

動物用医薬品に関する 食品健康影響評価指針

2018年4月

食品安全委員会

目次

| | | |
|-----|-----------------------------|----|
| 第1章 | 総則 | 1 |
| 第1 | 目的..... | 1 |
| 第2 | 定義..... | 1 |
| 第3 | 評価の基本的な考え方..... | 2 |
| 第4 | 評価に用いる資料の考え方..... | 3 |
| 第5 | 薬物動態試験、残留性試験及び毒性試験等の評価..... | 3 |
| 第6 | 評価..... | 4 |
| 第7 | 評価の見直し..... | 5 |
| 第8 | 指針の見直し..... | 6 |
| 第2章 | 各論 | 7 |
| 第1 | 有効成分の評価..... | 7 |
| 第2 | 製剤の評価..... | 7 |
| 別表1 | 有効成分の評価に当たり評価書に記載する項目 | 9 |
| 別表2 | 製剤の評価に当たり評価書に記載する項目 | 10 |
| 参考 | 用語の説明 | 11 |

第1章 総則

第1 目的

本指針は、食品健康影響評価に用いるデータの明確化、評価案件間及び評価分野間における評価方法の整合並びに国際的な評価方法との整合を可能な限り確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資することを目的とする。

第2 定義

1 動物用医薬品

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）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るもの。

2 有効成分（主剤）

食品衛生法（昭和22年法律第233号）の規定に基づく食品中の動物用医薬品等の規格基準の設定等に当たり、食品安全基本法（平成15年法律第48号。以下「法」という。）第24条第1項第8号の規定に基づき、厚生労働大臣から食品健康影響評価について意見を求められる物質。

3 製剤

医薬品医療機器等法の規定に基づく動物用医薬品の承認、再審査又は再評価に当たり、法第24条第1項第8号の規定に基づき、農林水産大臣から食品健康影響評価について意見を求められるもの。

4 添加剤

3の製剤に配合又は含有される成分であって、有効成分以外のもの。

5 暫定基準

ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準の設定に当たり、食品安全委員会（以下「委員会」という。）による食品健康影響評価を行っていないものの国際機関や諸外国の基準等を参考にして、食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成17年厚生労働省告示第499号）によって暫定的に定められた基準。

6 再審査

医薬品医療機器等法第14条の4第1項（同法第19条の4において準用する場合

を含む。)の規定に基づく動物用医薬品の再審査。

7 再評価

医薬品医療機器等法第14条の6第1項(同法第19条の4において準用する場合を含む。)の規定に基づく動物用医薬品の再評価。

第3 評価の基本的な考え方

1 コーデックス委員会が作成した「政府が適用する食品安全に関するリスクアナリシスの作業原則」(CAC/GL 62-2007)では、「リスク評価は、4つの段階、すなわち、危害要因特定、危害要因判定、ばく露評価、リスク判定を含むべきである」としている。

委員会は、当面、リスク評価のうち危害要因判定を中心に食品健康影響評価(以下「評価」という。)を行うこととする。

2 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、毒性試験成績等の情報に基づき、科学的かつ総合的に行う。

3 動物用医薬品は、何らかの薬効を期待して使用するものであることから、動物に対して生物学的な影響を及ぼすことは当然起こり得る。

したがって、危害要因判定は、NOELではなく、NOAELで判断することを基本とする。

4 動物用医薬品は、動物の体内で代謝又は分解を受ける。この代謝又は分解の過程で動物用医薬品の親化合物と同等又は同等以上の毒性を有する化合物が生成されることがあり、この化合物が畜水産物を介してヒトの体内に取り込まれることも想定される。

このため、評価は、親化合物の評価に加え、畜水産物を介してヒトに悪影響を及ぼすおそれがある親化合物に由来する化合物についても、必要に応じて検討する。

5 動物用医薬品取締規則(平成16年農林水産省令第107号)第1条第4項に規定する動物用生物学的製剤は、その評価方法が化学物質を有効成分とする動物用医薬品とは異なることから、本指針の対象には含まない。

第4 評価に用いる資料の考え方

1 評価に用いる資料

すべての動物用医薬品の評価について、一律に試験方法を定めることは合理的でないことから、評価対象物質の特性に応じた資料を用いることとする。

評価には、原則として、リスク管理機関から提出された適切な資料を用いることとする。評価に必要な情報が不十分であると判断された場合は、リスク管理機関に必要な資料を要求する。

また、この資料は、評価の妥当性を確保するため、原則としてGLPを遵守し、かつ日本、経済協力開発機構（OECD）又は動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議（VICH）で定められた各種ガイドラインに準拠して実施された試験成績又は国際的に認知されている国内外の評価機関が作成した報告書とする。

なお、公表文献については、動物用医薬品専門調査会又は肥料・飼料等専門調査会が評価に使用可能と判断したものをを用いる。

2 評価に用いる資料を限定する場合の取扱い

畜水産物を介してヒトの健康に影響を及ぼす可能性が極めて低い物質、生菌剤等については、評価対象となる動物用医薬品の毒性や残留性の特性、国際機関等における評価、評価対象物質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、評価に用いる資料を限定する場合がある。

ただし、その場合は、その理由及び妥当性について評価書に記載する。

第5 薬物動態試験、残留性試験及び毒性試験等の評価

1 評価対象物質の毒性学的特性の把握

評価に当たり、薬物動態、残留性及び各毒性試験で観察された所見を精査し、評価対象物質の毒性学的特性を総合的に解析して特徴を明らかにする。

その際、生体にとって問題となる遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性の有無等、NOAELの設定根拠となるLOAELでみられた毒性をエンドポイント（毒性指標）として用いる。

エンドポイントの判定は、試験間での動物種差、投与量、投与期間、薬物動態等を考慮しつつ、各毒性試験で観察された所見について、試験ごとの統計学的な有意性及び用量相関性に関し、合理的かつ科学的に解釈する。その際、毒性の作用機序について可能な限り明確にする。

2 NOAELの決定

毒性試験において、最高用量を毒性影響が認められる用量、最低用量を何ら毒性影

響が認められない用量としているか、及び用量反応関係がみられるように各用量段階が設定されているかについて検討する。

3 抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱い

「抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱いについて」（平成 21 年 11 月 20 日肥料・飼料等専門調査会決定）に従う。

(https://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryou/index.data/ff_cecum_20091120.pdf)

4 発がん性試験における無毒性量等の設定

「動物用医薬品の発がん性試験における無毒性量等の設定の考え方について」（平成 27 年 1 月 15 日動物用医薬品専門調査会決定）に従う。

(https://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/index.data/do_carcinogenicity_study_20150115.pdf)

5 肝肥大の取扱い

「動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」（平成 29 年 9 月 7 日動物用医薬品専門調査会決定）及び「動物用医薬品及び飼料添加物における肝肥大の取扱いについて」（平成 29 年 10 月 25 日肥料・飼料等専門調査会決定）に従う。

(https://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/index.data/do_liver_hypertrophy_20170907.pdf)

(https://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryou/index.data/ff_liver_hypertrophy_20171025.pdf)

第 6 評価

1 ADI の設定

ADI の設定は、次によるものとする。

(1) 毒性学的 ADI の設定

畜水産物を介してヒトが摂取した場合の毒性影響を考慮するため、毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL を基に ADI を設定する場合、動物種及び毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の NOAEL を根拠とする。

ただし、ある試験が明らかにその他の試験よりも、試験設計（試験期間や用量設定等）及びその結果が妥当であるとき、ヒトへの外挿性が妥当なものであるとき等は、その試験から求められた NOAEL を用いる。

(2) 微生物学的 ADI の設定

動物用医薬品が抗菌性物質である場合、畜水産物を介してヒトが摂取した際の腸内細菌叢に与える影響を考慮するため、最小発育阻止濃度 (MIC) から微生物学的 ADI を設定する。

(3) 動物用医薬品の ADI の設定

動物用医薬品が抗菌性物質である場合、毒性学的 ADI と微生物学的 ADI を比較して、数値が小さい ADI を採用する。

(4) 安全係数

種間及び個体間の差異を考慮し、100 を基本とする。ただし、これは不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質、試験データ等を踏まえて設定する。

- ① ヒトの試験データを用いる場合、種間の差異を考慮する必要はなく、個体間の差異を考慮して、調査集団数等から適切な安全係数¹を用いる。
- ② NOAEL の代わりに LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1～10 を用いる。なお、ベンチマークドーズを用いることもできる。
- ③ 試験の妥当性 (長期毒性試験の結果があるか、各試験のデータは十分か等)、毒性の重篤性等を勘案して、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1～10 を用いる。

2 ADI を特定する必要がない場合

毒性が極めて低いと判断される物質、代謝、排泄等が早く残留性が極めて低いと判断される物質等については、評価対象物質に係る毒性の特性や残留に関する情報に基づき、ADI を設定することが可能であっても、明確な根拠を示した上で ADI の特定は必要がないと判断することもある。

第7 評価の見直し

評価を行った後に、新たに実施された毒性試験の結果、国際的な評価基準の動向等を勘案して、毒性影響に関する判断を見直す必要が生じた場合は、適宜、評価の見直しを行う。

¹ 一般的には個体間の差異を考慮した安全係数 1～10 が用いられるが、そうでない場合もある。

第8 指針の見直し

国際的なリスク評価に関する動向や科学の進展に対応して、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会が個別に毒性試験に対する考え方をまとめた場合等には、必要に応じて、本指針を改訂する。

第2章 各論

第1 有効成分の評価

1 評価対象物質に関する情報

動物用医薬品の残留基準の設定に関する評価に用いる情報は、有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式、使用目的及び使用状況等とする（別表1参照）。

2 安全性に係る知見

動物用医薬品の残留基準の設定に関する評価に用いる安全性に係る知見を得るための試験資料は、薬物動態、残留、遺伝毒性、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性、生殖発生毒性、微生物学的 ADI（抗菌性物質の場合）等に関するものとする（別表1参照）。

3 微生物学的 ADI の設定に関する試験

抗菌性物質については、原則として、農林水産省ガイドラインの9-1の（8）に基づき、薬物動態試験のデータ、糞便等における微生物学的活性、標準菌株や臨床分離株等に対する最小発育阻止濃度（MIC）等から微生物学的 ADI を設定する。

4 暫定基準が設定された動物用医薬品の評価

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成18年6月29日委員会決定）に従う。

(http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/index.data/hyouka_tejyun.pdf)

第2 製剤の評価

1 評価対象製剤に関する情報

動物用医薬品の製造販売の承認、再審査又は再評価に関する評価に用いる情報は、医薬品医療機器等法に基づく承認等申請書及びその添付資料等に記載されている対象製剤の有効成分に関するもの（主剤、効能・効果、用法・用量、開発の経緯等）とする（別表2参照）。

2 ヒトに対する安全性に係る知見

動物用医薬品の製造販売の承認、再審査又は再評価に関する評価に用いる安全性に係る知見を得るために必要な資料は、主剤の情報、添加剤の情報、残留性等に関するものである（別表2参照）。

添加剤の評価は、「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」（平成26

年 10 月 14 日食品安全委員会決定) に準ずる。

(http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/index.data/do_tenkabutu_hyouka_20171107.pdf)

3 対象動物に対する安全性に係る知見

(1) 安全性試験

対象動物に対して通常投与量の最高量以上を投与又は使用し、安全性を確認した試験資料を用いる。

(2) 臨床試験

必要に応じて、臨床試験資料を用いる。

4 安全性の確認に係る知見

動物用医薬品については、医薬品医療機器等法に基づき、限られた条件の中で設定された試験成績等を基に承認されているものの安全性等を市販後に確認するため、再審査及び再評価の制度が設けられている。この確認のために必要な試験資料は、以下のとおりとする。

(1) 再審査で用いる資料

医薬品医療機器等法に基づく再審査申請書及びその添付資料等に記載されている使用成績等の調査概要、使用成績に関する資料、効能・効果又は性能及び安全性についての調査等の資料。

(2) 再評価で用いる資料

医薬品医療機器等法に基づく再評価申請書及びその添付資料等に記載されている品目の概要、評価の概要等の資料。

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

「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 日委員会決定) に従う。

(http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin_hyoukasisin.pdf)

別表 1 有効成分の評価に当たり評価書に記載する項目

| | 新規 | 改版 ² |
|--------------------------------|----|-----------------|
| 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 使用目的及び使用状況（又は開発の経緯） | ○ | △ |
| 安全性に係る知見 | | |
| 1 薬物動態試験 | ○ | △ |
| 2 残留試験 | ○ | △ |
| 3 遺伝毒性試験 | ○ | △ |
| 4 急性毒性試験 | ○ | △ |
| 5 亜急性毒性試験 | ○ | △ |
| 6 慢性毒性試験 | ○ | △ |
| 7 発がん性試験 | ○ | △ |
| 8 生殖発生毒性試験 | ○ | △ |
| 9 その他の試験等 | ○ | △ |
| 10 微生物学的ADIの設定に関する試験（抗菌性物質の場合） | ○ | △ |

○：添付すべき資料

△：新たな知見がある場合等必要な場合に添付すべき資料

² 既存の評価結果を有しているとき。

別表2 製剤の評価に当たり評価書に記載する項目

| | 承認 | 再審査 ³ |
|----------------------------------|----|------------------|
| 評価対象製剤の概要 | | |
| 1 主剤の情報 | ○ | △注 |
| 2 効能・効果 | ○ | △注 |
| 3 用法・用量 | ○ | △注 |
| 4 添加剤 | ○ | △注 |
| 5 開発の経緯（又は使用目的及び使用状況） | ○ | △注 |
| 安全性に係る知見 | | |
| 1 主剤の情報（有効成分の安全性に係る試験から導き出される結論） | ○ | △注 |
| 2 添加剤の情報 | ○ | △注 |
| 3 残留試験 | ○ | △注 |
| 4 安全性試験 | | |
| （1）対象家畜に対する安全性 | ○ | |
| （2）副作用情報 | | ○ |
| （3）承認後に得られた安全性に係る研究報告 | | ○ |
| （4）残留性に係る研究報告 | | ○ |
| （5 臨床試験） | ○ | |
| 6 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 | ○ | △注 |
| 7 薬剤耐性菌に関する資料 | ○ | ○ |

○：添付すべき資料

△：新たな知見がある場合等必要な場合に添付すべき資料

（注）「再審査」であっても新規で評価を受ける場合は、「承認」の項と同じ資料を添付する。

³ 既存の評価結果を有しているとき

参考 用語の説明

1 安全係数 (Safety Factor : SF)

ある物質について、一日許容摂取量等を設定する際、無毒性量等に対して、更に動物の種差及び個体差、不確実性等を考慮し安全性を確保するために用いる係数。

2 危害要因特定 (Hazard Identification)

特定の食品又は食品群中に存在する可能性があり、健康に悪影響を及ぼす恐れのある生物学的、化学的及び物理学的な物質・要因を特定すること。

3 危害要因判定 (Hazard Characterization)

食品中に存在する可能性がある生物学的、化学的及び物理学的な物質・要因に起因する健康への悪影響の性質を、定性的及び/又は定量的に評価 (evaluation) すること。化学的な物質については、用量反応評価が行われるべきである。生物学的又は物理学的な要因については、データが入手できるのであれば、用量反応評価を行うべきである

4 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : MIC)

細菌の発育が認められなかった濃度の最小値。

5 農林水産省ガイドライン

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱について」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知)の別添2を指す。

6 ばく露評価 (Exposure Assessment)

食品を通じた生物学的、化学的及び物理学的な物質・要因の現実に近い摂取の定性的及び/又は定量的な評価 (evaluation)。同様に、食品以外に起因するばく露についても適宜評価を行う。

7 微生物学的 ADI (Microbiological ADI)

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 (GL) 36 (R))。

8 エンドポイント (Endpoint : 毒性指標)

評価対象物質のばく露の悪影響の指標として用いる観察可能又は測定可能な生物学的事象又は化学的濃度。

9 ベンチマークドーズ (Benchmark Dose : BMD)

動物実験から得られる「用量-反応レベル」のグラフにおいて、有意な影響があるとされる反応レベル (Benchmark Response : BMR、通常発生毒性で5%、一般毒性で10%) をもたらず用量。

10 ポジティブリスト制度

全ての動物用医薬品について、残留基準を設定し、これを超えた食品の販売等を原則禁止するもので、平成18年5月に施行された制度。残留基準が定められていないものについては、一律基準 (0.01 ppm) を適用。

11 リスク判定 (Risk Characterization)

危害要因特定、危害要因判定及びばく露評価に基づく、ある集団における既知の又は今後起こり得る健康への悪影響の発生確率と程度についての、定性的及び/又は定量的な推測。付随する不確実性も含む。

12 ADI (Acceptable Daily Intake : 一日許容摂取量)

食品の生産過程で意図的に使用するもの (農薬、食品添加物等) について、ヒトがある物質を一生涯にわたって毎日摂取し続けても、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。

13 GLP (Good Laboratory Practice : 優良試験所規範)

化学物質に対する安全性試験成績の信頼性を確保するために、試験所が備えるべき試験設備、機器、試験施設の組織及び人員、操作の手順等に関する基準を定めたもの。

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

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の毒性試験において、毒性学的な有害影響が認められた最小投与量。

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

ある物質について、何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の毒性試験において、有害影響が認められなかった最大投与量。

16 NOEL (No-Observed-Effect Level : 無作用量)

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の毒性試験において、生物学的な影響を示さなかった最大投与量。

17 OECD ガイドライン (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals)

経済協力開発機構 (Organization for Economic Co-operation and Development : OECD) が作成する、化学物質やその混合物の物理化学的性質、生態系への影響、生物分解及び生物濃縮、並びにヒト健康影響等に関する知見を得るために、国際的に合意された試験方法。

18 VICH ガイドライン (VICH Guidelines)

動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議 (International cooperation on harmonization of technical requirements for registration of veterinary medicinal products : VICH) が作成する、動物用医薬品の承認のための資料作成及び承認後の動物用医薬品の監視のために必要な基準・ガイドライン。