

(案)

動物用医薬品評価書

ヒドロコルチゾン

令和4年（2022年）8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	〈審議の経緯〉 2
4	〈食品安全委員会委員名簿〉 2
5	〈食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿〉 2
6	
7	I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 3
8	1. 一般名及び構造 3
9	2. 用途 3
10	3. 使用目的 3
11	4. 海外評価状況及び提出された毒性試験の概要 3
12	
13	II. 食品健康影響評価 3
14	
15	表1 海外評価状況 6
16	表2 各毒性試験の概要 7
17	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 9
18	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 10
19	
20	別紙：検査値等略称 11
21	参照 12
22	
23	
24	

1 <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
年 月 日 第 回食品安全委員会（報告）
年 月 日 から 月 日まで 国民からの意見・情報の募集
年 月 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

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2021年6月30日まで)	(2021年7月1日から)
佐藤 洋（委員長*）	山本 茂貴（委員長）
山本 茂貴（委員長代理*）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹	川西 徹（委員長代理 第二順位）
吉田 緑	脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり	香西 みどり
堀口 逸子	松永 和紀
吉田 充	吉田 充

*：2018年7月2日から

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿>

6 (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	

7

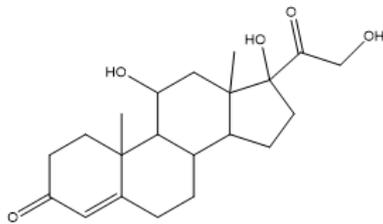
8

1 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

2 1. 一般名及び構造

3 一般名：ヒドロコルチゾン

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品

6 3. 使用目的

7 ステロイド系消炎剤

8 4. 海外評価状況及び提出された毒性試験の概要

9 表1、表2参照

10

11 II. 食品健康影響評価

12 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
13 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
14 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
15 ロコルチゾンについて、食品健康影響評価を実施した。

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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。
21 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）
22 を用いて行った。

23 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
24 と判断されている。また、EMEA は ADI 設定に使用可能な薬理学的および毒性学的
25 NOEL を設定できないことから ADI は設定していないが、生体内に存在する物質であ
26 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
27 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
28 ととした。

29 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
30 性毒性試験でみられた 1 mg/kg 体重/日であった。

31 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

1 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。

2 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
3 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
4 用いた資料には適切な慢性毒性試験、発がん性試験及び生殖発生毒性試験が不足してい
5 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
6 裕があると判断した。

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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。

12 さらに、各種毒性試験 (表 2) の結果から、最も低い用量でみられた所見である副腎
13 重量の減少及び胸腺の退縮は、グルココルチコイドの薬理作用に基づくものであるが、
14 代表的グルココルチコイドとヒドロコルチゾンの薬理作用の相対力価は表 3 (参照 11)
15 の通りである。すでに食品安全委員会として評価を行ったグルココルチコイドの ADI を
16 この相対力価でヒドロコルチゾンに換算した結果 (表 4、参照 12～15)、ヒドロコルチ
17 ゾンの体重 (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
18 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。

19 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
20 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
21 る程度と考えられる。

22 **【事務局より】**

①本成分は EMEA が評価を行っており、その評価結果に基づき EU では本成分を動物用医薬品として使用していますので、本来であればポジティブスキーム 3 (1) に区分する成分として EMEA の評価を参照した評価を実施すべきところですが、EMEA は本成分について毒性に関する資料の不足を理由に ADI を設定しておらず、EU でのリスク管理の状況 (使用方法) であれば MRL による規制は不要と判断しています。

このことから本成分については、遺伝毒性の判断は EMEA の評価を参照し、ばく露面については、日本におけるリスク管理の状況を鑑みた評価を行うべく、MOE の考え方を採用した評価を行った結果、本成分を 3 (3) ①に区分する案としております。

② (下線部について) POD が LOAEL であり、MOE が 5,000 です。過去のグルココルチコイド成分の評価における ADI (表 4) を鑑みると、プレドニゾロン及びメチルプレドニゾロンの評価で、薬理作用による所見がみられた LOAEL を POD とした場合であっても安全係数は 1,000 としており、今回の MOE5,000 に問題はないと考えますが、本成分の生体における分泌量及び過去のグルココルチコイド成分の評価との相関からみても、ヒドロコルチゾンの現行のリスク管理は妥当とする補足説明を追加しました。ご検討ください。

23

24

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。

寺岡専門委員より

(15行目の「すでに食品安全委員会として評価を行った代表的グルココルチコイドの」の「代表的」を追記)

特に不要かもしれませんが、ヒドロコルチゾンこそ内在性の代表的グルココルチコイドなせいか、何となくわかりにくい気がしました。

事務局より追加の伺い

この部分は、食品安全委員会が評価したグルココルチコイドに関する記載なので、「代表的」は追記しない案としております。14行目の「代表的グルココルチコイドとヒドロコルチゾンの薬理作用の相対力価」については、ご指摘を踏まえ「代表的グルココルチコイドの薬理作用の相対力価」に修正しております。ご検討ください。

1 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 設定に使用可能な薬理学的および毒性学的 NOEL を設定できないことから、ADI を設定していない。</p> <p><u>生体内に存在する物質であること、局所的に使用され全身に分布しにくいこと、症状を呈する動物の治療に限り使用されること、症状が消失し治療不要となるまでと殺される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_2,3 頁)。</u></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_5 頁)。</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_11 頁)。</p>

a: ヒドロコルチゾンアセボネート (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)

【事務局より】※赤字の頁数は、調査会終了後削除します。

EMEA(1998)の MRL 設定が不要である理由について、参照 3 の直訳では「生体内に存在する物質であること、局所使用のみであること、個々の動物に使用されること、使用直後にと殺されることがないこと」となりますが、上記 (下線部) のように解釈して問題ないかご検討ください。

寺岡専門委員より

「症状が消失し治療不要となるまでと殺されることがない」は「使用直後にとさつされることがない」でいかがでしょうか。「症状を呈する動物の治療に限り使用されること」については直訳だと一般の方にはややわかりにくいと思います。

稲見専門委員より

ご提案頂いた文章で、良いと思います。

事務局より追加の伺い

寺岡先生よりのコメントも踏まえ「使用直後に食用に供されることがない」としてみました。ご検討ください。

2
3
4

5
6

1 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_8 頁 2008 年
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =5,000 mg/kg 体重	参 照 6_5 頁 2011 年
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_8 頁 2008 年
	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 >1574 mg/kg 体重	参 照 4_4 頁 2007 年
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	参 照 7_13/47 頁 1999 年
	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =5,000 mg/kg 体重	参 照 6_4 頁 2011 年
	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_14/47 頁 1999 年
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 >6295 mg/kg 体重	参 照 5_8 頁 2008 年
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。

1
2
3
4

【事務局より】 ※赤字の頁数、試験年は調査会終了後削除します。

- ① 各試験の LOAEL 等を表 2 のように判断して良いかご検討ください。
- ② 入手できた資料より、本成分の POD 案をラットの 7 日間亜急性毒性試験における LOAEL1 mg/kg 体重/日としました。本試験を POD として採用して良いかご検討ください。
- ③ 上記 POD とする場合、MOE が 5,000 になります。「現行のリスク管理には十分な余裕があると考えられることから、評価の考え方の 3 の (3) の①に該当する」とする案としております。ご検討ください。

なお、ポジ剤スキームを用いた評価は、ADI の設定を目的とせず、現行のリスク管理の妥当性のみを判断する評価であることから、本成分にとってのあるべき MOE の数値は示さない案としております。

5
6

1 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

- 2 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
3 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。
4 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)
5

1 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。

2

1 <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）
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
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
POD	出発点：Point of Departure

2

3

- 1 <参照>
- 2 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）
- 3 2. 厚生労働省：ヒドロコルチゾンに関する資料
- 4 3. CVMP Hydrocortisone Summary Report 1998
- 5 4. CVMP meeting archive Cortavance EPAR Scientific Discussion 20070131
- 6 5. CVMP meeting archive Easotic EPAR Scientific Discussion 20081128
- 7 6. Material Safety Data Sheet, Oxytetracycline Hydrochloride and Hydrocortisone
- 8 Ointment, Pfizer, 2011
- 9 7. Hydrocortisone ファイザー株式会社 1999（非公開）
- 10 8. コルタバンス ビルバック社
- 11 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）
- 12 10. 杉本恒明、小俣政男、水野美邦 総編集、内科学、第8版、IV
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 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
- 18
- 19