ポジティブリスト制に伴う動物用医薬品暫定使用禁止期間

小久江栄一

東京農工大学名誉教授（〒185-0022　東京都国分寺市東元町 1-14-8）

「動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部を改正する省令」(平成 18 年 4 月 10 日農林水産省第 32 号）が，平成 18 年 5 月 29 日から施行され，動物用医薬品 100 品目の暫定使用禁止期間が制定された［1]。この新たな規制を見ていくつかの問題点を感じた。また，昨年の本研究会シンポジウムの特別講演で厚労省の近藤氏からポジティブリスト制についての話を伺った経緯もある[2]。そこで平成 18 年度の本研究会シンポジウムで，表記タイトルのお話させていただいた。この記載はその内容に沿ったものである。

1．ポジティブリスト制について

これからは食用動物に使う全ての動物用医薬品を「残留規制の対象にする」というのがポジティブリスト制である。食品に残留する化合物で規制のあるものと無いものがあるのは不合理である。ポジティブリスト制の総論に反対はない。

さらに残留規制についても，従来の「無残留」から 1 日摂取許容量(ADI)と最大残留限界(MRL)の考え方に変えるということであるが，ADI／MRL については人類が四半世紀以上の歳月をかけて検討を重ねた科学的残留規制法である。積極的に利用して恩恵をこうむるべきであると思っている。

――― ADI と MRL と使用禁止期間 ―――

〔ADI：一日摂取許容量〕動物実験により人間が生涯食べても有害な作用が出ない薬量（最大無作用量）を求め，それに安全性を担保する意味で安全係数（通常は 1/100）をかけたものが ADI（mg/kg 体重 / 日）である。

・ADI が例えば 1mg となったら，体重 60 キログラムの人が 1 日に 60 mg まで生涯食べ続けても健康に害はないということになる。

〔MRL：最大残留限界値〕一つの動物用医薬品が 1 種類の食用動物にだけ使われることは稀である。複数の動物種に使われるのが通常である。従って，複数の畜産物に残留して人体に摂取される可能性のある薬物合計量が ADI 値を越えないようにしなければならない。そのために畜産物ごと決めた許容濃度が MRL である。

$$\mathrm{ADI} > \sum_{i=1}^{n} (\mathrm{MRL}_i \times \text{平均的食事量}_i)$$

〔使用禁止期間〕牛肉の MRL が 1ppm と決められたら，牛に投薬した後，筋肉中の残留濃度が 1ppm 以下になるまで食肉処理場に牛を出荷できない。これが使用禁止期間である。

2．一律基準値 MRL 0.01 ppm について

残留基準の元となる ADI ／ MRL を決めるには長い時間がかかる。そこで，国際基準の無い多くの化合物については，基準が決まるまでは一律基準 0.01 ppm を MRL とすることになった。

しかし，国際的には一律基準は厳しすぎて，ただでさえも不足している使える動物薬がさらに足りなくなってしまうという不満が出た。そこで国際基準が決まるまでの間，各国の事情に応じて暫定的な基準を設けそれに応じた暫定使用禁止期間を設けることでまとまった。EU に追随して日本もそのように決めたが，米国はまだ認めていない。

――― 一律基準 0.01 ppm の由来 ―――

農薬や香料のような化学物質は1日摂取量1.5 μg に満たなければ安全とされている。そこでこの1.5μg を国民栄養調査結果の食品摂取量から算出したものが 0.01 ppm で，「絶対的安全基準値」として国際的なコンセンサスを得ている。

3．一律基準値と従来の日本の無残留規制との比較

厳しいと言われる一律基準を日本の従来からの「無残留」基準とを比較した。日本の規制の場合，無残留と称していたが科学的に「無」を証明することは出来ないので，「絶対的安全基準値 0.01ppm」を目指して，常用量の2倍用量を動物に投薬し測定可能な 0.05ppm を検出限界とし，それ以下になる日数とさらに日を置いて2回の無検出を確認（検出限界以下・×・×）してきた。

図1に示すように，先輩たちの考案したこの「検出限界以下・×・×」による休薬期間は**一律基準 0.01ppm とほぼ同等の残留基準**であることが分かる。こうして日本人は世界で最も厳しい残留規制基準の中で暮らしてきた。

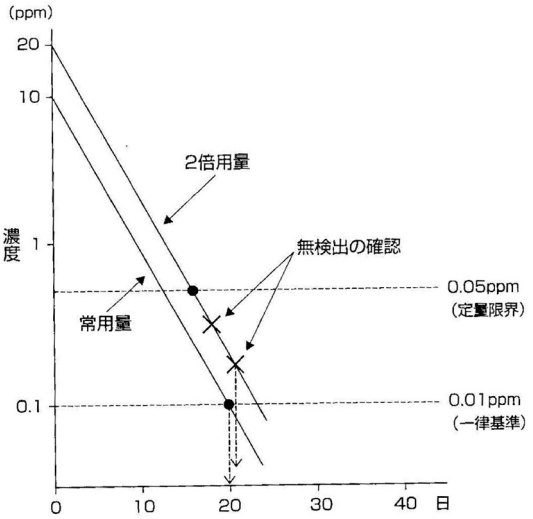

図1　一律基準と無残留規制（チクサン出版社『臨床獣医』06年5月号より転載）

4．暫定基準について

諸外国では，一律基準 MRL 0.01ppm にすると使用禁止期間が大幅に延長され，使えない動物薬が出て生産・流通に大きな混乱が生じることが懸念されてきた。そこで各国で暫定的な基準を設けることとなった。日本での暫定基準は近藤氏の講演［2］にもあるように，「国際基準と同等の評価の MRL 値」，つまり EU または米国の MRL 値を参考にして決めることになっている。その他薬事法に基づく承認時の定量限界値も参考にするという記載［2］も見るが，これはその数値を下回った MRL 値を設定した場合残留モニタリングができなくなるから，参考にせざるを得ないということだと個人的には解釈をしてきた。

――― 暫定使用禁止期間の設定法 ―――

日本での暫定使用禁止期間の設定は，厚労省が暫定基準を設け，その値に基づいて農水省が各社の手持ち資料や追加試験で実際の日数を決めるという役割分担である。

5．発表された暫定使用禁止期間

今回制定された動物用製剤の暫定基準の使用禁止期間について，筆者は動物用医薬品用具要覧（2004年版）を参照しながら，その日数を旧来の休薬期間と品目ごとに比較したところ，従来の休薬期間と同じ使用禁止期間の品目が45点，延長されるものが15品目あった（表1）。

一律基準とほぼ匹敵する厳しい休薬期間であったにもかかわらず，従来の休薬期間よりも長い使用禁止期間が設けられたことは問題である。中には，暫定基準または暫定使用禁止期間設定の線引

表1　今回制定された暫定使用禁止期間と従来の休薬期間の比較[1)]

同　等	延　長	短　縮[2)]	追　加
45[3)]	15	4	11

1）動物用医薬品用具要覧参照
2）メーカーの自主努力により短い使用禁止期間を獲得したようである
3）品目数

きの問題で長い使用禁止期間を課せられた可能性のあるものがある。

6．従来よりも長い暫定使用禁止期間になった原因

1）暫定 MRL 基準について

定量限界が暫定基準になった化合物がかなりある［1］。これは理論的ではない。定量限界は測定器の性能を表すパラメーターで，人の健康とは関係のない値である。このために使用禁止期間が休薬期間よりも長くなった動物用医薬品がある可能性がある。

MRL 値を低く設定し過ぎていることも考えられる。例えば，使用禁止期間を現在検討中のチルミコシンの場合，ADI 値は米国が 25 μg/kg 体重 / 日で，日本が採用した ADI 値は 40 μg/kg 体重 / 日となっている。ということは，日本の使用禁止期間は米国よりも短くてしかるべきなのに，実際には日本の方が長い。牛と豚の使用禁止期間がそれぞれ 91 日と 21 日にされている。これに対して米国ではそれぞれ 28 日と 7 日である。その原因は ADI 比 0.064 と MRL を低く抑えすぎていることが原因であろう。

ADI 比

$$\text{ADI 比} = \sum_{i=1}^{n} (\text{MRL}_i \times \text{平均的食事量}_i) \div \text{ADI}$$

・途轍もない大食漢がいるかもしれないから，MRL 設定に当って ADI 比は 0.8 までに抑えることになっている。

2）動物実験精度は十分なのか

厚労省が設定した暫定 MRL 基準に基づき，農水省が既存のデータまたは新たな動物実験により統計処理をして暫定使用禁止期間を決めたということである。この場合，もし動物実験データにバラツキが多く標準偏差が大きくなると使用禁止期間は延びる（図 2-A，B）。薬の動態的性格とは関係なく試験精度により薬剤の使用禁止期間が左右されるのは問題である。どのような精度の試験であったかは公表するべきであろう。

7．長すぎる使用禁止期間の問題点

1）使えない動物薬が出てくる

過剰に厳しい残留規制を設ければ使えなくなる動物用医薬品が出る。事実今回の規制案では，古くから使われてきた有用で安価な動物薬のいくつかが使えなくなる恐れがある。代わりに高価な動

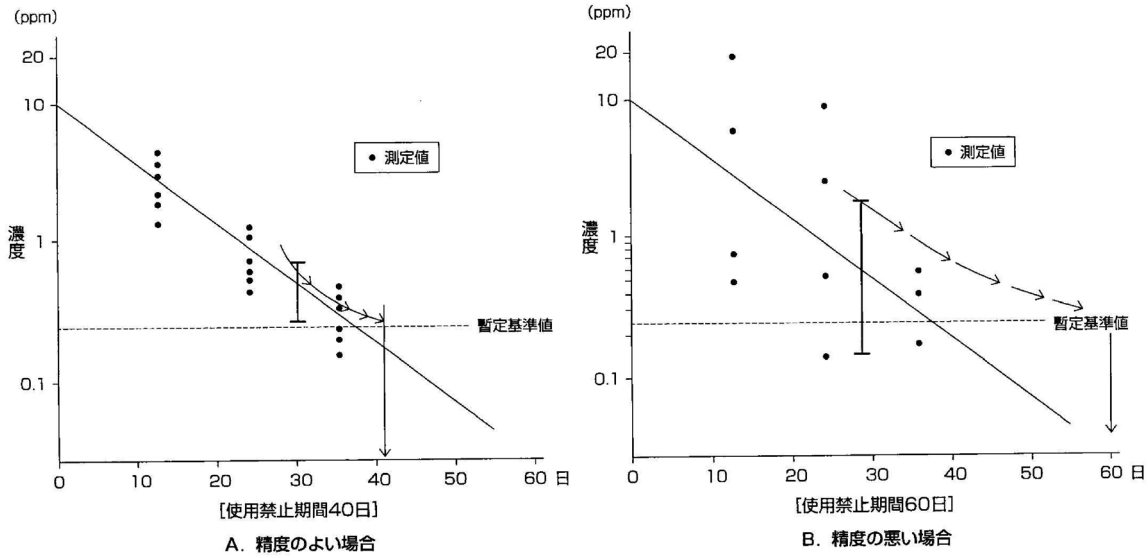

図 2　試験精度による使用禁止期間の変動（チクサン出版社『臨床獣医』06 年 5 月号より転載）

物薬を使えば，結果として国産畜産物価格の高騰が予想される。これは生産者にとっても消費者にとってもありがたくない。あるいは不健康な動物由来の畜産物が氾濫することになり消費者の安全を脅かすかもしれない。

2）国産畜産物と輸入品とのダブルスタンダードは禁物

従来もそうであったが，日本の暫定使用禁止期間はEUや米国やオーストラリアなどに比べて長い。前述のチルミコシンの場合のようにADIを低く設定している国よりも使用禁止期間が長いことについては理解に苦しむ。また，ジヒドロストレプトマイシン筋注剤の使用禁止期間は，数年前は日米共に30日だったのが90日に延長された。米国より60日も長い。

輸入畜産物が約50%を超えようとしている時代に，外国と異なる残留規制をすること自体が疑問だし新たな貿易摩擦の恐れを感じる。長くするなら国際間の話し合いに耐えうる科学的根拠を明確にしておくべきある。

8．まとめ

動物薬の使用禁止期間はいたずらに長くすることは，有用な動物薬の使用を制限し，不健康な動物に由来する畜産物を氾濫させ，消費者への安全な畜産物の供給を不能にする恐れがある。これは「食の安全」に逆行するものである。ということで，ここに以下のような提案をしたい。

1）欧米に同一薬剤が動物用医薬品としてある場合は，使用禁止期間は欧米と同じにする。それが出来ない場合は，長い使用禁止期間の科学的根拠を世界に公表する。

2）日本にしかない動物用医薬品の場合は，従来の休薬期間を暫定使用禁止期間とし，無いものについては，「検出限界以下・×・×」の従来の方法で暫定使用禁止期間を決める。

要　約

1．農作物や畜産動物に使用する農薬や動物薬に，残留規制のあるものと無いものがあるのは不合理である。全てに規制をかけるポジティブリスト制は当然のことと思う。また新たな残留規制は，従来の「無残留」から一日摂取許容量（ADI）と最大残留限界（MRL）の考え方で行うが，この方が科学的であると思う。ADI／MRLは人類が四半世紀以上の歳月をかけて検討を重ねた農薬や動物薬の安全基準である。積極的に利用して恩恵を受けなければならない。

2．しかし，平成18年5月29日に発表された暫定基準と動物薬の使用基準には問題が多い。問題点を列記すると以下のようになる。

・暫定基準として定量限界がMRL代わりに使われている化合物がかなりあるが，これは間違いである。定量限界は測定器と測定技術の性能を表すパラメーターで，人の健康とは関係がない。

・MRL値を低く設定し過ぎているケースがある。例えばチルミコシンで，MRLを低く抑えすぎたことが原因である。理論摂取量がADIの6.4%にしかならない。「ADIの80%までは使おう」というのが世界的合意である。

・暫定MRL基準（厚労省設定）に基づき農水省が新たな動物実験により暫定使用禁止期間を決めたが，動物実験精度が粗いために使用禁止期間が延びてしまったケースがあるように聞く。どのような精度の試験であったか公表するべきであると思う。

・注射部位残留濃度の限界を筋肉残留許容濃度と同じにしているが，これは間違いである。ポジティブリスト制は，食品中に残留し日常的に摂取する可能性のある化合物の害を防ぐために制定された。注射部位の残留薬物などめったに口に入るものではない。欧米と同じように注射部位許容濃度は筋肉残留基準より高くするべきである。

3．従来からそうであるが，海外の基準に比べて日本の残留基準は厳しい。厳しすぎる残留規制のおかげで使えなくなった動物用医薬品が出ている。結果として，不健康な動物由来の畜産物が氾濫することになり消費者の安全を脅かすかもしれない。動物用医薬品は動物の健康を守り安全な畜産物を作るためのものである。また，輸入畜産物が50%を超えている時代に，輸入国と異なる残留

基準をもつこと自体が疑問である。

今回の暫定基準は3年間かけて見直すそうである。日本の畜産のために合理的な暫定基準が設定されるように，畜産物生産に関わる者は声を上げるべきである。

参考文献

1）動物用医薬品の使用の規制に関する省令：http://www.nval.go.jp/hourei/syorei.htm
2）近藤卓也：動物用抗菌剤研究会報，27，2-3（2005）

On the Japanese New Standard for Veterinary Drug Usage Corresponding to the Positive List System

Eiichi KOKUE

Emeritus-Professor of Tokyo University of Agriculture and Technology, 3-5-8 Saiwai-cho, Fuchu-shi, Tokyo 185-0022, Japan

討　論（**座長**：澤田拓士　日獣大，高橋敏雄　動薬検）

質問（五十君靜信，国立医薬食品衛研）

行政側にいる人間にとっては非常に示唆深いというか，非常に頭の痛い御指摘を頂いたかと思います。それで，まず以前の行政的な通知などにおける問題点として，専門家が非公開な会議で議論して，パブリックコメントを充分求めないで規制値を設けるということが多かったと思います。最近はかなり状況が変わってきていると思います。一つ確認したいのは，この規制値を出す段階に学会などとか，あるいは一般にむけてのパブコメが充分に行われたでしょうか，そしてコメントなどは出ましたでしょうか？

答（小久江栄一）

パブリックコメントは実施しているということを伺った記憶があります。

発言（浅井鉄夫，動薬検）

1月には出していると思います。

発言（五十君靜信，国立医薬食品衛研）

現在，規制値を設定する時に，科学的な根拠を基にさらにどの様な考え方を盛り込むかですが，一つは国際的なハーモナイゼーションを考慮し，日本独自の状況やデータも配慮し規制値を決めるといったことで基本的には動いていると思います。一方，議論に関与できる人達は少ないわけですから，もっと広く指摘を受けるという意味で，多くの場合，ある程度データがまとまってきたときに，パブリックコメントの形でデータの考察の仕方などに問題ないかなどのご意見をお伺いしているかと思います。出来ればその段階で，何らかの形で狼煙を上げていただきますと，状況はもう少し変わったかなという思いがいたします。

発言（小久江栄一）

以前，地方で講演させていただいたときに，非常に意識の高い獣医師でもポジティブリスト制について何も知らない。それは知らない方が悪いと言われればそれまでですが，浸透度が悪過ぎるではと思います。牛関係の方々はかなり詳しいのですが，豚関係の方はほとんど御存じない状況でした。牛関係の方は，牛乳を出荷するときにチェックシートに記入するようにプロパガンダされているなどで比較的意識が高いのですが，豚関係の方はほとんど知らない。このようなことから，浸透度に問題があると感じられます。

発言（平山紀夫，畜安研）

このデータのいくつかの部分は私の研究所で出したデータでありますので，コメントさせて下さい。1点目は，牛と豚で残留基準値（MRL）が違うということですが，おそらく開発された時期が異なっていたために，それぞれの時点での検出限界値が異なっていたという事情があったかと思います。2点目は，国際基準があるものをそのまま日本は受け入れればいいのではないかとのご意見には，私は若干同意しかねます。動物医薬品のMRLはその残留が想定される様々な畜水産食品について決めていきますので，日本と欧米との食生活の違いからMRLが異なる場合がでてき

ます。3点目は，アメリカやEUではあまり気にしていないことを，日本では非常に大きな問題としていることです。その一つは，注射部位残留で，恐らく，使用禁止期間が長く伸びたものは注射薬だと思います。当然注射部位は，他の筋肉部位より残留が長くなります。注射部位の残留がなくなる時点を統計学的に推定する試験法で実施すると，200日，300日という数字がでてきます。最後の点ですが，先生がご指摘になられた試験の精度であります。通常，残留試験では一時点に採材する個体数は3～4頭ですので，個体差が大きく影響します。個体差をなくするためには各時点での頭数を多く用いればよいわけですが，とても動物薬の開発ではそのようにできないという事情もあります。従って，より良い残留試験法の開発が必要と思っております。

発言（小久江栄一）

大変やんわりとお叱りを頂いたように思いますが，何故，日本はこんなに神経質なのでしょう。私が小学校の時，斜め後ろの子が突然来なくなり，餓死してしまったというような実体験がありますもので。

今までの畜産行政，残留規制で何か問題があったのでしょうか，何にも問題がなかったと思います。私，少なくとも健康を害されたという記憶は全くありません。そこで，厚労省および農水省にお願いしたいのは，もっとサイエンスを国民に知らせて欲しいということです。安全というのは基準が設けられますが，安心というのは神様の世界じゃないですか。それをサイエンスで網羅しようとするのは，厚労省，農水省が国民への教育を怠っていると思います。即ち，こういう問題を通して国民のサイエンスに対する感覚を鋭くしてもらいたいとサイエンスの省庁である厚労省も農水省にお願いしたいと思っております。

発言（浅井鉄夫，動薬検）

ポジティブリスト制度は，食品の規格が変わるという話です。この制度導入に対応する動物医薬品の使用基準についてのパブリックコメントの募集は，平成18年1月12日～平成18年2月10日に行っています。

発言（小久江栄一）

定量限界というのは，今の一律基準です。それに等しい値であということを言ったまでです。

発言（浅井鉄夫，動薬検）

コーデックス基準がある動物医薬品はその基準が残留基準として採用され，コーデックス基準がないもので国内承認のあるものは，これまでの管理と同じと言うことで承認申請時の残留試験の定量限界が残留基準として採用され，国内承認がないものについては，EUやアメリカの残留基準を平均とするなどして残留基準が設定されています。それ以外のものが，一律基準として0.01ppmを適用するとされています。

発言（小久江栄一）

15年前から0.01ppmが絶対安全基準ということが出来上がってきたので，我々の先輩が2倍用量投薬群において定量限界0.5ppmが採材時点の2時点で連続した際の後の時点を休薬期間とするということをやって何とかそこをクリアーした。そういった意味で一律基準0.01ppmのところにもっていけば，何とか国民のコンセンサスが得られるだろう。それを無残留と称したのです。ですから昔の話を蒸し返しているのではありません。

質問（澤田拓士，日獣大）

例えば200日というのも全く非現実的な話ですし，例えば90日といえば3ヵ月は使用できない。出荷前3ヵ月の間にかかる病気も多くあるわけですから，どの様に対応すれば良いのでしょうか？

答（小久江栄一）

現場から農水省に問題提起をどんどん行えばと思います。暫定基準はこれからも出てくると思われますし，お互いに良くしようと思ってやっていることなので，聞く耳を持たぬということではないのでは。もっと規制官庁に声を上げていくというのが大事だと思うのです。非常に意識の高い豚の先生に「ポジティブリスト制ずいぶん早いですね」と今年2月に言われました。しょっちゅう中央に来られる先生が「ポジティブリスト制，唐突ですね」という状況です。もっともっと教えなければ，プロパガンダしなければいけないという気がしています。

発言（高橋敏雄，動薬検）

例えば，日本獣医師会雑誌にもポジティブリスト制についてかなり分かりやすい解説を厚労省と農水省の担当課長補佐が書いております（59，230-232と233-237，2006）。また，色々な普及誌にも書いていますので，決して何も隠れてこそこそやっているわけではありません。もう1つ，約1,000種類位の成分がMRLの設定の対象ですが，食品衛生法改正が平成15年，3

年の猶予期間で18年5月末に施行でということ，その3年間の中でこれら全成分のMRLあるいは暫定MRLを設定しなければならないという状況下で,確かに100%完全なものができたとは個人的にも思っていません。ただ，これから5年間かけて暫定MRLの検証作業を行うとされていますので，その中で，今，小久江先生や平山先生が言われたことなどを踏まえた見直しもありうると思います。

発言（佐藤静夫，全農家畜衛研）

非常に分かりやすく解説していただいて分かりました，可食部位のことですが，ヨーロッパのヒト方が気にしないというのは，例えば注射部位は捨ててしまうからで，日本では商品化するから問題になる。むしろ注射部位は除くことと前提とすれば良いのではと思います。また，食生活が違うのでトータルの残留が違うという話ですが，例えばヨーロッパでは60日で，日本では90日や200日になる理由は，日本人は豚肉とお米を食べて，欧米人よりお米を食べるからこうなるのだというような解析が，公的機関から出してもらえば，なるほどと納得できるのですが，それらに関係するデータはあるのでしょうか，そこら辺が小久江先生から指摘された疑問点と，平山先生の食生活が違うから使用禁止期間が違っても当然だという説明を理解する上で問題と思います。私はもっと単純に考えて，豚に注射した薬剤の体内分布を調べた成績から，使用禁止期間を設定したのではと考えていましたが，そうではなかったんですか？

発言（高橋敏雄，動薬検）

最も重要なことは，そういう啓蒙活動ですね。例えば，対獣医師だけではなく，対生産者なりの様々な関係者に理解していただくことをやりつつあると思います。先ほど言いましたように日本獣医師会雑誌でもそうですし，それ以外の普及誌でもいい，まだ全部見ているわけではありませんが，出来るだけ解説書的なもの，あるいはQ＆Aというようなものを厚労省と農水省は出しいくのではないかと思っております。

発言（佐藤静夫，全農家畜衛研）

注射部位を取り除いたと体としての流通に不利がなければ生産者も文句を言わないと思うのですが。

発言（澤田拓士，日獣大）

と畜場法あるいはその下の規則が改正され，例えば部分的に残留部位を取り除いてしまえば，そのと体の価値は落ちると思われ，そのことが問題になると思います。決して啓蒙活動をやっていないというわけではなく，これからもやるはずです。国内では，いわゆる国際基準（コーデックス基準）のMRLが設定されていれば当然それを使いますし，そうでないものについては当然暫定的なMRLを欧米のMRLを参考にはしているはずです。，当然，それに優先してやはり承認申請データなりあるいは再評価申請データなどを基にして，MRLを決めていけばいいと思います。ただ完全に欧米と日本と同じ製剤が，どれだけあるのかも1つ問題となっています。

発言（澤田拓士，日獣大）

まだまだ御意見があると思いますが，小久江先生も全国を回ってディスカスを重ねていただき，また農水省，厚労省との話し合い，あるいは農水省，厚労省自体の会議の場でもご意見を参考に検討を進めていただければと思います。

発言（小久江栄一）

色々な先生からご意見を頂きまして，また私の中でミキシングしまして，より良い全国行脚をしたいと思っております。宜しくお願いいたします。