

平成 28 年 3 月 2 日

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋 殿

動物用医薬品専門調査会
座長 青山 博昭

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 26 年 3 月 20 日付け厚生労働省発食安 0320 第 11 号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたプレドニゾロンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

プレドニゾロン

2016年3月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験	7
(2) 薬物動態試験（ラット、ウサギ及びイヌ）	7
(3) 薬物動態試験（牛）	8
(4) 薬物動態試験（馬）	8
(5) 薬物動態試験（豚）	10
(6) 薬物動態試験（ヒト）	11
2. 残留試験	13
(1) 残留試験（牛、乳）	13
(2) 残留試験（豚）	14
(3) 残留試験（馬）	14
(4) 残留マーカ	15
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	16
5. 亜急性毒性試験	16
(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〉	16
(2) 6週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）〈参考資料〉	16
(3) 亜急性毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）〈参考資料〉	17
(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〉	17
6. 慢性毒性及び発がん性試験	17
(1) 18か月間発がん性試験（ラット）〈参考資料〉	17

(2) プレドニゾロンの発がん性について	18
(3) プレドニゾンの発がん性について	18
7. 生殖発生毒性試験	20
(1) 生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	20
(2) 生殖発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	20
(3) 発生毒性試験（ラット）	20
(4) 発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	21
(5) 発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料＞	21
(6) 発生毒性試験（ハムスター、筋肉内投与）＜参考資料＞	21
(7) 発生毒性に関する知見（ヒト）	21
8. その他の試験	22
(1) 抗体産生能に及ぼす影響に関する知見（イヌ）	22
(2) 薬理作用について	23
9. ヒトにおける知見	24
(1) 内因性コルチゾールへの影響	24
(2) 忍容性と副作用について	26
10. 微生物学的影響に関する試験	26
III. 国際機関等の評価	28
1. EMA（EMEA）の評価	28
IV. 食品健康影響評価	29
・表 14 EMEA（EMA）における各種試験の無影響量	31
・別紙 1：代謝物名称及び略称	33
・別紙 2：検査値等略称	34
・参照	35

<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
2016年 1月 26日 第592回食品安全委員会（報告）
2016年 1月 27日 から2月25日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年 3月 2日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(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

<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	

要 約

ステロイド系消炎剤である「プレドニゾン」(CAS No. 50-24-8) について、EMA (EMEA) 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。

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 vivo* 試験の結果はいずれも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なる遺伝毒性はないと考えられた。したがって、プレドニゾンの一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、プレドニゾンの投与による影響は、白血球数 (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であった。

プレドニゾンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、胚吸収率の増加、胎児体重の減少が認められた。催奇形性は認められなかった。

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、無毒性量 (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 日間又は 151 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、一日摂取許容量 (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最小毒性量 (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、プレドニゾンと同様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。

安全係数としては、①LOAEL であり、この投与量で雄にグルココルチコイド作用に基づく影響が明確にみられていること、また、②雌では NOAEL が得られていること、及び③グルココルチコイド (コルチゾール) は生体内に一定の濃度で存在しており、内因性グルココルチコイドと外因性グルココルチコイドの活性の差を考慮しても 10 を超えた追加の係数は不要と考えられることから、10 を追加することが適切と判断した。

以上のことから、マウスを用いたプレドニゾンの 18 か月間発がん性試験における LOAEL の 0.25 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、プレドニゾンの ADI を 0.00025 mg/kg 体重/日 (0.25 µg/kg 体重/日) と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

ステロイド系消炎剤

2. 有効成分の一般名

和名：プレドニゾロン

英名：Prednisolone

3. 化学名

CAS (No. 50-24-8)

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

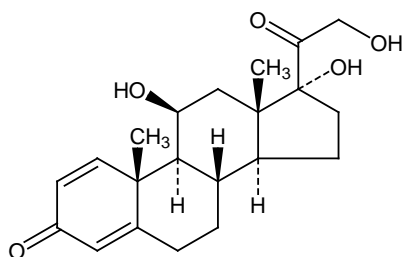
4. 分子式

C₂₁H₂₈O₅

5. 分子量

360.44

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

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モン剤である。(参照 3~5) 1955年に米国シェリング社(現米国メルク社)により開発された。グルココルチコイド受容体(GR)にリガンドとして結合し、炎症反応、免疫系、糖新生等に関与するタンパク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、血糖上昇作用等を示す。(参照 5)

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び慢性肺気腫における炎症(inflammation in heaves-affected horses)の軽減を目的とした注射剤が用いられる。ヒト用医薬品としては、プレドニゾロン並びにその酢酸、カプロン酸、ピバル酸、スルホ安息香酸、コハク酸及びリン酸のエステル体の注射剤が用いられている。(参照 3、6)

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、

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) 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射剤が承認されている。(参照 4、8、9)

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)

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)

II. 安全性に係る知見の概要

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に、プレドニゾロンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～43）

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。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験

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

(2) 薬物動態試験（ラット、ウサギ及びイヌ）

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 3 匹）に[6,7-³H]標識プレドニゾロン又は[6,7-³H]標識プレドニゾロン酢酸エステルを静脈内又は筋肉内投与（いずれも体重当たりの投与量不明）し、血清中の放射活性が測定された。

プレドニゾロン静脈内投与時の $T_{1/2}$ 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、プレドニゾロン酢酸エステル静脈内投与時の $T_{1/2}$ は、ラットで 100 分、ウサギで 83 及び 105 分、イヌ 90 分であり、プレドニゾロン投与時より消失速度が比較的遅かった。

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

ラット（Wistar 系、雄 3 匹/時点）に[6,7-³H]標識プレドニゾロン又は[6,7-³H]標識プレドニゾロ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 時間後の組織中放射活性が燃焼法により測定された。

プレドニゾロン及びプレドニゾロン酢酸エステル投与時の組織中濃度を表 1 に示した。プレドニゾロン投与時では、投与 24 時間後で肝臓及び腎臓を除いて大部分が消失し、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。脂肪への取り込みは少なく筋肉より低値であった。プレドニゾロン酢酸エステル投与時では、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、プレドニゾロン投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なった。（参照 10）

表 1 ラットにおける標識プレドニゾロン又はプレドニゾロン酢酸エステル
筋肉内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] 標識プレドニゾロン	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] 標識プレドニゾロン酢酸エステル	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) 薬物動態試験 (牛)

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 乳房に 11 mg/乳房、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 ng/mL)。

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 2.35~4.56%、プレドニゾンが 0.26~0.46% であった。(参照 3)

(4) 薬物動態試験 (馬)

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 日間経口投与 (1 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。

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 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、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 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。(参照 6)

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

プレドニゾロン (錠剤及び液剤) の経口投与群では、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 プレドニゾロン: 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。

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 分以内にみられた。

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ロンは検出されなかった。

2.2 mg/kg 体重の用量のプレドニゾロン投与時における錠剤及び液剤のバイオアベイラビリティは、それぞれ 65%（±5.1）及び 56%（±14.4）であった。T_{max}は、投与後 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）

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 日に尿を採取した。

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 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}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 2.72 µg・hr/mL であった。（参照 6）

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、血漿中のプレドニゾロン濃度が測定された。

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。

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 0.5~0.9 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 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）

馬（品種及び性別不明、6 頭）にデキサメタゾン、デキ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。

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 ±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

内投与時よりもやや長かった (132.9±25.63 分)。(参照 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)、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-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)

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) して得られたバイオアベイラビリティは約 100%であった。(参照 3)

(5) 薬物動態試験 (豚)

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 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 により測定した。

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 に示した。血清中濃度の最大値は、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、溶解剤では投与 6~12 時間後であった。(参照 11)

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度 (ng/mL)

時間 (hr)	各個体					
	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ロ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ロン及びプレドニゾロンリン酸エステルの濃度 (ng/mL)

時間 (hr)	測定対象	各個体 ⁵				
		E	F	I	J	K
0	プレドニゾロン	6.1	ND	14.8	26.3	16.2
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	ND	ND	ND	2.7
10分	プレドニゾロン	962	2,210	1,850	1,220	1,260
	プレドニゾロンリン酸エステル	42.9	12.5	925	763	747
20分	プレドニゾロン	1,180	1,660	1,440	1,120	1,040
	プレドニゾロンリン酸エステル	18.7	15.8	388	329	288
30分	プレドニゾロン	1,000	1,680	2,010	886	812
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	21.8	199	236	65.2
1	プレドニゾロン	814	800	1,080	852	792
	プレドニゾロンリン酸エステル	9.7	15.7	60.2	137	122
2	プレドニゾロン	253	279	240.7	305	287
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	9.9	4.5	ND	ND
6	プレドニゾロン	ND	ND	12.9	18.6	ND
	プレドニゾロンリン酸エステル	6.3	ND	6.0	ND	ND
12	プレドニゾロン	14.9	26.9	ND	30.7	25.3
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	ND	ND	ND	ND
24	プレドニゾロン	20.8	39.9	17.2	51.3	33.4
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	ND	4.2	ND	ND
48	プレドニゾロン	28.6	21.6	17.5	50.5	36.1
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	8.1	2.6	ND	ND
72	プレドニゾロン	11.2	15.2	ND	40.7	23.4
	プレドニゾロンリン酸エステル	8.2	7.2	1.3	ND	ND

(6) 薬物動態試験 (ヒト)

① 吸収

プレドニゾロ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。プレドニゾロンの経口投与 (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)

プレドニゾロ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)

プレドニゾロ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

⁵ 各個体の記号について、表 2 と重複するが参照した資料のとおり記載した。

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、用量依存的に増加した。プレドニゾロ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拮抗を示した。(参照 3)

健常成人(性別及び人数不明)へのプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの筋肉内投与(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、その後急速に減少した。半減期は約30分であった。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは血中で徐々にプレドニゾロンに転換された。血中のプレドニゾロン濃度はプレドニゾロ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であった。(参照 4)

空腹時の健常成人(性別不明、20人)へのプレドニゾロンリン酸エステルナトリウムの注腸単回投与(20 mg/回)時における血漿プレドニゾロンの薬物動態パラメーターは、 C_{max} が168.110±46.072 ng/mL、 AUC_{0-24} が1,022.88±347.58 ng·hr/mL、 T_{max} が2.1±0.6時間、 $T_{1/2}$ が2.46±0.26時間であった。(参照 4)

理想体重⁶の133%を超える肥満男性(8名、身長:179±6 cm、体重:121±20 kg、推定BMI⁷:37.8)と109%を超えない正常な体重の男性(4名、身長:174±4 cm、体重:72±7 kg、推定BMI:23.8)にプレドニゾロンリン酸エステルナトリウムを5分かけて静脈内投与(プレドニゾロンとして33 mg)し、薬物動態パラメーターが検討された。

各群における総プレドニゾロン又は遊離プレドニゾロンのそれぞれの薬物動態パラメーターを表4に示した。(参照 12)

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

総プレドニゾロン	AUC (ng·hr/mL)	CL (mL/hr)	V_{ss} (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)
肥満男性	3,326±938	11.10±1.90	44.1±10.6	3.2±0.3
正常体重男性	4,062±462	8.25±0.92*	36.7±7.9*	3.5±0.2
遊離プレドニゾロン	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±67*	46.5±4.3*	122.2±24.0*	2.2±0.3

* : p<0.05

② 分布

授乳している女性(7例)への³H標識プレドニゾロンの経口投与(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。

⁶ 参照 12 の資料によれば、理想体重は110 lb±5 lb/in above or below 5 ft とされている。肥満男性では74±6 kg、正常体重男性では72±4 kgになる。

⁷ 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。

(参照 3)

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、20 β -ジヒドロプレドニゾロン、20 β -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)

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 6 β -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)

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)

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。

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)

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。

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ロン残留濃度は、HPLC 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) 未満であった。(参照 3)

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 分房に 24 時間毎に 2 回) し、残留濃度が測定された。

初回投与後の 1 回目の搾乳 (投与分房からの搾乳) 時のプレドニゾロン残留濃度は、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 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

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)

(2) 残留試験(豚)

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、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ロン濃度がLC-MSにより測定された。

投与部位筋肉では投与10日後の4例中1例にプレドニゾロンが検出された(0.34 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13)

(3) 残留試験(馬)

馬(サラブレッド、雄4頭、セン⁸5頭及び雌4頭の計13頭)にプレドニゾロンを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、肝臓、小腸及び投与部位直下筋肉中のプレドニゾロン濃度がLC-MS/MSを用いて測定された。

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、全例において定量限界(0.2 ng/g)未満であった。

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。

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日後には、全例において定量限界(0.2 ng/g)未満であった。

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日後には、全例において定量限界(0.2 ng/g)未満であった。(参照14)

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ロン濃度が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)

健康な馬(品種及び性別不明、4頭/時点)にプレドニゾロン(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ロン濃度が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

⁸ 去勢馬を指す。

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)

(4) 残留マーカー

プレドニゾロ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。プレドニゾロンは、ヒト及び適用動物において非活性化化合物に代謝されることが報告されていることから、EMEA 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、プレドニゾロンを残留マーカーとしている。(参照 3)

3. 遺伝毒性試験

プレドニゾロ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、並びに健常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、プレドニゾロ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、プレドニゾロ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)

表 5 プレドニゾロンの *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

表 6 プレドニゾロンの *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

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
----------------	---------	-------	----------------------	----

4. 急性毒性試験

プレドニゾロンの LD₅₀を表 8 に示した。(参照 3、10)

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

表 8 プレドニゾロンの 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)

*: プレドニゾロン酢酸エステル

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) <参考資料⁹>

ラット (SD 系、性別及び匹数不明) にプレドニゾロンを 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、軽度から中等度の骨髄細胞の減少が認められた。

EMA 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減少がみられたことから、無作用量 (NOEL) を設定していない。(参照 3)

(2) 6 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料¹⁰>

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 体重/日) し、6 週間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、体重増加量の減少が認められた。

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。

用量依存的な尿量の増加、平均尿中 Na 及び K 濃度の上昇並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、尿検査項目に影響が認められた。

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副腎皮質の萎縮が認められた。(参照 3、10)

EMA 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、

⁹ 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。

¹⁰ 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。

NOEL を設定していない。(参照 3)

(3) 亜急性毒性試験 (ウサギ、筋肉内投与) <参考資料¹¹>

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

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。

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としている。(参照 3)

(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¹²>

モルモット (品種、性別及び匹数不明) にプレドニゾロン酢酸エステルを筋肉内投与 (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。

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。

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)。(参照 3)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 18 か月間発がん性試験 (ラット) <参考資料¹³>

ラット (SD 系、雌 30 匹/群) を用いて、プレドニムスチン (クロラムブシル¹⁴の等量プレドニゾロンエステル) を 12 mg/kg 体重/日の用量で、プレドニゾロン若しくはクロラムブシルをそれぞれの単剤として 3 mg/kg 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。プレドニゾロン単剤は 0 又は 3 mg/kg 体重の用量で月に 1、2、4.5 及び 9 回、経口投与された。

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 種類の異なる腫瘍の増加がみられた。プレドニゾロン単剤により、いずれのタイプの腫瘍の増加も認められなかった。(参照 3、15、16)

EMEA は、メチルプレドニゾロンの評価書において、プレドニゾロンの発がん性試験の結果が陰性であるとの判断をしている。(参照 17、18)

¹¹ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

¹² 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。

¹³ 雌のみであり、1 用量の設定であり、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。

¹⁴ 抗がん剤

(2) プレドニゾロンの発がん性について<参考資料¹⁵>

IARCにおいて、プレドニゾロンは発がんリスクの分類がなされていない。

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に関する試験結果が限られているとして、クラス 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類されている。（参照 19）

また、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、長年の使用における副作用には、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。（参照 8、9）

以上のこと [II.6. (1)及び(2)] から、プレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

(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¹⁶>

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。（参照 20）

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)、乳 腺 ^b (1)	23~100%
	雌	11、22	16/18	5/16	乳腺 ^b (8)、下垂 体(5)、副腎(2)、 肝臓(1)	100%
マウス	雄	6、12 ^a	4/19	2/4	リンパ肉腫(2)、 肺(2)	34%
	雌	6、25 ^a	8/27	4/8	肺(4)、子宮(2)	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 プレドニゾロ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。

¹⁶ 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

② 18 か月間発がん性試験（マウス）

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）を 18 か月間混餌投与し、発がん性試験が実施された。

生存率は、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌でそれぞれ 80～94%及び 74～82%であったのに対し、5.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌でそれぞれ 44%及び 52%であった。高用量投与群における死亡は、感染症によるものが主であった。投与に関連した毒性徴候として、脱毛及び微生物感染症の増加がみられた。1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の多くの動物に粗毛又は脱毛がみられた。5.0 mg/kg 体重/日投与群では角膜炎や前部ぶどう膜炎による眼の膿瘍や混濁がみられ、雄では包皮腺の水腫がみられた。

成長抑制が雄では雌よりも低い用量でみられ、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まだった。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及び卵巣嚢胞の頻度の減少によるものであった（用量不明）。

非腫瘍性病変として、涙腺、肝臓、膵臓、唾液腺、胃及び膀胱に多単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。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の空胞の増加、全ての投与群の雄で精巣の小型化と精細管の変性の僅かな増加、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の脆弱化・破裂に伴う血胸の増加がみられた。

腫瘍性病変として、統計学的に有意な増加は、雌の乳腺のがん/腺がんだけであった。実施された雌の腫瘍の傾向検定の多重度に対し補正すると、傾向は有意ではなくなった。（参照 21）

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質の萎縮及び変性がみられたことから、雄では無毒性量（NOAEL）を設定できず、最小毒性量（LOAEL）を 0.25 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かった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁷⁾＞

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、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日に安楽死処置して、子宮内容物を検査した。

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。

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った。

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

(2) 生殖発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁸⁾＞

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、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実施された。

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。

催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。

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、投与の影響は認められなかった。（参照3）

(3) 発生毒性試験（ラット）

ラット（SD系、雌27～29匹/群）にプレドニロンを経口投与（0、3、30、100又は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群設定された。投与を妊娠6～15日に行った。

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。

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）が認められた。

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）

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、

¹⁷⁾ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

¹⁸⁾ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

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 3 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

(4) 発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁹⁾＞

ラット（SD 系、雌、匹数不明）にプレドニゾロン又はその他の副腎皮質ステロイド剤（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 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 日に実施した。

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が認められた。

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していた。プレドニゾロンの口蓋裂誘発作用に関する ED₅₀値は、デキサメタゾンの 1/20（原文：5%）であった。（参照 22）

(5) 発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料²⁰⁾＞

ウサギ（品種不明、雌 2～6 匹/群）にプレドニゾロンを筋肉内投与（1～8 mg/匹/日）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。本試験は僅かな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 年時点）のガイドラインに準拠していない。

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ったが、1.5～8 mg/匹/日²¹⁾の投与では吸収胚及び口蓋裂が認められた。（参照 3、10）

(6) 発生毒性試験（ハムスター、筋肉内投与）＜参考資料²²⁾＞

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

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、投与による影響は認められなかった。（参照 3）

(7) 発生毒性に関する知見（ヒト）

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 人に対するプレドニゾロンの投与により産まれた出産児は正常であった。

妊娠中にプレドニゾロン 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

¹⁹⁾ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

²⁰⁾ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

²¹⁾ 参照 10 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。

²²⁾ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

²³⁾ 最低投与量は記載がなく不明である。

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 3）

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、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れた母親から生まれる子の口唇・口蓋裂の発生リスクが上昇する（無処置群と処置群における口唇・口蓋裂発生頻度のオッズ比は 1.7～6.55 であった）可能性を示唆しているが（参照 23～26）、リスクの上昇は検出されなかったとの報告もあり（参照 27）、未だ確定的な判断は下されていない。

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いない。しかし、GR がマウスの間葉細胞や上皮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と考えられている。（参照 28）また、生理的濃度（ 10^{-9} mol/L）のグルココルチコイドは、DNA 合成を促進し、ヒト及びマウスの口蓋間葉細胞の成長を刺激する。したがって、単独で、又は他のホルモン若しくは増殖因子との相互作用を介してのいずれかで、グルココルチコイド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が重要である。（参照 29）

8. その他の試験

(1) 抗体産生能に及ぼす影響に関する知見（イヌ）

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、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。

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。10 mg/kg 体重/回投与群において、抗体産生が遅延した。

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、変化は認められなかった。

EMEA は、*ex vivo*²⁴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 は設定できなかったが、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を示したと報告している。（参照 3）

²⁴ 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。

(2) 薬理作用について

① 他のグルココルチコイドとの比較

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 5)

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、長時間作用型のデキサメタゾンより短い、中時間作用型である。プレドニゾロンの糖新生能は、コルチゾールの 400%、デキサメタゾンの 13%である。ミネラルコルチコイド活性はほとんど有していない。(参照 3)

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を測定の前 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、各剤の内因性コルチコステロン抑制作用を比較した。

ベースラインとなる内因性コルチコステロン濃度は 997 \pm 182 ng/dL、コルチゾール濃度は 17,000 \pm 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、デキサメタゾン 17 であった。(参照 30)

マウス乳がんウイルス (Mouse mammary tumor virus (MMTV)) のプロモーターを形質導入した 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、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 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。

コルチゾールのアゴニスト活性を 1 とすると、プレドニゾンは 9、デキサメタゾンは 18 であった。(参照 31)

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に必要なメチルプレドニゾン、プレドニリデン、デキサメタゾン、プレドニゾン又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響の相対的力価が検討された。

メチルプレドニゾンを 1 とすると、力価の高い順から、プレドニリデンは 3.0、デキサメタゾンは 1.2、プレドニゾンは 0.4、ベタメタゾンは 0.2 であった。(参照 32)

コルチゾールの各薬理作用に対する代表的コルチコステロイドの力価の換算値を表 11 に示した。(参照 5、33)

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

a : グルココルチコイド（グルコース代謝に対する作用、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）

② チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について

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 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（TAT）活性を測定した。

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。

EMEA は NOEL を 20 µg/kg 体重と設定している。（参照 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 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。

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、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 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いる。（参照 34～38）

9. ヒトにおける知見

(1) 内因性コルチゾールへの影響

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：100～790 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）であった。（参照 39）

コルチゾールは、主要な副腎皮質ホルモンで、グルコース代謝やストレスに対する反

応において中心的な役割を果たしている。コルチゾール産生は、視床下部のコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) に応答して、下垂体から分泌される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) によって調節される。一方、血清コルチゾールは、CRH 及び ACTH の両方の産生を阻害する (負のフィードバック機構)。この自己調節システムがコルチゾール産生を適切な濃度に制御している。CRH、ACTH 及びコルチゾールの相互調整機構は、生体において副腎皮質ホルモンを一定の濃度に保つ働きを持つ一つの内分泌系とみなされ、視床下部-下垂体-副腎軸と呼ばれている。

血清コルチゾール濃度の参照範囲を表 12 に示した。コルチゾールの変換係数は 27.59 であった。 $\mu\text{g/dL}$ 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 $\mu\text{g/dL}$ に変換するには変換係数で除す。(参照 40)

表 12 血清中コルチゾール濃度の参照範囲

時間帯	血漿中濃度 ($\mu\text{g/dL}$)
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 IC_{50} 値は、 $10.26 \pm 3.83 \text{ ng/mL}$ であり、ヒトへの用量として約 2,160 $\mu\text{g/日}$ (投与経路不明) に相当する。(参照 3)

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 13 に示した。血漿中コルチゾールを 50%抑制する血漿中メチルプレドニゾン濃度 (IC_{50}) 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 IC_{50} 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、 IC_{50} は $0.98 \pm 0.45 \text{ ng/mL}$ となり、女性よりも 9 倍大きいままだった。(参照 41)

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 ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	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%抑制する血漿中メチルプレドニゾン濃度、

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/日が用いられている。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ものと同様であり、急性の副腎機能不全、食欲亢進、肥満及び満月様顔貌が報告されている。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る。(参照 3)

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%の患者について平均 12 年以上にわたりフォローアップ調査を実施し、生存率や発がん率等が検討された。

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を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、プレドニゾン投与された患者の発がん率は 11%、プレドニゾン投与されていない患者の発がん率は 20%であった。(参照 42、43)

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、小児発育抑制等が報告されている。(参照 5)

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、副腎皮質機能不全、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、消化管出血、ミオパチー、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞等である。(参照 8、9)

10. 微生物学的影響に関する試験

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止濃度 (MIC) を測定した。

全ての MIC 値は 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。プレドニゾロンは抗菌活性を有しないと EMEA は判断している。(参照 3)

III. 国際機関等の評価

1. EMA (EMEA) の評価

EMEA は 1999 年にプレドニゾロンの評価を実施している。

EMEA は、ラットを用いた薬理試験で認められた 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、プレドニゾ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 は設定できなかつたが、得られた毒性学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 mg/kg 体重/日であり、設定した薬理学的 ADI の 0.0002 mg/kg 体重/日とは 15,000 倍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)

EMA は、2012 年にプレドニゾロンについて、馬の最大残留基準値の検討を行ったが、ADI を変更していない。(参照 6)

IV. 食品健康影響評価

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ロンの吸収率は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。プレドニゾロンは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、20 β -ジヒドロプレドニゾン、20 β -ジヒドロプレドニゾン等が報告されている。

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4日後以降の組織中プレドニゾロン濃度は定量限界（最も高いもので腎臓の2.41 ng/g）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 ng/gが検出された。

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 vivo* 試験の結果はいずれも陰性であったことから、プレドニゾロンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。したがって、プレドニゾロンのADIを設定することは可能であると判断された。

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であり、いずれもプレドニゾロンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。

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、プレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、胚吸収率の増加、胎児体重の減少が認められた。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おいて、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/日（約360 μ g/kg 体重/日）では認められなかった。

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。

プレドニゾロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた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日間又は151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 はプレドニゾロンの 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 であり、この投与量で雄にグルココルチコイド作用に基づく影響が明確にみられていること、また、②雌では NOAEL が得られていること、及び③グルココルチコイド（コルチゾール）は生体内に一定の濃度で存在しており、内因性グルココルチコイドと外因性グルココルチコイドの活性の差を考慮しても 10 を超えた追加の係数は不要と考えられることから、安全係数として 10 を追加することが適切と判断した。

これらのことから、プレドニゾロンの 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切であると考えられた。

以上より、プレドニゾロ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することが適切と考えられる。

プレドニゾン 0.00025 mg/kg 体重/日

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ととする。

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：骨髓細胞減少
	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/匹/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

— : 設定せず

<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ロン	11β,17,20β,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3-one
6β-ヒドロキシプレドニゾロン	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
コルチゾール	11β,17,21-trihydroxypregna-4-ene-3,20-diene

<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
AUC	薬物濃度曲線下面積
BMI	Body Mass Index
cAMP	環状アデノシンーリン酸
CHO 細胞	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 (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	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
HSD	ヒドロキシステロイド脱水素酵素
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	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MR	ミネラルコルチコイド受容体
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
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

<参照>

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（平成17年11月29日付厚生労働省告示第499号）。
2. The Merck Index, 15th Ed., 2013.
3. EMEA: PREDNISOLONE (as free alcohol), Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 1999.
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.
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, 2003年.
6. EMA: Prednisolone. European public MRL assessment report (EPMAR), 2013.
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.
8. 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（第21版）.
9. 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、水溶性プレドニン® 20 mg、水溶性プレドニン® 50 mg”, 2015年3月改訂（第14版）.
10. 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（非公開）.
11. 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、ページ数記載なし、資料名不明）（非公開）.
12. Milsap RL, Plaisance KI, Jusko WJ: Prednisolone disposition in obese men. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 1984 Dec; 36(6): 824-831.
13. 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）の豚における残留性試験, 試験報告書, 2010; 1-34（非公開）.
14. 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）.
15. Berger MR, Habs M, Schmähl D: Comparative carcinogenic activity of prednimustine, chlorambucil, prednisolone and chlorambucil plus prednisolone in Sprague-Dawley rats. *Archiv für Geschwulstforschung*, 1985; 55(6):429-442.
16. Berger MR, Habs M, Schmähl D: Long-term toxicology effects of prednimustine in comparison with chlorambucil, prednisolone, and chlorambucil plus prednisolone in Sprague-Dawley rats. *Seminars in Oncology*, 1986 Mar; 13(1 Suppl 1): 8-13.
17. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1999.
18. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2001.
19. IARC: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-113, 2015; 1-16.
20. Weisburger EK: Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer

- chemotherapeutic agents. *Cancer*, 1977 Oct; 40(4 Suppl): 1935-1949.
21. Dillberger JE, Cronin NS, Carr GJ: Prednisone is not a mouse carcinogen. *Toxicologic Pathology*, 1992; 20(1): 18-26.
 22. Watanabe C, Yasuo ISHIZUKA Y, Tetsuji NAGAO T: Palatal Slit and Cleft Palate in Rats Treated with Glucocorticoids II. Comparative Teratogenicity of Prednisolone, Triamcinolone Acetonide and Hydrocortisone. *Congenital Anomalies*, 1995 Mar; 35(1): 133–140.
 23. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML: Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*, 1998 Jul; 58(1): 2-5.
 24. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 2000 Dec; 62(6): 385-392.
 25. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al: First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 2003 Dec; 67(12): 968-970.
 26. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ: Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2007 Dec;197(6):585.e1-7.
 27. Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*, 1997 Nov; 56(5): 335-340.
 28. Abbott BD, McNabb FM, Lau C: Glucocorticoid receptor expression during the development of the embryonic mouse secondary palate. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*, 1994 Apr-Jun; 14(2): 87-96.
 29. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al: Use of Glucocorticoids in Pregnancy, 2010 Nov; 16(32): 3616-3637.
 30. Meikle AW, Tyler FH: Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *American Journal of Medicine*, 1977 Aug; 63(2): 200-207.
 31. Tanaka H, Hirano F, Nomura Y, Miura T, Makino Y, Fukawa E, et al: Relative glucocorticoid potency revisited. *Rheumatology international*, 1994; 14(1): 9-12.
 32. Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochemical Pharmacology*, 1999 Jul 15; 58(2): 363-368.
 33. Adrenal Cortical Steroids. In *Drug Facts and Comparisons*. 5th ed. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.: 122-128, 1997.
 34. Lin ECC, Knox WE: Adaptation of the rat liver tyrosine- α -ketoglutarate transaminase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1957 Octo; 26(1): 85-88.
 35. Watts LM, Manchem VP, Leedom TA, Rivard AL, McKay RA, Bao D, et al.: Reduction of Hepatic and Adipose Tissue Glucocorticoid Receptor Expression With

- Antisense Oligonucleotides Improves Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Diabetic Rodents Without Causing Systemic Glucocorticoid Antagonism. *Diabetes*, 2005; 54(6): 1846-1853.
36. Pittner RA, Fears R, Brindley DN: Effects of cyclic AMP, glucocorticoids and insulin on the activities of phosphatidate phosphohydrolase, tyrosine aminotransferase and glycerol kinase in isolated rat hepatocytes in relation to the control of triglycerol synthesis and gluconeogenesis. *The Biochemical Journal*, 1985; 225(2): 455-462.
 37. Schmid E, Schmid W, Jantzen M, Mayer D, Jastorff B, Schütz G: Transcription activation of the tyrosine aminotransferase gene by glucocorticoids and cAMP in primary hepatocytes. *European journal of biochemistry/ FEBS.*, 1987 Jun 15; 165(3): 499-506.
 38. S Hashimoto, W Schmid, G Schütz: Transcriptional activation of the rat liver tyrosine aminotransferase gene by cAMP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1984 Nov; 81(21): 6637-6641.
 39. McWhinney BC, Briscoe SE, Ungerer JP, Pretorius CJ: Measurement of cortisol, cortisone, prednisolone, dexamethasone and 11-deoxycortisol with ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application for plasma, plasma ultrafiltrate, urine and saliva in a routine laboratory. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 2010 Oct 15; 878(28): 2863-2869.
 40. Griffing GT: Serum Cortisol. *Medscape Reference. Drugs, Diseases & Procedures*. Updated: Mar 11, 2014. Available from: <http://emedicine.medscape.com/artivle/2088826-overview>.
 41. Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, Donovan K, Middleton E Jr, Ferry JJ, et al: Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 1993 Oct; 54(4): 402-414.
 42. IARC: IARC Summaries and Evaluations, PREDNISONONE (Group3), IARC Summary and Evaluation, 1987; S7, 326-330
 43. Fries JF, Bloch D, Spitz P, Mitchell DM: Cancer in rheumatoid arthritis: a prospective long-term study of mortality. *The American journal of medicine*, 1985 Jan 21; 78(1A): 56-59.

動物用医薬品（プレドニゾロン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成28年1月27日～平成28年2月25日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 動物用医薬品「プレドニゾロン」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

動物用医薬品「プレドニゾン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 598 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 592 回会合資料 (変更前)
P.2 L↑4	表 <u>14</u>	表 <u>13</u>
P.4 L↓5	(中略) 残留 (牛、豚及び馬) 、 <u>遺伝毒性</u> (以下略)	(中略) 残留 (牛、豚及び馬) <u>遺伝毒性</u> (以下略)
P.4 L↓20	(中略) <u>63 日間</u> 又は <u>151 日間</u> 亜急性毒性試験で (以下略)	(中略) <u>63 日</u> 又は <u>151 日間</u> 亜急性毒性試験で (以下略)
P.9 L↑1	(中略) <u>バイオアベイラビリティ</u> は $91.9 \pm 7.98\%$ であった。	(中略) <u>バイオアベイラリティ</u> は $91.9 \pm 7.98\%$ であった。
P.11 L↓3	(中略) 測定時間と推測される。)	(中略) 測定時間と推測される。
P.21 L↓13	(中略) <u>デキサメタゾン</u> の 1/20 (原文 : 5%) であった。	(中略) <u>デキサメサゾン</u> の 1/20 (原文 : 5%) であった。
P.21 L↓18	<u>本試験は僅かな</u> パラメーターについて報告されており、(以下略)	<u>本試験はわずかな</u> パラメーターについて報告されており、(以下略)
P.22 L↓8	(中略) 口唇・口蓋裂の発生リスクが <u>上昇する</u> (以下略)	(中略) 口唇・口蓋裂の発生リスクが <u>僅かに上昇する</u> (以下略)
P.23 L↓11	(中略) 長時間作用型の <u>デキサメタゾン</u> より短い、中時間作用型である。	(中略) 長時間作用型の <u>デキサメサゾン</u> より短い、中時間作用型である。
P.23 L↓12	(中略) <u>デキサメタゾン</u> の 13% である。	(中略) <u>デキサメサゾン</u> の 13% である。
P.23 L↑2	(中略) <u>コルチコステロイド</u> の力価の換算値を表 11 に示した。	(中略) <u>コルチステロイド</u> の力価の換算値を表 11 に示した。

P.25 L↓10	(中略) nmol/L から $\mu\text{g/dL}$ に変換するには変換係数で除す。	(中略) nmol/L から $\mu\text{g/dL}$ に変換するには換算係数で除す。		
P.29 L↑3	(中略) 63 日間又は 151 日間亜急性毒性試験で (以下略)	(中略) 63 日又は 151 日間亜急性毒性試験で (以下略)		
P.31 表 14	ウサギ 発生毒性 1.5~8 mg/匹/日 (筋肉内投与) 口蓋裂 (1 mg/匹/日 では誘導されなかった)	ウサギ 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)		
P.34 別紙 2	略称等	名称	略称等	名称
	<u>CHO 細胞</u>	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	<u>CHO</u>	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
	<u>LC-MS/MS</u>	液体クロマトグラフ・タンデム質量分析法	<u>LC/MS/MS</u>	液体クロマトグラフ・タンデム質量分析法

※ P ; ページ数、L↓ ; 当該ページの上から数えた行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数