

令和 5 年 7 月 5 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 青山 博昭

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 2 年 3 月 17 日付け厚生労働省発生食 0317 第 1 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ヒドロコルチゾンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

(案)

動物用医薬品評価書

ヒドロコルチゾン

令和5年（2023年）7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	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見	3
1. 一般名及び構造	3
2. 用途	3
3. 使用目的	3
4. 海外評価状況及び提出された毒性試験の概要	3
II. 食品健康影響評価	3
表 1 海外評価状況	5
表 2 各毒性試験の概要	6
表 3 代表的グルココルチコイドの相対力価と等価の用量	7
表 4 過去の食品安全委員会のグルココルチコイド評価結果	8
・ 別紙：検査値等略称	9
・ 参照	10

〈審議の経緯〉

2020 年 3 月 17 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（厚生労働省発生食 0317 第 1 号）、関係資料の接受

2020 年 3 月 24 日 第 777 回食品安全委員会（要請事項説明）

2022 年 8 月 29 日 第 254 回動物用医薬品専門調査会

2022 年 10 月 25 日 第 877 回食品安全委員会（報告）

2022 年 10 月 26 日 から 2022 年 11 月 24 日まで 国民からの意見・情報の募集

2023 年 4 月 26 日 厚生労働省へ追加資料提出依頼

2023 年 5 月 11 日 厚生労働省より追加資料の提出（参照 9）

2023 年 6 月 16 日 第 263 回動物用医薬品専門調査会

2023 年 7 月 5 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

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2021 年 6 月 30 日まで)

佐藤 洋（委員長*）
山本 茂貴（委員長代理*）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

(2021 年 7 月 1 日から)

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

*：2018 年 7 月 2 日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2021 年 10 月 1 日から)

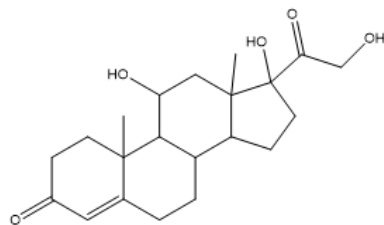
青山 博昭（座長）	桑村 充	内木 綾
石塚 真由美（座長代理）	島田 章則	中西 剛
青木 博史	島田 美樹	宮田 昌明
稲見 圭子	須永 藤子	山本 昌美
伊吹 裕子	寺岡 宏樹	

I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

1. 一般名及び構造

一般名：ヒドロコルチゾン

<構造>



2. 用途

動物用医薬品

3. 使用目的

ステロイド系消炎剤

4. 海外評価状況及び提出された毒性試験の概要

表 1、表 2 参照

II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照 1）が設定されているヒドロコルチゾンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定）の 2（2）①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照 2～10）を用いて行った。

ヒドロコルチゾンはこれまで EMEA で評価が行われており（表 1）、遺伝毒性はないと判断されている。また、EMEA は、ADI を設定する根拠とし得る薬理学的及び毒性学的 NOAEL 等を設定できないことから ADI を設定していないが、生体内に存在する物質であること及び使用方法を鑑み、MRL の設定は不要としている。以上を考慮し、遺伝毒性以外については、食品安全委員会にて、現行のリスク管理の状況を踏まえた評価を行うこととした。

各種毒性試験（表 2）の結果から、最も低い LOAEL は、ラットを用いた 7 日間亜急性毒性試験でみられた 1 mg/kg 体重/日であった。

現行のリスク管理における体重（1 kg）当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大

と試算された幼小児で 0.00016 mg/kg 体重/日¹（参照 9）と算定されている。

したがって、ヒドロコルチゾンの体重（1 kg）当たり及び 1 日当たりの推定摂取量と LOAEL との比較による MOE は約 6,000 であり、POD が LOAEL であること、評価に用いた資料には慢性毒性試験、発がん性試験及び生殖発生毒性試験が不足していることを考慮しても、LOAEL と現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。

なお、ヒドロコルチゾンは生体内で分泌され、1 人当たり及び 1 日当たり 15～25 mg/人/日分泌される（参照 10）。一方、現行のリスク管理における 1 人当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大とされる高齢者においても、0.0039 mg/人/日¹（参照 9）であり、生体におけるヒドロコルチゾンの分泌量の 1/6,400～1/3,800 であることから、食品由来のヒドロコルチゾンが生体に与える影響は小さいと考えられる。

また、ヒドロコルチゾンの最小毒性量でみられた所見である副腎重量の減少及び胸腺の退縮は、グルココルチコイドの典型的な作用に基づくものである。食品安全委員会は動物用医薬品として使用されるグルココルチコイドの評価を行ってきたところ（表 4、参照 12～15）であるが、これらのグルココルチコイドの最小毒性量でも同様にグルココルチコイドの作用に基づく所見がみられている。このことから、代表的グルココルチコイドの薬理作用の相対力価（表 3、参照 11）をもとに、すでに食品安全委員会として評価を行った各グルココルチコイドの ADI をヒドロコルチゾンに換算した結果、本成分の体重（1 kg）当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は最大と試算された幼小児においても、これら既評価成分の換算した ADI を超過しなかった。

これらのことから、本成分は、評価の考え方の 3（3）①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

¹ 平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書及び平成 25 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費報告書をもとにした EDI（Estimated Daily Intake：推定 1 日摂取量）による。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	評価結果
EMEA (1998)	遺伝毒性試験において陽性との報告があるものの、一つの報告のみであること、その報告では使用した試験物質の純度の情報がないこと、他の合成コルチコステロイドの結果と矛盾することから、遺伝毒性はないとしている。 ADI を設定する根拠とし得る薬理学的及び毒性学的 NOAEL 等を設定できないことから、ADI を設定していない。 生体内に存在する物質であること、眼への局所的製剤として使用され食品への残留が予想されないこと、症状を呈する動物の治療に限り使用されること、使用直後に食用に供されることがないことから、MRL の設定は不要としている（参照 3）。
EMEA (2007) ^a	5 種の変異原性試験の結果、ヒト末梢血リンパ球において遺伝毒性を認めなかった（参照 4）。
EMEA (2008) ^a	GLP に従って実施された <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> の変異原性試験、染色体異常試験、小核試験の結果、遺伝毒性を認めなかった（参照 5）。

a：ヒドロコルチゾンアセポネート（CAS：74050-20-7）の評価であるが、これは生体内でヒドロコルチゾンに代謝される（参照 8）

表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)	参照
マウス	急性毒性試験	強制経口投与 ^a	LD ₅₀ >1,000 mg/kg 体重 ヒドロコルチゾンとして LD ₅₀ >787 mg/kg 体重	参照 5
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =5,000 mg/kg 体重	参照 6
ラット	急性毒性試験	強制経口投与 ^a	LD ₅₀ >1,000 mg/kg 体重 ヒドロコルチゾンとして LD ₅₀ >787 mg/kg 体重	参照 5
	急性毒性試験	強制経口投与 ^a	LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重 ヒドロコルチゾンとして LD ₅₀ >1,574 mg/kg 体重	参照 4
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	参照 7
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =5,000 mg/kg 体重	参照 6
	7日間亜急性毒性試験	0、1、2 (経口投与)	1(LOAEL) 副腎重量減少、胸腺退縮 ^b	参照 7
イヌ	急性毒性試験	強制経口投与 ^a	LD ₅₀ >8,000 mg/kg 体重 ヒドロコルチゾンとして LD ₅₀ >6,295 mg/kg 体重	参照 5
POD (mg/kg 体重/日)			1	
POD 根拠資料			ラット 7日間亜急性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日))			6,250 (1/0.00016)	

a：ヒドロコルチゾンアセポネート（CAS：74050-20-7、分子量：460.6）での試験。

b：副腎重量の減少及び胸腺の退縮はグルココルチコイド作用に基づくものであった。

表3 代表的グルココルチコイドの薬理作用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
ヒドロコルチゾン（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
デキサメタゾン	0.75	25	0	L
ベタメタゾン	0.75	25	0	L
メチルプレドニゾン	4	5	0.5	I

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）

表 4 過去の食品安全委員会におけるグルココルチコイドの評価結果

化合物	ADI (相対力価 によるヒド ロコルチゾ ン換算 値)(mg/kg 体重/日)	ADI 設定の根拠とした試験 無毒性量等(mg/kg 体重/日) 最小毒性量でみられた所見	安全係数 係数を 追加した場合その理由
プレドニゾン	0.00025 (0.001)	マウス 18 か月間発がん性試験 0.25(LOAEL、雄) (雌では NOAEL 0.5) 副腎皮質の萎縮及び変性	1,000 ① LOAEL であり、雄にグルコ コルチコイド作用に基づく影 響が明確にみられている。 ② 雌では NOAEL が得られてい る。 ③ グルココルチコイドは生体内 に一定の濃度で存在してお り、内因性グルココルチコイ ドと外因性グルココルチコイ ドの活性の差を考慮しても 10 を超えた追加の係数は不要。
デキサメタゾン	0.00001 (0.00027)	ラット内分泌に関する試験 0.001(雌) 白血球の減少	100
ベタメタゾン	0.00001 (0.00027)	デキサメタゾンの ADI を適用 (毒性学特性が非常に類似して おり、両成分のグルココルチコ イド活性が等価であるため)	100
メチルプレドニゾン	0.0003 (0.0015)	ラット 63 日間亜急性毒性試験 0.3(LOAEL) 脾臓重量減少	1,000 ① LOAEL を用いる。 ② ADI 設定の根拠とした試験の 動物数が足りない。 ③ 経口投与による慢性毒性試験 の結果がない。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
EMA	欧州医薬品審査庁：European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2009年にEMAに改称）
GLP	優良試験所基準：Good Laboratory Practice
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose 50%
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed-Adverse-Effect Level
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
MRL	最大残留基準値：Maximum Residue Limit
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	出発点：Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日、厚生省告示第 370 号）
2. 厚生労働省 ヒドロコルチゾンに関する資料
3. CVMP Hydrocortisone Summary Report 1998
4. CVMP meeting archive Cortavance EPAR Scientific Discussion 20070131
5. CVMP meeting archive Easotic EPAR Scientific Discussion 20081128
6. Material Safety Data Sheet, Oxytetracycline Hydrochloride and Hydrocortisone Ointment, Pfizer, 2011
7. ファイザー株式会社 Hydrocortisone 1999（非公開）
8. ビルバック社 コルタバンス
9. 厚生労働省 ヒドロコルチゾンの推定摂取量（令和 5 年 5 月 11 日）
10. 杉本恒明、小俣政男、水野美邦 総編集、内科学、第 8 版、IV
11. グッドマン・ギルマン 薬理書、第 V 編 ホルモン・ホルモン拮抗薬
12. 食品安全委員会 動物用医薬品評価書 プレドニゾロン 2016 年
13. 食品安全委員会 動物用医薬品評価書 デキサメタゾン 2017 年
14. 食品安全委員会 動物用医薬品評価書 ベタメタゾン 2017 年
15. 食品安全委員会 動物用医薬品評価書 メチルプレドニゾロン 2016 年

ヒドロコルチゾンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年10月26日～令和4年11月24日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. 頂いた意見・情報及び動物用医薬品専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	動物用医薬品専門調査会の回答
1	「ヒドロコルチゾンの体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量とLOAELとの比較によるMOEは5,000」であるということで、「慢性毒性試験、発がん性試験及び生殖毒性試験が不足している」にも関わらず、「食品健康影響は無視できる程度」としているが、やはり、不足している試験を確認してから、判断すべき。	食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。 本成分については、「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定）に基づき評価を行ったものです。 この評価方法は、特定の成分に関し、ADIの適切な算定に必要なかつ十分な資料が不足している場合であっても、評価対象物質が遺伝毒性発がん物質ではなく、閾値を設定することが可能であることを確認するとともに、現行の暫定基準に基づく推定摂取量と毒性情報等を比較することで、現在実施されているリスク管理の妥当性について評価をすることができする方法です。 今回本成分は、EMEAにより遺伝毒性はないと判断されております。そして、推定摂取量とLOAELを比較したところ、MOEは約6,000でした。MOEは一般に、概ね100未満であると、リスク管理の低減対策を実施する必要性が高いと解釈されます。このことを踏まえると、ご指摘の情報が不足していても、MOEに十分な余裕があると判断したところです。 このため、本成分が家畜に使用され食品に残留する場合の、人の影響については、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えました。

		※MOE が 5,000 から約 6,000 に改正された経緯については、次項目参照。
2	ヒドロコルチゾンの現行のリスク管理をもとにした推定摂取量が、乳に設定された残留基準から TMDI (Theoretical Maximum Daily Intake : 理論最大 1 日摂取量) により算出されています。 しかし、審議結果 (案) にもあるように、ヒドロコルチゾンは生体内に存在する物質で、乳以外の畜水産食品から検出されたという報告があります。 このことから、推定摂取量には、畜水産食品に天然に含まれる量も考慮する必要があるのではないのでしょうか。 参考資料 魚類からのヒドロコルチゾン検出事例について 静岡市環境保健研究所年報 第 26 号 平成 22 年度版	ご指摘を踏まえ、厚生労働省より追加で提出された、畜水産食品に天然に含まれる量を考慮した推定摂取量 (※) を用いて MOE を再計算し、評価書を別紙のとおり修正しました。結果は以下のとおりです。 体重 (1 kg) 当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児で 0.00016 mg/kg 体重/日と算定されました。したがって、ヒドロコルチゾンの体重 (1 kg) 当たり及び 1 日当たりの推定摂取量と LOAEL との比較による MOE は約 6,000 であり、POD が LOAEL であること、評価に用いた資料には慢性毒性試験、発がん性試験及び生殖発生毒性試験が不足していることを考慮しても、LOAEL と現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断しました。このことから、本成分は、評価の考え方の 3 (3) ①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えました。 ※ 厚生労働省より追加で提出された推定摂取量は、推定 1 日摂取量 (EDI : Estimated Daily Intake) であり、実態調査の結果を用いて試算されております。乳からの摂取量は、輸入割合も考慮して試算されています。EDI は、実際の残留試験成績等に基づき試算されるため、最大残留基準値から推定する TMDI に比べ、より実態に即した推定値と考えられております。

※頂いたものをそのまま掲載しています。

動物用医薬品「ヒドロコルチゾン」評価書の変更点

修正箇所	第 905 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)						
4 ページ 上から 1 行目	試算された幼小児で <u>0.00016</u> mg/kg 体重/日	試算された幼小児で <u>0.00020</u> mg/kg 体重/日						
4 ページ 上から 3 行目	LOAEL との比較による MOE は約 <u>6,000</u> であり	LOAEL との比較による MOE は <u>5,000</u> であり						
4 ページ 上から 9 行目	推定摂取量は、最大とされる <u>高齢者</u> においても、 <u>0.0039</u> mg/人/日	推定摂取量は、最大とされる <u>妊婦</u> においても、 <u>0.0036</u> mg/人/日						
4 ページ 上から 10～11 行目	生体におけるヒドロコルチゾンの分泌量の <u>1/6,400～1/3,800</u> であることから、	生体におけるヒドロコルチゾンの分泌量の <u>1/7,000～1/4,000</u> であることから、						
4 ページ 注釈	平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書及び平成 25 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費報告書をもとにした <u>EDI (Estimated Daily Intake : 推定 1 日摂取量)</u> による。	平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした <u>TMDI (Theoretical Maximum Daily Intake : 理論最大 1 日摂取量)</u> による。						
6 ページ 表 2 最終行	<table border="1"> <tr> <td>MOE (POD/ 推 定 摂 取 量 (mg/kg 体重/日))</td> <td><u>6,250</u> (1/<u>0.00016</u>)</td> <td></td> </tr> </table>	MOE (POD/ 推 定 摂 取 量 (mg/kg 体重/日))	<u>6,250</u> (1/ <u>0.00016</u>)		<table border="1"> <tr> <td>MOE (POD/ 推 定 摂 取 量 (mg/kg 体重/日))</td> <td><u>5,000</u> (1/<u>0.00020</u>)</td> <td></td> </tr> </table>	MOE (POD/ 推 定 摂 取 量 (mg/kg 体重/日))	<u>5,000</u> (1/ <u>0.00020</u>)	
MOE (POD/ 推 定 摂 取 量 (mg/kg 体重/日))	<u>6,250</u> (1/ <u>0.00016</u>)							
MOE (POD/ 推 定 摂 取 量 (mg/kg 体重/日))	<u>5,000</u> (1/ <u>0.00020</u>)							
10 ページ 上から 10 行目	9. 厚生労働省 ヒドロコルチゾンの推定摂取量 (令和 5 年 5 月 11 日)	9. 厚生労働省 ヒドロコルチゾンの推定摂取量 (令和 2 年 3 月 17 日)						

※ 修正箇所は、第 905 回会合資料におけるページ数、行数等

※ 下線：修正部分