

Ⅱ．総合分担研究報告

1．国際機関及び諸外国における評価手法及び 評価実績の情報収集

研究分担者 小川久美子
(国立医薬品食品衛生研究所病理部)

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法のための研究
令和3・5年度 総合分担研究報告書

国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集
研究分担者 小川久美子 国立医薬品食品衛生研究所病理部 部長

研究要旨

本研究では、国際機関及び諸外国等における急性参照用量 (Acute Reference Dose: ARfD) の評価手法及び評価実績、並びに水産動物の動物用医薬品評価に関する情報収集を実施し、国際整合性のとれたリスク評価・暴露評価構築に資する情報を提供することを目的としている。国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)、米国食品医薬品局 (FDA) 及び豪州・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand: FSANZ) に加えて、オーストラリア、ノルウェー及びカナダにおけるARfD設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、ホームページなどから情報を収集した。また、動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力 (VICH) の座長 (FDA) と面談し、FDAの動物用医薬品におけるARfDの付与状況について議論した。JECFA では、2015 年以降2024 年までに、17品目18成分 (7 品目は再評価されている。1品目は2成分を含む。) の動物用医薬品について議論され、Ivermectin, Zilpaterol hydrochloride, Amoxicillin, Ampicillin, Ethion, Flumethrin, Halquinol, Fosfomycin, Selamectin, Imidacloprid, Dicyclohexylamine の11成分にはARfD が設定され、Teflubenzuron, Lufenuron, Monepantel, Diflubenzuron, Nicarbazin, Clopidol, Fumagillin の7 成分はARfD の設定は不要とされた。FDAにおいては、2024年3月時点の調査では、ARfDを明示している動物用医薬品は、Ceftiofurの1剤のみであった。以前設定のあったivermectinにはARfDの記載はなく、GnRH-DTはリストから削除されていた。オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA) から発出されている、農薬及び動物用医薬品のARfDの情報においては、検討された274品目中、123品目についてARfDが付与されていたが、大部分は農薬と考えられた。日本の食品安全委員会においては、動物用医薬品にはARfDを求めていることから、付与されている品目は、農薬としても使用される9つの薬剤に限定されている。こうした品目については、MRLの設定においても、議論が残るところと考えられる。一方、JECFAでは2013年に魚類等を対象とした医薬品の最大残留基準 (Maximum Residue Limits: MRL) について議論が開始されている。水産動物用医薬品に関して、FDAでは、2022 年に、「2022 年から2026 年までの水産養殖に関する戦略計画」が発出されており、FAOの「世界漁業・養殖業白書2022」においても、今後、水産物に対する需要は増加すると考えられる。国際食品企画委員会 (CODEX) では、サケやマスを対象とした動物用医薬品にMRLが設定される品目は9件と限定的ながら、2015年以降増加していると考えられた。2024年3月時点でFDAが認可している水産動物を対象とした動物用医薬品は、Chloramine-T, Formalin, Hydrogen Peroxide, Oxytetracycline Hydrochloride, Tricaine Methanesulfonate, Chorionic Gonadotropin, Florfenicol, Oxytetracycline dihydrate, Sulfadimethoxine /Ormetoprim, Sulfamerazineの10品目であった。豪州、ノルウェー及びカナダの水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、オーストラリアでは多様な対象における医薬品や化学物質の残留が調査されており、ノルウェーでは主にサケ類を対象に医薬品やワクチンが承認されているが残留基準の記載は不明であった。カナダでは、サケ9剤とロブスター1剤についてMRLが設定されていた。また、日本では、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関しては、食品安全委員会において約30品目について評価しており、対象もサケなどのニシン目に加えて、スズキ目のブリ、マダイ及びヒラメ、フグなど多岐にわたっていた。これらの畜水産物の動物用医薬品等の安全性評価の相違については、豪州、北欧、カナダなどの情報収集も継続し、わが国との整合性を確認していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

食品中に含まれる化学物質の規格基準設定には、国際整合性を踏まえた評価管理が重要である。残留農薬については、短期間暴露による健康影響が 1997 年頃より欧州で議論されてきた。その基準となる急性参照用量 (Acute Reference Dose: ARfD) について、2005 年に FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) よりガイダンスが公表された (Solecki et al., Food Chem Toxicol 43:1569-1593, 2005)。2009 年には International Programme on Chemical Safety (IPCS) より Environmental Health Criteria 240 Chapter 5、2010 年には経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) のガイダンスが発出され、本邦の食品安全委員会においても 2014 年より農薬に対して ARfD が設定されるようになった。動物用医薬品についても、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 及び動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力 (VICH) において、注射部位等では動物用医薬品が他の組織より多く残存する可能性があることから、ARfD の必要性が議論され、それぞれ 2016 年 7 月にガイダンスドキュメント、2017 年 11 月にガイドラインが最終化された。2017 年の JECFA 会合からは動物用医薬品の毒性評価において ARfD も検討されることになった。

今後、日本でも動物用医薬品の評価管理においても、ARfD を含めた評価方法の確立が必要であるが、海外でも動物用医薬品に ARfD が設定された例は限定的で

あり、継続的な国際状況の情報収集が必要である。

また、欧州医薬品庁 (EMA) ではサケ (salmon) 以外が、米国食品医薬品局 (FDA) では全ての水産動物は希少動物種 (minor species) とされる。FDA は 2020 年に希少使用及び希少動物用 (minor uses and minor species, MUMS) の為の動物用医薬品のガイダンスを発出し、水産品目の分類整備などをすすめている。特に、水産品目については、日本での使用実績のある医薬品の対象品目の分類や暴露基準に関する国際整合性構築の為、十分な調査が必要である。

本研究では、国際機関及び諸外国等における ARfD の評価手法及び評価実績、並びに水産動物の動物用医薬品評価に関する情報収集を実施し、国際整合性のとれたリスク評価・暴露評価構築に資する情報を提供することを目的とする。

B. 研究方法

R3 年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA 及び FDA における ARfD 設定及び水産動物の動物用医薬品の動向について情報収集を行った。

R4 年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA 及び FDA における ARfD 設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、それぞれのホームページなどから更新情報を収集した。さらに、豪州・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand: FSANZ) の動向についても情報収集を行った。

R5 年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA 及び FDA における ARfD 設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、それぞれのホームページなどから更新情報を収集した。また、動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力（VICH）の安全性に関する対面会合が日本で開催された機会に、座長である FDA の Dr. Tong Zhou と面談する機会を得て FDA の動物用医薬品における ARfD の付与状況について議論した。さらに、豪州・ニュージーランド食品基準機関（Food Standards Australia New Zealand: FSANZ）に加えて、オーストラリア、ノルウェー及びカナダの動向についても情報収集を行った。

（倫理面への配慮）
該当なし

C. 研究結果

1) 日本の状況

・ARfD について

現在のところ、日本では動物用医薬品に対してARfDの付与は求められていないため、動物用医薬品のうち食品安全委員会においてARfD が設定されている品目は農薬としての使用も申請されている品目に限定されている。

「農薬・動物用医薬品」として2015年にアバメクチン及びデルタメトリン、2016年にオキシテトラサイクリン、2018年にカルバリル及びシペルメトリン、2019年にオキシリニク酸及びペルメトリン、2023年にエマメクチン安息香酸及びシフルトリンの9剤にARfDが付与されている。これらは、

JECFAでは動物用医薬品としてはARfDは評価されていない。ただし、デルタメトリンは2003年に農薬としてJMPRで評価され、ラットを用いた13週間亜急性神経毒性試験において15 mg/kg 体重/日投与群でFOB及び自発運動量に対する影響が認められたことに基づく無毒性量の5 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日がARfDとされた。一方、食品安全委員会では、イヌを用いたカプセル経口投与による13週間の亜急性毒性試験において2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で瞳孔拡張等が認められたことに基づく、雌雄の最小の無毒性量 1 mg/kg 体重/日から、安全係数 100で除した0.01 mg/kg 体重/日をARfDと設定していた。

アバメクチンは、16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤であり、GABA（γ-アミノ酸）アゴニストとして働き、ダニなどの昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用して神経シグナルを阻害して殺虫作用を示す。日本では2013年に農薬登録され、海外でも米国、カナダをはじめとして90 か国以上で農薬登録されている。動物用医薬品としては、海外において牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫（線虫類等）及び外部寄生虫（ダニ類等）の駆除剤（皮下投与剤、外皮塗布剤等）として使用されている。インポートトレランス設定の要請に基づいて食品安全委員会で審議され、1日許容摂取量（Acceptable Daily Intake: ADI）は0.0006 mg/kg 体重/日、ARfD は0.005 mg/kg 体重/日と設定され、2015年12月に農薬・動物用医薬品評価書が通知されている。

また、オキシテトラサイクリンは、テトラサイクリン系の広域スペクトラム抗生物

質であり、世界各国でヒト用及び動物用医薬品として長い使用経験を有している。日本では1957年に抗菌剤として農薬登録され、オキシテトラサイクリン塩酸塩を主剤とする動物用医薬品として2006年以前に牛、豚、鶏の他、ぶり、ぎんざけ、ひらめなどを対象に承認されている。2016年に食品安全委員会で審議され、ADIは0.03 mg/kg 体重/日、ARfDも0.03 mg/kg 体重/日と判断され、動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書が通知された。2018年にふぐ目魚類の飼料添加物として再審議され、ADI、ARfDに変更の必要性はないとの判断に基づき、製剤を対象とした動物用医薬品評価書が通知されている。

・水産動物用医薬品の規制について

日本では、安全な水産物を安定して消費者に提供する目的で、養殖業者を対象とした水産用医薬品に関するルールや承認情報に関するパンフレットである「水産用医薬品について」が農林水産省から毎年提供されている。

https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan_yobo/fishmed.html

そのなかで、抗菌剤及びその他一般薬（駆虫剤、麻酔剤、消毒剤）を対象とする魚類として1) すずき目（ぶり、まだい、まあじ、かんぱち、すずき、しまあじ、ひらまさ、くろまぐろ、ぶりひら、ひらあじ、くろだい、ちだい、へだい、いしがきだい、ふえふきだい、こしょうだい、にざだい、すぎ、おおにべ、にべ、きじはた、くえ、あら、いさき、まさば、ごまさば、めじな、ティラヒピア、など）2) にしん目（ぎんざけ、にじます、やまめ、あまご、いわな、さくらます、さつきます、あ

ゆ、わかさきぎなど）3) こい目（こい、どじょう、なまず、ふな、ほんもろこ、など）4) うなぎ目（うなぎ、あなご、など）5) かれい目（ひらめ、ほしがれい、まこがれい、まつかわ、など）6) ふぐ目（とらふぐ、かわはぎ、うまづらはぎ、など）と分類されており、にしん目は淡水と海水で使用可能な薬剤も異なるなど、詳細な分類がなされている。また、水産用ワクチンを対象とする魚類として、①ぶり属魚類、②ぶり、③ぶり及びかんぱち、④かんぱち、⑤まだい、⑥まはた及びくえ、⑦ひらめ、⑧かわはぎ、⑨さけ、⑩あゆと分類されている。

なお、農林水産省では、水産用医薬品の使用基準見直しがすすめられており、

https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan_yobo/taisakusokusin/attach/pdf/kaigisiryoul-53.pdf

食品安全委員会では2004年からこれまでに、67件以上（製剤の重複をのぞくと約30品目）の水産動物医薬品について評価結果が通知されている。

2) JECFA の動向

・ARfD について

JECFA では、2015 年以降2024 年までに、17品目18成分（7 品目は再評価されている。1品目は2成分を含む。）の動物用医薬品について議論され、Ivermectin, Zilpaterol hydrochloride, Amoxicillin, Ampicillin, Ethion, Flumethrin, Halquinol, Fosfomycin, Selamectin, Imidacloprid, Dicyclohexylamine の11成分にはARfD が設定され、Teflubenzuron, Lufenuron, Monepantel, Diflubenzuron, Nicarbazine, Clopidol, Fumagillin の7 成

分はARfD の設定は不要とされた。直近の会合は、2024年2月に開催された。ネオニコチノイド系殺虫剤であるImidacloprid は2001-2002 年にJMPRにおいて、ADI : 0-0.06 mg/kg bw 及びARfD : 0.4 mg/kg bw と評価されていたが、2022年にアトランティックサーモンの筋肉 (fillet) への残留影響が審議された。毒性学的評価としては、ラットの一世代生殖発生毒性試験において体重増加抑制を示したNOAEL : 5.25 mg/kg bw からtADI は0-0.05 mg/kg bw とされ、ラットの急性神経毒性の結果から得られたベンチマーク (BMD⁰⁵) である9 mg/kg bw からtARfD は0.09 mg/kg bw とされた。しかし、代表的なヒト腸内細菌叢への影響に関するデータがないことから、mADI及びmARfDは得られず、最終的には、ADI及びARfDは決定されなかった。2024年の会合では、ヒトの主要な腸内細菌に対する抗菌作用はわずかあるいは測定できない程度であると示されたことから、mADIあるいはmARfDは不要とされ、tARfDの0.09 mg/kg bwが採用された。

・水産動物用医薬品の規制について

JECFA では2013年に魚類等を対象とした医薬品の最大残留基準 (Maximum Residue Limits: MRL) について議論が開始されている。それまでもサーモン及びトラウトを対象とした設定はおこなわれているものの、貝類 "Shellfish" をふくめて魚類 "Fish" としている場合もあり、軟体動物 "Mollusc" 及び甲殻類 "Crustacean" 等魚介類を区別するのみならず、より正確な分類が必要と認識され始めた。

2017年にはAmoxicillin に対してFinfish のフィレ (自然な割合の筋肉と

皮) あるいは筋肉の MRLs を 50 µg/kg と設定し、Ampicillin に対しても、その類似性から同様の MRL を設定している。

2019年までにJECFAで評価され、その後CODEXにおいてMRLが設定された動物用医薬品が取りまとめられている。

<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXM%2B2%252FMRL2e.pdf>

この70品目のうち以下の9品目については水産動物におけるMRLが記載されているが、対象はsalmon, trout, finfishに限られている。(日本では、このうちの多くがインポートトレランスとして評価されている。)

Drug	Species	CAC (year)
Amoxicilin	Finfish	2018
Ampicillin	Finfish	2018
Chlortetracycline/ Oxytetracycline/ Tetracycline	Fish	2003
Deltamethrin	Salmon	2003
Diffubenzuron	Salmon	2021
Emamectin benzoate	Salmon, Trout	2015
Flumequine	Trout	2005
Lufenuron	Salmon, Trout	2018
Teflubenzuron	Salmon	2017

2024年のImidaclopridの評価においては、以下のようにアトランティックサーモンとそれ以外のすべてのひれのある魚類の推定慢性経食暴露量 (GECDE; global estimate of chronic dietary exposure) 及び推定急性経食暴露量 (GEADE; global estimates of acute dietary exposure) が区

別して設定されている。

For Atlantic salmon only, the GECDE was 1.0, 2.7 and 0.9 µg/kg bw per day (2%, 5% and 2% of the upper bound of the ADI of 50 µg/kg bw) for adults and the elderly, children and adolescents, and toddlers and infants, respectively.

For all fin fish, the GECDE was 1.8, 3.8 and 1.2 µg/kg bw per day (4%, 8% and 2% of the upper bound of the ADI of 50 µg/kg bw) for adults and the elderly, children and adolescents, and toddlers and infants, respectively.

The GEADE, based on consumption of Atlantic salmon, was 7% of the ARfD for adults and children (6.2 and 6.6 µg/kg bw, respectively); the GEADE for all fin fish was 38% and 26% of the ARfD (34.1 and 23.8 µg/kg bw) for adults and children, respectively.

一方、抗菌剤である Fumagillin dicyclohexylamine の成分である fumagillin については、対象は魚のフィレと蜂蜜としており、種類による区別はしていない。

For potential fumagillin residues in fish fillet and honey, the GECDE values for adults and the elderly, children and adolescents, and infants and toddlers were 0.06, 0.10 and 0.11 µg/kg bw per day, respectively, which represent 2%, 3% and 4% of the upper bound of the ADI of 3 µg/kg bw.

なお、エビの筋肉での MRL 設定が期待されていた Ethoxyquin は、データ提出がなかったことから議題からとり上げられた。

3) FDA の動向

・ ARfD について

Dr. Tong Zhou との面談において、これまでの調査どおり、FDA においては ARfD の付与は限定的であることが確認された。また、21CFR556 及び Freedom of information summary が最も適切な情報源であるとのことであった。

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-E/part-556> における 2024 年 3 月時点の調査では、FDA において ARfD（以前は Acceptable single-dose intake; ASDI とされていた）を明示している動物用医薬品は、Ceftiofur の 1 剤のみであった。前年度には設定（NOEL に安全係数 10 を用いて算出していた）のあった ivermectin には ARfD の記載はなく、GnRH-DT はリストから削除されていた。

また、FDA においては、GEADE の指標は用いられていないとのことだった。

・ 水産動物用医薬品の規制について

水産動物に対する医薬品については、現時点で ARfD を設定しているものはなく、必要な場合はプロトコールを事前に相談のうえ、VICH GL54 に準拠して急性毒性データを求めること、投与部位筋肉の摂取などによる急性曝露が想定される場合は、300 g を摂取したとのワーストケースを想定して規制値を算出するとの意見が得られた (personal communication)。

FDA において、現在、認可されている水産動物を対象とした動物用医薬品は、

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquaculture/approved-aquaculture-drugs> によると 2024 年 3 月時点においても、以下の 10 種類であり、2021 年から変動していない。

浸漬薬

- Chloramine-T (Halamid® Aqua) : 淡水サケ科魚類、スケトウダラ、ヒレのある魚類の細菌性鰓病のコントロール
- Formalin (Formalin-F™, Formacide-B, Parasite-S) : ヒレのある魚類及びエビの寄生虫駆除剤及び全てのヒレのある魚類の卵の抗真菌剤
- Hydrogen Peroxide (35% Perox Aid®) : ヒレのある魚類の抗細菌剤
- Oxytetracycline Hydrochloride (OXY Marine™, Tetroxy® 343, Pennox 343®, Terramycin 343®, TETROXY® Aquatic) : ヒレのある魚類の稚魚、幼魚へのマーキング
- Tricaine Methanesulfonate (SYNCAINE Tricaine-S) : 魚類、両生類、その他の水生動物などの一時的運動抑制

注射剤

- Chorionic Gonadotropin (Chorulon®) : 雌雄のヒレのある魚類の産卵補助

薬用品/飼料

- Florfenicol (Aquaflor®) : ナマズのエドワジエラ・イクタルリ感染症、サケ科魚類のフラボバクテリウム・サイクロフィラム関連疾患、サケ科魚類のエロモナス・サルモニシダ関連疾患等のコントロール
- Oxytetracycline dihydrate

(Terramycin® 100 for Fish, Terramycin® 200 for Fish) : サケ科魚類のヘモフィルス・ピスシウムによる潰瘍性疾患、エロモナス・サルモニシダによる癰腫、エロモナス・リクエファシエンス及びシュードモナスによる細菌性出血性敗血症、ナマズのエロモナス・リクエファシエンス及びシュードモナスによる細菌性出血性敗血症、アエロコッカス・ビリダンスによるガフカ血症、サケ類魚類のフラボバクテリウム・サイクロフィラムによる冷水病、ニジマスのフラボバクテリウム・カラムナーレによるカラムナリス病のコントロール、及び、パシフィックサーモン及び 55 g までのサケ類へのマーキング

- Sulfadimethoxine / Ormetoprim (Romet® -30 & Romet® TC) : サケ科魚類のエロモナス・サルモニシダによる癰腫、ナマズのエドワジエラ・イクタルリ感染症のコントロール
- Sulfamerazine (Sulfamerazine fish grade) : 合成抗菌剤

また、2018 年 4 月に Center for Veterinary Medicine (CVM)から Guidance for Industry (GFI) #210: The Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species が公表されている。この「マイナー種のための合法的販売される未承認新規動物用医薬品」
<https://www.fda.gov/animal-veterinary/minor-use/minor-species/index-legally-marketed-unapproved-new-animal-drugs-minor-species>

には 16 種類 (2024 年 3 月時点、2021 年度は 14 種類)挙げられており、その中で水産動物を対象としている動物用医薬品は、以下の 3 種類であるが、いずれも鑑賞目的の飼育を意図しており、変動はない。

- sGnRHa+domperidone (Ovaprim): 産卵補助剤
- Metomidate hydrochloride (Aquacalm): 鎮静・麻酔剤
- Alfaxalone (Alfaxan multidosed): 鎮静・麻酔剤

また、CVM から、1999 年 4 月の公表後 2008 年 5 月の改定を経て 2020 年に改訂案が公開されていた GFI #61: Special Considerations, Incentives, and Programs to Support the Approval of New Animal Drugs for Minor Uses and for Minor Species 「マイナー用途およびマイナー種に対する新しい動物用医薬品の承認を支援するための特別な考慮点、インセンティブ、およびプログラム」が 2023 年 12 月に確定版として公表された。

<https://www.fda.gov/media/70157/download>

その中では、水産動物についても Aquaculture Species Groups / Aquatic Species として対象となっている。

一方、2022 年に、2022 年から 2026 年までの水産養殖に関する戦略計画が発出されており

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquaculture/center-veterinary-medicine-aquaculture-strategic-plan-fiscal-years-2022-2026>

水産動物用医薬品の取扱いについても、新たな動きがみられると考えられる。今後、

日本での使用実績のある水産用医薬品については、対象動物の分類、ばく露基準及び残留基準に関する国際整合性の構築に努める必要があると考えられる。さらに、水産防疫においては、あわびやかきなどの貝類及びエビなどの甲殻類の医薬品も留意が必要と考えられる。2024 年 3 月時点では、新たな更新は見られなかった。

さらに、FDA の水産食品リストは 2024 年 1 月にも更新されている。

https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=SeafoodList&sort=ID_SciName&order=ASC&showAll=true&type=basic&search=

これは、米国内で販売されるシーフードの許容市場名に関するデータベースであり、一般名、学名と共に、学名毎の追加情報として、ハザード情報、DNA 配列情報等も利用可能なものは、リンクされている。2024 年 4 月現在、学名としては約 2095 種 (2023 年 4 月は 2050 種) 掲載されており、リソースが許す限り、6 か月毎に更新されるとされている。

4) FSANZ の動向

・ARfD について

FSANZ では、食事からの暴露評価及び MRL が、食品基準通知として定期的に更新されており、2023 年 12 月には提案 M1021 が公表された。

<https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/2023-12/M1021%20Approval%20report.pdf>

この中で、動物用医薬品の ARfD は、オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (Australian Pesticides and Veterinary

Medicines Authority: APVMA) によって決められているとされている。

APVMA からは、農薬及び動物用医薬品の ARfD の 2024 年 3 月 31 日版の情報が公開されている。

<https://apvma.gov.au/node/26591>

[https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/2024-](https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/2024-03/Acute%20reference%20doses%20for%20agricultural%20and%20veterinary%20chemicals%20-%20Edition%201%2C%20March%202024.pdf)

[03/Acute%20reference%20doses%20for%20agricultural%20and%20veterinary%20chemicals%20-%20Edition%201%2C%20March%202024.pdf](https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/2024-03/Acute%20reference%20doses%20for%20agricultural%20and%20veterinary%20chemicals%20-%20Edition%201%2C%20March%202024.pdf)

検討された 274 品目中 (農薬を含む)、123 品目について ARfD が付与されている。いくつかの化合物については、急性毒性試験ではなく、長期投与試験の初回投与後に観察された毒性影響に基づいて選択されたとされている。また、ARfD の設定が不要な場合も示されている。JECFA または食品安全委員会において動物用医薬品として ARfD が付与されている化合物の内、Abamectin, Ivermectin 及び Zilpaterol については、ARfD が付与されていた。Lufenuron、Nicarbazin については、JECFA とほぼ同時期(1 年以内)の評価において、ARfD は不要と結論されている。

・水産動物用医薬品の規制について

水産動物用医薬品の使用に関する FSANZ の対応は、限られており、残留については 2005 年 11 月の「国内及び輸入養殖魚における化学物質残留に関する報告」

<https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/publications/Documents/Chemical%20Residues%20in%20Fish%20Survey.pdf>

において、nitrofurans, chloramphenicol, sulfonamides, tetracyclines, malachite green, penicillins, macrolides, trimethoprim, quinolones and PCBs 等について検討されている。

オーストラリアの農林水産部

(Department of Agriculture, Fisheries and Forestry) においても、畜産物に加えて 2012 年から継続して養殖及び捕獲したアワビ、カキ、エビ、タラ、サケ、マス、マグロなどに含まれる駆虫剤、抗生物質、各種不純物、色素、抗真菌剤、金属等の測定結果が公表されている。

<https://www.agriculture.gov.au/agriculture-land/farm-food-drought/food/nrs/nrs-results-publications>

オーストラリアにおける魚類の名称に関しては、Fisheries Research and Development Corporation (FRDC) から提案されている。

https://www.frdc.com.au/sites/default/files/2023-02/as_5300-2019-final_approved_pdf_download_version.pdf

5) ノルウェーの動向

・ARfD について

特段の情報はえられなかった。

・水産動物用医薬品の規制について

水産動物用医薬品の使用に関して、ノルウェーからは、2023 年 10 月時点で 7 品目の麻酔剤、1 品目の抗真菌剤、9 品目の海シラミ駆除剤及び 19 品目のワクチンが魚用の承認薬とされている。

<https://www.dmp.no/en/veterinary-medicine/fish-medicine/approved->

medicines-for-use-in-fish#Behandling-av-lakselus-175653

また、Norwegian Veterinary Institute から Norwegian Fish Health Report 2022 として、サケ類養殖に関するレポートが出されており、薬剤の使用にも触れている。

<https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2023/norwegian-fish-health-report-2022>

いずれも、残留基準に関する記載は含まれない。

6) カナダの動向

・ ARfD について

動物用医薬品の MRLs のリストはみられるが、

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/maximum-residue-limits-mrls/list-maximum-residue-limits-mrls-veterinary-drugs-foods.html>

ARfD に関する情報は得られなかった。

・ 水産動物用医薬品の規制について

上記 MRL リストの中で、salmon を対象としているものは、Emamectin, Florfenicol, Ormetoprim, Oxytetracycline, Sulfadiazine, Sulfadimethoxine, Teflubenzuron, Tricaine methanesulfonate, Trimethoprim の 9 剤であった。

Lobster を対象としているものは、Oxytetracycline のみであった。

D. 考察

JECFA では、2024 年 2 月の会合において

も 2 成分について ARfD が設定され、2015 年以降 2024 年までに議論された 18 成分のうち 11 成分に ARfD が付与された。ヒトの腸内細菌への影響を考慮した微生物学的指標など、暴露シナリオに加えて薬理作用を考慮した検討がなされていると考えられる。また、CODEX では、サケやマスを対象にした動物用医薬品に MRL が設定される品目が 9 件と限定的ながら、2015 年以降増加していると考えられた。

FDA では、動物用医薬品への ARfD 付与はほとんどなかった。一方、水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、申請にかかわるガイダンスの GFI #61: Special Considerations, Incentives, and Programs to Support the Approval of New Animal Drugs for Minor Uses and for Minor Species 「マイナー用途およびマイナー種に対する新しい動物用医薬品の承認を支援するための特別な考慮点、インセンティブ、およびプログラム」が 2023 年 12 月に確定版として公表された。また、2022 年に、2022 年から 2026 年までの水産養殖に関する戦略計画が発出されており、今後、養殖の振興とともに、水産動物を対象とした医薬品の増加も考えられる。

豪州、ノルウェー及びカナダにおいて、動物用医薬品の ARfD に関する情報は乏しいが、水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、オーストラリアでは多様な対象に対する医薬品や化学物質の残留が調査されており、ノルウェーでは主にサケ類を対象に医薬品やワクチンが承認されているが残留基準の記載は不明であった。カナダでは、サケ 9 剤とロブスター 1 剤について MRL が設定されていた。

日本の食品安全委員会においては、動

物用医薬品にはARfDを求めていることから、付与されている品目は、農薬としても使用される9つの薬剤に限定されている。動物用医薬品としてだけでなく、農薬としても用いられる品目については、MRLの設定においても、議論が残るところと考えられる。また、日本では、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関して、種の分類も詳細であり、サケ類以外にも多様な水産動物に対する医薬品の使用が規定されている。今後、国際的な整合性にも配慮する必要があると考えられた。

さらに、米国よりも、豪州、ノルウェー及びカナダにおいて、水産動物の養殖に関連する動物用医薬品の使用が注目・増加している可能性が示唆されたが、対象生物には各地域差があると考えられた。

E. 結論

日本においては、動物用医薬品へのARfDの付与は求められていないため、ARfDが設定されている動物用医薬品は、農薬としての使用も認可されている9品目に限られている。そのうちの1品目は農薬として2003年にJMPRで評価されARfDが付与されている。他の8品目は、JECFAでは動物用医薬品としては評価されていない。一方、JECFA及びFDAにおいてARfDが設定されている動物用医薬品は、それぞれ11成分及び1品目であった。

また、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関しては、日本では食品安全委員会において約30品目について評価しており、対象もサケなどのニシン目に加えて、スズキ目のブリ、マダイ及びヒラメ、

フグなど多岐にわたっている。一方、JECFAの議論を経てCODEXにおいてMRLが設定されている水産動物を対象とした動物用医薬品は9品目であり、対象もほとんどがsalmon及びtroutと限定的である。

これらの畜水産物の動物用医薬品等の安全性評価の相違については、豪州、北欧、カナダなどの情報収集も継続し、わが国との整合性を確認していく必要があると考えられた。

水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関しては、安全性及び有効性の評価方法についても議論の途上であり、情報収集の継続と共に、必要に応じて日本から発信していくことも国際協力に繋がると考えられた。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

小川久美子、食品中残留動物用医薬品の急性参照用量と水産動物用医薬品の規制の現状, 食品衛生研究. 73(2):7-25, 2023.

F.2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし