

ANNUAL REPORT  
OF THE

NVVAL

*Annual Report of the National Veterinary Assay Laboratory*

No. 45, 2008

---

---

農 林 水 産 省  
動 物 医 薬 品 検 査 所 年 報

---

---

PUBLISHED BY THE NATIONAL VETERINARY ASSAY LABORATORY  
MINISTRY OF AGRICULTURE, FORESTRY AND FISHERIES  
1-15-1 TOKURA, KOKUBUNJI, TOKYO, 185-8511, JAPAN



## ま え が き

動物医薬品検査所における最近の調査研究成果及び平成19(2007)年度の業務資料をとりまとめた当所年報第45号をお届けします。なお、本号から電子化した情報として提供することになりました。また、本誌の他にインターネットの当所ホームページ(<http://www.maff.go.jp/nval/>)において、動薬検ニュースPDF版などの新しい情報を逐次提供していますので、こちらもご利用ください。

さて、19年度における当所の大きな動きとして、先ず4月に動物用医薬品等の技術的承認審査及びその関連業務が本省消費・安全局畜水産安全管理課から当所に移管されたことが挙げられます。そのために企画連絡室に審査調整課(生物学的製剤係、一般薬係及び抗菌性物質製剤係により構成)を設置し、本省の業務を引き継ぎました。また、薬事・食品衛生審議会薬事分科会の動物用医薬品に関する部会及び調査会(水産用医薬品調査会を除く。)の開催場所も当所に移しました。このような措置により、動物用医薬品等の開発、承認及び製造販売後調査に関する技術的対応業務が当所に集約され、その一層の効率化を目指して当所の検査第一部及び検査第二部と企画連絡室が連携して承認審査等の業務に取り組んでいます。なお、11月には横浜で第20回VICH(動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力)運営委員会が開催されました。これらの業務に関して20年3月に人用として承認され、かつ再審査が終了した医薬品を愛がん動物に転用する場合における資料の簡素化が図られ(19消安第14639号消費・安全局長通知)、また、承認審査等事務手続きのあり方が具体的に示されました(19消安第15420号消費・安全局畜水産安全管理課長通知)。

ところで、米国でのメラミンを含む中国産原料を使用したペットフードを与えた犬や猫の中毒死、有害物質ジェチレングリコールが混入した中国製練り歯磨きの発覚等、外国製品の安全性問題が相次ぎ、動物用医薬品等についても、海外原料や製品を取り扱う業者及び規制当局双方において安全チェック体制を再認識し、強化する必要が生じ、20年度に動物用医薬品審査官を1名増員することになりました。

次に、平成16年度から着手し、17年度から本格的に(社)日本動物用医薬品協会と当所で検討してきた動物用ワクチンのシードロットシステムの導入について、20年3月に動物用生物学的製剤基準が一部改正されて本システムの体系が出来上がりました。その後、この改正基準の規定に基づく承認申請の具体的な取扱いが整備され、20年10月から当所でシードロット製剤の承認申請書の受付を開始しました。

また、19年8月に馬インフルエンザ(H3N8亜型。フロリダ亜系統)が国内で36年ぶりに発生し、一部の競馬や馬術競技の開催に影響を及ぼしました。幸いにも、感染馬は、これまでのワクチンの定期接種が功を奏して軽度の発症に留まり、また、的確な防疫措置により散發的な流行で終息し、大きな被害には至りませんでした。その後、今回の国内分離株を元に、ワクチン株の変更作業が進められてきました。

一方、19年度において高病原性鳥インフルエンザの国内発生は見られませんでした。海外ではその発生が広がり、人への感染・死亡例の報告も増加しています。このような状況の中で、19年11月から2年間の計画で「JICAインドネシア鳥インフルエンザに係るワクチン対策改善計画」が開始され、当所から長期専門家1名をインドネシア共和国に派遣するとともに、同国からの研修生を受け入れています。

さらに、都道府県の協力を得て実施しているJVARM(動物由来細菌の抗菌性物質耐性実態調査)は、19年度で4年間の第2クールが終了し、20年度から第3クール(2年間)に移行しました。

このように、動物医薬品検査所が担当する業務は、食の安全確保などの保健衛生の向上に必要な新たな動物薬事に関する課題への対応のために、品質検査以外の領域が拡大しています。その一方で、私たちは、限られた予算と人員の中で効率的に業務を推進し、国民の期待に応え、信頼を得ていかなければなりません。これからも皆様の忌憚のないご意見、ご指導とご協力を賜りますように、よろしくお願いいたします。

動物医薬品検査所長

牧 江 弘 孝



# 動物医薬品検査所年報

No.45

平成 19 年 度

目 次

## 学術研究報告編

### 総 説

獣医療分野における抗菌剤の使用と食用動物由来大腸菌の薬剤耐性との関連性に関する研究

原田和記 ..... 1

### 技術資料

ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の参照抗原及び参照血清の評価と更新

嶋崎洋子、堀内隆史、谷村千栄子、今川義孝、本田隆、中村成幸..... 12

動物用医薬品の休薬期間の計算手順

小池良治、水野安晴、小池好子..... 18

食用動物における動物用抗菌薬の使用状況の調査結果について

小池良治、浅井鉄夫、小澤真名緒、石川整..... 30

牛にイソプロチオラン製剤を飼料添加投与後の残留確認試験

小池（浜本）好子、白井 優、峯戸松勝秀、下山 晃、園部研一、飯塚智美..... 34

平成 18 及び 19 年度に収集したニューカッスル病ウイルスの性状調査

中村成幸、堀内隆史、嶋崎洋子、渡辺有美..... 41

### プロジェクト研究報告

家畜衛生分野における薬剤耐性に関する実態調査及び疫学的研究

浅井鉄夫、小池良治、小島明美、小澤真名緒、原田和記、鮫島俊哉、  
石川 整、高橋敏雄..... 45

### 他誌掲載論文の抄録

ラットの腎臓の組織構造における系統差 ..... 53

ポストカラム反応を用いた HPLC による鶏の組織中のグリカルピラミドの残留分析	53
ニッケルキレート生成を利用したグリカルピラミドの分析法	54
<i>Clostridium novyi</i> typeC のフラジェリン遺伝子及び 16S-23S rDNA スペーサー領域の塩基配列による系統学的位置付け	54
PCR 法による関節炎型豚丹毒罹患豚の関節液からの豚丹毒菌の迅速検出	55
我が国における食用動物由来 <i>Salmonella</i> Typhimurium の多剤耐性パターンの変動	55
豚丹毒生ワクチン由来を疑われた豚丹毒菌野外分離株の性状解析	56
α 溶血性連鎖球菌症および類結節症原因菌の薬剤耐性とその疫学 —各種動物由来株の α 溶血性連鎖球菌症原因菌の性状解析も含めて—	57
家畜での抗菌剤の使用と薬剤耐性カンピロバクターの分布との関係	57
日本の健康豚由来薬剤耐性大腸菌の分布に及ぼす多剤耐性の影響	58

## 業務概要編

### 平成 19 年度の業務概要

1 概況	61
2 品質等の確保業務の現状	61
3 承認審査等業務の現状	64
4 畜水産物の一層の安全性の確保と危機管理対策業務の現状	65

### 施設・予算に関する事項

1 施設	68
2 予算等	68

### 組織と業務等に関する事項

1 機構と職員数	69
2 職員と業務分担（平成 20 年 3 月 31 日現在）	70
3 定員	71
4 職員の異動	72
5 受賞者	73

### 企画連絡に関する事項

#### I 品質確保等業務の概要

1	平成 19 年度検定・検査関係告示等の制定、改正等	74
2	平成 19 年度標準製剤等の配布	80
3	平成 19 年度 VICH におけるガイドラインの作成状況等	81
4	平成 19 年度検定申請受付及び合格数量	84
5	平成 19 年度に新たに検定又は検査命令の対象となった医薬品	95
6	平成 19 年度命令検査受付件数及び検査成績	96
7	平成 19 年度動物用医薬品の収去検査結果	97
8	平成 19 年度動物用医薬品依頼試験検査結果	98
9	平成 19 年度調査研究発表等	99
10	平成 19 年度技術研修等（主なもの、視察を含む）	104

## II 承認審査等業務の概要

1	平成 19 年度動物用医薬品の製造販売承認一覧	106
2	平成 19 年度動物用医療機器の製造販売承認一覧	107
3	平成 19 年度登録原薬等一覧	108
4	平成 19 年度動物用医薬品の信頼性基準適合性調査実施状況	108
5	平成 19 年度 GMP 適合性実地調査への対応状況	109
6	平成 19 年度治験計画届出状況	109
7	平成 19 年度動物用医薬品の再審査実施状況	109
8	平成 19 年度に再審査期間が終了した動物用医薬品	111
9	平成 19 年度動物用医薬品の再評価業務について	112
10	平成 19 年度動物用医薬品等の承認相談受付件数	113
11	平成 19 年度動物用医薬品等の副作用報告	114
12	平成 19 年度薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会及び関連調査会の開催	114

## III 畜水産物の安全性確保と危機管理対策

1	平成 19 年度使用基準対応検査の実施状況	116
2	平成 19 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査	117
3	平成 19 年度備蓄用ワクチン等の検査実施状況	120
4	平成 19 年度動物用医薬品の使用に伴う事故防止・被害対応業務の実施状況	120

## 資料編

1	沿革	123
2	VICH（動物用医薬品の承認申請資料の調和に関する国際協力）について（その12）	124



学 術 研 究 報 告 編



[ 総 説 ]

獣医療分野における抗菌剤の使用と  
食用動物由来大腸菌の薬剤耐性との関連性に関する研究

原田和記

(平成21年1月30日受付、平成21年3月3日受理)

[ REVIEW ]

**Studies on association of the veterinary use of antimicrobials with antimicrobial resistance  
in *Escherichia coli* obtained from food-producing animals**

Kazuki HARADA

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

(Received: 30th January 2009; Accepted: 3th March 2009)

The use of veterinary antimicrobials may lead to the prevalence of antimicrobial resistance in animal-origin bacteria. The present study showed the contribution of the use of antimicrobials in the development and persistence of resistance in *Escherichia coli* isolates derived from food-producing animals. As the resistance rates in the *E. coli* clinical isolates collected from diseased cattle and pigs were higher than those collected from apparently healthy animals, it is likely that therapeutic uses of antimicrobials could greatly contribute to the development of resistance to a wide range of antimicrobials including chloramphenicol (CP). Our further research demonstrated that CP-resistant *E. coli* collected from diseased animals frequently harbored class 1 integron at a high rate, in which multiple-drug resistance genes were present. This suggests that CP-resistant *E. coli* could have been co-selected by the previous use of antimicrobials other than CP. Furthermore, a nation-wide monitoring of commensal *E. coli* in healthy pigs was carried out and the data was epidemiologically analyzed. The result showed that the rate of isolates with resistance to multiple drugs including tetracycline (TC) was remarkably high in a specific geographic region and that the TC-exposed isolates exhibited higher rates of resistance not only to TC but also to other antimicrobials compared to the non-antimicrobial-exposed isolates. Therefore, it is suggested that both the biased distribution of the multi-drug-resistant isolates and the co-selection which occurred by the use of TC could be factors which caused such regional differences in the antimicrobial resistance of *E. coli* isolates derived from pigs. These findings will prove useful for risk analyses of antimicrobial-resistant bacteria.

獣医療における抗菌薬の使用は、家畜由来細菌に薬剤耐性を発現させるリスクを有する。本研究では、抗菌薬の使用が家畜由来大腸菌の薬剤耐性の発現や維持に及ぼす影響について考察する。病畜由来大腸菌の薬剤耐性率は健康畜に比べて高いことから、病畜に対する抗菌剤治療は、クロラムフェニコールを含む広範囲な薬剤に対する耐性発現に関与していると考えられた。さらに、病畜由来クロラムフェニコール (CP) 耐性大腸菌の性状を調査

した結果、CP 耐性大腸菌は高率にインテグロンを保有し、インテグロン中に他薬剤の耐性遺伝子を有していたことから、他薬剤の使用により共選択されていることが示唆された。また、全国から収集された健康豚由来大腸菌の調査の結果、一部の地域でテトラサイクリン (TC) を含む多剤耐性菌の分離率が高い傾向が認められ、一方で TC 系剤暴露群は TC のみならず他薬剤に対しても高い耐性率を示した。従って、多剤耐性菌の分布の偏りと TC 系剤使用による共選択は、豚由来大腸菌の複数薬剤に対する耐性の地域差の要因の一つであることが示唆された。これらの知見は、薬剤耐性菌のリスク分析において役立つと考えられる。

## 結 言

畜産分野において抗菌性物質は、安全な畜産物を安定的に生産するため使用されている。使用目的に基づき、細菌感染症の治療を主目的とする医薬品と成長促進を主目的とする飼料添加物に大別されている (Aarestrup 1999; Schwarz ら 2001; 田村 2003)。しかし、畜産分野における抗菌性物質の使用は、食用動物における薬剤耐性菌の出現および増加に関与している。特に、病原菌における薬剤耐性の発現は、治療に使用される動物用抗菌薬の有効性の低下につながるため、家畜衛生上の問題となる (Aarestrup 1999)。また、1969 年のスワンレポート以降、薬剤耐性を獲得した食中毒菌などが食品を介して人に伝播し、医療分野の抗菌薬治療に影響を及ぼす可能性について議論され続けている (Freeman 1970; McDermott ら 2002; Mølbak 2004)。このように、家畜衛生及び公衆衛生の観点から、食用動物における薬剤耐性菌の発現リスクの低減に向けた取り組みが求められている。

近年の薬剤耐性菌に関する国際的な取り組みとして、国際獣疫事務局 (OIE) において、薬剤耐性菌のリスク管理に係る各種ガイドラインが作成されている (OIE 2003)。また、OIE、国際連合食糧農業機関 (FAO) 及び世界保健機関 (WHO) の合同による人以外の抗菌性物質の使用に関する専門家会合が 2003 年及び 2004 年に開催されている (WHO 2004 a&b)。この会合での議論を踏まえて、人医療及び獣医療における極めて重要な抗菌性物質のリストが WHO 及び OIE のそれぞれの機関で作成されている。このような中、EU では 2006 年に成長促進目的の抗菌性物質は抗コクシジウム剤を除いて全面的に中止された

(Aarestrup 2001)。また、アメリカでは、鶏肉の摂取に起因する人のフルオロキノロン耐性カンピロバクター感染症が増加しているとして、2005 年に鳥類へのフルオロキノロン剤の使用を中止している (Nelson ら 2007)。このように動物用抗菌薬のリスク評価及び家畜に分布する薬剤耐性菌のリスク管理は、国際的にも重要課題とされている。

OIE などの国際機関による勧告等を受けて、畜産分野における薬剤耐性菌のモニタリングシステムが各国で確立されている。わが国では、食用動物における薬剤耐性菌の分布及び抗菌性物質の使用状況をモニターすることを目的として、Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) が 1999 年に確立された (Tamura 2003)。現在、JVARM は、病畜から分離された各種病原細菌並びに健康畜から収集された食中毒菌及び指標細菌を対象としている。特に大腸菌は、家畜の腸内細菌叢として普遍的に存在しているため、抗菌薬使用による選択圧を評価する指標として JVARM を含む世界各国のモニタリングの対象細菌とされている。一方で、志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) や腸管毒素原性大腸菌 (ETEC) などは、家畜に対して下痢を主徴とする大腸菌症を引き起こす病原性大腸菌である (Gyles 1992)。当該疾病はわが国でも発生頻度の高い疾病であるため、その抗菌薬治療の一助とするために、病原性大腸菌の薬剤感受性についても JVARM で調査されている。

抗菌性物質の使用による選択圧は、薬剤耐性菌の発生や選択に対する主要な要因であると一般に知られている。しかし、実際には特定の薬剤耐性機構の関与により、抗菌性物質の使用と薬剤耐性菌の発生・選択

との関係は複雑化している。特に抗菌薬の使用は、その使用された抗菌薬に対する耐性と同時に、それ以外の抗菌薬に対する耐性を誘導する可能性がある (Schwarz ら 2001; Catry ら 2003)。このうち、構造や作用機序が類似した薬剤に対する耐性は交差耐性と定義され、例として、広範囲のテトラサイクリン系薬剤に対する耐性をコードする *tet* 遺伝子などの耐性因子やマクロライド系薬剤に対して共通に耐性を示す 23S rRNA 遺伝子の変異などが挙げられる (Fluit ら 2001)。一方で、構造的に異なる複数薬剤に対する耐性を示す共耐性の存在が知られている。共耐性は、プラスミドやトランスポゾンなどの単一の可動性遺伝子群上に複数の異なる耐性因子が集積されることにより発現する多剤耐性機構と位置づけられ、これにより使用された薬剤とは全く異なる系統の薬剤耐性が共選択される可能性がある (Schwarz ら 2001; Catry ら 2003)。このことから、抗菌薬の使用又は使用中止が薬剤耐性菌の分布に及ぼす影響を評価する上で、共耐性は重要な関連因子となりうる。これらの耐性機構については分子レベルで多くの調査が実施されているが、抗菌薬使用の現場である農場レベルでの影響に関する知見は少ない。

この背景から、本研究は、食用動物における薬剤耐性の発現や維持に対する交差耐性及び共耐性の実際の関与を明らかにすることを目的に実施した。まず、細菌感染症に対する抗菌薬治療が薬剤耐性菌の分布に与える影響を調べるために、病畜由来の大腸菌の薬剤感受性をそれらの病原因子と共に調査し、健康畜由来の大腸菌の薬剤感受性と比較検討した。次に、食用動物に対するクロラムフェニコール (CP) の使用が中止されているにも関わらず病畜由来の大腸菌が高率に CP 耐性を示したことから、共耐性と CP 耐性大腸菌の維持との関連性について調査した。加えて、抗菌剤の高頻度の使用による共選択の影響を調査するために、畜産分野で最も使用量の多いテトラサイクリン系薬剤の使用が豚由来大腸菌の複数種の薬剤に対する耐性の分布に与える影響を調査した。

## 1 国内における病畜由来大腸菌の抗菌薬感受性

大腸菌症は畜産分野において発生頻度の高い疾病の一つであり、その経済的被害は大きい。そのため、わが国において大腸菌症を適応症とする動物用抗菌薬が数多く承認されている。今回、大腸菌症の治療を目的とした抗菌薬使用による選択圧の程度を調べることを目的として、病畜由来大腸菌の薬剤感受性を調査した。

供試菌株は、平成 13～15 年度に全国の家畜保健衛生所などで病性鑑定により大腸菌症と診断された病畜の病変部位より分離された大腸菌 (牛 57 株、豚 118 株) とした。薬剤感受性試験は、アンピシリン (ABPC)、セファゾリン (CEZ)、ジヒドロストレプトマイシン (DSM)、カナマイシン (KM)、ゲンタマイシン (GM)、コリスチン (CL)、クロラムフェニコール (CP)、オキシテトラサイクリン (OTC)、ピコザマイシン (BCM)、ナリジクス酸 (NA)、エンロフロキサシン (ERFX)、トリメトプリム (TMP) の計 12 薬剤について、臨床検査標準委員会 (CLSI) の標準法 (NCCLS 2002) に準拠した寒天平板希釈法により実施した。

結果として、OTC に対する耐性率が最も高く (78.3%)、続いて DSM (70.3%)、ABPC (49.1%) の順に高い耐性率を示した (Table 1)。これらと同系統のテトラサイクリン系、アミノグリコシド系およびペニシリン系薬剤は、いずれも古くから細菌性感染症の第一次選択薬として使用されており、現在もなお使用量が多い薬剤である (田村 2003)。今回の結果から、病畜由来大腸菌においては第一次選択薬の使用による交差耐性が発現していることが示唆された。

また、Kijima ら (2003) の報告による健康畜由来株の薬剤耐性率と比較したところ、調査した 12 薬剤のうち牛由来株では BCM を除く 11 薬剤で、豚由来株では全ての薬剤に対する耐性率が、病畜由来株で有意に高かった (Table 1)。従って、病畜に対する抗菌薬治療による選択圧は、CP などの家畜の治療に通常使用されない薬剤を含む広範囲の薬剤に対する耐性率を上昇させていることが示唆された。

**Table 1** The MIC distribution of antimicrobial agents for *E. coli* from sick cattle and pigs

Antimicrobial agents	MIC (mg/L)											Breakpoint (mg/L)			No. of resistant isolates (%)			
	<0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	>512	Total (n=175)	Cattle (n=57)	Pigs (n=118)
ABPC	1				3	69	13	3			3	1	2	27	53	86 (49.1)	34 (58.6)**	52 (44.1)**
CEZ					65	52	31	12	1	7		2	5			14 (8.0)	9 (15.5)**	5 (4.2)**
DSM					10	26	6	5	5	9	18	28	31	16	21	123 (70.3)	44 (75.8)**	79 (66.9)**
KM				1	25	68	19	4	1	1		3	8	8	37	56 (32.0)	22 (37.9)**	34 (28.8)**
GM	1	14	88	44	2	2	2	2	1	8	7	4	2		22 (12.6)	5 (8.6)**	17 (14.4)**	
CL					22	49	55	5	25	18	1					49 (28.0)	7 (12.1)**	42 (35.6)**
CP																71 (40.6)	20 (35.1)**	51 (43.2)**
OTC					1	1	29	6	1		1	15	100	17	4	137 (78.3)	42 (72.4)**	95 (80.5)**
BCM								4	69	88	4	1	7	2		10 (5.3)	1 (1.7)**	9 (7.6)**
NA					4	42	53	5	7	6	5	11	11	3	28	58 (33.1)	17 (29.3)**	41 (34.7)**
ERFX	112	9	15	8	4	7	6	8	4	2					20 (11.4)	6 (10.3)**	14 (11.9)**	
TMP	1	1	16	40	35	4	5	2	2					69	69 (39.4)	18 (31.6)**	51 (43.2)**	

<sup>a)</sup> The value was a CLSI breakpoint.

<sup>b)</sup> The value was set as the midpoint between the peaks of each MIC distribution.

\*\*\* There were significant differences between resistance rates of isolates from sick animals and *E. coli* isolates from apparently healthy animals reported by Kijima-Tanaka et al. (2003)

(<sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>:  $P < 0.01$ ).

また、牛由来株と豚由来株の耐性率を比較すると、CLに対する耐性率は豚由来株で有意に高く（牛；12.1%、豚；35.6%）、CEZに対する耐性率は牛由来株で有意に高かった（牛；15.5%、豚；4.2%）。わが国では、CLは牛に比べ豚での使用量が多く（社団法人日本動物用医薬品協会 2003）、また、現在 CEZ は牛のみに承認されていることから、両畜種間の CL および CEZ の耐性率の違いは、それぞれの畜種における薬剤の使用状況の違いに起因していることが示唆された。

さらに、PCR により各種の病原性遺伝子（*stx1*、*stx2*、*stx2e*、*hlyA*、*eaeA*）の保有状況を調査した結果、豚由来株 118 株中 61 株が *stx2e* を主に保有する STEC であり、non-STEC（57 株）に比べて、CL と ERFX に対する耐性率が高かった。一方で、牛由来株 57 株中 18 株が *stx1* を主に保有する STEC であり、牛由来 STEC には、*hlyA*（11 株）、*eaeA*（13 株）を保有する株が含まれていたが、これらの病原性因子と薬剤耐性の分布との関連は認められなかった（Harada ら 2005）。一般に、豚では牛と異なり、STEC 感染による疾病（浮腫病）と non-STEC 感染による疾病（下痢）では、臨床症状が大きく異なることが知られている（中澤 1999）。本結果は、豚の大腸菌性下痢に比べて、浮腫病の治療に CL や ERFX がより高頻度で使用されていることを反映しているかもしれない。

以上のことから、大腸菌症の治療を目的とした抗菌薬使用による選択圧は、交差耐性などの発現を介して、農場に分布する薬剤耐性菌の選択に大きく関与していることが明らかとなった。また、由来動物や病原性因子は、その選択圧の違いを生じさせる要因であると考えられる。

## 2 病畜由来大腸菌のクロラムフェニコール耐性の維持における共耐性の関与

CP は広域なスペクトルを有することから、動物用医薬品として畜産分野で広く使

用されていた。その後、CP は人に対して再生不良性貧血などの副作用を引き起こすことが明らかとなり（Yunis 1989）、わが国では 1998 年に食用動物に対する使用が中止されている。しかしながら、近年の調査により病畜由来大腸菌では健康畜由来大腸菌に比べ、高い耐性率が認められた（Harada ら 2005）。そこで、共耐性や交差耐性の関与により、CP 以外の薬剤の使用が CP 耐性大腸菌の発現および維持に及ぼす影響について調査した。

既報（Harada ら 2005）で供試された病牛および病豚由来大腸菌 175 株（CP 耐性 71 株および感受性 104 株）を調査対象とした。供試株に対して、CLSI 標準法に準拠した寒天平板希釈法によりフェニコール類（フロルフエニコール（FFC）およびチアンフェニコール（TP））に対する感受性を調査した。その結果、FFC または TP に耐性を示した株はいずれも CP に交差耐性を示したことから、FFC や TP の使用により CP 耐性大腸菌が選択されている可能性が示唆された。さらに、FFC および TP の合計使用量は牛（約 0.9t）に比べ豚（約 11.2t）で多いこと（社団法人 日本動物用医薬品協会 2003）、また、CP 使用中止後の健康畜由来大腸菌（指標大腸菌）の CP 耐性率の減少程度が、豚（27.1%→22.3%）では牛（16.6%→3.1%）に比べて小さいことから（石丸ら 1996；Kijima ら 2003）、CP 耐性の選択に対する交差耐性の関与は、牛に比べて豚で大きいことが示唆された（Harada ら 2006）。

また、PCR により数種類の CP 耐性遺伝子（*cat1*、*cat2*、*cmlA*、*flo*）を検出したところ、牛由来 CP 耐性株では *cat1*（90.0%）、豚由来株では *cat1*（54.9%）と *cmlA*（39.2%）が高率に認められた（Table 2）。また、これら CP 耐性遺伝子保有株は非保有株に比べ、牛由来株では ABPC、DSM、OTC および TMP に対して、豚由来株では DSM および TMP に有意に高い耐性率を示した（Table 3）。

**Table 2.** Prevalence of the *cat1*, *cat2*, *cmlA*, and *flo* genes in CP-resistant and CP-susceptible *E. coli* isolates from sick cattle and pigs in Japan.

CP resistance gene	CP-resistant strains (n = 71)			CP-susceptible strains (n=104)		
	Cattle	Pigs	Total	Cattle	Pigs	Total
<i>cat1</i>	16	24	40	1	2	3
<i>cmlA</i>	1	15	16	0	0	0
<i>cat1</i> and <i>cmlA</i>	1	2	3	0	0	0
<i>cat1</i> , <i>cat2</i> , and <i>cmlA</i>	0	2	2	0	0	0
<i>cat1</i> and <i>flo</i>	1	0	1	0	0	0
<i>cat2</i> and <i>cmlA</i>	0	1	1	0	0	0
<i>cat2</i> and <i>flo</i>	0	1	1	0	0	0
<i>flo</i>	1	0	1	0	0	0
None	0	6	6	36	65	101
Total	20	51	71	37	67	104

**Table 3.** Rates of resistance (percentages) to ampicillin, dihydrostreptomycin, oxytetracycline, and trimethoprim in *E. coli* strains with and without CP resistance genes.

Antimicrobial agents	Bovine strains (n=57) with;		Porcine strains with (n=118) with;		
	<i>cat1</i> (n=19)*	None (n=36)	<i>cat1</i> (n=30)*	<i>cmlA</i> (n=20)*	None (n=71)
ABPC	89.5 <sup>a)</sup>	41.7 <sup>b)</sup>	50	45	40.8
DSM	100 <sup>a)</sup>	63.9 <sup>b)</sup>	76.7 <sup>c)</sup>	95.0 <sup>a)</sup>	54.9 <sup>b),d)</sup>
OTC	94.7 <sup>c)</sup>	61.1 <sup>d)</sup>	93.3	85	74.6
TMP	68.4 <sup>a)</sup>	13.9 <sup>b)</sup>	56.7 <sup>c)</sup>	70.0 <sup>a)</sup>	29.6 <sup>b),d)</sup>

さらに、クラス1インテグロンの保有状況を調べたところ、CP耐性遺伝子保有株(75.0%)は非保有株(23.4%)よりも高率に保有していることが明らかとなった。また、PCR-mappingにより、大部分のクラス1インテグロン内にストレプトマイシン系薬剤もしくはメトプリム系薬剤または双方の薬剤に対する耐性遺伝子が検出された(Table 4および5)。

このことから、ストレプトマイシン系またはメトプリム系薬剤の使用、牛ではさらにペニシリン系またはテトラサイクリン系薬剤の使用による選択圧がCP耐性大腸菌を共選択していることが示唆された。従って、牛および豚におけるCP使用中止後のCP耐性の維持には、同系統の薬剤の使用による交差耐性に加え、インテグロンなどによる共耐性が関与していると考えられる。

### 3 わが国の健康豚由来薬剤耐性大腸菌の分布に対する多剤耐性の関与

特定の薬剤の高頻度使用は、交差耐性のみならず共耐性の発現にも重大な影響を与えることが危惧される。テトラサイクリン系薬剤は、畜産分野に使用される抗菌剤の中で最も使用量が多い(田村 2003)。それに対応して、OTC耐性大腸菌が高率に食用動物に分布していることがこれまでの調査により明らかとされている(石丸ら 1996; Kijimaら 2003)。そこで、テトラサイクリン系抗菌剤の使用が他の薬剤に対する耐性分布に及ぼす影響について、健康豚由来大腸菌における薬剤耐性率の地域差を例にとり調査した。

**Table 4. Prevalence of the integrons in 21 bovine *E. coli* strains harboring CP resistance genes**

CP resistance genes	Variable region (kb)	Gene cassette <sup>a)</sup>	Resistance pattern
<i>catI</i> (17)	1.0 (4)	<i>aadA1</i> (2)	ABPC-DSM-OTC (2)
		<i>aadA2</i> (2)	ABPC-DSM-OTC-TMP (2)
	1.6 (4)	<i>dhfrI</i> and <i>aadA1</i> (3)	ABPC-DSM-OTC-TMP (3)
		<i>dhfrXVII</i> and <i>aadA2</i> (1)	DSM-OTC-TMP (1)
	1.9 (4)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (4)	ABPC-DSM-OTC-TMP (4)
	2.4 (1)	<i>dhfrI</i> and <i>catI</i> (1)	DSM-OTC-TMP (1)
	1.6 and 1.9 (1)	<i>dhfrI</i> , <i>aadA1</i> , <i>dhfrXII</i> , and <i>aadA2</i> (1)	ABPC-DSM-OTC-TMP (1)
	None (3)	Not applicable (3)	ABPC-DSM (1)
ABPC-DSM-OTC (2)			
<i>cmlA</i> (1)	3.0 (1)	<i>dhfrI</i> , <i>aadA1</i> , and <i>cmlA</i> (1)	ABPC-DSM-OTC-TMP (1)
<i>catI</i> and <i>cmlA</i> (1)	None (1)	Not applicable (1)	ABPC-DSM-OTC-TMP (1)
<i>catI</i> and <i>flo</i> (1)	1.0 (1)	<i>aadA1</i> (1)	ABPC-DSM-OTC (1)
<i>flo</i> (1)	1.0 (1)	<i>aadA1</i> (1)	ABPC-DSM-OTC (1)

\* Values in parentheses are number of *E. coli* strains.

<sup>a)</sup>The *aadA1* and *aadA2* genes are streptomycin resistance genes, whereas *dhfrI*, *dhfrXII*, and *dhfrXVII* are trimethoprim resistance genes.

調査対象は、平成 13 年～ 16 年度に全国の健康豚から分離された指標大腸菌 545 株とした。薬剤感受性試験は、CLSI 標準法に準拠した寒天平板希釈法により、ABPC、KM、OTC、TMP および NA の 5 薬剤に対して実施した。

供試株全体の薬剤耐性率を分離地域により、北海道・東北地域、関東・甲信越地域、東海・北陸地域、近畿地域、中国四国地域及び九州地域ごとに分類、算出し、Ryan (1960) の方法により地域間の多重比較を行った。その結果、関東・甲信越地域で分離された株の KM、OTC 及び TMP に対する耐性率は、他の数地域で分離された株よりも有意に高かった (Fig. 1)。また、当該地域で分離された OTC 耐性株における KM および TMP に対する耐性率も同様に他地域より有意に高かった (Harada ら 2007)。

また、JVARM では、農場から糞便試料採取時に、当該農場における過去 6 ヶ月間の動物用抗菌薬の使用状況について聴取している。そこで当該聴取結果を基に、供試株をテトラサイクリン系薬剤暴露群と抗菌剤非暴露群に分類し、OTC、KM 及び TMP に対する耐性率をそれぞれの群で求め、Epi Info を用いてテトラサイクリン系薬剤暴露による相対リスクを算出した。その結果、

抗菌剤非暴露群に比べて、テトラサイクリン系薬剤暴露群では、交差する OTC のみならず KM や TMP に対しても有意に高い耐性率及び相対リスクを示したことから (Table 6)、テトラサイクリン系薬剤の使用により KM 耐性及び TMP 耐性が共選択されていることが示唆された。

一方で、テトラサイクリン系薬剤暴露による OTC 耐性の相対リスクは、交差耐性であるにも関わらず KM 耐性及び TMP 耐性に比べて低かった。また、以前の調査により、健康豚由来大腸菌の OTC 耐性率は、我が国のテトラサイクリン系薬剤の総使用量との相関性から推定される耐性率よりも低いことが示されている (Asai ら 2005)。これらの所見は、OTC 耐性大腸菌が飽和に近い比率で豚に常在しており、テトラサイクリン系薬剤の選択圧下であってもその耐性率が比較的上昇しにくい環境にあることを示唆しているかもしれない。

結果として、OTC 耐性を示す多剤耐性菌の地域的な偏分布、加えてテトラサイクリン系薬剤使用による KM 耐性及び TMP 耐性の共選択が、豚由来大腸菌の複数の薬剤に対する耐性率の地域差の一因になっていると考えられる。

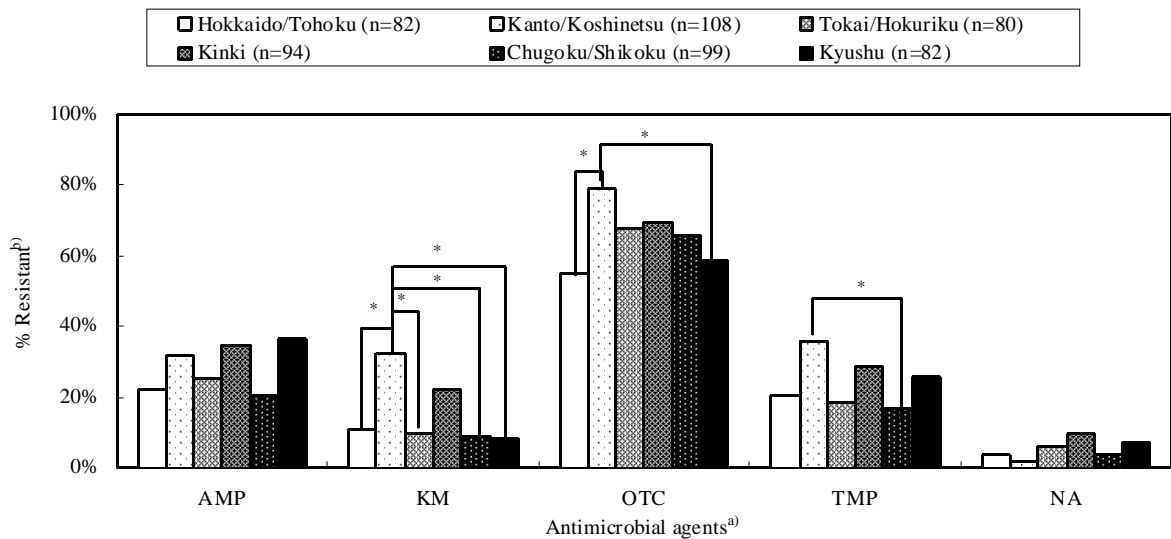
**Table 5.** Prevalence of the integrons in 47 porcine *E. coli* strains harbored CP resistance genes.

CP resistance genes	Variable region (kb)	Gene cassette <sup>a)</sup>	Resistance pattern
<i>cat1</i> (26)	1.0 (9)	<i>aadA1</i> (9)	DSM (1)
			OTC (1)
			DSM-OTC (1)
			DSM-OTC-TMP (2)
			ABPC -DSM-OTC (1)
			ABPC -TMP (1)
			ABPC -DSM-OTC-TMP (2)
			ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
			ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
	1.6 (3)	<i>dhfrI</i> and <i>aadA1</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
			<i>dhfrVII</i> and <i>aadA1</i> (1)
			ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
	1.9 (4)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (4)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
OTC-TMP (1)			
DSM-OTC-TMP (1)			
1.0 and 1.6 (2)	<i>aadA1</i> , <i>dhfrXVII</i> , and <i>aadA1</i> (2)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)	
		DSM-OTC-TMP (2)	
None (8)	Not applicable (8)	OTC (3)	
		DSM-OTC (1)	
		ABPC -DSM-OTC (3)	
		ABPC -DSM-OTC-TMP (1)	
<i>cmlA</i> (15)	0.5 (2)	No resistance gene (2)	ABPC -DSM (1)
			DSM-OTC (1)
	1.0 (3)	<i>aadA1</i> (2)	DSM-OTC-TMP (1)
			ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
	1.6 (1)	<i>dhfrXII</i> (1)	DSM-OTC-TMP (1)
			ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
	1.9 (6)	<i>dhfrI</i> and <i>aadA1</i> (1)	DSM-TMP (1)
			DSM-OTC-TMP (4)
			ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
	None (3)	Not applicable (3)	ABPC -DSM (1)
DSM-OTC (1)			
ABPC -DSM-OTC-TMP (1)			
<i>cat1</i> and <i>cmlA</i> (2)	None (2)	Not applicable (2)	OTC (1)
			DSM-OTC (1)
<i>cat1</i> , <i>cat2</i> , and <i>cmlA</i> (2)	1.9 (2)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (2)	ABPC -DSM-OTC-TMP (2)
<i>cat2</i> and <i>cmlA</i> (1)	1.9 (1)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
<i>cat2</i> and <i>flo</i> (1)	1.9 (1)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)

\* Values in parentheses are number of *E. coli* strains.

<sup>a)</sup> The *aadA1* and *aadA2* genes are streptomycin resistance genes, whereas *dhfrI*, *dhfrVII*, *dhfrXII*, and *dhfrXVII* are trimethoprim resistance genes.

Fig. 1. Resistance rates in porcine *E. coli* isolates by districts.



a) Ampicillin (AMP), kanamycin (KM), oxytetracycline (OTC), trimethoprim (TMP), and nalidixic acid (NA).

b) Based on CLSI susceptibility breakpoints.

\*  $P < 0.05$  was found by multiple-comparison using Ryan's method.

Table 6. Comparing resistance rates between tetracycline-exposed group and non-antimicrobial-exposed group.

Antimicrobial agents	Tetracycline-exposed group (n=66)	Non-antimicrobial-exposed group (n=356)	Relative risk	95% CI	P value <sup>b)</sup>
Oxytetracycline	55 (83.3%)	215 (60.4%)	1.38	1.20 to 1.58	0.0004**
Kanamycin	16 (24.2%)	51 (14.3%)	1.69	1.03 to 2.78	0.043*
Trimethoprim	23 (34.8%)	77 (21.6%)	1.61	1.10 to 2.37	0.020*

\*\* P values were found by chi-square test (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ).

### まとめ

従来から、動物用抗菌薬の使用による選択圧は、薬剤耐性菌の発現および分布に影響を及ぼす重要な要素といわれている。しかしながら、その現実的な影響については未だ不明な点が多い。本研究では、抗菌薬の使用が交差耐性や共耐性を介して薬剤耐性菌の分布に与える実際の影響を予測することを目的として、農場から分離された野外株を用いて各種調査を行った。

病畜より分離された大腸菌は、細菌感染症の第一次選択薬として高頻度に使用されている抗菌剤に対する耐性を高率に有することが明らかとなった。本結果は、抗菌剤の各系統について、総使用量に比例して耐性率の増大が認められるという調査結果 (Asai ら 2005) を支持しているといえる。

一方で、他の広範な薬剤に対しても比較的高率に耐性が認められた。特に CP については現在使用されていないことから、他薬剤の使用による影響を受けているものと考えられた。

次に、病畜由来の CP 耐性大腸菌の性状を調査したところ、インテグロンを高率に保有しており、他の主要な薬剤に対する共耐性を発現していることが示唆された。従って、CP が使用中止されているにも関わらず、CP 耐性大腸菌は他薬剤の使用によって共選択されていると考えられる。このような CP 耐性菌の維持に対する共耐性の関与については、他国の調査によっても報告されている (Bischoff ら 2002)。従って、共耐性は、交差耐性を誘導する薬剤の選択圧がない中での耐性菌の発現・維持に重要な役割を担っていると言える。

一方で、薬剤使用側の観点からみた場合、テトラサイクリン系薬剤のように高頻度で使用される薬剤は、薬剤耐性菌の分布に大きな影響を与えると考えられる。健康豚由来大腸菌では、テトラサイクリン耐性を示す多剤耐性菌が高率に分布しており、その結果として、テトラサイクリン系薬剤の使用は複数の薬剤に対する耐性の選択に有意に関与していた。今回の結果及びテトラサイクリン系薬剤の使用量を考慮すると、当該薬剤による共選択は、薬剤耐性菌の分布に重大な影響を与えていることが推察される。さらに、その後の調査により、抗菌剤使用による交差耐性や共耐性の発現状況は、使用される薬剤の系統ごとに異なっていることが明らかとされている (Harada ら 2008)。

本研究は、抗菌剤使用による選択圧が耐性菌の発現・分布の主因と考え、その影響を推測するために実施した。その結果は、農場における抗菌剤使用が、交差耐性及び共耐性を介して、薬剤耐性菌の選択や発現に及ぼす影響を推察するのに役立ち、薬剤耐性菌のリスク分析を行う上で十分に考慮されるべきであろう重要な知見と考えられる。

一方で、海外の調査では、選択圧のない状況下においても耐性菌の定着性 (fitness) により耐性菌が発現・維持されている可能性 (Enne ら 2005 ; Levin ら 2000) や、飼育環境や宿主の年齢 (Langlois ら 1988 ; Mathew ら 1999) が耐性菌分布に影響を及ぼすことなどが報告されている。薬剤耐性菌のリスク分析は、実態に近いデータに基づいて実施されなければならない。今後、国内においても、交差耐性や共耐性を含めた耐性菌分布に影響を及ぼす因子についてあらゆる角度からの解析が更に実施されることが望まれる。

### 引用文献

- Aarestrup, F.M. (1999) Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. *International Journal of Antimicrobial Agents* 12, 279-285.
- Aarestrup, F.M., Seyfarth, A.M., Emborg, H.D., Pedersen, K., Hendriksen, R.S. & Bager, F. (2001) Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 45, 2054-2059.
- Asai, T., Kojima, A., Harada, K., Ishihara, K., Takahashi, T. & Tamura, Y. (2005) Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 58, 369-372.
- Bischoff, K.M., White, D.G., McDermott, P.F., Zhao, S., Gaines, S., Maurer, J.J. & Nisbet, D.J. (2002) Characterization of chloramphenicol resistance in beta-hemolytic *Escherichia coli* associated with diarrhea in neonatal swine. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 389-394.
- Catry, B., Laevens, H., Devriese, L.A., Opsomer, G. & De Kruif, A. (2003) Antimicrobial resistance in livestock. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy* 26, 81-93.
- Enne, V.I., Delson, A.A., Davis, G.R., Hayward, S.L., Roe, J.M. & Bennett, P.M. (2005) Assessment of the fitness impacts on *Escherichia coli* of acquisition of antibiotic resistance genes encoded by different types of genetic element. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56, 544-551.
- Fluit, A.C., Visser, M.R. & Schmitz, F.J. (2001) Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 14, 836-871.
- Freeman, A. (1970) The Swann report. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 157, 13-16.
- Gyles, C.L. (1992) *Escherichia coli* cytotoxins and enterotoxins. *Canadian Journal of Microbiology* 38, 734-746.
- Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Oda, C., Ishihara, K. & Takahashi, T. (2005) Antimicrobial susceptibility of pathogenic *E. coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science* 67, 999-1002.
- Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Ishihara, K. & Takahashi, T. (2006) Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. *American Journal of Veterinary Research* 67, 230-235.

- Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Sameshima, T. & Takahashi, T. (2007) Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. *Microbiology and Immunology* 51, 493-499.
- Harada, K., Asai, T., Ozawa, M., Kojima, A. & Takahashi, T. (2008) Farm-level impact of therapeutic antimicrobial use on antimicrobial-resistant populations of *Escherichia coli* isolates from pigs. *Microbial Drug Resistance* 14, 239-244.
- 石丸雅敏、遠藤裕子、吉村治郎 (1996) 1992～1994年に家畜家禽から分離された大腸菌、サルモネラ及び黄色ブドウ球菌の各種抗菌剤に対する薬剤耐性. 動物医薬品検査所年報 33, 1-20.
- Kijima-Tanaka, M., Ishihara, K., Morioka, A., Kojima, A., Ohzono, T., Ogikubo, K., Takahashi, T. & Tamura, Y. (2003) A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51, 447-451.
- Langlois, B.E., Dawson, K.A., Leak, I. & Aaron, D.K. (1988) Effect of age and housing location on antibiotic resistance of fecal coliforms from pigs in a non-antibiotic-exposed herd. *Applied and Environmental Microbiology*, 54, 1341-1344.
- Levin, B.R., Perrot, V. & Walker, N. (2000) Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. *Genetics* 154, 985-997.
- Mathew, A.G., Saxton, A.M., Upchurch, W.G. & Chattin, S.E. (1999) Multiple antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* isolates from swine farms. *Applied and Environmental Microbiology*, 65, 2770-2772.
- McDermott, P.F., Zhao, S., Wagner, D.D., Simjee, S., Walker, R.D. & White, D.G. (2002) The food safety perspective of antibiotic resistance. *Animal Biotechnology* 13, 71-84.
- Mølbak, K. (2004) Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans - The Public Health Consequences. *Journal of Veterinary Medicine B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health* 51, 364-369.
- 中澤宗生 (1999) 大腸菌症. 柏崎守、小久栄栄一、山本孝史、久保正法、清水実嗣、古谷修共編 : 豚病学. pp.328-335. 近代出版. 東京.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (2002) Performance standards for antimicrobials disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; Approved standard-second edition. M31-A2 vol.22, No. 6.
- Nelson, J.M., Chiller, T.M., Powers, J.H. & Angulo, F.J. (2007) Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* species and the withdrawal of fluoroquinolones from use in poultry: a public health success story. *Clinical Infectious Diseases* 44, 977-980.
- OIE (World Organisation for Animal Health) (2003) OIE guidelines on antimicrobial resistance: reports prepared by the OIE Ad hoc group of experts on antimicrobial resistance. *Revue Scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 20, 797-870.
- Ryan, T.A. (1960) Significance tests for multiple comparison of proportions, variances, and other statistics. *Psychological Bulletin* 57, 318-328.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C. & Walsh, T.R. (2001) Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents* 17, 431-437.
- 社団法人 日本動物用医薬品協会 (2003) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 東京.
- Tamura, Y. (2003) The Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring system (JVARM). In *OIE international standards on antimicrobial resistance*. pp. 206-210. Paris, France.
- 田村豊 (2003) 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策-特に臨床獣医師の果たす役割について. 日本獣医師会雑誌 56, 685-691.
- World Health Organization (2004a) Joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: management options. Geneva, 1-5, December 2003.
- World Health Organization (2004b) Second joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: management options. 15-18 March 2004 Oslo, Norway.
- Yunis, A.A. (1989) Chloramphenicol toxicity: 25 years of research. *The American Journal of Medicine* 87, 44N-48N

〔技術資料〕

## ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の参照抗原及び参照血清の評価と更新

嶋崎洋子、堀内隆史<sup>1</sup>、谷村千栄子、今川義孝<sup>2</sup>、本田隆<sup>2</sup>、中村成幸

(平成21年1月30日受付、平成21年3月3日受理)

〔 TECHNICAL REPORT 〕

EVALUATION AND RENEWAL OF REFERENCE ANTIGEN AND REFERENCE SERUM  
FOR HEMAGGLUTININ IN THE DIAGNOSIS OF THE NEWCASTLE DISEASE.Yohko SHIMAZAKI, Takashi HORIUCHI<sup>1</sup>, Chieko TANIMURA,  
Yoshitaka IMAGAWA<sup>2</sup>, Takashi HONDA<sup>2</sup>, Shigeyuki NAKAMURA*National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, 1-15-1  
Tokura, Kokubunji-shi, Tokyo 185-8511, Japan*

(Received: 30th January 2009; Accepted: 3th March 2009)

We evaluated candidate products of reference antigen and reference positive serum for hemagglutinin in the diagnosis of Newcastle disease Hemagglutinin by potency test and specificity tests following the guideline for testing veterinary biological products. The tests were carried out by the macro-method using an agglutination tray (80-well) and by the micro-method using a 96-well microplate. The tests revealed that the hemagglutinin titer of the candidate reference antigen was 640, and the antibody titer of the three reference positive sera candidates were 20, 80 and 160 to 320 respectively. The results of both the micro-method and the macro-method were similar, and for all the tests, the results were within the specifications. Based on this evaluation, we concluded that all the candidates tested were suitable as new references for hemagglutinin in the diagnosis of Newcastle disease.

ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の品質検査に用いる参照抗原及び参照陽性血清を更新するため、新たに製造された参照抗原及び参照陽性血清の候補品について、動物用生物学的製剤基準の「ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原」の力価試験及び特異性試験に準拠し抗原価及び抗体価について確認した。試験は、96穴マイクロプレートを用いるマイクロ法と血球凝集板(80穴)を用いるマクロ法で実施した。最終評定の結果、参照抗原候補品の抗原価は640倍であり、3種類の参照陽性血清の抗体価は、それぞれ20倍、80倍、160～320倍であり規格の範囲内であった。マイクロ法とマクロ法の試験結果は同様であり、すべての試験成績は、規格値の範囲内であった。本試験成績に基づき、これらの候補品をニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の新たな参照抗原及び参照血清として妥当であると判断した。

1 神奈川県横浜市役所

City of Yokohama, Kanagawa Prefecture

2 (財)化学及血清療法研究所

The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute

## 結 言

鶏におけるニューカッスル病は、家畜伝染病として殺処分の対象となる最も重要な疾病の一つである。本病の予防対策として、

生ワクチンや不活化ワクチンを用いたワクチン接種プログラムが設定され、幅広く野外で使用されている。ニューカッスルウイルス（NDV）に対する鶏血清中の抗体価測定には、NDVの赤血球凝集抗原に対する抗体価を測定する赤血球凝集抑制（HI）反応が一般的に用いられている。この方法は、不活化ウイルス抗原を用いるため生ウイルスを扱う必要がなく簡便かつ迅速な抗体価測定法として、野外での抗体保有状況や血清学的診断等、また、ワクチンの有効性を評価する力価試験においても用いられている。

本試験に必須である赤血球凝集抗原は、動物用体外診断用医薬品として承認され、動物用生物学的製剤基準（以下、「動生剤基準」という。）に「ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原」として収載されている。動生剤基準には、本赤血球凝集抗原の製造における品質検査において参照抗原及び参照血清が設定されている。

これらの参照品について、各製造所社で統一したものを品質管理に供するため、昭和60年に（財）化学及血清療法研究所において製造された参照抗原及び参照血清が現行の参照品として用いられてきた。これらの参照品はガラスアンプルの凍結乾燥品であるが、製造から長期間を過ぎ、力価の低下も懸念されることから、新たなロットに更新する必要がある。ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の製造販売承認は、国内の複数の製造所社が取得している。そこで、平成19年10月に関係各所社と「ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の品質確保に必要となる現行標準品等の更新等の検討に関する会議」を開催し、各参照品を更新すること、及び（財）化学及血清療法研究所へ候補品の製造委託をすることが決定された。

本成績は（財）化学及血清療法研究所が製造した参照抗原候補品及び参照血清候補品について、新たな参照品として適当であるかを確認したものである。この成績を基に参照品の更新を行うと伴に、今後の参照品の取扱いを明確にするため、平成20年6月に動生剤基準の一部改正及び動物医薬品検査所標準製剤等配布規程の一部改正を行った。

## 材料及び方法

参照抗原候補は、平成19年11月に化血研で動生剤基準の「ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原」に準拠して製造され、原液をガラスアンプルに分注後凍結乾燥したものである。本品を1mLの生理食塩液で溶解したものを試験に供した。

参照陽性血清候補の製造には、NDV石井株をホルマリン不活化しオイルアジュバントを添加したものを免疫抗原として用いた。免疫抗原をSPF鶏群由来の56日齢の鶏（白色レグホン種）の脚部筋肉内に注射し5週後に採血した血清を免疫血清とした。参照陽性血清は、動生剤基準の付記において、10～20倍、40～80倍、160～320倍の抗体価の3種類が規定されている。本免疫血清を非免疫SPF鶏群由来鶏から採取した血清を用いてそれぞれの抗体価に調整し、ガラスアンプルに1mLずつ分注後、凍結乾燥した。各参照陽性血清は、生理食塩液1mLに溶解し試験に用いた。

参照抗原候補及び参照陽性血清候補の力価の評定は、動生剤基準の「ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原」の力価試験及び特異性試験にそれぞれ準拠して行った。

各試験は、動生剤基準に記載された方法として血球凝集反応板（80穴、TOMY、Model T-2）を用いる方法（以下、「マクロ法」という。）と、少量の反応液量で行う96穴U底マイクロプレートを用いた方法（以下、「マイクロ法」という。）で実施した。すなわち、力価試験では、参照抗原候補の希釈試料400 $\mu$ L（マクロ法）又は50 $\mu$ L（マイクロ法）にそれぞれ等量の0.5vol%鶏赤血球浮遊液を加える系で実施し、特異性試験では、希釈した参照陽性血清200 $\mu$ L（マクロ法）又は25 $\mu$ L（マイクロ法）に、それぞれ等量の抗原液（4単位調整）を加えて処理したのち、鶏赤血球浮遊液を400 $\mu$ L（マクロ法）又は50 $\mu$ L（マイクロ法）ずつ加える系で実施した。

力価試験における赤血球凝集（HA）反応の判定は、ウエル全体に一樣な赤血球凝集が認められる完全凝集をHA陽性とし、完全凝集が認められる最高希釈倍数を抗原価1単位とした（Figure 1）。特異性試験における赤血球凝集抑制（HI）反応の判定は、

プレートを開けて行った。ウェルの底の血球の流れ（垂れ）の形状が血清対照のそれと同じものを完全凝集抑制とし、完全凝集抑制を示した血清の最高希釈倍数を HI 価とした。なお、血清対照の血球の流れる形状は、始めは Figure 2 における 320 倍希釈血清の様な形状を示し、経過とともに血清対照及び 160 倍希釈血清の様な形状を示す。本試験では、血球の流れ始めに時間的な差異が認められた場合であっても、血球の流れる一連の形状が血清対照と同じであるもの（Figure 2 においては 160 倍及び 320 倍希釈血清まで）を、HI 陽性と判断した。

### 成績

最終評定前の事前確認の試験では、再現性を確認するために、複数の試験実施者及び試験実施日を変えて実施したので、その成績も最終評定の成績と合わせてまとめた。

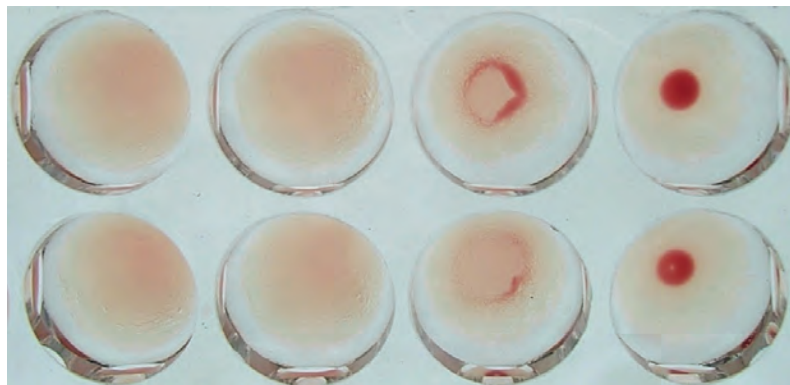
参照抗原候補の力価試験成績は、マイクロ法及びマクロ法のいずれの試験においても 640 倍～1280 倍であり、現行参照抗原と

ほぼ同じ結果であった（Table 1）。

マイクロ法及びマクロ法による試験成績の差、及び各試験毎（異なる試験実施者、試験日）の試験成績の差は 1 管以内であり、（財）化学及血清療法研究所との成績にも差は認められなかった。

抗体価の異なる 3 種類の参照陽性血清候補について、参照抗原候補を抗原に用いた場合と、現行の参照抗原を抗原に用いた場合の HI 試験を実施した。現行の参照抗原及び参照抗原候補品を用いた場合の成績に大きな差は認められず、低抗体価（規格値：10～20 倍）の参照陽性血清は、1 例を除き全て 20 倍、中程度抗体価（規格値：40～80 倍）の参照陽性血清は 1 例を除き全て 80 倍、また、高抗体価（規格値：160～320 倍）の参照陽性血清は、160～320 倍であり、（財）化学及血清療法研究所との成績を含むいずれの試験においても、成績の差は 1 管以内であり、すべて各規格値の範囲内であった（Table 2）。

Dilution (antigen)	80	160	320	640
Complete HA	+	+	±	-

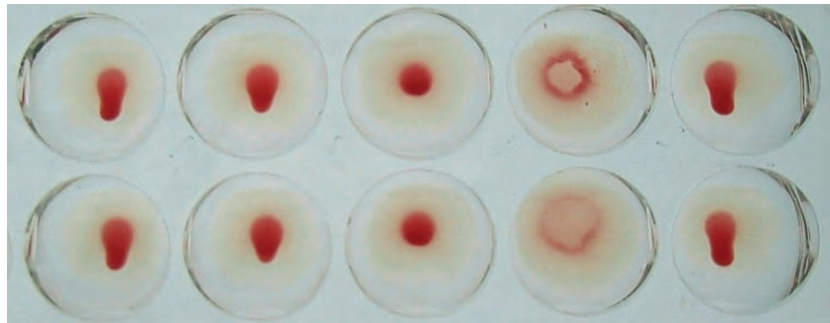


**Figure 1.** Measurement of HA activity.

The titration was determined so that the highest dilution gives complete HA (homogeneous hemagglutination was observed in each entire well).

ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の参照抗原及び参照血清の評価と更新

Dilution (antiserum)	80	320	640	1280	Serum control
HI activity	+	+	±	-	



**Figure 2.** Measurement of hemagglutination inhibition (HI) activity.

HI was assessed by observing the pattern of red blood cells in the bottom of each well when the plate was tilted. When the pattern was the same as that of the serum control, it was considered to be HI positive.

**Table.1** Results of potency test of a candidate for the reference antigen.

Antigen	Number of tests	Experimenter	Potency (HA titer)	
			Micro	Macro
Present reference antigen	1st	A	1280	1280
		B	1280	-
	2nd	A	1280	1280
		C	1280	-
	Final evaluation	A	640	640
	Manufacturer's test		640	640
Candidate of reference antigen	1st	A	640	1280
		B	640	-
	2nd	A	1280	1280
		C	640	-
	Final evaluation	A	640	640
	Manufacturer's test		640	640

Table.1 Results of potency test of a candidate for the reference antigen.

Antigen	Number of tests	Experimenter	Potency (HA titer)	
			Micro	Macro
Present reference antigen	1st	A	1280	1280
		B	1280	-
	2nd	A	1280	1280
		C	1280	-
	Final evaluation	A	640	640
	Manufacturer's test		640	640
Candidate of reference antigen	1st	A	640	1280
		B	640	-
	2nd	A	1280	1280
		C	640	-
	Final evaluation	A	640	640
	Manufacturer's test		640	640

### 考察

今回、新たに作製された参照抗原候補の抗原価は、640～1280倍であることが確認された。ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の小分製品における動生剤基準の力価試験の規格値は640倍以上であり参照抗原についても「ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原」又は動物医薬品検査所がこれと同等と認めるものと規定されており、本参照品候補についても、その規格値を満たすものであった。また、3種類の参照陽性血清は、いずれも規格値の範囲内であることから、新たな参照陽性血清として適当であることが確認された。本試験は、動生剤基準においては、マクロ法による記載がなされているものの、野外において本赤血球凝集抗原を用いた抗体調査等が少量の血清、抗原で実施できる96穴マイクロプレートを用いた方法の製剤も承認されている。現在、本製剤の製造過程における品質検査法として、マクロ法又はマイクロ法が採用されていることから、今回、各参照品候補について両法で確認することとした。その結果、マクロ法及びマイクロ法の試験成績に大きな差は認められず、どちらの品質検査においても本参照品候補を用いることが可能であると確認された。

以上の成績より、新たに製造された参照

抗原候補及び参照陽性血清候補（3種類）は、ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の製造段階における品質検査用の参照抗原及び参照陽性血清として規格を満たしていることが確認されたことから、これらの参照品候補を（財）化学及血清療法研究所化血研より購入した。これらの参照品については、今後、ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原の製造に用いる統一した標準品とするために、動物医薬品検査所において配布することとし、これに伴い動生剤基準の一部改正（「ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原」の付記1（参照抗原）及び付記2（参照陽性血清）の配布機関の記載）及び動物用医薬品検査所標準製剤等配布規程（別表（第2条関係）への本参照品の収載）の一部改正が行われた（平成20年6月6日農林水産省告示第913号及び第916号）。

これらの参照抗原及び参照陽性血清については、長期保存可能なガラスアンプル製とし、-20℃保存とした。しかし、実際に力価を保持した状態での保存可能な期間については確認されていない。次の更新時期を把握する上でも、動物医薬品検査所において、定期的に力価を確認していく予定である。

**引用文献**

- 農林水産省(2002) 動物用生物学的製剤基準. 平成14年10月
- 鶏病研究会(2006) 総合ワクチネーションプログラム, 42, 1-14.
- 鶏病研究会(2006) ニューカッスル病ワクチンによる抗体価のバラツキとワクチンによる予防対策, 鶏病研究会報, 42, 173-186.

〔技術資料〕

## 動物用医薬品の休薬期間の計算手順

小池良治、水野安晴、小池好子

(平成21年1月30日受付、平成21年6月22日受理)

〔 TECHNICAL REPORT 〕

## Procedure of Calculation of the Withdrawal Period of Veterinary Drugs

Ryoji KOIKE, Yasuharu MIZUNO, Kouko KOIKE

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

(Received: 30th January 2009; Accepted: 22th June 2009)

The withdrawal period of veterinary drugs is statistically calculated in Japan in the same way as in the European Union and North America. The calculation method is described in the guideline of the safety of residues of veterinary drugs in food-producing animals in Japan. However, this method is difficult to apply because there is no example data in the guideline. Therefore, this paper describes in detail our calculation procedures of the withdrawal period of veterinary drugs by using hypothetical data.

日本での動物用医薬品の休薬期間は、欧米と同様に、統計学的解析を用いて算出されている。この計算方法は、残留に関する試験に関するガイドラインに示されているが、仮想データがなくわかりにくい。そこで、本資料では、統計学的解析による休薬期間の計算手順を、仮想データを用いて具体的に示した。

## I 緒言

従前、休薬期間の設定に統計学的手法は用いられず、動物用医薬品の組織内濃度が検出限界以下となる時点をもとに設定されていた。平成7年に食品衛生法が改正されて一部の動物用医薬品に残留基準値(MRL)が設定されたこと、平成7年にEUで統一された統計学的手法を用いた休薬期間の設定方法が採用された(EMEA 1995; FDA 1994)こと等を受け、平成10年に休薬期間設定に統計学的手法を用いる方法をガイドラインに追加した。また、平成18年に食品衛生法が改正されてポジティブリスト制度が導入されたことを受け、平成18年に動物用医薬品の組織内濃度が検出限界以下となる時点をもとに設定する方法が削除

され、統計学的手法を用いて休薬期間を設定する方法のみとなった。

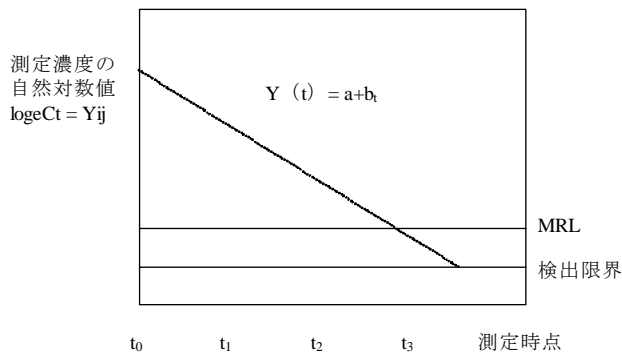
統計学的手法を用いた方法では、組織等からの薬物濃度の減衰が、通常、指数型減衰曲線である  $C_t = C_0 e^{-kt}$  で表され、その自然対数を取ることで直線回帰式に変換できることを利用している(図1参照)(JECFA)。また、計算に統計学的手法を用いることにより、休薬期間には安全域が見込まれている(休薬期間経過後の最大許容濃度の上限が99%(EU 95%、米国99%)の確率でMRL以下であることを95%(EU・米国95%)の確率で保証している。)

休薬期間設定のための具体的な方法は、「動物用医薬品関係事務の取扱について」(平成12年3月31日農林水産省畜産局衛

## 動物用医薬品の休薬期間の計算手順

生課薬事室長通知 12-33) の第 4 の 1 の (5) の⑧ 統計学的解析 (以下「通知」という。) に示されている (農林水産省 1998 ; 農林水産省 2000 ; 農林水産省 2006)。動物用医薬品の製造販売承認申請者が残留性に関する資料を作成する際には、原則として、この通知に示された方法により休薬期間を計算しなければならないとされている。しかし、EU や米国のガイドライン

図1 残留に関する試験の統計学的解析における直線回帰式



(EMA 1995 ; FDA 1994) とは異なり、通知には仮想データ及び計算例が示されていないため、休薬期間を設定するための煩雑な統計学的解析の計算手順を理解することが困難である。

そこで、本資料では、通知を補完し、申請者が容易に休薬期間を計算できるように、仮想データを用いて計算した数値を示し、休薬期間計算の具体的手順を紹介した。

また、表計算ソフトとして多用されている Microsoft Office Excel (エクセル) を用いて仮想データを計算したファイルのシートを参考として紹介した。エクセルに関する説明は省略したので、他のエクセルの解説書を参考とされたい。

なお、本資料は通知の計算部分を補完するためのものであることから、本資料を利用するには、通知の内容を十分把握した上で、適宜、通知を参照する必要がある。

## II 計算手順

計算手順の流れを確認するために、通知の統計学的解析のフローチャート (図 2) を示した。

仮想データは、3 時点、各時点 3 頭の測定濃度がある場合として作成した (表 1 参照)。

表1 統計学的解析に用いた仮想データ

採材時点 (日)	t11 = t12 = t13 = 1	t21 = t22 = t23 = 2	t31 = t32 = t33 = 3
測定濃度 (ppm)	C11 = 1.030	C21 = 0.176	C31 = 0.019
	C12 = 3.353	C22 = 0.051	C32 = 0.045
	C13 = 0.677	C23 = 0.116	C33 = 0.006

計算値は、エクセルで計算した値を記載した。ただし、式が複雑になるのを避けるため、計算ごとに標記した桁数に数値を丸めずに、続けてエクセルの有効桁数 (15 桁) で計算したので、標記した数値を用いてその後のステップを計算すると若干値が異なる場合がある。なお、実際に計算する際には、有効桁数を考慮して数値を丸める必要がある。

統計学的解析に必要な統計値のうち、エクセルの関数で得られる値はエクセルで求めた値を、それ以外の値は統計数値表 JSA-1972 の値 (日本規格協会 1972) を用いた (図 5 参照)。

具体的な計算手順は以下に示すが、重複する計算については本文中では省略し、図 3 及び図 4 にすべての計算値を記載した。また、通知の統計学的解析の項のうち、データをプロットしてそのばらつき等を観察する箇所及び統計学的解析が不要な場合の説明については、計算が不要なので省略した。

### 1 直線回帰分析 (表 1、図 3 及び図 5 参照)

#### (1) 測定濃度 (Cij) を自然対数に変換 (Yij=log<sub>e</sub>Cij)

表 1 のすべての測定濃度を自然対数に変換する。

$$Y_{11} = \log_e C_{11} = \log_e 1.030 = 0.030$$

$$Y_{12} = \log_e C_{12} = \log_e 3.353 = 1.210$$

$$Y_{13} = \log_e C_{13} = \log_e 0.677 = -0.390$$

⋮

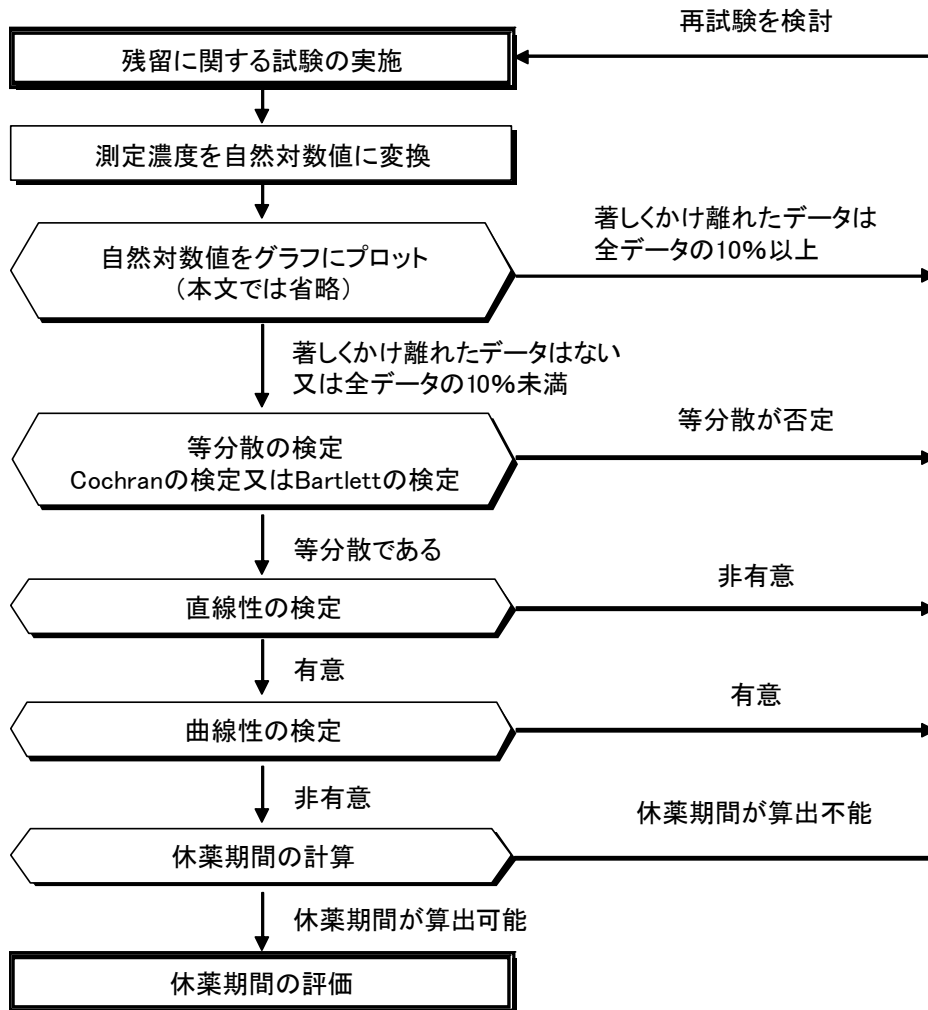
$$Y_{33} = \log_e C_{33} = \log_e 0.006 = -5.116$$

#### (2) 採材時点毎のデータの個数 (ni)

採材時点毎のデータの個数を求める。仮想データでは採材時点毎に 3 個の測定濃度があるので、以下のとおりであるが、採材時点ごとにデータの個数が異なる場合には、個々の値を記載する。

$$n_1 = n_2 = n_3 = 3$$

図2 通知の統計学的解析のフローチャート



MRL、検出限界値及び吸収排泄等試験の結果から休薬期間の設定が不要であると推定される場合及び分析対象物質の消失がきわめて速やかである場合には、上記の統計学的解析を行う必要はない。

(3) 採材時点毎の自然対数変換値の合計 ( $\Sigma Y_i$ ) の算出

(1) の自然対数変換値 ( $Y_{ij}$ ) を採材時点毎に合計する。

$$\Sigma Y_1 = 0.030 + 1.210 + (-0.390) = 0.849$$

$$\Sigma Y_2 = -6.867$$

$$\Sigma Y_3 = -12.180$$

(4) 採材時点毎の自然対数変換値の平均値 ( $Y_i = \Sigma Y_{ij}/n_i$ ) の算出

(3) の自然対数変換値の合計 ( $\Sigma Y_i$ ) を(2)の採材時点毎のデータの個数 ( $n_i$ ) で除する。

$$Y_1 = 0.849/3 = 0.283$$

$$Y_2 = -2.289$$

$$Y_3 = -4.060$$

(5) 採材時点毎の自然対数変換値の分散 ( $V_i = \Sigma (Y_{ij} - Y_i)^2 / (n_i - 1)$ ) の算出

① 自然対数変換値毎の ( $Y_{ij} - Y_i$ )<sup>2</sup> の算出

(1) の自然対数変換値 ( $Y_{ij}$ ) と(4)の採材時点毎の自然対数変換値の平均値 ( $Y_i$ ) から求める。

$$(Y_{11} - Y_1)^2 = (0.030 - 0.283)^2 = 0.064$$

$$(Y_{12} - Y_1)^2 = (1.210 - 0.283)^2 = 0.859$$

$$(Y_{13} - Y_1)^2 = \{(-0.390) - 0.283\}^2 = 0.453$$

⋮

$$(Y_{33} - Y_3)^2 = \{(-5.116) - (-4.060)\}^2 = 1.115$$

## ② 採材時点毎の分散の算出

①の自然対数変換値毎の  $(Y_{ij} - Y_i)^2$  と  
 (2)の採材時点毎のデータの個数 ( $n_i$ )  
 から求める。

$$\begin{aligned} V_1 &= \Sigma(Y_{1j} - Y_1)^2 / (n_1 - 1) \\ &= (0.064 + 0.859 + 0.453) / (3 - 1) \\ &= 1.376 / 2 = 0.688 \end{aligned}$$

$$V_2 = \Sigma(Y_{2j} - Y_2)^2 / (n_2 - 1) = 0.795 / 2 = 0.397$$

$$V_3 = \Sigma(Y_{3j} - Y_3)^2 / (n_3 - 1) = 2.044 / 2 = 1.022$$

## (6) 等分散の検定

Cochran の検定又は Bartlett の検定で等分散を確認し、いずれの方法でも等分散が否定された場合には、再試験の実施を検討する。

## 1) Cochran の検定

① 採材時点 ( $m$ ) を求める。

採材時点は 3 時点であるので以下のとおり。

$$m = 3$$

② 採材時点毎のデータの個数 ( $n_i$ ) を求める。(2) と同じ。

$$n_1 = n_2 = n_3 = 3$$

③ (5) の②の採材時点毎の自然対数変換値の分散 ( $V_i$ ) で最大の分散 ( $V_{max}$ ) を求める。

$V_3$  が最大なので、以下のとおり。

$$V_{max} = V_3 = 1.022$$

④ (5) の②の採材時点毎の自然対数変換値の分散 ( $V_i$ ) の合計 ( $\Sigma V_i$ ) を求める

$$\begin{aligned} \Sigma V_i &= V_1 + V_2 + V_3 = 0.688 + 0.397 + 1.022 \\ &= 2.107 \end{aligned}$$

⑤ ③の最大の分散 ( $V_{max}$ ) を④の採材時点毎の自然対数変換値の分散の合計 ( $\Sigma V_i$ ) で除して検定統計量 ( $F$ ) を求める。

$$F = V_{max} / \Sigma V_i = 1.022 / 2.107 = 0.485$$

⑥ 自由度 ( $f$ ) を求める。

$$f = n - 1 \quad (n = \text{最小の } n_i) = 3 - 1 = 2$$

⑦ 有意水準 0.05 の  $F_0(m, f, 0.05)$  を求める。

$m$  を①、 $f$  を⑥として統計数値表 JSA-1972 の D6 分散の和に対する最大分散の比のパーセント点 (図 5 参照) から求める ( $m$  及び  $f$  は、統計数値表の  $k$  及び  $v$  にそれぞれ対応)。

$$F_0(3, 2, 0.05) = 0.871$$

⑧ ⑤及び⑦で求めた  $F$  と  $F_0(m, f, 0.05)$  を

比較する。

$F < F_0(3, 2, 0.05)$  なので、等分散は否定されない。

## 2) Bartlett の検定

① 採材時点 ( $m$ ) を求める。1) の①と同じ。

$$m = 3$$

② (2)の採材時点毎のデータの個数 ( $n_i$ ) から全データの個数 ( $N$ ) を求める。

$$N = \Sigma n_i = n_1 + n_2 + n_3 = 3 + 3 + 3 = 9$$

③ (2)の採材時点毎のデータの個数 ( $n_i$ ) 及び (5) の②の採材時点毎の自然対数変換値の分散 ( $V_i$ ) から採材時点毎の  $((n_i-1) V_i)$  を求める。

$$(n_1-1) \times V_1 = (3-1) \times 0.688 = 1.376$$

$$(n_2-1) \times V_2 = (3-1) \times 0.397 = 0.794$$

$$(n_3-1) \times V_3 = (3-1) \times 1.022 = 2.044$$

④ (2)の採材時点毎のデータの個数 ( $n_i$ ) 及び (5) の②の採材時点毎の自然対数変換値の分散 ( $V_i$ ) から採材時点毎の  $((n_i-1) \log_e V_i)$  を求める。

$$(n_1-1) \times \log_e V_1$$

$$= (3-1) \times \log_e 0.688 = -0.747$$

$$(n_2-1) \times \log_e V_2$$

$$= (3-1) \times \log_e 0.397 = -1.846$$

$$(n_3-1) \times \log_e V_3$$

$$= (3-1) \times \log_e 1.022 = 0.044$$

⑤ (2)の採材時点毎のデータの個数 ( $n_i$ ) から採材時点毎の  $(1/(n_i-1))$  を求める。

$$1/(n_1-1) = 1 / (3-1) = 0.5$$

$$1/(n_2-1) = 1 / (3-1) = 0.5$$

$$1/(n_3-1) = 1 / (3-1) = 0.5$$

⑥ ①の採材時点 ( $m$ )、②の全データの個数 ( $N$ ) 及び③の採材時点毎の  $((n_i-1) V_i)$  から平均分散 ( $V_E$ ) を求める。

$$V_E = \Sigma (n_i-1) V_i / (N-m)$$

$$= [ \{ (n_1-1) \times V_1 \} + \{ (n_2-1) \times V_2 \} + \{ (n_3-1) \times V_3 \} ] / (N-m)$$

$$= (1.376 + 0.794 + 2.044) / (9 - 3)$$

$$= 4.215 / 6 = 0.702$$

⑦ ①の採材時点 ( $m$ )、②の全データの個数 ( $N$ )、④の採材時点毎の  $((n_i-1) \log_e V_i)$  及び⑥の平均分散 ( $V_E$ ) から  $B'$  (検定統計量 ( $B$ ) を算出するための値) を求める。

$$B' = (N-m) \log_e V_E - \Sigma (n_i-1) \log_e V_i$$

$$= (N-m) \log_e V_E$$

$$\begin{aligned}
 & - [ \{ (n_1-1) \times \log_e V_1 \} + \{ (n_2-1) \times \log_e V_2 \} \\
 & + \{ (n_3-1) \times \log_e V_3 \} ] \\
 & = (9 - 3) \times \log_e 0.702 \\
 & - \{ (-0.747) + (-1.846) + 0.044 \} \\
 & = 0.431
 \end{aligned}$$

- ⑧ ①の採材時点 (m)、②の全データの個数 (N)、⑤の採材時点毎の (1/(n<sub>i</sub>-1)) 及び⑦の B'から検定統計量 (B) を求める。

$$\begin{aligned}
 B & = B' / [ 1 + \{ 1/3 (m-1) \} \\
 & \quad \times \{ \sum 1/(n_i-1) - 1/(N-m) \} ] \\
 & = B' / [ 1 + \{ 1/3 (m-1) \} \\
 & \quad \times [ \{ 1/(n_1-1) + 1/(n_2-1) + 1/(n_3-1) \} \\
 & \quad - 1/(N-m) ] ] \\
 & = 0.431 / [ 1 + \{ 1/3 (3 - 1) \} \\
 & \quad \times \{ (0.5 + 0.5 + 0.5) - 1/(9 - 3) \} ] \\
 & = 0.431 / \{ 1 + (1/6) (1.5 - 1/6) \} \\
 & = 0.353
 \end{aligned}$$

- ⑨ ①の採材時点 (m) から自由度 (f) を求める。

$$f = m - 1 = 3 - 1 = 2$$

- ⑩ 有意水準 0.05 の  $\chi^2(f, 0.05)$  を求める。

f を⑨としてエクセルの関数 CHINV で求める。

$$\chi^2(2, 0.05) = \text{CHINV}(0.05, 2) = 5.991$$

- ⑪ ⑧及び⑩で求めた B と  $\chi^2(f, 0.05)$  を比較する。

B <  $\chi^2(2, 0.05)$  なので、等分散は否定されない。

#### (7) 回帰分散分析

直線性の検定及び曲線性の検定を行い、直線性で非有意又は曲線性で有意の場合には、再試験の実施を検討する。

- ① 採材時点 (m) を求める。(6) の 1) の①と同じ。

$$m = 3$$

- ② 全データの個数 (N) を求める。(6) の 2) の②と同じ。

$$N = 9$$

- ③ 表 1 の採材時点 (t<sub>ij</sub>) 及び②の全データの個数 (N) から採材時間の総平均 (t<sub>..</sub>) を求める。

$$\begin{aligned}
 t_{..} & = \sum \sum t_{ij} / N \\
 & = (t_{11} + t_{12} + t_{13} + t_{21} + t_{22} + t_{23} + t_{31} + t_{32} + \\
 & \quad t_{33}) / N \\
 & = (1 + 1 + 1 + 2 + 2 + 2 + 3 + 3 + 3) / 9 \\
 & = 2
 \end{aligned}$$

- ④ (1) の自然対数変換値 (Y<sub>ij</sub>) 及び

②の全データの個数 (N) から自然対数変換の総平均 (Y<sub>..</sub>) を求める。

$$\begin{aligned}
 Y_{..} & = \sum \sum Y_{ij} / N \\
 & = (Y_{11} + Y_{12} + Y_{13} + \dots + Y_{33}) / N \\
 & = \{ 0.283 + (-2.289) + (-4.060) + \dots \\
 & \quad + (-5.116) \} / 9 \\
 & = -2.022
 \end{aligned}$$

- ⑤ 表 1 の採材時点 (t<sub>ij</sub>) 及び③の採材時間の総平均 (t<sub>..</sub>) から採材時間の偏差平方和 (Stt) を求める。

$$\begin{aligned}
 Stt & = \sum \sum (t_{ij} - t_{..})^2 \\
 & = (t_{11} - 2)^2 + (t_{12} - 2)^2 + (t_{13} - 2)^2 + \dots \\
 & \quad + (t_{33} - 2)^2 \\
 & = (1 - 2)^2 + (1 - 2)^2 + (1 - 2)^2 + \dots \\
 & \quad + (3 - 2)^2 \\
 & = 6
 \end{aligned}$$

- ⑥ (1) の自然対数変換値 (Y<sub>ij</sub>) 及び④の自然対数変換の総平均 (Y<sub>..</sub>) から (Y<sub>ij</sub> - Y<sub>..</sub>)<sup>2</sup> を求める。

$$\begin{aligned}
 (Y_{11} - Y_{..})^2 & = \{ 0.030 - (-2.022) \}^2 = 4.209 \\
 (Y_{12} - Y_{..})^2 & = \{ 1.210 - (-2.022) \}^2 = 10.445 \\
 (Y_{13} - Y_{..})^2 & = \{ (-0.390) - (-2.022) \}^2 = 2.663 \\
 & \quad \vdots \\
 (Y_{33} - Y_{..})^2 & = \{ (-5.116) - (-2.022) \}^2 = 9.573
 \end{aligned}$$

- ⑦ ⑥の (Y<sub>ij</sub> - Y<sub>..</sub>)<sup>2</sup> から自然対数変換の偏差平方和 (Syy) を求める。

$$\begin{aligned}
 Syy & = \sum \sum (Y_{ij} - Y_{..})^2 \\
 & = (Y_{11} - Y_{..})^2 + (Y_{12} - Y_{..})^2 \\
 & \quad + (Y_{13} - Y_{..})^2 + \dots + (Y_{33} - Y_{..})^2 \\
 & = 4.209 + 10.445 + 2.663 + \dots + 9.573 \\
 & = 32.831
 \end{aligned}$$

- ⑧ 表 1 の採材時点 (t<sub>ij</sub>)、(1) の自然対数変換値 (Y<sub>ij</sub>)、③の採材時間の総平均 (t<sub>..</sub>) 及び④の自然対数変換の総平均 (Y<sub>..</sub>) から (t<sub>ij</sub> - t<sub>..</sub>) (Y<sub>ij</sub> - Y<sub>..</sub>) を求める。

$$\begin{aligned}
 (t_{11} - t_{..}) (Y_{11} - Y_{..}) & = (1 - 2) \{ 0.030 - (-2.022) \} = -2.052 \\
 (t_{12} - t_{..}) (Y_{12} - Y_{..}) & = (1 - 2) \{ 1.210 - (-2.022) \} = -3.232 \\
 (t_{13} - t_{..}) (Y_{13} - Y_{..}) & = (1 - 2) \{ (-0.390) - (-2.022) \} = -1.632 \\
 & \quad \vdots \\
 (t_{33} - t_{..}) (Y_{33} - Y_{..}) & = (3 - 2) \{ (-5.116) - (-2.022) \} = -3.094
 \end{aligned}$$

- ⑨ ⑧の (t<sub>ij</sub> - t<sub>..</sub>) (Y<sub>ij</sub> - Y<sub>..</sub>) から積和 (Sty) を求める。

$$\begin{aligned}
 Sty & = \sum \sum (t_{ij} - t_{..}) (Y_{ij} - Y_{..}) \\
 & = (t_{11} - t_{..}) (Y_{11} - Y_{..})
 \end{aligned}$$

## 動物用医薬品の休薬期間の計算手順

- $$\begin{aligned}
 &+ (t_{12} - t_{..}) (Y_{12} - Y_{..}) \\
 &+ (t_{13} - t_{..}) (Y_{13} - Y_{..}) + \dots \\
 &+ (t_{33} - t_{..}) (Y_{33} - Y_{..}) \\
 &= (-2.052) + (-3.232) + (-1.632) + \dots \\
 &+ (-3.094) \\
 &= -13.030
 \end{aligned}$$
- ⑩ ⑤の採材時間の偏差平方和 ( $S_{tt}$ ) 及び⑨の積和 ( $S_{ty}$ ) から直線性の平方和 ( $S_L$ ) を求める。
- $$S_L = (S_{ty})^2 / S_{tt} = (-13.030)^2 / 6 = 28.296$$
- ⑪ (1) の自然対数変換値 ( $Y_{ij}$ )、(2) の採材時点毎のデータの個数 ( $n_i$ ) 及び④の自然対数変換の総平均 ( $Y_{..}$ ) から  $n_i(Y_i - Y_{..})^2$  を求める。
- $$\begin{aligned}
 n_1(Y_1 - Y_{..})^2 &= 3 \times \{0.283 - (-2.022)\}^2 \\
 &= 15.941 \\
 n_2(Y_2 - Y_{..})^2 &= 3 \times \{(-2.289) - (-2.022)\}^2 \\
 &= 0.214 \\
 n_3(Y_3 - Y_{..})^2 &= 3 \times \{(-4.060) - (-2.022)\}^2 \\
 &= 12.461
 \end{aligned}$$
- ⑫ ⑪の  $n_i(Y_i - Y_{..})^2$  から採材時間の平方和 ( $S_T$ ) を求める。
- $$\begin{aligned}
 S_T &= \sum n_i(Y_i - Y_{..})^2 \\
 &= n_1(Y_1 - Y_{..})^2 + n_2(Y_2 - Y_{..})^2 \\
 &\quad + n_3(Y_3 - Y_{..})^2 \\
 &= 15.941 + 0.214 + 12.461 \\
 &= 28.617
 \end{aligned}$$
- ⑬ ⑩の直線性の平方和 ( $S_L$ ) 及び⑫の採材時間の平方和 ( $S_T$ ) から曲線性の平方和 ( $S_{TL}$ ) を求める。
- $$S_{TL} = S_T - S_L = 28.617 - 28.296 = 0.321$$
- ⑭ ⑦の自然対数変換の偏差平方和 ( $S_{yy}$ ) 及び⑫の採材時間の平方和 ( $S_T$ ) から残差平方和 ( $S_R$ ) を求める。
- $$S_R = S_{yy} - S_T = 32.831 - 28.617 = 4.215$$
- ⑮ 直線性の自由度 ( $f_L$ ) は以下のとおりとする。
- $$f_L = 1$$
- ⑯ ①の採材時点 ( $m$ ) から曲線性の自由度 ( $f_{TL}$ ) を求める。
- $$f_{TL} = m - 2 = 3 - 2 = 1$$
- ⑰ ①の採材時点 ( $m$ ) 及び②の全データの個数 ( $N$ ) から残差の自由度 ( $f_R$ ) を求める。
- $$f_R = N - m = 9 - 3 = 6$$
- ⑱ ⑩の直線性の平方和 ( $S_L$ ) 及び⑮の直線性の自由度 ( $f_L$ ) から直線性の不偏分散 ( $V_L$ ) を求める。
- $$V_L = S_L / f_L = 28.296 / 1 = 28.296$$
- ⑲ ⑬の曲線性の平方和 ( $S_{TL}$ ) 及び⑯の曲線性の自由度 ( $f_{TL}$ ) から曲線性の不偏分散 ( $V_{TL}$ ) を求める。
- $$V_{TL} = S_{TL} / f_{TL} = 0.321 / 1 = 0.321$$
- ⑳ ⑭の残差平方和 ( $S_R$ ) 及び⑰の残差の自由度 ( $f_R$ ) から残差の不偏分散 ( $V_R$ ) を求める。
- $$V_R = S_R / f_R = 4.215 / 6 = 0.702$$
- ㉑ ⑱の直線性の不偏分散 ( $V_L$ ) 及び⑳の残差の不偏分散 ( $V_R$ ) から直線性の分散比 ( $V_L / V_R$ ) を求める。
- $$V_L / V_R = 28.296 / 0.702 = 40.281$$
- ㉒ 有意水準 0.025 の  $F(f_L, f_R, 0.025)$  を求める。
- $f_L$  を⑮、 $f_R$  を⑰としてエクセルの関数 FINV で求める。
- $$\begin{aligned}
 F(f_L, f_R, 0.025) &= F(1, 6, 0.025) \\
 &= \text{FINV}(0.025, 1, 6) \\
 &= 8.813
 \end{aligned}$$
- ㉓ ㉑及び㉒で求めた  $V_L / V_R$  と  $F(f_L, f_R, 0.025)$  (通知では  $F(1, N-m, 0.025)$ ) を比較する。
- $$V_L / V_R \geq F(1, 6, 0.025) \text{ なので、直線性は有意である。}$$
- ㉔ ⑱の曲線性の不偏分散 ( $V_{TL}$ ) 及び㉒の残差の不偏分散 ( $V_R$ ) から曲線性の分散比 ( $V_{TL} / V_R$ ) を求める。
- $$V_{TL} / V_R = 0.321 / 0.702 = 0.457$$
- ㉕ 有意水準 0.025 の  $F(f_{TL}, f_R, 0.025)$  を求める。
- $f_{TL}$  を⑯、 $f_R$  を⑰としてエクセルの関数 FINV で求める。
- $$\begin{aligned}
 F(f_{TL}, f_R, 0.025) &= F(1, 6, 0.025) \\
 &= \text{FINV}(0.025, 1, 6) \\
 &= 8.813
 \end{aligned}$$
- ㉖ ㉔及び㉕で求めた  $V_{TL} / V_R$  と  $F(f_{TL}, f_R, 0.025)$  (通知では  $F(m-2, N-m, 0.025)$ ) を比較する。
- $$V_{TL} / V_R < F(1, 6, 0.025) \text{ なので、曲線性は非有意である。}$$
- 2 休薬期間の計算 (図3、図4及び図5参照)
- 回帰統計量の算出を行い、これをもと

に各時点における最大許容濃度の上限を算出し、最大許容濃度の上限が MRL を下回った時点を休薬期間とする。

(1) 回帰統計量

- ① 1 の (7) の ② の全データの個数 (N)、1 の (7) の ⑬ の曲線性の平方和 (S<sub>TL</sub>) 及び 1 の (7) の ⑭ の残差平方和 (S<sub>R</sub>) から直線の誤差分散 (Ve = s<sup>2</sup>) を求める。

$$\begin{aligned} Ve = s^2 &= (S_{TL} + S_R) / (N - 2) \\ &= (0.321 + 4.215) / (9 - 2) \\ &= 0.648 \end{aligned}$$

- ② ① の直線の誤差分散 (Ve = s<sup>2</sup>) から直線の誤差分散の平方根 ( $\sqrt{Ve} = s$ ) を求める。

$$\sqrt{Ve} = s = \sqrt{0.648} = 0.805$$

- ③ 1 の (7) の ⑤ の採材時間の偏差平方和 (Stt) 及び 1 の (7) の ⑨ の積和 (Sty) から直線の回帰係数 (b) を求める。

$$b = Sty/Stt = (-13.030) / 6 = -2.172$$

- ④ 1 の (7) の ③ の採材時間の総平均 (t<sub>..</sub>)、1 の (7) の ④ の自然対数変換の総平均 (Y<sub>..</sub>) 及び ③ の直線の回帰係数 (b) から直線の切片 (a) を求める。

$$\begin{aligned} a &= Y_{..} - bt_{..} \\ &= (-2.022) - (-2.172) \times 2 \\ &= 2.321 \end{aligned}$$

(2) 最大許容濃度の上限 :

$$Y(ti) = a + bti + ks$$

$$k = h \times t(N-2, c)$$

$$h = [1/N + (ti - t_{..})^2 / Stt]^{-1/2}$$

$$t(N-2, c) = t(\phi, c) :$$

C = 0.05 として、自由度  $\phi = N - 2$ 、非心度 d の t 分布での上側 95% 点の値

$$d = zp/h$$

$$zp = 2.3264 :$$

標準正規分布の上側 99% 点の値

$$\lambda = \{d / (2\phi)^{1/2}\} (1 + d^2 / 2\phi)^{-1/2} :$$

非心度 d の t 分布を分布表から求めるための値

- ① 全データの個数 (N) = 9

- ② ① の全データの個数 (N) から自由度 ( $\phi$ ) を求める。

$$\phi = N - 2 = 7$$

- ③ 時点 (ti) を決める。休薬期間付近の時点とする。

$$ti = 3 \text{ 日とする。}$$

- ④ ① の全データの個数 (N)、1 の (7) の ③ の採材時間の総平均 (t<sub>..</sub>) 及び 1 の (7) の ⑤ の採材時間の偏差平方和 (Stt) から h を求める。

$$\begin{aligned} h &= [1/N + (ti - t_{..})^2 / Stt]^{-1/2} \\ &= \{1/9 + (3 - 2)^2 / 6\}^{-1/2} \\ &= 0.5270 \end{aligned}$$

- ⑤ ④ の h から d を求める。

$$d = zp/h = 2.3264 / 0.5270 = 4.4140$$

- ⑥ ② の自由度 ( $\phi$ ) 及び ⑤ の d から  $\lambda$  を求める。

$$\begin{aligned} \lambda &= \{d / (2\phi)^{1/2}\} (1 + d^2 / 2\phi)^{-1/2} \\ &= \{4.4140 / (2 \times 7)^{1/2}\} \\ &\quad \times \{1 + 4.4140^2 / (2 \times 7)\}^{-1/2} \\ &= 0.76 \end{aligned}$$

- ⑦ t(N-2, c) = t( $\phi, c$ ) を求める。

c を 0.05、 $\phi$  を ② 及び  $\lambda$  を ⑥ として統計数値表 JSA-1972 の J2.3 非心 t 分布のパーセント点 (図 5 参照) から求める (c、 $\phi$  及び  $\lambda$  は、統計数値表の Q、 $\nu$  及び  $\eta$  にそれぞれ対応)。

統計数値表では、 $\lambda$  は -0.95 から 0.95 まで 0.05 間隔の離散値で示されているので、以下に示すように、得られた  $\lambda$  に最も近い前後の  $\lambda_1$  及び  $\lambda_2$  のときの t( $\phi, c$ ) を求め、比例補間 (2 つの数値の間が比例関係にあると仮定してその間の数値を推測すること) により、 $\lambda$  の場合の t( $\phi, c$ ) を求める。

$\lambda = 0.76$  の場合

$$i \quad \lambda_1 = 0.75 \text{ の時の } t(7, 0.05) = 8.3270$$

$$ii \quad \lambda_2 = 0.80 \text{ の時の } t(7, 0.05) = 9.5840$$

$$iii \quad \lambda = 0.76 \text{ の時の } t(7, 0.05)$$

$$= 8.3270 + (9.5840 - 8.3270)$$

$$\times (0.76 - 0.75) / (0.80 - 0.75)$$

$$= 8.5784$$

- ⑧ ④ の h 及び ⑦ の t(N-2, c) から k を求める。

$$k = h \times t(N-2, c)$$

$$= 0.5270 \times 8.5784$$

$$= 4.5212$$

- ⑨ (1) の ② の直線の誤差分散の平方根 ( $\sqrt{Ve} = s$ )、(1) の ③ の直線の回帰係数 (b)、(1) の ④ の直線の切片 (a) 及び ⑧ の k から ti = 3 日とした場合の最大許容濃度の上限 (Y<sub>3</sub>) を求める。

$$Y_3 = a + bti + ks$$

$$= 2.321 + (-2.172) \times 3 + 4.5212 \times 0.805$$

## 動物用医薬品の休薬期間の計算手順

$$= -0.5543$$

- ⑩ ⑨の最大許容濃度の上限 ( $Y_3$ ) から  $Y_3$  の真値 ( $C_3$ ) を求める ( $Y = \log_e C$  の場合、 $C$  を  $Y$  の真数という。)。1の(1)で  $C_i$  を  $Y_i$  自然対数に変換していることから、自然対数の底である  $e$  の指数をとることで実際の濃度に変換する。

$$C_3 = e^{Y_3} = e^{-0.5543} = 0.5745$$

- ⑪ ⑩で得られた濃度と MRL (ここでは  $MRL = 0.02$ ) を比較

$C_3 = 0.5745 > 0.02$  なので、3日間の休薬期間では十分ではないと判断される。

- ⑫ 得られた濃度が MRL を下回るまで、 $t_i$  の値を延長して同様の計算を繰り返し、最短の休薬期間を求める。仮に⑩で MRL を下回っている場合には、 $t_i$  の値を短縮して同様の計算を繰り返し、最短の休薬期間を求める。

- ⑬  $t_i = 4$  の時： $C_4 = 0.1032 > 0.02$  なので、4日間の休薬期間では十分ではないと判断される。

- ⑭  $t_i = 5$  の時： $C_5 = 0.0188 < 0.02$  なので、5日間の休薬期間で十分であると判断される。

### Ⅲ エクセルによる計算

#### 1 エクセルファイルの概要

解析を行うために利用した作成したエクセルファイルは、統計解析シート (主に直線回帰分析を行うシート。図3参照)、休薬期間シート (主に休薬期間の計算を行うシート。図4参照) 及び検定表 (統計量を求めるためのシート。数値等の入力を行わない。図5参照) の3つのシートで構成される。用いた式 (関数を含む。) は、コメントとして表示した。使用したエクセルは、Microsoft Office Excel 2003 で、アドインソフトを使用していない。

#### 2 エクセルによる計算の手順

- (1) 統計解析シートの以下のセルに必要なデータを入力すると、計算手順の1から計算手順の2の(2)の②までの計算が行われる。

- ① B1セル : 試験名  
② B2セル : 成分名  
③ B3セル : 臓器名

- ④ B4セル : MRL

- ⑤ B6セル : 1回目の採材時点

- ⑥ D6セル : 2回目の採材時点

- ⑦ F6セル : 3回目の採材時点

- ⑧ C7セル : 1回目の採材時点における1頭目の測定濃度

- ⑨ E7セル : 1回目の採材時点における2頭目の測定濃度

- ⑩ G7セル : 1回目の採材時点における3頭目の測定濃度

- ⑪ C8セル : 2回目の採材時点における1頭目の測定濃度

- ⑫ E8セル : 2回目の採材時点における2頭目の測定濃度

- ⑬ G8セル : 2回目の採材時点における3頭目の測定濃度

- ⑭ C9セル : 3回目の採材時点における1頭目の測定濃度

- ⑮ E9セル : 3回目の採材時点における2頭目の測定濃度

- ⑯ G9セル : 3回目の採材時点における3頭目の測定濃度

- (2) 休薬期間シートの以下のセルに必要なデータを入力すると、計算手順の2の(2)の③以降の計算が行われ、N列の4～13行で休薬期間とできるかが確認できる。すべての時点で休薬期間とできない場合には、A4セル～A13セルの数値の変更を繰り返す (数値は連続した数値である必要はないが、適切なグラフとするためには、すべての採材時点を含める必要がある。)

- ① C2セル : 採材時間の単位 (日等)

- ② A4セル : 任意の1時点目

- ③ A5セル : 任意の2時点目

- ④ A6セル : 任意の3時点目

- ⑤ A7セル : 任意の4時点目

- ⑥ A8セル : 任意の5時点目

- ⑦ A9セル : 任意の6時点目

- ⑧ A10セル : 任意の7時点目

- ⑨ A11セル : 任意の8時点目

- ⑩ A12セル : 任意の9時点目

- ⑪ A13セル : 任意の10時点目

- (3) 休薬期間シートの A18セル～A27セルの時点を確認し、D18セル～F27セルの採材時点に該当する行に測定濃度を入力した後、グラフのX軸及びY軸の目盛を調整してグラフの体裁を整える。

図3 エクセルファイル：統計解析シート

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	
1	試験名	test											
2	成分名	AAA											
3	臓器名	肝臓											
4	MRL(ppm)	0.020											
5													
6	採材時点:ti	1			2			3					
7		C11	1.030	C21	0.176	C31	0.019						
8	測定濃度: Cij	C12	3.353	C22	0.051	C32	0.045						
9		C13	0.677	C23	0.116	C33	0.006						
10	自然対数変換:	Y11	0.030	Y21	-1.737	Y31	-3.963	=LN(G7)					
11	$Y_{ij} = \log_e C_{ij}$	Y12	1.210	Y22	-2.976	Y32	-3.101						
12		Y13	-0.390	Y23	-2.154	Y33	-5.116	=COUNT(G10:G12)					
13	時点iのデータ数: ni	n1	3	n2	3	n3	3	=SUM(G10:G12)					
14	時点iの自然対数変換の合計: ΣYi	ΣY1	0.849	ΣY2	-6.867	ΣY3	-12.180	=AVERAGE(G10:G12)					
15	時点iの自然対数変換の平均値: Yi	Y1	0.283	Y2	-2.289	Y3	-4.060	=(G10-G15)^2					
16		(Y11-Y1)^2	0.064	(Y21-Y2)^2	0.305	(Y31-Y3)^2	0.009						
17	$(Y_{ij} - Y_i)^2$	(Y12-Y1)^2	0.859	(Y22-Y2)^2	0.472	(Y32-Y3)^2	0.920						
18		(Y13-Y1)^2	0.453	(Y23-Y2)^2	0.018	(Y33-Y3)^2	1.115	=SUM(G16:G18)/(G13-1)					
19	時点iの自然対数変換の分散: Vi	V1	0.688	V2	0.397	V3	1.022						
20	$V_i = \Sigma(Y_{ij} - Y_i)^2 / (n_i - 1)$												
21	等分散の検定												
22	Cochranの等分散の検定												
23	採材時点: m	3											
24	最も大きい分散: Vmax	1.022											
25	分散の合計: ΣVi	2.107											
26	自由度: f = n - 1 (n = 最小のni)	2											
27	検定統計量: F = Vmax / ΣVi	0.485											
28	有意水準0.05のF <sub>α</sub> : F <sub>α</sub> (m,n,0.05)	0.871											
29	検定結果: F > F <sub>α</sub> → 等分散でない	等分散が否定されない。											
30	Bartlettの等分散の検定												
31	採材時点: m	3											
32	全データ数: N = Σni	9											
33	時点iの(ni-1)Vi	(n1-1)V1	1.376	(n2-1)V2	0.794	(n3-1)V3	2.044	=COUNT(B6:G6)					
34	時点iの(ni-1)log <sub>e</sub> Vi	(n1-1)log <sub>e</sub> V1	-0.747	(n2-1)log <sub>e</sub> V2	-1.846	(n3-1)log <sub>e</sub> V3	0.044	=MAX(C19:E19,G19)					
35	時点iの1/(ni-1)	1/(n1-1)	0.500	1/(n2-1)	0.500	1/(n3-1)	0.500	=SUM(C19:E19,G19)					
36	平均分散: V <sub>g</sub> = Σ(ni-1)Vi / (N-m)	0.702											
37	B' = (N-m)log <sub>e</sub> V <sub>g</sub> - Σ(ni-1)log <sub>e</sub> Vi	0.431											
38	自由度: f = m - 1	2											
39	検定統計量: B = B' / [1 - {1/3(m-1)} {Σ1(ni-1)/(N-m)}]	0.353											
40	有意水準0.05のχ <sup>2</sup> : χ <sup>2</sup> (f,0.05)	5.991											
41	検定結果: B > χ <sup>2</sup> → 等分散でない	等分散が否定されない。											
42	帰帰分散分析												
43	採材時点: m	3											
44	全データ数: N = Σni	9											
45	採材時間の総平均: t <sub>..</sub> = ΣΣtij / N	2.000											
46	自然対数変換の総平均: Y <sub>..</sub> = ΣΣYij / N	-2.022											
47	Σ(t <sub>ij</sub> - t <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	Σ(t1-t <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	3.000	Σ(t2-t <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	0.000	Σ(t3-t <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	3.000	=COUNT(B6:G6)					
48	採材時間の偏差平方和: Stt = ΣΣ(tij - t <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	6											
49	$(Y_{ij} - Y_{..})^2$	(Y11-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	4.209	(Y21-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	0.081	(Y31-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	3.769	=SUM(C13:E13,G13)					
50		(Y12-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	10.445	(Y22-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	0.910	(Y32-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	1.164	=SUM(C13:E13,G13)					
51		(Y13-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	2.663	(Y23-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	0.017	(Y33-Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	9.573	=SUM(C13:E13,G13)					
52	自然対数変換の偏差平方和: Syy = ΣΣ(Yij - Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	32.831											
53	$(t_{ij} - t_{..})(Y_{ij} - Y_{..})$	(t11-t <sub>..</sub> )(Y11-Y <sub>..</sub> )	-2.052	(t21-t <sub>..</sub> )(Y21-Y <sub>..</sub> )	0.000	(t31-t <sub>..</sub> )(Y31-Y <sub>..</sub> )	-1.941	=SUM(C10:C12,E10:E12,G10:G12)/B43					
54		(t12-t <sub>..</sub> )(Y12-Y <sub>..</sub> )	-3.232	(t22-t <sub>..</sub> )(Y22-Y <sub>..</sub> )	0.000	(t32-t <sub>..</sub> )(Y32-Y <sub>..</sub> )	-1.079	=SUM(C10:C12,E10:E12,G10:G12)/B43					
55		(t13-t <sub>..</sub> )(Y13-Y <sub>..</sub> )	-1.632	(t23-t <sub>..</sub> )(Y23-Y <sub>..</sub> )	0.000	(t33-t <sub>..</sub> )(Y33-Y <sub>..</sub> )	-3.094	=SUM(C10:C12,E10:E12,G10:G12)/B43					
56	種和: Stv = ΣΣ(tij - t <sub>..</sub> )(Yij - Y <sub>..</sub> )	-13.030											
57	直線性の平方和: S <sub>L</sub> = (Stv) <sup>2</sup> / Stt	28.296											
58	ni(Yi - Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	n1(Y1 - Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	15.941	n2(Y2 - Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	0.214	n3(Y3 - Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	12.461	=SUM(C52:C54,E52:E54,G52:G54)					
59	採材時間の平方和: S <sub>T</sub> = Σni(Yi - Y <sub>..</sub> ) <sup>2</sup>	28.617											
60	曲線性の平方和: S <sub>PL</sub> = S <sub>T</sub> - S <sub>L</sub>	0.321											
61	残差平方和: S <sub>R</sub> = Syy - S <sub>T</sub>	4.215											
62	直線性の自由度: 1	1											
63	曲線性の自由度: m-2	1											
64	残差の自由度: N-m	6											
65	直線性の不偏分散: V <sub>L</sub> = S <sub>L</sub> / 1	28.296											
66	曲線性の不偏分散: V <sub>PL</sub> = S <sub>PL</sub> / (m-2)	0.321											
67	残差の不偏分散: V <sub>R</sub> = S <sub>R</sub> / (N-m)	0.702											
68	直線性の分散比: V <sub>L</sub> / V <sub>R</sub>	40.281											
69	有意水準0.025のF: F(1,N-m,0.025)	8.813											
70	直線性の検定結果: V <sub>L</sub> / V <sub>R</sub> ≥ F → 直線性が有意	直線性が有意。											
71	曲線性の分散比: V <sub>PL</sub> / V <sub>R</sub>	0.457											
72	有意水準0.025のF: F(m-2,N-m,0.025)	8.813											
73	曲線性の検定結果: V <sub>PL</sub> / V <sub>R</sub> ≥ F → 曲線性が有意	曲線性が非有意。											
74	休業期間の評価												
75	直線の誤差分散: Ve = s <sup>2</sup> = (S <sub>PL</sub> + S <sub>R</sub> ) / (N-2)	0.648											
76	直線の誤差分散の平方根: s = √Ve	0.805											
77	直線の回帰係数: b = Stv / Stt	-2.172											
78	直線の切片: a = Y <sub>..</sub> - bt <sub>..</sub>	2.321											
79	最大許容濃度の上限: Y(t) = a + bt + ks												
80	k = h * t(N-2, c)												
81	h = [1/N + (n-t <sub>..</sub> ) <sup>2</sup> / Σni] <sup>1/2</sup>												
82	t(N-2, c) = (α, c): 自由度N-2, 非心度dのt分布での100(1-c)%点の値: 100(1-c)% = 95%点の値												
83	自由度: φ = N-2	7											
84	d = z <sub>p</sub> * h												
85	標準正規分布の上側100(1-p)%点の値: z <sub>p</sub> (p=0.01, 上側99%点の値)	2.3264											
86	λ = (d(2φ) <sup>1/2</sup> (1+d <sup>2</sup> 2φ) <sup>(1-2λ)</sup> ): 非心度dのt値を分布表から求めるための値												
87	時間: ti												

動物用医薬品の休薬期間の計算手順

図4 エクセルファイルの休薬期間シート

1		任意の時点 を入力	任意の単位 を入力	λが0.05毎の離散値であり、t値を直接求めることはできない。 そこで、比例補間でt値を求めるためにt2(N-2,c) c=0.05までの項目を詢けた。												
2	時間の単位	日														
3	時点: ti	h	d	λ	λを0.05で除 した場合の 余り	λ1	λ2	t1(N-2,c) c=0.05	t2(N-2,c) c=0.05	t(N-2,c) c=0.05	k c=0.05	Y(t) c=0.05 95%上限	C(t) C=0.05 95%上限	休薬期間の評価		
4	1	0.5270	4.4140	0.76	0.01	0.75	0.80	8.3270	9.5840	8.5784	4.5212	3.7890	44.2112	休薬期間にできない		
5	2	0.3333	6.9792	0.88	0.03	0.85	0.90	11.3780	14.3080	13.1360	4.3787	1.5026	4.4934	休薬期間にできない		
6	3	0.5270	4.4140	0.76	0.01	0.75	0.80	8.3270	9.5840	8.5784	4.5212	-0.5543	0.5745	休薬期間にできない		
7	4	0.8819	2.6379	0.58	0.03	0.55	0.60	5.4530	5.9760	5.7668	5.0858	-2.2714	0.1032	休薬期間にできない		
8	5	1.2693	1.8328	0.44	0.04	0.40	0.45	4.1620	4.5420	4.4660	5.6687	-3.9738	0.0188	休薬期間にできる		
9	6	1.6667	1.3958	0.35	0.00	0.35	0.40	3.8150	4.1620	3.8150	6.3583	-5.5903	0.0037	休薬期間にできる		
10	7	2.0683	1.1248	0.29	0.04	0.25	0.30	3.1940	3.4940	3.4340	7.1025	-7.1629	0.0008	休薬期間にできる		
11	8	2.4721	0.9411	0.24	0.04	0.20	0.25	2.9110	3.1940	3.1374	7.7559	-8.8086	0.0001	休薬期間にできる		
12	9	2.8771	0.8086	0.21	0.01	0.20	0.25	2.9110	3.1940	2.9676	8.5381	-10.3505	0.0000	休薬期間にできる		
13	10	3.2830	0.7086	0.19	0.04	0.15	0.20	2.6420	2.9110	2.8572	9.3801	-11.8444	0.0000	休薬期間にできる		
14	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>=ROUND(((C13/(2*統計解析\$B\$82)^(1/2))/(1+(C13^2)/(2*統計解析\$B\$82)^(1/2)),2)</p> <p>=統計解析\$B\$84/B13</p> </div> <div> <p>=MOD(D13,0.05)</p> <p>=D13-E13</p> <p>=F13+0.05</p> </div> <div> <p>=VLOOKUP(CONCATENATE(F13,"-",統計解析\$B\$82),検定表\$F\$4:\$I\$549,4,FALSE)</p> <p>=VLOOKUP(CONCATENATE(G13,"-",統計解析\$B\$82),検定表\$F\$4:\$I\$549,4,FALSE)</p> </div> <div> <p>=H13+((I13-H13)/5)*(E13+1.00)</p> <p>=統計解析\$B\$77+統計解析\$B\$76*A13+K13*統計解析\$B\$75</p> </div> <div> <p>=E13*J13</p> <p>=EXP(L13)</p> </div> <div> <p>=IF(M13&lt;統計解析\$B\$4,"休薬期間にできる","休薬期間にできない")</p> </div> </div>															
15	グラフ作成のための表															
16	時点: ti	C(t) C=0.05 95%上限	C(t) 回帰直線	測定濃度1	測定濃度2	測定濃度3	MRL									
17	0						0.020									
18	1	44.211	1.161	1.03	3.353	0.677	0.020									
19	2	4.493	0.132	0.176	0.051	0.116	0.020									
20	3	0.574	0.015	0.019	0.045	0.006	0.020									
21	4	0.103	0.002				0.020									
22	5	0.019	0.000				0.020									
23	6	0.004	0.000				0.020									
24	7	0.001	0.000				0.020									
25	8	0.000	0.000				0.020									
26	9	0.000	0.000				0.020									
27	10	0.000	0.000				0.020									
28	実測値を該当する時間に入力															
29																
30																

グラフは、X軸及びY軸目盛の調整等、適宜修正する必要がある。

図5 エクセルファイルの検定表のシート（抜粋）

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	統計数値表の「分散の和に対する最大分散の比のパーセント点」から抜粋					統計数値表の「非心t分布のパーセント点」から抜粋			
2	VLOOKUPで	F <sub>0</sub> 検定表(Cochranの検定)				VLOOKUPで	非心t分布表(σ未知用)		
3	検索するた	a=0.05				検索するた	上側 p=0.05		
4	めの値	f	m	F <sub>0</sub>		めの値	λ	φ	t
5	13	1	3	0.9669		0.95-7	0.95	7	20.754
6	23	2	3	0.8709		0.9-7	0.90	7	14.308
7	33	3	3	0.7977		0.85-7	0.85	7	11.378
8	43	4	3	0.7457		0.8-7	0.80	7	9.584
9	53	5	3	0.7070		0.75-7	0.75	7	8.327
10	14	1	4	0.9065		0.7-7	0.70	7	7.373
11	24	2	4	0.7679		0.65-7	0.65	7	6.610
12	34	3	4	0.6839		0.6-7	0.60	7	5.976
13	44	4	4	0.6287		0.55-7	0.55	7	5.453
14	54	5	4	0.5894		0.5-7	0.50	7	4.962
15	15	1	5	0.8413		0.45-7	0.45	7	4.542
16	25	2	5	0.6838		0.4-7	0.40	7	4.162
17	35	3	5	0.5981		0.35-7	0.35	7	3.815
18	45	4	5	0.5440		0.3-7	0.30	7	3.494
19	55	5	5	0.5063		0.25-7	0.25	7	3.194
20						0.2-7	0.20	7	2.911
21						0.15-7	0.15	7	2.642
22						0.1-7	0.10	7	2.384
23						0.05-7	0.05	7	2.136
24						0-7	0.00	7	1.895
25						-0.05-7	-0.05	7	1.658
26						-0.1-7	-0.10	7	1.426
27						-0.15-7	-0.15	7	1.196
28						-0.2-7	-0.20	7	0.965
29						-0.25-7	-0.25	7	0.734
30						-0.3-7	-0.30	7	0.499
31						-0.35-7	-0.35	7	0.260
32						-0.4-7	-0.40	7	0.012
33						-0.45-7	-0.45	7	-0.246
34						-0.5-7	-0.50	7	-0.518
35						-0.55-7	-0.55	7	-0.810
36						-0.6-7	-0.60	7	-1.128
37						-0.65-7	-0.65	7	-1.483
38						-0.7-7	-0.70	7	-1.890
39						-0.75-7	-0.75	7	-2.374
40						-0.8-7	-0.80	7	-2.981
41						-0.85-7	-0.85	7	-3.806
42						-0.9-7	-0.90	7	-5.090
43						-0.95-7	-0.95	7	-7.783

#### IV 休薬期間の計算における注意事項

##### 1 一般的注意事項

- ① データとして、3時点以上で、各時点3頭以上の測定濃度が必要である。これらの測定濃度には、検出限界未満の測定濃度は含まれない。検出限界以上であっても定量限界未満の測定濃度は、原則として、使用すべきではない。
- ② 原則として、分析したすべての臓器について休薬期間を計算する必要がある。ただし、データに基づき休薬期間が最長となることが明らかな臓器で適切な計算が可能であれば、その臓器より速やかに消失するそれ以外の臓器に

ついては計算できなくともよい。なお、乳及び卵と臓器では、それぞれに休薬期間を設定することから、別途計算を行う。

- ③ 計算においては、測定濃度の有効数字を考慮して、数値を丸める必要がある。

##### 2 エクセルを使用する場合の注意事項

- ① エクセルは SAS のようにプログラムのバリデーションが行われているものではないため、実際の休薬期間の計算にエクセルを使用する場合、他の方法で検算する等により計算結果を確認する必要がある。

## 動物用医薬品の休薬期間の計算手順

- ② 1の③については、エクセルの関数 ROUND を用いて、数値を必要な桁数に丸めることができる。
- ③ 3時点で、各時点3頭を超える測定濃度が取り扱えるファイルを作成する場合、エクセルの関数 IF を用いてデータが欠損した場合にエラーとならないようにする等の対応が必要である（例えば、A1セルのデータをB1セルで自然対数変換する場合、B1セルに「=(LN(A1))」と入力するとA1が空欄の場合にエラーとなるが「=IF(A1<>"",LN(A1),"")」とすることでエラーを回避できる。）。

## 引用文献

- 日本規格協会（1972）統計数値表 JSA-1972. pp.76, pp.336. 日本規格協会. 東京.
- EMA（1995）Note for Guidance : Approach towards Harmonisation of Withdrawal Periods. EMA/CVMP/036/95-Final.
- FDA（Revised 1994）General Principles for Evaluating the Safety of Compounds Used in Food-Producing Animals : V. Guideline For Establishing A Withdrawal Period
- JECFA : Software-based workbook for statistical evaluation of residue depletion data for veterinary drugs  
 ( [http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa\\_archive\\_statistical\\_en.asp](http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa_archive_statistical_en.asp) )
- 農林水産省（1998）農林水産省通知 10-26 “動物用医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験等のガイドラインについて（その1）の一部改正について”. 平成10年3月5日.
- 農林水産省（2000）農林水産省通知 12-33 “動物用医薬品関係事務の取扱について”. 平成12年3月31日.
- 農林水産省（2006）農林水産省通知 18 消安第 9138 号 “「動物用医薬品関係事務の取扱について」の一部改正について”. 平成18年11月29日.

〔技術資料〕

## 食用動物における動物用抗菌薬の使用状況の調査結果について

小池良治、浅井鉄夫、小澤真名緒、石川整

(平成21年1月30日受付、平成21年6月18日受理)

〔 TECHNICAL REPORT 〕

**The Use of Therapeutic Antimicrobials  
for Food-Producing Animals**

Ryoji KOIKE, Tetsuo ASAI, Manao OZAWA, Hitoshi ISHIKAWA

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

(Received: 30th January 2009; Accepted: 18th June 2009)

As part of the risk management of antimicrobial resistance, we investigated the use of farm-level therapeutic antimicrobials for food-producing animals, the data of which was obtained from the results of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (JVARM) survey which is coordinated by the National Veterinary Assay Laboratory in collaboration with Livestock Hygiene Services Centers. The data on the antimicrobial use was collected from apparently healthy food-producing animals in the 6 month period prior to the monitoring visits between 2000 and 2007. It was found that no antimicrobial drugs were used on 82% of the farms and no significant increase was observed in the use of antimicrobials within the above 8 year period in food-producing animals on the remaining farms.

薬剤耐性菌問題に対するリスク管理の一環として、薬剤耐性菌発現状況調査 (JVARM) を家畜保健衛生所等と協力して実施している。本調査事項の一つとして、農家段階における抗菌薬の使用状況を調査してきたことから、その結果についてまとめた。使用状況の集計の範囲は、2000年から2007年までの8年間とし、調査時点で健康であった家畜に対し過去6ヶ月以内に使用された抗菌薬について調査した。全調査農場の82%では抗菌薬をしておらず、集計の範囲期間内においては、抗菌薬の使用率に有意な増加は認められなかった。

**緒言**

動物用の抗菌薬は、細菌感染症の治療に用いる家畜衛生上重要な医薬品である。しかし、1990年後半に、世界保健機関 (WHO) は、抗菌薬を食用動物に対して使用した場合、選択された薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人の細菌感染症の治療に悪影響を与えるおそれがあるとして議論を開始した。これを受け、国際獣疫事務局 (OIE)

や国連食糧農業機関 (FAO) も議論を始めた。これらの議論で、食用動物への抗菌薬の使用に当たっては、抗菌薬の慎重使用、薬剤耐性菌や抗菌薬使用のモニタリング等の重要性が指摘された。日本は、このような国際状況を背景に、1999年の試行を経て2000年に薬剤耐性菌発現状況調査 (JVARM) を確立した。JVARMでは、健康な食用動物 (牛、豚、採卵鶏及び肉用鶏) の糞便か



抗菌薬を使用していなかった (Table 2)。

第 1 期 (2000 年～2003 年) と第 2 期 (2004 年～2007 年) での抗菌薬の使用率を比較すると、全体で 2 % 増加したが、有意差は認められなかった ( $p=0.520$ )。

動物種ごとの抗菌薬全体の使用率は、牛で 1 %、産卵鶏で 2 % の減少及び豚で 7 %、肉用鶏で 5 % の増加が認められたが、いずれも有意差は認められなかった (Table 2)。

成分別では、牛では有意な変動は認められなかったが、豚ではマクロライド系、リンコマイシン系及びその他の抗生物質が有意に増加し (各々  $p=0.024$ 、 $p=0.012$  及び  $p=0.041$ )、産卵鶏ではフルオロキノロンが有意に減少し ( $p=0.035$ )、肉用鶏ではペニシリン系及びアミノグリコシド系が有意に増加していた (各々  $p=0.034$  及び  $p=0.042$ ) (Table 3)。

豚でのマクロライド系等の使用の増加は、使用目的として呼吸器感染症 (マクロライド系の効能・効果には肺炎が含まれる。) が増加していた (データは示していない。) ことから、これらの感染症が増加した可能性が示唆された。産卵鶏及び肉用鶏における有意な変動については、使用率が低いことから大きな意味はないものと考えられた。

抗菌薬の使用目的は、牛及び豚では肺炎等の呼吸器感染症及び下痢が、産卵鶏ではコクシジウム症及び下痢が、肉用鶏ではコクシジウム症及び大腸菌症が多かった。

経口投与の比率は、Table 4 に示したように、牛で約 30 % (うち非経口投与での使用もあるものは約 30 %) と低い、豚では約 80 % (同約 10 %)、鶏ではほぼ 100 % (同 0 %) であった。豚や鶏では群単位での投与が可能な経口投与が選択されることが多いためと考えられる。経口投与は、非経口投与に比べて長期間、多数の動物に投与されることから、薬剤耐性菌の選択を最小限とするための抗菌薬使用のリスク管理においては、このことを踏まえた対応が必要であることが示唆された。

なお、今回求めた使用率と「動物用医薬品、医薬部外品及び医療用具製造 (輸入) 販売高年報」別添「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」から求めた推定販売量 (原末換算量) を順位変換して比較すると、高い相関関係 ( $r=0.8418$ 、 $P=0.0002$ ) が認められた (データは示していない。)。このことは、今回の使用状況調査の妥当性を裏付けるものと考えられる。

#### 謝辞

本調査は、動物用医薬品危機管理対策事業において得られたデータを解析したものであり、多大なるご尽力をいただいた全国の家畜保健衛生所等の関係各位に深謝します。

#### 引用文献

なし

Table 2 Use of Antimicrobials in the Farms

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	1st Term*1	2nd Term*2	P value*3
Average	23	12	15	15	16	19	19	18	16	18	0.520
Cattle	23	10	10	11	10	10	13	14	13	12	0.593
Pig	43	24	32	27	32	42	40	39	31	38	0.212
Layer	9	4	6	4	3	5	4	3	6	4	0.170
Broiler	17	11	12	18	19	22	19	16	14	19	0.058

\*1 : 1st Term was from 2000 to 2003.

\*2 : 2nd Term was from 2004 to 2007.

\*3 : P values were found in 1st/2nd Term by T-test.

## 食用動物における動物用抗菌薬の使用状況の調査結果について

Table 3 Rate of the Farms on which Antimicrobials were Used by Class

Class	Species	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	1st Term*1	2nd Term*2	P value*3
Penicillins*4	Average	6.30	4.73	4.91	5.48	5.35	5.65	5.46	5.60	5.34	5.51	0.672
	Cattle	8.86	4.69	3.95	3.91	4.49	5.46	4.75	6.23	5.29	5.20	0.926
	Pig	9.76	9.55	10.20	12.29	10.32	9.39	9.71	10.85	10.44	10.05	0.608
	Layer	2.58	0.27	1.73	0.89	1.49	1.17	0.62	0.68	1.36	1.01	0.514
Cephalosporins*5	Broiler	3.41	4.11	3.52	4.49	5.04	7.09	7.32	4.44	3.88	5.96	0.034
	Average	0.23	0.28	0.15	0.30	0.16	0.31	0.60	0.36	0.24	0.35	0.272
	Cattle	0.86	0.74	0.26	1.12	0.28	0.57	1.69	1.38	0.74	0.93	0.557
	Pig	0	0.27	0.28	0	0.29	0.61	0.65	0	0.14	0.39	0.196
Aminoglycosides*6	Layer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	Broiler	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	Average	4.38	2.85	3.52	2.89	2.17	3.06	3.15	3.29	3.40	2.90	0.304
	Cattle	7.71	4.44	4.47	3.91	3.37	2.87	5.08	3.11	5.09	3.57	0.179
Macrolides*7	Pig	7.10	6.10	7.65	6.29	3.54	7.88	5.83	8.14	6.77	6.28	0.712
	Layer	1.15	0	0.58	0.30	0.30	0.29	0.31	0.68	0.50	0.39	0.683
	Broiler	0.76	0	0.70	0.37	1.16	0.79	1.22	0.81	0.45	0.99	0.042
	Average	3.00	1.74	1.69	1.98	3.18	3.22	2.64	3.56	2.09	3.15	0.027
Lincosamides*8	Cattle	1.71	0.99	1.05	1.40	1.69	2.59	0.68	1.73	1.27	1.71	0.400
	Pig	7.40	3.98	3.68	3.43	8.26	7.58	7.12	11.19	4.58	8.48	0.024
	Layer	1.72	0.27	0.86	0	0.60	0.58	0.31	0.34	0.72	0.46	0.536
	Broiler	0.76	1.71	1.06	3.37	1.94	1.97	2.44	0.40	1.72	1.69	0.961
Tetracyclines*9	Average	1.38	0.42	0.88	0.99	1.24	2.67	2.22	1.78	0.90	1.98	0.027
	Cattle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	Pig	3.25	0.80	2.55	2.29	3.83	9.70	7.12	6.78	2.19	6.83	0.012
	Layer	0.29	0	0.29	0.30	0	0	0.62	0	0.21	0.15	0.718
Polypeptides*10	Broiler	2.27	1.03	0.70	1.50	1.16	0.79	0.81	0	1.36	0.70	0.154
	Total	11.76	3.96	4.33	3.96	5.35	6.91	6.05	6.23	5.93	6.13	0.948
	Cattle	9.71	1.48	1.32	1.40	0.84	1.72	2.71	3.46	3.35	2.10	0.570
	Pig	26.33	9.28	12.46	10.00	13.27	17.58	13.27	16.61	14.32	15.16	0.878
Antifungal Antibiotics*11	Layer	4.87	1.65	1.15	1.18	1.79	2.63	1.86	1.03	2.22	1.86	0.700
	Broiler	4.92	3.42	2.11	3.00	5.81	5.91	6.50	3.23	3.34	5.37	0.076
	Average	0.92	0.28	0.22	0.08	0.47	0.39	0.94	0.62	0.37	0.60	0.341
	Cattle	0.29	0	0.26	0	0	0	0	0	0.13	0	0.135
Other Antibiotics*12	Pig	3.25	1.06	0.57	0.29	1.77	1.21	2.59	2.03	1.27	1.89	0.437
	Layer	0	0	0	0	0	0	0.31	0	0	0.08	0.356
	Broiler	0	0	0	0	0	0.39	0.81	0.40	0	0.40	0.052
	Average	0	0	0	0	0.08	0	0	0.09	0	0.04	0.135
Sulfonamides*13	Cattle	0	0	0	0	0.28	0	0	0.35	0	0.16	0.138
	Pig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	Layer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	Broiler	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Thiamphenicol and derivatives*14	Average	0.77	0.42	0.44	0.38	0.54	1.02	0.68	0.98	0.50	0.80	0.086
	Cattle	0.57	0.74	0	0.84	0	0.57	0.34	0.35	0.54	0.31	0.354
	Pig	2.37	0.80	1.70	0.57	2.06	3.33	2.27	3.39	1.34	2.75	0.041
	Layer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Fluoroquinolones*15	Broiler	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	Average	7.07	4.10	4.33	4.95	4.89	6.59	4.43	5.78	5.08	5.43	0.721
	Cattle	4.86	2.96	2.11	3.07	3.37	2.87	2.37	3.81	3.22	3.11	0.833
	Pig	15.38	6.63	8.78	7.14	8.26	12.42	9.71	10.85	9.38	10.29	0.720
Quinolones*16	Layer	1.43	1.37	1.73	1.78	0.89	1.17	1.55	1.71	1.57	1.31	0.288
	Broiler	6.82	5.82	4.93	8.61	7.75	11.42	4.07	6.85	6.50	7.55	0.588
	Average	1.54	0.76	1.10	0.53	1.32	1.33	1.88	0.98	0.98	1.38	0.219
	Cattle	0.86	0.99	0.26	0.28	0.84	1.44	1.02	0.69	0.60	1.01	0.162
Other Antibacterials*17	Pig	5.03	1.86	3.68	1.43	3.83	3.33	5.50	2.71	2.96	3.85	0.443
	Layer	0	0	0.29	0	0	0	0.62	0	0.07	0.15	0.647
	Broiler	0	0	0	0.37	0.39	0.39	0	0.40	0.09	0.30	0.184
	Total	1.15	1.39	1.25	1.22	1.71	1.18	1.79	1.87	1.26	1.63	0.057
Other Antibacterials*17	Cattle	1.71	0.74	0.53	0.56	2.25	0.29	1.69	1.73	0.87	1.48	0.275
	Pig	1.78	3.45	1.70	1.14	2.06	1.21	2.59	2.37	2.05	2.04	0.948
	Layer	0.29	0.82	0.58	0.89	0.30	0.29	0.31	0	0.64	0.23	0.035
	Broiler	0.76	0.34	2.46	2.62	2.33	3.54	2.85	3.63	1.54	3.08	0.057
Other Antibacterials*17	Average	0.46	0.28	0	0	0	0	0	0	0.18	0	0.153
	Cattle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	Pig	0.30	0.53	0	0	0	0	0	0	0.21	0	0.158
	Layer	0.57	0	0	0	0	0	0	0	0.14	0	0.356
Other Antibacterials*17	Broiler	1.14	0.68	0	0	0	0	0	0	0.45	0	0.154
	Average	5.07	2.16	2.13	3.50	3.26	4.40	3.41	3.47	3.18	3.64	0.592
	Cattle	1.14	0.25	1.32	1.40	1.69	1.15	1.36	2.08	1.00	1.55	0.155
	Pig	14.79	5.31	5.67	7.43	6.78	9.09	9.39	7.80	8.18	8.25	0.988
Other Antibacterials*17	Layer	0.86	0	0.59	0.30	0.88	0.88	0.93	1.03	0.36	0.77	0.171
	Broiler	3.41	3.42	1.41	4.87	4.65	7.48	1.63	2.82	3.25	4.17	0.574

\*1 : 1st Term was from 2000 to 2003.

\*2 : 2nd Term was from 2004 to 2007.

\*3 : P values were found in 1st/2nd Term by T-test.

\*4 : Penicillins included Penicillin G, Ampicillin and Amoxicillin mainly.

\*5 : Cephalosporins included Cefazolin and Ceftiofur mainly.

\*6 : Aminoglycosides included Kanamycin, Dihydrostreptomycin and Streptomycin mainly.

\*7 : Macrolides included Tylosin and Tilmicosin mainly.

\*8 : Lincosamides included Lincomycin.

\*9 : Tetracyclines included Oxytetracycline, Chlortetracycline and Doxycycline mainly.

\*10 : Polypeptides included Colistin.

\*11 : Antifungal Antibiotics included Nanafrocin.

\*12 : Other Antibiotics included Tiamulin mainly.

\*13 : Sulfonamides included Sulfamethoxazole, Sulfamonomethoxine and Sulfadimethoxine mainly.

\*14 : Thiamphenicol and derivatives included Florfenicol and Thianphenicol.

\*15 : Fluoroquinolones included Enrofloxacin, Orbifloxacin and Norfloxacin mainly.

\*16 : Quinolones included Oxolinic Acid, and did not include Fluoroquinolones.

\*17 : Other Antibacterials included Trimethoprim, Ormetoprim and Carbadox mainly.

Table 4 Use of Oral Administration

	1st Term	2nd Term
Total	72	79
Cattle	34	33
Pig	72	82
Layer	100	100
Broiler	99	100

[技術資料]

## 牛にイソプロチオラン製剤を飼料添加投与後の残留確認試験

小池（浜本）好子、臼井 優、峯戸松勝秀、  
下山 晃<sup>1</sup>、園部研一<sup>1</sup>、飯塚智美<sup>1</sup>

(平成21年1月30日受付、平成21年4月7日受理)

[ TECHNICAL REPORT ]

### A Residue Determination Test of Isoprothiolane-added Cattle Feed Additive

Koko Koike-Hamamoto, Masaru Usui, Katsuhide Minetomatsu,  
Akira Shimoyama<sup>1</sup>, Kenichi Sonobe<sup>1</sup>, Tomomi Iizuka<sup>1</sup>

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

(Received: 30th January 2009; Accepted: 18th June 2009)

A feed additive which contained isoprothiolane as an active ingredient was added to a cattle feed at the highest approved level and was continuously administered to three cows for four weeks. After a 14 day withdrawal period, the cows were sacrificed and quantitative analyses of isoprothiolane concentration in fat, the liver and small intestines were carried out by GC-MS/MS.

イソプロチオランを有効成分とする飼料添加剤を、承認された用法及び用量の最高用量となるように飼料に添加し、3頭の牛に4週間連続投与した。これらの牛を使用禁止期間（14日間）経過後に屠殺採材し、脂肪、肝臓及び小腸の中のイソプロチオラン濃度を質量分析装置付ガスクロマトグラフィー（GC/MS/MS）を用いて測定した。

#### 緒言

この試験の目的は、イソプロチオランを有効成分とする飼料添加剤の使用基準の妥当性を確認することである。暫定残留基準値（暫定MRL）が設定されている成分であるが、当該成分の使用基準作成時には、イソプロチオランの牛への強制経口投与での残留試験の結果しかなかったため、本試験を実施した。

本試験では、3頭の牛にイソプロチオラ

ンを有効成分とする飼料添加剤を、使用基準の用法及び用量の最高用量となるように飼料に添加し、承認されている最長投与期間である4週間の連続投与を行った。投与終了から使用禁止期間（14日間）経過後にこれらの牛を屠殺採材し、臓器・組織中のイソプロチオラン濃度を質量分析装置付ガスクロマトグラフィー（GC/MS/MS）を用いて測定した。臓器・組織としては、牛への強制経口投与による残留試験のデータからイソプロチオランが最も多く残留することが想定される肝臓及び脂肪の他、その他の内臓として小腸を選択した。

<sup>1</sup>（財）日本冷凍食品検査協会

Japan Frozen Foods Inspection Corporation

### 実験材料及び方法

1 被検物質は、製剤 1 g 中イソプロチオランとして 250mg 含有する顆粒剤であるフジックス（日本農薬（株）製、製造番号：B6512）を用いた。

### 2 試験方法

#### (1) 供試動物

ホルスタイン種の牛（雄 2 頭雌 1 頭、導入時体重 73 ~ 120 kg）を室温で飼育した（20 日間）。馴化期間中は、濃厚飼料及びヘイキューブを 2 回/日 給餌し、自由飲水とした。休薬期間中においては、馴化期間と同様に飼育した。コントロール（無投薬の臓器・組織）は、動物医薬品検査所において投与群と同様に飼育した牛から別途採材した。

#### (2) 投薬量及び投薬方法

薬剤は、イソプロチオランとして 50mg/kgBW となるように濃厚飼料に混合し、朝 9 時に投薬した。牛が薬剤を添加した濃厚飼料を全て食べ終えた後、ヘイキューブを与えた。水は、自由飲水とし

た。投薬時は、1 週間毎に体重を測定し、製剤の投与量を補正した。このような飼料添加による投薬を、4 週間連続で行った。

#### (3) 分析用試料の採材

休薬 14 日目に屠殺し、肝臓、脂肪及び小腸（牛海綿状脳症の危険部位を除く食用部分）を採材した。採材した臓器・組織は、5g ずつにわけ、分析まで -80℃ で凍結保存した。

### 3 試料中のイソプロチオランの残留分析

(1) 牛の各臓器・組織中のイソプロチオラン濃度の測定は、平成 17 年 1 月 24 日付け食安発第 0124001 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知の一斉試験法（畜水産物）により行った。具体的な方法を、スキーム 1 に示した。

この分析方法で使用したゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）、固相抽出（PSA）及び GC/MS/MS の条件等は、下記に示した。

#### ① GPC 条件

機種名 : GL-Science G-Prep-8150 (GLサイエンス製)  
 GPC カラム : CLNpak EV-2000, 20mm i.d. × 300mm (shodex 製) に  
 CLNpak EV-G, 20mm i.d. × 100mm (shodex 製) を接続した物。  
 移動相 : アセトン : シクロヘキサン (1:4)  
 流速 : 5mL/min  
 カラム温度 : 40℃  
 検出波長 : UV254nm  
 注入量 : 5mL  
 GPC の分取範囲は、16.01-23.4min とした。

#### ② PSA カラム

Bond elute PSA 500mg (Varian 製)

#### ③ GC/MS/MS 条件

装置 : タンデム型 GC/MS/MS (Varian 製)  
 ガスクロマトグラフ (Cp-3800 型)  
 質量分析計 (300MS)

#### GC 条件

カラム : VF-5MS (30m × 0.25mm、膜厚 0.25 μm、Varian 製)  
 カラム温度 : 注入後 1 分間 50℃ に保ち、その後 125℃ まで 25℃/min で昇温し、  
 次いで 300℃ まで 10℃/min で昇温し、300℃ を 10 分間保持する。

キャリアガス : 高純度ヘリウム

キャリアガス流量 : 1.2mL/min

注入口温度 : 250℃

注入方式 : スプリットレス (40psi, 1mL)

注入量 : 1 μL

#### MS/MS 条件

イオン化モード : EI

イオン化エネルギー : (70eV)

トランスファーライン温度 : 300℃

イオン源温度 : 250℃

コリジョンエネルギー : 25V

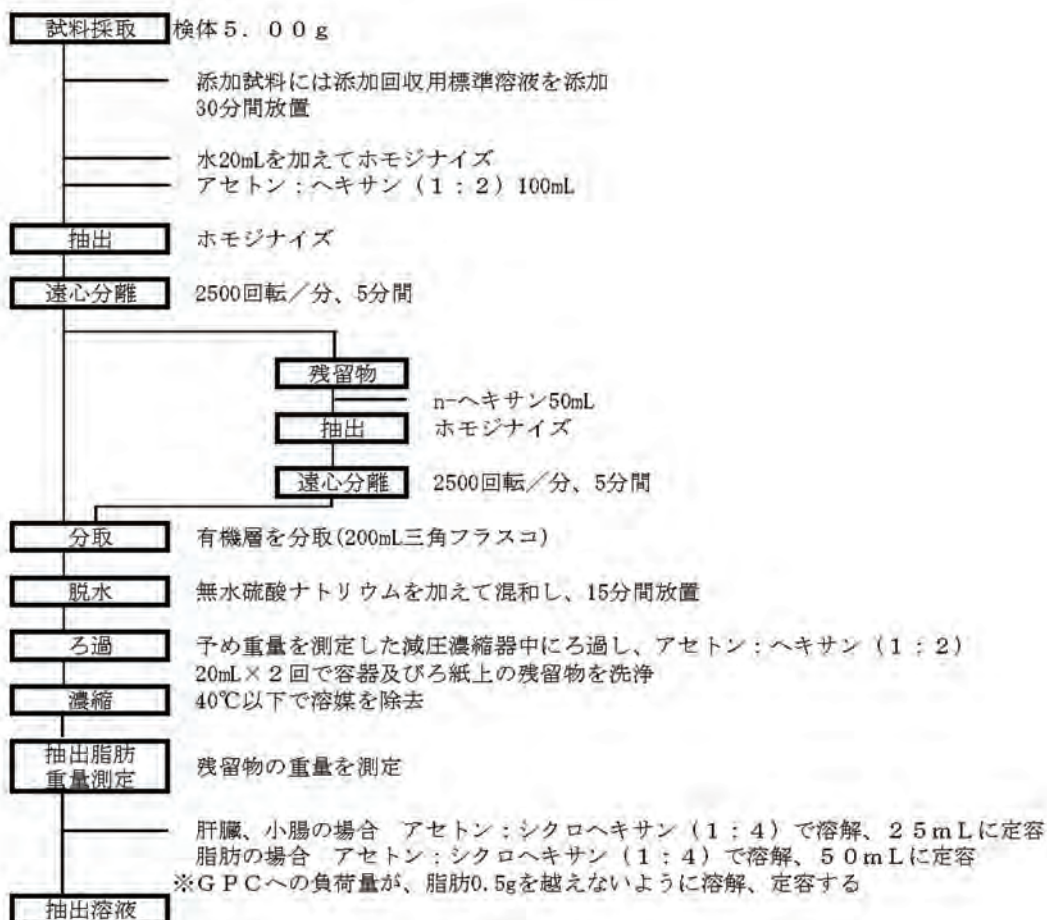
コリジョンガス : アルゴン

コリジョンガス圧 : 2m torr

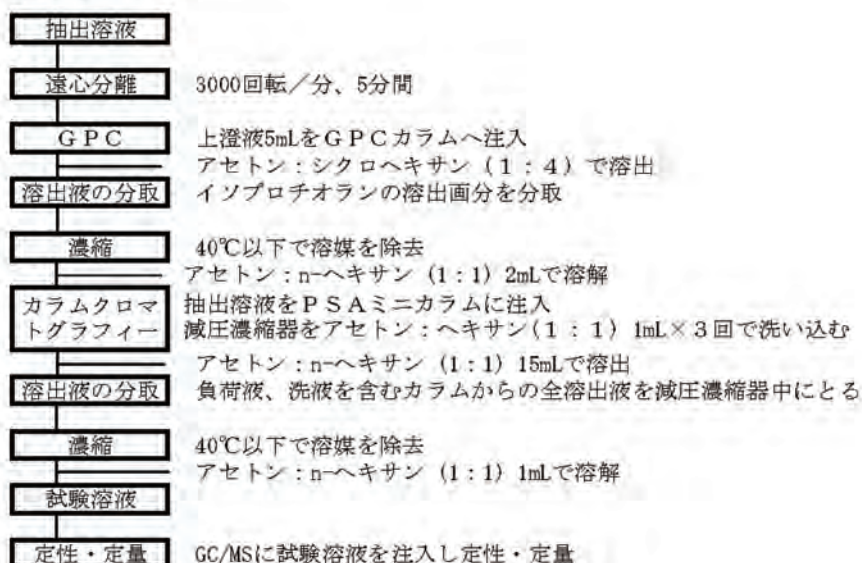
定量イオン : プロダクトイオン 85.0m/z  
 (プレカーサーイオン : 162.0m/z)

## スキーム1 イソプロチオランの残留分析法

### 1. 抽出 (小腸、脂肪、肝臓)



### 2. 精製及び定量



## (2) 検量線

イソプロチオラン標準品（和光純薬工業製、残留農薬試験用、純度：99.0%）20.0mgを量り、アセトンで溶解し、標準原液（200mg/L）を作成した。この標準原液を5～100 ng/mLの濃度となるようにアセトン：ヘキサン（1：1）で希釈した標準溶液を用いて、イソプロチオランのピーク面積を測定し検量線を求めた結果、イソプロチオランの検量線は良好な直線性を示した。（ $r=0.995$ 以上、図1）

## (3) 添加回収率及び検出限界

牛の各コントロールにイソプロチオランの暫定MRL相当の0.02ppmとなるように、(1)の標準原液（200mg/L）をアセトン：ヘキサン（1：1）で0.1mg/Lの

濃度に希釈し、試料5gにこの希釈液1mLを添加して、添加回収率を求めた。

Fig.1 Standard curve of Isoprothiolane

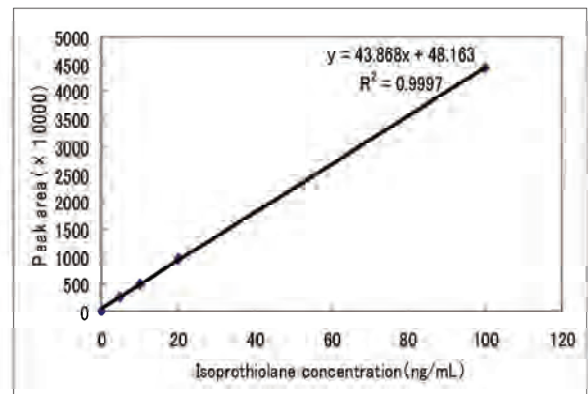


Table1 Recovery of Isoprothiolane from bovine tissues

Spike level (0.02ppm)	Recovery (%)				CV (%)
	1	2	3	Mean	
Liver	84.0	98.1	88.4	90.2	8.0
Fat	96.0	99.9	102.1	99.3	3.1
Intestines	89.0	97.4	96.7	94.4	4.9

イソプロチオラン標準溶液、コントロール、添加回収及び検体の各クロマトグラムを図2～4に示す。イソプロチオランの保持時間は、約16分であった。添加回収率は、全ての臓器・組織で平均90%以上であり、変動係数は10%以下であった。これらの結果は、残留に関する試験ガイドライン（動物用医薬品関係事務の取扱について、平成12年3月31日、12-33農林水産省畜産局衛生課薬事室長通知）を満足していた。

イソプロチオランの検出限界（ $S/N=3$ ）及び定量限界（ $S/N=10$ ）は、肝臓及び小腸でそれぞれ0.85ng/g及び2.8ng/g、脂肪でそれぞれ1.7ng/g及び5.7ng/gであった。肝臓及び小腸の定量限界は、暫定MRL（20ng/g）の1/7以下であり、脂肪の定量限界は1/3以下であったことから、この残留分析法の感度は十分であると考えられた。

## 結果

## 1 供試動物

(1) 試験期間中、投薬期間以外の休日を除く毎日一般状態を観察した。その結果、異常は観察されなかった。

(2) 導入時、投薬時、投薬後及び屠殺時に体重を測定した。その結果を表1に示した。牛の平均の体重増加は、投薬期間中は0.6kg/日、休業期間中は1.2kg/日であった。

**Table2 Body weights of the three cattle**

Cattle No.	Body weight at each time point(kg)			
	Induction	Pre-administration	Post-administration	Pre-sacrifice
1	120	124	142	153
2	73	83	100	115
3	95	108	123	142
Mean	96	105	122	137
SD	23.5	20.7	21.0	19.6

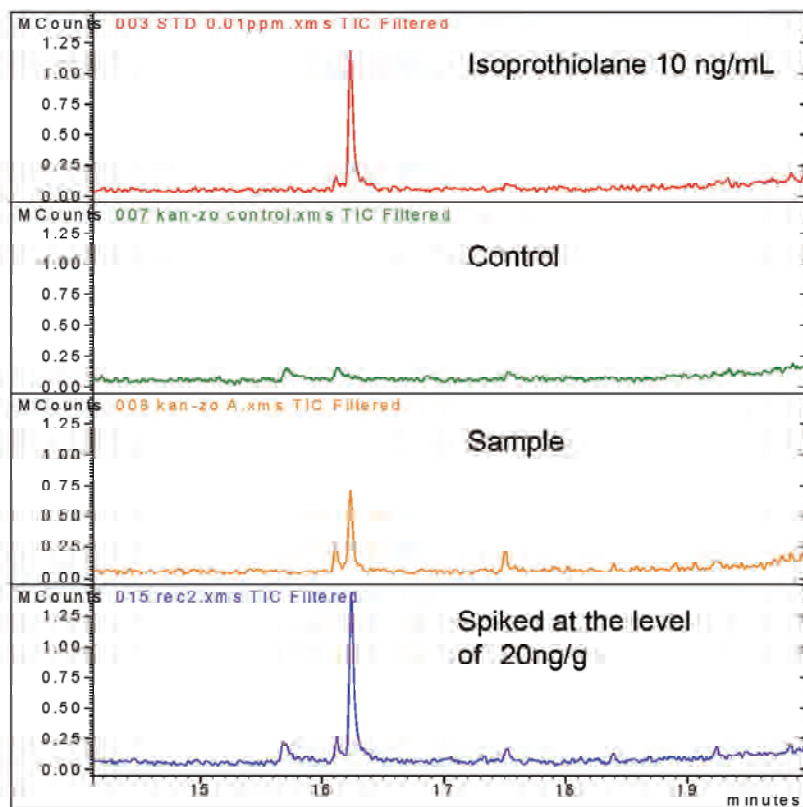
**Fig.2 Typical chromatograms of the liver**

Fig.3 Typical chromatograms of fat

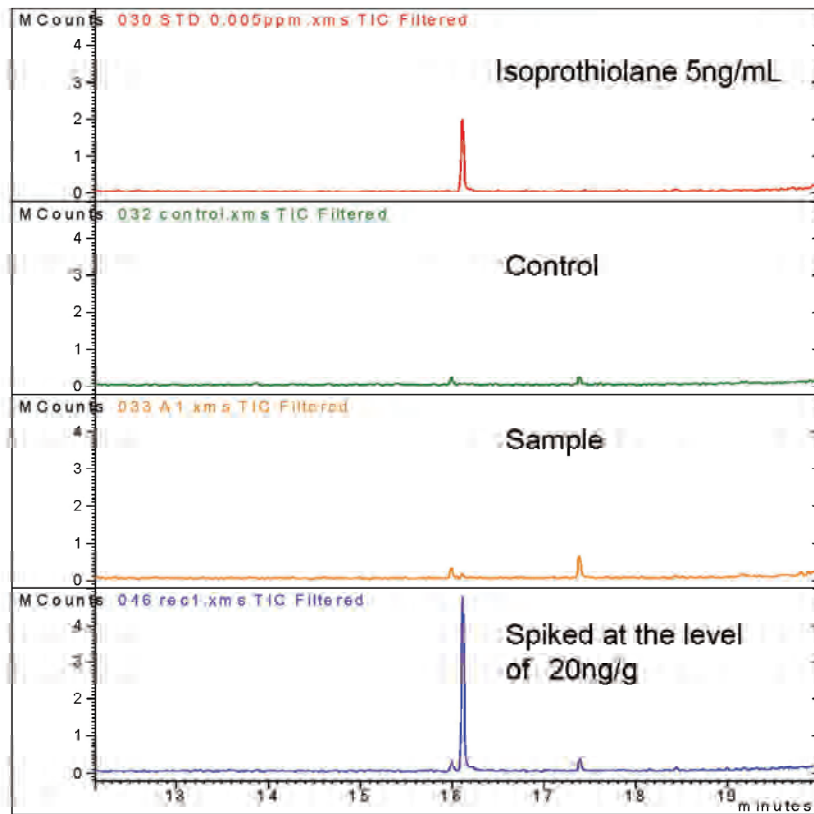
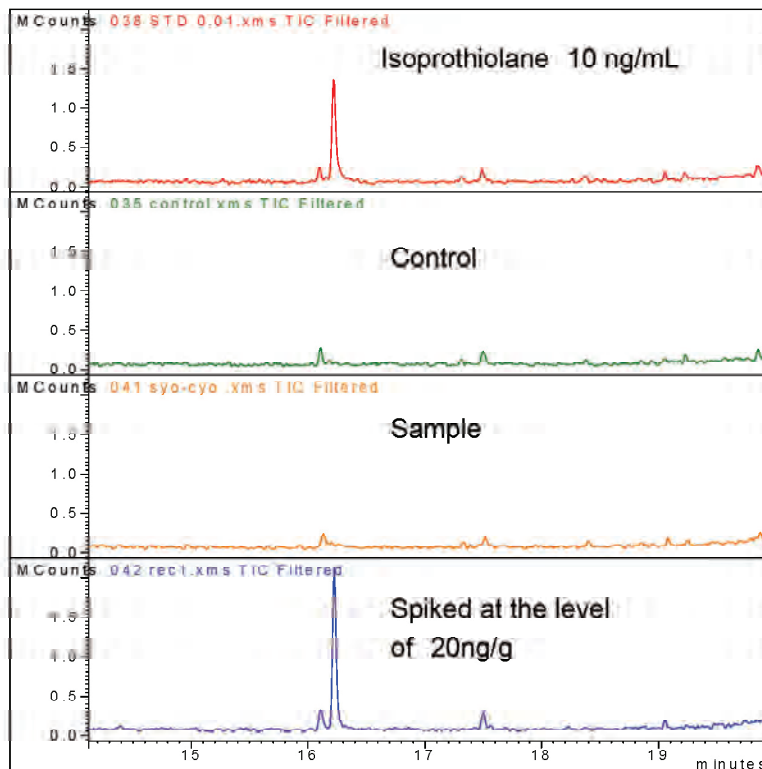


Fig.4 Typical chromatograms of the Intestines



## 2 試料中のイソプロチオランの残留分析

## (1) 試料分析結果

牛の各臓器・組織におけるイソプロチオラン濃度の分析結果を表3に示した。イソプロチ

オランは肝臓で5～9 ppb、脂肪で検出限界付近の量が検出されたが、小腸では検出限界以下であり、全て暫定MRL以下であった。

**Table3 Residue levels of Isoprotholene in each tissue \* ND : Not detected**

(A) Liver			(B) Fat		
Cattle	No.	Residue level (ppm)	Cattle	No.	Residue level (ppm)
	1	0.005		1	(0.002)
	2	0.004		2	(0.002)
	3	0.009		3	(0.002)
Mean±SD		0.006±0.003	Mean±SD		(0.002)

(C) Intestines		
Cattle	No.	Residue level (ppm)
	1	ND
	2	ND
	3	ND
Mean±SD		ND

### まとめ

牛にイソプロチオランを有効成分とする飼料添加剤を使用基準の用法及び用量の最高用量(50mg/kg/日)で4週間投与し、使用禁止期間(14日間)経過後に屠殺採材し、肝臓、脂肪及び小腸のイソプロチオランをGC/MS/MS法で定量した。その結果、すべての臓器・組織で、イソプロチオランは暫定MRL以下であった。

この結果より、イソプロチオランを有効成分とする飼料添加剤の使用基準の妥当性が確認された。

### 引用文献

- 1) 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日付け食安発第0124001号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知)別添

[技術資料]

## 平成 18 及び 19 年度に収集したニューカッスル病 ウイルスの性状調査

中村成幸、堀内隆史<sup>1</sup>、嶋崎洋子、渡辺有美

(平成21年1月30日受付、平成21年3月6日受理)

[ TECHNICAL REPORT ]

### Characterization of Newcastle Disease Virus isolated in Japan in 2006 and 2007

Shigeyuki NAKAMURA, Takashi HORIUCHI<sup>1</sup>, Yoko SHIMAZAKI and Yumi WATANABE

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

(Received: 30th January 2009; Accepted: 6th March 2009)

Two strains of Newcastle disease (ND) virus isolated from chickens in Fukuoka prefecture in 2006 and one strain from a pigeon in Niigata prefecture in 2007 were investigated. The antigenicity of the isolates was determined by the hemagglutination inhibition (HI) test using antiserum against a ND live vaccine strain or a strain for ND inactivated vaccine. Three isolates were tested for pathogenicity by calculating the mean death time after inoculating them to embryonated eggs. Plaque formation on chicken embryo fibroblast cell cultures was compared with those of the ND live vaccine strains.

Three isolates showed a similar antigenicity to the vaccine strains. Pathogenicity of the two isolates from the chickens was mesogenic and the isolate from the pigeon was lentogenic. Clear plaque formation was observed in three isolates whereas no plaque was observed in the ND live vaccine strains.

These observations suggest that the ND vaccine currently used in Japan is efficacious against these three isolates and has a different plaque formation property compared to the ND live vaccine strains.

平成 18 年に鶏から分離されたニューカッスル病 (ND) ウイルス 2 株と平成 19 年にハトから分離された ND ウイルス 1 株について、ワクチン株に対する免疫血清を用いた赤血球凝集抑制試験により分離株の抗原性を調べたところワクチン株と同様であった。分離 3 株を発育鶏卵へ接種後、鶏胚の平均致死時間から病原性を調べると共に、鶏胚初代細胞におけるブラック形成能を調べた。平均致死時間から鶏由来の 2 株は中等毒、ハト由来株は弱毒に分類され、3 株とも鶏胚初代細胞に明瞭なブラックを形成した。以上のことから、分離 3 株に対し現行ワクチン株の有効性が示唆されると共に生ワクチン株とは性状が異なることが示唆された。

---

1 神奈川県横浜市役所  
City of Yokohama, Kanagawa prefecture

## 緒言

ニューカッスル病（ND）は、パラミクソウイルス科に属する ND ウイルスを原因とする急性感染症で、発症鳥は、緑色下痢、奇声や開口呼吸などの呼吸器症状、脚麻痺や頸部捻転などの神経症状、産卵低下などを示す。ND ウイルスは、鶏をはじめ多種の鳥類に感染性を持ち、ウイルスの伝播は早く、ND は日齢に関係なく発生し、法定伝染病に指定されている（鶏病研究会編 1995）。

ND の予防には、弱毒生ワクチン及び不活化ワクチンが使用され、近年大規模な発生は見られなくなった（農林水産省消費・安全局 2005）。

当所で実施している「動物用医薬品の事故防止・被害対策対応業務」では、変異や変遷等の指標となる微生物を全国の家畜保健衛生所から計画的に収集し、各種性状試験等を実施し、これらの基礎データを集積、解析することにより、現行ワクチンの有効性評価の一助としている。平成18年及び平成19年度は、ニューカッスル病ウイルスを調査対象とし、収集した野外分離株について、性状調査を行ったので、その結果を報告する。

## 材料及び方法

### （1）供試ウイルス

本調査には、Table 1 に示したとおり 2006 年 5 月に福岡県で鶏の病性鑑定材料から分離された ND ウイルス 2 株及び

2007 年 7 月に新潟県でハトの病性鑑定材料から分離された ND ウイルス 1 株の合計 3 株を供試した。ND に対するワクチン歴は、H18A-3 株が分離された鶏群に対し分離 1 年前に ND 生ワクチンの飲水投与が行われていた。その他の群では、ND ワクチンは使用されていなかった。

既知の対照 ND ウイルスとして、Clone30、MET95、B1、VG/GA 2/23/88 の各弱毒生ワクチン株、強毒株の対照として佐藤株を用いた。

各ウイルス株を 10 日齢の日生研 SPF 鶏群由来発育鶏卵に接種し得られた尿膜腔液を  $-80^{\circ}\text{C}$  に保存し、各試験に用いた。

### （2）血清学的性状

赤血球凝集抑制（HI）試験により供試株の血清学的性状を調べた。

既知の免疫血清は、ワクチン株である ND ウイルス B1 株及び不活化した石井株を日生研 SPF 鶏群由来鶏に免疫し、作製した。

HI 試験は、市販抗原（（財）化学及血清療法研究所「ニューカッスル病ウイルス赤血球凝集素」）を用い、その使用説明書に従って試験を実施した。

### （3）発育鶏卵接種試験

分離株の病原性を知る目的で発育鶏卵接種試験を行った。

卵に分離株を PBS で 10 倍階段希釈し、1 希釈当たり 5 個の尿膜腔内に 0.1ml ずつ日生研 SPF 鶏群由来 10 日齢発育鶏

Table 1. List of Newcastle Disease virus isolates

Name of isolate	Prefecture of isolation	Date of isolation	Isolated from	ND Vaccination
H18A-3	Fukuoka	May 2006	Chicken Trachea, Rectum	Yes (live vaccine) May 2005
H18A-4	Fukuoka	May 2006	Chicken Trachea, Rectum	No
JP/Niigata-pg/07	Niigata	July 2007	Pigeon Rectum	No

## H18 及び 19 年度 PL 収集 ND ウイルスの性状調査

接種し、37℃で培養した。8時間後同様に接種し、37℃で培養した。観察は1日2回、7日間行い鶏胚の死亡時間を記録し、最小致死量における鶏胚平均致死時間 (MDT) を求めた。

## (4) プラック形成能

生ワクチン株と野外株の識別のため鶏胚初代 (CE) 細胞におけるプラック形成能について調べた。

動物用生物学的製剤基準 (農林水産省 2008) ND 生ワクチンのマーカー試験法を準用した。なお、プラック形成の陽性対照として、鶏腎初代 (CK) 細胞も用いた。

## 実験成績

## (1) 血清学的性状

野外分離3株は、抗 B1 株及び抗石井株免疫血清と同様に反応し、3株とも各ワクチン株との血清学的な抗原性に差異は認められなかった (Table 2)。

## (2) 鶏胚平均致死時間

Table 3 に示すように H18A-3 株及び H18A-4 株の MDT は 60 時間から 90 時間の間で中等毒、JP/Niigata-pg/07 株の MDT は 90 時間を超え弱毒に分類された。弱毒の対照として用いた生ワクチン株の MDT はすべて 90 時間を超え弱毒、強毒の対照株である佐藤株のそれは 60 時間未満で強毒に分類された。

Table 2. HI test of Newcastle Disease virus isolates

Antigen	Antisera	
	B1	Ishii
H18A-3	1,280	640
H18A-4	1,280	640
JP/Niigata-pg/07	1,280	640
B1	2,560	640
Ishii	5,120	1,280

Table 3. Velogenicity of isolates from time taken to kill chick embryos

Sample	MDT(hr)	Virulence	Remarks
H18A-3	70.6	mesogenic	
H18A-4	68	mesogenic	
JP/Niigata-pg/07	128.6	lentogenic	
Clone 30	95.8	lentogenic	live vaccine
MET95	118	lentogenic	live vaccine
B1	97.8	lentogenic	live vaccine
Sato	56	velogenic	velogenic strain

## MDT, Mean Death Time

## (3) プラック形成能

分離株及び既知の ND ウイルス株は、すべて CK 細胞において、プラックを形成した。

一方、生ワクチン株は、すべて CE 細胞でプラックを形成しなかったが、分離3株及び佐藤株は明瞭なプラックを形成した (Table 4)。

Table 4. Plaque formation of isolates in CE and CK cells

Sample	CE cells	CK cells
H18A-3	+	+
H18A-4	+	+
JP/Niigata-pg/07	+	+
VG/GA 2/23/88	—	+
Clone 30	—	+
MET95	—	+
B1	—	+
Sato	+	+

## 考察

鶏由来2株及びハト由来1株の ND ウイルスについて、抗原性、病原性及び生ワクチン株との関係を知るため性状を調査した。生ワクチンの製造用株である B1 株及び不活化ワクチンの製造用株である石井株に対する免疫血清を用い野外分離3株を抗原として HI 試験を行ったが抗原的な差異は認められなかった。

鳥類のパラミクソウイルスは、9種の血清型が知られており、NDウイルスは1型に属しており、NDウイルスの血清型は単一である（鶏病研究会編 1995）。HI試験の結果、野外分離3株は、ワクチン株の免疫血清と交差したことから、現行のワクチン株が有効な免疫を賦与できると考えられた。

H18A-3株が分離された鶏群には、1年前にND生ワクチンの飲水投与が行われている。そこで、生ワクチン株との関係を明らかにする目的で生ワクチン株との病原性の比較及びワクチンマーカー保有の有無を知るため、発育鶏卵接種試験及びCE細胞におけるブラック形成能を調べた。MDTの結果からH18A-3株及びH18A-4株は中等毒に分類され、CE細胞でブラックを形成したことから生ワクチン株とは異なることが明らかとなった。一方、JP/Niigata-pg/07株はMDTから弱毒に分類されたが、CE細胞でブラックを形成したことから生ワクチン株とは異なることと判断された。JP/Niigata-pg/07株は、水様性下痢、嘔吐等の症状が見られた2～4か月齢のレース用若ハトから分離されたウイルスであり、ハトには病原性があるが鶏に対する病原性は不明である。

NDは、依然として散発的に発生し、養鶏産業にとって重要な伝染病である。家畜伝染病予防法上NDは、鶏、あひる、七面鳥及びうずらが対象動物であり、ハトは対象外であるため、たとえハトのNDが発生しても家畜伝染病予防法のND発生にはならない。今回、鶏及びハトから分離されたNDウイルスを用いたが、NDウイルスは多種類の鳥類に感染性があるため、国内には広くNDウイルスが存在する可能性がある、防除対策を講ずる必要がある。

NDの予防は、日頃の衛生管理とワクチン接種が重要である。近年、ワクチン非接種愛玩鶏やワクチン歴のあるブロイラーや採卵鶏のND発生がある（鶏病研究会 2001）。H18A-3株が分離された鶏群は、1年前に生ワクチンの飲水投与が行われていた。基本的なND予防のワクチン接種プログラムは、1～4、14及び28日齢時に生ワクチンを接種し、60日齢以降に生又は不活化ワクチンでブースター後更に

2～3か月毎にブースター注射を繰り返すこととされている（鶏病研究会 2006）。従って、今回のケースは、生ワクチンが使用されていたがワクチンによる免疫が低下した時期に野外感染を受けたものと思われる。ワクチンの使用時は、ワクチンの適正使用に加え、特に生ワクチンは移行抗体のレベルや投与方法によるばらつきを考慮したワクチン接種を行い、確実に免疫を賦与することが大切である（岩本ら 2004）。また、ワクチン接種群でもNDが発生していることから、鶏だけでなく鳥類由来NDウイルスの抗原性の変異等について引き続き調査し、現行ワクチンの有効性を確認することが重要であると思われる。

### 謝辞

本試験の実施にあたり野外分離株を送付していただいた福岡県及び新潟県の関係者に深謝いたします。

また、貴重な情報を提供していただいた新潟県中央家畜保健衛生所会田恒彦氏に深謝いたします。

### 引用文献

- 鶏病研究会編（1995）鳥の病気． pp.10-13  
 鶏病研究会 東京  
 農林水産省消費・安全局（2005）平成 15 年家畜衛生統計． pp.24-25 平成 17 年 6 月  
 農林水産省（2008）動物用生物学的製剤． pp.476-479 平成 20 年 3 月  
 鶏病研究会（2001）ニューカッスル病の防除対策． 鶏病研究会 報 **37**, 149-159  
 鶏病研究会（2006）総合ワクチンテーションプログラム． 鶏病研究会報 **42**, 1-9  
 岩本聖子、嶋崎洋子、山崎芙美、吉永麻希子、野牛一弘（2004）鶏種、投与時期、投与方法と国内ニューカッスル病生ワクチン株の免疫応答に関する検討 動物医薬品検査所年報 **41**, 45-50

[プロジェクト研究終了報告]

家畜衛生分野における薬剤耐性に関する実態調査及び疫学的研究

浅井鉄夫、小池良治、小島明美、小澤真名緒、  
原田和記、鮫島俊哉、石川整、高橋敏雄

(平成21年1月30日受付、平成21年3月17日受理)

[ FINAL REPORT OF THE PROJECT STUDY ]

**AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE  
IN BACTERIA ISOLATED FROM DOMESTIC ANIMALS IN JAPAN**

Tetsuo ASAI, Ryoji KOIKE, Akemi KOJIMA, Manao OZAWA,  
Kazuki HARADA, Toshiya SAMESHIMA, Hitoshi ISHIKAWA, Toshio TAKAHASHI

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

(Received: 30th January 2009; Accepted: 17th March 2009)

In Japan, the second stage of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (JVARM) program was carried out between 2004 and 2007. We present here the data from monitoring studies and an analysis of the relationship between antimicrobial usage and antimicrobial resistance prevalence in food-producing animals. High frequencies of resistance against six antimicrobials used frequently in animals were found in isolates of *Salmonella*, *Campylobacter*, and *Escherichia coli*. However, the level of the antimicrobial resistance remained constant in almost all these antimicrobials during the study period. Analysis of the relationship between antimicrobial usage and antimicrobial resistance prevalence revealed that antimicrobial use is related to the increase and persistence of resistant strains. Furthermore, we also found a resistance against unauthorized antimicrobials, as well as against banned ingredients. In addition, in farm-level studies, resistant stains were found in farms where no antimicrobials were used. Thus, the occurrence and persistence of resistance may not always be contributed by the use of antimicrobials. These findings are of great importance for conducting risk-benefit assessment of antimicrobial use in animals.

平成16～19年に、Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) の第2期調査を実施した。本稿では、食用動物におけるモニタリング調査の成績と抗菌剤の使用状況と薬剤耐性菌の分布との関係を報告する。調査対象としたサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌で抗菌剤の使用量の多い薬剤に対する耐性菌が、比較的高率に認められた。調査期間において、大部分の薬剤に対する耐性率に変動は見られなかった。抗菌剤の使用状況と薬剤耐性菌の発現状況の関係では、抗菌剤の使用は、耐性菌の増加や維持に関与することが示された。しかし、承認されていない系統の薬剤に対する耐性の発現や使用禁止成分に対する耐性の維持が認められた。また、農場レベルでは、抗菌剤が使用されていない農場で耐性菌が認められた。このように、薬剤耐性菌の発現や分布は、家畜における抗菌剤の使用に起因するとは限らないことも示唆された。これらの成績は、薬剤耐性菌のリスク分析を行う上で重要な知見と考えられた。

## 緒言

本報告は、平成16年度から平成19年度までの4年間にわたり検査第二部抗生物質製剤検査室が実施したプロジェクト研究「家畜由来細菌の抗菌剤感受性実態調査」について、その成果概要をまとめたものである。

## 目的

動物用抗菌剤は、これまで半世紀以上にわたり、畜産現場において法的規制の下で使用され、安全な畜産物の安定した供給に貢献してきた。しかし、抗菌性物質が使用されることで、各種細菌に薬剤耐性化を起し、臨床現場で抗菌剤の治療効率を低下させる原因の一つとなっている。世界保健機構(WHO)は、食用動物へ抗菌性物質を使うことにより出現した薬剤耐性菌(遺伝子)が食物連鎖を介して人へ伝播し、人の細菌感染症の治療を困難にするという危険性について指摘した(WHO 2000)。平成9年以降の国際会議の中で、食品媒介性病原菌の薬剤耐性が動物と人との間でどの程度発現し、拡散しているかとの疫学的な知見を得るための国レベルでの耐性菌の動向調査の重要性やその成績の共有化が議論されてきた。食用動物に抗菌性物質を使用することによって選択される薬剤耐性菌が、食品を介して人の健康へ悪影響をもたらす可能性とその程度を、科学的に評価し、必要に応じた薬剤耐性菌のコントロールが世界的に図られようとしている。

我が国においては、JVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) が平成11年度にスタートし、耐性菌問題に対する危機管理対応の第1段階として、全国的に農場レベルでの耐性菌動向を把握・解析することを主眼に置いたプロジェクト研究を実施した(第一期:2000~2003年度)(高橋ら、2004)。本プロジェクト研究(第二期:2004~2007年度)では、農場レベルで耐性菌の全国的動向を継続的に把握することと抗菌剤の使用と耐性菌出現との関係解析を主眼に置いて実施した。公衆衛生分野への影響を考慮した本研究においては、食品媒介性病原細菌としてサル

モネラとカンピロバクターを、薬剤感受性の指標細菌としては大腸菌を調査対象とした。

本稿では、平成16~19年度のサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌の調査成績を取りまとめ、日本の家畜における薬剤耐性菌の分布状況と疫学解析した成績を概説する。なお、抗菌剤の略名は、動物用抗菌剤研究会(2009)による略語表に基づいて記載した。

## 材料及び方法

調査検体は健康家畜の糞便とし、検体数は各都道府県ごとに各菌種とも4畜種(肥育牛、肥育豚、レイヤー及びブロイラー)×6畜産経営体以上×1検体=24検体以上とし、1検体から都道府県ごとに指定された菌種を各検体2株分離することとした。なお、各都道府県は毎年1菌種について調査し、調査対象となる菌種は地域に偏りがないように配慮されている。

本調査は、対象菌種ごとに統一化、平準化された分離培養法、菌種同定及び薬剤感受性試験法により実施した。菌の分離同定は、都道府県の家畜保健衛生所の担当者により、形態学的検査、生化学的性状検査及び遺伝子検査で実施された。分離菌株の供試薬剤に対する感受性の定量的な測定は、臨床検査標準委員会(CLSI, 旧 NCCLS 2002)の提唱する寒天平板希釈法に準拠した方法により実施し、最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。耐性限界値(ブレイクポイント)は、MIC分布が二峰性を示した場合、感受性菌と耐性菌のピークの間値を微生物学的ブレイクポイントとして設定した。

## 研究成果の概要

主要薬剤、すなわち、β-ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系及びキノロン系薬剤に対する3菌種の耐性率の年次推移を由来動物種別に比較した総括的な成績を表1に示した。以下に、菌種ごとの調査研究成績の概略を述べる。

Table 1. Summary of antimicrobial resistance rates of bacterial isolates from food producing animals for all 4 years

Bacterial species	Period (year)	No. of isolates tested		Ampicillin			Erythromycin			Oxytetracycline			Nalidixic acid			Enrofloxacin									
		Cattle	Pig	Cattle	Pig	Layer	Cattle	Pig	Layer	Cattle	Pig	Layer	Cattle	Pig	Layer	Cattle	Pig	Layer	Broiler	Total					
<i>Salmonella</i>	2004	0	8	10	17	0	25	0	5	8	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	2005	0	6	4	31	0	33	0	0	4	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	2006	0	9	8	47	0	22	25	0	8	5	12	5	82	8	0	0	0	0	0	0	0			
	2007	0	7	5	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
<i>C. jejuni</i>	2004	37	0	58	37	8	1	17	2	8	1	12	1	5	4	0	0	0	0	0	0	0			
	2005	12	2	51	25	16	7	0	15	7	0	16	7	8	3	0	0	0	0	0	0	0			
	2006	4	0	12	24	0	8	3	20	8	15	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	2007	22	0	53	57	0	34	0	5	3	15	9	1	7	5	0	4	5	0	0	0	0			
<i>C. coli</i>	2004	0	72	11	0	0	8	3	8	1	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	2005	0	49	15	4	0	6	1	6	7	0	5	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	2006	0	28	12	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	2007	5	64	15	7	0	0	6	7	0	1	1	20	0	64	0	14	3	47	3	0	43	8		
<i>E. coli</i>	2004	124	138	113	138	10	5	22	1	17	8	42	1	24	5	21	0	47	1	22	0	33	1	32	3
	2005	138	152	121	107	12	3	27	0	21	5	53	3	27	2	20	3	46	1	27	3	45	8	34	7
	2006	148	126	120	105	8	1	24	6	23	3	43	8	23	4	16	1	46	0	27	5	41	0	31	6
	2007	130	106	112	102	6	2	22	6	15	2	42	2	21	3	19	2	43	4	23	2	43	1	31	3

1) Not isolated  
2) Not tested

### (1) サルモネラ

収集株の由来別では、ブロイラー由来が 68.2 % 占め、牛由来株は収集されなかった。収集株の血清型は、*Infantis* が最も多く、次いで *Schwarzengrund* 及び *Typhimurium* で、17種類認められた。由来動物別血清型では、*Typhimurium* は肥育牛及び肥育豚、*Infantis* 及び *Schwarzengrund* はブロイラー由来株が中心であった。

総計 179 株の薬剤感受性試験の結果、供試 15 薬剤中 10 薬剤で耐性が認められた。最も耐性が多い薬剤は、ジヒドロストレプトマイシン (DSM、58.5~82.8%) で、オキシテトラサイクリン (OTC、54.3~78.1%)、トリメトプリム (TMP、30.8~63.4%)、カナマイシン (KM、25.7~51.2%)、ピコザマイシン (BCM、5.7~28.1%)、ナリジクス酸 (NA、7.7~9.8%)、アンピシリン (ABPC、0~12.5%)、クロラムフェニコール (CP、0~5.7%) の順であった。セファゾリン (CEZ) 及びセフトオフル (CTF) に対する耐性が *Infantis* 2 株 (1.1%) で認められた。ゲンタマイシン (GM)、アプラマイシン (APM)、コリスチン (CL)、エンロフロキサシン (ERFX) 耐性は認められなかった。スルフアジメトキシシン (SDMX) の MIC 分布は、単峰性を示したので、SDMX の耐性限界値は設定しなかった。

第一期に比べ (Asai ら、2006)、BCM に対する耐性の増加が認められたが、BCM 耐性株の大部分は、*Schwarzengrund* であった。その他の薬剤に対する耐性率の変動はなかった。

### (2) カンピロバクター

分離菌種の傾向としては、牛及び鶏からは *C. jejuni* が、豚からは *C. coli* が主に分離された。この傾向は 4 年間を通して変わらず、第一期と同様であった。

第二期の 4 年間に収集された *C. jejuni* 及び *C. coli* の総計 679 株の薬剤感受性試験では、供試した 9 薬剤 (ABPC、DSM、GM、OTC、CP、エリスロマイシン (EM)、NA、ERFX 及び SDMX) に対する薬剤感受性の傾向としては、OTC に対する耐性率が最も高かった。また、菌種間で耐性率に差が認められ、ほとんどの薬剤で *C. coli* の耐性率が *C. jejuni* より

高かった。特に、EM に対しては、*C. coli* の約半数が耐性であるのに対し、*C. jejuni* に耐性株は認められなかった。一方、ABPC では唯一 *C. jejuni* の耐性率が *C. coli* よりも高かった。第一期と比較して (高橋ら、2004)、キノロン剤に対する耐性率がブロイラー及びレイヤー由来 *C. jejuni*、肥育豚由来 *C. coli* で上昇していた。その他の薬剤に対する耐性率の変動は認められなかった。

### (3) 大腸菌

4 年間に収集された 1,979 株について、サルモネラと同じ 15 薬剤に対する感受性試験を実施した。供試した 15 薬剤のうち、2 薬剤 (APM 及び SDMX) を除く、13 薬剤 (ABPC、CEZ、CTF、DSM、GM、KM、OTC、BCM、CP、CL、NA、ERFX 及び TMP) に対して耐性株が認められたが、第二期調査のみで耐性株が認められた薬剤はなかった。

最も耐性が多く見られた薬剤は、OTC (42.2~51.0%) で、DSM (31.3~34.7%)、ABPC (21.3~27.4%)、TMP (15.4~20.8%) の順であった。第一期調査 (OTC (49.1 ~ 54.7%)、DSM (35.8 ~ 41.2%)、ABPC (21.9 ~ 30.0%) 及び TMP (12.6 ~ 20.8%)) の耐性率とほとんど変わらなかった。

動物種別では、セフェム系とキノロン系を除くすべての薬剤で、肥育豚と肉用鶏の耐性率が産卵鶏と肥育牛に比べて高かった。セフェム系やキノロン系では、肉用鶏と産卵鶏の耐性率が肥育豚及び肥育牛に比べて高かった。

### (4) 薬剤耐性菌の疫学的解析

抗菌性物質の使用は、薬剤耐性菌の出現や分布につながる重要な選択圧となる。薬剤耐性指標菌である大腸菌では、流通量の多い抗菌剤成分に対する耐性率が高く (Asai ら 2005)、動物別では、抗菌剤の使用量の多い豚由来株で耐性菌が他の動物に比べて多く見られている (Kijima-Tanaka ら 2003; Asai ら 2005)。また、病気の牛や豚由来大腸菌株では、各種抗菌剤に対する耐性率が健康動物由来株に比べて高率である (Harada ら 2005)。このように、動物の治療薬として使用される抗菌剤が耐性菌の増加や分布に影響していることが示唆されている。

一方、家畜から分離されるすべての薬剤耐性菌が、その抗菌性物質が使用されることによって分布しているわけではないことも明らかとなった。大腸菌では、セファロスポリン系薬剤が承認されていないブロイラーからセファロスポリン耐性菌が分離され（Kojima ら 2005）、CP 使用禁止から数年経過しても病畜由来株では CP 耐性株が高率に分布している（Harada ら 2006a）。家畜ではテトラサイクリン系抗生物質の使用量が最も多いが、サルモネラでは、OTC 耐性より DSM 耐性が多く（Asai ら 2006a）、また、ブロイラー鶏農場で分離される多剤耐性 *S. Infantis* が養鶏場で抗菌剤の使用と関係なく分布している（Asai ら 2007b）。さらに、フルオロキノロン（FQ）剤を使用していない鶏群で FQ 耐性 *Campylobacter jejuni* の出現が観察されている（Ishihara ら 2006b）。また、FQ 剤を使用していない農場において FQ 耐性 *Campylobacter* が分離されている（Asai ら 2007a）。これらは、薬剤の使用状況を反映しない薬剤耐性菌の分布に関する知見で、耐性菌の出現や分布に様々な要因が存在することすることを示唆している。

複数の異なる系統の抗菌性物質に耐性を示す多剤耐性菌では、共耐性（co-resistance）により、異なる系統の薬剤を使用することで、耐性菌の出現につながるということが知られている。我々は、CP 使用禁止から数年経過しても CP 耐性株が分布する原因として共耐性が関与することを示唆した（Harada ら 2006a）。これは、多剤耐性菌がはびこっている場合、抗菌剤のリスク管理として抗菌剤の使用を制限しても、急激に耐性菌を撲滅することができないことを示している。このため、薬剤耐性菌の発現状況に問題がある場合には、薬剤の規制のみではなく、複合的なリスク管理措置を実施する必要がある。

薬剤耐性菌の増加は、交差耐性を示す成分の使用だけではなく、多剤耐性菌の耐性パターンに含まれる成分の薬剤を使用することに起因する共耐性の影響も考慮しなければならない。共耐性の影響を解析した結果、国内で動物用抗菌剤と

して最も使用されているテトラサイクリン系薬剤を使用することによって、OTC 耐性を増加させるだけではなく、KM や TMP 耐性も増加させる可能性が示された（Harada ら 2007）。現在、交差耐性と共耐性の耐性菌の分布に与える影響の程度について解析を行っているところである。

その他、菌株の性状解析により、*S. Infantis* では鶏肉と肉用鶏が共通の耐性性状を示す株に汚染し（Asai ら 2006b）、パルスフィールド電気泳動により、長年にわたり養鶏場を汚染していることが示された（Asai ら 2007b）。また、人由来と動物由来 *C. jejuni* 株の性状の比較により、ブロイラー以外の汚染源についても注意が必要であること（Ishihara ら 2006a）や EM 耐性 *C. coli* の耐性機構が標的部位の変異であり、14 員環マクロライドだけではなく 15 及び 16 員環マクロライドにも耐性を示すことを明らかにした（Harada ら 2006b）。耐性菌株の疫学解析により、様々な研究成果が得られている。

## まとめ

第二期調査では、第一期調査で構築したモニタリングシステムを維持して、継続的な耐性菌動向の把握に努めるとともに、① 抗菌剤の使用実態と薬剤耐性との関係についての要因解析、② 畜産現場における耐性菌の出現背景の調査や疫学解析等を実施した。耐性菌の疫学解析は、試行錯誤の繰り返しではあったが、解析結果の一部については第三者評価を受けて公表（Journal Publication）することができた。今後も、耐性菌の疫学解析は、JVARM の重点分野の一つとして継続的に研究を進めていく必要があると考えている。

## おわりに

家畜由来の薬剤耐性菌において重要なものは、家畜における抗菌剤の使用が、耐性菌の出現に関与するとされるもので、家畜に分布する耐性菌のコントロールに向けた取組が必要である。世界食糧農業機関（FAO）/国際獣疫事務局（OIE）/世界保健機構（WHO）により平成 15 年 12 月に開催さ

れた「人以外への抗菌性物質の使用と薬剤耐性に関する合同専門家会議」において、食用動物における抗菌性物質の使用が人の健康に影響する明らかな証拠があるとされ、平成16年3月に開催された同会議において、薬剤耐性菌のリスク管理へ向けた取組が勧告された。本研究で得られた成績は、①動物用抗菌剤の有効性を維持するための「獣医療における抗菌剤の慎重使用」及び、②家畜への抗菌剤使用により出現した薬剤耐性菌及び耐性遺伝子の人医療に及ぼすリスク評価のための科学的データとして活用されている。

平成13年度以降集計されている各種抗菌剤の動物別使用量や本研究で得られた抗菌剤の使用実態に関する成績は、抗菌剤の使用と耐性分布の関連を解析する上で、重要なデータとなると考えられる。耐性菌の疫学解析から、抗菌剤の流通を制限するだけでは、すべての耐性菌をコントロールできるわけではないことが容易に推察される。また、抗菌剤の流通の制限に伴う二次的リスクの発生にも注意しなければならない。薬剤耐性菌のリスク管理の一環として、「特集一『産業動物用医薬品の慎重使用』（臨床獣医、26(10)、11-37、2008）」の公表及び「獣医師における抗菌剤の責任ある慎重使用ガイドライン」の策定に取り組んでいる。今後、抗菌剤を処方する獣医師や使用する生産者等への慎重使用の啓蒙を実施しながら、生産現場への耐性菌の侵入・伝播の防止に向けた取組につなげていきたい。

また、平成15年度から、国立感染症研究所や国立医薬品食品衛生研究所等、医療・公衆衛生分野の関係機関との省庁横断的な耐性菌研究班に、当所も分担研究機関として参加している。今後とも他機関との連携強化を図りながら、幅広い観点で薬剤耐性菌問題に取り組んでいくことが重要である。

#### 学術雑誌の刊行

- (1) Esaki, H., Chiu, CH., Kojima, A., Ishihara, K., Asai, T., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2004) Comparison of fluoroquinolone resistance genes of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis isolates in Japan and Taiwan. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 57, 287-288.
- (2) Esaki, H., Asai, T., Kojima, A., Ishihara, K., Morioka, A., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2005) Antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica* isolates from cattle in Japan from 2001 to 2002. *The Journal of Veterinary Medical Science* 67, 75-77.
- (3) Morioka, A., Asai, T., Ishihara, K., Kojima, A., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2005) *In vitro* activity of 24 antimicrobial agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus* isolated from diseased animals in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science* 67, 207-210.
- (4) Kojima, A., Ishii, Y., Ishihara, K., Esaki, H., Asai, T., Oda, C., Tamura, Y., Takahashi, T. & Yamaguchi, K. (2005) Extended-spectrum-b-lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 3533-3537.
- (5) Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Oda, C., Ishihara, K., & Takahashi, T. (2005) Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science* 67, 997-1001.
- (6) Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, & Tamura Y. (2005) Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 58:369-372.
- (7) Takahashi T, Ishihara K, Kojima A, Asai T, Harada K, & Tamura Y. (2005) Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* in chickens exposed to enrofloxacin treatment at the inherent dosage licensed in Japan. *Journal of Veterinary Medicine B Infectious Disease Veterinary Public Health*. 52:460-464.
- (8) Ishihara K, Yano S, Nishimura M, Asai T, Kojima A, Takahashi T, & Tamura Y. (2006) The dynamics of antimicrobial-resistant *Campylobacter jejuni* on Japanese broiler farms. *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 515-518.

- (9) Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. (2006) Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 1109-1111.
- (10) Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, & Takahashi T. (2006) Antimicrobial resistance in *Salmonella* isolates from apparently healthy food-producing animal from 2000 to 2003: the First Stage of Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance monitoring (JVARM). *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 881-884.
- (11) Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, & Takahashi T. (2006) Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. *American Journal of Veterinary Research*. 67:230-235.
- (12) Asai T, Itagaki M, Shiroki Y, Yamada M, Tokoro M, Kojima A, Ishihara K, Esaki H, Tamura Y, & Takahashi T. (2006) Antimicrobial resistance types and genes in *Salmonella enterica* infantis isolates from retail raw chicken meat and broiler chickens on farms. *Journal of Food Protection* 9:214-6.
- (13) Ishihara K, Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H, Kojima A, Asai T, Sawada T, Takahashi T, & Tamura Y. (2006) Comparison of *Campylobacter* isolated from humans and food-producing animals in Japan. *Journal of Applied Microbiology*. 100:153-160.
- (14) Asai, T., Ishihara, K., Harada, K., Kojima, A., Tamura, T., Takahashi, T., & Sato, S. (2007) Long-term prevalence of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Infantis in broiler chicken industry in Japan. *Microbiology and Immunology*. 51, 111-115.
- (15) Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, & Takahashi T. (2007) Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. *Microbiology and Immunology*. 51:493-499.
- (16) Asai, T., Harada, K., Ishihara, K., Kojima, A., Sameshima, T., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2007) Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food-producing animals with antimicrobial use on farms. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 60: 290-294.
- (17) Kawagoe, K., Mine, H., Asai, T., Kojima, A., Ishihara, K., Harada, K., Ozawa, M., Izumiya, H., Terajima, J., Watanabe, H., Honda, E., Takahashi, T., & Sameshima, T. (2007) Changes of multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science* 69: 1211-1213.

### 謝辞

本プロジェクト研究は、動物用医薬品危機管理対策事業において得られた成績を取りまとめ、それらを解析したものであり、多大なる御尽力を頂きました全国の家畜保健衛生所等の関係各位に深謝いたします。

### 引用文献

- Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, & Takahashi T. (2006a) Antimicrobial resistance in *Salmonella* isolates from apparently healthy food-producing animal from 2000 to 2003: the First Stage of Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance monitoring (JVARM). *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 881-884.
- Asai, T., Harada, K., Ishihara, K., Kojima, A., Sameshima, T., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2007a) Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food-producing animals with antimicrobial use on farms. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 60: 290-294.
- Asai, T., Ishihara, K., Harada, K., Kojima, A., Tamura, T., Takahashi, T., & Sato, S. (2007b) Long-term prevalence of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Infantis in broiler chicken industry in Japan. *Microbiology and Immunology*. 51, 111-115.
- Asai T, Itagaki M, Shiroki Y, Yamada M, Tokoro M, Kojima A, Ishihara K, Esaki H, Tamura Y, & Takahashi T. (2006b) Antimicrobial resistance types and genes in *Salmonella enterica* Infantis isolates from retail raw chicken meat and broiler chickens on farms. *Journal of Food Protection* 9:214-6.

- Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, & Tamura Y. (2005) Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 58:369-372.
- 動物用抗菌剤研究会 (2008) 動物用抗生物質・合成抗菌剤略号表。動物用抗菌剤研究会報 30, 73-82.
- Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, & Takahashi T. (2006a) Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. *American Journal of Veterinary Research*. 67:230-235.
- Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Oda, C., Ishihara, K., & Takahashi, T. (2005) Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* 67, 997-1001.
- Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. (2006b) Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 1109-1111.
- Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, & Takahashi T. (2007) Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. *Microbiology and Immunology*. 51:493-499.
- Ishihara K, Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H, Kojima A, Asai T, Sawada T, Takahashi T, & Tamura Y. (2006a) Comparison of *Campylobacter* isolated from humans and food-producing animals in Japan. *Journal of Applied Microbiology*. 100:153-160.
- Ishihara K, Yano S, Nishimura M, Asai T, Kojima A, Takahashi T, & Tamura Y. (2006b) The dynamics of antimicrobial-resistant *Campylobacter jejuni* on Japanese broiler farms. *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 515-518.
- Kijima-Tanaka, M., Ishihara, K., Morioka, A., Kojima, A., Ohzono, T., Ogikubo, K., Takahashi, T., Tamura, Y. (2003) A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 51, 447-451.
- Kojima, A., Ishii, Y., Ishihara, K., Esaki, H., Asai, T., Oda, C., Tamura, Y., Takahashi, T. & Yamaguchi, K. (2005) Extended-spectrum-b-lactamase-producing *Echerichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 3533-3537.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2002. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals, second edition: Approved standard M31-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
- 高橋敏雄、浅井鉄夫、小島明美、石原加奈子、木島まゆみ、守岡綾子、江寄英剛、田村 豊 (2004) 家畜由来薬剤耐性菌の実態調査 動物医薬品検査所年報 41, 63-67.
- World Health Organization. (2000) WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. WHO, Geneva, Switzerland.

〔他誌掲載論文の抄録〕

## ラットの腎臓の組織構造における系統差

村田奈々恵、矢吹映<sup>1</sup>、松元光春<sup>1</sup>、西中川駿<sup>1</sup>、鈴木秀作<sup>1</sup>

ラットの腎臓の組織構造の系統差を明らかにすることを目的として、Slc:Wistar, Slc:SD および F344/NSlc ラットの腎臓を形態計測学的に検索した。腎小体の直径は、雌群に系統差が認められ、F344/N が Wistar より有意に低かった。SD および F344/N においては雌雄差が認められ、雄が雌より有意に高かったが、精巢あるいは卵巣摘出による影響は認められなかった。糸球体包外壁における立方上皮の出現率は、雌雄ともに系統差が認められた。特に雄性 Wistar が高い値を示し、雌性 Wistar と雄性 F344/N ではおのおの卵巣あるいは精巢摘出によって有意に増加した。一定面積内の皮質における近位曲尿細管上皮の核数には有意な系統差が認められなかったが、SD では雌が雄より有意に高かったものの、精巢あるいは卵巣摘出による影響は認められなかった。近位曲および直尿細管上皮には PAS 陽性顆粒が観察され、特に雌の F344/N で多かった。近位曲尿細管では SD で、近位直尿細管では SD と F344/N で精巢摘出による有意な顆粒の増加が認められたが、卵巣摘出の影響は認められなかった。本研究は、健常なラットの腎臓の組織構造における系統差を形態計測学的に証明した最初の報告である。

(The Journal of Veterinary Medical Science, 68, 1185-1189, 2006. 英文)

1 鹿児島大学

## ポストカラム反応を用いたHPLによる鶏の組織中のグリカルピラミドの残留分析

水野安晴、堀内隆史<sup>1</sup>、関谷辰<sup>2</sup>、田島規子<sup>3</sup>、前田昌子<sup>3</sup>、浜本好子

鶏の肝臓中のグリカルピラミド (GB) の分析方法を開発した (投稿中)。この分析方法が鶏の他組織 (筋肉、脂肪および腎臓) の GB 分析にも適用できること確認した。鶏の筋肉、脂肪および腎臓における GB の添加回収率は、それぞれ 87.2 % (CV 0.5)、91.3 % (CV 4.7)、79.7 % (CV 1.0) であった。GB の出限界は 0.01 ppm であった。GB を混合した飼料 (飼料 1 kg 当り GB 60mg) を 7 日間与えた鶏における休薬期間 (5 日間) 後の各組織 (筋肉、脂肪、肝臓および腎臓) を分析したところ、どの組織においても GB は検出されなかった。

(食品衛生学雑誌, 47, 293-295, 2006. 和文)

1 神奈川県横浜市役所

2 内閣府食品安全委員会

3 昭和大学薬学部

## ニッケルキレート生成を利用したグリカピラミドの分析法

田島規子<sup>1</sup>、水野安晴、浜本好子、荒川秀俊<sup>1</sup>、前田昌子<sup>1</sup>

ニッケルキレート生成を利用したグリルピラミド (GB) 分析法を確立した。種々条件を検討した結果、キレート生成に 0.08mmol/L 硝酸ニッケル、0.2mol/L 炭酸塩緩衝液(pH9.0)を用い、測定は検出波 290nm で行うこととした。GB の検量線 0.13 $\mu$ g/mL ~ 2.6 $\mu$ g/mL の範囲で直線 ( $r=0.9999$ ) が得られ、このとき GB - ニッケルキレートの見かけのモル吸光係数  $\epsilon$  8.5 $\times 10^3$ であった。この方法をポストカラム反応に用いる HPLC 法に応用したところ、GB と鶏肝臓抽出物との分離検出が可能となり、添加回収率は 79.4% (RSD=2.6%,  $n=3$ )、定量下限は 30ng/g であった。本法は GB 残留分析法に応用できると考えられた。また、キレート生成のモル比は GB:ニッケルイオン=2 : 1 であった。

(食品衛生学雑誌, 47, 254-257, 2006 . 和文)

---

1 昭和大学

## *Clostridium novyi* typeC のフラジェリン伝子 及び 16S-23S rDNA スペーサー領域塩基配列による系統学的位置付け

佐々木貴正、小島明美、野牛一弘、田村豊<sup>1</sup>

*Clostridium novyi* typeC の系統学的位付けを行うために、16S-23S rDNA スペーサー領域と鞭毛の構成蛋白の一つであるフラジェリンの遺伝子の塩基配列を解析した。*C. novyi* typeC の 16S-23S rDNA スペーサー領域遺伝子の PCR 産物の電気泳動パターンは、*C. novyi* typeA とは異なったが *C. novyi* typeB 及び *C. haemolyticum* とは同一であった。さらに、これら 3 菌種の 16S-23S で、この PCR でいくつか出現するバンドのうち最小のもの PCR 産物の塩基配列は完全に一致していた。*C. novyi* typeC のフラジェリン遺伝子から予測されるアミノ酸配列は、*C. novyi* typeB と高い相同性を示した (97.4%)。一方、菌体抽出液鞭毛特異的抗血清を用いたウェスタンブロットでは、*C. novyi* typeA、*C. novyi* typeB 及び *C. novyi* typeC は、それぞれ 35kDa、36kDa 及び 36kDa に特異的なバンドが観察されたが、*C. haemolyticum* では 30kDa、54kDa 及び 68kDa の 3 本の特異的なバンドが観察された。以上から、*C. novyi* typeB と *C. novyi* typeC は遺伝学的に相同性が高いことが示唆され、*C. novyi* typeC は *C. novyi* typeB の非病原性型であることが示唆された。

(獣医畜産新報, 59, 921-926, 2006. 和文)

---

1 酪農学園大学

## PCR法による関節炎型豚丹毒患豚の関節液からの豚丹毒菌の迅速検出

高橋敏雄<sup>1</sup>、高木裕<sup>1</sup>、新田早人<sup>2</sup>、山本欣也<sup>3</sup>、中村政幸<sup>4</sup>、牧野一<sup>5</sup>

豚丹毒菌 (*Erysipelothrix* 属菌) 特異的 PCR 法を関節炎型豚丹毒の迅速診断に用いることを目的に、罹患豚の関節液からの本菌の検出を試みた。関節液を被検材とした DNA の抽出法の基礎的検討では DNA Extractor WB Kit 法が最も検出感度が高く、約  $10^1$  CFU / 0.1ml 関節液の菌数まで検出可能であった。血清型 1a 型、1b 型又は 2 型の豚丹毒菌を実験的に感染させた豚の関節液からの菌検出に本法を応用した結果、関節炎発症豚及び菌培養陽性豚のみが PCR 陽性となった。実際のと畜検で関節炎により摘発された豚の関節液においては、菌培養陽性 38 例中 36 例 (94.7%) が PCR 陽性となった。以上、新たに開発した PCR 法は、現行診断法である培養法との一致率が高く、さらに関節液中の少量の菌を直接、短時間に検出できることから、と畜検査における関節炎型豚丹毒の診断のためのスクリーニング法として有用であり、と場豚の保留期間の短縮化にも貢献できる可能性が示唆された。

(獣医畜産新報, 60, 311-317, 2007. 和文)

- 
- 1 東京都芝浦食肉衛生検査所八王子支所
  - 2 仙台市泉保健所
  - 3 農林水産省消費・安全局
  - 4 北里大学
  - 5 帯広畜産大学

## 我が国における食用動物由来 *Salmonella* Typhimurium の多剤耐性パターンの変動

川越久美子、峯寛子<sup>1</sup>、浅井鉄夫、小島明美、石原加奈子、原田和記、  
小澤真名緒、泉谷秀昌<sup>2</sup>、寺嶋淳<sup>2</sup>、渡邊治雄<sup>2</sup>、本多英一<sup>1</sup>、高橋敏雄、鮫島俊哉

2002 ~ 2005 年に日本において食用動物から分離された *Salmonella* Typhimurium 計 153 株について、薬剤耐性と DT104 関連ファージタイプを調査した。優勢な耐性型は、牛ではアンピシリン・ジヒドロストレプトマイシン・カナマイシン・オキシテトラサイクリン (45.2%, 48/104) 耐性、豚ではジヒドロストレプトマイシン・オキシテトラサイクリン (58.7%, 27/48) 耐性であった。また、DT104 関連ファージ型の割合は、牛由来 104 株中 32 株、豚由来 48 株中 2 株及び鶏由来 8 株中 1 株で、牛と豚では 1999 ~ 2001 年にそれぞれ 71.9% および 31.4% から 2002~2005 年には 30.8% および 4.1% に有意に減少した。

(Changes of multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69, 1211-1213, 2007. 英文)

- 
- 1 東京農工大学
  - 2 国立感染症研究所

## 豚丹毒生ワクチン由来を疑われた豚丹毒野外分離株の性状解析

新田早人<sup>1</sup>、山本欣也<sup>2</sup>、守岡綾子、浅井鉄夫、鮫島俊哉<sup>3</sup>、高橋敏雄

最近、豚丹毒生ワクチン株のマーカールあるアクリフラビン耐性など、ワクチンと類似の性状を示す豚丹毒菌が、関節炎豚丹毒に罹患したと畜豚（全廃棄処分の象）から分離されるとの報告がなされてる。そこで、我々は既報の中で特にワクチン株由来を強く疑われた株 50 株及び実室保存の野外分離株 43 株について、ワクチン株との異同を検討するため、まず動用生物学的製剤基準に定められている公法に準拠して、アクリフラビン耐性度とウス病原性を調べた。次に、更なる識別のためのスクリーニングとして、抗菌薬感性試験、酵素活性測定試験及びパルスフィールド電気泳動による遺伝学的解析をそれぞれ段階的に実施した。その結果、ワクチン株由来を強く疑われた株の 80%は、ワクチン株と明らかに異なる性状を示し、ワクチン株由来ではない可能性が強く示唆された。しかしながら、今回の成績では、残りの 20%の株は性状解析によりワクチン株と区別できなかった。

いずれにしても、豚丹毒生ワクチンのもつ本質的な特徴を考え合わせると、野外においては、豚の感受性レベルや飼養形態を十分に勘案した上で、その応用を判断していくことが重要であろう。

（獣医畜産新報，60，831-837，2007．和文）

1 仙台市泉保健所

2 農林水産省消費・安全局

3 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所

## α 溶血性連鎖球菌症および類結節症原因菌の薬剤耐性とその疫学 — 各種動物由来株の α 溶血性連鎖球菌症原因菌の性状解析も含めて —

川西路子

抗菌性物質投与による食用動物由来細菌の薬剤耐性の出現については、人への伝播という危惧感から公衆衛生や家畜衛生関連の国際機関や欧米において、その対策が課題となっており、OIE が作成した「動物および動物由来食品の抗菌剤耐性モニタリング／サーベイランスプログラムを調和させるためのガイドライン」においても、検体を採取する動物種として各種家畜の他に養殖魚が含まれている。養殖魚においては水産動物由来細菌の薬剤耐性について個々の研究報告はあるが、ここ 10 年以上全国的に調査した例はない。そこで、2002 年にぶり属魚類由来の α 溶血性連鎖球菌症および類結節症の原因菌を収集し抗生物質の感受性の全国的調査を実施した。その結果、2002 年に収集した菌株の薬剤感受性は、*L. garvieae* (1986 ~ 1987 年)、*P. piscicida* (1989 ~ 1991) の薬剤感受性調査成績とほぼ同様であり、新たな耐性の出現及び耐性率の著しい増加は認められなかった。当該薬剤感受性の結果概要並びに α 溶血性連鎖球菌症及び類結節症原因菌培養条件における CLSI (米国臨床検査標準委員会) 寒天平板希釈法の仮の精度管理限界値を設定した試みについて紹介した。

また、日本で最も養殖生産量が多いぶり属魚類において発生及び被害も多い $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症の原因菌は、1996年に諸外国でヒトの心内膜炎及び肝膿瘍、ウシの乳房炎、その他健康なイヌ及びネコなどの哺乳動物等からしばしば分離される菌と同菌種であることが明らかにされ、薬剤耐性問題と同様、公衆衛生上の観点から人・獣・魚共通感染症の起原因菌である可能性のある注意を払うべき菌種と考えられている。しかし、未だに本菌に関する研究報告は少なく、哺乳動物における病原性の有無や、日本のブリ属魚類における感染源及び病原因子などについては不明な点が多く残されている。そこで、ブリ属魚類の $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症の原因菌について、分類学的変遷を紹介するとともに、当所においてヨーロッパで分離された各種動物由来株と日本で分離されたブリ由来株について、ブリ及びマウスにおける病原性、その他各種性状を比較し、疫学的関係を精査した結果、日本でブリ属魚類に流布している *L.garvieae* 株は非常に均質であり、他の動物由来の株と異なる特徴が認められるので、その概要について紹介した。

(動物用抗菌剤研究会報, 29, 35-43, 2007. 和文)

## 家畜での抗菌剤の使用と薬剤耐性カンピロバクターの分布との関係

浅井鉄夫、原田和記、石原加奈子、小島明美、鮫島俊哉、田村豊<sup>1</sup>、高橋敏雄

2001～2004年に1,374農場で、6ヶ月以内の抗菌剤の使用状況とカンピロバクターの薬剤耐性を比較した。使用農場は、テトラサイクリン系抗生物質(TC)で107農場と最も多く、ペニシリン系、アミノグリコシド系、マクロライド・リンコマイシン系抗生物質の順であった。フルオロキノロン剤(FQ)は21農場で使用されていた。TCが使用された農場で分離された *C. jejuni* (Cj) 及び *C. coli* (Cc) のオキシテトラサイクリン(OTC)耐性率は57%と93%で、使用されていない農場由来株(Cj: 43%、Cc: 74%)に比べてCcで高率であった。FQ耐性Cjが分離された44農場中2農場、FQ耐性Ccが分離された58農場中1農場のみで、FQ剤が使用されていた。農場におけるFQ耐性カンピロバクターの分布には、各種要因が関与すると考えられた。

(Association of Antimicrobial Resistance in *Campylobacter* Isolated from Food-Producing Animals with Antimicrobial Use on Farms. *Japanese Journal of Infectious Disease*, 60, 290-294, 2007. 英文)

1 酪農学園大学

## 日本の健康豚由来薬剤耐性大腸菌の分布に及ぼす多剤耐性の影響

原田和記、浅井鉄夫、小島明美、鮫島俊哉、高橋敏雄

テトラサイクリン系抗生物質は、食用動物に使用される抗菌剤の中で最も使用量が多く、また、それに応じてテトラサイクリン耐性大腸菌も高頻度に分離されている。また、多剤耐性菌の存在により、使用された抗菌剤以外の抗菌剤に対する耐性が誘導されるリスクが指摘されている。そこで、テトラサイクリン系抗菌剤の使用が他の薬剤耐性に及ぼす影響について、健康豚由来大腸菌の地域別薬剤耐性率を例にとり調査した。

薬剤耐性率の地域別比較の結果、関東・甲信越地域で分離された株のカナマイシン、オキシテトラサイクリン及びトリメトプリムに対する耐性率は、他の数地域で分離された株よりも高かった。また、当該地域で分離されたオキシテトラサイクリン耐性株におけるカナマイシン及びトリメトプリムに対する耐性率は高かった。また、薬剤使用歴の聞き取り調査の結果、カナマイシン及びトリメトプリムの耐性率は、テトラサイクリンの使用された群でその使用されていない群よりも高い傾向を示した。テトラサイクリン耐性を有する多剤耐性菌の存在により、テトラサイクリン系抗生物質の使用がカナマイシン耐性及びトリメトプリム耐性を（共）選択し、これらの薬剤の耐性率の地域差を生じさせている可能性が示唆された。従って、薬剤耐性菌のリスク管理を行う上で、薬剤耐性の分布状況のみではなく、多剤耐性の特徴についても評価することが重要であると考えられた。

(Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. Microbiology and Immunology, 51, 493-499, 2007. 英文)

# 業 務 概 要 編



## 平成 19 年度の業務概要

### 1 概況

動物医薬品検査所は、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づき動物用の医薬品、医薬部外品及び医療機器の安全性及び有効性の確保といった生命の安全とそれにつながる食品の安全に直結する各種の企画立案・調整及び検査業務を行っている。また、近年は、薬剤耐性菌の調査、環境毒性の評価、海外悪性伝染病ワクチンの評価等の危機管理対応業務を充実するとともに、改正薬事法に対応したシードロットシステムの導入や原薬等登録、GMP ソフトの適合性調査等に新たに取り組んでいる。さらに、薬事法に基づく動物用医薬品等の製造販売の承認等の審査事務については、これまで消費・安全局畜水産安全管理課及び当所が連携して実施してきたところであるが、平成 19 年 4 月より、より効率的な動物用医薬品等の審査事務を推進する観点から、このような審査事務は、当所で行うこととしたところである。

#### 〈動物医薬品検査所の主要業務〉

##### 1 動物用医薬品の品質等の確保

- (1) 製剤基準案の作成及び検査に必要な標準品の配布
- (2) 承認基準の国際比較試験と基準原案の作成等
- (3) 品質検査
  - ア 動物用生物学的製剤（ワクチン等）の国家検定
  - イ 抗生物質製剤等の検査命令による品質検査
  - ウ 収去医薬品（一般薬等）の検査等
  - エ 動物用生物学的製剤の同等性確認検査等
- (4) ワクチン製造におけるシードロットシステム対応検査
- (5) 検査法の開発・改良のための調査・研究
- (6) 技術講習

##### 2 動物用医薬品の承認審査の充実等

- (1) 動物用医薬品等の製造販売の承認等の技術的な審査
- (2) 承認申請資料等の信頼性基準適合性調査
- (3) 動物用医薬品及び医療機器の再審査及び再評価の技術的な審査
- (4) 動物用医薬品等の承認相談
- (5) 情報提供（承認内容、副作用情報等）・相談

##### 3 畜水産物の一層の安全性確保と危機管理対策

- (1) 使用基準対応検査（薬剤の残留確認試験等）
- (2) 薬剤耐性菌対応検査及び調査・研究
- (3) 海外悪性伝染病に対する危機管理対応のための総合検査棟における検査
- (4) 動物用医薬品の環境毒性評価等

## 2 品質等の確保業務の現状

### (1) 製剤基準案の作成及び検査に必要な標準品の配布

薬事法第42条の規程に基づく動物用医薬品等の基準として、動物用生物学的製剤基準（平成14年農林水産省告示第1567号）、動物用抗生物質医薬品基準（平成11年農林水産省告示第1123号）及び動物用生物由来原料基準（平成15年農林水産省告示第1911号）が定められている。また、薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第60条に基づく基準として動物用生物学的製剤検定基準（平成14年農林水産省告示第1568号）が定められている。

当所は、動物用医薬品等の有効性・安全性の向上を図るため、所要の試験を実施するなど、最新の技術をもって基準内容を見直し、新たな項目設定や一部改正案を作成している。

また、動物用生物学的製剤及び動物用抗生物質製剤の品質検査その他各種試験の制度を高水準に保つため、標準微生物株等33種類（生物学的製剤関係21種類、抗生物質製剤関係12株）及び抗生物質の標準物質（常用標準品）59種類を確保し、配布している（動物用医薬品検査所標準製剤等配布規程（昭和45年農林省告示第637号））。

### (2) 承認基準の国際比較試験と基準原案の作成等

国際貿易の進展に伴い、動物用医薬品の承認基準のハーモナイゼーションが求められている。国際獣疫事務局（OIE）傘下のもとに平成8年度に日米 EU の三極の規制当局及び企業代表を主なメンバーとして組織された「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力（VICH）」において動物用医薬品の承認に必要な試験資料作成のための基準・ガイドラインの具体的な検討が進められている。この中で、動物用医薬品検査所において、諸外国で採用されている試験法と日本での試験法との比較試験を行い、試験法及び規格値の統一化に向けたデータを作成している。VICHの活動も10年目を迎え、昨年度からフェーズ2として、作成したガイドラインのモニタリングとメンテナンスにも重点を置いた活動を行うこととした。平成20年2月までに31のガイドラインが省令、告示、通知の改正で実施された。

VICH : International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Resistration of Veterinary Medical Products.

### (3) 品質検査

#### ア 動物用生物学的製剤（ワクチン等）の国家検定

動物用医薬品のうち、生物学的製剤（血清、ワクチン、家畜防疫上重要な疾病の診断薬）が、検定の対象とされている。平成18年度には717件申請され、このうち4件が不合格、2件が検定中止となった。19年度には、737件申請され、うち1件が不合格、3件が検定中止であった。不合格、検定中止となった製剤については、その原因究明、再発防止の措置に関する助言指導を行っている。

検定の対象品目、試験項目について、11年度から、生ワクチンの製造用株の基準を明確にし、これに適合する製造用株から製造される製剤について、検定の試験項目から力価試験を削除してきたが、14年10月3日の動物用生物学的製剤基準の全部改正により、同基準に記載されている生ワクチンについては、すべて力価試験が廃止された。また、その後も、再審査が終了し、新たに動物用生物学的製剤基準に記載される生ワクチンについては、検定の試験項目から力価試験を削除することとしている。11年度から20年3月までに計45種類のワクチンについて本措置が講じられた。

また、18年8月8日に、薬事法の改正や国際的な動向、検定実績等の状況を踏まえ、家畜伝染病予防法（昭和26年法律第166号）に規定される家畜伝染病及び届出伝染病の確定診断等に用いる抗原検

出用体外診断液以外の抗原検出用体外診断液を検定対象から除外し、同年 12 月に新規承認された体外診断液についても同様の措置を講じた（20 年 3 月現在 8 種類の体外診断液を除外。）。

#### イ 抗生物質製剤等の検査命令による品質検査

動物用抗生物質製剤検査命令実施要領に基づき、新たに製造販売が許可された抗生物質製剤については、農林水産大臣の命令による検査を一定のロット数（期間）受けることとされている。平成 18 年度には 143 件実施し、検査結果はすべて適合であった。19 年度は、53 件について受け付け、検査結果はすべて適合している。動物用血液型判定用抗体検査命令実施要領に基づく検査は 18 年度には 8 件実施し、全て適合であった。19 年度の受け付け件数は 0 件であった。

#### ウ 収去医薬品（一般薬等）の検査等

その他の動物用医薬品等については、立入検査又は収去検査によって品質の確保を図っており、平成 18 年度には 57 カ所の製造所等に立ち入り、医薬品等 92 件を収去して検査し、うち 4 件が不適合になり、回収措置が講じられた。また、19 件について添付文書等の記載の適正化の指導を行った。19 年度には、52 カ所に立ち入り、86 件を収去し検査を実施している。

なお、当所による収去検査のほか、食の安全・安心確保交付金実施要領に基づき、18 年度は都道府県による品質検査が 126 件実施され、うち 2 件が不適合になり、回収措置が講じられた。19 年度には、119 件が実施されている。

#### エ 動物用生物学的製剤の同等性確認検査等

動物用医薬品製造販売業者等からの依頼を受け、動物用生物学的製剤の同等性試験、規格検査法の確認、外国向け公的機関品質証明書発行のための検査を実施している。また、行政対応による検査を実施している。

### (4) ワクチン製造におけるシードロットシステム対応検査

ワクチン製造用の微生物株及び細胞株の基となるシード（マスターシード）について、継代に一定の制限を設け、GMPに基づく厳密な製造及び品質管理の下で製造を行う一連の製造体系をシードロットシステムという。

このシステムは、欧米における動物用ワクチン等の品質確保の手段として定着しており、我が国においても平成 20 年度からの本システムの本格的な導入に向け、（社）日本動物用医薬品協会等とともに本システムの制度化に向けた検討を進めているところである。

また、シードロット制度導入に伴って必要となるシードの品質管理等に用いる各種の標準品については、当所において確保し、配布する体制を充実・強化するために 18 年度から業務プロジェクト研究形式による推進を図っている。

### (5) 検査法の開発・改良のための調査・研究

#### ア 各検査室における調査・研究

新たに開発された製剤の検査法の確立、検査・検定の簡素化、判定結果の信頼性の維持・向上、動物用医薬品の適正使用等のための調査・研究を、各検査室において実施している。

#### イ プロジェクト研究等

行政課題に対応し、行政施策に反映するための業務プロジェクトとして、

- 総合検査等において実施するワクチン等に関する品質検査及び高病原性鳥インフルエンザの清浄性確認検査（18～19年度）
- 生物学的製剤用標準品の確保（18～22年度）

○動物用医薬品の使用基準設定に関する業務（18～22年度）

また、検査室の枠を超えた研究を実施するためのプロジェクト研究として、

○経口型狂犬病弱毒生ワクチンの有用性の調査（18～19年度）

○家畜衛生分野における薬剤耐性菌に関する実態調査及び疫学的研究（16～19年度）

○動物用医薬品の環境影響に関する調査研究（19～21年度）

を実施してた。

これらの成果は、関係学会、学術雑誌等に公表し、新しい検査法の公定化等に活用されている。

なお、これらのプロジェクト研究等については、内部で評価を行うほか、外部専門家から構成されるプロジェクト研究評価委員会を開催し、より客観的な評価を行っている。

## （6）技術講習

動物用医薬品の検査等に必要な技術の伝達及び高度平準化を図るため、各都道府県職員に対する研修会（動物用医薬品の危機管理対策に関する研修会：薬剤耐性菌調査、動物用医薬品の品質検査）を開催して薬事監視の充実・強化に努めるとともに、個別研修を受け入れて製造業者の担当者等の技術の向上にも力を注いでいる。

また、当所は行政部局の中の専門技術機関として国際技術協力への研修対応も行っている。

## 3 承認審査等業務の現状

### （1）動物用医薬品等の承認状況

平成19年度に承認された新動物生物学的製剤は、ワクチン13品目、診断薬6品目であった。ワクチンについては13品目のうち、豚用が7品目、鶏用が2品目、猫用が2品目、魚用が2品目で、初めて豚サーコウイルス感染症不活化ワクチンが承認された。診断薬については、牛用が1品目、豚用が1品目、犬用が3品目、猫用が1品目で、初めて犬エキノコックス症診断用ラテックス標識抗体反応キットが承認された。

19年度に承認された新動物用一般医薬品（効能・効果の追加等を含む）は、駆虫剤が2品目、殺虫剤が3品目、解熱鎮痛消炎剤が2品目、循環器用薬が3品目であった。

19年度に承認された新動物用抗菌性物質製剤は、セフォベジンナトリウムを有効成分とする犬猫用の1品目と、セフトオフルナトリウムを有効成分とする製剤に牛の産褥熱が効能追加された1品目であった。

19年度に承認された動物用医療機器は、赤外線治療器2品目、電気手術器2品目、診断用画像処理装置2品目、臨床化学分析器2品目など、計21品目であった。

平成19年度に登録された原薬は、2品目であった。

### （2）承認申請資料等の信頼性基準適合性調査及びGMPソフト適合性調査

動物用医薬品の承認申請時に添付される資料が、動物用医薬品等取締規則（平成16年農林水産省令第107号）第29条第1項（旧取締規則第8条の7第1項）に規定する基準（一般基準）、動物用医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）、動物用医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）等の各種基準に従って収集、作成されたものであるか否かについての書面調査又は実地調査を行っている。また、平成17年度からは、承認の要件とされたGMPソフトの適合性調査等を進めていると

ころである。

書面調査は 18 年度に 20 件、19 年度には 11 件、また、G L P 実地調査は 18 年度に 3 施設、19 年度には 4 施設、G C P 実地調査は 18 年度に 6 施設、19 年度は 6 施設について実施した。

### (3) 動物用医薬品等の治験

治験とは、動物用医薬品の承認申請時に添付される資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施である。動物用医薬品等取締規則第 208 条（薬物）及び第 211 条（機械器具等）により、治験の計画の届出を要するものが規定されている。治験は、治験計画届出をした日から起算して 30 日を経過した後でなければ実施してはならない。野外で未承認の動物用医薬品等が使用されることから、届出から 30 日以内に、当該届出に係る治験の計画に関し保健衛生上の危害の発生を防止するために必要な調査を行っている。平成 19 年度に届出られた治験計画は、生物学的製剤が 21 件、一般薬及び抗菌性物質が 23 件であった。また、治験実施期間の延長等による治験計画変更は生物学的製剤が 17 件、一般薬・抗菌性物質が 40 件であった。

### (4) 動物用医薬品の再審査

医薬品等の製造販売承認等に際しては詳細な資料の提出が求められているが、承認時までのデータでは、特に臨床試験成績において症例数及び使用範囲等について十分な量が確保できない。これを解消するため、承認後に新医薬品等の野外における実際的な使用に関する調査を行わせ、原則として 6 年後にその有効性及び安全性等について再確認している。これが新医薬品等の再審査制度である。また、再審査申請時に添付される全ての資料については、製造販売後の調査及び試験の実施の基準（GPSP。平成 16 年度までは GPMS）に従って収集、作成されたものであるか否かについての信頼性基準適合性調査を行っている。平成 19 年度の再審査申請は 38 件、再審査結果通知は家畜衛生週報に公表し、19 年度は 71 件について結果を公表した。

### (5) 動物用医薬品の再評価

再評価とは、承認を受けている動物用医薬品の有効性・安全性について、最新の科学水準に基づいて見直しを行い、有用性を評価する制度である。再評価の対象医薬品を選定するため、文献データベース（Medline）、獣医学、薬学等の学術雑誌を情報源とし、動物用医薬品の有効性、安全性に関連する文献を収集している。また、これらの情報を加工・整理し、薬事・食品衛生審議会動物用医薬品再評価調査会における調査審議資料を作成している。平成 19 年度は定期再評価として 176,750 件、臨時再評価として 340 件の情報収集を行い、検討した。また、再評価調査会において 8 成分が審議された結果、5 成分については使用上の注意の変更等の対応が行われた。

### (6) 動物用医薬品等の承認相談及び審査

動物用医薬品等の開発、承認申請がより効率的に行われるよう、製造販売業者等からの製品の開発段階における相談を受けており、平成 18 年度は 142 件、19 年度は 163 件について対応している。

19 年度の動物用医薬品等の審査において、既に承認されている医薬品と有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が明らかに異なるもの（新動物用医薬品）の承認の可否について薬事・食品衛生審議会に諮問したものは 16 件であった。

### (7) 情報提供（承認内容、副作用情報等）・相談

承認及び許可を受けている動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器のデータベース、獣医師、製造販

売業者等からの報告に基づく副作用情報等をホームページ（<http://www.maff.go.jp/nval/>）等で公開している。平成 19 年度は薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づいて報告された 192 件のうち、重要な 150 件について副作用情報データベースで公開した。

なお、農林水産本省における電子申請システムの整備に合わせ、検定申請等各種の申請手続きの電子化を進めている。

## 4 畜水産物の一層の安全性確保と危機管理対策

### (1) 使用基準対応検査（薬剤の残留確認試験等）

動物用医薬品の畜産物等への残留を防止し、食品の安全性を確保する観点から、薬事法第 83 条の 4 の規定に基づく動物用医薬品の使用基準として「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）が制定され、残留によって人の健康を損なうおそれのある医薬品を規制の対象とし、使用対象動物、用法及び用量並びに使用禁止期間を規定している。食品衛生法の改正により、平成 18 年 5 月 29 日から残留が懸念される全ての動物用医薬品に厚生労働省は残留基準を設定（ポジティブリスト制の導入）したことから、使用基準の大幅な拡充と見直しが行われた。

この拡充と見直しのため、15～17 年度に食品安全基準設定対応検査として、新たな使用基準の設定及び見直しが必要とされる動物用医薬品の残留分析法の妥当性の確認及び対象動物での規定の休薬期間の妥当性を確認するための試験等を緊急的に実施してきた。18 年度からは、今後の残留基準の一層の整備や見直しに対応するための試験を実施している。19 年度には、LC/MS/MS を購入し、分析法の強化を図った。

### (2) 薬剤耐性菌対応検査・調査・研究

食用動物への抗菌性物質の使用により薬剤耐性菌が選択され、それが食物連鎖を介して人に伝播し、人の細菌感染症の治療を困難にするという潜在的な危険性について、WHO や OIE を中心に世界的に議論されている。平成 12 年度から、動物用医薬品危機管理対策のうちの薬剤耐性菌の発現状況検査等と連携し、都道府県において分離された菌株について、薬剤感受性検査を実施していただくことによる全国的な調査体制を構築(JVARM)し、得られた情報は、都道府県を始め畜産・獣医関係者に広く提供している。JVARM は 4 年で全国の都道府県を一巡して全国を調査する方法をとっており、19 年度で第 2 巡目の調査が終了した。また、耐性菌出現の要因を解析する目的で、薬剤耐性菌の性状解析、抗菌剤使用と耐性菌出現との関係解析、一部の都道府県及び農家の協力による耐性菌の野外追跡調査を実施している。

**JVARM** : Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System.

### (3) 海外悪性伝染病に対する危機管理対応のための総合検査棟における検査

環境省による国内野鳥由来材料からの鳥インフルエンザウイルス確認のモニタリング調査に対する緊急対応協力として、平成 19 年 3 月に 100 サンプル以上の検体について総合検査棟（高度封じ込め施設）内で発育鶏卵接種によるウイルス分離試験を優先的に実施したことから、それら一連の試験・作業が終了した後、18 年度に購入された国内備蓄用口蹄疫不活化濃縮抗原（1 タイプ）の不活化試験については、19 年 4 月に総合検査棟内での試験が実施された。

19 年度末に購入された備蓄用口蹄疫不活化ワクチン（3 タイプ）及び不活化濃縮抗原（1 タイプ）

の不活化試験等についても、総合検査棟での試験を 20 年度早期に実施した。

(4) 動物用医薬品の環境毒性評価等

化学物質による環境影響については、既に農薬汚染、ダイオキシン等が大きな社会問題となっている。

当所では、VICH に設置された「環境毒性／環境影響評価作業部会」における検討と並行して、平成 10 ～ 16 年度において、VICH 環境毒性／環境影響評価ガイドラインの考え方に沿って動物用医薬品の環境影響の可能性について検討した。薬効分類として抗菌剤、駆虫剤、殺菌消毒剤に属するものが環境に対して影響を及ぼす可能性が大きいと考えられた。これらの薬効分類のうち、48 成分について海外のデータベース等を用いた物理化学的性質・環境生物に対する影響などについての検索を行い、37 成分について生物を用いた試験を実施した。17 年度からは引き続き堆肥中の動物用医薬品の動態について検討を行った。現在このガイドラインは、(社)日本動物医薬品協会の自主基準として発出するための作業が行われている。

さらに、最近では、動物用医薬品成分が環境中、特に水系で検出されたとする学会等での多数の報告がなされている。このような問題に対処するため、19 年度から情報収集に着手した。

(5) 動物用医薬品の使用に伴う事故防止・被害対応

動物用医薬品の使用による苦情等の情報及び各都道府県からの野外流行株の提供を受け、情報の収集・整理、野外流行株の抗原性、薬剤感受性の調査による動物用医薬品と野外流行株との比較検討等を進めている。

また、動物の飼育者、獣医師等からの苦情等の相談に対応し、参考文献の検索、関係情報の提供等を実施している。平成 19 年度については、8 件の相談等を受け、回答した。

## 施設・予算に関する事項

### 1 施設

#### (1) 敷地

(平成20年3月31日現在)

区分	所在地	面積
庁舎敷地	東京都国分寺市戸倉1丁目15番地1号	11,023 m <sup>2</sup>
宿舍敷地	"	2,759
計		13,782

#### (2) 建物

(平成20年3月31日現在)

区分	棟数	延面積	延面積	備考
	棟	m <sup>2</sup>	m <sup>2</sup>	
庁舎実験室	10	2,524	5,841	鉄筋コンクリート造 3階建及び2階建
動物舎	8	847	1,787	
動物舎	4	703	1,643	鉄筋コンクリート造 3階建2階建 及び平屋建
"	1	41	41	
"	2	62	62	
"	1	41	41	
その他	10	434	556	
守衛所及び庫	1	41	41	木造平屋建
検査品庫	1	32	32	"
危険物倉庫	1	7	7	コンクリートブロック造
玄関ポーチ	1	30	30	鉄筋コンクリート造
ボンブ室	1	7	7	コンクリートブロック造
焼却炉上屋	1	100	100	鉄骨造
便所	1	6	6	"
汚水処理上屋	1	64	64	"
飼養管理棟	1	92	163	鉄筋コンクリート2階建
菌株保管庫	1	55	106	
計	28	3,805	8,184	
公務員宿舍				
国分寺宿舍	11	551	686	
合計	39	4,356	8,870	

### 2 予算等

最近5カ年間に於ける当所の歳入決算額及び歳出予算額は、次のとおりである。

#### (1) 年度別歳入決算額

(単位：千円)

区分	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度
印紙収入	413,699	406,495	390,717	361,753	402,000
検査手数料	413,699	406,495	390,717	361,753	371,818
生物学的製剤	398,097	391,888	379,073	353,888	370,059
依頼試験	15,602	14,607	11,644	7,865	1,759
薬事法関係行政手数料	-	-	-	-	30,182
製造販売承認手数料	-	-	-	-	16,928
製造販売承認事項変更承認手数料	-	-	-	-	2,713
製造販売承認基準適合性調査手数料	-	-	-	-	1,064
再審査手数料	-	-	-	-	9,477
現金収入	6,353	5,835	4,461	4,680	3,332
標準製剤等売払代	2,697	2,959	2,316	2,123	875
GLP・GCP実地調査手数料	2,852	1,737	1,180	1,706	1,744
その他	804	1,139	965	851	713
合計	420,052	412,330	395,178	366,433	405,332

#### (2) 年度別歳出予算額(当初予算額)

(単位：千円)

区分	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度
人件費	595,239	582,432	592,458	566,379	580,564
事務費	86,118	86,389	88,344	88,274	87,456
事業費	237,163	261,747	266,419	275,031	293,224
小計	918,520	930,568	947,221	929,684	961,244
施設整備費	36,797	35,811	34,021	87,997	86,008
合計	955,317	966,379	981,242	1,017,681	1,047,252

## 組織と業務等に関する事項

## 1 機構と職員数

(平成 20 年 3 月 31 日現在)

区	分	職 員 数			
		行政 (一)	行政 (二)	研 究	計
所 長		1			1
	企画連絡室				
	企画連絡室長	1			1
	└ 企画調整課長	1			1
	└└ 企画調整係	1			1
	└└└ 技術連絡係	1			1
	└ 審査調整課長	1			1
	└└ 生物学的製剤係	1			1
	└└└ 一般薬係	1			1
	└└└ 抗菌性物質製剤係	1			1
	└ 技術指導課長	1			1
	└└ 技術審査係	1			1
	└└└ 調査指導係	1			1
	└ 動物用医薬品審査官	1			1
	└ 動物用医薬品専門官	2			2
	庶務課				
	庶務課長	1			1
	課長補佐	1			1
	└ 庶務係	1			1
	└└ 人事係	1			1
	└└└ 管理厚生係	1			1
	会計課				
	会計課長	1			1
	└ 予算決算係	1			1
	└└ 会計係	1			1
	└└└ 用度係	2	1		3
	└└└ 国有財産係	1			1
	検査第一部				
	検査第一部長			1	1
	└ 細菌製剤検査室	2	2	1	5
	└└ 主任検査官	2			2
	└ 無菌検査室	1	1	1	3
	└ 特殊管理検査室	2	1	1	4
	└ 応用微生物検査室	2		1	3
	└ 魚類製剤検査室		1	1	2
	└ ウイルス製剤検査室	2	3	1	6
	└└ 主任検査官	1			1
	└ 鶏病製剤検査室	1	2	1	4
	└└ 主任検査官	1			1
	└ シードロット監理官			1	1
	└ 動物実験管理研究官			1	1
	└ 主任研究官			3	3
	└ 標準品管理研究官			1	1
	検査第二部				
	検査第二部長			1	1
	└ 抗生物質製剤検査室		1	1	2
	└└ 主任検査官	1			1
	└ 一般薬検査室	2	1	1	4
	└└ 主任検査官				
	└ 薬剤作用検査室		1	1	2
	└└ 主任検査官	1			1
	└ 残留化学検査室	2	1	1	4
	└└ 主任検査官				
	└ 主任研究官			2	2
	計	46	15	20	81

2 職員と業務分担（平成20年3月31日現在）

所長 牧江 弘孝

(1) 企画連絡室

室長 小野 哲士

動物用医薬品  
審査官 遠藤秀紀

動物用医薬品  
審査官 (欠)

動物用医薬品  
専門官 荻野智絵

動物用医薬品  
専門官 高木昌美 (動検に併任)

① 企画調整課

課長 齋藤 明人

係	業務内容	職員名
企画調整係	1 医薬品、医薬部外品及び医療機器の検査業務の企画及び連絡調整に関する事	係長 平澤緑
	2 検査試験品の受付及び検定合格証紙の保管に関する事	
	3 医薬品、医薬部外品及び医療機器に関する苦情相談及び事故被害事例への対応に関する事	
	4 医薬品、医薬部外品及び医療機器に関する副作用情報その他の情報の提供に関する事	
技術連絡係	1 医薬品、医薬部外品及び医療機器に関する資料の収集及び整理に関する事	係長 大竹華夏
	2 医薬品、医薬部外品及び医療機器の製造及び検査に関する技術の講習に関する事	

② 審査調整課

課長 嶋崎 智章

係	業務内容	職員名
生物学的製剤係	1 生物学的製剤の製造販売の承認の申請に係る技術的審査に関する事。 2 生物学的製剤の原薬等登録の申請に係る技術的審査に関する事。	係長 川西路子
一般薬係	1 医薬品（生物学的製剤及び抗菌性物質製剤を除く。）、医薬部外品及び医療機器の製造販売の承認の申請に係る技術的審査に関する事。 2 医薬品（生物学的製剤及び抗菌性物質製剤を除く。）及び医療機器の原薬等登録の申請に係る技術的審査に関する事。	係長 露木麻衣
抗菌性物質製剤係	1 抗菌性物質製剤の製造販売の承認の申請に係る技術的審査に関する事。 2 抗菌性物質製剤の原薬等登録の申請に係る技術的審査に関する事。	係長 村田奈々恵

③ 技術指導課

課長 小島 明美

係	業務内容	職員名
技術	1 医薬品及び医療機器の再評価に関する事。	係長 (欠) 中溝万里

審査係	2 医薬品、医薬部外品及び医療機器の同等性評価に関する事。	
	3 医薬品、医薬部外品及び医療機器の使用上の注意の変更届に関する事。	
調査指導係	1 医薬品の臨床試験の実施の基準及び製造販売後調査の基準に基づく調査及び指導に関する事。	係長 二川浩政
	2 医薬品及び医療機器の製造管理及び品質管理の基準に基づく調査及び指導に関する事。	
	3 医薬品及び医療機器の治験届に関する事。	
	4 医薬品及び医療機器の再審査に関する事。	

(2) 庶務課

課長 畠山 強輔

課長補佐 高橋恵美子

係	業務内容	職員名
庶務係	1 公文書類の接受、発送、編集及び保存に関する事	係長 齋藤美智子
	2 所長の官印及び所印の保管に関する事	
	3 職員の勤務時間及び休暇に関する事。	
	4 前3号に掲げるもののほか、動物医薬品検査所の所掌事務で他の所掌に属しないものに関する事。	
人事係	1 職員の職階、任免、分限、懲戒、服務その他人事一般に関する事。	係長 関口直美
	2 職員の俸給及び諸手当並びに退職手当に関する事（支給に関するものを除く。）。	
	3 職員団体に関する事。	
管理厚生係	1 職員の福利厚生及び事務能率の向上に関する事。	係長 加藤直子
	2 職員の公務災害補償及び退職者の年金等に関する事（支給に関するものを除く。）。	
	3 農林水産省共済組合に関する事。	

(3) 会計課

課長 菊池 馨

係	業務内容	職員名	
予算決算係	1 予算及び決算に関する事。	係長 宮里光吉	
	2 前渡資金に関する事。		
	3 支出負担行為の実施計画及び支払計画に関する事。		
	4 支出負担行為の確認に関する事。		
	5 支払決議書及び徴収決議書の審査に関する事。		
会計係	1 債権の管理に関する事。	係長 大岩よしみ	
	2 歳入の徴収に関する事。		
	3 小切手等の振出し及び交付に関する事。		
	4 職員の俸給、諸手当及び旅費の支給に関する事。		
用度係	1 収入及び支払の計算証明に関する事。	係長 大久保清 羽賀雄太 戸高豊信	
	2 前各号に掲げるもののほか、会計経理に関する事（予算決算係の所掌に属するものを除く。）。		
	1 物品の購入及び役務の調達に関する事。		係長 佐藤栄策
	2 物品の管理に関する事。		
3 物品の計算証明に関する事。			
4 庁内の管理に関する事。			
国有財産係	1 行政財産の管理に関する事。	係長 佐藤栄策	
	2 行政財産の計算証明に関する事。		
	3 営繕に関する事。		

(4) 検査第一部

部長 高橋 敏雄

シードロット  
監理官 (欠)  
動物実験  
管理研究官 田口邦史  
主任研究官 木島まゆみ  
" 岩中麻里  
" 浅井鉄夫  
標準品管理  
研究官 嶋崎洋子

① 細菌製剤検査室	
生物学的製剤の検査に関すること（他の室の所掌に属するものを除く。）。	室長 鈴木祥子 主査 守岡綾子 主査 谷村千栄子 内山万利子 青木奈緒 長坂 孝雄 川野 智
② 無菌検査室	
医薬品の無菌検査及び病理学的検査に関すること。	室長 能田健 松本子 山崎 雅人
③ 特殊管理検査室	
病原微生物高度封じ込め施設において管理が必要な生物学的製剤の検査に関すること（無菌検査室の所掌に属するものを除く。）。	室長 石丸雅敏 小佐々隆志 野田紗知子 石川容子
④ 応用微生物検査室	
生物学的製剤の先端技術を利用した微生物学的検査に関すること（特殊管理検査室の所掌に属するものを除く。）。	室長 荒尾恵 山本朋子 原田和記
⑤ 魚類製剤検査室	
魚病の予防又は診断に用いる生物学的製剤の検査に関すること（無菌検査室、特殊管理検査室及び応用微生物検査室の所掌に属するものを除く。）。	室長 野牛 一弘 田中英夫
⑥ ウイルス製剤検査室	
哺乳動物のウイルス病の予防又は診断に用いる生物学的製剤の検査に関すること（無菌検査室、特殊管理検査室及び応用微生物検査室の所掌に属するものを除く。）。	室長 衛藤真理子 主査 金原真理子 小川孝 笛吹達史 大出水幹男 鈴木義文 小嶋英樹
⑦ 鶏病製剤検査室	
鶏病の予防又は診断に用いる生物学的製剤の検査に関すること（無菌検査室、特殊管理検査室及び応用微生物検査室の所掌に属するものを除く。）。	室長 中村成幸 主査 岩本聖子 堀内隆史 内山修二 飯森哲也

(5) 検査第二部

部長 高橋 美幸

主任研究官 小池良治  
" 小形智子

① 抗生物質製剤検査室	
抗生物質製剤の検査（無菌検査及び病理学的検査を除く。）に関すること。	室長 石川整 主査 小澤真名緒 神保恵
② 一般薬検査室	
医薬品（生物学的製剤及び抗生物質製剤を除く。）、医薬部外品及び医療機器の検査（医薬品及び医薬部外品の薬剤作用の検査を除く。）に関すること。	室長 遠藤裕子 主査 (欠) 清水裕仁 江原枝里子 上村清美
③ 薬剤作用検査室	
医薬品及び医薬部外品の薬剤作用の検査に関すること。	室長 永井英貴 主査 江口郁 奥隅光子
④ 残留化学検査室	
医薬品及び医薬部外品の生体内及び畜産物への残留に係る化学検査に関すること。	室長 小池好子 主査 (欠) 峯戸松勝秀 白井優 伊藤清美

(6) 検査第一部及び検査第二部の共通事項に関すること

各室	それぞれの所掌に係る医薬品、医薬部外品及び医療機器の検査に関する調査研究及び依頼に基づく検査を行う。 それぞれの所掌に係る細胞株、ウイルス株、菌株及び標準製剤の保存及び配布に関すること。
----	--

3 定員

区分	年度(平成)	15	16	17	18	19
所 長		1	1	1	1	1
部 長		2	2	2	2	2
企 画 連 絡 室 長		1	1	1	1	1
課 長		4	4	4	4	5
動物用医薬品審査官		2	2	2	2	2
動物用医薬品専門官		2	2	2	2	2
室 長		11	11	11	11	11
シードロット監理官		—	—	1	1	1
動物実験管理研究官		—	—	—	—	1
主任研究官		6	6	5	5	5
標準品管理研究官		—	—	1	1	1
課 長 補 佐		1	1	1	1	1
主任検査官		7	7	9	9	9
係 長		12	12	12	12	14
検 査 員		17	17	14	13	10
一 般 職 員		2	2	2	1	1
技 能 職 員		15	15	15	15	15
合計		84	84	84	82	82

## 6 職員の異動

## (1) 採用

年 月 日	氏 名	所 属	備 考
19. 4. 1	青 木 奈 緒	企 画 連 絡 室	

## (2) 退職

年 月 日	氏 名	所 属	備 考
19. 9.30	梅 野 杏 奴	検 査 第 一 部	任期満了
12.31	大 前 陽 子	企 画 連 絡 室	勸奨
20. 3.31	内 山 修 二	検 査 第 一 部	定年退職
"	田 中 英 夫	検 査 第 一 部	定年退職
"	野 田 紗 知 子	検 査 第 一 部	自己都合
"	笛 吹 達 史	検 査 第 一 部	自己都合
"	堀 内 隆 史	検 査 第 一 部	自己都合

## (3) 転入

年 月 日	氏 名	所 属	摘 要
19. 4. 1	齋 藤 明 人	企 画 連 絡 室	(独)肥飼料検査所本部より
"	菊 池 馨	会 計 課	生産局総務課より
"	中 村 成 幸	検 査 第 一 部	(独)農業・食品産業技術総合研究 機構動物衛生研究所より
"	石 川 整	検 査 第 二 部	(独)農業・食品産業技術総合研究 機構動物衛生研究所より
"	遠 藤 裕 子	検 査 第 二 部	消費・安全局畜水産安全管理課より
"	川 西 路 子	企 画 連 絡 室	消費・安全局畜水産安全管理課より
"	関 口 直 美	庶 務 課	消費・安全局動物衛生課より
"	大久保 清	会 計 課	動物検疫所神戸支所より
"	齋 藤 美 智 子	庶 務 課	生産局総務課より
4.23	谷 村 千 栄 子	検 査 第 一 部	生産局畜産部畜産企画課より
7. 1	高 木 昌 美	企 画 連 絡 室 兼動物検疫所	(独)農業・食品産業技術総合研究 機構動物衛生研究所より
8. 1	畠 山 強 輔	庶 務 課	(独)家畜改良センター十勝牧場より
10. 1	二 川 浩 政	企 画 連 絡 室	大臣官房統計部生産流通消費統計課より
"	原 田 和 記	検 査 第 一 部	消費・安全局畜水産安全管理課より
11.16	小 野 哲 士	企 画 連 絡 室	北海道農政事務所より
12. 1	露 木 麻 衣	企 画 連 絡 室	内閣府食品安全委員会事務局より
20. 2. 1	中 溝 万 里	企 画 連 絡 室	(独)家畜改良センター兵庫牧場より

## (4) 転出

年 月 日	氏 名	所 属	摘 要
19. 4. 1	関 口 秀 人	検 査 第 一 部	消費・安全局畜水産安全管理課へ
"	荻 窪 恭 明	企 画 連 絡 室	消費・安全局動物衛生課へ
"	東 武	会 計 課	生産局畜産部競馬監督課へ
"	宮 崎 光 樹	会 計 課	消費・安全局畜水産安全管理課へ

〃	前田 紅	会計課	消費・安全局動物衛生課へ
〃	町田 祐一	庶務課	動物検疫所へ
〃	樋口 満恵	企画連絡室	生産局畜産部畜産企画課へ
〃	川越 久美子	検査第二部	動物検疫所神戸支所大阪出張所へ
7.1	山本 欣也	企画連絡室	消費・安全局畜水産安全管理課へ
7.13	大石 弘司	企画連絡室	消費・安全局畜水産安全管理課へ
8.1	金子 秀夫	庶務課	動物検疫所へ
10.1	原田 麻希子	検査第一部	消費・安全局畜水産安全管理課へ
11.26	蒲生 恒一郎	検査第一部	インドネシア共和国農業省畜産総局派遣
12.1	永田 知史	企画連絡室	内閣府食品安全委員会事務局へ
20.3.31	高橋 美幸	検査第二部	(独)農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所へ
〃	江原 枝里子	企画連絡室	(独)農畜産業振興機構へ

## (5) 海外出張等

氏名	所属	出張先	期間	備考
木島 まゆみ	検査第一部	フランス共和国	19.6.3～6.7	動物薬承認基準のハーモナイゼーションに関する国際協力(VICH)第9回対象動物安全性試験作業部会
遠藤 裕子	検査第二部	アメリカ合衆国	9.1～9.9	第17回食品残留動物用医薬品部会(CCRVDF)等
遠藤 裕子	検査第二部	大韓民国	10.21～10.27	コーデックス第1回抗菌剤耐性に関する作業部会及び特別部会
岩本 聖子	企画連絡室	中華人民共和国 香港特別行政区	10.28～11.1	香港特別行政区食品環境衛生部主催「2007年獣医公衆衛生ワークショップ」及び「食品安全に関する専門調査会」
嶋崎 智章	企画連絡室	イギリス	11.14～11.18	Global Animal Health Conference
川西 路子	企画連絡室	タイ王国	20.1.20～1.26	国際獣疫事務局(OIE)主催「動物用ワクチンの調和についての地域研修会」
小池 好子 村田 奈々恵	検査第二部 企画連絡室	中華人民共和国	2.20～2.23	動物用医薬品の製造所における製造管理及び品質管理基準(GMP)の適合性に係る実施調査
石丸 雅敏	検査第一部	イギリス	3.18～3.22	英国から輸入する口蹄疫予防液の製造・検定の立会調査

## 5 受賞者

年月日	氏名	受賞内容	備考
19.4.7	牧江 弘孝	永年勤続表彰	30年
19.4.7	大久保 清	永年勤続表彰	30年

## 企画連絡に関する事項

### I 品質等の確保

#### 1 平成 19 年度検定・検査関係告示等の制定、改正等

##### (1) 動物用生物学的製剤基準の改正

19.5.18 農林水産省告示第 692 号

ワクチンの部

##### (1) 新規制定

- ① 牛コロナウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ② 牛サルモネラ症（サルモネラ・ダブリン・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン
- ③ 豚オーエスキー病（gl<sup>-</sup>、gX<sup>-</sup>）（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ④ 豚丹毒（酢酸トコフェロールアジュバント加）不活化ワクチン
- ⑤ 豚丹毒（アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑥ 豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑦ 豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型、組換え型毒素）感染症（アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑧ 豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ感染症（1型部分精製・2型毒素・5型毒素）（酢酸トコフェロールアジュバント加）不活化ワクチン
- ⑨ マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑩ ボルデテラ・ブロンキセプトチカ・パスツレラ・ムルトシダ混合（アジュバント加）トキソイド
- ⑪ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・産卵低下症候群－1976混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑫ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎 2価・産卵低下症候群－1976混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑬ 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス）（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑭ 猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症混合（アジュバント加）不活化ワクチン

##### (2) 一部改正

- 鶏脳脊髄炎生ワクチン

規格の部

##### (1) 新規制定

- 該当なし

##### (2) 一部改正

- 豚コレラ生ワクチン製造用原種ウイルス

19.8.29 農林水産省告示第 1075 号

ワクチンの部

##### (1) 新規制定

- ① 豚オーエスキー病（gl<sup>-</sup>、tk<sup>+</sup>）生ワクチン（アジュバント加溶解用液）

- ②豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生ワクチン
- ③トリニューモウイルス感染症生ワクチン
- ④マレック病（マレック病ウイルス1型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン
- (2) 一部改正
  - 産卵低下症候群－1976（油性アジュバント加）不活化ワクチン

#### 20.3.21 農林水産省告示第425号

##### 通則

- (1) 新規制定
  - 18から22（18から38まで5項ずつ繰り下げ、17の項に次に追加）
- (2) 一部改正
  - ①5項
  - ②39項（17の次に5項追加するため、44項となる）

##### 一般試験法の部

- (1) 新規制定
  - ①外来性ウイルス否定試験法
  - ②対象動物を用いた免疫原生試験法
  - ③対象動物を用いた安全性確認試験法
  - ④病原性復帰確認試験法

##### 規格の部

- (1) 新規制定
  - ①シードロット規格
  - ②S P F動物規格
  - ③生ワクチン製造用材料の項の表1、表2及び表3の注
- (2) 一部改正
  - ①生ワクチン製造用材料の項の本文
  - ②生ワクチン製造用材料の項の表1、表2及び表3

#### 20.3.25 農林水産省告示第425号

##### 規格の部

- (1) 新規制定
  - 該当なし
- (2) 一部改正
  - 豚丹毒生ワクチン製造用原種菌

### (2) 動物用生物学的製剤検定基準の改正

#### 19.5.18 農林水産省告示第693号

##### ワクチンの部

- (1) 新規制定
  - ①豚インフルエンザ・豚パストツレラ症・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチン
  - ②猫免疫不全ウイルス感染症（アジュバント加）不活化ワクチン
- (2) 一部改正
  - ①牛コロナウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン
  - ②牛サルモネラ症（サルモネラ・ダブリン・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン
  - ③豚オーエスキー病（gl<sup>-</sup>、gX<sup>-</sup>）（油性アジュバント加）不活化ワクチン

- ④ 豚丹毒（酢酸トコフェロールアジュバント加）不活化ワクチン
- ⑤ 豚丹毒（アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑥ 豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑦ 豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型、組換え型毒素）感染症（アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑧ 豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ感染症（1型部分精製・2型毒素・5型毒素）（酢酸トコフェロールアジュバント加）不活化ワクチン
- ⑨ マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑩ ボルデテラ・ブロンキセプトチカ・パスツレラ・ムルトシダ混合（アジュバント加）トキシイド
- ⑪ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・産卵低下症候群－1976混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑫ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎 2価・産卵低下症候群－1976混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑬ 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス）（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- ⑭ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症・犬レプトスピラ病混合ワクチン
- ⑮ 猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症混合（アジュバント加）不活化ワクチン

#### 19.8.29 農林水産省告示第1076号

##### ワクチンの部

##### (1) 新規制定

- 豚オーエスキー病（gl-、tk-）生ワクチン（酢酸トコフェロールアジュバント加溶解用液）

##### (2) 一部改正

- ① 豚オーエスキー病（gl-、tk+）生ワクチン（アジュバント加溶解用液）
- ② 豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生ワクチン
- ③ トリニューモウイルス感染症生ワクチン
- ④ マレック病（マレック病ウイルス1型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン
- ⑤ ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン

##### 診断液の部

##### (1) 新規制定

該当なし

##### (2) 一部改正

- 豚コレラ診断用酵素抗体反応キット

#### 20.1.7 農林水産省告示第8号

##### ワクチンの部

##### (1) 新規制定

該当なし

##### (2) 一部改正

- イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不

活化ワクチン

診断液の部

(1) 新規制定

○牛海綿状脳症診断用酵素抗体反応キット(アビジン-ビオチンカップリング法)

(2) 一部改正

該当なし

20.1.18 農林水産省告示第 83 号

ワクチンの部

(1) 新規制定

①豚サーコウイルス(2型・組換え型)感染症(カルボキシビニルポリマーアジュバント加)不活化ワクチン

②豚ストレプトコッカス・スイス(2型)感染症(酢酸トコフェロールアジュバント加)不活化ワクチン

③鶏サルモネラ症(サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフムリウム)(アジュバント加)不活化ワクチン

④ぶり $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン

(2) 一部改正

該当なし

診断液の部

(1) 新規制定

○犬エキノコックス症診断用ラテックス標識抗体反応キット

(3) 「動物用医薬品の検定手数料並びに試験品及び出願者の保存用品として抜き取るべき数量を定める等の件」の改正について

19.5.18 農林水産省告示第 694 号

ワクチンの部

(1) 新規制定

①豚インフルエンザ・豚パスツレラ症・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症混合(アジュバント加)不活化ワクチン

②猫免疫不全ウイルス感染症(アジュバント加)不活化ワクチン

(2) 一部改正

該当なし

19.8.29 農林水産省告示第 1077 号

ワクチンの部

(1) 新規制定

○豚オーエスキー病(gl<sup>-</sup>、tk<sup>-</sup>)生ワクチン(酢酸トコフェロールアジュバント加溶解用液)

(2) 一部改正

①ヒストフィルス・ソムニ(ヘモフィルス・ソムナス)感染症・パスツレラ・ムルトシダ感染症・マンヘミア・ヘモリチカ感染症混合(アジュバント加)不活化ワクチン

②豚オーエスキー病(gl<sup>-</sup>、tk<sup>+</sup>)生ワクチン(アジュバント加溶解用液)

③豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生ワクチン

④トリニューモウイルス感染症生ワクチン

- ⑤ マレック病（マレック病ウイルス 1 型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン

20.1.7 農林水産省告示第 9 号

診断液の部

- (1) 新規制定  
○牛海綿状脳症診断用酵素抗体反応キット（アビジン-ビオチンカップリング法）
- (2) 一部改正  
該当なし

20.1.18 農林水産省告示第 84 号

ワクチンの部

- (1) 新規制定
- ① 豚サーコウイルス（2 型・組換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン
  - ② 豚ストレプトコッカス・スイス（2 型）感染症（酢酸トコフェロールアジュバント加）不活化ワクチン
  - ③ 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン
  - ④ ぶり $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- (2) 一部改正  
該当なし

診断液の部

- (1) 新規制定  
○犬エキノコックス症診断用ラテックス標識抗体反応キット
- (2) 一部改正  
該当なし

- (4) 「薬事法第 43 条第 1 項の規定に基づき、農林水産大臣の指定する医薬品を定める等の件」の一部改正について  
該当なし

- (5) 「動物用生物学的製剤の取扱いに関する省令第 5 条の規定に基づき、農林水産大臣の指定する生物学的製剤を定める件」の一部改正について  
該当なし

(6) 動物用抗生物質医薬品基準の一部改正

19.5.18 農林水産省告示第 690 号

医薬品各条

- (1) 新規制定  
○セフォベシン類
- (2) 一部改正  
該当なし

- (7) 「薬事法関係事務の取扱いについて」別表 2（動物用医薬品の検定に関する標準処理期間）の改正

## 19.5.18 19 消安第 1404 号 農林水産省消費・安全局長通知

- (1) 新規制定
  - ① 豚インフルエンザ・豚パストツレラ症・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチン
  - ② 猫免疫不全ウイルス感染症（アジュバント加）不活化ワクチン
- (2) 一部改正
  - 該当なし

## 19.8.29 19 消安第 6047 号 農林水産省消費・安全局長通知

- (1) 新規制定
  - 豚オーエスキー病（gl-、tk-）生ワクチン（酢酸トコフェロールアジュバント加溶解用液）
- (2) 一部改正
  - ① 豚オーエスキー病（gl-、tk+）生ワクチン（アジュバント加溶解用液）
  - ② 豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生ワクチン
  - ③ トリニューモウイルス感染症生ワクチン
  - ④ マレック病（マレック病ウイルス 1 型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン

## 20.1.7 19 消安第 11202 号 農林水産省消費・安全局長通知

## 診断液の部

- (1) 新規制定
  - 牛海綿状脳症診断用酵素抗体反応キット（アビジン-ビオチンカップリング法）
- (2) 一部改正
  - 該当なし

## 20.1.18 19 消安第 11231 号 農林水産省消費・安全局長通知

- (1) 新規制定
  - ① 豚サーコウイルス（2 型・組換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン
  - ② 豚ストレプトコッカス・スイス（2 型）感染症（酢酸トコフェロールアジュバント加）不活化ワクチン
  - ③ 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン
  - ④ ぶり  $\alpha$  溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン
- (2) 一部改正
  - 該当なし

## 診断液の部

- (1) 新規制定
  - 犬エキノコックス症診断用ラテックス標識抗体反応キット
- (2) 一部改正
  - 該当なし

## ( 8 ) 動物医薬品検査所標準製剤等配布規程の一部改正

## 19.5.18 農林水産省告示第 691 号

別表

- (1) 新規制定  
○常用標準セフォベシン
- (2) 一部改正  
該当なし

(9) 動物医薬品検査所依頼試験検査規程の一部改正  
該当なし

## 2 平成19年度標準製剤等の配布

標準製剤等	件数	本数
<b>毒菌株等</b>		
動物用標準ツベルクリン	1	3
抗豚コレラウイルスGPE <sup>-</sup> モノクローナル抗体	3	4
参照狂犬病組織培養不活化ワクチン	2	27
小 計	<b>6</b>	<b>34</b>
<b>抗生物質検定用試験菌株</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>常用標準品</b>		
常用標準アンピシリン	8	10
常用標準エリスロマイシン	2	2
常用標準オキシテトラサイクリン	5	7
常用標準カナマイシン	3	3
常用標準クロキサシリン	2	2
常用標準クロルテトラサイクリン	1	5
常用標準コリスチン	1	2
常用標準酢酸イソ吉草酸タイロシン	3	3
常用標準ジヒドロストレプトマイシン	4	6
常用標準ストレプトマイシン	5	5
常用標準セファゾリン	2	3
常用標準セファピリン	1	1
常用標準タイロシン	4	4
常用標準チアムリン	1	2
常用標準チオストレプトン	1	1
常用標準ビコザマイシン	1	1
常用標準フラジオマイシン	3	3
常用標準ペニシリン	1	1
常用標準ミロサマイシン	3	4
常用標準メシリナム	3	3
常用標準リンコマイシン	2	2
小 計	<b>56</b>	<b>70</b>
合 計	<b>66</b>	<b>10</b>

### 3 平成 19 年度 VICH におけるガイドラインの作成状況等

#### (1) 平成 19 (2007) 年度 VICH 関係会議の開催状況

開催期間	会議名	開催場所
2007.6.4 ~ 6.5	第 9 回対象動物安全性試験専門家作業部会	パリ (フランス)
2007.9.17 ~ 9.21	第 11 回動物用医薬品監視専門家作業部会	ワシントン DC (米国)
2007.10.15 ~ 10.17	第 2 回代謝及び残留動態専門家作業部会	横浜 (日本)
2007.10.17 ~ 10.18	第 20 回運営委員会	横浜 (日本)

#### (2) VICH ガイドライン (GL) の種類及び作業状況 (2008.3 現在)

専門部会	ガイドライン (GL) の名称	作業段階 (到達時期)
品質	1.分析法バリデーション: 定義及び用語	Step 8 (1999.10) 2001.4 施行
品質	2.分析法バリデーション: 方法	Step 8 (1999.10) 2001.4 施行
品質	3.動物用新原薬及び製剤の安定性試験	Step 8 (2000.5) 2002.4 施行
	3R.動物用新原薬及び製剤の安定性試験 (改正)	Step 7 (2007.1)
品質	4.新剤型動物用医薬品の安定性試験	Step 8 (2000.5) 2002.4 施行
品質	5.新動物用医薬品の原薬及び製剤の光安定性試験法	Step 8 (2000.5) 2002.4 施行
環境毒性	6.動物用医薬品の環境影響評価 - 第一相	Step 7 (2000.6)
		GL38 と同時に制定予定
駆虫剤	7.駆虫剤の有効性試験法: 一般事項	Step 8 (2001.6) 2003.6 施行
品質	8.動物用飼料添加剤の安定性試験	Step 8 (2001.6) 2003.4 施行
GCP	9.臨床試験の実施基準 (GCP)	Step 8 (2001.7) 省令対応済
品質	10.新動物用医薬品の原薬中の不純物	Step 8 (2001.6) 2003.4 施行
	10R.新動物用医薬品の原薬中の不純物 (改正)	Step 7 (2007.1)
品質	11. 新動物用医薬品の製剤中の不純物	Step 8 (2001.6) 2003.4 施行
	11R. 新動物用医薬品の製剤中の不純物 (改正)	Step 7 (2007.1)
駆虫剤	12.駆虫剤の有効性試験法: 牛	Step 8 (2001.6) 2003.4 施行
駆虫剤	13.駆虫剤の有効性試験法: 羊	Step 8 (2001.6) 2003.4 施行
駆虫剤	14.駆虫剤の有効性試験法: 山羊	Step 8 (2001.6) 2003.4 施行
駆虫剤	15.駆虫剤の有効性試験法: 馬	Step 8 (2002.7) 2003.4 施行
駆虫剤	16.駆虫剤の有効性試験法: 豚	Step 8 (2002.7) 2003.4 施行
品質	17.新動物用生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物由来製品) の安定性試験法	Step 8 (2001.7) 2003.4 施行
品質	18.不純物: 新動物用医薬品、活性成分及び賦形剤の残留溶媒	Step 8 (2001.7) 2003.4 施行

専門部会	ガイドライン (GL)の名称	作業段階 (到達時期)
駆虫剤	19.駆虫剤の有効性試験法：犬	Step 8(2002.7) 2003.4 施行
駆虫剤	20.駆虫剤の有効性試験法：猫	Step 8(2002.7) 2003.4 施行
駆虫剤	21.駆虫剤の有効性試験法：鶏	Step 8(2002.7) 2003.4 施行
安全性	22.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：生殖毒性試験	Step 8(2002.8) 2004.4 施行
安全性	23.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：遺伝毒性試験	Step 8(2002.8) 2004.4 施行
医薬品監視	24.動物用医薬品の監視：有害事象報告の管理	Step 7(2007.10) (GL30 & 35 と合わせて施行予定)
生物製剤	25.生物学的製剤：ホルマリン定量法	Step 8(2003.5) 基準対応済
生物製剤	26.生物学的製剤：含湿度試験法	Step 8(2003.5) 基準対応済
抗菌剤耐性	27.食用動物用新医薬品承認申請のための抗菌剤耐性に関する承認前情報	Step 8(2004.12) 2005.7 施行
安全性	28.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：癌原性試験	Step 8(2003.10) 2005.4 施行
	28R.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：癌原性試験 (改正)	Step 8(2006.3) 2007.3 施行
医薬品監視	29.動物用医薬品の監視：定期的要約更新報告	Step 7(2006.6)
医薬品監視	30.動物用医薬品の監視：用語の管理リスト	Step 5(2007.9)
安全性	31.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：反復投与 (90日) 毒性試験	Step 8(2003.10) 2004.4 施行
安全性	32.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：発生毒性試験	Step 8(2003.10) 2004.4 施行
安全性	33.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：試験の一般的アプローチ	Step 8(2003.10) 2004.4 施行
生物製剤	34.生物学的製剤：マイコプラズマ汚染検出法	Step 3(2002.4)
医薬品監視	35.動物用医薬品の監視：データ伝達の電子的基準	Step 3(2007.9)
安全性	36.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：微生物学的 ADI 設定の一般的アプローチ	Step 8(2005.5) 2007.3 施行
安全性	37.食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：反復投与慢性毒性試験	Step 8(2005.5) 2007.3 施行
環境毒性	38.動物用医薬品の環境影響評価－第二相	Step 7(2004.10)
品質	39.新動物用原薬と新動物用医薬品の規格：試験方法と判定基準	Step 7(2005.11)

専門部会	ガイドライン (GL) の名称	作業段階
品質	40.新動物用生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物由来製品の規格と判定基準)	Step 7 (2005.11)
対象動物安全性	41.対象動物における生ワクチンの病原性復帰試験法	Step 7 (2007.7) 2008.3 一部施行
医薬品監視	42.動物用医薬品の監視: 有害事象報告のためのデータ要素	Step 6 (2007.10) (GL30 & 35 と合わせて施行予定)
対象動物安全性	43.動物用医薬品対象動物安全性試験	Step 4 (2006.12)
対象動物安全性	44.動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験	Step 4 (2007.8)
品質	45.新動物用原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用	Step 4 (2008.2)

備考: VICH の作業手順

- Step1 : 運営委員会 (SC) において検討項目の決定。必要に応じて専門家作業部会 (EWG) を設置して、作業を指示
- Step2 : EWG における GL 案の作成
- Step3 : EWG から提出された GL 案を協議に付すことの SC における承認
- Step4 : SC で承認された EWG の GL 案を関係機関で協議 (パブリックコメントの実施)
- Step5 : 協議において意見があった場合、EWG で検討し、修正 GL 案を作成
- Step6 : EWG から提出された修正 GL 案を実施することの SC における承認
- Step7 : 作成した GL を施行日を付して各国規制当局へ送付
- Step8 : 各地域における GL の実施
- Step9 : GL の見直し (モニタリングとメンテナンス)

## 4 平成19年度検定申請受付及び合格数量

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
<b>血 清</b>						
・ 破傷風抗毒素	1	27,400.0	26,560.0	0	0.0	mL
・ 乾燥犬ブラズマ	2	231,600.0	230,350.0	0	0.0	mL
<b>小 計</b>	<b>3</b>			<b>0</b>		
<b>ワ ク チ ン</b>						
・ アカバネ病生ワクチン	3	177,965.0	176,805.0	0	0.0	dose
・ イバラキ病生ワクチン	3	255,020.0	254,240.0	0	0.0	dose
・ 牛RSウイルス感染症生ワクチン	1	20,110.0	19,850.0	0	0.0	dose
・ 牛コロナウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン	1	50,100.0	49,920.0	0	0.0	mL
・ 牛伝染性鼻気管炎生ワクチン	1	40,430.0	40,300.0	0	0.0	dose
・ 牛流行熱（アジュバント加）不活化ワクチン	1	31,200.0	30,720.0	0	0.0	mL
・ 牛流行熱・イバラキ病混合（アジュバント加）不活化ワクチン	1	121,800.0	121,440.0	0	0.0	mL
・ アカバネ病・チュウザン病・アイノウイルス感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチン	3	1,007,655.0	1,005,225.0	0	0.0	mL
・ 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン	2	38,965.0	38,485.0	0	0.0	dose
・ 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症混合生ワクチン	1	31,800.0	31,335.0	0	0.0	dose
・ 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチン	2	1,349,920.0	1,349,200.0	0	0.0	mL
・ 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン	7	926,465.0	924,915.0	0	0.0	dose
・ 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン	5	392,000.0	390,485.0	0	0.0	dose
・ 牛サルモネラ症2価（アジュバント加）不活化ワクチン	1	297,700.0	296,500.0	0	0.0	mL
・ 牛大腸菌性下痢症（K99保有全菌体・FY保有全菌体・31A保有全菌体・O78全菌体）（アジュバント加）不活化ワクチン	2	198,250.0	198,050.0	0	0.0	mL

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・ マンヘミア・ヘモリチカ（1型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加溶解用液）	7	807,960.0	806,340.0	0	0.0	mL
・ ヒストフィルス・ソムニ（ヘモフィルス・ソムナス）感染症・パスツレラ・ムルトシダ感染症・マンヘミア・ヘモリチカ感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチン	3	207,160.0	206,560.0	0	0.0	mL
・ 破傷風（アジュバント加）トキソイド	1	33,380.0	33,060.0	0	0.0	mL
・ 牛クロストリジウム感染症3種混合（アジュバント加）トキソイド	6	994,060.0	992,500.0	0	0.0	mL
・ 牛クロストリジウム感染症5種混合（アジュバント加）トキソイド	3	244,700.0	243,800.0	0	0.0	mL
・ 牛ロタウイルス感染症3価・牛コロナウイルス感染症・牛大腸菌性下痢症（K99精製線毛抗原）混合（アジュバント加）不活化ワクチン	2	164,218.0	164,090.0	0	0.0	mL
・ ウエストナイルウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン	1	14,040.0	13,900.0	0	0.0	mL
・ 馬インフルエンザ不活化ワクチン	5	112,842.0	112,617.0	0	0.0	mL
・ 馬ウイルス性動脈炎不活化ワクチン（アジュバント加溶解用液）	1	3,150.0	3,025.0	0	0.0	mL
・ 馬鼻肺炎（アジュバント加）不活化ワクチン	2	143,300.0	143,140.0	0	0.0	mL
・ 馬ロタウイルス感染症（アジュバント加）不活化ワクチン	1	19,500.0	19,330.0	0	0.0	mL
・ 日本脳炎・ゲタウイルス感染症混合不活化ワクチン	1	78,210.0	77,910.0	0	0.0	mL
・ 馬インフルエンザ・日本脳炎・破傷風混合（アジュバント加）不活化ワクチン	2	49,712.0	49,536.0	0	0.0	mL
・ 豚コレラ生ワクチン	2	1,010,700.0	1,006,600.0	0	0.0	dose
・ 日本脳炎生ワクチン	2	430,320.0	429,720.0	0	0.0	dose
・ 日本脳炎不活化ワクチン	3	554,000.0	553,100.0	0	0.0	mL
・ 日本脳炎（アジュバント加）不活化ワクチン	2	626,400.0	625,800.0	0	0.0	mL
・ 豚インフルエンザ（アジュバント加）不活化ワクチン	1	410,200.0	408,500.0	0	0.0	mL
・ 豚オーエスキー病（g I-, t k+）生ワクチン	1	656,900.0	656,340.0	0	0.0	dose
・ 豚オーエスキー病（g I-, t k+）生ワクチン（アジュバント加溶解用液）	3	1,956,400.0	1,952,650.0	0	0.0	dose
・ 豚オーエスキー病（g I-, t k-）生ワクチン	7	4,932,660.0	4,926,220.0	0	0.0	dose

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・ 豚サーコウイルス(2型・組換え型) 感染症 (カルボキシビニルポリマーアジュバント加) 不活化ワクチン	1	1,000,000.0	998,700.0	0	0.0	mL
・ 豚伝染性胃腸炎生ワクチン (母豚用)	2	478,910.0	478,150.0	0	0.0	dose
・ 豚伝染性胃腸炎濃縮生ワクチン (母豚用)	1	14,400.0	14,020.0	0	0.0	dose
・ 豚伝染性胃腸炎 (アジュバント加) 不活化ワクチン	1	26,780.0	26,550.0	0	0.0	mL
・ 豚パルボウイルス感染症生ワクチン	2	107,350.0	106,950.0	0	0.0	dose
・ 豚パルボウイルス感染症不活化ワクチン	3	680,900.0	679,580.0	0	0.0	mL
・ 豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン	6	2,088,590.0	2,084,410.0	0	0.0	dose
・ 豚流行性下痢生ワクチン	1	110,130.0	109,980.0	0	0.0	dose
・ 日本脳炎・豚パルボウイルス感染症混合生ワクチン	2	393,790.0	393,250.0	0	0.0	dose
・ 豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生ワクチン	3	324,700.0	324,160.0	0	0.0	dose
・ 日本脳炎・豚パルボウイルス感染症・豚ゲタウイルス感染症混合生ワクチン	1	356,130.0	355,550.0	0	0.0	dose
・ 豚丹毒生ワクチン	17	7,584,520.0	7,574,300.0	0	0.0	dose
・ 豚丹毒 (アジュバント加) 不活化ワクチン	3	1,710,680.0	1,708,980.0	0	0.0	mL
・ 豚丹毒 (酢酸トコフェロールアジュバント加) 不活化ワクチン	2	2,128,800.0	2,126,200.0	0	0.0	mL
・ 豚丹毒 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン	1	255,520.0	255,040.0	0	0.0	mL
・ 豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ (2型) 感染症 (アジュバント加) 不活化ワクチン	2	1,321,100.0	1,318,850.0	0	0.0	mL
・ 豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ (2・5型) 感染症 (アジュバント加) 不活化ワクチン	3	2,356,600.0	2,352,050.0	0	0.0	mL
・ 豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ (1・2・5型) 感染症 (アジュバント加) 不活化ワクチン	1	1,010,000.0	1,006,100.0	0	0.0	mL
・ 豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ (1・2・5型) 感染症 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン	2	252,880.0	252,400.0	0	0.0	mL
・ 豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ (1・2・5型、組換え型毒素) 感染症 (アジュバント加) 不活化ワクチン	6	2,904,700.0	2,901,100.0	0	0.0	mL
・ 豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ感染症 (1型部分精製・2型毒素・5型毒素) (酢酸トコフェロールアジュバント加) 不活化ワクチン	13	15,281,000.0	15,265,400.0	0	0.0	mL
・ 豚大腸菌性下痢症 (K 8 8 保有全菌体・K 9 9 保有全菌体) (アジュバント加) 不活化ワクチン	1	61,210.0	61,050.0	0	0.0	mL

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・豚大腸菌性下痢症 (K 8 8 a b・K 8 8 a c・K 9 9 ・9 8 7 P 保有全菌体) (アジュバント加) 不活化ワ クチン	1	409,190.0	408,990.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症 (アジュバント加) 不活化ワクチ ン	1	786,950.0	786,350.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症精製 (油性アジュバント加) 不活 化ワクチン	1	11,340.0	11,270.0	0	0.0	mL
・ヘモフィルス・パラシス (2・5型) 感染症 (アジ ュバント加) 不活化ワクチン	1	126,220.0	125,980.0	0	0.0	mL
・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (アジュ バント加) 不活化ワクチン	10	6,981,500.0	6,971,300.0	0	0.0	mL
・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (油性ア ジュバント加) 不活化ワクチン	30	24,660,900.0	24,624,900.0	0	0.0	mL
・豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ (1・2・ 5型) 感染症・豚丹毒混合 (油性アジュバント加) 不 活化ワクチン	5	1,221,260.0	1,219,960.0	0	0.0	mL
・豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ (1・2・ 5型、組換え型毒素) 感染症・マイコプラズマ・ハイ オニューモニエ感染症混合 (アジュバント加) 不活化 ワクチン	3	3,007,600.0	3,003,800.0	0	0.0	mL
・豚ストレプトコッカス・スイス(2型) 感染症(酢酸ト コフェロールアジュバント加) 不活化ワクチン	1	298,900.0	298,250.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症混合 (アジュバ ント加) 不活化ワクチン	1	201,440.0	201,160.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症精製 (アフィニティークロマトグ ラフィー部分精製)・豚パスツレラ症混合 (油性アジ ュバント加) 不活化ワクチン	4	142,040.0	141,480.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症精製・豚パスツレラ症混合 (油性 アジュバント加) 不活化ワクチン	1	52,180.0	52,050.0	0	0.0	mL
・パスツレラ・ムルトシダ (アジュバント加) トキソイ ド	1	142,700.0	142,560.0	0	0.0	mL
・ボルデテラ・ブロンキセプチカ・パスツレラ・ムルト シダ混合 (アジュバント加) トキソイド	6	2,470,540.0	2,468,740.0	0	0.0	mL
・豚大腸菌性下痢症不活化・クロストリジウム・パーフ リンゲンストキソイド混合 (アジュバント加) ワクチ ン	4	949,300.0	947,500.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症不活化・パスツレラ・ムルトシダ トキソイド混合 (アジュバント加) ワクチン	1	725,000.0	724,350.0	0	0.0	mL

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・豚ボルデテラ感染症不活化・パスツレラ・ムルトシダ トキソイド混合（油性アジュバント加）ワクチン	1	294,800.0	294,560.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症不活化・パスツレラ・ムルトシダ トキソイド・豚丹毒不活化混合（アジュバント加）ワ クチン	1	633,350.0	632,600.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合 （アジュバント加）不活化ワクチン	1	10,000.0	8,700.0	0	0.0	mL
・豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症（粗精製トキシ イド）・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 混合（アジュバント加）不活化ワクチン	4	2,880,550.0	2,878,150.0	0	0.0	mL
・豚インフルエンザ・豚パスツレラ症・マイコプラズマ ・ハイオニューモニエ感染症混合（アジュバント加） 不活化ワクチン	2	843,780.0	841,740.0	0	0.0	mL
・鶏痘生ワクチン	13	233,356,000.0	233,206,000.0	0	0.0	dose
・産卵低下症候群－1 9 7 6（アジュバント加）不活化 ワクチン	2	2,429,250.0	2,423,250.0	0	0.0	mL
・産卵低下症候群－1 9 7 6（油性アジュバント加）不 活化ワクチン	7	9,671,750.0	9,647,750.0	0	0.0	mL
・鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワク チン	3	2,816,500.0	2,800,000.0	0	0.0	mL
・トリニューモウイルス感染症生ワクチン	6	127,482,000.0	127,350,000.0	0	0.0	dose
・トリニューモウイルス感染症（油性アジュバント加） 不活化ワクチン	2	1,190,000.0	1,174,000.0	0	0.0	mL
・トリレオウイルス感染症（油性アジュバント加）不活 化ワクチン	1	495,000.0	489,000.0	0	0.0	mL
・ニューカッスル病生ワクチン	18	1,343,025,000.0	1,342,057,000.0	0	0.0	dose
・ニューカッスル病(油性アジュバント加) 不活化ワク チン	1	1,346,000.0	1,340,000.0	0	0.0	dose
・鶏伝染性気管支炎生ワクチン	32	905,738,000.0	904,898,000.0	0	0.0	dose
・鶏伝染性喉頭気管支炎生ワクチン	9	83,497,000.0	83,434,000.0	0	0.0	dose
・鶏伝染性ファブリキウス嚢病生ワクチン（大ひな用）	3	49,312,000.0	49,228,000.0	0	0.0	dose
・鶏伝染性ファブリキウス嚢病生ワクチン（ひな用）	19	580,847,000.0	580,378,000.0	0	0.0	dose
・鶏伝染性ファブリキウス嚢病生ワクチン（ひな用中等 毒）	1	8,030,000.0	8,010,000.0	0	0.0	dose

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・ 鶏脳脊髄炎生ワクチン	8	64,959,660.0	59,044,900.0	△1	5,830,000.0	dose
・ 鶏貧血ウイルス感染症生ワクチン	1	5,373,000.0	5,350,000.0	0	0.0	dose
・ マレック病（七面鳥ヘルペスウイルス）生ワクチン	13	181,128,000.0	180,732,000.0	0	0.0	dose
・ マレック病（マレック病ウイルス1型）凍結生ワクチン	17	277,219,000.0	276,679,000.0	0	0.0	dose
・ マレック病（マレック病ウイルス2型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン	26	252,705,000.0	251,850,000.0	0	0.0	dose
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチン	24	592,236,000.0	591,505,000.0	0	0.0	dose
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	2	493,550.0	486,950.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	1	2,729,000.0	2,726,000.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・産卵低下症候群-1976混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	3	1,318,100.0	1,304,900.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・産卵低下症候群-1976混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	2	3,103,500.0	3,090,500.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性ファブリキウス嚢症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	1	935,500.0	929,500.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・産卵低下症候群-1976・トリニューモウイルス感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	3	372,600.0	360,000.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性ファブリキウス嚢病・トリニューモウイルス感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	2	1,990,000.0	1,974,000.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性ファブリキウス嚢病・トリレオウイルス感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	1	905,500.0	898,500.0	0	0.0	mL
・ 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス）（アジュバント加）不活化ワクチン	4	7,111,000.0	7,089,000.0	0	0.0	mL
・ 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス）（油性アジュバント加）不活化ワクチン	4	3,830,100.0	3,812,500.0	0	0.0	mL
・ 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィムリウム）（油性アジュバント加）不活化ワクチン	3	8,643,000.0	8,626,500.0	0	0.0	mL

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・ 鶏大腸菌症（O78全菌体破碎処理）（脂質アジュバント加）不活化ワクチン	5	706,260.0	704,550.0	0	0.0	mL
・ 鶏大腸菌症（組換え F 1 1 線毛抗原・ベロ細胞毒性抗原）（油性アジュバント加）不活化ワクチン	2	1,490,000.0	1,479,000.0	0	0.0	mL
・ 鶏伝染性コリーザ（A・C型）（アジュバント加）不活化ワクチン	6	8,243,500.0	8,210,500.0	0	0.0	mL
・ マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症生ワクチン	6	28,032,000.0	27,959,000.0	0	0.0	dose
・ マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症凍結生ワクチン	3	29,531,000.0	29,495,000.0	0	0.0	dose
・ マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（アジュバント加）不活化ワクチン	2	3,746,000.0	3,740,000.0	0	0.0	mL
・ マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン	7	9,303,500.0	9,279,500.0	0	0.0	mL
・ 鶏伝染性コリーザ（A・C型）・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン	3	1,386,500.0	1,376,000.0	0	0.0	mL
・ 鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン	2	7,823,000.0	7,795,000.0	0	0.0	dose
・ 鶏コクシジウム感染症（アセルブリナ・テネラ・マキシマ）混合生ワクチン	5	90,380,000.0	90,310,000.0	0	0.0	dose
・ 鶏コクシジウム感染症（アセルブリナ・テネラ・マキシマ・ミチス）混合生ワクチン	4	30,938,000.0	22,820,000.0	△1	7,700,000.0	dose
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・鶏伝染性コリーザ（A・C型）液状混合（アジュバント加）不活化ワクチン	2	3,372,500.0	3,358,500.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・鶏伝染性コリーザ（A・C型菌処理）混合（アジュバント加）不活化ワクチン	1	1,597,000.0	1,590,500.0	0	0.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・鶏伝染性コリーザ（A・C型）混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	2	3,121,000.0	2,091,500.0	△1	1,016,500.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎 2 価・鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス）混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	1	1,888,000.0	0.0	1	1,880,000.0	mL
・ ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎 2 価・鶏伝染性コリーザ（A・C型）混合（アジュバント加）不活化ワクチン	2	2,879,500.0	2,873,000.0	0	0.0	mL

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性コリーザ(A・C型)混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	1	2,832,000.0	2,826,000.0	0	0.0	mL
・ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎3価・鶏伝染性コリーザ(A・C型)混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	1	1,603,000.0	1,597,000.0	0	0.0	mL
・ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	1	1,462,500.0	1,456,500.0	0	0.0	mL
・ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・鶏伝染性コリーザ(A・C型)・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	4	6,388,000.0	6,360,000.0	0	0.0	mL
・ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・鶏伝染性コリーザ(A・C型)・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	1	2,565,000.0	2,557,500.0	0	0.0	mL
・ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎2価・産卵低下症候群-1976・鶏伝染性コリーザ(A・C型)・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	2	4,481,000.0	4,465,000.0	0	0.0	mL
・ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎3価・産卵低下症候群-1976・鶏伝染性コリーザ(A・C型)・マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	1	1,630,000.0	1,622,500.0	0	0.0	mL
・イリドウイルス感染症不活化ワクチン	2	772,000.0	761,000.0	0	0.0	mL
・さけ科魚類ピブリオ病不活化ワクチン	1	2,586,000.0	2,579,500.0	0	0.0	mL
・ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン	1	105,500.0	104,400.0	0	0.0	mL
・ぶりα溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(注射型)	4	997,000.0	986,000.0	0	0.0	mL
・ぶりα溶血性レンサ球菌症(酵素処理)不活化ワクチン	2	2,789,500.0	2,778,500.0	0	0.0	mL
・ぶりピブリオ病不活化ワクチン	2	617,500.0	606,500.0	0	0.0	mL
・ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン	2	550,400.0	546,000.0	0	0.0	mL
・イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン	4	2,202,400.0	2,192,000.0	0	0.0	mL
・犬パルボウイルス感染症生ワクチン	1	50,300.0	50,260.0	0	0.0	dose

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・ 犬パルボウイルス感染症不活化ワクチン	1	31,343.0	31,300.0	0	0.0	mL
・ 狂犬病組織培養不活化ワクチン	15	4,153,340.0	4,151,090.0	0	0.0	mL
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症混合生ワクチン	1	31,257.0	31,220.0	0	0.0	dose
・ ジステンパー・犬パルボウイルス感染症混合生ワクチン	5	242,935.0	242,750.0	0	0.0	dose
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パルボウイルス感染症混合生ワクチン	1	29,330.0	29,280.0	0	0.0	dose
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症混合生ワクチン	13	1,177,166.0	1,176,620.0	0	0.0	dose
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症混合生ワクチン	4	283,758.0	283,590.0	0	0.0	dose
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症混合ワクチン	7	528,134.0	527,720.0	0	0.0	dose
・ 犬レプトスピラ病不活化ワクチン	3	37,836.0	37,710.0	0	0.0	mL
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬レプトスピラ病混合ワクチン	8	537,503.0	537,190.0	0	0.0	dose
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬レプトスピラ病（カニコーラ・コペンハーゲニー・ヘブドマディス）混合ワクチン	1	80,961.0	80,920.0	0	0.0	dose
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症・犬レプトスピラ病混合ワクチン	17	1,755,202.0	1,754,230.0	0	0.0	dose
・ ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症・犬レプトスピラ病（カニコーラ・コペンハーゲニー・ヘブドマディス）混合ワクチン	11	889,342.0	888,880.0	0	0.0	dose
・ 猫白血病（アジュバント加）ワクチン（組換え型）	1	27,600.0	27,550.0	0	0.0	mL
・ 猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症混合生ワクチン	14	712,368.0	711,700.0	0	0.0	dose
・ 猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症混合ワクチン	2	89,094.0	89,010.0	0	0.0	dose

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	2	350,800.0	350,650.0	0	0.0	mL
・猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症・猫白血病（組換え型）混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	4	165,660.0	165,420.0	0	0.0	mL
・猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症・猫白血病・猫クラミジア感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	2	277,190.0	277,080.0	0	0.0	mL
・猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症3価・猫汎白血球減少症・猫白血病（組換え型）・猫クラミジア感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	1	33,460.0	33,400.0	0	0.0	mL
<b>小 計</b>	<b>674</b>			<b>1</b>	<b>△3</b>	
<b>診断液</b>						
・牛伝染性鼻気管炎診断用蛍光抗体	1	100.0	89.5	0	0.0	mL
・牛白血病診断用受身赤血球凝集反応抗原	2	212,800.0	207,200.0	0	0.0	検体
・牛白血病診断用沈降反応抗原	1	1,619.0	1,612.5	0	0.0	mL
・カンピロバクター病診断用菌液	1	950.0	600.0	0	0.0	mL
・カンピロバクター病診断用蛍光抗体	1	529.0	509.0	0	0.0	mL
・牛肺疫診断用補体結合反応抗原	1	300.0	210.0	0	0.0	mL
・炭疽診断用沈降反応血清	2	1,666.0	1,650.0	0	0.0	mL
・ツベルクリン	1	62,340.0	62,275.0	0	0.0	mL
・ブルセラ病急速診断用菌液	1	15,670.0	15,630.0	0	0.0	mL
・ブルセラ病診断用菌液	1	4,200.0	4,040.0	0	0.0	mL
・ブルセラ病診断用補体結合反応抗原	1	610.0	570.0	0	0.0	mL
・ヨーネ病診断用抗原固相化酵素抗体反応キット（不活化マイコバクテリウム・フレイ菌可溶化たん白吸収剤）	6	657,720.0	653,400.0	0	0.0	検体
・アナプラズマ病診断用補体結合反応抗原	1	87.5	62.5	0	0.0	mL
・牛海綿状脳症診断用酵素抗体反応キット	10	1,145,700.0	1,138,500.0	0	0.0	検体
・牛海綿状脳症診断用酵素抗体反応キット（ワンステップ測定法）	5	618,336.0	616,416.0	0	0.0	検体
・牛海綿状脳症診断用酵素抗体反応キット（ワンポット前処理法）	1	10,560.0	10,176.0	0	0.0	検体

製 剤 名	申請 件数	申請量	合格量	不合格 件数	不合格量	単 位
・ 馬伝染性貧血診断用酵素抗体反応キット	1	9,460.0	9,240.0	0	0.0	検体
・ 馬伝染性貧血診断用沈降反応抗原	2	1,366.0	1,352.0	0	0.0	mL
・ 馬バラチフス診断用菌液	1	3,925.0	3,890.0	0	0.0	mL
・ オーエスキー病ウイルス糖たん白 g I 抗体識別用酵素 抗体反応キット (抗原吸着・ペルオキシダーゼ標識抗 体)	4	294,768.0	284,088.0	0	0.0	検体
・ オーエスキー病診断用酵素抗体反応キット (予備的検 出用)	5	276,490.0	263,590.0	0	0.0	検体
・ 豚コレラ診断用蛍光抗体	1	1,850.0	1,745.0	0	0.0	検体
・ 豚コレラ診断用酵素抗体反応キット	4	72,380.0	68,640.0	0	0.0	検体
・ 精製鳥型ツベルクリン	1	1,730.0	1,660.0	0	0.0	検体
・ トキソプラズマ病診断用蛍光抗体	1	505.0	400.0	0	0.0	検体
・ 鳥インフルエンザウイルス A 型遺伝子検出用酵素抗体 反応キット	1	1,584.0	1,392.0	0	0.0	検体
・ ひな白痢急速診断用菌液	2	23,520.0	23,320.0	0	0.0	mL
・ 犬エキノコックス症診断用ラテックス標識抗体反応キ ット	1	1,870.0	1,850.0	0	0.0	検体
<b>小 計</b>	<b>60</b>			<b>0</b>		
<b>合 計</b>	<b>737</b>			<b>1</b>	<b>△3</b>	

## 5 平成19年度に新たに検定又は検査命令の対象となった医薬品

### (1) 新たに検定の対象となった医薬品

#### ア 製造

承認年月日	製品名	業者名
19.5.18	“京都微研,, マイコミックス3	株式会社微生物化学研究所
19.8.29	豚コレラ エライザキットII	チッソ株式会社
20.2.6	日生研 NBBEG不活化オイル ワクチン	日生研株式会社
合計	3 品目	

#### イ 輸入

認年月日	製品名	業者名
19.5.22	ファローシュアプラス B	ファイザー株式会社
19.10.5	I B D生ワクチン (N B I)	日本バイオリジカルズ株式会社
20.1.18	ノルバックス類結/レンサOil	株式会社インターベツト
20.1.18	ポーシリス STREPSUIS 「IV」	株式会社インターベツト
20.1.18	ポーシリス STREPSUIS	松研薬品工業株式会社
合計	5 品目	

#### ウ 製造販売

承認年月日	製品名	業者名	備考
19.6.20	フェロボックスFIV	社団法人北里研究所	外国*
19.6.20	フェロボックスFIV FDAH	フォートダッジ株式会社	外国*
19.7.13	“京都微研,, キャナインー6 II	株式会社微生物化学研究所	
19.9.14	AE生ワクチン・ゲン	株式会社ゲン・コーポレーション	
19.9.14	オイルバスターEDS	株式会社科学飼料研究所	
19.11.2	プリオンスクリーン	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	外国*
19.12.26	エキット	わかもと製薬株式会社	
19.12.27	イリド・レンサ・ビブリオ混合不活化ワクチン「ビケン」	財団法人阪大微生物病研究会	
20.1.18	インゲルバック サーコフレックス	ベーリンガーインゲルハイムベツトメ ディカジャパン株式会社	外国*
20.1.18	ポーシリス Begonia DF・10	株式会社インターベツト	外国*
20.1.18	ポーシリス Begonia DF・50	株式会社インターベツト	外国*
合計	11 品目		

\* : 認定外国製造業者による製造が承認されたもの

(2) 新たに検査命令の対象となった医薬品  
ア 製造

承認年月日	製品名	業者名
20.2.6	日生研NBEG不活化オイル ワクチン	日生研株式会社
合計		

## イ 輸入

承認年月日	製品名	業者名
19.5.18	コンベニア注	ファイザー株式会社
合計	1 品目	

## ウ 製造販売

承認年月日	製品名	業者名	備考
19.11.6	ピー・エス散	フジタ製薬株式会社	
19.11.6	ピー・エス散 2	フジタ製薬株式会社	
19.11.6	ピー・エス散 5	フジタ製薬株式会社	
合計	3 品目		

## 6 平成19年度命令検査受付件数及び検査成績

## (1) 動物用抗生物質製剤検査命令実施要領に基づく検査

	受付件数	検査結果		備考
		適	不適	
アンピシリン散	1	1	0	
硫酸カナマイシン注射液	1	1	0	
硫酸コリスチン準散	18	18	0	
注射用セフォベシンナトリウム	5	5	0	
フマル酸チアムリン散	28	28	0	
合計	53	53	0	

## (2) 動物用血液型判定用抗体検査命令実施要領に基づく検査

	受付件数	検査結果		備考
		適	不適	
該当なし				
合計	0	0	0	

## 7 平成19年度動物用医薬品の収去検査結果

( 1 ) 一般医薬品（再審査中の品目含む、国及び県の薬事監視員による収去）

薬効群別分類	収去 件数	検査結果			不適合理由
		適合	不適合 1)	要指導 2)	
神経系用薬	15	9		6	
循環器官、呼吸器官及び泌尿器官系製剤	9	5		4	
消化器官用薬	0				
繁殖用薬	1	1			
外用剤	0				
代謝性用薬	23	21		2	
サルファ剤	0				
合成抗菌剤	2	1		1	
抗原虫剤	0				
内寄生駆虫剤	0				
インターフェロン製剤	0				
治療を主目的としない	4	3		1	
合 計	54	40	0	14	

( 2 ) 生物学的製剤（県の薬事監視員による収去）

製剤区分	収去 件数	検査結果			不適合理由
		適合	不適合 1)	要指導 2)	
検定対象外の体外診断薬	17	4	0	13	
合 計	17	4	0	13	

## (3) 抗生物質製剤(国の薬事監視員による収去)

製剤区分	収去 件数	検査結果			不適合理由
		適合	不適合 1)	要指導 2)	
アルキルトリメチルアンモニウムカルシウム オキシテトラサイクリン散	1			1	
オキシテトラサイクリン準散	2	1		1	
オキシテトラサイクリン注射液	2	1		1	
塩酸オキシテトラサイクリン散	1	1			
塩酸オキシテトラサイクリン注射液	1			1	
塩酸オキシテトラサイクリン粒	1			1	
塩酸クロルテトラサイクリン散	2	1		1	
塩酸クロルテトラサイクリン子宮・膣挿入剤	1	1			
塩酸クロルテトラサイクリン準散	2	1		1	
硫酸カナマイシン注射液	2	2			
硫酸ゲンタマイシン液	1			1	
合計	16	8	0	8	

注) (1) ~ (3) 共通

1) 不適合: 薬事法第56条等の各条項に抵触するもの

2) 要指導: 検査結果は適合(集計上は「適合」の外数)であるが、表示等の不備を伴うもの

## 8 平成19年度動物用医薬品依頼試験検査受付件数

## (1) 一般依頼試験検査

製剤区分	受付件数	備考
生物学的製剤	1	
抗生物質製剤	0	
合計	1	

## (2) 同等性確認試験

製剤区分	受付件数	備考
生物学的製剤	0	
合計	0	

## 9 平成19年度調査研究発表等

## (1) 学術集会発表

発表学会・学術集会及び演題	氏名
<p><b>第143回日本獣医学会学術集会(2007.4.3～5)</b>  ぶり属魚類由来類結節症菌 (<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>) の薬剤耐性及びプラスミド型</p> <p>病鑑由来<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>の血清型と薬剤感受性及びtet遺伝子の検索</p> <p>国内における牛病鑑由来各種細菌の抗菌剤感受性調査</p> <p>輸出入犬のための狂犬病ワクチン2回接種法による中和抗体価の推移</p> <p>間接免疫ペルオキシダーゼ法による狂犬病中和抗体価測定法の国際法への検討</p> <p>END現象の解明に向けた牛ウイルス性下痢ウイルスのEND陽性株および陰性株の遺伝子解析</p>	<p>木島まゆみ</p> <p>守岡綾子</p> <p>小澤真名緒</p> <p>衛藤真理子</p> <p>小川孝</p> <p>小佐々隆志</p>
<p><b>第34回日本トキシコロジー学会学術大会(2007.6.27～29)</b>  動物用医薬品の環境影響評価</p>	<p>遠藤裕子</p>
<p><b>第3回日本獣医内科学アカデミー学術大会(2007.8.11)</b>  犬用ワクチンの現状及び副作用の発生状況</p>	<p>蒲生恒一郎、(江原枝里子)、小川孝、衛藤真理子</p>
<p><b>第144回日本獣医学会学術集会(2007.9.2～4)</b>  ブリ抗体の精製とブリ抗体に対するモノクローナル抗体の作成</p> <p>豚丹毒生ワクチン株由来を疑われた野外分離株等の性状解析</p> <p>病性鑑定材料由来<i>Streptococcus suis</i>の血清型、薬剤感受性及び病原性関連遺伝子の保有状況</p> <p>類結節症菌 (<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>) 国内分離株のパルスフィールドゲル電気泳動法を用いた遺伝子型別及び薬剤耐性遺伝子に関する検討</p> <p>国内で分離された4-91タイプの鶏伝染性気管支炎ウイルスの性状確認</p> <p>国際標準NCCLS-寒天平板希釈法を用いた関節炎型豚丹毒罹患豚由来豚丹毒菌(2003-2005年分離株)の広範な抗菌薬に対する感受性</p>	<p>野牛一弘、木島まゆみ</p> <p>(山本欣也、新田早人)、守岡綾子、浅井鉄夫、高橋敏雄</p> <p>(山本欣也)、守岡綾子、(梅野杏奴、片岡康、澤田拓士)、鈴木祥子、高橋敏雄</p> <p>木島まゆみ、川西路子、嶋崎洋子、小島明美、野牛一弘</p> <p>嶋崎洋子、(原田麻希子、堀内隆史)、谷村千栄子、中村成幸、鈴木祥子</p> <p>高橋敏雄、(新田早人、山本欣也、梅野杏奴)、守岡綾子、(石崎恵美子)</p>

発表学会・学術集会及び演題	氏名
豚から分離された <i>Streptococcus suis</i> のマクロライド耐性機構の検討	(荒井公美)、浅井鉄夫、(青木博史)、小澤真名緒、(片岡康、澤田拓士、鮫島俊哉)
鶏大腸菌由来大腸菌におけるフルオロキノロン耐性と血清型の関係	小澤真名緒、浅井鉄夫、(鮫島俊哉)
化学合成アプタマービーズによるプリオン蛋白質の超高感度検出	(能田健、永田知史、関矢聡、西川諭、横山隆)
<b>Prion 2007、「Neuro Prion コンソーシアム:EU内のプリオン関連研究機関の共同体(2007.9.26~28)</b>	
RNAアプタマービーズのプルダウン濃縮法による、生物材料中の低濃度プリオンの検出	(永田知史、横山隆、関矢聡、西川諭、能田健)
<b>平成19年度日本魚病学会大会(2007.9.28-29)</b>	
大分県の養殖海産魚類から分離された類結節症菌の性状解析	木島まゆみ、川西路子、野牛一弘
<b>第55回日本ウイルス学会学術集会(2007.10.21~23)</b>	
牛ウイルス性下痢ウイルスの生物現象の差によるゲノム遺伝子配列の相違	小佐々隆志、(青木博史、野田紗知子)、関口秀人、(福所秋雄)、中村成幸
<b>人と動物の共通感染症研究会(2007.11.3)</b>	
危機管理対策としての経口投与型狂犬病ワクチンに関する調査	小川孝、蒲生恒一郎、岩中麻理、(笛吹達史、永田知史、衛藤真理子)
<b>平成19年度天然資源の開発利用に関する日米会議(UJNR)</b>	
<b>家畜家禽疾病専門部会(H19.12.5)</b>	
Antimicrobial susceptibilities, serogroups and molecular characterization of avian pathogenic <i>Escherichia coli</i> isolates in Japan	Manao Ozawa, Kazuki Harada, Akemi Kojima, Tetsuo Asai, (Toshiya Samejima)
Development of Virus Neutralizing Test Using Indirect Immunoperoxidase Technique for the Quantitation of Antibodies to Rabies Virus	Takashi Ogawa, Kouitirou Gamou, (Hiroshi Aoki, Eriko Kobayashi, Mariko Eto), Megumi Senda, (Norio Hirayama, Masaaki Nishimura, Rikiya Shiraishi, Alexisandre Servat, Cliquet Florence)
計	23 件

注：氏名欄（ ）は所外機関所属者

## (2) 誌上発表 (学術研究報告)

発表題名及び発表誌	氏名
前培養とPCR法を組み合わせたマイコプラズマ生菌の検出 ～PCR法を導入したマイコプラズマ否定試験の検討～ 動薬検年報. 44, 13-20, 2007	松本幸子、永田知史、岩中麻里、能田健
豚丹毒菌における効率的なアクリフラビン感受性試験法の確立 動薬検年報. 44, 21-24, 2007	新田早人、山本欣也、守岡綾子、梅野杏奴、高橋敏雄
<i>Mycoplasma synoviae</i> 感染症凍結生ワクチンの温度感受性マーカー試験の改良に関する基礎的検討 動薬検年報. 44, 25-28, 2007	山本朋子、田口邦史、荒尾恵、高橋敏雄、牧江弘孝
PRRSエリーザキットの非特異反応事例 動薬検年報. 44, 29-32, 2007	関口秀人、青木博史、中村成幸、石丸雅敏
ラットの腎臓の組織構造における系統差 The Journal of Veterinary Medical Science. 68, 1185-1189, 2006	村田奈々恵、(矢吹映、松元光春、西中川駿、鈴木秀作)
ポストカラム反応を用いたHPLCによる鶏の組織中のグリカルピラミドの残留分析 食品衛生学雑誌. 47, 293-295, 2006	水野安晴、堀内隆史、関谷辰朗、(田島規子、前田昌子)、浜本好子
ニッケルキレート生成を利用したグリカルピラミドの分析法 食品衛生学雑誌. 47, 254-257, 2006	(田島規子)、水野安晴、浜本好子、(荒川秀俊、前田昌子)
<i>Clostridium novyi</i> typeCのフラジェリン遺伝子及び16S-23SrDNAスペーサー領域の塩基配列による系統学的位置付け 獣医畜産新報. 59, 921-926, 2006	佐々木貴正、小島明美、野牛一弘、田村豊
Changes of multi-drug resistance pattern in <i>Salmonella enterica</i> subspecies enterica serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science. 69, 1211-1213, 2007	川越久美子、(峯寛子)、浅井鉄夫、小島明美、石原加奈子、原田和記、小澤真名緒、(泉谷秀昌、寺嶋淳、渡邊治雄、本多英一)、高橋敏雄、鮫島俊哉
Association of Antimicrobial Resistance in <i>Campylobacter</i> Isolated from Food-Producing Animals with Antimicrobial Use on Farms. Japanese Journal of Infectious Disease. 60, 290-294, 2007	浅井鉄夫、原田和記、石原加奈子、小島明美、鮫島俊哉、(田村豊)、高橋敏雄
豚丹毒生ワクチン由来を疑われた豚丹毒菌野外分離株の性状解析 獣医畜産新報. 60, 831-837, 2007	新田早人、山本欣也、守岡綾子、浅井鉄夫、鮫島俊哉、高橋敏雄
Contribution of Multi-Antimicrobial Resistance to the Population of Antimicrobial Resistant <i>Escherichia coli</i> Isolated from Apparently Healthy Pigs in Japan Microbiology and Immunology. 51, 493-499, 2007	Kazuki Harada, Tetsuo Asai, Akemi Kojima, (Toshiya Sameshima), and Toshio Takahashi
ぶり属魚類由来 $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症及び類結節症原因菌の薬剤耐性 抗菌剤研究会報. 29, 35-43, 2007	川西路子
計	13 件

注：氏名欄 ( ) は所外機関所属者

## (3) 誌上発表 (技術普及報告)

発表題名及び発表誌	氏名
ポジティブリスト制度導入と動物用医薬品におけるその対応 動薬検年報. 44, 1-12, 2007	遠藤裕子
ニジマスを用いたブリα溶血性レンサ球菌症不活化ワクチンの代替力価試験法の検討 動薬検年報. 44, 33-37, 2007	高橋敏雄、山本欣也
ぶりα溶血性レンサ球菌症不活化ワクチンの安全及び力価試験法統一化のための試験 動薬検年報. 44, 39-47, 2007	木島まゆみ、川西路子、吉田照豊、浅木正義、河野勝彦、本間利雄、星澄夫、真鍋貞夫、木村喜洋、桑原正和、野牛一弘、鈴木祥子
抗菌性物質の基礎知識 (その7) キノロン系抗菌性物質 日本SPF豚協会だより. 7月号, 3, 2007	浅井鉄夫
抗菌性物質の基礎知識 (最終回) マクロライドとリンコマイシン系抗生物質 日本SPF豚協会だより. 10月号, 3-4, 2007	浅井鉄夫
サルモネラをめぐる耐性菌問題と養豚の課題 ピッグジャーナル. 10月号, 36-37, 2007	浅井鉄夫
カンピロバクターを巡る最近の話題 4. ニューキノロン耐性 獣医畜産新報. 60, 900-905, 2007	浅井鉄夫
計	7 件

## (4) その他 (口頭を含む)

発表題名	氏名	講習会名等
畜産分野における動物用抗菌剤と薬剤耐性	浅井鉄夫	日本食品工業倶楽部 食品の品質保証懇話会
α溶血性レンサ球菌症及び類結節症の薬剤耐性とその疫学	川西路子	第34回動物用抗菌剤研究会シンポジウム
平成18年度 畜水産物中残留動物用医薬品試験法について (LC)	小池好子	平成19年度残留農薬等分析法検討会
動物用医薬品等の製造販売承認、再審査・再評価等の審査体制の変更について	嶋崎智章、齋藤明人	動物用医薬品等の承認手続き等に関する説明会
豚のサルモネラ感染症	浅井鉄夫	家畜衛生講習会 (豚疾病特殊講習会)
豚のウイルス性ワクチン	野田紗知子	家畜衛生講習会 (豚疾病特殊講習会)
お父さんの仕事: 動物の薬を通して人と動物の健康を守る	能田健	小金井小学校6年生
動物用医薬品等の製造販売承認、再審査・再評価等の審査体制の変更について	嶋崎智章	動物医薬品協同組合夏期研修会

発表題名	氏名	講習会名等
家きん疾病とワクチン	中村成幸	平成19年度種鶏孵卵衛生管理技術研修会
鶏疾病に対するワクチン	荒尾恵	家畜衛生講習会(鶏病特殊講習会)
養鶏における薬剤耐性菌の現状	小澤真名緒	家畜衛生講習会(鶏病特殊講習会)
危機管理対策としての経口投与型狂犬病ワクチンの開発及び使用に関する調査	小川孝	家畜衛生研修会(病性鑑定・ウイルス部門)
国内で流通している牛胎子血清中の牛ウイルス性下痢ウイルスに対する抗体の検出成績	小佐々隆志	家畜衛生研修会(病性鑑定・ウイルス部門)
2003年から2005年に分離された鶏伝染性気管支炎ウイルス野外分離株(11株)及び生ワクチン株(3株)のS1遺伝子領域	嶋崎洋子	The DNA Data Bank of Japan(DDBJ)
ポジティブリスト制度の導入に対する動物用医薬品の対応	小池良治、小池好子	動物用医薬品等残留基準値ポジティブリスト制導入周知啓発事業に係る販売業者講習会(近畿・中四国ブロック)、(関東ブロック)
日本における動物用医薬品の承認に係る手続きについて	岩本聖子	Veterinary Public Health Workshop 2007
馬用の生物学的製剤の検定状況	笛吹達史	平成19年度馬防疫検討会「馬感染症研究会・研究部会」
JVARMの活動及び調査結果の報告	浅井鉄夫	食品安全委員会薬剤耐性WG
VICH-Harmonised Guidelines: What Impact at Country Level?	嶋崎智章	Global Animal Health Conference
計		19 件

## 10 平成19年度技術研修等（主なもの、視察を含む）

## (1) 国内研修者・見学者

期間	氏名	所属	研修・見学内容
19. 6. 5～6. 7	検査担当者	都道府県検査担当者	平成19年度動物用医薬品危機管理対策に関する薬剤耐性菌の発現状況検査研修会(前期)
19. 6. 12～6. 14	検査担当者	都道府県検査担当者	平成19年度動物用医薬品危機管理対策に関する薬剤耐性菌の発現状況検査研修会(後期)
19. 6. 19	検査担当者	都道府県検査担当者	平成19年度品質検査に関する個別研修会(前期)
19. 6. 20～6. 21	検査担当者	都道府県検査担当者	平成19年度動物用医薬品危機管理対策に関する品質検査研修会(前期)
19. 6. 26	検査担当者	都道府県検査担当者	平成19年度品質検査に関する個別研修会(後期)
19. 6. 27～6. 28	検査担当者	都道府県検査担当者	平成19年度動物用医薬品危機管理対策に関する品質検査研修会(後期)
19. 6. 28	本山聖子 他6名	東京農工大学	施設見学
19. 7. 5	石井豊希 他9名	東京農工大学	施設見学
19. 8. 23	小中学生及びその保護者 計101名	「子ども見学デー」	子ども見学デー
19. 8. 31	小原剛 他9名	動物衛生研究所病性鑑定特殊講習会(ウイルス部門) 受講者	施設見学
19. 9. 6	柏木彩 他5名	日本獣医生命科学大学	施設見学
19. 11. 21	亀山健一郎 他3名	(独) 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所	施設見学
19. 12. 5	金子純高 他7名	日本獣医生命科学大学	施設見学
19. 12. 19	東京農工大学学生 40名	東京農工大学	施設見学
20. 3. 5～3. 6	桃園恵子	香川県東部家畜保健衛生所	病原細菌からのDNA抽出方法およびリアルタイムPCR法による解析手法の修得
20. 3. 21	鈴木昌彦 他1名	愛知県知多家畜保健衛生所	施設見学
計	275名		

## (2) 国外研修者・見学者

期間	氏名	所属	研修・見学内容
19. 9. 13	Yun-Jae Hwang, PhD 他 3名	大韓民国 政府関係者	施設見学
19. 10. 16～10. 19	Dr.Kim.Ji-Yeon	大韓民国 国立獣医科学検疫院	施設見学
19. 10. 16	Dr. Exa Bennet-Lenkins BSc,PhD 他 2名	オーストラリア APVMA所長 他	施設見学
19. 10. 25	金秦融 他 4名	大韓民国 農林部家畜防疫課 他	済州道における豚コレラの抗体及びワクチンウイルスLOM株の検出に関する調査結果と防疫推進事項の説明
19. 11. 28	George Chackliya 他 11名	ロシア コーカサス農業大学 他	施設見学
計	25名		

## II 承認審査等

### 1 平成19年度動物用医薬品の製造販売承認一覧

#### (1) 動物用生物学的製剤

No.	品名	製造販売業者	承認年月日
○ 1	“京都微研,, マイコミックス3	株式会社 微生物化学研究所	H19.5.18
○ 2	ファローシュアプラスB	ファイザー株式会社	H19.5.22
○ 3	フェロボックスFIV	社団法人 北里研究所	H19.6.20
○ 4	フェロボックスFIV FDAH	フォートダッジ株式会社	H19.6.20
* 5	豚コレラ エライザキットII	チッソ株式会社	H19.8.29
* 6	チェックマンFIV	アドテック株式会社	H19.9.4
* 7	ペットアシストPARVO	アリストライフサイエンス株式会社	H19.9.4
* 8	ペットアシストDIRO	アリストライフサイエンス株式会社	H19.9.4
○ 9	MD生ワクチン (CVI) ・ゲン	株式会社ゲン・コーポレーション	H19.9.26
○ 10	I B D生ワクチン (NBI)	日本バイオロジカルズ株式会社	H19.10.5
* 11	プリオンスクリーン	ロシュ・ダイアグノスティック株式会社	H19.11.2
* 12	エキット	わかもと製薬株式会社	H19.12.26
○ 13	イリド・レンサ・ビブリオ混合不活化ワクチン「ビケン」	財団法人 阪大微生物病研究会	H19.12.27
○ 14	ノルボックス 類結／レンサOil	株式会社インターベット	H20.1.18
○ 15	インゲルバック サーコフレックス	ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社	H20.1.18
○ 16	ポーシリス Begonia DF・10	株式会社インターベット	H20.1.18
○ 17	ポーシリス Begonia DF・50	株式会社インターベット	H20.1.18
○ 18	ポーシリス STREPSUIS 「IV」	株式会社インターベット	H20.1.18
○ 19	ポーシリス STREPSUIS	松研薬品工業株式会社	H20.1.18

※ ○はワクチン、\*は体外診断薬

#### (2) 動物用一般医薬品

No.	品名	製造販売業者	承認年月日
1	プラクーティック	ノバルティス アニマルヘルス株式会社	H19.5.18
2	フォアガード キャット スポット	住化エンビロサイエンス株式会社	H19.8.1
3	フォアガード C スポット	住化ライフテック株式会社	H19.8.1
4	エクイマックス	株式会社ビルバックジャパン	H19.9.21
5	エクイバラン ゴールド	メリアル・ジャパン株式会社	H19.9.21

No.	品名	製造販売業者	承認年月日
6	カルトロフェン・ベツト注射液	大日本住友製薬株式会社	H19.12.25
7	ベトメディン1.25mg	ベーリンガーインゲルハイムベトメディ カジヤパン株式会社	H20.1.21
8	ベトメディン2.5mg	ベーリンガーインゲルハイムベトメディ カジヤパン株式会社	H20.1.21
9	ベトメディン5mg	ベーリンガーインゲルハイムベトメディ カジヤパン株式会社	H20.1.21
10	メタカム2%注射液	ベーリンガーインゲルハイムベトメディ カジヤパン株式会社	H20.2.7

## (3) 動物用抗菌性物質製剤

No.	品名	製造販売業者	承認年月日
1	コンベニア注	ファイザー株式会社	H19.5.18

## 2 平成19年度動物用医療機器の製造販売承認一覧

No.	品名	製造販売業者	承認年月日
1	撮影台支持器	有限会社木下医療器	H19.7.27
2	ジーマダイアテルモ MB122	株式会社キリカン洋行	H19.8.7
3	コンピューテッドラジオグラフ Ipanema	アレイ株式会社	H19.10.3
4	スーパーライザー Hyper5000 LEA	東京医研株式会社	H19.10.3
5	ジーマダイアテルモ MB240	株式会社キリカン洋行	H19.10.23
6	スーパーライザー Hyper5000 HDA	東京医研株式会社	H19.11.5
7	全自動血球計数器 MEK-6450 セルタ ックα	日本光電工業株式会社	H19.11.8
8	ジーマダイアテルモ MB250	株式会社キリカン洋行	H19.11.12
9	コンパクト-1 5	木村医科器械株式会社	H19.11.30
10	SA骨接合用内固定システム	瑞穂医科工業株式会社	H19.12.21
11	トップ動物用輸液ポンプ TOP-221V	株式会社 トップ	H20.1.15
12	カーディサニー D700	フクダ エム・イー工業株式会社	H20.1.25
13	富士ドライケム4000sV	富士フイルム株式会社	H20.2.8
14	富士ドライケム4000V	富士フイルム株式会社	H20.2.8
15	アコマ動物用人工呼吸器PRO-4 5	アコマ医科工業株式会社	H20.2.8

No.	品名	製造販売業者	承認年月日
16	VaICUユニット 型式 ICU-P-10	株式会社 東京メニックス	H20.2.14
17	ダイレクトディジタイザー REGIUS MODEL 110A	コニカミノルタエムジー株式会社	H20.2.18
18	ダイレクトディジタイザー REGIUS MODEL 190A	コニカミノルタエムジー株式会社	H20.2.18
19	送信機DM1K-D	フクダ エム・イー工業株式会社	H20.2.19
20	小動物専用コンベックス式電子スキャンプローブ PVM-672AT形	東芝メディカル製造株式会社	H20.3.11
21	ブリードテスタ PIT-2	千代田電機工業株式会社	H20.3.18

### 3 平成19年度登録原薬等一覧

登録番号	登録年月日	登録業者の氏名又は名称 (住所)	国内管理人の氏名又は名称 (住所)	登録品目の名称
19原薬第1号	H19.7.18	南京白敬宇製薬有限責任公司 (中国南京経済技術開発区 恵中路1号)	ミツバ貿易株式会社 (東京都新宿区四谷1-4)	塩酸レバミゾール 「ミツバ」
19原薬第2号	H20.3.28	Zhejiang Ruihang Laboratories (48 Feixia South Road, Wenzhou, Zhejiang Province, P.R.China)	ノバルティス アニマルヘル ス株式会社 (東京都港区西麻布4-12 -24)	チオストレプト ン

### 4 平成19年度動物用医薬品の信頼性基準適合性調査実施状況

調査の種類 区分	書面調査 <sup>1)</sup>		GLP 実地調査 <sup>2)</sup>		GCP 実地調査 <sup>1)</sup>	
	18年度	19年度	18年度	19年度	18年度	19年度
生物学的製剤	12	7			1	2
抗生物質製剤	1	4			0	1
一般薬	7	0			5	3
合計	20	11	3	4	6	6

1) : 単位は品目数 (調査結果報告をもとに計数)

2) : 単位は試験施設数 (調査結果報告をもとに計数)

### 5 平成19年度GMP適合性実地調査への対応状況

先般の薬事法改正 (H17.4.1施行) により、GMP (ソフト) が適用される承認品目については、GMP適合性調査申請が必要となり、当該品目の製造管理及び品質管理の方法が動物用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に適合することが、製造販売承認の要

件となった。GMP適合性調査については、平成19年度より、書面調査又は当該製造所への実地調査を、動物医薬品検査所が実施している。

19年度は、44件の書面調査を実施し、国外製造業者1施設（1製剤）についての実地調査を実施した。

## 6 平成19年度治験計画届出状況

(1) 治験計画届出書届出件数

(単位：件数)

	平成19年度
生物学的製剤	21
一般薬・抗生物質製剤	23

(2) 治験計画変更届出書届出件数

(単位：件数)

	平成19年度
生物学的製剤	17
一般薬・抗生物質製剤	40

## 7 平成19年度動物用医薬品の再審査実施状況

品目名	申請会社名	再審査申請日	再審査結果通知日	備考
プログラムA錠11.4mg	ノバルティス アニマルヘルス株式会社	H18.5.26	H19.4.27	
プログラムA錠57.0mg	ノバルティス アニマルヘルス株式会社	H18.5.26	H19.4.27	
ポーシリスERY	松研薬品工業株式会社	H18.1.16	H19.7.5	
ポーシリスERY「IV」	株式会社インターベツト	H18.1.27	H19.7.5	
ミコラル経口液	日本全薬工業株式会社	H17.7.27	H19.7.5	
経口用ミコラル	日本イーライリリー株式会社	H17.7.27	H19.7.5	
ネモバック	メリアル・ジャパン株式会社	H17.10.26	H19.7.5	
プロスタベツトS	三共エール薬品	H15.2.25	H19.7.5	
プロスタベツトC	三共エール薬品	H15.2.25	H19.7.5	
水産用ベネサール	協和醗酵工業株式会社	H14.5.17	H19.7.5	
ハダクリーン	バイエルメディカル株式会社	H14.5.17	H19.7.5	
“京都微研,, キャナインー6	株式会社微生物化学研究所	H18.5.15	H19.7.10	
“京都微研,, キャナインー9	株式会社微生物化学研究所	H18.5.15	H19.7.10	
“京都微研,, キャナインー9II	株式会社微生物化学研究所	H18.5.15	H19.7.10	

品目名	申請会社名	再審査 申請日	再審査 結果通知日	備考
日生研イノボMD2価・FPワクチン	日生研株式会社	H17.8.25	H19.7.17	
チルミコシン	日本全薬工業株式会社	H14.9.30	H19.7.17	
ミコチル300注射液	日本全薬工業株式会社	H14.9.30	H19.7.17	
ノビリスE.coli inac	株式会社インターベット	H18.6.7	H19.7.23	
ノビリスTRT inac	株式会社インターベット	H18.10.13	H19.7.23	
ノビリスTRT+Ibmulti+G+ND	株式会社インターベット	H18.10.26	H19.7.23	
デュオカラーL	住化ライフテック株式会社	H18.11.30	H19.9.7	
フロントライン・スプレー	メリアル・ジャパン株式会社	H15.5.12	H19.9.14	
フロントライン・スプレー	メリアル・ジャパン株式会社	H15.5.22	H19.9.14	効能追加
ノビリス CAV P4	株式会社インターベット	H18.8.28	H19.10.1	
ハイオネート	バイエルメディカル株式会社	H17.6.24	H19.10.2	
インゲルバックPRRS生ワクチン	財団法人 化学及血清療法研究所	H15.10.8	H19.10.2	子豚用法
ピシバック注ビブリオ+レンサ	共立製薬株式会社	H18.8.24	H19.10.4	
デュラミューン6	共立製薬株式会社	H17.10.26	H19.10.24	
デュラミューン8	共立製薬株式会社	H17.10.26	H19.10.24	
バンガード プラス 5/CV-L	ファイザー株式会社	H17.10.26	H19.10.24	
バンガード プラス 5/CV	ファイザー株式会社	H17.10.26	H19.10.24	
動物用 十味敗毒湯エキス錠シンワ	大峰堂薬品工業株式会社	H19.9.5	H19.11.2	
“京都微研,, マリナコンビー 2	株式会社微生物化学研究所	H18.8.30	H19.11.6	
レボリューション 6%	ファイザー株式会社	H18.8.10	H19.12.13	
レボリューション 12%	ファイザー株式会社	H18.8.10	H19.12.13	
日生研ARBP・豚丹毒混合不活化ワクチン	日生研株式会社	H17.10.26	H19.12.19	
フロントライン スポットオン ドック	メリアル・ジャパン株式会社	H15.5.12	H20.1.23	
フロントライン スポットオン キヤット	メリアル・ジャパン株式会社	H15.5.12	H20.1.23	
フロントライン スポットオン キヤット	メリアル・ジャパン株式会社	H15.5.22	H20.1.23	効能追加
アデクァン	ノバルティスアニマルヘルス株式会社	H19.2.19	H20.1.23	

## 8 平成19年度中に再審査期間が終了する動物用医薬品

番号	販売名	業者名	再審査期間
1	サイデクチン ポアオン	共立製薬株式会社	H13.4.5 ～ H19.4.4
2	ティアローズ	千寿製薬株式会社	H13.4.6 ～ H19.4.5
3	メタカム0.15%経口懸濁液	ベーリンガーインゲルハイムベ トメディカジャパン株式会社	H13.5.7 ～ H19.5.6
4	メタカム0.05%経口懸濁液	ベーリンガーインゲルハイムベ トメディカジャパン株式会社	H18.10.27 ～ H19.5.6
5	メタカム0.5%注射液	ベーリンガーインゲルハイムベ トメディカジャパン株式会社	H13.5.7 ～ H19.5.6
6	ウロエース錠	あすか製薬株式会社	H13.5.8 ～ H19.5.7
7	酢酸オキサテロン	あすか製薬株式会社	H13.5.8 ～ H19.5.7
8	注射用モキシデックSR	共立製薬株式会社	H13.8.31 ～ H19.8.30
9	“京都微研,,ニワトリ6種混合オイル ワクチン	微生物化学研究所	H13.9.7 ～ H19.9.6
10	アモスタックLA注	田村製薬株式会社	H13.10.12 ～ H19.10.11
11	日生研鶏サルモネラ不活化ワクチン	日生研株式会社	H13.10.18 ～ H19.10.17
12	ビニューボックス SE	メリアル・ジャパン株式会社	H15.3.11 ～ H19.10.17
13	ストックガード 5	共立製薬株式会社	H13.10.18 ～ H19.10.17
14	ポセイドン「レンサ球菌」	株式会社 科学飼料研究所	H13.10.18 ～ H19.10.17
15	Mバック レンサ 注	松研薬品工業株式会社	H14.11.8 ～ H19.10.17
16	マリンジェンナー レンサ1	バイオ科学株式会社	H16.8.27 ～ H19.10.17
17	“京都微研,,牛下痢5種混合不活化ワ クチン	微生物化学研究所	H13.10.18 ～ H19.10.17
18	日生研鶏コクシ弱毒3価生ワクチン (TAM)	日生研株式会社	H13.11.5 ～ H19.11.4
19	フォルテコール錠5mg	ノバルティス アニマルヘルス 株式会社	H17.12.16 ～ H19.12.16
20	フォルテコール錠2.5mgフレーバー	ノバルティス アニマルヘルス 株式会社	H19.2.23 ～ H19.12.16
21	フォルテコール錠5mgフレーバー	ノバルティス アニマルヘルス 株式会社	H19.2.23 ～ H19.12.16
22	ラピノベット	シェリング・プラウアニマルヘ ルス株式会社	H13.12.21 ～ H19.12.21
23	ノビリス IB 4-91	株式会社インターベット	H13.12.25 ～ H19.12.25

番号	販売名	業者名	再審査期間
24	バーサ・BDA	ベーリンガーインゲルハイムベ トメディカジャパン株式会社	H14.1.28 ~ H20.1.27
25	プレベンティック	株式会社ビルバックジャパン	H14.3.25 ~ H20.3.25

## 9 平成19年度動物用医薬品の再評価業務について

再評価調査会審議結果（平成19年4月から平成20年3月まで）

- 再評価指定された成分：なし
  - 再評価申請された成分：なし
  - 再評価スクリーニング結果に基づき審議された成分のうち、  
使用上の注意の追加を行うように指示：4成分  
特段の処置をとらない：4成分  
更なるデータ提出の指示及び継続審議：4成分
- ※再評価スクリーニング結果に基づき審議された成分一覧

対象成分	文献の内容	結果
マラカイトグリーン	マラカイトグリーンに変異原性があるとの報告。	使用上の注意【その他の注意】へ発がん性や遺伝毒性が否定できない旨追記し、あわせて使用者に対する注意及び使用後の薬剤の廃棄について注意を追記した。
スルファドキシシン	スルファドキシシンとトリメトプリムの合剤を豚に投与したところ、血漿中にスルファドキシシンが残留基準を超える濃度で検出されたとの報告。	今後とも情報収集に努めることとする。
イベルメクチン	コリー犬は、イベルメクチンの感受性に関係するMDR1遺伝子の変異を有する個体が多いとの報告。	使用上の注意【対象動物に対する注意 制限事項】へコリー犬及びその系統の犬種に対する注意を追記した。
二酸化塩素	二酸化塩素によって、魚体にえらの壊死や変形など病変が出たとの報告。	使用上の注意【一般的注意】について、「酸性溶液で使用すると、過剰に二酸化塩素が遊離することから使用しないこと」旨の注意へ変更した。
ポビドンヨード	1%以上のポビドンヨードは、ウサギの角膜に障害を与えるとの報告。	使用上の注意【使用者に対する注意】に「眼に入らないようにすること」旨追記した。
レバミゾール	産卵中のブロイラーへ投与したところ、臓器等に残留基準を超える濃度で検出されたとの報告。	今後とも情報収集に努めることとする。

対象成分	文献の内容	結果
エンロフロキサシン	エンロフロキサシンのカルシウム、マグネシウム等との薬剤相互作用についての報告。	今後とも情報収集に努めることとする。
ベンジルペニシリン	馬にベンジルペニシリンを高用量投与したところ、自己免疫性溶血性貧血を発症したとの報告。	今後とも情報収集に努めることとする。
ミルベマイシンオキシム	イベルメクチンと同類の製剤であることから、コリー犬及びその系統の犬種に対する安全性について審議を行った。	安全性試験のデータの提出を指示した。
ラチデクチン	イベルメクチンと同類の製剤であることから、コリー犬及びその系統の犬種に対する安全性について審議を行った。	使用上の注意にコリー犬及びその系統の犬種に対する注意を追記するか、新たな文献やデータの提出を指示した。
モキシデクチン	イベルメクチンと同類の製剤であることから、コリー犬及びその系統の犬種に対する安全性について審議を行った。	使用上の注意にコリー犬及びその系統の犬種に対する注意を追記するか、新たな文献やデータの提出を指示した。
セラメクチン	イベルメクチンと同類の製剤であることから、コリー犬及びその系統の犬種に対する安全性について審議を行った。	使用上の注意にコリー犬及びその系統の犬種に対する注意を追記するか、新たな文献やデータの提出を指示した。
トリメトプリム	犬にトリメトプリムを高用量投与したところ、高カリウム血症を発症したとの報告。	犬を対象動物とする製剤については、使用上の注意【その他の注意】へ情報を追記することを指示した。

## 10 平成19年度動物用医薬品等の承認相談受付件数

(単位：件数)

区分	15年度	16年度	17年度	18年度	19年度
抗生物質製剤・一般医薬品他	102	88	87	96	109
生物学的製剤	28	25	21	38	27
医療機器	24	14	7	7	27
その他*	3	0	3	1	0
合計	157	127	118	142	163

\*：動物用医薬品全般にわたる事項

## 11 平成19年度動物用医薬品等の報告

(単位：件)

成分区分	報告件数			副作用情報データベース 収載件数
	獣医師等	製造業者等*	計 ( )内は報告の あった製剤・製品数	
生物学的製剤	38	71	109 (34)	78
一般薬	4	56	60 (39)	51
抗菌物質製剤	2	21	23 (10)	21
医療機器	0	0	0 (0)	0
人用医薬品	0	0	0 (0)	0
計	44	148	192 (83)	150

薬事法第77条の4の2に基づいて報告された192件の内、重要な150件について副作用情報データベースで公開。その他（平成15年4月30日付農林水産省生産局衛生課薬事室長事務連絡において報告の必要な症例に該当しない報告）については、別途エクセル/HTMLファイルで公開。

\* : 薬事法に基づいて農林水産省に寄せられた獣医師等の報告を情報源とした製造業者等からの報告を除く。

## 12 平成19年度薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会及び関連調査会の開催

名称 <sup>1)</sup>	開催月日	開催場所	審議件数 <sup>2)</sup>	報告件数 <sup>3)</sup>
動物用医薬品等部会	平成19年6月15日	動物医薬品検査所	6	4
	平成19年9月10日	動物医薬品検査所	5	4
	平成19年11月28日	動物医薬品検査所	9	5
	平成20年2月27日	動物医薬品検査所	10	5
動物用生物学的製剤調査会	平成19年5月24日	動物医薬品検査所	5	1
	平成19年7月25日	動物医薬品検査所	4	3
	平成19年10月31日	動物医薬品検査所	6	-
	平成20年2月6日	動物医薬品検査所	6	-
動物用抗菌性物質製剤調査会	平成19年5月10日	動物医薬品検査所	3	-
	平成19年7月18日	動物医薬品検査所	3	1
	平成19年10月11日	動物医薬品検査所	5	2
	平成20年1月25日	動物医薬品検査所	3	-
動物用一般医薬品調査会	平成19年5月11日	動物医薬品検査所	5	1
	平成19年7月31日	動物医薬品検査所	3	1
	平成19年10月24日	動物医薬品検査所	3	1
	平成20年2月1日	動物医薬品検査所	2	-

名称 <sup>1)</sup>	開催月日	開催場所	審議件数 <sup>2)</sup>	報告件数 <sup>3)</sup>
動物用医薬品再評価調査会	平成19年5月9日	動物医薬品検査所	11(94)+25))	-
	平成19年7月27日	動物医薬品検査所	11(94)+25))	-
	平成19年11月1日	動物医薬品検査所	7(54)+25))	-
	平成20年2月7日	動物医薬品検査所	14(124)+25))	2
動物用医薬品残留問題調査会	平成19年5月18日	動物医薬品検査所	3	-
	平成19年8月16日	動物医薬品検査所	4	-
	平成19年11月6日	動物医薬品検査所	3	1
	平成20年2月5日	動物医薬品検査所	1	-

1) 水産用医薬品調査会は農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課水産安全室が事務局として開催しているため、本表には含んでいない。

2) 個別審議品目及び基準改正等の審議件数。

3) 相談事項等を含む。

4) 再審査品目数。

5) 再評価成分数。

### Ⅲ 畜水産物の安全性確保と危機管理対策

#### 1 平成19年度使用基準対応検査の実施状況

試験番号	試験名
0701	産卵鶏におけるカルバリル製剤の噴霧投与後の卵の使用基準対応残留試験
0702	牛におけるイソプロチオラン製剤の飼料添加投与での使用基準対応残留試験
0703	鶏におけるオキシリン酸製剤の飼料添加投与での使用基準対応残留試験
0704	豚におけるアンピシリン製剤の飼料添加投与での使用基準対応残留試験

## 2 平成 19 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果

### 農林水産省動物医薬品検査所 抗生物質製剤検査室 (独) 農林水産消費安全技術センター 肥飼料安全検査部

#### 1 はじめに

動物用抗菌剤や抗菌性飼料添加物といった抗菌性物質は、家畜の感染症の治療や成長促進を目的に使用されている。本調査は、主要な抗菌性物質に対する耐性菌の発現状況等の動向を把握し、家畜に使用する抗菌性物質の人の健康と獣医療に対するリスク評価及びリスク管理の基礎資料を得ることを目的としたものである。平成 19 年度の調査は、食の安全・安心確保交付金実施要領（平成 17 年 4 月 1 日付け 16 消安第 10272 号消費・安全局長通知）に基づき実施された。

公衆衛生分野への影響に配慮した全国的な薬剤耐性菌発現状況調査は、4 菌種すなわち、食品媒介性病原細菌としてサルモネラとカンピロバクターを、薬剤感受性の指標細菌として腸球菌と大腸菌を対象に平成 12 年度から本格的に開始された。本調査においては、各都道府県が毎年 1 菌種を調査し、調査対象となる菌種は地域に偏りがないようにローテーションが生まれ、4 年間で 1 調査クールが終了することになる。従って、平成 12～15 年度に第 1 クールが終了し、平成 19 年度は第 2 クールの最終年の調査となる。

今般、平成 19 年度に実施されたこれらの調査について、各都道府県より提出された報告を取りまとめたので、その概要を紹介する。

なお、これまでの各年度調査結果は、動物医薬品検査所ホームページ (<http://www.maff.go.jp/nval/>) に掲載されている。

#### 2 材料及び方法

##### (1) 調査検体数

第 1 クールと同様に検体は健康家畜の糞便とし、検体数は都道府県ごとに各菌種とも 4 畜種（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及びブロイラー）× 6 畜産経営体以上× 1 検体 = 24 検体以上を原則とし、1 検体から都道府県ごとに指定された菌種を 2 株まで分離することとした。

##### (2) 試験方法

本調査は、対象菌種ごとに統一化、平準化された分離培養法、菌種同定法及び薬剤感受性試験法により実施した。同定は、形態学的及び生化学的性状検査により行った。

分離菌株の供試薬剤に対する感受性の測定は、CLSI（臨床検査標準協会（旧 NCCLS 米国臨床検査標準委員

会）の提唱する寒天平板希釈法に準拠した方法により実施し、最小発育阻止濃度（MIC）を求めた。なお、耐性限界値（ブレイクポイント）は、CLSI が定めたものについてはその値とし、CLSI で規定されていない薬剤については、原則として平成 13 年度に本調査で得られた値（二峰性を示す MIC 分布の中間点）とした。

#### 3 調査成績

##### (1) サルモネラ

サルモネラは、供試された 243 検体中 23 検体（9.5 %）から 39 株（肥育牛由来 0 株、肥育豚由来 7 株、採卵鶏由来 5 株及びブロイラー由来 27 株）が分離された。分離菌株の血清型は、6 種類認められ、そのうち *Salmonella* *Infantis* が 21 株（ブロイラー由来 16 株、採卵鶏由来 5 株）で、約半数を占めていた。

表 1 サルモネラの薬剤感受性試験(平成19年度)

薬剤	Range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC 50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC 90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	ブレイクポイント ( $\mu\text{g/ml}$ )	耐性菌 株数	耐性率 (%)
ABPC	0.5 - 2	1	1	32*		
CEZ	1 - 2	1	1	32*		
CTF	0.5 - 4	1	1			
DSM	16 - >512	128	>512	32	28	71.8
GM	0.25 - 1	0.5	1	16*		
KM	1 - >512	2	>512	64*	8	20.5
APM	1 - 8	4	8			
OTC	1 - 512	128	512	16	25	64.1
BCM	16 - >512	16	>512	64	7	17.9
CP	1 - 32	4	8	32*	1	2.6
CL	0.25 - 4	0.5	4			
NA	2 - 256	4	16	32*	3	7.7
ERFX	$\leq 0.125 - 0.5$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$			
SDMX	>512	>512	>512			
TMP	$\leq 0.125 - >512$	0.5	512	16*	12	30.8

(注) ABPC:アンピシリン、CEZ:セファゾリン、CTF:セフトリオキサール、DSM:ジヒドロストレプトマイシン、GM:ゲンタマイシン、KM:カナマイシン、APM:アプラマイシン、OTC:オキシテトラサイクリン、BCM:ピコザマイシン、CP:クロラムフェニコール、CL:コロistin、NA:ナリジク酸、ERFX:エンロフロキサシン、SDMX:スルファジメトキシ、TMP:トリメトプリム  
\*: CLSI に規定されたブレイクポイント

分離された 39 株の薬剤感受性試験成績を表 1 に示した。供試した 15 薬剤のうち 7 薬剤（DSM、KM、OTC、BCM、CP、NA 及び TMP）に耐性が認められ、その耐性率は 2.6～71.8 %であった。セフェム系薬剤（CEZ 及び CTF）及びフルオロキノロン剤（ERFX）に対しては全て感受性を示した。

##### (2) カンピロバクター

カンピロバクターは、供試された 331 検体中 124 検体（37.5 %）から 223 株（肥育牛由来 27 株、肥育豚由来 64 株、採卵鶏由来 68 株及びブロイラー由来 64 株）が分離

された。菌種の内訳は、*Campylobacter jejuni* 132 株及び *C. coli* 91 株であった。肥育牛、採卵鶏及びブロイラーからは主に *C. jejuni* が、肥育豚からは *C. coli* が分離された。

分離された 223 株の薬剤感受性試験成績を表 2 に示した。供試した 9 薬剤のうち 7 薬剤 (ABPC、DSM、EM、OTC、CP、NA 及び ERFX) に対する耐性株が認められ、それらの耐性率は 9.9 ~ 54.7 % であった。菌種別の耐性率は、EM では *C. jejuni* 0 % 及び *C. coli* 33.0 % であった。ERFX では *C. jejuni* 25.0 % 及び *C. coli* 53.8 % であった。

表2 カンピロバクターの薬剤感受性試験(平成19年度)

薬剤	Range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC 50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC 90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	ブレイクポイント ( $\mu\text{g/ml}$ )	耐性菌 株数	耐性率 (%)
ABPC	$\leq 0.125-64$	8	16	32	22	9.9
DSM	$\leq 0.125-512$	1	>512	32	49	22.0
GM	$\leq 0.125-4$	0.5	1			
OTC	$\leq 0.125-512$	16	256	16	122	54.7
CP	2-128	4	32	16	35	15.7
EM	$\leq 0.125-512$	2	256	32	30	13.5
NA	2-256	8	256	32	85	38.1
ERFX	$\leq 0.125-64$	$\leq 0.125$	0	2	02	36.0
SDMX	16->512	>512	>512			

(注)EM:エリスロマイシン

(3) 腸球菌

腸球菌は、一般腸球菌 (*Enterococcus spp.*) の選択培地による分離では、供試された 269 検体中 227 検体 (84.4 %) から 424 株 (肥育牛由来 102 株、肥育豚由来 97 株、採卵鶏由来 118 株及びブロイラー由来 107 株) が分離された。

分離された一般腸球菌 424 株の薬剤感受性試験成績を表 3 に示した。調査薬剤のうち 10 薬剤 (ABPC、DSM、GM、KM、OTC、EM、LCM、ERFX、CP 及び AVM) に対して耐性株が存在し、その耐性率は一般腸球菌で 0.5 ~ 47.4 % であった。このうち 81 株 (肥育牛由来 13 株、肥育豚由来 19 株、採卵鶏由来 31 株及びブロイラー由来 19 株) が *E.faecium* として分離され、VGM に対しては、すべて感受性株であった。

一方、バンコマイシン (VCM) 添加培地を用いた選択分離においては、269 検体中 6 検体 (2.2 %) から 10 株が分離された。これらの株は、*E.gallinarum* 及び *E.casseliflavus* で、VCM の MIC 値はブレイクポイント以下であったことからいずれも感受性株と判断された。

表3 一般腸球菌の薬剤感受性試験(平成19年度)

薬剤	Range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC 50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC 90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	ブレイクポイント ( $\mu\text{g/ml}$ )	耐性菌 株数	耐性率 (%)
ABPC	$\leq 0.125-64$	1	2	16*	2	0.5
DSM	4->512	64	$\geq 512$	128	92	21.7
GM	1->512	8	16	32	39	9.2
KM	$\leq 0.125-512$	32	$\geq 512$	128	77	18.2
OTC	$\leq 0.125-512$	8	256	16*	201	47.4
CP	1-128	8	16	32*	26	6.1
BC	0.25->512	64	256			
EM	$\leq 0.125-512$	0.25	$\geq 512$	0*	99	23.3
LCM	$\leq 0.125-512$	16	$\geq 512$	128	93	21.9
ERFX	$\leq 0.125-16$	1	2	4	33	7.8
AVM	$\leq 0.125-128$	2	8	16	37	8.7
SNM	0.25-16	1	2			
VCM	$\leq 0.125-8$	1	2	32*		
VGM	$\leq 0.125-16$	1	4			
	( $\leq 0.125-16$ )	(1)	(4)			
NHT	$\leq 0.00099-\geq 32$	0.0078	0.0156			

(注) LCM:リンコマイシン、SNM:サリノマイシン、BC:バシトラシン、VGM:バージニアマイシン、VCM:バンコマイシン、AVM:アビラマイシン、NHT:ノシヘブライド  
VGM欄の( )内の数値は、*E.faecium*のみを抽出して集計した場合の数値  
\*: CLSIに規定されたブレイクポイント

(4) 大腸菌

大腸菌は、供試された 264 検体中 242 検体 (91.7 %) から、450 株 (肥育牛由来 130 株、肥育豚由来 106 株、採卵鶏由来 112 株及びブロイラー由来 102 株) が分離された。

これらの大腸菌 450 株の薬剤感受性試験成績を表 4 に示した。供試した 15 薬剤のうち 12 薬剤 (ABPC、CEZ、CTF、DSM、GM、KM、OTC、BCM、CP、NA、ERFX 及び TMP) に対する耐性株が存在し、それらの耐性率は 0.7 ~ 42.2 % であった。

表4 大腸菌の薬剤感受性試験(平成19年度)

薬剤	Range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC 50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC 90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	ブレイクポイント ( $\mu\text{g/ml}$ )	耐性菌 株数	耐性率 (%)
ABPC	1->512	4	>512	32*	96	21.3
CEZ	1->512	2	4	32*	24	5.3
CTF	$\leq 0.125-512$	0.5	1	8	25	5.6
DSM	1->512	4	512	32	141	31.3
GM	0.25-64	1	2	16*	3	0.7
KM	1->512	4	8	64*	26	5.8
APM	2-32	8	16			
OTC	0.5-512	4	256	16	190	42.2
BCM	8->512	32	64	128	5	1.1
CP	1-512	8	16	32*	37	8.2
CI	0.25-8	1	2	16		
NA	1->512	4	128	32*	53	11.8
ERFX	$\leq 0.125-32$	$\leq 0.125$	0.25	2	11	2.4
SDMX	32->512	>512	>512			
TMP	$\leq 0.125-512$	1	>512	16*	71	15.8

\*: CLSIに規定されたブレイクポイント

表5 動物別耐性率の比較

		耐性率(%)			
		サルモネラカビバクター	腸球菌	大腸菌	
ABPC	牛	-	0	0.0	9.2
	豚	0	0	0.0	22.6
	肉用鶏	0	4.7	1.9	42.2
	産卵鶏	0	27.9	0.0	15.2
DSM	牛	-	11.1	8.8	19.2
	豚	100	64.1	24.7	43.4
	肉用鶏	74.0	1.6	29.0	43.1
	産卵鶏	20.0	5.9	23.7	23.2
EM	牛	NT	0	1.0	NT
	豚	NT	43.8	36.1	NT
	肉用鶏	NT	3.1	34.6	NT
	産卵鶏	NT	0	22.0	NT
OTC	牛	-	66.7	16.7	26.2
	豚	71.8	87.5	67.0	57.5
	肉用鶏	74.1	42.2	67.3	53.9
	産卵鶏	0	30.9	39.8	35.7
NA	牛	-	37.0	NT	5.4
	豚	0	59.4	NT	6.6
	肉用鶏	11.1	34.4	NT	28.4
	産卵鶏	0	22.1	NT	8.9
ERFX	牛	-	33.3	2.0	1.5
	豚	0	56.3	6.2	0
	肉用鶏	0	32.8	15.9	5.9
	産卵鶏	0	23.5	6.8	2.7

-:分離株なし

NT:実施せず

#### 4 おわりに

平成 11 年度の予備調査及びそれ以降に全国の都道府県の協力により本格的に開始された全国調査第 1 クール(平成 12 ~ 15 年度) で集積された各種細菌の薬剤感受性試験成績等は、畜産分野における年次別及び由来動物別の耐性菌動向として取りまとめを行い、「動物医薬品検査所年報(第 41 号,63-67,2004)」に公表した。現在、畜産分野での抗菌性物質の使用状況と分離菌の薬剤感受性の動向について情報を蓄積しながら、詳細な解析を行っている。

畜産分野で使用されている抗菌性物質は、食品安全委員会により作成された「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」(平成 16 年 9 月)に基づき、リスク評価が行われている。今後、リスク評価の結果を踏まえて、現状のリスク管理の見直しを含めた検討が行われていくこととなる。その中で、国内を網羅した本調査成績は、リスク評価及び管理に資する極めて重要なものとなっている。

動物用抗菌剤の承認又は抗菌飼料添加物の指定、並びに流通・使用の各段階での薬事法、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律及び食品衛生法に基づく様々な規制は、薬剤耐性菌の出現の抑制につながっている。動物用抗菌剤については、添付文書等の基本情報(抗菌スペクトル、薬物動態等)や原因菌の薬剤感受性データに基づき適正に選択することや、適応症に対応する用法・用量及び使用上の注意事項等を厳守することが重要である。また、抗菌性飼料添加物に

については、定められた使用の方法の基準を遵守することが、耐性菌の出現を抑制するために重要である。

今回取りまとめた調査成績については、畜産現場における抗菌性物質の適正な使用の一助として活用していただきたい。

### 3 平成19年度備蓄用ワクチン等の検査実施状況

名 称	ロット数	検査期間	検査項目
口蹄疫不活化濃縮抗原	1タイプ	H19.4.13～H19.4.24	不活化試験
鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン	2ロット 1ロット	H19.9.13～H19.11.2 H19.12.13～H20.2.20	無菌試験、安全試験、力価試験
ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン	1ロット	H19.11.19～H19.12.19	無菌試験、力価試験、不活化試験、異常毒性試験
豚コレラ生ワクチン	1ロット 1ロット	H20.1.30～H20.3.5 H20.2.8～H20.3.5	無菌試験、ウイルス含有量試験、迷入ウイルス否定試験、安全試験

### 4 平成19年度動物用医薬品の使用に伴う事故防止・被害対応業務の実施状況

#### (1) 平成19年度に受けた苦情等の相談

番号	相談者	対象医薬品の種類	相談内容	当所の対応
19-1	一般	動物用抗菌性物質製剤	当該医薬品について	回答
19-2	一般	動物用一般医薬品	当該医薬品の副作用について	回答
19-3	一般	動物用生物学的製剤	当該医薬品の副作用について	回答
19-4	一般	動物用生物学的製剤	当該医薬品の副作用について	回答
19-5	獣医師	一般医薬品	適応外使用について	回答
19-6	都道府県	動物用生物学的製剤	当該医薬品の副作用について	回答
19-7	一般	動物用生物学的製剤	当該医薬品の副作用について	回答
19-8	一般	動物用生物学的製剤	当該医薬品の副作用等について	回答

#### (2) 平成19年度各都道府県から提供された野外流行株等の各都道府県からの収集状況

##### ア 野外流行株(変異や変遷等の指標となる微生物)

(単位:株数)

微生物の種類	豚丹毒菌	ストレプトコッカス・スイス	ニューカッスル病ウイルス	アクチノバシラス・プルロニューモニエ
合計	59	22	1	37

##### イ 野外微生物環境変化の指標となる微生物

(単位:株数)

微生物の種類	サルモネラ属菌	鶏大腸菌症由来大腸菌	ブドウ球菌
合計	170	53	65

# 資料編



## 1 沿革

当所は、優良な動物用医薬品、医療用具（機器）の生産を促し、家畜衛生に万全を期するとともに、公衆衛生の保全に寄与し、もって畜産振興の基礎の確立と社会福祉に貢献することを目的として設立されたものである。すなわち、旧薬事法（昭和23年7月29日法律第197号）の制定、旧動物用医薬品等取締規則（昭和23年10月8日農林省令第92号）の施行とともに、昭和23年10月29日に家畜衛生試験場内に検定部を置き、主として動物用生物学的製剤の国家検定を実施してきた。

昭和25年5月18日に検定業務の厳正確立を期するため、農林省畜産局に薬事課を新設、同時に薬事課の分室として、北区西ヶ原にあった元家畜衛生試験場の建物、諸施設並びに人員を継承して業務を続けることとなった。

昭和31年3月31日の薬事課廃止に伴って一時衛生課の分室となったが、同年6月25日に農林省設置法（旧設置法）の一部を改正する法律（昭和31年法律第159号、即日施行。）によって動物医薬品検査所として独立、昭和34年4月に現在地に移転し、今日に至っている。

なお、現行薬事法（昭和35年8月10日法律第145号）は、昭和36年2月1日から施行され、以後、随時改正されている。

また、平成15年7月に農林水産省の組織改編が行われ、動物衛生・薬事に関するリスク管理業務は、消費・安全局が担当することとなり、動物医薬品検査所は同局の動物薬事所管課と連携して動物用医薬品の検査等の業務を実施することとなった。

### [ 歴代所属長・所長 ]

昭和23年10月	家畜衛生試験場長	小林正芳
〃	〃 検定部長	川島秀雄
昭和25年1月	〃	寺門 賀
昭和25年5月	畜産局薬事課長	星 修 三
〃	〃 分室長	杉村克治
昭和27年4月	〃	渡辺守松
昭和30年8月	畜産局薬事課長	田中良男
〃	畜産局薬事課分室長	渡辺守松
昭和31年4月	畜産局衛生課長	斉藤弘義
〃	〃 分室長	渡辺守松
昭和31年6月	動物医薬品検査所長	川島秀雄
昭和40年4月	〃	蒲池五四郎
昭和41年4月	〃	信藤謙蔵
昭和42年12月	〃	二宮幾代治
昭和50年12月	〃	佐澤弘士
昭和55年4月	〃	畦地速見
昭和59年6月	〃	沢田 實
昭和62年6月	〃	河野 彬
平成元年7月	〃	田中正三
平成2年10月	〃	貝塚一郎
平成4年8月	〃	小川信雄
平成8年4月	〃	矢ヶ崎忠夫
平成9年6月	〃	大前憲一
平成13年4月	〃	平山紀夫
平成15年6月	〃	牧江弘孝

（平成20年3月31日現在）

## 2 VICH (動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力) について (その12)

本資料は、年報第34号からのシリーズとして掲載しているものである。

### I 平成 19(2007)年度の運営委員会(SC)の活動状況

#### A. 第20回 SC 会合の概要

VICH 第 20 回 SC 会合が、2007年10月17日及び18日にパシフィコ横浜（横浜、日本）で開催された。議長は境農水省消費・安全局畜水産安全管理課長が務めた。

日・米・欧三極の規制当局から9名及び業界から8名、オブザーバーであるオーストラリア及びニュージーランドの規制当局及びオーストラリア・ニュージーランド及びカナダの業界から各1名、事務局である世界動物薬連盟(IFAH)から2名の合計23名が出席した。農水省(JMAFF)からは次の3名が参加した。

消費・安全局畜水産安全管理課	境 政人
消費・安全局畜水産安全管理課	関口秀人
動物医薬品検査所	高橋美幸

また、この他に、準会員の OIE 及び関係団体として米国動物用生物学的製剤協会から各1名が参加した。さらに、それぞれの議題において専門家作業部会(EWG)の進捗状況を報告するために、小池好子品質 EWG 座長及び嶋崎智章生物学的製剤品質検査 EWG 座長（いずれも動物医薬品検査所）並びに代謝残留動態及び対象動物安全性の各 EWG 座長が作業状況を説明するため該当する議題において参加した。

#### 1 VICH ガイドライン(GL)の承認

次の GL について step 6 として合意し、署名を行った。

GL-24 動物用医薬品監視：有害事象報告の管理

GL-42 動物用医薬品監視：有害事象報告の伝達のためのデータ要素

これらの実施時期については、他の動物用医薬品監視の GL の作成状況を見て今後判断することとした。

## 2 各 EWG のレビュー及び指示

既存の5つの EWG の進捗状況及び安全性 EWG の再立ち上げについて検討し、各 EWG への指示等を行った。

### (1) 品質 EWG

前回 SC で指示された新たなトピックである「動物用新原薬及び製剤の安定性試験におけるブラケットティング法及びマトリキシング法」の GL 作成作業が進捗し、近く署名できることと、カナダとの連絡が取れないことを報告した。カナダからは謝罪があった。

### (2) 生物学的製剤検査法 EWG

GL-34「マイコプラズマ汚染検出試験法」については、EU が試験プロトコルを10月中に EWG へ提出することを報告した。SC はこの提出される試験プロトコルを EWG が確認、検討し、順番では東京のところを EU の提案によりストラスブル（仏国）で会合を開催して検討することを了承した。開催の時期については、EWG で検討する。

「哺乳動物ウイルスワクチン中の迷入ウイルス検出試験法」については、日本におけるシードロットシステムの導入に向けた作業の進捗状況について嶋崎座長が報告した。

### (3) 対象動物安全性 EWG

GL-43「動物用医薬品（Pharmaceuticals）の対象動物安全性試験」は、パブリックコンサルテーションを終了したことが報告され、トピックリーダーが規制当局（FDA）の専門家に交代することを了承した。

また、2008年の会合開催要請については、GL-43及びGL-44「動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験」の両方のパブリックコメントでの意見を整理、検討の上、両 GL を step 5 とするための会合を開催することを指示した。

### (4) 医薬品監視 EWG

GL-24「動物用医薬品監視：有害事象報告の管理」については、新たに GL に追加された「生物学的製剤には類似(similar)製剤の概念はない。」という一文

を削除して、合意した。

GI-42「動物用医薬品監視：有害事象報告の伝達のためのデータ要素」については、記載上の整備及び補遺 2 の具体的な内容が未検討な点があるが、実施時までには整備するものとして合意した。

GL-30「動物用医薬品監視：統一用語集」については、SC は今回サインオフせず、用語集の作成を待つものの、現在の draft の内容を支持することを確認した。用語集作成のためのタスクフォース (TF) が 2008 年初めに会合を開催して検討することを指示した。

GL-35「動物用医薬品監視：電子的伝達の標準」については、電子伝達のフォーマットとして米国の HL7 を採用することで EWG は合意したが、これについては現在 ICH でも検討中であり、EU としては ISO の基準とすることが必要であるとし、さらに検討することとされた。

#### (5) 代謝及び残留動態 EWG

SC と同時に開催した第 2 回 EWG 会合の状況を含めて S. Scheid 座長が報告した。

EWG は 5 つのトピックについて会合で検討を重ねたが、今回合意には至らず、さらに検討することとなり、SC は進捗を期待した。

#### (6) 安全性 EWG の再立ち上げの提案

AHI は、動物用医薬品において極めて重要な注射部位残留の問題をどこかがやらなければならないことを強調し、多くのコメントを得てコンセプトペーパー (CP) を修正したことを報告した。FDA は今回の提案内容に同意し、作業を開始する用意が出来ているとした。オーストラリアは、既に急性参照用量を利用しているとした。EU は、現在の CP では作業できないとし、VICH ではリスク管理やリスク評価を含めずにデータ要件のみについて検討するのであれば作業は可能であるとした。JMAFF は、注射部位残留の問題が畜産上重要な課題であると考え、修正 CP での作業に入る準備をしているが、食品安全委員会及び厚生労働省との調整が必要であることを説明した。

SC は、CP の修正を AHI に求め、次回会合で再度検討することとした。

### 3 新規トピックス

#### (1) 生物学的同等性 GL に関する提案

AHI は、生物学的製剤を含めた後発医薬品の申請に必要な生物学的同等性試験に関して、各極の法令等の状況について調査し、どのようなハーモナイゼーションができるかを検討することを提案した。FDA、EU 等は、後発医薬品業者の意見が必要であるとした。AHI が所定の様式の CP を準備し、次回会合で検討することとした。

#### (2) 電子的申請に関する提案

IFAH-Europe は、小規模な企業を含めたすべての動物用医薬品企業が対応できる柔軟性のある、eCTD (electronic common technical document) とは全く別の、最低限の電子的な標準を作成したいと提案した。今後各コーディネーターが各国、地域の現状を調べて、IFAH-Europe が次回会合に CP を提出して検討することとした。

### 4 VICH-GL の分類について

作成した GL が多くなってきたことから、内容による分類を行って Web サイトに掲載することで利用の助けになるとの事務局の提案により、GL を Pre-approval と Post-approval に分け、さらに前者を Biologicals と Pharmaceuticals に、さらに Quality 等に分類して掲載することとした。また、従来の GL 番号も継続することとした。

### 5 step 9 での GL 見直しのための手順

既に実施されている GL の step 9 での見直しの具体的な手順が事務局から提案された。座長を持つ各極のコーディネーターが、関係する GL の見直しの必要性を座長とともに検討し、その結果を次回会合の 2 ヶ月前までに報告し、次回会合で見直しの必要性や内容について検討することとした。

### 6 その他

(1) 組織規程に動物試験代替法の考え方を盛り込む修正案を承認した。

- (2) モニタリングとメンテナンスに関する GL の用語の一部修正を承認した。なお、最新版の Web サイトへの掲載を事務局に指示した。
- (3) 事務局から新しくなった VICH-Web サイト (<http://www.vichsec.org>) についての紹介、説明があった。また、事務局から SC 会合の資料の配布を行わず、Web サイトから入手することが提案され了承された。
- (4) 次回の VICH 公開会議 (VICH 4) を OIE と連携して EU が主催することが提案され合意した。詳細は次回 SC で検討することとした。
- (5) オブザーバー国 (カナダ及びオーストラリア・ニュージーランド) から SC 会合を主催したいとの申し出に対し、SC はオブザーバー国の VICH での積極的な活動に鑑みてこの申し出に同意した。なお、基本のローテーションは変更しないこととした。

## 7 次回会合の日時及び場所

次回第 21 回 SC 会合は OIE 主催で 2008 年 7 月 8 及び 9 日にパリ (仏国) で、次々回第 22 回 SC はカナダ主催で 2009 年 2 月最終週にカナダで開催を予定した。なお、それぞれ前日に事前協議を行う予定である。

## II 平成 19 (2007) 年度の VICH 各専門家作業部会 (EWG) の活動状況

### A VICH 品質 EWG の概要

#### 1 VICH 品質 EWG の目標

ICH で合意された品質に関する各種ガイドラインをもとに、動物用医薬品のためのガイドラインを作成する。

#### 2 品質関係ガイドラインの検討経過

- (1) 専門家メンバー (2008 年 3 月 31 日現在)
- 小池 (浜本) 好子 (日本国行政代表、動物医薬品検査所、座長)
- 鈴木和彦 (日本国業界代表、日本動物薬事協会、日本全薬工業 (株))

Norbert Möller (EU 行政代表、ドイツ国消費者保護及び動物用医薬品研究所 (BGVV))

Christian Harsche (EU 業界代表、ドイツ国、バーリンガー・インゲルハイム社)

Dennis M. Bensley (米国行政代表、FDA、安定性関係トピックリーダー)

Arthur J. Faulkner (米国業界代表、AHI、ファイザー社、品質規格関係トピックリーダー)

Bob Hills (オブザーバー、カナダ国、カナダ保健省、2007 年 9 月より交代)

#### (2) VICH 品質 EWG 会合の開催

第 5 回 VICH SC 会合 (1999.5) において、新たな検討課題がなければ、本 EWG は開催しないこととされており、2000 年度から会合は開催されていない。

なお、第 8 回 SC 会合 (2000.11) において、ICH の品質関係ガイドラインをもとに書面手続きによりガイドラインを検討することとされ、書面手続きによる作業が行われている。

#### (3) 品質関係ガイドラインの検討及び施行状況

これまでに次の 12 種類のガイドライン (GL-1 ~ 5、8、10、11、17、18、39 及び 40) が作成され、各規制当局において制定された。

VICH GL-3 (R)、GL-10 (R) 及び GL-11 (R) は、2007 年 1 月 13 日に専門家による step 5 のサインが終了し、第 19 回 SC (2007 年 1 月にワシントン D.C. で開催) において、SC メンバーによって step 7 のサインがなされた。これらのガイドラインは、2008 年 1 月までに各規制当局において制定される予定となっていた。日本においても、これらの GL は、施行予定である。

GL-45 (原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について) は、第 19 回 SC において、ICH の Q1D ガイドラインをもとに書面手続きにより検討することとされた。2007 年 4 月に Dr. Harsche (EU 業界代表) に、トピックリーダーを依頼し、2007 年 8 月に第 1 案が各 EWG メンバー及び

オブザーバーに送付された。各 EWG メンバー及びオブザーバーからの意見聴取を行い、その意見を踏まえて訂正された第 2 案が、2007 年 11 月初めにトピックリーダーによって作成された。全 EWG メンバー及びオブザーバーが第 2 案に同意し、同年 11 月 16 日に step 2 の署名手続きを行った。11 月 28 日には、VICH 事務局に step 2 の案と署名書を送付した。2007 年 12 月に SC において、持ち回りで step 3 の署名が行われ、その後各国で step 4 の段階であるパブリックコメント手続きが行われている。

### 3 平成 19 年度末における VICH 品質ガイドラインの検討状況

#### (1) GL-45 (原薬及び製剤の安定性試験へのブラケット法及びマトリキシング法の適用について)

前述のとおり、EWG で作成した step 2 の案について SC メンバーによる step 3 の署名が終了し、step 4 となっている。

GL-45 は、原薬と製剤の安定性試験の検体サンプリングにおける減数試験の方法についてのガイドラインである。動物用医薬品と人用の医薬品とで安定性試験における検体サンプリング法に特に大きな違いがないと考えられたことから、このガイドライン案における ICH の Q1D ガイドラインからの主な変更点は、例えば「医薬品」を「動物用医薬品」と訂正すること等の用語の変更であり、内容的な変更ではなかった。

## B VICH動物用医薬品監視EWGの概要

### 第 11 回動物用医薬品監視 EWG の概要

2007 年 9 月 17 日から 21 日までの 5 日間、米国のワシントン D.C.において第 11 回 VICH 動物用医薬品監視作業部会が開催された。

#### 1 出席者

Dr. Lynn Post (座長、USFDA)他、米国、EU 及び日本から計 13 名の専門家、オブザーバー 2 名 (オーストラリア、カナダ)、VICH 運営委員会 (SC)から 1 名 (米国) が

参加した。日本からは、業界代表として内田幸治氏 ((社) 日本動物用医薬品協会、ファイザー株)、規制当局代表として関谷辰朗 (消費・安全局畜水産安全管理課) が参加した。

## 2 議事概要

### (1) 前回の会合の議事録の承認、議事次第の承認等

前回の第 10 回作業部会 (2006 年 5 月に東京で開催) の議事録について、文章の表現の軽微な修正を行った上で承認された。

また、事前に配布されていた議事次第 (案) が採択された。

### (2) GL (ガイドライン) 35:Electronic Standards for Transfer of Data (電子的伝達の標準)

GL35 の電子的伝達の標準について、HL7 という電子的伝達の方式を採用することで作業部会としては合意された。

日本としては、実際に導入・維持・管理等を行っていくために必要な経費や作業等の負担を最小限に抑える必要がある (EU も同様の考えを持っていた。) ため、今回の作業部会において、

- ① HL7 を使用するための使用料等はいかならないこと
- ② HL7 のメンバーとならなくても使用できること
- ③ HL7 を使用するに当たっての今後の作業・維持等の負担が過大なものとはならないこと

等について確認を行った上で合意に至った。HL7 そのものへの関与については、VICH として参画していくことはせず、必要に応じて意見を反映させることは必要であるが、本作業部会としては、電子的伝達の標準として HL7 を採用するという範囲の合意内容とされた。実装の際は各地域が HL7 を標準として使用し、それぞれで運用していくこととなる。(ただし、本作業部会後に開催された SC では HL7 の使用については合意には至らなかった。)

### (3) GL42:Data Elements for Submission of Adverse Event Reports (有害事象報告の伝達のためのデータ要素)

各地域で行われたパブリックコメント

の結果、提出された各意見等について検討を行い、必要な修正を行った。

GL42 について、複数の医薬品が使用されている有害事象の事例の場合には、1つの有害事象の事例を複数の承認保有者が報告することが想定される。その際に有害事象の報告の識別番号を同一の事例については同一番号に統一すべきかが議論されたが、そのような運用は実態上困難であることから、識別番号は各報告ごとに固有のものが付けられるという結論となった。

#### (4) GL30: Controlled Lists of Terms (藤一用語集)

前回の作業部会で設置が合意され、SCに承認された「Controlled Lists of Terms」のタスクフォース (TF) の役割について討議され、その内容を GL30 の APPENDIX として添付することとされた。

この TF の検討事項としては、臨床用語の用語リストとして使用されることが合意されている VEDDRA の中身の議論までは範囲に含まれておらず、VEDDRA の具体的内容の修正・更新等は、EMEA において既に定期的に実施されている修正・更新等の作業を利用して今後も行われていくことが確認され、VICH としてはそれを使用するという仕組みであり、用語の修正等が必要な場合には、TF を通じて VEDDRA の更新等を行っている事務局へ意見を出して行くこととなる。

また、臨床用語以外の用語リストについては、The US Cancer Institute の組織を利用し、web サイトへの掲載等の運営を行っていきたい旨、FDA から提案があり、選択肢の一つという位置づけで合意された。

今後、TF については基本的には電子的にメール等で行うということは方針として上がっているものの、どのように運営していくのか等について具体的に決められておらず、今後、状況によっては TF のメンバーが集まったの対面での会議も必要となる可能性がある。

#### (5) GL24: Management of Adverse Event Reports (有害事象の報告)

各地域から特段のコメントはなく若干の文章上の修正が行われたのみであっ

た。

#### (6) 各ガイドラインの合意

今回の作業部会で GL24、30、42 は Step 5 として、GL35 は Step 2 として、それぞれサインされ、SC に上程されることとされた。

### 3 まとめ

本作業部会は今回が最後の会合とのことであるが、未だ検討中のガイドラインもあるため、今後の作業をどのような形で進めていくのかが課題である。

また、GL 30 (管理された用語リスト) に関する TF についてもその運営方法等については明確になっていない。

これらの問題点については、SC が判断、指示すると座長の見解であり、引き続き、SC における議論を注視し、対応していく必要がある。

## C VICH生物学的製剤検査法WGの概要

当作業部会では、2007 年度に 2 つのトピック、「マイコプラズマ検出試験法」と「迷入ウイルス検出試験法」を検討している。

### 1 マイコプラズマ検出試験法 (GL-34)

#### (1) 検討経過

既に本トピックにおいて作成されたガイドライン (GL-34) については step 4 の段階にあるが、本ガイドラインを進展させるためには国際的な共同試験を実施し、その結果に基づき本ガイドラインの修正又は確認が必要とされている。この国際的な共同試験には計 5 株のマイコプラズマ標準株を使用することが決定されており、これらは欧州薬局方委員会 (EDQM) が作成・配布することとなっている。また、EDQM から当該試験の実施に当たり具体的な試験方法 (プロトコル) が提案されることになっている。

#### (2) 現在の状況

国際的な共同試験で使用することとされているマイコプラズマ標準株 (計 5 株) については、2006 年 6 月に開催されたヨーロッパ薬局方 (EP) 委員会で EP に収載されることが決定し、EDQM から各極に

配布する準備が整った。また、EDQM から提案されることとなってるプロトコールについては、現在、EDQM の専門家がドラフトを作成し、動物用医薬品委員会 (CVMP) と EDQM のそれぞれの作業部会に意見照会しているところで、その後、当作業部会に提出される予定となっている。

### (3) 今後の予定

2007 年 10 月に横浜で開催された第 20 回運営委員会において、当作業部会の座長は今後の活動として以下の提案を了承された。まず、EDQM からのプロトコールを受け取った後当作業部会のメンバーに配布し、既に米国農務省 (USDA) から提出されているプロトコールと比較検討し、コメントを募る。その後、EDQM の専門家は、これらのコメントを反映させたプロトコールを作成し、それが提出されたところで次回会合をストラスブールで開催する。マイコプラズマ標準株の購入については、プロトコールが確定した後とする。

## 2 迷入ウイルス検出試験法

### (1) 検討経過

本トピックにおいて検討されてきたガイドライン案については、我が国の現行制度を改正しなければならないことから、運営委員会において我が国の制度の改正を待って再開することとされた。

### (2) 現在の状況

日本の現行制度の改正として、2008 年 4 月を目途に動物用ワクチンのシードロット・システムの導入を進めている。

### (3) 今後の予定

当該制度が導入された後、本トピックを再開する予定である。

## D VICH対象動物安全性EWGの概要

### 1 現状及び第 9 回 EWG 会合開催の経緯

対象動物安全性 EWG は、2007 年度に 3 つのガイドラインの作成作業を行った。

まず、①「動物用医薬品の対象動物安全性試験 (GL-43)」については、step2 のドラフトについて、EWG (2006.9.16) 及び SC

(2006.12) の署名が終了した (step 4)。

次に、②「動物用生ワクチンの病原性復帰否定試験 (GL41)」については、パブリックコメント終了後のドラフトについて、EWG (2007.6.5) 及び SC (2007.7) の署名が終了し、2008 年 7 月までに各国で GL-41 に基づいた通知を作成することとされている (step7)。

さらに、③「動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験 (GL44)」については、step2 のドラフトに対する各極の意見が異なっており、電子的討論で結論を出すのが難しいと判断されたことから、第 9 回 VICH 対象動物安全性 WG 会合を開くこととされた。

## 2 第 9 回 VICH 対象動物安全性 WG 会合の概要

(1) 期間：2007 年 6 月 4 日及び 6 月 5 日

(2) 場所：Alfort 国立獣医科大学 (パリ)

(3) 出席者

日・米・欧 3 極の規制当局から 4 名、業界から 4 名、及びオブザーバーであるカナダの規制当局から 1 名の計 9 名が参加した。日本からは、(社)日本動物用医薬品協会 (JVPA) の永田正 (座長)、玄間剛の 2 名とともに、農水省 (JMAFF) 動物医薬品検査所の木島まゆみが出席した。なお、JMAFF の専門家は、2006 年 9 月に鈴木祥子細菌製剤検査室長から木島に交代した。

(4) 動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験 (GL44) の概要

山羊、馬、豚、犬、猫、鶏及び七面鳥を対象とするワクチンの承認申請時に添付する「対象動物に対する安全性試験」に関するもので、食品の安全・環境影響面での評価は含まれていない。

ガイドラインは 3 章に分かれており、第 1 章は総論の部で、緒言、目的、背景、適用範囲及び一般原則が記載されている。第 2 章は各論の項で、①残存病原性が認められる生ワクチンの高用量投与試験、②ワクチンの用法・用量に準拠した安全性試験、③繁殖動物に対する安全性試験 (①～③は、いずれも「実験室内安全性試験」に該当)、及び④野外安全性試験の 4 種類の試験ガイドラインが設定されてお

り、各々 GLP 又は GCP に準拠して実施することとされている。また、第 3 章は用語の項となっている。

#### (5) 検討事項

##### ア 混合ワクチンの試験成績の取扱い

今回の会議の最大の論点は、混合ワクチンの安全性試験の成績を、「抗原の数（又はアジュバント）が少ないだけで、その他の成分については同じ」ワクチンの成績として代用することができるかどうかであった。これについて JMAFF は、①実験室内安全性試験については、原則として代用を受け入れることが可能だが、②野外安全性試験については、日本の野外臨床試験が、「安全性及び有効性のデータを同時に収集する制度」となっており、有効性の観点から当該代用は認められないと主張した。これに対し、欧米では、①臨床試験が「高力価のロットで実施する安全性試験と低力価のロットで実施する有効性試験」に分かれており、有効性の観点から臨床試験を除外することはできないこと、及び、②安全性試験については、既に、臨床試験成績も含めて当該代用を認めていることから、当該条項を「実験室内安全性」に限定することは出来ないという反論があった。議論の結果、折衷案として、当該代用を原則として受け入れるものの、「地域によっては、当該代用は、臨床安全性試験には適用できないかもしれない。その場合には、申請予定の製剤と抗原・アジュバントが同じ構成の最終製剤を試験に使用しなければならない。」と言う文言が追加されることとなった。

##### イ 供試ワクチン

試験に用いるワクチンについては、ガイドラインの中で①製造バッチ（実際に製造する予定の施設を稼働させて作成した試作ロット）、及び②パイロットバッチ（実際の製造方法を十分に反映させて作成した試作ロット）の 2 種類が定義されており、野外試験においては製造バッチのみ、実験室内試験においてはこのどちらかで試験を行わなければならないと規定されている。

次の論点は、これらのバッチの「スケール」を規定するかどうかで、「製造バッチは、通常の製造スケールの少なくとも 1/3 以上」、「パイロットバッチは、通常の製造バッチの 10% 以上」と記載するのが適当だという意見が出されたものの、各極の規制・実情が異なることから合意に至らず、当ガイドラインの中で規定しない（各国の規制に委ねる）こととなった。

また、AHI（米国業界）は、野外安全性試験に用いる製造バッチのロットを「2 ロット以上用いることを推奨する。」と記載するよう要請したが、ヨーロッパ及び日本が否定的であったことから、最終的には、「地域によっては、2 ロット以上のバッチを臨床試験に用いることが要求される場合もある。」という表現になった。

##### ウ 供試動物の数

実験室内の各試験においては、供試動物の数が、「1 群当たり適切な頭数（少なくとも 8 頭）を用いるべきである」と規定されていたが、IFAH（ヨーロッパ業界）からの要請により、「他に正当化されない限り、通常、1 群 8 頭以上を用いるべきである」という表現に修正し、8 頭以下の例外的な事例を許容する表現とした。

##### エ 実験室試験のデータ収集

本項に、「注射部位に関する観察事項」が新たに追加された。即ち、「注射部位については、視診及び触診によって投与後 14 日間毎日、又は他の適当な間隔で観察しなければならない。14 日目においても副反応が認められる場合には、病変が消失するか、又は動物を安楽死させ、組織学的検査に供する迄の間観察を続けなければならない。」という文章が追加された。

##### オ 繁殖安全性試験の項

本項に、「ワクチンが精液の品質に及ぼす影響」に関する記載、即ち、「科学的な根拠がある場合には、生ワクチン株の精液への移行を含む、申請用ワクチンの精液に及ぼす影響について追加の試験が必要となるかもしれない。」という記載が追加された。

カ その他

ガイドラインの適用範囲を、「EU、日本及び米国における」から「VICH参加地域における」に変更し、用語の見直し、表現の修正等を行った。

(6) 会議の成果及び今後の予定

会議は、2日目に最終合意に至ったことから、その場で最終ドラフトを打ち出し、各極の専門家による署名がなされた。

会議終了後、2007年8月にSCの署名が終了し、2008年2月までにパブリックコメントを実施することとされた。

## E VICH代謝及び残留動態EWGの概要

### 1 EWG会合の開催状況

第2回EWG会合が2007年10月15日～17日の3日間、横浜市のパシフィコ横浜において開催された。

### 2 ガイドラインの検討状況

(1) EWGメンバー

Dr. Stefan Scheid (Europe / EU / BVL-ドイツ、座長)

Dr. Johan Schefferline (Europe / EU / CSR-オランダ、専門家)

Dr. Leo Vanleemput (Europe / IFAH Europe、専門家)

Dr. Steve Bryen (US / FDA / CVM、専門家)

Dr. John Napier (US / AHI、専門家)

Dr. Bruce Martin: (US / AHI、専門家)

小池良治 (日本 / 農林水産省動物医薬品検査所、専門家)

福本一夫 (日本 / 日本動物用医薬品協会、専門家)

Dr. David W Gottschall (Europe / IFAH Europe、アドバイザー)

Mr. Javad Shabnam (カナダ / HC-VDD、アドバイザー)

Dr. Phil Reeves (オーストラリア / APVMA、アドバイザー)

(2) トピック 1: 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験 (総残留試験)

提案の大枠は合意されたが、以下の事項の検討が必要とされた。

① 分析対象組織は、各極で現在要求しているものが異なることから、調整中。日本は、厚生労働省の意見を踏まえて対応。

② 当該試験の対象から「ミツバチ」を除外。「魚」及び「羊」については調整中。

③ ゼロ休薬期間設定のための「事実上の休薬ゼロ時点」について調整中。

(3) トピック 2: 実験動物での比較代謝試験

提案はほぼ合意されたが、用語の整備が必要とされた。

(4) トピック 3: 安全濃度以下への指標残留減衰評価と休薬期間確立のための試験 (残留減衰試験)

提案の大枠は合意されたが、(3)と同様の事項の検討が必要。

(5) トピック 4: 残留物試験において使用される分析方法のバリデーション要件提案はほぼ合意されたが、計算例の追加等の整備が必要とされた。

(6) トピック 5: 科学的モデル仮定 (休薬期間計算) のハーモナイゼーション  
統計解析の方法は、休薬期間設定に直接関係し、各規制当局による食の安全のリスク管理の根幹をなす部分であること、統計解析の方法は、MRLに比べ試験設計に与える影響が少ないことから、他の4つのトピックとは分け、長期的な検討が必要とされた。

(7) その他

注射部位筋肉を他の筋肉と分けて急性参照用量を用いて評価したいとの提案がなされたが、Codexで正式に認められるまでは、注射部位とそれ以外の筋肉は同一であるとの立場でしか議論できない旨発言し、認められた。

### 3 今後の予定

書面手続きにより検討を行い、step 5で再度EWG会合を行うこととされている。

執筆者 江口 郁、遠藤裕子、木島まゆみ、小池好子、小池良治、嶋崎智章 (五十音順)



## 年報編集委員会委員

小野哲士 (編集委員長)

永井英貴

石丸雅敏

木島まゆみ

嶋崎洋子

大久保清

浅井鉄夫

石川 整

平成21年1月8日 発行

### 農林水産省 動物医薬品検査所

東京都国分寺市戸倉一丁目15番地の1

郵便番号 185-8511

電話 (042)321-1841

F A X (042)321-1769

URL; <http://www.nval.go.jp/>

E-mail; [NVAL@nval.go.jp](mailto:NVAL@nval.go.jp)

## CONTENTS

### REVIEW

STUDIES ON ASSOCIATION OF THE VETERINARY USE OF ANTIMICROBIALS WITH ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN <i>Escherichia coli</i> OBTAINED FROM FOOD-PRODUCING ANIMALS.....	1
--	---

### TECHNICAL REPORTS

EVALUATION AND RENEWAL OF REFERENCE ANTIGEN AND REFERENCE SERUM FOR HEMAGGLUTININ IN THE DIAGNOSIS OF THE NEWCASTLE DISEASE.....	12
PROCEDURE OF CALCULATION OF THE WITHDRAWAL PERIOD OF VETERINARY DRUGS.....	18
THE USE OF THERAPEUTIC ANTIMICROBIALS FOR FOOD-PRODUCING ANIMALS.....	30
A RESIDUE DETERMINATION TEST OF ISOPROTHIOLANE-ADDED CATTLE FEED ADDITIVE.....	34
CHARACTERIZATION OF NEWCASTLE DISEASE VIRUS ISOLATED IN JAPAN IN 2006 AND 2007.....	41

### FINAL REPORT OF THE PROJECT STUDY

AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN BACTERIA ISOLATED FROM DOMESTIC ANIMALS IN JAPAN.....	45
--	----