

(案)

動物用医薬品評価書

ヒドロコルチゾン

令和4年（2022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	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）

〈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)

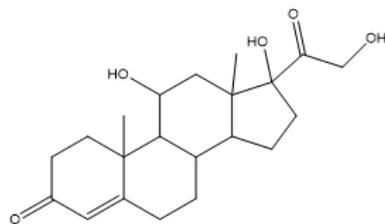
青山 博昭（座長）	桑村 充	内木 綾
石塚 真由美（座長代理）	島田 章則	中西 剛
青木 博史	島田 美樹	宮田 昌明
稲見 圭子	須永 藤子	山本 昌美
伊吹 裕子	寺岡 宏樹	

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 0.00020 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 5,000 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、最大とされる妊婦においても、0.0036 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 1/7,000~1/4,000 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をもとにした TMDI (Theoretical Maximum Daily Intake : 理論最大 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)	<p>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。</p> <p>ADI を設定する根拠とし得る薬理的及び毒性学的 NOAEL 等を設定できないことから、ADI を設定していない。</p> <p>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)。</p>
EMEA (2007) ^a	<p>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)。</p>
EMEA (2008) ^a	<p>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)。</p>

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))			5,000 (1/0.00020)	

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
EMEA	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2年3月17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