

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
3.2

指標残留物及び総残留物に対する指標残留物の割合

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－第3.2セクション. 指標残留物及び総残留物に対する指標残留物の割合 Rome. <https://doi.org/10.4060/cd1617en>

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



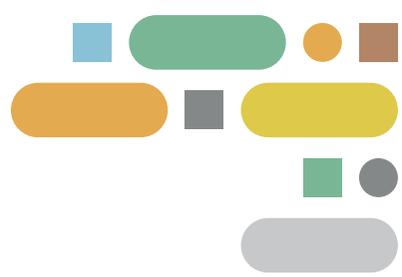
著作権一部留保。本著作物はCreative Commons Attribution-Non-Commercial-ShareAlike 3.0 IGOのもとで入手可能です (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/legalcode>).

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
指標残留物及び総残留物に対する指標残留物の割合	2
クイズの時間	9

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

- ▶ 「指標」残留物の要点は何でしょうか？総残留物とはどのように異なるのでしょうか？
- ▶ ある特定の残留成分はどのように指標残留物として選択されるのでしょうか？
- ▶ 指標残留物と総残留物との間にはどのような関係があるのでしょうか？この関係は、経時的にまたは可食部位間で一定でしょうか？

想定される読者

- ▶ 薬物代謝及び残留物評価の技術的専門家
- ▶ 総残留物(放射性標識された動物用医薬品を用いた)試験及び指標残留物試験からのデータを統合したい方

指標残留物及び総残留物に対する指標残留物の割合



前のセクションで放射性標識された動物用医薬品を用いた試験について学んだので、総放射能が各部位における動物用医薬品総残留物(TR)の決定にどのように用いられるかについて理解しています。

指標残留物及び総残留物に対する指標残留物の割合

MRの種類例:



(追加情報については黄色の矢印をクリック)

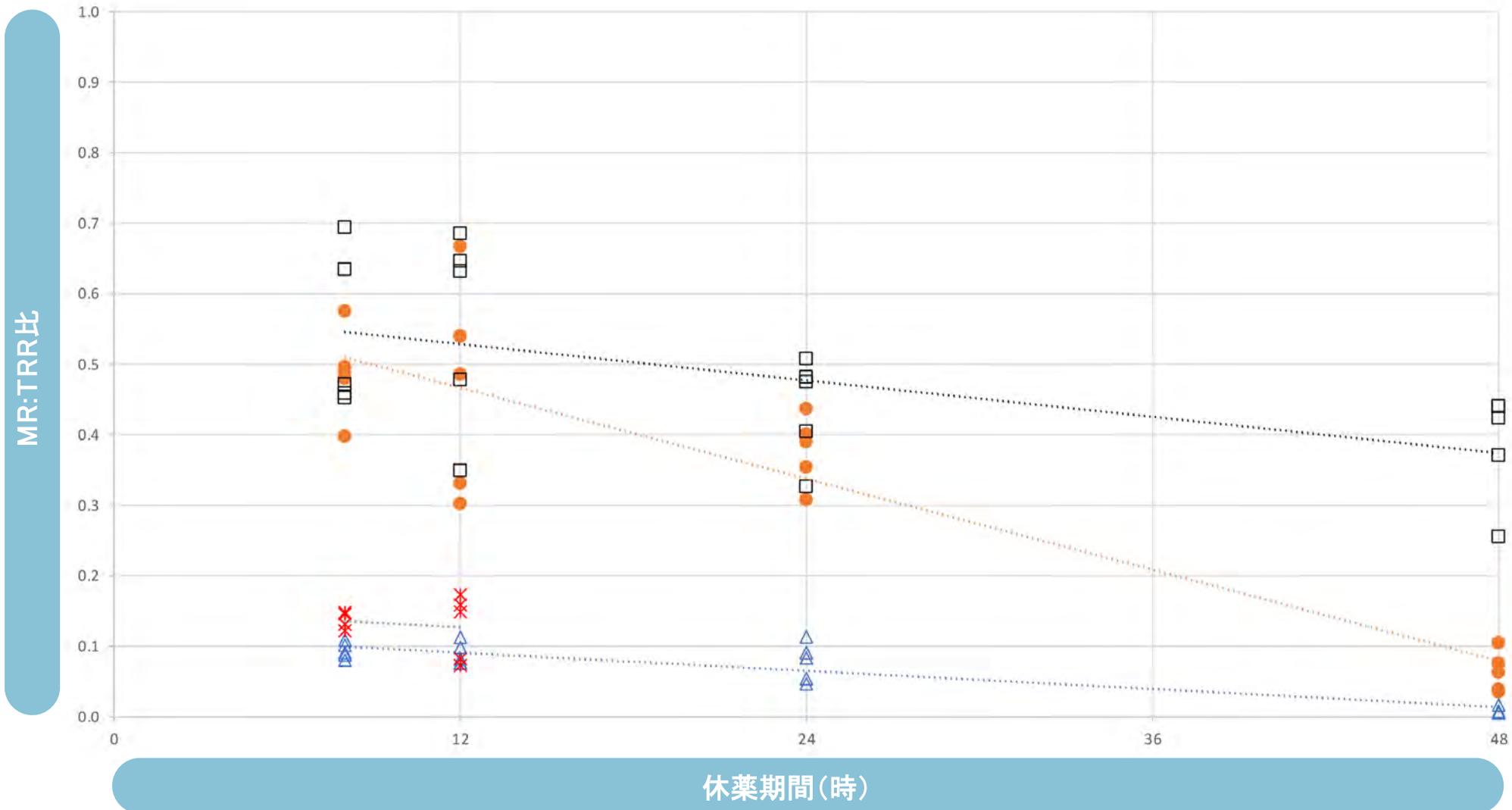
MRの種類	動物用医薬品の原薬の例	原薬に対するMR
親化合物である原薬	ベンジルペニシリン (ペニシリンG)	ベンジルペニシリン
特定の代謝物または複合原薬の一部	ナイカルバジン	4,4-ジニトロカルバニリド(DNC)
化合物の単一の部分へと化学的に変換される残留物の組み合わせ	フェンベンダゾール	フェンベンダゾール+オクスフェンダゾール+オクスフェンダゾールスルホンの和をオクスフェンダゾールスルホン等量として表す
	セフチオフル	セフチオフルとデスフロイルセフチオフルの和をデスフロイルセフチオフルとして表す

指標残留物及び総残留物に対する指標残留物の割合

この例では、M:T比が皮膚/脂肪及び腎臓では高く、筋肉及び肝臓では低くなることに注目してください。

M:Tはまた、より多くのMRが代謝されるにつれて経時的に減少する傾向があります。

- △ 肝臓 MR:TRR
- 腎臓 MR:TRR
- * 筋 MR:TRR
- 皮膚/脂肪 MR:TRR





下記の例を考えてみてください。ある新しい動物用医薬品が、Codex委員会加盟国においてWPを7日間として承認されます。この動物用医薬品に含まれる親化合物である原薬は非常に速やかに代謝され、投与後1日までに各部位から検出することができなくなります。一次代謝物はゆっくりと排泄され、投与後10日まで各部位から検出されます。

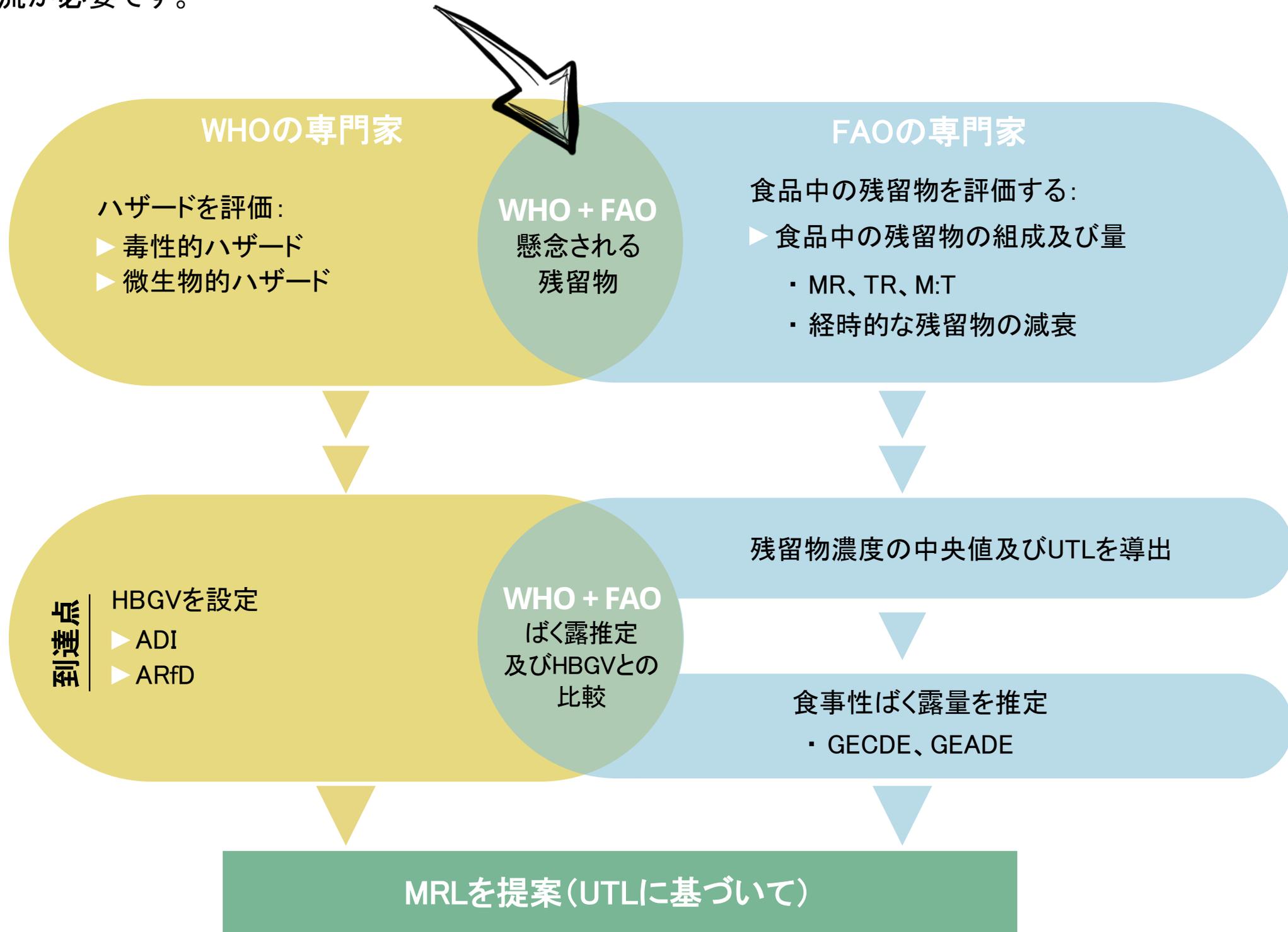
どの化合物がより適切なMRIになり得るでしょうか？

- a) 親化合物: 各部位において検出しやすくなります。
- b) 代謝物: 休薬期間中でも存在している可能性があります。

振り返ってみましょう: JECFAによるリスク評価のために、放射性標識された残留物の減衰試験が必要とされている理由を特定できますか？

考えられる理由	正解あるいは不正解		説明
各部位における動物用医薬品総残留物 (TR) を定量するため			放射標識されていない動物用医薬品を用いたMR減衰試験では、この情報は得られません！
適切なMRを選択するため			MRは、すべての特異的な残留成分を抽出、分離、特性解析、定量した後にのみ選択することができます。
可食部位におけるM:Tを経時的に計算するため			「T」がなければ、M:Tを決定することはできません！
常にMR減衰の現実的な推定値を得るため			放射性標識された動物用医薬品を用いた試験は、意図されたラベルの用量とは異なる用量で実施される可能性があり、多くの場合、少数の動物で実施されます。

JECFAでは、RoCを特定するには、FAOとWHOの専門家間で幅広い交流が必要です。



バイオアクセシビリティ:

ヒトの消化管内の到達可能な医薬品残留物

- ▶ **実残留物**はまず、消費された部位から放出（「抽出」）されなくてはなりません。
- ▶ 抽出は、消化（化学変性または消化酵素）または微生物発酵のプロセスを介して行われる可能性があります。
- ▶ 残留物は微生物や腸細胞が到達可能になり、下記の作用を発揮する可能性があります。
 - ・ 消化管腔内または肝細胞における毒性作用
 - ・ 消化管腔内における微生物学的作用
- ▶ しかし、到達可能な残留物が必ずしも消費者の体循環に到達するとは限りません！

バイオアベイラビリティ:

消化管から吸収後に体循環に入る医薬品残留物

- ▶ 第1段階:
残留物が生体内で到達可能となります（摂取された部位から抽出されます）。
- ▶ 第2段階:
残留物が消化管腔から吸収されます。
- ▶ 第3段階:
残留物が体循環に到達します（代謝されることなく肝臓を通過します）。

残留物をばく露評価から除外できる場合があります。

- ▶ 利用可能なデータにより、医薬品の実残留物が可食部位から抽出できないことが判明した場合（「結合残留物」ともいいます）

及び

- ▶ 利用可能なデータから、このような結合残留物のバイオアベイラビリティは限定的であることが証明されている。

もしそうであれば、これらの結合残留物をばく露評価から除外できます。

● ヒント

この方法を「Gallo-Torres法」といいます。
参考文献の元の試験（Gallo-Torres、1977）
を参照

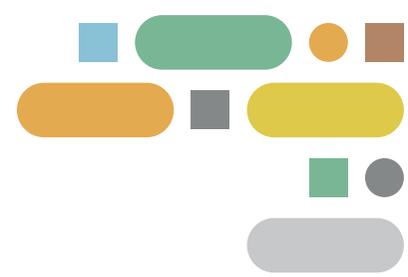
次に、バイオアベイラビリティが
100%未満であっても、実際の値は
大きく変動する可能性があります...

バイオアベイラビリティの差は下記で有意となる可能性があります。

- ▶ 個人の間
- ▶ 異なる物の実残留物の間
- ▶ 加熱または処理された場合に、同一部位の間

JECFAには、これらのすべての変数を説明するために必要なデータがありません。

したがって、これは「最悪の場合」のシナリオを採用しており、生じたすべての実残留物が吸収されると仮定しています。



次のセクション:

指標残留物減衰試験

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