

(案)

動物用医薬品評価書

メチルプレドニゾン

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	10
22	11
23	12
24	13
25	13
26	13
27	14
28	14
29	14
30	15
31	15
32	15
33	16
34	16
35	16
36	17
37	17
38	17
39	18
40	18

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

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

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：メチルプレドニゾロン

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

14 CAS (No. 83-43-2)

15 英名：(6 α ,11 β)-11,17,21-Trihydroxy-6-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

16

17 4. 分子式

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

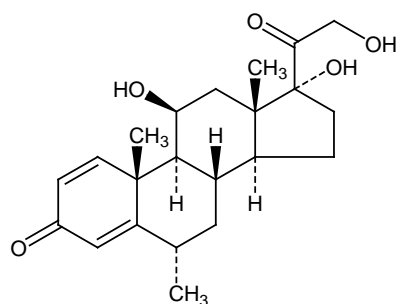
19

20 5. 分子量

21 374.47

22

23 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index, p 6111]

24

25 7. 使用目的及び使用状況

26 メチルプレドニゾロンは、内因性副腎皮質ホルモンであるコルチゾン及びコルチゾールより強い抗炎症作用を有し、一方でミネラルコルチコイド作用を軽減させた合成副腎
27 皮質ホルモン剤であり、プレドニゾロンの 6 α -メチル誘導体である。(参照 3~5) [3:局
28 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
29 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、
30 炎症反応、免疫系、糖新生等に関するタンパクの発現を調節することにより、抗炎症
31 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]

32 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
33

1 伴う疼痛及び跛行の治療を目的としたメチルプレドニゾン及び種々のエステル類体の
2 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,
3 2012, 2015] **表記修正**

4 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
5 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 :
6 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]

7 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）

8

【事務局より】 用語について記載整備しています。

- ・「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」

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。

5

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 ^3H 標識メチルプレドニゾンコハク酸
10 エステル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
11 体重）又は単回腹腔内投与（メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg 体重）し、体内動
12 態が検討された。

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 $\mu\text{g eq/mL}$ となり、
14 投与 3 時間後では検出感度（0.1 $\mu\text{g eq/mL}$ ）以下であった。 $T_{1/2}$ 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 $\mu\text{g eq/mL}$ となり、その後 3 時間後ま
16 での $T_{1/2}$ 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 $\mu\text{g eq/mL}$ に達
18 し、投与 3 時間後までの $T_{1/2}$ は 54.6 分であった。（参照 13） [13 : 文献(北川ら, 1977)]

19

20 ② 分布

21 a. 組織分布（静脈内投与）

22 ラット（Wistar 系、10 週齢、雄 3 匹/群）に ^3H 標識メチルプレドニゾンコハク
23 酸エステル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
24 重）し、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
25 濃度の経時変化を表 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
26 及び精巣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、
27 小腸、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
28 後においては腎臓及び肝臓を除く各組織中放射活性濃度は 1 $\mu\text{g eq/g}$ 以下になり、192
29 時間後においては腎臓、肝臓及び精巣にのみ少量の分布が認められた。（参照 12、13）

30 [12 : ソル静注添付文書] [13 : 文献(北川ら, 1977)]

31

32 表 1 ラットにおける標識メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム静脈
33 内投与後の血漿中及び組織中濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$ 又は g) ^a

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 ^b	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 ³H 標識メチルプレドニゾンコハク酸エステル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 2 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コハク酸エステルナトリウム
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) ^a

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
全血	17.80±2.22	0.38±0.03	腎臓	73.83±2.04	1.04±0.22
血漿	20.04±1.11 ^b	0.36±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 ³H 標識メチルプレドニゾンコハク酸エステル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ンコハク酸エステルナトリウム静脈内及び腹腔内投与後の血中及び乳汁中濃度 (µg eq/mL) ^a

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 ^b	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：メチルプレドニゾン換算値、b：平均±SE

③ 代謝

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のエステル類体は実験動物、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ンに代謝される。（参照 4、5） [4：EMA(1) -3] [5：EMA(2) -3] 表記修正

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)] 第 186 回会合修正

表 4 ラットにおける標識メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム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 ^a	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

1 a : 平均±SE、— : 結果の記載なし、n=3

2
3 胆管カニューレを挿管したラット（Wistar 系、雄 3 匹/群）に ³H 標識メチルプレドニ
4 ゾロンコハク酸エステル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
5 30 mg/kg 体重）し、胆汁及び尿中排泄率が検討された。

6 胆汁中及び尿中への排泄率を表 5 に示した。（参照 13） [13 : 文献(北川ら, 1977)]

7
8 表 5 ラットにおける標識メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム静脈
9 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 ^b	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

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

11
12 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
13 て、胆汁の再吸収が検討された。

14 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
15 の再吸収が認められた。（参照 13） [13 : 文献(北川ら, 1977)]

16
17 表 6 標識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投与された
18 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 ^b	30.39±2.51	54.88±1.66
尿	—	2.62±0.98	11.54±1.30

19 a : 投与量に対する百分率、b : 平均±SE、— : 結果なし n=3

20 (2) 薬物動態試験 (イヌ)

21 ① 経口投与

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

24 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。

25 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%
26 （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
27 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 :

1 **デポ水懸注添付文書**[14: 文献(Buhler et al., 1965) -p855-862 Table 5, 6]

2 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
3 時における吸収率は 26.8%と考えられた。

4
5 表 7 イヌにおける標識メチルプレドニゾン酢酸エステル経口投与後の
6 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	6.3
代謝物 C	5.2
未同定代謝物 (3 種)	16.6

7
8 表 8 イヌにおける標識メチルプレドニゾン酢酸エステル経口投与後の
9 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

10
11 ② 筋肉内投与

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

14 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
15 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）

16 **[11: デポ水懸注添付文書]**[14: 文献(Buhler et al., 1965) -P857-858 Table4]

17
18 表 9 イヌにおける標識メチルプレドニゾン酢酸エステル筋肉内投与 45 日後の
19 組織分布（投与量に対する百分率）

組織	投与量に対する百分率	組織	投与量に対する百分率
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

20
21 (3) 薬物動態試験（馬）

22 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
23 り、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
24 されている。（参照 9） **[EPMAR2015 -p3]**

1
2 (4) 薬物動態試験（ヒト）

3 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
4 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
5 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
6 T_{max} は 1~2 時間、 $T_{1/2}$ は 1~3 時間、分布容積は 1~1.5 L/kg であった。10~3,000 mg
7 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%
8 であった。（参照 4、5、8） [4 : EMEA(1) -4] [5 : EMEA(2) -4] [8 : EPMAR2012 -p3]

9
10 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）にメチルプレドニゾ
11 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、月経周
12 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
13 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
14 が用いられた。

15 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
16 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
17 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
18 al., 1996)]

21 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)	$T_{1/2}$ (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
<i>P</i> 値	<0.05	NS	NS	<0.05

22 NS : 有意差なし、n=6

23
24 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
25 ないヒト（男性各 6 名）にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内
26 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。

27 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
28 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
29 CL 及び V_{ss} 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)]

31 表 11 ケトコナゾールを併用又は非併用の男性における
32 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_{ss} (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 CYP3A アイソザイムを含む複合機能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 α -エチニル基の側鎖を有するが、エチニル基はラットの CYP と不可逆的に結合するため、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 のへムを破壊する活性中間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が CYP3A の基質を阻害することも報告されている。(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。

(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 位のヒドロキシ基がケトンに酸化され、不活性なメチルプレドニゾン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。

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) -5, 22] [7: EPMAR2010 -p3] [8: EPMAR2012 -p3] [9: EPMAR2015 -p3]

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

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

牛（品種不明、雌雄各 2 頭/時点）にメチルプレドニゾン（400 μ g/kg 体重/日）をネ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、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された。

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 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度は定量限界未満であった。(参照 4、5) [4: EMEA (1) -23] [5: EMEA (2) -23]

牛（品種不明、雌 4 頭/群）にメチルプレドニゾン（400 μ g/kg 体重/日）をネオマイ

1 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
2 日間搾乳した。

3 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
4 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
5 乳汁中残留量は、0.5 ng/g 定量限界未満～1.01 ng/g であり、12 回目の搾乳時では、約
6 1/2 の例で定量限界未満であった。（参照 7、8） [7 : EPMAR2010 -p3] [8 : EPMAR2012 -p3] 表

7 記修正

8

9 (2) 残留試験（馬）

10 馬（品種及び性別不明、4 頭/群）にメチルプレドニゾン酢酸エステルを大腿脛骨関
11 節内に 14 日間投与（120 mg/頭/日）し、最終投与 12、24、72、120 及び 168 時間後に
12 肝臓、腎臓、骨格筋、腎周囲脂肪組織を採取した。

13 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
14 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、
15 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
16 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
17 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]

18

19 (3) 残留マーカーについて

20 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
21 4、5、9） [4 : EMEA (1) -22] [5 : EMEA (2) -22] [9 : EPMAR2015 -p3]

22

23 3. 遺伝毒性試験

24 メチルプレドニゾンの *in vitro* の遺伝毒性試験の結果を表 12 に示した。（参照 4、
25 5、15） [4 : EMEA (1) -15] [5 : EMEA (2) -15] [15 : 文献(Kubinski et al., 1981)]

26

27

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>Hprt</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+ ³² P-DNA (バクテリア) *	塩不明 10、100 µmol/L	陰性

28 * : *E. coli* の細胞膜と結合する ³²P-DNA 量の測定

29

30 メチルプレドニゾンに関する細菌を用いた復帰変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝
31 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
32 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、類似構造

1 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、
2 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)
3 -15]

4 メチルプレドニゾンの *in vivo* 試験結果は得られていないが、*in vitro* 試験の結果、
5 及び類似構造を有するプレドニゾンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないこ
6 と（参照 C） [プレドニゾン評価書] から、メチルプレドニゾンは生体にとって問題とな
7 る遺伝毒性は示さないと考えられた。

9 4. 急性毒性試験（マウス及びラット）

10 メチルプレドニゾンの急性毒性試験の結果を表 13 に示した。

11 マウスにおける腹腔内投与による LD₅₀ は 2,290 mg/kg 体重、ラットにおける経口投
12 与による LD₅₀ 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。

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

14 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 ₅₀ (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

17 5. 亜急性毒性試験

18 (1) 23 日間亜急性毒性試験（ラット）

19 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
20 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
21 毒性試験が実施された。

22 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
23 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
24 った。

25 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）。

26 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
27 減少が認められた。雌雄ともに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
28 量不明）。

29 剖検では、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）。

30 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、
31 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
32 資料 2-M-2 (1957 年)]

33 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
34 加量の減少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
35 設定した。

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

(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。

(3) 14 週間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考資料²〉

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。

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。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：EMEA(2) -7〕

(4) 42 日間亜急性毒性試験（イヌ）①〈参考資料³〉

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。

5 mg/kg 体重/日投与群において、体重の減少が認められた。

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。

血液学的検査では、平均血球容積（MCV）及び Hb の減少が認められ（用量不明）、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）〕

² 皮下投与試験であることから参考資料とした。

³ 雑種であり、用いた動物数が不十分であることから、参考資料とした。

1 (5) 42 日間亜急性毒性試験（イヌ）②<参考資料⁴>

2 イヌ（系統及び、性別及び匹数不明）を用いたメチルプレドニゾン（錠剤）の 42 日
3 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
4 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
5 mg/kg 体重/日、1 回/週）し、副腎機能を検討する群を設けた。

6 投与群において、体重の減少が認められた（用量不明）。

7 剖検では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蓄
8 積の増加がみられた（用量不明）。 第 186 回会合確認：“glycogen deposition”→「グリコーゲ
9 ン蓄積」

10 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:
11 EMEA(2) -9]

12

13 (6) 58 日間亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料⁵>

14 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
15 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。

16 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。

17 血液学的検査では、好中球の相対的な増加が認められた。

18 尿検査では、投与による影響はみられなかった。

19 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。

20 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組織の萎縮
21 がみられた。（参照 17）[追加資料 2-M-4（1957 年）]

22

23 (7) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料⁶>

24 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
25 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
26 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。

27 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
28 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
29 に起因すると推察された。

30 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
31 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、
32 飲水量の増加、下痢及び状態の進行性衰弱が観察された。

33 血液学的検査では、Ht、Hb 及び RBC の減少が認められた（用量不明）。

34 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。

35 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/
36 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。

4 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。

5 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。

6 用いた動物数が不十分であることから、参考資料とした。

1 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
2 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。
3 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
4 成熟不全、リンパ系細胞の減少、骨髓造血の低下、骨格筋及び心筋の萎縮が観察された
5 （用量不明）。

6 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。
7 （参照 17） [追加資料 2-M-5 (1958 年)]

8 9 6. 慢性毒性及び発がん性試験

10 (1) 52 週間慢性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考資料 7〉

11 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ロンの 52
12 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
13 施された。

14 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。

15 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）
16 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
17 球数（血液中か骨髓中か不明）の減少、脾臓及び副腎の萎縮が認められた。

18 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)
19 -8] [5: EMEA (2) -8]

20 21 (2) 発がん性試験について

以下要検討

22 メチルプレドニゾロンの発がん性試験は行われていない。

23 EMEA は、メチルプレドニゾロンは既知の発がん性物質の構造を有していないこと、
24 及び類似構造を有するプレドニゾロンの発がん性試験の結果が陰性であることから、メ
25 チルプレドニゾロ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:
26 EMEA (1) -16] [5: EMEA (2) -16]

27
28 メチルプレドニゾロンは、1950 年代から医薬品としてヒトに使用されてきており、長
29 年の使用における副作用には、メチルプレドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は
30 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、現在得ら
31 れている毒性試験の結果に発がん性を示唆するデータは得られていないことに加え。ま
32 た、同様の化学構造を有するプレドニゾロンに発がん性を示唆するエビデンスは認め得
33 られていないこと（参照 4、5） [4: EMEA (1) -16] [5: EMEA (2) -16]から、食品安全委員会動
34 物用医薬品専門調査会はメチルプレドニゾロンに発がん性はないと判断しなかつた。

【第 186 回会合指摘】 波線部については、プレドニゾロンの評価結果に基づいて記載すること
となった。

7 皮下投与試験であることから参考資料とした。

【事務局より】 プレドニゾンの発がん性についてに合わせる記載にしました。

【吉田敏則専門委員】 了解しました。

1

2 7. 生殖発生毒性試験

以下未審議

3 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。

4

5 (1) 生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料⁸＞6 ラット（系統不明、雌雄各 22 匹/群）を用いたメチルプレドニゾンアセポン酸エス
7 テルの皮下投与（0、0.004、0.02 又は 0.1 mg/kg 体重/日）による生殖毒性試験が実施さ
8 れた。投与を雄に交配前 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
9 娠 21 日に安楽死処置し、胎児への影響を検討した。

10 繁殖能に影響は認められなかった。

11 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
12 に死亡胎児数の有意な増加が認められた。

13 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。

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

15

16 (2) 周産期及び授乳期投与試験（ラット、皮下投与）＜参考資料⁹＞17 ラット（SD 系、雌 24 匹/群）にメチルプレドニゾンアセポン酸エステルを毎日皮下
18 投与（0、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
19 た。投与は妊娠 17 日から分娩後 21 日まで行われた。20 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
21 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。22 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
23 照 4、5） [4 : EMEA (1) -11] [5 : EMEA (2) -11] 渡邊専門委員修文

24

25 (3) 発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁰＞26 ラット（SD 系、交配雌 36～40 匹/群）にメチルプレドニゾンアセポン酸エステル
27 を毎日皮下投与（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。
28 投与は妊娠 7 日から 17 日まで行われた。3 分の 2 の母動物を妊娠 21 日目に安楽死処
29 置し、胎児に対する影響を検討し、残りの母動物を自然分娩させた。30 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
31 餌量の低下が認められた。32 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低下が、1 mg/kg 体
33 重/日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
34 欠損症の発生率の有意な増加が認められた。

8 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

9 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

10 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

1 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
2 られた。

3 EMEA は、母動物の毒性に対する NOEL を 0.3 mg/kg 体重/日、催奇形性発生毒性に
4 対する 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
5 設定している。（参照 4、5） [4 : EMEA(1) -12] [5 : EMEA(2) -12] 渡邊専門委員・青山専門委員
6 修文

8 (4) 発生毒性試験（マウス、筋肉内投与）＜参考資料¹¹＞

9 雌マウス（系統及び匹数不明）にメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
10 又はメチルプレドニゾン酢酸エステルを単回筋肉内投与（ともに 330 mg/kg 体重）し、
11 発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 10 日に行われた。

12 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
13 く増加した。

14 メチルプレドニゾン酢酸エステルの投与により、胎児の生存数の減少、眼瞼開裂又
15 は口蓋裂が誘発された。

16 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
17 かった。（参照 4、5） [4 : EMEA(1) -14] [5 : EMEA(2) -14] 渡邊専門委員修文

19 (5) 発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料¹²＞

20 妊娠雌ウサギ（系統及び匹数不明）にメチルプレドニゾン酢酸エステルを筋肉内投
21 与（0、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
22 た。投与は妊娠 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
23 討された。

24 母動物に関する毒性の詳細な結果は得られなかった。

25 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
26 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
27 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)
28 -13] 渡邊専門委員修文

30 (6) 発生毒性試験（ラット及びマウス、皮下投与）＜参考資料¹³＞

31 妊娠ラット（Holtzman 系、1～2 匹/群）にメチルプレドニゾンを 1 日 1 回皮下投
32 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
33 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。

34 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
35 に対する影響は検討しできなかった。

36 6 mg/kg 体重/日投与群の全 2例に吸収胚が認められた。全ての 4 mg/kg 体重/日以下

11 筋肉内投与試験であることから、参考資料とした。

12 筋肉内投与試験であることから、参考資料とした。

13 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 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
 2 （1971 年）〕 渡邊専門委員修文

3
 4 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
 5 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
 6 まで行われ、妊娠 18 日に胎児に対する影響が検討された。

7 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）
 8 〔追加資料 2-M-7（1971 年）〕 渡邊専門委員修文

9
 10 【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。
 11 【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
 12 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。

13 （7）発生毒性に関する知見（ヒト）

14 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、
 15 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
 16 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
 17 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
 18 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
 19 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
 20 ているが（参照 G～J）、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）、未
 21 だ確定的な判断は下されていない。

22 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
 23 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
 24 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
 25 考えられている。（参照 P）また、生理的濃度（ 10^{-9} mol/L）のグルココルチコイドは、
 26 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
 27 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
 28 が正常な口蓋発生のある非常に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
 29 が重要である。（参照 M） [G：文献 (Rodriguez-Pinilla et al., 1998)] [H：文献 (Park-Wyllie
 30 et al., 2000)] [I：文献 (Pradat et al., 2003)] [J：文献 (Carmichael et al., 2007)] [F：文献
 31 (Czeizel & Rockenbauer, 1997)] [P：文献 (Abbott et al., 1994)] [M：文献 (Lunghi et al., 2010)]

32 青山専門委員・渡邊専門委員追記

33 【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。）

【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
 ました。ご確認をお願いいたします。

8. その他の試験

(1) 皮膚感作性試験<参考資料¹⁴>

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

2型 11 β -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 (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に変換させる。一方で、1型 11 β -HSD はこの逆反応を触媒し、肝臓や脂肪等の組織で不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 11 β -ヒドロキシ誘導体となって生物学的活性を発現する。（参照 6） [薬理書 p. 1563, 1569] **第 186**

回会合後追記（プレド共通）

【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。（メチルプレドニゾンについても同じことがいえるかと思いましたが、記載しています。）

メチルプレドニゾンの薬理作用の持続は、コルチゾールより長い、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、コルチゾール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。ミネラルコルチコ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]

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 14 に示した。（参照 5、Q） [5 : 薬理書 P. 1562-表 42-2] [AB : 資料(Drug Facts and Comparisons)]

第 186 回会合後追記：相対力価（プレド共通）

表 14 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
メチルプレドニゾン	4	5	0.5	I	180 分

¹⁴ 被験動物数が不明であることから、参考資料とした。

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

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）の力価は筋肉内や関節内投与後は大きく異なるので、これらの用量相関性は経口又は静脈内投与においてのみ成り立つ。

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

【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。

プレドニゾン、プレドニゾ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ンになると考えてよいでしょう。

【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。

(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樞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によって増加させた。

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

(4) その他の薬理試験

ラット（CD 系、性別及び匹数不明）にメチルプレドニゾン（1～16 µg/kg 体重）を経口投与し、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）活性を測定した。

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: EMEA(1) -2] [5: EMEA(2) -2]

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、その最高用量 16 µg/kg 体重を薬理学的 NOEL と設定している。（参照 4、5） [4: EMEA(1)

1 -2, 20][5 : EMEA(2) -2, 20]

2
3 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、
4 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
5 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
6 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
7 いる。(参照参照 O、19、20、A、B) [0 : 文献(Lin & Knox, 1957)][19 : 文献(Watts et al.,
8 2005)][20 : 文献(Pittner et al., 1985)][A : 文献(Hashimoto et al., 1984)][B : 文献 (Schmid et
9 al., 1987)] **山添委員文献 1 報** 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
10 ゾロンは、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
11 照 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
12 間経口投与により、TAT 活性を上昇させるた (参照 21)。[21 : JECFA デキサメタゾン -p9]
13 **寺岡専門委員修文**

14
【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。

15
16 9. ヒトにおける知見

17 (1) 内因性コルチゾールへの影響

18 プレドニゾロ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
19 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
20 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
21 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~
22 790 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
23 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
24 あった。(参照 R) [文献 (McWhinney et al., 2010)] **第 186 回会合後追記：内因性コルチゾー**
25 **ル①（プレド共通）**

26
27 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
28 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
29 ルチコトロピン放出ホルモン（CRH）に应答して、下垂体によって合成される副腎皮質
30 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
31 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
32 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
33 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。

34 血清コルチゾールの参照範囲を表 11 に示した。 コルチゾールの変換係数は 27.59 で

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 に変換するには換算係数で除す。（参照 S） [資料 (Medscape)] 第 186 回会合後追記：内因性コルチゾール②（プレド共通）

表 15 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（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ーを表 11 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 T） [文献 (Lew et al, 1993)] 第 186 回会合後追記

表 16 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

1 (2) 副作用について

2 ヒトにおいては、メチルプレドニゾンは遊離アルコール、コハク酸ナトリウム、酢
3 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、
4 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。

5 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、
6 満月様顔貌、筋萎縮（wasted limbs）等のステロイドホルモンの機能亢進に起因する。
7 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]

8
9 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
10 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
11 チー、血栓症、精神変調、浮腫（~~ムンフーズ~~）、低カリウム血症、血圧上昇、催奇形
12 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
13 員修正]

14
15 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ールに比べて、電解
16 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
17 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
18 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 :
19 ソル静注添付文書]

20 21 10. 微生物学的特性

22 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。
23 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
24 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 26.8% であると考えられた。また、ヒトにおけるメチルプレドニゾロンの
4 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
5 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のエステル類体は、実
6 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。メチルプレドニゾ
7 ロンは C11 位の~~水酸~~ヒドロキシ基がケトンに酸化され、不活性のメチルプレドニゾンに
8 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った。薬物動態部分につ
9 いて、II.1.の修文に沿って修正しております。 宮田専門委員・山崎専門委員・石川専門委員修文

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。

15 メチルプレドニゾロンの *in vivo* の遺伝毒性試験の結果は得られていないが、*in vitro*
16 の結果、及び類似構造を有するプレドニゾンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示
17 さないことから、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
18 いと考えられた。また、発がん性試験が実施されていないが、メチルプレドニゾロンは既
19 知の発がん物質の構造を有していないこと及び類似構造を有するプレドニゾロンの発
20 がん性試験結果は陰性であること、更にヒトに~~お~~対して医薬品として 50 年以上使用さ
21 れている中で、メチル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れていな
22 いことから、メチルプレド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
23 のことから、メチルプレドニゾロンの ADI を設定することは可能であると食品安全委
24 員会動物用医薬品専門調査会は判断~~し~~された。 遺伝毒性部分について、II.3.の修文に沿って
25 修正しております。 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 発がん性試験は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
29 造を有してい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は示さないと考
30 えられていること、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、メ
31 チル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れていないことから、メチ
32 ルプレドニ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。

33 **[P]**

34 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
35 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
36 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
37 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
38 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~~
39 ~~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

【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。
 【石川専門委員】 確認しました。
- ③ メチルプレドニゾ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、ラットを用いた薬理試験における肝臓中の TAT 活性に対する作用ものであり、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 をは 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であった。

メチルプレドニゾンの ADI の設定に当たっては、この試験の NOEL 16 µg/kg 体重/日に、安全係数として 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考えられた。

3

4 案2) 毒性学的 NOAEL をエンドポイントとした場合：

EMEA は、メチルプレドニゾン並びに同種薬効薬剤の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が、しかし、メチルプレドニゾンの 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脾臓重量の減少であり、LOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日であった。

メチルプレドニゾンの 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、①LOAEL を用いること、②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へ判断した。

これらのことから、メチルプレドニゾンの 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 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。案の 2 でよいと思います。

【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。

【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。経口慢性毒性試験がないので、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と思いますが、数値については当日ご議論いただきたいです。

【青山専門委員】 ヒトに対する発がん性がほぼ否定できるとはいえ、慢性毒性に関する評価が欠落しているので、追加の UF は必要と考えます。一方、催奇形性に関しては、一般論として GC に関する限り経口投与実験の感度は皮下または筋肉内投与実験の感度より低いと推定されることから、追加の UF は不要と考えます。

<第 186 回会合後コメント>

【吉田敏則専門委員】 案の 2 でよいと思います。

【島田専門委員】 賛成します。

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。

1
2
3

案 3) 薬理学的 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 :

EMEA は、メチルプレドニゾン並びに同種薬効薬剤の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メチル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、全てメチル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。投与されたメチル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学的エンドポイントと考えられた。しかし、メチル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。

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 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 とメチルプレドニゾン 4 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、体内における総メチルプレドニゾン量は 20 µg に相当する。

残留試験の結果から、牛の筋肉内投与では投与 21 日後に各組織中濃度は定量限界未満となっており、乳中濃度は最終投与 11 回目の搾乳では 1.01 ng/g であった。馬の関節内投与では、投与 72~168 時間後の肝臓から 2~6 ng が検出された。定量限界未満又は最も長期の測定時点における最大濃度のメチル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 1.026 µg/日であり、吸収率が最大 99%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 0.0175 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水頭症、四肢欠損及び二分脊椎の発生が認められた最低用量 0.1 mg/kg 体重/日と 5,000 倍以上の安全マージンがある。

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

4

【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を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。

1

2

1 表 17 EMEA における各種試験の無影響量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無影響量 (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 : アセポン酸エステル (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 : アセポン酸エステル (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 : アセポン酸エステル (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 : アセポン酸エステル (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 : アセポン酸エステル (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 : 酢酸エステル (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
<u>メチル</u> プレドニゾン	6 α -methyl-17,21-dihydroxy-pregna-1,4-diene-3,11,20-trione
A	6 α -methyl-11 β ,17 α ,20 β ,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3-one
B	6 α -methyl-17 α ,20 β ,21-trihydroxypregna-1,4-diene-3,11-dione
C	6 α -methyl-17 α ,20 β ,20a,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3-one
D	6 α -methyl-11 β -hydroxyandrost-4-ene-3,17-dione
E	α -methyl-17 β -hydroxyandrosta-1,4-diene-3,11-dione

2

3

4 <別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
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
CYP	チトクローム P450
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 ₅₀	半数致死量
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T _{max}	最高濃度到達時間
V	分布容積
V _{ss}	定常状態における分布容積
WBC	白血球数

5

6

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 α -
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 α -methyl-prednisolone-³H, 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)]
- 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)]
- 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11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 G. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML: Corticosteroids during pregnancy and
13 oral clefts: a case-control study. Teratology, 1998 Jul; 58(1): 2-5. [文献 (Rodríguez-
14 Pinilla et al., 1998)]
- 15 H. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et
16 al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort
17 study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology, 2000 Dec; 62(6):
18 385-392. [文献 (Park-Wyllie et al., 2000)]
- 19 I. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al:
20 First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth defects research.
21 Part A, Clinical and molecular teratology, 2003 Dec; 67(12): 968-970. [文献
22 (Pradat et al., 2003)]
- 23 J. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ:
24 Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. American journal of obstetrics and
25 gynecology, 2007 Dec; 197(6): 585.e1-7. [文献 (Carmichael et al., 2007)]
- 26 ~~K. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A: Congenital malformations after the use of
27 inhaled budesonide in early pregnancy. Obstetrics and gynecology, 1999 Mar;
28 93(3): 392-395. [文献 (Källén et al., 1999)]~~
- 29 ~~L. Wilkins I, Loy G, Rogers D, Chor J, To ML, Velez B: Maternal corticosteroid use
30 and orofacial clefts: A study by Carmichael et al. American Journal of Obstetrics
31 and Gynecology, 2007 Dec; 197(6): 683-684. [文献 (Wilkins et al., 2007)]~~
- 32 F. Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic
33 potential of corticosteroids. Teratology, 1997 Nov; 56(5): 335-340. [文献 (Czeizel &
34 Rockenbauer, 1997)]
- 35 P. Abbott BD, McNabb FM, Lau C: Glucocorticoid receptor expression during the
36 development of the embryonic mouse secondary palate. Journal of craniofacial
37 genetics and developmental biology, 1994 Apr-Jun; 14(2): 87-96. [文献 (Abbott et
38 al., 1994)] 追記
- 39 M. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al: Use of
40 Glucocorticoids in Pregnancy, 2010 Nov; 16(32): 3616-3637. [文献 (Lunghi et al.,

- 1 2010)]
- 2 18. 富澤攝夫, 勝呂信夫 : Methylprednisolone Sodium Succinate の一般薬理作用に関する研究, 1973; 7(8): 1105-1117 [文献 (富澤ら)]
- 3
- 4 Q. Adrenal Cortical Steroids. In Drug Facts and Comparisons. 5th ed. St. Louis,
- 5 Facts and Comparisons, Inc.: 122-128, 1997. [資料 (Drug Facts and Comparisons)]
- 6 追記 : 相対力価④
- 7 O. Lin ECC, Knox WE: Adaptation of the rat liver tyrosine- α -ketoglutarate
- 8 transaminase. Biochimica et Biophysica Acta, 1957 Octo; 26(1): 85-88. [文献 (Lin
- 9 & Knox)]
- 10 19. Watts LM, Manchem VP, Leedom TA, Rivard AL, McKay RA, Bao D, et al.:
- 11 Reduction of Hepatic and Adipose Tissue Glucocorticoid Receptor Expression With
- 12 Antisense Oligonucleotides Improves Hyperglycemia and Hyperlipidemia in
- 13 Diabetic Rodents Without Causing Systemic Glucocorticoid Antagonism. Diabetes,
- 14 2005; 54(6): 1846-1853 [文献 (Watts et al.)]
- 15 20. Pittner RA, Fears R, Brindley DN: Effects of cyclic AMP, glucocorticoids and
- 16 insulin on the activities of phosphatidate phosphohydrolase, tyrosine
- 17 aminotransferase and glycerol kinase in isolated rat hepatocytes in relation to the
- 18 control of triglycerol synthesis and gluconeogenesis. The Biochemical Journal,
- 19 1985; 225(2): 455-462 [文献 (Pittner et al.)]
- 20 A. Schmid E, Schmid W, Jantzen M, Mayer D, Jastorff B, Schütz G: Transcription
- 21 activation of the tyrosine aminotransferase gene by glucocorticoids and cAMP in
- 22 primary hepatocytes. European journal of biochemistry / FEBS., 1987 Jun 15;
- 23 165(3): 499-506. [文献 (Schimid et al.)]
- 24 B. S Hashimoto, W Schmid, G Schütz: Transcriptional activation of the rat liver
- 25 tyrosine aminotransferase gene by cAMP. Proceedings of the National Academy of
- 26 Sciences of the United States of America, 1984 Nov; 81(21): 6637-6641. [文献
- 27 (Pittner et al.)]
- 28 21. JECFA: DEXAMETHAZONE. Toxicological evaluation of certain veterinary drug
- 29 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 33, 1994 [JECFA デキサメタゾ
- 30 ン]
- 31 R. McWhinney BC, Briscoe SE, Ungerer JP, Pretorius CJ: Measurement of cortisol,
- 32 cortisone, prednisolone, dexamethasone and 11-deoxycortisol with ultra high
- 33 performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application for
- 34 plasma, plasma ultrafiltrate, urine and saliva in a routine laboratory. Journal of
- 35 chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences,
- 36 2010 Oct 15; 878(28): 2863-2869. [文献 (McWhinney et al., 2010)] 追記 : 内因性コ
- 37 ルチゾール①
- 38 S. Griffing GT: Serum Cortisol. Medscape Reference. Drugs, Diseases & Procedures.
- 39 Updated: Mar 11, 2014. Available from:
- 40 http://emedicine.medscape.com/artivle/2088826-overview. [資料 (Medscape)] 追

1 記：内因性コルチゾール②

2 T. Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, Donovan K, Middleton E Jr, Ferry JJ, et al:
3 Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and
4 pharmacodynamics. Clinical pharmacology and therapeutics, 1993 Oct; 54(4): 402-
5 414. [Lew et al., 1993] 追記：内因性コルチゾール抑制

6