

残留動物用医薬品分析法の現状と開発

埼玉県衛生研究所 堀江 正一



動物用医薬品、残留分析法、微生物学的試験法、
理化学的試験法、ポジティブリスト制

畜水産動物の疾病の治療や予防を目的に数多くの動物用医薬品が用いられ、畜水産物の安定供給に大きく貢献している。しかし、一方では使用した薬物の畜水産物への残留が食品衛生上問題となっている。そこでわが国では、生産段階においては「薬事法」および「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（飼料安全法）」により動物用医薬品や飼料添加物の適正使用を義務づけ、畜水産物中に薬物が残留することがないように規制している。さらに、と畜処理あるいは水揚げされて畜水産物となった段階では「食品衛生法」により残留規制が行われ、畜水産物の安全性確保が図られている。これに伴い、畜水産物の安全性を担保するため、迅速で精度の高い動物用医薬品の残留分析法が必要とされている。

I 最近の薬物残留事例

畜水産食品の安全性を確保するためモニタリング検査や検査命令による残留検査が行われている。平成2年度から全国的に行われている調査として厚生労働省の「畜水産食品の残留有害物質モニタリ

ング検査」がある。最近(平成11～14年度)の検出率をみると、国産品で0.04～0.16%(Av. 0.09%)、輸入品で0～0.28%(Av. 0.13%)である。平成14年度調査で検出された薬剤は、国産品からはオキシテトラサイクリン(豚肉1例)、オキシリン酸(ひらめ1例)等検査件数7,912検体中3検体、輸入品からはテトラサイクリン系抗生物質(えび4例)、オキシリン酸(うなぎ3例)、サルファ剤(うなぎ2例、その他3例)等検査件数10,871検体中18検体から検出されている。検出された薬剤の傾向は、平成2年度の調査から現在までほぼ同様であり、検出率の高い薬剤として、テトラサイクリン系抗生物質、サルファ剤、オキシリン酸等を挙げることができる。

続いて検査命令制度について簡単に紹介したい。食品衛生法第26条第3項に「厚生労働大臣は、食品衛生上の危害の発生を防止するため必要があると認めるときは、生産地の事情その他の事情からみて不適格の可能性が高いと判断される食品等を輸入しようとする者に対して当該食品等について、厚生労働大臣又は登録検査機関の行う検査を受け

表1 食品衛生法第26条第3項に基づく検査命令

対象食品	検査項目
韓国産豚肉	スルファジミジン
台湾産豚肉	スルファジミジン
中国産鶏肉	スルファキノキサリン
台湾産鶏肉	クロピドール
フランス産鶏肉	スルファキノキサリン
チリ産鶏肉	クロピドール
韓国産活鰻	オキシリン酸
韓国産養殖ひらめ	オキシテトラサイクリン
中国産養殖鰻およびその加工品	オキシリン酸・スルファジミジン
中国産養殖鰻加工品	エンロフロキサシン
台湾産養殖鰻およびその加工品	スルファジミジン
中国産えびおよびその加工品	テトラサイクリン系抗生物質(OTC, CTC, TC)
タイ産養殖えびおよびその加工品	抗生物質・オキシリン酸
インドネシア産養殖えびおよびその加工品	テトラサイクリン系抗生物質(OTC, CTC, TC)
チリ産養殖さけ・ますおよびその加工品	オキシテトラサイクリン
中国産蜂蜜およびその加工品	ストレプトマイシン

実施期間 H16.4.1～H17.3.31

るべきことを命ずることができる」とうたっている。輸入畜水産食品の安全性を確保するため、現在表1に示す動物用医薬品に対して検査命令が出されている。例えば、現在中国産の鰻蒲焼きを輸入する場合、輸入業者は登録検査機関によるエンロフロキサシンの検査を受け、合格しなければ輸入することができないこととなっている。

II 残留分析法の現状

現在、食品衛生法により動物用医薬品に関しては30品目に残留基準が設定され、「食肉および鯨肉」では、成分規格試験法として20通りの告示試験法が示されている。なお、告示試験法の21番目に、「1から20までに掲げる試験法と同等以上の性能を有すると認められる試験法」の一文が示されており、告示試験法以外の試験法の使用も認められている(表2)。なお、これまで食品中に残留す

る農薬や動物用医薬品の試験法については「告示」の中で示されてきた。しかし、分析技術の進歩などに適時適切に対応するため、「通知」によって試験法を定めることとされた。先般、30品目として新たに残留基準が設定された「オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾール」については、告示法ではなく通知法として示されている(食安発第0706001号、平成16年7月6日)。

III 微生物学的試験法

残留動物用医薬品の分析法を大別すると微生物学的試験法と理化学的試験法に大別される。微生物学的試験法とは、抗生物質が有する微生物の増殖を抑制する作用(抗菌作用)を利用した分析法であり、阻止円の有無およびその大きさを観測することにより、試料中の抗菌性物質の有無とその量を測ることができる。日常検査法としては、平成

表2 食肉および鯨肉の成分規格試験法

No.	分析対象化合物	方法	備考
1	イソメタミジウム	HPLC-UV	
2	IVM, EPM, MOD	HPLC-FL	誘導体化
3	OTC, TC, CTC	HPLC-FL	
4	QCA (CDX 代謝物)	HPLC-UV	
5	クロサンテル	HPLC-UV	
6	ゲンタマイシン	LC/MS	
7	SRFX, DNFX	HPLC-FL	
8	DCZ, NCZ	HPLC-UV	
9	DSM, SM, SPCM, NM	LC/MS	
10	シロマジン	HPLC-UV	
11	SPM, NSPM	HPLC-UV	
12	スルファジミジン	HPLC-UV	
13	セフチオフル	HPLC-UV	誘導体化
14	ZER, α -, β -TB	HPLC-UV	
15	TBZ, TBZ-OH, ABZ 代謝物	HPLC-UV	
16	チルミコシン	HPLC-UV	
17	トリクラベンダゾール	HPLC-UV	誘導体化
18	フルベンダゾール	HPLC-UV	
19	ベンジルペニシリン	Bioassay	
20	レバミゾール	HPLC-UV	
21	同等以上の試験法		

6年に示された「畜水産食品中の残留抗生物質簡易検査法及び分別推定法」が汎用されている。本法は試験菌に多くの抗生物質に対して感受性を示す3菌株、*B. subtilis* ATCC 6633, *M. luteus* ATCC 9341, *B. mycoides* 11778を採用している。微生物学的試験法は試料の前処理が簡易であり、かつ多数の検体を一度に検査できることから、抗菌性物質の残留の有無を確認するスクリーニング法として、有用な方法の一つと考える。

IV 理化学的試験法

微生物学的試験法は、数種類の抗菌性物質が同時に残留している場合、各成分を同定することは困難である。また、合成抗菌剤の多くは試験菌に

対して抗菌活性が弱く、微生物学的試験法では検出できない短所がある。このことから、今日では分析機器を用いた理化学的試験法が汎用されている。分析機器の中では、HPLCに関する技術の進歩が目ざましく、UV検出器や蛍光検出器を用いたHPLC法が多用されている。最近では検出器に質量分析計(MS)を用いた高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS)が最も有用視され、告示試験法においても採用されている(図1)。

残留分析法の開発においては、夾雑成分を除去する前処理法の確立および分析機器に何を用いるかが極めて重要な要素となる(図2)。ここでは、告示試験法の代表例としてスピラマイシン(SPM)および

ストレプトマイシン(SM)、ジヒドロストレプトマイシン(DSM)について簡単に紹介する。

マクロライド系抗生物質SPMは16員環のラクトン環にアミノ糖が結合しており、疎水性と塩基性を示す。前処理に多用されているODSカートリッジを用いた方法は有効であるが、夾雑成分の多い肝臓では夾雑成分の除去が十分とはいえない。そこで、SPMが脂溶性塩基性化合物であることから、陽イオン交換樹脂が充填されたカートリッジを採用することにより夾雑成分を除去し、UV(232 nm)による検出を可能としている。

昨年末に告示されたSM, DSMの告示試験法にはLC/MS法が採用された。最近、LC/MSが残留薬物の定性および定量法として利用されてきてお

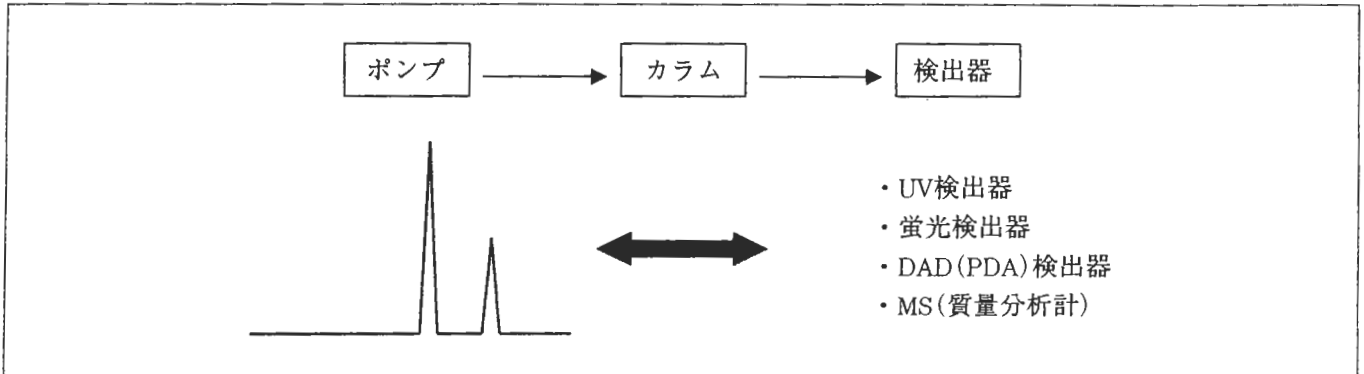


図1 理化学的分析法(今日最も汎用: HPLC)

試料	[牛, 豚, 鶏の筋肉部および肝臓, 魚介類]
↓	
抽出	[極性溶媒, (除蛋白剤+極性溶媒)が多用]
↓	
Clean-up	1) 液-液分配 [2相系および抽出回数の選択] 2) カラムクロマトグラフィー [フロリジル, シリカゲル, アルミナ等] 3) ミニカートリッジ [SPE: 固相抽出法, C18カートリッジ等] 4) MSPD (Matrix Solid-Phase Dispersion)
↓	
濃縮	
↓	
測定	[選択性, 操作性, 高感度] 高選択性→簡易な前処理 現在では分離分析法として優れているHPLCが多用 測定条件: カラム, 移動相, 検出器 (UV, FL, DAD, ◎MS)

図2 残留分析法の概略

り, UV吸収や蛍光吸収のない物質の分析にも極めて有用である。アミノグリコシド系抗生物質 SM, DSMはUV吸収も蛍光吸収もないため, 誘導体化後蛍光検出-HPLC法で測定されている。しかし, LC/MS法は, 誘導体化操作を必要とせずに SM, DSMを選択的かつ高感度に測定可能である。

V ポジティブリスト制と残留分析法開発の方向性

昨年5月, 食品衛生法が抜本的に改正され, 残

留基準値が設定されていない農薬・動物用医薬品を含む食品の流通を禁止する「ポジティブリスト制」の導入が図られている。平成16年8月1日現在, 残留基準値が設定されている動物用医薬品の品目数は30であるが, 2年後の平成18年5月までに, 新たに約200品目の動物用医薬品について暫定基準(暫定基準第一次案:平成15年10月28日)を設定しようとするものである。そこで厚生労働省は, 暫定基準を適切かつ速やかに設定するために, (1)Codex国際基準, (2)国内で承認されている

動物用医薬品にあっては、承認時の定量限界、(3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会(JECFA) に準拠して残留基準を設定している米国、カナダ、EU、オーストラリアおよびニュージーランドの基準値などを参考値として基準を設定することを基本方針とした。

これに伴い、畜水産食品の安全性を担保するため、暫定基準が設定される動物用医薬品の残留分析法の開発が急務とされている。現在、UV 検出器等を用いた HPLC 法が動物用医薬品の残留分析法として汎用されており、これら既存の方法に他の動物薬を組み入れるなど、既存法の効果的応用も解決手法の一つである。また、抗菌性を有する

動物用医薬品の残留分析法として、従来から汎用されている微生物学的試験法についても、数多くの抗菌性物質の残留の有無をスクリーニングする手法として、上手に利用して行くことも必要と考える。しかし、選択性、検出感度、多成分同時分析等を考慮すると、HPLC の検出器に質量分析計(MS)が直結した高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS(/MS))を用いた分析法の開発が残留動物用医薬品の効果的分析法として、今後最も重要になると考える。

【次号は、食品中残留農薬分析に利用される機器について紹介します。】

日本および諸外国における動物用医薬品の使用・規制状況 (1)

堀江正一*¹ 村山三徳*²

The Use and the Regulation of the Veterinary Drugs in Japan and Many Foreign Countries

Masakazu HORIE*¹ and Mitsunori MURAYAMA*²

(*¹Saitama Prefectural Institute of Public Health: 639-1, Kamiokubo, Saitama, Saitama 338-0824, Japan; *²National Institute of Health Sciences: 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan)

1. はじめに

一昨年(2003年)の牛海綿状脳症(BSE)の発生をはじめ、後を絶たない輸入野菜や輸入畜水産物中の農薬、抗菌性物質の違法残留など食品の安全性にかかわる問題が相次いで発生し、国民の食品に対する不安感が従来にも増して高まった。このことから、食品の安全性に対する国民の不安や不信を踏まえ、昨年5月、食品の安全性を担保する基本法である食品衛生法が昭和22年制定以来、55年ぶりに抜本的に改正された。抜本的改正の1つとして、食品の安全性確保を強化する目的で、残留基準値が設定されていない農薬・動物用医薬品を含む食品の流通を禁止する「ポジティブリスト制」の導入が図られている。現行の「ネガティブリスト規制」下では、残留基準が設定されている農薬・動物用医薬品に対しては、基準を超過すると食品衛生法違反となり、流通過程から排除される。しかし、基準のない農薬・動物用医薬品が検出された場合、法的な規制がなされないのが現状である。

また、昨年5月には「食品の安全性の確保に関し、基本理念を定め、関係者の責務および役割を明らかにするとともに、施策の策定に係る基本的な方針を定めることにより、食品の安全性の確保に関する施策を総合的に推進する」とした食品安全基本法が制定された。本法律により食品のリスク評価を行う機関として食品安全委員会が昨年7月に設置されている。本法律により、国内において薬事法および飼料安全法(飼料の安全性の確保および品質の改善に関する法律)に基づき、動物用医薬品の承認申請あるいは飼料添加物の指定申請を行う場合は、承認などと同時に食品の規格(食品中の残留基準)を設定することとなったことも動物用医薬品規制にかかわる重要な動きと言える。

そこで今回、2回に分けて「日本および諸外国における動物用医薬品の使用と規制状況」について紹介したい。本稿では、ポジティブリスト制導入の概要や動物用医薬品の残留基準設定プロセスについて紹介したい。なお、すでに食品中に残留する動物用医薬品のリスク評価や法規制については、いくつかの総説^{1), 2)}、解説³⁾、成書⁴⁾があるので参

照されたい。

2. 動物用医薬品、飼料添加物とは

動物用医薬品の残留規制について言及する前に「動物用医薬品と飼料添加物」について簡単に触れてみたい。例えば、テトラサイクリン系抗生物質オキシテトラサイクリンは、動物用医薬品として、また飼料添加物としても使用されている。それでは、動物用医薬品と飼料添加物の相違とはどこにあるのであろうか。

牛、豚などの畜産動物やブリ、マダイなどの養殖魚も生き物であり、生理に反した過密飼育下では病気にかかりやすくなっている。したがって、高い生産性を得るためには畜産動物を疾病から守る必要があり、このために用いられる医薬品を「動物用医薬品」と呼ぶ。動物用医薬品は薬事法により規制されており、使用目的により感染症治療薬として用いられる抗生物質や合成抗菌剤、寄生虫駆除を目的に使用される寄生虫用剤、成長促進や肉質改善に用いられる肥育用ホルモン剤に大別される。一方、治療を目的としたものではなく、飼料効率の改善や成長促進を目的に飼料に混ぜて用いられる薬剤を「飼料添加物」と言い、「飼料の安全性の確保及び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。前述したようにオキシテトラサイクリンのように動物用医薬品として、あるいは飼料添加物として用いられる薬剤もある。一般に動物用医薬品は短期間、高用量投与で用いられるが、飼料添加物は疾病の治療・予防を目的としたものではないことから、長期間、低用量投与されている。

なお、動物用医薬品および飼料添加物とも畜水産物中に残留することがないように生産段階において薬事法あるいは飼料安全法により使用方法が定められている。さらに、流通段階においては食品衛生法により残留規制が行われている(図1)。

3. 食品衛生法による残留規制

我が国では安全な畜水産食品を確保するため、食品衛生法により抗生物質や合成抗菌剤などが畜水産物中に残留することがないように強く規制されている。前述したように現

*¹ 埼玉県衛生研究所*² 国立医薬品食品衛生研究所

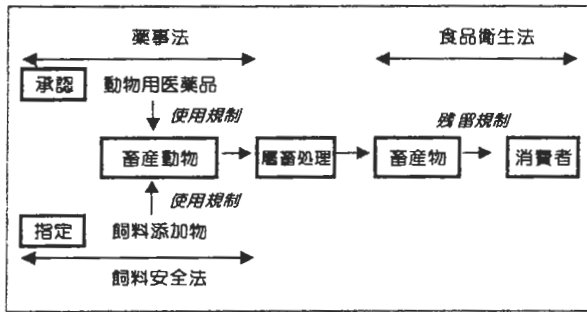


図1. 畜水産物の安全性確保の概要

在, ポジティブリスト制の導入が進められているが, 日本における抗生物質や合成抗菌剤などの規制はいつ頃から行われたのか, その変遷を簡単に見ることとする。

動物用医薬品, 特に抗生物質に関しては, 昭和31年の食品衛生法改正により食品中には含まれてはならないとされた。本規制は食品に抗生物質を直接使用することを禁止する措置であり, 今日の残留規制とは目的が異なったものである。合成抗菌剤については昭和54年, 食肉, 食鳥卵および魚介類は含有してはならないとされた。このように抗生物質と合成抗菌剤は長い間「無残留」規制がとられてきた。無残留規制は, 薬物の残留した食品を摂取することによる人体への影響を考慮しての措置であった。しかし, 最近, 科学的な安全性評価が国内外で確立され, これら薬物が含まれている食品を摂取しても, ヒトの健康に影響が

表1. 残留基準値が設定された動物用医薬品

設定年月日	動物用医薬品	合計	
第1回告示 (H7. 12. 23)	抗生物質 内寄生虫用剤	オキシテトラサイクリン クロサンテル, フルベンダゾール, イベルメクチン	6
	成長促進剤	ゼラノール, トレンボロン	
	抗菌性物質 内寄生虫用剤	スルファジミジン, カルバドックス アルベンダゾール, チアベンダゾール, イソメタミジウム	
第3回告示 (H11. 11. 26)	抗生物質 内寄生虫用剤	ペニシリンG, スピラマイシン トリクラベンダゾール, モキシ デクチン	15
第4回告示 (H12. 6. 30)	抗生物質 内寄生虫用剤	テトラサイクリン系抗生物質 ナイカルバジン, ジクラズリル	18
第5回告示 (H13. 10. 1)	抗生物質 内寄生虫用剤	チルミコシン, セフトオフル エプリノメクチン, レバミゾール	22
第6回告示 (H14. 12. 20)	抗生物質 殺虫剤	ゲンタマイシン, スペクチノマイシン, ネオマイシン シロマジン	26
第7回告示 (H15. 11. 26)	抗生物質 抗菌性物質	ストレプトマイシンおよびジヒド ロストレプトマイシン ダノフロキサシン, サラフロキサ シン	29

(H16. 6. 1 現在)

ないレベルを把握できるようになった。また, ガット・ウルグアイラウンドにおいて, 各国の食品規格基準が自由貿易の障壁とならぬよう国際基準 (Codex 基準) と整合性を図ることが求められた。このような経緯から, 我が国においても「無残留規制」から「基準値設定」に移行することとなった。平成7年12月に抗生物質オキシテトラサイクリンなど6品目について残留基準値が設定され, 現在まで合計29品目について残留基準値が設定されている (表1)。

4. ポジティブリスト制の導入

昨年5月, 食品衛生法が抜本的に改正され, 残留基準値が設定されていない農薬・動物用医薬品を含む食品の流通を禁止する「ポジティブリスト制」の導入が図られている。平成16年6月1日現在, 残留基準値が設定されている品目数は29であるが, 平成18年5月までに, 250品目前後の動物用医薬品について暫定基準 (暫定基準第1次案: 平成15年10月28日)⁵⁾を設定しようとするものである。

平成7年から約10年の歳月をかけて29品目の動物用医薬品について残留基準を設定してきた。しかし, 現在進められているポジティブリスト制は, 遅くとも平成18年5月には施行される。約2年後に国内や国外で使用され, 現在食品衛生法に残留基準が設定されていない250品目前後の動物用医薬品について暫定基準を設定しようとするものである。そこで厚生労働省は, 暫定基準を適切かつ速やかに設定するにあたり, (1) Codex 国際基準, (2) 国内で承認されている動物用医薬品にあっては, 承認時の定量限界, (3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) に準拠して残留基準を設定している米国, カナダ, EU, オーストラリアおよびニュージーランドの基準値などを参考値として基準を設定することとした (図2)。すなわち, Codex 基準がある動物用医薬品については Codex 基準を暫定基準の参考値とする。次に, Codex 基準はないが国内で承認使用されている薬物に関しては承認時の定量限界値を参考とする。さらに, 国内で承認使用されていないが, 米国, カナダ, EU, オーストラリアおよび

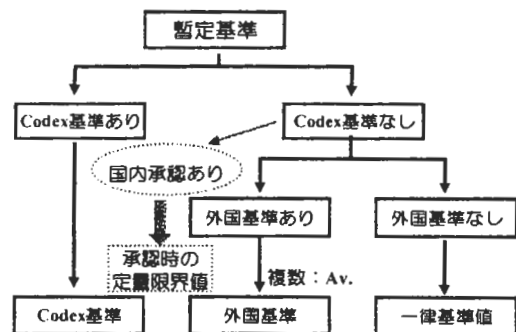


図2. 動物用医薬品の暫定基準の設定
JECFA の評価をもとに MRL を設定している米国, 豪州, カナダ, NZ, EU の5か国の基準参考

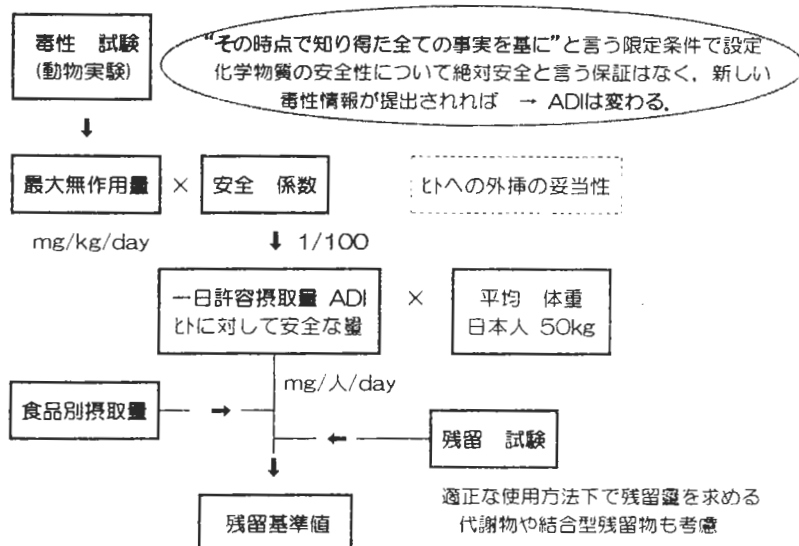


図3. 残留基準値設定プロセス

びニュージーランドにおいて残留基準が設定されているものはそれらの国の基準を参考とし、これらの国においても基準のない動物用医薬品については一律基準値を適用することを基本方針とした。

5. 動物用医薬品の残留基準設定

現在行われている動物用医薬品の残留基準設定プロセスについて紹介する。図3に示すように残留基準設定にあたっては、動物を用いた急性毒性試験、慢性毒性試験、発ガン性試験や細胞を用いた変異原性試験、さらに微生物（腸内常在細菌叢）に対す影響や生体内運命（吸収、分布、代謝、排泄）などのさまざまな安全性に関する情報が用いられている。これらの試験データをもとに許容一日摂取量 (Acceptable Daily Intake, ADI) を設定し、日本人の平均的な畜水産物の一日摂取量（厚生労働省国民栄養調査成績）から試算される理論最大摂取量が ADI を超えることがないよう残留基準値が設定されている。すなわち、各畜水産物に設定された残留基準値と各畜水産物の日本人の平均な摂取量を掛けることにより、それぞれの畜水産物からの理論最大摂取量が算出される。このようにして求められた各畜水産物の理論最大摂取量の合計値が ADI を超える

ことがないように残留基準値は設定されている（図4）。なお、残留基準値設定の際の指針として「畜水産食品中の残留動物用医薬品の安全性評価に関する指針」（平成7年7月11日策定、平成11年8月31日最終改訂）が示されている。

5.1 各種毒性試験から ADI の設定

一般毒性試験や生殖毒性試験、発ガン性試験などの特殊毒性試験結果をもとに、動物が一生にわたって毎日食べ続けても、何ら影響の出ない最大の摂取量（無影響量 (No Observed Effect Level, NOEL), または無毒性量 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)）を求め、これを根拠にヒトが生涯にわたり毎日摂取し続けても危害を受けない許容一日摂取量 (ADI) が算出される。

まず、リスク評価をしようとする動物用医薬品に対して感受性の高い動物種を選択する。次に、実験動物に薬物を数段階の濃度（通常、高用量、中用量、低用量の3段階）に調整した飼料を投与し、前述した各種毒性試験を行う。各種毒性試験の結果、最も少ない量で毒性の影響が見られた試験の NOEL をもとに ADI を算出する。

一般に ADI は、動物実験で得られた結果をヒトに外挿するため、安全係数（不確実係数）として多くの場合 1/100 を掛けて算出される。したがって、毒性試験が不十分である場合などには、安全性を高めるために 1/200 とか 1/1,000 などの安全係数が用いられる。なお、通常用いられている安全係数 (1/100) は、ヒトと実験動物の種差の相違による影響 (1/10) と、ヒトにおいても個人差があり、感受性が異なることから、固体差による影響 (1/10) を考慮して設定されたものである。

5.2 腸内常在細菌叢への影響

腸内常在細菌叢に影響を及ぼす因子としては、加齢、食事、ストレス、感染、薬物の投与などが挙げられるが、これらの中で抗菌性物質（抗生物質および合成抗菌剤）の投与が最も強く影響を与えられ、抗菌性物質が腸

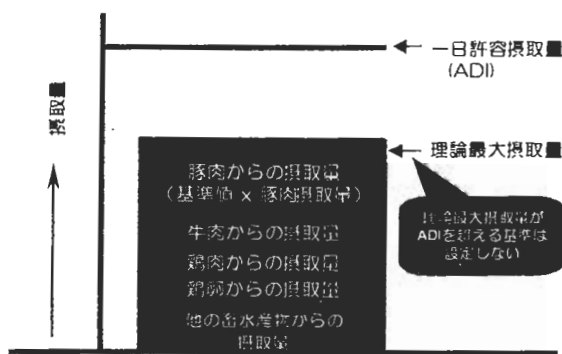


図4. 残留基準値設定の考え方

表 2. 残留基準値設定例 (ダノフロキサシン)

(1) 生体内運命試験結果: 生物学的利用能=約 90%
(2) 各種毒性試験結果: NOEL=2.4 mg/kg 体重/日 安全係数 100 ADI=2.4 mg×1/100=24 μg/kg 体重/日
(3) 腸内常在細菌叢への影響: MIC ₅₀ =0.5 μg/g 微生物学的な ADI=(0.5 μg/g×220 g ^{a)} /(0.1 ^{b)} ×1.0 ^{c)} ×60 kg ^{d)} = 18 μg/kg 体重/日
^{a)} 1 日の糞便量
^{b)} 腸内細菌叢に対する利用能 (1-0.9 (生物学的利用能)=0.1)
^{c)} 安全係数 (十分かつ適切な腸内細菌叢に対するデータがあることから 1 を採用)
^{d)} ヒトの平均体重

※ ダノフロキサシンの ADI は、18 μg/kg 体重/日と設定された

内細菌叢に及ぼす影響の程度は、抗菌スペクトルと抗菌力、消化管からの吸収性などによる。一般に、広域スペクトルで抗菌力が強く、消化管からの吸収が悪い薬物ほど腸内常在細菌叢に及ぼす影響が強いと言える。

抗菌性物質の残留した食品を摂取することにより、腸内常在細菌叢に影響を及ぼすことが考えられる。そこで、腸内細菌叢の中で最も感受性の高い菌種の 50% の発育を阻止する濃度 (MIC₅₀, Minimum Inhibitory Concentration) をもとに腸内常在細菌叢に及ぼす影響が評価されている。

残留基準値は ADI をもとに設定されているわけであるが、ADI 設定の具体例として、昨年 11 月に基準値が設定されたダノフロキサシンの例を表 2 に示す。

6. VICH ガイドラインについて

海外で承認使用されているが、国内では承認されていない動物用医薬品も多い。このような動物用医薬品について、日本国内で残留基準値を設定する場合、新たに各種毒性試験を行い、得られた試験データをもとに残留基準を設定することになる。したがって、このようなケースでは多くの労力、経費および時間を必要とする。そこで現在、VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products: 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力) で合意されたガイドラインが重要となっている。VICH は、家畜伝染病の国際監視機関である OIE (国際獣疫事務局) の傘下に位置し、国により異なる動物用医薬品の承認申請時の試験方法や評価基準に関するガイドラインを国際間で調和しようとする国際協力会議 (平成 8 年 4 月発足) である。すなわち、海外で承認使用されている動物用医薬品を国内で残留基準を設定する際、VICH ガイドラインに準じた各種毒性試験に関しては、それを試験データとして使用可能にしようとするものである。

7. Codex および諸外国における残留規制の現状

食品中に残留する農薬、動物用医薬品の基準については、現在ポジティブリスト制導入に向けて暫定基準の設定作業が急ピッチで進められている。暫定基準の設定にあたっては、国際基準である Codex 基準が重要な参考値となっている。国際基準である Codex 基準は、FAO/WHO 合同食品規格委員会 (Codex 委員会: 正式には Codex Alimentarius Commission, 1963 年設立) で設定される国際的な食品規格である。ラテン語で、Codex は法典を意味し、Alimentarius は食物、栄養を意味するものである。

7.1 Codex 国際基準

ガット・ウルグアイラウンドの最終合意により「世界貿易機関 (WTO) を設立するマラケシュ協定」が締結された。この協定の中に「衛生植物検疫措置の適用に関する協定 (SPS 協定)」があり、「加盟国は、衛生植物検疫措置に関する国際的な基準がある場合には原則として自国の衛生植物検疫措置がそれに基づくようにする」とされた。この食品の安全性に関する国際基準として Codex 基準が位置づけられることとなり、従来にも増して Codex 基準⁶⁾が各国の食品保健に果たす役割が増大することとなった。

動物用医薬品については、Codex 委員会の下部組織である残留動物用医薬品規格部会 (CCRVDF) で設定作業が進められている。CCRVDF は、「動物用医薬品の最大残留基準値 (Maximum Residue Limits; MRL)」を設定するため、1 年～1 年半ごとに会議を開催している。CCRVDF はリスクマネジメント機関であり、リスク評価は別機関である FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) において検討されている。なお、JECFA では、WHO 側の専門委員が毒性学的情報を中心にして ADI を設定する作業を行い、FAO 側の専門委員が ADI と代謝や残留試験成績から MRL を設定する検討作業を行っている。

7.2 諸外国の残留基準

今日の畜水産業においては、抗菌性物質などの動物用医薬品はなくてはならない存在となっており、多くの国で使用され、食品中での残留基準値が設定されている。残留基準の設定方法であるが、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、欧州連合 (EU) などの国々や地域においては、JECFA に準拠したリスク評価に基づき行われている。我が国において、現在ポジティブリスト制に向けて暫定基準の設定作業が急ピッチで進められている。暫定基準の設定にあたっては、国際基準である Codex 基準が最重要となるが、前記 5 か国 (地域) の基準値も重要な参考値となっている。米国⁷⁾、カナダ⁸⁾、EU⁹⁾ は、Codex 基準と同様に、農薬と動物用医薬品を区別して食品中の残留基準値を設定しているが、オーストラリア¹⁰⁾ およびニュージーランド¹¹⁾ は農薬と動物用医薬品の区別はされていない。なお、表 3 に日本および米国、カナダなどにおける残留基準設定数などの情報を示す。

表 3. 日本および諸外国における残留基準情報⁵⁾

	分類	品目数
日本	動物用医薬品 (残留基準値設定)	29
	動物用医薬品 (承認)	133
Codex	動物用医薬品	49
米国	動物用医薬品	104
カナダ	動物用医薬品	65
EU	動物用医薬品	124
オーストラリア	農薬・動物用医薬品	418
ニュージーランド	農薬・動物用医薬品	161

おわりに

暫定基準第1次案の中に200種以上の動物用医薬品がリストアップされている。したがって、暫定基準を担保するための分析法の開発が緊急的課題となっている。そこで、次回において残留試験法の現状ならびに開発の方向性や、国内で承認使用されている動物用医薬品の現状などを取り上げたい。

参考文献

- 1) 堀江正一, 中澤裕之: 食衛誌, 36, 329~343 (1995).
- 2) 三森国敏: 食衛誌, 40, 1~6 (1999).
- 3) 吐山豊秋: 食衛誌, 39, J-6~J-11 (1998).
- 4) 細貝祐太郎, 松本昌雄監修: “動物用医薬品・飼料添加物” (2001) 中央法規.
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu/031028-1.html>
- 6) http://www.codexalimentarius.net/index_en.stm
- 7) http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_02/21cfr556_02.html
- 8) http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/mrl_comparisonnew_e.pdf

- 9) <http://cemul0.fmv.ulg.ac.be/ostc/902377/902377reg.htm>
- 10) http://www.apvma.gov.au/residues/mrl_standard.shtml
- 11) <http://www.nzfsa.govt.nz/policy-law/legislation/food-standards/index.htm>

執筆者の PROFILE

堀江正一 (Masakazu HORIE)

埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
東京理科大学大学院理学研究科修士課程修了
薬学博士 (千葉大学)
(専門分野) 食品化学
(主な著書) 「食品安全セミナー 動物用医薬品・飼料添加物」(編著) 中央法規
「食品衛生検査指針 動物用医薬品・飼料添加物」(分担執筆) 食品衛生協会
「内分泌かく乱化学物質と食品容器」(分担執筆) 幸書房

村山三徳 (Mitsunori MURAYAMA)

国立医薬品食品衛生研究所主任研究官
東京理科大学大学院薬学研究科博士課程修了
(専門分野) 分析化学
(主な著書) 「HACCP: 衛生管理計画の作成と実践改訂データ編」(分担執筆) 中央法規
「食品衛生検査指針 動物用医薬品・飼料添加物」(分担執筆) 食品衛生協会