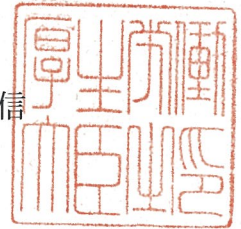


厚生労働省発生食 0605 第 2 号
平成 30 年 6 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 加藤 勝 信



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品ベタメタゾン
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬及び動物用医薬品ジフルベンズロン
農薬アクリナトリン
農薬キノメチオナート
農薬ランコトリオンナトリウム塩

以上

平成 30 年 9 月 10 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 30 年 6 月 5 日付け厚生労働省発生食 0605 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくベタメタゾンに係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ベタメタゾン

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：ベタメタゾン[Betamethasone]

(2) 用 途：合成副腎皮質ホルモン

糖質コルチコイドの合成副腎皮質ホルモンであり、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と考えられている。

ベタメタゾンの立体異性体としてデキサメタゾンがある。

国内及び主要国では、食用動物の動物用医薬品として、承認されていない。

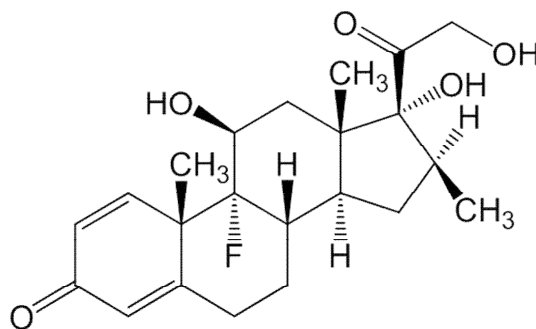
ヒト用医薬品として国内外で使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

(8*S*, 9*R*, 10*S*, 11*S*, 13*S*, 14*S*, 16*S*, 17*R*)-9-Fluoro-11, 17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10, 13, 16-trimethyl-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, 9-fluoro-11, 17, 21-trihydroxy-16-methyl-, (11 β , 16 β)- (CAS : No. 378-44-9)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 $C_{22}H_{29}FO_5$
分 子 量 392.46

(5) 適用方法及び用量

① 海外での使用方法

海外の主要国において、認可されたベタメタゾン関連製品及びその使用法は確認されていない。

2. 対象動物における残留試験 (参考)

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

・ベタメタゾン

② 分析法の概要

牛、豚の可食組織及び乳のベタメタゾン残留濃度の測定は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：筋肉、脂肪及び腎臓	0.0001~0.00025 mg/kg
肝臓	0.00125 mg/kg
乳	0.0001~0.00015 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 牛 (品種不明、雄4頭及び雌7頭) にベタメタゾンを単回筋肉内投与 (0.08 mg/kg 体重) し、投与5、8、10、12 及び15日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における組織中ベタメタゾンの濃度 (2又は3頭/時点) をラジオイムノアッセイ (RIA) で測定した (検出限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ0.0390、0.0440、0.0034 及び0.0023 mg/kg)。

投与2日後の肝臓2検体での残留濃度は0.0054及び0.0078 mg/kgであった。また、投与8日後の肝臓1検体での残留濃度は0.0109 mg/kg であったが、残りの組織においては、すべて検出限界未満であった。

EMEAは、ラジオイムノアッセイ (RIA) の感度が不十分であり、有効ではないとしている。(EMEA, 1999)

② 牛 (品種不明、雌雄各2頭/時点) にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を3日間筋肉内投与 (ベタメタゾンとして0.038 mg/kg 体重/日) し、最終投与3、28及び42日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるベタメタゾンの濃度をLC-MSで測定した (表1)。(EMEA, 1999)

表1. 牛にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム及び抗生物質配合剤を1日1回3日間筋肉内投与後の組織中のベタメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	3	28	42
筋肉	0.00017, 0.00020, <0.0001 (2)	<0.0001 (4)	<0.0001 (4)
脂肪	0.00014~0.00018 (3), <0.0001	0.00013, <0.0001 (3)	<0.0001 (4)
肝臓	0.00903 (4)	0.0022, <0.00025 (3)	<0.00025 (4)
腎臓	0.00310 (4)	<0.0001 (4)	<0.0001 (4)
注射部位 筋肉	0.00043 (4)	<0.0001 (4)	<0.0001 (4)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪、腎臓 0.0001 mg/kg、肝臓 0.00025 mg/kg

- ③ 乳牛（品種不明、7頭）にベタメタゾンを単回筋肉内投与（0.04 mg/頭）（約0.001 mg/kg 体重に相当）し、乳におけるベタメタゾンの濃度をRIAで測定した（検出限界：0.0016 mg/L）。投与後1回目の搾乳では、ベタメタゾンの濃度は0.0015~0.015 mg/Lであった。投与後7回目の搾乳では、全検体で検出限界未満であった。

EMEA は、RIAの感度が不十分であり、妥当性評価が行われていないとしている。（EMEA, 1999）

- ④ 乳牛（品種不明、8頭：高泌乳牛4頭及び低泌乳牛4頭）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を3日間筋肉内投与（ベタメタゾンとして0.038 mg/kg 体重/日）し、最終投与後4~8回目の搾乳（1日2回）で採取した。乳におけるベタメタゾンの濃度をLC-MSで測定した。

最終投与後4回目の搾乳では、3頭の乳における残留濃度は、検出限界（0.00005 mg/kg）未満であったが、残りの5頭の残留濃度は、0.0001~0.0024 mg/kgであった。最終投与後7回目の搾乳までに、8頭中7頭の乳における残留濃度は検出限界未満となった。（EMEA, 1999）

- ⑤ 豚（品種不明、雄3頭及び雌5頭）に0.08 mg/kg 体重のベタメタゾンを筋肉内に投与し、投与4、5及び8日後（1 時点あたり2又は3頭）に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるベタメタゾン濃度をRIAで測定した。投与4日後に採取した筋肉1検体及び投与部位筋肉2検体でのみ検出され、その濃度は0.0039、0.0069及び0.0138 mg/kgであった。その他の組織中では検出限界未満であった。検出限界は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ0.0019、0.0042、0.0037及び0.0013 mg/kgであった。

本試験で使用された分析法は検証されていなかった。（EMEA, 1999）

- ⑥ 豚（雌雄6頭、2頭/時点）にベタメタゾンリン酸ナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン、プロカインベンジルペニシリンの混合製剤を3日間筋肉内投与（ベタメタゾンとして0.038 mg/kg 体重）した。最終投与3、28、42日後に採取した組織中のベタメタゾンの濃度を LC-MSで測定した。最終投与3日後に採取した皮膚の4検体のうち1検体の

みでベタメタゾンが検出され、その濃度は0.00021 mg/kgであった。その他の検体では検出限界未満であった。検出限界は 肝臓で0.00025 mg/kg、その他の組織で0.0001 mg/kgであった。(EMEA, 1999)

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、食品安全委員会にて意見を求めたベタメタゾ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。

無毒性量：1 µg/kg 体重/day
(動物種) 雌ラット
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 内分泌毒性に関する試験
(期間) 90日間
安全係数：100
ADI：0.01 µg/kg 体重/day

ベタメタゾンは立体異性体であるデキサメタゾンと、毒性学的特性が非常に類似しており、グルココルチコイド活性が等価であることから、食品安全委員会は、ベタメタゾンのADIの設定に当たってはデキサメタゾンのADIを適用することが適当であると考えた。2017年の食品安全委員会の評価では、デキサメタゾンの投与による影響は、グルココルチコイド作用に基づくもので、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験におけるNOAELは0.001 mg/kg 体重/日であった。このNOAELからADIを0.01 µg/kg 体重/日(0.0001 mg/kg 体重/日)と設定している。

(参考)

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

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、豚、乳に基準値が設定されているが、EUでは食用動物の動物用医薬品として承認されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ベタメタゾンとする。

(2) 基準値案

別紙のとおりである。

なお、ベタメタゾンのADI (0.01 µg/kg 体重/day) がポジティブリスト制度導入時に一律基準を検討した際の根拠である暴露量の目安 (1.5 µg/day : 50 kg 体重換算のADI として0.03 µg/kg 体重/day) を下回っていることから、陸棲哺乳類及び家きん由来の畜産物については食品に含有されるものではあってはならないものとする。

(3) 暴露評価

本剤の基準値は不検出基準のため暴露評価は実施しない。

(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	不検出	0.0008				
豚の筋肉	不検出	0.0008				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	不検出	0.0003				
牛の脂肪	不検出	0.002				
豚の脂肪	不検出	0.002				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	不検出	0.0003				
牛の肝臓	不検出	0.002				
豚の肝臓	不検出	0.002				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	不検出	0.0003				
牛の腎臓	不検出	0.0008				
豚の腎臓	不検出	0.0008				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	不検出	0.0003				
牛の食用部分	不検出	0.002				
豚の食用部分	不検出	0.002				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	不検出	0.0003				
乳	不検出	0.0003				
鶏の筋肉	不検出	0.0003				
その他の家きんの筋肉	不検出	0.0003				
鶏の脂肪	不検出	0.0003				
その他の家きんの脂肪	不検出	0.0003				
鶏の肝臓	不検出	0.0003				
その他の家きんの肝臓	不検出	0.0003				
鶏の腎臓	不検出	0.0003				
その他の家きんの腎臓	不検出	0.0003				
鶏の食用部分	不検出	0.0003				
その他の家きんの食用部分	不検出	0.0003				
鶏の卵	不検出	0.0003				
その他の家きんの卵	不検出	0.0003				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.0003				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.0003				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.0003				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.0003				
魚介類(貝類に限る。)		0.0003				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.0003				
その他の魚介類		0.0003				
はちみつ		0.0003				

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。

(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25年	1月30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29年	12月26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30年	6月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年	6月7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	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
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特任教授
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)

ベタメタゾン

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	不検出 不検出 不検出
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	不検出 不検出 不検出
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	不検出 不検出 不検出
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	不検出 不検出 不検出
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	不検出 不検出 不検出
乳	不検出
鶏の筋肉 その他の家きん ^{注3)} の筋肉	不検出 不検出
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	不検出 不検出
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	不検出 不検出
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	不検出 不検出
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	不検出 不検出
鶏の卵 その他の家きんの卵	不検出 不検出

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。

注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第825号

平成29年12月26日

厚生労働大臣

加藤 勝信 殿

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年1月30日付け厚生労働省発食安0130第14号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたベタメタゾンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ベタメタゾンの一日摂取許容量を0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

ベタメタゾン

2017年12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.....	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.....	6
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 (<i>in vitro</i>).....	7
(2) 薬物動態試験 (ラット).....	7
(3) 薬物動態試験 (イヌ).....	7
(4) 薬物動態試験 (牛).....	7
(5) 薬物動態試験 (豚).....	8
(6) 薬物動態試験 (ヒト) ①.....	8
(7) 薬物動態試験 (ヒト) ②.....	8
2. 残留試験.....	9
(1) 残留試験 (牛).....	9
(2) 残留試験 (乳汁).....	10
(3) 残留試験 (豚).....	10
(4) 残留マーカーについて.....	11
3. 遺伝毒性試験.....	11
4. 急性毒性試験.....	12
5. 亜急性毒性試験.....	13
(1) 13週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>.....	13
(2) 4週間亜急性毒性試験 (ラット).....	13
(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット).....	13
(4) 28日～9か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	14
(5) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	14
(6) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>.....	14

(7) 6週間亜急性毒性試験（イヌ）	14
(8) 12か月間反復投与毒性試験（サル）＜参考資料＞	15
6. 慢性毒性及び発がん性試験	15
(1) 104週間発がん性試験（マウス）＜参考資料＞	15
(2) 24か月間発がん性試験（マウス）＜参考資料＞	15
(3) 104週間発がん性試験（ラット）	15
(4) 24か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料＞	16
(5) ベタメタゾンの発がん性について	16
7. 生殖発生毒性試験	16
(1) 交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）①	16
(2) 交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）② ＜参考資料＞	17
(3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）①	18
(4) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）② ＜参考資料＞	18
(5) 発生毒性試験（マウス）＜参考資料＞	19
(6) 発生毒性試験（ラット）① ＜参考資料＞	19
(7) 発生毒性試験（ラット）② ＜参考資料＞	19
(8) 発生毒性試験（ウサギ）①＜参考資料＞	19
(9) 発生毒性試験（ウサギ）＜参考資料＞	20
8. その他の試験	20
(1) 一般薬理試験	20
(2) 免疫毒性試験	23
(3) チロシンアミノトランスフェラーゼ（TAT）活性について	23
9. 薬理作用について	23
10. ヒトにおける知見	24
11. デキサメタゾンについて	24
III. 国際機関等における評価	25
1. EMEA の評価	25
IV. 食品健康影響評価	26
・表 8 EMEA 及び食品安全委員会における各種試験の無毒性量等の比較	28
・別紙：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）
- 2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安0130第14号）、関係資料の接受
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 4月 17日 第201回動物用医薬品専門調査会
- 2017年 9月 7日 第204回動物用医薬品専門調査会
- 2017年 11月 14日 第673回食品安全委員会（報告）
- 2017年 11月 15日から12月14日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 12月 20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
- 2017年 12月 26日 第679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>

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日から)	(2017年1月7日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（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）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝	石井 克枝
上安平 洌子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	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>

(2017年9月30日まで)		
青山 博昭（座長）	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

(2017年10月1日から)		
青山 博昭（座長）	下地 善弘	宮田 昌明
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	吉田 敏則
青木 博史	辻 尚利	渡邊 敏明
石川 さと子	寺岡 宏樹	
島田 章則	能美 健彦	
島田 美樹	舞田 正志	

要 約

合成副腎皮質ホルモンである「ベタメタゾン」(CAS No. 378-44-9) について、欧州医薬品審査庁 (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、牛、豚及びヒト)、残留 (牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びサル)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (マウス、ラット及びウサギ) 等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験の結果、*in vitro* の細菌及び哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験は全て陰性であった。*in vitro* の染色体異常試験において一部陽性がみられたものの、*in vivo* の小核試験では陰性の結果であり、ベタメタゾンは生体にとって特段の問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。したがって、ベタメタゾンの一日摂取許容量 (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、ベタメタゾンの投与による影響は、体重増加抑制並びに胸腺及び脾臓の萎縮等であり、ベタメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。

発がん性試験の結果では、ラットを用いた 104 週間強制経口投与発がん性試験及び参考資料ではあるがマウスを用いた 104 週間経皮投与発がん性試験において、腫瘍発生率に投与の影響はみられず、発がん性はみられなかったこと等から、ベタメタゾンが発がん性を示す可能性は低いと考えた。

ラット又はウサギの発生毒性試験において、奇形や口蓋裂が認められたが、これはベタメタゾンのグルココルチコイド活性によるものと考えられた。ウサギの皮下投与では 0.003 mg/kg 体重/日以下では認められておらず、経口投与における最大無作用量 (NOEL) は、皮下投与の NOEL より高いと考えられている。

ベタメタゾンの各種毒性試験の結果から得られた最小の最大無毒性量 (NOAEL) はラットを用いた雄の生殖能に関する試験における 0.02 mg/kg 体重/日 (ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして) であった。しかし、ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験及び 104 週間発がん性試験で、0.02 mg/kg 体重/日の投与で体重増加抑制、摂餌量低下、胸腺重量の低下等の影響がみられていることから、ADI の設定に用いることは適切ではないと判断した。

ベタメタゾンをラットに投与した際の薬理作用としての肝臓中 TAT 活性の増加を基に、NOEL として 0.004 mg/kg 体重が得られたが、食品安全委員会は、TAT 活性から ADI を求めることは適切ではないと判断した。

ベタメタゾンは立体異性体であるデキサメタゾンと、毒性学的特性が非常に類似しており、グルココルチコイド活性が等価であることから、ベタメタゾンの ADI の設定に当たってはデキサメタゾンの ADI を適用することが適当であると考えた。デキサメタゾンの投与による影響は、グルココルチコイド作用に基づくもので、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験における NOAEL は 0.001 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL から ADI を 0.01 µg/kg 体重/日 (0.00001 mg/kg 体重/日) と設定している。

以上のことから、ADI を 0.01 µg/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

合成副腎皮質ホルモン

2. 有効成分の一般名

和名：ベタメタゾン

英名：Betamethasone

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No. 378-44-9)

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

エステル体	CAS No.
21-Acetate (ベタメタゾン酢酸エステル)	987-24-6
17-Benzoate (ベタメタゾン安息香酸エステル)	22298-29-9
17,21-Dipropionate (ベタメタゾンジプロピオン酸エステル)	5593-20-4
17-Valerate (ベタメタゾン吉草酸エステル)	2152-44-5
21-Phosphate disodium salt (ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム)	151-73-35
17-Butyrate 21-propionate (ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル)	5534-02-01

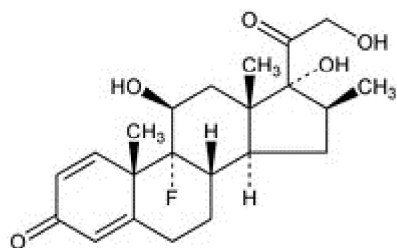
4. 分子式

$C_{22}H_{29}FO_5$

5. 分子量

392.461

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

ベタメタゾンは、1958年に Oliveto らにより合成された合成副腎皮質ホルモンであり、グルココルチコイド作用を有し、ミネラルコルチコイド作用を有さない。(参照 3、4)

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。(参照 5)

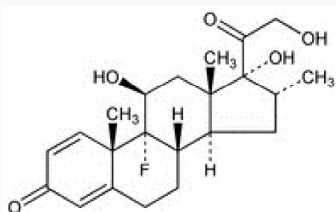
ベタメタゾンの立体異性体としてデキサメタゾンがある。両者の化学構造はステロイド骨格の 16 位メチル基の立体構造が異なるのみであり、ベタメタゾンはステロイド部位の平面の上に 16 位メチル基が位置する 16β-エピマーであるのに対し、デキサメタゾンは平面の下に 16 位メチル基が位置する 16α-エピマーである。(参照 3、4、5)

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

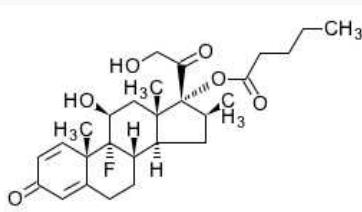
日本では、動物用医薬品としての承認はない。ヒト用医薬品として、慢性及び急性副腎皮質機能不全、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎等を適応とする経口投与剤及び注射剤、湿疹・皮膚炎群、乾癬等を適応とする塗布剤等が単剤又は他の薬剤（抗生物質、抗ヒスタミン剤、ビタミン D 誘導体等）との配合剤として承認されている。(参照 6、7、8、9、10、11)

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 1)

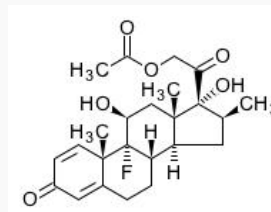
(参考) デキサメタゾン及びエステル体の構造式



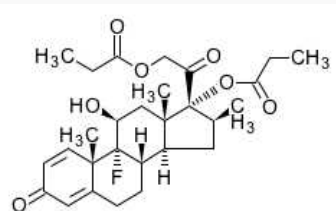
デキサメタゾン



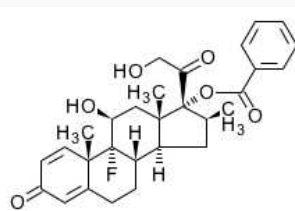
ベタメタゾン吉草酸エステル



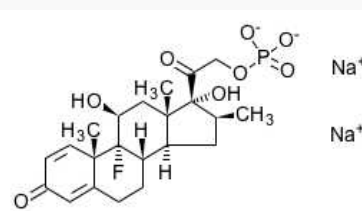
ベタメタゾン酢酸エステル



ベタメタゾンジプロピオン酸
エステル



ベタメタゾン安息香酸エステ
ル



ベタメタゾンリン酸エステルナ
トリウム

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、評価対象動物用医薬品/の使用対象動物等は漢字又はひらがなで記載する。

² 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 の評価書及び PMDA の審査報告書を基に、ベタメタゾンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3、5)

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (*in vitro*)

ヒト、イヌ、ラット及び牛の血漿における *in vitro* 試験は、ベタメタゾンが血漿タンパク質と広く結合することを示した。(参照 3)

ヒトの血漿におけるタンパク結合率は、 $64 \pm 6.0\%$ であった。(参照 6、7、12)

(2) 薬物動態試験 (ラット)

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

代謝経路は、他の副腎皮質ホルモンと同様であり、 11β -ヒドロキシ基のケトンへの酸化、20 位カルボニル基のアルコールへの還元、6 位の水酸化及び 17 位側鎖の欠失による 17-オキソ体の生成であった。(参照 3)

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (品種及び性別不明、体重 15.5~19.0 kg、6 頭) にベタメタゾンを経口投与 (13 mg/kg 体重、カプセル) したところ、血中濃度は、投与 3 時間後に最高濃度 (C_{max}) : $1,905 \pm 547$ ng/mL に達し、投与 24 時間後には 90 ± 34 ng/mL 減少した。(参照 12)

(4) 薬物動態試験 (牛)

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

投与約 8.9 時間後に平均ピーク血清中濃度である 7.3 ng/mL に達した。薬物濃度曲線下面積 (AUC) $_{0-\infty}$ は 287.0 ng · hr/mL、みかけの血清中半減期は約 22 時間であった。(参照 3)

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

投与約 1.2 時間後に平均ピーク血清中濃度である 4.9 ng/mL に達した。 $AUC_{0-\infty}$ は 72.6 ng · hr/mL、みかけの血清中半減期は約 15 時間であった。(参照 3)

(5) 薬物動態試験 (豚)

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

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

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

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

(6) 薬物動態試験 (ヒト) ①

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

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

(7) 薬物動態試験 (ヒト) ②

① 経口投与

a. 吸収

健康成人 (性別不明、10 名) にベタメタゾン (1.0 mg 又は 1.5 mg) を単回経口投与し、血清中のベタメタゾン濃度が RIA により測定された。

血清中ベタメタゾン濃度は 2 時間後に最高に達し、半減期は 180~220 分で漸減し、24 時間後には血清中から消失した。最高血清中濃度は 1.0 mg 投与時では 3.45±0.4 ng/mL、1.5 mg 投与時では 6.5±2.11 ng/mL であった。(参照 6、13)

健康成人 (性別不明、5 名) にベタメタゾン (0.6 mg) を経口投与し、血漿中のベタメタゾン濃度が測定された。ベタメタゾンの最高濃度到達時間は 2 時間、消失半減期 (T_{1/2}) は 8.1 時間であった。(参照 12)

b. 代謝

健康成人 2 名及び治療量のステロイドを投与中の喘息患者 5 名に [³H] 標識ベタメタゾン (標識位置不明) を経口投与したとき、尿中に主として未変化体、11-デヒドロ体、6β-水酸化体、20-ジヒドロ体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体並びに少量の 11-デヒドロ-20-ジヒドロ体及び 6β-水酸化-17-オキソ体の存在が確認された。尿中に排泄された総放射活性の約 70%がグルクロン酸抱合体、15~30%が非抱合体であった。

ベタメタゾンの一部は 6 位が代謝され 6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はチトクロム 3A4 (CYP3A4) である。(参照 6、10、12)

c. 排泄

健康成人 2 名及び治療量のステロイドを投与中の喘息患者 5 名に^[3H]標識ベタメタゾン (標識位置不明) を経口投与したところ、48 時間で総放射活性の約 70%が尿中に排泄された。(参照 6、10、12)

② 静脈内投与

a. 吸収

健康成人 (性別不明、8 名) にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム (ベタメタゾンとして 8 mg 相当) を単回静脈内投与し、血中のベタメタゾン濃度が RIA により測定された。血中ベタメタゾン濃度は、投与 1 時間後に 95.5 ± 12.5 ng/mL で、その後徐々に減少した。

健康成人 (性別不明、8 名) にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム (ベタメタゾンとして 8 mg 相当) を単回静脈内投与し、血中のベタメタゾン濃度が高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定された。ベタメタゾンの $T_{1/2}$ は 335 ± 51 分、 $AUC_{0-\infty}$ は 46.3 ± 8.6 mg·min/mL であった。(参照 7)

b. 排泄

健康成人 (性別不明、8 名) にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム (ベタメタゾンとして 8 mg 相当) を単回静脈内投与し、尿中のベタメタゾン濃度が HPLC により測定された。投与開始から 24 時間までの尿中にベタメタゾンとして投与量の $4.8 \pm 1.4\%$ が排泄された。(参照 7)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

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

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

EMEA は、RIA の感度が不十分であり、有効ではないとしている。(参照 3)

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

組織中濃度を表 1 に示した。(参照 3)

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

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

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

(2) 残留試験 (乳汁)

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

投与後の最初の搾乳では、乳汁中残留物は 0.0015~0.015 mg/L であった。投与後 7 回目の搾乳では、全検体で検出限界未満であった。

EMEA は、RIA の感度が不十分であり、有効ではないので、受け入れられないとしている。(参照 3)

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

最終投与後 4 回目の搾乳では、3 頭からの検体の乳汁中残留物は、検出限界未満であったが、残りの 5 頭からの検体の乳汁中残留物は、0.1~2.4 ng/g であった。最終投与後 7 回目の搾乳までに、7/8 頭からの検体の乳汁中残留物は検出限界未満となった。(参照 3)

(3) 残留試験 (豚)

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

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

EMEA は、RIA は有効ではないとしている。(参照 3)

豚（品種不明、雌雄各 6 頭）にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を 3 日間筋肉内投与（ベタメタゾンとして 0.038 mg/kg 体重/日に相当）し、最終投与 3、28 及び 42 日後の組織中ベタメタゾン濃度（雌雄各 2 頭/時点）が、LC-MS により測定された（検出限界：肝臓で 0.25 ng/g、その他の組織で 0.1 ng/g）。

最終投与 3 日後、1/4 例からの皮膚で 0.21 ng/g の残留がみられた。その他の全組織で検出限界未満であった。（参照 3）

（4）残留マーカーについて

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

ベタメタゾンのヒトにおける代謝経路は、デキサメタゾンを含む他の副腎皮質ホルモンと類似していた。デキサメタゾンの代謝は、ヒトと対象動物で同じ代謝経路をたどることが知られていた。総残留物減衰試験が行われていないことは、ヒトにおけるベタメタゾンの代謝が、デキサメタゾンに類似した経路をたどり、副腎皮質ステロイド活性を大きく減少させるという事実によって正当化された。したがって、親化合物であるベタメタゾンが残留マーカーとして提案された。（参照 3、14、15）

3. 遺伝毒性試験

ベタメタゾンの遺伝毒性試験結果を表 2 にまとめた。（参照 3、16、17、18）

表 2 ベタメタゾンの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	不明	陰性 (参照 3)
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> ヒスチジン要求性変異株 5 株	不明	陰性 (参照 16、17、 18)
	前進突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO 細胞) (<i>hprt</i> 座 位)	不明	陰性 (参照 3)
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞 (<i>Tk</i> 座位)	不明	陰性 (参照 16、17、 18)
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	不明	一部陽性 ^a (参照 3)

<i>in vivo</i>	小核試験	マウス（雌雄各 5 匹/群）	24 時間毎に 2 回、腹腔内投与、 0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	陰性 ^b (参照 3)
	小核試験	ラット骨髓細胞	不明	陰性 (参照 16、17、18)

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

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

in vitro の細菌及び哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験は全て陰性であった。*in vitro* の染色体異常試験において、一部陽性がみられたが、*in vivo* の小核試験では陰性の結果であり、食品安全委員会は、ベタメタゾンは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。

4. 急性毒性試験

各種化学形態のベタメタゾンを用いた急性毒性試験結果を表 3 にまとめた。(参照 3、16、19)

表 3 各種化学形態のベタメタゾンの半数致死量 (LD₅₀)

化学形態	動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	マウス	—	経口	>5,000
		—	皮下	78.1~154.5
		—	腹腔内	102.9~137.2
	ラット	—	経口	>5,000
		—	皮下	>4,000
		—	腹腔内	>4,000
ベタメタゾン吉草酸エステル	マウス	—	経口	>1,000
		雌雄	皮下	>2,488.0
	ラット	—	経口	>1,000
	イヌ	—	経口	>1,000
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	マウス	—	経口	>1,000
	ラット	—	経口	>1,000
	イヌ	—	経口	>1,000

— : 記載なし

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料³⁾>

マウス (系統及び匹数不明、雌雄) にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 13 週間経皮投与 (0、0.0033、0.01、0.0333 又は 0.1 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

0.01 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられた。0.0333 mg/kg 体重/日以上投与群では毛の成長抑制、ヘマトクリット値、ヘモグロビン (血色素) 量及び赤血球数の増加、好中球数及び単球数の増加、脾臓及び胸腺重量の低下、脾臓の小型化、赤脾随の細胞充実性低下並びに胸腺髄質の細胞充実性の低下が、0.1 mg/kg 体重/日投与群ではリンパ球数の低下、胸腺の小型化、白脾随の細胞充実性の低下、髄外造血の低下、胸腺皮質の細胞充実性低下並びに涙腺のリンパ球凝集の頻度低下がみられた。

PMDA は、本試験の最大無毒性量 (NOAEL) を 0.0033 mg/kg と設定している。(参照 17)

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明、雌雄) にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 4 週間経口投与 (0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で体重増加抑制並びに摂餌量低下及び胸腺重量の低下がみられた。0.06 mg/kg 体重/日以上投与群では白血球数 (WBC)、リンパ球数及び好酸球数減少、脾臓重量低下並びに胸腺の細胞充実性低下が、0.2 mg/kg 体重/日投与群では下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇がみられた。

PMDA は、本試験の NOAEL を 0.02 mg/kg 未満と設定している。(参照 17)

食品安全委員会は、全投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び胸腺重量の低下がみられたことから、NOAEL を設定できず、本試験における LOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日 (ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして) と設定した。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明、雌雄) にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 13 週間経口投与 (0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

0.02 mg/kg 体重/日以上投与群では体重増加抑制並びに胸腺及び脾臓重量低下、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群では好酸球数減少が、0.2 mg/kg 体重/日投与群では WBC 及びリンパ球数減少、胸腺の小型化、胸腺皮質の萎縮、脾臓のリンパ球枯渇並びに下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇/過形成の頻度低下がみられた。

PMDA は、本試験の NOAEL を 0.02 mg/kg 未満と設定している。(参照 17)

食品安全委員会は、全投与群で体重増加抑制並びに胸腺及び脾臓重量低下がみられたことから、NOAEL を設定できず、本試験における LOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日 (ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして) と設定した。

³⁾ 経皮投与により実施されていることから、参考資料とした。

(4) 28日～9か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁴＞

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

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

EMEA は、本試験における NOEL を設定していない。（参照 3）

(5) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

ラット（Wistar 系、雌雄、匹数不明）にベタメタゾン吉草酸エステル（0.05～1.5 mg/kg 体重/日）を6か月間皮下投与し、亜急性毒性試験が実施された。

運動量減少、成長抑制、脱毛・粗毛、白血球数減少、リンパ球減少及び好中球増加、AST 及び ALT の上昇等の影響がみられた。0.5 mg/kg 体重/日以上投与群では死亡例がみられた。また、副腎及び脾臓の萎縮がみられ、高用量群の腸粘膜に出血斑及び壊死巣等がみられた。（参照 19）

(6) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁶＞

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

試験終了時、投与群の肝臓は、対照群と比較して3倍重く、グリコーゲンも3倍有していた。（参照 3）

(7) 6週間亜急性毒性試験（イヌ）

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

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

EMEA は、本試験における NOEL を設定していない。（参照 3）

食品安全委員会は、全投与群に筋消耗、中心性肥満、多飲症、リンパ球減少症、好酸球減少症、副腎及び胸腺の萎縮並びに肝臓の絶対重量の増加がみられたことから、NOAEL を設定できず、本試験における LOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日（ベタメタゾン吉草酸エステルとして）と設定した。

⁴ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁵ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

⁶ 筋肉内投与により実施されていることから、参考資料とした。

(8) 12 か月間反復投与毒性試験 (サル) <参考資料⁷⁾>

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

体重増加抑制、リンパ球減少症、好酸球減少症、肝毒性並びに副腎及びリンパ節組織の萎縮がみられた。

EMEA は、簡単な要約しか得られず結論が記載されていなかったため、本試験における NOEL を設定していない。(参照 3)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 104 週間発がん性試験 (マウス) <参考資料⁸⁾>

マウス (CD-1 系、雌雄、匹数不明) にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを背部に塗布 (0、0.001 並びに 0.0033(雌雄)又は 0.01(雄)並びに 0.0066(雌) mg/kg 体重/日) し、104 週間発がん性試験が実施された。

生存率及び腫瘍発生率に投与による影響はみられなかった。

0.0033 mg/kg 体重/日以上投与群で不規則呼吸がみられ、0.01 (雄)又は 0.0066 (雌) mg/kg 体重/日以上投与群では体重増加抑制、削瘦、体温低下、発毛速度低下並びに皮膚の菲薄化及び紅斑がみられた。

病理学的検査では、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変はみられなかった。(参照 16、17、18)

(2) 24 か月間発がん性試験 (マウス) <参考資料⁹⁾>

マウス (CD-1 系、雌雄、匹数不明) にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 24 か月間局所 (経皮) 投与 (0、1.3 並びに 4.2(雌雄)又は 12.9(雄)並びに 8.5(雌) µg/kg 体重/日、最大 39(雄)又は 26(雌) µg/m²/日に相当) したとき、対照と比較して腫瘍発生率に有意な変化はみられなかった。(参照 18)

(3) 104 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄、匹数不明) にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを強制経口投与 (0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日) し、104 週間発がん性試験が実施された。

生存率及び腫瘍発生率に投与による影響はみられなかった。

全投与群で脱毛の頻度が増加し、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群では体重増加抑制がみられた。全投与群で WBC の減少がみられた。

病理学的検査では、非腫瘍性病変として、全投与群で肺の蒼白領域及び点状出血の増加並びに腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加がみられた。0.06 mg/kg 体重/日以上投与群では副腎の空胞化を伴う限局性皮質肥大の減少がみられた。(参照 11、17、18)

⁷⁾ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁸⁾ 塗布投与により実施されていることから、参考資料とした。

⁹⁾ 経皮投与により実施されていることから、参考資料とした。

食品安全委員会は、全投与群で脱毛、WBC 減少及び腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加がみられたことから、NOAEL を設定できず、本試験における LOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。発がん性はみられなかった。

（４）24 か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料¹⁰＞

ラット（SD 系、雌雄、匹数不明）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 24 か月間強制経口投与（0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日）したとき、対照群と比較して腫瘍発生率に有意な変化はみられなかった。（参照 18）

（５）ベタメタゾンの発がん性について

EMEA は、ベタメタゾンの化学構造には、発がん性に注意を払うべき部分構造は含まれないとしている。プレドニゾン及びその前駆体であるプレドニゾンの公表データ、ラット（0.00005、0.0002 又は 0.001 mg/kg 体重/日、強制経口投与）及びマウス（0.0001、0.0006 又は 0.003 mg/kg 体重/日、投与経路不明）を用いたトリアムシノロンの発がん性試験の概要によれば、発がん性の証拠はないとされている。ヒトの疫学研究では、数種のグルココルチコイドを投与した後に、発がん率の増加は認められていないと報告している。

EMEA は、ヒトのデータの質は乏しいが、ベタメタゾンは発がん性を有しないと考察している。（参照 3）

また、ベタメタゾンは、長年にわたりヒト用医薬品として使用されている。発がん性については、ラットを用いた経口投与試験及び参考資料ではあるがマウスを用いた経皮投与試験が実施され、腫瘍発生率に投与による影響はみられなかったとされている。（参照 6、7、8、9、13、16、17、18）さらに、ヒト用医薬品の使用実績における副作用として、ベタメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生についての報告はない。

食品安全委員会は、遺伝毒性試験[II. 3.]が陰性の結果であること、参考資料が含まれるが発がん性試験[II. 6.]において腫瘍発生率への影響がみられないこと及びベタメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、EMEA の判断を支持し、ベタメタゾンは発がん性を示す可能性は低いと判断した。

7. 生殖発生毒性試験

（１）交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）①

① 雄の生殖能に関する試験

ラット（系統及び匹数不明、雄）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを交配前 10 週間及び交配期間中に経口投与（0、0.02、0.06 又は 0.2 mg/kg 体重/日）し、無投与の雌と交配して、雄の生殖能に対する影響が検討された。

一般毒性については、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制並びに脾臓及び胸腺の萎縮がみられた。

¹⁰ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

精巣及び精巣上体の病理組織学的検査では、投与に関連する所見はみられなかった。生殖能パラメーターに投与による影響はみられなかった。

PMDA は、本試験における雄の生殖能に関する NOAEL を 0.2 mg/kg と設定している。(参照 16、17)

食品安全委員会は、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制並びに脾臓及び胸腺の萎縮がみられたことから、本試験における NOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日 (ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして) と設定した。雄の生殖能については投与による影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 0.2 mg/kg 体重/日 (ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして) と設定した。

② 雌の生殖能及び初期胚発生に関する試験

ラット (SD 系、雌、匹数不明) にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを交配前 14 日から妊娠 6 日まで強制経口投与 (0、0.1、0.3 又は 1 mg/kg 体重/日) し、無投与の雄と交配して、雌の生殖能及び初期胚発生に対する影響が検討された。妊娠 13 日に剖検し、子宮内検査を行い黄体数、着床数及び生存胎児数が調べられた。

一般毒性については、全投与群で体重増加抑制及び胸腺重量の低下がみられた。

生殖能及び初期胚発生については、投与による影響はみられなかった。

PMDA は、本試験における NOAEL を、一般毒性について 0.1 mg/kg 体重/日未満と、雌の生殖能及び初期胚発生について 1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 16、17)

食品安全委員会は、全投与群の雌で体重増加抑制及び胸腺重量の低下がみられたことから、一般毒性に対する NOAEL を設定できず、本試験における LOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日 (ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして) と設定した。雌の生殖能及び初期胚発生については投与による影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 1 mg/kg 体重/日 (ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして) と設定した。

(2) 交配前及び妊娠初期投与試験 (ラット) ② <参考資料¹¹⁾>

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

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

EMA は、0.1 mg/kg 体重/日投与群において胸腺重量の減少がみられたことから、雌雄の NOEL を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

¹¹⁾ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

(3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）①

妊娠ラット（SD系、匹数不明¹²⁾）にベタメタゾンジプロピオン酸エステルを妊娠6日から授乳20日まで強制経口投与（0、0.1、0.3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。毒性所見を表4にまとめた。

出生児（F1）では、離乳後の学習能力、聴覚機能、生殖能等への影響はみられなかった。

PMDAは、本試験におけるNOAELを、母動物について0.1 mg/kg 体重/日未満と、出生児（F1）について0.1 mg/kg 体重/日未満（離乳前）及び1 mg/kg 体重/日未満（離乳後）と設定している。（参照16、17）

食品安全委員会は、全投与群の母動物に摂餌量の低下、妊娠期間の延長並びに脾臓及び胸腺の重量低下がみられ、全投与群の出生児に4日生存率及び累積生存指数の低下がみられたことから、NOAELを設定できず、母動物及び出生児に対するLOAELをいずれも0.1 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）と設定した。

表4 周産期及び授乳期投与試験（ラット）①における毒性所見

投与群	母動物	出生児
1 mg/kg 体重/日	・死亡（2/22例）	・母動物2例（死亡例）の全同腹児が死亡（それぞれ授乳1日及び3日まで） ・立ち直り反射を示す出生児の割合低下
0.3 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制、体重減少	・活動量低下 ・体重低下（授乳1日、14日齢及び21日齢） ・眼瞼開裂の割合上昇（授乳15日）
0.1 mg/kg 体重/日以上	・授乳期間中の摂餌量低下 ・妊娠期間延長 ・脾臓及び胸腺の絶対及び相対重量低下	・4日生存率及び累積生存指数の低下 ・哺育率低下傾向（胃内にミルクの無い出生児数増加）

(4) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）② <参考資料¹³⁾>

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

0.4 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制がみられ、生存児数が有意に減少した。児動物の体重増加量並びに発達及び受胎能に投与による影響はみられなか

¹²⁾ 1 mg/kg 体重/日投与群における授乳期間中の死亡が22例中2例と記載されていることから、22匹/群程度と推察される。

¹³⁾ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

った。

EMEA は、本試験における NOEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

(5) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁴>

マウスにベタメタゾンを様々な妊娠期間に皮下投与 (0.1~10 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が 2 試験実施されたが、試験設計が不十分であることから NOEL に関する結論は記載できなかった。また、そのうちの 1 つの試験において、0.1 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の胎児のそれぞれ 85 及び 71% で口蓋裂がみられた。(参照 3)

(6) 発生毒性試験 (ラット) ① <参考資料¹⁵>

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

(7) 発生毒性試験 (ラット) ② <参考資料¹⁶>

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

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

さらに、母動物 10 例/群で同腹児数を調整して (litter down)、離乳まで児動物を哺育させた。0.4 及び 3.2 mg/kg 体重/日投与群において、児動物の体重及び生存率は悪影響を受けたが、発達及び行動には投与による影響はみられなかった。また、児動物の受胎能に投与による影響はみられなかった。

EMEA は、催奇形性に対する NOEL を 0.4 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ① <参考資料¹⁷>

妊娠ウサギ (日本白色種、匹数不明) にベタメタゾン吉草酸エステルを妊娠 7~18 日に塗布投与 (0.125 又は 0.625 mg/kg 体重/日) したところ、胎児生存率の低下及び口蓋裂が観察された。(参照 19)

¹⁴ 試験の詳細が不明である、あるいは皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹⁵ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹⁶ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹⁷ 塗布投与により実施されていることから、参考資料とした。

(9) 発生毒性試験（ウサギ）〈参考資料¹⁸〉

ウサギを用いた非経口投与による催奇形性試験が4試験実施された。そのうち2試験は、投与群の動物数が不十分であり、概報のみであった。2試験とも口蓋裂を有する胎児が観察されたが、NOELは設定されなかった。3試験目は、投与群の動物数が示されておらず、肉眼的所見及び軟組織異常の詳細は確認できなかった。4試験目は、試験群が詳細に示され、結果は以下のとおりであった。

妊娠ウサギ（日本白色種、17匹）にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを皮下投与（ベタメタゾンとして0、0.0001、0.001、0.003又は0.01 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠6～18日に行った。

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

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

一方、副腎皮質ホルモンであるベクロメタゾン（ベタメタゾンの9 α 位のFをClに置換したもの）を用いた試験では、ウサギにおいて、皮下投与が経口投与よりも生殖影響を検出するのにより鋭敏であることが示唆された。したがって、EMEAは、ベタメタゾンの経口投与におけるNOELは、皮下投与のNOELよりも高いと考えた。（参照3）

8. その他の試験

(1) 一般薬理試験

① ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを用いた試験

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が調べられた。結果を表5にまとめた。（参照17）

表5 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル的一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与 経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
中枢神経系	一般状態 (Irwin法試験) 及び体温	ラット (雄) (匹数不明)	経口	0、0.2、0.6、2	・0.6以上：立ち上がり回数減少 ・2：排尿回数減少、拘束に対するもがき反応増加 ・体温に影響なし
心血管系	血圧、心拍数、体温及び心電図	イヌ (雌雄) (匹数不明)	経口	0、0.2、0.6、2	・0.2及び2：心電図のQTc間隔の延長 ・血圧、心拍数、体温に影響なし

¹⁸ 非経口投与により実施されていることから、参考資料とした。

呼吸系	呼吸器パラメーター ¹⁹ （全身プレチスモグラフィ法試験）	ラット（雄） （匹数不明）	経口	0、0.2、0.6、2	投与による影響なし
-----	--	------------------	----	-------------	-----------

② ベタメタゾン吉草酸エステルを用いた試験

マウス、ラット等を用いて中枢神経系、呼吸器系、循環器系及び主要臓器に及ぼす影響及び各種ホルモン様作用が検討された。

結果を表6にまとめた。（参照19）

表6 ベタメタゾン吉草酸エステルの一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
中枢神経系	一般状態	マウス (10匹/群)	皮下	200、500	200:7日間連続投与で死亡1例
	睡眠増強作用	マウス (11~12匹/群)	皮下	200、1,000	チオペンタールナトリウム睡眠時間の延長なし
	鎮痛作用 (writhing法試験)	マウス (10匹/群)	皮下	100、200、500	筋緊張抑制(鎮痛効果)なし
	体温	ウサギ (3匹/群)	皮下	200、500	変化なし
	抗けいれん作用	マウス (10匹/群)	皮下	200、500	強直性伸展けいれんの消失作用なし。抗けいれん作用なし
	自発脳波	ウサギ (3~5匹/群)	皮下	100、200、500	著変なし
呼吸循環器系	呼吸運動、頸動脈圧、頸動脈血流量及び血圧	ウサギ (3匹/群)	静脈内	10	<ul style="list-style-type: none"> 軽度血圧下降(−20~30mmHg) 呼吸運動抑制(1例)又は抑制傾向(他の例) 血流量及び心電図に影響なし
自立神経系	摘出腸管	ウサギ (4匹/群)	<i>in vitro</i>	5×10 ⁻⁶ ~(g/mL)	<ul style="list-style-type: none"> 10⁻⁵以下:アセチルコリン(10⁻⁶g/mL)収縮に影響なし 10⁻⁵:BaCl₂(10⁻⁴g/mL)収縮に対し抑制
				2×10 ⁻⁶ ~(g/mL)	<ul style="list-style-type: none"> 5×10⁻⁶以下:セロトニン(10⁻⁷g/mL)収縮に影響なし 5×10⁻⁶及び10⁻⁵:ヒスタミン(10⁻⁸g/mL)収縮の振幅減少傾向

¹⁹ 呼吸数、最大吸気・呼気流量、吸気・呼気時間、気道抵抗、1回換気量及び分時換気量

	摘出子宮収縮	非妊娠ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、3×10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、3×10 ⁻⁵ 、5×10 ⁻⁵ (g/mL)	<ul style="list-style-type: none"> ・5×10⁻⁵：自発運動抑制 ・3×10⁻⁵以上：オキシトシン (10⁻⁴ U/mL) 収縮に対し抑制傾向、セロトニン (10⁻⁶ g/mL) 最大収縮に対し抑制
		妊娠ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、3×10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、3×10 ⁻⁵ 、5×10 ⁻⁵ (g/mL)	<ul style="list-style-type: none"> ・10⁻⁶：自発運動抑制傾向 (1例) ・3×10⁻⁶以上：自発運動抑制 ・10⁻⁵以上：オキシトシン (10⁻⁴ U/mL) 収縮に対し抑制傾向、3×10⁻⁵で収縮増強 (1例)
	生体子宮運動	非妊娠ウサギ (7匹/群)	静脈内	5	抑制 (2例)、増強 (1例)
		妊娠ウサギ (3匹/群)	静脈内	5	抑制傾向 (1例)
ホルモン様作用	男性ホルモン及び蛋白同化ホルモン作用	ラット (3匹/群)	皮下	200	なし
	卵胞ホルモン作用	マウス (12匹/群)	皮下	200	子宮重量減少
	黄体ホルモン作用	ウサギ (3匹/群)	皮下	10	子宮内膜増殖作用あり
その他	表面麻酔作用	モルモット (3匹/群)	皮内	0.25%	なし
	胃液分泌	ラット (3匹/群)	皮下	200、500	<ul style="list-style-type: none"> ・200以上：胃液量、胃酸分泌量低下 ・500：ペプシン活性低下
	胆汁分泌	ラット (3匹/群)	皮下	30、100	変化なし (投与4時間後まで)
	腎機能	ラット (4匹/群)	皮下	200	影響なし
	尿量、電解質	ラット (3匹/群)	皮下	200	影響なし
	肝機能	ウサギ (4匹/群)	皮下	100	インドシアニングリーン (ICG) 試験で影響あり
	肝グリコーゲン蓄積作用	マウス (10匹/群)	皮下	200	肝グリコーゲン増加
	血液凝固	ラット (3匹/群)	皮下	200	プロトロンビンテストで影響あり

(2) 免疫毒性試験

他のグルココルチコイドと同様に、ベタメタゾンは免疫抑制作用を有する。デキサメタゾン及びベタメタゾンのナチュラルキラー細胞への細胞毒性を比較したところ、両物質の50%発育阻止濃度(MIC₅₀)は、それぞれ 5×10^{-6} 及び 4×10^{-6} mg/mLであった。(参照3)

(3) チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性について

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

EMEAは、薬理的NOELを0.004 mg/kg 体重と設定している。(参照3)

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

9. 薬理作用について

コルチゾールの各薬理作用に対する代表的コルチコステロイドの力価の換算値を表7に示した。(参照5)

表7 代表的コルチコステロイドの相対力価と等価の用量

化合物	グルココルチコイド等価の用量(mg) ^a	抗炎症力価	Na ⁺ 貯留力価	作用持続 ^b
コルチゾール	20	1	1	S
コルチゾン	25	0.8	0.8	S
プレドニゾン	5	4	0.8	I
プレドニゾン	5	4	0.8	I
メチルプレドニゾン	4	5	0.5	I
デキサメタゾン	0.75	25	0	L
ベタメタゾン	0.75	25	0	L

a: グルココルチコイド(グルコース代謝に対する作用、すなわち肝臓のグリコーゲン蓄積と糖新生)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時間の半減期)、I: 中間時間(12~36時間の半減期)、L: 長時間(36~72時間の半減期)

10. ヒトにおける知見

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

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

ベタメタゾン製剤は通常、十分に忍容性があるが、免疫系を抑制することで感染症患者の感受性を高める。ベタメタゾンは、胎児の口蓋裂及び子宮内成長遅滞の危険があるため、妊娠中は禁忌とされている。しかし、胎児の臓器及び組織の成熟を促進するとともに、周産期の死亡率を減らすために、早期分娩する場合は、出産前投与が用いられる。このケースについて 12 歳までの子供を対象とした疫学研究では、悪影響はみられなかった。(参照 3)

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

11. デキサメタゾンについて

食品安全委員会は、2017 年にベタメタゾンの立体異性体であるデキサメタゾンについて食品健康影響評価を実施している。

デキサメタゾンの投与による影響は、WBC の減少、胸腺及び脾臓の退縮、副腎重量の減少等であり、デキサメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験における WBC の減少であり、NOAEL は 1 µg/kg 体重/日 (0.001 mg/kg 体重/日) であった。この NOAEL 1 µg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 µg/kg 体重/日 (0.00001 mg/kg 体重/日) と設定している。(参照 20)

III. 国際機関等における評価

1. EMEA の評価

EMEA は、1999 年にベタメタゾンを経験している。

EMEA は、ラットにおける肝臓の TAT 活性の誘導から設定されたベタメタゾンの薬理学的 NOEL (0.004 mg/kg 体重) から ADI を導き出し、薬理学的 ADI を 0.00004 mg/kg 体重/日とした。しかし、ベタメタゾン及びデキサメタゾンの化学構造は、16 位メチル基の立体構造を除き同じである。ベタメタゾンはステロイド部位の平面の上に 16 位メチル基が位置する 16β-エピマーであるのに対し、デキサメタゾンは平面の下に位置する 16α-エピマーである。2 つの物質の毒性学的特性は極めて類似しておりグルココルチコイド活性は等価である。したがって、ベタメタゾンの ADI は、1997 年に設定したデキサメタゾンの ADI (0.000015 mg/kg 体重/日) と同じであるべきだと考え、EMEA はベタメタゾンの ADI を 0.000015 mg/kg 体重/日 (0.015 µg/kg 体重/日) と設定した。
(参照 3)

IV. 食品健康影響評価

ヒトの薬物動態試験の結果から、ベタメタゾンの経口投与時のバイオアベイラビリティは、少なくとも70%であると推測された。また、未変化体及び代謝物が主に尿中から排泄され、尿中に排泄された総放射活性の約70%がグルクロン酸抱合体であった。

牛を用いたベタメタゾンの筋肉内投与による残留試験の結果から、肝臓で一部残留がみられたものの、投与8日後では、組織中の残留はほとんど検出限界（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ3.4、2.3、3.9及び4.4 ng/g）未満であった。また、投与後7回目の搾乳では、乳汁中の残留は検出限界（1.6 ng/mL）未満であった。

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

各種毒性試験結果から、ベタメタゾンの投与による影響は、体重増加抑制並びに胸腺及び脾臓の萎縮等であり、ベタメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。

発がん性試験の結果では、ラットを用いた104週間強制経口投与発がん性試験及び参考資料ではあるがマウスを用いた104週間経皮投与発がん性試験において、腫瘍発生率に投与の影響は見られず、発がん性はみられなかったこと等から、ベタメタゾンが発がん性を示す可能性は低いと考えた。

マウス、ラット又はウサギの発生毒性試験において、奇形や口蓋裂が認められたが、これはベタメタゾンのグルココルチコイド活性によるものと考えられた。ウサギの皮下投与では0.003 mg/kg 体重/日以下では認められておらず、経口投与におけるNOELは、皮下投与のNOELより高いと考えられている。

ベタメタゾンの各種毒性試験の結果から得られた最小のNOAELはラットを用いた雄の生殖能に関する試験における0.02 mg/kg 体重/日（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）であった。しかし、ラットを用いた4週間亜急性毒性試験及び104週間発がん性試験で、0.02 mg/kg 体重/日の投与で体重増加抑制、摂餌量低下胸腺重量の低下等の影響がみられていることから、ADIの設定に用いることは適切ではないと判断した。

ベタメタゾンをラットに投与した際の薬理作用としての肝臓中TAT活性の増加を基に、NOELとして0.004 mg/kg 体重が得られたが、食品安全委員会は、TAT活性はグルココルチコイドに反応して上昇する生理作用であり、毒性所見との関連性が明確でないため、TAT活性からADIを求めることは適切ではないと判断した。

ベタメタゾンは立体異性体であるデキサメタゾンと、毒性学的特性が非常に類似しており、グルココルチコイド活性が等価であることから、食品安全委員会は、ベタメタゾンのADIの設定に当たってはデキサメタゾンのADIを適用することが適当であると考えた。2017年の食品安全委員会の評価では、デキサメタゾンの投与による影響は、グルココルチコイド作用に基づくもので、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験におけるNOAELは0.001 mg/kg 体重/日であった。このNOAELからADIを0.01 µg/kg 体重/

日 (0.00001 mg/kg 体重/日) と設定している。

以上から、ベタメタゾンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適切と考えられる。

ADI 0.01 µg/kg 体重/日

ばく露量については、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8 EMEA及び食品安全委員会における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	食品安全委員会
ラット	4週間亜急性	0、0.02、0.06、0.2 (経口) ^a		0.02 (LOAEL) 体重増加抑制並びに摂餌量低下及び胸腺重量の低下
	13週間亜急性	0、0.02、0.06、0.2 (経口) ^a		0.02 (LOAEL) 体重増加抑制並びに胸腺及び脾臓重量の低下
	28日～9か月亜急性	0、0.024～3 (経口) 0、0.24～30 (経口) ^c	—	—
	104週間発がん性	0、0.02、0.06、0.2 (経口) ^a		0.02 (LOAEL) 脱毛、WBC低下及び腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加
	交配前及び妊娠初期投与①	雄：0、0.02、0.06、0.2 (経口) ^a 雌：0、0.1、0.3、1 (経口) ^a		雄：0.02 (NOAEL) 体重増加抑制並びに脾臓及び胸腺の委縮 雄の生殖能：0.2 (NOAEL) 投与による影響なし 雌：0.1 (LOAEL) 体重増加抑制及び胸腺重量の低下 雌の生殖能及び初期胚発生：1 (NOAEL) 投与による影響なし
	交配前及び妊娠初期投与②	0、0.01、0.1、1 (皮下) ^d	0.01 ^d (NOEL)	—
	周産期及び授乳期投与①	0、0.1、0.3、1 (経口) ^a		母動物及び出生時：0.1 (LOAEL)
	周産期及び授乳期投与②	0、0.004、0.04、0.4 (皮下) ^d	0.04 ^d (NOEL)	—

	発生毒性②	0、0.05、0.4、3.2 (皮下) ^d	催奇形性：0.4 ^d (NOEL)	—
	薬理学的活性	投与量不明 (経口)	0.004 (NOEL) 肝臓の TAT 活性	0.004 (NOEL) 肝臓の TAT 活性
イヌ	6 週間亜急性毒性	1 (経口) 0、0.5、1、2 (経口) ^c	—	0.5 ^c (LOAEL)
サル	12 か月反復投与毒性	0、0.2、0.4、0.8、2 (経口) ^c	—	—
ウサギ	発生毒性	0、0.0001、0.001、0.003、 0.01 (皮下) ^d	催奇形性及び胎児毒性： 0.003 ^d (NOEL)	—
ADI 設定根拠			デキサメタゾンの ADI を適用	デキサメタゾンの ADI を適用
ADI 設定根拠資料			TAT 活性	ラットを用いた内分泌毒性試験 (デキサメタゾン)
ADI (mg/kg 体重/日)			0.000015	0.00001

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

a：ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして

b：ベクロメタゾンとして

c：ベタメタゾン吉草酸エステルとして

d：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルとして

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICG	インドシアニングリーン
LD ₅₀	半数致死量
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析法
LOAEL	最小毒性量
MIC ₅₀	50 %発育阻止濃度
NOAEL	最大無毒性量
NOEL	最大無作用量
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
RIA	放射免疫測定法、ラジオイムノアッセイ
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
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日付け厚生労働省告示第499号）
2. Merck Index, 15th Ed. 2013.
3. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products “BETAMETHASONE” Summary Report. EMEA/MRL/605/99-FINAL, June 1999.
4. 第十七改正日本薬局方解説書、廣川書店、2016年。
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。
6. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン[®]錠 0.5 mg リンデロン[®]散 0.1% リンデロン[®]シロップ 0.01%, 2015年3月改訂（第17版）
7. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン[®]注 2 mg (0.4%) リンデロン[®]注 4 mg (0.4%) , 2015年3月改訂（第13版）
8. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 リンデロン[®]-V 軟膏 0.12% リンデロン[®]-V クリーム 0.12%, 2013年2月改訂（第8版）
9. 協和発酵キリン株式会社：医薬品添付文書 ドボベット[®]軟膏カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤, 2014年9月作成（第1版）
10. シオノギ製薬株式会社：医薬品添付文書 ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 リンデロン[®]-VG 軟膏 0.12%, ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩クリーム リンデロン[®]-VG クリーム 0.12%, 2013年2月改訂（第10版）
11. 高田製薬株式会社：医薬品添付文書, セレスタミン[®]配合錠 セレスタミン[®]配合シロップ ベタメタゾン・*d*クロロフェニラミンマレイン酸塩配合剤, 2016年11月改訂（第14版）
12. 高田製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム セレスタミン[®]配合錠 セレスタミン[®]配合シロップ ベタメタゾン・*d*クロロフェニラミンマレイン酸塩配合剤, 2016年11月作成（第8版）
13. シオノギ製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム リンデロン[®]錠 0.5 mg リンデロン[®]散 0.1% リンデロン[®]シロップ 0.01%, 2015年4月改訂（第15版）
14. MAUREEN J.RICE,J.MICHAEL TREDGER,JAGADISH CHAKRABORTY and DENNIS V.PARKE:The Metabolism of Dexamethasone in the Rat. BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTION, Feb 01, 1974, 3 (3) 408-410
15. ROBIN S. JONES,J.MICHAEL TREDGER,JAGADISH CHAKRABORTY and DENNIS V.PARKE:The Biliary Excretion of Betamethasone in the Rat. BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTION, Jun 01, 1975, 3 (3) 408-410
16. 協和発酵キリン株式会社：医薬品インタビューフォーム ドボベット[®]軟膏カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤 2015年10月作成（第1版）

17. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：審査報告書 ドボベツト軟膏, 平成 26 年 5 月 9 日
18. レオ ファーマ株式会社：ドボベツト[®]軟膏に関する資料（公開版）平成 25 年
19. シオノギ製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 リンデロン[®]-VG 軟膏 0.12%, ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩クリーム リンデロン[®]-VG クリーム 0.12%, リンデロン[®]-VG ローション, 2016 年 9 月改訂（改訂第 12 版）
20. 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会：（案）動物用医薬品評価書デキサメタゾン