

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

**動物用医薬品の安全性評価基準
(仮称、事務局素案)**

2009年10月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次(構成)

1	
2	
3	第 1 章 総則
4	第 1 はじめに
5	第 2 用語の定義
6	第 3 食品健康影響評価の基本的な考え方
7	第 4 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方
8	第 5 薬物動態試験、残留性試験及び毒性試験の解釈
9	第 6 A D I の設定の考え方
10	
11	第 2 章 各論
12	第 1 評価対象物質に関する情報
13	第 2 薬物動態試験及び残留性試験
14	第 3 毒性試験
15	(1 急性毒性試験)
16	2 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験
17	3 発がん性試験
18	4 生殖発生毒性試験
19	5 催奇形性試験
20	6 遺伝毒性試験
21	7 その他試験
22	第 4 微生物学的 A D I の設定に関する試験
23	第 5 抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌に関する評価資料

第1章 総則

第1 はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法第21条第1項に規定する基本的事項（平成16年1月16日、閣議決定）において、食品健康影響評価に関するガイドラインの作成に努めることとなっており、既に、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準（平成16年1月29日）」、「普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方（平成16年3月18日）」、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準（平成16年3月25日）」、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方（平成16年5月6日）」、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針（平成16年9月30日）」、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（平成20年6月26日）」を策定した。

食品健康影響評価に関するガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当性、公平性の確保のため、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請者等に対して必要なデータの明確化を図るためにも必要性は高いものと考えられる。

食品安全委員会では、これまでの動物用医薬品の食品健康影響評価結果や国内外の安全性評価の考え方を基本に、動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針を取りまとめたことから、今後は、これに基づき評価を行うこととする。

なお、本評価基準は、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要があると認めるときは、本指針の規定について検討を行い、その結果に基づいて所要の改訂を行うこととする。

第2 用語の定義

① 動物用医薬品

「薬事法」（昭和35年法律第145号）第2条第1項に規定する医薬品であって、専ら動物のために使用されることが目的とされているもの。

② 一日摂取許容量（ADI: Acceptable Daily Intake）

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて、健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量。

③ 無毒性量（NOAEL: No Observed Adverse Effect Level）

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量。

④ 最小毒性量（LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level）

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められた最小の投与量。

1 ⑤ エンドポイント

2 評価対象物質の暴露の影響の指標として用いる観察可能又は測定可能な生
3 物学的事象又は化学的濃度。

4 ⑥ 安全係数

5 ある物質について、一日摂取許容量等を設定する際、無毒性量に対して、
6 更に安全性を考慮するために用いる係数。

7 ⑦ 微生物学的 ADI

8 微生物学的データに基づいて設定された ADI (VICH ガイドライン: GL36)

9
10 第3 食品健康影響評価の基本的な考え方

11 食品健康影響評価は、原則として、評価対象物質が食品を介してヒトの健康に
12 影響を与える可能性について評価することとし、作業従事者への健康影響や環境
13 への影響等の評価は行わない。

14 食品健康影響評価は、評価対象物質、代謝物及び分解物の食品への残留性や有
15 害性について、科学的な情報に基づき総合的に実施する。

16 食品健康影響評価の結果は、ADIを設定することを基本とするが、評価対象物
17 質の化学的特性等は多種多様であり、遺伝毒性試験や発がん性試験の結果等から
18 ADIが設定できない場合もある。一方、評価対象物質が生体成分等であって既存
19 の科学的知見から毒性がきわめて低いと判断される物質、代謝・排泄が速く残留
20 性がきわめて低いと判断される物質等については、必ずしもADIを設定する必要
21 がないと評価される場合もある。

22 なお、製剤の食品健康影響評価において、賦形剤や溶媒などの添加剤が含まれ
23 ている場合には、それらについても必要に応じて評価を実施する。

24
25 第4 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方

26 評価に用いる資料は、原則として、リスク管理機関から提出された資料を使用
27 することとし、評価に必要な情報が不十分であると判断された場合、リスク管理
28 機関に必要な資料を要求する。

29 評価に用いる情報については、原則として、適正に運営管理されていると認め
30 られる試験施設 (GLP 対応施設) 等において、信頼性が保証された試験方法によ
31 って実施された試験結果又は国際機関における評価書等の科学的に信頼できる
32 文献とする。

33 評価に必要とされる試験項目の範囲や留意事項については各論に示す。具体的
34 な試験の実施方法は、原則として、国際的に認められた OECD (経済協力開発機構)、
35 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) 等のテストガイド

1 ラインに準拠するものとする。

2 また、食品添加物等としての使用経験、国際機関における評価、評価対象物質
3 等が生体成分であること等の既存の科学的知見から判断して、毒性が強くないこ
4 と、残留性が低いことが推測される物質及び生菌剤に関しては、試験を省略する
5 ことができる。ただし、試験の省略を行った場合は、その理由及び妥当性につい
6 て明らかにする。

7 なお、各論に示す試験項目の範囲や留意事項については、適正な動物用医薬品
8 の食品健康影響評価に資することを目的とするが、本来、すべての動物用医薬品
9 について一律の試験方法を定めることは合理的でなく、また、試験の進展に応じ
10 て新たな試験を追加する必要性が生じる可能性もあることから、得られた試験成績
11 が科学的な評価に資するものである限り、ここに示した内容を固守するよう求め
12 るものではなく、科学的な評価を同等に保証する代替の方法の可能性を排除する
13 ものではない。

14 15 第5 薬物動態試験、残留性試験及び毒性試験の評価

16 試験データの評価にあたっては、残留性や一般状態、体重、摂餌量、血液検査、
17 血液生化学検査、尿検査、病理検査等において認められた毒性影響等が、栄養状
18 態等の評価物質以外による偶発的な影響ではなく、評価物質の持つ特性であるこ
19 とを科学的に考察する。エンドポイントの判定に際しては、試験間における動物
20 種や投与量、投与期間、体内動態を考慮しつつ、毒性影響に関連する所見につい
21 て、試験ごとの統計学的な有意差や用量相関性に係る整合性を検証し、合理的な
22 科学的評価を行う。また、その際に、毒性の作用機序についても可能な限り明確
23 にする。

24 25 第6 ADI の設定の考え方

26 ADI の設定に係る基本的な考え方は次によるものとする。

27 (1) 動物種、毒性試験ごとに導き出された NOAEL を比較し、原則として、最小
28 の NOAEL を ADI 設定の根拠とする。

29 (2) 原則として、性差を考慮して毒性試験の結果を評価することとし、NOAEL
30 についても、雌雄は区別して設定する。

31 (3) 安全係数は種差と個体差を考慮し、種差の 10、個体差の 10、合わせて 100
32 を基本とする。ただし、ヒトの試験データを ADI 設定根拠として用いる際に
33 は、種差を考慮する必要はなく、個体差は調査集団数やその特性等を考慮し
34 て、1~10 とする。

35 (4) 情報が不十分な場合、評価対象物質が重篤な毒性を示す場合等においては、

それぞれの要因に対して追加の安全係数 1~10 を乗じる。

(5) LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数に 1~10 を乗じる。なお、この際、ベンチマークドーズを用いることも許容される。

(6) 抗菌性物質（抗生物質及び合成抗菌剤）の場合は、ヒトの腸内細菌に対する影響から算定した微生物学的 ADI と毒性試験から得られた ADI とを比較して、低い値を評価物質の ADI とする。

第 2 章 各論

評価に必要な情報及びデータは別表のとおりで、詳細については次のとおりとする。

第 1 評価対象物質に関する情報

1 有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式

2 用途、開発の経緯、使用目的及び使用状況（国内、外国における用法・用量及び効能効果）等

3 物理的・化学的試験（構造決定、物理的性質、化学的性質、生物学的性質及びその基礎実験資料、規格及び検査方法設定資料、添加剤に関する情報）等の情報

4 製造方法（製造方法に関する資料）

5 その他（食品健康影響評価に必要な情報）

第 2 薬物動態試験及び残留性試験

1 有効成分の血中濃度、尿・糞中排泄量、胆汁中排泄量、各臓器内濃度の経時の変化、生体内代謝産物等についての試験資料。

2 吸収、分布及び蓄積の結果（最高血漿中濃度、消失半減期等）から、毒性試験において標的となりうる臓器を推察する。

3 原則として、残留物質を同定するとともに、必要に応じて、代謝物についても毒性試験を行う。

4 抗菌性物質については、吸収、分布、代謝及び排泄、生物学的利用率又は類似のデータから、食品中の残留物質がヒトの結腸に入る可能性を推察する。

第 3 毒性試験

(1 急性毒性試験)

平成 12 年 3 月 31 日付け農林水産省畜産局衛生課長通知「動物用医薬品関係事

1 務の取扱について」の第4（以下「農水省ガイドライン」という。）の1の（1）
2 のイの（ア）に基づき次のとおりとする。

3 （1）試験動物は、1種類以上の動物を用いる。通常、未経産で非妊娠のラット
4 の雌が用いられる。

5 （2）投与量については、用量—反応関係及びおおよその50%致死量（LD5
6 0）を求めるに足る用量段階を設定する。

7 （3）亜急性毒性試験及び慢性毒性試験における適切な用量の判断材料とし、毒
8 性所見については、臨床症状、検査結果など死亡にいたる所見に留意する必
9 要がある。

10 （4）農薬及び飼料添加物等の試験データがある場合は、これに代えることがで
11 きる。

12 2 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

13 農水省ガイドラインの1-1の（2）反復投与（90日間）毒性試験及び（3）
14 反復投与（慢性）毒性試験に基づき次のとおりとする。

15 （1）亜急性毒性試験については、げっ歯類1種類と非げっ歯類1種で実施すべ
16 きである。慢性毒性試験については、2種による試験が要求されるが、適切
17 な科学的妥当性の説明があれば、1種（標準的な動物種はラット）だけでも
18 実施可能とする。

19 （2）投与期間は、亜急性毒性試験については90日間、慢性毒性試験について
20 は12ヶ月間以上とする。

21 （3）亜急性毒性試験については、OECDテストガイドライン408及び40
22 9に基づいて実施する。慢性毒性試験はOECDテストガイドライン452
23 に基づいて実施する。

24 （4）投与物質の主たる標的臓器を明らかにすることは、評価上重要であり、肝臓
25 及び腎臓は化学物質の主要な代謝・排泄経路であるため、標的臓器となるこ
26 とが一般的に多い。

27 （5）毒性影響が複数の臓器や組織にわたって観察される場合は、観察されたこ
28 れらの変化を関連づけて解析することは毒性評価上有用な場合もあるが、必
29 ずしも関連しない場合もあるので慎重な評価が必要である。

30 （6）対照群にも観察される自然発生性病変の頻度あるいは程度が投与により増
31 加した場合であっても、その頻度あるいは程度に有意差が認められた場合は
32 投与による影響とする。

33 （7）農薬及び飼料添加物等の試験データがある場合は、これに代えることがで
34 きる。
35

1
2 3 発がん性試験

3 農水省ガイドラインの1-1の(7) 癌原性試験に基づき次のとおりとする。

4 (1) 一般に、非遺伝毒性化合物が癌原性を発揮するには閾値用量があり、残留
5 動物用医薬品のヒトへの暴露は低度であると考えられていることから、非遺
6 伝毒性物質はルーチンに癌原性試験を行う必要はない。しかし、例えば、①
7 その化合物が動物又はヒトの癌原性物質であることが知られている化合物
8 に類する、②入手可能な全身毒性試験でその化合物におそらく前腫瘍性病変
9 又は腫瘍を示す所見が認められている、あるいは③その化合物の全身毒性試
10 験でヒトに関連する癌原性のエピジェネティック (DNA の塩基配列の変化を
11 伴わず細胞分裂後も継承される遺伝子機能) の機序につながることが知られ
12 ている作用が見られた場合には、発がん性試験が必要である。

13 (2) 一般に、2年間のラットの試験と18ヶ月間のマウスの試験が必要とされ
14 るが、適切な科学的妥当性があれば、げっ歯類1種(望ましくはラット)で
15 実施して良い。

16 (3) OECD試験ガイドライン451及び453を基礎とする。

17 (4) 発がん性及び遺伝毒性が陽性であれば、原則としてADIの設定はできない
18 が、発がん性が陽性であっても遺伝毒性が陰性であり、非遺伝毒性発がん物
19 質であることが明らかであればADIを設定できる。

20 (5) それぞれの病変の発生率が比較的低い場合、発がん性の評価に際して、前
21 がん病変及び良性・悪性病変を合計して有意差検定を行い、発がん性の有無
22 を評価することがある。特にげっ歯類に好発する内分泌系腫瘍の増加につい
23 ては前がん病変を含めて発がん性を評価することが望ましい。

24 (6) 腫瘍の非好発部位における腫瘍の有意な増加が認められた場合あるいは稀
25 な腫瘍の有意な増加が認められた場合は、発がんのメカニズムも含めて評価
26 することが望ましい。

27 (7) がんの発生を修飾する因子(体重増加抑制あるいは生存率の低下)を考慮し
28 て評価を行う。

29 (8) 動物種に特有の毒性所見(げっ歯類に特異的な甲状腺肥大及び腫瘍、雄ラ
30 ットに特異的な腎障害及び腫瘍)については、ヒト健康影響評価に際し、こ
31 の特性に留意する必要がある。

32 (9) 農薬及び飼料添加物等の試験データがある場合は、これに代えることがで
33 きる。

4 生殖発生毒性試験

農水省ガイドラインの1-1の(4)生殖毒性試験に基づき次のとおりとする。

(1) 試験動物としては、げっ歯類1種類以上(望ましくはラット)を用いる。

(2) 世代数は2世代とする。

(3) 一般に世代あたり一腹の試験を実施するが、一腹目においての何らかの明らかに用量に関連した又は曖昧な影響の意義を明確にする必要がある場合は、二腹目を作って試験を拡大する必要がある。

(4) OECD試験ガイドライン416が推奨される。

(5) 農薬及び飼料添加物等の試験データがある場合は、これに代えることができる。

5 催奇形性試験

農水省ガイドラインの1-1の(5)発生毒性試験に基づき次のとおりとする。

(1) ラットで実施する。ラットの試験で陰性又は不明確であれば、ウサギで実施する。

(2) OECD試験ガイドライン414が推奨される。

(3) 農薬及び飼料添加物等の試験データがある場合は、これに代えることができる。

6 遺伝毒性試験

農水省ガイドラインの1-1の(6)遺伝毒性試験に基づき次のとおりとする。

(1) 原則として、復帰突然変異試験及び染色体異常試験又は哺乳動物細胞遺伝子突然変異試験の*in vitro*試験、及び、哺乳動物赤血球小核試験又は哺乳動物骨髄染色体異常試験の*in vivo*試験を実施する。また、必要に応じその他の試験を実施し、これらの結果をもとに遺伝毒性の有無について判断する。

(2) *in vitro*試験(復帰突然変異試験、染色体異常試験)のいずれかで陽性であり、この作用が*in vivo*試験(小核試験など)で確認された場合は、遺伝毒性は陽性であると判断する。

(3) *in vitro*染色体異常試験のみでの陽性の結果は、用量と細胞毒性を考慮に入れて判断する。必要であればDNA損傷を検出する試験(不定期DNA合成試験、コメットアッセイなど)の結果をふまえ、*in vitro*、*in vivo*でのDNA損傷性の有無もあわせて総合的に評価する。高用量まで行った*in vivo*試験(小核試験)で陰性であれば、生体においては特に問題ないと考え

(4) 細菌での復帰突然変異試験のみで陽性の場合には、哺乳動物細胞でのDN

1 A 損傷性および遺伝子突然変異誘発性を指標にした適切な *in vitro* 試験、
2 *in vivo* 試験の結果とあわせて総合的に評価する。

3 (5) 農薬及び飼料添加物等の試験データがある場合は、これに代えることがで
4 きる。

5 6 7 その他の試験

7 (1) 物質の特性にあわせて必要とされる試験結果(薬理試験、抗原性試験など)
8 は評価物質の毒性学的性状を明らかにする上で有用である。

9 (2) ヒトにおける適切なデータが利用可能であれば活用することができる。

10 11 第4 微生物学的 ADI の設定に関する試験

12 農水省ガイドラインの1-1の(8)微生物学的ADI設定の一般的アプロ
13 チに基づき次のとおりとする。

14 抗菌性物質については、原則として、薬物動態試験のデータ、糞便等における
15 微生物学的活性、標準菌株や臨床分離株等に対する最小発育阻止濃度(MIC)等
16 から微生物学的ADIを設定する。

17 18 第5 抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌に関する評価資料

19 薬剤耐性菌の検討が必要な動物用医薬品については、別途定めた「家畜等への
20 抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評
21 価指針」(平成16年9月30日食品安全委員会決定)に従い、その使用によっ
22 て選択され得る薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性及
23 びその程度についても評価する。

1

2 (別表) 評価に必要なデータ項目一覧

3 動物用医薬品

項目		備考
評価対象物質の概要		
1	用途	
2	有効成分の一般名	
3	化学名	
4	分子式	
5	分子量	
6	構造式	
7	開発の経緯	
安全性に係る試験		
1	薬物動態試験	
2	残留試験	
3	急性毒性試験	
4	亜急性毒性試験	
5	慢性毒性試験	
6	発がん性試験	
7	生殖発生毒性試験	
8	遺伝毒性試験	
9	その他の試験	

4

5