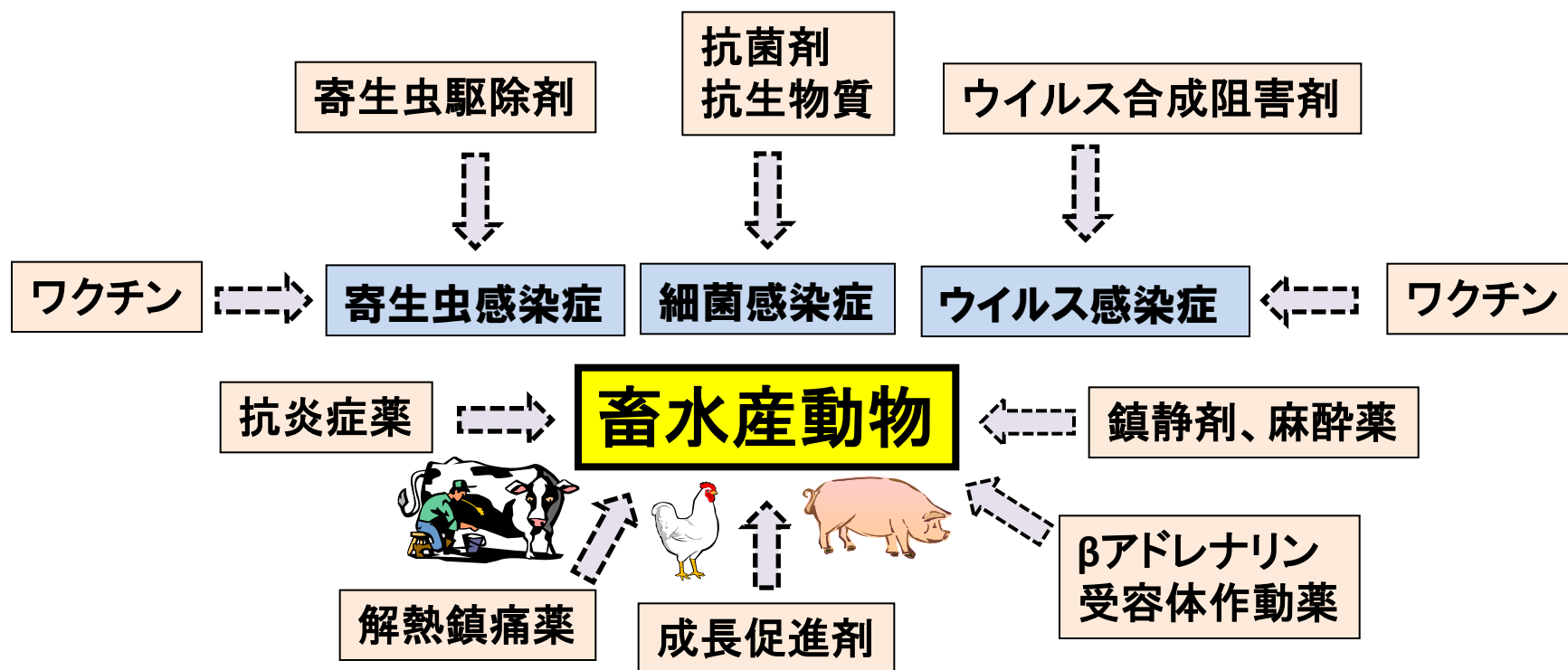


動物用医薬品等の食品健康影響評価は、 どのように行われているのか？

内閣府食品安全委員会
三森国敏

畜水産動物に使用される動物用医薬品等

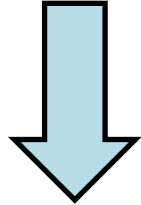
畜水産動物:牛、豚、山羊、羊、鶏、ウズラ、魚類等



(製品ごとの承認)

動物用医薬品

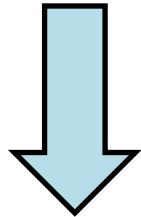
動物に対する安全性
及び有効性の確保
(農水省)



動物薬の使用

畜水産動物

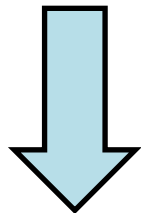
使用基準及び休薬期間
の設定、適正使用の確
保(農水省)



残留の可能性

畜水産物

人に対する安全性の確保
(食品安全委員会による
評価)

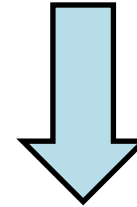


人

(製品ごとの承認)

医薬品

人に対する安全性及
び有効性の確保(厚
労省)

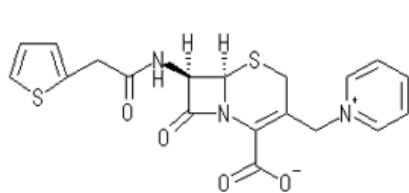


医薬品の使用

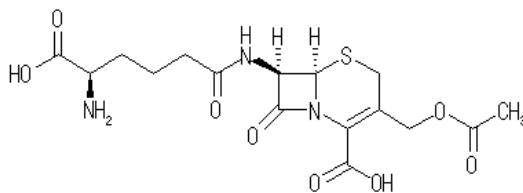
人

使用基準の設定、
適正使用の確保
(厚労省)

腎毒性を誘発する抗生物質



セファロリジン



セファロスポリンC

セフェム系抗生物質

(βラクタム環を有する)



腎：近位尿細管上皮



酸化ストレス



脂質過酸化



近位尿細管上皮壊死

近位尿細管上皮壊死



リソソーム破裂



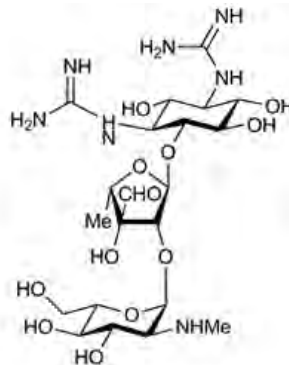
リソソーム内蓄積



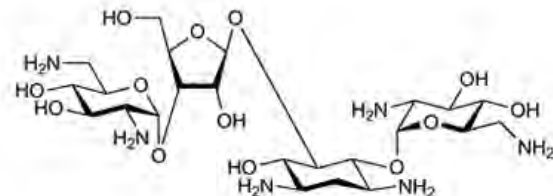
腎：近位尿細管上皮



アミノグリコシド系抗生物質

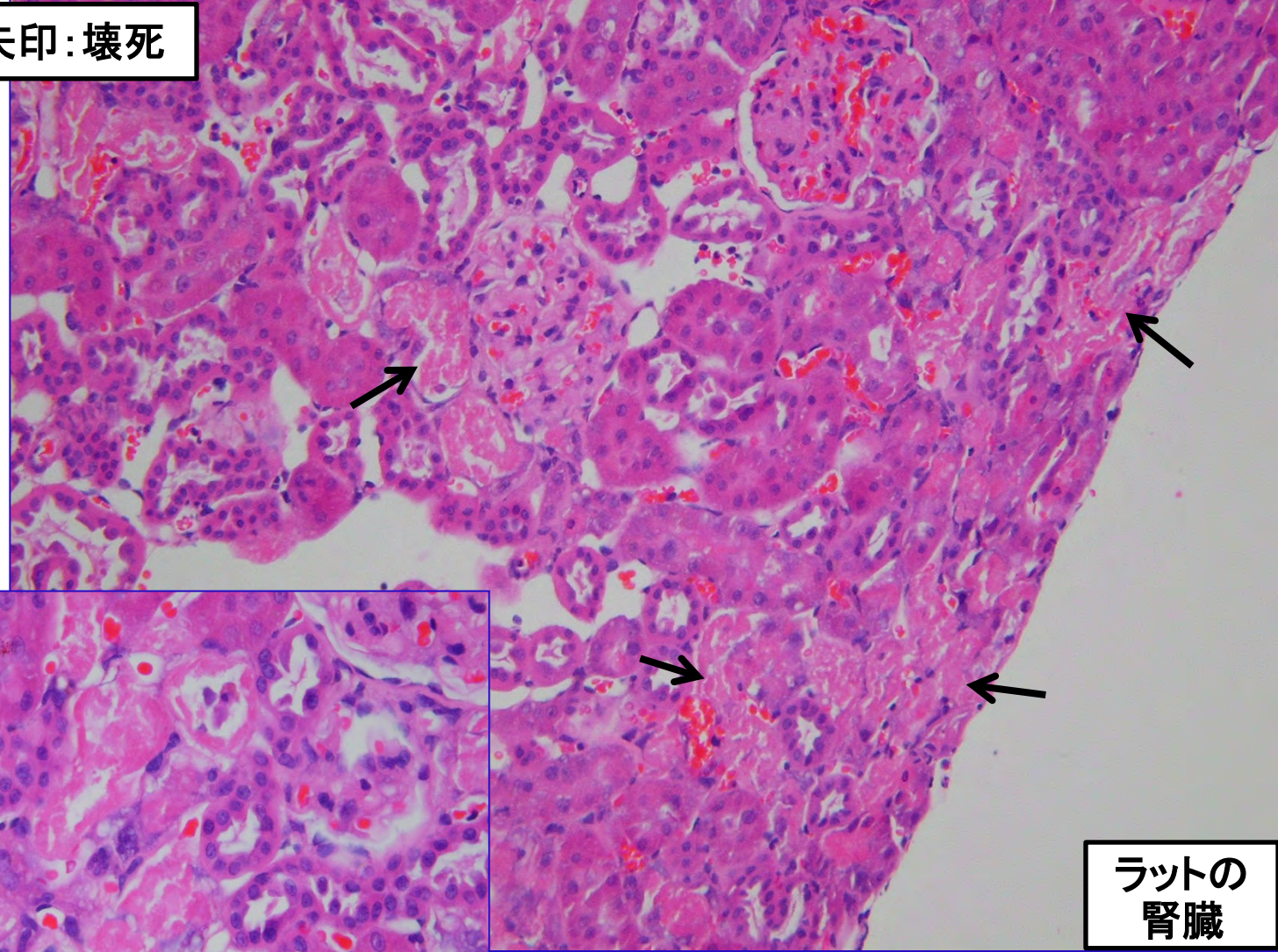


ストレプトマイシン



ネオマイシンC

矢印: 壊死



ラットの
腎臓

セファロリジン投与による
近位尿細管上皮の壊死

聴覚毒性を引き起こす化学物質

抗生物質

アミノグリコシド系

ゲンタマイシン（動・人）

カナマイシン（動・人）

ネオマイシン（人体薬）

ストレプトマイシン（動・人）

βラクタム系

アンピシリン（動・人）

バンコマイシン（人体薬）

抗マラリア薬

クロロキン（人体薬）

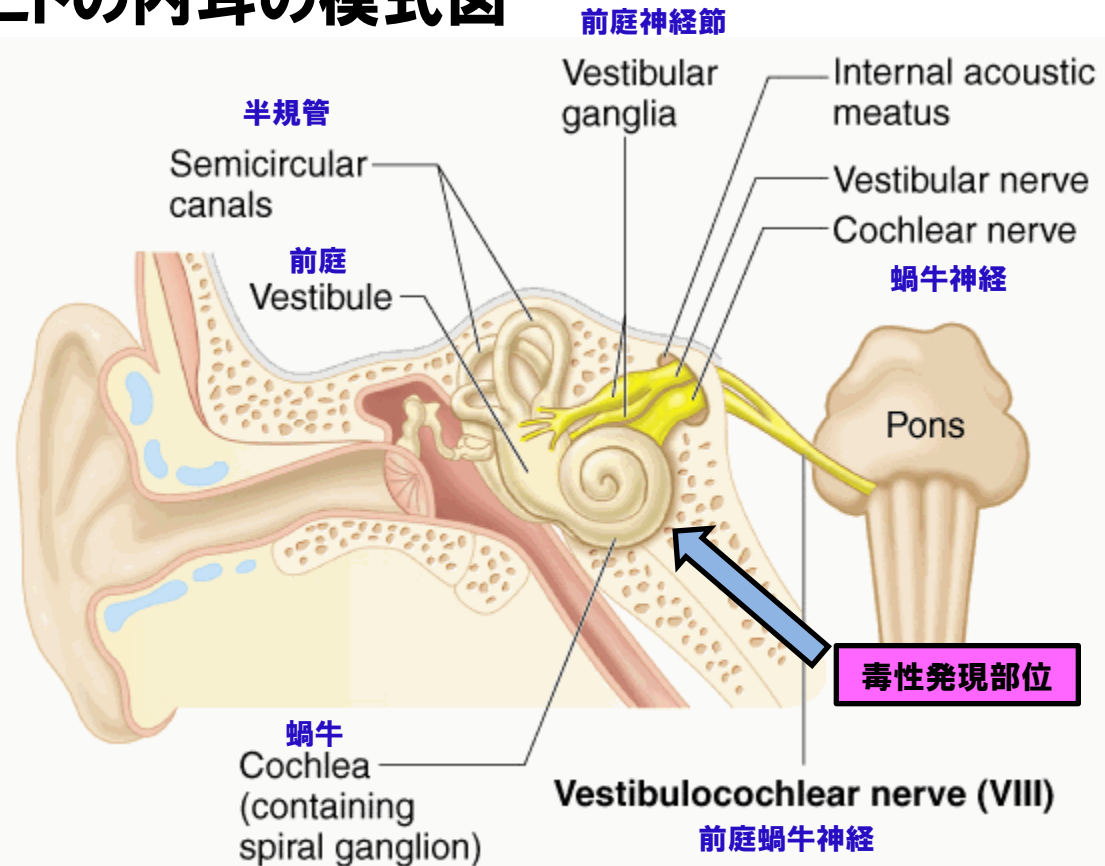
キニン（人体薬）

抗がん剤

シスプラチン（人体薬）

ブレオマイシン（人体薬）

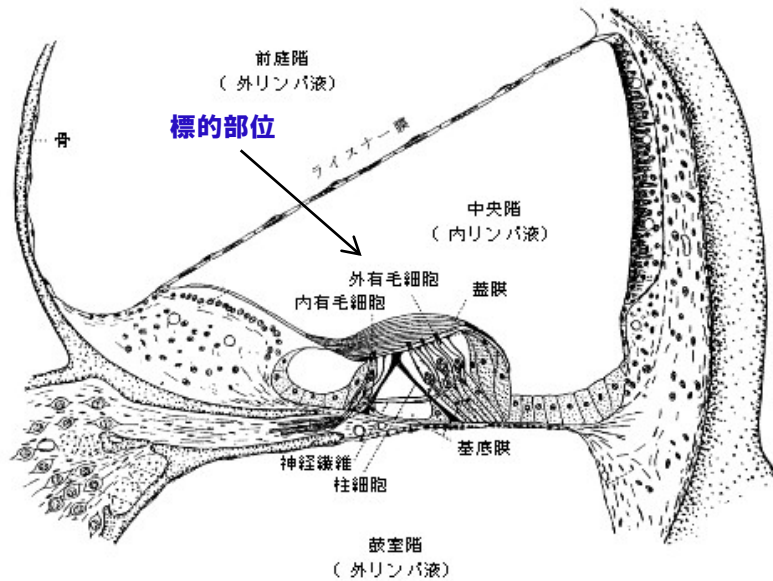
ヒトの内耳の模式図



Human Anatomy: Benjamin Cummings Publishing Co., Subs of Addison Wesley Longman, Inc., 2011

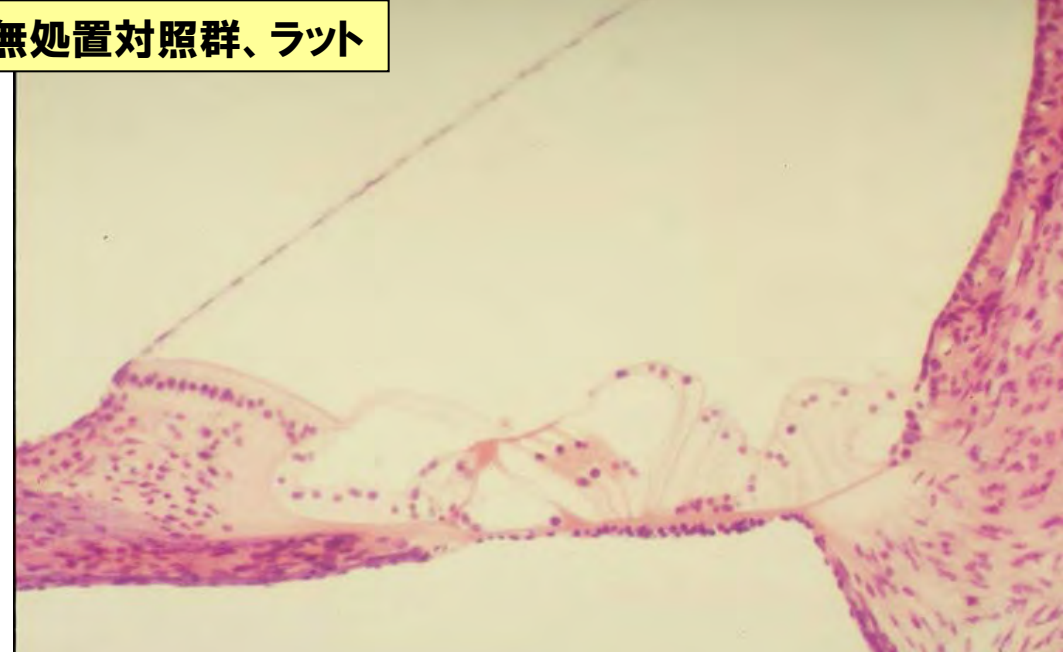
無処置対照群、ラット

蝸牛内のコルチ器の構造

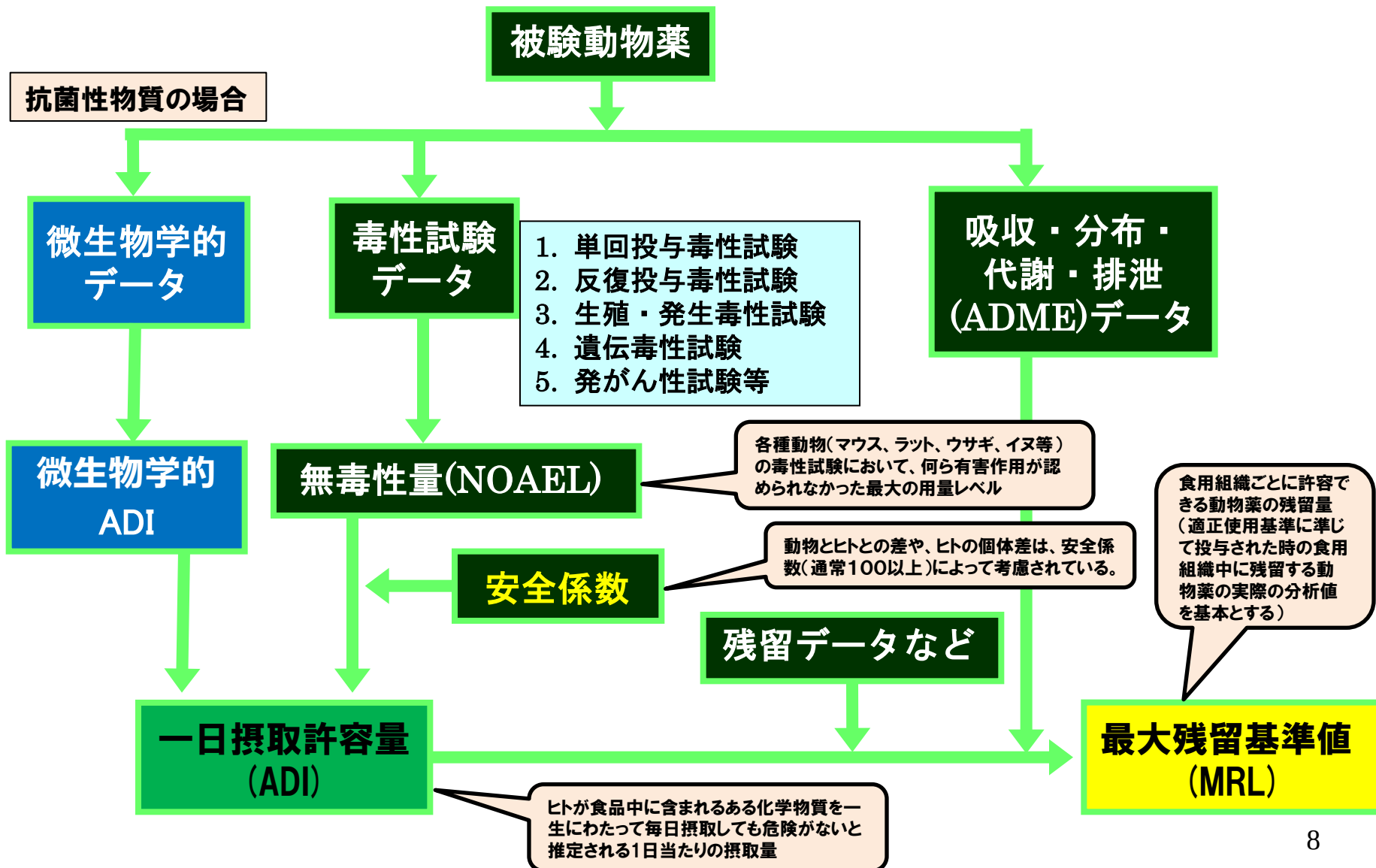


T.S.Littler, The Physics of the Ear, Pergamon Press, Oxford, 1965

ゲンタマイシン投与群、ラット



動物薬のADI/MRL設定法



抗生物質や合成抗菌剤のADIの設定法

=> 微生物学的リスクを考慮する！

微生物学的ADIを求めるための資料例

- ・ ヒト又はほ乳動物（反すう動物を除く）の薬物動態データ
- ・ 糞便と一緒に培養する薬剤の不活化データ（糞便結合試験）
- ・ ヒト腸内細菌叢の微生物発育阻止濃度(MIC)についての試験管内データ

毒性試験データから
得られたADI:
毒性学的ADI



ヒト腸内細菌叢に
対する無影響量:
微生物学的ADI



**原則として低い方を最終的な
ADIとして設定する！**

微生物の発育阻止濃度(MIC)試験データからの ADI設定（微生物学的ADI）

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）ガイドライン

$$\text{微生物学的ADI (mg/kg体重/日)} = \frac{\text{MIC}_{\text{calc}}(\text{mg/mL}) \times \text{結腸内容量(g)}}{\text{経口用量分画} \times \text{体重(kg)}}$$

経口用量分画：微生物が利用可能な経口用量の分画

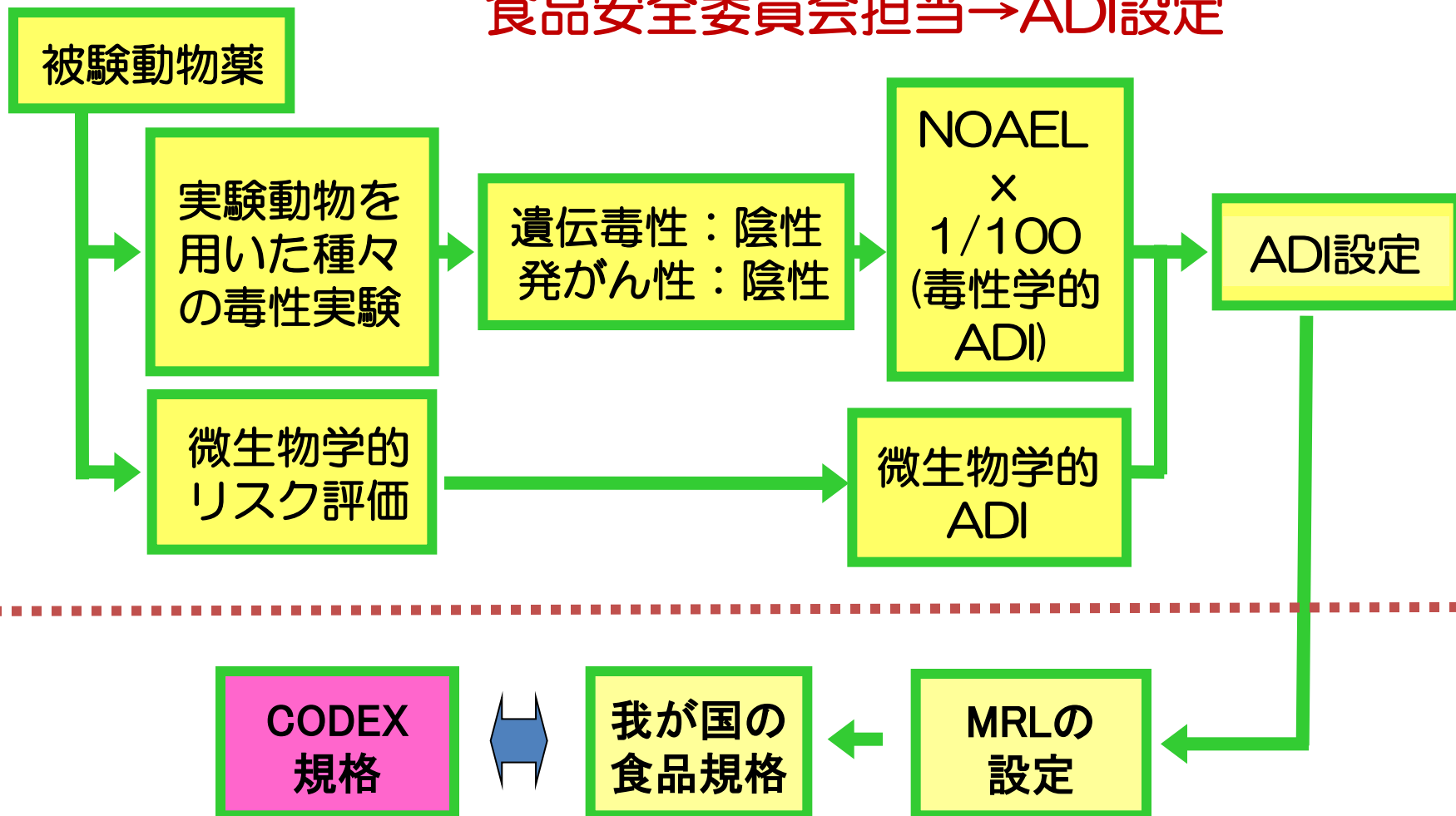
結腸内容量：220 g

体 重：60 kg

MIC_{calc} ：薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の
平均 MIC_{50} の90%信頼限界の下限值

動物用医薬品等のADIの設定とMRLの設定

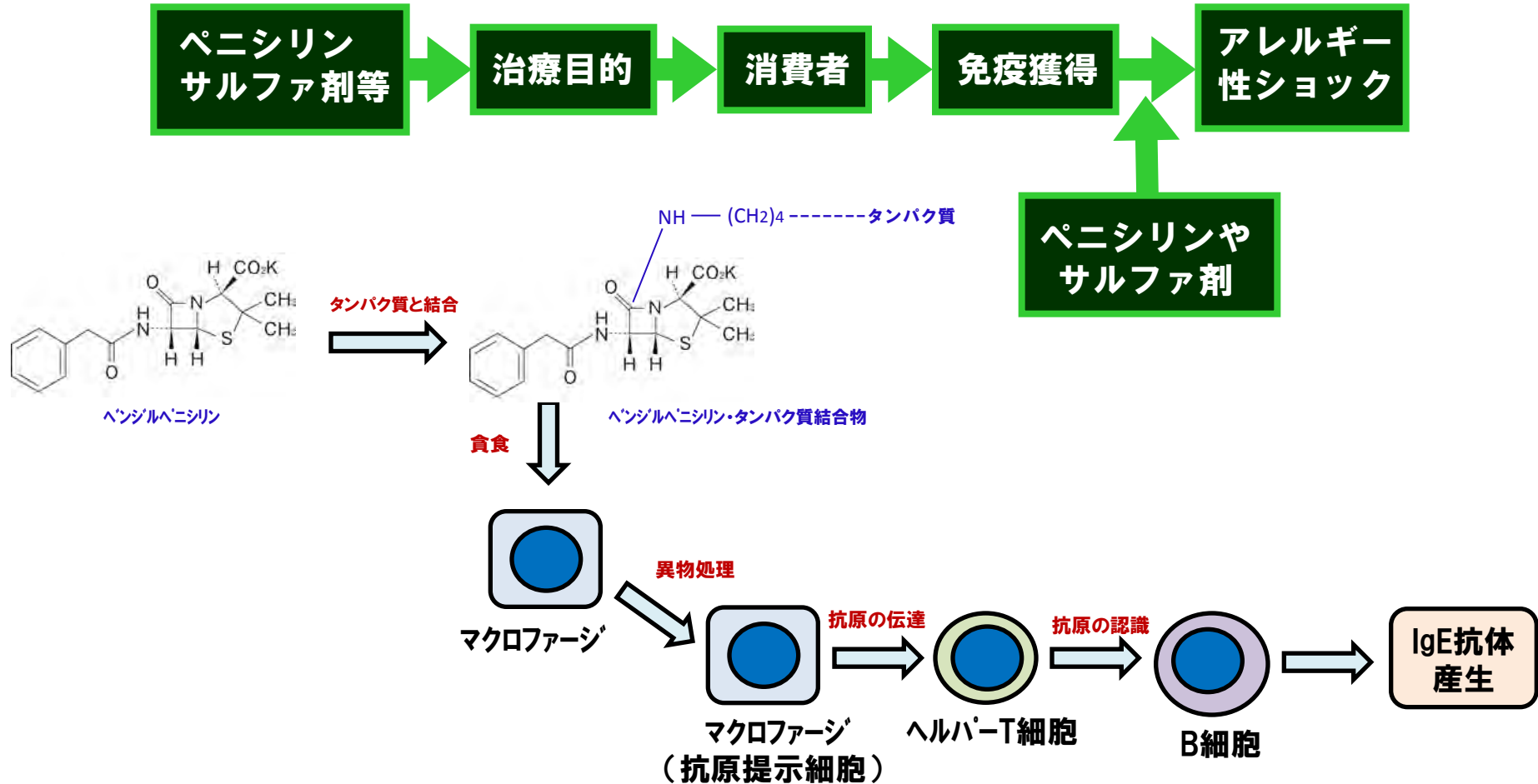
食品安全委員会担当→ADI設定



厚生労働省担当→MRLの設定

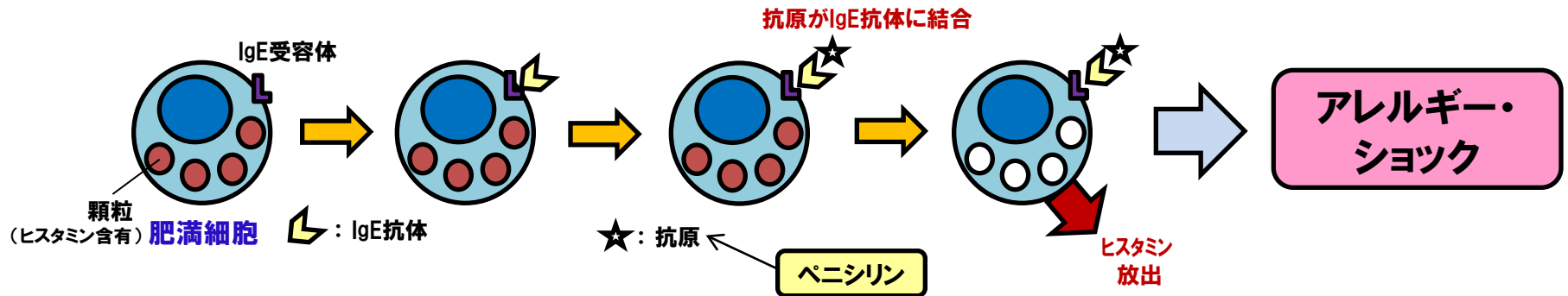
その他、動物薬に対して考慮すべきリスク

抗生物質等に対するアレルギー誘発リスク



抗生物質等に対するアレルギー誘発リスク

即時型アレルギー（I型アレルギー）



例：ベンジルペニシリン

ペニシリンアレルギーのボランティアのデータ

40 μ g/ヒト/日の摂取	→	軽度の過敏症の誘発
30 μg/ヒト/日の摂取	→	問題となる症状の発現なし

ADI : 30 μ g/ヒト/日未満におさえる

ヒトの臨床データからリスク評価する！

薬剤耐性菌（遺伝子）の伝播経路

病院・医院



選択圧

医薬品

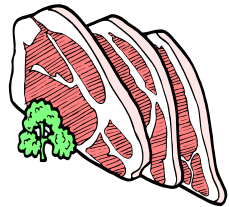


抗菌性物質を使用した場合、抗菌性物質が効かない耐性菌が選択される（ヒトの医療における直接的影響）

ヒト

ヒト

食品



環境

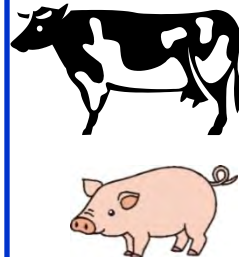


動物

動物

選択圧

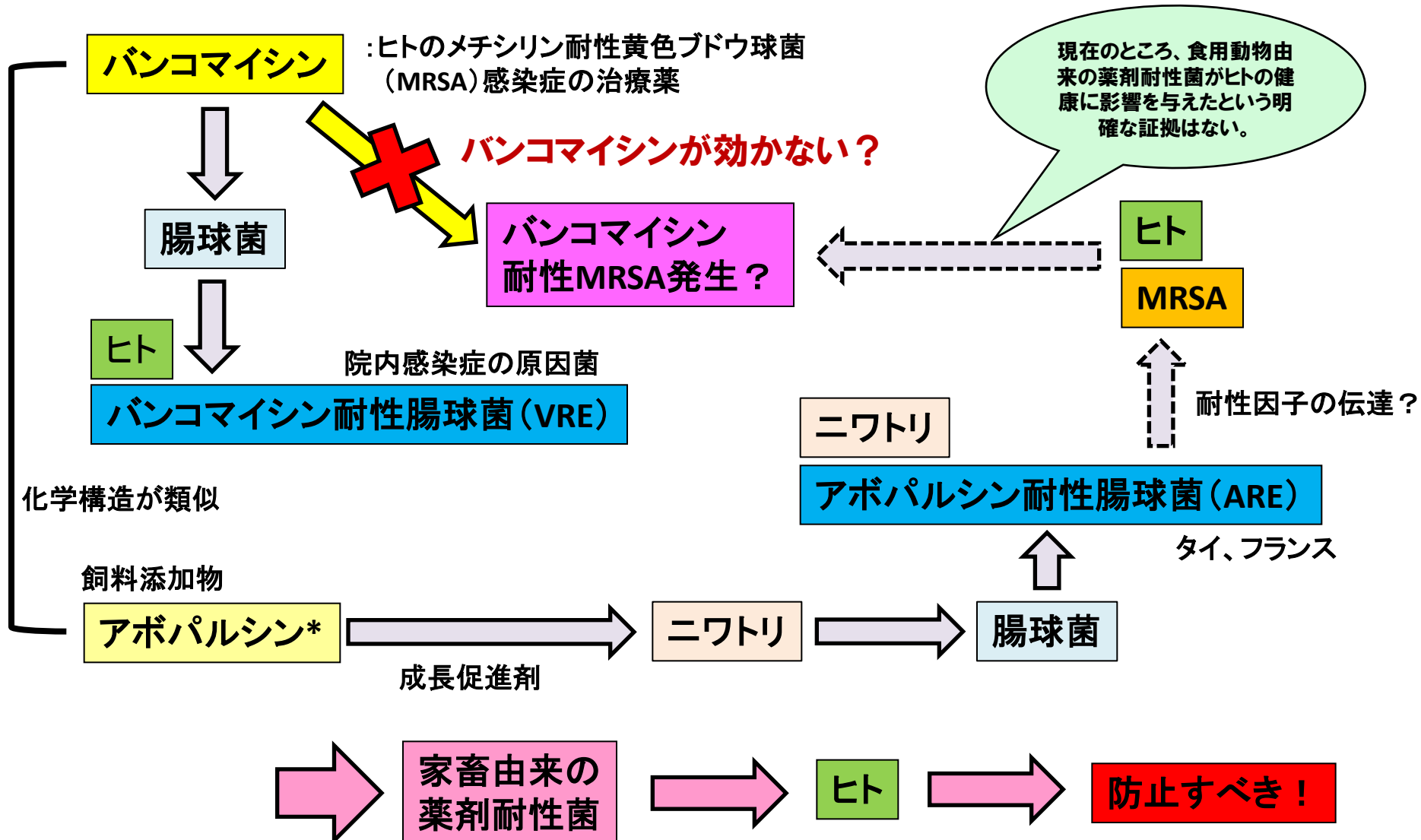
動物用医薬品
抗菌性飼料添加物



家畜等に抗菌性物質を使用した場合に選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトに伝播しヒトに健康影響を及ぼすおそれについて検討（食品を介した間接的影響）

その他、動物薬に対して考慮すべきリスク

薬剤耐性菌に対するリスク:アボパルシン投与による耐性菌の発生



* 現在日本では、アボパルシンの飼料添加物の指定は取り消されている。

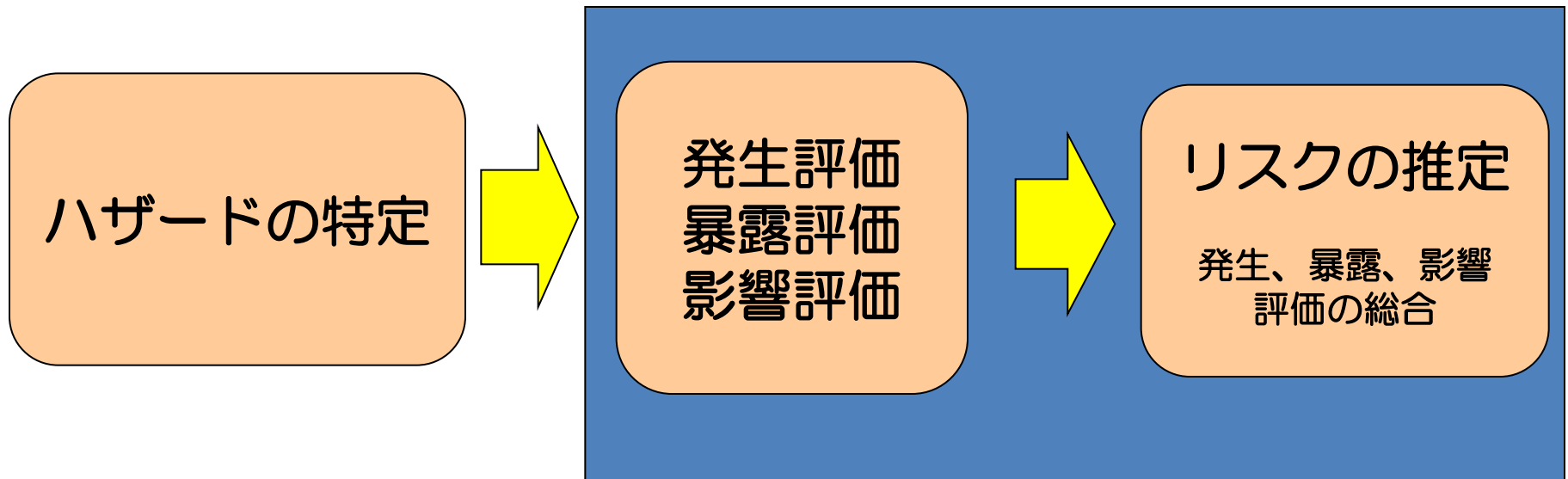
食品安全委員会

評価を実施するための指針を策定



「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日食品安全委員会決定)

食品健康影響評価



ハザードの特定

抗菌性物質A

感受性菌B

耐性菌B

抗菌性物質Aによって発生する耐性菌Bは、食品を介してヒトの健康に影響を与えるかもしれない？

発生評価

農場や養殖場で薬剤耐性菌が発生する可能性を評価する。

暴露評価

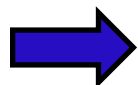
ヒトが畜水産食品を摂取して、薬剤耐性菌にさらされる可能性を評価する。

影響評価

薬剤耐性菌にさらされたヒトが病気になった場合に影響を受ける可能性を評価する。

リスクの推定

特定したハザードによるリスクを、発生、暴露及び影響評価の結果を基に総合的に推定する。



リスク管理機関へ評価結果(耐性菌のヒトへのリスクがどのくらいなのか)を通知

家畜への抗菌性物質の使用により選択される 薬剤耐性菌(カンピロバクター)に関する食品健康影響評価

リスクの推定

評価項目		塩酸ピルリマイシン（牛）	ツラスロマイシン（豚）
各評価の結果	発生評価（スコア）	低度（1）	中等度（2）
	暴露評価（スコア）	低度（1）	低度（1）
	影響評価（スコア）	中等度（2）	中等度（2）
	スコア合計	（4）	（5）
リスクの推定結果		低度	中等度

※各項目毎の評価結果を高度（3）、中等度（2）、低度（1）、無視できる程度（0）とスコアで表し、スコアの合計からリスクを推定。

スコア合計8～9（高度）、5～7（中等度）、2～4（低度）、0～1（無視できる程度）を基本とし、総合的に判断。

畜水産動物に使用される動物用医薬品等 食品健康影響評価

