

(案)

動物用医薬品評価書

ベタメタゾン

2017年4月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

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

1	(5) 発生毒性試験 (ラット) ②	15
2	(6) 発生毒性試験 (ウサギ)	15
3	8. その他の試験	16
4	(1) 免疫毒性試験	16
5	(2) チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性について	16
6	9. 薬理作用について	16
7	10. ヒトにおける知見	17
8	III. 国際機関等における評価	19
9	1. EMEA の評価	19
10		
11	IV. 食品健康影響評価	20
12		
13	・表 3 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無毒性量	
14	等の比較	22
15	・別紙：検査値等略称	24
16	・参照	25
17		
18		
19		
20		

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 14 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 4月 17日 第 201 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日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(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
12

要 約

合成副腎皮質ホルモンである「ベタメタゾン」(CAS No. 378-44-9) について、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、牛、豚及びヒト)、残留 (牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びサル)、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：ベタメタゾン

7 英名：Betamethasone

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,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. 378-44-9)

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

17

エステル体	CAS No.
21-Acetate (ベタメタゾン酢酸エステル)	987-24-6
17-Benzoate (ベタメタゾン安息香酸エステル)	22298-29-9
17,21-Dipropionate (ベタメタゾンジプロピオン酸エステル)	5593-20-4
17-Valerate (ベタメタゾン吉草酸エステル)	2152-44-5
21-Phosphate disodium salt (ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム)	151-73-35

18

19 4. 分子式

20 $C_{22}H_{29}FO_5$

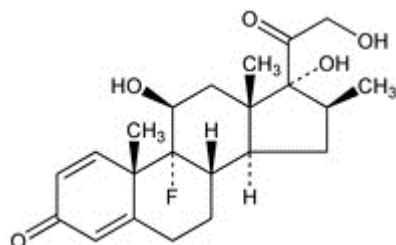
21

22 5. 分子量

23 392.461

24

25 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

26

27

1 7. 使用目的及び使用状況

2 ベタメタゾンは、1958 年に Oliveto らにより合成された合成副腎皮質ホルモンであり、~~デキサメタゾンの異性体である。~~グルココルチコイド作用を有し、ミネラルコルチコイド作用を有さない。(参照 3、4) [EMEA SR -1, 1999] [局方解説書] **石川専門委員修文**

5 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) [薬理書]

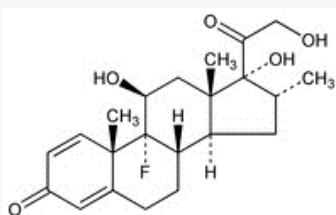
8 ベタメタゾンの立体異性体としてデキサメタゾンがある。両者の化学構造はステロイド骨格の 16 位メチル基の立体構造が異なるのみであり、ベタメタゾンはステロイド部位の平面の上に 16 位メチル基が位置する 16β-エピマーであるのに対し、デキサメタゾンは平面の下に 16 位メチル基が位置する 16α-エピマーである。(参照 3、4、5) [EMEA SR -1, 1999] [局方解説書] [薬理書]

13 海外では、動物用医薬品として、炎症、ショック、循環不全及びアセトン血症の治療並びに牛の分娩誘起に用いられる。ベタメタゾン又はベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの製剤処方剤や抗菌性物質との配合剤があり、製剤は静脈内又は筋肉内投与で用いられる。通常、0.038 mg/kg 体重/日の 3 倍量を上限として、24 時間間隔で投与される。分娩誘起では、0.08 mg/kg 体重/日の単回投与が用いられる。(参照 3) [EMEA SR-1, 1999]

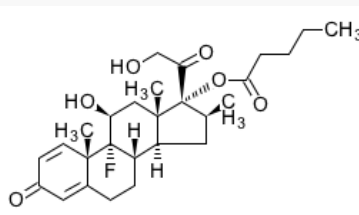
19 日本では、動物用医薬品としての承認はない。ヒト用医薬品として、慢性及び急性副腎皮質機能不全、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎等を適応とする経口投与剤及び注射剤、湿疹・皮膚炎群、乾癬等を適応とする塗布剤等が単剤又は抗菌性物質との配合剤として承認されている。(参照 6、7、8) [リンデロン錠添付文書] [リンデロン注添付文書] [リンデロンV軟膏添付文書]

24 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)

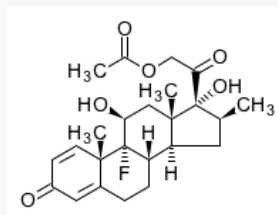
(参考) デキサメタゾン及びエステル体の構造式



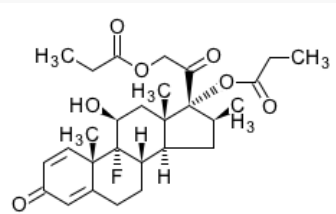
デキサメタゾン



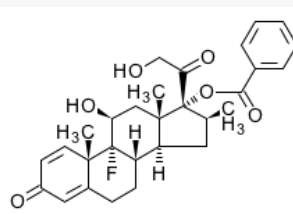
ベタメタゾン吉草酸エステル



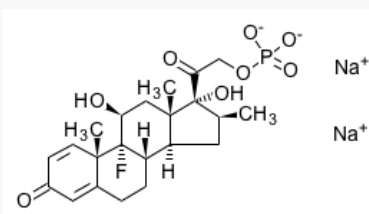
ベタメタゾン酢酸エステル



ベタメタゾンジプロピオン酸エステル



ベタメタゾン安息香酸エステル



ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、EMEA の評価書等を基に、ベタメタゾンの毒性に関する主な知見を整
 3 理した。(参照 3、5) [EMEA SR -1, 1999] [薬理書]
 4 検査値等略称を別紙に示した。

5 【事務局より】 各試験において、ベタメタゾン及びエステル体の記載を統一しました。
 ・ベタメタゾンアルコール、遊離アルコール→ベタメタゾン
 ・○○ベタメタゾン→ベタメタゾン○○エステル

6
 7 1. 薬物動態試験

8 (1) 薬物動態試験 (*in vitro*)

9 ヒト、イヌ、ラット及び牛の血清における *in vitro* 試験は、ベタメタゾンが血漿タン
 10 パク質と広く結合することを示した。ベタメタゾンは、組織に広く分布する。(参照 3)
 11 [EMEA SR-3, 1999]

12
 13 (2) 薬物動態試験 (ラット)

14 妊娠ラット (系統及び匹数不明) に放射~~性~~標識ベタメタゾン (標識種及び標識位置不
 15 明) を皮下投与 (1 mg/kg 体重) したところ、母動物の肝臓、腎臓及び副腎並びに胎膜
 16 における放射活性濃度は、母動物の血漿中よりも高かった。同じ投与量を授乳中のラッ
 17 トに投与したところ、投与 6 時間後に乳汁中の放射活性濃度が 122.3 ng/mL でピークに
 18 達した。

19 代謝経路は、他の副腎皮質ホルモンと類似しており同様であり、11β-ヒドロキシ基~~水~~
 20 ~~酸基~~のケトンへの酸化、20位~~カルボニル基ケトン~~のアルコールへの還元、6位の水酸化、
 21 及び~~17-オキシステロイドへの~~17位側鎖の欠失による17-オキシ体の生成であった。(参
 22 照 3) [EMEA SR-3, 1999] 石川専門委員修文

23 【石川専門委員】

EMEA-SR-26 では、ベタメタゾンの代謝はヒトのみで調べられている、とあります (評価書 11 ペ
 ージ 1 行目)。SR-3 はヒトに関する情報も含まれているのですが、最後の 1 文がラットの薬物動態
 試験の結果なのか、確認が必要だと思います。

24 【事務局より】

EMEA-SR-3 の資料からは、最後の 1 文がラットの試験結果かヒトの試験結果か判断できません
 でした。SR-26 ベタメタゾンの代謝はヒトのみで調べられている、とあることから、代謝経路の部
 分の記載を (5) 薬物動態試験 (ヒト) ①に移動してもよろしいでしょうか。

25 (3) 薬物動態試験 (牛)

26 牛 (品種不明、雄 4 頭及び雌 6 頭) にベタメタゾン製剤を筋肉内投与 (推奨用量 0.08
 mg/kg 体重/日) し、血清中残留物が放射免疫測定法 (RIA) により測定された。

27 投与約 8.9 時間後に平均ピーク血清中濃度である 7.3 ng/mL に達した。AUC_{0-∞}は
 28 287.0 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約 22 時間であった。(参照 3) [EMEA SR-19,
 29 1999]

1 牛（品種不明、雌雄各 5 頭）に 2 種類の抗菌性物質とともにベタメタゾンリン酸エス
 2 テルナトリウム製剤を筋肉内投与（0.02 mg/kg 体重/日）し、血清中残留物が RIA によ
 3 り測定された。

4 投与約 1.2 時間後に平均ピーク血清中濃度である 4.9 ng/mL に達した。AUC_{0-∞}は
 5 72.6 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約 15 時間であった。（参照 3）[EMA SR-19,
 6 1999]

8 (4) 薬物動態試験（豚）

9 豚（品種不明、雌雄各 5 頭）にベタメタゾンを筋肉内投与（推奨用量 0.08 mg/kg 体
 10 重/日）し、血清中残留物が RIA により測定された。

11 投与約 3.2 時間後に平均ピーク血清中濃度である 12.0 ng/mL に達した。AUC_{0-∞}は
 12 196.2 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約 11.5 時間であった。（参照 3）[EMA SR-20,
 13 1999]

15 豚（品種不明、雄 10 頭）に 2 種類の抗菌性物質とともにベタメタゾンリン酸エス
 16 テルナトリウム製剤を筋肉内投与（0.02 g/kg 体重/日）して、血清中残留物が RIA により
 17 測定された。

18 投与約 0.5 時間後に平均ピーク血清中濃度である 5.3 ng/mL に達した。AUC_{0-∞}は
 19 26.2 ng・hr/mL、みかけの血清中半減期は約 4.75 時間であった。（参照 3）[EMA SR-20,
 20 1999]

21 【事務局より】

22 豚（雄 10 頭）への筋肉内投与の量（0.02 g/kg 体重/日）について記載が誤っていると思われ
 23 ます（EMA 評価書の記載どおり）ので、(0.02 mg/kg 体重/日) と記載してよろしいでしょうか。

24 (5) 薬物動態試験（ヒト）①

25 ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムは、*in vivo* で速やかにベタメタゾンに脱エ
 26 テル化される。ヒトボランティアに異なる 3 種類の錠剤を経口投与（2 mg/ヒト）したと
 27 ころ、約 2 時間後に血漿中 C_{max} は 24~25 ng/mL であった。

28 別の試験では、投与後 48 時間以内に、経口投与量の 58~80%が、未変化のベタメ
 29 タゾンと 6 種類の代謝物との混合物として、尿から回収された。ヒトの経口投与における
 30 バイオアベイラビリティは、少なくとも 70%であると推測された。（参照 3）[EMA SR-3,
 31 1999]

32 (6) 薬物動態試験（ヒト）②

33 ① 血清中濃度

34 健康成人（男性、10 名）に ~~ベタメタゾンデキサメタゾン~~（1.0 mg 又は 1.5 mg）を単
 35 回経口投与し、血清中の ~~ベタメタゾンデキサメタゾン~~濃度が RIA により測定された。

36 血清中ベタメタゾン濃度は 2 時間後に最高に達し、半減期は 180~220 分で漸減し、
 37 24 時間後には血清中から消失した。最高血清中濃度は 1.0 mg 投与時で 3.45 ± 40.4
 ng/mL、1.5 mg 投与時で 6.50 ± 2.11 ng/mL であった。（参照 6、9）[リンデロン錠添付文

1 書][リンデロン錠 IF] 単位修正：「ng/dL」→「ng/mL」

2 ② 代謝

3 健康成人 2 名及び治療量のステロイドを投与中の喘息患者 5 名等に³H標識ベタメタ
4 ゾン（標識位置不明）を経口投与したとき、尿中に主として未変化体、11-デヒドロ体、
5 6β-水酸化体、20-ジヒドロ体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体及び他に少量の 11-デヒドロ-20-
6 ジヒドロ体、6β-水酸化-17-オキシ体の存在が確認された。尿中に排泄された総放射活性
7 の約 70%がグルクロン酸抱合体、15～30%が非抱合体であった。Δ4-3-ケト体は還元さ
8 れない。
9

10 ベタメタゾンの一部は 6 位が代謝され 6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はチト
11 クロム 3A4 (CYP3A4) =である。(参照 6、9) [リンデロン錠添付文書][リンデロン錠 IF]

12 石川専門委員修文

13 ③ 排泄

14 健康成人 2 名及び治療量のステロイドを投与中の喘息患者 5 名に³H標識ベタメタゾ
15 ン（標識位置不明）を経口投与したところ、48 時間で総放射活性の約 70%が尿中に排
16 泄された。(参照 6、9) [リンデロン錠添付文書][リンデロン錠 IF]
17

18 2. 残留試験

19 (1) 残留試験（牛）

20 牛（品種不明、雄 4 頭及び雌 7 頭）にベタメタゾンを単回筋肉内投与（0.08 mg/kg 体
21 重）し、投与 5、8、10、12 及び 15 日後の組織中ベタメタゾン濃度（2 又は 3 頭/時点）
22 が RIA により測定された（検出限界は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 3.4、2.3、
23 3.9 及び 4.4 ng/g であった）。
24

25 投与 2 日後の肝臓 2 検体で 5.4 及び 7.8 ng/g の残留がみられた。また、投与 8 日後の
26 肝臓 1 検体で 10.9 ng/g の残留がみられた。その他の全組織で検出限界未満であった。

27 EMEA は、RIA の感度が不十分であり、有効ではないとしている。(参照 3) [EMEA SR-
28 20, 1999] 単位修正：「μg/kg」→「ng/g」

29 牛（品種不明、雌雄各 6 頭）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロス
30 トレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を 3 日間筋肉内投与（ベ
31 タメタゾンとして 0.038 mg/kg 体重/日に相当）し、最終投与 3、28 及び 42 日後の組織
32 中ベタメタゾン濃度（雌雄各 2 頭/時点）が、液体クロマトグラフ質量分析法（LC-MS）
33 により測定された。組織中濃度を表 1 に示した。(参照 3) [EMEA SR-21, 1999] 単位修正：
34 「μg/kg」→「ng/g」

35 「μg/kg」→「ng/g」

表 1 牛におけるベタメタゾンリン酸エステルナトリウム配合剤の
3 日間筋肉内投与後の各組織中ベタメタゾン濃度 (ng/g)

試料	投与後日数 (日)		
	3	28	42
肝臓	9.03 ^a	2.2、ND(3)	ND
腎臓	3.10 ^a	ND	ND
筋肉	0.17、0.20、ND (2)	ND	ND
脂肪	0.14~0.18 (3)、ND (1)	0.13、ND(3)	ND
最終投与部位	0.43 ^a	ND	ND

a : 平均濃度、() 内は検体数、ND : 検出限界 (肝臓で 0.25 ng/g、その他の組織で 0.1 ng/g) 以下

(2) 残留試験 (乳汁)

泌乳牛 (品種不明、7 頭) にベタメタゾンを単回筋肉内投与 [推奨用量よりも低い用量 (0.04 mg)、約 0.001 mg/kg 体重に相当] し、乳汁中残留物が RIA により測定された (検出限界は、1.6 ng/mL であった)。

投与後の最初の搾乳では、乳汁中残留物は 3.82~38.22 nmol/L であった。投与後 7 回目の搾乳では、全検体で検出限界未満であった。

EMEA は、RIA の感度が不十分であり、有効ではないので、受け入れられないとしている。(参照 3) [EMEA SR-22, 1999] 単位修正 : 「μg/L」 → 「ng/mL」

乳牛 (品種不明、8 頭 : 高泌乳牛 4 頭及び低泌乳牛 4 頭) にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を 3 日間筋肉内投与 (ベタメタゾンとして 0.038 mg/kg 体重/日に相当) し、残留試験が実施された。毎日 2 回搾乳し、最終投与後 4~8 回搾乳して、乳汁中のベタメタゾン濃度が LC-MS により測定された。

最終投与後 4 回目の搾乳では、3 頭からの検体の乳汁中残留物は、検出限界未満であったが、残りの 5 頭からの検体の乳汁中残留物は、0.1~2.4 ng/g であった。最終投与後 7 回目の搾乳までに、7/8 頭からの検体の乳汁中残留物は検出限界 (0.05 ng/g) 未満となった。(参照 3) [EMEA SR-23, 1999] 単位修正 : 「μg/kg」 → 「ng/g」

(3) 残留試験 (豚)

豚 (品種不明、雄 3 頭及び雌 5 頭) にベタメタゾンを単回筋肉内投与 (0.08 mg/kg 体重) し、投与 4、5 及び 8 日後の組織中ベタメタゾン濃度 (2 又は 3 頭/時点) が RIA により測定された (検出限界 : 肝臓、腎臓、筋肉、脂肪でそれぞれ 3.7、1.3、1.9、4.2 ng/g であった)。

投与 4 日後の筋肉 1 検体 (3.9 ng/g) 及び投与部位 2 検体 (6.9 及び 13.8 ng/g) で残留がみられたが、これらの被験動物は、誤って目標用量の半分しか投与されていなかった。その他の全組織で検出限界未満であった。

EMEA は、RIA は有効ではないとしている。(参照 3) [EMEA SR-24, 1999] 単位修正 : 「μg/kg」 → 「ng/g」

豚（品種不明、雌雄各 6 頭）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を 3 日間筋肉内投与（ベタメタゾンとして 0.038 mg/kg 体重/日に相当）し、最終投与 3、28 及び 42 日後の組織中ベタメタゾン濃度（雌雄各 2 頭/時点）が、LC-MS により測定された。

最終投与 3 日後、1/4 例からの皮膚で 0.21 ng/g の残留がみられた。その他の全組織で検出限界（肝臓で 0.25 ng/g、その他の組織で 0.1 ng/g）未満であった。（参照 3） [EMEA SR-25, 1999] 単位修正：「µg/kg」→「ng/g」

(4) 残留マーカについて

対象動物における吸収、分布、代謝及び排泄のデータはなく、総残留物又は総残留物に対するマーカ残留物の比率に関する知見もなかった。ヒトでは、ベタメタゾン及びデキサメタゾンは、ともに経口投与後良く吸収され、類似の分布容を持つ。また、両物質とも、ヒト、イヌ、牛及びラットの血漿タンパク質と広く結合し、副腎皮質ステロイド結合性グロブリンに結合せず、その結合部位からヒドロコルチゾンを置換することもなかった。両物質とも速やかに排泄される。

ベタメタゾンの代謝は、ヒトでのみ調べられているが、代謝経路は、デキサメタゾンを含む他の副腎皮質ホルモンと類似していた。デキサメタゾンの代謝は、ヒトと対象動物で同じ代謝経路を辿ることが知られていた。石川専門委員修文総残留物減衰試験が行われていないことは、ヒトにおけるベタメタゾンの代謝が、デキサメタゾンに類似した経路をたどり、副腎皮質ステロイド活性を大きく減少させるという事実によって正当化された。したがって、親化合物であるベタメタゾンが残留マーカとして提案された。

(参照 3) [EMEA SR-26, 1999]

3. 遺伝毒性試験

ベタメタゾンの遺伝毒性試験結果を表 2 にまとめた。（参照 3） [EMEA SR-13, 1999]

表 2 ベタメタゾンの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102, <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	不明	陰性 (参照 3)
	前進突然変異試験	CHO 細胞 (Hprt <i>Hprt</i> 座位) 石川専門委員修文	不明	陰性 (参照 3)
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	不明	一部陽性 ^a (参照 3)
in vivo	小核試験	マウス (雌雄各 5 匹/群)	24 時間毎に 2 回、腹腔内投与、 0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	陰性 ^b (参照 3)

a : 代謝活性化系存在下で培養 20 時間後において、構造及び数的異常が有意に増加した。培養 44 時間後では、構造及び数的異常を持つ細胞の増加はみられなかった。代謝活性化系非存在下では、全

1 て陰性であった。
 2 b: 48 時間後、250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雄のみで、小核を有する多染性赤血球数が統計学
 3 的に有意に増加したが、背景データの範囲内であった。

4
 5 in vitro の細菌および哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験はすべて陰性
 6 であった。in vitro の染色体異常試験においては、一部陽性がみられたが、*in vivo* の小
 7 核試験では陰性の結果であり、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ベタメタゾ
 8 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た。石川専門委員修文

10 4. 急性毒性試験

11 マウス、ラット及びイヌにベタメタゾン吉草酸エステル及びベタメタゾンリン酸エス
 12 テルナトリウムを経口投与した急性毒性試験における LD₅₀ は、1,000 mg/kg 体重より
 13 大きいと報告されている。(参照 3) [EMA SR-4, 1999]

15 5. 亜急性毒性試験

16 (1) 28 日～9 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料²>

17 ラット (系統、性別及び匹数不明) にベタメタゾン (0.024～3 mg/kg 体重/日) 及びベ
 18 タメタゾン吉草酸エステル (0.24～30 mg/kg 体重/日) を経口投与し、28 日～9 か月間
 19 亜急性毒性試験が実施された。対照群には、溶媒である蒸留水又は水溶性カルボキシメ
 20 チルセルロースが投与された。

21 体重増加抑制、白血球減少症、リンパ球減少症、好酸球減少症、胸腺及び副腎の萎縮
 22 を含む影響がみられた。

23 EMEA は本試験における NOEL を設定していない。(参照 3) [EMA SR-5, 1999]

25 (2) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料³>

26 イヌ (品種及び性別不明、2 匹/群) にベタメタゾンを筋肉内投与 (0.45 mg/kg 体重/
 27 日) し、28 日間亜急性毒性試験が実施された。

28 試験終了時、投与群の肝臓は、対照群と比較して 3 倍重く、グリコーゲンも 3 倍有し
 29 ていた。(参照 3) [EMA SR-6, 1999]

31 (3) 6 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

32 イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) にベタメタゾン吉草酸エステルを経口投与 (0、
 33 0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル、週 6 日) し、6 週間亜急性毒性試験が
 34 実施された。また、別の群でベタメタゾンを経口投与 (1 mg/kg 体重/日) した試験も同
 35 じスケジュールで実施された。

36 全投与群に筋消耗、中心性肥満太鼓腹、多飲症、リンパ球減少症、好酸球減少症並び
 37 に副腎及び胸腺の萎縮がみられた。肝臓の絶対重量が有意に増加した。

38 EMEA は本試験における NOEL を設定していない。(参照 3) [EMA SR-6, 1999]

² 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

³ 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。

1 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群に筋消耗、中心性肥満太鼓腹、
 2 多飲症、リンパ球減少症、好酸球減少症、副腎及び胸腺の萎縮、肝臓の絶対重量の増加
 3 がみられたことから、本試験における LOEL を 0.5 mg/kg 体重/日（ベタメタゾン吉草
 4 酸エステルとして）と設定した。

【寺岡専門委員コメント】

EMEA が NOEL を設定していない理由は犬の匹数がすくないからでしょうか？ 雌雄それぞれだと少ないと思うのですが、性差がないとして設定可能ということであればそれで良いと思います。

←【事務局より】 EMEA の評価書に NOEL を設定しなかった理由については、記載がないため分かりませんでした。

5
 6 (4) 12 か月間亜急性毒性試験（サル）＜参考資料⁴＞

7 アカゲザル（性別及び匹数不明）にベタメタゾンを経口投与（0、0.2、0.4、0.8 又は
 8 2 mg/kg 体重/日）し、12 か月間亜急性毒性試験が実施された。

9 体重増加抑制、リンパ球減少症、好酸球減少症、肝毒性並びに副腎及びリンパ節組織
 10 の萎縮がみられ、~~これらは薬理学的作用活性によるものであった。~~ **寺岡専門委員修文**

11 EMEA は、簡単な要約しか得られず結論が記載されていないため、本試験におけ
 12 る NOEL を設定していない。（参照 3） [EMEA SR-7, 1999]

13
 【事務局より】

12 か月間の試験ですが、本試験の記載は亜急性試験でよろしいでしょうか。
 反復投与毒性試験とすることについて、ご検討ください。

【寺岡専門委員コメント】

「これらは薬理学的活性によるものであった」は、他の項目も薬理作用がたくさん記述されていますので、整合性を考えれば不要と考えます。

14
 15 6. 慢性毒性及び発がん性試験

16 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

17 EMEA はベタメタゾンの化学構造には、警戒すべき部分構造は含まれないアラートを
 18 有するものではない。 プレドニゾン及びその前駆体であるプレドニゾンの公表データ、
 19 ラット (0.00005、0.0002 又は 0.001 mg/kg 体重/日、強制経口投与) 及びマウス (0.0001、
 20 0.0006 又は 0.003 mg/kg 体重/日、投与経路不明) を用いたトリアムシノロンの発がん
 21 性試験の概要によれば、発がん性の証拠はないとされている。ヒトの疫学研究では、数
 22 種いくつかのグルココルチコイドを投与した後に、発がん率の増加は認められていな
 23 いと報告している ヒトの疫学研究はない。 **石川専門委員修文**

【事務局より】

「警戒すべき部分構造は含まれない」ことについて、警戒すべきという表記が分かりづらいこと
 から、「発がん性に関連すると考えられる部分構造」と記載することについてご検討ください。

24 EMEA は、ヒトのデータの質は乏しいが、ベタメタゾンは発がん性を有しないと考察し

⁴ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 ている。(参照 3) [EMA SR-14, 1999]

2 また、ベタメタゾンは、長年にわたりヒト用医薬品として使用されている。(参照 6、
3 7、8、9) その使用実績における副作用として、ベタメタゾンを直接的原因とする腫瘍の
4 発生についての報告はなく、国際がん研究機関 (IARC) のモノグラフにもベタメタゾンの
5 発がん性に関する記載はない。(参照 10) [IARC]

6 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
7 ること、及びベタ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から、
8 EMEA の判断を支持し、発がん性を示す可能性は低いと判断した。

10 7. 生殖発生毒性試験<参考資料⁵>

11 経口投与による生殖発生毒性試験は実施されていない。

13 (1) 交配前及び妊娠初期投与試験 (ラット)

14 ラット (Wistar 系、雌雄、匹数不明) にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エス
15 テルを皮下投与 (0、0.01、0.1 又は 1 mg/kg 体重/日) し、交配前及び妊娠初期投与試験
16 が実施された。雄は交配 9 週前から、雌は交配 2 週前から妊娠 7 日まで投与された。

17 1 mg/kg 体重/日投与群の雄において、体重増加量及び摂餌量が減少し、試験終了時に
18 いくつかの臓器重量が有意に減少した。0.1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、
19 胸腺重量が有意に減少した。1 mg/kg 体重/日 投与群では、着床率が有意に減少し、吸収
20 胚の発生が有意に増加し、雌の平均胎児受胎体重は有意に減少した。全てのどの投与群
21 量においても、雌雄の受胎能力及び黄体数に影響はなかった。

22 0.1 mg/kg 体重/日投与群において胸腺重量の減少がみられたことから、EMEA は、雌
23 雄の全体的な NOEL を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。渡邊専門委員修文 (参照 3)
24 [EMA SR-8, 1999]

26 (2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

27 妊娠ラット (Wistar 系、23 匹/群) にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エス
28 テルを皮下投与 (0、0.004、0.04 又は 0.4 mg/kg 体重/日) し、周産期及び授乳期投与試験
29 が実施された。投与を妊娠 17 日から授乳期を通して哺育 21 日まで行った。

30 0.4 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制がみられ、生存児数が有意
31 に減少した。児動物の体重増加量、発達、受胎能力に投与による影響はみられなかった。

32 EMEA は、本試験における NOEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定している。渡邊専門委
33 員修文 (参照 3) [EMA SR-12, 1999]

35 (3) 発生毒性試験 (マウス)

36 マウスにベタメタゾンを様々な妊娠期間に皮下投与 (0.1~10 mg/kg 体重/日) し、発
37 生毒性試験が 2 試験実施されたが、試験設計が不十分のため NOEL に関する結論は記
38 載できなかつたされていなかつた。また、そのうちの 1 つの試験において、0.1 及び 0.2

⁵ 経口投与で実施されていないことから、参考資料とした。

1 mg/kg 体重/日投与群の胎児のそれぞれ 85 及び 71%で口蓋裂がみられた。渡邊専門委員
2 修文 (参照 3) [EMA SR-11, 1999]

3 4 (4) 発生毒性試験 (ラット) ①

5 交配雌ラット(系統及び匹数不明)の妊娠 12~15 日にベタメタゾンを皮下投与(0.05、
6 0.2 又は 0.3 mg/日)したところ、口蓋裂がそれぞれ胎児の 17%、46%又は 85%にみら
7 れた。(参照 3) [EMA SR-10, 1999]

8 9 (5) 発生毒性試験 (ラット) ②

10 妊娠ラット (Wistar 系、雌 23 匹/群) にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エス
11 テルを皮下投与 (0、0.05、0.4 又は 3.2 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。
12 投与を妊娠 7~17 日に行い、母動物を妊娠 21 日に帝王切開して検査した。

13 0.4 及び 3.2 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、有意に体重増加抑制がみられ、
14 全投与群において、副腎、脾臓及び胸腺の絶対及び相対重量が有意に用量相関的に減少
15 した。0.4 及び 3.2 mg/kg 体重/日投与群において、吸収胚が有意に増加し、全投与群に
16 において、胎児重量が有意に減少した。3.2 mg/kg 体重/日投与群において、胎児 8 例に胸
17 骨分節の奇形がみられた。

18 さらに、母動物 10 例/群で同腹児数を調整減らして (litter down)、離乳までのために
19 児動物を哺乳させた。0.4 及び 3.2 mg/kg 体重/日投与群において、児動物の体重及び
20 生存率は、悪影響を受けたが、発達及び行動試験では投与による影響はみられなかつ
21 たら。また、児動物の受胎能に投与による影響はみられなかった。

22 EMA は、催奇形性に対する NOEL を 0.4 mg/kg 体重/日と設定している。渡邊専門
23 委員修文 (参照 3) [EMA SR-10, 1999]

24 25 (6) 発生毒性試験 (ウサギ)

26 ウサギを用いた非経口投与による催奇形性試験が 4 試験実施された。そのうち 2 試験
27 は、投与群の動物数群の夫きさが不十分であり、概報のみであった。2 試験とも口蓋裂
28 を有する胎児が観察されたが、NOEL は設定されなかった。3 試験目は、投与群の動物
29 数群の夫きさが示されておらず、肉眼的所見及び軟組織異常の詳細は確認できなかった。
30 以下に 4 試験目は、試験群が詳細に示され、結果は以下のとおりであった。の詳細を示
31 す。妊娠ウサギ (日本白色種、17 匹) にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エス
32 テルを皮下投与 (ベタメタゾンとして 0、0.0001、0.001、0.003 又は 0.01 mg/kg 体重/日)
33 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。

34 0.01 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、母動物の有意に体重増加抑制がみら
35 れた。0.01 mg/kg 体重/日投与群において、胎児重量は有意に減少し、奇形及び骨格変異
36 を有する胎児の頻度発生率が有意に増加した。0.01 mg/kg 体重/日投与群の胎児 4 例は
37 口蓋裂を有し、8 例は手根関節の屈曲拘縮を有した。

38 EMA は、催奇形性及び胎児毒性に対する NOEL をそれぞれ 0.003 mg/kg 体重/日と
39 設定している。

40 一方、副腎皮質ホルモンであるベクロメタゾン (ベタメタゾンの 9 α 位の F を Cl に置

1 換したもの) を用いた試験では、ウサギにおいて、皮下投与が経口投与よりも**生殖繁殖**
 2 影響を検出するのにより鋭敏であることが示唆された。したがって、EMEA は、ベタメ
 3 タゾンの経口投与における NOEL は、皮下投与の NOEL よりも高いと考えた。**渡邊專**
 4 **門委員修文** (参照 3) [EMEA SR-9, 1999]

5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21

【渡邊専門委員コメント】

生殖発生毒性試験につきましては、すべて皮下投与で参考資料でよいと思います。NOEL の最小値は、ウサギの催奇形性および胎児毒性から 0.003mg/kg 体重/日です。

6
 7 8. その他の試験

8 (1) 免疫毒性試験

9 他のグルココルチコイドと同様に、ベタメタゾンは免疫抑制作用を有する。デキサメ
 10 タゾン及びベタメタゾンのナチュラルキラー細胞への細胞毒性を比較したところ、両物
 11 質の MIC₅₀ は、それぞれ 5×10^{-6} 及び 4×10^{-6} mg/mL であった。(参照 3) [EMEA SR-16,
 12 1999]

13
 14 (2) チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性について

15 ベタメタゾンの薬理学的活性は、デキサメタゾンに非常に似ている。デキサメタゾン
 16 及びベタメタゾンに対するラットの肝細胞腫組織培養細胞のグルココルチコイド受容体
 17 の親和性 (log K_D) は、それぞれ 8.47 及び 8.55 であった。複数の試験で、両物質の抗
 18 リウマチ作用の程度は同じであった。ベタメタゾンは、0.004 mg/kg 体重以下の用量を
 19 経口投与しても、ラットの肝臓中のチロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性の
 20 有意な増加はみられなかったが、それ以上の用量においては、用量依存的に**統計学的に**
 21 有意な増加がみられた。**寺岡専門委員修文**

22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33

【寺岡専門委員コメント】

原案の方が丁寧ですが、副詞が重なります。「有意」ということで同じ意味になります。

EMEA は薬理学的 NOEL を 0.004 mg/kg 体重と設定している。(参照 3) [EMEA SR-2,
 1999]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.004 mg/kg 体重以下の用量を経口投与
 しても、ラットの肝臓中の TAT 活性の有意な増加はみられなかったことから、本試験に
 おける NOEL を 0.004 mg/kg 体重と設定した。

【事務局より】 デキサメタゾンの評価の際に、TAT 活性は生理作用であり、毒性所見との関連性が明確でないと判断いただいております。また、NOAEL ではなく、NOEL としております。

9. 薬理作用について

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 4
 に示した。(参照 5) [薬理書]

1 表 3 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

2 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)
3 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
4 においてのみ成り立つ。

5 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
6 時間 (36~72 時間の**生物学的**半減期)

7

8 10. ヒトにおける知見

9 ベタメタゾンは、ベタメタゾン及び様々なエステル体で、長年、ヒト用医薬品として
10 使用されている。リウマチ性関節炎、重度の過敏症、クローン病、出血性貧血、白血病
11 及び悪性リンパ腫等の治療に、経口、静脈内又は筋肉内投与で利用できる。アレルギー
12 及び炎症の治療のための局所用製剤もあり、喘息の**治療**のための吸入投与用製剤もある。

13 通常**の**経口投与量は、最初の数日間に 1.5~5 mg/日であり、2~5 日目に 0.25~0.5
14 mg/日に減らし、維持用量である約 0.5 mg/日となるようにする。投与量の減少は、副腎
15 の機能不全を避けるために段階的に行わなければならない。

16 ベタメタゾン製剤は通常、十分に忍容性があるが、免疫系を抑制することで感染症患
17 者の感受性を**増やす**高める。ベタメタゾンは、胎児の口蓋裂及び子宮内成長遅滞の危険
18 があるため、妊娠中は禁忌とされている。しかし、胎児の臓器及び組織の成熟**促進を急**
19 **ぐため**並びに周産期の死亡率を減らすために、早期分娩する場合は、出産前投与が用い
20 られる。**出産前投与が用いられて分娩されたこのケースについて** 12 歳までの子供を対
21 象とした疫学研究では、悪影響はみられなかった。**石川専門委員修文** (参照 3) [EMA SR-
22 17, 1999]

23

24 ヒトの臨床使用におけるベタメタゾンの副作用 (頻度不明) として、免疫機能抑制 (感
25 染誘発)、副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、骨粗鬆症、大腿骨骨頭無菌性壊死、
26 ミオパチー、血栓症、精神変調、浮腫、低カリウム血症等が報告されている。(参照 5)

27 [薬理書]

28

29 11. デキサメタゾンについて

30 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ベタメタゾンの立体異性体であるデキサ
31 メタゾンについて食品健康影響評価を実施している。

32 デキサメタゾンの投与による影響は、白血球数 (WBC) の減少、胸腺及び脾臓の退縮、
33 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基づくものであ

1 った。最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験におけ
2 る WBC の減少であり、NOAEL は 1 µg/kg 体重/日であった。この NOAEL 1 µg/kg 体
3 重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 101)

4 [デキサメタゾン評価書]

5

6

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

III. 国際機関等における評価

1. EMEA の評価

EMEA は、1999 年にベタメタゾンを評価している。

EMEA は、ラットにおける肝臓の TAT 活性の誘導から設定されたベタメタゾンの薬理学的 NOEL (0.004 mg/kg 体重) から ADI を導き出し、薬理学的 ADI を 0.00004 mg/kg 体重/日とした。しかし、ベタメタゾン及びデキサメタゾンの化学構造は、16 位メチル基の立体構造を除き同じである。ベタメタゾンはステロイド部位の平面の上に 16 位メチル基が位置する~~16β-エピマー~~のに対し、デキサメタゾンは平面の下に位置する~~16α-エピマー~~である。2 つの物質の~~は~~毒性学的特性は非常に類似しており~~及び~~グルココルチコイド活性は等価である~~で非常に類似している~~。したがって、ベタメタゾンの ADI は、1997 年に設定したデキサメタゾンの ADI (0.000015 mg/kg 体重/日) と同じ~~にす~~であるべき~~である~~だと考え、EMEA はベタメタゾンの ADI を 0.000015 mg/kg 体重/日と設定した。石川専門委員修文 (参照 3) [EMEA SR-18, 1999]

1 IV. 食品健康影響評価

2 ヒトの薬物動態試験の結果から、ベタメタゾンの経口投与時~~のにおけるヒトの経口投~~
3 ~~与における~~ バイオアベイラビリティは、少なくとも 70%であると推測された。また、未
4 変化体及び代謝物の混合物が主に尿中から排泄され、尿中に排泄された総放射活性の約
5 70%がグルクロン酸抱合体であった。 **島田美樹専門委員修文**

6 牛を用いたベタメタゾンの筋肉内投与による残留試験の結果から、肝臓で一部残留が
7 みられたものの、投与 8 日後では、組織中の残留はほとんど検出限界未満であった。ま
8 た、投与後 7 回目の搾乳では、乳汁中の残留は検出限界未満であった。

9 各種遺伝毒性試験の結果、in vitro の細菌および哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの
10 突然変異試験はすべて陰性であった。 in vitro の染色体異常試験において一部陽性がみ
11 られたものの、in vivo の小核試験では陰性の結果であり、ベタメタゾンは生体にとって
12 問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。したがって、ベタメタゾンの ADI を設定する
13 ことは可能であると判断された。

14 ベタ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、類似化合物を投与した際
15 に発がん率が増加したとの報告は~~も~~なく、ベタメタゾンの化学構造に発がん性~~に係るを~~
16 警戒すべき構造アラートもないことから、ベタメタゾンが発がん性を示す可能性は低い
17 と考えられた。また、皮下投与によるラット又はウサギの発生毒性試験において、奇形
18 や口蓋裂が認められたが、0.003 mg/kg 体重/日以下では認められていない。

19 ベタ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、イヌを用
20 いた 6 週間亜急性毒性試験における筋消耗、中心性肥満太鼓腹、多飲症、リンパ球減少
21 症、好酸球減少症、副腎及び胸腺の萎縮、肝臓の絶対重量の増加であり、LOAEL は 0.5
22 mg/kg 体重/日であった。ベタメタゾンをラットに投与した際の薬理作用としての肝臓中
23 TAT 活性の増加を基に、NOEL として 0.004 mg/kg 体重が得られたが、食品安全委員
24 会動物用医薬品専門調査会は、TAT 活性はグルココルチコイドに反応して上昇する生理
25 作用であり、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
26 は適切ではないと判断した。

27 ~~ベタメタゾンの ADI については、イヌを用いた亜急性毒性試験で得られた LOAEL に~~
28 ~~安全係数として 200 を適用すると、0.25 µg/kg 体重/日と設定できる。~~しかしながら、ベ
29 タメタゾンの立体異性体であるベタメタゾンとデキサメタゾンとは、毒性学的特性が非
30 常に類似しており、及びグルココルチコイド活性において非常に類似しているが等価で
31 あることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ベタメタゾンの ADI の設定
32 に当たっては、デキサメタゾンの ADI を適用することが適切であると考えた。デキサメ
33 タゾンについて、食品安全委員会は ADI を 0.01 µg/kg 体重/日と設定している。 **石川専**

34 **門委員修文**

35
36 以上より、ベタ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す
37 ることが適切と考えられる。

38
39 ベタメタゾン 0.01 µg/kg 体重/日

40

- 1 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
- 2 ととする。
- 3

1 表 43 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無毒性量
2 等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			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	0.1~10 (皮下) 投与量不明 (経口及び皮下、ベ クロメタゾンとして)	— 催奇形性 (経口) : 0.08 催奇形性 (皮下) : 0.04	—
	薬理	投与量不明 (経口)	0.004 (薬理学的NOEL)	0.004 (薬理学的NOEL)
ラット	28 日~9 か 月間亜急性 毒性	0.024~3 (経口) 0.24~30 (経口、ベタメタゾン 吉草酸エステルとして)	—	—
	生殖発生毒 性①	0、0.01、0.1、1 (皮下、ベタメ タゾン酪酸エステルプロピオン 酸エステルとして)	0.01 (ベタメタゾン酪酸エ ステルプロピオン酸エス テルとして)	—
	生殖発生毒 性②	0、0.004、0.04、0.4 (皮下、ベ タメタゾン酪酸エステルプロ ピオン酸エステルとして)	0.04 (ベタメタゾン酪酸エ ステルプロピオン酸エス テルとして)	—
	発生毒性①	0.05、0.2、0.3 (皮下)	—	—
	発生毒性②	0、0.05、0.4、3.2 (皮下、ベタ メタゾン酪酸エステルプロピ オン酸エステルとして)	催奇形性:0.4 (ベタメタゾ ン酪酸エステルプロピオ ン酸エステルとして)	—
ウサギ	発生毒性	0、0.0001、0.001、0.003、0.01 (皮下、ベタメタゾンとして) 投与量不明 (経口及び皮下、ベ クロメタゾンとして)	催奇形性及び胎児毒性 : 0.003 経口>皮下	—
イヌ	28 日間亜急 性毒性	0.45 (筋肉内)	—	—
	6 週間亜急 性毒性	1 (経口) 0、0.5、1、2 (経口、ベタメタ ゾン吉草酸エステルとして)	—	0.5 (LOAEL、ベタメタ ゾン吉草酸エステルとし て)
サル	12 か月間亜 急性毒性	0、0.2、0.4、0.8、2 (経口)	—	—
ADI 設定根拠			デキサメタゾンの ADI を 適用	[審議後に記載。]
ADI 設定根拠資料			TAT 活性	[審議後に記載。]
ADI			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

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
LD ₅₀	半数致死量
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析法
NOEL	最大無作用量
RIA	放射免疫測定法、ラジオイムノアッセイ
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
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. 2013. [Merck Index]
- 5 3. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products “BETAMETHASONE”
6 Summary Report. EMEA/MRL/605/99-FINAL, June 1999. [EMEA SR -1, 1999]
- 7 4. 第十七改正日本薬局方解説書、廣川書店、2016年. [局方解説書]
- 8 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
9 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
10 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，
11 2003年. [薬理書]
- 12 6. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン[®]錠0.5mg リンデロン[®]散0.1%
13 リンデロン[®]シロップ0.01%，2015年3月改訂（第17版）[リンデロン錠添付文書]
- 14 7. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン[®]注2mg（0.4%） リンデロン[®]
15 注4mg（0.4%），2015年3月改訂（第13版）[リンデロン注添付文書]
- 16 8. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン[®]-V軟膏0.12% リンデロン[®]-V
17 クリーム0.12%，2013年2月改訂（第8版）[リンデロンV軟膏添付文書]
- 18 9. シオノギ製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム リンデロン[®]錠0.5mg リンデ
19 ロン[®]散0.1% リンデロン[®]シロップ0.01%，2015年4月改訂（第15版）[リンデロ
20 ン錠IF]
- 21 ~~10. IARC：List of classifications, Volumes 1-117[IARC]~~
- 22 101. 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会：（案）動物用医薬品評価書デキサメタゾ
23 ン[デキサメタゾン評価書]