

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。

昭和 23 年 10 月 29 日、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、当所の前身として、家畜衛生試験場（現：国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門）内に検定部が設置され、動物用生物学的製剤の国家検定を主とする業務が開始された。

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が新設され、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継続することとなった。

昭和 31 年 3 月 31 日の薬事課廃止に伴い、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 月には東京都国分寺市に庁舎を移転した。

なお、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、随時改正されてきたが、医薬品、医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保を図るため、平成 26 年 11 月 25 日に施行された薬事法等の一部を改正する法律（平成 25 年法律第 84 号）により、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に改正された。

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。平成 19 年 4 月には動物用医薬品等の承認審査及びその関連業務が消費・安全局畜水産安全管理課から動物医薬品検査所に移管された。平成 22 年 4 月には検査部を 11 検査室から 7 領域に再編整備し、検査業務の効率化を図った。また同年 5 月には動物医薬品検査所と独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所（現 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門）が共同で OIE（現 WOA）コラボレーティングセンターとして認定された。平成 29 年 3 月には試験所認定制度の国際規格である ISO/IEC17025 の認定を動物用生物学的製剤に対する無菌試験（細菌及び真菌の否定）において取得し、平成 31 年 3 月には、乳中の残留セファゾリン分析試験において追加取得した。なお、令和 7 年度に茨城県つくば市へ庁舎を移転することに伴い国分寺市の庁舎が廃止されることから、令和 6 年度は ISO/IEC17025 に関する認定を更新せず、失効させた（移転後に再度認定取得予定）。

[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
〃	〃 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 彬
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 22 年 10 月	〃	境 政 人
平成 25 年 4 月	〃	伊 藤 剛 嗣
平成 27 年 4 月	〃	山 本 実
平成 29 年 4 月	〃	小 原 健 児
令和 4 年 4 月	〃	嶋 崎 智 章

(令和 7 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29）

本資料は、年報第34号からのシリーズとして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：International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products）の活動について掲載しているものである。

目次	(ページ)
I 令和6（2024）年度 VICH 関係会議の開催状況	67
II VICH の目的	67
III SC の活動状況（2024 年度）	69
IV VF の活動状況（2024 年度）	80
V 専門家作業部会（EWG）等の活動状況（2024 年度）	87
VI ガイドラインの作成状況	98
VII 第7回公開会議	101

I 令和6（2024）年度 VICH 関係会議の開催状況

本年度は、第43回 VICH 運営委員会（SC：Steering Committee）会合、第17回 VICH フォーラム（VF：VICH Forum 旧 VOF：VICH Outreach forum）会合がアムステルダム（オランダ）で開催された。また、第7回公開会議が同時開催された。

開催年月日	会議名	開催場所
2024/11/10-11,15	第43回 VICH SC 会合	アムステルダム (オランダ)
2024/11/11-12	第17回 VF 会合	
2024/11/13-14	第7回公開会議	

II VICH の目的

VICH は日米欧を中心とした国際的な取り組みであり、以下の項目を達成することを目的として1996年より活動している^{1) 2)}。

- ・ 安全かつ有効な高品質の動物用医薬品の VICH 地域への供給、及び実験動物と開発コストの最小化のための調和された規制の要件を確立／導入すること。
- ・ VICH 地域を越え、より広い地域における技術的要件の共通基盤を提供すること。
- ・ ICH 活動を注視しつつ、既存の VICH GL を監視、維持し、必要な場合には改正を行うこと。
- ・ 導入された GL について一貫したデータ要求の解釈を維持、監視するための有効な手続きを確保すること。
- ・ 規制当局と製薬業界の間の建設的な対話により、VICH 地域における規制の要求に対して影響する科学や重大な世界的問題に対応することのできる技術的なガイダンスを提供すること。

【略語】

以下、本項では、特段の規定がある場合を除き、以下の略語を使用する。

ADI：Acceptable Daily Intake（一日摂取許容量）

AGCARM：New Zealand Association for Animal Health and Crop Protection（ニュージーランドの業界団体）

AHI：Animal Health Institute（米国の業界団体）

AHE：AnimalhealthEurope（欧州の業界団体）

1) VICHホームページ：https://vichsec.org/

2) 能田健、小佐々隆志、遠藤裕子、VICHの現在・過去・未来～動物用医薬品国際調和活動の実績と波及効果～、日本獣医学雑誌 52（2015）33-48

AMA : Australian Medical Association (オーストラリアの業界団体)
AMR : Antimicrobial Resistance (薬剤耐性)
APHIS : Animal and Plant Health Inspection Service (USDA 内の一部局)
APHNZ : Animal and Plant Health Association of New Zealand (ニュージーランドの業界団体)
APVMA : Australian Pesticides and Veterinary and Medicines Authority (オーストラリアの規制当局)
ASEAN : Association of South-East Asian Nations (東南アジア諸国連合)
AVBC : Australasian Veterinary Boards Council (オーストラリアの業界団体)
CAHI : Canadian Animal Health Institute (カナダの業界団体)
CAMEVET : The American Committee for Veterinary Medicines (南北アメリカの官民技術機関)
CP : Concept paper (コンセプトペーパー)
CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (EMA 内の一部局)
DAFF : Department of Agriculture, Forestry and Fisheries (南アフリカの規制当局)
DD : Discussion Document (ディスカッション・ドキュメント)
EMA : European Medicines Agency (欧州の規制当局)
EU : European Union (欧州の規制当局)
EWG : Expert Working Group (専門家作業部会)
FAO : Food and Agriculture Organization (国際連合食糧農業機関)
FDA : Food and Drug Administration (米国の規制当局、USFDA と記載する場合がある。)
FP : Forum Partner (フォーラムパートナー)
GCC : Gulf Cooperation Council (湾岸協力会議)
GCP : Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施基準)
GL : Guideline (ガイドライン。特段の定めがない場合は VICH のガイドラインを意味するが、VICH 以外のガイドラインについても述べられている文章においては、VICH のガイドラインを意味することを明確にするため VICH GL のように記載している場合がある。)
GMP : Good Manufacturing Practice (医薬品の製造管理及び品質管理の基準)
ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements (医薬品規制調和国際会議)
IVDC : China Institute of Veterinary Drug Control (中国の規制当局)
IVI : The Institute of Virology and Immunology (スイスの規制当局)
JECFA : FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additive (食品添加物の FAO/WHO の合同食品添加物専門家会議)
JMAFF : Ministry of Agriculture Forestry and Fisheries (日本の規制当局)
JVPA : Japan Veterinary Products Association (日本の業界団体)
MPI : Ministry for Primary Industries (ニュージーランドの規制当局)
MRL : Maximum Residue Level (残留基準値)
NFP : National Focal Point (ナショナルフォーカルポイント)
NOAH : National Office of Animal Health (英国の業界団体)
SAAHA : South African Animal Health Association (南アフリカの業界団体)
SAHPRA : South African Health Products Regulatory Authority (南アフリカの規制当局)
TF : Task Force (タスクフォース)
UEMOA : Union Economique et Monétaire Ouest Africaine (西アフリカ経済通貨同盟)
US : United States (米国の規制当局)
USDA : United States Department of Agriculture (米国の規制当局)
VMD : Veterinary Medicines Directorate (英国の規制当局)
VMP : Veterinary Medicinal Product (動物用医薬品)
WHO : World Health Organization (世界保健機関)
WOAH : World Organisation for Animal Health (国際獣疫事務局)

Ⅲ SCの活動状況(2024年度)

第43回 VICH SC 会合の概要

1) 開催日：2024年11月10日～11日15日

2) 開催場所：アムステルダム

3) 出席者：

・議長 Ivo Claassen

：EMA(欧州医薬品庁動物医薬品本部長)

・SC委員及びコーディネーター(C)

C. LOWNEY

：AHI(Zoetis)

E. NORTON

：AHI(Boehringer Ingelheim)

R. CUMBERBATCH(C)

：AHI

E. ZAMORA ESCRIBANO

：EU(European Commission)

J. SCHEFFERLIE

：EU(MEB)

N. JARRETT(C)

：EU(EMA)

B. BOENISCH

：AHE(Boehringer Ingelheim)

E. DE RIDDER

：AHE(Elanco)

R. CLAYTON(C)

：AHE

江口 郁

：JMAFF(動物医薬品検査所)

岩本 聖子

：JMAFF(動物医薬品検査所)

落合 絢子(C)

：JMAFF(動物医薬品検査所)

池 慧詩

：JVPA(日本全薬工業(株))

大石 弘司(C)

：JVPA((公社)日本動物用医薬品協会)

M. LUCIA

：US(FDA/CVM)

G. SRINIVAS

：US(USDA/CVM)

B. ROBINSON(C)

：US(FDA/CVM)

・スタンディングメンバー

D. SIBANDA

：Australia(APVMA)

C. BENNETT

：Australia(AMA)

M. BASSI

：Canada(Health Canada)

C. FILEJSKI

：Canada(CAHI)

K. BOOTH

：New Zealand(MPI)

M. CHURCHILL

：South Africa(SAAHA)

A. SIGOBODHLA

：South Africa(SAHPRA)

S. ECKFORD(一部分のみ参加)

：VMD

G. CLARKE(一部分のみ参加)

：VMD

D. MURPHY

：NOAH

・インタレストッドパーティ

L. NAGAO

：AVBC

・オブザーバー

N. WALSER

：SWISSMEDIC

Y. KÄSER

：SCIENCEINDUSTRIES

(Zoetis, Switzerland)

- ゲスト
 - M.A. TRAINER
 - : Australia (APVMA)
 - E. TATONE
 - : Canada (Health Canada)
 - J. GEDULD
 - : Canada (Health Canada)
 - E. HART
 - : US (FDA/CVM)

• VISITING DELEGATIONS

- I. RAVENGAI
 - : Botswana
- J. NAH
 - : 韓国
- H. YI
 - : 韓国
- B. ALHAMMAD
 - : Saudi FDA
- M. ALSHANQITI
 - : Saudi FDA

• WOAH

- L. LE LETTY
- M. SZABO

• VICH 事務局

- H. MARION
 - : HealthforAnimals
- C. DU MARCHIE SARVAAS
 - : HealthforAnimals

• 欠席

- K. TUCHIYA
 - : JVPA (Nisseiken Co.)
- J. HOWE
 - : New Zealand (APHNZ)

4) 議事概要

(1) 会議の開催と議長の紹介

議長は、EMA の動物医薬品部門の責任者で

ある Ivo Claassen 氏が務めた。同氏は、アムステルダムの EMA の施設で初めて開催される VICH SC 会合の第 43 回会議への参加者を歓迎した。同氏は、VF からボツワナ、サウジアラビア、韓国からの 3 つの代表団が SC 会合に出席することも初めてであることを報告した。

(2) 議題の採択

若干の変更を加えて議題が採択された。

(3) 第 7 回 VICH 公開会議 (VICH 7)

(3.1) 第 7 回公開会議のプログラムと登壇者の最終確認

異議なく採択された。

(3.2) 会議の進行に関する最新情報

EMA は、会議のプレゼンテーションとディスカッションは、VICH のトレーニング資料としてさらに使用するために記録されることを告知した。なお、講演者には事前に通知済みである。

(4) VICH トレーニングの実施

(4.1) トレーニング資料の開発に関する最新情報

VICH 事務局は、トレーニングのウェブページが VICH 7 と VF のプレゼンテーションでもなく更新されることを告知した。

FDA は、EWG の座長に対して新規または改訂された GL ごとにトレーニング資料を開発するというアイデアについてどのように感じているか調査し、支配的意見は GL の開発と一緒にこのタスクを含めないことであったと報告した。EU はこの立場を支持した。AHE は、EWG から要請があった場合には、トレーニング資料を準備するオプションを与えることを提案した。

FDA は、VF プレゼンテーションをトレーニング資料として体系的に追加していくことを引き続き支持し、プレゼンテーションも記録し、GL が施行された後、十分な経験が集積されるまでガイドライン固有のトレーニング資料の開発を待つことを推奨した。FDA は、この会議での推薦に基づいて DD を作成することに同意した。

一方、VF メンバーには、次回のフォーラム会議でニーズについて再度質問することとなった。

(5) VICH フォーラム (VF)

(5.1) 第 17 回 VF 会合の準備

(5.1.1) VF 事前会合と会合の設定

WOAH は、VF 事前会合の議題は前回の会議の経験に基づいて策定されたと示した。AHI は、「アンメットニーズ」のトピックに関して、VF 会議における追加情報として業界の視点に立った資料を配布する予定であると述べた。

(5.1.2) 参加者リストの確認

12 か国 18 人の代表が出席することを確認した。

WOAH は、UEMOA と CAMEVET が数回参加して以来参加していないことに懸念を表明し、WOAH の地域事務所に連絡してその理由を尋ねることとした。

(5.1.3) 第 17 回 VF 会合の議題の検討と最終化

SC は会議の議題を検討し承認した。

(5.1.4) VF メンバーの GL 実装状況の追跡

事務局は、実装記録が最新であることを説明した。連絡がきていない VF メンバーには再度提出を呼びかけることとした。

(5.2) 第 17 回 VF 会合の成果について

SC は、第 17 回 VF 会合後に、この議題について議論し、VF 会議における L. Le Letty 氏の卓越したリーダーシップに感謝の意を表した。

A. VF 事前会合

WOAH は、事前会合から期待されるべきことが不明確であることを指摘した。さらに、事前会合の時間枠や議長のローテーションを明確にすることの必要性について述べた。そこで WOAH は、SC のレビューにより VF Terms of Reference の改訂を提案した。VF メンバーは、また、フォーラムのネットワークの構造と共有情報の機密性レベルを明確するように求めた。WOAH は VF メンバーの前に SC によるレビューと承認のために VF ネットワーク確立に関する CP を作成する予定である。

B. VF ミーティング

SC は、議論を導くための方向付けや設問が VF メンバーに提供されていなかったため、2 つのブレイクアウトセッションがうまく構築できていなかったことを指摘した。

グループディスカッションでは、VF メンバーの関与にも大きな違いがあり、深く関与している人もいれば、受動的な人もいた。しかしこれは、人前で話すことをためらう人もいれば、言語の壁がハードルになる場合があるということとして理解された。SC は、次のブレイクアウトセッションの準備をより良くする必要性を認識した。さらに、2 つのセッションが開催される場合、これらは同じ日に開催されるべきではない。

FDA は、WOAH とともに、生物学的同等性に関する VF 会議の合間にバーチャルイベントを開催することを提案した。SC は、イベントの前に VF メンバーに意見を求め、質問や要望を送ることが価値があると強調した。セッション中に質問する機会も設けられる。WOAH は、WOAH のフォーカルポイントもトレーニングに参加するよう招待できると提案した。会議は記録され、新しいトレーニング資料としてウェブ上に掲載されるべきである。効果的な運用ができれば、この方法を毎年繰り返すことができる。SC はこの提案を承認した。

EU は、2021 年と 2022 年に開催された GL6/38 と GL27 に関する 2 つの事前録画トレーニングセッションでは多くの出席者があったが数週間後に Q&A セッションの出席者は多くなく、事前に提出された質問の数も少なかったことを述べた。ナレーション付きのプレゼンテーションはウェブサイトに掲載されている。

C. 第 18 回 VF 会議のトピックス

EU と JMAFF は、VF メンバーがどのようなトレーニングトピックをどのような形式で期待するかをよりよく理解する必要性を強調した。WOAH は、次回の VF 会議が米国で開催されるため、VF 会議中に生物学的製剤や生物学的同等性などのトピックについて、専門家とのブレイクアウトセッションやトレーニングセッション

ンを開催できる可能性がある」と述べた。FDA は、米国の専門家が会議に出席できること、および M. マルティネス博士が生物学的同等性に関するトレーニングセッション（ブレイクアウトセッションなし）に参加できることを確認した。USDA は、製品の定義、規制要件、医薬品との違いを説明する生物製剤に関するトレーニングを主導することに同意した。提案されたイベントの準備として、VF メンバーが生物学的製剤のどの側面についてトレーニングを受けたいかについて相談することが有用であると提案された。これらの提案について SC は同意した。

(6) レビュー項目

(6.1) 地域における VICH GL の実施と解釈

(6.1.1) VICH 地域の規制当局からの報告

特段の報告なし

(6.1.2) 最新 VICH GL 実施トラッカーレビュー

昨年から変更はない。

(6.1.3) 業界関係者からの意見

AHI は、GL50 (TABST 不活化ワクチン)、55 (TABST 生ワクチン)、及び 59 (LABST) の米国での実施状況に関する更新が期待されていたことを述べた。USDA は、AHI からの意見を含め、メモが段階的に進められ、最近完成したことを示した。このメモは議会レベルでの署名用であり、間もなく署名される予定である。

(6.2) ステップ4における GL ドラフトの協議状況

(6.2.1) VICH 品質 GL61 ドラフトの状況

JMAFF は翻訳等の問題により、パブコメの段階が遅れたが、最近最終決定されたことを報告した。

(6.2.2) VICH 安全性 GL22 (R1) ドラフトの状況

JMAFF はパブコメが 12 月 7 日に終了することを報告した。

(6.2.3) VICH 安全性 GL23 (R2) ドラフトの状況

JMAFF はパブコメが 12 月 7 日に終了することを報告した。

(7) ステップ9での最終 VICH GL のレビュー

(7.1) VICH GL 追加改訂の提案

(7.1.1) 導入から 5 年を経過した VICH GL のレビュー

事務局は、GL36、51 及び 56 がレビュー対象として確認されたことを提示した。SC はこれらの GL はいずれも現段階で改訂の必要はないと判断した。

(7.2) 第 42 回 SC 会合で保留された GL の改訂

(7.2.1) 安全性 GL33

FDA は、GL33 の改訂案は軽微であり、GL22 及び 23 の改訂が最終決定されるまで保留にしておくことを推奨した。SC は同意した。

(7.2.2) MRK GL46

FDA は GL46 の改訂への支持を確認したが、現時点ではこれを主導する立場にないことを示した。これまでのところボランティアは特定されていない。

(7.3) VICHGL の改訂に対する SC メンバーからの提案

特になし

(7.4) 他組織の GL の更新に基づく他の VICH GL 改訂の提案 (ICH、OECD 等)

特になし

(8) EWG の活動報告と次のステップの決定

(8.1) 品質 EWG

座長の小形氏は、EWG が 3 つのトピックに取り組んでいることを報告した。

a. GL18 (R2) : 新動物用医薬品、有効成分及び添加物中の残留溶媒

改訂 GL は、2024 年 4 月に最終改訂が行われ、作業は終了した。

b. GL60 : 医薬品有効成分の GMP に関する GL

JMAFF は、ドラフト作成段階では提起されなかったいくつかのコメントが、パブコメ段階でサブグループメンバーから受理されたと報告した。これらのコメントのいくつかは、新しい

欧州法の継続的な開発に関連するものであった。AHEは、上記のEUの活動に関連して作成された2023年11月のEMAの科学的アドバイスでは、動物福祉や環境に言及しないことが推奨されていることを強調した。AHEは、VICH GLが最終的な欧州法と一致しない場合、国際的な不調和が生じ、MRAに悪影響を与える可能性があることを懸念を表明した。

EUは、GLで提案された文章の文言は十分に高いレベルであり、したがって引き続き受け入れられると指摘した。さらに、この問題はEWG内で議論されていることにも言及された。GMP対策や動物福祉・環境要件に関するWHOの取り組みが進行中であることが指摘された。AHIは、専門家に対し、問題となっている政治的な課題に対して明確な指針を提供することを推奨した。AHEは、GLのメインテキストを変更せずに、おそらく追加文書として、Q&Aセクション、または説明セクションをGLに追加することを提案した。このような別の文書は、GLと同時に公開する必要がある。現時点では、そのような文書にどのような情報が含まれるかは明らかではないため、これに関する最終的な合意には至らなかった。しかし、SCは、専門家がそれが役立つと考えるのであれば、SCによるレビューのための説明文書を作成するべきであることに同意した。

c. GL61：医薬品開発に関するGL

SCは、パブコメがほぼ終了したことを確認した。

(8.2) 生物学的製剤EWG

EWG座長の佐藤氏は、3つのEWGサブグループの進捗状況を報告した。

a. EVサブグループ－動物用ワクチンにおける外来性ウイルスの存在に関する試験

JMAFFは、サブグループの専門家が、豚のみに焦点を当てたステップ1の文書の初稿を検討しており、GLドラフトをステップ2に移行する前に、他の動物種も考慮すべきかどうかSCに尋ねていると報告した。SCは、GLの開発を遅らせないために、豚のみに焦点を当てるべきで

あると決定した。EWGはパブコメ期間中にすでに他の動物種の検討を開始する可能性があるが、これにより豚用ワクチンに関する作業の完了が遅れることはない。AHIは、現在のドラフトでは、このGLがどのように実施されるかが説明されていないと考えた。追加の説明がなければ、パブコメの段階で多くの質問が提起される可能性があることを指摘した。EUは、GLが、実施しなければならない検査のリストではなく、関連する無関係なウイルスが存在しないことを証明するために使用できる検査のリストを表すことを明確にする必要があると指摘した。検査を行わないことの科学的正当化を含む代替アプローチも受け入れられるとした。AHIは、リスクベースのアプローチを明確にする追加の説明文の作成を志願し、AHIの専門家は、ステップ2でドラフトGLの署名前にEWGに提供する予定とした。WOAHは、WOAH生物製剤委員会がパブコメ段階で独自のコメントを提供すると示した。

b. BSサブグループ：バイオ医薬品／生物学的製剤の安全性評価

JMAFFは、第5ドラフトがサブグループの専門家らによってレビューされていると報告した。

c. BPTサブグループ：バッチ力価試験のin vitro試験への移行に関するGL

サブグループは第3ドラフトについて議論していることが報告された。

(8.3) 医薬品安全性監視EWG

EWG座長であるLinda Walter-Grimm氏が作成した報告書がFDAによって発表された。

a. シグナル検出／シグナル管理DD

FDAは、EWGがDDの完成を目指しているが、GLのコンセプトペーパーの作成に向けてさらに前進するためのコンセンサスが得られていないと報告した。EWGがこの文書の公開に関心を示していたことが指摘された。AHEは、この提案を支持し、世界のあらゆる地域が取り組んでいる急速に進歩している分野であるという事実を強調した。このような文書は、これらの国々を同じ一般的な方向に導くのに役立つ、とし

た。他の SC メンバーは、文書の内容が実際、より幅広い聴衆の関心を寄せる可能性があることを認めつつも、文書を広く利用できるようにする決定は、SC が最終文書をレビューする機会を得るまで延期すべきであると指摘した。しかし、最終審査を条件として、この文書を VICH ウェブサイトのフォーラムセクションで公開できるという「原則的」合意があった。これは項目 14.1 で再議論され、SC は、この文書が最終決定され採択されれば、VF ウェブページのトレーニングセクションに配置されることに同意した。

VICH GL ではない VICH 文書の将来のフォーマットについて議論が行われた。

項目 14.1 を参照。

b. GL30 及び VeDDRA の用語リスト

FDA は、EWG 内で議論が進行中であると報告した。AHE は、EU と FDA による VEDDRA 用語リストの正式な実施のタイミングが異なるという事実を強調し、FDA は米国でのプロセスを加速することを約束することができなかったという事実を強調した。

c. 製品の識別

専門家は、信号検出 / 信号管理の文書が完成したら、ディスカッション文書でこの新しいトピックを取り上げることを提案した。SC は原則的に同意した。

(8.4) 駆虫薬 EWG

EWG の座長である A. Phillippi-Taylor 氏が作成した報告書が FDA によって発表された。

SC は、座長と専門家が達成した目覚ましい量の作業を祝福し、温かく感謝の意を表した。SC は、割り当てられたタスクが完了したことを承認し、駆虫薬 EWG の解散を決定した。

(8.5) 安全性 EWG

EWG の座長である T. Zhou 氏が報告書を作成し、FDA が報告した。SC は、改訂されたドラフト GL22 と 23 の両方がパブコメ段階にあり、間もなく終了することを承認した。EWG は、受

け取ったコメントを検討し、2025 年 5 月までにステップ 5 で承認するために GL を準備する。

(8.6) 配合剤 GL EWG

EWG 座長である D. Laucks 氏が報告書を作成し、提出された報告書が EU によって発表された。前回の会合で、SC は、GL の範囲を改訂するという EWG の提案を承認し、GL 以外の最終成果物を検討すべきかどうかを検討するよう求められていた。

FDA は、専門家らが GL または VICH が公開するための代替「検討文書 (CD)」の開発についてコンセンサスに達することができなかったため、SC に助言を求めていると報告した。SC は、異なる VICH メンバー間には法律や法的要件に大きな違いがあり、その結果、VICH GL は汎用性に富んでいる必要があり、そのため、地域間の調和を達成できない可能性があることを知らされた。それにもかかわらず、一部の SC メンバーは GL の作成に賛成したが、他のメンバーは、さまざまな地域で実施されているさまざまなアプローチに関する情報を提供する検討文書を作成する方が適切であると考えた。VICH 規則では、EWG が調和のとれた GL を作成できない場合に「ステータスレポート」の発行が認められていることが指摘された。FDA は、EWG からの作業成果物の提供を支持し、VICH が GL を開発できないことについてコミュニケーションを集中させることに懸念を表明した。それにもかかわらず、状況報告書で、EWG が調和のとれた GL を策定できなかった理由を説明することが推奨された。状況報告書は、さまざまな規制管轄区域で採用されているアプローチに関する情報を広める手段としても使用できる。JMAFF は、VF メンバーが開始したこのトピックに関する提案を VICH が作成できなかったことに VF メンバーが失望する可能性があることと懸念を表明した。SC は、EWG が汎用性の高い GL の開発を中止し、考慮すべき点と VICH GL が不可能だった理由を説明すべき「状況報告書」で議論を発展させるべきであることを受け入れた。

SC は、この文書をウェブサイトに掲載する前に検討し、採用する。

(8.7) 生物学的同等性 EWG

EWG 座長である M. Martinez 氏は 2016 年に VICH 生物学的同等性 EWG が in vivo 血中濃度生物学的同等性試験 GL を完了したことを回想した。その GL は、製品ライン内の追加の錠剤またはカプセル強度の BE 試験要件の問題には対処していなかった。この残されたギャップを解決するために、本 EWG は、強度間のバイオウエイバーに対処する新しい GL を開発する目的で再招集された。このバイオウエイバー GL の最初のドラフトは、コメントと改訂のために EWG メンバーの間で回覧された。最初に提起された懸念の多くについては、電子メールのやり取りやバーチャル会議を通じて合意が得られたが、いくつかの重要な課題が残っていた。そのため、2024 年 11 月 8 日と 9 日に対面会議が開催され、これらの残された懸念について話し合い、解決した。この対面会議の終わりに、当初の計画どおりに EWG サブグループを作製することなく、強度間のバイオウエイバー GL の新しいドラフトが作成された。

新しい GL 案は原則として受け入れられたが、最終的な受け入れは VICH 加盟組織の回答に依存している 3 つの問題が残っている。したがって、電子メールのやり取りは必要に応じて EWG 内で継続され、2025 年 3 月にバーチャル会議が開催される。EWG の目標は、遅くとも 2026 年初頭までにステップ 2 で最終ガイドライン案を提出することである。SC は、M. Martinez 氏の効率的なリーダーシップの下で達成された進歩に感謝した。

(8.8) 代謝残留動態 EWG

EWG 座長である D. Benesch 氏が作成し、提出された報告書を EU が発表した。

a. GL49 の改訂

EU は、GL の現行版は 2016 年に実施され、GL の進行中のレビューは付属文書 3 の改訂のみ

に焦点を当てていると指摘した。昨年、付属文書の改訂に多大な努力が払われたが、最終的には、EWG の多くのメンバーは、提案された改訂が過度であり、付属文書 3 に重点を置きすぎていると考えた。EWG は 11 月 5 日にオンライン会議を開催し、付属文書 3 の改訂を完了することに合意した。EWG はさらに、ガイドラインの他の側面に対処する必要があると判断した場合、GL への追加の変更を提案する CP を作成する。

b. GL47 の改訂

項目 11.4 を参照。

(8.9) 飼料添加剤 GL

EWG 座長である E. De Ridder 氏は、SC はステップ 4 の 6 カ月間のパブコメ期間のために、ステップ 3 で GL 案に署名したところだと述べた（項目 9.1 参照）。一方、専門家らは、他の関連トピックについてさらなる GL を策定する必要性と可能性を検討していると報告した。特に、以下に関するさらなる GL を作成することに専門家の支持を得ている。

- サンプルング方法を含む、VICH GL39、GL1、GL2 に加えて追加点に焦点を当てた分析法の検証
- 均質性と分離の研究
- ペレット化 / 押出安定性を含む薬用プレミックスの安定性要件

EWG は、2025 年 6 月に開催される次回のバーチャル SC 会合で最初のレビューのために、新しい CP を作成する。SC は、EWG がこれまでに達成した進歩について座長に感謝の意を表した。

最後に、議長は、すべての EWG の活動に感謝し、昨年達成された進歩について専門家に感謝の意を表した。

事務局は、EWG のリーダーとコーディネーターに対し、グループの電子メールアドレスの信頼性を維持するために、すべての代表団が専門家リストを最新の状態に保ち、変更があれば直ちに事務局に通知することが最も重要である

と述べた。

(9) ステップ3での採用とステップ4での GL 公開

(9.1) VICH GL8 (R) 飼料添加剤の安定性試験
SC は、ステップ3で改訂された GL8 のドラフトを採択した。このガイドラインは、ステップ4で6か月間のパブコメのために VICH 及び V メンバーに送信された。

(10) ステップ6での採用とステップ7での GL 公開

該当なし

(11) CP / DD

(11.1) VICH GL34 改訂 CP ドラフトの現状：生物学的製剤：マイコプラズマ否定試験

EU は、最近 USDA との会合が開催され、EU が SC によるレビューのために改訂された CP を作成すると述べた。AHI と AHE は、彼らの専門家はこの GL を改訂する必要性や利点を見ていないため、潜在的な必要性を明確にするための追加情報を歓迎すると説明した。AHE はまた、生物学的製剤 EWG がすでにサブグループ間で広がる3つのトピックに取り組んでいることを指摘した。

EU は、欧州薬局方の並行章に加えられる修正に沿って GL34 をアップグレードするケースとなる改訂された CP を提供する。

(11.2) 動物用医薬品の Global Regulatory Dossier Framework (GRDF) のドラフト CP

SC タスクフォース (TF) のリーダーである E. De Ridder 氏は、SC の意見と支援に感謝の意を表した。提案された GL の目的は、規制書類の単一のグローバルフォーマットを開発することである。主に業界が GL の恩恵を受けるが、規制当局もコンプライアンスの向上と共同評価の機会から恩恵を受けることになるだろう。現段階では、世界的な規制の枠組みを提案することだけを目的としており、実施に取り組む段階ではない。SC は TF が作成した CP を検討し、ひ

とつの変更を加えて CP を採択した。SC は、このトピックは、VMP のための GRDF EWG によって新規に取り上げられることを決定した。EWG の座長は AHE が務める。事務局は、SC メンバーに対し、来年 12 月 15 日までにサブグループの専門家を指名するよう要請した。

(11.3) VICH GL6 (Ecotox) の改訂のためのドラフト CP

SC は、EU が提示した CP を検討した。EU は、この GL は 20 年以上前のものであり、非食用動物由来の物質は考慮されていないと説明した。しかし、過去数年間、環境中に生息する動物種に有毒である可能性のあるペットの外部寄生虫駆除剤として使用される物質の、都市廃水を含む環境中の残留物の検出に関する報告が発表されている。したがって、EU は、適切な場合、ペットに使用される物質のみのレビューを統合するように GL6 を改訂することを提案した。FDA はこの提案に注目したが、特にこのトピックに関連する管轄区域が FDA と EPA に分かれているため、CP のレビューにはさらに時間がかかると指摘した。JVPA は、ガイドラインの改訂に留保を表明し、改正が既存の法律とどのように整合するか、及びその実際の実施の可能性を検討するための追加の時間を求めた。したがって、SC は、2025 年 4 月末までに追加のコメントを EU に送付する必要があることに同意した。受け取ったフィードバックは、SC が 6 月のバーチャル会議で議論することができる。

(11.4) VICH GL47 改訂 CP のドラフト

SC は FDA が提示した CP を検討し、FDA と JMAFF の専門家が EWG によってレビューされている CP ドラフトを共同で作成したと説明した。この提案は、GL 全体、特に近年多くの科学的進歩が達成されている体外試験に関するセクションを改訂することである。SC は、専門家が文書をレビューするのにさらに時間が必要であることを認め、6 月のバーチャル会議で改訂された CP のレビューのために 2025 年 3 月中旬までに FDA にコメントを提供する必要があることに同意した。

(11.5) VICH GL 27 の改訂のための CP ドラフトの状況

EU は、CVMP が 20 年前のこの GL を見直し、改訂すべきセクションを特定したと説明した。EU は、VICH フェーズ 5 作業計画も抗菌薬耐性の低減に焦点を当てていると指摘した。EU は、2025 年 5 月中旬までにすべての人がコメントできるよう、CP のドラフトを回覧する予定である。受け取ったフィードバックは、6 月のバーチャル会議で SC によって議論される可能性がある。

(12) VICH 7 公開会議の成果

SC は、VICH 7 公開会議の成功を称賛し、イベントの円滑かつ完璧な開催に対して AHE と EMA のスタッフに温かく感謝した。SC は、参加者からのフィードバックが非常に好意的であると指摘した。講演者は、現在の状況を非常によくカバーし、VICH 内の将来の潜在的な発展について取り上げた。

・会議から得られた教訓

- ✓ 同じセッションで講演者をより適切に調整し、重複しすぎるのを防ぐために、モデレーターにより多くの責任を与える必要がある。
- ✓ プレゼンテーションは会議前に公開される可能性があり、会議の直後に VICH のウェブサイトアップロードされる。
- ✓ 問題に割り当てられたタイミングはすべて十分に使用された。
- ✓ より多くの業界参加者の参加を奨励する必要がある。
- ✓ アフリカからの参加を増やす必要がある。
- ✓ 会議に参加し、講演者やモデレーターになるために、より多くの VF メンバーに連絡を取る必要がある。
- ✓ 特に VF メンバーが次回の会議でどのようなテーマを取り上げたいかを理解する必要がある。
- ✓ いくつかの議論の結果、VICH は、新しいテクノロジーの未来を導くために、新しいトピックに関する GL ではないリフレクシオンペーパーなどの代替文書を作成すること

が要求されていることを示しており、そのうちのいくつかは会議で取り上げられた。

- ✓ CP のドラフトを再活性化することで、ICH 品質 GL9 および 10 に再度取り組む提案があった。

会議の間に VICH に関する地域 / 地方のイベントをもっと開催することが提案されたが、SC メンバーや専門家の出張が必要になるかもしれない。業界の専門家の方が、規制当局の専門家よりもはるかに簡単に資金調達できることが認識された。小規模な VICH イベントは、V メンバー向けのトレーニングセッションとして取り上げることができる。WOAH は、WOAH 地域会議中に VICH に関する意識を定期的に高めており、SC および VF メンバーにこれらの会議への参加を奨励している。

・フィードバック

SC は、期待と将来のニーズをよりよく理解するために、会議の参加者から内容と質に関するフィードバックを受け取る必要性を示した。事務局は、参加者向けにアンケートを実施する。

・会議の頻度

VICH 公開会議を 3 年ごとに開催すべきかどうかは質問があったが、SC は、新しい GL や新しい科学的トピックに関する専門家の経験を聴衆に更新し、ホスト組織のローテーションを可能にするために、4~5 年に 1 回の頻度を維持する必要があると決定した。

・VICH 8 カンファレンス

JMAFF は、次回の VICH 公開会議が日本で開催されることを指摘し、SC が取り組むべきテーマを事前に十分に特定する必要があることを要請した。南アフリカで開催された VICH 6 公開会議の場合のように、VICH 以外の講演者をさらに招待することが提案された。JMAFF は、公開会議に参加する英語を母国語としない人にとって、言語は乗り越えるべきハードルになると指摘した。例えば、理解と議論に十分な時間を割くために、早い段階でプレゼンテーションの提供を行う必要がある。

(13) その他の課題

(13.1) EWG サブグループの専門家による GL ドラフトの承認

事務局は、品質・生物学的製剤 EWG に特定のトピック・サブグループが創設されて以来、ステップ2とステップ5で GL 案に署名するのは、そのトピックの専門家ではないメインの EWG の専門家よりもサブグループ専門家であると説明した。

AHI は、GL を作成した専門家が文書に署名すべきであることに同意した。事務局は、「メインの EWG 専門家」はもはやそれほど活発ではないかもしれないが、サブグループがやりとりするすべてのメールや文書の CC に入っていることを確認した。JMAFF は、生物学的製剤 EWG の座長が引き続きサブグループの活動に関与していることを確認したが、EWG メンバーにはサブグループを「監督」する時間と専門知識がない可能性があることを認識した。新しい EWG ではなく、なぜこれらのサブグループが作成されたのかが疑問視された。事務局は、これらのサブグループは、必要なトピックの専門知識は異なるものの、メインの EWG の数を増やさないために結成されたと説明した。事務局は、GL 案に署名する権限を与えるサブグループを規定する EWG ガイダンス文書を改訂する。SC は、2025 年 6 月のバーチャル会議で改訂文書を検討し、採択する予定だ。SC は、その間、GL 案は、文書を作成した専門家、つまりサブグループのメンバーによって署名されることを決定した。

(13.2) ステップ4での協議に関する VICH ポリシーの改定

FDA は、駆虫薬 EWG が 9 つの改訂された GL について数百件のコメントを受け取ったことに言及し、正式な回答を受け取る必要があるコメントと軽微なコメントを明確にすることを提案した。

したがって、FDA はこの問題を明確にするための段落を追加しました。SC は、改訂文書に同意し、採択した。

(13.3) CVM の VICH GL 翻訳プロジェクトの

アップデート

FDA は SC に対し、すべての CVM VICH GL をスペイン語とフランス語に翻訳し、CVM のウェブサイトに掲載することを目的としたプロジェクトを開始したと通知した。生物学的製剤 GL も USDA の支援を受けて翻訳される。FDA はスペイン語版を検証し、VDD と ANSES にフランス語翻訳の検証のサポートを依頼した。FDA は、WOAH とカナダによってまだ翻訳されていないガイドラインを優先する。FDA は、次の SC で、このプロジェクトに関する翻訳された GL の数を更新する。SC はこの取り組みを支持し、FDA に感謝の意を表した。

(13.4) VICH Web サイトの更新 – 提案についての評価 –

HealthforAnimals は、現在の Web サイトは古いテクノロジーに基づいており、Web サイトのバックエンドが柔軟ではないため、処理が難しいと説明した。ウイルスやハッカーの攻撃の危険性が高まっているため、見直しを開始された。現在、ウェブサイトは新しいサービスプロバイダーに移管され、ウェブサイトのバックエンドをアップグレードする。SC は、現在のウェブサイトはあまりユーザーフレンドリーではなく、近代化する必要があることを認識した。HealthforAnimals は、来年の第 1 四半期から第 2 四半期にフロントエンドのアップグレードと近代化に資金を提供することを確認した。FDA は、さまざまな VICH 文書の電子署名を含む文書管理を可能にするために、中央リポジトリを作成することを推奨した。HealthforAnimals は、サービスプロバイダーとの技術的な話し合いを可能にするために、SC メンバーにウェブサイトの将来の機能に関するウィッシュリストを提供するよう求めた。事務局は、2025 年 1 月末までに SC に電子メールを回覧し、回答を求める。

(13.5) VICH 優先事項フェーズ 6 (2026-2030) 最初の振り返り

事務局は、現在の VICH 作業計画は 2025 年に終了するため、次回 SC 会合で 2026 年から 2030 年までの新しい作業計画を採択する必要がある

と指摘した。SC は、現在の優先事項のほとんどは引き続き有効だが、人工知能やビッグデータなどの新しい機能を検討する必要があることを認めた。

事務局は、SC が来年2月末までにコメントし、改善するためのフェーズ6の初稿として現在の文書を更新する予定。2025年11月に審査と最終承認のために第2稿が作成される予定である。

(14) その他

(14.1) GL 以外の文書の公開

議長は、議論（項目8.3及び8.6）において、VICH GLを作成することが不可能だった場合に、「検討」または「考察」文書を作成することが提案されたことを想起した。

ICH は、そのウェブサイトの特別なセクションに多くの「非ガイドライン」文書を掲載していることが指摘された。何人かのメンバーは、これにより VICH に追加の作業が生まれるのではないかと懸念したが、VICH は GL にはならないが、グローバルな価値を持つ文書を開発する可能性があるとして指摘された。これは、これまで行われた作業を失わないように、広く共有されるべきであるからだ。

事務局は、VICH が現在、GL の案と最終的な GL、CP、ステップ4で受け取ったコメント、会議の議事録、ガイドラインの経過、公式声明、そしてもちろん VF 会議や公開会議からのプレゼンテーションを含む多数のトレーニング資料を公開していると説明した。

FDA と AHI は、この SC 会合で議論された2つの提案は異なる2つの例外的なケースを表しているため、ケースバイケースでそのような公表物について議論することを推奨した。項目8.3の信号検出/信号管理ディスカッション文書は、急速に変化するトピックであり EWG は、DD の最終決定に近づいている。SC は、この文書が完成し採択され次第、VF ウェブページのトレーニングセクションに掲載されることに同意した。

配合剤の議論は、GL がその目的を達成するに

は抽象度が高すぎるという特別な状況だが、それでも EWG が実施した作業の成果を公開することは、世界中の規制当局や業界にとって有益である。

JMAFF は、拘束力のない文書もちろん翻訳する必要があり、日本が支援する可能性があるが、JMAFF はそのような文書をどのように位置づけるかを特定する必要があると説明した。

(14.2) VICH 会議の資金

AHI は、SC 会員の増加と VF の創設（さらに2日間の会議あり）により、VICH 会議の費用は過去数年間で大幅に増加しており、これも増加し続けていると説明した。一例として、今週中に300食の昼食が用意された。ほとんどの会議は地元の業界団体から資金提供を受けているが、今週の EMA や日本で会議が開催される場合は JMAFF など、一部の規制当局が支援を提供している。

VICH の会議は3極の創設メンバーの間で交代しているため、3つの国/地域の業界団体にとって資金は懸念事項となっている。AnimalhealthEurope は、VICH は自らの成功の犠牲者であるが、業界は社交の夜のイベントが非常に重要な現在の形式を維持したいと考えていると付け加えた。業界は今後数か月にわたって、このハードルを克服するためのいくつかのアイデアを共有し、SC メンバーにフィードバックを求める。

(14.3) VICH メンバーシップ

SC は VICH のメンバーシップについて検討した。

(14.4) VF メンバーシップ

AnimalhealthEurope は、業界が中国の規制当局関連機関との連絡を再開することができたことを示し、中国の規制機関は今年参加できなかったことを謝罪し、来年の VF に参加することに関心を示したことを述べた。一方、業界は中国の規制当局関連機関と中国で VICH に関するワークショップの開催を計画していることを述べた。

(14.5) SC Visiting Delegations

3つの訪問代表団は、この会議に出席する機

会を与えてくれた SC に感謝の意を表した。ボツワナからの代表は、VICH の意思決定プロセスに関する洞察と、問題を克服するための VICH メンバー間の前向きな対話を高く評価した。

韓国の代表団は、VICH GL の開発プロセスをよりよく理解でき、学んだ教訓を同僚と共有する予定であると述べた。

サウジアラビアの代表団は、SC の活動を内部から追跡し、VF へのプラスの影響を理解することが非常に有益であったと述べた。

韓国とサウジアラビアは、両国の組織が VICH SC のオブザーバーになることを要請すると述べた。ボツワナは、次回の SC 会合で Visiting Delegation となることを再び要請する予定である。

事務局は、2025 年 11 月に開催される第 44 回 SC 会合の Visiting Delegation として候補者を募集する電子メールを VF 全メンバーに再度送付

することを確認した。

(15) 次回会議の日程と会場

– 次回の SC バーチャル会合 2025 年 6 月 16 日 (月曜日) に開催される。SC で議論すべき議題がない場合、会議は中止される予定である。

– 第 44 回 SC 会合は、2025 年 11 月 10 日から 13 日まで米国インディアナポリスで開催される予定である。

– 第 45 回 SC 会合は、2026 年 11 月 16 日から 19 日まで成田空港に近い、茨城県つくば市で開催される予定である。

– 次回の VICH コーディネーターバーチャル会議は 2025 年 2 月 4 日火曜日に開催予定である。

(16) 第 43 回 SC 会合に関する公開声明

SC メンバーはこの公式声明を検討及び採択した。

IV VF の活動状況 (2024 年度)

第 17 回 VF 会合の概要

- | | |
|--|--|
| 1) 開催日：2024 年 11 月 11 ~ 12 日 | ： Gouri SHANKAR |
| 2) 開催場所：オランダ アムステルダム | ケニア-EAC |
| 3) 出席者： | ： Adelaide OGUTU |
| • 議長 | 韓国-APQA |
| WOAH：L. LE LETTY | ： Hee YI |
| EU：I. CLAASSEN | ： Jinju NAH |
| • VF メンバー | ルワンダ-Rwanda Food and Drug Authority |
| ボツワナ - BoMRA | ： Geoffrey KARASANYI |
| ： Innocent RAVENGAI | ： Doreen INGABIRE |
| ブラジル-Ministry of Agriculture and Livestock | サウジアラビア-Saudi Food & Drug Authority |
| ： Barbara BORGES CORDEIRO | ： Bandar ALHAMMAD |
| エジプト-Egyptian Drug Authority | ： Mohammed ALSHANQITI |
| ： Samah SALAMA | シンガポール-National Parks Board of Singapore |
| インド-Ministry of Fisheries, Animal Husbandry and Dairying | ： Chris KHOO |
| ： Aruna SHARMA | 台湾-APHIA |
| インド-Ministry of Health & Family Welfare | ： Tsai-Lu LIN |
| | ： Yu-Hsien CHEN |

アラブ首長国連邦-Ministry of Climate change and Environment

：Kaltham ALI KAYAF

ウクライナ-DPSS

：Yuriy KOSENKO

ウクライナ-SCIVP

：Oleg OSIIAN

・第43回SC会合参加メンバー [記載省略]

【セッション1：開会】

1. 会合の開催と議長によるプレゼンテーション

本会合では、WOAH コラボレーティングセンター フランス動物用医薬品局 欧州国際部長 Laetitia Le Letty 氏ならびに欧州医薬品庁 動物用医薬品部長 Ivo Claassen 氏が議長を務めた。Letty 氏は会合の冒頭で、アムステルダムでの第17回VFで初参加となったルワンダとアラブ首長国連邦の代表者及び他のすべての参加者に歓迎の意を表した。

2. 2023年11月の第16回VF会合でフォーラム加盟国が提起した問題に関する運営委員会の報告

VICH 事務局は、運営委員会からの報告書を提出し、2023年にWOAHが議長を務めるVFメンバーのみのVF事前会合が行われた他、2024年にはボツワナが議長を務めるVFメンバーのみの新しい会合が行われ、いずれも盛会の内に終了したことを報告した。これらの会合では、フォーラムネットワークの強化、VICHGLを実装する利点などについて話し合われた（下記項目4参照）。

第16回VF会合でVFメンバーから提案された議題の内、第17回VF会合では、分科会も含め、アンメットニーズに対する規制のアプローチが主要な議題となった。VFメンバーは、アンメットニーズに対する意思決定の方法を理解するために、EU、日本、米国、産業界、カナダ及びオーストラリアの経験を聞くことができた。イギリスは、動物用医薬品規制当局向けの自己評価ツールを発表し、ボツワナとルワンダは、

ツールの使用に関する最初のフィードバックを提供した。

前回の会合以降の9つのVICHワーキンググループの活動の概要が報告された。

事務局は、VFメンバー3か国（ブラジル、EAC（ケニア）及びウクライナ）がVICH7公開会議で講演者になることを述べ、報告を締めくくった。

3. WOAHA から VF メンバーへの報告

WOAH 本部代表は、前回のVF会合以降のWOAHの活動に焦点を当て、WOAHがVFとVICHに提供した支援について詳述した報告書を説明した。また、フォーカルポイントのセミナーに関連して、VICH及びVF活動を推進することを説明し、VICHが関心をもつ可能性のあるWOAH関連の活動と会合をリストアップした。

WOAHはVICH SC内のWOAH コラボレーティングセンター（ANSES、FDA及びNVAL）、VFメンバーであり、VICH事務局、WOAHのAMR及び動物用製品部門でもあるWOAHメンバーの協力に感謝して報告を締めくくった。

4. VF 事前会合のフィードバック

報告者（Ravengai氏-Botswana）は、18名の参加者間でオープンかつ建設的な議論が行われたことを報告した。VFメンバーになることの目的について注意喚起が行われた。また、参加者より事前会合の目的、議長職の任務期間を含むルール及び開発するネットワークを明確にするために、委任事項を更新するよう提案があった。

また、参加者からVICHのウェブサイトで公開されているデータベースに基づく、フォーラムメンバーとの活発なVFネットワークの構築が奨励された他、メンバーの代表者の下にいるVMPのWOAHフォーカルポイントもネットワークに含めることについて提案があった。VFネットワークの確立とWOAH コラボレーティングセンターの関与についてコンセプトペーパーを作成する予定である。サウジアラビアか

らは、ネットワークの権限を明確に定義し、情報の機密性レベルを定義することが提案された。

事前会合の目的は、成功事例や経験の共有、質疑応答、VFメンバー間の協力体制の構築及びガイドラインの実施に関して議論することであると確認された。VFメンバーはGLの実装トラックテーブルを必要に応じて完成させ、更新することが奨励された。主要な議論のポイントは、実装の定義に関するもので、VFメンバーは実装へのアプローチとして、VICH SC加盟国とのさらなる交流を提案した。AHEは、VICH GLの実装に関するVICHGL文書(VICH/14/013-fin)がウェブサイトで入手できることを指摘した。

また、言語の壁が依然として大きな課題であることも認識されました。適切な言語的及び科学的な専門知識をもつ専門家の助けを借りて、VICHGLを各国の言語に翻訳することは、有用な支援になることを確認した。

VFメンバーはお互いにより調和すること、より意見を合致させること、利用可能な限られたリソースを考慮してより仕事の共有を図ることなどに期待を寄せていることを確認した。議論された主な課題は次の通り。

- 新技術を用いた製品
- 細胞を使用した製品 / 再生医療等製品
- 生薬製剤
- AMR対策の経験
- 市販後調査を含む生物学的同等性試験
- 生物学的ガイドライン
- 固定配合剤、特に配合剤の原則

自家ワクチンの規制についてVFメンバーが提起したが、この議題は2021年11月の第14回VOF会合ですでに議論されていた。WOAHの代表者は、WOAHがthe Second Global Conference on AMRの勧告8「抗菌薬の使用を減らすためのツールとして、品質、安全性及び有効性に関するガイダンスなど、自家ワクチンやその他の抗菌薬の代替品に関する基準やガイドラインを開発する機会を模索すること。」に対処するために、動物用医薬品のコラボレーティングセンターとともに自家ワクチンに関するリフレクシ

ンペーパーを作成中であると述べた。

ジェネリック医薬品へのアプローチも言及された。この議題は第16回VF会合でも取り上げられ、プレゼンテーションはウェブサイトでも閲覧可能である。抗菌剤を含む動物用飼料添加剤の規制についても提起されたが、改訂されたVICH GL8「動物用飼料添加剤安定性試験」がVICHプロセスのステップ4でSCにより承認され、6か月間の公開協議期間に回付されることが報告された。

最後に、議長は、事前会合がVFメンバーから高く評価され、非常に有用であると考えられているため、各VF会合で継続する必要があると指摘した。

【セッション2：VICHフォーラムメンバーの関心事項】

5. 動物用医薬品規制当局向けの自己評価ツール

VMDはボツワナとルワンダでパイロット研究として開発され、テストされている自己評価ツールを発表した。このツールの目的は、規制当局の明確な役割と機能の確立、規制の運用の評価及び改善、規制当局の構造と機能の評価及び時間の経過とともに規制の改善を確かにするることである。VMDよりツールの特徴と評価を完了するための手順が紹介された。このツールは現在、英語版のみであるが、フランス語版が開発中であり、スペイン語版も追って開発される予定である。WOAHは、このツールがTunisで開催されるフランス語圏アフリカ向けの動物用製品に関するフォーカルポイントセミナー(2025年1月21~23日)で発表されると述べた。

ボツワナは、BoMRAのような新しい国家規制当局(National Regulatory Authority, NRA)において、このツールを使用して試験的な自己評価を行う利点について説明した。このツールは、完全に機能するVMPのNRAとはどのようなものを理解することに役立ち、スタートアップNRAやNRAの機能を見直し、強化する場合において、適切な根拠として用いることができる。ボツワナは、ツール内で使用されている用

語の中には、複数の解釈や異なる解釈の余地が残されているものがあることを指摘し、誤解を避けるためにツールを簡素化すること、また、一部のテキスト(必要な根拠)をコピー可能とし、NRA が提案や応答をインプットするスピードを高速化することを推奨した。

ルワンダ FDA は、パイロットツールを使用した所感を報告し、様々な規制について段階的な評価が可能であり、ユーザーフレンドリーで、あらゆる規制についてうまく構築されたシンプルな使用方法を称賛した。ルワンダは、リソースが適切に割り当てられ、職員が全てのツールの機能を十分に活用できるようにするために、課題を強調し、改善のための推奨事項を述べた。これにより、アンケートがわかりやすくなり、完了までにかかる時間が短縮された。このツールは、ユーザーからのフィードバックに基づいて継続的に改善する必要があるとわかった。

サウジアラビアから、ツールを、調和を促進していくためにどのように使用すればよいか質問があった。VMDはこのツールは規制の機能ごとに分割されているため、部外者でもその国の正確な状況と行政の信頼度を理解することができる」と説明した。

WOAHはこのプロジェクトがWOAHの支援を受けて評価を受ける段階であると確認した。VMDはこのツールを自己評価ツールとして開発し、試作段階において、NRAの参加によって集まったフィードバックを用いて改善する他、ツールで得られた成果は参加するNRAのものであると確認した。ツールが完成し、WOAHの獣医系サービスのパフォーマンス(Performance of Veterinary Services, PVS)プロセスの観点から、ツールがWOAHの一般セッションで採用された場合、WOAHがツールのホストとなる可能性がある。

6. 製造、輸入及び新薬承認に関するインドの規制

A. Sharma氏とShankar氏は、製造、輸入及び新薬の承認に関するインドの規制の概要につ

いて発表した。概要を説明した後、VMPと動物用ワクチンの承認プロセスに関わる様々な機関の役割及びそれらの輸入の許可のプロセスについて説明した。規制の基準は初めに法律が制定された1940年以来、定期的に更新されていた。承認プロセスのフローチャートにより、実際に行われているインドの規制の手続きが分かりやすく説明された。参加者は動物実験がインド薬局方のモノグラフから削除されたことを称賛した。

【セッション3：グループディスカッション】

7. イントロダクション

議長は、アンメットニーズに関する議題は、2023年の第17回VF会合からの要請であると指摘した。

8. アンメットニーズに関するディスカッション

▶ EUのアプローチ

特例的なケースでは、品質、安全性及び有効性に関する全ての基準を満たさない書類でも認めていると説明し、特例的なケースに当たる、販売を承認する要件をリストアップした。また、包括的な安全性及び/又は有効性に関するデータがない場合、限定された市場(以前はMinor Use Minor Species, MUMSと呼ばれた)では、販売を承認する場合がある。EUは、獣医師が処方したい症例に対して、承認された製品が利用できない場合、承認された製品を「適応外」で処方できるようにする意思決定ツリーである「カスケード」処方手順を説明した。EUは動物用医薬品の許認可について、徹底的で複雑な規制システムであるが、(将来の)申請者の支援、承認を得ることの促進、イノベーションと技術の支援及びコンプライアンス奨励のための措置が講じられている。また、EUは規制当局間の国際協力や情報交換を強く希望している。

▶ FDAのアプローチ

FDAは希少動物種や希少疾病に対する製品を市場に出すことを目的とした2004年のMUMS法について説明した。条件付き承認は1年間有

効で、さらに最大4年間、計5年間更新することができ、その間に正式な承認申請に必要なデータを収集することができる。2018年に、重篤な疾病や生命を脅かす疾病に対する医薬品、動物や人のアンメットニーズに対する医薬品、また有効性を実証するために複雑または困難な研究を必要とする医薬品の開発を奨励するために、条件付き承認がMUMS以外にも拡大された。

優先人獣共通動物用医薬品（Priority Zoonotic Animal Drug, PZAD）に指定されると、人獣共通感染症のアウトブレイクに対処できる医薬品の審査が柔軟に行われる他、医薬品の開発を推進するために、手数料が免除される。これはMUMSに該当するものも同様である。米国では、Animal and Veterinary Innovation Agenda（AVIA）によって、米国における動物と獣医学の進歩の未来のビジョンが定められている。FDAは柔軟な規制の必要性を強調し、安全性と品質に関するレビューに基づいて策定された、最近のリスクベースでの決定事項について言及した。

▶ 日本のアプローチ

JMAFFは、日本のアンメットニーズに対するアプローチは、法律でアプローチ方法が規定されていないEUや米国とは異なり、一般的に柔軟な規制が必要となることから、ケースバイケースで科学的に検討されていると説明した。それぞれの申請に必要なデータについて詳細に説明し、規制の柔軟性にどのように適用させているかを説明した。例として、家畜におけるアフリカ豚熱（ASF）まん延時における感染のコントロールを目的とする、官民/国際協力を通じたASFワクチンの開発の推進を挙げた。目的として、豚熱（CSF）のまん延防止、早期撲滅による経済的被害の軽減、豚肉の安定供給も挙げられた。

▶ 産業界からの視点

AHIは産業界の背景資料“*Innovation in Veterinary Health: Understanding the Path to*

Address Unmet Medical Needs and Ways to Support It”を紹介した。MUMS及び限られた市場における新しい動物用医薬品を開発する際の、開発者の意思決定プロセスの主要なポイントに焦点を当てた資料であった。資料は、アンメットニーズにおける投資のサポートについて、産業界の視点からのそれぞれの決断ポイントでの1番よい規制について書かれていた。また、アンメットニーズの問題に対処する際に考慮すべき重要なポイントについてプレゼンした。

▶ 質疑応答

ブラジルから、希少動物種であると判断する基準について質問があった。FDAは国内の動物数に基づいていると回答した。動物数は5年ごとに見直されるとのこと。確かな効果の証拠をどのように実証するかに関して、FDAは製品が有効であることを実証するための閾値に注目した。EUはEU規則2019/6（article 4, definition 29）に主要種と希少種について規定されており、限られた市場の製品については求められるデータが少ないことに関するガイドラインが公表されていることを指摘した。また、他の種と比較して動物数が少ないことを考慮すると、規制当局が要求するデータについて業界がその必要性を理解できるようなものでなくてはならない、ということも付け加えられた。

ボツワナは、調剤医薬品は承認された医薬品と競合し、承認プロセスをかいめぐり、市場に悪影響を与えることから、調剤医薬品の規制について質問した。

FDAは製品の管理が容易であることから、一部の調剤医薬品については有用であり、全ての調剤医薬品について規制すべきではないため、複雑な問題であると指摘した。しかし、多くの分野で新製品の開発の妨げとなっている。

JMAFFは調剤医薬品とは承認された医薬品の混合ではなく、承認された医薬品の組み合わせのことであると述べた。

EUでは薬剤師による「臨時的な」の製品の調剤については国家レベルでも中央省庁レベル

でも規制されていない。「カスケード」ルールでは、その他の解決策がない場合のみ、一時しのぎの調剤を許可している（規則 2019/6, articles 112(1) (c), 113(1) (d), 114(1) (d)）。

サウジアラビアは他の国で承認された製品について、ラクダに外挿するためには、どのような試験を実施すべきか質問した。

JMAFF は、日本では獣医師が適応外使用や人用の製品を使用する自由があると説明した。これらは動物に対する臨床試験の対象外であり、動物用医薬品の革新を促進するものではない。EU は最近、コーデックスで MRL のラクダへの外挿が議論されたと述べた。

AQHE は特定のラベル要件なしに地域の市場で認可されたジェネリック医薬品と製品の使用管理の欠如により生じる阻害要因について警告した。

9. 分科会での最初のディスカッション

VF メンバーを 3 グループに分けてディスカッションが行われた。

グループ 1：エジプト、サウジアラビア、シンガポール、台湾

グループ 2：ボツワナ、ブラジル、インド、ウクライナ

グループ 3：EAC、ケニア、ルワンダ、韓国

報告は省略。

10. グループディスカッション 2 のプレゼンテーション

▶ カナダ

カナダ保険省は、アンメットニーズに対応するため、カナダでは緊急薬品放出プロセス (Emergency Drug Release program, EDR) と呼ばれる、未承認の動物用医薬品へアクセスする仕組みがあると説明した。未承認の医薬品へアクセスする規制上の仕組みにより、獣医師は、使用頻度の低い製品及び希少種の製品を使用しやすくなる。また、この仕組みによって、カナダ市場に持ち込まれる製品の監視を改善する他、最初に承認された医薬品を使用することを推進、

食品の安全性を確保する。また、規制当局で製品の使用に関する追加の情報を得やすくなる。

製造業者は未承認の医薬品を要求している獣医師が、EDR を申請するのに十分な情報を持っているかを確認し、要求している医薬品の量を提供できるか確認する必要がある。

追加の情報を得やすくなる例として、臨床試験が不可能な野生生物に対する鎮静剤の使用の情報を得ることができることが挙げられた。この情報は企業が申請を行う際のサポートとして使用できるよう、公開される。

▶ オーストラリア

オーストラリア農薬動物用医薬品局 (APVMA) は、オーストラリアで合法的に製造、輸入、供給、販売、または使用される動物用化学製品は、APVMA により登録または許可されなければならないと説明した。アンメットニーズに対応するため、特別な許可または輸入の許可により、登録された製品の適応外使用または、未登録製品の期間限定使用を行うことが可能である。

11. 分科会での 2 回目のディスカッション

VF メンバーを 3 グループに分けた 2 回目のディスカッションが行われた。ディスカッションの結果について以下の通り、報告された。

グループ 1

参加者は、以下のトピックについて経験と疑問を共有したと報告した。

- 規制の予測性
- 官民パートナーシップ
- アンメットニーズの共有
- 販売承認の保有者による製品の供給の責任
- 調剤医薬品
- アンメットニーズに対応するための許可と現在のシステム
- 製品責任と未承認製品の使用

グループ 2

参加者は VICH 加盟国だけでなく、それぞれの国でのアンメットニーズへのアプローチにつ

いて意見交換をおこなった。カスケードシステムはEUにおいてアンメットニーズに対応するために重要である一方で、日本では獣医師の未承認製品の使用に関して、柔軟性を持っていることが指摘された。日本はラベルのデジタル化が医薬品の供給に関して、効果的と考えていると述べた。

調剤製品（医薬品として認可されていないが、動物用医薬品として使用される製品）、野生動物に利用可能な製品及び動物用医薬品の供給が課題であると強調した。

グループ3

参加者は、アンメットニーズやMUMSに対する製品の使用について、様々な国における状況を検討し、いずれも条件付きでの承認であることを指摘しました。希少種の定義は地域や国ごとに異なるため、一部のアフリカの国ではペットは希少種とされていることに注意するよう指摘があった。

また、参加者は申請時に必要なデータについて再検討し、動物用医薬品の不足、市販されていない承認医薬品、MRLの外挿などが課題であると強調した。

一般討論

産業界は、製造業者が全ての国と地域で、緊急のニーズに対応するファストトラックシステムが製造業者にとって有用であると指摘した。WOAHは様々な国と地域において、MUMSの定義に必要な中心的なデータ集約を行うことができると提案した。電子ラベルは包装量の削減に向けた進歩であり、日本において実施中の、任意の電子ラベル化は有用であると考えられた。

【セッション4：討議と結論】

12. フォーラムメンバーからの会合へのフィードバック、次のステップとオープンディスカッション

VFメンバーは全員一致で、会合の主催者およびVICH SCに謝意を表明した。また、事前会

合について継続することを推奨した。

エジプトは他の国の規制システムを学ぶことで、自国のシステムのギャップを特定できることを高く評価した。エジプトは現在、マイナーな使用に関するガイドラインを起草しており、パイロット段階に参加する企業に提供できるインセンティブを検討している。これらの取り組みは各国の規制制度の改善のために重要である。

インドは全ての利害関係者間の交流、特にVICHメンバーからの経験の共有が非常に有益であると述べた。また、キャパシティビルディング及び課題の共有の重要性を強調した。

台湾はディスカッションの内容を高く評価し、学んだことを機関の同僚に共有すると述べた。

ルワンダは様々な国や地域の代表団と会い、同僚の経験から学ぶことの重要性を確認したと述べた。

シンガポールは情報交換が最も重要であり、他の参加者から非常に有益な情報を学ぶことができると賛同した。

サウジアラビアはガイドラインの実装に関して多くの有用な情報を収集したが、ガイドライン実装の意義についてより明確にしたいとのことだった。また、VICHが地域レベルで、産業界とともに研修プログラムやワークショップを再度開催することを推奨した。

サウジアラビアは求められる研究を実施するためには、協力、調和、規制の収束及び地域間の緊密な協力が強く必要であると述べた。産業界もまた、増加する予測性に対して調和されたアプローチが必要である。サウジアラビアはVFメンバーデータベースの開発を支援する他、VF加盟国から将来的なニーズについてのアイデアを共有してほしいと述べた。

ボツワナは2日間にわたって行われた議論と交流の重要性を強調し、国際会合の議長をどのように行うかについて学んだ。EWGの活動にもっと関与したいと述べた。

韓国もまた、これまでの交流から多くのことを学んだと述べた。

ケニア-EACは今回の会合で得られた知識は

啓発的であり、多くの有用な情報を学ぶことができた」と述べた。アンメットニーズに関する議論は、多くの国と地域が同じ課題に直面していることが明らかとなった。

ウクライナはアンメットニーズと解決へのアプローチについての実りある意見交換について、全ての参加者に感謝した。また、VF ネットワークの構築を支援した。

ブラジルは VF 内の交流が、ほとんどの VF メンバーが直面する課題に対して、実施可能な解決策を提供するだけでなく、技術要件の世界的な調和を進めるためにも重要であることに同意した。また、2025 年 11 月に開催される第 44 回 SC 会合の訪問代表団になることに関心を示した。

次回会合のトピック（事前会合からのものも含む）として次が提案された。

- 生物学的同等性
- 抗菌薬の耐性と闘いの経験
- 生物学的製品の規制
- 調剤製剤（院内製剤）
- 配合剤の要件に関するガイドラインの開発
- VMP の市販後管理の要件
- 細胞を使用した製品、再生医療等製品

上記以外に次のトピックが提案された。

- 新しい技術
- 生薬製剤
- 登録製品のグローバルデータベース
- 重複した作業なしで VICH GL を実装する方法
- 配合剤品の規制、配合の原則
- 動物用飼料添加剤の市販後調査の規制
- その他：自家ワクチン、抗菌剤を含む動物用飼料添加剤

13. 結論と次のステップ

Letty 氏は、参加者全員の出席に改めて謝意を表し、予備会合での議論が参加者から特に高く評価されたことを確認した。さらに、来年の事前会合の議長を引き受けてくれたボツワナに感謝した。また、第 18 回 VF 会合の議題の草案が 2025 年初頭に配布されることを確認した。

14. 次回 VICH フォーラム会合の日程と会場の確認

- 第 18 回 VICH フォーラムは、2025 年 11 月 11 日、12 日に米国インディアナポリスで開催予定。
- 第 19 回 VICH フォーラムは、2026 年 11 月 17 日、18 日に東京で開催予定。

V 専門家作業部会（EWG）等の活動状況（2024 年度）

A 品質 EWG の概要

1 EWG のメンバー

品質 EWG には、品質 EWG の他に ICHQ7 をもとにした GL60 サブグループ及び ICHQ8 をもとにした GL61 サブグループの 2 つのサブグループが設置されている。

<品質 EWG >

小形智子（日本の規制当局、座長）

：JMAFF

大橋 衛（日本の業界団体、専門家）

：JVPA（物産アニマルヘルス株式会社）

M. Huynh（米国の規制当局、専門家）

：FDA

S. Mann（米国の業界団体、専門家）

：AHI（Elanco）

C. Janich（EU の規制当局、専門家）

：EU（BVL）

P. Macours（EU の規制当局、アドバイザー）

：EU（Anses）

J. Benoliel（カナダの規制当局、専門家）

：CANADA VDD

K. Booth (ニュージーランドの規制当局、専門家)
：NZFSA (MPI)
S. Heuer (EU の業界団体、アドバイザー)
：AHE (Boehringer Ingelheim)
V. Neron de Surgy (EU の業界団体、専門家)
：AHE (Vetoquinol)
H. Leng (南アフリカ、専門家)
X. Liang (中国、専門家)
：CHINA (CIVDC)
M. Aguirre (専門家)
：CAMEVET
H. Benalla (モロッコ、専門家)

< GL60 サブグループ >

M. Huynh (米国の規制当局、トピックリーダー)
：FDA
B. Pies (米国の業界団体、専門家)
：AHI (Elanco)
C. Doyle (米国の業界団体、アドバイザー)
：AHI (Zoetis)
H. Fournel (EU の業界団体、専門家)
：AHE (Virbac)
M. Folger (EU の業界団体、アドバイザー)
：AHE (Boehringer Ingelheim)
G. Edmunds (オーストラリアの規制当局、専門家)
：APVMA
L. Labelle (カナダの業界団体、専門家)
：CAHI (Zoetis)
I. Jarvis (カナダの業界団体、アドバイザー)
：CAHI (Elanco)
N. Henry (カナダの規制当局、専門家)
：HEALTH CANADA
G. Verdier (EU の規制当局、専門家)
：EU (ANSES)
赤間亮子 (日本の規制当局、専門家)
：JMAFF
守山 治 (日本の業界団体、専門家)
：JVPA (共立製薬株式会社)

M. Kerrigan (米国の規制当局、アドバイザー)
：FDA
J. Todd (英国の規制当局、専門家)
：VMD

< GL61 サブグループ >

M. Huynh (米国の規制当局、トピックリーダー)
：FDA
S. Bowman (米国の規制当局、アドバイザー)
：FDA
D. Blumb (米国の業界団体、専門家)
：AHI (Zoetis)
江口 郁 (日本の規制当局、専門家)
：JMAFF
J. Benoliel (カナダの規制当局、専門家)
：CANADA VDD
M. Folger (EU の業界団体、アドバイザー)
：AHE (Boehringer Ingelheim)
V. Neron de Surgy (EU の業界団体、専門家)
：AHE (Vetoquinol)
C. Janich (EU の規制当局、専門家)
：EU (BVL)
P. Macours (EU の規制当局、アドバイザー)
：EU (Anses)
N. Möller (EU の規制当局)
：EU (BVL)
大橋 衛 (日本の業界団体、専門家)
：JVPA (物産アニマルヘルス株式会社)
D. Katerere (南アフリカ、専門家)
R. Teng (オーストラリアの規制当局、専門家)
：APVMA
G. Clarke (英国の規制当局、専門家)
：VMD

2 EWG の概要

(1) 目的

ICH で合意された品質に関する各種 GL をもとに、動物用医薬品のための GL を作成する。

(2) GLの検討及び施行状況

品質EWGでは、GL18R2以降、SCからの作業指令はない。

<原薬GMPガイドライン (GL60)>

2024年3月25日を締め切りとした各国のパブリックコメント募集は、日本では2024年4月19日から2024年5月18日までで実施した。AHEから出されたコメントに対して、サブグ

ループ内で検討中である。

<製剤開発に関するガイドライン (GL61)>

2024年8月15日までで予定されていた各国のパブリックコメントは、各国事情により2025年1月に終了し、寄せられた意見をもとに最終案の取りまとめを行っている。

B 医薬品安全性監視EWGの概要

1 EWGのメンバー

L. WALTER-GRIMM(米国の規制当局、座長):
FDA

J. OLAERTS (EUの規制当局、専門家)
: EU

C. McDANIEL (EUの規制当局)
: EU (BVL)

T. SIMON (EUの業界団体、専門家)
: AHE (Zoetis)

Y. HAUSMANN (EUの業界団体、専門家):
AHE (MSD)

K. VAN DER VELDEN (EUの業界団体、アドバイザー)
: AHE (Boehringer)

金原真理子 (日本の規制当局、専門家)
: JMAFF

氏政雄揮 (日本の業界団体、専門家)
: JVPA

M. TIEMANN (米国の業界団体、専門家)
: AHI (Boehringer)

W. HEEB (米国の業界団体、アドバイザー)
: AHI (Elanco)

J. BARE (米国の規制当局)
: USDA CVB

J. SCHILTZ (米国の規制当局、アドバイザー)
: USDA CVB

R. HUDSON (米国の規制当局、専門家)
: FDA

H. AITKEN (カナダの規制当局、専門家)
: VDD-HEALTH CANADA

B. WILSON (カナダの規制当局、IT 専門家)
: CANADA

Z. NACZYNSKI (カナダの規制当局)
: CANADA

G. SWAN (南アの規制当局、専門家)
: SAPHRA

N. GOSPER (豪州の規制当局、専門家)
: APVMA

L. COYNE (英国の業界団体)
: NOAH

B. BERROCAL-GONZALEZ (英国の規制当局)
: VMD

M. NOVOTNY (米国の業界団体、アドバイザー)
: AHI (Boehringer)

N. VASAN (豪州の業界団体、アドバイザー)
: AMA (Elanco)

D. HAINE (カナダの規制当局、アドバイザー)
: VDD-HEALTH CANADA

K. SCHIRMANN (EUの規制当局、アドバイザー)
: EU (BVL)

H. J. DUGGIRALA (米国の規制当局、アドバイザー)
: FDA

2 活動状況

本作業部会では、現在、医薬品監視※ (PV)

に関する各 GL のアップデート作業を実施中。

検討を重ねてきたシグナル検出は、検討成果を技術文書 (DD) として発出することについて運営委員会の了承を得て、発出に向けた準備中。このほか有害事象に用いる製剤を全世界的に特定する仕組みなど新たなトピックについても検討中。

※ VICH では主に市販後の有害事象報告の取扱いに関する GL のシリーズの総称として使用されている。

3 PV の GL の概要

① GL24：有害事象報告 (AER) の管理 GL (平成 19 年 10 月 SC 承認。平成 30 年 6 月 15 日

国内施行。) AER の報告手続きを規定。

② GL29：定期的概要最新報告 (PSUR) GL (平成 18 年 6 月 SC 承認。平成 30 年 6 月 15 日国内施行。) AER の定期報告の手続きを規定

③ GL30：管理された用語のリスト GL (平成 22 年 6 月 SC 承認。令和 2 年 11 月 12 日国内施行。) AER に使用される用語のリスト

④ GL35R：データ転送のための電子的標準 GL (令和 5 年 3 月 SC 承認。令和 5 年 12 月国内施行。)

⑤ GL42：AER 提出のためのデータ要素 GL (平成 22 年 6 月 SC 承認。令和 2 年 11 月 12 日国内施行。)

C 生物学的製剤 EWG の概要

1 EWG のメンバー

生物学的製剤 EWG は、日本、EU、米国、カナダ及び豪州 / ニュージーランドより以下のメンバーが参加している。

本 EWG は、外来性ウイルス検出試験 (EV)、バイオ医薬品安全性評価 (BS) 及びバッチ力価試験 (BPT) の 3 つのサブグループより構成される。

EWG 座長：佐藤耕太 (日本の規制当局) :
JMAFF

(1) EV サブグループ

W. Isaacson (米国の業界団体、専門家)
: AHI, Zoetis

S. Escoe (米国の業界団体、アドバイザー)
: AHI, Boheringer Ingelheim

S. Coupat (EU の業界団体、専門家)
: AHE, Boheringer Ingelheim

M. Kaashoek (EU の業界団体、アドバイザー)
: AHE, MSD Animal Health

PH. Lehrbach (オーストラリアの業界団体、

専門家)

: AMA, Zoetis

M. Ilott (オーストラリアの規制当局、専門家)
: APVMA

A. Zakhartchouk (カナダの規制当局、専門家)
: Canadian Food Inspection Agency
(CCVB)

O. Yarosh (カナダの規制当局、アドバイザー)
: Canadian Food Inspection Agency
(CCVB)

A. Gill (米国の規制当局、専門家)
: USDA (APHIS)

R. Cooney (英国の規制当局、専門家)
: VMD

E. Werner (EU の規制当局、専門家)
: EU (Paul-Ehrlich Institut)

J-C. Rouby (EU の規制当局、アドバイザー)
: EU (AFSSA/ANMV)

山下麻依子 (日本の規制当局、専門家)
: JMAFF

玄間 剛 (日本の業界団体、専門家)
: JVPA, 日生研 (株)

(2) BS サブグループ

- C. Stirling (EU の業界団体、専門家)
: AHE, Zoetis
- T. Vijn (EU の業界団体、アドバイザー)
: AHE, MSD
- M. Morsey (米国の業界団体、専門家)
: AHI, Merck Animal Health
- J. Hoevers (米国の業界団体、専門家)
: AHI, Zoetis
- PH. Lehrbach (オーストラリアの業界団体、
専門家)
: AMA, Zoetis
- M. Illott (オーストラリアの規制当局、専門家)
: APVMA
- A. Lavoie (カナダの業界団体、専門家)
: CAHI, Elanco Canada Limited
- O. Yarosh (カナダの規制当局、専門家)
: Canadian Food Inspection Agency
(CCVB)
- A. Zakhartchouk (カナダの規制当局、アドバ
イザー)
: Canadian Food Inspection Agency
(CCVB)
- K. Gohary (カナダの規制当局、専門家)
: Health Canada (VDD)
- D. Gaon (カナダの規制当局、アドバイザー)
: Health Canada (VDD)
- E. Werner (EU の規制当局、専門家)
: EU (Paul-Ehrlich Institut)
- F. Hasslung Wiksrtröm (EU の規制当局、ア
ドバイザー)
: EU (Läkemedelsverket)
- 佐藤耕太 (日本の規制当局、専門家)
: JMAFF
- 今内 覚 (日本の規制当局、アドバイザー)
: 北海道大学
- 藤井 武 (日本の業界団体、専門家)
: JVPA, Zoetis Japan Inc.
- J. Ganchingco (米国の規制当局、専門家)
: FDA (CVM)
- P. Turfle (米国の規制当局、アドバイザー)

: FDA (CVM)

- G. Srinivas (米国の規制当局、専門家)
: USDA (APHIS)
- M. Stephens (英国の規制当局、専門家)
: VMD

(3) BPT サブグループ

- L. Martinez (EU の業界団体、専門家)
: AHE, Virbac
- A. Thomas (EU の業界団体、アドバイザー)
: AHE, Zoetis
- M. Lee (米国の業界団体、専門家)
: AHI, Boheringer Ingelheim
- J. McVicker (米国の業界団体、アドバイザー)
: AHI, Elanco
- A. Dreks (ニュージーランドの業界団体、専
門家)
: APHANTZ, MSD AH NZ
- N. Jeffery (オーストラリアの規制当局、専門
家)
: APVMA
- E. Werner (EU の規制当局、専門家)
: EU (Paul-Ehrlich Institut)
- A. Olias-Molero (EU の規制当局、アドバイザー)
: EU
- S. McManus (カナダの規制当局、専門家)
: Canadian Food Inspection Agency
(CCVB)
- 能田 健 (日本の業界団体、専門家)
: JVPA, 生物科学安全研究所
- 佐藤耕太 (日本の規制当局、専門家)
: JMAFF
- M. Brüzle (スイスの規制当局、専門家)
: SWISSMEDIC
- M. Rensing (米国の規制当局、専門家)
: USDA (APHIS)
- A. Gill (米国の規制当局、アドバイザー)
: USDA (APHIS)
- R. Cooney (英国の規制当局、専門家)
: VMD

2 検討状況

<外来性ウイルス (EV) 検出試験法>

動物用ワクチンのEV検出試験法を調和させるために、JMAFFからのコンセプトペーパー(VICH/20/005)に基づき一つの動物種(豚)に焦点を当てGLを作成することとした。豚用ワクチンについて、日本、オーストラリア、英国、米国から試験法に関する情報が寄せられ、トピックリーダー(A. Gill (USDA))により第一ドラフトが作成され、サブグループメンバーに意見照会された。現在、トピックリーダーが各メンバーからの意見を集約しドラフトを修正中である。

<バイオ医薬品安全性評価>

本サブグループの役割は、バイオ医薬品の動物に対する安全性評価を中心としたGLを作成することである。トピックリーダーの藤井氏はモノクローナル抗体医薬品の安全性ガイドラインの素案を作成し、その後、EWGサブグループメンバーによるレビューと議論が開始された。

本年は第3ドラフトがサブグループメンバーに配布され、第3回オンライン会議で検討され

た。その後、議論に基づき第4ドラフトが作成され、第4回会議を経て、第5ドラフトが作成された。現在メンバーによるレビュー中である。

<バッチ力価試験置換 GL >

ワクチンのバッチ力価試験においてin vivo法からin vitro法に置き換える場合の指針に関するガイドラインを開発することを目的に新たなサブグループ活動が開始した。トピックリーダーはLaure Martinez博士(AHE)である。

VICH SCは本サブグループに対し、欧州薬局方5.2.14及びその他の国際的ガイダンス情報のレビュー、ならびにこの分野におけるICHの作業のレビューを行い、同様のガイドライン構築に向けた提言を確立するよう指示した。サブグループは2024年4月に作業を開始した。

ガイドラインの最初のドラフトは、2024年10月末までサブグループメンバーによるレビュー中である。その後予定されているオンライン会議で特に重点的に検討すべき項目を検討する予定である。

D 安全性EWGの概要

1 EWGのメンバー

Tong Zhou (米国の規制当局、座長)

: US-/FDA

Li You (米国の規制当局、専門家)

: US-/FDA

Carrie A. Lowney (米国の業界団体、専門家)

: AHI (Zoetis)

Elaine Freeman (米国の業界団体、アドバイザー)

: AHI

小澤真名緒 (日本の規制当局、専門家)

: JMAFF

小川久美子 (日本の規制当局、アドバイザー)

: JMAFF (国立医薬品食品衛生研究所)

太田亮 (日本の規制当局、アドバイザー (GL22))

: JMAFF (一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所)

寒川彰久 (日本の業界団体、専門家)

: JVPA (物産アニマルヘルス)

Carina Bergman (EUの規制当局、専門家)

: EU (CVMP (Committee for Veterinary Products))

Andreas Kampkoetter (EUの業界団体、専門家)

: AHE (Elanco)

Susanne Kilp (EUの業界団体、アドバイザー)

: AHE (MSD)

Xianzhi Li (カナダの規制当局、専門家)

: Canada (VDD)

Jeane Nicola (ニュージーランドの規制当局、
専門家)

: NZMPI (Ministry for Primary
Industries)

Sheila Logan (オーストラリアの規制当局、
専門家)

: APVMA (Australian Pesticides and
Veterinary Medicines Authority)

Niall O-BRIEN (英国の規制当局、専門家)

: VMD (Veterinary Medicines Directorate)

2 EWG の概要

(1) 目的

動物用医薬品の安全性に係るデータ要求の調和を目的としている。

<遺伝毒性試験 GL23R (再改訂)>

現行の GL では3つの試験の標準的組合せ(細菌の遺伝子突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 染色体異常試験)が推奨されているが、動物愛護に関する3Rの原則に基づき、これを改正して、2012年6月の第27回SC会合でEU当局が提案したTiered approach(段階的評価法(注:試験の標準的組合せを*in vitro*試験のみとし、*in vivo*試験を必須としない))に従った試験選択をすることについて検討を行っている。

<生殖毒性試験 GL22 (改訂)>

現行の GL では、多世代試験として二世代生殖毒性試験(OECD TG416)が推奨されているが、2013年の第29回VICH SC会合において、EU当局が、二世代生殖毒性試験を拡張一世代生殖毒性試験(EOGRTS、OECD TG443)に置き換えることを提案したことを受け、EOGRTS及び/又は他の修正一世代生殖毒性試験について、GLに含めることについて検討を行っている。

(2) GL の検討及び施行状況

<遺伝毒性試験 GL23R (再改訂)>

現行の GL では3つの試験の標準的組合せ(細菌の遺伝子突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 染色体異常試験)が推奨されているが、

2023年にEWGで合意された改訂案ではICHのガイドラインを考慮し、「2. STANDARD BATTERY OF TESTS」に、現行の*in vitro*試験2つ+*in vivo*試験1つ(Option 1)に加えて、*in vitro*試験1つ+*in vivo*試験2つの(Option 2)を加えて選択できるようにした。ただし、Option 2の使用に科学的根拠がある場合、または動物の数を増やすことなく2番目の*in vivo*試験を反復投与試験に統合できる場合を除き、Option 1が推奨される。

この改訂案について、各極でパブリックコメントが行われた。日本においては2024年11月から12月にかけてパブリックコメントが行われ、意見が提出された。

<生殖毒性試験 GL22 (改訂)>

2023年にEWGで合意された改訂案では、二世代生殖試験と比較して、EOGRTSを行った場合に毒性を見逃す可能性が懸念されたが、OECDガイダンスドキュメントの117及び151に記載されている二世代目の試験を行うかどうかの内部トリガーが適切であると判断された。そして、二世代生殖毒性試験が基本であるが、EOGRTSを行うことが可能であることが明記された。

しかし、交配前期間中の親世代の雄には、少なくとも1回の完全な精子形成周期、例えばEOGRTSで示されている2週間ではなく、最低10週間をカバーする投与を行うべきであるとされた。

この改訂案について、各極でパブリックコメントが行われた。日本においては2024年11月から12月にかけてパブリックコメントが行われ、意見が提出された。

3 今後の予定

提出された意見に対応して改正案の修正を行ったのち、SCで修正されたガイドライン案の実施の承認が行われる予定である。

E 代謝及び残留 EWG の概要

1 EWG のメンバー

K. SCHMIDT (EU の規制当局、座長、2024年8月まで)

: BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit)

D. BENESHT (EU の規制当局、座長、2024年9月から)

: BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit)

J. ORIANI (米国の規制当局、専門家)

: FDA

U. NASINI (米国の規制当局、アドバイザー)

: FDA

福本一夫 (日本の業界団体、専門家)

: JVPA

J. KILLMER (EU の業界団体、専門家)

: AHE, Zoetis

R. MAGNIER (EU の業界団体、アドバイザー)

: AHE, Ceva

小池良治 (日本の規制当局、専門家)

: JMAFF

K. WYNALDA (米国の業界団体、専門家)

: AHI, Zoetis

P. BONER (米国の業界団体、アドバイザー)

: AHI, Zoetis

J. DELLER (オーストラリアの規制当局、専門家)

: APVMA

M. SMAL (オーストラリアの業界団体、アドバイザー)

: AMA (MSD Animal Health)

F. ST-GELAIS (カナダの規制当局、アドバイザー)

: VDD (Veterinary Drug Directorate)

S. FLETCHER (英国の規制当局、専門家)

: VMD

2 EWG の概要

(1) 目的

本 EWG の目的は、「代謝と残留」のためのデータ要求の調和である。休薬期間や残留基準値の設定については、現時点では、検討の対象外である。

(2) GL の検討及び施行状況

残留試験において使用される分析方法のバリデーション (GL49R) の付表3 残留分析法バリデーションのプロトコルのデータセット例 (当所所長通知では省略) のリバイスが検討されていた。

2022年2月に付表3を含めて、GL49R 全体をリバイスした案が提示された後、11月、2023年11月及び2024年6月に修正案が提示され、メールによる議論が行われていた。10月に Web 会合が行われ、最小限の改正を行うことが合意されたが、メールによる議論は継続されている。

また、FDA が GL47 のリバイスのコンセプトペーパー案を作成し、2024年7月にメンバーに共有し、11月の SC で了承された。

なお、2025年3月現在、次回会合の予定はない。

F 生物学的同等性 EWG の概要

1 EWG のメンバー

Marilyn Martinez Pelsor (米国の規制当局、

座長)

: FDA

David G. Longstaff (米国の規制当局、専門家)
：FDA
Wendy Collard (米国の業界団体、専門家)
：AHI (Zoetis)
Ben Moses (米国の業界団体、アドバイザー)
：AHI (Generic Animal Drug Alliance)
Sulan Chi (米国の業界団体)
：AHI (Elanco)
Christopher Janich (EU の規制当局、専門家)
：EU
A. Gonzalez-Canga (EU の規制当局、アドバイザー)
：EU
Erik De Ridder (EU の業界団体、専門家)
：AHE (Elanco)
Anne Geneteau (EU の業界団体、アドバイザー)
：AHE (Ceva)
Spela Miklic (EU の業界団体、アドバイザー)
Mike Stephens (イギリスの規制当局)
：VMD
Meg Moffat (ニュージーランドの規制当局)
：NZFSA
Elise Tatone (カナダの規制当局、臨時)
：Health Canada
Brad Kuntz (カナダの業界団体)
：CAHI (Bio Agri Mix)
Vinny Naidoo (南アフリカ)
：SOUTH AFRICA
菅野 和紀 (日本の業界団体、専門家)
：JVPA (フジタ製薬株式会社)

荻野 智絵 (日本の規制当局、専門家)
：JMAFF

2 EWG の概要

(1) 目的

血中濃度を指標とした生物学的同等性試験 GL の調和を目的に、2010 年に生物学同等性 EWG の設置が SC に認められ、活動を開始した。2015 年に血中濃度 BE 試験のガイドライン (GL52) が採択された後、次の課題として、バイオウエイバーに関する CP が作成された。

(2) GL の検討及び施行状況

2019 年に改訂された CP について 2020 年にさらに修正が行われ、この内容に基づき、まず、即放性経口製剤の溶出試験に関する GL 案の作成が進められている。座長から提示された案に対し、章ごとに割り振られたサブグループによる検討などを経て、電子メールでの議論を重ね、GL 案全体の修正が行われてきている。2024 年 3 月には Web 会議が 2 回開催され、さらに議論が進められた。

これまでの検討の結果、本 GL の対象となる製剤の種類や適用範囲については、概ね合意がなされた。一方、溶出試験の実施における様々な設定条件や同等性の評価方法など、合意に至っていない論点がまだ多く残されている。2024 年 11 月には対面会合が開催された。

<今後の予定>

引き続き、Web 会議の開催により議論を進めた上で、GL 案の完成度を高めることが計画されている。

G 駆虫剤 EWG の概要

1 EWG のメンバー

Aimee Phillippi-Taylor (米国の規制当局、座長)
：FDA (CVM)
Emily Smith (米国の規制当局、専門家)

：FDA (CVM)
Andrew DeRosa (米国の業界団体、専門家)
：AHI (Zoetis)
Lillian Sibanda (オーストラリアの規制当局、専門家)

: Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
 Heather Aitken (カナダの規制当局、専門家)
 : Canada (VDD)
 Nathalie Bridoux (EUの規制当局、専門家)
 : EU (ANMV (The French Agency for Veterinary Medicinal Products))
 Thomas Geurden (EUの業界団体、専門家)
 : AHE (Zoetis)
 Steffen Rehbein (EUの業界団体、専門家)
 : AHE (Merial)
 Mike Stephens (イギリスの規制当局、専門家)
 : The Veterinary Medicines Directorate
 萩野智絵 (日本の規制当局、専門家)
 : JMAFF
 小池良治 (日本の規制当局、アドバイザー)
 : JMAFF
 小松忠人 (日本の業界団体、専門家)
 : JVPA (物産アニマルヘルス株式会社)
 田崎優美 (日本の業界団体、アドバイザー)
 : JVPA (ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社)

2 EWGの概要

(1) 目的

2001年から2002年にかけて作成された駆虫剤GLの改訂と併せて、新しいトピックについても討議する。

(2) GLの検討及び施行状況

EWGが正式に発足し、座長から作業計画が送付された。GLの改正作業は基本的に電子メールを用いて行っているが、2017年7月にFDA/CVMにおいて対面会合が開催された。また、2021年8月に電話会議が行われ、これらの「最終」改訂をそれぞれの組織で検討し、追加の編集を行った。その結果、最終改訂が2022年2月に終了したためstep2でサインを行った。2022年4月までにstep3としてSCで承認された。2022年11月にパブリックコメント募集期間が終了したため、EWGにおいてGL案の修正を行った。2024年10月にSCにおいてGL案が承認され、EWGは解散した。

3 今後の予定

なし。

H 配合剤EWGの概要

1 EWGのメンバー

Daniel Laucks (米国の規制当局、座長)
 : FDA (CVM)
 Jude Fiorini (米国の業界団体)
 : AHI (Merial / Boehringer Ingelheim)
 Marianna Ioppolo (アルゼンチンの業界団体)
 : アルゼンチン (Zoetlis)
 Deborah Gaon (カナダの規制当局)
 : カナダ (VDD)
 Trisha Westers (カナダの規制当局)
 : カナダ (VDD)
 Shixin Xu (中国の規制当局)
 : CVDA
 Paul McNeill (EUの規制当局)

: EU (HPRA (Health Products Regulatory Authority))

Hilde Moyaert (EUの業界団体)

: AHE (Zoetis)

Laurent Frayssinet (EUの業界団体)

: AHE (Virbac)

江口 郁 (小倉 亜希) (日本の規制当局)

: JMAFF

和久井康裕 (日本の業界団体)

: JVPA (ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社)

Donald Sibanda (オーストラリアの規制当局)

: APVMA

Michael Stephens (英国の規制当局)

: VMD

2 EWG の概要

(1) 目的

動物用配合剤に関する GL の作成を目的として設立された。

(2) GL の検討及び施行状況

米国及び EU の既存の GL を合体した文書を元に、CP に従い GL 案を作成することとしていたが、当該 GL 案や盛り込む内容について EWG メンバー内で議論があり、2019 年の 3 月及び 9 月に開催された電話会議（JMAFF は不参加）において、GL の骨子を再考することで合意。

その後、座長の交代を経て 2022 年 11 月の第 41 回 SC 会合において本 EWG の作業の方向性

が改めて確認され、作業の第一段階として GL の骨子を作成することとなった。

2023 年度の GL に盛り込むべき要件について聞き取りがあり、座長からこれに基づくドラフト案が提示され EWG 内で議論されたが、GL 化の困難さがあらためて確認され、2024 年 11 月開催の SC 会合に、このまま概略的な GL 作成を目指すか、これまでの検討経緯をまとめたステータスレポート（SR）として発出するか意見を求め、SR 発出を目指すことで了承された。

3 今後の予定

SC での了承を踏まえ、今後は SR 取りまとめの作業が開始される。これまでの議論を踏まえて適宜対応する予定である。

I 飼料添加剤 EWG の概要

1 EWG のメンバー

E. De Ridder（EU の業界団体、座長）

: AHE（Elanco）

B. Cornez（EU の業界団体、アドバイザー）

: AHE（Huvepharma）

J. Hayes（米国の業界団体、専門家）

: AHI（Merck）

S. Mann（米国の業界団体、アドバイザー）

: AHI（Elanco）

R. Teng（豪州の規制当局、専門家）

: APVMA

J. Benoliel（カナダの規制当局、専門家）

: CANADA VDD

N. Möller（EU の規制当局、専門家）

: EU BVL

小形智子（日本の規制当局、専門家）

: JMAFF

大橋 衛（日本の業界団体、専門家）

: JVPA（物産アニマルヘルス株式会社）

H. Benalla（モロッコの規制当局、専門家）

: MOROCCO（ONSSA）

M. van Vuuren（南アフリカ規制当局、専門家）

: SA（SAHPRA）

H. Longstaff（米国の規制当局、専門家）

: FDA（CVM）

B. Ward（英国の規制当局、専門家）

: VMD

2 EWG の概要

(1) 目的

GL 8（飼料添加剤の安定性試験）の改訂及び関連した別 GL の作成を目的とする。

(2) GL の検討及び施行状況

2024 年 6 月 18 日に draft6、2024 年 9 月 12 日に draft7 が座長から提示され、内容確認の上、署名手続きに進んだ。2024 年 11 月の SC で step3 として署名が行われ、2025 年 5 月 31 日までに step4 でパブリックコメントを募集することとされた。

VI ガイドラインの作成状況

○ VICH ガイドラインの種類及び作業状況（2025年3月現在）

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 8（2008.1）2009.9 施行
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 8（2001.7） （2012.1（社）日本動物用医薬品協会が自主基準を発出）
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
	7R. 駆虫剤の有効性試験法：一般事項（改正）	Step 8（2025.10）
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
	8R. 動物用飼料添加剤の安定性試験（改正）	Step 4（2024.11）
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 8（2008.1）2009.9 施行
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 8（2008.1）2009.9 施行
駆虫剤	12. 駆虫剤の有効性試験法：牛	Step 8（2001.6）2003.4 施行
	12R. 駆虫剤の有効性試験法：牛（改正）	Step 8（2025.10）
駆虫剤	13. 駆虫剤の有効性試験法：羊	Step 8（2001.6）2003.4 施行
	13R. 駆虫剤の有効性試験法：羊（改正）	Step 8（2025.10）
駆虫剤	14. 駆虫剤の有効性試験法：山羊	Step 8（2001.6）2003.4 施行
	14R. 駆虫剤の有効性試験法：山羊（改正）	Step 8（2025.10）
駆虫剤	15. 駆虫剤の有効性試験法：馬	Step 8（2002.7）2003.4 施行
	15R. 駆虫剤の有効性試験法：馬（改正）	Step 8（2025.10）
駆虫剤	16. 駆虫剤の有効性試験法：豚	Step 8（2002.7）2003.4 施行
	16R. 駆虫剤の有効性試験法：豚（改正）	Step 8（2025.10）
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
	18R. 不純物：新動物用医薬品、活性成分及び賦形剤の残留溶媒（改正）	Step 8（2012.6）2013.4 施行
駆虫剤	19. 駆虫剤の有効性試験法：犬	Step 8（2002.7）2003.4 施行
	19R. 駆虫剤の有効性試験法：犬（改正）	Step 8（2025.10）
駆虫剤	20. 駆虫剤の有効性試験法：猫	Step 8（2002.7）2003.4 施行
	20R. 駆虫剤の有効性試験法：猫（改正）	Step 8（2025.10）

駆虫剤	21. 駆虫剤の有効性試験法：鶏	Step 8 (2002.7) 2003.4 施行
	21R. 駆虫剤の有効性試験法：鶏 (改正)	Step 8 (2025.10)
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
	22R. 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 5 (2024.12)
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
	23R. 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 (改正)	Step 8 (2015.10) 2015.6 施行
	23R2. 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 (改正)	Step 5 (2014.12)
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 8 (2015.12) 2018.6 施行
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、2014.2 動生剤基準に明記
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、2014.2 動生剤基準に明記
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 8 (2007.6) 2018.6 施行
医薬品監視	30. 動物用医薬品の監視：用語の管理リスト	Step 8 (2015.12) 2020.11 施行
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
	33R. 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 (改正)	Step 8 (2010.2) 2012.1 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 8 (2014.2) 2014.2 動生剤基準に明記
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 8 (2015.12) 2020.11 施行
	35R. 動物用医薬品の監視：データ伝達の電子的基準 (改正)	Step 8 (2024.3) 2023.12 施行
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
	36R. 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 (改正)	Step 8 (2013.6) 2013.4 施行
	36R2. 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 (改正)	Step 8 (2019.8) 2019.8 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	Step8 (2005.10) (2012.1(社)日本動物用医薬品協会が自主基準を发出)
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 8 (2006.11) 2009.9 施行
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 8 (2006.11) 2009.9 施行
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 8 (2008.7) 2008.3 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 8 (2015.12) 2020.11 施行
	42R. 動物用医薬品の監視：有害事象報告のためのデータ要素（改正）	Step 8 (2024.3) 2023.12 施行
対象動物安全性	43. 動物用医薬品対象動物安全性試験	Step 8 (2010.7) 2010.9 施行
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 8 (2010.7) 2010.9 施行
品質	45. 新動物用原薬及び製剤の安定性試験におけるブラッキング法及びマトリキシング法	Step 8 (2011.4) 2010.11 施行
代謝・残留	46. 残留物の特性の検出及び量の確認のための代謝試験	Step 8 (2012.2) 2012.1 施行
代謝・残留	47. 実験動物における比較代謝試験	Step 8 (2012.2) 2012.1 施行
代謝・残留	48. 休薬期間確立のための指標残留減衰試験	Step 8 (2012.2) 2012.1 施行
	48R. 休薬期間確立のための指標残留減衰試験（改正）	Step 8 (2016.1) 2015.6 施行
代謝・残留	49. 残留試験において使用される分析方法のバリデーション	Step 8 (2012.2) 2012.1 施行
	49R. 残留試験において使用される分析方法のバリデーション（改正）	Step 8 (2016.1) 2015.6 施行
生物製剤	50. 動物用不活化ワクチンの対象動物バッチ安全性試験を免除するための基準	Step 8 (2014.2) 2014.2 施行
	50R. 動物用不活化ワクチンの対象動物バッチ安全性試験を免除するための基準（改正）	Step 8 (2018.5) 2018.4 施行
品質	51. 安定性試験の統計学的評価	Step 8 (2014.2) 2013.7 施行
生物学的同等性	52. 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験	Step 8 (2016.8) 2016.8 施行
電子ファイルフォーマット	53. 動物用医薬品等に関する文書の電子的接受のためのファイル形式に関する要件	Step 8 (2016.2) 2016.2 施行
安全性	54. 食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：急性参照用量（ARfD）設定の一般的アプローチ	Step 8 (2017.11) 2017.11 施行
生物製剤	55. 動物用生ワクチンの対象動物バッチ安全性試験を免除するための基準	Step 8 (2018.5) 2018.4 施行
代謝・残留	56. 食品中の残留動物用医薬品の安全性評価試験：残留基準（MRL）及び休薬期間を設定するためのハチミツ中の残留試験計画	Step 8 (2019.6) 2019.3 施行

代謝・残留	57. 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：水産動物の休薬期間設定のための指標残留減衰試験	Step 8 (2020.2) 2020.2 施行
品質	58. 安定性試験の熱帯地域条件の追加	Step 8 (2020.11) 2020.11 施行
生物製剤	59. 動物用ワクチンの実験動物バッチ安全試験省略要件	Step 8 (2021.11) 2021.11 施行
品質	60. 動物用医薬品原薬の GMP	Step 5 (2024.5)
品質	61. 製剤開発	Step 5 (2025.1)

※ Step 8 以外の日付は、当該ステップに到達したと SC 等が決定した年月
Step 8 の日付は SC が決定した施行期日 (implementation date)

Ⅶ 第7回公開会議

第7回 VICH 公開会議

VICH では、前述の SC と EWG に加え、これらの活動の重要性や貢献度をより幅広く社会に認知してもらうことを目的として、1999 年の第 6 回 SC 会合に合わせて第 1 回 VICH 公開会議が開催された。以降、約 5 年毎に SC 会合の開催に合わせて、公開会議が開催されている。本年度は第 7 回 VICH 公開会議が同時開催された。

○概要

第 7 回 VICH 公開会議は、2024 年 11 月 13 日と 14 日の 2 日間、オランダのアムステルダムで「VICH and a New Era」をテーマとして開催された。動物薬に関わる VICH 加盟国や非加盟国の専門家、規制当局職員及び利害関係者など多方面から 26 カ国、約 180 名の参加があった。2 日間の会期中に 9 セッション、30 演題の発表があり、メンバー国の代表やガイドライン作成に携わる EWG の座長らによって、VICH の新しい組織構造や承認ステップについての紹介、EWG の取組み、動物薬の新しい科学技術及び VF 国の取組み状況などが発表された。

○主なテーマ

1. 協力の重要性

多国間協力により、動物薬の承認プロセスを

効率化し、コスト削減、規制の調和を促進している実例として、VF メンバーからの発表があった。東アフリカ共同体（タンザニア、ケニア、ウガンダ、ルワンダ、ブルンジ及び南スーダン）の代表からは、VICH GL を参考に相互承認を進めていること、ZAZIBONA 地域協力プログラム（ザンビア、ジンバブエ、ボツワナ、ナミビア、マラウイ、南アフリカ共和国及びタンザニア）は、GMP 査察結果の相互受入れにより、人的資源や物的資源の有効活用を図っていることが述べられた。

2. イノベーション（技術革新）への支援

新しい科学技術による動物用バイオ医薬品の開発と規制について、生物学的製剤 EWG 座長である当所の佐藤総括上席研究官の講演があった。モノクローナル抗体医薬品のような最先端製品の上市には国際協力が不可欠であり、まずは十分な経験と科学的知見から問題に取り組んでいくことの重要性が強調された。

3. VICH の未来

公開会議の最後に、今回の SC 会合の議長を務めた EMA の動物医薬品本部長からの講演があった。その中で、VICH はこれまで、技術的

要件の確立を通じて動物薬の承認を円滑化し、貿易障壁を削減してきたこと、また、今後はワンヘルス、イノベーション、AI/ビッグデータ、規制の融合をキーワードに、問題解決を図っていく必要性が提唱された。

○まとめ

VICHは、規制当局と業界が協力し、動物薬を取り巻く課題を解決するための重要なプラットフォームである。61のガイドライン作成、加盟国の増加を通じて、今後もその効果を発揮し、更に発展していくことが期待されている。

(参考)

VICHにおけるガイドライン作成手順

ステップ	手 順	フェーズ
1	運営委員会 (SC) に GL 作成のコンセプトペーパーを提出。作成方針の合意後、専門家作業部会 (EWG) を設置。	案の作成
2	EWG において GL 案を作成。	
3	EWG から提出された GL 案を SC が承認。	
4	GL 案を関係機関等で協議 (パブリックコメント募集)。	案の修正～ 最終版の決定
5	EWG において GL 案を修正。	
6	修正 GL 案を SC で承認。	
7	完成した GL を各極規制当局へ送付。	発出手続き
8	各地域における GL の発出。	
9	GL の見直しと改訂 (ステップ 1～8 を行う)	メンテナンス

學術研究報告編

[技術資料]

野外で想定される使用条件での A 型インフルエンザ診断用酵素標識抗体 反応キットの検出への影響

小林由佳、松永渡羽、石川容子、五藤秀男

(令和 7 年 8 月 29 日受付、令和 7 年 11 月 5 日受理)

[TECHNICAL REPORT]

Effect of Field Conditions on the Detection Performance of commercial influenza A virus immunoassay kit using an enzyme-linked monoclonal antibody

Yuka KOBAYASHI, Towa MATSUNAGA, Yoko ISHIKAWA, Hideo GOTO

National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, 2-1-22

Kannondai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-8535, Japan

(Received: 29th Aug 2025, Accepted: 5th Nov 2025)

Abstract

An influenza A virus immunoassay kit using an enzyme-linked monoclonal antibody is an in-vitro diagnostics for animals. It detects viral antigens in poultry suspected of being infected with the avian influenza virus. Although the kit provides usage instructions, testing may need to be conducted under various conditions in field environments, such as on farms. Therefore, we examined how the kit's reaction changes under conditions that could affect the results, such as reaction temperature, amount of sample liquid added, level of fecal contamination in the sample, and time elapsed since the chicken died before sample collection. The color intensity of the color development line in the kit changed under each examined condition. This allowed us to demonstrate the specific effects on kit detection when the appropriate testing conditions could not be met.

要旨

A 型インフルエンザ診断用酵素標識抗体反応キット（キット）は、鳥インフルエンザウイルスの感染が疑われる家きんから、イムノクロマト法によりウイルス抗原を検出する動物用体外診断用医薬品である。キットには用法が示されているが、農場等の現場での環境下では様々な条件で検査を実施せざるを得ないことも想定される。そこで、検査結果に影響を与える要因として考え得る検査時の温度、キットへの試料液滴下量、試料液への鶏糞便の混入及び採材までの時間について、様々な条件下におけるキットの反応の変化を検討した。検討した各条件で発色ラインの発色強度に変化が認められ、適切な検査条件を確保できない場合に発生するキットの検出への影響を具体的に示すことができた。

1. 緒言

A 型インフルエンザ診断用酵素標識抗体反応キット（キット）は、インフルエンザ A ウイルス抗原をイムノクロマト法により検出する動物用体外診断用医薬品である。高病原性鳥インフルエンザ及び低病原性鳥インフルエンザに関する特定家畜伝染病防疫指針（農林水産省 2020）は、都道府県が、家きんの所有者及び獣医師等から、高病原性鳥インフルエンザウイルス又は低病原性鳥インフルエンザウイ

ルスの感染を疑う異常家きん発見の届出を受けた際は、家畜防疫員を現地の農場に派遣し、キットを用いた抗原検査を行うことと定めている。

農場で検査を実施する場合、キットの用法に示された検査条件の確保が困難な場合が想定される。そこで、農場で検査を実施する際に想定される条件（低温条件での測定、試料液滴下量の増加、試料液への鶏糞便混入及び死亡から長時間経過した鶏の気管からの採材）を実験室で再現し、キットの検出への影響を検討した。

2. 材料および方法

1) A 型インフルエンザ診断用酵素標識抗体反応キット（図1）

エスプライン A インフルエンザ（富士レビオ株式会社）、Lot No.P1B11103、P1B21103、P1B4A001 を用いた。



図1 エスプライン A インフルエンザの構成
①綿棒②滴下チップ③検体処理液④反応カセット⑤反応停止液

2) 抗原

インフルエンザ A ウイルス A/Puerto Rico/8/34 株を発育鶏卵で増殖させて得た尿膜腔液を用いた。

3) 綿棒で採取される気管スワブ及びクロアカスワブの検討

初めにキット付属の綿棒の重量を測定した (A)。次にその綿棒で、4～5 週齢の鶏から気管スワブ及びクロアカスワブを採材し、採材後の綿棒の重量を再度測定した (B)。B から A を減じた値をスワブの採取量とした。5羽から得られた採取量の平均値を、綿棒で採取される気管スワブ及びクロアカスワブの採取量とした。気管スワブとクロアカスワブの採取量はそれぞれ 34mg と 76mg であった。

4) 綿棒の使用・不使用での検出感度の比較

3) で算出した気管スワブ採取量の密度を 1000g/L とし、気管スワブの採取量の体積を 30 μ L に設定した。抗原を検体処理液で 10 倍階段希釈し、各希釈列の抗原 30 μ L を用い、条件 1 では、綿棒に滴下後、キットの用法に従い綿球部分から採取検体を抽出して、また条件 2 では、検体処理液に直接滴下して、それぞれの試料液を調製した。両条件の試料液の 20 μ L (キット付属の滴下チップを用いて滴下した場合の 1 滴分) を反応カセットに滴下し、室内温度で 15 分間反応させた場合における検出の比較を行った。条件 1 と条件 2 の r 及び A の発色ラインの発色強度は、全ての抗原量 ($10^{2.4}$, $10^{3.4}$, $10^{4.4}$, $10^{5.4}$, $10^{6.4}$ EID₅₀) において同等であり、抗原量が $10^{5.4}$ EID₅₀ では A の陽性発色ラインが明瞭に認められたが、

$10^{4.4}EID_{50}$ ではほとんど認められなかった（図2）ことから、両条件で検体処理液に抽出される抗原量は同等であると判断し、以下2の5）から8）の試験では、条件2の方法（検体処理液で調製した抗原を直接マイクロピペットで反応カセットに滴下）で実施することとした。











抗原量 (EID_{50})	$10^{6.4}$	$10^{5.4}$	$10^{4.4}$	$10^{3.4}$	$10^{2.4}$	
綿棒使用 (条件1)						r B A
綿棒不使用 (条件2)						

図2 綿棒の使用・不使用の検出の比較
反応カセットに試料液を $20\mu\text{L}$ 滴下した。

5) 低温条件での測定がキットの反応に及ぼす影響の検証

抗原を、検体処理液を用いて調製し試料液とした。試料液 $20\mu\text{L}$ （抗原量 $10^{4.9}EID_{50}$ ）を反応カセットに滴下後、用法通り室内（ $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ ）、低温条件として冷蔵庫内（ 4°C ）、低温条件で保温（反応カセットを保温ボックスに入れた上で冷蔵庫内に静置）の3条件でそれぞれ15分間反応させ、検出の比較を行った。保温ボックスは、小型の発泡スチロール箱内の側面に市販の使い捨てカイロを貼って作成した（図3）。保温ボックスを冷蔵庫内に静置して1時間後、保温ボックス内は 23°C であり室内温度となった。

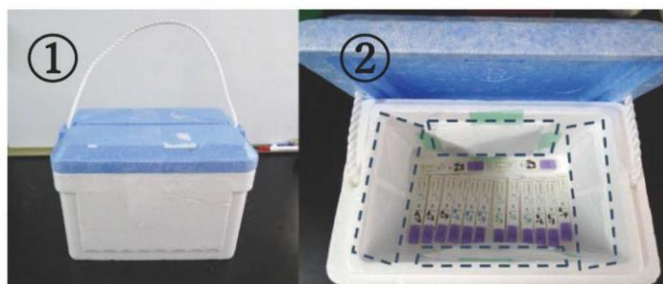


図3 保温ボックス
①外観、②内側（点線で囲まれた部分に市販の使い捨てカイロを貼った）

6) 試料液滴下量の増加がキットの反応に及ぼす影響の検証

5) と同様に調製した試料液を、反応カセットに $20\mu\text{L}$ （用法通り、1滴分）、 $40\mu\text{L}$ （用法の2倍）または $60\mu\text{L}$ （用法の3倍）滴下後、室内温度で15分間反応させ、検出の比較を行った。

7) 検体への鶏糞便混入がキットの反応に及ぼす影響の検証

3) で算出したクロアカスワブ採取量（ 76mg ）を、1検体の試料液調製に使用する検体処理液の容量（ 0.2mL ）で割った値（ 0.38g/mL ）を、クロアカスワブを検体として調製される試料液の平均的な鶏糞便濃度と推定した。検体希釈液及び新鮮な鶏糞便を用いて、 0.19g/mL 、 0.38g/mL 及び 0.76g/mL の溶液を調製した。これらの溶液及び検体希釈液で抗原を希釈して調製した試料液を反応カセットに $20\mu\text{L}$ （抗原量 $10^{5.3}EID_{50}$ ）滴下して室内温度で15分間反応させ、検出の比較を行った。

8) 死亡から長時間経過した鶏の気管からの採材がキットの反応に及ぼす影響の検証

3週齢の鶏を安楽殺後、気管を採材し、長さ3cmの円筒状の組織片とした。抗原をPBSで調製した試料液を、組織片の内腔に200 μ L(抗原量 $10^{7.3}$ EID₅₀)注入し、20℃のインキュベーターで10分間静置した。条件検討の実験において、組織片の内腔に $10^{6.3}$ EID₅₀を注入して実験を行ったところ、8時間経過時点でAの陽性発色ラインの発色が認められなかったため、更に長時間経過した場合のAの陽性発色ラインの発色の変化を観察できる可能性がある $10^{7.3}$ EID₅₀を本実験で採用した。採卵鶏の飼養管理に関する技術的な指針(農林水産省2023)では、成鶏の適温域は15~25℃程度とされていることから、農場で鶏が死亡した後、発見されるまでの時間、死体はこの温度範囲で静置されることを想定し、インキュベーターの温度は20℃に設定した。10分間静置後、抗原を気管の内腔から除去し、更に20℃で静置した。0、8、24及び48時間後に綿棒で採取した気管スワブを、用法に従い反応を行い、検出の比較を行った。

3. 試験成績

1) 低温条件での測定がキットの反応に及ぼす影響の検証

4℃(冷蔵庫内)に静置して反応させた反応カセットは、室内温度で反応させた反応カセットと比較して、Aの陽性発色ラインが認められず、rの発色ラインの発色強度も減弱した。反応カセットを入れた保温ボックスを、冷蔵庫内に静置すると、Aとrの発色ラインの発色強度は反応カセットを直接室内温度に静置した場合と同等となった(図4)。

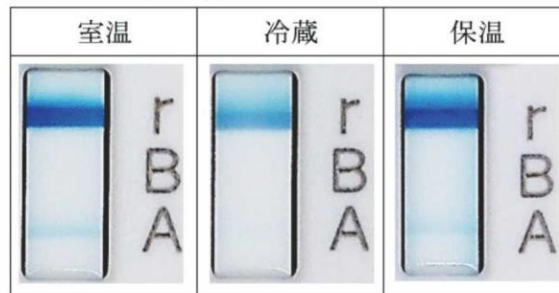


図4 低温条件での測定結果
反応カセットに $10^{4.9}$ EID₅₀の試料液を滴下した。

2) 試料液滴下量の増加がキットの反応に及ぼす影響の検証

検体滴下部へ滴下する検体の液量を20 μ Lから40 μ Lあるいは60 μ Lに増加させた場合、メンブレン全体が青くなるバックグラウンドの発色が認められた。40 μ LではAの陽性発色ラインが認められたが、rの発色ラインの発色強度は減弱した。発色ラインの明瞭性は滴下量に依存して低下した(図5)。

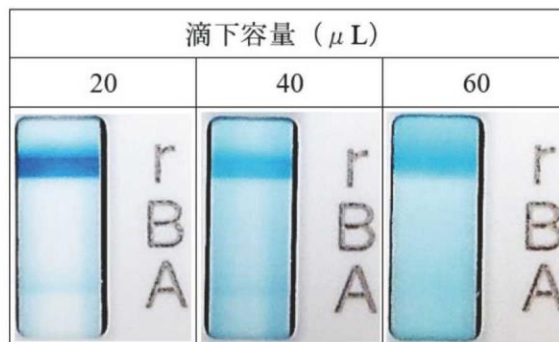


図5 滴下容量を増加させた場合の測定結果
反応カセットに20 μ L($10^{4.9}$ EID₅₀)、40 μ L($10^{5.2}$ EID₅₀)、60 μ L($10^{5.5}$ EID₅₀)の試料液を滴下した。

3) 抗原への鶏糞便混入がキットの反応に及ぼす影響の検証

抗原に鶏糞便を添加した条件では、鶏糞便の添加量に依存して発色強度が減弱することがrの発色ラインで認められ、0.19及び0.38g/mLの試料液でAの陽性発色ラインの発色がほとんど検出できず、0.76g/mLの試料液ではAの陽性発色ラインの発色は認められなかった(図6)。

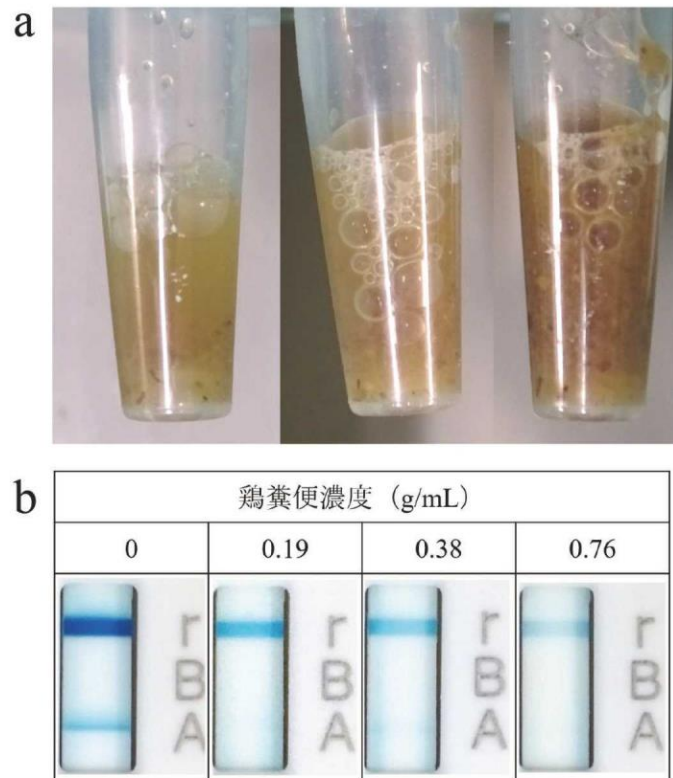


図6 a: 鶏糞便を添加した溶液
左から 0.19、0.38、0.76g/mL
b: 鶏糞便を添加した試料液の測定結果
反応カセットに $10^{5.3}EID_{50}$ の試料液を滴下した。

4) 死亡から長時間経過した鶏の気管からの採材がキットの反応に及ぼす影響の検証

8時間静置後に採取した気管スワブでは、0時間静置と比較してAの陽性発色ラインの発色強度がわずかに低下したが陽性は確認できた。24時間と48時間静置した気管スワブからはAの陽性ラインは認められなかった。rの発色ラインは気管を静置した時間に関係なく同等の発色であった(図7)。

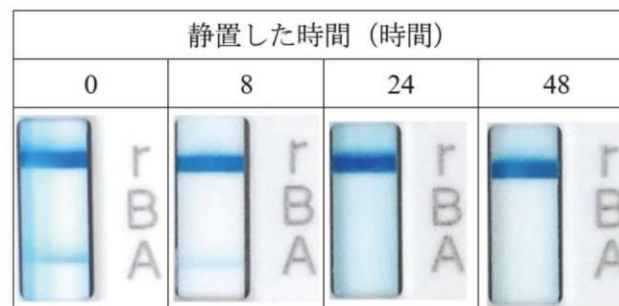


図7 20°Cで静置した気管から採材した検体の測定結果
組織片の内腔に試料液を $200\mu L$ (抗原量 $10^{7.3}EID_{50}$) 注入し、20°Cで10分間静置した。その後、抗原を気管の内腔から除去し、更に20°Cで0、8、24、48時間静置後、綿棒で気管スワブを採取し、用法に従い反応を行った。

4. 考察

低温条件で測定した場合、rの発色ラインの発色強度が顕著に低下した。この結果は、酵素反応や抗原抗体反応の速度の低下が要因と考えられた。保温ボックスに入れ反応温度を室内温度と同等に維持すると、発色ラインの発色強度は、反応カセットを直接室内温度で反応させた場合と同等となったことから、高病原性鳥インフルエンザが多く発生している冬季に農場で検査を実施する場合においても、簡易的に保温環境を準備することで、偽陰性と判定される可能性が低くなると考えられた。

キットに滴下する試料液の液量が増加した場合、バックグラウンドの発色が増し、Aの陽性発色ライン及びrの発色ライン共に発色強度が減弱した。液量が増加することにより抗原と試薬が適切に展開できず、メンブレンに残存する試薬によりバックグラウンドの発色が発生したことが考えられる。また、抗原が十分に展開されなくなるため、Aの陽性発色ラインの発色強度が弱くなると考えられる。

抗原に鶏糞便を添加した条件では、鶏糞便濃度に依存してAの陽性発色ラインとrの発色ラインは共に発色強度が減弱した。このことは、試料液中に夾雑物が混入することで、抗原抗体反応及び酵素反応が阻害された可能性が考えられるが、明確な要因は現時点では不明である。

0から48時間静置した気管から検出されるAの陽性発色ラインの発色強度は、静置時間に伴い減弱し、24時間及び48時間静置した気管スワブからはAの陽性発色ラインは認められなかった。一方、rの発色ラインには変化がなかった。この結果は、死後の時間経過に伴う組織の自己融解により、ウイルスのタンパク質抗原にも影響が及ぶため、キットの補足抗体及び検出抗体に結合できる抗原が少なくなったためと考えられた。

今回の結果から、適切な検査条件下で検査を実施できなかった場合、偽陰性の結果を招く可能性が示された。高病原性鳥インフルエンザの発生を見逃さないためには、キットの反応に影響を及ぼす要因を理解し、偽陰性の発生リスクを低減するよう適切に使用することが重要である。

5. 引用文献

農林水産省（2020）高病原性鳥インフルエンザ及び低病原性鳥インフルエンザに関する特定家畜伝染病防疫指針. pp.16-19.（令和2年7月1日農林水産大臣公表。令和7年10月1日一部変更）

富士レビオ株式会社. エスプライン A インフルエンザ添付文書

農林水産省（2023）農林水産省通知5畜産第1066号“採卵鶏の飼養管理に関する技術的な指針”. 令和5年7月26日

[プロジェクト研究終了報告]

豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン及び豚サーコウイルス感染症不活化ワクチンの 豚熱生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討

木田萌子、一戸夏美、落合絢子、細田裕子、松本継海、榊基¹、曳地七星¹、森崎一葉、
長坂孝雄、大出水幹男、山崎雅人、山下麻依子、迫田義博²、山本欣也

(令和7年8月25日受付、令和7年8月27日受理)

Impact of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Modified Live Vaccines and Inactivated Porcine Circovirus Type 2 Vaccines on the Efficacy of Classical Swine Fever Attenuated Live Vaccine

Moeko KIDA, Natsumi ICHINOHE, Mariko OCHIAI, Yuko HOSODA, Tsugumi MATSUMOTO, Hajime SAKAKI, Nanase HIKICHI, Kazuha MORISAKI, Takao NAGASAKA, Mikio OIDEMIZU, Masato YAMAZAKI, Maiko YAMASHITA, Yoshihiro SAKODA, Kinya YAMAMOTO

National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, 2-1-22

Kannondai, Tsukuba-shi, Ibaraki 306-8535, Japan

(Received: 25th Aug 2025, Accepted: 27th Aug 2025)

Abstract

To control endemic classical swine fever (CSF), a live attenuated vaccine (GPE⁻ vaccine) using the GPE⁻ vaccine strain has been widely implemented in Japan, except Hokkaido. Studies conducted in foreign countries have found that porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and porcine circovirus type 2 (PCV2) co-infections can reduce the efficacy of CSFV vaccine, except the GPE⁻ vaccine strain. Furthermore, the administration of PRRSV modified live vaccines (MLVs) and inactivated PCV2 vaccines (PCV vaccines) may also negatively impact the efficacy of CSFV vaccine immunogenicity. However, no reports have explored the impact of these vaccines on the efficacy of the GPE⁻ vaccine. Thus, we investigated the effects of PRRSV-2 MLVs (containing Betaarterivirus suid 2 [PRRSV-2]), PRRSV-1 MLV (containing Betaarterivirus suid 1 [PRRSV-1]) and PCV vaccines on the immune efficacy of GPE⁻ vaccine in pigs. Pigs were assigned to test groups receiving either PRRSV-2 MLV, PRRSV-1 MLV, or PCV vaccine prior to the GPE⁻ vaccine or to the control group receiving only a GPE⁻ vaccine. Titers of neutralizing antibodies against CSFV (CSFV NA) were compared between the test and control groups. The CSFV NA titers of the test groups increased sufficiently to prevent disease despite vaccination with PRRSV MLV or PCV vaccine. Therefore, PRRSV-2 MLV, PRRSV-1 MLV, and PCV vaccines do not interfere with the immunogenicity of the subsequent GPE⁻ vaccine. However, a delayed increase in CSFV NA titers was observed in the test groups vaccinated with PRRSV-2 MLV at 1 or 2 weeks before GPE⁻ vaccine or with PRRSV-1 MLV at 1 week before GPE⁻ vaccine. Accordingly, careful monitoring of CSFV NA titers is recommended when the GPE⁻

¹ 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課

Animal Products Safety Division, Food Safety and Consumer Affairs Bureau, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

² 北海道大学大学院獣医学研究院

Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University

vaccine is administered following PRRSV MLV inoculation.

要旨

豚熱（CSF）の予防のため、我が国では北海道を除く 46 都府県の豚に GPE⁻ 株をワクチン株とする豚熱生ワクチン（GPE⁻ ワクチン）が接種されている。海外では GPE⁻ ワクチン以外の豚熱生ワクチン（CSF ワクチン）において、豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）ウイルス（PRRSV）や豚サーコウイルス 2 型（PCV2）感染が CSF ワクチンの有効性に影響を及ぼすことが報告されており、加えて、これらの感染症対策に使用されている豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン（PRRS ワクチン）や豚サーコウイルス感染症不活化ワクチン（PCV ワクチン）についても、CSF ワクチンの有効性に影響を及ぼすことを示唆する報告がされている。一方、PRRS ワクチンや PCV ワクチンが GPE⁻ ワクチンの有効性に及ぼす影響について報告されていない。そこで、PRRS ワクチン及び PCV ワクチンについて GPE⁻ ワクチンによる免疫獲得に与える影響を調べるため、Betaarterivirus suid2 (PRRSV-2) をワクチン株とする PRRS ワクチン（PRRSV-2 ワクチン）、Betaarterivirus suid1 (PRRSV-1) をワクチン株とする PRRS ワクチン（PRRSV-1 ワクチン）又は PCV ワクチンを接種した豚に対して GPE⁻ ワクチンを接種し、PRRS ワクチン及び PCV ワクチンを接種していない豚と豚熱ウイルス（CSFV）に対する中和抗体価（CSFV 中和抗体価）の推移を比較した。その結果、PRRS ワクチン又は PCV ワクチンを接種した豚において、CSFV 中和抗体価は十分に上昇し、これらのワクチンは GPE⁻ ワクチンによる豚の免疫獲得に影響を及ぼさないと考えられた。一方、PRRSV-2 ワクチンは接種間隔が 1 又は 2 週間の場合、PRRSV-1 ワクチンは接種間隔が 1 週間の場合、中和抗体価の上昇が遅れる傾向が認められたことから、PRRS ワクチンを接種した豚に GPE⁻ ワクチンを接種する際には中和抗体価の上昇の遅れに留意が必要であると考えられた。

緒言（背景）

平成 30 年 9 月に我が国で 26 年ぶりに CSF が発生し、令和元年 10 月から GPE⁻ 株を製造用株とする GPE⁻ ワクチンの接種が開始され、現在では北海道を除く 46 都府県の養豚場で接種されている。接種農場における GPE⁻ ワクチン接種後の免疫付与状況等確認検査において、ELISA 検査による免疫付与率が低い農場が確認されており、その原因として、母豚からの移行抗体、PRRSV 及び PCV2 感染等の影響が示唆されている（香川 2024; Kuwata ら 2025; 清水 2013; 下田ら 2024）。

海外で使用されている Chinese 株を製造用株とする CSF ワクチンでは、ワクチン接種時の高い移行抗体価以外にも、PRRSV、PCV2、マイコプラズマ等の豚の免疫を抑制する病原体に感染した豚において、ワクチンによる免疫応答が抑制されることが知られており（Suradhat ら 2006; Huang ら 2011）、PRRS ワクチンを接種した豚においても、CSF ワクチンの免疫応答が抑制されることが報告されている（Wang ら 2016）。また、CSF ワクチン（Lapinized Philippines Coronel 株）を接種した豚の血液から分離した末梢血単核球（PBMC）に PCV2 または UV で不活化した PCV2 を感作後、CSFV を感作させ、PBMC の増殖反応を測定したとき、感染性のある PCV2 を感作した場合と同様に、UV 不活化 PCV2 を感作させた場合も CSFV 特異的な PBMC の増殖反応が抑制されることが報告されており（Huang ら 2011）、不活化された PCV2 でも CSF ワクチンの有効性に影響を及ぼすおそれがある。

GPE⁻ ワクチンは、1969 年に国内で承認された。当時、国内では PRRS や豚サーコウイルス関連疾病は知られておらず、これらの疾病に対するワクチンは 1990 年代後半以降に承認されたことから、GPE⁻ ワクチンの承認時からこれまで、これらのワクチンが GPE⁻ ワクチンの有効性に及ぼす影響は検討されてこなかった。

豚熱に関する特定家畜伝染病防疫指針において、農林水産省は、CSF ワクチンの開発・利用等について、更に研究・検討を進めることとされており、GPE⁻ ワクチンの現在の養豚現場における適切な使

用方法について調査及び情報提供することは喫緊の課題である。そこで、令和3～4年度及び令和5～6年度に実施したプロジェクト研究において、PRRS ワクチン及び PCV ワクチンの接種による GPE⁻ ワクチンの有効性への影響を検討した。

目的

PRRS ワクチン接種豚及び PCV ワクチン接種豚における GPE⁻ ワクチンの有効性を調べ、適切かつ効果的な GPE⁻ ワクチンの使用を推進する。

研究成果

1. PRRS ワクチンの GPE⁻ ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討

(1) PRRSV-2 ワクチンの GPE⁻ ワクチンへの影響の検討

試験実施時に国内で承認されていた PRRSV-2 ワクチン 2 製剤を使用した。試験には PRRSV 及び CSFV に対する移行抗体を持たない 3 週齢の SPF 豚を使用し、以下の試験にも同じ条件の豚を使用した。試験群 A (試験 1 及び 2 とともに 3 頭)、試験群 B (試験 1 及び 2 とともに 3 頭) 及び対照群 (試験 1 は 3 頭、試験 2 は 4 頭) を設定し、試験群 A 及び B にはそれぞれ異なる PRRSV-2 ワクチンを 3 週齢時に接種し、その後対照群を含めた全頭に GPE⁻ ワクチンを接種した。接種は各製剤の用法及び用量に従った。試験群 A 及び B の PRRSV-2 ワクチン及び GPE⁻ ワクチンの接種間隔は、試験 1 では 1 週間、試験 2 では 2 週間とした。PRRSV-2 ワクチン接種直前から 10 週間、経時的に採血を行い、CSFV 中和抗体価及び PRRSV ELISA 抗体の測定を行った。採血のスケジュールは、試験 1 では PRRSV-2 ワクチン接種日から 0, 2, 4, 7, 8, 9, 11, 14 日目まで採血後、7 日間隔で試験終了日まで採血を行った。試験 2 では PRRSV-2 ワクチン接種日から 0, 2, 4, 7, 9, 11, 14, 15, 16, 18, 21 日目まで採血後、7 日間隔で試験終了日まで採血を行った。なお、CSFV 中和抗体価測定には、北海道大学の迫田義博教授から分与された vCSFV GPE⁻/HiBiT 株を使用した方法を用いた (Tetsuo ら 2020)。以降の試験の CSFV 中和抗体価測定はすべてこの方法を使用した。

試験 1 及び 2 の群毎の CSFV 中和抗体価の推移を Fig.1 に示した。CSFV 中和抗体価は、両試験とも

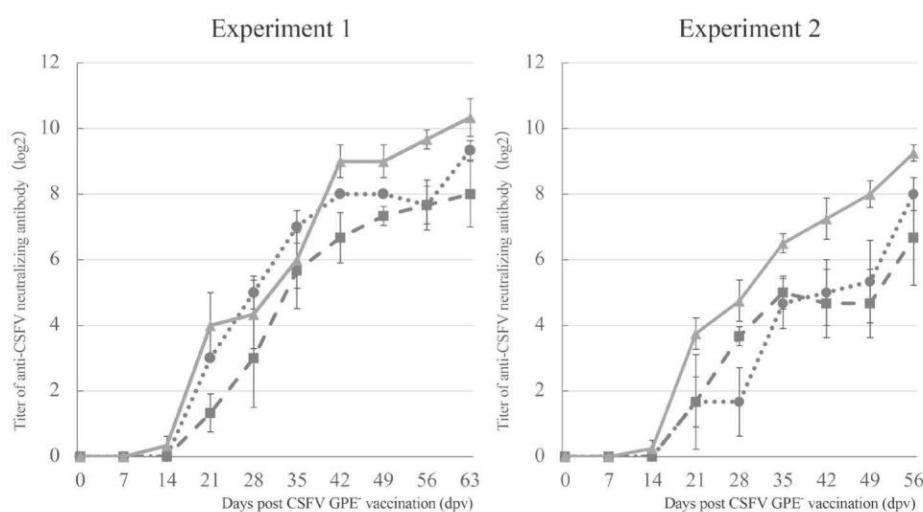


Fig. 1 Averages of neutralizing antibody titers against CSFV in each group in Experiment 1 and 2. The averages of neutralizing antibody titers against CSFV in all groups were up to 64 (2^6) at the end of experiments.

The dotted line represents the mean of the neutralizing antibody in Test group A, the dashed line represents the mean of Test group B and the solid line represents the mean of Control group. Error bars represent standard deviation of each group.

GPE⁻ ワクチン接種後 35 日目までに全頭が 2 倍以上、試験終了時には 32 倍以上まで上昇し、各群の平均値は 64 倍以上となった。試験群 A、試験群 B 及び対照群間で有意差は認められなかったことから、PRRSV-2 ワクチンは GPE⁻ ワクチンによる免疫獲得に影響を及ぼさないことが確認された。しかし、両試験において、試験群 A 及び B は対照群と比較して CSFV 中和抗体価の上昇が遅れる傾向が認められ、特に、接種間隔が 2 週間の試験 2 において、この傾向が強く認められたことから、PRRSV-2 ワクチンを接種した豚では、GPE⁻ ワクチンによる中和抗体産生が一時的に抑制される可能性が示唆された。

PRRSV ELISA 抗体については、試験 2 の試験群 B の 1 個体を除き、試験群の全頭が陽転した (Table.1, 2)。GPE⁻ ワクチン接種日 (PRRSV-2 ワクチン接種後 14 日目) に採取した血清から RNA を抽出し、PRRSV-2 の ORF6 を検出する qPCR (Revilla-Fernández ら 2005) を実施したところ、PRRSV ELISA 抗体陽性とならなかった個体も含む試験 2 の両試験群の全頭で陽性となったことから、PRRSV ELISA 抗体が陽転しなかった個体についても PRRSV-2 ワクチンが接種されていたことが確認された。PRRS ワクチン接種による PRRSV ELISA 抗体の獲得には約 2 週間かかるという報告 (Meier ら 2003) のとおり、試験 1 では両試験群の全頭が PRRSV-2 ワクチン接種後 11 日目までに、試験 2 では 1 個体を除く両試験群の全頭が接種後 15 日目までに PRRSV ELISA 抗体が陽転し、製剤の違い及び PRRSV-2 ワクチンと GPE⁻ ワクチンの接種間隔の違いによる陽転のタイミングに有意な差は認められなかった。

これらのことから、PRRSV-2 ワクチンの接種は GPE⁻ ワクチンによる免疫獲得に影響を及ぼさないが、

Table.1 Antibody against PRRSV measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit in Experiment 1.

Antibody against PRRSV of all pigs in Test group A and B turned positive by 11 days post PRRSV-2 MLV vaccination (4 dpv). And all pigs in Control group were negative through the experiment.

+ : S/P value \geq 0.4. Positive. - : S/P value < 0.4. Negative.

Group	Pig #	Days post PRRSV-2 MLV vaccination															
		0	2	4	7	8	9	11	14	21	28	35	42	49	56	63	70
		Days post CSFV GPE ⁻ vaccination (dpv)															
Test A	#1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#3	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Test B	#1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Control	#1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	#2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	#3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Table.2 Antibody against PRRSV measured by ELISA kit in Experiment 2.

Antibody against PRRSV of all pigs in Test group A turned positive by 15 days post PRRSV-2 MLV vaccination (1 dpv) and all pigs in Control group were negative through the experiment. PRRSV ELISA antibody of pig #1 and #2 in Test group B became positive at the day of GPE⁻ vaccination, but pig #3 in Test group B was negative through the experiment (S/P value was raised to 0.22). Using qPCR to detect ORF6 of PRRSV-2, the PRRSV-2 gene was detected in RNA extracted from the serum of the pig 14 days post PRRSV-2 MLV vaccination (0 dpv) (data not shown).

+ : S/P value \geq 0.4. Positive. - : S/P value < 0.4. Negative.

Group	Pig #	Days post PRRSV-2 MLV vaccination																	
		0	2	4	7	9	11	14	15	16	18	21	28	35	42	49	56	63	70
		Days post CSFV GPE ⁻ vaccination (dpv)																	
Test A	#1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#3	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Test B	#1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Control	#1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	#2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	#3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	#4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CSFV 中和抗体価の上昇に遅れが生じる可能性があり、留意が必要であると考えられた。また、GPE⁻ ワクチンは、PRRSV-2 ワクチンによる抗体応答に影響を及ぼさないと考えられた。一方で、PRRSV-2 ワクチン接種 1 週間後に GPE⁻ ワクチンを接種した試験 1 での PRRSV ELISA 抗体の陽転時期は、PRRSV-2 ワクチン接種 2 週間後に GPE⁻ ワクチンを接種した試験 2 での PRRSV ELISA 抗体の陽転時期より早まる傾向が観察されたことから、GPE⁻ ワクチンによる PRRSV-2 ワクチンの有効性への影響について今後検討する必要があると考えられた。

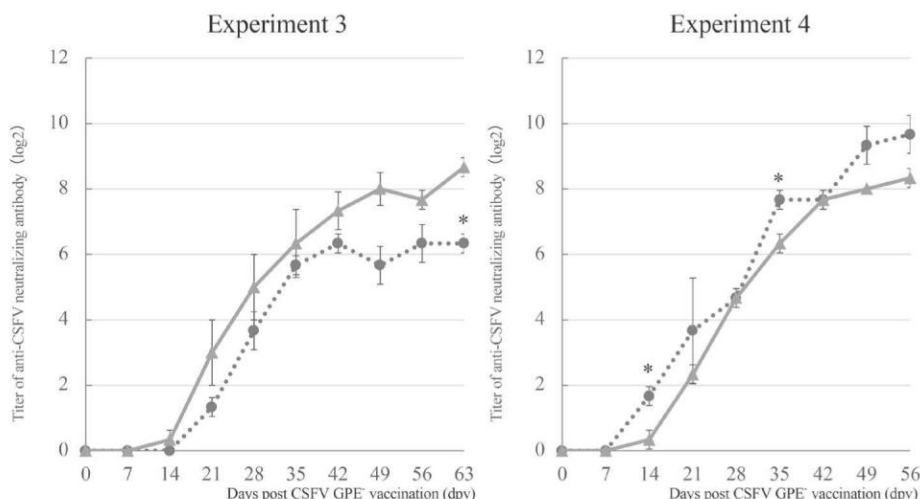


Fig. 2 Averages of neutralizing antibody titers against CSFV in each group in Experiment 3 and 4. The averages of neutralizing antibody titers against CSFV in all groups were up to 64 (2^6) at the end of experiments.

The dotted line represents the mean of the neutralizing antibody in Test group and the solid line represents the mean of Control group.

Error bars represent standard deviation of each group.

*: $p \leq 0.05$

Table 3 Antibody against PRRSV measured by ELISA kit in Experiment 3.

Antibody against PRRSV of all pigs in Test group turned positive by 11 days post PRRSV-1 MLV vaccination (4 dpv). And all pigs in Control group were negative through this experiment.

+ : S/P value ≥ 0.4 . Positive. - : S/P value < 0.4 . Negative.

Group	Pig #	Days post PRRSV-1 MLV vaccination															
		Days post CSFV GPE vaccination (dpv)															
		0	2	4	7	8	9	11	14	21	28	35	42	49	56	63	70
Test	#1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	#3	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Control	#1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	#2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	#3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Table 4 Antibody against PRRSV measured by ELISA kit in Experiment 4.

Antibody against PRRSV of all pigs in Test group turned positive by 11 days post PRRSV-1 MLV vaccination (3 dpv). And all pigs in Control group were negative through this experiment.

+ : S/P value ≥ 0.4 . Positive. - : S/P value < 0.4 . Negative.

Group	Pig #	Days post PRRSV-1 MLV vaccination															
		Days post CSFV GPE vaccination (dpv)															
		0	2	4	7	9	11	14	15	16	18	21	28	35	42	49	56
Test	#1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Control	#1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	#2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	#3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(2) PRRSV-1 ワクチンの GPE⁻ 生ワクチンへの影響の検討

国内で承認されている PRRSV-1 ワクチン 1 製剤を使用した。試験には試験群 (3 頭) 及び対照群 (3 頭) を設定し、試験群には PRRSV-1 生ワクチンを 3 週齢時に接種し、その後対照群を含めた全頭に GPE⁻ ワクチンを接種した。接種は各製剤の用法及び用量に従った。PRRSV-1 ワクチン及び GPE⁻ ワクチンの接種間隔は、試験 3 では 1 週間、試験 4 では 2 週間とした。PRRSV-1 ワクチン接種直前から 10 週間、(1) と同じスケジュールで採血を行い、CSFV 中和抗体価及び PRRSV ELISA 抗体の測定を行った。

試験 3 及び 4 の群毎の CSFV 中和抗体価の推移を Fig.2 に示した。CSFV 中和抗体価は、GPE⁻ ワクチン接種後 28 日目までに全頭が 2 倍以上、試験終了時には 64 倍以上まで上昇した。このことから、PRRSV-1 ワクチンの接種は GPE⁻ ワクチンによる免疫獲得に影響を及ぼさないことが確認された。しかし、試験 4 の試験群では対照群と同等の CSFV 中和抗体価の上昇が認められた一方、試験 3 の試験群では対照群と比較して CSFV 中和抗体価の上昇が遅れる傾向が認められたことから、接種間隔が 1 週間の場合、PRRSV-1 ワクチンを接種した豚における GPE⁻ ワクチンによる中和抗体産生が一時的に抑制される可能性があり、これは接種間隔を延長することで影響が軽減される可能性が示唆された。

PRRSV ELISA 抗体については、PRRSV-1 ワクチンを接種した両試験群の全頭が、PRRSV-1 ワクチン接種後 11 日目までに陽転したことから (Table.3, 4)、PRRSV-1 ワクチンと GPE⁻ ワクチンの接種間隔の違いによる陽転のタイミングに差は認められなかった。

これらのことから、PRRSV-1 ワクチンの接種は GPE⁻ ワクチンによる免疫獲得に影響を及ぼさないが、接種間隔が 1 週間の場合は CSFV 中和抗体価の上昇が遅れが生じる可能性があるため、留意が必要であり、この上昇の遅れは接種間隔を延長することで改善される可能性があると考えられた。また、GPE⁻ ワクチンは、PRRSV-1 ワクチンによる抗体応答に影響を及ぼさないと考えられた。

2. PCV ワクチンの GPE⁻ ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討

国内で承認された単味の PCV ワクチン 4 製剤を使用した。試験には試験群 1 ~ 4 の 4 群、対照群

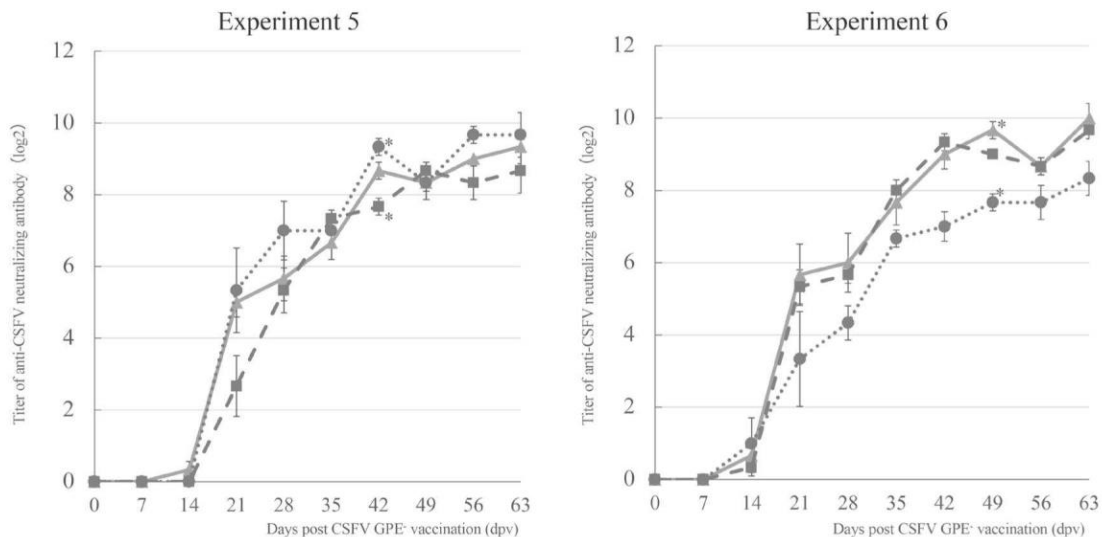


Fig. 3 Averages of neutralizing antibody titers against CSFV in each group in Experiment 5 and 6. The averages of neutralizing antibody titers against CSFV in all groups were up to 256 (2^8) at the end of experiments.

The dotted line represents the mean of the neutralizing antibody in Test group 1 (Experiment 5) and Test group 3 (Experiment 6), the dashed line represents the mean of Test group 2 (Experiment 5) and Test group 4 (Experiment 6) and the solid line represents the mean of Control group A-1 (Experiment 5) and Control group A-2 (Experiment 6).

Error bars represent standard deviation of each group.

*: $p \leq 0.05$

A-1 及び A-2 の 2 群及び対照群 B-1 ～ B-4 の 4 群を設定し、各群 3 頭ずつとした。3 週齢時に全ての試験群及び対照群 B に PCV ワクチンを接種し、1 週間後に全ての試験群及び対照群 A に GPE⁻ ワクチンを接種した。試験群 1 と対照群 B-1、試験群 2 と対照群 B-2、試験群 3 と対照群 B-3 及び試験群 4 と対照群 B-4 にはそれぞれ同じ PCV ワクチンを接種した。接種は各製剤の用法及び用量に従った。PCV ワクチン接種直前から 10 週間、経時的に採血を行い、CSFV 中和抗体価及び PCV2 ELISA 抗体価の測定を行った。採血のスケジュールは、PCV ワクチン接種日から 0, 2, 4, 7, 8, 9, 11, 14 日目まで採血後、7 日間隔で試験終了日まで採血を行った。なお、1 回に飼養できる頭数が限られていたため、試験群 1 及び 2、対照群 A-1、対照群 B-1 及び B-2 を試験 5、試験群 3 及び 4、対照群 A-2、対照群 B-3 及び B-4 を試験 6 として、それぞれ別の期間に実施した。

全ての試験群及び対照群 A について、群ごとの CSFV 中和抗体価の推移を Fig.3 に示した。いずれの PCV ワクチンを接種した試験群でも、対照群 A-1 及び A-2 と同じく、GPE⁻ ワクチン接種後 21 日目に全頭が 2 倍以上、試験終了時には全頭 128 倍以上まで上昇した。なお、CSFV 中和抗体価が全頭 128 倍以上の高値となった後の GPE⁻ ワクチン接種後 49 日目に、試験群 3 と対照群 A-2 の中和抗体価に有

Table 5 Antibody against PCV2 measured by ELISA kit in Experiment 5.

Antibody against PCV2 of all pigs in Test group 1 and Control group B-1 turned positive by 28 days post PCV vaccination (21 dpv).

Antibody against PCV2 of all pigs in Test group 2 and Control group B-2 turned positive by 35 days post PCV vaccination (28 dpv).

All pigs in Control group A-1 were negative at the start and end of the experiment (data not shown).

+ : S/P value \geq 0.5. Positive, - : S/P value < 0.5. Negative.

Group	Pig #	Days post PCV vaccination										
		0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70
		Days post CSFV GPE ⁻ vaccination (dpv)										
		-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63
Test group 1	#1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Control group B-1	#1	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Test group 2	#1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Control group B-2	#1	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

Table 6 Antibody against PCV2 measured by ELISA kit in Experiment 6

Antibody against PCV2 of all pigs in Test group 3 and Control group B-3 turned positive by 56 days post PCV vaccination (49 dpv).

Antibody against PCV2 of all pigs in Test group 4 and Control group B-4 turned positive by 28 days post PCV vaccination (21 dpv).

All pigs in Control group A-2 were negative at the start and end of the experiment (data not shown).

+ : S/P value \geq 0.5. Positive, - : S/P value < 0.5. Negative.

Group	Pig #	Days post PCV vaccination										
		0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70
		Days post CSFV GPE ⁻ vaccination (dpv)										
		-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63
Test group 3	#1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Control group B-3	#1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Test group 4	#1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Control group B-4	#1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	#3	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

意な差が認められたが、それ以降の時点では、差は認められなかった。また、全ての試験群及び対照群 B の全頭で PCV2 ELISA 抗体が陽転し、GPE⁻ ワクチン接種の有無で陽転のタイミングに差はなかった (Table 5, 6)。なお、全ての対照群 A の全頭で、試験開始時と終了時、PCV2 ELISA 抗体は陰性であった。

これらのことから、接種間隔が 1 週間の場合、PCV ワクチンの接種は GPE⁻ ワクチンによる免疫獲得に影響を及ぼさないと考えられた。また、GPE⁻ ワクチンの接種は PCV ワクチンによる抗体応答に影響を及ぼさないと考えられた。

3. まとめ

今回得られた試験結果から、PRRS ワクチン及び PCV ワクチンは GPE⁻ ワクチンによる免疫獲得に影響を及ぼさず、GPE⁻ ワクチンも PRRS ワクチン及び PCV ワクチンによる抗体応答に影響を及ぼさないと考えられた。

今回の検討において、PCV ワクチンによる GPE⁻ ワクチンへの影響を検討した試験 5 及び 6 では、試験終了時までに試験群 1 ~ 4 の全頭で CSFV 中和抗体価が 128 倍以上まで上昇した。また、PRRSV-2 ワクチン及び PRRSV-1 ワクチンによる影響を検討した試験 1 ~ 4 について、試験群のほとんどの個体は 128 倍以上まで上昇したが、32 倍 (PRRSV-2 ワクチンによる影響を検討した試験 2 の試験群 B の 2 個体) 及び 64 倍 (PRRSV-2 ワクチンによる影響を検討した試験 1 の試験群 B の 1 個体及び PRRSV-1 ワクチンによる影響を検討した試験 3 の試験群の 2 個体) の個体も確認された。現在流行している遺伝子型 2.1 型の豚熱ウイルス株を用いた攻撃試験において、GPE⁻ ワクチンを接種した豚は、CSFV 中和抗体価が 8 倍で発症防御したことが報告されていることから (Yamashita ら 2025)、32 倍及び 64 倍の中和抗体価は十分な中和抗体価であると考えられる。しかしながら、これらの抗体価の豚が、豚の肥育期間 (約 6 か月間) を通して十分な中和抗体価が維持できるのか、更には母豚となった場合に十分な移行抗体を子豚に付与できるのか懸念されることから、PRRSV ワクチンによる GPE⁻ ワクチンへの影響については、より長期間の試験 (肥育豚を想定した 6 か月間の試験や産子の移行抗体まで追跡可能な 12 か月間の試験等) による検討も必要と考えられた。

また、GPE⁻ ワクチンは、現在流行している遺伝子型 2.1 型の豚熱ウイルス株に対して、CSFV 中和抗体が産生される前の接種 3 日後には発病予防効果が得られ、5 日後には完全な防御効果が得られることが報告されている (Yamashita ら 2025)。今回の試験では、一般的に GPE⁻ ワクチンの有効性の評価に使用されている CSFV 中和抗体価を評価指標として設定したが、細胞性免疫も大きな役割を果たしていることから、今後、PRRSV ワクチンによる GPE⁻ ワクチンへの影響は、細胞性免疫についても検討が必要と考えられた。

PCV ワクチンについては、試験 6 において、GPE⁻ ワクチン接種後 49 日目に試験群 3 と対照群 A-2 の CSFV 中和抗体価に有意な差が認められた。GPE⁻ ワクチン接種後 49 日目には中和抗体価は全頭 128 倍以上の高値となっており、また、それ以降の時点では差が認められなかったことから、GPE⁻ ワクチンによる免疫獲得に影響を及ぼさないと考えた。しかし、試験群 3 の中和抗体価は試験期間を通じて、試験群 4 及び対照群 A-2 と比べて低く推移しており、今後その要因について検討が必要と考えられた。

4. 研究成果の公表

(1) 国内誌等発表

- ① 「豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) 生ワクチンの豚熱生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討」動物医薬品検査所 HP (https://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/pdf/kenkuyuu_20231020.pdf)
- ② 木田萌子、落合絢子、曳地七星、榑基、細田裕子、森崎一葉、一戸夏美、山崎雅人、長坂孝雄、大

出水幹男、山下麻依子、迫田義博、山本欣也「豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）生ワクチンの豚熱（CSF）生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討」ALL about SWINE 第 64 号 p31-36

（2）口頭発表

- ①木田萌子、落合絢子、曳地七星、榊基、細田裕子、森崎一葉、一戸夏美、山崎雅人、長坂孝雄、大出水幹男、山下麻依子、迫田義博、山本欣也「PRRS 生ワクチンの豚熱生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討」第 166 回日本獣医学会学術集会（2023 年 9 月）
- ②木田萌子、落合絢子、曳地七星、榊基、細田裕子、森崎一葉、一戸夏美、山崎雅人、長坂孝雄、大出水幹男、山下麻依子、迫田義博、山本欣也「PRRS 生ワクチンの豚熱生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討」第 64 回全国家畜保健衛生業績発表会（2023 年 9 月）
- ③木田萌子、落合絢子、曳地七星、榊基、細田裕子、森崎一葉、一戸夏美、山崎雅人、長坂孝雄、大出水幹男、山下麻依子、迫田義博、山本欣也「PRRS 生ワクチンの豚熱生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討」日本豚病臨床研究会緊急セミナー「迫田先生と考える令和の豚熱対策」（共同研究者である北海道大学迫田義博先生が本研究内容を紹介）（2023 年 10 月）
- ④木田萌子、落合絢子、一戸夏美、曳地七星、榊基、細田裕子、山崎雅人、長坂孝雄、大出水幹男、山下麻依子、迫田義博、山本欣也「PRRS 生ワクチンの豚熱生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討」第 167 回日本獣医学会学術集会（2024 年 9 月）
- ⑤木田萌子、一戸夏美、落合絢子、細田裕子、松本継海、山崎雅人、長坂孝雄、大出水幹男、山下麻依子、迫田義博、山本欣也「豚サーコウイルス感染症不活化ワクチンの豚熱生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討」第 168 回日本獣医学会学術集会（2025 年 9 月発表予定）
- ⑥一戸夏美、木田萌子、落合絢子、細田裕子、松本継海、山崎雅人、長坂孝雄、大出水幹男、山下麻依子、迫田義博、山本欣也「豚サーコウイルス感染症不活化ワクチン及び豚サーコウイルス 2 型感染の豚熱生ワクチンの有効性に及ぼす影響の検討」第 66 回全国家畜保健衛生業績発表会（2025 年 9 月発表予定）

引用文献

- Huang, Y., Pang, F.V., Lin, C., Tsai, Y., Chia, M., Deng, M., Chang, C. & Jeng, C. (2011) Porcine circovirus type 2 (PCV2) infection decreases the efficacy of an attenuated classical swine fever virus (CSFV) vaccine. *Veterinary Research* **42**:115.
- 香川光生 (2024) PRRS の感染が CSF ワクチンに及ぼす影響：慢性疾病対策は CSF 対策につながる。養豚界 59(10), 730
- Kuwata, K., Otsu, K., Inoha, S., Kimura, Y., Aoki, H. & Sakoda, Y. (2025) Negative impact of porcine circovirus type 2 infection on the efficacy of classical swine fever vaccine in a field farm. *Journal of Veterinary Medical Science* **87**(5):509-516.
- Meier, WA., Galeota, J., Osorio, FA., Husmann, RJ., Schnitzlein, WM. & Zuckermann, FA. (2003) Gradual development of the interferon-gamma response of swine to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection or vaccination. *Virology* **309**:18-31.
- Revilla-Fernández, S., Wallner, B., Truschner, K., Benczak, A., Brem, G., Schmoll, F., Mueller, M. & Steinborn, R. (2005) The use of endogenous and exogenous reference RNAs for qualitative and quantitative detection of PRRSV in porcine semen. *Journal of Virological Methodss.* **126**(1-2):21-30.
- 清水悠紀臣 (2013) 日本における豚コレラの撲滅, 動衛研研究報告第 119 号, 1-9.

下田智彦、入江拓也、戸塚麻喜、川島豪、市川隆久、迫田義博 (2024) 豚繁殖・呼吸障害症候群陰性の農場における豚熱ワクチン接種時の抗体応答に移行抗体が与える影響 日本獣医師会雑誌 77, e81-e88.

Suradhat, S., Kedsangsakonwut, S., Sada, W., Buranapraditikun, S., Wongsawang, S. & Thanawongnuwech, R. (2006) Negative impact of porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection on the efficacy of classical swine fever vaccine. *Vaccine* **24**, 2634-2642.

Tetsuo, M., Matsuno, K., Tamura, T., Fukuhara, T., Kim, T., Okamatsu, M., Tautz, N., Matsuura, Y. & Sakoda, Y. (2020) Development of a High-Throughput Serum Neutralization Test Using Recombinant Pestiviruses Possessing a Small Reporter Tag. *Pathogens* **9**(3), 188. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030188>

Wang, X., Mu, G., Dang, R. & Yang, Z. (2016) Up-regulation of IL-10 upon PRRSV vaccination impacts on the immune response against CSFV. *Veterinary Microbiology* **197**:68-71.

Yamashita, M., Iwamoto, S., Ochiai, M., Sudo, K., Nagasaka, T., Saito, A., Kozasa, T., Omatsu, T., Mizutani, T. & Yamamoto, K. (2025) Efficacy of GPE⁻ strain live attenuated vaccine and CP7_E2alf strain recombinant live vaccine (marker vaccine) against Japanese epidemic classical swine fever virus isolated in 2019 and DIVA discrimination ability of the marker vaccine. *Research in Veterinary Science* **182**, 105484.

[プロジェクト研究終了報告]

動物分野における細菌の全ゲノム解析を用いた分子疫学的研究

小澤真名緒、平岡ゆかり、原田咲、熊川実旺、細井悠太、赤間亮子、松田真理、
川西路子、嶋崎洋子、関口秀人、川野智、小島明美、岩本聖子

(令和7年9月8日受付、令和7年12月12日受理)

Molecular epidemiological studies using whole-genome analysis of bacteria isolated from animals

Manao OZAWA, Yukari HIRAOKA, Saki HARADA, Mio KUMAKAWA, Yuta HOSOI,
Ryoko AKAMA, Mari MATSUDA, Michiko KAWANISHI, Yoko SHIMAZAKI, Hideto
SEKIGUCHI, Motoshi KAWANO, Akemi KOJIMA, Shoko IWAMOTO

National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, 2-1-22

Kannondai, Tsukuba-shi, Ibaraki 306-8535, Japan

(Received: 8th Sep 2025, Accepted: 12 Dec 2025)

Abstract

The advent of next-generation sequencing (NGS) has facilitated the acquisition of large amounts of genetic data in microbial research. NGS can detect pathogens, eliminating the need for culture, and enables high-resolution genomic comparisons, making it useful for identifying the origins of pathogens. It is also a powerful tool for tracking changes in antimicrobial resistance and pathogenicity. In this study, we comprehensively identified genes conferring antimicrobial resistance and virulence in animal-derived, antimicrobial-resistant, and pathogenic bacteria through whole-genome analysis. Furthermore, we confirmed the genetic relationships of each isolate using phylogenetic-tree analysis based on core genome single-nucleotide polymorphisms. We also obtained complete genome sequences of the plasmids carried by the isolates through hybrid assembly. Based on the antimicrobial resistance genes and plasmid types identified, we inferred the mechanisms of the co-selection of antimicrobial resistance by plasmids and the origin of the plasmids. The findings of this study helped us determine the mechanisms of the emergence and transmission of antimicrobial-resistant and pathogenic bacteria.

要旨

次世代シーケンサー（NGS）の登場により、微生物研究では大量の遺伝子データが得られるようになった。NGSは培養不要で病原体を検出でき、ゲノム比較も高解像度で可能なため、病原体の由来の特定に有効であるとともに、耐性や病原性の変化を追跡する強力なツールとしても活用されている。本研究では、動物由来薬剤耐性菌及び病原細菌について、全ゲノム解析によって菌の保有する薬剤耐性遺伝子や病原遺伝子を網羅的に検出した。また、コアゲノム SNPs (cgSNPs) に基づく系統樹解析により、各株の遺伝的な関係を確認した。さらに、ハイブリッドアセンブルによって株が保有するプラスミドの完全長の塩基配列を取得し、保有する薬剤耐性遺伝子やプラスミド型から、プラスミドによる共選択機構やプラスミドの由来の推定を行った。これらの結果から、薬剤耐性菌、病原細菌の発生・伝播機序の推定を行うことができた。

緒言

近年、次世代シーケンサー（NGS）の登場により、得られる遺伝子データの量が急速に上昇している。多細胞生物と比較してゲノムサイズが小さく、比較的シンプルなデータ解析を行う微生物研究において、全ゲノムを対象とできる NGS は特に有用とされている。そのメリットとしては、病原体の検出は事前培養していないサンプルからも可能であり、ゲノム同士の比較も従来の方法と比較してより高解像度であり、ゲノム中の全ての塩基を追跡することが可能であることから、病原体の由来の特定に大きな力を発揮する。また、薬剤耐性、病原性の変化を追跡するための強力なツールでもある。

薬剤耐性菌の出現と伝播は世界的に重要な問題となっており、ワンヘルスの考えに基づく薬剤耐性菌対策が喫緊の課題となっている。ゲノム情報は高精度な遺伝情報であり、米国食品医薬品局（FDA）では 50 万株以上の食中毒菌（サルモネラ等）のデータベース（Genome Traker, <https://www.fda.gov/food/whole-genome-sequencing-wgs-program/genometraker-network>) を構築し、このゲノム情報を利用して有効な感染症対策の立案を進めている。また、国内においても、国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所の病原体ゲノム解析研究センターが中心となり、薬剤耐性菌ゲノム情報を収集し、それを統合ゲノムデータベース GenEpid-J に格納している (<https://gph.niid.go.jp/genepid-j/release>)。現在、4000 株以上の薬剤耐性菌株から染色体 DNA 配列と、8000 以上のプラスミドのドラフト配列を格納済みである。また、同研究所の薬剤耐性研究センターが構築している薬剤耐性菌バンク (<https://www.jarbb.jp>) においても、薬剤耐性菌のゲノム情報の収集が行われている。

動物や魚類由来の病原細菌についても、発生・伝播機序の解明や病原性及び抗原性等の解析にゲノム解析の技術が用いられてきている。豚丹毒菌の解析においては、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門のグループが、全ゲノム解析の結果に基づき、野外株と生ワクチン株を識別する PCR を開発し現場で用いられてきている状況であり (Shiraiwa ら 2015)、当所としてもワクチン株と野外株の性状等について検討していく必要がある。また、近年、海面養殖魚から分離された新しい血清型の *Lactococcus garvieae* について、血清型 I 型及び II 型のワクチンが効かないという報告があり (南ら 2023)、東京海洋大学のグループがこの新しい血清型の株の全ゲノム解析を進めているところである (Mahmoud ら 2023)。

以上のように、NGS を技術基盤としたゲノムデータベースを公衆衛生上の課題解決に活用する動きが加速する状況の中、家畜衛生分野については、当所プロジェクト研究として 2018 年度から 2020 年度まで実施した「次世代シーケンサーを用いた家畜衛生分野における細菌及びウイルスゲノム解析技術に関する研究」(五藤ら 2021) において、家畜由来の薬剤耐性菌や病原細菌について、基本的な解析技術を確認し、各種分子疫学的解析を行ってきた。しかし、NGS データについては、データの量が膨大であり、解析技術も多岐にわたるため、必ずしも得られたゲノムデータがすべて生かされているとは言えない状況にある。そのため、さらなる分子疫学的な解析を進めていくことが求められている。

目的

本プロジェクト研究の目的は、①家畜衛生分野における細菌の NGS を用いて取得したゲノム情報を蓄積し、②薬剤耐性遺伝子、病原遺伝子の検出、各種分子疫学的解析を行うことにより薬剤耐性菌、病原細菌の発生・伝播機序を推定し、③根拠に基づいたリスク管理措置策定のための基礎資料を提供することである。さらに、病原細菌については、病原性及びワクチンの有効性についての検討を行う。

研究成果

1. 薬剤耐性菌の解析

(1) 健康家畜由来大腸菌におけるコリスチン耐性遺伝子の解析

2020年及び2021年に分離されたコリスチン（CL）のMIC $2\mu\text{g/mL}$ 以上の健康家畜由来大腸菌（牛：3株、豚：10株、鶏1株）及びサルモネラ（鶏：154株）について、Mahazuら（2024）のmultiplex PCR法によりコリスチン（CL）耐性遺伝子（*mcr-1*～*mcr-10*）を検出した。その結果、大腸菌では、*mcr-1*が牛から1株、豚から10株、鶏から1株、*mcr-3*が豚から1株、*mcr-5*が牛由来から1株検出された。なお、豚由来の*mcr-3*は、*mcr-1*保有株から検出された（図1）。一方サルモネラからはいずれの*mcr*遺伝子も検出されなかった。これらの株のうち、CL耐性遺伝子保有株について、次世代シーケンサーによる全ゲノム解析を行った。Phylogroupはヒトにおいては常在菌の分類とされるB1型（7株）が最も多く、次いでA型が（5株）で多かった。一方、ヒトにおいて腸管外病原性株とされるB2型は1株のみであった。Sequence Type（ST）はすべての株で異なっていた。また、2021年に分離された*mcr-1*保有株6株の内5株は、プラスミドの型別を行うPlasmidFinder（<https://cge.food.dtu.dk/services/PlasmidFinder/>）により、IncI2プラスミドを保有することがわかった。

健康家畜由来株におけるコリスチン耐性遺伝子の保有割合が増加している傾向などは確認されなかったが、これまで病畜由来のサルモネラでは検出されていたものの、2020年に健康な家畜由来大腸菌から初めて*mcr-3*遺伝子が確認されたことから、今後、その遺伝子学的性状や検出動向も注視が必要である。

(2) 健康家畜由来大腸菌におけるコリスチン耐性遺伝子（*mcr-5*）保有プラスミドの解析

2010年から2015年に健康家畜（牛、豚、鶏）から分離された大腸菌のうち、*mcr-5*遺伝子を保有する26株についてハイブリッドアセンブルによって*mcr-5*が乗っている環状プラスミドの配列を取得し、そこに乗っている耐性遺伝子の検出及びInc型の決定を行った（表1）。プラスミドに乗っている耐性遺伝子の数は1から11とバリエーションがあったが、*mcr-5*のみが乗っているIncFIIのプラスミド

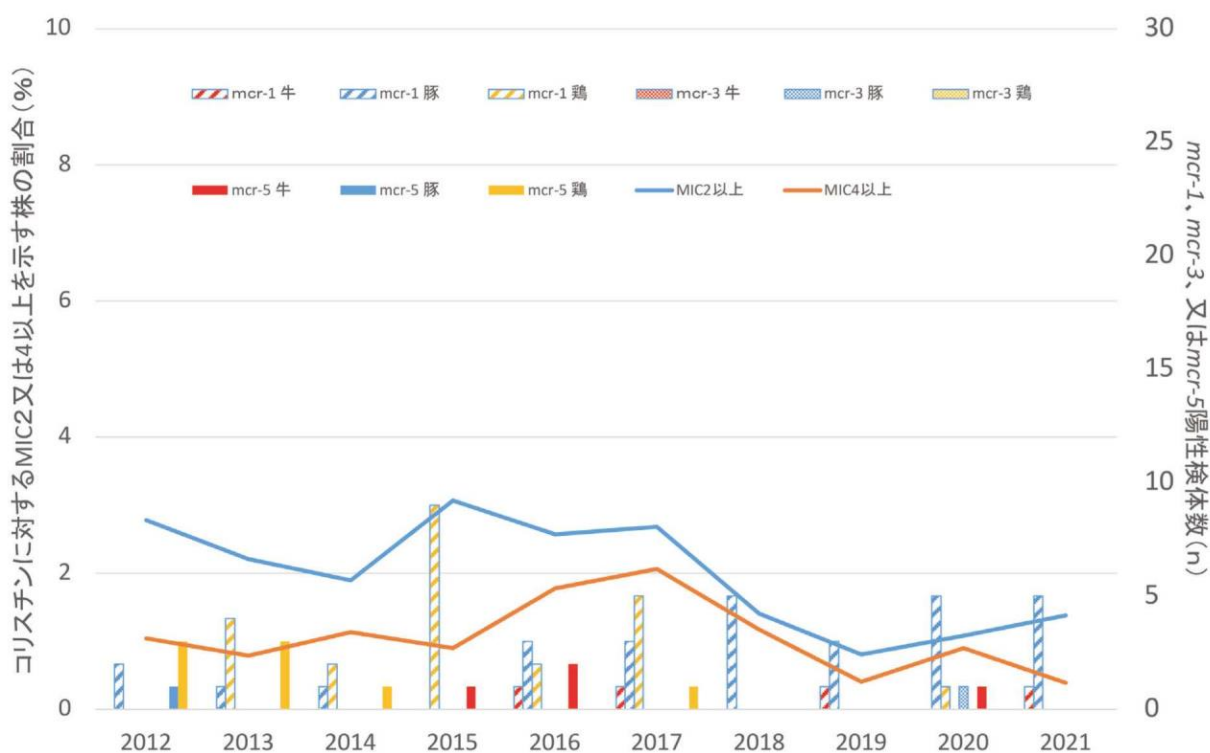


図1 と畜場及び食鳥処理場由来大腸菌
コリスチン耐性遺伝子（*mcr-1*～*mcr-5*）の検出

表1 *mcr-5* 保有プラスミド

Isolates	Source	Contig length	Resistance genes	Plasmid types	No. of resistance genes
23-Ec-B-230	Bovine	11623	<i>mcr-5.1</i>	ColRNAI_1	1
24-Ec-P-72	Porcine	45345	<i>mcr-5.1</i>	IncX1	1
27-Ec-B-117	Bovine	60037	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(pCoo)	1
23-Ec-B-2	Bovine	63337	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(pCoo)	1
25-Ec-B-35	Bovine	68021	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(pCoo)	1
23-Ec-B-246	Bovine	70101	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(29)	1
23-Ec-B-111	Bovine	70125	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(29)	1
26-Ec-B-165	Bovine	70554	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(29)	1
27-Ec-P-20	Porcine	74286	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(29)	1
22-Ec-B-66	Bovine	75139	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(29)	1
26-Ec-B-19	Bovine	77816	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(29)	1
23-Ec-B-216	Bovine	77825	<i>mcr-5.1</i>	IncFII(pHN7A8)	1
22-Ec-B-4	Bovine	100633	<i>mcr-5.1</i>	IncFIB(AP001918),IncFII(pHN7A8)	1
24-Ec-B-164	Bovine	21222	<i>mcr-5.1,mcr-5.1</i>	ND	2
22-Ec-P-33	Porcine	66256	<i>bla_{TEM-1B},mcr-5.1</i>	IncFII_1	2
24-Ec-B-164	Bovine	70418	<i>bla_{TEM-1B},mcr-5.1</i>	IncFII(pCoo)	2
24-Ec-B-162	Bovine	73079	<i>bla_{TEM-1B},mcr-5.1</i>	IncFII(pCoo)	2
23-Ec-C-40	Chicken	128849	<i>mcr-5.1,tet(A)</i>	IncFIB(AP001918)_1	2
27-Ec-P-94	Porcine	73426	<i>aph(3'')-Ib,aph(6)-Id,mcr-5.1,floR</i>	IncFII(pCoo)	4
27-Ec-P-95	Porcine	73432	<i>aph(3'')-Ib,aph(6)-Id,mcr-5.1,floR</i>	IncFII(pCoo)	4
24-Ec-C-191	Chicken	127138	<i>tet(A),mcr-5.1,qnrS1,sitABCD</i>	IncFIB(AP001918)	4
22-Ec-C-148	Chicken	127186	<i>tet(A),mcr-5.1,qnrS1,sitABCD</i>	IncFIB(AP001918)	4
23-Ec-C-90	Chicken	128475	<i>tet(A),mcr-5.1,qnrS1,sitABCD</i>	IncFIB(AP001918)	4
24-Ec-C-143	Chicken	130648	<i>aph(3'')-Ia,tet(A),mcr-5.1,sitABCD</i>	IncFIB(AP001918)	4
25-Ec-C-36	Chicken	129772	<i>tet(A),mcr5.1,qnrS1,sitABCD,,dfrA14</i>	IncFIB(AP001918)	5
24-Ec-P-72	Porcine	142733	<i>aadA1,aadA2,bla_{TEM-1B},tet(A),mcr-5.1,cmlA1,sul3,dfrA12</i>	IncFIB(AP001918)	8
26-Ec-B-209	Bovine	211953	<i>aph(3'')-Ia,aph(3'')-Ib,aph(6)-Id,bla_{TEM-1B},bla_{CTX-M-2},tet(B),mcr-5.1,catA1,sul2</i>	IncHI1B(R27)_1_R27	9
22-Ec-P-12	Porcine	155101	<i>aadA2,aph(3'')-Ib,aph(6)-Id,ant(3'')-Ia,bla_{TEM-1B},mcr-5.1,cmlA1,floR,sul3,dfrA1,dfrA12</i>	IncFII(pCoo)_1_pCoo,IncN1,IncX1_1	11

(60Kb ~ 77Kb) が牛由来株 9 株及び豚由来株 1 株から検出された (表 1 の灰色部分)。また、*mcr-5* 及び β -ラクタマーゼ遺伝子 (*bla_{TEM-1B}*) が乗った IncFII のプラスミド (66Kb ~ 73Kb) が牛由来株 2 株及び豚由来株 1 株から (表 1 のオレンジ色部分)、*mcr-5* の他にテトラサイクリン耐性遺伝子 (*tet(A)*)、フルオロキノロン耐性遺伝子 (*qnrS1*) 等が乗っているプラスミド (127Kb ~ 130Kb) が鶏由来株 5 株から (表 1 の緑色部分)、*mcr-5* の他にアミノグリコシド耐性遺伝子 (*aph(3'')-Ib*、*aph(6)-Id*) 及びフロルフェニコール耐性遺伝子 (*floR*) が乗っているプラスミド (73Kb) が豚由来株 2 株から (表 1 の黄色部分) 検出された。以上の結果より、種に特異的なプラスミドが広まっている可能性及び牛と豚で共通のプラスミドが広まっている可能性が示唆された。

(3) 豚由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の解析

2018 年から 2022 年にかけて、と畜場の豚から分離された家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (LA-MRSA) について、全ゲノム解析を実施した。遺伝子型は、ST398 が 65.9% (58/88 株)、ST5 が 27.3% (24/88 株) であり、ST398 が大勢を占めた。ST398 の *spa* 型は t034 が 82.8% (48/58 株)、SCC*mec* 型は Vc 型が 68.9% (40/58 株) と主であり、91.4% (53/58 株) の株は、亜鉛耐性遺伝子 (*czrC*) を保有していた。(図 2)。

LA-MRSA は、多くの系統の抗菌剤に対する耐性遺伝子を保有し、ST398 分離株は、全 58 株 (100%) が 1 つまたは 2 つのテトラサイクリン耐性遺伝子 (*tet(K)*、*tet(L)*、*tet(M)*) を有していたのに対し、ST5 分離株は 24 株中 14 株 (58.3%) のみがテトラサイクリン耐性遺伝子 (*tet(K)*、*tet(L)*) の 1 つを有しており、いずれも *tet(M)* を有していなかった (図 3 (A))。マクロライド耐性遺伝子に関しては、ST398 分離株の 25 株 (43.1%) が 1 つの耐性遺伝子 *erm(A)* または *erm(C)* を有していたのに対し、ST5 分離株では 17 株 (70.8%) が *erm(C)* を有していたが、いずれも *erm(A)* を有していなかった (図 3 (B))。

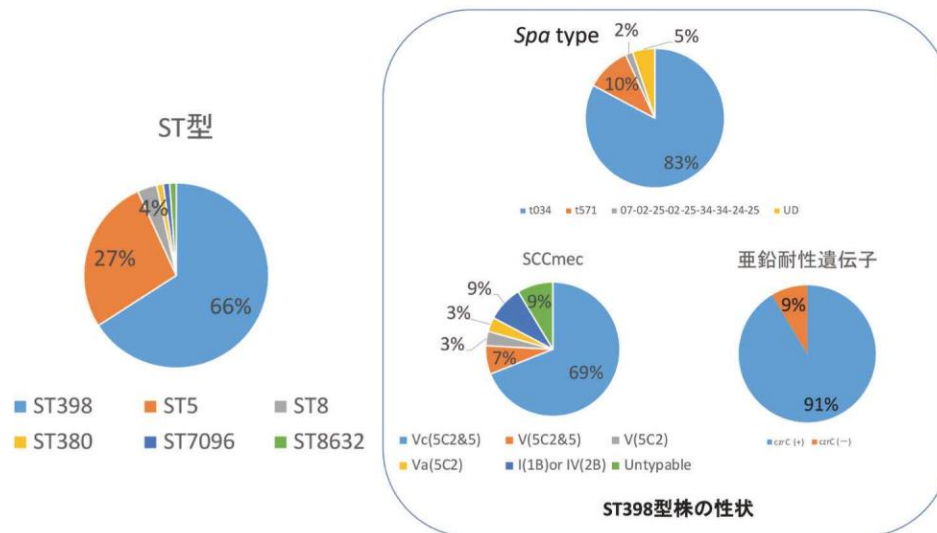


図 2 豚由来の MRSA の性状

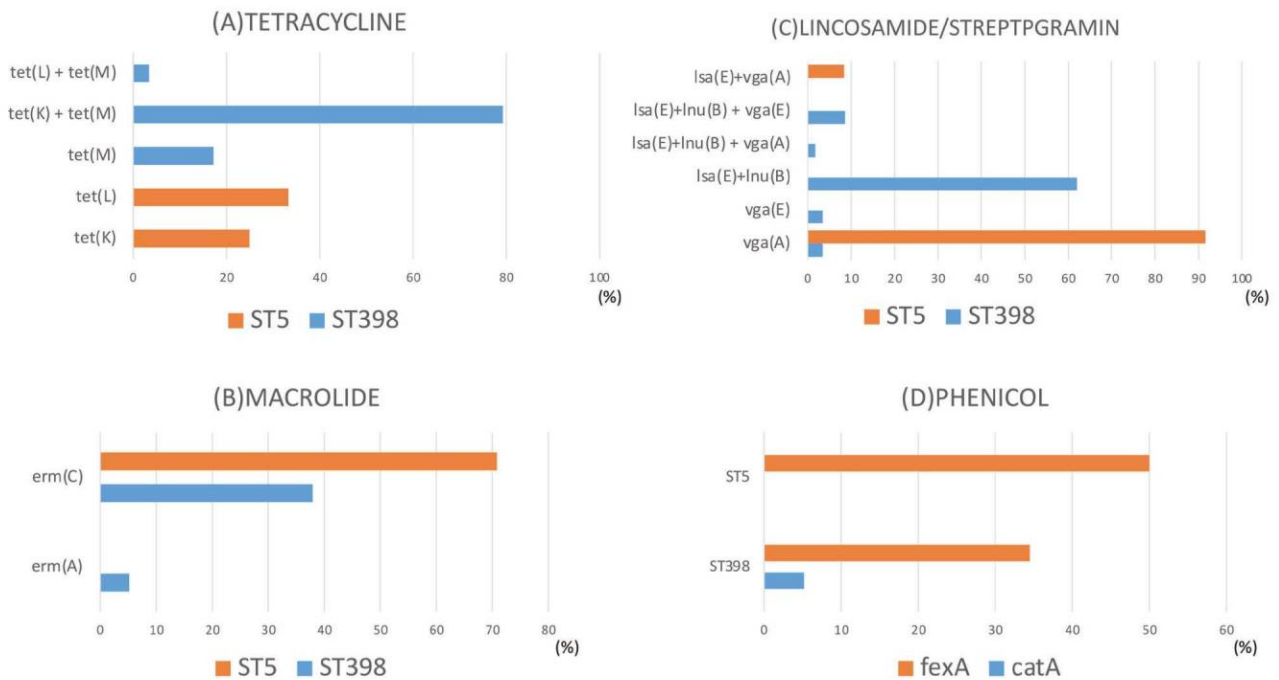


図 3 豚由来 MRSA が保有する薬剤耐性遺伝子 (ST398 VS ST5)

リンコサミド/ストレプトマイシン耐性遺伝子については、ST398 分離株の 62.1% が *Isa(E)+Inu(B)* を有し、ST5 分離株は *vga(A)* 遺伝子の 100% を保有し、2つの分離株 (8.3%) も *Isa(E)+vga(A)* 遺伝子を保有していた (図 3 (C))。

ST398 および ST5 は、それぞれ 20 株 (34.5%) および 12 株 (50%) の分離株において、フェニコール耐性遺伝子 *fexA* を有していた。*catA* 遺伝子は ST398 分離株のみで、ST5 分離株は保有していなかった。以上のように ST398 株と ST5 株では保有する耐性遺伝子に違いが認められた (図 3 (D))。また、先に述べたように ST398 分離株の 91.4% が亜鉛耐性遺伝子を保有していた (図 2) 結果と合わせると、多剤耐性および亜鉛耐性に関連する共選択圧が LA-MRSA の持続性に大きく寄与している可能性を示した。

cgSNPs 解析の結果、豚由来の ST398 株と ST5 株はヒト由来の MRSA とは異なるクラスターに分類

された (図4 及び5)。また両 ST の株は、免疫回避遺伝子 (*scn*、*sak*、*chp*) を欠いていた。以上のことから、豚由来 LA-MRSA がヒトに伝播し、現在の臨床現場で問題となる可能性は今のところ低いが、

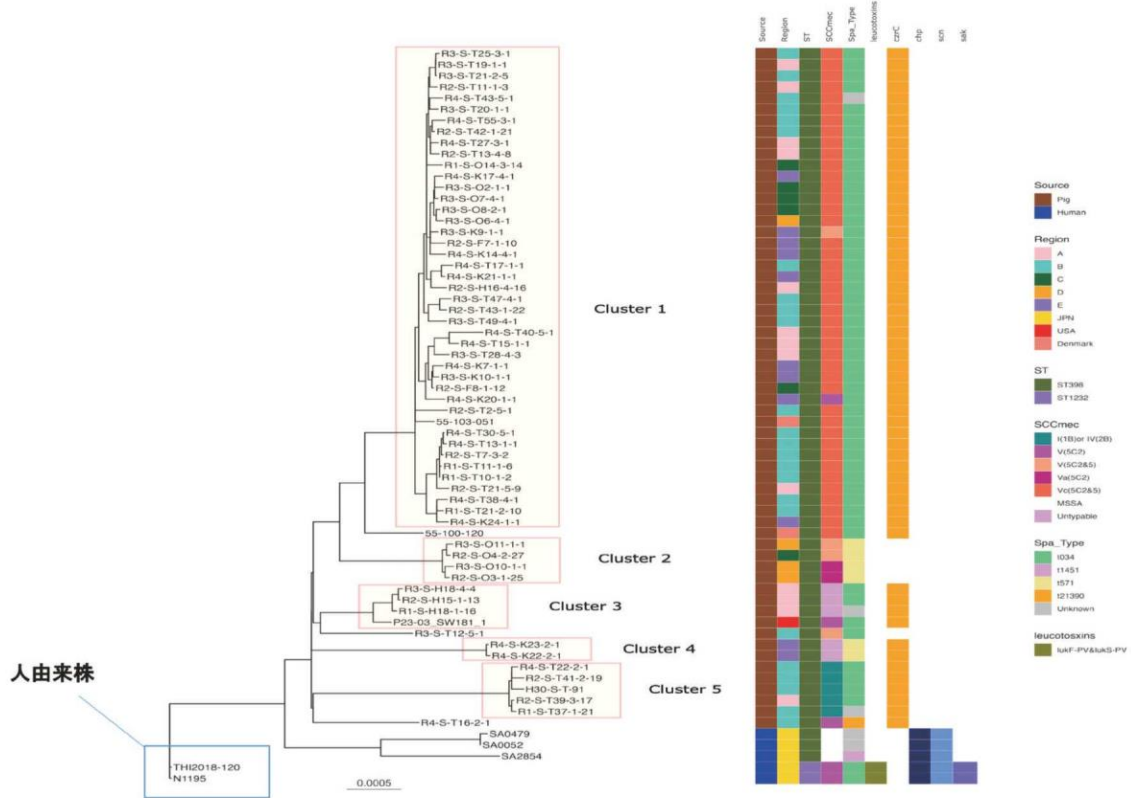


図4 cgSNPs解析_ST398

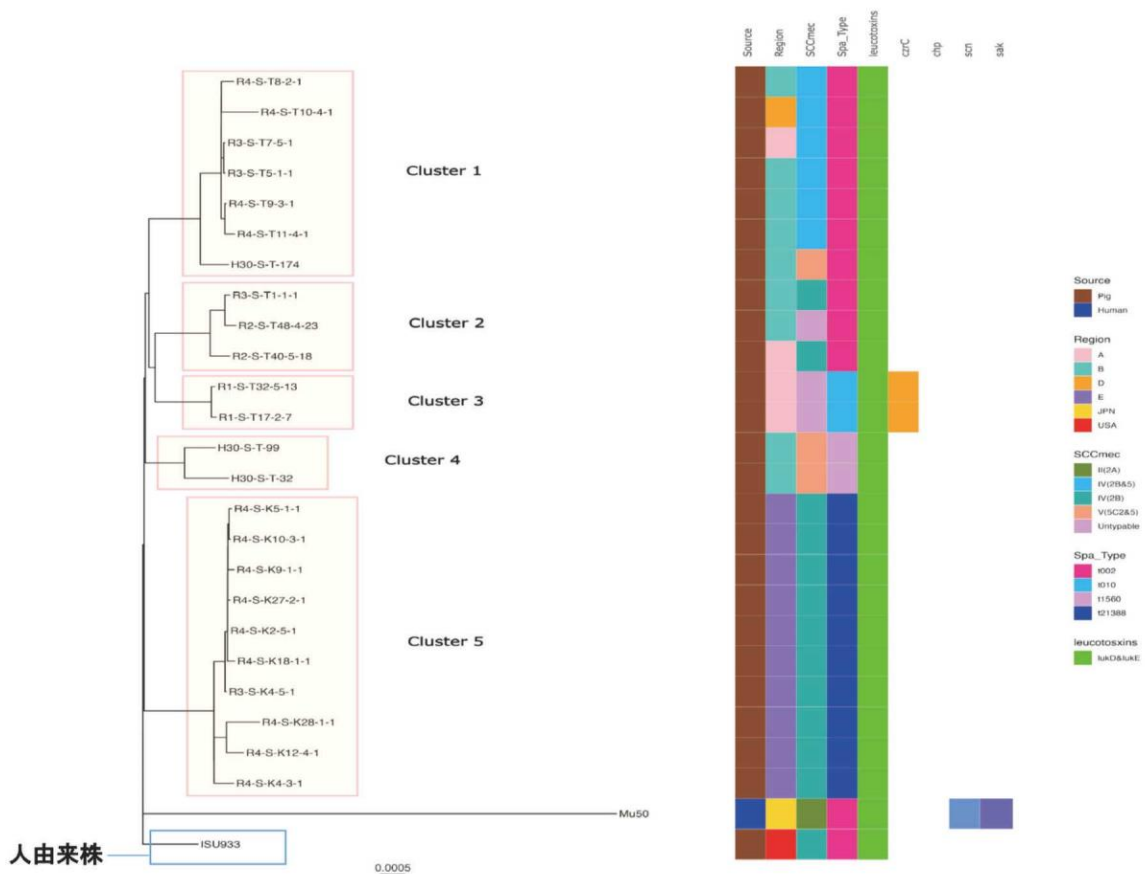


図5 cgSNPs解析_ST5

的に有意な関係が認められた (Makita ら 2016)、テトラサイクリン系の使用とクロラムフェニコール耐性選択及びβ-ラクタム系薬剤の使用とジヒドロストレプトマイシン耐性選択について注目したところ、この解析によりテトラサイクリン系耐性遺伝子とフェニコール系耐性遺伝子及びβ-ラクタム系耐性遺伝子とアミノグリコシド系耐性遺伝子が同じプラスミドに乗って同時に伝達されていたことが今回の解析で明らかになった。また、コリスチン耐性遺伝子がアミノグリコシド系耐性遺伝子と同じプラスミドに乗って同時に伝達されていた。これらの結果から、複数の耐性遺伝子が同一のプラスミドに乗って伝達され、共選択に関与していることが示唆された。抗菌剤の使用にあたっては、プラスミド等の可動性伝達因子について考慮し、同時に薬剤耐性遺伝子が伝達されている抗菌剤の組み合わせについては、共選択の可能性も考慮して慎重に抗菌剤を選択する必要があると考えられた。

(5) 病気の犬猫由来第3世代セファロスポリン耐性株の性状調査

2017年から開始された愛玩動物由来耐性菌モニタリングにより病気の犬猫由来大腸菌で第3世代セファロスポリン系抗菌剤耐性株 (CTX 耐性株) が家畜より高率に確認された。2021年以前に分離された株のゲノム解析により、CTX-M型遺伝子を保有していた犬由来24株、猫由来13株のうち、犬由来19株 (79.2%) 及び猫由来12株 (92.3%) でプラスミドからCTX-M型遺伝子が確認された。また、ゲノム解析を行った株全体において、ST型-血清型-系統発生群ではST131-O25:H4-B2が最も多く、CTX-M型遺伝子では *bla*_{CTX-M-27} が最も多く認められた。

CTX-M型遺伝子保有プラスミドを詳細に解析した結果 *bla*_{CTX-M-27} は、薬剤耐性遺伝子 *aadA5*、*aph(6)-Id*、*aph(3'')-Ib*、*sul*、*sul2*、*tet(A)*、*dfrA17*、*mph(A)* を保有する IncF 型プラスミドと、その他の薬剤耐性遺伝子を全く保有しない IncF 型プラスミドの2つのタイプのプラスミド上にあることが確認された。*bla*_{CTX-M-15} は、CTX-M27型と同様、薬剤耐性遺伝子 *aadA5*、*aph(6)-Id*、*aph(3'')-Ib*、*sul*、*sul2*、*tet(A)*、*dfrA17*、*mph(A)* を保有する IncF 型プラスミドの他、様々な薬剤耐性遺伝子保有のパターンを示す IncF 型、IncI 型プラスミドに、*bla*_{CTX-M-14} は、その他の薬剤耐性遺伝子を全く保有しない IncB/O/K/Z、IncI1、又は IncF 型プラスミド上にあることが確認された (表3)。

愛玩動物で多く確認された *bla*_{CTX-M-27} を保有する IncF プラスミドは、海外ではヒト医療分野からも検出されていることから愛玩動物分野における抗菌剤の慎重使用の徹底の他、基本的な衛生管理が重要と考えられた。

表3 病気の犬猫由来 CTX-M 型遺伝子保有プラスミドの性状

β-lactamase	number of plasmids	plasmid type	Resistance genes and antimicrobial agent classes							
			Aminoglycoside			Quinolone	Sulfonamide	Tetracycline	Trimethoprim	Macrolide
<i>bla</i> _{CTX-M-27}	8	IncF	<i>aadA5</i>	<i>aph(6)-Id</i>	<i>aph(3'')-Ib</i>	<i>sul1</i>	<i>sul2</i>	<i>tet(A)</i>	<i>dfrA17</i>	<i>mph(A)</i>
<i>bla</i> _{CTX-M-27}	4	IncF								
<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1	IncF	<i>aadA5</i>	<i>aph(6)-Id</i>	<i>aph(3'')-Ib</i>	<i>sul1</i>	<i>sul2</i>	<i>tet(A)</i>	<i>dfrA17</i>	<i>mph(A)</i>
<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1	IncF						<i>tet(A)</i>		
<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1	IncI								
<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1	IncF	<i>aac(3)-IIa</i>			<i>qnrB4</i>	<i>sul1</i>		<i>dfrA17</i>	
<i>bla</i> _{CTX-M-14}	7	IncB/O/K/Z, IncI1, IncF								

2. 動物由来病原細菌の解析

(1) *Actinobacillus pleuropneumoniae* 野外分離株の解析

2018年及び2021年に病気の豚から分離された59株を用いた。これらの株について全ゲノムシーケンスによってドラフトゲノム配列を取得し、毒素遺伝子と薬剤耐性遺伝子の検出を行った。さらに、cgSNPsに基づく系統樹の作成によって株間の遺伝的関係を調査した。その結果、血清型2（71.2%）が最も多く、これまでの報告と同様であったが（Moriokaら2008）、血清型6（13.6%）及び血清型15（6.8%）が増加し、血清型1（1.7%）及び血清型5（3.4%）は減少していた。分離株数の変化は、日本では、血清型1・2・5型を対象としたワクチンが主に使用されており、ワクチン接種が野外株の流行に影響を与えた可能性を示唆した。Apx毒素遺伝子の保有は、既報と同様であった（Freyら1993）。系統樹では、株は血清型ごとにクラスターに分かれていた（図7）。血清型2では2つのクラスターが形成され、各クラスター内で同じ地域内で近縁な株が分布していた（図8）。耐性遺伝子は、テトラサイクリン耐性が最も多く（32.2%）、次いでサルファ剤耐性（15.3%）、アミノグリコシド耐性（11.9%）であった。62.5%の株は、第一次選択薬のフロルフェニコール耐性遺伝子をはじめいずれの耐性遺伝子も保有していなかった。以上のように、全ゲノム解析結果から、毒素遺伝子と薬剤耐性遺伝子を網羅的に検出し、株間の遺伝的な関連性を把握することができた。既存のワクチンの製造用株と遺伝的性状が異なる株が広まっている可能性はあるが、薬剤感受性試験により治療効果のある薬剤を選択することが可能であると考えられた。

(2) *Lactococcus garvieae* 野外分離株の解析

2021年に病気のブリから分離された*L. garvieae*40株を用いた。全ゲノム解析により、病原性遺伝子と抗菌剤耐性遺伝子の存在、及び分離株間の遺伝的関係を調べた。その結果、血清型II（現在は*Lactococcus formosensis*）が（82.5%）が最も多く、次いで血清型I（17.5%）が多かった。新しい血清型とされている血清型IIIは認められなかった。血清型Iと血清型IIが持つ病原性遺伝子のパターンには

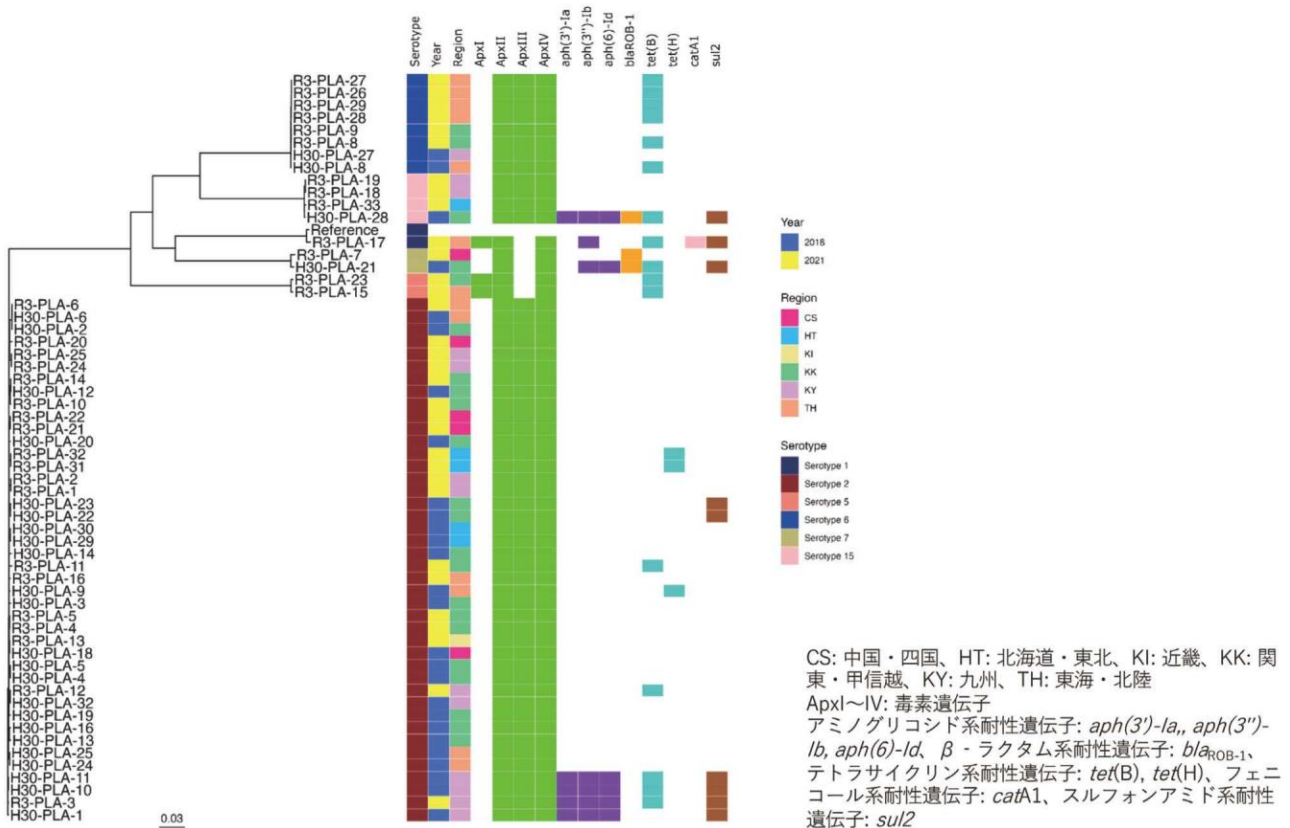


図7 *A. pleuropneumoniae* の各種性状

違いがあった。リンコマイシンに対する耐性が最も多く(85.0%)、次いでエリスロマイシン耐性(12.5%)であった。以前の調査と比較して、テトラサイクリンとエリスロマイシンの耐性率は減少し、リンコマ

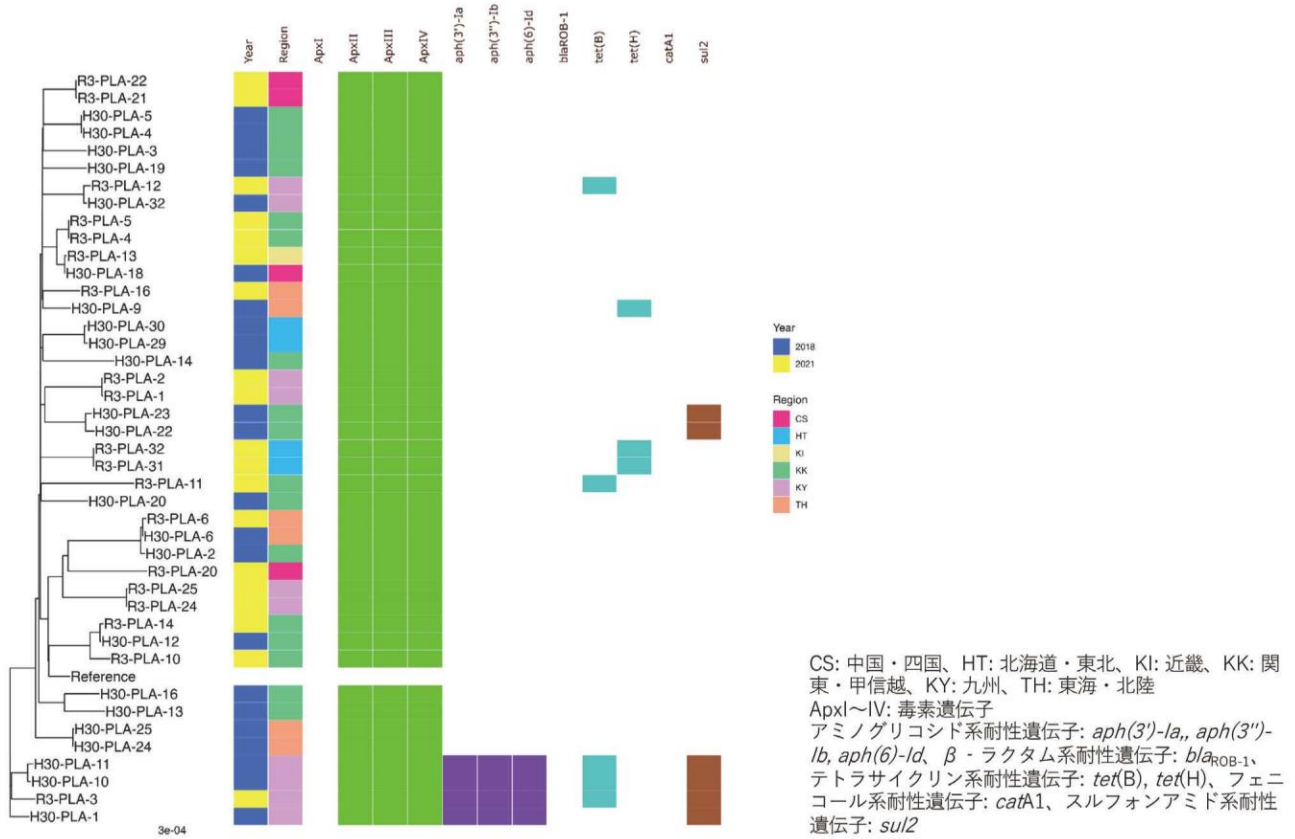


図8 *A. pleuropneumoniae* (血清型2) の各種性状

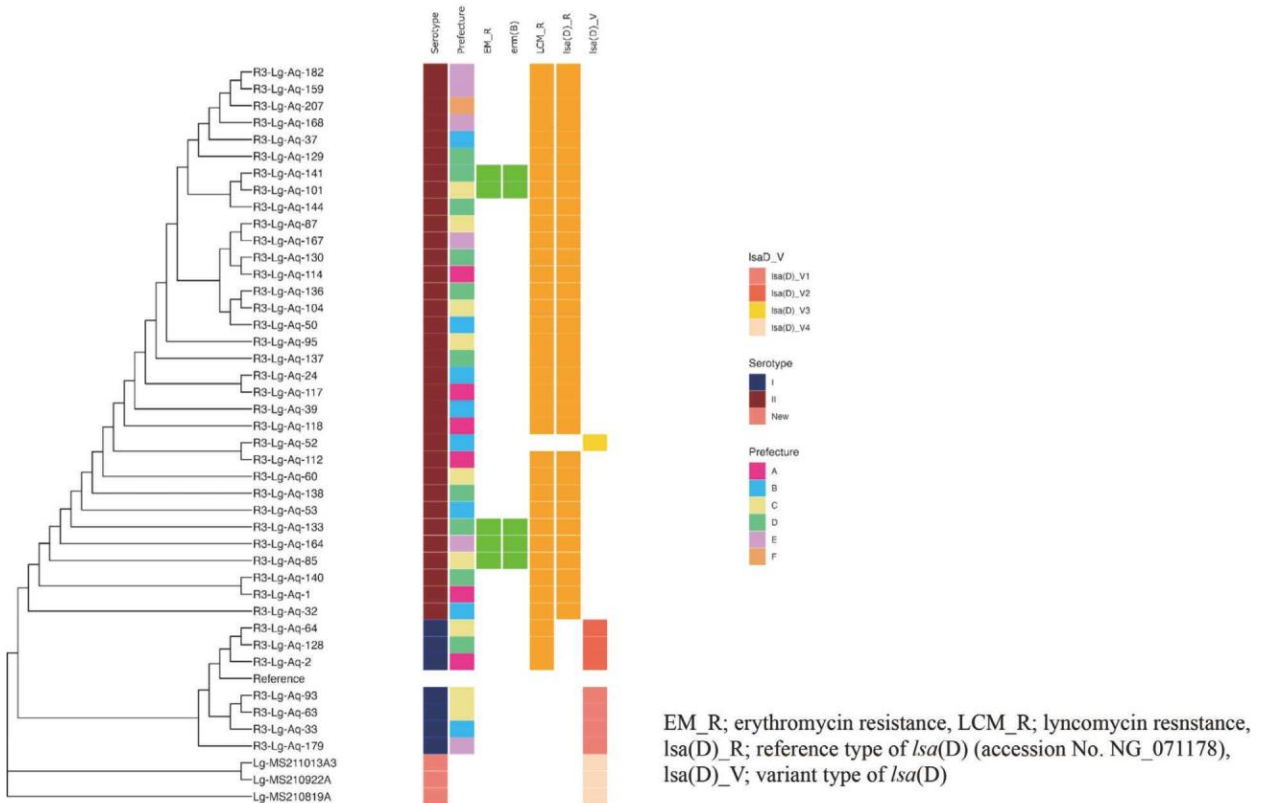


図9 *L. garvieae* の各種性状

イシンの耐性率は増加していた。すべてのエリスロマイシン耐性分離株は *erm*(B) を保有していた。cgSNPs に基づく系統樹は、分離株が血清型ごとにクラスター化されていることを示した (図9)。クラスター内では、同じ県内で関連する分離株が見つかった。血清型 II の株のみの系統樹では、エリスロマイシン耐性で *erm*(B) を保有する株が一つのクラスターにまとまっていた (図10)。 *erm*(B) 遺伝子はプラスミド上に乗っていた。以前に報告されている、血清型 I の株が持っているプラスミド (pKL0018) と血清型 II の株が持っているプラスミド (pkh2101) の配列と、今回解析した血清型 II の株が持っているプラスミド (pLg85 及び pLg133) の配列を比較した結果、血清型 II の株が持っているプラスミドの配列はほぼ一致したが (カバー率 98%、一致率 100%)、血清型 I の株が持っているプラスミドとは異なっていた (図11)。また、血清型 I の株が持っているプラスミドにはエリスロマイシン耐性遺伝子と

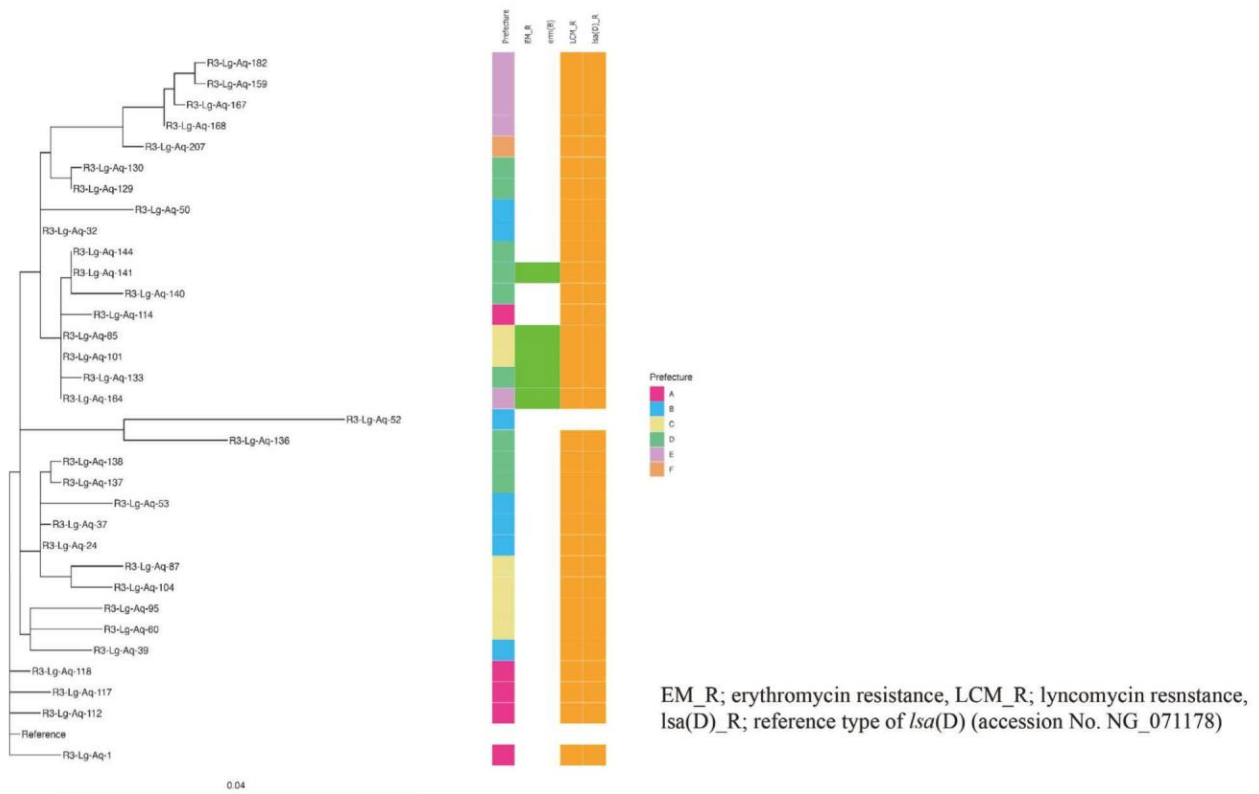


図10 *L. garvieae* (血清型 II) の各種性状

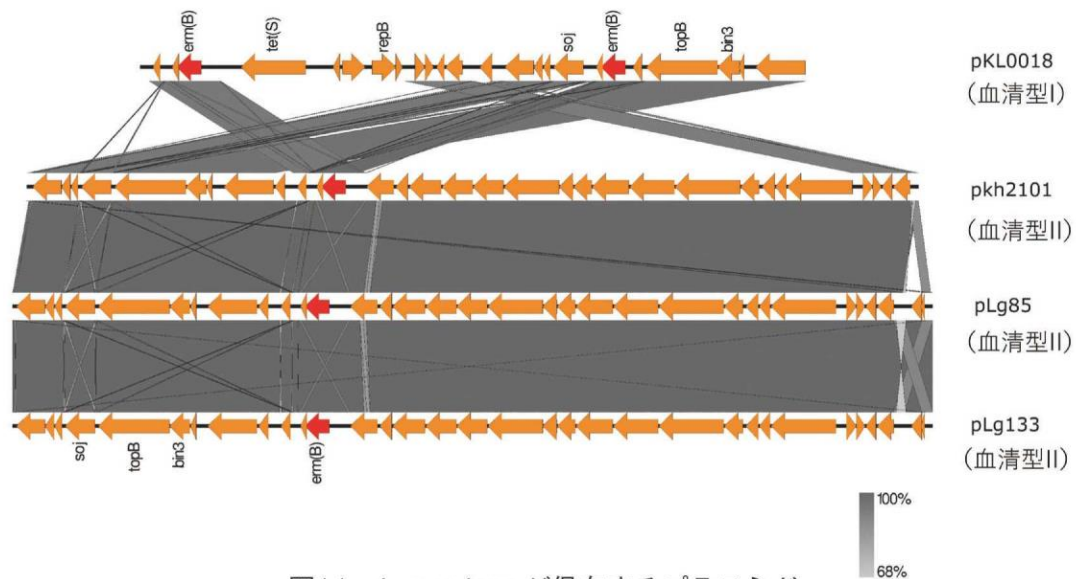


図11 *L. garvieae* が保有するプラスミド

表 4 SNP 等の変異

	SNP	Insertion	Deletion	Complex	Total		SNP	Insertion	Deletion	Complex	Total
29-PLE-1	0	0	0	0	0	28-PLE-25	7	0	0	0	7
28-PLE-8	1	0	0	0	1	28-PLE-11	7	0	2	0	9
28-PLE-21	1	0	1	0	2	H26-SU-E-53	7	0	2	0	9
29-PLE-12	1	0	1	0	2	29-PLE-11	7	1	2	0	10
28-PLE-6	2	0	2	0	4	H26-SU-E-48	7	0	3	0	10
28-PLE-16	2	0	2	0	4	H26-SU-E-54	8	0	0	0	8
29-PLE-6	3	0	0	0	3	26-PLE-15	8	0	1	0	9
H26-SU-E-10	3	0	0	0	3	26-PLE-17	8	0	1	0	9
H26-SU-E-72	3	0	2	0	5	26-PLE-12	8	2	2	1	13
28-PLE-13	3	1	1	0	5	H26-SU-E-46	9	1	0	0	10
H26-SU-E-37	4	0	0	0	4	H26-SU-E-79	9	1	0	0	10
28-PLE-18	4	0	1	0	5	H26-SU-E-45	9	0	1	2	12
H26-SU-E-66	4	1	0	0	5	H26-SU-E-41	10	0	2	1	13
H26-SU-E-69	4	0	1	0	5	H26-SU-E-49	11	1	1	0	13
H26-SU-E-57	4	0	1	2	7	H26-SU-E-4	11	1	2	0	14
28-PLE-12	5	0	0	0	5	H26-SU-E-43	12	1	2	0	15
29-PLE-5	5	0	1	0	6	H26-SU-E-16	13	0	2	1	16
H26-SU-E-35	5	0	1	0	6	28-PLE-10	14	0	1	0	15
H26-SU-E-12	5	2	0	0	7	H26-SU-E-33	14	0	1	0	15
H26-SU-E-61	5	0	2	0	7	H26-SU-E-42	14	0	2	2	18
H26-SU-E-44	6	0	0	0	6	H26-SU-E-52	15	0	0	0	15
28-PLE-2	6	1	0	0	7	H26-SU-E-34	16	0	0	0	16
28-PLE-19	6	0	1	0	7	H26-SU-E-58	19	1	3	0	23
H26-SU-E-39	6	0	1	0	7	H26-SU-E-9	22	0	1	0	23
28-PLE-20	6	1	1	0	8	H26-SU-E-32	22	0	1	0	23
H26-SU-E-60	6	0	4	0	10						

クラスター 1 (小金井株と異なるクラスター)

ないという報告 (Ohno ら 2023) 及び 30 代継代して SNP が 3 か所しか生じなかったことから、クラスター 1 の株については、小金井株から派生した可能性は否定できないものの、生ワクチンの接種とは直接関係なく、環境中等で継代された株が豚に感染して発症した症例から分離されたものと考えられた。

3. 蓄積した全ゲノムデータからの解析

mcr 保有大腸菌、食鳥処理場由来サルモネラ、と畜場及び食鳥処理場由来カンピロバクター、豚由来 MRSA、犬猫由来 ESBL 産生大腸菌等について、第二世代シーケンサーによってドラフトゲノム配列を取得し、ゲノムデータベース (Japanese Veterinary Epidemiology and Genomics, JVEG) にデータを入力した。2020 年以降のトータルの解析数は、染色体または全 DNA が約 2100 サンプル、プラスミドが約 300 サンプルとなった。

解析を行った食鳥処理場由来大腸菌 453 株について解析結果を集計したところ、大腸菌の Phylogroup はヒトにおいては常在菌の分類とされる B1 型 (37%) が最も多く、次いで A が (30.5%) が多かった (図 13)。一方、ヒトにおいて腸管外病原性株とされる B2 (1.9%) および D (6.6%) の割合は小さかった。ST は Unknown を含め 131 種類に分かれ、ST10 が一番多く (7.1%)、次いで ST117 (6.4%) であった。また、血清群は O 型では 95 種類に分かれて O8 が一番多く (4.4%)、次いで O88 (4.0%) であった。系統解析では、腸管外病原性株の割合は少なかった。ST 及び血清型からは、大腸菌は多岐にわたるものであった。

薬剤耐性遺伝子については、薬剤排出ポンプに関与する遺伝子である *mdf(A)* (63.1%)、アミノグリコシド耐性遺伝子である *aph(6)-Id* (38.9%)、次いで *aph(3'')-Ib* (38.0%)、サルファ剤耐性遺伝子である *sul2* (32.5%)、テトラサイクリン系耐性遺伝子である *tet(A)* (35.8%)、*tet(B)* (13.7%) の保有率が高かった。

また、ヒト医療上重要な薬剤である第 3 世代セファロスポリンに関する耐性遺伝子は *bla_{CMY-2}* が 5 株、*bla_{CTX-M-14}* が 4 株、*bla_{CTX-M-55}* が 2 株、*bla_{CTX-M-2}* が 2 株、*bla_{CTX-M-1}* が 1 株、*bla_{CTX-M-15}* が 1 株のみ確認された。*bla_{CMY-2}* 保有株の内 4 株、*bla_{CTX-M}* 保有株の内 8 株は、アミノグリコシド耐性遺伝子を保有していた。鶏には、これまで第 3 世代セファロスポリン製剤は承認されたことはないものの、以前は、孵卵

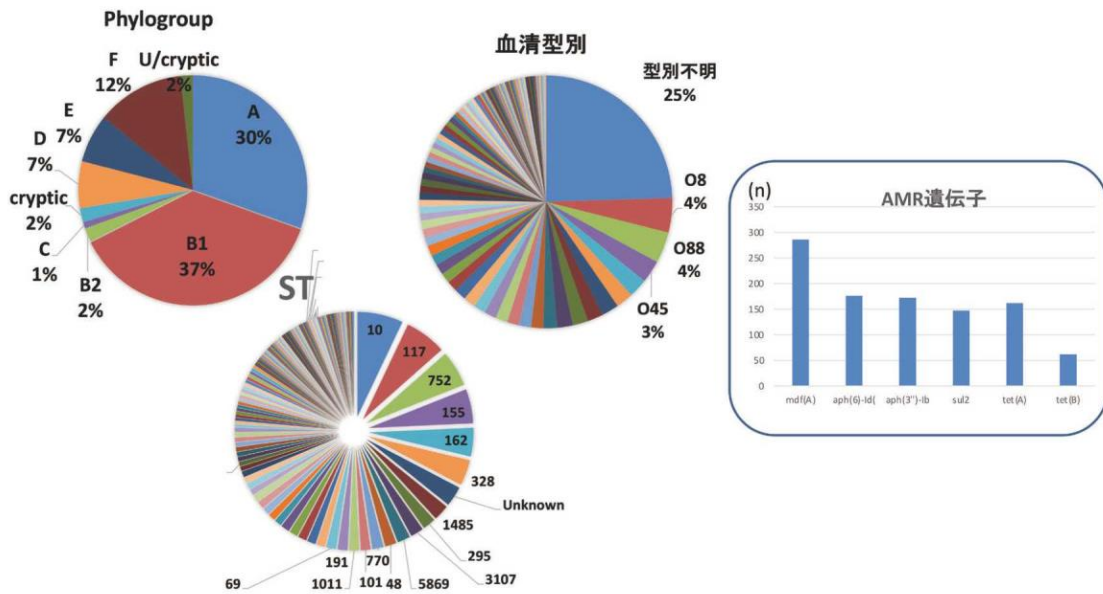


図13 健康な鶏由来大腸菌の性状

場において、ワクチンの卵内接種時に第3世代セファロスポリンを混合して接種する適応外使用が実施されていた。しかし、2012年に農林水産省から生産者団体に、耐性率の上昇の状況を示した上でその使用中止を指導し、生産者団体から自主規制の通知がされたことにより、第3世代セファロスポリンの使用は中止された。現在、アミノグリコシド系のカナマイシンやストレプトマイシンが、第3世代セファロスポリンの代わりにワクチンに混合接種されているという情報もあり、それらの適応外使用により、第3世代セファロスポリン耐性遺伝子が共選択されている可能性も考えられた。

また、近年食用動物からヒト医療上非常に重要な抗菌剤であるチゲサイクリンのプラスミド性耐性遺伝子 (*tet(X)*) を保有している大腸菌が分離されているという報告があることから (Heら 2019)、JVEG のデータを確認したところ、*tet(X)* を保有している株は認められなかった。

以上のように、蓄積したデータにより、対象とする耐性遺伝子の有無を迅速に検出し、野外株における耐性遺伝子保有状況を把握することができた。

4. まとめ

本研究では、動物由来の薬剤耐性菌および病原細菌について、NGS を用いてゲノム情報を取得・蓄積した。これらの情報を活用することにより、各菌が保有する薬剤耐性遺伝子や病原遺伝子を網羅的に検出し、野外株におけるそれらの遺伝子の分布状況を把握することができた。また、分子疫学的解析を通じて、薬剤耐性菌および病原細菌の発生および伝播の機序を推定することが可能となった。これらの知見は、リスク管理措置を策定するための基礎的資料として活用されると考えられる。一方で、ワクチンの有効性に関する解析には至らず、今後の課題として残された。

5. 学術雑誌への投稿

(1) 国際誌等発表

① Ozawa, M., Furuya, Y., Akama, R., Harada, S., Matsuda, M., Abo, H., Yoshida, E., Furuno, M., Fukuhara, H., Kasuya, K., Shimazaki, Y. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from pigs in Japan. *Veterinary Microbiology* 273 (2022): 109523.

② Ozawa, M., Shirakawa, T., Moriya, K., Furuya, Y., Kawanishi, M., Makita, K., Sekiguchi, H. Role of

Plasmids in Co-Selection of Antimicrobial Resistances Among *Escherichia coli* Isolated from Pigs. *Foodborne Pathogens and Disease*, 20(2023), 435-441.

③ Ozawa, M., Kawano, M., Abo, H., Issiki, Y., Kumakawa, M., Kawanishi, M., Kojima, A., Iwamoto, S. Characterization of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pigs in Japan using whole genome sequencing. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 102(2023), 102062.

④ Kawanishi, M., Matsuda, M., Abo, H., Ozawa, M., Hosoi, Y., Hiraoka, Y., Harada, S., Kumakawa, M., Sekiguchi, H. Prevalence and Genetic Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Pigs in Japan. *Antibiotics*, 13(2024), 155.

⑤ Hiraoka (Furuya), Y., Abo, H., Matsuda, M., Harada, S., Kumakawa, M., Shirakawa, T., Ozawa, M., Kawanishi, Sekiguchi, H., Shimazaki, Y. Third-generation Cephalosporin-resistant *Escherichia coli* Strains Isolated from Diseased Dogs and Cats: Report from Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. *Veterinary Microbiology*, 298(2024), 110220.

(2) 口頭発表

①小澤真名緒、原田咲、阿保均、古谷ゆかり、赤間亮子、白川崇大、松田真理、川西路子、嶋崎洋子。健康家畜由来大腸菌におけるコリスチン耐性遺伝子の保有状況について。第164回日本獣医学会学術集会。2021年。

②小澤真名緒、白川崇大、森谷このみ、古谷ゆかり、松田真理、川西路子、蒔田浩平、関口秀人。豚由来大腸菌での共選択機構におけるプラスミドの関与。第165回日本獣医学会学術集会。2022年。

③小澤真名緒、一色ゆかり、川野智、小島明美、岩本聖子。日本の豚から分離された *Actinobacillus pleuropneumoniae* の次世代シーケンサーを用いた性状解析。第166回日本獣医学会学術集会。2023年。

④川西路子、松田真理、小澤真名緒、阿保均、森谷このみ、平岡ゆかり、原田咲、熊川実旺、首藤江梨奈、宮澤一枝、関口秀人。国内の豚由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の分離状況と遺伝子性状解析。第166回日本獣医学会学術集会。2023年。

引用文献

Frey, J., Bosse, J.T., Chang, Y.-F., Cullen, J.M., Fenwick, B., Gerlach, G.F., Gygi, D., Haesebrouck, F., Inzana, T.J., Jansen, R., Kamp, E.M., Macdonald, J., MacInnes, J.I., Mittal, K.R., Nicolet, J., Rycroft, A.N., Segers, R.P.A.M., Smits, M.A., Stenbaek, E., Struck, D.K., van den Bosch, J.F., Willson, P.J. & Young, R., 1993. *Actinobacillus pleuropneumoniae* RTX-toxins: uniform designation of haemolysins, cytolysins, pleurotoxin and their genes. *Microbiology* 139, 1723-1728.

五藤秀男, 赤間亮子, 一色ゆかり, 小澤真名緒, 落合絢子, 川西路子, 木島まゆみ, 齋藤明人, 嶋崎洋子, 白川崇大, 須藤加澄, 松田真理, 松本幸子, 光田智裕, 永井英貴, 成嶋理恵, 原田咲, 古谷ゆかり, 山下麻依子, 2021. 次世代シーケンサーを用いた家畜衛生分野における細菌及びウイルスのゲノム解析技術に関する研究。動物医薬品検査所年報 58, 108-119.

He, T., Wang, R., Liu, D., Walsh, T.R., Zhang, R., Lv, Y., Ke, Y., Ji, Q., Wei, R. & Liu, Z., 2019. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans. *Nature microbiology* 4, 1450-1456.

Mahazu, S., Prah, I., Ota, Y., Hayashi, T., Suzuki, M., Yoshida, M., Hoshino, Y., Akeda, Y., Suzuki, T., Ishino, T., Ablordey, A.S. & Saito, R., 2024. Colistin Resistance Mediated by Mcr-3-related phosphoethanolamine transferase genes in *Aeromonas* species isolated from aquatic environments in

Avaga and Pakro communities in the eastern region of Ghana. *Infection and Drug Resistance* 17, 3011-3023.

Mahmoud, M.M., Abdelsalam, M., Kawato, S., Harakawa, S., Kawakami, H., Hirono, I. & Kondo, H., 2023. Comparative genome analyses of three serotypes of *Lactococcus* bacteria isolated from diseased cultured striped jack (*Pseudocaranx dentex*). *Journal of Fish Diseases* 46, 829-839.

Makita, K., Goto, M., Ozawa, M., Kawanishi, M., Koike, R., Asai, T. & Tamura, Y., 2016. Multivariable analysis of the association between antimicrobial use and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. *Microbial Drug Resistance* 22, 28-39.

南隆之, 吉田照豊, 西木一生 2023. 日本の海産養殖魚で発生した新血清型 *Lactococcus garvieae* 感染症. *魚病研究* 58, 146-152.

Morioka, A., Asai, T., Nitta, H., Yamamoto, K., Ogikubo, Y., Takahashi, T. & Suzuki, S., 2008. Recent trends in antimicrobial susceptibility and the presence of the tetracycline resistance gene in *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* 70, 1261-1264.

Ohno, Y., Yamazaki, K., Kasai, N., Ochiai, T., Ikeda, T., 2023. Association of live vaccine with swine erysipelas found in meat inspection. *Journal of Japan Veterinary Medical Association*. 76, e187-e192.

Shiraiwa, K., Ogawa, Y., Eguchi, M., Hikono, H., Kusumoto, M., Shimoji, Y., 2015. Development of an SNP-based PCR assay for rapid differentiation of a Japanese live vaccine strain from field isolates of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Journal of microbiological methods* 117, 11-13.

