

(案)

動物用医薬品評価書

デキサメタゾン

2017年2月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

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

1	(4) 1 か月間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	28
2	(5) 5 日～6 週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	28
3	(6) 6 週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	28
4	(7) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	28
5	(8) 181～185 日間亜急性毒性試験（ラット）	29
6	(9) 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	29
7	(10) 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ）〈参考資料〉	30
8	(11) 6 週間亜急性毒性試験（イヌ）〈参考資料〉	30
9	(12) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）〈参考資料〉	30
10	(13) 26 週間亜急性毒性試験（イヌ）	31
11	(14) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）〈参考資料〉	31
12	6. 慢性毒性及び発がん性試験	31
13	7. 生殖発生毒性試験	32
14	(1) 発生毒性試験（マウス）①〈参考資料〉	32
15	(2) 発生毒性試験（マウス）②〈参考資料〉	32
16	(3) 発生毒性試験（ラット）①〈参考資料〉	32
17	(4) 発生毒性試験（ラット）②	33
18	(5) 発生毒性試験（ラット）③〈参考資料〉	34
19	(6) 発生毒性試験（ラット）④〈参考資料〉	34
20	(7) 発生毒性試験（ラット）⑤〈参考資料〉	34
21	(8) 発生毒性試験（ラット）⑥	35
22	(9) 発生毒性試験（ウサギ）①〈参考資料〉	36
23	(10) 発生毒性試験（ウサギ）②〈参考資料〉	36
24	(11) 発生毒性試験（ウサギ）③〈参考資料〉	36
25	8. その他の試験	36
26	(1) 内分泌毒性に関する試験（ラット）	36
27	(2) チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について	37
28	(3) 免疫反応に関する試験（マウス）	38
29	9. 薬理作用について	38
30	10. ヒトにおける知見	39
31		
32	III. 国際機関等における評価	40
33	1. JECFA の評価	40
34	2. EMEA の評価	40
35		
36	IV. 食品健康影響評価	41
37		
38	・表 26 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験	
39	の無毒性量等の比較	43
40	・別紙：検査値等略称	45

1	・ 参照	46
2		
3		
4		

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）

2013 年 1 月 30 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 0130 第 13 号）、関係資料の接受

2013 年 2 月 4 日 第 462 回食品安全委員会（要請事項説明）

2017 年 2 月 22 日 第 199 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

(2017 年 1 月 6 日まで)

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

(2017 年 1 月 7 日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本 茂貴
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>

(2016 年 4 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

島田 美樹
須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹
能美 健彦
舞田 正志

宮田 昌明
吉田 和生
吉田 敏則
渡邊 敏明

6

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

要 約

合成副腎皮質ホルモンである「デキサメタゾン」(CAS No. 50-02-2) について、JECFA 及び EMEA 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、ウサギ、イヌ、牛、豚、馬及びヒト）、残留（牛、豚及び馬）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット及びモルモット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性（マウス、ラット及びウサギ）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 合成副腎皮質ホルモン

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：デキサメタゾン

7 英名：Dexamethasone

9 3. 化学名

10 IUPAC

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

14 CAS (No. 50-02-2)

15 英名：(11β, 16α)-9-Fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-diene-3,20-
16 dione

17

18 (参考)

エステル体	CAS No.
21-Acetate (デキサメタゾン酢酸エステル)	55812-90-3 (無水 1177-87-3)
21-Phosphate disodium salt (デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム)	2392-39-4
21-Isonicotinate (デキサメタゾンイソニコチン酸エステル)	2265-64-7
17,21-Dipropionate (デキサメタゾンジプロピオン酸エステル)	55541-30-5
デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム	3936-02-5

19

20 4. 分子式

21 $C_{22}H_{29}FO_5$

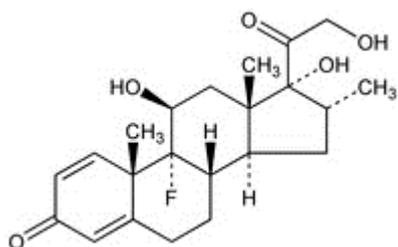
22

23 5. 分子量

24 392.461

25

26 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

27

1 7. 使用目的及び使用状況

2 デキサメタゾンは、1958 年に開発された合成副腎皮質ホルモンで、糖質コルチコイド
3 であるヒドロ~~キシ~~コルチゾン（コルチゾール）の合成類縁体である。（参照 3、4、5、6）
4 [EMA (1)-1, (2)-1, (3)-1] [局方解説書]

【石川専門委員】 和名で書くのであれば、ヒドロコルチゾンの方がわかりやすいと思います。

5
6 ~~デキサメタゾンの化学構造は、ステロイド骨格の 16 位メチル基の立体構造を除き、~~
7 ~~ベタメタゾンと同じである。デキサメタゾンはステロイド部位の平面の下に 16 位メチ~~
8 ~~ル基が位置する 16 α -エピマーであるのに対し、ベタメタゾンは平面の上に 16 位メチル~~
9 ~~基が位置する 16 β -エピマーである。（参照 7） [EMA ベタメタゾン SR-1, 1999]~~

10 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
11 生等に関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
12 作用、血糖上昇作用等を示す。（参照 8） [薬理書]

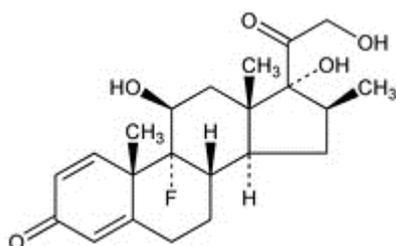
13 デキサメタゾンの立体異性体としてベタメタゾンがある。両者の化学構造はステロイ
14 ド骨格の 16 位メチル基の立体構造が異なるのみであり、デキサメタゾンがステロイ
15 ド部位の平面の下に 16 位メチル基が位置する 16 α -エピマーであるのに対し、ベタメタ
16 ゾンは平面の上に 16 位メチル基が位置する 16 β -エピマーである。（参照 7） [EMA ベタメ
17 タゾン SR-1, 1999] 石川専門委員修文

18 海外では、動物用及びヒト用医薬品として使用されている。動物用医薬品としては、
19 反すう動物のケトーシス等の代謝疾患及び多くの動物種の炎症疾患の治療に用いられ、
20 通常、馬、牛及び豚に 20~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量で筋肉内又は静脈内投与される。（参照
21 3、4、5） [EMA (1)-1, (2)-1, (3)-1]

22 日本では、動物用医薬品として、牛の~~ケトン症~~ケトーシス及び筋炎並びに馬の関節炎
23 及び筋炎等を効能・効果とする注射剤（皮下投与又は静脈内投与）が承認されている。
24 （参照 9） [Nval DB] ヒト用医薬品としては、慢性及び急性副腎皮質機能不全、リウマチ
25 性疾患、膠原病等を適応とする経口投与剤及び注射剤、湿疹・皮膚炎群、乾癬等を効能・
26 効果とする塗布剤等が承認されている。（参照 10、11、12） [添付文書]

27 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²。（参照 1）

28 （参考） ベタメタゾン



29

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）

² 一部の食品においては「不検出」とされている。

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA、EMEA 評価書等を基に、デキサメタゾンの毒性に関する主
3 な知見を整理した。（参照 3～15）

4 検査値等略称を別紙に示した。

5

6 各種薬物動態、代謝及び残留試験で用いられたデキサメタゾンの放射性標識化合物に
7 ついては、以下の略称を用いた。

略称	標識位置
[1,2- ³ H]標識デキサメタゾン	1 位及び 2 位の水素を ³ H で標識したもの
[1,2,4- ³ H]標識デキサメタゾン	1 位、2 位及び 4 位の水素を ³ H で標識したもの
[6,7- ³ H]標識デキサメタゾン	6 位及び 7 位の水素を ³ H で標識したもの
[1,2,4- ³ H]標識デキサメタゾンリン酸エステル	1 位、2 位及び 4 位の水素を ³ H で標識したもの
[³ H]標識デキサメタゾントリメチル酢酸エステル	³ H で標識したもので標識位置が不明なもの
[³ H]標識デキサメタゾン-21-トリメチル酢酸エステル	³ H で標識したもので標識位置が不明なもの
標識デキサメタゾントリメチル酢酸エステル	放射性同位体及び標識位置不明

8

【事務局より】 各試験において、デキサメタゾン及びエステル体の記載を統一しました。

- デキサメタゾンアルコール→デキサメタゾン
- ○○酸デキサメタゾン→デキサメタゾン○○酸エステル

9

10 1. 薬物動態試験

11 デキサメタゾンはデキサメタゾン若しくは 21-イソニコチン酸エステル、リン酸エス
12 テルナトリウム、トリメチル酢酸エステル、ジメチル酪酸エステル、フェニルプロピオン
13 酸エステル等のエステルの形で投与される。グルコルチコイド活性の発現には、エ
14 ステルの加水分解によるデキサメタゾンの放出が必要である。（参照 3、4、13） [EMEA (1)-
15 1, (2)-1] [JECFA FNP41/6 (p19)]

16

17 (1) 薬物動態試験（ラット）

18 ① 経口投与

19 ラット（Wistar 系アルビノ、雄 4 匹）に[1,2-³H]標識デキサメタゾンを経口投与 [1.44
20 nmol/kg 体重 (0.527 µg/kg 体重に相当)] し、薬物動態試験が実施された。

21 尿及び糞中の放射活性排泄率を表 1 に示した。投与放射活性の 31%が 4 日以内に尿中
22 に非抱合体代謝物として排泄され、大半は最初の 24 時間以内に排泄された。尿中に排
23 出された放射活性は非抱合型（90%）が最も多く、未変化体が 13.6%、6-ヒドロキシデ
24 キサメタゾンが 7.4%、20-ジヒドロデキサメタゾンが 1.1%を占めた。投与放射活性の
25 25%が糞中に排泄され、残りは代謝物として追跡できなかった。

26 本試験の投与後 96 時間以内における尿中排泄率から、デキサメタゾンの経口投与時

1 における吸収率は少なくとも 31%以上と考えられた。

2 【事務局より】 吸収率について、ご確認をお願いいたします。

3 【宮田専門委員】 吸収率について確認しました。

4 表 1 [1,2-³H]標識デキサメタゾン経口投与後の尿及び糞中放射活性排泄率 (%)

試料 (n=4)	投与後時間 (時間)				
	6	24	48	72	96
尿	10.1±2.0	27.8±1.8	30.0±1.5	30.9±1.4	31.4±1.3
糞	1.7±0.8	17.0±0.7	23.4±1.0	24.2±1.1	24.8±1.1

5
6 また、投与 4 日後の組織中の残留放射活性分布を表 2 に示した。放射活性の残留は極
7 少量であり、この時点における組織中の放射活性が非常に少ないこと及び胃腸内容物中
8 の放射活性の残留が少ないことは、ラットにおけるデキサメタゾンの胆汁中排出とも一
9 致する。矛盾しない。

10
11 表 2 [1,2-³H]標識デキサメタゾン経口投与 4 日後の組織中残留放射活性分布

試料 (n=4)	分布 (投与量%)
肝臓	0.19±0.008
消化管	0.05±0.003
胃腸内容物	0.26±0.009
筋肉	364±23*
脂肪組織	278±47*

12 * DPM (壊変毎分) /g 組織として表記

13
14 なお、ラットに、デキサメタゾンの投与 16 時間前にフェニトインを前投与したとこ
15 ろ、24 時間以内の尿中の放射活性排泄率は減少したが、96 時間の尿及び糞中の放射活
16 性排泄率は有意には減少しなかった。(参照 13、14) [JECFA FNP41/6(p17)][JECFA FAS 33-
17 2.1.2.2] (English et al., 1975)

18 ② 筋肉内投与

19
20 ラット (CrI:SD(CD)BR 系、雄 7 匹) に[1,2,4-³H]標識デキサメタゾンを単回筋肉内投
21 与 (9 µg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血漿 (凍結乾燥前後) 中及び尿中の
22 放射活性を投与 96 時間後まで測定した。

23 血漿中放射活性濃度は、投与 6 時間後に最高値 (3.7 µg eq/g) を示し、その後急速に
24 減少し、投与 96 時間後には 0.15 µg eq/g となった。半減期は約 7 時間であった。投与
25 24 時間以内に放射活性の 41%が尿中に排泄され、投与後 96 時間で 44%が尿中に排泄
26 された。

27 ³H 交換は血漿及び尿の両方でみられた。凍結乾燥により、投与 96 時間後の放射活性
28 の平均損失は、血漿及び尿でそれぞれ 87%及び 37%であった。~~著者は、同位体交換によ~~
29 ~~り排泄の紛らわしい結果を生じる³H 標識デキサメタゾンは代謝試験に適さない結論~~

1 ~~している~~ (参照 13、14) [JECFA FNP41/6(p18)][JECFA FAS33- 2.1.1](Stewart et al. 1992)

2

【事務局より】 波線部の取扱いについて、ご検討お願いいたします。(3H を用いた試験を多数記載しております。)

【宮田専門委員】 3H で標識した代謝試験は一般に実施されておりデキサメタゾンにおいて特段波線部のような記載をする必要はないと思われます。よって波線部は削除してよいと考えま

3

4 ラット（系統、性別及び匹数不明）に[6,7-3H]標識デキサメタゾンを筋肉内投与（投与
5 量不明）したところ、投与 24 時間後では投与 2 時間後と比較して各組織中から大部分
6 が消失し、投与 48 時間後には肝臓及び腎臓を除く各組織中でほぼ消失し、投与 72 時間
7 後には全組織中から消失した。（参照 15）[薬事資料：[4] 生体内運命、2分布・代謝(4-10、)]

8

9 ③ 腹腔内投与

10 ラット（Wistar 系アルビノ、雄 4 匹）に[1,2-3H]標識デキサメタゾンを腹腔内投与
11 [0.23 μmol/kg 体重 (114 μg/kg 体重に相当)] し、投与 4 日後までの排泄が調べられ
12 た。

13 投与後 96 時間以内に投与量の 74%が排泄され、尿中に 30.4±1.6%、糞中に 43.6±
14 8%であった。投与 24 時間後で放射活性の大部分は排泄された。放射活性の 10%は、デ
15 キサメタゾンの極性代謝物の 1 つである 6-ヒドロキシデキサメタゾンであった。（参照
16 13、14）[JECFA FNP41/6 (p17)][JECFA FAS33- 2.1.1 及び 2.1.2.2] (Rice et al., 1974)

17

18 ラット（雄、系統及び匹数不明）にデキサメタゾンリン酸エステルを腹腔内投与（デ
19 キサメタゾンとして 10 mg/kg 体重）したところ、投与 30～60 分後に血漿中の ~~17-OHCS~~
20 ~~→(17-ヒドロキシコルチコステロイド (17-OHCS))~~ 濃度が最大となった。（参照 15）[薬
21 事資料：[4] 生体内運命、1 吸収(4-21)] 石川専門委員修文

22

23 (2) 薬物動態試験（ウサギ）

24 ① 静脈内投与

25 ウサギ（雄、品種及び匹数不明）にデキサメタゾンリン酸エステル又はデキサメタゾ
26 ン硫酸エステルを静脈内投与（1 mg/kg 体重）し、血漿中 17-OHCS リン酸エステル、
27 17-OHCS 及び 17-OHCS 硫酸エステル濃度が調べられた。

28 17-OHCS リン酸エステル濃度は投与 5 分後では 3.394 μg/mL であったが、その後速
29 やかに減少し、投与 60 分後には消失した。T_{1/2}は 11 分であった。

30 17-OHCS 濃度は投与 5 分後では 3.45 μg/mL で、その後緩やかに減少した。T_{1/2}は
31 116 分であった。

32 17-OHCS 硫酸エステルは 17-OHCS の挙動に類似し、その濃度は ~~少な~~ 小さ かった。

33 石川専門委員修文 (参照 15) [薬事資料：[4] 生体内運命、1 吸収(4-21, 22)] 修正：「μg/100 mL」

34 → 「μg/mL」

② 静脈内及び筋肉内投与

ウサギ（白色種、雄、5 匹/群）にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム及びデキサメタゾン硫酸エステルを静脈内投与（デキサメタゾンとして 2 mg/kg 体重）及び筋肉内投与（デキサメタゾンとして 4 mg/kg 体重）し、静脈血中 17-OHCS 濃度を測定し、内因性の 17-OHCS 濃度を差引いた遊離型デキサメタゾン濃度が調べられた。

静脈内投与では、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム投与群では投与 5 分後に C_{\max} (1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、投与 4 時間後に 0.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。硫酸デキサメタゾン硫酸エステル投与群では、投与 5 分後に C_{\max} (0.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達した。筋肉内投与では、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム投与群では投与 2 時間後に C_{\max} (0.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、投与 4 時間及び 6 時間後にそれぞれ 0.45 及び 0.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。デキサメタゾン硫酸エステル投与群では、投与 30 分後に C_{\max} (0.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$) となったが、投与 1 時間後以降には検出されなかった。（参照 15）**【薬事資料：[4] 生体内運命、1 吸収(4-28)】** 修正：「 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 」→「 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」

投与後 24 時間後までの尿中 17-OHCS 量は、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムの静脈内投与では 822 μg 、筋肉内投与では 949 μg であった。**【宮田専門委員修文】**また、デキサメタゾン硫酸エステルの静脈内投与では 879 μg 、筋肉内投与では 541 μg であった。（参照 15）**【薬事資料：[4] 生体内運命、3 排泄(4-28)】**

(3) 薬物動態試験（ラット及びウサギ）

ラット及びウサギ（系統/品種及び性別不明、ラット：3 匹/群、ウサギ：2 匹/群）に[6,7-³H]標識デキサメタゾンを静脈内投与（ラット：0.2 mL/匹、ウサギ：1 mL/匹）したところ、血中半減期はそれぞれ 100 分及び 95 分であった。筋肉内投与では、両動物ともに最高血中濃度は約 120 分後にみられた。（参照 15）**【薬事資料：[4] 生体内運命、1 吸収(4-10)】**

(4) 薬物動態試験（イヌ）

① 静脈内投与

イヌ（雄、品種及び匹数不明）にデキサメタゾンリン酸エステル又はデキサメタゾン硫酸エステルを静脈内投与（デキサメタゾンとして 2 又は 4 mg/kg 体重）した試験では、血漿中の 17-OHCS 濃度の推移はウサギとほぼ同様であった。また、投与 72 時間後までに尿中に 8.5%が 17-OHCS 又はそのグルクロン酸抱合体として排泄されたが、17-OHCS 硫酸エステルの排泄は対照と差がなかった。（参照 15）**【薬事資料：[4] 生体内運命、1 吸収・3 排泄(4-21)】**

② 筋肉内投与

イヌ（品種、性別及び匹数不明）にデキサメタゾンリン酸エステル又はデキサメタゾン硫酸エステルを筋肉内投与（500 mg/頭）した試験では、血漿中 17-OHCS 濃度は投与 10 分後に 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、投与 5 時間後には約 1/5 に減少した。（参照 15）**【薬事資料：[4] 生体内運命、1 吸収(4-23)】** 修正：「 $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$ 」→「 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」

③ 静脈内又は筋肉内投与

イヌ（雑種、性別及び匹数不明）にデキサメタゾン若しくはデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルを溶液として静脈内若しくは筋肉内投与（1 mg/kg 体重）、又はデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルを懸濁液として筋肉内投与（0.1 若しくは 1 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与 120 時間後まで血漿中濃度が HPLC により測定された。

静脈内投与後の消失半減期は、どちらの化学形態でも 120～140 分であった。筋肉内投与後の吸収は速やかで、どちらの投与液でも 30～40 分で最高血漿中濃度に達した。筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは、デキサメタゾンでは 100%であったが、デキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルでは 40%であった。懸濁液としてデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルを筋肉内投与後、デキサメタゾンは血漿中には検出されず、吸収相が長いことが示唆された。（参照 14）[JECFA FAS33 -2.1.1](Toutain et al., 1983)

(5) 薬物動態試験（牛）

① 静脈内投与

泌乳牛（品種不明、6 頭）にデキサメタゾンを静脈内投与 [24.8 mg/頭（40 µg/kg 体重に相当）] し、投与 48 時間後まで血漿中デキサメタゾン濃度が放射免疫測定法により測定された。

速やかな分布、緩やかな分布及び消失相の 3-コンパートメントモデルを示し、半減期はα相で 5.8±0.41 時間、β相で 1.6±0.4 時間及びγ相で 9.7±1.9 時間であった。デキサメタゾンの総分布容積は 2.7±0.3 L/kg、クリアランスは 0.196±0.022 L/時間/kg であった。

投与 32 時間後までの最初の 3 回の搾乳における乳汁中の薬物動態は、血液中 (blood) と同様であった（表 3）。その後は、乳汁中のデキサメタゾン濃度が同時期の血漿中濃度よりも高くなった。乳汁中のデキサメタゾンの半減期（9.6±3.5 時間）は血漿からの消失半減期と同様であった。（参照 13）[JECFA FNP41/6(p18)](Intervet, 1989)

表 3 デキサメタゾン静脈内投与後の血漿及び乳汁中の
デキサメタゾン濃度 (ng/cm³)

試料	投与後時間（時間）				
	0 ^a	8	24	32	48
血漿	0.22±0.16	6.23±0.34	2.39±0.71	1.29±0.31	0.48±0.18
乳汁	0.01±0.006	3.96±1.29	0.82±0.50	0.58±0.65	1.02±0.37

^a : 投与直後の数値と考えられる

② 筋肉内投与

牛（ホルスタイン種、雌 4 頭）に標識デキサメタゾントリメチル酢酸エステル（~~標識位置不明~~）を 2 回に分けて筋肉内投与 [デキサメタゾンとして 20 mg/回（約 40 µg/kg

1 体重に相当)] したところ、投与 4 時間後で総血漿中放射活性の 1.2% がエステル型であ
2 った。デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは投与後、細胞内又は循環系で速やかに
3 加水分解された。(参照 13) [JECFA FNP41/6(p19)] (Ciba Geigy, 1987)

4 5 ③ 静脈内及び筋肉内投与

6 牛（品種及び性別不明、4 頭）にデキサメタゾンを静脈内又は筋肉内投与（0.1 mg/kg
7 体重）し、投与 1、2、4、8、16 及び 30 分後並びに 1、2、4、6、8、10、12、24、48
8 及び 72 時間後の血液を採取し、血漿中デキサメタゾン濃度が HPLC により測定された。

9 静脈内投与後の血漿中デキサメタゾンは、2- α 相性の消失パターンを示し、半減期は
10 α 相で 8.06 分及び β 相で 5.5 時間であった。分布容積は 1.18 L/kg であった。

11 筋肉内投与後の血漿中最高濃度 (C_{max} : 42.8 ng/cm³) には投与約 4 時間後 (T_{max} : 256
12 分) に達した。バイオアベイラビリティは 67% で、半減期は α 相で 94 分及び β 相で 5.7
13 時間であった。静脈内及び筋肉内投与の排泄パラメーターは酷似していた。(参照 13)

14 [JECFA FNP41/6(p18-19)] (Toutain et al., 1982)

15
16 牛において、静脈内投与後にデキサメタゾンイソニコチン酸エステルは速やかに完全
17 に加水分解された。また、筋肉内投与後のデキサメタゾン及びデキサメタゾン-21-イソ
18 ニコチン酸エステルの吸収動態を静脈内投与後と比較したところ、 C_{max} 及び T_{max} が類
19 似していた。以上より、筋肉内投与後も速やかに完全に加水分解が起こる可能性が高い
20 ことが示された。(参照 13) [JECFA FNP41/6(p19)] (Toutain et al., 1982)

21 22 (6) 薬物動態試験（豚）

23 豚（系統、性別及び頭数不明）に[1,2-³H]標識デキサメタゾン-21-トリメチル酢酸エス
24 テルを皮下投与（投与量不明）し、薬物動態試験が実施された。

25 投与 4 時間後における総血漿中放射活性の 1% 未満が未変化体の[³H]標識デキサメ
26 ザゾン-21-トリメチル酢酸エステルであった。デキサメタゾンの血漿中濃度は、投与 4 時
27 間後で最高濃度（約 3 ng/mL）に達し、投与 24 時間後には速やかに減少し約 0.5 ng/mL
28 となり、その後は緩やかに減少した。測定可能なデキサメタゾン（0.2 ng/mL 以上）は
29 投与 5 日後でもみられた。デキサメタゾンの放出を伴う速やかなエステルの加水分解に
30 より、血漿中のデキサメタゾン-21-トリメチル酢酸エステル濃度は極めて低いことが示
31 された。これは馬及び牛を用いた *in vitro* 試験における結果と合致していた。

32 投与放射活性の約 5% は、薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析により未同定のバン
33 ドとして検出されたが、暫定的に 6-ヒドロキシデキサメタゾンと特定された。血漿中の
34 大量の抽出不可能な放射活性は、タンパク質に結合した親化合物又は代謝物ではなく、
35 極性代謝物であることが示唆された。なお、本論文の結論の議論において、³H 交換の可
36 能性については考慮されていなかった。(参照 13、14) [JECFA FNP41/6(p18)] [JECFA FAS33-
37 2.1.2.3] (Horner, 1989) (Houghton, 1989)

1 (7) 薬物動態試験（馬）

2 ① 静脈内投与

3 馬（ウェルシュポニー種、雌 6 頭）にデキサメタゾンを静脈内投与 [3 mg/頭 (0.06
4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重に相当)] し、投与 0、5、10、20、30 及び 45 分後並びに 1、1.5、2、3、4、
5 6、8、11、15、24、32 及び 48 時間後の血液を採取し、薬物動態試験が実施された。

6 デキサメタゾンの体内動態は ~~3~~-三相性を示し、半減期は α 相で 0.33 ± 0.13 時間、 β 相
7 で 3.02 ± 0.71 時間及び γ 相で 13.28 ± 3.98 時間であった。クリアランスは 0.44 ± 0.039
8 L/時間/kg であった。(参照 13) [JECFA FNP41/6(p16)] (Intervet, 1990)

9
10 ② 筋肉内投与

11 馬（交雑種、去勢雄 2 頭）に[1,2-³H]標識デキサメタゾンを筋肉内投与（馬 A : 86 $\mu\text{g}/\text{kg}$
12 体重、馬 B : 83 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）し、投与 100 時間後まで尿を採取し、放射活性を測定した。

13 投与放射活性の 91.7%（馬 A）及び 117%（馬 B）が投与 96 時間以内に尿中に排泄さ
14 れた（表 4）。

15
16 表 4 [1,2-³H]標識デキサメタゾン筋肉内投与後の尿中放射活性排泄率（%）

個体識別番号	投与後時間（時間）		合計
	24	24~96	
馬 A	40.2	51.5	91.7
馬 B	56.0	61.0	117.0

17
18 投与 24 時間後の尿中代謝物が TLC 及び GC-MS を用いて測定された（表 5）。

19 デキサメタゾンの他、デキサメタゾングルクロン酸抱合体、6-ヒドロキシデキサメタ
20 ゾン、17-オキシデキサメタゾン、11-デヒドロデキサメタゾン及び 20-ジヒドロデキサメ
21 タゾンの 5 つの代謝物が特定された。馬における主要な代謝経路は C6 位の水酸化であ
22 り、C11 及び C17 位の酸化並びに C20 位の還元が副次的な経路であることが示された。

23 (参照 13) [JECFA FNP41/6(p15)] (Dumasia et al., 1986)

24
25 表 5 投与 24 時間後の尿中代謝物の構成割合

化合物	構成割合（%）	
	馬 A	馬 B
非抱合体	26.5	36.0
抱合体	7.8	13.3
抽出不可能	4.2	5.0
合計	38.5	54.3

26
27
28 馬（品種及び性別不明、2 頭）に[³H]標識デキサメタゾントリメチル酢酸エステル-~~(標~~
29 ~~識位置不明)~~を筋肉内投与（50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）し、投与 1 時間半及び 30 分前、投与时、
30 投与 1、2、4、8、12、24、36、48、72、86、120、168、240、312、384 及び 504 時
31 間後に血液を採取したところ、デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは血液中で速や

かに加水分解された。投与 4 時間後では総血漿中放射活性の 1.2%がエステル型であった。(参照 13) [JECFA FNP41/6(p20)] (Horner, 1991)

③ 静脈内及び筋肉内投与

馬（サドルブレット種、雄 5 頭及び雌 1 頭、7～15 歳）にデキサメタゾンを静脈内及び筋肉内投与（それぞれ 50 µg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。静脈内及び筋肉内投与試験には、同じ 6 頭の馬が用いられ、それぞれの試験の間には 10 日間の休薬期間が設けられた。投与 1、2、4、6、8、10、12、15、20、25、30、35、45、60 及び 75 分後並びに 2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12 及び 24 時間後の血液を採取し、薬物動態パラメーターが調べられた。結果を表 6 に示した。(参照 13) [JECFA FNP41/6(p16)] (Toutain et al., 1984)

表 6 デキサメタゾンの静脈内及び筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

T _{1/2β}	分布容積 (V _D)	血中クリアランス
53.3±14.0 分	0.96±0.193 L/kg	12.8 cm ³ /分/kg

~~④ 投与経路不明~~

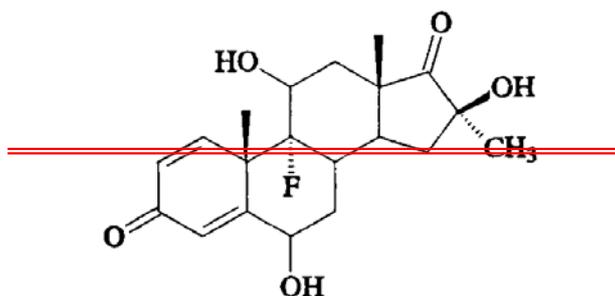
~~馬（品種及び性別不明、3 頭）にデキサメタゾンを投与（投与経路不明）し、尿中代謝物が調べられた。~~

~~分離された主要尿中代謝物を図 1 に、尿中のデキサメタゾンに対するデキサメタゾン代謝物の経時的な相対濃度を表 7 に示した。投与 3～4 時間後でデキサメタゾン代謝物が優位を占めるようになり、投与 5～6 時間後で平均して投与 1 時間後の約 150 倍の相対濃度に達した。投与 4 時間後には、代謝物がデキサメタゾン投与の検出において推奨残留マーカーになるという明確なパターンが確立された。これらのデータは、分離された代謝物が分析過程で生じた人工物である可能性が高いという理由で、信頼性が疑われている。(参照 13) [JECFA FNP41/6(p15-16)] (Skrabalak et al., 1984; Botte, 1993b)~~

【事務局より】 波線部の取扱いについて、ご検討お願いいたします。
 【宮田専門委員】 投与経路不明の代謝物はデキサメタゾンが 6 位、16 位の水酸化、17 位の酸化を受けた代謝物であり、非常に特殊な代謝物と考えられます。波線のような事実があるかわかりませんが、表 7 の結果は少し奇異に感じます。④ 投与経路不明の部分(P15, line 15 以下)の記載は投与経路も不明ですし、削除してはいかがでしょうか？

~~表 7 尿中のデキサメタゾンに対するデキサメタゾン代謝物の相対濃度~~

投与後時間 (時間)	1	2	3	4	5	6
相対濃度	0.038±0.013	0.182±0.072	0.493±0.281	1.982±1.125	3.380±1.935	5.619±2.684



~~図 1 デキサメタゾン投与後の主要尿中代謝物~~

(8) 薬物動態試験（ヒト）

① 経口投与

ヒト患者（性別及び人数不明）にデキサメタゾンを数週間経口投与（4 mg/日未満）したところ、尿中にデキサメタゾンは検出されなかったが、6-β-ヒドロキシデキサメタゾン（60%）及び 6-β-ヒドロキシ-20-ジヒドロデキサメタゾン（5～10%）が回収された。

デキサメタゾンの経口投与（約 15 mg/人/日）後、エポキシ化やその後の加水分解が関与する追加の代謝経路により、A 環においてグリコールが形成された。（参照 14） [JECFA FAS33- 2. 1. 2. 4] (Seutter, 1975)

【石川専門委員】 デキサメタゾンのヒト用経口製剤（デキサメタゾン錠、デカドロン錠）の添付文書、インタビューフォームに健康成人男性への経口投与による薬物動態のデータがありますが、ここには必要ないでしょうか。

【事務局より】 デカドロン錠の IF から、2 つの報告を追加しましたので、ご確認をお願いします。（参照 A. 医薬品インタビューフォーム デカドロン錠®0.5 mg デカドロン®錠 4mg）

健康成人（6名）にデキサメタゾンを経口投与（1mg/人）し、薬物動態パラメーターが調べられた。（参照○）結果を表○に示した。

表 ○ デキサメタゾンの経口投与後の薬物動態パラメーター

<u>Tmax</u> (時間)	<u>t1/2</u> (時間)	<u>Cmax</u> (ng/mL)
<u>1.3±0.4</u>	<u>3.3±1.1</u>	<u>20.9±2.9</u>

健康成人（男性、20名）にデキサメタゾン製剤（4 mg 錠又は 0.5 mg 錠）を単回経口投与（デキサメタゾンとして 4 mg）し、血漿中のデキサメタゾン濃度を測定し薬物動態パラメーターが調べられた。（参照○）結果を表○に示した。

表 ○ デキサメタゾンの経口投与後の薬物動態パラメーター

製剤	<u>AUC</u> (ng·hr/mL)	<u>Cmax</u> (ng/mL)	<u>Tmax</u> (時間)	<u>t1/2</u> (時間)
<u>4 mg 錠</u>	<u>213.0±38.1</u>	<u>46.6±10.4</u>	<u>1.22±0.59</u>	<u>4.26±0.56</u>
<u>0.5 mg 錠</u>	<u>198.9±40.7</u>	<u>43.6±11.6</u>	<u>1.06±0.58</u>	<u>4.06±0.44</u>

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

② 静脈内投与

ヒト（5名）にデキサメタゾンリン酸エステルを静脈内投与（デキサメタゾンとして 100 mg）したところ、投与 48 時間後の尿中では、ジヒドロキシアセトン化合物（43.4 mg）、 Δ^4 -3-ケト化合物（88.9 mg）がみられたが、17-ケト化合物は少なかった。全代謝物中で遊離型が 67～71%と最も高く、グルクロン酸抱合体は 18～23%、硫酸抱合体は 0.6～4.4%、未確認抱合体は 5～13%であり、投与後 24 時間以内にほとんどが排泄された。（参照 15） [薬事資料：[4] 生体内運命、3 排泄(4-25)]

ヒトにデキサメタゾンリン酸エステルを静脈内投与したところ、90%がデキサメタゾンに変換され、その加水分解速度はヒト全血を用いた *in vitro* 試験よりも約 25 倍速かった。（参照 15） [薬事資料：[4] 生体内運命、2 分布・代謝(4-27)]

ヒト（9名）にデキサメタゾンを静脈内投与（2名：0.5 mg、7名：1.5 mg）したところ、尿中排泄率は投与 4 時間後で投与量の 16%、投与 24 時間後で 64%であった。最大分画は極性が高く非結合性のもので、投与 4 時間後で 7%、投与 24 時間後で 31%であった。（参照 15） [薬事資料：[4] 生体内運命、3 排泄(4-20)]

③ 筋肉内投与及び皮下投与

ヒトに[1,2,4-³H]標識デキサメタゾンリン酸エステルを筋肉内投与（4 mg/ヒト）したところ、血漿中デキサメタゾン濃度は速やかに上昇し、投与 30 分後には約 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、その後は徐々に低下し、投与 48 時間後には消失した。また、投与 7 日後までに尿中に投与量の 89.0%が排泄され、そのほとんどが投与後 48 時間以内にみられた。

筋肉内又は皮下投与では、血漿中 17-OHCS は投与 5 分後にみられ、その消失には投与経路による差はなく、吸収及び加水分解は共に速やかに起こることが報告されている。

（参照 15） [薬事資料：[4] 生体内運命、1 吸収(4-24, 26)] 修正：「 $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$ 」 → 「 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」

(9) 代謝試験

① *in vivo*

デキサメタゾン-21-isonicotin酸エステルの半減期が、ラット、ウサギ及びヒトの血清中で測定された。ラット及びウサギの血清中では、投与 10 分後にデキサメタゾン-21-isonicotin酸エステルのそれぞれ 90%及び 99%が速やかに加水分解され、半減期は 3 分未満であった。ヒトの血清中では、デキサメタゾン-21-isonicotin酸エステルの加水分解速度は非常に遅く、半減期は約 90～100 分であった。デキサメタゾン-21-isonicotin酸エステルの加水分解速度に種差があることが示された。（参照 13、14） [JECFA FNP41/6(p19)][JECFA FAS33- 2.1.2.1] (Weisenberger, 1972)

デキサメタゾンジメチル酪酸エステルは、牛の血漿中で速やかに加水分解され、半減期は約 1 時間であった。（参照 13、14） [JECFA FNP41/6(p19)][JECFA FAS33- 2.1.2.1] (Coert et al., 1988)

1 デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは、牛及び馬の血清中で速やかにデキサメタ
2 ゾンに加水分解され、両種における半減期は 10～30 分の範囲であった。（参照 14）[\[JECFA](#)
3 [FAS33- 2.1.2.1\]](#) (Houghton et al., 1989)

4 5 ② *in vitro*

6 デキサメタゾンのラット、イヌ、牛及びヒトの血漿中タンパク質との結合が、平衡透
7 析法を用いて *in vitro* で検討された。

8 ラット、イヌ、牛及びヒト血漿中でそれぞれ約 85%、73%、74%及び 77%が結合して
9 いた。デキサメタゾンは、ヒトでは主に血漿中のアルブミン画分に結合していた。（参照
10 14）[\[JECFA FAS33- 2.1.3\]](#) (Peets et al., 1969)

11
12 デキサメタゾンリン酸エステルは生体内で容易に加水分解される。ラット及びウサギ
13 の血漿及び肝ホモジネート中でデキサメタゾンリン酸エステルは容易にデキサメタゾン
14 に変換されたが硫酸エステルはほとんど変換されなかった。（参照 15）[\[薬事資料：\[4\] 生](#)
15 [体内運命、2分布・代謝\(3-51, 4-21\)\]](#)

16 17 2. 残留試験

18 デキサメタゾンエステル類は *in vitro* 及び *in vivo* においてエステラーゼにより効率
19 的かつ速やかに加水分解される。このため、様々なエステル類の投与により生じる可食
20 組織中のデキサメタゾンの相対残留濃度は、消失相において大きく変わらないと考えら
21 れている。また、可食組織中のデキサメタゾンの相対残留濃度は、投与部位からの生物
22 学的利用効率に依存する。しかし、投与部位からのエステルの吸収速度がエステル類に
23 よって異なることから、その吸収速度がデキサメタゾンの利用効率を決定する要因とな
24 る。

25 投与後のある時点において、投与部位でのデキサメタゾン濃度は投与されたデキサメ
26 タゾンエステル類の種類に依存し、その濃度は、エステル類が完全に吸収されるまでの
27 間、同じ時点における他の全可食組織中の濃度をはるかに上回る。（参照 13）[\[JECFA](#)
28 [FNP41/6\(p19-20 及び p28 APPRAISAL\)\]](#)

29 30 (1) 残留試験（牛）

31 ① 静脈内投与

32 牛（ホルスタイン種、7～11 か月齢、雌雄合計 4 頭/時点）にデキサメタゾンメタスル
33 ホ安息香酸エステルナトリウムを 1 日 1 回、7 日間頸部静脈内投与 [15.3 mg/頭（デキ
34 サメタゾンとして 10.0 mg/頭に相当)] し、最終投与 1、2、4 及び 10 日後の組織中濃度
35 が LC-MS/MS により測定された。

36 各組織中濃度を表 8 に示した。最終投与 1 日後では、全組織中からデキサメタゾンが
37 検出された。最終投与 4 日後では、筋肉及び脂肪の全例で定量限界未満となり、最終投
38 与 10 日後では、腎臓を除く全組織中で定量限界未満となった。（参照 16）[\[残留試験：牛](#)
39 [における静脈内注射\]](#)

表 8 牛におけるデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム
7 日間静脈内投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)			
	1	2	4	10
肝臓	37.6~51.4	3.28~12.8	0.618~2.65	LOQ
腎臓	13.6~19.5	2.06~5.70	0.761~1.77	LOQ~0.246
小腸	3.20~4.34	0.398~0.981	LOQ~0.361	ND
筋肉	1.00~1.16	LOQ~0.313	ND~LOQ	ND
脂肪	0.602~0.842	LOQ~0.317	ND	ND

LOQ : 検出限界 (0.0598 ng/g) 以上定量限界 (0.1994 ng/g) 未満

ND : 検出限界 (0.0598 ng/g) 未満

牛 (品種不明、去勢雄 2 頭) にデキサメタゾンを 7 日間静脈内投与 (5 又は 20 mg/日) し、最終投与 24 時間後の肝臓及び後四半部筋肉 (hindquarter muscle) 中濃度が HPLC により測定された。

肝臓中濃度は、5 及び 20 mg/日投与群でそれぞれ 29.2 ± 2.6 及び 69.5 ± 3.1 ng/g であった。後四半部筋肉中濃度は、検出限界 (4 ng/g) 未満であった。(参照 13) [JECFA FNP41/6 (p20)] (McLaughlin and Henion, 1990) 単位修正 : 「 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」 → 「ng/g」

② 筋肉内投与

牛 (交雑種又は MRY 種、5.5~9 か月齢、雌雄各 2 頭/時点) にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム水溶液を筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当) し、組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 9 に示した。(参照 4、5、13) [EMA (2)-10, (3)-13] [JECFA FNP41/6 (p20-21)] (Coret, 1993) 単位修正 : 「 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」 → 「ng/g」

表 9 牛におけるデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム筋肉内投与後の
組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)		
	1	2	4
肝臓	127.0	15.7	2.59
腎臓	76.4	12.6	0.87
筋肉	3.25	0.72	<0.5 ^b
投与部位 ^a	7.35	3.74	2.99
脂肪	1.2	<0.5 ^b	<0.5 ^b

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。

a : 投与部位に検出されたデキサメタゾンエステルの総量

b : 定量限界 : 腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

牛 (交雑種又は MRY 種、5~9 か月齢、雌雄各 2 頭/時点) にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム水溶液にデキサメタゾンフェニルプロピオン酸エステルを溶解した懸濁液を筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当) し、組織中濃度が

1 HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 10 に示した。（参照 13） [JECFA
2 FNP41/6 (p21-22)] (Coret, 1993) 単位修正：「 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」 → 「 ng/g 」

3
4 表 10 牛におけるデキサメタゾン製剤筋肉内投与後の
5 組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)			
	8	16	32	48
肝臓	16.2	3.9	NA	NA
腎臓	12.6	1.2	NA	NA
筋肉	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND	ND
投与部位 ^a	114.1	19.2	NA	NA
脂肪	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND	ND

6 ND：検出せず、NA：利用できず (not available)

7 定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。

8 a：投与部位に検出されたデキサメタゾンエステルの総量

9 b：定量限界：腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g 、肝臓 2.5 ng/g

10
11
12 牛（交雑種又は MRY 種、5.5～9 か月齢、雌雄各 2 頭/時点）にデキサメタゾンジメチ
13 ル酪酸エステルの懸濁液を筋肉内投与（デキサメタゾンとして 0.017 mg/kg 体重に相当）
14 し、組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 11 に示した。（参照
15 13） [JECFA FNP41/6 (p22)] (Coret, 1993) 単位修正：「 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」 → 「 ng/g 」

16
17 表 11 牛におけるデキサメタゾンジメチル酪酸エステル筋肉内投与後の
18 組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)			
	6	12	24	36
肝臓	7.89	5.09	NA	NA
腎臓	6.31	2.67	NA	NA
筋肉	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND	ND
投与部位 ^a	114.2	32.2	NA	NA
脂肪	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND	ND

19 ND：検出せず、NA：利用できず (not available)

20 定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。

21 a：投与部位に検出されたデキサメタゾンエステルの総量

22 b：定量限界：腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g 、肝臓 2.5 ng/g

23
24
25 牛（交雑種、約 7 か月齢、雌雄各 2 頭/時点）にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エ
26 ステルの懸濁液を単回筋肉内投与（デキサメタゾンとして 0.02 mg/kg 体重に相当）し、
27 組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 12 に示した。（参照 13）
28 [JECFA FNP41/6 (p22-23)] (Bette and Hummelt, 1993) 単位修正：「 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」 → 「 ng/g 」

表 12 牛におけるデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル
単回筋肉内投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)			
	4	8	16	28
肝臓	9.53 (4)	4.22 (4)	1.97 (2)	NA
腎臓	5.58 (4)	2.94 (4)	0.88 (3)	NA
筋肉	<0.6 (2)	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND
投与部位 ^a	144.87 (4)	57.09 (4)	65.44 (4)	2.62 (3)
脂肪	<0.5 ^b	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND

ND：検出せず、NA：利用できず (not available)

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。() 内の数値は定量限界を上回った検体数。

a：投与部位に検出されたデキサメタゾンエステル^aの総量

b：定量限界：腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

③ 皮下投与

牛（ホルスタイン種、6～10 か月齢、雌雄合計 4 頭/時点）にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを 1 日 1 回、7 日間頸部皮下投与 [15.3 mg/頭（デキサメタゾンとして 10.0 mg/頭に相当）] し、最終投与 1、2、4 及び 10 日後の組織中濃度が LC-MS/MS により測定された。

各組織中濃度を表 13 に示した。最終投与 1 日後では、全組織中でデキサメタゾンが検出された。最終投与 4 日後では、筋肉及び脂肪で定量限界未満となり、最終投与 10 日後では、肝臓及び腎臓を除く全組織中で定量限界未満となった。(参照 16) **〔残留試験：牛における皮下注射〕**

表 13 牛におけるデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム
7 日間皮下投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)			
	1	2	4	10
肝臓	31.9～64.8	7.93～27.8	1.21～2.54	LOQ～0.520
腎臓	15.9～33.7	6.11～15.1	0.739～2.61	ND～0.421
小腸	3.28～6.08	0.767～2.13	LOQ～0.251	ND
筋肉	1.01～1.74	0.263～0.716	ND～LOQ	ND
投与部位	1.43～3.09	0.353～0.692	LOQ～0.366	ND
脂肪	0.789～1.30	LOQ～0.290	ND～LOQ	ND

LOQ：検出限界 (0.0598 ng/g) 以上定量限界 (0.1994 ng/g) 未満

ND：検出限界 (0.0598 ng/g) 未満

(2) 残留試験 (乳汁)

① 静脈内投与

牛（ホルスタイン種、雌 4 頭）にデキサメタゾンリン酸エステルを朝の搾乳後に 1 日 1 回、7 日間頸部静脈内投与（デキサメタゾンとして 10 mg/頭に相当）し、最終投与 120 時間後までの乳汁中濃度が LC-MS/MS により測定された。

乳汁中濃度を表 14 に示した。最終投与 48 時間後までは全例でデキサメタゾンが検出

1 されたが、最終投与 72 時間後には定量限界 (0.05 ppb) 未満となった。(参照 16) [残留
2 試験：静脈内注射による乳中残留]

5 表 14 牛におけるデキサメタゾンリン酸エステル 7 日間静脈内投与後の
6 乳汁中デキサメタゾン濃度 (ppb)

最終投与後時間 (時間)									
12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
1.2	0.43	0.18	0.08	LOQ~0.08	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ

7 LOQ：定量限界 (0.05 ppb) 未満

9
10 ② 筋肉内投与

11 泌乳牛 (品種不明、8 頭) にデキサメタゾンリン酸エステルを筋肉内投与 (デキサメ
12 タゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当) したところ、乳汁中濃度は、投与後の初回搾乳時
13 に 7.03 ng/g であったのに対し、3 回目搾乳時には 1.25 ng/g に減少し、5 回目搾乳時に
14 は定量限界 (0.25 ng/g) 未満になった。(参照 4、5) [EMA (2)-10, (3)-13] 単位修正：「μg/kg」
15 → 「ng/g」

16
17
18 泌乳牛 (交雑種、3~7 歳、低泌乳量牛及び高泌乳量牛各 2 頭/群) にデキサメタゾンリ
19 ン酸エステルナトリウム水溶液を単回筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体
20 重に相当) し、乳汁中濃度が HPLC-MS により測定された。乳汁中濃度を表 15 に示し
21 た。(参照 13) [JECFA FNP41/6 (p23-24)] (Coret, 1993) 単位修正：「μg/kg」 → 「ng/g」

22
23 表 15 泌乳牛におけるデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
24 単回筋肉内投与後の乳汁中デキサメタゾン濃度 (ng/mL)

投与後時間 (搾乳回数：回)							
1	2	3	4	5	6	7	8
6.91 (8)	1.7 (8)	1.13 (8)	0.31 (8)	0.29 (1)	<0.25 (0)	<0.25 (0)	<0.25 (1)

25 () 内の数値は定量限界 (0.25 ng/g) を上回った検体数。

26
27
28 泌乳牛 [交雑種、約 8 歳、低泌乳量牛 (泌乳後期) 及び高泌乳量牛 (泌乳初期) 各 4
29 頭/群] にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与 (デキ
30 サメタゾンとして 0.02 mg/kg 体重に相当) し、午前及び午後の 1 日 2 回乳汁を採取し、
31 乳汁中濃度が HPLC-MS により測定された。乳汁中濃度を表 16 に示した。(参照 13)
32 [JECFA FNP41/6 (p24)] (Bette and Hummelt, 1993) 単位修正：「μg/kg」 → 「ng/g」

表 16 泌乳牛におけるデキサメタゾン製剤単回筋肉内投与後の
乳汁中デキサメタゾン濃度 (ng/mL)

投与後時間 (時間)									
1	8	24	32	48	56	72	80	96	104
<0.45	0.39	<0.45	<0.32	<0.26	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
(5)	(8)	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

() 内の数値は定量限界 (0.25 ng/g) を上回った検体数。

③ 皮下投与

牛 (ホルスタイン種、雌 4 頭) にデキサメタゾンリン酸エステルを朝の搾乳後に 1 日 1 回、3 日間頸部皮下投与 (デキサメタゾンとして 10 mg/頭に相当) し、最終投与 120 時間後までの乳汁中濃度が LC-MS/MS により測定された。

乳汁中濃度を表 17 に示した。最終投与 48 時間後までは全例でデキサメタゾンが検出されたが、最終投与 72 時間後には定量限界 (0.05 ppb) 未満となった。(参照 16) **〔残留試験：皮下注射による乳中残留〕**

表 17 牛におけるデキサメタゾンリン酸エステル 3 日間**静脈内皮下**投与後の
乳汁中デキサメタゾン濃度 (ppb)

最終投与後時間 (時間)									
12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
1.6	0.46	0.19	0.09	LOQ~0.07	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ

LOQ : 定量限界 (0.05 ppb) 未満

(3) 残留試験 (豚)

豚 (LW 種、約 3.5 か月齢、雌雄各 2 頭/時点) にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 0.1 mg/kg 体重に相当) し、組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 18 に示した。(参照 13) **〔JECFA FNP41/6 (p24-25) (Bette and Hummelt, 1993) 単位修正 : 「μg/kg」 → 「ng/g」**

表 18 豚におけるデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル
単回筋肉内投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)			
	4	8	16	28
肝臓	<2.5 ^b	<2.5 ^b	<2.5 ^b	NA
腎臓	<0.5 ^b	<0.5 ^b	<0.5 ^b	NA
筋肉	<0.5 ^b	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND
投与部位 ^a	247.1(4)	119.5(4)	7.14(4)	0.47(2)
脂肪	<0.5 ^b	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND

ND : 検出せず、NA : 利用できず (not available)

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。() 内の数値は定量限界を上回った検体数。

a : 投与部位に検出されたデキサメタゾンエステルの総量

b : 定量限界 : 腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

1
2 豚（交雑種、約 4 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点）にデキサメタゾンリン酸エステル
3 ナトリウムの懸濁液を筋肉内投与（0.06 mg/kg 体重）し、組織中濃度が HPLC-MS に
4 より測定された。

5 投与 1 日後には、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位において定量限界（腎臓、筋
6 肉及び脂肪：0.5 ng/g、肝臓：2.5 ng/g）未満となった。（参照 4、5、13）[EMA(2)-11、
7 (3)-14] [JECFA FNP41/6 (p25-26)] (Coret, 1993) 単位修正：「μg/kg」→「ng/g」

8 9 (4) 残留試験（馬）

10 馬（品種、性別及び頭数不明）にデキサメタゾンフェニルプロピオン酸エステルを筋
11 肉内投与（デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当）したところ、投与 6、12、24
12 及び 36 日後の肝臓、脂肪及び筋肉中の濃度は、全て定量限界未満であった。投与 6 日
13 後の腎臓（3/4 検体で平均 0.85 ng/g）では検出された。投与部位において最も持続して
14 検出されたが、濃度は投与 6 日後の 900 ng/g から投与 24 日後の 6.1 ng/g に減少した。
15 （参照 4）[EMA(2)-12] 単位修正：「μg/kg」→「ng/g」

16
17
18 馬（ウェルシュマウンテンポニー種、14 歳、雄 1 頭及び雌 3 頭/群）にデキサメタゾ
19 ン-21-イソニコチン酸エステル懸濁液を単回筋肉内投与（0.02 mg/kg 体重）し、投与 3
20 及び 21 日後の組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 19 に示
21 した。（参照 17）[JECFA FNP41/7 (p15)] 単位修正：「μg/kg」→「ng/g」

22
23
24 表 19 馬におけるデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル単回筋肉内投与後の
25 各組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)	
	3	21
肝臓	<LOQ	<LOQ
腎臓	0.57	<LOQ
筋肉	<LOQ	<LOQ
投与部位	1,698.2(4)	11.68(3)
脂肪	<LOQ	<LOQ

26 定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。()内の数値は定量限界を上回った検体数。
27 LOQ：腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

28
29 馬（交雑種、12 歳、雄 2 頭及び雌 2 頭/群）にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エス
30 テル懸濁液を単回筋肉内投与（0.06 mg/kg 体重）し、投与 3 及び 28 日後の組織中濃度
31 が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 20 に示した。（参照 17）[JECFA FNP41/7
32 (p15-16)] 単位修正：「μg/kg」→「ng/g」

1 表 20 馬におけるデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル単回筋肉内投与後の組
2 織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)	
	3	28
肝臓	<LOQ	<LOQ
腎臓	1.34	<LOQ
筋肉	<0.70(3)	<LOQ
投与部位	6,722.0(4)	51.9(4)
脂肪	<LOQ	<LOQ

3 定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。()内の数値は定量限界を上回った検体数。
4 LOQ: 腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

6 (5) 標的組織及び残留マーカーについて

7 残留試験により、用いたエステル製剤の種類によって、デキサメタゾンの消失速度が
8 異なることが示された。牛を用いた試験では、デキサメタゾンの残留物は、筋肉及び乳
9 汁から速やかに排泄されることが示されている。脂肪中の残留物は、遊離型では検出さ
10 れず、肝臓における消失速度は最も緩慢であったことから、肝臓が標的組織と考えられ
11 た。

12 JECFA 及び EMEA では残留マーカーをデキサメタゾンとしている。(参照 3、4、5、
13 13) [EMA (1)-7, 8, (2)-8, 9, (3)-11, 12][JECFA FNP41/6 (p29 APPRAISAL)]

16 3. 遺伝毒性試験

17 デキサメタゾン及びデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの遺伝毒性試験結果
18 を表 21 にまとめた。

20 表 21 デキサメタゾン及びデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの
21 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 (Ames 試験) ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、 <i>Escherichia. coli</i> WP2	10~1,000 µg/plate	陰性 (参照 3、4、 5、14)
	Fluctuation test ^b	マウスリンバ腫 L5178Y 細胞	12.5~400 µg/mL	陰性 (参照 3、4、 5、14)
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス	5 mg/kg ^c (静脈内投与)	陰性 (参照 3、4、 5、14)

22 a: デキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル

23 b: 代謝活性化系あり及びなし

24 c: 賦形剤 1,2-プロピレングリコールの急性毒性 (強直性痙攣、死亡) のため、初期投与量
25 (107.5 mg/kg) から用量を下げざるをえなかった。

1
2 *in vitro* の細菌、哺乳類細胞を用いたデキサメタゾンの遺伝子変異試験は陰性であつ
3 た。また、*in vivo* のマウスを用いた小核試験においても陰性であった。（参照 3、4、5、
4 14） [EMEA (1)-5, (2)-6, (3)-8] [JECFA FAS33 (p8-10)]

5 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、デキサメタゾンは生体にとって問題とな
6 る遺伝毒性を示さないと考えた。

7 8 4. 急性毒性試験

9 デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステル及びデキサメタゾンメタスルホ安息
10 香酸エステルナトリウムの急性毒性試験がマウス、ラット及びモルモットを用いて静脈
11 内、皮下及び腹腔内投与により実施された。結果を表 22 に示した。（参照 14、15） [JECFA
12 FAS33 -2.2.1] [薬事資料 [2] 毒性]

13
14 表 22 デキサメタゾンの LD₅₀

化学形態	動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
デキサメタゾン	マウス	雄	腹腔内投与	577
			皮下投与	>4,000 ^a
	マウス (dd 系)	雄	腹腔内投与	>4,000 ^a
			皮下投与	>9,600 ^b
	マウス (dd 系)	雄	皮下投与	4,400 ^c
				3,788 ^b
			腹腔内投与	2,185 ^c
				>700 ^c
	マウス (CF1)	雌	皮下投与	648 ^d
				514 ^e
				>120 ^c
	ラット (シャーマン 系)	雄	皮下投与	25 ^d
14 ^e				
790 ^b				
デキサメタゾン リン酸エステル	モルモット (ハートレー 系)	雄	静脈内投与	800 ^b
				800 ^b
				800 ^b
デキサメタゾン メタスルホ安息 香酸エステルナ トリウム	マウス (dd 系)	雄	皮下投与	>6,000 ^b
				3,119 ^c
			腹腔内投与	1,225 ^b
				873 ^c
	ラット (Wistar 系)	雄	皮下投与	1,798 ^b
				613.8 ^c
			腹腔内投与	1,127 ^b
				695.0 ^c

15 a: 観察期間 2 日、b: 観察期間 3 日、c: 観察期間 7 日、d: 観察期間 14 日、e: 観察期間 21 日

16
17 ラット（生後 24 時間以内）にデキサメタゾンリン酸エステルを皮下投与（42 mg/kg
18 体重）したところ、被毛の発育異常、皮膚の菲薄化及び下痢等の所見がみられ、半数例

1 が投与 8～15 日後に死亡した。これらの症状は、新生児の胸腺切除時の症状に類似して
2 おり、新生児に対するグルコルチコイドの毒性は成熟動物に対するものと異なる様相
3 を示した。（参照 15）〔薬事資料：〔2〕毒性、1 急性毒性 (2-16)〕

4
5 マウス及びラットを用いたデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム
6 の急性毒性試験において、高用量投与群（投与量及び投与方法不明）では投与約 12 時間
7 後以内に死亡例が現れ、投与 12 時間後以降では死亡例は非常に少なくなるが、投与 48
8 時間後頃から死亡例が再び多く現れ、死亡の主な原因は呼吸器感染症であると考えられ
9 た。また、投与 5 日後頃から激しい下痢を主徴とする消化器感染症による脱水症状を原
10 因とする死亡例がみられた。ラットの急性毒性はマウスよりも強く、種間に差がみられ
11 た。（参照 15）〔薬事資料：〔2〕毒性、1 急性毒性 (2-26)〕

12 13 5. 亜急性毒性試験

14 (1) 10 日間亜急性毒性試験（ラット）

15 ラット（SD 系、雄 6 匹/群）にデキサメタゾンリン酸エステルを 10 日間飲水投与（0、
16 3.8、11.3 又は 38 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ ）し、亜急性毒性試験が実施された。

17 投与に起因する死亡はみられなかった。

18 体重及びエーテルストレスに対する反応性は 3.8 及び 11.3 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ 投与群で僅かに減
19 少し、38 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ 投与群で顕著に減少した。（参照 15）〔薬事資料、〔2〕毒性、2 亜急性毒性
20 (2-19) 〕

21 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、3.8 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ 以上投与群で体重及びエー
22 ルストレスに対する反応性の減少がみられたことから、本試験における LOAEL を 3.8
23 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ （デキサメタゾンリン酸エステルとして）と設定した。

24 25 (2) 18 日間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料³〉

26 ラット（系統不明、雄 10 匹/群）にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナト
27 リウムを 18 日間皮下投与（デキサメタゾンとして 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に相当）し、亜急
28 性毒性試験が実施された。

29 1 例が死亡し、試験終了後の平均体重は対照群と比較して低かった（対照群 188 g に
30 対し、投与群 129 g）。

31 血液学的検査では RBC、WBC 及び Hb は正常値の範囲内であったが、コルチコイド
32 の造血活性に関連して RBC 及び Hb が対照群と比較して僅かに増加がみられた。

33 剖検では胸腺の著明な退縮及び脾臓の容積減少がみられた。

34 顕微鏡検査では肝臓及び腎臓に病理学的異常はみられなかった。（参照 15）〔薬事資料：
35 〔2〕毒性、2 亜急性毒性 (2-28) 〕

36 37 (3) 30 日間亜急性毒性試験（ラット）

38 ラット（SD 系、雄 4 匹/群）にデキサメタゾンリン酸エステルを 30 日間飲水投与（0、

³ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

1 38、188 又は 750 µg/匹/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

2 188 µg/匹/日投与群では投与 30 日後以内に、750 µg/匹/日投与群では投与 10 日後以
3 内に全例が死亡した。38 µg/匹/日投与群では投与 30 日後まで全例が生存したが、著し
4 い体重増加抑制がみられた。(参照 15) [薬事資料: [2]毒性、2 亜急性毒性 (2-19)]

5 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、38 µg/匹/日投与群で著しい体重増加抑制
6 がみられたことから、本試験における LOAEL を 38 µg/匹/日 (デキサメタゾンリン酸エ
7 ステルとして) と設定した。

8

9 (4) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

10 ラット (系統不明、雄 10 匹/群) にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナト
11 リウムを 1 か月間皮下投与 (デキサメタゾンとして 100 µg/kg 体重/日に相当) し、亜急
12 性毒性試験が実施された。

13 体重増加の遅滞又は停止がみられた。また、剖検では胸腺及び脾臓の退縮がみられた。
14 (参照 15) [薬事資料: [2]毒性、2 亜急性毒性 (2-28)]

15

16 (5) 5 日~6 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁵>

17 ラット (系統、性別及び匹数不明) にデキサメタゾンを 1 日 2 回、5 日~6 週間経口
18 投与 (0.75 mg/kg 体重) し、亜急性毒性試験が実施された。

19 体重減少、血漿コルチコイドの上昇、リンパ球の減少、脾臓及び胸腺の萎縮がみられ
20 た。(参照 15) [薬事資料: [2]毒性、2 亜急性毒性 (2-4)]

21

22 (6) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁶>

23 ラット (系統及び性別不明、15 匹/群) にデキサメタゾン (50 µg/kg 体重/日) 又は溶
24 媒 (0.5 mL/日) を 6 週間反復皮下投与し、亜急性毒性試験が実施された。

25 デキサメタゾン投与群において、有意な体重増加抑制がみられ、副腎重量も減少した。
26 剖検では、病理学的な臓器の変化はみられなかった。(参照 14) [JECFA FAS33 -
27 2.2.2.1] (Ueberberg, 1964)

28

29 (7) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁷>

30 ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) にデキサメタゾンを 13 週間反復皮下投与 (0、
31 40 又は 79 µg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。79 µg/kg 体重/日投与群に
32 は 13 週間の投与終了後 7 週間回復期間を設けた群 (雌雄各 5 匹/群) を追加した。投与
33 10 週間後に雌雄各 5 匹/群の血液学的及び血液生化学的検査を実施した。

34 投与群において、対照群と比較して、体重の低下がみられた。

35 血液生化学的検査では、全投与群の雄で ALT 及び T.Chol が上昇した。脂質濃度の上
36 昇は偶発的なものと考えられた。血漿の副腎皮質ホルモン及び肝臓のグリコーゲン是用

⁴ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

⁵ 投与量が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

⁶ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

⁷ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

1 量依存的に減少した。投与群の雄で副腎のグリコーゲンレベルが上昇し、雄雌で副腎皮
2 質ホルモンが用量依存的に減少した。

3 剖検では、対照群と比較して、副腎及び胸腺の著しい退縮及び重量の低下がみられた。
4 数例では胸腺組織が退縮し観察されなかった。投与群において、対照群と比較して、大
5 半の臓器重量の低下がみられた。

6 顕微鏡検査では胸腺及び副腎に著しい変化がみられ、副腎皮質では、細胞又は細胞柱
7 の規則的構造の喪失及び脂質の減少を伴う縮小がみられた。胸腺では、皮質及び髄質の
8 萎縮がみられた。回復期間を設けた群では、対照群と比較して、有意な変化はみられな
9 かった。（参照 14）[\[JECFA FAS33 -2.2.2.1\]](#) (Bauer et al., 1969a; Segro, 1970)

11 (8) 181～185 日間亜急性毒性試験（ラット）

12 ラット〔系統不明、雌雄各 15 匹/群（対照群のみ雌雄各 10 匹/群）〕にデキサメタゾン
13 錠を週 5 日（0.125 mg/kg 体重/日投与群のみ週 6 日）、181～185 日間反復経口投与〔0
14 （プラセボ錠）、0.125、0.25 又は 0.4 mg/kg 体重/日〕し、亜急性毒性試験が実施され
15 た。0.25 及び 0.4 mg/kg 体重/日投与群には、投与開始後 39 日目から週 1 回 20 mg の
16 塩酸テトラサイクリンを投与した。

17 0.125 mg/kg 体重/日投与群の 4/30 例、0.25 mg/kg 体重/日投与群の 14/30 例及び 0.4
18 mg/kg 体重/日投与群の 26/30 例に投与に関連した死亡がみられた。

19 全投与群で、体重増加抑制がみられた。

20 剖検では、全例で重篤な感染症がみられた。

21 全投与群で、腎臓の相対重量の増加、副腎及び胸腺の相対重量の減少がみられた。

22 全投与群で、対照群と比較して、骨髄における好中球の増加及び好酸球数の減少がみ
23 られた。

24 病理組織学的検査では、0.25 及び 0.4 mg/kg 体重/日投与群の詳細な所見は示されな
25 かった。（参照 14）[\[JECFA FAS33 -2.2.2.1\]](#) (Intervet)

26 JECFA は本試験に NOEL 等を設定していない。

27 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群で、体重増加抑制、腎臓の相対
28 重量の増加、副腎及び胸腺の相対重量の減少、骨髄における好中球の増加及び好酸球数
29 の減少がみられたことから、本試験における LOAEL を 0.125 mg/kg 体重/日（デキサメ
30 タゾンとして）と設定した。

32 (9) 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料⁸〉

33 ラット（系統、性別及び匹数不明）にデキサメタゾンを 6 か月間経口投与（0.125、
34 0.25 又は 0.4 mg/kg 体重）し、亜急性毒性試験が実施された。

35 死亡率は 0.4 mg/kg 体重投与群で高くなった。初期死亡例では胃の障害、重篤な感染
36 症がみられた。また、胸腺の萎縮、副腎の発赤、リンパ球及び好酸球の減少、尿排泄量
37 の増加がみられた。（参照 15）[\[薬事資料、\[2\]毒性、3 慢性毒性 \(2-5\)\]](#)

⁸ 対照群が設定されていないことから、参考資料とした。

1 (10) 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁹＞

2 イヌ（品種、性別及び匹数不明）にデキサメタゾンリン酸エステルを1か月間静脈内
3 投与（投与量不明）し、亜急性毒性試験が実施された。

4 主な所見として、多飲多渴症、多尿症、血漿トランスアミナーゼ活性の増加、血清タ
5 ンパクの変化、赤血球沈降速度の増加、赤血球及び白血球数の変化、尿窒素及び電解質
6 排泄量の増加がみられた。また、BSP 滞留が僅かに増加した。

7 さらに、肝臓、骨格筋、心筋、リンパ腺及び副腎皮質に形態学的変化がみられた。（参
8 照 15）[\[薬事資料：\[2\]毒性、2 亜急性毒性（2-18）\]](#)

9

10 (11) 6 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹⁰＞

11 イヌ（雑種、雄3匹及び雌2匹/群）にデキサメタゾンを6週間（週7日）反復経口投
12 与〔0（プラセボ錠）又は125 µg/kg 体重/日〕し、亜急性毒性試験が実施された。

13 臨床症状、体重、肝臓・腎臓機能検査、尿検査、剖検において、投与に関連した影響
14 はみられなかった。

15 デキサメタゾン投与群において、投与6週間後に Glu が増加し、副腎の相対重量の減
16 少及び副腎の束状帯の縮小がみられた。対照群でみられた副腎皮質の脂質（lipid）はデ
17 キサメタゾン投与群ではみられなかった。

18 尿検査では、デキサメタゾン投与群において、17-ケトステロイドの総排泄量が高かつ
19 た。（参照 14）[\[JECFA FAS33 -2.2.2.2\] \(Ueberberg, 1963\)](#)

20 JECFA は本試験に NOEL 等を設定していない。

21

22 (12) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹¹＞

23 イヌ（ビーグル種、雌雄各3匹/群）にデキサメタゾンを13週間反復筋肉内投与（0、
24 40 又は 79 µg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。79 µg/kg 体重/日投与群に
25 は13週間の投与終了後4週間回復期間を設けた群（雌雄各3匹/群）2群を追加した。

26 回復期間を設けた群の雌1匹が投与終了後14日で死亡した。

27 摂餌量及び血液学的パラメーターに投与に関連する影響はみられなかった。

28 全投与群において、体重増加抑制がみられた。

29 血液生化学的検査では、40 及び 79 µg/kg 体重/日群の雌 1/3 例で ALT が増加した
30 が、回復期間後、活性は正常に戻った。血清中の総脂質濃度は全投与群で上昇した（用
31 量依存性なし）。回復期間終了までに総脂質濃度は低下したが、全投与群において、対
32 照群と比較して、依然高いままであった。血漿コルチコイド濃度は 79 µg/kg 体重/日投
33 与群で低下したが、回復期間終了までに正常に戻った。副腎の中性脂肪値の上昇及び肝
34 グリコーゲンの増加がみられた（用量依存性なし）。副腎の中性脂肪値の上昇は回復期
35 間後でも依然みられた。

36 肝臓重量増加が用量依存的にみられ、一部の肝細胞に蜂巢状構造の膨満がみられ、こ

⁹ 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹⁰ 投与量が1用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

¹¹ 筋肉内投与により実施されていることから、参考資料とした。

これらの影響は投与中止後に回復した。全投与群において、対照群と比較して、副腎重量の低下がみられた。

病理組織学的検査では、副腎皮質の束状帯及び網状帯の縮小と、両帯の明確な境界の消失がみられた。回復期間後、副腎重量は正常に戻った。一部の例では、胸腺が消失、又は残余物のみとなった。回復期間を設けた群で胸腺がみられたものでは、病理組織学的所見は対照群と差がなかった。（参照 14） [JECFA FAS33 -2.2.2.2] (Bauer et al., 1969b)

（13）26 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌 4 匹/群）にデキサメタゾンを 26 週間（週 6 日）反復経口投与（2 又は 8 mg/日）し、亜急性毒性試験が実施された。対照群は設定されなかったが、以前の試験結果が比較に用いられた。

投与期間中に 2 mg/日投与群の 1 例が投与に関係なく死亡した。また、8 mg/日投与群の 3 例が死亡したが、そのうち 2 例は食道後部の膿瘍又は胃潰瘍が原因と考えられた。脱毛症が各群 1 例みられた。

剖検では、生存例の全例が感染症を発症していたことが判明した。全例でリンパ系器官の萎縮及び副腎重量の減少がみられ、8 mg/日投与群では胸腺がほとんど消失していた。（参照 14） [JECFA FAS33 -2.2.2.2] (Intervet)

JECFA は本試験に NOEL 等を設定していない。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群で、リンパ系器官の萎縮及び副腎重量の減少がみられたことから、本試験における LOAEL を 2 mg/日（デキサメタゾンとして）と設定した。

【事務局より】 雌のみの試験となっております。本試験の取扱いについて、ご検討お願いいたします。

23

（14）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹²＞

イヌ（系統、性別及び頭数不明）にデキサメタゾンを 6 か月間経口投与（2.8 mg/kg 体重）し、亜急性毒性試験が実施された。

体重は投与群と対照群で同程度であった。リンパ球及び好酸球の減少、尿排泄量の増加がみられた。また、胸腺の萎縮、副腎の発赤、肝機能の減退がみられた。（参照 15）

[薬事資料：[2]毒性、3慢性毒性（2-5）]

30

6. 慢性毒性及び発がん性試験

デキサメタゾンをを用いた発がん性試験は実施されていない。

EMA は、遺伝毒性試験が陰性であること、既知の発がん性物質と類似構造がないことから、発がん性試験の提出を求めなかった。（参照 3、4、5） [EMA (1)-5, (2)-6, (3)-8]

また、デキサメタゾンは、ヒト用医薬品として使用されてきており、長年の使用にお

¹² 投与量が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

ける副作用としては、デキサメタ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 10、11、12）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、遺伝毒性試験[II. 3.]が陰性の結果であること、ヒトにおいてデキサメタ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こと及びデキサメタゾンには既知の発がん性物質と類似構造がないという EMEA の判断を支持し、ことから、発がん性を示す可能性は低いと判断した。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 発生毒性試験（マウス）①<参考資料¹³>

妊娠マウス（CF1 系、匹数不明）にデキサメタゾンを 1~4 日間経口投与（0.08、0.12 又は 0.24、0.32 又は 0.8mg）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 10 日目より行い、胎児の口蓋裂の発生頻度を調べた。

妊娠 10 日目より 4 日間投与試験では、0.08、0.12 及び 0.24 mg 投与群における口蓋裂の発生頻度は、それぞれ 40%、73%及び 95%と投与量とともに増加し、流産頻度も増加した。

一方で、妊娠マウス（CF1 系、匹数不明）にデキサメタゾンを妊娠 11 日目に単回経口投与（0.32 mg）した試験では、口蓋裂の発生はみられなかった。（参照 15）**[薬事資料：[2]毒性、4 特殊毒性（2-6）]** **渡邊専門委員ご修文**

(2) 発生毒性試験（マウス）②<参考資料¹⁴>

妊娠マウス（A/J 系、匹数不明）にデキサメタゾンを皮下投与 [0.15 mg/日（6 mg/kg 体重/日に相当）] し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 11~14 日に行い、妊娠 18 日に胎児の口蓋裂の発生頻度を調べた。

口蓋裂の発生頻度は 93%であった。（参照 14）**[JECFA FAS33 -2.2.5.1] (Walker, 1971)**

(3) 発生毒性試験（ラット）①<参考資料¹⁵>

妊娠ラット（SPF-FW 49 Biberach 系、20 匹/群）にデキサメタゾンを皮下投与（0、20、40 又は 79 µg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行い、妊娠 21 日に胎児に対する影響を調べた。

母動物 1 例は介入疾患（intercurrently）で死亡したが、死因は明らかでなかった。

全投与群で投与期間中に母動物の体重増加抑制がみられ、摂餌量も低かった。投与終了後に体重は増加したが、総摂餌量は全投与群で対照群と比較して低いままであった。

平均着床数は全投与群で対照群と比較して高かった。胚吸収率は用量依存的に増加し、生存胎児数は 40 及び 79 µg/kg 体重/日投与群で低かった。

胎児体重は用量依存的に減少した。外表の変異及び奇形率は増加したが、明らかな用量依存性はなかった。胸骨分節の骨化遅延及び水腎症は高頻度で発生した。（参照 14）

¹³ 対照群が設定されていないことから、参考資料とした。

¹⁴ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹⁵ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

1 [JECFA FAS33 -2.2.5.2] (Lehmann, 1969a) **渡邊専門委員ご修文**

2
3 (4) 発生毒性試験（ラット）②

4 妊娠ラット（Lati:Han Wistar 系、匹数不明）にデキサメタゾンを強制経口投与 [0（メ
5 チルセルロース）、20、200 又は 1,000 µg/kg 体重/日] し、発生毒性試験が実施された。
6 投与を妊娠 6～15 日に行い、妊娠 20 日に胎児に対する影響を調べた。毒性所見を表 23
7 に示した。

8 母動物では 200 µg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が
9 みられ、胸腺退縮がみられた。

10 胎児では 1,000 µg/kg 体重/日投与群において、着床後の死亡率が増加した。200 µg/kg
11 体重/日以上投与群で体重が低下し、臍帯が短くなった。大腿骨の長さ、厚さ及び寸法比
12 (the length, thickness, and index of femur) は 1,000 µg/kg 体重/日投与群において、
13 顕著に低かった。高用量投与群では奇形の発生頻度が増加した。胎児水腫、下顎後退症、
14 口蓋裂、様々な程度の臍ヘルニア、胸骨分割、椎骨の奇形、上肢の骨の奇形及び小肢症
15 が含まれた。胸腺形成不全は、20、200 及び 1,000 µg/kg 体重/日投与群でみられ（それ
16 ぞれ 4%、2%及び 16%）、高用量投与群では生殖腺の形成異常もみられた。

17 著者は、本試験における NOEL を設定していない。（参照 14）[JECFA FAS33 -
18 2.2.5.2] (Druga, 1993b)

19 JECFA は、本試験における NOEL 等を設定していない。

20 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、200 µg/kg 体重/日以上投与群で、母動物
21 に体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少及び胸腺退縮が、20 µg/kg 体重/日以上投与群で、
22 胎児に胸腺形成不全がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 20 µg/kg 体重/日
23 （デキサメタゾンとして）、胎児に対する LOAEL を 20 µg/kg 体重/日（デキサメタゾン
24 として）と設定した。催奇形性が認められた。

25
26 表 23 発生毒性試験（ラット）②における毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 µg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>着床後の死亡率の増加</u> 渡邊専門委員ご修文 ・ 胸腺形成不全（16%） ・ 生殖腺の形成異常 ・ 胎児水腫 ・ 下顎後退症、口蓋裂 ・ 臍ヘルニア ・ 胸骨分割、椎骨脊椎の奇形、上肢の骨の奇形 ・ 小肢症
200 µg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 胸腺退縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低下 ・ 臍帯の短縮 ・ 胸腺形成不全（2%）
20 µg/kg 体重/日	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胸腺形成不全（4%）

【事務局より】 胎児に対する LOAEL (NOAEL) は設定できますでしょうか。また、催奇形性の有無について、判断できますでしょうか。

【渡邊専門委員】 (8) 発生毒性試験 (ラット) ⑥では、表 24 において胸腺形成不全 4% を毒性と評価して、NOAEL を設定しています。本試験におきましては、使用動物匹数が不明であり、対照群との統計学的な比較が明確ではありません。このようなことから、胸腺形成不全 4% について同様の増加が判断できませんが、表 24 との整合性を考えて、LOAEL を設定しても良いと考えます。奇形の発生頻度、統計学的有意差、用量反応関係などの記述が十分でなく判断できませんが、種々の特異的な奇形も見られており、有と判断しても良いと思います。

1

2 (5) 発生毒性試験 (ラット) ③<参考資料¹⁶⁾>3 妊娠ラット (Morini Wistar 系、20 匹/群) にデキサメタゾンを皮下投与 (0、40 又は
4 79 µg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行った。

5 全投与群の母動物において、体重増加及び摂餌量の抑制がみられた。

6 対照群と比較して胚吸収率は増加し、胎児体重は減少した。水腎症は 40 µg/kg 体重/
7 日投与群で 2 例、79 µg/kg 体重/日投与群で 2 例観察された。(参照 14) [JECFA FAS33 -
8 2.2.5.2] (Segro, 1970)

9

10 (6) 発生毒性試験 (ラット) ④<参考資料¹⁷⁾>11 妊娠ラット (SD-JCL 系、10 匹/群) にデキサメタゾンを皮下投与 (0、20、40 又は
12 80 µg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行い、妊娠
13 21 日に胎児に対する影響を調べた。14 全投与群で母動物の体重が減少し、着床前及び着床後胚死亡が増加した。胎児体重に
15 は影響はみられなかった。16 胎児において、口蓋裂が対照群に 1 例みられ、20 µg/kg 体重/日投与群の 1 例に胸裂
17 症 (thoracoschisis) がみられた。また、第 14 肋骨の発生が全投与群にみられ、投与群
18 と対照群では顕著な差はみられなかったが、僅かに用量依存性がみられた (投与群にお
19 ける発生頻度は 20~28.4%、対照群における発生頻度は 25%)。胸骨の変形は 20 µg/kg
20 体重/日投与群の 1/85 例でみられた。(参照 14) [JECFA FAS33 -2.2.5.2] (Uemura et al.,
21 1972)

22

23 (7) 発生毒性試験 (ラット) ⑤<参考資料¹⁸⁾>24 妊娠ラット (Holtzmann 系、匹数不明) にデキサメタゾンを皮下投与 [0.05、0.2 又
25 は 0.8 mg/日 (250、1,000 又は 4,000 µg/kg 体重/日に相当)] し、発生毒性試験が実施さ
26 れた。投与を妊娠 12~15 日に行い、妊娠 19 日に胎児に対する影響を調べた。27 0.8 mg/日 (4,000 µg/kg 体重/日) 投与群の胎児において、口蓋裂の発生頻度が高かつ
28 た (53%)。0.8 mg/日 (4,000 µg/kg 体重/日) 投与群以外では口蓋裂はみられなかった。

29 (参照 14) [JECFA FAS33 -2.2.5.2] (Walker, 1971)

16 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

17 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

18 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

1
2 (8) 発生毒性試験（ラット）⑥

3 妊娠ラット（Lati:Han Wistar 系、10 匹/群）にデキサメタゾンを強制経口投与（0、
4 10、50、250 又は 1,250 µg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7
5 ～16 日に行い、妊娠 21 日に胎児に対する影響を調べられた。毒性所見を表 24 に示し
6 た。

7 ~~50 µg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制がみられ、胸腺退縮がみられた。~~
8 ~~1,250 µg/kg 体重/日投与群で胎児の着床後の死亡率が増加した。24 時間以内に死亡し~~
9 ~~たほとんどの胎児には奇形がみられた。250 及び 1,250 µg/kg 体重/日投与群において、~~
10 ~~胎児体重は低下した。250 及び 1,250 µg/kg 体重/日投与群で様々な程度の下顎後退症~~
11 ~~（retrognathia）や口蓋裂がみられた。胎児水腫及び臍ヘルニアは 1,250 µg/kg 体重/日~~
12 ~~投与群でのみみられた。胸腺形成不全は 50、250 及び 1,250 µg/kg 体重/日投与群でみら~~
13 ~~れた（それぞれ 4%、2%及び 59%）。~~

14 著者は、本試験における NOEL を 10 µg/kg 体重/日と設定している。

15 JECFA は、本試験における NOEL を 10 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 14）

16 [JECFA FAS33 -2.2.5.2, -3] (Druga, 1993a)

17 EMEA は、本試験でみられた胎児毒性に基づき、発生毒性に対する NOEL を 0.01
18 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、4、5）[EMEA (1)-4, (2)-5, (3)-7]

19 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、50 µg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に
20 体重増加抑制及び胸腺退縮が、胎児に胸腺形成不全がみられたことから、母動物及び胎
21 児に対する NOAEL を 10 µg/kg 体重/日と設定した。催奇形性が認められた。

22
23 表 24 発生毒性試験（ラット）⑥における毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,250 µg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・着床後の死亡率の増加 ・胎児水腫 ・臍ヘルニア ・胸腺形成不全（59%）
250 µg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・下顎後退症（retrognathia） ・口蓋裂 ・胸腺形成不全（2%）
50 µg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺退縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺形成不全（4%）
10 µg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

24 【事務局より】 催奇形性の有無について、判断できませんでしょうか。

【渡邊専門委員】 原則としては、発生頻度、統計学的な有意差および用量反応関係の有無などから判断できるものと思います。記述が十分ではありませんが、高投与群で種々の奇形がみられ、死亡胎児のほとんどに奇形がみられであり、有と判断できると思います。

【事務局より】 胎児に対する NOAEL について、10 µg/kg 体重/日によろしいでしょうか。

1 (9) 発生毒性試験（ウサギ）①<参考資料¹⁹>

2 妊娠ウサギ（品種及び匹数不明）にデキサメタゾンを筋肉内投与〔0.1～4 mg/日（25
3 ～1,000 µg/kg 体重/日に相当）〕し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 13.5～16.5
4 日に行った。

5 吸収胚が 750 及び 1,000 µg/kg/日投与群でみられた。口蓋裂が 62 µg/kg 体重/日以上
6 投与群でみられた。25 µg/kg 体重/日投与群では~~胚~~吸収~~胚~~及び口蓋裂に対する影響はみら
7 れなかった。（参照 14）〔JECFA FAS33 -2.2.5.3〕(Walker, 1967) 渡邊専門委員ご修文

9 (10) 発生毒性試験（ウサギ）②<参考資料²⁰>

10 妊娠ウサギ（Himalyan/Biberach 系、15 匹/群）にデキサメタゾンを皮下投与（0、20、
11 40 又は 79 µg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行っ
12 た。

13 母動物の体重は、特に投与期間の後半において、停滞又は減少した。

14 胎児では胚吸収率及び発育不良胎児数の増加、体重減少が用量依存的にみられた。全
15 投与群において、前肢の屈曲及び奇形（口蓋裂、胃壁破裂、外脳症、脳ヘルニア、髄膜
16 瘤、無耳及び欠指）の発生頻度が用量依存的に増加した。また、半側上腕（haemi brachia）、
17 脛骨及び腓骨の形成不全、無手指（acheiria）のような四肢の奇形がみられた。（参照 14）
18 〔JECFA FAS33 -2.2.5.3〕(Lehmann, 1969b)

【事務局より】 用語の確認をお願いいたします。無指（acheiria）

19

20 (11) 発生毒性試験（ウサギ）③<参考資料²¹>

21 妊娠ウサギ（NZW 種、15 匹/群）にデキサメタゾンを皮下投与（0、40 又は 79 µg/kg
22 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行った。対照群と比較
23 して、全投与群で母動物の体重が減少し、胚吸収率が増加した。投与に関連した奇形は
24 みられなかった。（参照 14）〔JECFA FAS33 -2.2.5.3〕(Segro, 1970)

25

26 8. その他の試験

27 (1) 内分泌毒性に関する試験（ラット）

28 ラット（Cpb:WU 系、雌雄各 10 匹/群）にデキサメタゾンを 90 日間強制経口投与（0、
29 0.3、1、3、10、30 又は 100 µg/kg 体重/日）し、一般状態、体重、飲水量、血液学的検
30 査、IgG/IgM 抗体測定、剖検、副腎及び胸腺重量、病理組織学的検査、副腎皮質刺激ホ
31 ルモン（ACTH）刺激試験（雌雄各 4 匹/群）並びに副腎皮質ホルモンの測定が実施され
32 た。毒性所見を表 25 に示した。

33 ~~10 µg/kg 体重/日以上投与群で有意に体重増加抑制がみられ、雌より雄で顕著であっ~~
34 ~~た。同投与群の雄においては、投与に関連すると考えられる活動性低下（sluggishness）~~
35 ~~及び立毛がみられた。~~

¹⁹ 筋肉内投与により実施されていることから、参考資料とした。

²⁰ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

²¹ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

1 血液学的検査では 10 µg/kg 体重/日以上投与群で WBC 及び白血球百分率の有意な減
 2 少がみられた。WBC は 3 µg/kg 体重/日投与群の雌でも有意に減少した。100 µg/kg 体
 3 重/日投与群では IgG 及び IgM が有意に減少した。

4 10 µg/kg 体重/日以上投与群において、副腎及び胸腺重量が減少し、萎縮及び構造異常
 5 等の病理組織学的変化を伴っていた。同投与群において、ACTH 刺激の有無にかかわら
 6 ず、コルチコステロンに用量依存的な減少がみられた。

7 著者ら JECFA は、本試験における NOEL を 1 µg/kg 体重/日と設定している。が、
 8 JECFA は、本試験において 3 µg/kg 体重/日投与群の雌で WBC の減少がみられたこ
 9 とから、3 µg/kg 体重/日を Marginal Effect Level と見なしている。(参照 14) [JECFA FAS33
 10 -2.2.6, -3] (De Jong & Coert, 1987)

11 EMEA は、本試験において 3 µg/kg 体重/日投与群で WBC の僅かな減少がみられた
 12 が、NOEL を 3 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、4、5) [EMEA (1)-3, (2)-4, (3)-
 13 6]

14 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 µg/kg 体重/日以上投与群で、雄に体重
 15 増加抑制、活動性低下及び立毛、WBC 及び白血球百分率の減少、副腎及び胸腺重量の
 16 減少、コルチコステロンの減少がみられ、3 µg/kg 体重/日以上投与群で、雌に WBC の
 17 減少がみられたことから、雄に対する NOAEL を 3 µg/kg 体重/日（デキサメタゾンとし
 18 て）、雌に対する NOAEL を 1 µg/kg 体重/日（デキサメタゾンとして）と設定した。

20 表 25 内分泌毒性に関する試験（ラット）における毒性所見

投与群	雄	雌
100 µg/kg 体重/日	・ IgG 及び IgM IgM 減少	・ IgG 及び IgM IgM 減少
10 µg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 ・ 活動性低下 ・ 立毛 ・ WBC 及び白血球百分率減少 ・ 副腎重量減少、萎縮及び構造異常 ・ 胸腺重量減少、萎縮及び構造異常 ・ コルチコステロン減少	・ 体重増加抑制 ・ 白血球百分率減少 ・ 副腎重量減少、萎縮及び構造異常 ・ 胸腺重量減少、萎縮及び構造異常 ・ コルチコステロン減少
3 µg/kg 体重/日以上	(3 µg/kg 体重/日以下)	・ WBC 減少
1 µg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

21 【事務局より】

- ・ 3 µg/kg 体重/日投与群の雌で、WBC は有意に減少しておりますが、JECFA では、Marginal Effect Level、EMEA では、NOEL を 3 µg/kg 体重/日としています。本所見の取扱いについて、ご検討願います。
- ・ 用語の確認をお願いいたします。白血球百分率（differential WBC count）

22 (2) チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について

23 ラット（系統及び性別不明、6 匹/群）にデキサメタゾンを 1 又は 7 日間強制経口投与
 24 (0、0.5、1、1.5、2 又は 4 µg/kg 体重/日) し、最終投与 5 時間後の血液及び肝臓ホモ
 25 ジネート上清中のチロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性及び血清コルチコス
 26

1 テロン濃度を測定した。

2 2 µg/kg 体重/日以上投与群で TAT 活性が用量依存的に増加し、4 µg/kg 体重/日投与群
3 で血清コルチコステロンに有意な減少がみられた。

4 著者らは、本試験における NOEL を 1.5 µg/kg 体重/日と設定している。

5 JECFA は、本試験における NOEL を 1.5 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 14）

6 [JECFA FAS33 -2.2.6, -3] (Kietzman, 1991; Bette & Kietzmann, 1991)

7 EMEA は、本試験における NOEL を 1.5 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、4、

8 5) [EMEA (1)-3, (2)-4, (3)-6]

9 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、2 µg/kg 体重/日以上投与群で TAT 活性が
10 用量依存的に増加したことから、本試験における NOEL を 1.5 µg/kg 体重/日（デキサメ
11 タゾンとして）と設定した。

12

【事務局より】 プレドニゾロンの評価の際に、NOAEL ではなく、NOEL を設定しておりますが、TAT 活性は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と判断いただき、ADI の設定根拠としておりません。

13

14 (3) 免疫反応に関する試験（マウス）

15 マウスの実験的細菌感染及びその治療において、細網内皮系の貪食活性及び血清タン
16 パク分画を指標にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの影響を調べた。

17 抗生物質療法においては、明確な影響はみられなかった。デキサメタゾン-21-イソ
18 コチン酸エステルは連鎖球菌感染症に対する Celasin C 及びベンジルペニシリンプロカ
19 イン（penicillin G-procain）の活性を弱め、ブドウ球菌感染症に対する両物質の活性を
20 強めた。

21 マウスへのデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル（75、150 又は 300 µg/kg 体
22 重/日）の単回皮下投与 48 時間後、又は 5 日間（1 回/日）皮下投与 24 時間後では、血
23 清アルブミン、α1、α2、β1、β2 及びγ-グロブリンに対しての定量的な影響はみられな
24 かった。（参照 14） [JECFA FAS33 -2.2.8] (Goeth & Lechner, 1978)

25

26 9. 薬理作用について

27 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
28 25 に示した。（参照 8） [薬理書]

29

30

表 26 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
コルチゾール	20	1	1	S
コルチゾン	25	0.8	0.8	S
プレドニゾロン	5	4	0.8	I
プレドニゾン	5	4	0.8	I
メチルプレドニゾロン	4	5	0.5	I
デキサメタゾン	0.75	25	0	L

ベタメタゾン	0.75	25	0	L
--------	------	----	---	---

- 1 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)
 2 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
 3 においてのみ成り立つ。
 4 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
 5 時間 (36~72 時間の生物学的半減期)
 6
 7

8 10. ヒトにおける知見

9 デキサメタゾンの副腎皮質ホルモン抑制効果はよく知られており、ヒトの患者におい
 10 てクッシング症候群の確定診断に用いられている。被験者にデキサメタゾンを 2 日連続
 11 で 6 時間毎に経口投与 (0.5 又は 2 mg) し、デキサメタゾンによるコルチゾール産生抑
 12 制が調べられた。健常者ではコルチゾール産生は抑制され、尿中に 17-ヒドロキシコル
 13 チコステロイド又は 17-ケトステロイドが排泄された。一方、クッシング症候群の患者
 14 ではコルチゾール産生は抑制されなかった。本試験において、有意な臨床的副作用は報
 15 告されなかった。(参照 14) [JECFA FAS33 -2.3] (Crapo, 1979)
 16

17 デキサメタゾンの副作用として、免疫機能抑制 (感染誘発)、副腎皮質機能不全、糖尿
 18 病、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、
 19 浮腫、低カリウム血症等が報告されている。(参照 8、10、11、12) [薬理書、添付文書]
 20

1 III. 国際機関等における評価

2 1. JECFA の評価

3 JECFA は、1994 年にデキサメタゾン进行评估している。

4 JECFA は、デキサメタゾンはヒト用医薬品として長期間の使用実績を有し、また、細
5 菌及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験並びにマウスを用いた *in vivo*
6 小核試験で陰性であったことから、発がん性の懸念はないとしている。

7 ラットを用いた内分泌毒性に関する試験において、肝臓の TAT 活性の増加に対する
8 NOEL 1.5 µg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）設定の根拠とし、安全係数 100 を適
9 用して、ADI を 0~0.015 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 14）[JECFA FAS 33 -
10 4. EVALUATION]

11

12 2. EMEA の評価

13 EMEA は、1997 及び 2004 年にデキサメタゾン进行评估している。

14 EMEA は、ラットにおける TAT 活性の増加に対する NOEL 0.0015 mg/kg 体重/日に
15 安全係数 100 を適用して、ADI を 0.000015 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、
16 4、5）[EMEA (1)-6, (2)-7, (3)-9]

17

18 3. 豪州政府の評価

19 豪州は 1994 年にデキサメタゾンの ADI を設定しているが、その値は 1994 年に
20 JECFA が設定した ADI（0.000015 mg/kg 体重/日）である。（参照 18）[ADI LIST]

21

1 IV. 食品健康影響評価

2 ラットの薬物動態試験の結果から、経口投与時のデキサメタゾンの吸収率は少なくとも
3 も 31%以上であった。各種薬物動態試験の結果から、デキサメタゾンは速やかに尿及び
4 糞中から排泄されると考えられた。また、デキサメタゾンエステル類は血清中で速やか
5 に加水分解され、ラット及びヒトでは、主に 6-ヒドロキシデキサメタゾン及び 20-ジヒ
6 ドロデキサメタゾンへと変換され排泄された。

7 牛、豚及び馬を用いたデキサメタゾンエステル類の各種残留試験の結果から、筋肉及
8 び脂肪では投与 3 日後又は 4 日後において定量限界未満となり、肝臓及び腎臓ではに比
9 較的残留することが示唆されたが、牛では投与 32 日後、豚では投与 4 日後、馬では投
10 与 28 日後には残留はみられなかった。また、乳汁では最終投与 60~72 時間後 6 回目の
11 搾乳では、乳汁中の残留には定量限界未満となったであった。

12 各種遺伝毒性試験の結果、*in vitro* の細菌及び哺乳類細胞を用いた遺伝子変異試験並
13 びに *in vivo* のマウスを用いた小核試験において陰性であったことから、デキサメタゾ
14 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。したがって、デキサメ
15 タゾンの ADI を設定することは可能であると判断した。

16 各種毒性試験結果から、デキサメタゾンの投与による影響は、WBC の減少、胸腺及
17 び脾臓の退縮、副腎重量の減少等であり、デキサメタゾンのグルココルチコイド作用に
18 基づくものであった。

19 デキサメタゾンをを用いた発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性試験が陰性の
20 結果であること、ヒトにおいてデキサメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告
21 されていないこと及びデキサメタゾンに既知の発がん性物質と類似構造がないというこ
22 とから、EMEA の判断を支持したことから、発がん性を示す可能性は低いと考えられ判
23 断した。ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性が認められた。

24 デキサメタ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
25 をを用いた内分泌毒性に関する試験における WBC の減少であり、NOAEL は 1 µg/kg 体
26 重/日であった。

27 JECFA 及び EMEA は、ラットに投与した際の薬理作用としての肝臓中 TAT 活性の
28 増加を基にデキサメタゾンの ADI を設定しているが、食品安全委員会動物用医薬品専
29 門調査会としては、TAT 活性は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
30 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
31 切ではないと判断した。

32 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、デキサメタゾンの ADI の設定に当たっ
33 ては、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験から得られた NOAEL 1 µg/kg 体重/日に、
34 安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 µg/kg 体重/日と設定することが適当であると考え
35 た。

36
37 以上より、デキサメタ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
38 することが適当と考えられる。

39

40 デキサメタゾン ***** µg/kg 体重/日

1
2
3
4

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。

1 表 26 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の
2 無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
マウス	発生毒性②	6 (皮下)	—		—
ラット	10 日間 亜急性毒性	0、3.8、11.3、38 µg/匹 /日 (飲水、デキサメタ ゾンリン酸エステルと して)			3.8 µg/匹/日 (LOAEL、デキ サメタゾンリン酸エステル として) 体重及びエーテルストレス に対する反応性の減少
	30 日間 亜急性毒性	0、38、188、750 µg/匹 /日 (飲水、デキサメタ ゾンリン酸エステルと して)			38 µg/匹/日 (LOAEL、デキ サメタゾンリン酸エステル として) 体重増加抑制
	6 週間 亜急性毒性	0.05 (皮下)	—		—
	13 週間 亜急性毒性	0、0.04、0.079 (皮下)	—		—
	181 ~ 185 日間亜急性 毒性	0、0.125、0.25、0.4 (経 口)	—		0.125 (LOAEL) 体重増加抑制、腎臓の相対 重量の増加、副腎及び胸腺 の相対重量の減少、骨髄に おける好中球の増加及び好 酸球数の減少
	発生毒性①	0、0.02、0.04、0.079 (皮 下)	—		—
	発生毒性②	0、0.02、0.2、1 (経口)	—		母動物：0.02 体重減少、体重増加抑制、摂 餌量減少及び胸腺退縮 胎児：0.02 (LOAEL) 胸腺形成不全
	発生毒性③	0、0.04、0.079 (皮下)	—		—
	発生毒性④	0、0.02、0.04、0.08 (皮 下)	—		—
	発生毒性⑤	0.25、1、4 (皮下)	—		—
発生毒性⑥	0、0.01、0.05、0.25、 1.25 (経口)	0.01	発生毒性：0.01	母動物及び胎児：0.01 母動物：体重増加抑制及び 胸腺退縮	

					胎児：胸腺形成不全
	内分泌毒性	0、0.0003、0.001、 0.003、0.01、0.03、0.1 (経口)	0.003 (Marginal Effect Level) WBC の減少 (雌)	0.003	雄：0.003、雌：0.001 雄：体重増加抑制、活動性低下及び立毛、WBC、白血球百分率、副腎及び胸腺重量、 コルチコステロンの減少 雌：WBC の減少
	TAT 活性	0、0.0005、0.001、 0.0015、0.002、0.004 (経口)	0.0015	0.0015	0.002 TAT 活性増加
ウサギ	発生毒性①	0.025～1 (筋肉内)	—	/	—
	発生毒性②	0、0.02、0.04、0.079 (皮下)	—	/	—
	発生毒性③	0、0.04、0.079 (皮下)	—	/	—
イヌ	6 週間 亜急性毒性	0、0.125 (経口)	—	/	—
	13 週間 亜急性毒性	0、0.04、0.079 (筋肉内)	—	/	—
	26 週間 亜急性毒性	2、8 mg/日 (経口)	—	/	2 mg/日 (LOAEL) リンパ系器官の萎縮、副腎重量の減少
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0～0.000015 NOEL:0.0015 SF : 100	0.000015 NOEL:0.0015 SF : 100	[審議後に記載]
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラットを用いた内分泌毒性試験②(TAT活性)	ラットを用いた内分泌毒性試験②(TAT活性)	[審議後に記載]
ADI (mg/kg 体重/日)			0～0.000015	0.000015	[審議後に記載]

- 1 / : 国際機関等が評価に用いていない知見、— : 無毒性量等の判断がなされていない知見
- 2
- 3

1 〈別紙：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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ 〔=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)〕
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
GC-MS	ガスクロマトグラフ質量分析法
Glu	グルコース（血糖）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	高速液体クロマトグラフ質量分析法
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
<u>IgG</u>	<u>免疫グロブリン G</u>
<u>IgM</u>	<u>免疫グロブリン M</u>
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LC-MS/MS	液体クロマトグラフタンデム質量分析法
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
<u>TLC</u>	<u>薄層クロマトグラフィー</u>
T _{max}	最高濃度到達時間
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. Merck Index, 15th Ed. 2010
- 5 3. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products. Dexamethazon Summary
6 Report (1). 1997
- 7 4. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products. Dexamethazon Summary
8 Report (2). 1997
- 9 5. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products. Dexamethazon Summary
10 Report (3). 2004
- 11 6. 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016 年
- 12 7. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products. Betamethasone Summary
13 Report. 1999
- 14 8. 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
15 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
16 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,
17 2003 年.
- 18 9. 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
- 19 10. 日医工株式会社 : 医薬品添付文書 デカドロン錠 0.5 mg デカドロン錠 4 mg, 2015 年
20 4 月改訂 (第 6 版)
- 21 11. アスペンジャパン株式会社 : 医薬品添付文書 デカドロン®注射液 1.65 mg デカドロ
22 ン®注射液 3.3 mg デカドロン®注射液 6.6 mg, 2015 年 4 月改訂 (第 6 版)
- 23 12. ノバルティスファーマ株式会社 : オイラゾンクリーム 0.05% オイラゾンクリーム
24 0.1%, 2016 年 6 月改訂 (第 10 版)
- 25 13. JECFA : Dexamethasone. FAO Food Nutrition Paper 41/6, 1994
- 26 14. JECFA : Dexamethasone. Toxicological evaluation of certain veterinary drug
27 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 33, 1994
- 28 15. 食品健康影響評価に係る関係資料 デキサメタゾン薬事抄録 (昭和 51 年 9 月付動物用
29 医薬品再評価申請資料) (抜粋) (非公表)
- 30 16. 平成 23 年度残留基準見直しに関する資料 デキサメタゾン残留性試験 (非公表)
- 31 17. JECFA : Dexamethasone. FAO Food Nutrition Paper 41/7, 1995
- 32 18. Australian Government : ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR
33 AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 31 March
34 2016 [ADI LIST]