

Ⅱ．分担研究報告

1．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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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5年度 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。本年度は、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、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 及び米国食品医薬品局 (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昨年度からの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。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。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、国際食品企画委員会 (CODEX) では、サケやマスを対象にした動物用医薬品に最大残留基準 (Maximum Residue Limits: 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付与はほとんどないが、水産動物用医薬品も対象となる「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」の承認申請に関するガイダンスの改定が終了し、2023年12月に公表された。豪州、ノルウェー及びカナダにおいては、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。一方、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。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。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) のガイダンスが发出され、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发出し、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

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昨年度からの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年にオキシリニッ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。

・ 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、にぎだい、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/kaigisiryou1-53.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, Nicarbazin, 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

2019年までにJECFAで評価され、その後CODEXにおいて最大残留基準 (Maximum Residue Limits :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%2B%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
Diflubenzuron	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。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。

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

2024年3月時点においても、FDAで認可されている水産動物を対象とした動物用医薬品は、10種類であり、2021年から変動していない。

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquaculture/approved-aquaculture-drugs>

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)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 multidose idx): 鎮静・麻酔剤

一方、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。

水産食品リスト

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

は2024年1月にも更新されており、学名としては約2095種掲載されている。

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。

・ 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>

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発表されており、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付与はほとんどないが、水産動物用医薬品も対象となる「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」の承認申請に関するガイダンスの改定が終了し、2023年12月に公表された。

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はなく、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。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

該当なし。

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