

欧米における動物用医薬品の適用外使用の方針と 延長すべき休薬期間の計算法

浜本好子[†]

農林水産省動物医薬品検査所 (〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1)

Principles of the Extra-Label Use of Drugs in Food-Producing Animals and an Estimated Method of Extended Withdrawal Time in the EU and the USA

Kouko HAMAMOTO[†]

*National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, forestry and Fisheries, 1-15-1
Tokura, Kokubunji, 185-8511, Japan*

(2011年7月29日受付・2012年9月24日受理)

はじめに

2001年に国内で初めて確認された牛海綿状脳症、相次ぐ食品の偽装表示及び外国産野菜の殺虫剤残留の問題を受けて、2003年5月30日に食品衛生法（昭和22年法律第233号）の一部が改正され、これに基づいてポジティブリスト制度が導入された。ポジティブリスト制度は2006年5月29日に施行され、ほとんどの動物用医薬品成分に残留基準値（MRL）が設定されたが、薬事法に基づいた罰則の強化も同時に行われ、獣医師及び家畜の飼育者に、動物用医薬品を食用動物に使用する際には、食品となった場合の残留規制に抵触しないように細心の注意を行う義務が課せられた。

食用動物への動物用医薬品の使用は、薬事法第83条4の規定に基づく「動物用医薬品の使用の規制に関する省令」（昭和55年9月30日農林水産省令第42号）により行われている。この省令の別表1及び第2に、動物用医薬品を食用動物に投与した後に、使用者が遵守すべき出荷するまでの期間が、使用禁止期間として動物用医薬品成分ごとに記載されている。これらの別表に記載されていない医薬品であっても、各動物用医薬品の添付文書に休薬期間が記載されている場合には、それを遵守する必

要がある。

一方、「薬事法に基づく医薬品の使用の禁止に関する規程の適用を受けない場合を定める省令」（平成15年6月30日農林水産省令第70号）には、薬事法第83条の3の規定に基づき、薬事法に基づく医薬品の使用の禁止に関する規程の適用を受けない場合として、獣医師による使用が記載されている。これは、獣医師による用法及び用量の範囲外の使用（Extra-label drug use（以下、「適用外使用」とする））も含むと解釈される。しかし、食用動物への適用外使用については、米国の食品医薬品局（FDA）の連邦規則集第21章（21 CFR 530, Title 21 Code of Federal Regulations, CH. 1, 4-1-08, § 530.1-41, US FDA (2008)（以下、「21CFR 530」とする））には、食の安全を脅かす可能性があることから、予後が悪いと予想される動物への適用外使用は避け、やむを得ぬ場合にのみ許されることが記載されており、安易に行われるべきでない。食用動物への適用外使用の場合には、獣医師は、十分に科学的で妥当な延長された休薬期間を、出荷制限期間指示書に記載しなければならない。また、患畜の病状によって肝臓や腎臓等における薬物代謝能が低下する可能性があることから、たとえ適用外使用でなくとも、食用動物に動物用医薬品を使用する場合

[†] 連絡責任者：浜本好子（農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全2領域）

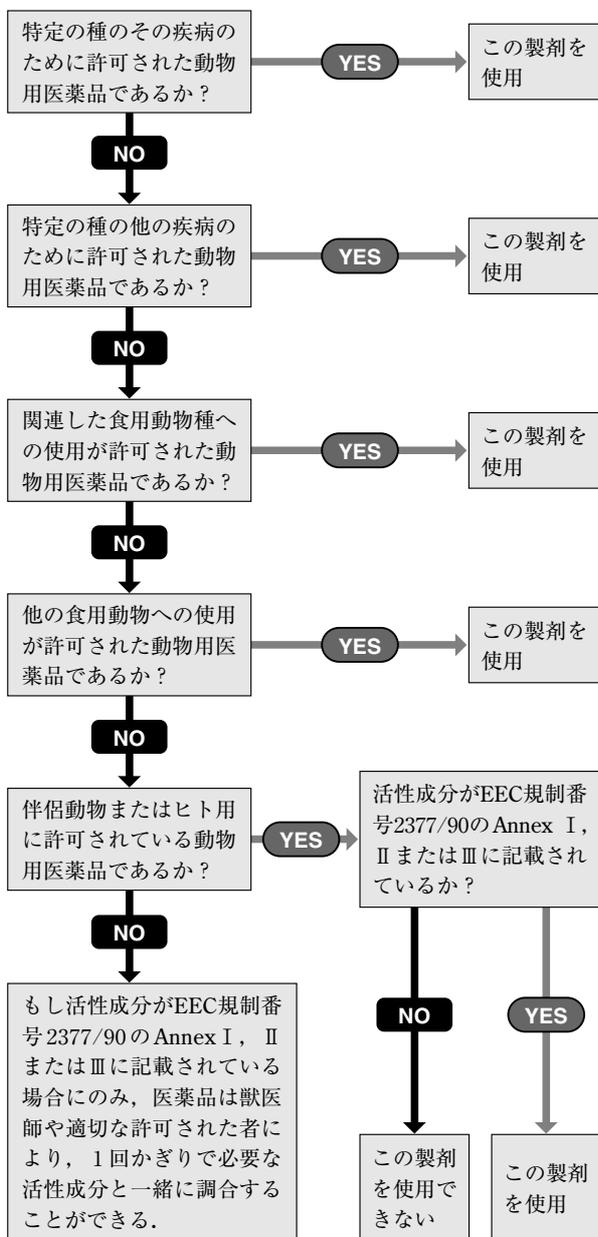
〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1 ☎042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail : hamamok@nval.maff.go.jp

[†] Correspondence to : Kouko HAMAMOTO (National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, forestry and Fisheries)

1-15-1 Tokura, Kokubunji, 185-8511, Japan

TEL 042-321-1841 FAX 042-321-1769 E-mail : hamamok@nval.maff.go.jp



休薬期間について：

- ・異なった疾病のために許可された製品が同じ動物に投与される場合は、もし用量と同じ投与量ならば既承認の休薬期間は使用できる。
- ・より多い投与量の場合や異なった種にのみ許可された製剤である場合は、下記の最低限の休薬期間を適用しなければならない。
 - 卵や牛乳は7日間
 - 鶏肉やほ乳類の肉は28日間
 - 魚の肉は500℃日数（水温×日数）の休薬期間
 これらの休薬期間は、獣医師が必要と認めれば延長できる。

図1 EUにおける動物用医薬品の適用外使用のリスク管理のデジジョンツリー [1]

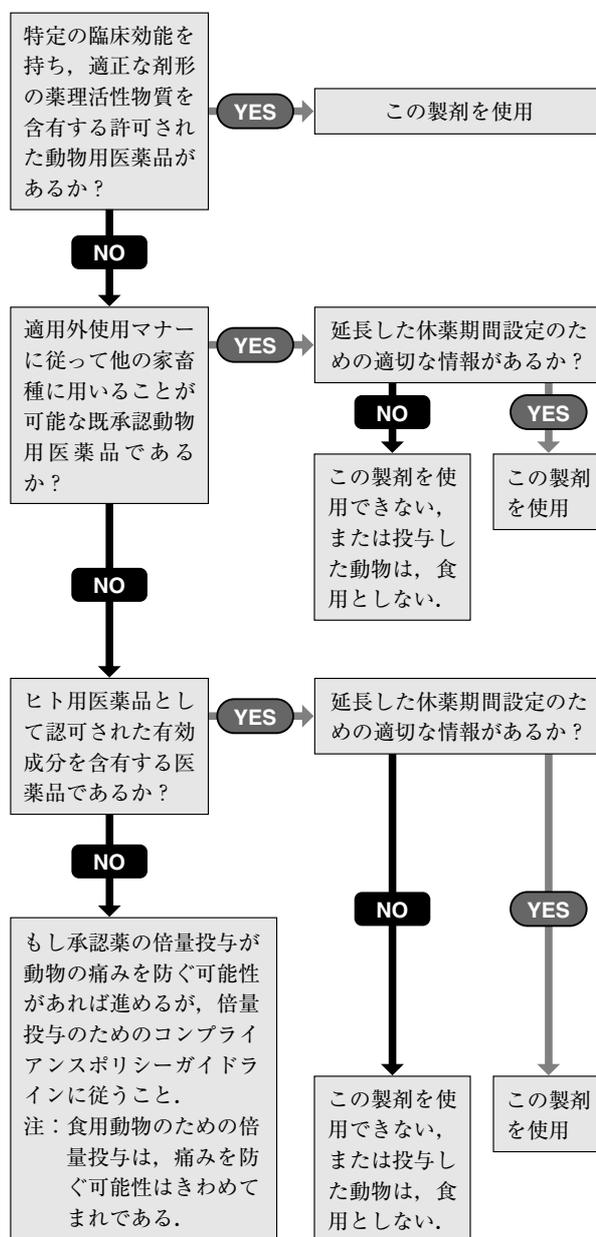


図2 米国における動物用医薬品の適用外使用のリスク管理のデジジョンツリー [1]

には、獣医師は、使用禁止（休薬）期間の延長の判断が求められる場合もある。

以上のように、食の安全を守るために獣医師の果たす役割は重要であるが、日本では、適用外使用や病状に見合った動物用医薬品の使用禁止（休薬）期間延長の判断材料となる情報は、これまであまり提供されていなかった。そこで本資料では、EUと米国における食用動物への適用外使用への規制方針について取りまとめられたGehringら [1] の論文を紹介し、次いでFDAの規制の下で獣医師によって適用外使用が行われている米国における食品への残留を防ぐための対応を解説する。なお、本技術資料中における「適用外使用」を、既承認の動物用医薬品を用いる場合とする。

EUと米国における適用外使用に対する規制方針

Gehringら [1] は、EUと米国における食用動物に対する動物用医薬品の適用外使用についてのリスク評価とリスク管理の方針について報告している。この報告によると、適用外使用の考え方のポイントとして、①既承認の動物用医薬品を承認された動物種に投与量、投与間隔あるいは投与回数を増やして投与する場合には、既承認の休薬期間 (Withdrawal time : WDT) を延長した休薬期間 (Withdrawal Interval : WDI) を設定するが、その際、後述のFood Animal Residue Avoidance Databank (FARAD) による外挿休薬期間計算法 (Extrapolated WDI estimator : EWE) [2-4] 等の計算法が利用できる。②既承認の動物種に承認された用法及び用量内で使用するが、病状により有効成分の代謝への影響が危惧される場合には、生理的及び病的要因を考慮した上で、EWEまたは生理学的薬物動態モデルを用いた計算法を適用することが可能である。③既承認の動物種に承認されていない投与経路で使用する場合には、投与局所での吸収過程の変化や投与による組織損傷により、薬物吸収が遅延する機会が多いため、原則として認められない。④既承認の動物用医薬品を、用法に規定されていない動物種に、用量に従った投与量で使用する場合には、たとえば羊は米国ではマイナーな動物種だがEUではメジャーな動物種であることから、羊の評価はすでにEUで行われていると判断できる。特に有効成分の代謝が遅延しない場合には、薬物動態パラメータを他種動物へ外挿することが可能である。ただし、代謝物は動物種によって異なるので、注意を要する。⑤食用動物以外の動物用医薬品や人用の医薬品を食用動物に使用することは、食の安全に係わる評価が行われていないため、使用を禁止する。⑥既承認の動物用医薬品と有効成分は同じであるが剤形が違う製剤の場合には、薬物の吸収量や速度が変わるため、EUでは使用を禁止している、という6つの点があげられている。

Gehringら [1] の論文に添付されている適用外使用のフローチャートを図1及び図2に示した。また、米国においては、クロラムフェニコール、ニトロイミダゾール、乳牛に対するスルフォンアミド類、ニトロフラン類、クレンブテロール、ジピロン、フルオロキノロン類、グリコペプチド類あるいは乳牛に対するフェニルブタゾン等の食用動物への使用が人の健康に影響を及ぼすことが懸念されたことから、それら医薬品の適用外使用も禁止されている。

FARADによる簡易な外挿休薬期間計算法

FARADは、米国農務省の残留回避プログラムの一部として1982年に設立された。適用外使用の規制は、

1994年のAnimal Medicinal Drug Use Clarification Actの法制定を経て、1996年に施行されたが、適切なWDIが設定される限りにおいて、獣医師による食用動物に対する動物用医薬品の適用外使用を認めるとしている。WDIの簡易な計算法であるEWEは、FARADにより「薬物残留防止のための薬物動態学の利用セッションⅢ (SessionⅢ, Using pharmacokinetics to avoid unwanted drug residues, Craigmill AL and Payne M in FARAD (1998))」で報告されている。

EWE [2-4] の概要: WDI計算のためには、安全レベル (Safe level : SL) または暫定許容Tolerance (Provisional Acceptable Tolerance : PAT) [5] の設定と、EWEの2つの手順が必要である。SLとは、適用外使用のために、FDAが定める食品中薬物濃度上限の基準の一つであり、適用外使用が可能な成分には、SLまたはPATが設定され、残留分析法が規定されている。EWEの手順において、WDIを算出するためには、既承認用量におけるWDTがあること、及び既承認投与量と適用外投与量の間で線形動態を示すこと、という2つの条件が必要となる。これら2つの条件が満たされた場合は、同じ剤形で、単回投与であれば、薬物動態はほぼ同じことが分かっている。よって、適用外使用時の臓器・組織内の薬物濃度は、既承認投与量と適用外使用の投与量との比となる。薬物の吸収率は、データ等があれば考慮に入れるが、無ければ、食の安全のために最高に吸収される場合の1と仮定してよい。

EWEでは、臓器・組織からの減衰を計算するために、一般的な1コンパートメント薬物動態モデルの下記の①から③の3つの式を参考とする。

$$C_t = D/V_d \times e^{-kel \cdot T} \dots\dots①$$

C_t : T時間目の組織濃度 D : 投薬量
 kel : 消失速度定数 V_d : 分布容積

$$kel = 0.693/T_{1/2} \dots\dots②$$

$T_{1/2}$: (各臓器・組織の) 半減期

$$V_d = D/C_t(0) \dots\dots③$$

$C_t(0)$: 0時点の組織濃度

式①、②及び③より

$$C_t \text{ (休薬時点 } t \text{ の濃度がMRL(またはTolerance)となればよい)} \\ = C_t(0) \times e^{(-0.693/T_{1/2} \times WDT)}$$

変形して、

$$Ct(0) = MRL (Ct \text{ を } MRL \text{ (または } Tolerance) \text{ と置く)} / e^{(-0.693/T_{1/2} \times WDT)} \dots\dots④$$

半減期乗数 (HLM) = $WDT/T_{1/2}$ を用いて, WDT の計算には④の $Ct(0)$ を C^* と置く. 以下, 図3も参照する.

$$C^* = MRL / e^{(-0.693 \times HLM)} \dots\dots⑤$$

適用外使用の場合を考えると次のようになる.

$$C^{**} = \text{適用外使用投薬量} / \text{既承認投薬量} \times C^* \dots\dots⑥$$

式④より, 適用外使用の場合には④の WDT が WDI となり, 半減期は, 薬物動態が同じなので, 既承認用量の $T_{1/2}$ と同じである.

$$C^{**} = PAT \text{ (適用外使用は } MRL \text{ を使用しない)} / e^{(-0.693/T_{1/2} \times WDI)}$$

変形して,

$$\begin{aligned} e^{(-0.693/T_{1/2} \times WDI)} &= PAT / C^{**} - 0.693 / T_{1/2} \times WDI \\ &= \ln(PAT / C^{**}) \end{aligned}$$

$0.693 = \ln 2$ とし, 両辺を $-\ln 2$ で割ると,

$$WDI = T_{1/2} \times \ln(C^{**} / PAT) \times 1.44 \dots\dots⑦$$

この C^{**} には式⑥の数値を用いて, 適用外使用時の WDI が算出できる.

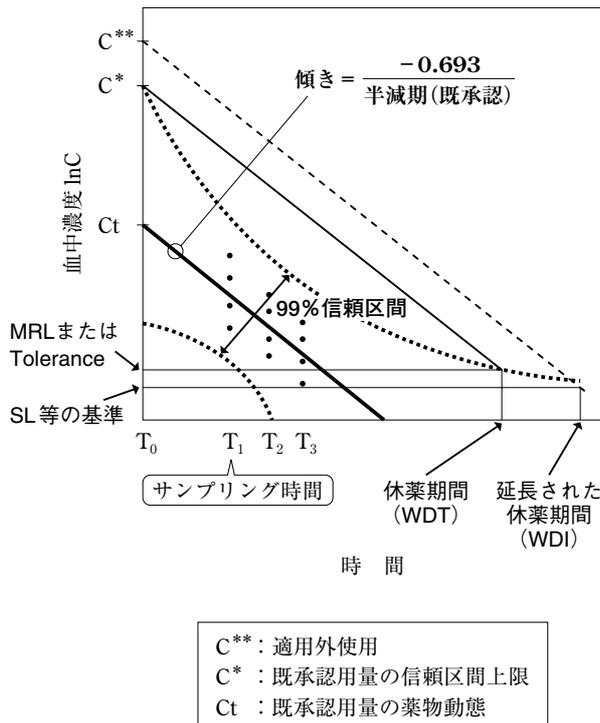


図3 適用外使用した場合の組織における延長された休薬期間

計算例とバリデーション: 既承認投与量 (10mg/kg) について, 標的臓器の Tolerance を 0.5ppm とし, 統計学的計算である公的 FDA 法 (Guidance for industry # 3, General principle for evaluating the safety of compounds used in food producing animals, V Guidance for establishing a withdrawal period, CVM/FDA (Revised 2006)) を用いて WDT を計算した結果, WDT は 27 日で, 標的臓器における消失曲線の傾き (kel) は 0.21 であった. また, 適用外投与量 (25mg/kg) の WDI の計算については, まず既承認投与量の情報 (WDT = 27, kel = 0.21) を基にして, EWE を用いて表のように WDI を計算し, 結果は 39 日となった. この計算をバリデートするために, 25mg/kg で医薬品を投与された 25 頭の動物のデータから, 公的 FDA 法を用いて休薬期間を計算したところ, EWE と同じ 39 日となった. また, PPK プログラムを用いて計算した結果, WDI は 37 から 40 日となり, ほぼ同じ結果であった. FARAD による母集団薬物動態 (PPK) プログラム [6, 7] を用いて行ったバリデーションの詳細については, Martín-Jiménez ら [3, 4] の論文を参考にされたい.

最後に

わが国では, 米国のように長い期間と多くの予算を投じた適用外使用のための妥当な休薬期間の計算方法の開

表 適用外使用時の WDI の計算例 (本文の式を参照)

既承認投薬量 (10mg/kg), 適用外投薬量 (25mg/kg), 承認された休薬期間 (27日), 既承認投薬量での減衰曲線の傾き (0.21), 既承認投薬量のトレランス (0.5ppm), 適用外投薬量の SL を (0.1ppm) とした場合の WDI を計算した.

傾き = 0.21 なので, 式②より

$$T_{1/2} = 0.693 / 0.21 = 3.3 \text{ (日)}$$

式⑤で使用した HLM = $27 / 3.3 = 8.1818$

$$\begin{aligned} C^{**} &= \frac{\text{適用外使用投薬量}}{\text{既承認投薬量}} \times C^* \\ &= 25 / 10 \times C^* \text{ (式⑥より)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C^* &= \frac{MRL \text{ (既承認投薬量)}}{e^{(-0.693 \times 8.1818)}} \\ &= 0.5 / 0.00345 = 145 \text{ (mg/l)} \text{ (式⑤より)} \end{aligned}$$

$$C^{**} = 2.5 \times 145 = 362 \text{ (mg/l)} \text{ (式⑥より)}$$

式⑤より,

$$\begin{aligned} WDI &= 3.3 \times \ln(362 \div 0.1) \times 1.44 \\ &= 39 \text{ 日 (式⑦より)} \end{aligned}$$

発がほとんど行われなかったことや、動物用医薬品は用法及び用量どおりに投与が行われ、使用基準の遵守によって、食の安全が守られてきたといった歴史的な背景が存在する。そのため、獣医師が食用動物の治療において動物用医薬品の適用外使用を行う場合、獣医師が各自で、科学的に休薬期間の延長を判断することは難しいと考えられる。

MRLによる規制以前のわが国では、用法及び用量に記載された最高用量の2倍量までの動物用医薬品を対象食用動物に投与し、経時的に1時点3頭（または羽）以上の動物から臓器・組織を採取し、その残留量が検出限界以下となる2時点目を休薬期間としていた。この方法は、動物の病状によって薬物の排出が遅延する可能性や、飼料添加投与を集団で行う際に餌の摂取量に個体差が生じること等を考慮したものである。一方、現在の承認申請時の休薬期間の設定方法は、用法・用量内の最大量を投与した後の臓器・組織の薬物減衰曲線から算出されており（動物医薬品検査所長通知「薬事法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号の別添8, 14. 動物用医薬品のための残留試験法ガイドライン）、米国やEUのWDT設定方法と同じである。この方法は、常用量を健康な動物に投与した場合における薬物残留濃度の個体間変動を考慮した休薬期間の設定方法であるため、特に薬物代謝を担う肝臓や薬物排出を担う腎臓に病気のある動物においては、休薬期間の延長が必要となる場合もあると考えられる。

今回、適用外使用のためのWDTの延長に関する考え方の中で、EUや米国における適用外使用の規制方針とFARADによる適用外使用時のWDI計算法について紹介した。外国においても食の安全を守ることが重要視され、食用動物への適用外使用はやむを得ない場合に限り、使用する場合であっても十分慎重に科学的妥当性を

持った休薬期間を設定することが必須であることを理解していただけたと思う。今回紹介した適用外使用のためのEWEは、既承認投与量と適用外投与量の間が線形動態であることが条件となっている。臓器・組織における薬物の減衰曲線の傾きや線形動態等の情報は、動物用医薬品の製造販売業者から聴取する等により、入手可能であると考えられる。本稿の適用外使用における欧米の基本的な考え方が、わが国の家畜の診療に係わる獣医師の方々の技能向上に役立てていただければ幸いである。

引用文献

- [1] Gehring R, Baynes RE, Riviere JE : Application of risk assessment and management principles to the extralabel use of drugs in food-producing animal, *J Vet Pharmacol Ther*, 29, 5-14 (2006)
- [2] Riviere JE, Webb AI, Craigmill AL : Primer on estimating withdrawal times after extralabel drug use, *JAVMA*, 213, 966-968 (1998)
- [3] Martín-Jiménez T, Baynes RE, Craigmill AL, Riviere JE : Extrapolated withdrawal-interval estimator algorithm : A quantitative approach to establishing extralabel withdrawal times, *Regul Toxicol Pharmacol*, 36, 131-137 (2002)
- [4] Martín-Jiménez T, Riviere JE : Population pharmacokinetics in veterinary medicine : potential use for therapeutic drug monitoring and prediction of tissue residue, *J Vet Pharmacol Ther*, 21, 167-189 (1998)
- [5] Baynes RE, Martín-Jiménez T, Craigmill AL, Riviere JE : Estimating provisional acceptable residues for extralabel drug using in livestock, *Regul Toxicol Pharmacol*, 29, 287-299 (1999)
- [6] Beal S, Schiner LB : The NONMEM system, *Am Stats*, 34, 118-119 (1980)
- [7] Boeckmann AJ, Schiner LB, Beal S : NONMEM users guide. Part VIII : ICON Development Solutions Ellicott City, Maryland, 1-558 (2010)