

JECFA ツールボックス

動物用医薬品残留物のリスク評価用

セクション

1

JECFAによるリスク評価のプロセス

本翻訳版は、国連食糧農業機関（FAO）によって作成されたものではありません。FAOは、この翻訳の内容又は正確さに責任を負いません。元の言語版を正式版とします。

内閣府食品衛生基準科学研究費補助金・食品安全科学研究事業（JPCACAA23KA1013）
食品衛生基準行政推進調査事業（JPCACAA23KA2001） 渡邊敬浩

必要な引用:

FAO.2024.動物用医薬品残留リスク評価のためのJECFAツールボックスー第1セクション. JECFAによるリスク評価のプロセス
Rome. <https://doi.org/10.4060/cd1611en>

本情報製品に使用される名称及び資料の提示は、いずれの国、地域、都市又は地域もしくはその当局の法的又は開発状況に関して、あるいはその国境又は境界の画定に関して、国連食糧農業機関(FAO)のいかなる見解も示すものではありません。特定の企業又は製造業者の製品について言及することは、これらが特許取得済みであるか否かにかかわらず、言及されていない同様の性質の他の企業に優先してFAOにより支持又は推奨されていることを意味するものではありません。

© FAO, 2024



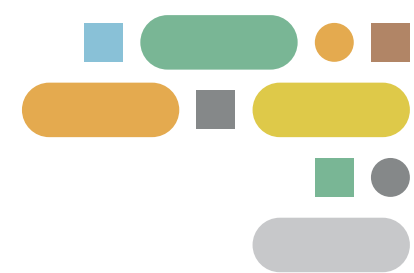
著作権一部留保。本著作物はCreative Commons Attribution-Non-Commercial-ShareAlike 3.0 IGOのもとで入手可能です(CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/legalcode>).

本ライセンスの条件に基づき、本著作物が適切に引用されていることを条件として、非商業目的で複製、再配布及び改変することができます。本作業のいかなる使用においても、FAOが特定の組織、製品又はサービスを支持することを示唆してはいけません。FAOロゴの使用は許可されていません。本著作物が改変される場合、同一又は同等のクリエイティブ・コモンズ・ライセンスに基づいてライセンスされなければなりません。本著作物の翻訳版を作成する場合は、必要な引用に加え、以下の免責事項を記載しなければなりません。「本翻訳版は、国連食糧農業機関(FAO)によって作成されたものではありません。FAOは、この翻訳の内容又は正確さに責任を負いません。元の[言語]版を正式版とします。」

本ライセンスの下で発生し、友好的に解決できない紛争は、本契約に別途定める場合を除き、本ライセンスの第8条に記載されている調停及び仲裁によって解決されます。適用される調停規則は、世界知的財産機関 <http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules> の調停規則とし、仲裁は、国連国際貿易法委員会(UNCITRAL)の仲裁規則に従って行われます。

第三者資料。表、図、画像など、第三者に帰属する本著作物からの資料を再利用することを希望するユーザーは、その再利用に許可が必要かどうかを判断し、著作権者から許可を得る責任を負います。本著作物において第三者が所有する構成要素の侵害に起因する請求のリスクは、使用者のみに帰属します。

販売、権利及びライセンス。FAOの情報製品はFAOのウェブサイト(www.fao.org/publications)で入手でき、publications-sales@fao.org から購入できます。商業利用の依頼は、www.fao.org/contact-us/licence-request を通じて提出してください。権利及びライセンスに関する問い合わせ先: copyright@fao.org



目次

学習課題	1
クイズの時間	8
ハザードの評価	11
動物用医薬品残留物の評価	14
FAOとWHOのやりとり	16
セクションの復習	21

読者のための技術的特記事項

このPDFファイルは、可能であればAdobe Acrobat Reader又は同様のものを使用して、コンピュータ上で閲覧できるように設計されています。このファイルには、よりよい閲覧のために対話型オプションが含まれます。ハイライト表示のテキストにカーソルを合わせると定義か外部リンクが表示されます。質問をクリックすると回答が表示されます。

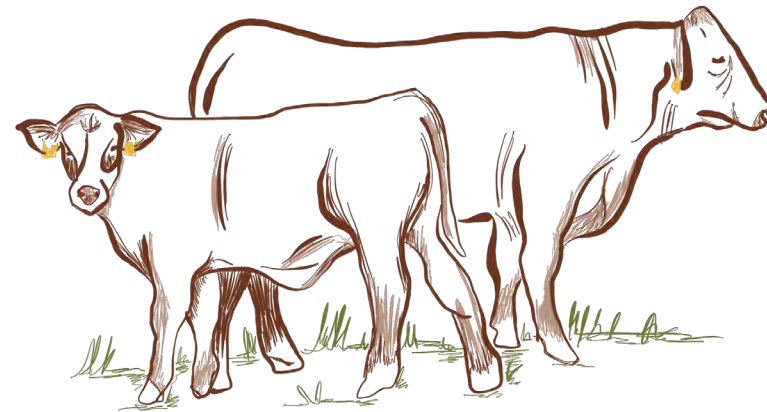
学 習 課 題



- ▶ 食品に含まれる動物用医薬品残留物のリスクとは？
- ▶ リスク評価の一部：ハザードとばく露量の評価
- ▶ FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)では、誰が何をするのですか？
 - ・ 国連食糧農業機関(FAO)：残留物の評価(総残留物対指標残留物の減衰)
 - ・ 世界保健機関(WHO)：ハザードの評価(毒性及び/又は微生物的な)
 - ・ 両方：薬物動態、代謝及びばく露の評価
 - ・ このプロセスにおいて、なぜ専門家間のやりとりが重要なのですか？
- ▶ JECFAによる評価の重要なアウトプット：
 - ・ 健康影響に基づく指標値(HBGV)(許容一日摂取量[ADI]及び/または急性参照用量[ARfD])
 - ・ 最大残留基準値(MRL)

想定される読者

- ▶ 動物用医薬品を評価する、または食品の安全性評価を実施する科学または技術の専門家:
 - 毒物学者、微生物学者、分析化学者、薬理学者、獣医師など
 - 規制当局、製薬業界、又は学術機関に雇用されている方
- ▶ リスク管理者、政策分析者



学 習 課 題

食品に含まれる動物用医薬品残留物のリスクとは？

- ▶ 動物用医薬品を食料生産動物に用いると、肉、乳、卵、またははちみつに残留物が残る可能性があります。
- ▶ 食品消費に伴い、これらの残留物がヒトの健康にとってリスクとなる可能性があり、そのリスクは残留物の特性と量に依存しています。
- ▶ 例: クレンブテロール(強力な β アドレナリン作動薬)の残留物を含む子牛の肉を消費した結果、113人の具合が悪くなりました(Salleras et al., 1995)。
- ▶ 動物用医薬品残留物を対象とする科学に基づく限界を設定することは、このような食品の貿易促進に役立ちます。



学 習 課 題

リスク評価の一部



(詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください)

- ▶ 動物用医薬品残留物のリスクを評価するためには、まずリスクの特性を明らかにしなければなりません。
- ▶ そのためには、**ハザード**と**ばく露量の評価**に関する知識が必要です。
- ▶ JECFAでは、FAOの専門家が残留物を評価し、WHOの専門家がハザードを評価します。
- ▶ そしてFAOとWHOの専門家が一緒になって、ばく露量を評価しMRLを導出します。

 ヒント

CAC-GL30 は、Codex委員会の枠組みにおけるリスク評価について学ぶための優れた資料です！
(CAC、1999)

学 習 課 題

JECFAでは誰が何をしますか？

WHOの専門家

ハザードを評価:

- ▶ 毒性的ハザード
- ▶ 微生物的ハザード

WHO + FAO
懸念される
残留物

FAOの専門家

食品中の残留物を評価する:

- ▶ 食品中の残留物の組成及び量
 - MR、TR、そしてM:T
 - 経時的な残留物の減衰

MRL: JECFAによる評価の「最終到達点」



(詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください)

- ▶ 動物用医薬品残留物を対象とするMRLは、法律により食品において許容される**指標残留物(MR)**の最大濃度です。
 - ▶ MRLは、リスク管理者である **Codex委員会(CAC)** が設定します。
 - ▶ CACによる採択に諮るMRL案は、リスク評価者(JECFA)により提供されたMRLに関する勧告を含む、科学の専門家による助言に基づき、食品残留動物用医薬品部会(CCRVDF)が作成します。
- ・ 出典: 食品における化学物質のリスク評価の原則と方法。EHC 240. 8章(WHO & FAO、2009)

食品における動物用医薬品残留物を対象とするMRL



(詳細については、カーソルを表に合わせてください)

▶ 食品における動物用医薬品残留物を対象とするMRL

アバメクチン(駆虫剤)				
JECFAの評価		45 (1995); 47 (1996)		
許容一日摂取量		JMPRにより、アバメクチンと(Z)-8,8異性体の合計に対して、0-2 µg/kg 体重と設定されている(1997)		
残留物の定義		アベルメクチンB1a		
動物種	部位	MRL (µg/kg)	CAC	注
ウシ	肝臓	100	26 (2003)	
ウシ	腎臓	50	26 (2003)	
ウシ	脂肪	100	26 (2003)	

出典:『食品中の動物用医薬品の残留に関する最大残留基準値(MRL)及びリスク管理勧告(RMR)』(FAO&WHO、2023年)



(詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください)

Codex委員会により採択される前に、JECFAが導出したMRLが満たさなければならないのは下記の規準のどれでしょう？

- a) ヒトの健康にとって、保護的であること
- b) 国際貿易を促進すること
- c) 概数(丸められた数値)であること
- d) **動物用医薬品の適正使用規範(GPVD)**を遵守し使用されること
 - ・ Codex加盟国において承認済みの休薬期間に一致していること
 - ・ 最良家畜飼育行動規範に一致していること

動物用医薬品残留リスク評価のためのJECFAツールボックスー第1セクション. JECFAによるリスク評価のプロセス

動物用医薬品残留リスク評価のためのJECFAツールボックスー第1セクション. JECFAによるリスク評価のプロセス

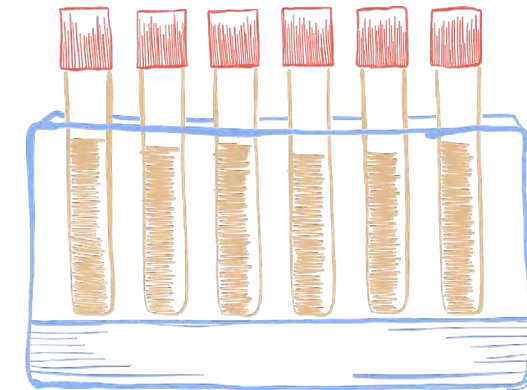
ハザードの評価：WHOの専門家

毒性評価



(詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください)

- ▶ 実験動物(げっ歯類、ウサギ)を用いて実施されます。
 - ・ 入手可能であれば、ヒトのデータを使用することもできます。
- ▶ すべての化合物を対象にすべての試験が必要とされる訳ではありません。
- ▶ 具体的な毒性試験VICHガイドライン：
 - ・ GL33 (一般的な方法)
 - ・ GL31 (90日間) 及びGL37 (慢性毒性試験)
 - ・ GL28 (発がん性)
 - ・ GL23(R) (遺伝毒性)
 - ・ GL22 (生殖)
 - ・ GL32 (生殖)
 - ・ GL54 (急性参照用量)
- ▶ 多数の生物学的、病理的、生化学的エンドポイント
- ▶ 各エンドポイントについて反復投与を評価します。
- ▶ 無毒性量(NOAE)を決定します。



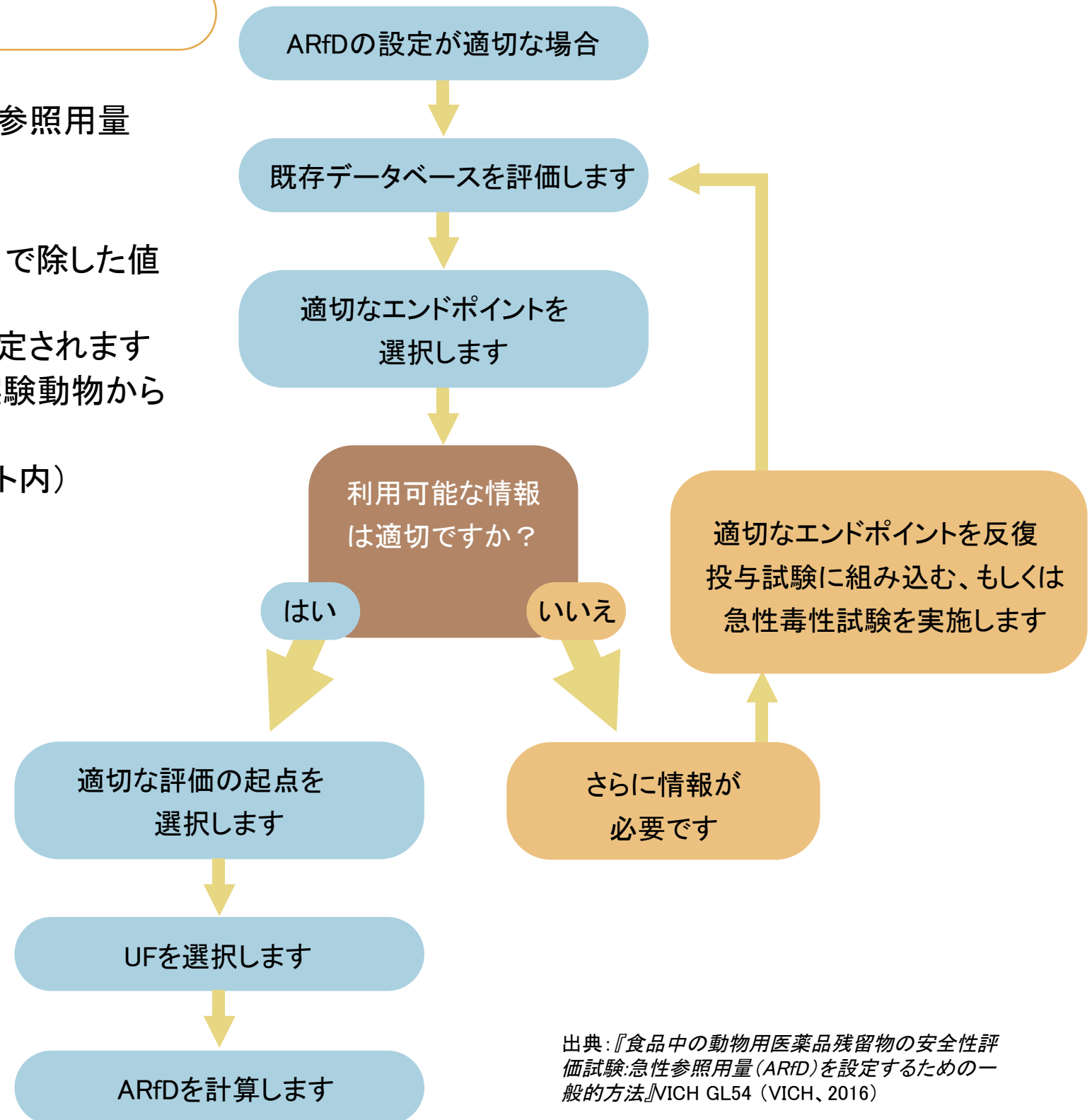
ヒント

VICHガイドラインは、毒性試験の計画について学ぶための優れた資料です(参考文献)

毒性評価(続き)

▶ 許容一日摂取量(ADI)または急性参照用量(ARfD)を決定します。

- ・ ADI = NOAELを不確実係数(UF)で除した値
- ・ 不確実係数はしばしば 100 に設定されます
 - 種間変動について10 × (実験動物からヒト)
 - 種内変動について10 × (ヒト内)

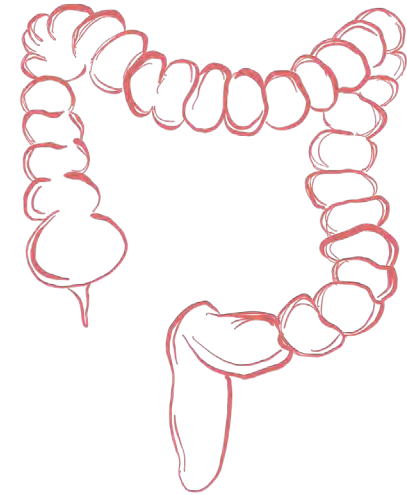


➡ (詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください)

出典:『食品中の動物用医薬品残留物の安全性評価試験:急性参照用量(ARfD)を設定するための一般的方法』VICH GL54 (VICH、2016)

微生物的評価

- ▶ 微生物的ADI(mADI)を決定します。
- ▶ 微生物的評価におけるエンドポイント:
 - ・ コロニー形成バリアの破綻(正常な腸内細菌叢の変化)
 - ・ ヒトの結腸における耐性菌群への変化



ヒント

VICH抗菌薬安全性試験
ガイドライン([参考文献](#))
を参照

残留物の評価：FAOの専門家



(詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください)

▶ では、「残留物の特性を明らかにする」とは、実際には何を意味するのでしょうか？

- ・ 部位中に存在する残留物の量と種類を決定する必要があります。

▶ それは分かりました。それでは「残留物の種類」とはどういう意味でしょうか？

- ・ 残留物は、**親化合物**、親化合物から生じた1つまたは複数の代謝物、あるいは**総残留物 (TR)**となる可能性があります。

ヒント

代謝及び残留物動態試験設計に関する詳細は、VICHガイドライン([参考文献](#))を参照

- ▶ それでは、各部位における「総残留物」はどのようにすれば定量できるのでしょうか？
 - ・ 通常、放射性標識された動物用医薬品を使用した試験で定量されます。
- ▶ 放射性標識された動物用医薬品を使用した試験からは、通常どのような情報が得られますか？
 - ・ 部位におけるTR濃度の経時的変化
 - ・ どの特異的な残留物（例えば、親化合物か、代謝物か）が各部位に存在するか。
 - ・ モニタリング目的のための適切なMRを示唆します。
 - ・ 部位中の**指標残留物:総残留比(M:T)**の経時的変化



（詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください）

FAOとWHOのやりとり

懸念される残留物(RoC)の決定



- ▶ 吸収・分布・代謝・排泄(ADME)データを、ハザード評価及びばく露評価の両方で検討します。

例:

動物用医薬品の代謝データは両方のグループにとって重要です。

- ▶ FAO – 投与対象となる動物における代謝物プロファイルを用いて、各部位における潜在的残留物を特定します。
- ▶ WHO – 実験動物における代謝物プロファイルを用いて、毒性ハザード及び/または微生物ハザードの特性を明らかにします。
- ▶ 実験動物と投与対象動物の代謝を比較: 実験動物の結果から導出される健康影響に基づく指標値(HBGV)が食用動物由来の残留物に対して適切であることを確実にします。
- ▶ FAO及びWHO – 協働して、総じて懸念される残留物(RoC)を決定します。
- ▶ ヒトの安全上の懸念にあたらな残留物は無視されま



(詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください)

ヒント

代謝及び残留物動態試験の設計に関する詳細は、VICHガイドライン(参考文献)を参照

動物用医薬品残留リスク評価のためのJECFAツールボックスー第1セクション. JECFAによるリスク評価のプロセス

これまでにMRを決定しました。この後は、MR減衰試験のデータが必要です。

次は: 動物用医薬品残留物に対する食事性ばく露量の推定

- ▶ 「食品消費量係数」× 残留物濃度を用いて推定されたばく露量
- ▶ 歴史的に使用されてきた食品消費量推定値(「1日食品バスケット」)は、より新しい推定値によって置き換えられています。
 - ・ 食事性の慢性ばく露量: 食事性の慢性ばく露量のグローバルな推定値(GECDE)
 - ・ 食事性の急性ばく露量: 食事性の急性ばく露量のグローバルな推定値(GEADE)
- ▶ 潜在的ばく露量の推定値は、様々なWPでの残留物濃度を用いて算出します。
 - ・ WPの重要性/適正農業規範(GAP)
 - ・ 濃度の平均値(「**中央値**」)に対する最高値(「許容上限[UTL]」)
- ▶ 動物用医薬品残留物に対する経時的なばく露量のHBGVとの比較:
 - ・ 慢性及び急性ばく露量の推定値が、どのように関連するHBGVと比較されるのかが分かります。

慢性: GECDEとADI

急性: GEADEとARfD

- ▶ 最終的に、潜在的なMRLの値を導出し、その適切性を評価します。
- ・ 休薬期間の範囲に基づいて推定ばく露量を確認します。
 - ・ 選択した時間が、承認されたWP及びGPVDに適していることを確実にします。
 - ・ この休薬時における急性及び慢性ばく露量の推定値がHBGV未満であることを確実にします！！

この時点から、MRL勧告のために **95/95許容上限(95/95UTL)**を用います。



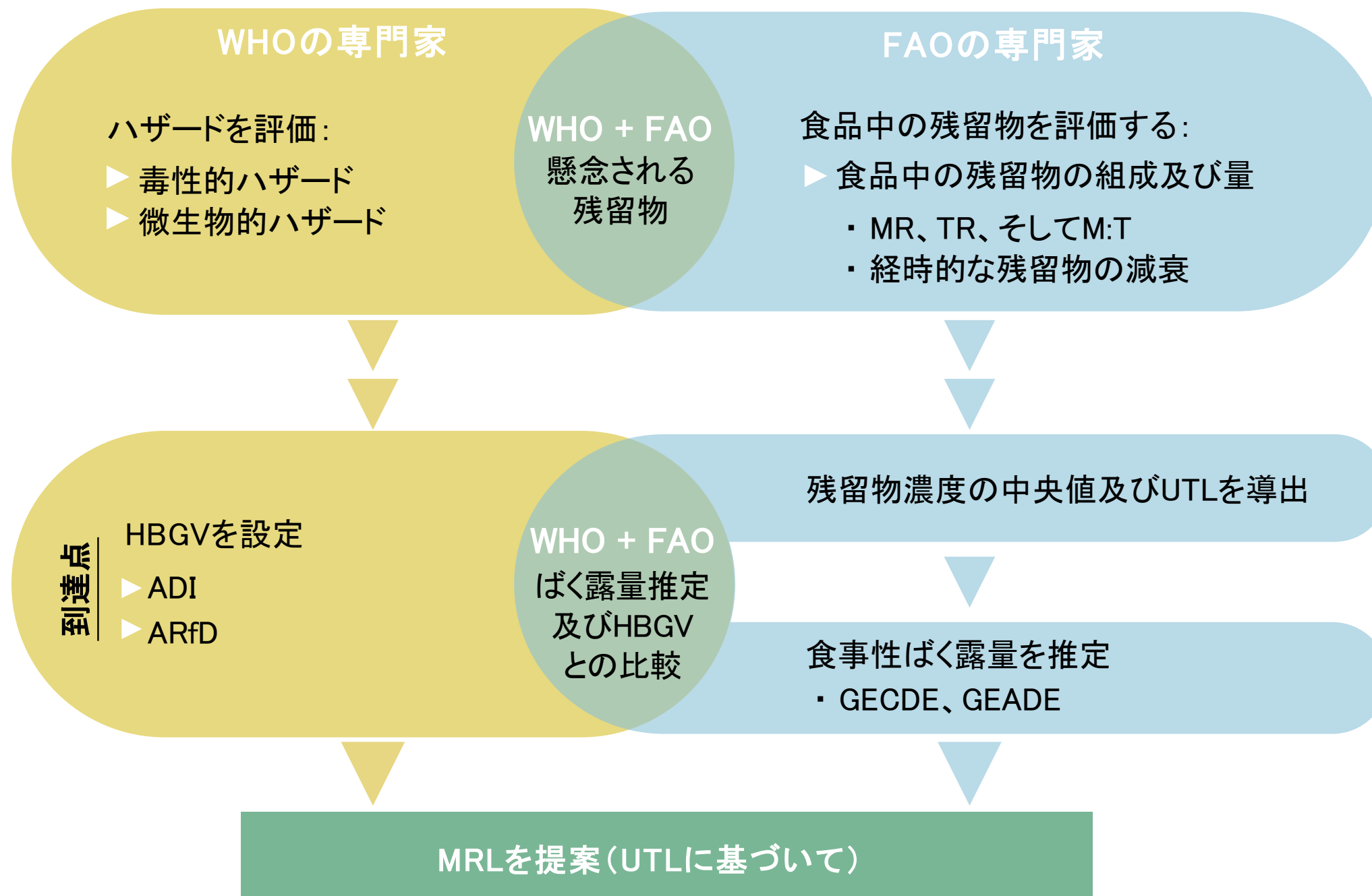
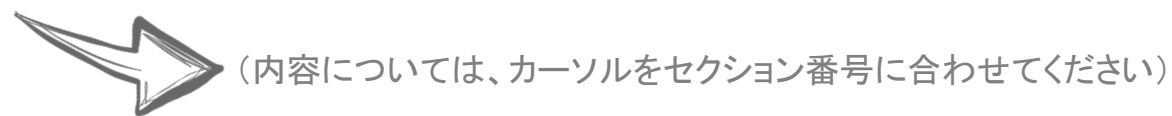
(詳細については、カーソルを
オレンジ色の文字に合わせて
ください)

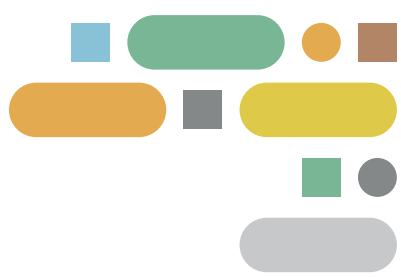
動物用医薬品残留リスク評価のためのJECFAツールボックスー第1セクション. JECFAによるリスク評価のプロセス

本セクションの復習



動物用医薬品残留リスク評価のためのJECFAツールボックスー第1セクション. JECFAによるリスク評価のプロセス





次のセクション:

ハザードの評価

JECFAによる残留物のリスク評価において健康影響に基づく指標値をどのように導出し使用しているか

動物用医薬品残留リスク評価のためのJECFAツールボックス

www.fao.org/jefca-toolbox-veterinary-drugs-assessment/home/en

農業・食品システム及び食品安全部門－経済・社会開発

www.fao.org/food-safety

国連食糧農業機関

イタリア、ローマ