (0.25 µg/kg 体重/日) と設定することが適当であると考えられた。

※3 メチルプレドニゾンの ADI を用いた場合： **第 186 回会合後追記**

プレドニゾ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、ラットを用いた発生毒性試験における胚吸収率の増加及び胎児体重の減少であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。しかし、参考試験となった試験で 0.6 mg/kg 体重/日の投与で WBC 減少等の影響がみられていることから、ADI の設定に用いるのは適切ではないと判断した。一方で、各種毒性試験でみられたプレドニゾンの投与による影響 (WBC の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少、軽度から中等度の骨髄細胞の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等) は、全てプレドニゾンのグルココルチコイド作用に基づくものである。プレドニゾン同じグルココルチコイドであるメチルプレドニゾンについては、ADI が得られており、0.0003 mg/kg 体重/日 (0.3 µg/kg 体重/日) であった。メチルプレドニゾン 4 mg とプレドニゾン 5 mg と同価の作用を示すことから、メチルプレドニゾンの ADI に同価の用量の比から、プレドニゾンの ADI が導けると判断した。

以上のことから、プレドニゾンの ADI の設定に当たっては、メチルプレドニゾンの ADI に同価の用量比 (5/4) を適用し、0.00038 mg/kg 体重/日 (0.38 µg/kg

（体重/日）と設定することが適当であると考えられた。

1

【委員より】 案2の※1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。
- ・想定される ADI と口蓋裂が報告されている筋肉内投与による投与量（1.5 mg/匹/日）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】 63 又は 151 日間の試験は、LOAEL の設定を行うには不十分な内容の試験と思われま。

【小川専門委員】 慢性毒性も十分ではありませんので、毒性影響から設定する場合は何らかの追加 UF は必要と考えます。

【島田専門委員】 委員の方々のご指摘のとおり、LOAEL の設定のための毒性データが不十分と思われま。

【寺岡専門委員】 毒性所見との関係が明確でない TAT を ADI の根拠にすることは不適切です。慢性毒性試験がないと思うので、追加の安全係数が必要です。事務局案でよいのではないかとありますが、数値については当日ご議論いただきたいです。

2

【事務局より】 案の2の※2について：

今回追記したプレドニゾンの発がん性試験（マウス）において、NOAEL を設定できる場合を想定したものとします。なお、親化合物と代謝物の Group ADI を設定したものとしては、「アルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシド」、「トラロメトリンとデルタメトリン」があります。

【吉田敏則専門委員】 この案で設定が可能かと思ひます。

【島田専門委員】 賛成します。

3

【事務局より】 案の2の※3について：

メチルプレドニゾンでは、ラットを用いた 63 日間亜急性毒性試験の NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI の設定の根拠とできるのではないかと考えております。同じような薬理作用、毒性所見、TAT 活性の NOEL から、メチルプレドニゾンで設定した毒性学的 ADI をプレドニゾンに流用できるか、等を含めて、ADI の設定方法について、ご検討くださいますようお願いいたします。

なお、今まで、代謝物を含めた Group ADI を設定する（アルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシド、トラロメトリンとデルタメトリンなど）ことはしてきていますが、同じ作用を示すものだからといって、例えば、ベンツイミダゾール系駆虫薬を一つにまとめて ADI を設定することはしておりません。メチルプレドニゾンとプレドニゾンは似た構造を有しておりますが、代謝物は異なっており、メチルプレドニゾンから設定することについて、十分にご議論をお願いいたします。

【島田専門委員】 「代謝物が異なる」ことから流用しない、の案に賛成します。

4

5

6

以上より、プレドニゾンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用

1 することが適切と考えられる。

2
3 プレドニゾン _____ mg/kg 体重/日

4
5 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
6 ととする。

7
8 案 3) 薬理的 NOAEL としてグルココルチコイドの作用をエンドポイントとした場合：

9 **第 186 回会合後追記**

EMEA は、プレドニゾン並びに同種薬効薬剤のメチルプレドニゾ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 TAT 活性を基に設定している。しかし、TAT 活性はプレドニゾ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。

各種毒性試験でみられたプレドニゾンの投与による影響（WBC の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少、軽度から中等度の骨髄細胞の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等）は、全てプレドニゾンのグルココルチコイド作用に基づくものである。

コルチゾールは動物及びヒトにおける内因性のグルココルチコイドである。投与されたプレドニゾン等のグルココルチコイドは、負のフィードバック機構により、内因性のグルココルチコイドの産生を抑制することから、内因性グルココルチコイドの産生抑制が最も感受性の高い薬理的エンドポイントと考えられた。しかし、プレドニゾン投与時の内因性グルココルチコイドの産生抑制を示すデータは得られなかった。

内因性のグルココルチコイドは日内変動を示し、朝に高く午後に低下する。午後における血漿中のコルチゾール濃度は 2~18 µg/dL であった。

正常な血漿中コルチゾール濃度の最低値を基に求めた血液中の総コルチゾール量を各グルココルチコイドの同価の用量に変換し、可能性のある暴露量と比較した。

作用体内における総コルチゾール量は、血漿中のコルチゾール濃度 2 µg/dL と血液 5 L から算出すると 100 µg である。コルチゾール 20 mg とプレドニゾン 5 mg はグルココルチコイドとしての同価の用量と考えられていることから、体内における総プレドニゾン量は 25 µg に相当する。

残留試験の結果から、牛の乳房内投与では投与 7 日後、豚の皮下投与では投与 20 日後、馬の皮下投与では投与 60 日後に各組織中濃度は定量限界未満となっており、牛の乳中濃度も 2 回目の搾乳では 0.81 ng/L であった。定量限界未満又はそれに該当する濃度のプレドニゾンを含むこれらの畜産物からの暴露量は最大で 0.333 µg/日であり、吸収率を 100%であることを考慮しても、ヒトの健康に影響を与えるリスクは無視できると考えられた。また、この暴露量を妊婦の平均体重 58.5 kg で除すと 0.0057 µg/kg 体重/日となり、ウサギの筋肉内投与による発生毒性試験で報告された口蓋裂が認められた最低用量 1.5 mg/匹/日（約 540 µg/kg 体重/日）と 9 万倍以上の安全マージ

ンがある。

以上のことから、現時点におけるプレドニゾロンの ADI については特定する必要はない。

1

【事務局より】 案3について：

- 血中の内因性コルチゾールと同量に相当するグルココルチコイド量を求め、暴露量と比較しました。
- 暴露量は、日本における摂取量に上記の残留試験の定量限界値等かけたものを足して算出しました。鶏や魚への適用はないので、0として算出しています。

2

3

1 表 14 EMEA (EMA) における各種試験の無影響量

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無影響量 (mg/kg 体重/日) |
|-------|---------------------|------------------------------------|---|
| ラット | 63 日間又は 151 日間亜急性毒性 | 0、0.6、2、6 (経口投与) | — 0.6 以上：体重増加量減少、摂餌量減少、WBC 減少、胸腺重量減少、脾臓重量減少、副腎重量減少 6：骨髄細胞減少 |
| | 18 か月間発がん性 | 0、3 (9 回、4.5 回、2 回、1 回) (経口投与) | 腫瘍の増加なし |
| | 生殖毒性 | 0、0.04、0.2、1 (皮下投与) | 0.04 親動物： 0.2 以上：胸腺萎縮 (雌雄)、脱毛 (雄) 1：体重増加量及び摂餌量減少 (雌雄)、脱毛 (雌) 発情周期、受胎能、着床数に影響なし 胎児：影響なし |
| | 発生毒性 | 0、3、30、100、200、 経口投与 | 3 母動物：200：母体毒性 胎児： 30 以上：胚死亡の増加、胎児体重減少、奇形 (30 のみ報告) |
| | 発生毒性 | 0、12.5、25、50、100、 皮下投与 | — 30 以上：口蓋裂及び口蓋亀裂 |
| | 発生毒性 | 0、1、5、25、 皮下投与 (フェルネシル酸エステル) | — 母動物：体重増加量及び摂餌量の低下 胎児：影響なし |
| | 一般薬理 | 0.01～0.1、経口投与 | 0.02 チロシンアミノトランスフェラーゼ活性上昇 |
| ウサギ | 亜急性毒性 | 0.5～2.5/回を 22 回、 筋肉内投与 (酢酸エステル) | — 肝毒性 |
| | 発生毒性 | 1.5～8 mg/匹/日 (筋肉内投与) | — 口蓋裂 (1 mg/日では誘導されなかった。) |
| | 発生毒性 | 1.5～4 (筋肉内投与) | — 口蓋裂 |
| ハムスター | 発生毒性 | 7～20 (単回筋肉内投与) | 5 生存胎児数の低下、胎児体重の低下、口蓋裂 |
| モルモット | 亜急性毒性 | 2.2/回を 8 回 (筋肉内投与) (酢酸エステル) | — 体重増加量の低下、Ht 及び Hb の増加、骨ミネラル濃度の低下 |
| | 亜急性毒性 | 0、1、10 (飲水投与) | |
| | 24 週間亜急性毒性 | 0、10、100 (混餌投与) | |

| | | | |
|------------|-----------|-------------------------|---|
| イヌ | 6 週間亜急性毒性 | 0、2.5、5 (経口投与) | — 尿量並びに尿中ナトリウム及びカリウム濃度の増加、尿比重の低下、肝臓に糖原沈着、副腎皮質の萎縮 |
| ADI 設定根拠 | | NOEL : 0.02 SF : 100 | |
| ADI 設定根拠資料 | | 一般薬理試験 (TAT 活性) | |
| ADI | | 0.0002 | |

- 1 — : 設定せず
2
3

1 <別紙 1：代謝物名称及び略称>

| 名称、略称 | 化学名 |
|----------------------------------|--|
| プレドニゾン | 17,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,11,20-trione |
| 20β-ジヒドロプレドニゾン | 11β,17,20β,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3-one |
| 6β-ヒドロキシプレドニゾン | 6β,11β,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione |
| 20β-ジヒドロプレドニゾン | 17,20β,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,11-dione |
| <u>ヒドロコルチゾン</u> <u>コルチゾール</u> | 11β,17,21-trihydroxypregna-4-ene-3,20-diene |

2

3

1 <別紙 2：検査値等略称>

| 略称等 | 名称 |
|------------------------|--|
| ACTH | 副腎皮質刺激ホルモン |
| ADI | 一日摂取許容量 |
| ATPase | アデノシン三リン酸ホスファターゼ |
| AUC | 薬物濃度曲線下面積 |
| CHO | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 |
| CL | クリアランス値 |
| C _{max} | 最高血中濃度 |
| CRH | コルチコトロピン放出ホルモン |
| ED ₅₀ | 半数有効量 |
| EMA | 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 | ヘモグロビン量（血色素量） |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| IARC | The International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関 |
| IC ₅₀ | 50%阻害濃度 |
| LC-MS | 液体クロマトグラフ質量分析法 |
| LC/MS/MS | 液体クロマトグラフ・タンデム質量分析法 |
| LOAEL | 最少毒性量 |
| MIC | 最小発育阻止濃度 |
| MR | ミネラルコルチコイド受容体 |
| NOAEL | 最大無毒性量 |
| NOEL | 最大無作用量 |
| RIA | Radio immno assay：放射免疫測定法 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | 最高薬物濃度到達時間 |
| V _{ss} | 定常状態における分布容積 |
| 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 [The Merck Index]
- 5 3. EMEA: PREDNISOLONE (as free alcohol), Committee for Veterinary Medicinal
6 Products, Summary Report, 1999 [EMEA]
- 7 4. 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
8 方解説書]
- 9 5. Schimmer BP and Funder JW : 第 42 章 副腎皮質刺激ホルモン ; 副腎皮質ステロ
10 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
11 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,
12 2003 年 [薬理書]
- 13 6. EMA: Prednisolone. European public MRL assessment report (EPMAR), 2013
14 [EPMAR]
- 15 7. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ, 動物用医薬品等データベース [Nval DB]
- 16 O. 塩野義製薬株式会社. 医薬品添付文書“プレドニン®錠 5 mg”, 2015 年 6 月改訂
17 (第 21 版) [医薬品添付文書]
- 18 P. 塩野義製薬株式会社. 医薬品添付文書“水溶性プレドニン® 10 mg、水溶性プレドニ
19 ン® 20 mg、水溶性プレドニン® 50 mg”, 2015 年 3 月改訂 (第 14 版) [医薬品添
20 付文書]
- 21 8. 社団法人日本動物薬事協会: プレドニゾロン, 動物用医薬品再評価資料, 1976 (非公
22 開) [再評価資料]
- 23 9. 藤田製薬株式会社: プレドニゾロンの豚における血中濃度試験成績 (年数、ページ
24 数記載なし、資料名不明) (非公開) [試験報告書 1]
- 25 E. Milsap RL, Plaisance KI, Jusko WJ: Prednisolone disposition in obese men.
26 Clinical pharmacology and therapeutics, 1984 Dec; 36(6): 824-831. [文献 (Milsap
27 et al., 1984)]
- 28 10. 株式会社 京都動物検査センター: プレドニゾロン注射剤 (皮下注射) の豚におけ
29 る残留性試験, 試験報告書, 2010; 1-34 (非公開) [試験報告書 2]
- 30 11. 財団法人 畜産生物科学安全研究所: 平成 23 年度動物用医薬品の使用基準・休薬期
31 間設定のための残留試験委託事業, 事業メニュー動物用医薬品の残留試験②, プレド
32 ニゾロンを有効成分とする注射剤 (馬), 試験報告書, 2012; 1-48 (非公開) [試験
33 報告書 3]
- 34 U. Berger MR, Habs M, Schmähl D: Comparative carcinogenic activity of
35 prednimustine, chlorambucil, prednisolone and chlorambucil plus prednisolone in
36 Sprague-Dawley rats. Archiv für Geschwulstforschung, 1985; 55(6):429-442. [文
37 献 (Berger et al., 1985)] 追加: 18 か月間発がん性試験 (ラット)
- 38 V. Berger MR, Habs M, Schmähl D: Long-term toxicology effects of prednimustine in
39 comparison with chlorambucil, prednisolone, and chlorambucil plus prednisolone
40 in Sprague-Dawley rats. Seminars in Oncology, 1986 Mar; 13(1 Suppl 1): 8-13.

- 1 [文献 (Berger et al., 1986)] 追加：18 か月間発がん性試験
- 2 [S. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal](#)
- 3 [Products, Summary Report \(1\), 1999](#) [EMEA メチルプレドニゾン(1)]
- 4 [T. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal](#)
- 5 [Products, Summary Report \(2\), 2001](#) [EMEA メチルプレドニゾン(2)]
- 6 12. IARC: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-113, 2015; 1-16.
- 7 [IARC①]
- 8 [W. Weisburger EK: Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer](#)
- 9 [chemotherapeutic agents. Cancer, 1977 Oct; 40\(4 Suppl\): 1935-1949.](#) [文献
- 10 (Weisburger, 1977)] 追記：代謝物プレドニゾン発がん性①
- 11 [X. Dillberger JE, Cronin NS, Carr GJ: Prednisone is not a mouse carcinogen.](#)
- 12 [Toxicologic Pathology, 1992; 20\(1\): 18-26.](#) [文献 (Dillberger et al., 1992)] 追
- 13 記：代謝物プレドニゾン発がん性②
- 14 F. Watanabe C, Yasuo ISHIZUKA Y, Tetsuji NAGAO T: Palatal Slit and Cleft Palate
- 15 in Rats Treated with Glucocorticoids II. Comparative Teratogenicity of
- 16 Prednisolone, Triamcinolone Acetonide and Hydrocortisone. Congenital
- 17 Anomalies, 1995 Mar; 35(1): 133-140. [文献 (Watanabe et al., 1995)]
- 18 H. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML: Corticosteroids during pregnancy and
- 19 oral clefts: a case-control study. Teratology, 1998 Jul; 58(1): 2-5. [文献 (Rodríguez-
- 20 Pinilla et al., 1998)]
- 21 I. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et
- 22 al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort
- 23 study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology, 2000 Dec; 62(6):
- 24 385-392. [文献 (Park-Wyllie et al., 2000)]
- 25 J. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al:
- 26 First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth defects research.
- 27 Part A, Clinical and molecular teratology, 2003 Dec; 67(12): 968-970. [文献
- 28 (Pradat et al., 2003)]
- 29 K. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ:
- 30 Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. American journal of obstetrics and
- 31 gynecology, 2007 Dec; 197(6): 585.e1-7. [文献 (Carmichael et al., 2007)]
- 32 ~~L. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A: Congenital malformations after the use of~~
- 33 ~~inhaled budesonide in early pregnancy. Obstetrics and gynecology, 1999 Mar;~~
- 34 ~~93(3): 392-395.~~ [文献 (Källén et al., 1999)]
- 35 ~~M. Wilkins I, Loy G, Rogers D, Chor J, To ML, Velez B: Maternal corticosteroid use~~
- 36 ~~and orofacial clefts: A study by Carmichael et al. American Journal of Obstetrics~~
- 37 ~~and Gynecology, 2007 Dec; 197(6): 683-684.~~ [文献 (Wilkins et al., 2007)]
- 38 G. Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic
- 39 potential of corticosteroids. Teratology, 1997 Nov; 56(5): 335-340. [文献 (Czeizel &
- 40 Rockenbauer, 1997)]

- 1 [R. Abbott BD, McNabb FM, Lau C: Glucocorticoid receptor expression during the](#)
2 [development of the embryonic mouse secondary palate. Journal of craniofacial](#)
3 [genetics and developmental biology, 1994 Apr-Jun; 14\(2\): 87-96.](#) [文献 (Abbott et
4 al., 1994)] 追記：口蓋裂関係
- 5 N. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al: Use of
6 Glucocorticoids in Pregnancy, 2010 Nov; 16(32): 3616-3637. [文献 (Lunghi et al.,
7 2010)]
- 8 [Y. Meikle AW, Tyler FH: Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of](#)
9 [hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal](#)
10 [function. American Journal of Medicine, 1977 Aug; 63\(2\): 200-207.](#) [文献 (Meikle
11 & Tyler, 1977)] 追記：相対力価①
- 12 [Z. Tanaka H, Hirano F, Nomura Y, Miura T, Makino Y, Fukawa E, et al: Relative](#)
13 [glucocorticoid potency revisited. Rheumatology international, 1994; 14\(1\): 9-12.](#)
14 [文献 (Tanaka et al., 1994)] 追記：相対力価②
- 15 [AA. Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug](#)
16 [potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy.](#)
17 [Biochemical Pharmacology, 1999 Jul 15; 58\(2\): 363-368.](#) [文献 (Buttgereit et al.,
18 1999)] 追記：相対力価③
- 19 [AB. Adrenal Cortical Steroids. In Drug Facts and Comparisons. 5th ed. St. Louis,](#)
20 [Facts and Comparisons, Inc.: 122-128, 1997.](#) [資料 (Drug Facts and Comparisons)
21 追記：相対力価④]
- 22 [Q. Lin ECC, Knox WE: Adaptation of the rat liver tyrosine- \$\alpha\$ -ketoglutarate](#)
23 [transaminase. Biochimica et Biophysica Acta, 1957 Octo; 26\(1\): 85-88.](#) [文献 (Lin
24 & Knox)] 追記
- 25 A. Watts LM, Manchem VP, Leedom TA, Rivard AL, McKay RA, Bao D, et al.:
26 Reduction of Hepatic and Adipose Tissue Glucocorticoid Receptor Expression With
27 Antisense Oligonucleotides Improves Hyperglycemia and Hyperlipidemia in
28 Diabetic Rodents Without Causing Systemic Glucocorticoid Antagonism. Diabetes,
29 2005; 54(6): 1846-1853. [文献 (Watts et al.)]
- 30 B. Pittner RA, Fears R, Brindley DN: Effects of cyclic AMP, glucocorticoids and
31 insulin on the activities of phosphatidate phosphohydrolase, tyrosine
32 aminotransferase and glycerol kinase in isolated rat hepatocytes in relation to the
33 control of triglycerol synthesis and gluconeogenesis. The Biochemical Journal,
34 1985; 225(2): 455-462. [文献 (Pittner et al.)]
- 35 C. Schmid E, Schmid W, Jantzen M, Mayer D, Jastorff B, Schütz G: Transcription
36 activation of the tyrosine aminotransferase gene by glucocorticoids and cAMP in
37 primary hepatocytes. European journal of biochemistry/ FEBS., 1987 Jun 15;
38 165(3): 499-506. [文献 (Schimid et al.)]
- 39 D. S Hashimoto, W Schmid, G Schütz: Transcriptional activation of the rat liver
40 tyrosine aminotransferase gene by cAMP. Proceedings of the National Academy of

- 1 Sciences of the United States of America, 1984 Nov; 81(21): 6637–6641. [文献
2 (Pittner et al.)]
- 3 [AC. McWhinney BC, Briscoe SE, Ungerer JP, Pretorius CJ: Measurement of cortisol,](#)
4 [cortisone, prednisolone, dexamethasone and 11-deoxycortisol with ultra high](#)
5 [performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application for](#)
6 [plasma, plasma ultrafiltrate, urine and saliva in a routine laboratory. Journal of](#)
7 [chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences,](#)
8 [2010 Oct 15; 878\(28\): 2863-2869.](#) [文献 (McWhinney et al., 2010)] 追記：内因性コ
9 ルチゾール①
- 10 [AD. Griffing GT: Serum Cortisol. Medscape Reference. Drugs, Diseases & Procedures.](#)
11 [Updated: Mar 11, 2014. Available from:](#)
12 [http://emedicine.medscape.com/artivle/2088826-overview.](http://emedicine.medscape.com/artivle/2088826-overview) [資料 (Medscape)] 追
13 記：内因性コルチゾール②
- 14 [AE. Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, Donovan K, Middleton E Jr, Ferry JJ, et al:](#)
15 [Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and](#)
16 [pharmacodynamics. Clinical pharmacology and therapeutics, 1993 Oct; 54\(4\): 402-](#)
17 [414.](#) [Lew et al., 1993] 追記：内因性コルチゾール抑制
- 18 13. IARC: IARC Summaries and Evaluations, PREDNISON (Group3), IARC
19 Summary and Evaluation, 1987; S7, 326-330 [IARC②]
- 20 [AF. Fries JF, Bloch D, Spitz P, Mitchell DM: Cancer in rheumatoid arthritis: a](#)
21 [prospective long-term study of mortality. The American journal of medicine, 1985](#)
22 [Jan 21; 78\(1A\): 56-59.](#) [文献 (Fries et al., 1985)] 追記
23