

日欧米における飼料添加剤・添加物規制の比較

福本一夫

日本イーライリリー株式会社（〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7-1-5 三宮プラザビル）

1. はじめに

抗菌薬はその発見から半世紀以上経つが、人の医療だけでなく家畜の疾病の治療や制御を目的として広範に使われてきた。一方でこれは、抗菌薬を使うことによる耐性菌の発現と効果の低下への懸念の歴史でもあり、その使用経験から抗菌薬の適正使用について様々な指針や対策が発案され、世界各国で様々な規制が導入されてきた。

現在、畜産領域では抗菌薬は疾病治療や制御など以下の4つの目的に使われている。

- ① 疾病の治療：発症した疾病を治療し、状態を改善するための投薬。
- ② 疾病の制御（コントロール）：既に感染している、あるいは病原体の存在する動物集団において感染圧力を低下させ、発症を防いだり、軽減させるための戦略的投薬。例えば、鶏のコクシジウム症対策や、離乳子豚の下痢対策などがこれに該当する。
- ③ 疾病の予防：発症の可能性のある動物群に対して、事前に投薬することで発症を未然に防ぐ投薬。例えば、ウイルス主体の感染症に対する二次感染阻止など。
- ④ 健康維持（成長促進）：腸内細菌叢を正常化し、また、不顕性の病原菌の感染を制御することで動物の健康状態を維持し、結果として、飼料中の栄養成分の有効利用を促し、動物の成長を促進させるとともに、飼料効率を改善させる。

一方、家畜への抗菌薬の適正使用を担保するための規制は、日欧米それぞれで異なる部分や共通

する部分があり、このような違いが、消費者やマスコミ、さらには獣医師の誤解のもととなり、さらには、国際的な適正使用の論議を困難にしている一因にもなっている。

本稿では、特に家畜の抗菌薬使用の中心であり、各国で規制方法が大きく異なる飼料添加で用いる抗菌薬の規制について、国別の規制を紹介し今後の適正使用のあり方について考えてみたい。

2. 日本の規制

日本では飼料に添加して用いる抗菌薬は動物薬と飼料添加物に区分され、前者は薬事法、後者は飼料の安全性の確保と品質の改善に関する法律（飼料安全法）により規制されている。それぞれの飼料への添加と農場での使用についての概要を図1に示した。

(1) 動物薬

動物薬は原則として獣医師の関与を必要とし、獣医師の指示書に基づいて農家が使用できる。また、「治療」のみを目的とし、予防的な投与は認められていない。そのため、発症した個体に対して7日以内の投与に限定した使用が必要で、飼料への添加は農場でしか認められていない。さらに、すべての抗菌薬は使用規制省令に則った使用並びに出荷前の使用禁止期間の遵守が求められている。なお、魚を対象とした投薬は、獣医師の関与が無くとも可能であるが、そのため使用規制に従うことが求められている。

動物薬は農林水産省による効果ならびに安全性などの審査の後に、食品安全委員会および厚生労

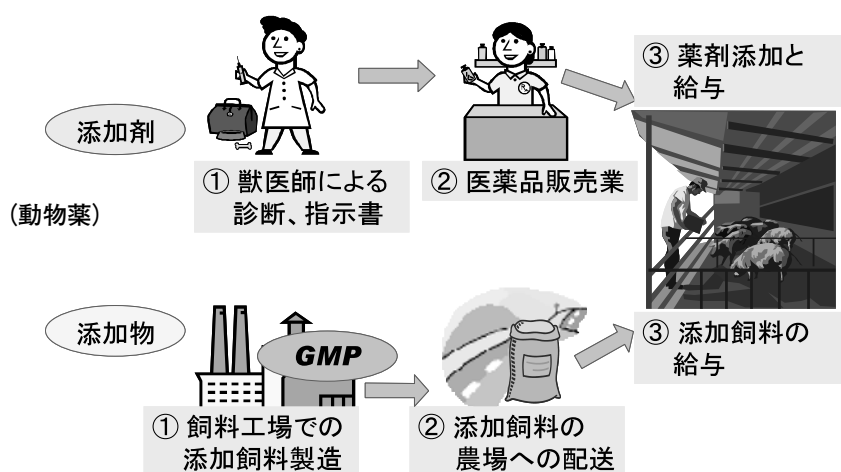


図1 日本の動物薬と飼料添加物の飼料への添加と農場での使用

働省の審議により残留基準値が設定された後に、個々の製品について承認が与えられる。また、いったん承認を受けた後も、原則として6年後の再審査やその後5年毎の再評価が必要で、効果や安全性、残留性について定期的な見直しが行われている。一方、先発品と同一の有効成分を含む、いわゆるゾロ品を上市する場合には、通常は生物学的同等性に関する動物試験ならびに *in vitro* 溶出性試験などの資料を提出して承認を受ける必要がある。

製造については、原薬および製剤とも許可を受けた国内外の製造所でGMP（Good Manufacturing Practice：適正製造規範）に従った製造が求められ、当該動物薬の承認を取得して販売するには製造販売業の許可が要求される。

動物薬の休薬期間は残留性試験の結果に基づき、現在では各組織・臓器の残留量が残留基準値（MRL：Maximal Residue Limit、最大残留許容量）を下回った時点により決められるが、従前は、残留が検出されない時点を持って休薬期間としていた。そのため従前の手法で定められた休薬期間は、現行方式で求めたそれより長いことが多い。

(2) 飼料添加物

飼料添加物は動物薬とは反対に獣医師の関与を必要としない代わりに、その使用目的が飼料中の栄養成分の有効利用の促進と、幼齢期の寄生性疾

病における生産性の改善を目的として使用される。また、適正な飼料への添加を担保するため、飼料工場での添加しか認められておらず、添加できる飼料の種類（動物種や使用ステージ）や添加量、同時に添加できる他の抗菌性飼料添加物の種類なども規定されている。抗菌性飼料添加物は、4つの区分に分けられ、同一区分内の併用は認められない。

第1欄：主としてコクシジウムに対し効果を有する物質

第2欄：主として駆虫効果を有する物質

第3欄：主としてグラム陽性菌に作用する物質

第4欄：主としてグラム陰性菌に作用する物質

飼料添加物は動物薬と異なり、食品添加物のように物質ごとに指定される。指定された飼料添加物は成分規格等省令に収載され、規格が定められている。また、最初の指定時には動物薬以上の資料の要求がある一方、いったん指定された物質については、後発品は規格に適合すれば誰でも届出により発売できる。そのため、ロット毎に国家検定による品質の担保が求められており、国の検査をクリアしないと流通できず、この部分で一定の品質の担保を図っている。

なお、現在、国家検定を代替する制度としてGMP登録制度が導入され、ロット毎の国家検定もしくはGMP登録製造所での製造の2本立てによる規制がなされている。

飼料添加物の休薬期間についても、残留性試験の結果をみて判断がされるものの、通常は実際の残留にかかわらず、一律7日間が設定されているが、これは、獣医師の関与が無いために、生産者にもわかりやすく、誤りの起こらない十分な休薬期間として設定されたものである。

3. ヨーロッパの規制

ヨーロッパでは1990年代以後、EU統合の動きの中で、EUとしての法規制ならびに各国の法規と制度が存在し、必ずしも統一された制度とはなっていない。しかし、制度の基本はEUが定め、これに従って各国が法令の整備を行うという基本体勢は整いつつある。EUとしての抗菌薬の規制は、日本と米国の間とも言えるもので、日本と同様、動物薬と飼料添加物の2つの法規の下、別々の規制が行われているが、一方で、動物薬であっても飼料工場での添加が可能となっている。動物薬はEU指令81/851/EECにより、企業情報関連委員会が監督し、飼料添加物については従前のEU指令70/524/EECに代わり、2003年9月に導入されたEC No.1831/2003により、保健・消費者保護委員会が監督している。

ヨーロッパの制度の概要を表1に示した。

(1) 動物薬

動物薬は指令81/851/EECの下、原則として獣医師の処方に基づいて使用されるが、薬剤添加飼料の製造や流通については、さらに指令90/167/EECにより、製造・流通・使用などの要件が定められている。各国の規制は、このEU指令を参照しているものの、その規制内容や運用は大きく異なり、主に飼料工場で薬剤添加飼料が製造される国から、農場での添加を主とする国までである。

A. 動物薬の飼料への添加

動物薬の効能や投与期間は日本とは異なり、疾病の治療のみならず制御や予防的投与も認められており、用法で定められる投与期間も1, 2週間～それ以上と、目的とする疾病をコントロールするのに必要な期間が設定されている。

飼料工場における添加は、まず、獣医師が疾病の診断を行い、処方箋を交付することで始まる。農場は交付された処方箋を飼料工場に送り、飼料工場はそれを受け取って薬剤添加飼料を製造し農場に出荷する(図2)。獣医師の処方箋には通常1ヶ月の有効期間があり、その間であれば、生産者はその処方箋で同様の薬剤添加飼料を購入できる。一方、獣医師は、処方箋を再交付する場合には効果の評価と伴に、疾病の再診断をしっかりと行うよう求められており、漫然と同じ薬剤を長期間添加することはできない。

表1 EUにおける動物薬と飼料添加物の承認・指定の審査システム

“飼料添加物”	“動物用医薬品”
- 保健・消費者保護委員会 —従前の「DG VI—農業委員会」 - 飼料添加物 - EC No.1831/2003 - 生産性改善又は抗原虫作用を効能とする - 飼料添加での使用 - 指定時の審査 —動物の栄養に関する常任委員会 —動物の栄養に関する科学委員会 (SCAN) - 新組織：欧州食品安全委員会	- 企業・情報関連委員会 —従前の「DG III—工業委員会」 “獣医用医薬品” - 指令81/851/EEC - 疾病の治療、制御、予防を効能とする - 注射、飲水添加、飼料添加での使用 - 承認時の審査 —欧州医薬品審査局 (EMA) —動物用医薬品委員会 (CVMP)
- 中央審査 - 個別指定、指定がないと販売不可	- 中央審査と各国審査 - 製品毎の承認、承認がないと販売不可

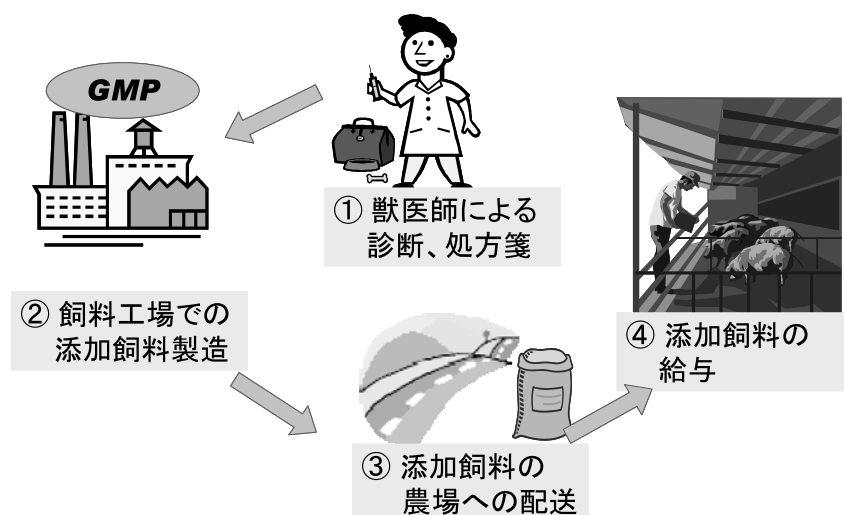


図2 EUにおける動物薬の飼料への添加と農場での使用

このように飼料工場で抗菌薬を飼料に添加できるものの、適正使用といった点では、日本以上に厳しい規制になっている。なお、飼料への薬剤添加は農場においても可能であるが、その場合は、希釈が正確にできるよう、あらかじめ希釈した製剤を用い、ミキサーなどの施設要件を満たす必要がある。

イ. 承認審査

動物薬の承認は中央審査と各国審査の二とおりがあるが、最近の新規抗菌薬はいずれも中央審査で審議されている。中央審査では審議に時間がかかり資料の要求が厳しいものの、一つの承認でEU圏内のすべての国で販売できるようになるため、企業にとってのメリットは大きい。一方、各国審査では、国によっては比較的審議が楽で時間も短縮できるものの、最初の承認後、他国で相互認証を行うか別途の承認申請の必要な国もあるなど、EU圏内のすべての国で販売するには繰り返しの手続きと時間がかかる。

後発品、いわゆるゾロ品の扱いについては日本と同様に生物学的同等性に基づいた評価が行われるが、日本と異なり原薬の品質については新薬と同様の厳しい規定がある。

ウ. 動物薬や添加飼料の品質担保

動物薬の製造については、日本と同様に原薬と製剤の製造にはGMPが求められており、一定品

質の製剤の製造が担保されている。一方、飼料工場での添加飼料製造にもGMPが求められているが、薬剤ごとのキャリーオーバーのリスクを考慮して、一定の順序で製造を行い、有薬飼料から無薬飼料への切り替えのクリーニングも工場毎に必要なクリーニング回数を決めるなど、薬剤のクロスコンタミネーションを避けるためのリスク管理措置がとられている。これは、日本の飼料添加物における“検出可能なキャリーオーバーは認めない”とする考え方とは異なっているが、残留規制同様、分析技術が向上し、より少量のキャリーオーバーが検出可能となった現在、日本もEUと同様の考え方を導入する時期に来ているのかも知れない。

エ. 残留規制

残留規制については、EUとして統一されたMRL（最大残留濃度）の設定が行われるが、各国審査の場合、休薬期間についてはEUで制定されたMRLを基に、各国の裁量で決められており、同一製品であっても国により休薬期間に大きな差が出るなどの問題がある。

(2) 飼料添加物

EUの飼料添加物の制度は以前は日本と同様、抗コキシウム剤と成長促進剤の区分があったものの、2003年に新法規が導入され、2006年1月

より成長促進剤の区分がなくなり、抗菌性物質としては抗原虫剤のみ飼料添加物が認められている。表 2 に新制度の概要を示した。

ア. 飼料添加物の新制度：個別指定制度の導入など

EU でも対象動物、ステージ別の飼料中への添加濃度や休薬期間が設定され、農場が獣医師の関与なしに添加飼料を購入し使用できるのは日本と同様である。しかし、日本と違い、個別の品目、いわゆるブランド毎に指定が必要で、製造業者の責任の所在が明確化されており、日本のように一旦先発品が指定されると、後発品は国家検定に合格すれば自由に販売できるという制度とは大きく異なる。この制度は個別指定制度と呼ばれ、1999 年に導入されたものであるが、製品の製造に一定のノウハウが必要で、製品の品質と畜産物の食の安全を担保するため必要と判断された品目に対し導入されたものである。現在、抗コクシジウム剤などがこれに該当するが、この場合、個別のブランド毎に指定を受ける必要がある。つまり、後発品もきっちりとした評価を受け指定を受けないと販売できないというもので、動物薬に準じた制度といえる。EU でも以前は日本と同様、一旦指定された物質については後発品も比較的自由に参入できたが、製品の品質の担保や適正な使用と公衆衛生上の危害防止といった観点から、企業責任の明確化が求められ、今回の制度が導入されたようである。

さらに、従前は緩やかな規制下で比較的自由に流通してきた生菌剤、有機酸などもきっちりとした審査が必要になり、今後は安全性や効果に関するデータに基づく指定が開始される。

イ. 残留規制

EU では、抗菌性飼料添加物など休薬の必要な場合に物質毎に休薬期間が定められてきたが、一方で、これまで残留基準値は設定されてこなかった。しかし、2003 年の新制度導入により、動物薬等との整合性の取れた残留規制を行う必要性から残留基準値 (MRL) の設定が求められるようになり、現在、抗コクシジウム剤など特定の物質についてヨーロッパ食品安全委員会が設定作業を行っている。

4. 米国における飼料添加の抗菌薬とその規制

米国では飼料添加で用いられる抗菌薬に動物薬と飼料添加物といった区分はなく、すべて動物薬として扱われている。つまり、抗生物質、合成抗菌薬、抗コクシジウム剤、駆虫剤などすべて動物薬であり、同一の抗菌薬について、その添加濃度により成長促進、疾病の予防、制御、治療といった効能が認められ、また、それぞれの効能に応じた投与期間が規定されている。そのため、日本のように一律に最大 1 週間までの投与といった制限はなく、通常、2 ～ 4 週間程度の連続投与が認

表 2 EU における飼料添加物の新制度

-
- ①新たに飼料添加物を再整理し以下の 5 区分に集約。
 - a. 機能的添加物 (保存剤, 抗酸化剤, 乳化剤, 安定剤, 酸性化剤, サイレージ添加剤など)
 - b. 官能的添加物 (着香料, 着色料等)
 - c. 栄養的添加物 (ビタミン, ミネラル, アミノ酸など)
 - d. 畜産添加物 (生菌剤, 酵素剤, 抗菌薬以外の成長促進物質など)
 - e. 抗コクシジウム剤/抗ヒストモナス剤
 - ②ヨーロッパ食品安全委員会 (EFSA) (日本の食品安全委員会に相当) による審査の実施。
 - ③使用対象動物や使用上限量の設定と最大残留許容量 (MRL) 設定品目の拡大。
 - ④市販後調査の実施と定期的な品質チェック (異物, 微量成分, カビ毒などの分析) の実施。
 - ⑤個別指定制度の拡大と, 10 年毎の再評価と再指定制度の導入。
 - ⑥既存物質については, 今後 7 年間をかけて再評価と再指定の実施。特に, 抗コクシジウム剤については, 今後 4 年間での再評価の実施と MRL の設定。
-

められており、成長促進目的などに使う場合、出荷直前までの連続投与が認められていることもある。また、1製品を除き獣医師の処方不要である。その代わり、用法・用量の遵守は厳しく求められ、薬剤の併用や使用期間は定められた範囲内で行う必要がある。これは、たとえ獣医師であっても、守るよう義務づけられており、承認事項を超える薬剤の併用や使用期間の延長はできない。

(1) 飼料添加剤と添加飼料の規制

動物薬である飼料添加剤や、それを添加した薬剤添加飼料は、その希釈の程度や形状、他の添加剤との混合などにより、Type A、BおよびCという3区分に分けられるが、このうちType Aは日本でいう動物薬あるいは飼料添加物の製剤、Type Bはプレミックス、Type Cは薬剤添加飼料となっており、Type Aは動物薬メーカー、Type BおよびCはプレミックスメーカーや飼料メーカーがその製造に当たる。つまり、飼料への添加は原則として飼料工場で行われ、農家は獣医師の処方無しに薬剤添加飼料を購入し、動物に給与できるものの効能・効果、用法・用量、休薬期間を遵守した使用が義務付けられるという制度である(図3)。

(2) 動物薬などの承認

動物薬の承認は日本やEUとほぼ同様の資料の評価により行われるが、抗菌薬に関しては「連邦食品・医薬品・化粧品法(FFDCA: Federal Food, Drug and Cosmetic Act)」に基づき、保健福祉省下の食品医薬品局(FDA)が承認を与えている。一方、ワクチンなどの生物学的製剤は「連邦動物厚生法(AWA: Animal Welfare Act)」に基づき農務省(USDA)の動植物衛生検査部(Animal and Plant Health Inspection Service: APHIS)が、外部寄生虫駆除剤は連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act: FIFRA)に基づき環境保護庁(EPA)が承認を与えている。通常新薬は4年間の専売期間が付与されるものの、日本におけるような定期的な再審査や再評価といった制度はなく、品目毎に問題があった場合に再評価がなされる。後発品の規制はEUに類似し、日本に比べて厳しく残留性試験なども求められ、特に飼料添加で用いる製品では他剤との併用承認もとる必要があるなどのハードルにより、今のところ後発品はほとんど認められていない。

米国における製造・品質管理はEUと同等かそれ以上に厳しく、GMPを遵守した製造が求められる。また動物薬である飼料添加剤のみならず、

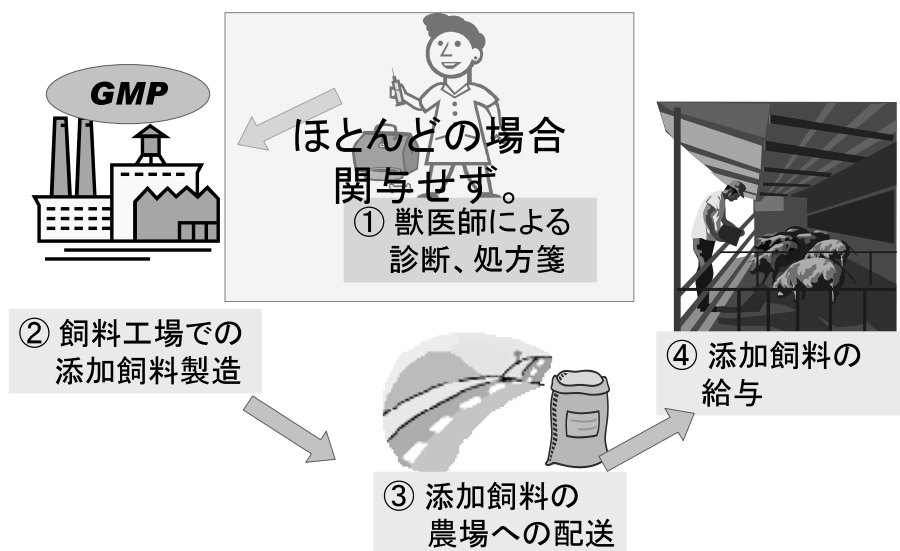


図3 米国における動物薬の飼料への添加と農場での使用

添加飼料についても GMP による製造が求められており、衛生基準や添加量を満たした添加飼料が製造されている。

(3) 残留規制

残留性については審査の過程において一日摂取許容量 (ADI) が求められた後に、EU や日本の MRL に相当する残留基準値としてトレランスが定められるが、このトレランスは休薬期間設定のためというより、主に残留モニタリング目的に設定されたものである。また、注射剤の注射部位残留については、消費者の摂取リスクが考慮されるものの、通常、休薬期間設定には用いられない。この方式は休薬期間設定に注射部位残留を考慮する EU や日本と異なるため、米国の休薬期間、特に注射剤のそれは、EU や日本と比べ短い傾向にある。なお、米国の他、オーストラリア、カナダ、中南米諸国がこういった考え方を取り入れている。

5. まとめ

飼料に添加して用いる抗菌薬については米国、EU および日本、それぞれ異なる規制が布かれているものの、日本に比べ欧米ではより現実的な規

制であるとともに、コンプライアンスを重視していると考えられる。例えば、EU および米国の両者共に、適正な飼料への添加を担保するために飼料工場での添加が基本になっており、また、飼料添加剤の最も適した使用法である早期の治療や疾病の制御に対する効能と、それに見合った用量と投与期間による使用が認められている。一方、日本では、飼料添加で用いる抗菌薬の最適な使用場面である発症初期の動物群への投与といった使用は認められておらず、飼料添加物と動物薬である飼料添加剤の使用方法の間にはギャップが大きく、このため、世界一厳しい規制ではあるものの、現場でのコンプライアンスについては疑問の残る制度となってしまっている (図 4)。

家畜への抗菌薬の適正使用にはその製剤の特性を生かし、また、高いコンプライアンスを考えた用法・用量が重要であり、そういった意味で、より現実に即した規制というのが今後の日本には必要であると思われる。

諸外国の制度の利点と欠点をしっかり把握することは、今度の新しい制度を考えるうえで非常に重要であり、日本の制度を客観的に見直し、より良い制度に変えていく上で本稿が少しでも役立てば幸いである。

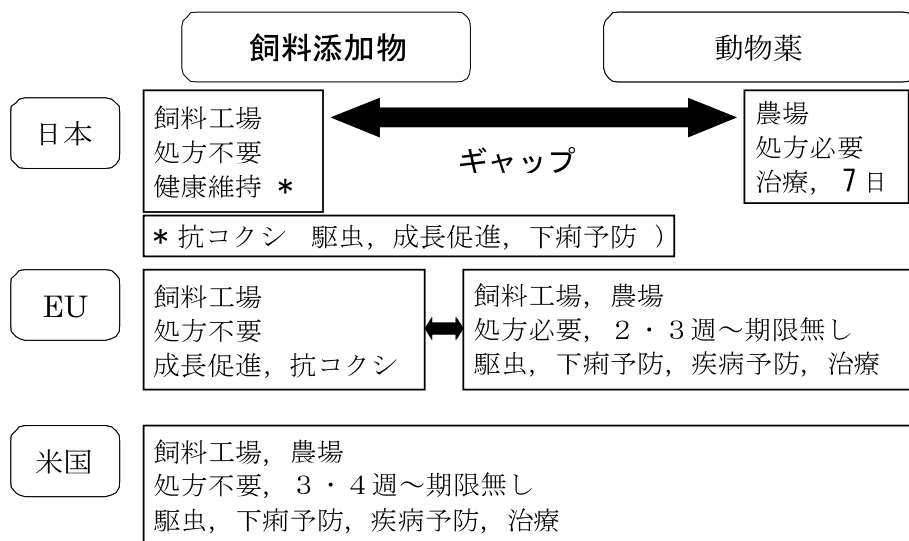


図4 日本と諸外国の飼料添加物と動物薬 – 飼料への添加、効能、用法、投与期間などの違い

Comparison of Veterinary Feed Additive and Free Sale Feed Additive
Regulations among Japan, Europe and US

Kazuo FUKUMOTO

Eli Lilly Japan K.K. 7-1-5, Isogamidori, Chuoku, Kobe, 651-0086, Japan

More than half century has passed since the first antimicrobial substance was found, and antimicrobials have been used extensively not only as human medicines but also for animal productions as tools for disease treatment, control, or other purposes. However, the history of antimicrobial use is the history of the concerns over the emergence of the resistance organisms and efficacy reduction of those products. To minimize those concerns, and contain resistant organisms, many guidelines and / or measures for the prudent use of antimicrobials have been developed, and many regulations have been implemented in various countries. Although Japan, EU and US have been controlling antimicrobial uses in feeds by different regulations, the regulations in EU and US have many similarities and seem to be more practical than in Japan and puts more importance for compliance. Some examples are : medication of antimicrobials at feed mills, label claims for disease control or early treatment, and sufficient dose regiments to meet those claims. Knowing pros and cons of those regulations in other countries is very important to reevaluate the local regulations objectively and to introduce better regulations/guidance for the prudent use of antimicrobials in Japan.