

## 動物用医薬品の残留試験及び残留基準値に関する説明について

農林水産省

## 1. 背景

畜水産食品中の動物用医薬品の残留基準値（MRL）は、厚生労働省において、動物用医薬品の残留試験の成績と食品安全委員会で設定される 1 日許容摂取量（ADI）に基づき、人の安全性を確認した上で設定されている。

本年1月に、VICH（動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力）により作成された4種類の新しい残留試験のガイドラインが日本で施行され、今後、畜産動物用の新有効成分含有医薬品の残留試験は、日・米・欧共通の当該ガイドラインに準拠して実施されることとなった。当該ガイドラインでは、MRL の設定に使用される残留試験の分析対象物質（以下「指標残留」という。）は、新たに追加された「残留物の定性及び定量のための代謝試験」の成績に基づいて設定されることとなる。

また、MRL は、原則として休薬期間経過後の実測値に基づいて設定されている。動物用医薬品の休薬期間は、農林水産省において原則として3時点以上の実測値から統計学的手法を用いて設定されるが、MRL は、厚生労働省において1時点の実測値から設定されるため、MRL に対応して休薬期間の再設定が必要となる場合がある。

## 2. 提案

## (1) MRL が設定される規制対象物質の選定

規制対象物質は、残留試験の分析対象である指標残留とする。

なお、従来、規制対象の化合物としては、主に親化合物などの活性物質のほか、吸収等の試験成績を踏まえて代謝物が選定されることもあり、指標残留の考え方は、これまでと基本的に同じである。

## (2) MRL の設定方法

3 時点以上の実測値がある場合には休薬期間設定のための統計学的手法を利用し、1 時点の実測値から設定される場合には従来どおりの手法を利用する。

なお、休薬期間設定のための統計学的手法は、コーデックスに MRL を提示する JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）の手法と同じものである。



# 動物用医薬品の残留試験 と 残留基準値(MRL)の設定について

平成24年6月22日  
農林水産省

## 構成

1. はじめに  
(用語、ADI・MRL・休薬期間の設定の流れ)
2. MRLの設定  
(日本とコーデックスなど)
3. 動物用医薬品の残留試験
4. まとめ

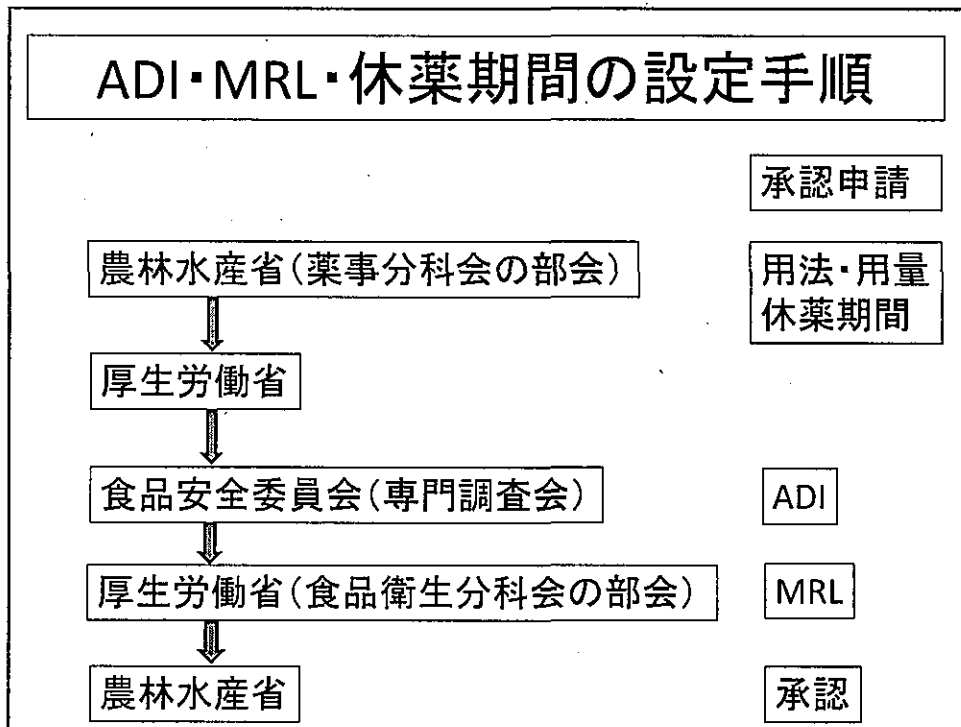
## 用語・略語

- コーデックス委員会 (CAC)
- 国際専門家会議 (JECFA)
- 一日許容摂取量 (ADI)
- 残留基準 (MRL) (MRLVD)
- 休薬期間 (Withdrawal Time)
- 残留試験 (Residue Study)
- 総残留 (Total Residue)
- 指標残留 (Marker Residue)
- 動物用医薬品 (Veterinary Drug) (VD)

## 用語

- コーデックス委員会 (Codex Alimentarius Commission (CAC)) は、国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)) と世界保健機関 (World Health Organization (WHO)) が1963年に設立した、食品の国際基準 (コーデックス基準) を作る政府間組織です。その目的は、消費者の健康を保護するとともに、食品の公正な貿易を促進することです。現在185カ国及び1地域が加盟しており、我が国は1966年より加盟しています。
- FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)) とは、FAOとWHOの主催によって、各国の科学者が参加して非公開で開催される国際的な専門家会議です。コーデックス委員会に対する科学的な助言機関として、食品添加物、汚染物質、動物用医薬品などの安全性評価を行っています。
- 一日許容摂取量 (ADI) とは、JECFAにより推定された、感知できる健康リスクなく一生にわたって毎日摂取可能な動物用医薬品の量であり、体重当たりで表現されます。(標準的な人の体重は60kgとして計算)
- 動物用医薬品の最大残留限界 (MRLVD) とは、動物用医薬品を使用した結果として生じる最大残留濃度 (新鮮重量当りの残留濃度、mg/kgまたは $\mu\text{g}/\text{kg}$ で表現) であって、法的に認められるか又は許容されるものとしてコーデックス委員会が推奨する食品中又は食品上の濃度です。
- 休薬期間とは、医薬品を最後に投与後、その投与動物から可食組織又は生産物を採取するまでの期間であり、食品中の残留量がMRLVDに適合することを確実にするためのものです。
- 残留試験とは、動物用医薬品をその使用対象動物に投与し、組織・生産物に含まれる有効成分等の濃度を測定することにより、適切な休薬期間を設定するための試験です。
- 動物由来食品中の総残留とは、食用動物に医薬品を投与後食品中に残留する、その医薬品 (親化合物)、全ての代謝物及びその医薬品由来の産物から構成されます。総残留の量は、通常、放射性同位体で標識された医薬品を用いた試験により決定され、食品中の親化合物の量に換算されて、食品中のmg/kgで表現されます。
- 指標残留とは、組織、卵、乳又はその他の動物組織中の総残留の濃度と既知の関係をもって減衰する残留物です。その残留物の濃度を必要な感度で定量的に測定する特異的な分析方法が利用可能でなければなりません。
- 動物用医薬品とは、治療・予防・診断目的で、あるいは生理的機能や挙動を改変する目的で、食用家畜や乳用家畜、家禽類、魚類、蜂など食品生産に用いられるあらゆる動物に適用もしくは投与されるあらゆる物質を意味します。

## ADI・MRL・休薬期間の設定手順



## ADI・MRL・休薬期間の設定要件

決定する事項	必要な試験成績等	決定方法	備考
承認の可否 ・用法・用量 ・効能・効果 ・休薬期間 ・使用上の注意	開発の経緯 物理的・化学的試験 製造方法 安定性試験 毒性試験 安全性試験 薬理試験 吸収等(ADME)試験* 臨床試験 残留試験	申請された用法・用量等 について以下に問題がないことを確認する。 ・品質 ・有効性 ・安全性 ・残留性	・用法・用量・休薬期間を遵守した場合にMRLを超える濃度で残留しないことを確認する。
ADI ・毒性学的ADI ・微生物学的ADI ・薬理学的ADI	毒性試験 ADME試験 微生物学的試験 安全係数	・無毒性量/安全係数など	・ADIを設定出来ない場合がある。 例) 遺伝毒性のある発がん物質
MRL	ADME試験 残留試験 使用方法(休薬期間含む)	・使用方法(休薬期間含む)を遵守した場合の残留濃度からMRLを決定	・TMDI**又はEDI***とADIの比較により、食品摂取者の安全性を確認する。

\*ADME: 吸収・分布・代謝・排泄

\*\*TMDI: 理論最大一日摂取量

\*\*\*EDI: 推定一日摂取量

## MRLの設定(日本とコーデックス)

	日本	コーデックス
MRL設定動物用医薬品数	200以上	57物質又はグループ
MRL設定対象動物	全ての食用動物	一部の食用動物
MRL設定対象組織(食品)	全ての可食組織	主要組織の一部 (筋肉・肝臓・腎臓・脂肪・乳・卵・ハチミツ)
算出法	実測値から算出	原則、統計学的手法で算出
総残留	定義なし	定義あり
モニタリングの対象物質	規制対象化合物	指標残留
MRLの外挿	規定なし	規定あり
曝露評価方法	TMDI又は日本型EDI	EDI(残留濃度の中央値)
曝露評価に用いる食品摂取量	国民健康・栄養調査の平均値(国民平均・幼小児・妊婦・高齢者)	筋肉300g、肝臓100g、 腎臓50g、脂肪50g、 乳1500g、卵100g、 ハチミツ20g

## コーデックスにおけるMRLの外挿

(FAO/WHO (2009)“Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food” ,Environmental Health Criteria 240,Chapter 8.5)

表8.8 動物種間で可能な外挿

フルデータセットが利用可能な種	推奨される外挿
反芻動物(筋肉、肝臓、腎臓、脂肪)	全ての反芻動物
反芻動物以外の哺乳類(筋肉、肝臓、腎臓、脂肪)	反芻動物以外の全ての動物
鶏と卵	家禽及びその卵

・外挿については、上記の他、さらに、CCRVDF(食品残留動物用医薬品部会)で現在検討中。

## 動物用医薬品の残留試験のガイドライン

### 14 動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン

- 14-1 残留物の定性及び定量のための代謝試験(VICH GL46)
- 14-2 実験動物による比較代謝試験(VICH GL47)
- 14-3 製剤の休薬期間確立のための指標残留減衰試験(その1)  
(VICH GL48)
- 14-4 製剤の休薬期間確立のための指標残留減衰試験(その2)  
(既存ガイドライン)
- 14-5 残留試験において使用される分析方法のバリデーション  
(VICH GL49)
- 14-6 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析  
(既存ガイドライン)

## 残留試験法ガイドラインの概要

### 14 動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン

- 14-1 残留物の定性及び定量のための代謝試験(VICH GL46)
  - ①複数時点での残留の消失性、②残留を構成する個々の残留成分又は残留物、③残留モニタリングのための分析法の指標残留及び④残留モニタリングのための標的組織のデータの提供を目的とする試験。
- 14-2 実験動物による比較代謝試験(VICH GL47)

対象となる食用動物の代謝物が、毒性試験に用いられる実験動物で産生されるかを明らかにすることを目的とする試験。食用動物の代謝物が実験動物で産生されていれば、毒性試験時に実験動物が同様な代謝物に自己暴露されていることとなり、毒性試験において代謝物の安全性が適切に評価された根拠となる。
- 14-3 製剤の休薬期間確立のための指標残留減衰試験(その1)(VICH GL48)
- 14-4 製剤の休薬期間確立のための指標残留減衰試験(その2)
  - ①指標残留が規制の安全基準(MRL等)まで減衰することを証明すること及び②適切な休薬期間又は使用禁止期間の設定のためのデータを作成することを目的とする試験。
- 14-5 残留試験において使用される分析方法のバリデーション(VICH GL49)

指標残留減衰試験(その1)及び(その2)で用いる分析方法のバリデーションに用いる手順の全般的な解説。
- 14-6 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析

残留基準値及び3時点以上の残留減衰試験のデータから休薬期間を設定するための統計学的解析の方法。

([http://www.maff.go.jp/nval/hourei\\_tuuti/pdf/12-d-418-b08-23-d-3367.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/hourei_tuuti/pdf/12-d-418-b08-23-d-3367.pdf))

## 指標残留減衰試験 (その1)と(その2)との比較

主な項目	その1 VICHで定めた 国際的ガイドライン	その2 国内のガイドライン
対象医薬品	新有効成分(魚等を除く。)	左記以外
試験実施施設	1か所以上 (国内施設に限定しない) 14-1・14-2の実施も必要	2か所以上 (1か所は国内施設)
動物数	例示	統計学的解析が可能な数
採取部位	筋肉、肝臓、腎臓、脂肪/皮膚、 乳汁、卵、注射部位及び追加 の組織(小腸等)	筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小 腸、卵、乳汁、注射部位など
分析対象	指標残留	明記なし(主に有効成分)
1時点での試験	規定あり	規定なし

## VICH

### 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力

International Cooperation on Harmonisation of Technical  
Requirement for Registration of Veterinary Medicinal Products

EU、米国、日本における動物用医薬品の承認審査に必要な各種添付資料を三極で統一するためのもの

- 正式メンバー : 三極の承認審査当局及び製薬業界団体
- オブザーバー : オーストラリア、カナダ等の関係者
- ホームページ : <http://www.vichsec.org/>





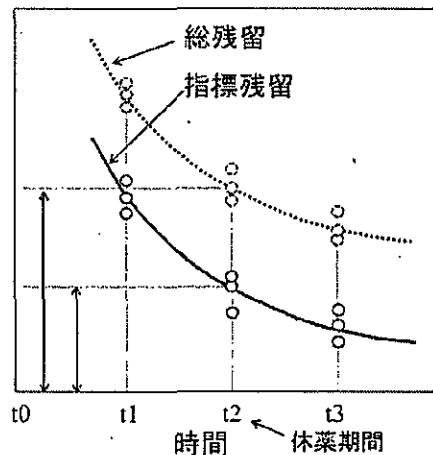
## 適切な指標残留の特徴

(14-1残留物の定性及び定量のための代謝試験)

- 指標残留と総残留の濃度の間に既知の関係がある。

- 指標残留は、休薬期間時点付近における残留性を確認するために適切である。

- 残留基準値の濃度で、指標残留を分析するための実用的な分析方法がある。



## 有効成分以外の指標残留の例

(コーデックス基準)(1は日本の基準でも同様)

### 1. 抗菌活性のない代謝物

- カルバドックス: キノキサリン-2-カルボン酸
- ニトロフラン類(ニトロフラゾン、ニトロフラントイン、フラゾリドン及びフラルタドン): 3-アミノ-2-オキサゾリドン、1-アミノヒダントイン、3-アミノ-5-モルフォリノメチル-2-オキサゾリドン及びセミカルバジド

### 2. 親化合物・代謝物を分解することにより生じる共通の物質

- アピラマイシン: ジクロロイソエバニニック酸

## 休薬期間の設定

	～H8	H8～H18	H18～
食品衛生法による規制	ゼロ残留	ネガティブリスト制度	ポジティブリスト制度
設定根拠	分析法の検出限界	MRL又は分析法の検出限界	MRL又はMRL案*
設定方法	実測値	統計学的解析又は実測値	統計学的解析**

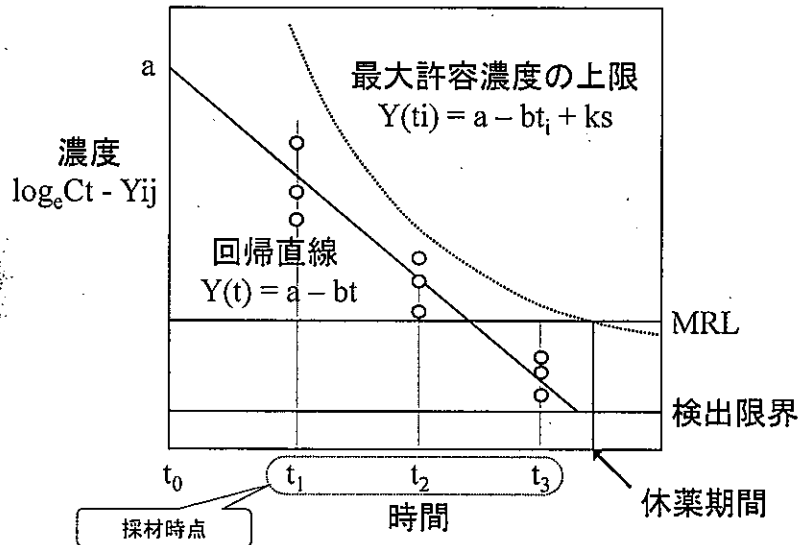
\*：毒性試験から推定したADI及び残留試験から食品の安全性が確保できる濃度として推定したMRLの案。

\*\*：1時点での試験で休薬期間を設定する場合等では、ガイドラインで示す解析を適用しない。

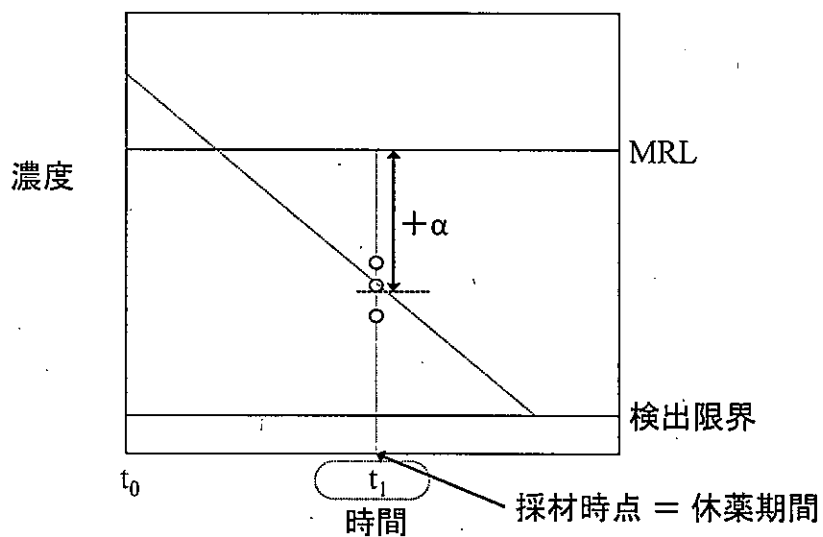
## 休薬期間設定のための統計学的解析

- 休薬期間設定には、適切な統計学的手法を使用
  - 指数型減衰曲線 ( $C_t = C_0 e^{-\lambda t}$ ) に従うと仮定
  - 直線回帰分析 (測定値を対数変換)
    - 等分散性の検定 (Cochran又はBartlettの検定)
    - 直線性の検定 (直線性、曲線性のF検定)
    - 回帰統計量の算出
  - 最大許容濃度の上限の推定
    - 推定残留濃度の99%値を95%上側信頼で推定
  - 最大許容濃度の上限がMRL未滿となる時点を休薬期間

## 新有効成分含有動物用医薬品の 休薬期間設定のための統計学的解析

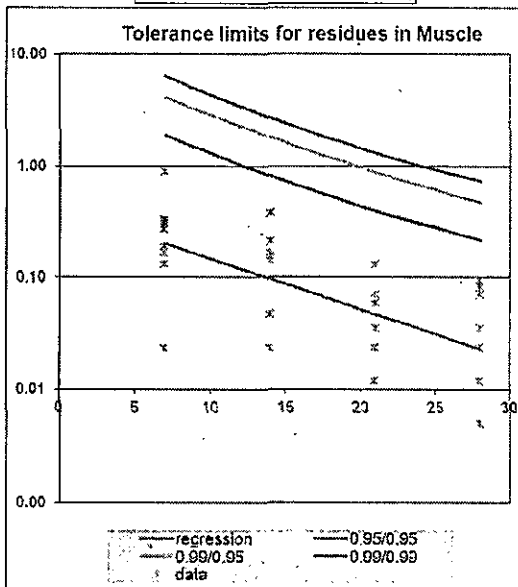


## 休薬期間設定のための 統計学的解析以外の方法の例



## JECFAにおけるMRL案作成のための方法

### 統計学的解析による方法



### 統計学的解析によらない方法

x	Muscle				
	logarithms			antilogs	
	$\bar{y}$	$s_{\bar{y}}$	$y + 3s_{\bar{y}}$	$\bar{y}$	$y + 3s_{\bar{y}}$
7	-0.705	0.452	0.65	0.197	4.471
14	-0.979	0.405	0.235	0.105	1.72
21	-1.398	0.315	-0.454	0.04	0.352
28	-1.609	0.522	-0.042	0.025	0.907

mean plus three standard deviations approach  
(平均値 + 標準偏差の3倍)

## Software-based workbook for statistical evaluation of residue depletion data for veterinary drugs

<http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/guidelines0/residue-depletion/en/>

### Background

JECFA has used on several occasions a statistical approach for the evaluation of marker residue depletion data when estimating MRLs. ...

At the 62nd meeting of JECFA the FAO Joint Secretariat proposed to the Committee an Excel-based workbook facilitating the complex calculations required to use this approach. ...

The Committee concluded at the 66th meeting that the workbook would primarily be of value in assisting the experts to statistically evaluate available depletion data during the development of MRL recommendations. The Committee also concluded that it would use the statistical approach in future whenever it was appropriate and the experts drafting the working documents should explain to the Committee the reasons when not using it.

### Features of the work-book

- Linear regression analysis of data describing the terminal depletion of a suitable marker residue in edible tissues following the (last) administration of the drug under approved conditions of use;
- Subsequent use of the results of the regression analysis for the estimation of upper limits of the 95% (alternatively, 99%) confidence interval (CI) for the upper one-sided tolerance limit on the 95th (alternatively, 99th) percentile of the population sampled; ...
- Files for download ...

Statistical Tool for Data Analysis and Elaboration of Draft Maximum Residue Limits for Veterinary Drugs (MRLVDs) in Edible Tissues

## MRL設定と休薬期間設定

過小の $+\alpha$ によるMRLの設定 → 休薬期間の延長

