

動物用医薬品評価書

メチルプレドニゾン

2016年3月

食品安全委員会

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	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット)	8
(2) 薬物動態試験 (イヌ)	11
(3) 薬物動態試験 (馬)	12
(4) 薬物動態試験 (ヒト)	12
(5) 代謝試験 (ヒト、実験動物及び家畜)	14
2. 残留試験	14
(1) 残留試験 (牛)	14
(2) 残留試験 (馬)	15
(3) 残留マーカーについて	15
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験 (マウス及びラット)	16
5. 亜急性毒性試験	16
(1) 23 日間亜急性毒性試験 (ラット)	16
(2) 63 日間亜急性毒性試験 (ラット)	16
(3) 14 週間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料>	17
(4) 42 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	17
(5) 42 日間及び 5 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	17
(6) 58 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	18
(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	18
6. 慢性毒性及び発がん性試験	18
(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料>	18

(2) 発がん性試験	19
7. 生殖発生毒性試験	19
(1) 生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	19
(2) 周産期及び授乳期投与試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	19
(3) 発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞	20
(4) 発生毒性試験（マウス、筋肉内投与）＜参考資料＞	20
(5) 発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料＞	20
(6) 発生毒性試験（ラット及びマウス、皮下投与）＜参考資料＞	21
(7) 発生毒性に関する知見（ヒト）	21
8. その他の試験	22
(1) 皮膚感作性試験＜参考資料＞	22
(2) 薬理作用	22
(3) 一般薬理試験	22
(4) その他の薬理試験	23
9. ヒトにおける知見	23
10. 微生物学的特性	25
III. 国際機関等の評価	26
1. EMEA の評価	26
IV. 食品健康影響評価	27
・表 17 EMEA における各種試験の無影響量等の比較	29
・別紙 1：代謝物/分解物略称	30
・別紙 2：検査値等略称	30
・参照	31

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2007年 1月 15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（厚生労働省発食安第0112021号）、関係資料の接受
2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 6月 26日 関係資料の接受
2015年 10月 9日 第186回動物用医薬品専門調査会
2015年 12月 4日 第187回動物用医薬品専門調査会
2016年 1月 26日 第592回食品安全委員会（報告）
2016年 1月 27日 から2月25日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年 3月 2日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年 3月 8日 第598回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から
**：2007年4月1日から		

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2015年10月1日から)		
青山 博昭（座長）	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子（座長代理）	辻 尚利	吉田 和生

青木 博史
石川 さと子
石塚 真由美
島田 章則

寺岡 宏樹
能美 健彦
舞田 正志
宮田 昌明

吉田 敏則
渡邊 敏明

要 約

ステロイド系消炎剤である「メチルプレドニゾロン」(CAS No. 83-43-2) について、EMEA (EMA) 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、イヌ、馬及びヒト)、残留 (牛及び馬)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (ラット)、生殖発生毒性 (マウス、ラット及びウサギ)、一般薬理、薬理作用の試験成績等である。

メチルプレドニゾロンの遺伝毒性に関して *in vivo* 試験の結果は得られていないが、*in vitro* 試験では陰性結果が得られていること及び類似構造を有するプレドニゾロンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないことから、メチルプレドニゾロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。したがって、メチルプレドニゾロンの一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、メチルプレドニゾロンの投与による影響は、WBC の減少、胸腺萎縮、脾臓重量の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等であった。

発がん性試験は実施されていないが、メチルプレドニゾロンは既知の発がん物質の構造を有していないこと及び類似構造を有するプレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかったこと、また、ヒトに対して医薬品として 50 年以上使用されている中で、メチルプレドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、メチルプレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

皮下又は筋肉内投与による生殖発生毒性試験において、マウスに口蓋裂及び眼瞼開裂遅延が、ラットに骨化遅延、心室中隔欠損及び眼瞼開裂遅延が、ウサギに水頭症、四肢欠損及び二分脊椎の発生が認められた。これらの毒性がみられた最も低い用量は、ウサギに対する 0.1 mg/kg 体重/日の筋肉内投与であり、この試験では 0.02 mg/kg 体重/日では影響は認められなかった。

メチル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 日間亜急性毒性試験における脾臓重量の減少であり、最小毒性量 (LOAEL) は 0.3 mg/kg 体重/日であった。

安全係数としては、①LOAEL を用いること、②ADI 設定の根拠とした 63 日間亜急性毒性試験の動物数が足りないこと、③経口投与による慢性毒性試験の結果がないことから、10 を追加することが適当と判断した。

以上のことから、ラットを用いた 63 日間亜急性毒性試験の LOAEL の 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、ADI を 0.0003 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

ステロイド系消炎剤

2. 有効成分の一般名

和名：メチルプレドニゾロン

英名：Methylprednisolone

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No. 83-43-2)

英名：(6 α ,11 β)-11,17,21-Trihydroxy-6-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

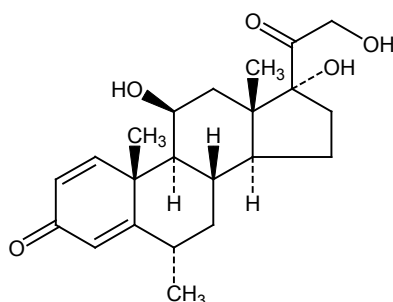
4. 分子式

C₂₂H₃₀O₅

5. 分子量

374.47

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

メチルプレドニゾロンは、内因性副腎皮質ホルモンであるコルチゾン及びコルチゾールより強い抗炎症作用を有し、一方でミネラルコルチコイド作用を軽減させた合成副腎皮質ホルモン剤であり、プレドニゾロンの 6 α -メチル誘導体である。(参照 3~5) 1956年に Upjohn 研究所 (現ファイザー社) 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、糖新生等に関するタンパクの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 6)

海外では、動物用医薬品として、家畜の呼吸器疾患、泌尿・生殖器感染症、関節炎に伴う疼痛及び跛行の治療を目的としたメチルプレドニゾロン及び種々のエステル体の注

射剤が使用されている。(参照 4、5、7～9)

日本では、動物用医薬品として使用されていない。ヒト用医薬品の経口剤、酢酸エステル及びコハク酸エステルナトリウムの注射剤が使用されている。(参照 10～12)

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)

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

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA 評価書（1999 年、2001 年、2010 年、2012 年及び 2015 年）等を基に、メチルプレドニゾロンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～38）代謝物/分解物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（ラット）

① 吸収

ラット（Wistar 系、10 週齢、雄 3 匹/群）に ^3H 標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを単回静脈内投与（メチルプレドニゾロンとして 1 又は 30 mg/kg 体重）又は単回腹腔内投与（メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg 体重）し、体内動態が検討された。

1 mg/kg 体重の静脈内投与により、投与約 5 分後に血中濃度は 0.47 $\mu\text{g eq/mL}$ となり、投与 3 時間後では検出感度（0.1 $\mu\text{g eq/mL}$ ）以下であった。T_{1/2}は 26.4 分であった。30 mg/kg 体重の静脈内投与により、投与 5 分後の血中濃度は 23.0 $\mu\text{g eq/mL}$ となり、その後 3 時間後までの T_{1/2}は 43.8 分と 1 mg/kg 体重の静脈内投与時より遅延した。

30 mg/kg 体重の腹腔内投与により、投与約 15 分後に最高濃度 17.7 $\mu\text{g eq/mL}$ に達し、投与 3 時間後までの T_{1/2}は 54.6 分であった。（参照 13）

② 分布

a. 組織分布（静脈内投与）

ラット（Wistar 系、10 週齢、雄 3 匹/群）に ^3H 標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを単回静脈内投与（メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg 体重）し、組織内放射活性が測定された。血漿中及び各組織中のメチルプレドニゾロン濃度の経時変化を表 1 に示した。投与 5 分後に全身への分布が観察され、胸腺、筋肉及び精巣を除く全ての組織中濃度は、投与 5 分後に最大となりその後低下した。肝臓、小腸、腎臓及び副腎の放射活性濃度は血漿中濃度に比較して高かった。投与 24 時間後においては腎臓及び肝臓を除く各組織中放射活性濃度は 1 $\mu\text{g eq/g}$ 以下になり、192 時間後においては腎臓、肝臓及び精巣にのみ少量の分布が認められた。（参照 12、13）

表 1 ラットにおける標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静脈内投与後の血漿中及び組織中濃度（ $\mu\text{g eq/mL}$ 又は g）^a

試料 (n=3)	投与後時間				
	5 分	30 分	1 時間	24 時間	192 時間
血漿	34.7±2.32 ^b	18.5±1.11	9.02±0.66	0.19±0.02	0.00
大脳	1.37±0.04	0.93±0.08	0.66±0.02	0.06±0.00	0.00
小脳	1.68±0.05	0.97±0.03	0.60±0.02	0.00	0.00
脳下垂体	31.3±3.35	21.2±0.74	8.60±0.67	0.00	0.00
視神経	23.08±4.1	3.46±0.40	3.86±0.60	0.00	0.00
眼球	5.04±0.45	4.04±0.19	2.04±0.16	0.00	0.00
顎下腺	26.49±3.95	21.02±1.73	10.40±1.11	0.16±0.01	0.00

甲状腺	24.29±0.72	16.60±0.74	6.58±1.67	0.00	0.00
胸腺	9.58±1.35	13.3±0.48	8.36±0.85	0.13±0.01	0.00
心臓	33.77±0.57	24.87±1.19	13.01±1.88	0.13±0.00	0.00
肺	30.36±1.65	21.72±0.39	10.70±0.90	0.17±0.01	0.00
肝臓	196.72±11.89	105.89±10.95	73.69±5.85	1.21±0.06	0.15±0.01
腎臓	98.72±6.13	63.97±3.03	38.87±2.94	1.28±0.05	0.24±0.03
脾臓	18.93±1.40	17.40±0.91	7.20±1.56	0.21±0.02	0.00
膵臓	33.33±2.17	29.45±1.30	12.42±2.63	0.17±0.01	0.00
副腎	74.43±12.78	40.21±2.20	19.54±1.53	0.00	0.00
胃	30.58±3.82	28.18±1.89	13.75±4.04	0.34±0.18	0.00
小腸	140.51±55.09	59.51±14.85	40.74±14.01	0.44±0.06	0.00
筋肉	10.32±3.15	13.87±0.89	8.13±0.70	0.11±0.00	0.00
脂肪	5.69±0.31	4.60±0.67	1.89±0.19	0.00	0.00
精巣	2.99±0.34	3.43±0.29	4.35±0.55	0.10±0.00	0.04±0.01

a : メチルプレドニゾロン換算値、b : 平均±SE、検出限界：参照資料中に記載なし

b. 胎児への移行性（静脈内投与）

妊娠 20 日のラット（Wistar 系、雌 3 匹/群）に ³H 標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを単回静脈内投与（メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg 体重）し、血液及び組織中放射活性が測定された。

全血、血漿及び組織中放射活性濃度を表 2 に示した。投与 5 分後の胎児中濃度は、母動物の血中濃度の約 30%、羊水中濃度は約 10%であった。胎盤、子宮及び卵巣中濃度は母動物の血中濃度と同程度であった。投与 24 時間後では卵巣に母動物の血中濃度の 6 倍高い分布がみられた。（参照 12、13）

表 2 妊娠ラットにおける標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
静脈内投与後の全血、血漿及び組織中の放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/mL}$ 又は g）^a

試料 (n=3)	投与後時間		試料 (n=3)	投与後時間	
	5 分	24 時間		5 分	24 時間
全血	17.80±2.22	0.38±0.03	腎臓	73.83±2.04	1.04±0.22
血漿	20.04±1.11 ^b	0.36±0.03	脾臓	18.37±3.66	0.31±0.07
大脳	2.18±0.39	0.19±0.01	膵臓	45.79±2.88	0.41±0.09
小脳	1.61±0.28	0.00	副腎	70.09±0.82	0.00
脳下垂体	28.16±1.31	0.00	胃	32.23±1.07	0.26±0.15
視神経	12.19±2.69	0.00	消化管	222.84±35.75	2.60±0.45
眼球	4.38±0.24	0.00	筋肉	16.30±0.12	0.66±0.10
顎下腺	34.88±4.06	0.42±0.01	脂肪	5.22±0.20	0.00
甲状腺	23.14±1.35	0.00	胎盤	15.26±0.90	0.46±0.00
胸腺	16.09±0.78	0.42±0.03	卵巣	23.44±1.88	2.28±0.52
心臓	31.36±0.28	0.42±0.12	子宮	15.13±1.03	0.64±0.06
肺	27.78±2.08	0.30±0.05	羊水	1.79±0.27	0.53±0.00
肝臓	155.55±4.61	3.32±0.84	胎児	6.13±0.05	0.20±0.02

a : メチルプレドニゾロン換算値、b : 平均±SE、検出限界：参照資料中に記載なし

c. 乳汁中への移行性（静脈内及び腹腔内投与）

分娩 14 日後の授乳中のラット（Wistar 系、雌 3 匹/群）に ^3H 標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの単回静脈内及び腹腔内投与（メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg 体重）し、血液及び乳汁中放射活性が測定された。

メチルプレドニゾロンの血液及び乳汁中放射活性濃度を表 3 に示した。乳汁中放射活性濃度は投与約 0.5 時間後に最大になり、3 時間後まで比較的速やかに低下した。（参照 12、13）

表 3 授乳ラットにおける標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静脈内及び腹腔内投与後の血中及び乳汁中濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$)^a

試料 (n=3)		投与後時間 (時間)			
		0.5	1	3	24
静脈内投与	乳汁中	12.37 \pm 1.62 ^b	9.75 \pm 1.33	1.84 \pm 0.28	0.47 \pm 0.14
	血中	9.45 \pm 1.25	6.44 \pm 1.05	1.28 \pm 0.28	0.13 \pm 0.04
腹腔内投与	乳汁中	7.63 \pm 0.66	6.41 \pm 0.49	1.52 \pm 0.27	0.24 \pm 0.04
	血中	8.14 \pm 1.81	5.16 \pm 1.44	1.32 \pm 0.20	0.30 \pm 0.04

a : メチルプレドニゾロン換算値、b : 平均 \pm SE

③ 代謝

メチルプレドニゾロンの酢酸、コハク酸ナトリウム、ヘミコハク酸、リン酸等のエステル体は実験動物、牛、馬及びヒトにおいて比較的速やかに活性本体のメチルプレドニゾロンに代謝される。（参照 4、5）

④ 排泄

薬物動態試験 [II. 1. (1)② a] において、尿及び糞中排泄率が検討された。

尿及び糞中の排泄率を表 4 に示した。各投与群とも投与後 24 時間にほとんど排泄され、尿中に比べて糞中に多く排泄された。（参照 12、13）

表 4 ラットにおける標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静脈内及び腹腔内投与後の尿中及び糞中排泄率 (%)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	排泄経路	投与後時間 (時間)		
			0~6	24	192
静脈内	1	尿	12.51 \pm 1.84 ^a	18.41 \pm 0.11	19.94 \pm 0.35
		糞	—	61.85 \pm 0.10	65.92 \pm 0.72
		計	—	80.26	85.86
	30	尿	11.45 \pm 0.81	14.34 \pm 0.73	15.73 \pm 0.65
		糞	—	67.23 \pm 2.19	72.84 \pm 1.69
		計	—	81.57	88.57
腹腔内	30	尿	—	17.78 \pm 0.42	19.36 \pm 0.60
		糞	—	65.28 \pm 6.09	79.04 \pm 2.82
		計	—	83.06	98.40

a : 平均 \pm SE、— : 結果の記載なし、n=3

胆管カニューレを挿管したラット (Wistar 系、雄 3 匹/群) に ^3H 標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内投与 (メチルプレドニゾロンとして 1 又は 30 mg/kg 体重) し、胆汁及び尿中排泄率が検討された。

胆汁中及び尿中への排泄率を表 5 に示した。(参照 13)

表 5 ラットにおける標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静脈内投与後の胆汁中及び尿中排泄率 (%) ^a

投与量 (mg/kg 体重)	排泄経路	投与後時間 (時間)			
		0.5	6	24	48
1	胆汁	28.07±2.03 ^b	79.13±3.02	79.02±2.91	80.39±2.84
	尿	—	10.93±2.59	13.02±2.37	13.08±3.47
30	胆汁	26.50±4.21	82.36±0.71	83.13±0.69	83.80±0.57
	尿	—	5.54±1.56	8.65±0.97	8.94±1.04

a : 投与量に対する百分率、b : 平均±SE、— : 結果の記載なし、n=3

また、30 mg/kg 体重/日を静脈内投与したラットから得られた胆汁を、腸内に投与して、胆汁の再吸収が検討された。

胆汁の腸内への投与による胆汁中及び尿中への排泄率を表 6 に示した。胆汁中排泄物の再吸収が認められた。(参照 13)

表 6 標識メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内投与されたラットの胆汁腸内投与後の胆汁中及び尿中排泄率 (%) ^a

排泄経路	投与後時間 (時間)		
	0.5	6	48
胆汁	3.15±0.69 ^b	30.39±2.51	54.88±1.66
尿	—	2.62±0.98	11.54±1.30

a : 投与量に対する百分率、b : 平均±SE、— : 結果なし n=3

(2) 薬物動態試験 (イヌ)

① 経口投与

絶食したイヌ (ビーグル種、雌 3 匹) に ^3H 標識メチルプレドニゾロン酢酸エステルを経口投与 (9.25 mg/匹) し、薬物動態試験が実施された。

血中放射活性は、投与 2~4 時間後に最大となり、 $T_{1/2}$ は約 6 時間であった。

投与後 48 時間の排泄率は、尿中に 24.3~30.2% (平均 26.8%)、糞中に 43.5~45.0% (平均 44.1%) であった。投与後 48 時間の尿中及び糞中代謝物とそれらの回収率を表 7 及び 8 に示した。尿中及び糞中代謝物として 7 種類が検出された。(参照 11、14)

本試験の投与後 48 時間における尿中排泄率から、メチルプレドニゾロンの経口投与时における吸収率は 26.8% と考えられた。

表 7 イヌにおける標識メチルプレドニゾロン酢酸エステル経口投与後の尿中代謝物及び尿中総放射活性に対する割合 (%)

代謝物	尿中総放射活性に対する割合 (%)
メチルプレドニゾロン	2.8
代謝物 A	44.8
代謝物 B	6.3
代謝物 C	5.2
未同定代謝物 (3種)	16.6

表 8 イヌにおける標識メチルプレドニゾロン酢酸エステル経口投与後の糞中代謝物及び糞中総放射活性に対する割合 (%)

代謝物	糞中総放射活性に対する割合 (%)
メチルプレドニゾロン酢酸エステル	11.2
代謝物 D	11.5
代謝物 E	9.6
未同定代謝物 (4種)	35.2

② 筋肉内投与

イヌ（ビーグル種、雌 4 匹）に ^3H 標識メチルプレドニゾロン酢酸エステルを筋肉内投与（18.5 mg/匹）し、投与 45 日後の組織分布が検討された。

放射活性の組織分布を表 9 に示した。投与量の約 12%の組織中分布が認められた。投与量の約 5%が投与部位筋肉中に、0.2%が肝臓及び筋肉中に認められた。（参照 11、14）

表 9 イヌにおける標識メチルプレドニゾロン酢酸エステル筋肉内投与 45 日後の組織分布（投与量に対する百分率）

組織	投与量に対する百分率	組織	投与量に対する百分率
肝臓	0.23	小腸	0.07
腎臓 (右)	0.03	投与部位筋肉	4.66
心臓	0.05	筋肉	0.22
大腸	0.046	皮膚	0.047

(3) 薬物動態試験 (馬)

馬における適切な薬物動態試験結果は得られていないが、いくつかの公表報告書により、メチルプレドニゾロン酢酸エステルはメチルプレドニゾロンに代謝されることが示されている。（参照 9）

(4) 薬物動態試験 (ヒト)

ヒトにおけるメチルプレドニゾロンのバイオアベイラビリティは、投与形態に依存するが 80~99%であった。メチルプレドニゾロンは、投与により各組織に広く分布し、血液脳関門を通過し、乳汁中にも分泌される。約 1 mg/kg 体重の経口投与による血漿中

T_{max} は1～2時間、 $T_{1/2}$ は1～3時間、分布容積は1～1.5 L/kgであった。10～3,000 mgの投与時では、血漿クリアランスは約6.5 mL/分/kg体重、血漿タンパク結合率は約77%であった。(参照4、5、8)

経口避妊薬を服用している又は服用していない女性(各6名)にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内ボラス投与(0.6 mg/kg体重/日)し、月経周期の黄体期及び卵胞期(ベースライン期)におけるメチルプレドニゾロンの動態について検討された。経口避妊薬はレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの合剤が用いられた。

各群の薬物動態パラメーターを表10に示した。両群ともにメチルプレドニゾロンは線形の消失を示したが、経口避妊薬を服用している群では服用していない群よりもメチルプレドニゾロンの消失は遅く、高い血漿中濃度を示した。(参照15)

表10 経口避妊薬を服用又は非服用の女性におけるメチルプレドニゾロンの薬物動態パラメーター

経口避妊薬	AUC (ng・hr/mL)	CL (L/hr)	V (L)	$T_{1/2}$ (hr)
服用群	2,145±604	17.1±5.3	53.4±11.3	2.20±0.33
非服用群	1,443±426	23.3±5.8	56.1±7.7	1.72±0.29
P 値	<0.05	NS	NS	<0.05

NS:有意差なし、n=6

ケトコナゾールを200 mg/ヒトの用量で6日間経口的に服用したヒト又は服用していないヒト(男性各6名)にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内ボラス投与(20 mg/ヒト)し、メチルプレドニゾロンの動態について検討された。

各群の薬物動態パラメーターを表11に示した。ケトコナゾールの連続投与は、メチルプレドニゾロンのAUCを増加させた(235%)。ケトコナゾールの投与により生じたCL及び V_{ss} の変化は結果としてMRTを増加させた。(参照16)

表11 ケトコナゾールを併用又は非併用の男性におけるメチルプレドニゾロンの薬物動態パラメーター

ケトコナゾール	AUC (ng・hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)	MRT (hr)
併用群	1,953±944	170±69	0.85±0.27	5.27±1.23
非併用群	829±457	423±192	1.25±0.39	3.17±0.68
P 値	0.005	0.001	0.05	0.005

n=6

多くのコルチコステロイドは、主に肝臓でCYP3Aアイソザイムを含む複合機能オキシダーゼによって代謝される。経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルはともに17 α -エチニル基の側鎖を有するが、エチニル基はラットの

CYP と不可逆的に結合するため、CYP は代謝能を損なう。また、エチニルエストラジオールのエチニル基は、酸化されて CYP3A のヘムを破壊する活性中間体を生成する可能性がある。エリスロマイシンやケトコナゾール等の薬物が CYP3A の基質を阻害することも報告されている。(参照 15、16) これらのことから、上記の経口避妊薬又はケトコナゾールの併用により生じたメチルプレドニゾロンの排泄の遅延は、CYP3A による代謝能が損なわれたためと考えられた。

(5) 代謝試験 (ヒト、実験動物及び家畜)

ヒト、実験動物及び家畜において、メチルプレドニゾロンは、C11 位のヒドロキシ基がケトンに酸化され、不活性なメチルプレドニゾンに可逆的に代謝される。

メチルプレドニゾンの代謝経路は、プレドニゾンとほぼ同様であるが、プレドニゾンと異なり C6 位は水酸化されない。

ヒトにおける血漿中メチルプレドニゾン濃度は、未変化のメチルプレドニゾロンの約 10% である。

ヒト及びイヌのメチルプレドニゾロン及びメチルプレドニゾンの血漿及び尿中代謝物はコルチコステロイド活性を有さない。(参照 4、5、7~9)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

牛における放射標識メチルプレドニゾロンを用いた残留試験の結果は得られていない。(参照 4、5)

牛 (品種不明、雌雄各 2 頭/時点) にメチルプレドニゾロン (400 µg/kg 体重/日) をネオマイシン又はベンジルペニシリンと併用して 5 日間筋肉内投与し、最終投与 7、14、21、30、45 及び 60 日後の各組織中のメチルプレドニゾロン濃度が測定された。

投与部位筋肉中の残留濃度は、投与 7 日後において定量限界値 (10 ng/g) 未満~8,393 ng/g、14 日後において定量限界未満~90 ng/g であった。21 日後以降は定量限界未満であった。肝臓、腎臓、脂肪及び投与部位外の筋肉中のメチルプレドニゾロンの残留濃度は定量限界未満であった。(参照 4、5)

牛 (品種不明、雌 4 頭/群) にメチルプレドニゾロン (400 µg/kg 体重/日) をネオマイシン又はベンジルペニシリンと併用して 5 日間筋肉内投与し、初回投与後 1 日 2 回 13 日間搾乳した。

最終投与後最初の搾乳時の乳汁中メチルプレドニゾロンの残留濃度は、3.32~12.9 ng/g であった (定量限界 0.5 ng/g)。最終投与後 11 回目の搾乳時 (最終投与 6 日後) の乳汁中残留量は、定量限界未満~1.01 ng/g であり、12 回目の搾乳時では、約 1/2 の例で定量限界未満であった。(参照 7、8)

(2) 残留試験 (馬)

馬 (品種及び性別不明、4 頭/群) にメチルプレドニゾロン酢酸エステルを大腿脛骨関節内に 14 日間投与 (120 mg/頭/日) し、最終投与 12、24、72、120 及び 168 時間後に肝臓、腎臓、骨格筋、腎周囲脂肪組織を採取した。

全ての組織において、投与 12 時間後の残留濃度が最も高く、12 時間後のそれぞれの残留濃度は、肝臓において 31.33 ng/g、腎臓において 11.04 ng/g、脂肪において 2.47 ng/g、骨格筋において 5.98 ng/g であった (全ての組織の定量限界は 2.00 ng/g)。投与 72 時間後では、肝臓以外の組織の残留濃度は定量限界未満であった。投与 72 時間後から 168 時間後までの肝臓の残留濃度は、2~6 ng/g であった。(参照 9)

(3) 残留マーカーについて

EMA は、メチルプレドニゾロンが残留マーカーとして適切であるとしている。(参照 4、5、9)

3. 遺伝毒性試験

メチルプレドニゾロンの *in vitro* の遺伝毒性試験の結果を表 12 に示した。(参照 4、5、17)

表 12 メチルプレドニゾロンの *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1538	スルホン酸塩 250~2,000 µg/plate (±S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 (<i>Hprt</i> 遺伝子座位)	スルホン酸塩 2,000~10,000 µg/mL (±S9)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	ステプタン酸塩 5~1,000 µg/mL	陰性
DNA-細胞膜結合試験	<i>Escherichia coli</i> + S9+ ³² P-DNA (バクテリア) *	塩不明 10、100 µmol/L	陰性

* : *E. coli* の細胞膜と結合する ³²P-DNA 量の測定

メチルプレドニゾロンに関する細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、DNA - 細胞膜結合試験の結果は全て陰性であった。染色体異常試験の結果は得られていないが、類似構造を有するプレドニゾロンに染色体異常誘発性は見出されていないことから、EMEA は、追加すべき遺伝毒性試験はないと判断している。(参照 4、5)

メチルプレドニゾロンの *in vivo* 試験結果は得られていないが、*in vitro* 試験の結果、及び類似構造を有するプレドニゾロンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないこと (参照 18) から、メチルプレドニゾロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験（マウス及びラット）

メチルプレドニゾロンの急性毒性試験の結果を表 13 に示した。

マウスにおける腹腔内投与による LD₅₀は 2,290 mg/kg 体重、ラットにおける経口投与による LD₅₀は 2,000 mg/kg 体重以上、皮下投与では 3,000 mg/kg 体重以上であった。（参照 4、5、19）

表 13 各動物種におけるメチルプレドニゾロンの急性毒性量（mg/kg 体重）

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	不明	腹腔内	2,290 (7 日間観察)
ラット	不明	経口	> 4,000
	雌雄	経口	> 2,000
	雌雄	皮下	> 3,000

5. 亜急性毒性試験

(1) 23 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 5 匹/群、30 mg/kg 体重/日のみ雌雄各 3 匹/群）を用いたメチルプレドニゾロンの 23 日間経口投与（0、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

全ての投与群の雌雄において、体重増加量の減少が用量依存的に認められた。30 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重増加量は、対照群に比べて約 30%、雌では約 25%であった。

一般状態については、摂餌量の減少が認められた（用量不明）。

血液学的検査では、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、白血球数（WBC）の減少が認められた。雌雄ともに好中球数及び単球数の用量依存的な増加が認められた（用量不明）。

剖検では、雌雄ともに副腎及び胸腺の用量依存的な萎縮が認められた（用量不明）。

病理組織学的検査では、副腎束状帯の脂肪量の減少が観察された（用量不明）。肝臓、腎臓及び心臓中の中性脂肪含量及びその他の変化は認められなかった。（参照 19）

食品安全委員会は、本試験において、全ての投与群に体重増加量の減少が認められたことから、無毒性量（NOAEL）を設定できず、最小毒性量（LOAEL）を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

(2) 63 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 5 匹/群）を用いたメチルプレドニゾロンの 63 日間経口投与（0、0.3、1 又は 3 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

3 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量の減少（雄：36%、雌：47%）及び摂餌量の減少が認められた。

血液学的検査では、1 mg/kg 体重/日以上投与群において、WBC の減少が認められた。

剖検では、1 mg/kg 体重/日投与群の 5 例中 2 例及び 3 mg/kg 体重/日投与群の 5 例中 1 例において、1～2 mm の表在性潰瘍（部位不明）が観察された。

臓器重量では、3 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、胸腺萎縮（雄：39%、雌：65%）が認められた。全ての投与群の雌に脾臓重量の減少（対照群の 27～43%）が認められた。（参照 19）

食品安全委員会は、本試験において、全ての投与群の雌に脾臓重量の減少が認められたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日と設定した。

（3）14 週間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料²＞

ラット（SD 系、雌雄、匹数不明）を用いたアセポン酸メチルプレドニゾロンの 14 週間皮下投与（0、0.4、4、40 又は 400 µg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

40 µg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 400 µg/kg 体重/日投与群の雌において、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

血液学的及び血清生化学的検査では、400 µg/kg 体重/日投与群の雌雄において、WBC の減少、400 µg/kg 体重/日投与群の雄及び 4 µg/kg 体重/日以上投与群の雌において、骨髓リンパ球の減少が認められた。

剖検では、400 µg/kg 体重/日投与群において、胸腺及び副腎の萎縮が観察された。EMEA は、無作用量（NOEL）を 0.4 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 4、5）

（4）42 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料³＞

イヌ（雑種、雌雄各 2 匹）を用いたメチルプレドニゾロン（錠剤）の 42 日間経口投与（2.5 又は 5 mg/kg 体重/日）による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、体重の減少が認められた。

尿検査では、全ての投与群において、尿中の Na 及び K 量が増加した。

血液学的検査では、平均血球容積（MCV）及び Hb の減少が認められ（用量不明）、5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で顕著であった。（参照 19）

（5）42 日間及び 5 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁴＞

イヌ（系統、性別及び匹数不明）を用いたメチルプレドニゾロン（錠剤）の 42 日間経口投与（0、2.5 又は 5 mg/kg 体重/日）及び 5 週間筋肉内投与（1.1～1.5 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。経口（2 及び 4 mg/日）及び筋肉内投与（2.5 mg/kg 体重/日、1 回/週）し、副腎機能を検討する群を設けた。

投与群において、体重の減少が認められた（用量不明）。

剖検では骨格筋及び副腎の萎縮、病理組織学的検査では肝臓におけるグリコーゲン蓄積の増加がみられた（用量不明）。

EMEA は、NOEL を設定できなかつたと報告している。（参照 4、5）

² 皮下投与試験であることから参考資料とした。

³ 雑種であり、用いた動物数が不十分であることから、参考資料とした。

⁴ どの投与経路により得られた所見かが不明であり、用いた動物数も不明であることから、参考資料とした。

(6) 58日間亜急性毒性試験（イヌ）〈参考資料⁵⁾〉

イヌ（品種不明、雌雄各1匹/群）を用いたメチルプレドニゾロンのカプセル剤の58日間経口投与（1 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

1 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量の亢進が認められた。

血液学的検査では、好中球の相対的な増加が認められた。

尿検査では、投与による影響はみられなかった。

剖検では、肝臓の相対重量の増加、副腎重量の低下が認められた。

病理組織学検査では、肝臓のグリコーゲン蓄積又は副腎束状帯及びリンパ組織の萎縮がみられた。（参照 19）

(7) 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）〈参考資料⁶⁾〉

イヌ（ビーグル種、1及び3 mg/kg 体重/日投与群は雄1匹及び雌2匹並びに10 mg/kg 体重/日投与群は雄2匹及び雌3匹）を用いたメチルプレドニゾロン（カプセル剤）の6か月間経口投与（1、3又は10 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

3 mg/kg 体重/日投与群の1例及び10 mg/kg 体重/日投与群の全例が投与124日以内に死亡した。これらの死亡は、メチルプレドニゾロンによる免疫抑制による易感染誘発に起因すると推察された。

3 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重の低下が認められ、3 mg/kg 体重/日投与群で試験開始時の18%、10 mg/kg 体重/日投与群で27%の減少であった。骨格筋の萎縮、飲水量の増加、下痢及び状態の進行性衰弱が観察された。

血液学的検査では、Ht、Hb及びRBCの減少が認められた（用量不明）。

尿検査では、3 mg/kg 体重/日以上投与群に尿比重の低下が認められた。

肝臓機能試験の一つであるブロモサルファレイン（BSP）試験では、10 mg/kg 体重/日投与群の5例中2例に肝臓の異物排泄能の低下が認められた。

剖検では、副腎、精巣及び前立腺の重量の減少、肝臓重量の増加が認められた（用量不明）。肝臓の重量増加の原因は、主としてグリコーゲン蓄積に起因すると考えられた。ネフローゼが組織学的に観察された死亡例にのみ腎重量の増加が認められた。他に卵胞成熟不全、リンパ系細胞の減少、骨髓造血の低下、骨格筋及び心筋の萎縮が観察された（用量不明）。

病理組織学的検査では、腎臓のネフローゼ及び肝臓のグリコーゲン蓄積が観察された。（参照 19）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 52週間慢性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考資料⁷⁾〉

ラット（SD系、性別及び匹数不明）を用いたメチルプレドニゾロンアセポン酸エステルの52週間皮下投与（0、0.16、0.8、4、20又は100 µg/kg 体重/日）による慢性毒性

⁵⁾ 本試験の用量設定が1用量であり、一群当たりの動物数が少ないことから参考資料とした。

⁶⁾ 用いた動物数が不十分であることから、参考資料とした。

⁷⁾ 皮下投与試験であることから参考資料とした。

試験が実施された。

20 µg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

20 µg/kg 体重/日投与群において、臓器重量及び血清生化学検査値（項目の記載なし）に軽度の変化が見られた。100 µg/kg 体重/日投与群において、赤血球数、Ht 及びリンパ球数（血液中か骨髄中か不明）の減少、脾臓及び副腎の萎縮が認められた。

EMEA は、本試験の NOEL を 4 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 4、5）

（2）発がん性について

メチルプレドニゾロンの発がん性試験は行われていない。

EMEA は、メチルプレドニゾロンは既知の発がん性物質の構造を有していないこと、及び類似構造を有するプレドニゾロンの発がん性試験の結果が陰性であることから、メチルプレドニゾロンの発がん性試験を行う必要がないと判断している。（参照 4、5）

メチルプレドニゾロンは、1950 年代から医薬品としてヒトに使用されてきており、長年の使用における副作用には、メチルプレドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていない。（参照 10）また、現在得られている毒性試験の結果に発がん性を示唆するデータは得られていない。また、同様の化学構造を有するプレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。（参照 18）

以上より、メチルプレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

7. 生殖発生毒性試験

多世代繁殖毒性試験及び経口投与による生殖発生毒性試験の結果は得られていない。

（1）生殖毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考資料⁸〉

ラット（系統不明、雌雄各 22 匹/群）を用いたメチルプレドニゾロンアセポン酸エステルの皮下投与（0、0.004、0.02 又は 0.1 mg/kg 体重/日）による生殖毒性試験が実施された。投与を雄に交配前 60 日間、雌に交配 14 日前から妊娠 7 日まで行い、母動物の妊娠 21 日に安楽死処置し、胎児への影響を検討した。

繁殖能に影響は認められなかった。

0.02 mg/kg 体重/日以上投与群において、母動物の体重増加量及び摂餌量の減少並びに死亡胎児数の有意な増加が認められた。

EMEA は、これらの所見をもとに NOEL を 0.004 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4、5）

（2）周産期及び授乳期投与試験（ラット、皮下投与）〈参考資料⁹〉

ラット（SD 系、雌 24 匹/群）にメチルプレドニゾロンアセポン酸エステルを毎日皮下

⁸ 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

⁹ 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

投与（0、0.04、0.2 又は 1 mg/kg 体重/日）し、周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与は妊娠 17 日から分娩後 21 日まで行われた。

1 mg/kg 体重/日投与群において、母動物の体重増加量の減少及び児動物の体重の減少が認められたが、このほか行動や成長への影響は認められなかった。

EMEA は、これらの所見をもとに NOEL を 0.2 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4、5）

（3）発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料¹⁰＞

ラット（SD 系、交配雌 36～40 匹/群）にメチルプレドニゾロンアセポン酸エステルを毎日皮下投与（0、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 7 日から 17 日まで行われた。3 分の 2 の母動物を妊娠 21 日目に安楽死処置し、胎児に対する影響を検討し、残りの母動物を自然分娩させた。

母動物では、最高用量の 1 mg/kg 体重/日投与群において、母動物の体重増加量及び摂餌量の低下が認められた。

胎児では、0.3 mg/kg 体重/日以上投与群において胎児体重の低下が、1 mg/kg 体重/日投与群において骨化遅延が認められた。1 mg/kg 体重/日投与群において、心室中隔欠損症の発生率の有意な増加が認められた。

児動物では、1 mg/kg 体重/日投与群において、体重の減少及び眼瞼開裂の遅延が認められた。

EMEA は、母動物の毒性に対する NOEL を 0.3 mg/kg 体重/日、発生毒性に対する NOEL を 0.3 mg/kg 体重/日、胎児毒性に対する NOEL を 0.1 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4、5）

（4）発生毒性試験（マウス、筋肉内投与）＜参考資料¹¹＞

雌マウス（系統及び匹数不明）にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム又はメチルプレドニゾロン酢酸エステルを単回筋肉内投与（ともに 330 mg/kg 体重）し、発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 10 日に行われた。

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与により口蓋裂は観察されなかったが、外脳症発生率が著しく増加した。

メチルプレドニゾロン酢酸エステルの投与により、胎児の生存数の減少、眼瞼開裂の遅延又は口蓋裂が誘発された。

これらの結果から、EMEA は、母動物及び胎児の毒性に対する NOEL を設定できなかった。（参照 4、5）

（5）発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料¹²＞

妊娠雌ウサギ（系統及び匹数不明）にメチルプレドニゾロン酢酸エステルを筋肉内投

¹⁰ 皮下投与試験であることから、参考資料とした。

¹¹ 筋肉内投与試験であることから、参考資料とした。

¹² 筋肉内投与試験であることから、参考資料とした。

与 (0, 0.004, 0.02, 0.1, 0.15 又は 0.25 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 7 日から 18 日まで行われ、母動物の妊娠 29 日に胎児に対する影響が検討された。

母動物に関する毒性の詳細な結果は得られなかった。

0.15 mg/kg 体重/日以上投与群において、胚吸収率の増加及び胎児の生存率の低下が有意であった。0.1 mg/kg 体重/日以上投与群において、水頭症、四肢欠損及び二分脊椎の発生率の有意な増加が認められた。(参照 4、5)

(6) 発生毒性試験 (ラット及びマウス、皮下投与) <参考資料¹³⁾>

妊娠ラット (Holtzman 系、1~2 匹/群) にメチルプレドニゾロンを 1 日 1 回皮下投与 (0.04, 0.2, 1, 4, 6 又は 8 mg/kg 体重/日) し、口蓋裂の発生頻度が検討された。投与は妊娠 12 日から 15 日まで行われ、妊娠 19 日に胎児に対する影響が検討された。

8 mg/kg 体重/日投与群の母動物は 2 匹とも交配 18 日目に死亡したため、胎児に対する影響は検討できなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に吸収胚が認められた。4 mg/kg 体重/日以下の投与群の胎児において、口蓋裂の発生は認められなかった。(参照 19)

マウス (A/J 系、2~3 匹/群) にメチルプレドニゾロンを 1 日 1 回皮下投与 (0.1, 0.5 又は 1 mg/kg 体重/日) し、口蓋裂の発生頻度が検討された。投与は妊娠 11 日から 14 日まで行われ、妊娠 18 日に胎児に対する影響が検討された。

0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において、口蓋裂の発生が高率に認められた。(参照 19)

(7) 発生毒性に関する知見 (ヒト)

プレドニゾロンを含む様々なグルココルチコイドのヒトに対する催奇形性に関して、各国で大規模な疫学的研究が実施されている。これらのうち、幾つかの報告は、妊娠前後 (妊娠前 4 週間から妊娠 12 週) 又は妊娠第 1 期 (妊娠 16 週まで) に臨床用量 (プレドニゾロンに関しては数 mg/kg 体重程度と推定される) のグルココルチコイドを処方された母親から生まれる子の口唇・口蓋裂の発生リスクが上昇する (無処置群と処置群における口唇・口蓋裂発生頻度のオッズ比は 1.7~6.55 であった) 可能性を示唆しているが (参照 20~23)、リスクの上昇は検出されなかったとの報告もあり (参照 24)、未だ確定的な判断は下されていない。

グルココルチコイドによる口蓋裂の誘発機序については、いまだ完全には解明されていない。しかし、GR がマウスの間葉細胞や上皮細胞に発現していることから、これらの細胞が口蓋裂の形成に関与していると考えられている。(参照 25) また、生理的濃度 (10^{-9} mol/L) のグルココルチコイドは、DNA 合成を促進し、ヒト及びマウスの口蓋間葉細胞の成長を刺激する。したがって、単独で、又は他のホルモン若しくは増殖因子との相互作用を介してのいずれかで、グルココルチコイドが正常な口蓋発生のある非常に重要な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 26)

¹³⁾ いずれも皮下投与試験であることから、参考資料とした。

8. その他の試験

(1) 皮膚感作性試験<参考資料¹⁴>

モルモット (Hartley 系、雄、匹数不明) を用いた皮膚感作性試験の結果から、メチルプレドニゾロンに皮膚感作性は認められなかった。(参照 4、5)

(2) 薬理作用

2型 11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (HSD) は、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) と GR の両方に結合するコルチゾールを、MR と GR に結合しないコルチゾンに変換させる。一方で、1型 11 β -HSD はこの逆反応を触媒し、肝臓や脂肪等の組織で不活性のコルチゾンから活性のあるコルチゾールに変換する。コルチゾンやプレドニゾンのような 11-ケトン基を持つ合成ステロイドは、酵素的に還元されて、対応する 11 β -ヒドロキシ誘導体となって生物学的活性を発現する。(参照 6)

メチルプレドニゾロンの薬理作用の持続は、コルチゾールより長い、長時間作用型とされるデキサメタゾンより短い。メチルプレドニゾロンの糖新生作用は、コルチゾールの作用の最大値より 5 倍高く、プレドニゾロンの 1.25 倍であるが、デキサメタゾンの約 17% である。ミネラルコルチコイド作用はほとんど有していない。(参照 4、5)

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 14 に示した。(参照 6、27)

表 14 代表的コルチコステロイドの相対力価と同価の用量

化合物	グルココルチコイド同価の用量 (mg) ^a	抗炎症力価	Na ⁺ 貯留力価	作用持続 ^b	血漿中 T _{1/2}
コルチゾール	20	1	1	S	90 分
コルチゾン	25	0.8	0.8	S	30 分
プレドニゾロン	5	4	0.8	I	200 分
プレドニゾン	5	4	0.8	I	60 分
メチルプレドニゾロン	4	5	0.5	I	180 分
デキサメタゾン	0.75	25	0	L	200 分
ベタメタゾン	0.75	25	0	L	300 分

a: グルココルチコイド作用 (グルコース代謝に対する作用、すなわち肝臓のグリコーゲン蓄積と糖新生) の力価は筋肉内や関節内投与後は大きく異なるので、これらの用量相関性は経口又は静脈内投与においてのみ成り立つ。

b: S: 短時間 (8~12 時間の生物学的半減期)、I: 中間時間 (12~36 時間の生物学的半減期)、L: 長時間 (36~72 時間の生物学的半減期)

(3) 一般薬理試験

メチルプレドニゾロンの中枢神経系に対する作用では、マウスにおいて 10 mg/kg 体重腹腔内投与によりバルビツール睡眠作用の延長及び 100 mg/kg 体重皮下投与により

¹⁴ 被験動物数が不明であることから、参考資料とした。

自発運動の減少がみられたことから、弱い中枢神経抑制作用が認められた。

呼吸器、循環系に対する作用では、ウサギにおいて 10 mg/kg 体重静脈内投与により血圧の動揺及び呼吸興奮作用がみられた。また、カエル摘出心臓において自動能抑制作用が、ウサギ摘出血管において血管拡張作用がみられた。

摘出臓器に対する作用では、ウサギ摘出回腸において腸管運動亢進作用、ウサギ摘出子宮において運動抑制作用がみられた。

溶血作用については、*in vitro* ウサギ血球に対して溶血作用を示した。

尿量に対して、麻酔下ウサギに 10 mg/kg を静脈投与することで増加させた。

以上から、メチルプレドニゾロンは、弱い中枢抑制作用、心筋、血管、血液に対する作用、内臓平滑筋に対する作用及び利尿作用を示す以外はほかの顕著な薬理的作用を示さなかった。(参照 12、28)

(4) その他の薬理試験

ラット (CD 系、性別及び匹数不明) にメチルプレドニゾロン (1~16 µg/kg 体重) を経口投与し、投与 5 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。

全ての投与群において、肝臓中 TAT 活性に変化は認められなかった。(参照 4、5)

EMEA は、TAT 活性試験に用いた最高用量においても作用を示さなかったことから、その最高用量 16 µg/kg 体重を薬理的 NOEL と設定している。(参照 4、5)

TAT は、チロシンの分解及び糖新生に関与する酵素であり、グルココルチコイドは、その細胞内伝達物質である cAMP とともにそのタンパク発現を増加させる。この TAT タンパク発現はグルココルチコイド投与後速やかに生じ、TAT 活性は短時間で数倍に上昇することから、グルココルチコイド活性の指標として、TAT の活性測定が使用されている。(参照 29~33) メチルプレドニゾロンと同種の薬効薬剤であるプレドニゾロンは、40 µg/kg 体重以上の用量で投与 2~4 時間後に TAT 活性を上昇させた。(参照 34) また、デキサメタゾン は、2 µg/kg 体重の用量の 7 日間経口投与により、TAT 活性を上昇させた。(参照 35)

9. ヒトにおける知見

(1) 内因性コルチゾールへの影響

プレドニゾロンやデキサメタゾン等による治療は、内因性のグルココルチコイドの産生を抑制し、血清中のコルチゾール濃度の低下の原因となる。McWhinney らの血漿中のコルチゾール及びコルチゾンの測定法に係る報告によれば、血漿中のコルチゾール及びコルチゾンの濃度の中央値 (範囲) は、総コルチゾールで 233 nmol/L (範囲 : 100~790 nmol/L)、総コルチゾンで 54.4 nmol/L (31.1~105.6 nmol/L)、遊離コルチゾールで 2.5 nmol/L (1.2~7.0 nmol/L)、遊離コルチゾンで 3.4 nmol/L (2.2~7.0 nmol/L) であった。(参照 36)

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

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

血清コルチゾール濃度の参照範囲を表 15 に示した。コルチゾールの変換係数は 27.59 であった。 $\mu\text{g/dL}$ から nmol/L に単位を変換するには変換係数をかけ、 nmol/L から $\mu\text{g/dL}$ に変換するには変換係数で除す。(参照 37)

表 15 血清中コルチゾール濃度の参照範囲

時間帯	血漿中濃度 ($\mu\text{g/dL}$)
朝	7~28
午後	2~18
刺激後 ^a	≥ 18
抑制後 ^b	< 2

a : 低用量 ACTH 刺激テスト : ACTH 250 μg を静脈内投与した前後の濃度

b : 低用量デキサメタゾン抑制テスト : デキサメタゾン 1 mg を前日午後 11 時に服用後、明朝 8 時の血清コルチゾールの濃度

ヒト (男性及び閉経前の女性、各 6 名) にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内ボラス投与 (0.6 mg/kg 体重/日) し、メチルプレドニゾロンの血漿コルチゾールへの影響が検討された。女性は、黄体期にメチルプレドニゾロンを投与され、卵胞期にベースライン測定のため採血された。

男性及び女性における投与によるコルチゾール分泌抑制に対する薬理的パラメーターを表 16 に示した。血漿中コルチゾールを 50%抑制する血漿中メチルプレドニゾロン濃度 (IC_{50}) は、男性に比べて女性では 15 倍以上も低かった。この大きな差は、男性の一人に IC_{50} が高値を示したものがいたためであるが、その一人を除外した場合でも、 IC_{50} は $0.98 \pm 0.45 \text{ ng/mL}$ となり、女性よりも 9 倍大きいままだった。(参照 38)

表 16 メチルプレドニゾロン投与後のコルチゾール分泌抑制に対する薬理的パラメーター

パラメーター	男性 (n=5)	女性 (n=4)	p 値
R_m (ng/mL/hr)	18.0 ± 5.9^a	18.0 ± 3.7	NS
R_b ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	14.8 ± 5.9	13.3 ± 2.6	NS
t_z (24hr clock)	7.53 ± 2.02	7.02 ± 1.65	NS
k_c (hr^{-1})	0.294 ± 0.078	0.276 ± 0.045	NS
IC_{50} (ng/mL)	1.69 ± 1.64	0.11 ± 0.09	< 0.02
ABEC ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	698 ± 297	933 ± 348	NS
$T_{\text{IC}_{50}}$ (hr)	22.0 ± 3.0	22.7 ± 2.5	NS

a : 平均±標準偏差 (SD)

R_m : 24 時間周期の平均コルチゾール分泌量、R_b : 24 時間周期の平均コルチゾール分泌量の振幅、

t_z : 24 時間周期の最高値を示した時間、k_c : コルチゾールの排泄率定数、

IC₅₀ : 24 時間周期のコルチゾールを 50%抑制する血漿中メチルプレドニゾロン濃度、

ABEC : ベースラインと影響曲線との間の面積、

T_{IC50} : IC₅₀の濃度に減少するためのメチルプレドニゾロン濃度に対する時間、

NS : 有意差なし

(2) 副作用について

ヒトにおいては、メチルプレドニゾロンは、メチルプレドニゾロン及びそのコハク酸ナトリウム、酢酸、ヘミコハク酸又はアセポン酸のエステル体として投与される。経口投与量は 4~96 mg/ヒト/日、筋肉内投与又は静脈内投与量は 10~500 mg/ヒト/日の範囲である。

副作用は他の副腎皮質ステロイドホルモン剤と同様、感染症誘発、急性副腎機能不全、満月様顔貌、筋萎縮 (wasted limbs) 等のステロイドホルモンの機能亢進に起因する。小児では成長遅滞が起こる可能性がある。(参照 4、5)

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 6)

メチル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ールに比べて、電解質代謝の副作用が少ないとされている。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 10~12)

10. 微生物学的特性

メチルプレドニゾロンの微生物学的影響に関する試験結果は提出されていない。EMEA は、この物質についての微生物学的試験結果は必要でないと判断した。(参照 4、5)

III. 国際機関等の評価

1. EMEA の評価

EMEA は、メチルプレドニゾロンの毒性試験結果でみられた所見は、主としてその薬理作用の延長線上にあるため、薬理作用の NOEL に基づき ADI を設定することが適切であると判断した。同種薬効薬剤であるプレドニゾン及びデキサメタゾンの薬理活性として TAT 活性上昇作用が認められ、その NOEL を両剤の ADI 設定根拠として用いており、メチルプレドニゾンについても同試験の結果を適用し、ADI を設定している。

メチルプレドニゾロンの薬理試験の TAT 活性に対する作用において、試験に用いた最高用量 16 µg/kg 体重/日において作用が認められなかったことから、NOEL を 16 µg/kg 体重/日と設定し、ADI 設定根拠に用いた。EMEA は、この NOEL 16 µg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、ADI を 0.16 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 4、5)

IV. 食品健康影響評価

イヌを用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与時のメチルプレドニゾロンの吸収率は26.8%であると考えられた。また、ヒトにおけるメチルプレドニゾロンのバイオアベイラビリティは投与形態に依存するが、80~99%であった。メチルプレドニゾロンの酢酸、コハク酸、ヘミコハク酸やリン酸等のエステル体は、実験動物、家畜及びヒトにおいてメチルプレドニゾロンに代謝される。メチルプレドニゾロンはC11位のヒドロキシ基がケトンに酸化され、不活性のメチルプレドニゾンに可逆的に代謝される。

牛を用いたメチルプレドニゾロンの5日間筋肉内投与による残留試験の結果から、投与部位筋肉中のメチルプレドニゾロン濃度は、最終投与21日後に定量限界値未満となった。最終投与6日後に当たる最終投与後11回目に搾乳された乳汁中からは定量限界未満~1.01 ng/gが検出された。馬を用いたメチルプレドニゾロンの14日間関節内投与では、投与72~168時間後の肝臓から2~6 ng/gが検出された。

メチルプレドニゾロンの遺伝毒性に関して *in vivo* 試験の結果は得られていないが、*in vitro* 試験では陰性の結果が得られていること及び類似構造を有するプレドニゾロンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないことから、メチルプレドニゾロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。したがって、メチルプレドニゾロンのADIを設定することは可能であると判断された。

各種毒性試験結果から、メチルプレドニゾロンの投与による影響は、WBCの減少、胸腺萎縮、脾臓重量の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等であり、いずれもメチル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。

発がん性試験は実施されていないが、メチルプレドニゾロンは既知の発がん物質の構造を有していないこと及び類似構造を有するプレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかったこと、また、ヒトに対して医薬品として50年以上使用されている中で、メチルプレドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、メチルプレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

皮下又は筋肉内投与による生殖発生毒性試験において、マウスに口蓋裂及び眼瞼開裂遅延が、ラットに骨化遅延、心室中隔欠損及び眼瞼開裂遅延が、ウサギに水頭症、四肢欠損及び二分脊椎の発生が認められた。これらの毒性がみられた最も低い用量は、ウサギに対する0.1 mg/kg 体重/日の筋肉内投与であり、この試験では0.02 mg/kg 体重/日では影響は認められなかった。

EMEAは、メチルプレドニゾロン並びに同種薬効薬剤の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活性はメチル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は判断した。

メチル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日間亜急性毒性試験における脾臓重量の減少であり、LOAELは0.3 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会は、①LOAELを用いること、②ADI設定の根拠とした63日間亜急性

性毒性試験の動物数が足りないこと、③経口投与による慢性毒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切と判断した。

これらのことから、メチルプレドニゾロンのADIの設定に当たっては、このLOAELに安全係数1,000を適用し、0.0003 mg/kg 体重/日 (0.3 µg/kg 体重/日) と設定することが適切であると判断した。

以上より、メチルプレドニゾロンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適切であるとと考えられる。

メチルプレドニゾロン 0.0003 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 17 EMEA における各種試験の無影響量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)
マウス	発生毒性	330 (単回筋肉内投与)	設定できず 生存児数減少、眼瞼開裂及び口蓋裂の増加
ラット	一般薬理	0.001~0.016 (経口投与)	0.016 TAT 活性
	14 週間亜急性毒性	0、0.0004、0.004、0.04、0.4 : アセポン酸エステル (皮下投与)	0.0004 雌で骨髄リンパ球減少
	52 週間慢性毒性	0、0.00016、0.0008、0.004、0.02、0.1 : アセポン酸エステル (皮下投与)	0.004 体重増加量及び摂餌量の低下
	生殖毒性 (交配前 14 日~妊娠 7 日)	0、0.004、0.02、0.1 : アセポン酸エステル (皮下投与)	0.004 母動物の体重増加量及び摂餌量の低下、死亡胎児の増加
	生殖毒性 (周産期/授乳期)	0、0.04、0.2、1 : アセポン酸エステル (皮下投与)	0.2 母動物の体重増加量の低下、児動物の重量低下
	発生毒性 (器官形成期)	0、0.1、0.3、1 : アセポン酸エステル (皮下投与)	胎児 : 0.1 母体毒性及び催奇形性: 0.3 母動物の体重増加量及び摂餌量の低下、胎児に心室中隔欠損の増加及び眼瞼開裂の遅延、胎児重量の低下
ウサギ	発生毒性 (器官形成期)	0、0.004、0.02、0.1、0.15、0.25 : 酢酸エステル (筋肉内投与)	設定できず 母動物における影響不明。奇形（水頭症、四肢欠損及び二部脊椎）の増加
イヌ	亜急性毒性	42 日間経口投与 : 0、2.5、5 35 日間筋肉内投与 : 1.1~1.5	設定できず 体重低下、骨格筋の萎縮、肝臓のグリコーゲン蓄積の増加、副腎の萎縮
ADI 設定根拠資料			薬理 (ラット肝臓 TAT 活性) NOEL: 0.016 SF: 100
ADI			0.00016 mg/kg 体重/日

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称等	名称
メチルプレドニ ゾン	6 α -methyl-17,21-dihydroxy-pregna-1,4-diene-3,11,20-trione
A	6 α -methyl-11 β ,17 α ,20 β ,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3-one
B	6 α -methyl-17 α ,20 β ,21-trihydroxypregna-1,4-diene-3,11-dione
C	6 α -methyl-17 α ,20 β ,20a,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3-one
D	6 α -methyl-11 β -hydroxyandrost-4-ene-3,17-dione
E	α -methyl-17 β -hydroxyandrosta-1,4-diene-3,11-dione

<別紙 2：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
cAMP	環状アデノシンーリン酸
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CL	クリアランス値
CYP	チトクローム P450
EMA (EMEA)	欧州医薬品庁 (欧州医薬品審査庁)
GR	グルココルチコイド受容体
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
HSD	ヒドロキシステロイド脱水素酵素
IARC	国際がん研究機関
LD ₅₀	半数致死量
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T _{max}	最高濃度到達時間
V	分布容積
V _{ss}	定常状態における分布容積
WBC	白血球数

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）。
2. The Merck Index, 15th Ed. 2013.
3. 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.
4. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1999.
5. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2001.
6. 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.
7. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Methylprednisolone (bovine milk); EMA/CVMP/339442/2009, 2010.
8. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Methylprednisolone (bovine milk after provisional MRLs); EMA/CVMP/664126/2010, 2012.
9. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Methylprednisolone (Equidae); EMA/CVMP/339062/2014, 2015.
10. ファイザー株式会社. 医薬品添付文書“メドロール®錠 2mg、メドロール®錠 4mg”, 2015年5月改訂（第6版）.
11. ファイザー株式会社. 医薬品添付文書“デポ・メドロール®水懸注 20mg、デポ・メドロール®水懸注 40mg”, 2015年5月改訂（第6版）.
12. ファイザー株式会社. 医薬品添付文書“ソル・メドロール®静注用 40mg、ソル・メドロール®静注用 125mg、ソル・メドロール®静注用 500mg、ソル・メドロール®静注用 1000mg”, 2013年3月改訂（第6版）.
13. 北川晴雄, 江角凱夫, 大槻俊治, 潮田浩司, 須賀和男, 上田隆夫ら : 6 α -Methylprednisolone sodium succinate の生体内動態（第1報）ラットにおける吸収, 分布および排泄. 応用薬理, 1977; 13(2): 235~246.
14. Buler DR, Thomas RC Jr, Schlagel CA: Absorption, Metabolism and excretion of 6 α -methyl-prednisolone-³H, 21-acetate following oral and intramuscular administrations in the dog. Endocrinology, 1965; 76: 852~864.
15. Slayter KL, Ludwig EA, Lew KH, Middleton E Jr, Ferry JJ, Jusko WJ: Oral contraceptive effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clinical pharmacology and therapeutics, 1996 Mar; 59(3): 312-321.
16. Glynn AM, Slaughter RL, Brass C, D'Ambrosio R, Jusko WJ: Effects of ketoconazole on methylprednisolone pharmacokinetics and cortisol secretion. Clinical pharmacology and therapeutics, 1986 Jun; 39(6): 654-659.
17. Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO. Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO:

- DNA-cell-binding (DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. *Mutation Research*, 1981; 89(2): 95~136.
18. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 28 年 3 月 8 日付け府食第 133 号): 別添 動物用医薬品評価書「プレドニゾロン」 2016 年 3 月
 19. ファイザー株式会社. メドロール再審査申請時資料 (非公開).
 20. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML: Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*, 1998 Jul; 58(1): 2-5.
 21. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 2000 Dec; 62(6): 385-392.
 22. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al: First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 2003 Dec; 67(12): 968-970.
 23. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ: Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2007 Dec; 197(6): 585.e1-7.
 24. Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*, 1997 Nov; 56(5): 335-340.
 25. Abbott BD, McNabb FM, Lau C: Glucocorticoid receptor expression during the development of the embryonic mouse secondary palate. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*, 1994 Apr-Jun; 14(2): 87-96.
 26. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al: Use of Glucocorticoids in Pregnancy, 2010 Nov; 16(32): 3616-3637.
 27. Adrenal Cortical Steroids. In *Drug Facts and Comparisons*. 5th ed. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.: 122-128, 1997.
 28. 富澤攝夫, 勝呂信夫: Methylprednisolone Sodium Succinate の一般薬理作用に関する研究, 1973; 7(8): 1105-1117.
 29. Lin ECC, Knox WE: Adaptation of the rat liver tyrosine- α -ketoglutarate transaminase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1957 Oct; 26(1): 85-88.
 30. 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.
 31. Pittner RA, Fears R, Brindley DN: Effects of cyclic AMP, glucocorticoids and insulin on the activities of phosphatidate phosphohydrolase, tyrosine aminotransferase and glycerol kinase in isolated rat hepatocytes in relation to the control of triglycerol synthesis and gluconeogenesis. *The Biochemical Journal*, 1985; 225(2): 455-462.

32. Schmid E, Schmid W, Jantzen M, Mayer D, Jastorff B, Schütz G: Transcription activation of the tyrosine aminotransferase gene by glucocorticoids and cAMP in primary hepatocytes. *European journal of biochemistry / FEBS.*, 1987 Jun 15; 165(3): 499-506.
33. S Hashimoto, W Schmid, G Schütz: Transcriptional activation of the rat liver tyrosine aminotransferase gene by cAMP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1984 Nov; 81(21): 6637–6641.
34. EMEA: PREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 1999.
35. JECFA: DEXAMETHAZONE. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 33, 1994.
36. McWhinney BC, Briscoe SE, Ungerer JP, Pretorius CJ: Measurement of cortisol, cortisone, prednisolone, dexamethasone and 11-deoxycortisol with ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application for plasma, plasma ultrafiltrate, urine and saliva in a routine laboratory. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 2010 Oct 15; 878(28): 2863-2869.
37. Griffing GT: Serum Cortisol. Medscape Reference. Drugs, Diseases & Procedures. Updated: Mar 11, 2014. Available from: <http://emedicine.medscape.com/artivle/2088826-overview>.
38. Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, Donovan K, Middleton E Jr, Ferry JJ, et al: Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 1993 Oct; 54(4): 402-414.