

食品中に残留する動物用医薬品の規制と分析法

Regulation and Analytical methods for residual veterinary drugs in livestock products

堀江 正一 Masakazu Horie

大妻女子大学 家政学部
Faculty of Home Economics, Otsuma Women's University

キーワード ... 動物用医薬品, 飼料添加物, 食品分析

01 はじめに

動物用医薬品とは、医薬品のうち専ら動物に使用されるものである。今日の畜産業においては、畜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剤の畜産物への残留が食品衛生上懸念されている。更に、薬剤耐性菌出現への影響も大きな問題となっており、これら薬剤の適切な使用が求められている(図1)。本稿では、畜産食品中に残留する動物用医薬品の規制及び分析法を紹介する。なお、既に畜産食品中に残留する動物用医薬品の規制や分析法については総説、解説、成書^{1)~7)}があるので参照されたい。

02 動物用医薬品及び飼料添加物

牛、豚などの畜産動物は生き物であり、生理に反した過密飼育下では病気にかかり易くなっている。従って、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薬剤を「動物用医薬品」と呼ぶ。動物用医薬品は、医薬品医療機器等法(薬機法、旧薬事法)により規制されており、使用目的により抗菌性物質、ホルモン剤及び寄生虫用剤の3つに分類される。

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」と呼び、「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)」により規制されている。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。

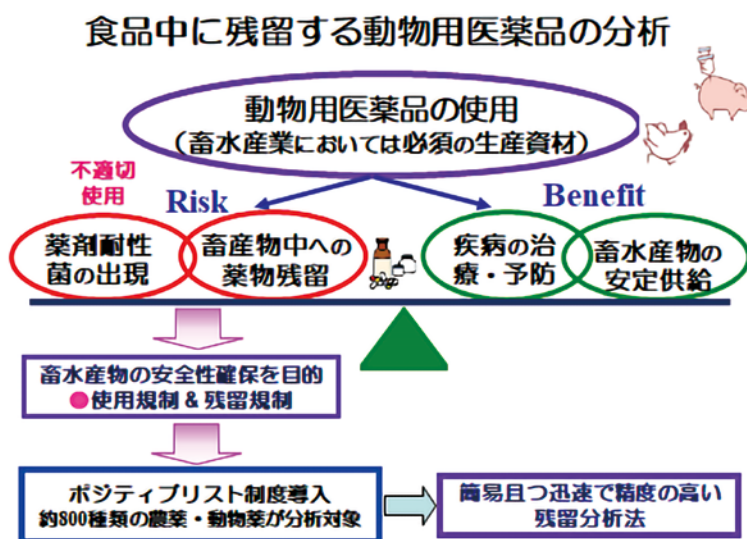


図1 動物用医薬品使用によるリスクとベネフィット

2.1 抗菌性物質 (抗生物質と合成抗菌剤)

微生物の発育を阻害する物質であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌、マイコプラズマなどの細菌による感染症の治療薬として用いられている。抗菌性物質は、更に微生物が作る抗生物質と化学的合成品である合成抗菌剤(サルファ剤、キノロン剤など)に大別される。

2.2 ホルモン剤

ホルモン剤は、肉牛の成長促進や肉質改善を目的として利用されている。米国、カナダ、オーストラリアなどでは、エストラジオール、プロゲステロンなどの天然型と、ゼラノール、トレンボロンなど合成型が肥育用ホルモン剤として用いられている。一方、EUでは肥育目的でのホルモン剤の使用を1988年に禁止しており、翌年の1989年からは肥育ホルモン剤を使用した牛肉などの輸入も禁止し、現在に至っている。日本では過去にエストラジオールとプロゲステロンが肥育目的に使用された経緯があるが、今日では使用されていない。

2.3 寄生虫用剤

線虫、回虫や吸虫などの寄生虫による畜産動物の被害も大きく、これを治療するため用いられる医薬品を寄生虫用剤と言う。イベルメクチンはマクロライド系の抗生物質であるが細菌に対する抗菌作用はほとんどなく、強い駆虫作用を示す薬剤である。イベルメクチンは、動物用医薬品の中で国際的に最も汎用されている薬剤であり、2015年にノーベル賞を受賞した大村智博士が開発した、ヒト用としても汎用されている薬剤である。

03

食品衛生法による残留規制

平成18(2006)年、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度」が導入された。ポジティブリスト制度とは、原則使用を禁止した上で、使用を認める物質をリスト化する制度である。国が規格基準を定めた物質についてのみ使用可能、すなわち安全性を評価して安全性が担保された物質でなければ使用できない制度である。一方、ネガティブリスト制度とは、使用を原則認めた上で、使用を制限する物質をリスト化する制度である(図2)。ネガティブリスト制度では、生鮮食品のみが対象食品であったが、ポジティブリスト制度導入により、加工食品も含むすべての食品が対象となった。なお、残留基準が定められていないものについては一律基準として0.01ppmを超える食品の販売が禁止された。

ポジティブリスト制度が導入された当初は、従来の残留基準が継続されたものが41品目(本基準)であり、それまで国内登録がなく残留基準値が設定されていなかったものや、一部の食品にしか基準値がなかったもの等、758品目については、暫定基準が設定された。暫定基準は、食品安全基本法第11条3「人の健康に悪影響が及ぶことを防止し、又は抑制するため緊急を要する場合で、あらかじめ食品健康影響評価を行ういとまがないとき」の場合は、暫定的な基準であってもこれを設定し、規制を開始することが食品の安全性確保につながるとの観点から、導入されている。暫定基準は、コーデックス基準があるものは、原則としてコーデックス基準を参照し、ないものは欧米等の基準値等を参照し設定されている。この暫定基準について、国内外における使用実態等を踏まえて、順次本基準への移行が進められている(図3)。

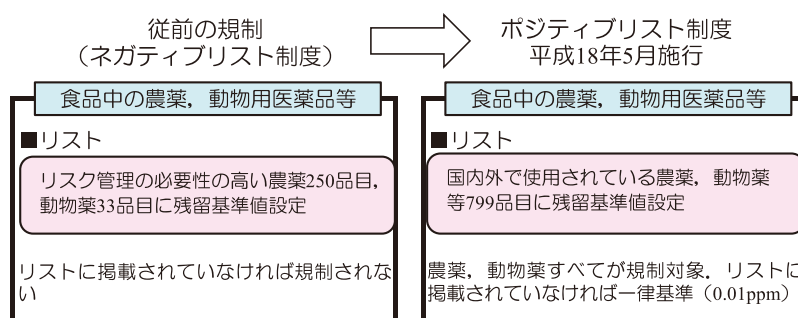
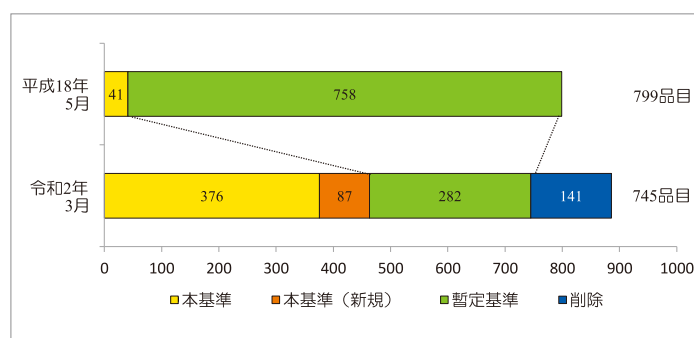


図2 食品中の農薬、動物用医薬品等のポジティブリスト制度



ポジティブリスト制度導入後に新規に残留基準を設定した項目数87品目、削除した項目数141品目

図3 ポジティブリスト施行後の農薬等の残留基準の見直し状況

04 生産段階における規制

我が国では、畜産動物に用いられる動物用医薬品が、生産される畜産物中に残留することがないように薬機法により使用が規制されている。すなわち、抗生物質、ホルモン剤など、生体への作用の強いもの、病原菌に対して耐性を生じ易いものなどは薬機法により「要指示医薬品」として指定され、使用に当たっては獣医師の処方せんの交付又は指示が必要とされている。更に、動物用医薬品の中でも使用頻度の高い薬剤は「動物用医薬品の使用の規制に関する省令」により、使用対象動物、用法、用量、使用禁止期間等の使用基準が定められ、畜産物中に薬剤が残留しないように規制されている(図4)。

また、安全性の高い畜産物を生産するためには、飼料が安全でなければならない。そこで、飼料に関する法規制として飼料安全法がある。本法により、抗菌性物質やビタミン、ミネラルなどが「飼料添加物」として定められている。2020年4月現在、指定飼料添加物の中に11品目の抗生物質と6品目の合成抗菌剤が含まれている。これらの抗菌性物質に関しては、畜産物中への残留を防止するため、添加できる対象飼料(例えば、豚用ではほ乳期用と子豚期用がある)、添加濃度、休薬期間などが定められ、動物

用医薬品と同様に生産される畜産物に薬剤が残留することがないよう規制されている。

この様に我が国では畜産物中に動物用医薬品等の薬剤が基準を超えて残留することがないように、生産段階から流通・消費段階に至るまで規制が行なわれている(図4)。

05 残留基準値設定プロセス

動物用医薬品の残留基準値設定に当たっては、動物を用いた急性毒性試験、慢性毒性試験、発癌性試験や変異原性試験、更に微生物(腸内常在細菌叢)に対する影響や生体内運命(吸収、分布、代謝、排泄)等の様々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基に許容一日摂取量(Acceptable Daily Intake:以下、ADI)を設定し、日本人の平均的な畜産食品の一日摂取量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に残留基準値が設定されている(図5)。ADIは、各種毒性試験結果を基に動物が一生涯にわたって毎日食べても、何ら影響の出ない最大の摂取量(無毒性量: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量として算出される。すなわち、動物実験で得られた

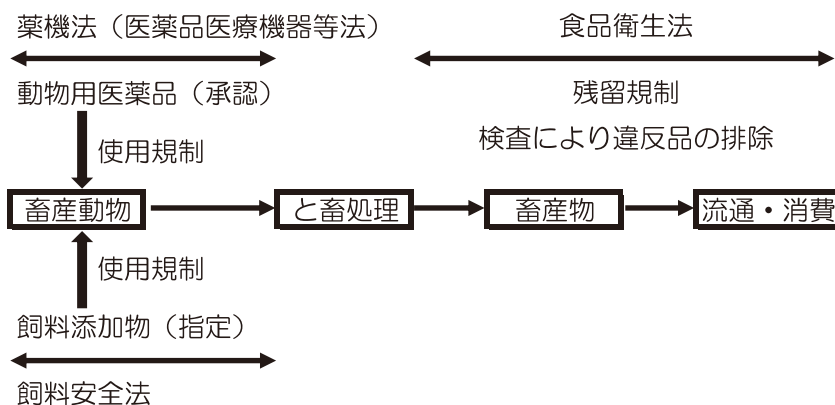


図4 畜産物の生産段階及び流通・消費段階における規制

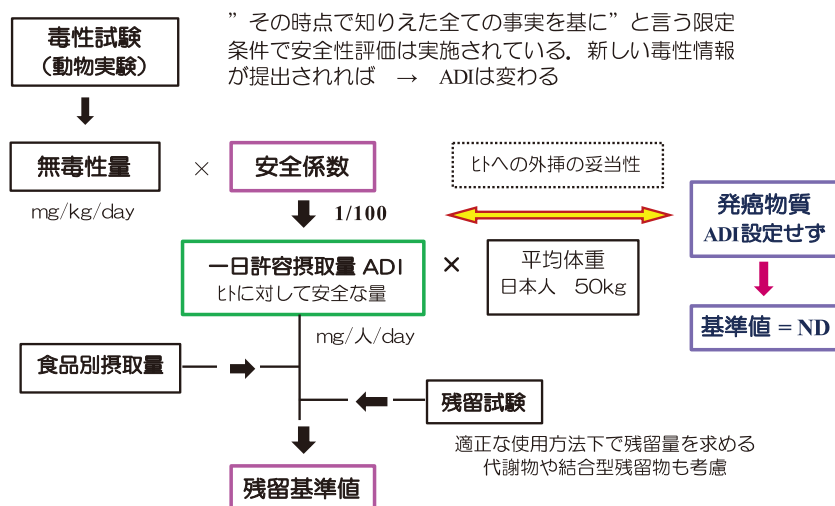


図5 残留基準値の設定プロセス

NOAEL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をかけて算出される。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)を考慮したものである。

なお、遺伝子障害性発がん物質等については、ADIを設定できず、原則使用禁止措置がとられている。このような物質に対しては、畜産物の安全性を確保する目的から「食品に含有されるものであってはならない」と食品衛生法により規制されている(表1)。

表1 食品において不検出とされる動物用医薬品一覧

動物用医薬品	装置	検出限界 (定量限界) ppm	成分規格
イブロニダゾール	寄生虫用剤	LC-MS/MS	0.0001 不検出基準
オラキンドックス	合成抗菌剤	LC-MS/MS	0.001 不検出基準
カルバドックス	合成抗菌剤	LC-MS/MS	0.001 不検出基準
クロラムフェニコール	抗生物質	LC-MS/MS	0.0005 不検出基準
ジエチルスチルベストロール	ホルモン剤	LC-MS/MS	0.0005 不検出基準
ジメトリダゾール	寄生虫用剤	LC-MS/MS	0.0002 不検出基準
ニトロフラゾン	合成抗菌剤	LC-MS	0.001 不検出基準
ニトロフラントイン	合成抗菌剤	LC-MS/MS	0.001 不検出基準
フラゾリドン	合成抗菌剤	LC-MS/MS	0.001 不検出基準
フララタドン	合成抗菌剤	LC-MS/MS	0.001 不検出基準
マラカイトグリーン	合成抗菌剤	LC-MS/MS	0.002 不検出基準
メトロニダゾール	寄生虫用剤	LC-MS/MS	0.0001 不検出基準
ロニダゾール	寄生虫用剤	LC-MS/MS	0.0002 不検出基準
クレンプテロール	ホルモン剤	LC-MS/MS	0.00005 一部不検出
酢酸トレンボロン(α 及び β)	ホルモン剤	LC-MS	0.002 一部不検出
酢酸メレンゲステオール	ホルモン剤	LC-MS/MS	0.001 一部不検出
デキサメタゾン	ホルモン剤	LC-MS/MS	0.0003 一部不検出
プロチゾラム	食欲不振改善剤	LC-MS/MS	0.001 一部不検出

(2020年4月現在)

06

残留分析法

食品中に残留する動物用医薬品の分析法として、①高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、高速液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS)、②微生物学的試験法及び③酵素免疫測定法(ELISA:Enzyme-linked immunosorbent assay)等を挙げることができる^{8)~10)}。

6.1 理化学的試験法

畜産物中には、タンパク質、脂質、炭水化物など多くの食品成分が含まれており、分析対象である動物用医薬品はごく微量である。そこで、畜産物中に含まれる分析対象薬剤を効率よく抽出

し、夾雑成分を除去する前処理法の確立と、微量の薬剤を選択的に且つ高感度に検出する測定法が必要である(図6)。

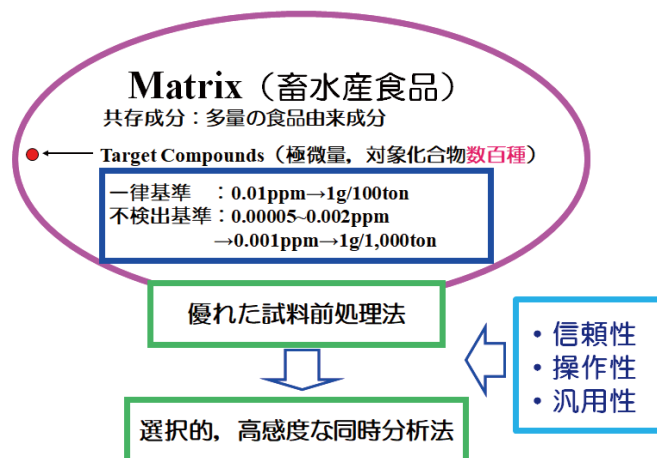


図6 畜産食品中の動物用医薬品の分析法

6.1.1 HPLC及びLC-MS/MSを用いた分析法

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法が多用されてきた。最近では検出器に質量分析計(MS)を用いたタンデム型の高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC-MS/MS)が最も汎用とされている。

HPLCの発展に伴い、様々な原理の検出器が開発されてきた。しかし、実用性の高いものとしては、UVや蛍光検出器などに限定されてくる。蛍光検出器は選択性が高く検出感度も優れているが、分析対象化合物が発蛍光性を有する薬剤に限定される。キノロン系抗菌剤は発蛍光性の物質が多いことから、蛍光検出器を用いた分析法が有効である¹¹⁾。しかし、動物用医薬品の多くは発蛍光性ではなく、汎用性の高いUV検出器が残留分析に多用されてきた。しかし、UV検出器は選択性及び定性能力に欠ける面があり、分析試料が夾雑成分の多い肝臓、腎臓では分析困難となる場合が多い。また、アミノグリコシド系抗生物質の様にUV吸収や蛍光吸収のない成分をどのように分析するかも重要な課題となる。このような場合、検出感度及び選択性の向上を目的に蛍光ラベル化等の誘導体化法が有効である。しかし、誘導体化は操作が煩雑であり、日常検査法としては好ましい方法とは言えない。そこで今日では、UV吸収や蛍光吸収のない化合物に対しては誘導体化することなく、高感度且つ選択的に検出可能であり、更に一度に多くの成分が検出可能であるLC-MS/MSによる分析法が最も有用な方法として評価されており、日本や米国等で公定法として多用されている^{9)~10)}。

6.1.2 LC-MS/MS法の課題(イオン化に及ぼすマトリックスの影響)

LC-MSのイオン化では、目的化合物が試料中の共存成分(マトリックス成分)と共に溶出されると、イオン化の過程で「イオンサ

プレッション(イオン化抑制)」または「イオンエンハンスメント(イオン化促進)」と呼ばれる現象が生じ易い。このことがLC-MSの定量性において最も問題とされている現象である。本現象を解決する手段として、安定同位体標識内部標準品を用いる方法がある。しかし、安定同位体標識内部標準品のない化合物がほとんどである。そこで、前処理法によりマトリックスによる影響が見られない程度までフリーアップして試験溶液を調製するか、あるいは調製した試験溶液に標準品を添加して作成した「マトリックス検量線(標準添加法)」の利用が有効とされている。

6.1.3 告示試験法、通知試験法

国が示す公定試験法の中には官報に「告示」として掲載される「告示試験法」と、厚生労働省主管課長等から「通知」として示される「通知試験法」がある。現在、残留基準値が設定されている農薬・動物用医薬品等の分析法は通知試験法「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法」¹⁰⁾に収載されている。2020年4月現在、10通りの一斉試験法、329通りの個別試験法が収載されている。本通知試験法の中で、動物用医薬品、飼料添加物に関するものとして、3通り

の一斉試験法と62通りの個別試験法が示されている(表2)。一斉試験法は、いずれもHPLCによるとしているが、分析手法としてはLC-MS/MSを想定したものである。それぞれの分析対象薬剤は、一斉試験法Ⅰ=102成分、Ⅱ=65成分、Ⅲ=30成分となっている。個別試験法においては、かつてはHPLC法が汎用されてきたが、最近ではLC-MS/MSが用いられてきている。一方、「不検出」項目については、通知ではなく告示の中で試験法が示されており、動物用医薬品を分析対象とした試験法は13通りあり、殆どがLC-MS/MSを採用している(表1)。

6.1.4 分析法の妥当性評価

信頼性のある分析結果を得るためには、用いる試験法の妥当性を確認することが必要となる。分析法の妥当性確認とは、試験に用いる分析法が意図した目的に合っていることを科学的に立証し、判定の誤りの確率が基準で取り決めた許容範囲内であることを確認することを言う。分析法の妥当性を評価する重要なパラメーターとして次のものが挙げられる。

(1) 真度(回収率)

表2 食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法

第1章 総則
1.用語 2.装置 3.試薬・試液 4.試料採取 5.分析上の留意事項
第2章 一斉試験法
(1) GC/MSによる農薬等の一斉試験法(農産物) (2) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ(農産物) (3) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ(農産物) (4) GC/MSによる農薬等の一斉試験法(畜水産物) (5) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ(畜水産物) (6) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ(畜水産物) (7) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ(畜水産物) (8) HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ(畜水産物) (9) HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅱ(畜水産物) (10) HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅲ(畜水産物)
第3章 個別試験法
・329の試験法 (農薬類:267試験法, 動物用医薬品類:62試験法)

参考 食品、添加物等の規格基準(告示第370号)に規定する試験法
・「不検出」項目に関する23試験法

表3 試験法の妥当性評価ガイドライン

●選択性：妨害ピークの許容範囲

定量限界と基準値の関係	妨害ピークの許容範囲
定量限界 $\leq$ 基準値 1/3	<基準値ピークの 1/10
定量限界>基準値 1/3	<定量限界ピークの 1/3
不検出	<定量限界ピークの 1/3

●真度及び精度の目標値

濃度(ppm)	試行回数(回)	真度(%)	併行精度(RSD%)	室内精度(RSD%)
≤ 0.001	5	70~120	30>	35>
$0.001 < \sim \leq 0.01$	5	70~120	25>	30>
$0.01 < \sim \leq 0.1$	5	70~120	15>	20>
$0.1 < \sim$	5	70~120	10>	15>

- (2) 精度(併行精度、室内精度、室間精度)
- (3) 感度(検出限界、定量限界)
- (4) 選択性(特異性)
- (5) 直線性
- (6) 操作性、頑健性

通知及び告示試験法については、当該試験法と同等以上の性能を有すると認められる試験法によっても試験することが可能であり、「同等以上の性能」を判断するガイドラインが「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」(食安発1224第1号、平成22年12月24日)として示されている(表3)。

6.2 微生物学的試験法

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、阻止円の有無及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、1994年に示された「畜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。本検査法の概略は、試料5gをクエン酸・アセトン緩衝液20mLでホモジナイズ抽出し、その上清を試験溶液としている(図7)。検出には多くの抗生物質に対して感受性を示す3菌株、*Bacillus subtilis* ATCC 6633、*Kocuria rhizophila* ATCC 9341 (*Micrococcus luteus* ATCC 9341)、*Bacillus mycoides* ATCC 11778を採用している。現在、動物用に約210品目の薬剤がリスト化されているが、半数近くの115品目が抗菌性物質である。したがって、抗菌活性を指標とする微生物学的試験法は、動物用医薬品の残留の有無をチェックする有用な試験法である。しかし、微生物学的試験法は、残留薬物の特定が困難であり、感度的にも基準値レベルで検出されない薬剤が多いことが課題と言える。従って、抗菌活性の強い薬剤の残留の有無をチェックするスクリーニング、あるいは畜産農家で使用している薬剤の残留を検査する試験法としては有用と考える。

一方、米国やEUにおいても、食品中に残留する抗生物質の

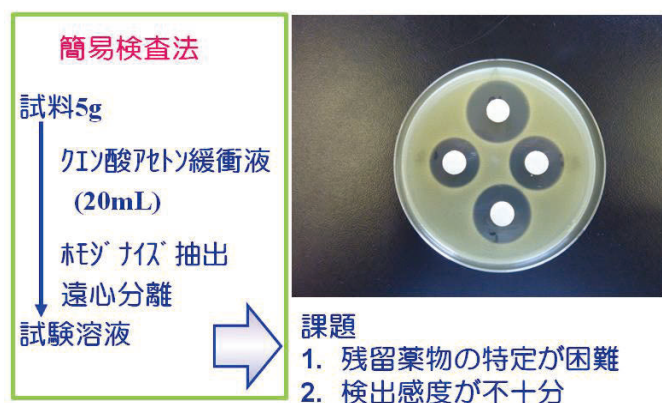


図7 微生物学的試験法(簡易検査法)の概要

分析には微生物学的試験法が用いられている。米国では、STOP(Swab test on premises)法、CAST(Calf Antibiotic and

Sulfa Test)法及びFAST(Fast Antimicrobial Screen Test)法と呼ばれるスクリーニング法が用いられている。STOP法は、牛や豚の腎臓組織中に直接綿棒を一定時間挿入して組織液を綿棒に浸潤させた後にその綿棒を測定用培地上に置き、29℃、18時間前後培養して阻止円の有無を確認する方法である。CAST法及びFAST法は、STOP法を改良したものであり、試験菌にはSTOP法と異なり*Bacillus megaterium* ATCC 9885が用いられている⁹⁾。なお現在では、7種類の検査用平板を用いた方法により残留抗菌性物質の検査が実施されている。一方、EUでは、ドイツで開発された4-Plate法が残留抗菌性物質のスクリーニング法として多用されている。試験菌には*Bacillus subtilis* ATCC 6633の代わりに*Bacillus subtilis* BGAと*Kocuria rhizophila* ATCC 9341を採用している¹²⁾。

6.3 酵素免疫測定法(ELISA)

免疫反応(抗原抗体反応)を利用して、微量物質の検出・定量を行う生化学的手法で、Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)と呼ばれている。ELISAキットシリーズとして、抗菌性物質は約40種類、ホルモン剤は約20種類のキットが市販されている。ELISA法は、測定対象物質に対して特異的な抗体を使用していることから、残留動物用医薬品のモニタリングを目的とした多成分一斉分析には不向きな手法である。しかし、畜産農家で実際に使用している薬剤の残留チェックや、特定された検査項目の高精度且つ特異的検査には有用と言える。ELISA法は国内では公定法として採用されていないが、米国農務省食品安全検査局で編纂している検査法にはスクリーニング法等として9試験法が収載されている⁹⁾。

07

輸入食品の安全性確保

我が国の食料自給率は年々低下の一途を辿っており、カロリーベースで63%(2018年度)を輸入品に依存している。このことから輸入食品の安全性確保も極めて重要である。輸入食品の検査は、全国に32カ所ある検疫所で行われている。2018年度には約248万件の輸入届出があり、その中でモニタリング検査及び命令検査併せて約20.7万件(検査率8.3%)が検査され、この中で780件(届出件数の0.03%)が法違反となっている。

ポジティブリスト制度が導入される前から2019年度まで食品衛生法違反(全件及び動物用医薬品の違反件数)状況を図8に示した。導入前に比べて、導入後の平成18(2006)年度は違反件数が約500件増加しており、動物用医薬品の違反件数も倍増している。割合で見ると、導入前の動物用医薬品の違反率は5~6%であったが、2006年度には16.1%と倍増している。しかし、違反件数は年々減少しており、2019年度は約2%となっている。違反項目を見ると、表4に示す通り、90%以上が抗菌性物質であり、その中でクロラムフェニコール、フラゾリドン、エンロフロキサシンで、違反全体の約2/3を占めている^{13)、14)}。

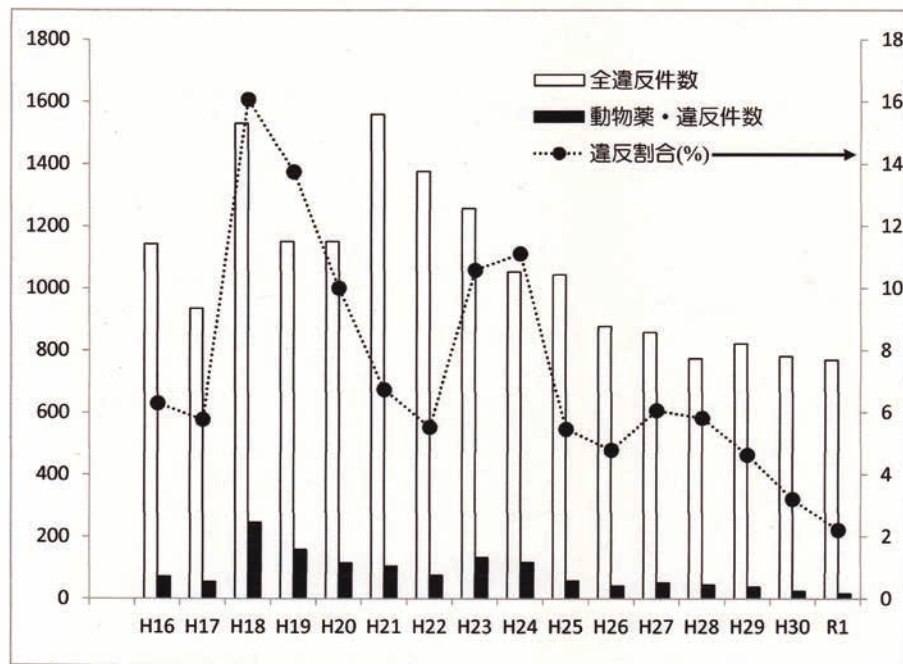


図8 輸入食品の食品衛生法違反事例

表4 検疫所における動物用医薬品の違反検数、違反項目の推移(平成16年度～令和元年度)

動物用医薬品		基準	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	R1	合計
抗生物質	クロラムフェニコール	○	1	3	112	74	31	20	27	13	17	9	7	12	8	3	4	2	343
	オキシテトラサイクリン	△	10	9	10	4	2	3		1	2	7	4	1	1	6	1	1	62
	クロルテトラサイクリン	△	4	6	3			5	2	2	1	1	1						25
	テトラサイクリン	△	16	14	4	6	2	1			1					1			45
	ストレプトマイシン	△	6	1		1									1		1		10
	ベンジルペニシリン	△							1										1
	抗生物質	△	10																10
	ラサロシド	△	1						2	1									4
合成抗菌剤	フラゾリドン(AOZ)	○			62	32	39	20	21	22	12	11	16	17	11	10	7	4	284
	フラルタドン(AMAZ)	○			4	7	19	2											32
	ニトロフラントイン(AHD)	○			3		2												5
	セミカルバジト(SEM)	○			21	10													31
	エンロフロキサシン	△	16	8			4	4	6	83	23	21	11	16	16	14	10	10	242
	シプロフロキサシン	△	5	3		1													9
	オフロキサシン	△								2	2								4
	オキシリン酸	△	1								1								2
	スルファジミジン	△	1																1
	スルファジアジン	△					2			1			1	1	6	3	2		16
	スルファメトキサゾール	△					10	4	1	4	3	1							23
	スルファジメトキシ	△			5					1					1				7
	マラカイトグリーン	○		10	22	23	3	8	7	2	1	1	1		1				79
寄生虫用剤	イベルメクチン*								2			1							3
寄生虫用剤	ナイカルバジン		1											4		1			6
食欲不振改善	プロチゾラム												1						1
繁殖用剤	クレンブテロール	○					1	38	7	1									47
抗酸化剤	エトキシキン										54	5		1					60
年間違反検数合計			72	54	246	158	115	105	76	133	117	57	42	52	45	38	25	17	1,352

○：不検出基準、△：不含有基準、但し基準設定されている場合は基準を超えてはならない。

*イベルメクチンはマクロライド系抗生物質に属するが、抗菌活性は弱く、駆虫効果に優れていることから寄生虫用剤に分類。

08

薬剤耐性菌の問題

抗生物質は人類及び家畜類と細菌の闘いに素晴らしい成果を上げてきた。しかし、1942年にペニシリンが医薬品として使用され始めた数年後には耐性を示す黄色ブドウ球菌が出現した。その後、薬剤耐性菌治療の切り札として開発されたメチシリンに耐性を示す黄色ブドウ球菌(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌: MRSA)が出現し、1980年代以降、院内感染症の元凶のように恐れられている。MRSAの出現は、感染症の治療あるいは予防対策に抗菌性物質を乱用し続けたことが原因とされている。このように、抗生物質開発の歴史は薬剤耐性菌との闘いの歴史とも言える¹⁵⁾。

1969年、イギリスでは動物の耐性菌がヒトに感染する可能性があることから、「ヒト用抗生物質を家畜の発育促進を目的とした飼料に添加して使うべきではない」とするスワン勧告がなされた。米国・疾病管理センター(CDC)のホルムバーク博士らも、抗生物質の効かない耐性サルモネラ菌に汚染された肉を食べたヒトに治療困難な腸の病気が発生したと報告している¹⁶⁾。このような経緯から、EUでは、1999年にヒト用抗生物質の飼料への使用全面禁止を議決し、2006年から施行しており、米国でも飼料への添加を禁止とする取り組みが進められている¹⁷⁾。

我が国においても薬剤耐性菌出現を抑制する観点から、ヒトの医療上重要な抗菌性物質製剤であるフルオロキノロン剤などについては、他の抗菌性物質製剤が無効な場合のみ使用するなどのリスク管理措置が取られている。さらに、飼料添加物に用いられてきた抗生物質、バージニアマイシン、硫酸コリスチン、リン酸タイロシンやオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンについても、薬剤耐性菌の拡がりを抑制するため、2018から2019年にかけて飼料添加物としての指定が取り消されている。

09

おわりに

食品に含まれる動物用医薬品については、リスク評価を経た上で、残留基準が設定され、ヒトに対する健康被害が生じることがないように法的規制がとられている。ポジティブリスト制度導入により、200種以上の動物用医薬品が分析対象化合物となった。このことから、網羅的に数多くの薬剤が分析可能な方法が有用と言える。微生物学的試験法は、残留する抗菌性物質の有無を目視で確認できる長所を有している。しかし、残留する薬剤が特定できない点や、抗菌性の弱い薬剤は残留レベルで検出できないと言う欠点がある。現在、HPLCの検出器にタンデム型質量分析計が直結したLC-MS/MSが畜産物食品中に残留する動物用医薬品の検出法として最も有効な手法と思われる。

参考文献

- 1) M. Murayama, *J. Food Hyg. Soc. Jpn.*, **51**(6), 360-362 (2010).
- 2) M. Horie, *J. Food Hyg. Soc. Jpn.*, **51**(6), 363-372 (2010).
- 3) J. Wang, J.D. MacNeil, J.F. Kay, Ed, *Chemical Analysis of Antibiotic Residues in Food*, John Wiley & Sons, Inc., (2011).
- 4) M. Bacanlı, N. Başaran, *Food Chem. Toxicol.*, **125**, 462-466 (2019).
- 5) S. Bogialli, A. Di Corcia, *Anal Bioanal Chem.* **395**(4), 947-966, (2009).
- 6) 厚生労働省監修, 食品衛生検査指針, 動物用医薬品・飼料添加物編, (公社) 日本食品衛生協会 (2003) .
- 7) 堀江正一、モダンメディア、**61**(5), 140-147 (2015).
- 8) FSIS Microbiology Laboratory Guidebook (http://www.fsis.usda.gov/science/microbiological_lab_guidebook/) (参照 2020-5-21).
- 9) FSIS Chemistry Laboratory Guidebook (http://www.fsis.usda.gov/Science/Chemistry_Lab_Guidebook/index.asp) (参照 2020-5-21).
- 10) 厚生労働省, 「食品に残留する農薬, 飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法について (平成 17 年 1 月 24 日食安発第 0124001 号)」 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/zanryu/index.html (参照 2020-5-20).
- 11) M. Horie, K. Saito, N. Nose, N. Nakazawa, *J Chromatogr B Biomed Appl.* **653**(1), 69-76 (1994).
- 12) D. Currie, L. Lynas, D. G. Kennedy, J. McCaughey, *Food Addit Contamin.*, **15**(6), 651-660 (1998).
- 13) 厚生労働省, 輸入食品監視指導・統計情報: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/yunyu_kanshi/kanshi/index.html (参照 2020-5-21).
- 14) M. Yamamoto, M. Toda, T. Sugita, K. Tanaka, C. Uneyama, K. Morikawa, *Bull.Natl.Inst.Health Sci.*, **127**, 84-92 (2009).
- 15) H. Karaki, *J. Food Hyg. Soc. Jpn.*, **46**(5), J283-285 (2005).
- 16) S. D. Holmberg, M. T. Osterholm, K. A. Senger, M. L. Cohen, *N. Engl. J. Med.*, **311**(10), 617-22 (1984).
- 17) Federal Register/Vol. 75, No. 124/Tuesday, June 29, 2010/Notices, 37450-37451. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2010-06-29/pdf/2010-15289.pdf> (参照 2020-5-21).