

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

2

ハザードの評価

JECFAによる動物用医薬品残留物のリスク評価において、健康影響に基づく指標値がどのように導出され使用されているか

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2セクション. ハザードの評価: JECFAによる動物用医薬品残留物のリスク評価において健康影響に基づく指標値がどのように導出され使用されているか Rome. <https://doi.org/10.4060/cd1612en>

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



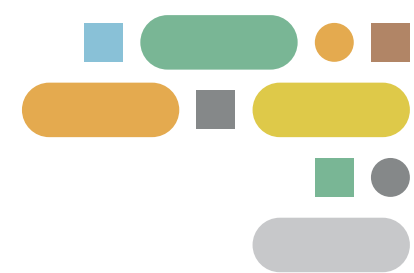
著作権一部留保。本著作物はCreative Commons Attribution-Non-Commercial-ShareAlike 3.0 IGOのもとで入手可能です(CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/legalcode>).

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
毒性評価	3
微生物評価：mADI	14
急性毒性評価：ARfD	17
ハザードの評価中に評価されるその他のデータ	19
クイズの時間	22

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



▶ 毒性評価:

- ・ どのような化合物について毒性評価が必要とされるのでしょうか？
- ・ 毒性評価に関連するデータはどのような試験から得られるのでしょうか？
- ・ 関連する毒性学的結果とは何でしょうか？

▶ 微生物評価:

- ・ どのような化合物について微生物評価が必要とされるのでしょうか？また、その理由は？
- ・ 関連する微生物的データはどのように取得されるのでしょうか？

▶ 健康影響に基づく指標値(HBGV)の理解:

- ・ 許容一日摂取量(ADI)と急性参照用量(ARfD)の違いは何でしょうか、またそれぞれの目的は何でしょうか？
- ・ 毒性データ及び微生物データから総合的なHBGVを選ぶこと
- ・ HBGVの導出における不確実係数(UF)の使用

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の専門家または技術専門家
- ▶ 動物用医薬品の残留リスク評価において、毒性評価及び微生物評価がどのように使用されるかを理解したい人

注:

このセクションは、ハザード評価プロセスの要約のみを示すものですーハザード評価プロセスのすべてを網羅することを意図していません！

完全な全体像については、[WHOヒトの健康リスク評価ツールキット: 化学的ハザード、第二版 \(WHO, 2021\)](#)を参照してください。



毒性評価



ステップ1

無毒性量(NOEL)を決定します

毒性試験は実験動物に対して行われます:

- ・ 少なくとも、げっ歯類1種及び非げっ歯類1種を用います。
- ・ すべての化合物についてすべての試験が必要とされるわけではありません。
- ・ 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。

毒性試験の資料

EHC 240 (WHO & FAO、2009) 及び下記のVICH ガイドラインを参照:

- ・ 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 (発生毒性)
- ・ GL54 (急性参照用量)

毒性学: 反復投与試験

シナリオ:

ある製薬会社が、牛の発情同期化のための新しいホルモン注射剤を開発しています。げっ歯類を用いた反復投与試験について、正しい記述はどれでしょう？



（詳細については、カーソルを選択肢に合わせてください）

a. 死亡するまでげっ歯類に投与します。

b. げっ歯類には、牛に対して意図される表示用量で投与すべきです。

c. 本医薬品は雌牛への投与が意図されていますが、雌雄のげっ歯類で試験すべきです。

d. 牛への方法と同様に、げっ歯類に注射します。

毒性学：生殖毒性及び発生毒性試験

生殖及び発生に関する結果に対する動物用医薬品の影響を評価します。

多世代生殖毒性試験：

- ・ 雌雄受胎能、交配及び、
受胎
- ・ 胚の着床及び妊娠の維持
- ・ 分娩、授乳、生存及び子の発生
- ・ 成長した子の性成熟と生殖

発生毒性

(催奇形性)試験：

- ・ 胚・胎児の死亡
- ・ 胎児成長の変化
- ・ 胎児の構造変化

ヒント

生殖試験のガイダンスについては、
下記を参照

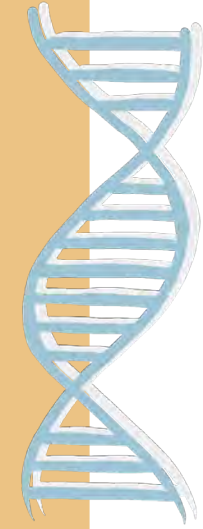
- ・ *VICH GL22* (VICH, 2004a)
- ・ *VICH GL32* (VICH, 2004b)

特定の試験のガイドラインについては、
*EH240*の4.7章(WHO&FAO、2009)を参照

毒性学：遺伝毒性試験

下記のような遺伝毒性の結果に対する動物用医薬品の影響を評価します。

- ・ 遺伝的変異につながる可能性のあるDNA損傷(DNA鎖切断など)
- ・ 変異原性(遺伝子変異、染色体異常等)
- ・ 注:動物用医薬品の代謝物も評価する必要があるかもしれません！



● ヒント

遺伝毒性試験のガイダンスについては、
下記を参照

- ・ *VICH GL23(R)*(VICH、2014)
- ・ *EHG 240*、4.5章 (WHO & FAO、2009).

毒性学：発がん性試験

遺伝毒性試験の結果、構造活性相関及び全身毒性試験の結果によっては、発がん性試験が必要となる場合があります。

慢性バイオアッセイ試験計画：

- ・ 2年間のラット試験及び/または1.5年間のマウス試験
- ・ 被験化合物(3用量以上+対照)の経口投与
- ・ 50匹/性/用量
- ・ 結果：剖検時の様々な組織の肉眼的及び病理組織学的検査

化合物によっては、他の試験計画も許容されます。

ヒント

発がん性試験のガイダンスについては、下記を参照

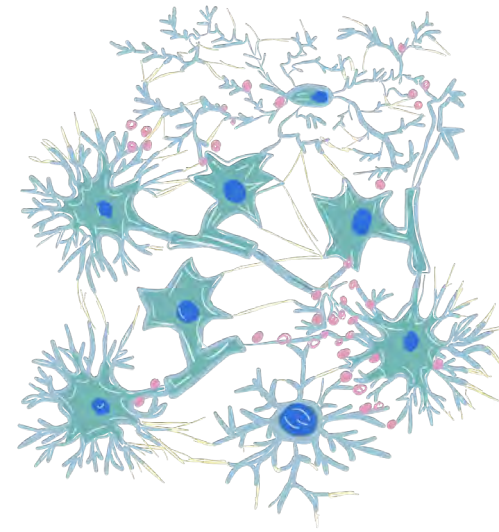
- ・ *VICH GL28* (VICH、2004c)
- ・ *EHC 240*、4.6章 (WHO & FAO、2009)

毒性学：特殊毒性試験

神経毒性、免疫毒性、内分泌障害、または過敏症反応の可能性を評価します。

これらの試験は通常、必要な場合にのみ実施されます。

- ・このような結果は反復投与試験中に認められるか、化合物の構造に基づいて予測されます。



ヒント

特殊毒性試験のガイダンスについては、
下記を参照

- ・ *EHC 240*, 4.8 ~ 4.10章 (WHO & FAO, 2009)

ステップ2

毒性学的HBGVを設定します (ADI及び/又はARfD)

- ▶ 毒性学的ADI(tADI)を計算できますか？ やってみましょう！

NOAEL = 0.37 mg/kg 体重/日
または
370 µg/kg 体重/日

UF = 100

なるほど。毒性評価がどのように行われるのかがわかりました。
しかし、微生物的ハザードについてはどうでしょうか？

微生物評価 : mADI



- ▶ 化合物及び/またはその代謝物に微生物活性がある場合には、微生物評価が必要です。
 - ・ 微生物評価は、毒性評価に加えて行われるものです(代わりになるものではありません)。

- ▶ 以下の2つの微生物エンドポイントが評価されます。
 - ・ コロニー形成バリアの破綻(すなわち、正常な腸内細菌叢の変化)
 - ・ ヒト結腸における動物用医薬品耐性菌集団への変化



ヒント

微生物評価の資料:

- ・ *VICH GL36(R2)* (VICH、2019)
- ・ *EHC 240*. 4.12章 (WHO & FAO、2009)
- ・ Piñeiro 及び Cerniglia (2021)

エンドポイント #1

ヒト結腸におけるコロニー形成バリアの破綻

- ▶ つまり、「動物用医薬品残留物が結腸の正常な微生物集団を変化させる可能性があるか」ということです。

エンドポイント #2

抗微生物薬耐性

- ▶ つまり、「動物用医薬品残留物が結腸の薬剤耐性を持った微生物集団を変化させる可能性があるか」ということです。

- ▶ これらのエンドポイントは、一般的なヒト結腸分離株に対する本化合物の最小発育阻止濃度(MIC)データに基づいています。
 - ・ 使用するMIC値は、最も感受性の高い属(最低値)に基づきます。
 - ・ MICデータは、様々な試験系から、あるいは適切であれば科学文献から取得することもできます。
- ▶ 各エンドポイントに対するmADIが決定されたら、総合的なmADIはより低い値に設定されます。

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2セクション. ハザードの評価

毒性学的及び微生物的ADIを計算しました！

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2セクション. ハザードの評価

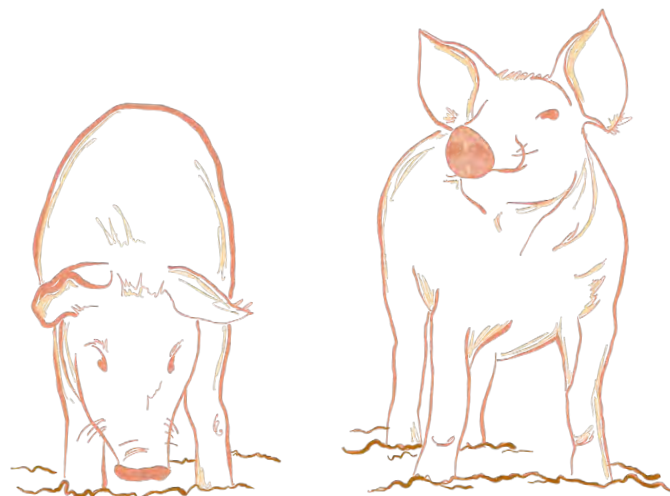
急性毒性の評価 : ARfD



ハザード評価中に評価されるその他のデータ

JECFAによるハザード評価には、実験室動物種及び標的動物種におけるADMEデータのレビューが含まれています。

例えば、実験動物種による代謝物と、食用動物種による代謝物が比較されます。この比較により、（実験動物種のデータに基づく）ADI/ARfD値を可食部位における残留物に適用可能なことが保証されます。



ヒント

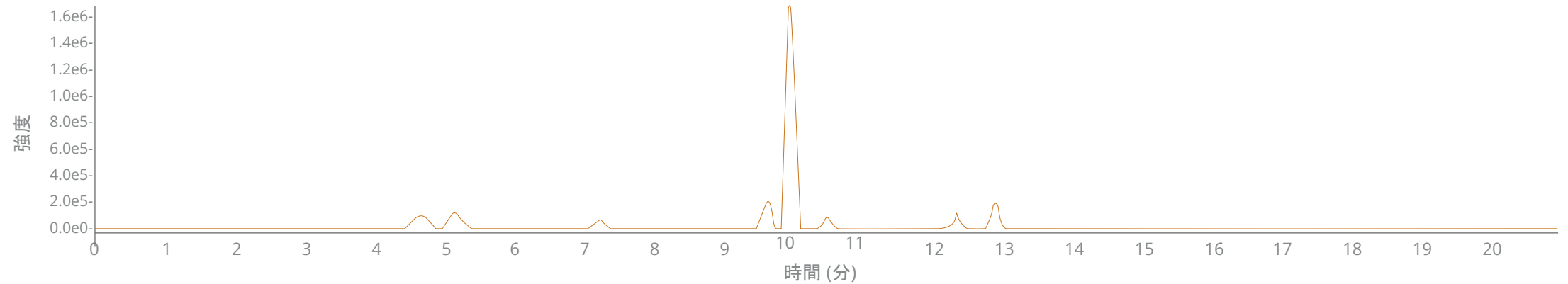
実験動物では生じない毒性のある代謝物が、食用動物においても生じないことを保証する必要があります！

もし実験動物では生じない毒性のある代謝物が食用動物において生じるのであれば、実験動物のデータに基づき設定されたADI/ARfDは十分に低くない可能性があります。

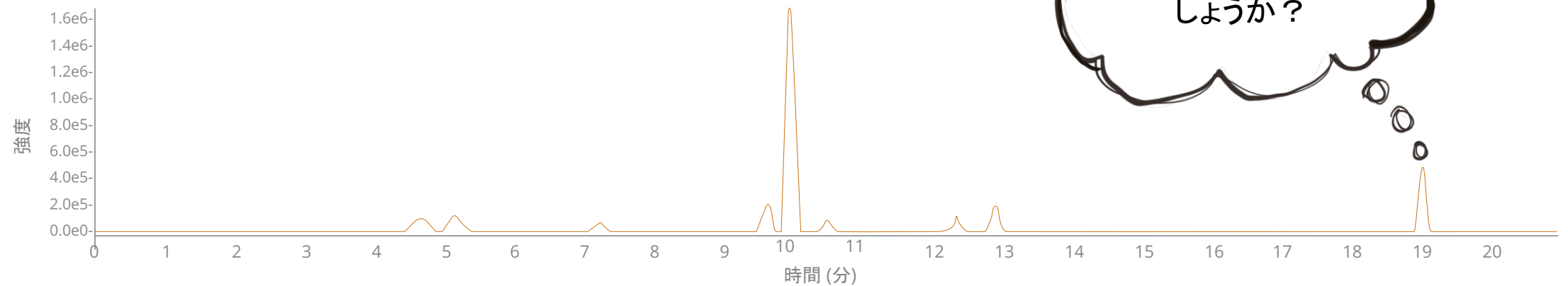


（詳細については、カーソルをオレンジ色の文字に合わせてください）

例えば、ラット肝組織における動物用医薬品残留物のクロマトグラムが
このように見えたとしたならば...



...牛の肝臓における動物用医薬品残留物のクロマトグラムには、
もう1本のピークが認められていることになります。



この代謝物が
ヒトに毒性を示す
可能性があるで
しょうか？

JECFAが、特定代謝物の毒性学的活性又は微生物的活性を評価する場合があります。

- ▶ ある代謝物に毒性学的/微生物的活性がほとんどまたは全くないことを示すことができるのであれば、それらが可食部位に存在することは大きな問題ではありません。
- ▶ 代謝物の活性が不明の場合、JECFAはそれら代謝物と親化合物の活性は同等であると仮定します。
- ▶ 標的動物種では代謝物が認められるが実験動物では認められない場合、さらなる評価が必要になる可能性があります。



このことは、次セッションにおいて懸念される残留物(RoC)を取り上げる際にまた出てきます！

実験動物、標的動物種、その他の動物及びヒト(わかっている場合)における薬物動態も比較します。

- ▶ 非線形の動態が観察される場合は特に注意します。
 - ・ 酵素またはトランスポーターの飽和を示す可能性
 - ・ 容量の異なりに応じて代謝物プロファイルが変化する可能性



ADIあるいはARfDのような適切なHBGVを決定するために、JECFAはどのような種類のデータを必要とするでしょうか？

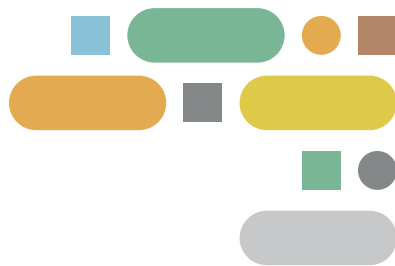
データの種類	常に必要とされる	必要とされる場合あり	必要とされない
実験動物における慢性反復経口投与			
遺伝毒性データ (<i>in vivo</i> または <i>in vitro</i>)			
実験動物における多世代生殖発生試験			
実験動物における免疫毒性、過敏症または神経毒性試験			
一般的なヒト結腸分離株のMICデータ			
抗微生物薬耐性発現の可能性			
実験動物及び標的動物種における代謝物の同定			
MR減衰試験			

JECFAは、頑健かつ完全なデータセットを用いて評価することを重要視しています。

データの種類をみて、起こりそうな結果を選んでください。
HBGVは、NOAELをUFで除した値に等しいことを思い出してください。

結果	
1. より大きな不確実性係数の使用	3. より高いADI
2. より小さな不確実係数の使用	4. より低いADI
	5. HBGV(及びMRL)が導出できない

データの種類	数字をクリックして結果を選択します
低品質データ: ・ サンプルサイズが小さい ・ 変動性が高い ・ 使用用量の選択不良	
高品質データ: ・ 完全なデータセット ・ サンプルサイズが大きい ・ 分散が最小	
データ無し ・ 代謝物は存在するが同定されていない ・ 微生物的活性の情報が無い ・ 発がん性または変異原性の情報が無い	



次のセクション:

総残留物

動物用医薬品残留物の成分の特性をどのように明らかにするのか

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