

薬生食基発 1206 第 3 号
平成 29 年 12 月 6 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第二課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長
(公印省略)

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に
基づく報告について

プレドニゾロン（以下「本剤」という。）については、平成 26 年 3 月 20 日付け厚生労働省発食安 0321 第 11 号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第 24 条第 2 項に基づく意見聴取を行い、平成 29 年 3 月 8 日付け府食第 133 号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく本剤に係る残留基準の設定について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会での審議が終了したことから、平成 18 年 6 月 29 日付け府食第 542 号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、本剤に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



プレドニゾロン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：プレドニゾロン [Prednisolone]

(2) 用 途：合成副腎皮質ホルモン

グルココルチコイド受容体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。

国内では、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。

海外では、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の軽減を目的とした経口投与剤が使用されている。

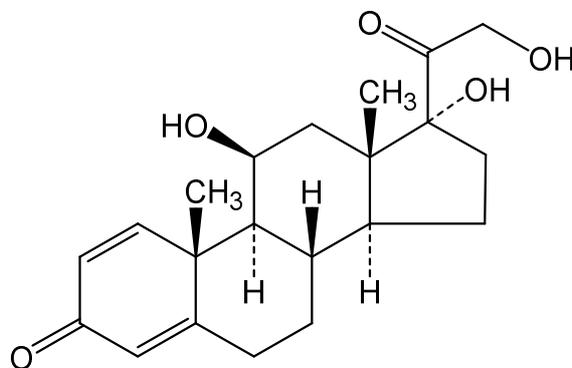
ヒト用医薬品として国内外で使用されている。

(3) 化学名及び CAS 番号

(8*S*, 9*S*, 10*R*, 11*S*, 13*S*, 14*S*, 17*R*)-11, 17-Dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10, 13-dimethyl-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-3*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (IUPAC)

Pregna-1, 4-diene-3, 20-dione, 11, 17, 21-trihydroxy-, (11β)-(CAS : No. 50-24-8)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 $C_{21}H_{28}O_5$

分 子 量 360.44

(5) 適用方法及び用量

プレドニゾロンの対象動物及び使用方法等を以下に示す。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
プレドニゾロンを有効成分とする注射剤	牛	1頭当たり 50～200 mg の量を 1 日 1 回皮下に注射する。	51 日 (乳：72 時間)
		1頭当たり 50～100 mg の量を関節腔内に注射する。	
	豚	1頭当たり 25～50 mg の量を 1 日 1 回皮下に注射する。	60 日
	馬	1頭当たり 50～200 mg の量を 1 日 1 回皮下に注射する。	60 日
1頭当たり 10～15 mg の量を関節腔内に注射する。			

② 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
プレドニゾロンを有効成分とする乳房注入剤	牛	感染した乳房毎に 10 mg の量を注入する。12 時間間隔で最大 3 回繰り返し注入してもよい。	EU	7 日 (乳：60 時間)
プレドニゾロンを有効成分とする経口投与剤	馬	1 日量として体重 1 kg 当たり 1 mg の量を経口投与する。24 時間間隔で 10 日間以内にくり返し投与してもよい。		10 日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・プレドニゾロン

② 分析法の概要

試料に無水硫酸ナトリウムを加えてエタノール・アセトニトリル (1 : 3) 混液又はアセトニトリルで抽出する。*n*-ヘキサンで洗浄した後、シリカゲルカラム及びC₁₈カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) 又は紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

または、試料に無水硫酸ナトリウムを加えてアセトニトリルで抽出する。抽出液をフロリジルカラムに通過し、溶出液を*n*-ヘキサンで洗浄する。C₁₈カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界：0.0002～0.0005 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛（ホルスタイン種、雄及び去勢雄、4頭/時点）にプレドニゾロンとして1頭当たり200 mgを単回皮下投与し、最終投与3、7、及び14日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるプレドニゾロンの残留濃度をLC-MSで測定した。

表1. 牛にプレドニゾロンを単回皮下投与後の組織中のプレドニゾロン濃度 (mg/kg)

組織	投与後日数		
	3	7	14
筋肉	0.0029±0.0008 (4)	0.0032±0.0015 (4)	0.0026, 0.0025, 0.0019, <0.0005
脂肪	0.0007±0.0001 (4)	0.0009±0.0002 (4)	0.0008±0.0002 (4)
肝臓	0.0133±0.0086 (4)	0.0080±0.0048 (4)	0.0072, 0.0051, 0.0033, <0.0005
腎臓	0.0036, <0.0005 (3)	0.0031, 0.0039, <0.0005 (2)	0.0022, <0.0005 (3)
小腸	0.011, 0.0099, 0.0089, <0.0005	0.0009, 0.0005, <0.0005 (2)	0.0015, 0.0011, 0.0009, <0.0005
注射部位直下筋肉	0.495±0.627 (4)	0.006±0.003 (4)	0.341±0.640 (4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.0005 mg/kg

上記の残留試験結果から、肝臓について、統計学的解析^{注)}により、投与51日後における最大許容濃度の上限を算出した。51日後の肝臓の推定残留濃度の95%信頼区間の上限値は0.0043 mg/kgであった。

注)「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱について」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知)に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて残留最大許容濃度の上限を算出した。

- ② 乳牛（4頭/時点）にプレドニゾロンを乳房内投与（11 mg/分房、2分房に投与）し、投与4及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるプレドニゾロン濃度をHPLC-UVで測定した。

表2. 乳牛にプレドニゾロンを乳房内投与後の組織中のプレドニゾロン濃度 (mg/kg)

組織	投与後日数	
	4	7
筋肉	<0.00122 (4)	<0.00122 (4)
脂肪	<0.00123 (4)	<0.00123 (4)
肝臓	<0.00128 (4)	<0.00128 (4)
腎臓	<0.00128 (4)	<0.00128 (4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.00122 mg/kg、脂肪 0.00123 mg/kg、肝臓・腎臓 0.00128 mg/kg

- ③ 乳牛（4頭/時点）にプレドニゾロンを12時間間隔で3回乳房内投与（9.85 mg/分房）し、最終投与4及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるプレドニゾロン濃度をHPLC-UVで測定した。

表3. 乳牛にプレドニゾロンを乳房内投与後の組織中のプレドニゾロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	4	7
筋肉	<0.00128 (4)	<0.00128 (4)
脂肪	<0.00125 (4)	<0.00125 (4)
肝臓	<0.00120 (4)	<0.00120 (4)
腎臓	<0.00241 (4)	<0.00241 (4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.00128 mg/kg、脂肪 0.00125 mg/kg、肝臓 0.00120 mg/kg

腎臓 0.00241 mg/kg

- ④ 乳牛（12頭）にプレドニゾロンを24時間間隔で2回乳房内投与（11 mg/分房、2分房に投与）し、乳におけるプレドニゾロン濃度をHPLC-UVで測定した。

初回投与後の1回目の搾乳時のプレドニゾロン濃度は0.00081～0.235 mg/L、2回目の搾乳時では<0.00081～0.0043 mg/Lであった（いずれも投与分房から搾乳）。投与していない分房から採取した乳におけるプレドニゾロン濃度は、最大で0.0107 mg/Lであった。非活性代謝物のプレドニゾロンはほとんどの試料において検出限界（0.00085 mg/L）未満であり、ヒドロコルチゾンはずべての試料において検出限界（0.00104 mg/L）未満であった。

- ⑤ 豚（4頭/時点）にプレドニゾロンを単回皮下投与（50 mg/頭）し、最終投与10、20、40及び60日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるプレドニゾロン濃度をLC-MSで測定した。

表4. 豚にプレドニゾロンを単回皮下投与後の組織中のプレドニゾロン濃度 (mg/kg)

組織	投与後日数			
	10	20	40	60
筋肉	<0.0002 (4)	<0.0002 (4)	—	—
脂肪	<0.0002 (4)	<0.0002 (4)	—	—
肝臓	<0.0002 (4)	<0.0002 (4)	—	—
腎臓	<0.0002 (4)	<0.0002 (4)	—	—
小腸	<0.0002 (4)	<0.0002 (4)	—	—
注射部位 直下筋肉	0.00034, <0.0002 (3)	<0.0002 (4)	<0.0002 (4)	—

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

—：分析せず

定量限界：0.0002 mg/kg

- ⑥ 馬 (3頭/時点) にプレドニゾロンを単回皮下投与 (200 mg/頭) し、最終投与1、3、7及び60日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるプレドニゾロン濃度をLC-MS/MSで測定した。

表5. 馬にプレドニゾロンを単回皮下投与後の組織中のプレドニゾロン濃度 (mg/kg)

組織	投与後日数			
	1	3	7	60
筋肉	0.0087±0.0065 (3)	0.0022±0.0006 (3)	0.0006±0.0001 (3)	<0.0002 (3)
脂肪	0.0048±0.0013 (3)	0.0014±0.0008 (3)	0.0006±0.0002 (3)	<0.0002 (3)
肝臓	0.0019±0.0021 (3)	0.0004±0.0001 (3)	<0.0002 (3)	<0.0002 (3)
腎臓	0.0019±0.0009 (3)	0.0011±0.0003 (3)	0.0018, 0.0010, <0.0002	<0.0002 (3)
小腸	0.0026±0.0004 (3)	0.0012±0.0002 (3)	0.0006±0.0001 (3)	<0.0002 (3)
注射部位直 下筋肉	98.8±85.0 (3)	37.1±20.5 (3)	71.1±28.8 (3)	<0.0002 (3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.0002 mg/kg

- ⑦ 馬 (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、最終投与1及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるプレドニゾロン濃度をLC-MS/MSで測定した。

表6. 馬にプレドニゾロンを14日間経口投与後の組織中のプレドニゾロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	1	3
筋肉	0.0024~0.0038(4)	0.0016~0.0049(4)
脂肪	0.0085~0.0183(4)	0.0009~0.0051(4)
肝臓	0.0044~0.006(4)	0.0024~0.0042(4)
腎臓	0.0049~0.0312(4)	0.001 ~0.0023(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉及び脂肪 0.0004 mg/kg、肝臓及び腎臓 0.001 mg/kg

- ⑧ 馬（4頭/時点）にプレドニゾロンを14日間経口（カプセル剤）投与（1 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、2、3及び4日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるプレドニゾロン濃度をLC-MSで測定した。すべての組織において最終投与後1日目が最も残留濃度が高かった。

表7. 馬にプレドニゾロンを14日間経口（カプセル剤）投与後の組織中のプレドニゾロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数
	1
筋肉	0.0032~0.0064(4)
脂肪	0.0038~0.0064(4)
肝臓	0.0048~0.0098(4)
腎臓	0.0125~0.0192(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.002 mg/kg

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプレドニゾロンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：0.25 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） 雄マウス

（投与方法） 経口

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 18 か月

安全係数：1000

ADI：0.00025 mg/kg 体重/day

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^{注)}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。

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 3mg/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、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当と判断した。

注) 白血球数

(参考)

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見られたが、*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。

4. 諸外国における状況

JECFA における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EU において牛、馬及び乳に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プレドニゾンとする。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 2 参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	12.3
幼小児 (1~6 歳)	50.2
妊婦	16.2
高齢者 (65 歳以上)	9.8

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.004	0.004	○			0.0023(n=3)(最終投与後14日)
豚の筋肉	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=4)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=3)(最終投与後60日)
牛の脂肪	0.004	0.004	○			0.0008(n=4)(最終投与後14日)
豚の脂肪	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=4)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=3)(最終投与後60日)
牛の肝臓	0.01	0.01	○			0.0043(統計学的解析)(最終投与後51日)
豚の肝臓	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=4)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=3)(最終投与後60日)
牛の腎臓	0.01	0.01	○			0.0022(n=1)(最終投与後14日)
豚の腎臓	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=4)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=3)(最終投与後60日)
牛の食用部分	0.01	0.01	○			(牛の肝臓及び腎臓参照)
豚の食用部分	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=4)(小腸)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.001	0.0007	○			<0.0002(n=3)(小腸)(最終投与後60日)
乳	0.006	0.0007	○		0.006 EU	【<0.00081~0.0043(n=12)(EU)】
鶏の筋肉		0.0007				
その他の家きんの筋肉		0.0007				
鶏の脂肪		0.0007				
その他の家きんの脂肪		0.0007				
鶏の肝臓		0.0007				
その他の家きんの肝臓		0.0007				
鶏の腎臓		0.0007				
その他の家きんの腎臓		0.0007				
鶏の食用部分		0.0007				
その他の家きんの食用部分		0.0007				
鶏の卵		0.0007				
その他の家きんの卵		0.0007				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.0007				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.0007				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.0007				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.0007				
魚介類(貝類に限る。)		0.0007				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.0007				
その他の魚介類		0.0007				
はちみつ		0.0007				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値(暫定基準)については、網をつけて示した。「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。

(別紙2)

プレドニゾロンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.004	0.061	0.039	0.084	0.040
牛の脂肪	0.004				
牛の肝臓	0.01	0.001	0.000	0.014	0.000
牛の腎臓	0.01	0.000	0.000	0.000	0.000
牛の食用部分	0.01	0.005	0.000	0.034	0.004
豚の筋肉	0.001	0.042	0.033	0.043	0.031
豚の脂肪	0.001				
豚の肝臓	0.001	0.001	0.005	0.000	0.001
豚の腎臓	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
豚の食用部分	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.001	0.0004	0.0001	0.0004	0.0004
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.001				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.001				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.001				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.001				
乳	0.006	1.6	2.0	2.2	1.3
計		1.7	2.1	2.4	1.4
ADI 比 (%)		12.3	50.2	16.2	9.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成26年 3月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年 3月 8日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成29年10月 4日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年10月12日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

プレドニゾロン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.004 0.001 0.001
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.004 0.001 0.001
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01 0.001 0.001
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01 0.001 0.001
牛の食用部分 ^{注2)} 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 乳	0.01 0.001 0.001 0.006

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。