

### 3. 残留動物用医薬品検査の信頼性確保への取り組み

○吉川雅己 渡邊菜美 葛岡功弥子 山内俊平 細井美博  
豊橋市食肉衛生検査所

#### はじめに

当所では、動物用医薬品、特にサルファ剤を中心に使用頻度の高い合成抗菌剤 11 剤について、血液を用いた高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC）による迅速分析法 [1,2] を導入し、病畜等の残留検査を行うスクリーニング検査及び健康畜を対象とした残留監視のためのモニタリング検査（以下迅速分析法）に活用している。ポジティブリスト制度施行後の 6 年間（平成 18～23 年度）で 10,319 頭（108,130 件）の迅速分析法を実施し、51 頭（豚 37 頭、子牛 14 頭）の血液から 7 種の合成抗菌剤を検出、当該畜の筋肉を収去検査に供した。その結果、51 頭全ての筋肉から血液中と同一薬物成分を検出するとともに 41 頭（豚 32 頭、子牛 9 頭）で食品衛生法第 11 条第 1 項に規定する規格を超える定量値を得た。毎年、本検査システムの鋭意拡充に努めている。

一方、検査精度の確保への取り組みも欠かせない。当所では、迅速分析法を定性検査と位置づけ、「定性の確かさ」を試験室内検証（HPLC 保持時間とフォトダイオードアレイ検出器（以下 PDA）による多波長スペクトルの一致性）と農場調査（聞き取り等から薬物残留の蓋然性確保）の両面で担保している。また、収去検査では「定量の確かさ」、特に、標準品・標準原液の良質性維持を最重要事項ととらえている。

今回、合成抗菌剤検査における定性・定量評価への取り組みについて報告する。

#### 材料及び方法

##### 1 迅速分析法での陽性例

平成 18～23 年度の 6 年間において、迅速分析法で血液から合成抗菌剤を検出した 51 検体（0.02～49.2ppm）について、標準品との HPLC 保持時間の差及び PDA による多波長スペクトルの一致性（%）を確認した。併せて出荷農場へ当該薬剤の陽性畜への使用又は所持に関する聞き取り調査を実施した結果を集約し、迅速分析法で陽性とする判断基準を作成した。

##### 2 収去検査における標準品・標準原液の適合性

迅速分析法及び収去検査に供する合成抗菌剤は、標準品購入後、速やかに各々標準作業書（SOP）に従い標準原液を作成した。標準原液を順次、段階希釈し、

標準溶液（0.1 $\mu$ g/mL）を作製し、既定量を HPLC に投入した時のクロマトグラム上のピーク面積を測定・記録した（繰り返し測定 n=5）。この標準原液を収去検査適合標準原液として冷蔵保存した。検査適合標準原液については上記の 5 回繰り返し測定を、作成日の翌日、1 週間後、1 ヶ月後等と経時的に実施し、調整した標準溶液のピーク面積と標準原液作製時に測定記録しておいたピーク面積とを比較検討し、減衰のないこと等を確認した。

## 成 績

### 1 迅速分析法の陽性判断基準

迅速分析法で血液から合成抗菌剤を検出した 51 例の標準品との HPLC 保持時間の差（絶対値）が 0.00～0.16 分、多波長スペクトルの標準品との一致性が 97.0～100.0% で、いずれも出荷農場での当該薬物の所持又は使用が確認された。以上を踏まえ、平成 24 年度当所における迅速分析法陽性と判断する試験室内基準を、標準品と試験品の HPLC 保持時間の差（絶対値）が 0.1 分、多波長スペクトルの一致性が 97.0% 以上とし、農場調査と併せて総合判定することとした。

### 2 収去検査等における標準品・標準原液の適合性判断基準

経時的に収去検査適合標準原液を段階希釈して調整した標準溶液のピーク面積値と、収去検査適合標準原液作製時に測定記録しておいた標準溶液のピーク面積値の差が 10% 程度を目処に使用することとした。これは希釈行為に伴う人為的誤差や繰り返し測定における機器誤差、あるいは試験検査における当該医薬品の回収性等を考慮し、基準値レベルの濃度に及ぼす影響を総合的に斟酌し、当所基準としたものである。スルファメトキサゾールの例を表に記す。

	ピーク面積					平均
	1 回	2 回	3 回	4 回	5 回	
作成日	3801	3817	3805	3843	3794	3812
管理基準(平均値 $\pm$ 10%): 34312~41936						
翌日	3780	3800	3709	3783	3709	3756
1 週間	3636	3633	3600	3582	3598	3610
1 ヶ月後	3552	3542	3568	3838	3755	3651
2 ヶ月後	3827	3859	3812	3810	3830	3828
3 ヶ月後	3597	3485	3451	3533	3473	3508
4 ヶ月後	3671	3533	3557	3591	3552	3581
5 ヶ月後	3622	3737	3609	3657	3740	3673
6 ヶ月	3802	3813	3812	3791	3813	3806

HPLC 定量条件: スルファメトキサゾール 0.1 $\mu$ g/mL を 10 $\mu$ L 注入

## 考 察

一般に合成抗菌剤は家畜疾病等の治療薬として汎用される。当所が生産地型と畜場である特性を踏まえると、同剤検査の強化は欠かせない。当所では微生物学的感度の低い同剤の食肉への残留を監視するため血液を用いた HPLC 迅速分析

法を導入し、多頭数検査を実施してきたところである。

一方、検査の適正評価も重要となる。一般に合成抗菌剤、特にフィールドで使用される合成抗菌剤については、検査検体となる血液や筋肉のマトリックスの単純性や薬剤毎の多波長スペクトルの特異性等から定性上の困難性は比較的少ないが、検査における瑕疵等は起こりうるとの前提でフィールド調査（農場さかのぼり調査）を行い、迅速分析法の結果の妥当性を判断する一助としている。また、収去検査においては定量評価的的確性が問題となる。再現性や繰り返し測定等はガイドライン [3] 等に示されているが、定量の基準となる標準品・標準原液への管理意識は薄い。メーカー指定保存期間や他検査機関の保存性試験結果がそのまま導入されがちであるが、試験機関毎の数量指標を基に管理することが重要と思われる。標準溶液の既知量を HPLC に注入した場合のピーク面積を経時的に記録することにより、標準品・標準原液の劣化や衰退度合い、HPLC のカラムパフォーマンスや検出器感度の低下、あることができる。

検査の拡充と検査精度の維持、この両立し難い課題を解決するためには、残留リスクのない獣畜の搬入推進が重要となる。当所では管内家畜保健衛生所や臨床獣医師等との相互連携を図り、出荷制限期間の順守等農場指導に力を入れてきた。その結果、年間 17,500 件以上の迅速分析法の件数を維持する中、陽性件数は減少しており（図）、平成 24 年度は 10 月末までの迅速分析法の数は 1,038 頭

（12,570 件）、そのうち陽性例は 1 頭（子牛）のみである。

今後も迅速分析法のさらなる効率化を図り検査時間を短縮するとともに、農家啓発による収去検査件数減少（陽性件数減少）に努めることで、検査精度管理業務への十分な時間を確保し、総合的な検査体制強化に努めたい。

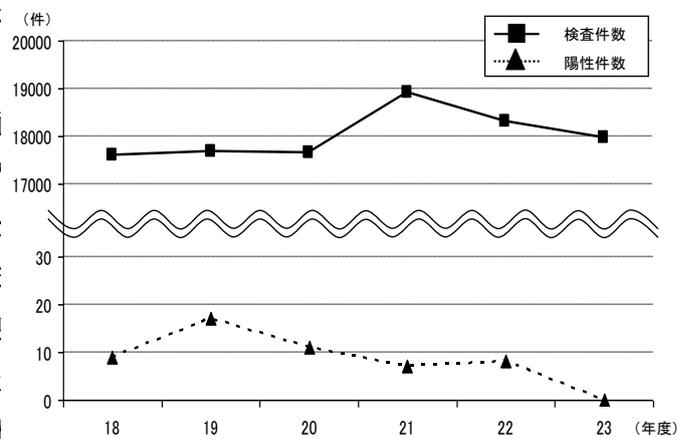


図 血液中合成抗菌剤迅速分析法検査件数と陽性件数の推移（平成18～23年度）

[1] 合川敏彦ほか：平成 12 年度食肉衛生技術研修会衛生発表会資料 164～166

[2] 吉川雅己ほか：平成 21 年度食肉衛生技術研修会衛生発表会資料 94～96

[3] 食品衛生検査施設等における検査等の業務管理の実施について（平成 9 年 4 月 1 日付け衛食第 117 号）