

（案）

動物用医薬品評価書

プレドニゾロン

2015年10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) 残留マーカー	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）	16
(2) 6 週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）	17
(3) 亜急性毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料＞	18
(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＞	18
6. 慢性毒性及び発がん性試験	18
(1) 18 か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料＞	18

1		
2	7. 生殖発生毒性試験	19
3	(1) 生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	19
4	(2) 生殖発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	19
5	(3) 発生毒性試験（ラット）	20
6	(4) 発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	21
7	(5) 発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料＞	21
8	(6) 発生毒性試験（ハムスター、筋肉内投与）＜参考資料＞	21
9	(7) 発生毒性試験に関する知見（ヒト）	22
10	8. その他の試験	23
11	(1) 免疫毒性試験易感染性に関する知見（イヌ）	23
12	(2) 薬理作用について	23
13	9. ヒトにおける知見	24
14	10. 微生物学的影響に関する試験	25
15		
16	III. 国際機関等の評価	26
17	1. EMA（EMEA）の評価	26
18		
19	IV. 食品健康影響評価	27
20		
21	・表 9 EMEA における各種試験の無毒性量	30
22	・別紙 1：代謝物/分解物等略称	32
23	・別紙 2：検査値等略称	33
24	・参照	34
25		
26		
27		

1 <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

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

（2015 年 7 月 1 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

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2015 年 10 月 1 日から）

青木 博史

青山 博昭

石川 さと子

石塚 真由美

小川 久美子（座長代理*）

島田 章則

須永 藤子

辻 尚利

寺岡 宏樹

能美 健彦

舞田 正志

宮田 昌明

山崎 浩史

吉田 和生

吉田 敏則

渡邊 敏明

6

7

要 約

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

〔以降は審議後に記載。〕

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

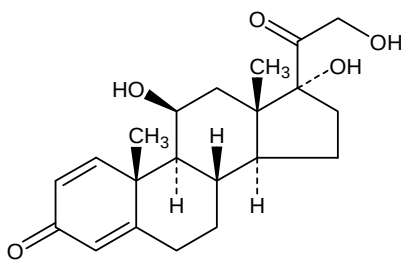
4. 分子式

C₂₁H₂₈O₅

5. 分子量

360.44

6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

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、一方で鉱質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) [3 : EMEA-1] [4 : 局方解説書 p. C-4195] [5 : 薬理書 p. 1559-1560] 1955 年に米国シュリング (現シュリング・プラウ社) 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) [薬理書 p. 1560-1562]

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、アルコール遊離体、酢酸、カプロン酸、ピボル酸 (pivolate)、スルホ安息香酸、コハク酸及びリン酸エステル体の注射剤が用いられている。(参照 3、6) [EMEA-1] [EPMAR Indented therapeutic indication (p. 2)]

1 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、
2 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）[NVAL
3 DB] 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エステル注射剤
4 が承認されている。（参照 4、Q、P）[4：局方解説書][0、P：医薬品添付文書]

5 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）
6
7
8
9

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 2～13）

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、リン酸プレドニゾロンナトリウム、コハク酸プレドニゾロン及び酢酸プレドニゾロンは、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） [EMEA-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]標識酢酸プレドニゾロンを静脈内又は筋肉内投与（いずれの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、酢酸プレドニゾロン静脈内投与時の $T_{1/2}$ 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酢酸プレドニゾロンのいずれも投与約 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、酢酸プレドニゾロンではラットで 225 分、ウサギで 185 分及びイヌで 225 分であった。（参照 8） [再評価資料 4-10]

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]標識酢酸プレドニゾロンを筋肉内投与（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酢酸プレドニゾロン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。酢酸プレドニゾロン投与時では、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 8）

[再評価資料 4-10/ 7-1]

表 1 ラットにおける標識プレドニゾロン又は酢酸プレドニゾロン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] 標識酢酸プレドニゾロン	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) [EMEA-3②] 単位修正: 「mg/L」 → 「ng/mL」

(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) [EPMAR 2.2.1① (p. 3)]

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、又はコハク酸プレドニゾロン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。

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。

プレドニゾロンの（錠剤及び液剤）経口投与群では、プレドニゾロンは比較的速やかに吸収され、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）[EPMAR 2.1.1② (p.3)]

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 ~~2.72~~1.33 及び ~~4.33~~2.72 µg・hr/mL であった。（参照 6）[EPMAR 2.1.1⑤ (p.4)] 宮田専門委員修正

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）[EPMAR 2.1.1④ (p.4)]

馬（品種及び性別不明、6 頭）にデキサメタゾンアルコール体、イソニコチン酸デキサメタゾン（50 µg/kg 体重）若しくはコハク酸プレドニゾロンナトリウム（0.6 mg/kg 体重）を静脈内若しくは筋肉内投与、又は酢酸プレドニゾロン（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。 $T_{1/2}$ は短く (7.15 ± 10.7 分)、バイオアベイラビリティは $91.9 \pm 7.98\%$ であった。 $T_{1/2}$ は、静脈内投与時よりもやや長かった (132.9 ± 25.63 分)。(参照 6) [EPMAR 2.1.1③ (p.3)]

馬 (品種、性別及び頭数不明) にプレドニゾロンを混餌投与 ($0.5 \sim 2.1$ mg/kg 体重)、又は筋肉内投与 ($0.2 \sim 0.4$ 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) [EMA-3 ③]

馬 (品種、性別及び頭数不明) にコハク酸プレドニゾロンナトリウム又は酢酸プレドニゾロン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) [EMA-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リン酸プレドニゾロン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 (内因性ヒドロコルチゾン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リン酸プレドニゾロン濃度を 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リン酸プレドニゾロン濃度を表 3 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 6~12 時間後であった。

(参照 9) [試験報告書 1] 単位修正 : 「ppb」 → 「ng/mL」

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-F) の血中プレドニゾロン濃度 (ng/mL)					
	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 豚におけるリン酸プレドニゾン水性溶解注射剤投与後の
血清中のプレドニゾン及びリン酸プレドニゾン濃度 (ng/mL)

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

(6) 薬物動態試験 (ヒト)

① 吸収

プレドニゾンの投与による血中濃度の日内変動は、内因性のヒドロコルチゾン濃度に依存していた。プレドニゾンの経口投与 (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) [EMA-3④]

プレドニゾ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적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) [EMA-3④]

プレドニゾ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、用量依存性に

増加した。プレドニゾンの血漿タンパクとの結合は、内因性ヒドロコルチゾンと結合部位で競合拮抗した。(参照 3) [EMA-3]

【事務局より】 波線部について、おそらく競合拮抗したのは、血漿タンパクのうちのトランスコルチンかと思われます。EMA では binding site と単数形が使用されていますので、そのように思われます。記載はこのままでよろしいでしょうか。

【宮田専門委員】 よいと思います。

健常成人（性別及び人数不明）へのコハク酸プレドニゾン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、その後急速に減少する。半減期は約 30 分である。コハク酸プレドニゾンナトリウムは血中で徐々にプレドニゾンに転換される。血中のプレドニゾン濃度はコハク酸プレドニゾンナトリウムより約 30 分遅れて最高に達し、0.36 µg/mL であった。(参照 4) [局方解説書 p. C-4206] 単位修正：「mg/dL」→「µg/mL」

空腹時の健常成人（性別不明、20 人）へのリン酸プレドニゾンの注腸単回投与（20 mg/回）時における血漿プレドニゾ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) [局方解説書 p. C-4215] 単位修正：「mg/dL」→「µg/mL」

理想体重⁵の 133%を超える肥満男性（8 名）と 109%を超えない正常な体重の男性（4 名）にリン酸プレドニゾンナトリウムを 5 分かけて静脈内投与（メチルプレドニゾンとして 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ン又は遊離プレドニゾ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 E) [文献(Milsap et al., 1984)] 追記

表 4 肥満男性又は正常体重男性におけるプレドニゾンの薬物動態パラメーター

総プレドニゾン	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

【事務局より】 山添委員より文献のご提供があり、1 報追加しておりますので、ご確認をお願いいたします。

⁵ 参照 E の資料によれば、理想体重は 110 lb±5 lb とされている。

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 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与量の 0.14%であった。（参照 3） [EMA-3⑤]

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、ヒドロコルチゾンが認められる。（参照 4） [局方解説書 p. C-4195]

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。~~経口投与又は非経口投与にいずれにおいても、プレドニゾロン及びプレドニゾンがみられる。ヒトでは、プレドニゾロンの濃度がプレドニゾンよりも 4～10 倍以上高い。~~

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 -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） [EMA-3⑥] 宮田専門委員修文

【事務局より】 波線部について、EMA の評価書に基づき記載しました。しかし、総論的な内容で、どこ（血液、尿又は組織）で濃度が高かったのかは記載されておりません。波線部の記載は削除した方がよいでしょうか。

【宮田専門委員】 どの組織の濃度が分からないので削除でよいと思います。

【事務局より】 「6 β -プレドニゾロン」について、原文 “6 β -prednisolone” とおりですが、これは 6 β -ヒドロキシプレドニゾロンと考えてよいのでしょうか。

④ 排泄

^{14}C 標識プレドニゾロン（投与量記載なし）の経口~~及び又は~~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） [EMA-3⑤]

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） [EMA-19]

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）[\[EMA-20\]](#)

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⁶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）。ヒドロコルチゾン⁶は、検出限界未満であった（1.04 ng/mL）。（参照 3）[\[EMA-21\]](#)

【事務局より】 EMEA 評価書のパラグラフ 22 は、投与回数、試料採取時期の記載がないことから、詳細が不明です。他のパラグラフに複数の乳房内投与による残留試験があることから、EMA-22 は記載しませんでした。

（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 10）[\[試験報告書 2\]](#)

（3）残留試験（馬）

馬（サラブレッド、雄 4 頭、セン⁶5 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。

⁶ 去勢馬を指す。

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 11）[\[試験報告書 3\]](#)

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）[\[EPMAR 2.2.2① \(p.4\)\]](#) **単位修正：「mg/kg」→「ng/g」**

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）[\[EPMAR 2.2.2① \(p.4\)\]](#) **単位修正：「mg/kg」→「ng/g」**

（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、EMA 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）[\[EMA-18\]](#)

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 [45](#) 及び表 [56](#) 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、プレドニゾロンの遺伝毒性試験結果を表 [67](#) に示した。復帰突然変異試験及びラット骨髓細胞を用いた *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）[\[EMA-11\]](#)

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(健康人 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 能美専門委員修文

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、又はその後 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> 染色体変異異常試験	ラット骨髓	～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 78 に示した。(参照 3、11) [3 : EMEA-4①②] [8 : 再評価資料 p.4/2-3, 2-1, 2-2(1966; 1966; 1970)]

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) [EMEA-8]

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)

* : 酢酸プレドニゾン

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、経口投与)

ラット (SD 系、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枯渇減少 (myeloid depletion of the bone marrow) が認められた。

EMEA 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、NOEL を設定していない。(参照 3) [EMEA-5] 小川専門委員修文

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.6 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量及び摂餌量の減少、WBC の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少が認められたことから、本試験における LOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局より】

① 波線部について、ご確認をお願いいたします。

【小川専門委員】 「骨髄細胞の減少」では如何でしょうか。

【島田専門委員】 「軽度から中等度の」とありますので、ご指摘のように「骨髄細胞の減少」に賛成します。

② 影響が認められた投与量の投与期間が不明であることから、本試験を参考資料とした方がよいでしょうか。ご検討をお願いいたします。(経口投与による毒性試験のうち、最も低い NOAEL/LOAEL になります。)

【小川専門委員】 動物数も不明であり、詳細については言及困難と考えます。

【島田専門委員】 不明な点 (投与期間、匹数) があり、設定は困難と思われます。

→ 【事務局より】 参考資料とすべきか、ご検討をお願いいたします。

(2) 6 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) <参考資料⁷⁾>

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並びに平均尿中ナトリウム及びカリウム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。

剖検病理組織学的検査では、対照群を含む全ての投与群において、肝臓におけるグリコーゲン沈着及び副腎皮質の萎縮が認められた。(参照 3、8) [3 : EMEA-6] [8 : 再評価資料 p.4/2-4 (1959 年)] 吉田敏則専門委員ご指摘

EMEA 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、NOEL を設定していない。(参照 3) [EMEA-6]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、~~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ことから、本試験における LOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設~~

⁷⁾ 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。

1 ~~定した。~~

2
【事務局より】 本試験では、対照群においても肝臓のグリコーゲン沈着及び副腎皮質の萎縮が認められたことから、試験成立が難しいと考えます。参考資料にした方が良いかと考えますが、いかがでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 肝臓の所見は対照群でもよくあります。副腎皮質の萎縮は通常ないのですが、雑種を用いているためかもしれません。雑種、匹数が少ない点から LOAEL の設定は難しいと思います。

【寺岡専門委員】 参考資料が適当と思います。

【小川専門委員】 雑種、雌雄各 2 頭による評価は困難であるため、参考資料と考えます。

【島田専門委員】 賛成します。

3 4 (3) 亜急性毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料⁸＞

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

7 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。

8 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
9 としている。（参照 3）[EMEA-7]

10 11 (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⁹＞

12 モルモット（品種、性別及び匹数不明）に酢酸プレドニゾロンを筋肉内投与（2.2 mg/kg
13 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、
14 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。

15 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。

16 ~~Ht 及び Hb 値の上昇並びに~~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
17 量及び投与経路不明）。（参照 3）[EMEA-7] 吉田敏則専門委員修文

18 19 6. 慢性毒性及び発がん性試験

20 プレドニゾロンは IARC による発がんリスクの分類がなされていない。

21 プレドニゾンについては、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
22 ているとして、IARC によりクラス 3（ヒトに対する発がん性については分類できない
23 物質）に分類されている。（参照 12）[IARC①：一覧表 p. 27]

24 25 (1) 18 か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料¹⁰＞

26 ラット（SD 系、雌 30 匹/群）を用いて、プレドニムスチン（プレドニゾロンとクロラ
27 ムブシル¹¹の等量エステル体）、プレドニゾロン又はクロラムブシルそれぞれの単剤を投

8 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

9 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。

10 投与経路が不明である試験であること等から参考資料とした。

11 抗がん剤

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を 0 又は 3 mg/kg 体重の用量で月に 1、2、4.5 及び 9 回投与（投与経路不明）した。

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、4 種類全てのタイプの腫瘍の増加は認められなかった。（参照 3） [EMA-12]

【事務局より】 投与経路が不明であること、実験動物に雄が用いられていないこと等の理由で、本試験を参考資料としました。

【吉田敏則専門委員】 了解しました。

【小川専門委員】 同意します。

【島田専門委員】 賛成します。

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¹²＞

ラット（SD 系、雌雄各 24 匹/群）にファルネシル酸プレドニゾロンを皮下投与（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、胎児毒性子宮内容物を評価検査した。

【青山専門委員】 胎児の器官形成期には被験物質を投与していませんので、胎児毒性ではなく、「帝王切開時に得られるデータ（妊娠率、黄体数、着床数など）を指標として、交配前に投与した被験物質の生殖毒性を評価した」と解釈すべきです。

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（fur loss or thin fur）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/日投与群の雌雄においてでは、体重増加量及び摂餌量の減少がも認められた。

~~0.2 mg/kg 体重/日以上投与群において、胸腺の萎縮が認められた。~~

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対する催奇形性投与の影響は認められなかった。

EMA は、NOEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3） [EMA-9] 渡邊専

門委員・青山専門委員修文

【青山専門委員】 上述の理由から、催奇形性の有無を判断することはできません。EMA の記載通り、「奇形や変異の頻度に投与の影響はなかった」と事実のみ記載すべきでしょう。

（2）生殖発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹³＞

ラット（SD 系、雌、~~匹数不明~~40 匹以上/群）にファルネシル酸プレドニゾロンを毎日皮下投与（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

¹² 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

¹³ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

を確認した雌に被験物質を投与を妊娠 7 日から～17 日に行い、まで投与した。後、一部 (26～27 匹/群) を妊娠 20 日 (26～27 例/群) に安楽死処置して、胎児における毒性試験を実施評価した。残り 14～15 例/群の母動物には自然分娩させ、児動物を哺育させた。出生後、離乳児の機能、及び行動として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。

【青山専門委員】 試験の結果から、少なくとも妊娠雌を各群に 40 匹以上割り当てたことが明らかなので、参考資料とはいえ信頼性が担保できることを示すべきと思います。

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。

~~F₁ 世代の交配及び交配後の妊娠率に影響は認められなかった。~~

催奇形性を含む及び胎児毒性は認められなかった。

児動物の生存率及び、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) [EMEA-10-4] 渡邊専門委員・青山専門委員修文

(3) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌 27～29 匹/群) にプレドニゾロンを経口投与 (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 (sever) 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、胚死亡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) [EMEA-10-3⑥]

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、胚死亡吸収率の増加及び胎児体重の減少、さらに奇形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。

渡邊専門委員修文

【事務局より】 30 mg/kg 体重/日投与群の 2 例の胎児に口蓋裂等の奇形がみられていますが、当該物質について、催奇形性があると判断されますでしょうか。下線部のような判断はできますでしょうか。

【渡邊専門委員】 胎児に口蓋裂等の奇形が見られていますが、有意な増加ではなく、背景データ内であり、催奇形性があるとは言えませんので、事務局の判断で良いと思います。

【青山専門委員】 原報告を読んでおりませんので EMEA の記載から類推するしかありませんが、100 及び 200 mg/kg 投与群で生存胎児が得られなかったとは書かれていませんので、これらの群の胎児に奇形は認められなかったと判断されます。したがって、低中間用量 (30 mg/kg) 群で観察された用量反応関係を伴わない単発奇形は偶発性のものと考えられ、この試験では催奇形性は認められていないと判断されます。

(4) 発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁴＞

ラット（SD 系、雌、匹数不明）にプレドニゾロン又は~~複数~~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ヒドロコルチゾン）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~~又は~~15 日に実施した~~（単回か 2 回投与か回数不明）~~。

50 mg/kg 体重/日以上投与群において、口蓋裂又は口蓋~~亀裂スリット~~（cleft palate and palatal slit）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~~亀裂スリット~~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（therapeutic activity）と相関していた。プレドニゾロンの口蓋裂を生じ誘発作用に関する ED₅₀ 値は、デキサメサゾンの 1/20（原文：5%）であった。（参照 3F）〔EMEA-10②文献（Watanabe et al., 1995）〕 渡邊専門委員・青山専門委員修文

【青山専門委員】 この内容は、お送りした Watanabe et al., 1995 の論文の要約と判断されますので、原論文の内容に沿って修文しました（被験物質は 2 連投されています）。引用も、EMA の評価書ではなく、原論文とすべきと思います。

【事務局より】 波線部について、原文では “therapeutic activity” とありますが、指標としている活性の記載がないことから、「ステロイド活性」と訳しております。ご確認をお願いいたします。

【渡邊専門委員】 具体的な記載がなく、事務局案に同意いたします。

【青山専門委員】 主旨はその通りですので、これで良いと思います。

(5) 発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料¹⁵＞

ウサギ（品種~~及び匹数~~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。本試験はわず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~~が~~も現行（1999 年時点）のガイドライン~~が順守されに準拠し~~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¹⁶の投与では~~吸収胚及び~~口蓋裂が認められた。（参照 3、8）〔3: EMEA-10①〕〔8: 再評価資料 p. 5/ 2-8（1967 年）〕 渡邊専門委員・青山専門委員修文

【青山専門委員】 本文中には「1.5 to 8 mg predonisolone/day」と書かれていますが、その後のセクションには「1 mg/day」との記載が出てきて矛盾しますので、このままとします。

(6) 発生毒性試験（ハムスター、筋肉内投与）＜参考資料¹⁷＞

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

¹⁴ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

¹⁵ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

¹⁶ 参照 8 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。

¹⁷ 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

(7~20 mg/kg 体重) 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) [EMA-10①] 渡邊専門委員修文

(7) 発生毒性試験に関する知見 (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 歳児 (83 例) の身体的及び精神的発達は正常であった。(参照 3) [EMA-10⑤]

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僅かに上昇する (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 H~K)、リスクの上昇は検出されなかったとの報告もあり (参照 G)、未だ確定的な判断は下されていない。

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、それらが正常な口蓋発生に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 N) [H: 文献 (Rodriguez-Pinilla et al., 1998)] [I: 文献 (Park-Wyllie et al., 2000)] [J: 文献 (Pradat et al., 2003)] [K: 文献 (Carmichael et al., 2007)] [L: 文献 (Kallen et al., 1999)] [M: 文献 (Wilkins et al., 2007)] [N: 文献 (Lunghi et al., 2010)] [G: 文献 (Gzeizel & Rockenbauer, 1997)] 青山

専門委員追記

【事務局より】 青山専門委員及び山添委員より文献のご提供がありました。青山専門委員から案をいただきましたので、ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 山添先生からご提供いただいた論文の内容も加味して、全体をまとめ直しました。この際、(1) 特に疫学研究分野では口蓋裂と口唇裂を一纏めに「口唇・口蓋裂」と括ることが多く (例えば, "Cleft lip with or without cleft palate" のように), 引用した文献でも両者を区別できない場合があるので、ここでも統一的に「口唇・口蓋裂」と表記した, (2) 「オッズ比 (OR)」の上昇は相対的リスクの上昇を意味するものの, そのまま「発生リスク」と言い換える (OR が 1.7 だったら「発生リスクが 1.7 倍」と記載する) ことの是非は判断しかねますので, OR を記載することとした, (3) Wilkins らの解説 (Q&A??) の主要な結論は Carmichael らの論文の引用であること, Kallen らの論文は ludesonide の催奇形性に限定されていることから, これらの引用文献を削除した, の 3 点をご承知置きください。

8. その他の試験

(1) 免疫毒性試験易感染性に関する知見 (イヌ)

イヌ（ビーグル種、性別不明、4 頭/群）を用いたプレドニゾロンの 3 週間経口投与による免疫毒性試験が実施された。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、感染した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枯渇減少（軽度）（peripheral lymphoid depletion in spleen and lymph nodes）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、*in vitro* 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） [EMA-13] 吉田敏則専門委員・島田専門委員修文

【事務局より】

① 試験名について、ご確認をお願いいたします。通常の免疫毒性試験と異なることから、「易感染性に関する知見」としました。

【島田専門委員】 「ワクチン接種後の抗体産生能：免疫応答能への影響」を評価していることから、「免疫毒性試験」でも理解が可能かと思われます。

② 波線部について、原文では “Although a NOEL was not established due to changes in leukocyte morphology and inhibition of peripheral blood lymphocyte- phyto mitogen responses in the low dose group *in vitro*, it was clear that dogs given 1 mg/kg bw prednisolone showed a normal *in vivo* immunogenic response to challenge with virulent canine distemper virus.” と記載しておりますが、*in vitro* でみられた所見が本試験でみられたものと解してよいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 末梢の白血球を回収して *in vitro* で試験を実施したものと思われませんが、方法に記載がないので、これ以上の確認はとれないと思われます。

(2) 薬理作用について

プレドニゾロンの薬理作用の持続時間は、短時間作用型のヒドロコルチゾンよりも長く、長時間作用型のデキサメサゾンより短い、中時間作用型である。プレドニゾロンの糖新生能は、ヒドロコルチゾンの 400%、デキサメサゾンの 13% である。鈣質コルチコイド活性はほとんど有してない。（参照 3、5） [3 : EMA-2(中)] [5 : 薬理書 P. 2113-表 60-2]

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) [EMEA-2]
 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 NOAEL 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 A～D) [A: 文献(Watts et al., 2005)][B: 文献(Pittner et al., 1985)][C: 文献(Hashimoto et al., 1984)][D: 文献(Schmid et al., 1987)]

9. ヒトにおける知見

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 IC₅₀ 値は、10.26±3.83 ng/mL であり、ヒトへの用量として約 2,160 µg/日 (投与経路不明) に相当する。(参照 3) [EMEA-2]

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と同様であり、急性の副腎機能不全、食欲亢進、肥満、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) [EMEA-16]

リウマチ患者 (805 例) の 94%の患者の 12 年以上の生存率を検討した。リウマチ患者のがん発生率は、リウマチ以外の患者のがん発生率と差は認められなかった。プレドニゾンを投与された患者 153 人の死亡例の発がん率は 11%、プレドニゾロンを投与されていない患者の死亡例 74 例中人の発がん率は 20%であった。(参照 13) [IARC②: PREDNISONE 4-7 行目] 寺岡専門委員修文

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) [薬理書 p. 1550-1586] 追記

プレドニゾロンについて、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 O、P) [O、P: 医薬品添付文書]

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 µg/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） [EMEA-15]

III. 国際機関等の評価

1. EMA (EMEA) の評価

EMEA は 1999 年にプレドニゾンの食品健康影響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チロシンアミノトランスフェラーゼ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、プレドニゾンの 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 は設定できなかったが、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 0.00020 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) [EMEA-17①②]

EMA は、2012 年にプレドニゾンについて、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) [EPMAR p. 10]

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。プレドニゾロンは主に肝臓でプレドニゾロンに代謝される。尿中代謝物として、遊離型プレドニゾロン、20β-ジヒドロプレドニゾロン、20β-ジヒドロプレドニゾロ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 vivo*試験では、一部陽性の結果がみられたが、*in vivo*の遺伝毒性試験は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。発がん性については、IARCによる発がん性評価はプレドニゾロンについては行われておらず、また、代謝物のプレドニゾロンについてはクラス3（ヒトに対する発がん性に関する試験結果が限られているとして、発がん性については評価できない物質）に分類されているが、ヒトの限られた試験において発がん性は認められていないことから、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枯渇減少、肝臓のグリコーゲン沈着等であった。

小川専門委員：「軽度の枯渇」という表現には違和感があります。「骨髄細胞の減少」では如何でしょうか。 島田専門委員：「減少」に同意します。

ラットを用いた発生毒性試験において、胚死亡吸収率の増加、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、口蓋裂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 µg/kg 体重/日）では認められなかった。

渡邊専門委員 修文

【事務局より】

① 経口投与時における吸収率や排泄率の記載があるのは、上記の馬の試験と[1.(6)④]のヒトの試験です。馬の試験では吸収率が44%、ヒトの試験では尿中排泄率から90%以上と考えられますが、ヒトの試験は非経口投与も含まれた値となっています。経口投与時における吸収率を食品健康影響評価に記載する場合、ヒトの試験結果ではなく馬の試験の結果を記載することでよいでしょうか。

【宮田専門委員】 ヒトへの経口投与によって少なくとも90%吸収されると考えられるわけですから、ヒトの結果も記載してはいかがでしょうか？

- ② 動態及び残留について記載しましたので、ご確認いただきますようお願いいたします。
- ③ 遺伝毒性、発がん性についてご確認いただきますようお願いいたします。
- ④ プレドニゾロンの投与による影響について記載しましたので、ご確認をお願いいたします。
- ⑤ 生殖発生毒性についての記載についてご確認をお願いいたします。
- ⑦ ADIの設定方法について、ご検討をお願いいたします。

案1) TAT 活性をエンドポイントとした場合：

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた一般薬理試験における肝臓中チロシンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇であり、NOAEL は 0.020 mg/kg 体重/日であった。

プレドニゾロンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100 を適用し、0.00020 mg/kg 体重/日 (0.20 µg/kg 体重/日) と設定することが適切であると考えられた。

案2) 毒性学的 NOAEL をエンドポイントとした場合：

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 63 又は 151 日間亜急性毒性試験における体重増加量の減少、摂餌量の減少、WBC の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少であり、LOAEL は 0.6 mg/kg 体重/日であった。

EMEA は、プレドニゾロン並びに同種薬効薬剤のメチルプレドニゾロ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 活性はプレドニゾロ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 ADI の設定に当たっては、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、LOAEL を用いること、経口投与による慢性毒性試験及び発がん性試験の結果がないことから、安全係数として 10 を追加することが適当と考えた。

これらのことから、ADI の設定に当たっては、ラットを用いた亜急性毒性試験の NOAEL 0.6 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.0006 mg/kg 体重/日 (0.6 µg/kg 体重/日) と設定することが適切であると判断した。

【委員より】 案2について、

- ・遺伝毒性が陰性といえるのであれば、発がん性試験を欠くことに対する追加の安全係数は不要ではないか。
- ・想定される ADI と口蓋裂が報告されている筋肉内投与による投与量 (1.5 mg/匹/日) とのマージンを確認すればよい。
- ・LOAEL だが、追加の安全係数として 10 が必要か、議論いただきたい。

【吉田敏則専門委員】 63 又は 151 日間の試験は、LOAEL の設定を行うには不十分な内容の試験と思われます。

【小川専門委員】 慢性毒性も十分ではありませんので、毒性影響から設定する場合は何らかの追加 UF は必要と考えます。

【島田専門委員】 委員の方々のご指摘のとおり、LOAEL の設定のための毒性データが不十分と思われます。

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

1 することが適切と考えられる。

2

3

プレドニゾン _____ mg/kg 体重/日

4

5

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。

6

7

8

9

1 表 9 EMEA における各種試験の無毒性影響量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性影響量 (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：骨髓細胞枯渇減少
	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：口蓋裂及び公害口蓋亀裂
	発生毒性	0、1、5、25、 皮下投与（ファルネシル酸プレドニゾロン）	— 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（酢酸プレドニゾロン）	— 肝毒性
	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。）
	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（酢酸プレドニゾロン）	— 体重増加量の低下、Ht 及び Hb の増加、骨髓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(チロシンアミノトランスフェラーゼ活性)
ADI			0.0002

— : 設定せず

1
2
3

1 <別紙 1：代謝物/分解物等略称>

略称等	名称
プレドニゾン	プレドニゾン <u>17,21-dihydroxy-1,4-dienepregna-3,11,20-trione</u>
20β-ジヒドロプレドニゾン	20β-ジヒドロプレドニゾン <u>11β,17,20β,21-tetrahydroxy-1,4-dienepregna-3-one</u>
6β-プレドニゾン	6β-プレドニゾン
20β-ジヒドロプレドニゾン	20β-ジヒドロプレドニゾン <u>17,20β,21-trihydroxy-1,4-dienepregna-3,11-dione</u>
ヒドロコルチゾン	ヒドロコルチゾン <u>11β,17,21-trihydroxy-4-enepregna-3,20-diene</u>

2

【事務局より】 ご確認をお願いいたします。 6b-プレドニゾロンは原文どおりです。

3

4

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
<u>AUC</u>	<u>薬物濃度曲線下面積</u>
<u>CL</u>	<u>クリアランス値</u>
C _{max}	最高血中濃度
ED ₅₀	半数有効量
EMA	欧州医薬品審査庁
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
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ィー質量分析法
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LOAEL	最少毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	最大無毒性量
NOEL	最大無作用量
RIA	Radio Immuno Assay : 放射免疫測定法
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高薬物濃度到達時間
<u>V_{ss}</u>	<u>定常状態における分布容積</u>
WBC	白血球数

2

3

<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 [The Merck Index]
3. EMEA: PREDNISOLONE (as free alcohol), Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 1999 [EMEA]
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 [局方解説書]
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 [薬理書]
6. EMA: Prednisolone. European public MRL assessment report (EPMAR), 2013 [EPMAR]
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 [Nval DB]
- O. 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) [医薬品添付文書] [追記]
- P. 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) [医薬品添付文書] [追記]
8. 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) [再評価資料]
9. 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) [試験報告書 1]
- E. Milsap RL, Plaisance KI, Jusko WJ: Prednisolone disposition in obese men. Clinical pharmacology and therapeutics, 1984 Dec; 36(6): 824-831. [文献 (Milsap et al., 1984)] [追記]
10. 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) [試験報告書 2]
11. 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) [試験報告書 3]
12. IARC: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-113, 2015; 1-16. [IARC①]
- A. 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. [文献 (Watts et al.)]

- 1 B. Pittner RA, Fears R, Brindley DN: Effects of cyclic AMP, glucocorticoids and
2 insulin on the activities of phosphatidate phosphohydrolase, tyrosine
3 aminotransferase and glycerol kinase in isolated rat hepatocytes in relation to the
4 control of triglycerol synthesis and gluconeogenesis. The Biochemical Journal,
5 1985; 225(2): 455-462. [文献 (Pittner et al.)]
- 6 C. Schmid E, Schmid W, Jantzen M, Mayer D, Jastorff B, Schütz G: Transcription
7 activation of the tyrosine aminotransferase gene by glucocorticoids and cAMP in
8 primary hepatocytes. European journal of biochemistry / FEBS., 1987 Jun 15;
9 165(3): 499-506. [文献 (Schimid et al.)]
- 10 D. S Hashimoto, W Schmid, G Schütz: Transcriptional activation of the rat liver
11 tyrosine aminotransferase gene by cAMP. Proceedings of the National Academy of
12 Sciences of the United States of America, 1984 Nov; 81(21): 6637-6641. [文献
13 (Pittner et al.)]
- 14 F. Watanabe C, Yasuo ISHIZUKA Y, Tetsuji NAGAO T: Palatal Slit and Cleft Palate
15 in Rats Treated with Glucocorticoids II. Comparative Teratogenicity of
16 Prednisolone, Triamcinolone Acetonide and Hydrocortisone. Congenital
17 Anomalies, 1995 Mar; 35(1): 133-140. [文献 (Watanabe et al., 1995)] 追記
- 18 G. Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic
19 potential of corticosteroids. Teratology, 1997 Nov; 56(5): 335-340. [文献 (Czeizel &
20 Rockenbauer, 1997)] 追記
- 21 H. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML: Corticosteroids during pregnancy and
22 oral clefts: a case-control study. Teratology, 1998 Jul; 58(1): 2-5. [文献 (Rodríguez-
23 Pinilla et al., 1998)] 追記
- 24 I. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et
25 al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort
26 study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology, 2000 Dec; 62(6):
27 385-392. [文献 (Park-Wyllie et al., 2000)] 追記
- 28 J. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al:
29 First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth defects research.
30 Part A, Clinical and molecular teratology, 2003 Dec; 67(12): 968-970. [文献
31 (Pradat et al., 2003)] 追記
- 32 K. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ:
33 Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. American journal of obstetrics and
34 gynecology, 2007 Dec; 197(6): 585.e1-7. [文献 (Carmichael et al., 2007)] 追記
- 35 L. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A: Congenital malformations after the use of
36 inhaled budesonide in early pregnancy. Obstetrics and gynecology, 1999 Mar;
37 93(3): 392-395. [文献 (Källén et al., 1999)] 追記
- 38 M. Wilkins I, Loy G, Rogers D, Chor J, To ML, Velezf B: Maternal corticosteroid use
39 and orofacial clefts: A study by Carmichael et al. American Journal of Obstetrics
40 and Gynecology, 2007 Dec; 197(6): 683-684. [文献 (Wilkins et al., 2007)] 追記

- 1 N. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al: Use of
2 Glucocorticoids in Pregnancy, 2010 Nov; 16(32): 3616-3637. [文献(Lunghi et al.,
3 2010)] 追記
- 4 13. IARC: IARC Summaries and Evaluations, PREDNISON (Group3), IARC
5 Summary and Evaluation, 1987; S7, 326-330 [IARC②]

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMA 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 2～13）

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。

【石川専門委員】 現在の JAN のルールでは、
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
プレドニゾロン酢酸エステル
になります。以下、この評価書全体およびメチルプレドニゾロンの評価書と同様です。変更の必要はないかもしれませんが、コメントさせていただきます。

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、リン酸プレドニゾロンナトリウム、コハク酸プレドニゾロン及び酢酸プレドニゾロンは、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） [EMA-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]標識酢酸プレドニゾロンを静脈内又は筋肉内投与（いずれの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、酢酸プレドニゾロン静脈内投与時の $T_{1/2}$ 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酢酸プレドニゾロンのいずれも投与約 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、酢酸プレドニゾロンではラットで 225 分、ウサギで 185 分及びイヌで 225 分であった。（参照 8） [再評価資料 4-10]

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]標識酢酸プレドニゾロンを筋肉内投与（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酢酸プレドニゾロン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。酢酸プレドニゾロン投与時では、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 8）

〔再評価資料 4-10/ 7-1〕

表 1 ラットにおける標識プレドニゾロン又は酢酸プレドニゾロン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] 標識酢酸プレドニゾロン	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 分房に 11 mg/分房、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) [EMEA-3②]

単位修正: 「mg/L」
→ 「ng/mL」

(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) [EPMAR 2.2.1① (p. 3)]

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

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。

1 を経口投与、又はコハク酸プレドニゾンナトリウムを静脈内投与し、クロスオーバー
2 試験が実施された。

3 プレドニゾンの（錠剤及び液剤）経口投与群では、プレドニゾンは比較的速やか
4 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
5 られた。

6 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
7 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ン
8 は検出されなかった。

9 2.2 mg/kg 体重の用量のプレドニゾン投与時における錠剤及び液剤のバイオアベイ
10 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
11 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）[EPMAR
12 2.1.1② (p.3)]

13
14 馬（品種及び性別不明、6 頭）にプレドニゾンを静脈内投与し、3.5 日間採血を行っ
15 た後に 10 日間休薬し、その後、プレドニゾンを 1 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間経口
16 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
17 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
18 た。

19 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
20 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}
21 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 2.721.33
22 及び 4.332.72 µg · hr/mL であった。（参照 6）[EPMAR 2.1.1⑤ (p.4)] 宮田専門委員修正

23
24 馬（品種、性別及び頭数不明）にプレドニゾン（錠剤又はゲル剤）を経口投与又は
25 筋肉内投与（プレドニゾンとして 0.5、1.0 又は 2 mg/kg 体重）し、血漿中のプレドニ
26 ゾン濃度が測定された。

27 筋肉内投与群における血漿中のプレドニゾン濃度は、用量相関的に上昇し、C_{max} の
28 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
29 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
30 は、投与 10 日後において血漿中にプレドニゾンが認められ、うち 5 頭は投与 12 日後
31 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
32 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。

33 経口投与群では、血漿中のプレドニゾン濃度は用量相関的に上昇し、C_{max} の範囲は
34 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～
35 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
36 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
37 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）[EPMAR 2.1.1④ (p.4)]

38
39 馬（品種及び性別不明、6 頭）にデキサメタゾンアルコール体、イソニコチン酸デキ
40 サメタゾン（50 µg/kg 体重）若しくはコハク酸プレドニゾンナトリウム（0.6 mg/kg

体重)を静脈内若しくは筋肉内投与、又は酢酸プレドニゾロン (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。 $T_{1/2}$ は短く (7.15 ± 10.7 分)、バイオアベイラビリティは $91.9 \pm 7.98\%$ であった。 $T_{1/2}$ は、静脈内投与時よりもやや長かった (132.9 ± 25.63 分)。(参照 6) [EPMAR 2.1.1③ (p. 3)]

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、20 β -ジヒドロプレドニゾロン及び 20 β -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) [EMEA-3 ③]

馬 (品種、性別及び頭数不明) にコハク酸プレドニゾロンナトリウム又は酢酸プレドニゾロン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) [EMEA-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リン酸プレドニゾロン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 (内因性ヒドロコルチゾン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リン酸プレドニゾロン濃度を 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リン酸プレドニゾロン濃度を表 3 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 6~12 時間後であった。

(参照 9) [試験報告書 1] 単位修正: 「ppb」→ 「ng/mL」

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-F) の血中プレドニゾロン濃度 (ng/mL)					
	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 豚におけるリン酸プレドニゾロン水性溶解注射剤投与後の
血清中のプレドニゾロン及びリン酸プレドニゾロン濃度 (ng/mL)

時間 (hr)	測定対象	各個体				
		E	F	I	J	K
0	プレドニゾロン	6.1	ND	14.8	26.3	16.2
	リン酸プレドニゾロン	ND	ND	ND	ND	2.7
10 分	プレドニゾロン	962	2,210	1,850	1,220	1,260
	リン酸プレドニゾロン	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
	リン酸プレドニゾロン	18.7	15.8	388	329	288
30 分	プレドニゾロン	1,000	1,680	2,010	886	812
	リン酸プレドニゾロン	ND	21.8	199	236	65.2
1	プレドニゾロン	814	800	1,080	852	792
	リン酸プレドニゾロン	9.7	15.7	60.2	137	122
2	プレドニゾロン	253	279	240.7	305	287
	リン酸プレドニゾロン	ND	9.9	4.5	ND	ND
6	プレドニゾロン	ND	ND	12.9	18.6	ND
	リン酸プレドニゾロン	6.3	ND	6.0	ND	ND
12	プレドニゾロン	14.9	26.9	ND	30.7	25.3
	リン酸プレドニゾロン	ND	ND	ND	ND	ND
24	プレドニゾロン	20.8	39.9	17.2	51.3	33.4
	リン酸プレドニゾロン	ND	ND	4.2	ND	ND
48	プレドニゾロン	28.6	21.6	17.5	50.5	36.1
	リン酸プレドニゾロン	ND	8.1	2.6	ND	ND
72	プレドニゾロン	11.2	15.2	ND	40.7	23.4
	リン酸プレドニゾロン	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、内因性のヒドロコルチゾン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) [EMA-3④]

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) [EMA-3④]

プレドニゾ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、用量依存性に増加した。プレドニゾンの血漿タンパクとの結合は、内因性ヒドロコルチゾンと結合部位で競合拮抗した。(参照 3) [EMA-3]

【事務局より】 波線部について、おそらく競合拮抗したのは、血漿タンパクのうちのトランスコルチンかと思われます。EMA では binding site と単数形が使用されていますので、そのように思われます。記載はこのままでよろしいでしょうか。
【宮田専門委員】 よいと思います。

健常成人（性別及び人数不明）へのコハク酸プレドニゾン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、その後急速に減少する。半減期は約 30 分である。コハク酸プレドニゾンナトリウムは血中で徐々にプレドニゾンに転換される。血中のプレドニゾン濃度はコハク酸プレドニゾンナトリウムより約 30 分遅れて最高に達し、0.36 µg/mL であった。(参照 4) [局方解説書 p. C-4206] 単位修正：「mg/dL」→「µg/mL」

空腹時の健常成人（性別不明、20 人）へのリン酸プレドニゾンの注腸単回投与（20 mg/回）時における血漿プレドニゾ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) [局方解説書 p. C-4215] 単位修正：「mg/dL」→「µg/mL」

理想体重⁵の 133%を超える肥満男性（8 名）と 109%を超えない正常な体重の男性（4 名）にリン酸プレドニゾンナトリウムを 5 分かけて静脈内投与（メチルプレドニゾンとして 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ン又は遊離プレドニゾ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 E) [文献(Milsap et al., 1984)] 追記

表 4 肥満男性又は正常体重男性におけるプレドニゾンの薬物動態パラメーター

<u>総プレドニゾン</u>	<u>AUC</u> <u>(ng・hr/mL)</u>	<u>CL</u> <u>(mL/hr)</u>	<u>V_{ss}</u> <u>(L/kg)</u>	<u>T_{1/2}</u> <u>(hr)</u>
<u>肥満男性</u>	<u>3,326±938</u>	<u>11.10±1.90</u>	<u>44.1±10.6</u>	<u>3.2±0.3</u>
<u>正常体重男性</u>	<u>4,062±462</u>	<u>8.25±0.92*</u>	<u>36.7±7.9*</u>	<u>3.5±0.2</u>
<u>遊離プレドニゾン</u>	<u>AUC</u> <u>(ng・hr/mL)</u>	<u>CL</u> <u>(mL/hr/kg)</u>	<u>V_{ss}</u> <u>(L/kg)</u>	<u>T_{1/2}</u> <u>(hr)</u>
<u>肥満男性</u>	<u>512±63</u>	<u>65.4±9.1</u>	<u>179.2±29.9</u>	<u>2.0±0.2</u>
<u>正常体重男性</u>	<u>714±67*</u>	<u>46.5±4.3*</u>	<u>122.2±24.0*</u>	<u>2.2±0.3</u>

* : p<0.05

⁵ 参照 E の資料によれば、理想体重は 110 lb±5 lb とされている。

【事務局より】 山添委員より文献のご提供があり、1 報追加しておりますので、ご確認をお願いいたします。

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 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与量の 0.14%であった。（参照 3）[EMA-3⑤]

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、ヒドロコルチゾンが認められる。（参照 4）[局方解説書 p. C-4195]

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。~~経口投与又は非経口投与にいずれにおいても、プレドニゾロン及びプレドニゾンがみられる。ヒトでは、プレドニゾロンの濃度がプレドニゾンよりも4～10倍以上高い。~~

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 -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）[EMA-3⑥] 宮田専門委員修文

【事務局より】 波線部について、EMA の評価書に基づき記載しました。しかし、総論的な内容で、どこ（血液、尿又は組織）で濃度が高かったのかは記載されていません。波線部の記載は削除した方がよいでしょうか。

【宮田専門委員】 どの組織の濃度が分からないので削除でよいと思います。

【事務局より】 「6 β -プレドニゾロン」について、原文 “6 β -prednisolone” とおりですが、これは 6 β -ヒドロキシプレドニゾロンと考えてよいのでしょうか。

【石川専門委員】 プレドニゾロン錠の添付文書（O）にも尿中の放射活性が未変化体と 6 β -ヒドロキシ体由来であると記載されていますので、6 β -ヒドロキシプレドニゾロンでよいと思います。

④ 排泄

^{14}C 標識プレドニゾロン（投与量記載なし）の経口~~及び又は~~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）[EMA-3⑤]

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。

1 <別紙1：代謝物/分解物等名称及び略称>

<u>名称、略称等</u>	<u>名称化学名</u>
プレドニゾン	プレドニゾン <u>17,21-dihydroxypregna-1,4-dienepregna-3,11,20-trione</u>
20β-ジヒドロプレドニゾン	20β-ジヒドロプレドニゾン <u>11β,17,20β,21-tetrahydroxypregna-1,4-dienepregna-3-one</u>
6β-ヒドロキシプレドニゾン	6β-プレドニゾン <u>6β,11β,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione</u>
20β-ジヒドロプレドニゾン	20β-ジヒドロプレドニゾン <u>17,20β,21-trihydroxypregna-1,4-dienepregna-3,11-dione</u>
ヒドロコルチゾン	ヒドロコルチゾン <u>11β,17,21-trihydroxypregna-4-enepregna-3,20-diene</u>

石川専門委員修正

【事務局より】 ご確認をお願いいたします。 6β-プレドニゾンは原文どおりです。
 【石川専門委員】 修正しました。6βは水酸化体だと思いますので、それに合わせて名称を記載しました。
 プレドニゾンやヒドロコルチゾンは略称ではありませんので、こちらに名称とつけ、右側の列は化学名としました。

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
<u>AUC</u>	<u>薬物濃度曲線下面積</u>
<u>CL</u>	<u>クリアランス値</u>
C _{max}	最高血中濃度
ED ₅₀	半数有効量
EMA	欧州医薬品審査庁
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
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	最少毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	最大無毒性量
NOEL	最大無作用量
RIA	Radio I mmuno A ssay : 放射免疫測定法
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高薬物濃度到達時間
<u>V_{ss}</u>	<u>定常状態における分布容積</u>
WBC	白血球数

2

3