

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

3.4

指標残留物濃度の中央値及び許容限界値の推定

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3.4セクション. 指標残留物濃度の中央値及び許容限界値の推定
Rome. <https://doi.org/10.4060/cd1619en>

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



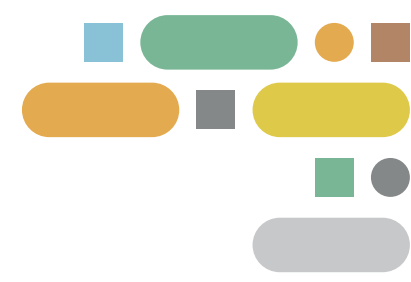
著作権一部留保。本著作物はCreative Commons Attribution-Non-Commercial-ShareAlike 3.0 IGOのもとで入手可能です(CC BY-NC-SA 3.0 IGO;
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/legalcode>).

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
指標残留物濃度の中央値及び許容限界値の推定	3

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



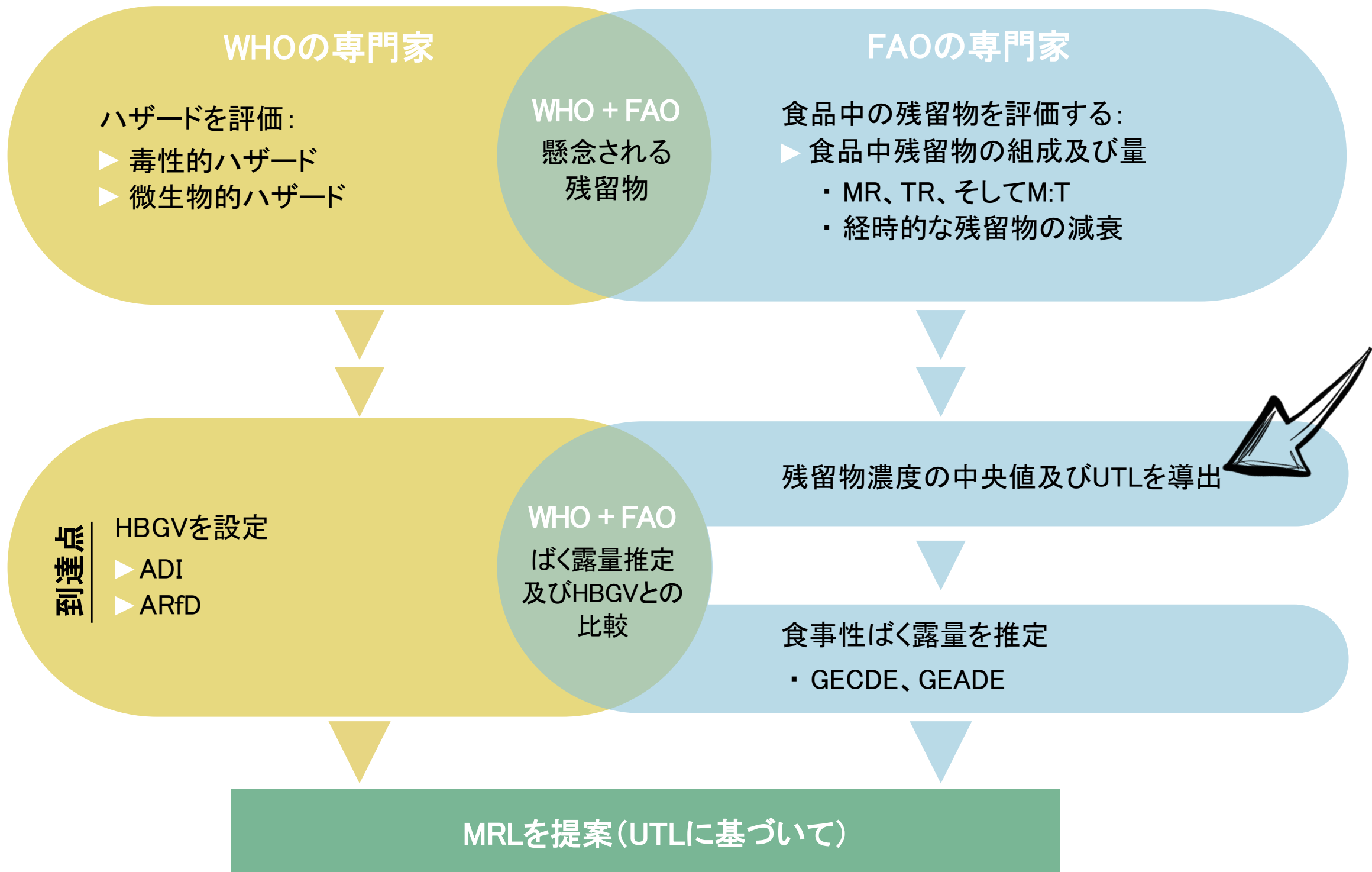
- ▶ 指標残留物減衰試験のデータを用いて、さまざまな休薬期間(WP)における典型的な指標残留物(MR)濃度(中央値)を算出します。
- ▶ 可食部位における「高濃度」(95/95上限許容限界[UTL])MRとは何かを説明し、MR試験計画が95/95UTLにどのように影響する可能性があるのかを理解します。

想定される読者

- ▶ 動物用医薬品残留物評価及び減衰モデリングの技術的専門家
- ▶ ばく露評価のために残留物濃度がどのように取得されるのかを理解したい方

JECFAによるリスク評価プロセスの復習

私達は今ここにいます



指標残留物の中央値及び許容限界値の推定



事例: 第3.3セクションより

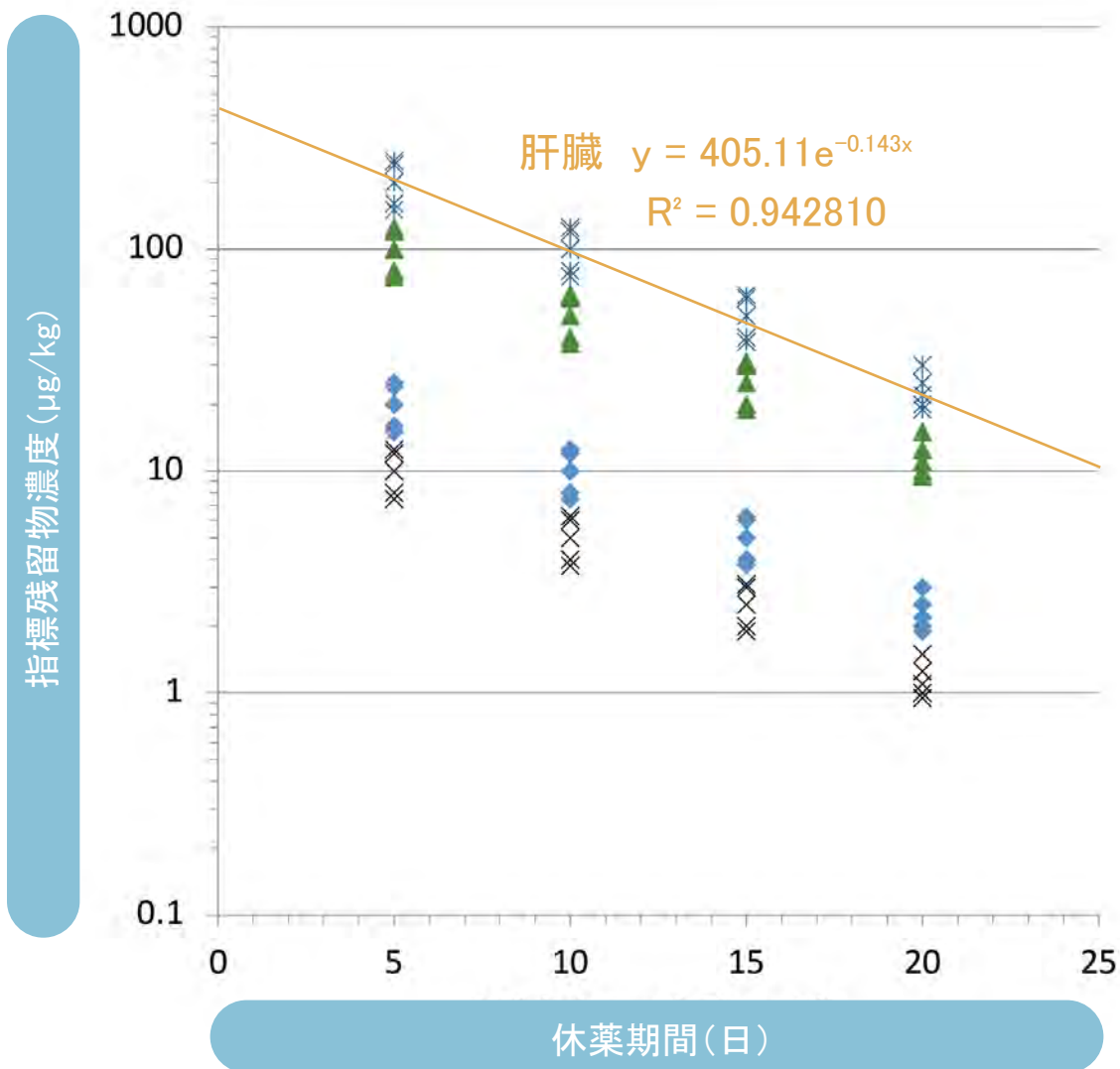
どのようにすれば、残留物濃度の中央値及び上限値を決定することができるのでしょうか？
最初に、「残留物濃度対時間」のグラフをプロットする必要があります。

動物番号 #	と殺時間 (日)	筋肉 µg/kg	肝臓 µg/kg	腎臓 µg/kg	脂肪 µg/kg
1	5	20	200	100	10
2	5	25	250	125	12.5
3	5	15	150	75	7.5
4	5	16	160	80	8
5	5	24	240	120	12
6	10	10	100	50	5
7	10	12.5	125	62.5	6.25
8	10	7.5	75	37.5	3.75
9	10	8	80	40	4
10	10	12	120	60	6
11	15	5	50	25	2.5
12	15	6.2	62	31	3.1
13	15	3.8	38	19	1.9
14	15	6	60	30	3
15	15	4	40	20	2
16	20	2.5	25	12.5	1.25
17	20	3	30	15	1.5
18	20	1.9	19	9.5	0.95
19	20	2.2	22	11	1.1
20	20	2	20	10	1

データをプロットするには2つの選択肢があります。

- ▶ 選択肢1: 残留物濃度を自然対数(Ln)に変換し、線形のy軸を用いてグラフ化します。
- ▶ 選択肢2: そのままの残留物濃度を使用し、y軸は対数とし指数回帰を使用します。

肝臓を対象とする指数トレンドライン(回帰)を追加するとともに、式を表示



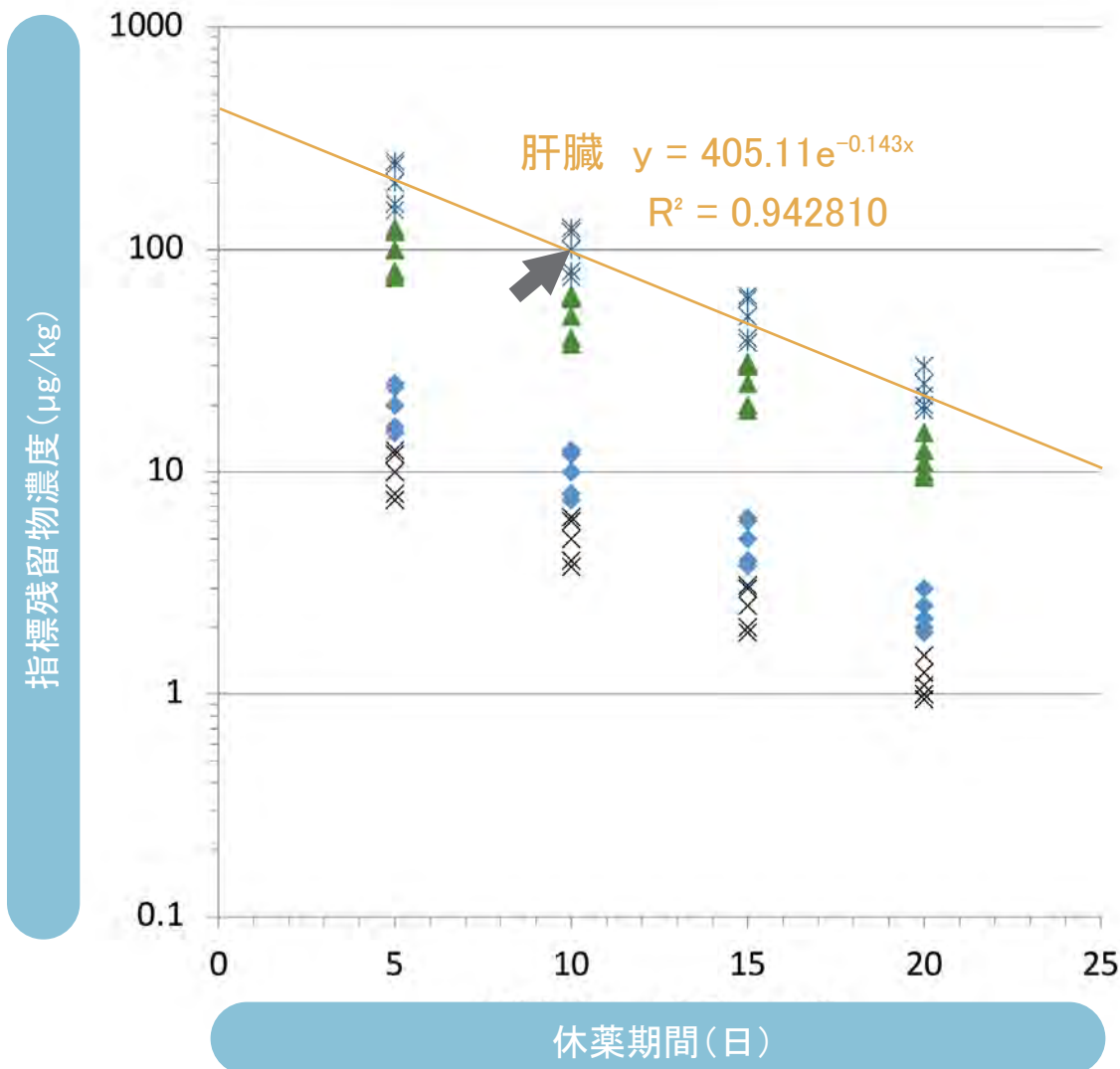
回帰式から消失速度定数(直線の傾き)が得られます。

- ▶ $e^{-\text{VALUE}x}$
- ▶ 肝臓の場合、傾き = $-0.143/\text{日}$

消失速度定数は消失半減期に変換できます。

- ▶ $T_{1/2} = \text{Ln}2 / \text{数値}$
- ▶ $T_{1/2\text{肝}} = \text{Ln}2 / 0.143/\text{日}$
- ▶ $T_{1/2\text{肝}} = 0.693 / 0.143/\text{日} = 4.85 \text{ 日}$

肝臓を対象とする指数トレンドライン(回帰)を追加するとともに、式を表示



- ◆ 肝臓 (μg/kg)
- * 腎臓 (μg/kg)
- ▲ 筋肉 (μg/kg)
- × 皮膚/脂肪 (μg/kg)
- 指数 (肝臓 μg/kg)

任意の時点におけるMR濃度の典型的な値(中央値)を求めるには、時点を「x」として、回帰式を使うだけです。

例

10日目における残留物濃度の中央値:

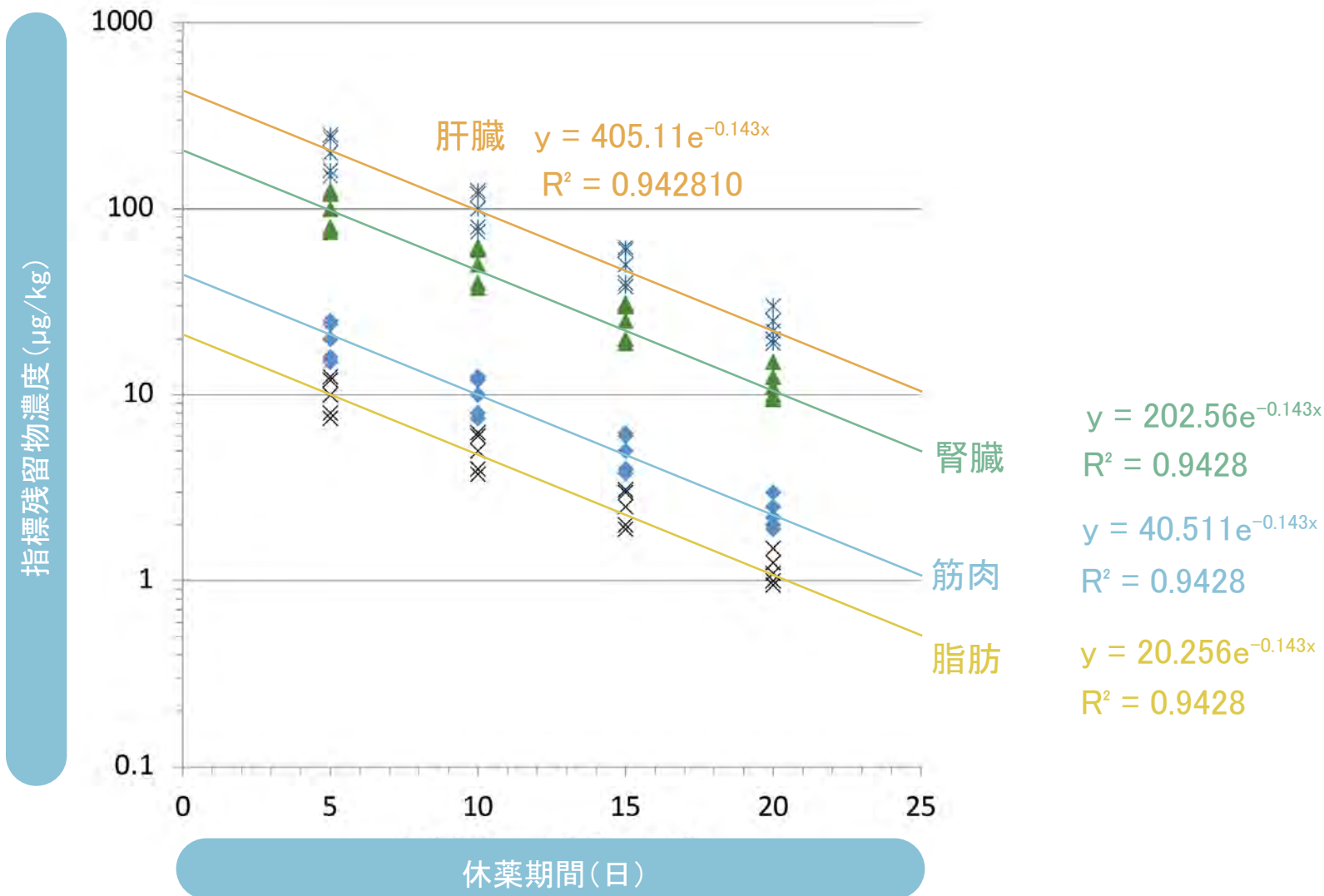
- ▶ $y = 405.11e^{-0.143x}$
- ▶ $y = 405.11e^{-0.143 \times 10}$
- ▶ $y = 405.11e^{-1.43}$
- ▶ $y = 405.11 \times 0.2393$
- ▶ $y = 96.9 \mu\text{g/kg}$

この値は、グラフ上の回帰直線に一致します(矢印で表示)

理論上の数値であるWPが0日である場合の残留物濃度中央値を求めることができます。

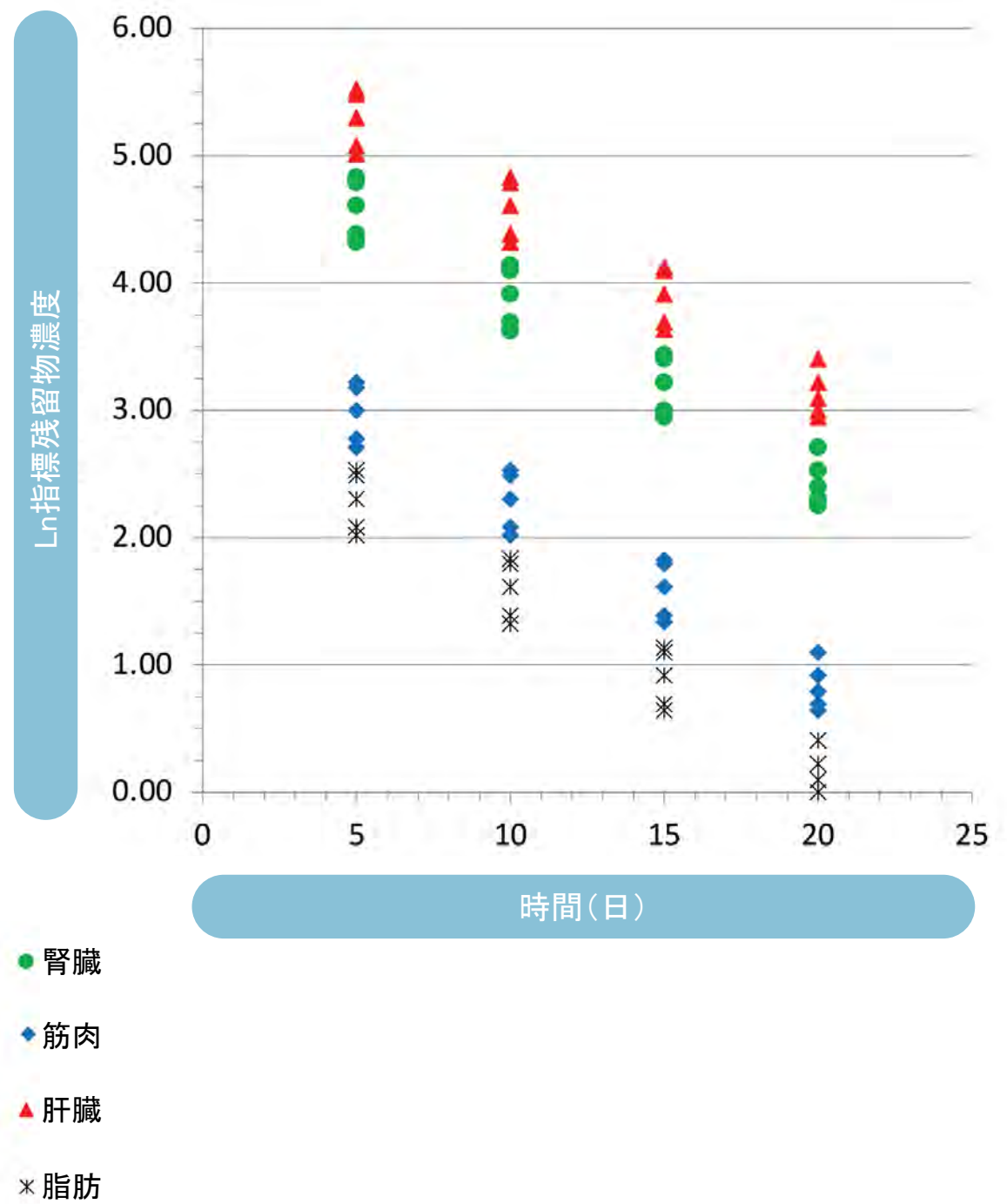
- ▶ グラフのy切片
- ▶ 又は式の第1項、 $x = 0$ とする
- ▶ 肝臓の場合: $405 \mu\text{g/kg}$

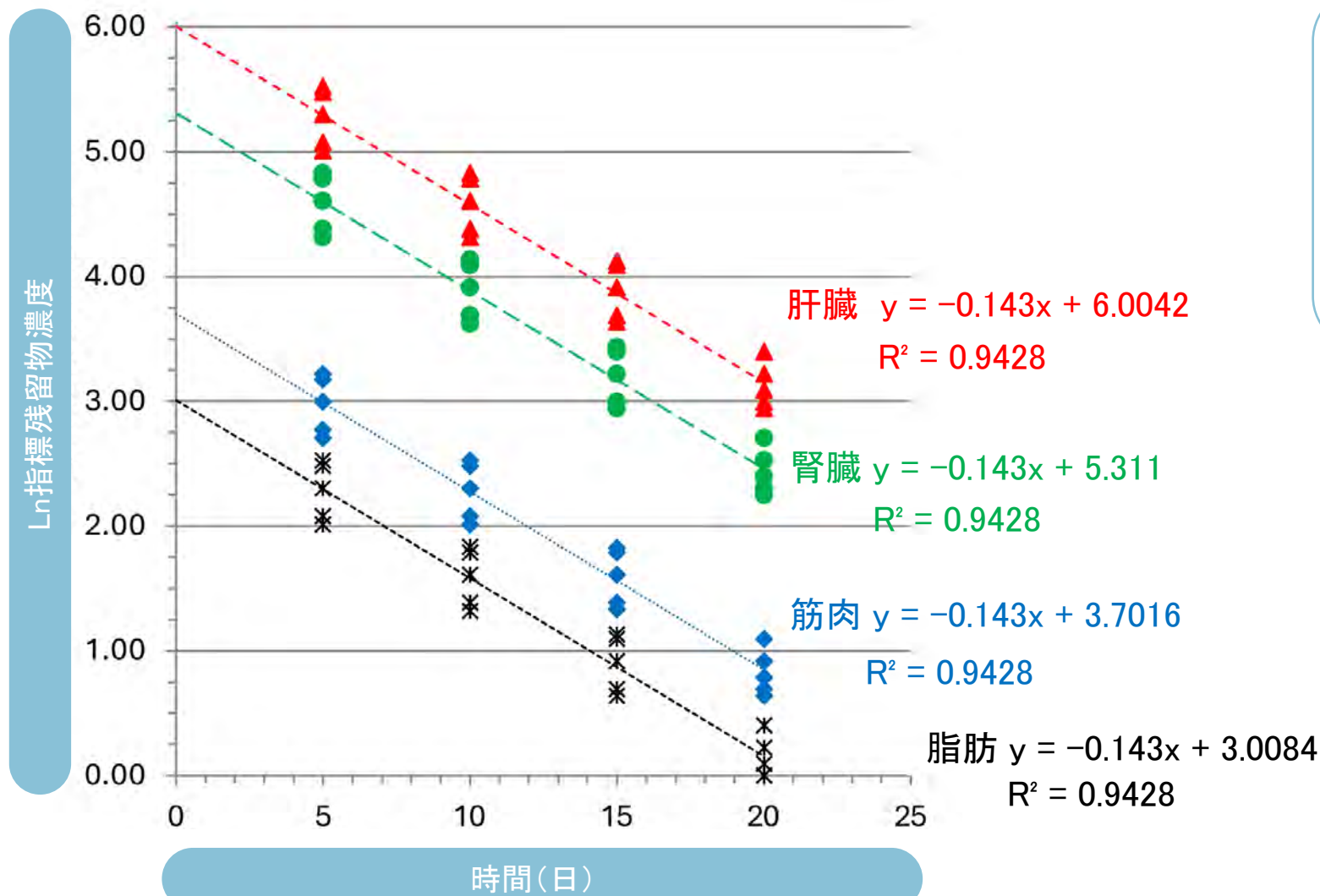
他の部位に関しても同様に、回帰直線を繰り返し作成することで、様々なWP_sでの指標残留物濃度の中央値を得ることができます。



- ◆ 肝臓 (μg/kg) — 指数 (肝臓μg/kg)
- ✱ 腎臓 (μg/kg) — 指数 (腎臓μg/kg)
- ▲ 筋肉 (μg/kg) — 指数 (筋μg/kg)
- ✕ 皮膚/脂肪 (μg/kg) — 指数 (脂肪μg/kg)

指標残留物濃度の中央値及び許容限界値の推定





傾きが以前と同じ(-0.143)であることに注目してください。

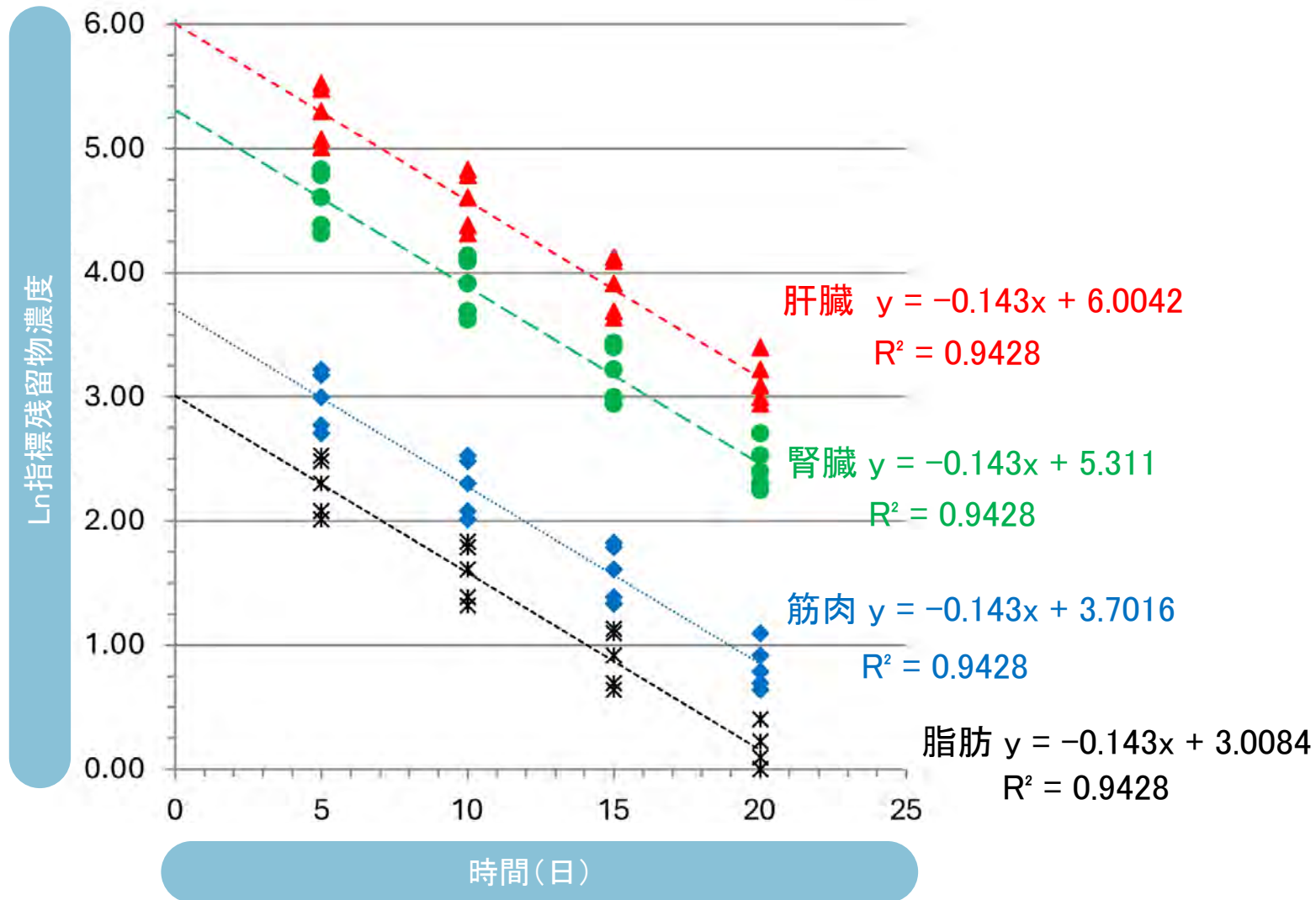
$$(y = mx + b)$$

- 腎臓
- ◆ 筋肉
- ▲ 肝臓
- ✱ 脂肪

ヒント

典型的な残留物濃度(中央値)を決定するためには、Ln値から残留物濃度に戻す必要があります。

指標残留物濃度の中央値及び許容限界値の推定

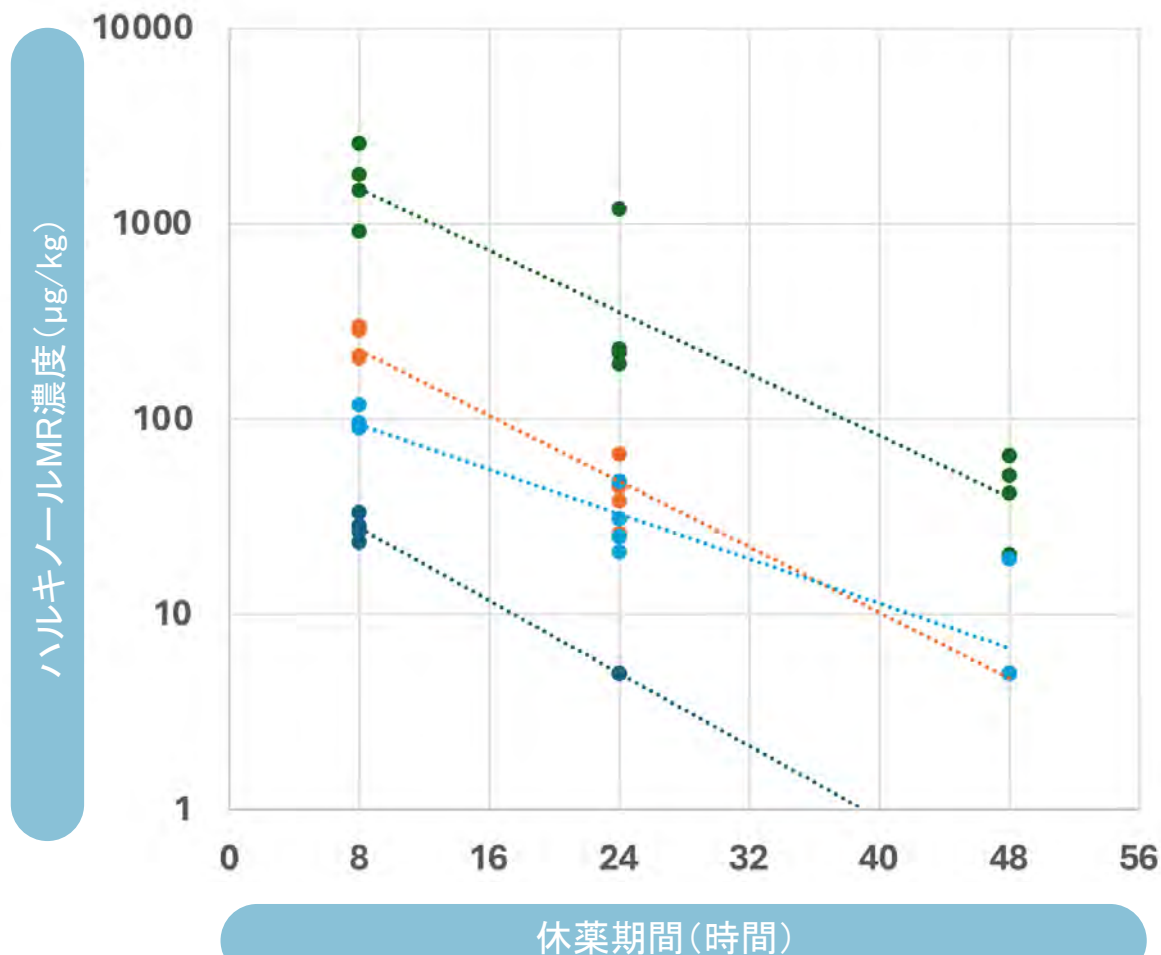


● 腎臓

◆ 筋肉

▲ 肝臓

✱ 脂肪



腎臓 $y = 3127.1e^{-0.091x}$
 $R^2 = 0.8816$

皮膚/脂肪 $y = 158.75e^{-0.066x}$
 $R^2 = 0.8847$

肝臓 $y = 489.23e^{-0.097x}$
 $R^2 = 0.9775$

筋肉 $y = 65.262e^{-0.107x}$
 $R^2 = 0.9888$

JECFAは第88回会合でこのデータ(ハルキノール)を評価しました(Hall、2017; FAO及びWHO、2020年)

傾きの変化に注意:

- ▶ 残留物減衰速度は部位の間で一定ではありません。

残留物の速い減衰に注意:

- ▶ 最終と殺時間48時間です。最終と殺時点を超える外挿が必要です。

下記が無いことに注意:

- ▶ より遅いと殺時点における定量可能な値

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3.4セクション. 指標残留物濃度の中央値及び許容限界値の推定

▶ 高レベル残留物: 95/95UTL

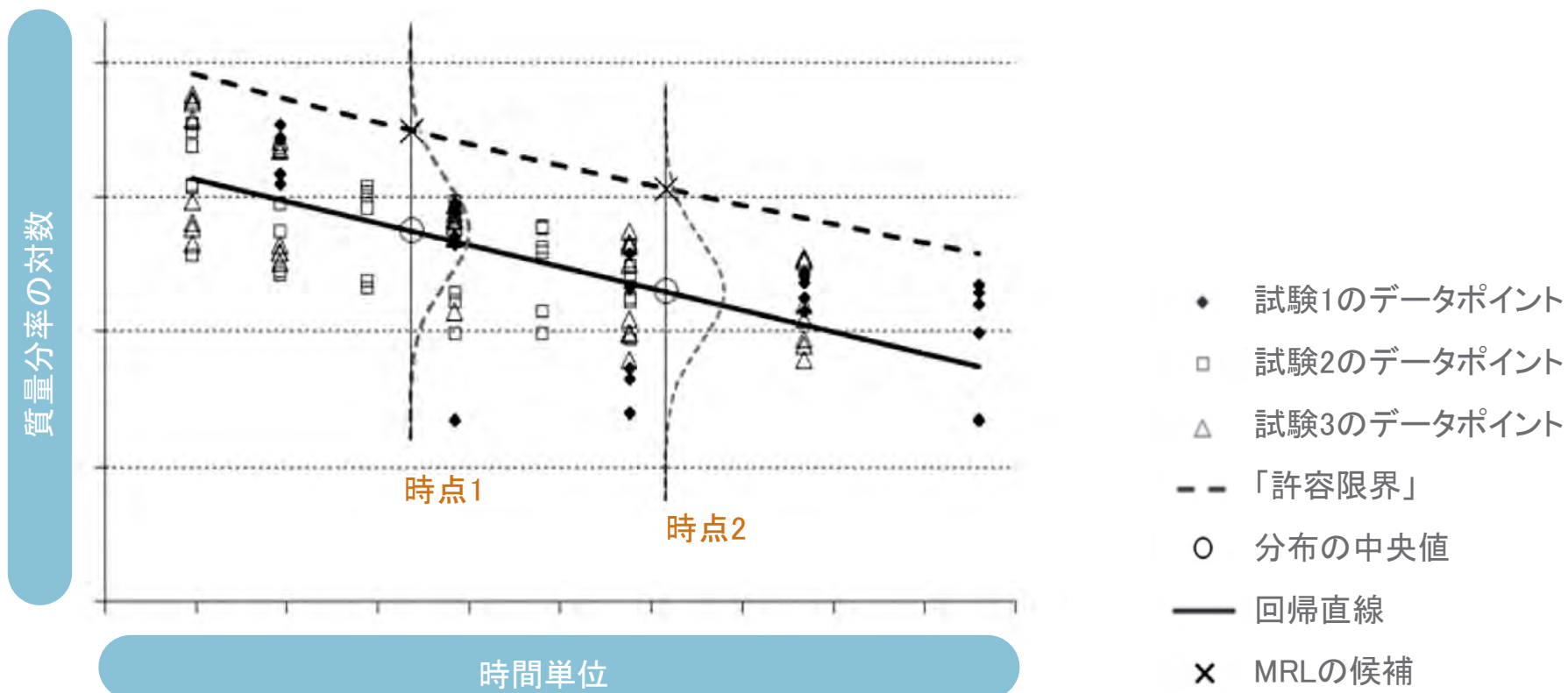
どのように、典型的な値(「中央値」とUTLとを比較するのでしょうか？

データによって異なります。

- ▶ 残留物減衰試験のサンプルサイズ
- ▶ 試料間のばらつきの大きさ

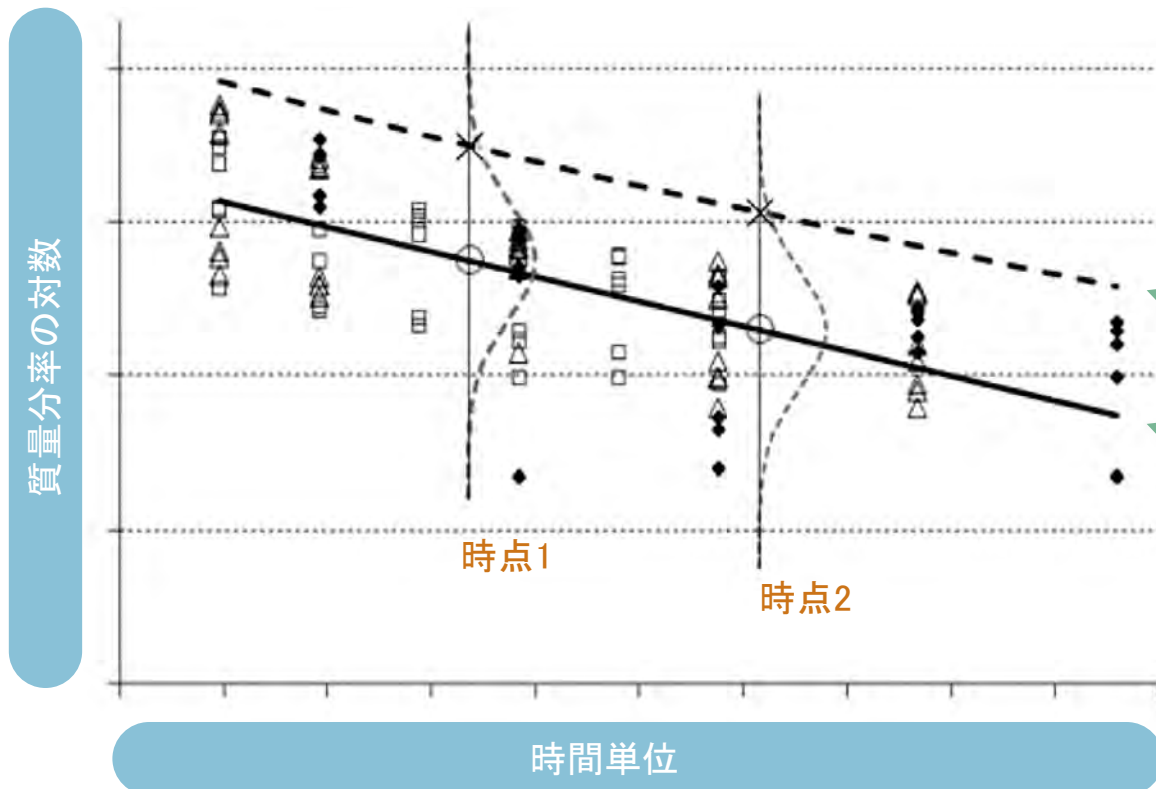
例を見てみましょう...

最大残留基準値(MRLs)及び食事性ばく露量推定に使用する残留物濃度の点推定値を決定するための基本モデル



出典: 食品中の化学物質のリスク評価の原則と手法。EHC 240.8章(WHO & FAO、2009)

MRL及び食事性ばく露量推定に使用する残留物濃度の点推定値を 決定するための基本モデル



下記に注目：

▶ 通常、UTL線(95パーセンタイル値)はほぼ全ての個別のデータポイントよりも高くなります。

UTL(残留物濃度の95パーセンタイル値)

残留物濃度の「中央値」線(残留物濃度の約50パーセンタイル値)

データポイントのトレンドライン(回帰直線)に基づきます。

- 試験1のデータポイント
- 試験2のデータポイント
- △ 試験3のデータポイント
- - 「許容限界」
- 回帰直線の中央値
- 回帰直線
- × MRLの候補

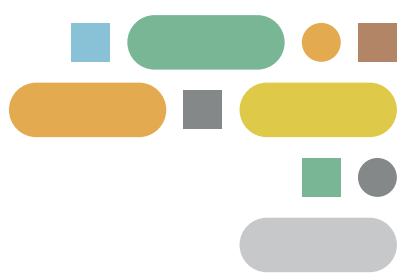
動物用医薬品残留リスク評価のためのJECFAツールボックスー第3.4セクション. 指標残留物濃度の中央値及び許容限界値の推定

MR減衰試験からのUTL導出に関する要点：**頑健なデータが重要です！**

UTLの位置は、「95%信頼区間」に大きく依存します。

- ▶ サンプルサイズが大きいほど（データポイントが多いほど）、信頼区間は狭くなります。
- ▶ データセットにおける分散が小さいと、信頼区間は狭くなります。

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3.4セクション. 指標残留物濃度の中央値及び許容限界値の推定



次のセクション:

**動物用医薬品残留物への食事性ばく露を評価するためのJECFA法
食事性ばく露の評価に使用する総残留物濃度の推定**

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