

## 令和 2 年度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

食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究

研究分担報告書

残留動物用医薬品部会における検討過程に関する研究

研究分担者 坂井隆敏

国立医薬品食品衛生研究所・食品部

### 研究要旨

Codex 委員会・食品残留動物用医薬品部会の第 25 回会合において議論される予定の議題のうち、主要な議題の一つと考えられる「動物用医薬品の最大残留基準値の外挿」について、電子的作業部会において作成された討議文書の内容を精査した。また、本議題に関する経緯、議論の流れや考え方などについて取り纏めた。さらに、本議題を含め、第 25 回会合で議論される予定の議題や議論の流れから食品中残留動物用医薬品に関するこれからの国際動向について検討するとともに、国内における食品中の動物用医薬品の検査に及ぼす影響等について考察した。

### A. 研究目的

Codex 委員会・食品残留動物用医薬品部会 (CCRVDF) においては、畜水産食品やはちみつ中の残留動物用医薬品の最大残留基準値 (MRL) の設定をはじめ、各国が MRL の設定を求める動物用医薬品のデータベースの維持・更新、FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) による評価又は再評価を必要とする動物用医薬品の優先順位リストの維持・更新等、食品中の残留動物用医薬品に関する種々の議題について議論が行われている。

本研究では、科学的知見を基に CCRVDF における議題と議論の内容を考察し、国として専門性の高い議論への継続的な取り組みや今後の施策策定に資す

る提言を行うことを目的とする。

COVID-19 拡大の影響を受け、2020 年度に計画されていた CCRVDF 第 25 回会合が延期されたことから、本年度は、次回会合において議論される予定の議題のうち、主要な議題の一つと考えられる「動物用医薬品の最大残留基準値 (MRL) の外挿」について、電子作業部会 (EWG) において作成された討議文書の内容等を精査するとともに、本議題に関する経緯、議論の流れや考え方などについて取り纏めた。また、本議題を含め、次回会合で議論される予定の議題や議論の流れなどから、食品中残留動物用医薬品に関するこれからの国際動向について考察するとともに、これらの動向が国内における食品中の動物用医薬品の検査に及ぼす影響

等について考察した。

## B. 研究方法

CCRVDF 第 25 回会合において議論される予定の議題のうち、主要な議題の一つである「動物用医薬品の MRL の外挿」

(Agenda Item 7 : Discussion paper on extrapolation of MRLs to one or more species (including a pilot on extrapolation on MRLs identified in Part D of the Priority List – REP18/RVDF, App.VI) について、EWG において作成された討議文書の内容等を精査し、本議題に関する背景・経緯、議論の流れや考え方について取り纏めた。

また、本議題を含め、次回会合で議論される予定の議題や議論の流れ、以前の会合における議論の流れなどから、食品中残留動物用医薬品に関する今後の国際動向について考察するとともに、国内における食品中の動物用医薬品の検査に及ぼす影響等について考察した。

## C. D. 結果及び考察

### ①MRL の外挿に関する背景・経緯等

MRL の外挿に関する議論は、魚種に対する MRL の外挿に関する議論によって開始された。CCRVDF 第 24 回会合において、魚種に対する MRL 設定の実行可能性について検討した EWG の作業について議論され、in-session WG におけるプレゼン内容が修正された。これらのレポートでは、JECFA が勧告した MRL の外挿を認める一方、これを制限する多くの

要因があり、最も大きな要因は、恐らく「MRL を勧告するためには、関連する動物種において動物用医薬品の使用が承認されていること」との規定であることが言及された。

CCRVDF の WG からの提案 (いわゆる revised Option C) では、外挿する基となる種の MRL が標準的な実施に沿って JECFA によって海産物に設定されている場合に外挿を考慮可能であることが示された。また、これらの MRL は、VICH の GL57 で定義された分類に基づき、一つ以上の“目”に外挿され、その後、可能であればカレイ目以外の魚類に外挿されることが提案された。なお、これらの外挿の方針においては、新たな JECFA の評価を必要とすることなく外挿が可能であり、MRL が外挿される種における適正動物医薬規範 (GVP) に沿った使用も要求されないことが言及された。

CCRVDF 第 24 回会合において、提案された revised Option C の適切性に関して結論には至らなかったものの、MRL の外挿に関しては、魚以外の動物種にも関連していることが言及された。そのため、EWG において、外挿に関するより広範な討議文書を作成することで合意が得られた。

上記の議論の流れから、CCRVDF 第 25 回会合において議論される予定である、魚以外の動物種にも適用可能な外挿法に関する討議文書が作成されるに至った。

討議文書において、1) 外挿の基となる

動物種において GVP に準拠した使用があり、JECFA による完全な評価にサポートされた MRL を必要とすること、2) JECFA による新たな評価を必要とせず、MRL が外挿される動物種における GVP に準拠した使用も要求されない点においては、revised Option C と同様であった。

なお、討議文書においては、特定の条件下では一つ以上の硬骨魚類から直接的に全ての硬骨魚への外挿を可能としており、VICH GL57 に示される分類に基づき魚の“目”に一旦 MRL が外挿されるような中間ステップを必要としない点においては、revised Option C よりも簡易な方法が提案されている。

## ②MRL の外挿の考え方

討議文書における外挿の手法は、「MRL を外挿しようとする動物種における代謝は、外挿の基となる動物種における代謝と同様である」との前提の上で成り立っている。すなわち、主要な代謝経路が同様であり、主要代謝物は同等の割合で生成されることが前提である。なお、原則として、外挿の基となる動物種と外挿される動物種が関連した種である場合に上記の前提が成り立つと考えられている。また、討議文書における提案は、JECFA の勧告に基づいて既に MRL が設定されている動物種に関連した種に対して MRL を設定する場合の、一般原則に基づく実践的な手法を提供することを目的としている。とりわけ、MRL を外挿しようとする動物種において種特異的なデータ

が得られない状況における効率的な MRL の設定を目的としたものである。

マーカ―残留物（モニタリング目的で使用される残留物）の選択の面においては、外挿の基となる動物種と外挿する動物種で代謝が同様であれば、外挿の基となる動物種において選択されているマーカ―残留物を、外挿される動物種のマーカ―残留物として使用することは適切と考えられる。また、マーカ―残留物が親化合物のみの場合には、他のマーカ―残留物を生じるような代謝が起きていないため、外挿の信頼性は最も高くなると考えられる。

関連しない動物種間での外挿や、マーカ―残留物に代謝物が含まれる場合には、外挿の信頼性が低下すると考えられる。そのため、討議文書においては、これらのケース（関連しない動物種間での外挿、マーカ―残留物に代謝物が含まれる場合）については検討されていないものの、将来的には検討される可能性がある旨言及されている。

なお、MRL の外挿の可能性を考慮する場合には、“MRL の設定は、消費者の安全を確保するプロセスの一部に過ぎない”ことを認識することが重要であり、これら MRL を担保するための休薬期間の設定も同様に重要であると考えられている。

外挿の基となる動物種と外挿される動物種において、残留物の減衰時間が異なる場合もあることが予想される。しかし

ながら、残留物の濃度が MRL の濃度まで減衰する時点において外挿の基となる動物種と外挿される動物種の間で残留のパターンが類似している、すなわち、総残留に対するマーカー残留物の比が同等である場合には、減衰時間の違いは外挿された MRL の安全性に影響を与えないと考えられる。残留物のパターンが類似しており、MRL が適切であれば、各動物種から同量の食品が摂食される条件ではあるが、摂食する食品が外挿の基となる動物種か外挿される動物種かに関わらず、消費者は同量の残留物に曝露されると考えられるためである。相違点は、外挿の基となる動物種と外挿される動物種における残留物量が MRL 濃度まで減衰する時間であることから、適用される休薬期間が MRL を担保するのに十分であることが重要と考えられる。

外挿の基となる動物種と外挿される動物種において、マーカー残留物とその他の残留物の分布比が実質的に異なる場合には、外挿された MRL の適切性はより不確かになる。このような違いは、“総残留に対するマーカー残留物の比 (M:T)”の違いによって反映される。外挿の基となる動物種よりも外挿される動物種の方が M:T が低く、これらの動物種に同じ MRL が設定される場合には、残留物濃度が MRL 濃度まで減衰する時点において、総残留の濃度は外挿の基となる動物種よりも外挿される動物種において高くなることから、原理的に、消費者の暴

露量が ADI を超過する可能性があると考えられる。したがって、MRL の外挿は、外挿の基となる動物種に対する摂取量評価で使用された M:T が外挿される動物種に対しても安全に適用可能と仮定される条件において実行されるべきと考えられる。

なお、外挿された MRL の取扱いや運用については、以下の提案がなされている。

CCRVDF が外挿された MRL に同意した場合には、これらの MRL が、物質/動物種に特異的な JECFA の評価に基づくものではなく、外挿によって設定された MRL であることを明確にすべきである。Codex MRL のデータベースに収載される値には、適切なシンボルが付されるべきである。さらに、外挿された MRL は、外挿の基となる動物種の MRL が変更された場合や、問題となる物質に関する新たなデータ/情報が得られた場合には、再度検討されるべきである。

### ③MRL の外挿の基準

以下、討議文書における MRL の外挿の基準について取り纏めた。

#### ○外挿の全般的な基準

- ・外挿は、外挿の基となる動物種と外挿される動物種において、同じ組織/食品分類間で行うべきである。(例：筋肉から筋肉、脂肪から脂肪、など)
- ・MRL の外挿については、以下の事項の全てが満足される場合にのみ検討されるべきである。

#### i) 外挿の基となる動物種と外挿する動物

種が関連した種であること。

ii) 外挿の基となる動物種におけるマーカー残留物が親化合物のみ、もしくは、外挿の基となる動物種における MRL のステータスが“unnecessary”であり、両種において同じ条件下で活性物質使用されることが期待できること（すなわち、投与経路が同じであり、用量が同等であること）。

iii) 外挿の基となる動物種に設定された M : T が、外挿される動物種にも適用可能であること。

#### ○外挿の具体的な基準

上記に記載された iii) の項目が満足されることを保証するために、以下の具体的な基準が提案されている。

i) JECFA の勧告に基づき、少なくとも 2 つの関連する動物種において同一の MRL が設定されている場合に、これらの MRL は他の関連する動物種に外挿され得る。（例：牛と羊から全ての反芻動物に外挿）

説明文：2 つの関連する種に同一の MRL が設定されていることは、関連する種のグループ内で代謝が大きく変わらないとする仮定の根拠となる。（すなわち、外挿の基となる動物種に設定された M : T を外挿される動物種に適用する際の根拠となる。）

ii) 2 つの関連する動物種に対して、JECFA の評価においては同一の M : T が使用されているにも関わらず、勧告された MRL が異なる場合には、最も慎重な MRL セ

ット（最も低い消費者の曝露評価と関連する動物種の MRL）が他の関連する動物種に外挿され得る。（例：牛と羊に対して異なる MRL が設定されており、ヤギへの外挿を考慮する場合、最も低い MRL が外挿されるべきである。）

説明文：JECFA において 2 つの動物種に同一の M : T を使用することが適切であると考慮されたことは、関連する動物種のグループ内で代謝が大きく異ならないとする仮定の根拠となる。（すなわち、外挿の基となる動物種に設定された M : T を外挿する動物種に適用可能との根拠となる。）

iii) 1 つの外挿の基となる動物種の全組織において、JECFA で設定された M : T が“1”である場合、関連する動物種に対して同一の MRL を外挿可能である。

説明文：全ての組織/食品分類において M : T が“1”であることは、当該物質が有意な程度では代謝されないことを示している。このことは、外挿される動物種においても同様と仮定することが合理的と考えられる。

iv) 魚種に関しては、JECFA が勧告した筋肉/切り身の MRL が定量下限値 (LOQ) を基に設定されている場合（例：LOQ の 2 倍、など）には、全ての硬骨魚に外挿が可能である。

説明文：筋肉/切り身における MRL が LOQ を基に設定されている場合、筋肉/切り身における残留物は測定できず、摂取量の評価にはほとんど寄与しないこと

が示唆される。仮に、魚種間における代謝が異なっていた場合であっても、全体的な消費者の曝露量に有意に影響を与えるほど残留レベルが高くなる可能性を考慮することは非現実的と考えられる。

v) 乳及び卵に関しては、動物組織における M:T が“1”ではない場合であっても、外挿の基となる動物種の乳もしくは卵において JECFA で設定された M:T が“1”である場合には、外挿の基となる動物種の MRL を他の反芻動物の乳、他の飼育された家禽の卵にそれぞれ外挿することが可能である。

説明文：乳及び卵に関しては、関連する動物種において脂肪含量が異なる可能性がある。しかしながら、外挿の基となる動物種における M:T が“1”であれば、M:T は脂肪含量によって大きく影響されないことを示唆していると考えられる。

#### ④国際的な動向について

CCRVDF 第 19 回会合前後から議論が始まった“ヒトへの発がん性等が懸念されることから JECFA が ADI/MRL を勧告できない動物用医薬品”に関する議題に関しては、「食用動物に対して原則として使用しない」旨のリスク管理勧告案を作成し、未だに使用国からの強い反対意見は残るものの、関連する動物用医薬品ごとに当該勧告案の適用について議論を進めているところである。現在までに、クロラムフェニコール、マラカイトグリーン、カルバドックス、フラゾリドン、ニトロフラール、クロルプロマジン、スチ

ルベン類（主にジエチルスチルベストール）及びオラキンドックスについてはリスク管理勧告案が採択され、CAC/MRL 2-2014 に収載されている。

また、近年では、本報告書に内容等を記載した“MRL の外挿”に関する議論が進められている。元々は、スポンサー企業の資金不足により、動物用医薬品の適用拡大等に基づく MRL の設定に必要なデータが得られない場合があったことから、MRL 設定を求める各国の要望のもと、これらの動物用医薬品に対して効率的に MRL を設定することを目的として第 21 回会合から議論が開始されたものである。これら MRL の外挿に関する議論の開始に続き、効率的な外挿を考慮した“可食臓器の分類”に関する議論も第 23 回会合以降に開始された（CX/RVDF 18/24/8 : Discussion paper on edible offal tissues (possible definition and edible offal tissues of interest in international trade) ; Report of the Electronic Working Group on definition of edible offal tissue)。本議題に関しては、Codex 委員会・残留農薬部会（CCPR）における食品分類との整合を図るため、現在 CCPR と共同で議論が進められている。

上記の MRL の外挿や可食臓器の分類に関する議論については、途上国を含む各国の輸出拡大・促進への取り組みにも伴い、今後一層活発な議論がなされるものと考えられる。

#### ⑤国内における検査等に及ぼす影響

CCRVDF において MRL の外挿が検討

されている動物用医薬品と動物種/組織の組み合わせにおいては、基本的に残留試験等における代謝や休薬期間に関する残留データがない。我が国においては、このような動物用医薬品と動物種/組織の組み合わせについては、抗生物質・合成抗菌剤以外の動物用医薬品は一律基準(0.01 ppm)、抗生物質・合成抗菌剤は“含有してはならない”と規定されている。

ほとんどの場合、上記の国内の一律基準値や“含有してはならない”に係る規定よりも、外挿される MRL の方が高い値になると考えられる。よって、国内における公定試験法が検討される際に、一律基準や“含有してはならない”の規定に係る動物種/組織に対する適用性が検討されていけば、外挿される MRL の検査にも対応が可能と考えられる。しかしながら、国内の公定試験法の検討においても、検討の効率化の観点から、国内の MRL が設定される動物種/組織が優先される場合がほとんどであり、国内の公定試験法の多くについては MRL が外挿される動物種/組織への適用性が不明である。

以上のことから、特に輸入量が多い食品や使用される可能性が高い動物用医薬品については、事前に公定試験法の有無や検討された動物種/組織等を調査し、MRL が外挿される動物種/組織に対する適用性が不明な場合には、海外の分析法に関する文献等の調査、国内の公定試験法の適用性の検討・改良等を行い、今後

の国内における輸入食品の検査を円滑に実施できるよう準備が必要であると思われる。

## **E. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし