

## 動物用抗菌剤の現状について

# 動物用抗菌剤の現状について —フルオロキノロン剤を中心に—

農林水産省消費・安全局  
畜水産安全管理課

# 動物用抗菌剤全般のリスク管理状況

# 動物用抗菌剤全般におけるリスク管理 －薬事法における法令制度－

## 動物用医薬品の承認

品質・有効性・安全性・残留性を審査し承認

(薬事法 14条)

## 再審査制度

新医薬品について、有効性・安全性を6年間調査し、見直す (薬事法 14条の4)

## 再評価制度

常に最新の知見に基づき、有効性・安全性等を見直す

(薬事法 14条の6)

## 指定医薬品制度

抗菌剤は、薬種商では取扱えない品目に指定

(薬事法 29条)

## 検査命令

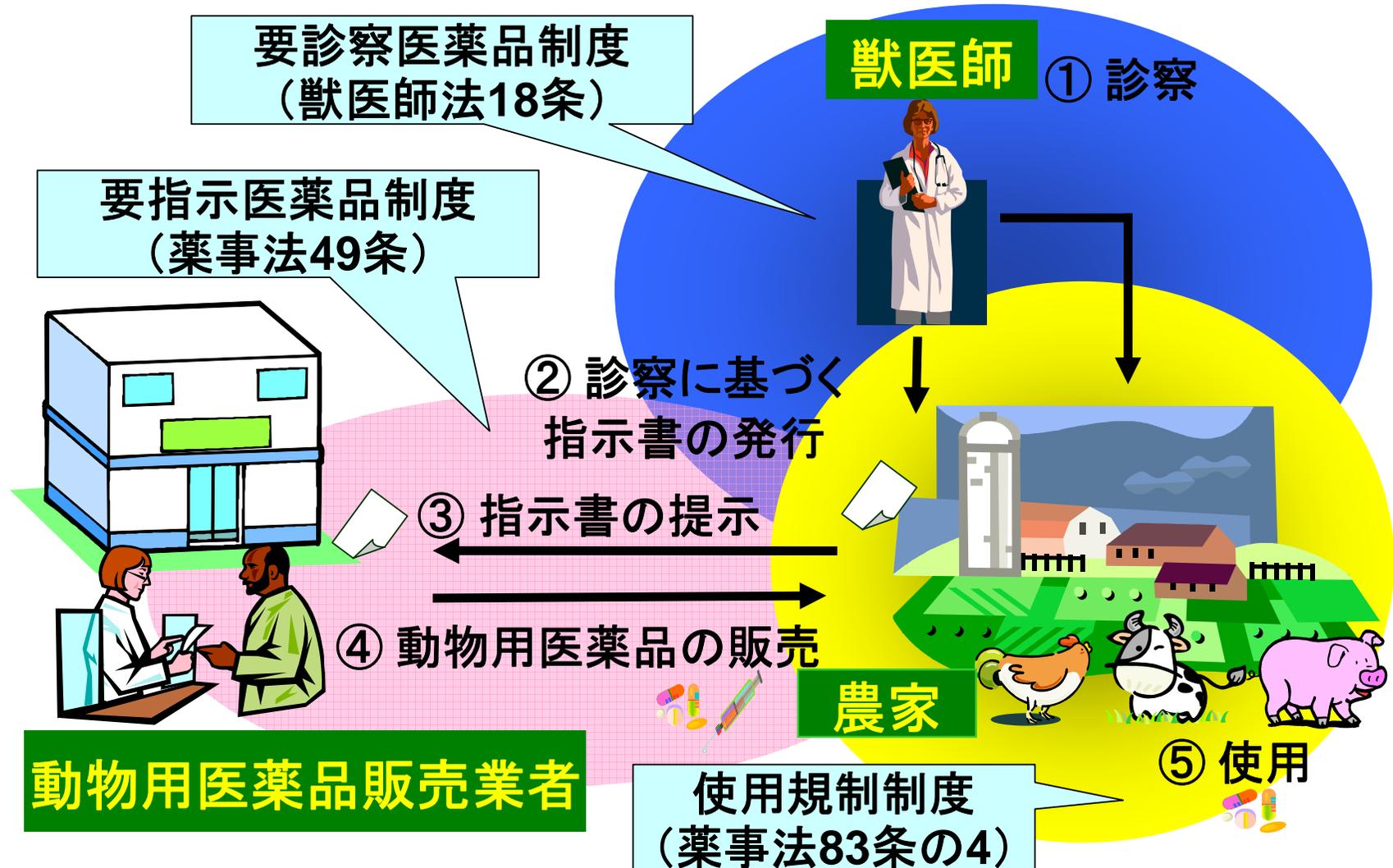
抗生物質については、検査を受けなければならない

(薬事法 71条)

## 医薬品等の基準

抗生物質については、性状、品質等に関し、基準が定められている (薬事法 42条)

# 動物用抗菌剤全般におけるリスク管理 —販売及び使用における法令制度—



# 動物用抗菌剤全般におけるリスク管理 －承認申請時－

- フルオロキノロン系抗菌剤及び新しいセフェム系抗生物質に関する取扱い

(「薬事法関係事務の取扱いについて」(農林水産省畜産局長通知第3の1の(8))

## ①事前相談

開発の初期段階で相談することとされている

## ②受付

同一の成分を有効成分とする人体用医薬品が既に承認されている場合は、当該医薬品の再審査が終了した後に受け付けるものとする(現在は、対象製剤としてフルオロキノロン系・第3世代セフェム系抗菌剤を受け付けている)

# 動物用抗菌剤全般におけるリスク管理 －承認審査－

- **薬剤耐性菌に留意した承認内容**  
適応症及び対象菌種を限定
- **承認申請書添付資料の提出の要求**
  - ・耐性獲得試験データ、公衆衛生上の影響に関するデータ等の提出を義務付け(フルオロキノロン系、第3世代セフェム系)  
(「薬事法関係事務の取扱いについて」(農林水産省畜産局長通知第3の2の(2)))
  - ・抗菌剤に関する各種承認申請資料作成ガイドラインの充実  
(「動物用医薬品関係事務の取扱いについて」(農林水産省生産局衛生課薬事室長通知))

# 動物用抗菌剤全般に対するリスク管理 －使用方法の管理－

- **使用上の注意の整備**

(「使用上の注意の記載例」について(畜水産安全管理課事務連絡))

- － 用法・用量の厳守・週余にわたる連続投与の制限
- － 第一次選択薬が無効な症例に使用する第二次選択薬  
(フルオロキノロン系、第3世代セフェム系)
- － 感受性試験により感受性を確認した上で投与  
(フルオロキノロン系、第3世代セフェム系)

# 動物用抗菌剤全般に対するリスク管理 －市販後の管理－

- 製造販売業者の承認取得後の対応

- ① 販売数量、耐性菌発現状況等の定期報告及び  
使用者への情報提供の義務付け(再審査以降も継続)

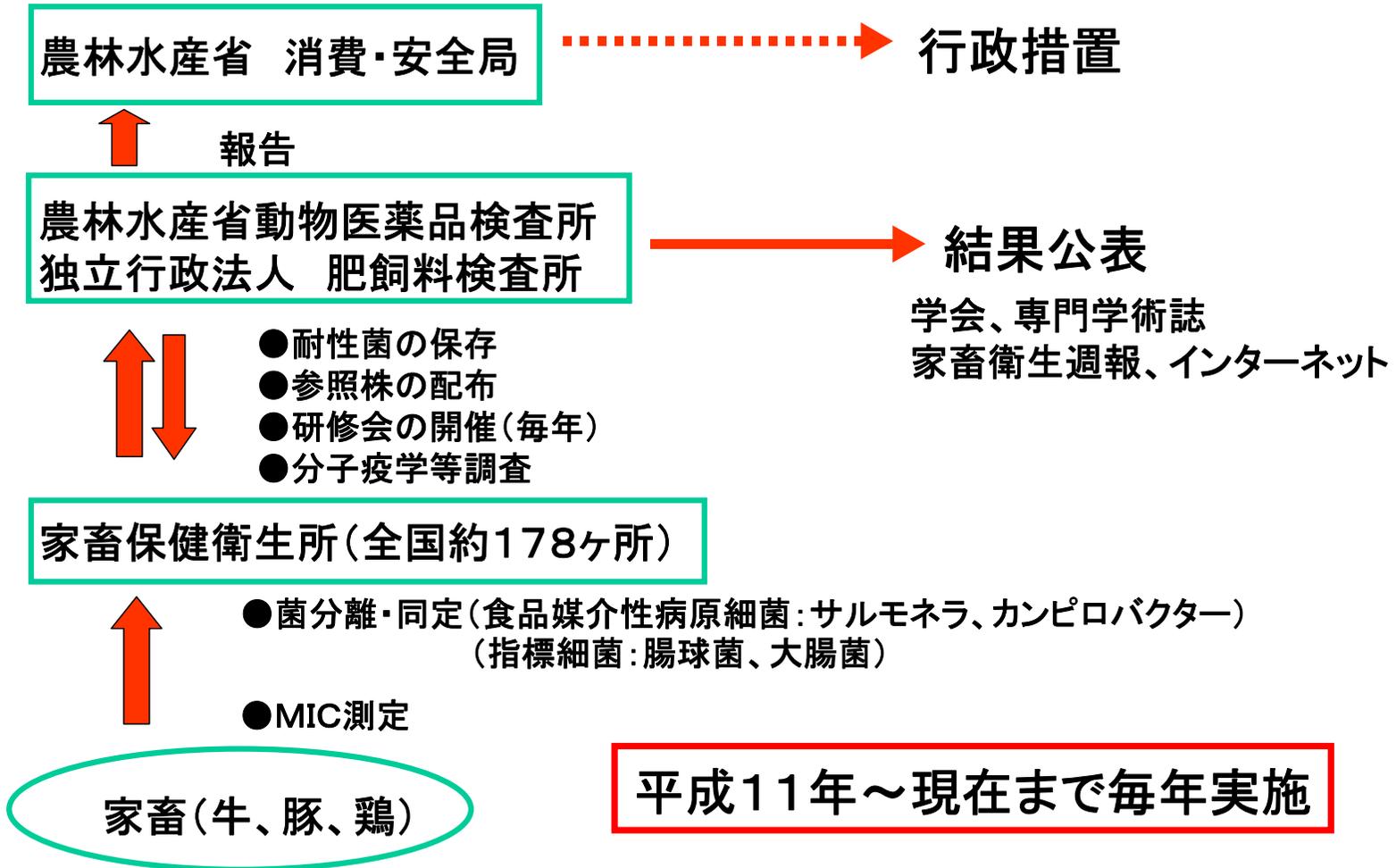
(「薬事法関係事務の取扱いについて」(農林水産省畜産局長通知)第3の1の(10)及び10の(2)と(5))

(フルオロキノロン系、第3世代セフェム系)

- ② 再審査時に耐性菌の調査データを提出

(「薬事法関係事務の取扱いについて」(農林水産省畜産局長通知)別紙9)

# 動物用抗菌剤全般に対するリスク管理 — 薬剤耐性菌調査 (JVARM) —



# 動物用抗菌剤全般におけるリスク管理 －薬剤耐性菌に係る委託事業－

- 平成18年度生産資材安全確保・調査事業の一環で、「抗菌性物質薬剤耐性菌委託事業」を実施。フルオロキノロン剤の発生評価、暴露評価に関する資料を提供する
- 平成19年度も引き続き本事業を実施し、薬剤耐性菌のリスク評価・管理に必要な調査等を実施する予定

# 動物用フルオロキノロン剤の現状 について

## 動物用フルオロキノロン剤の成分

成分名	対象動物
エンロフロキサシン	牛、豚、鶏
オフロキサシン	鶏
オルビフロキサシン	牛、豚
塩酸ジフロキサシン	豚
メシル酸ダノフロキサシン	牛、豚、鶏
ノルフロキサシン	豚、鶏

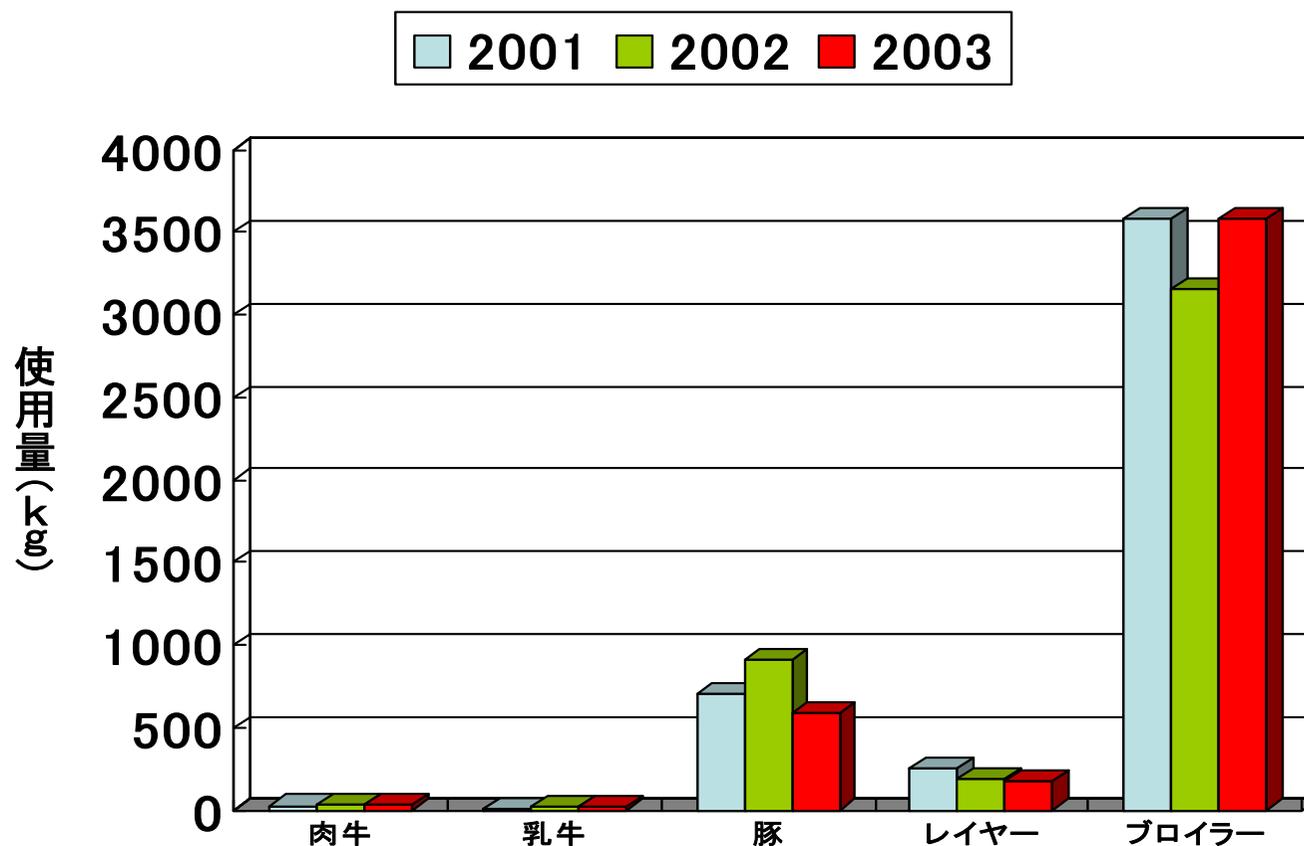
## 動物用フルオロキノロン剤の剤型及び対象疾病

	経口剤	注射剤	対象疾病
牛*	○(強制経口)	○	細菌性肺炎、細菌性下痢症
豚**	○(飲水添加、飼料添加)	○	マイコプラズマ性肺炎、胸膜肺炎、細菌性下痢
鶏	○(飲水添加)	—	呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症

\*ルーメン内微生物への影響のため子牛期のみ、主に注射

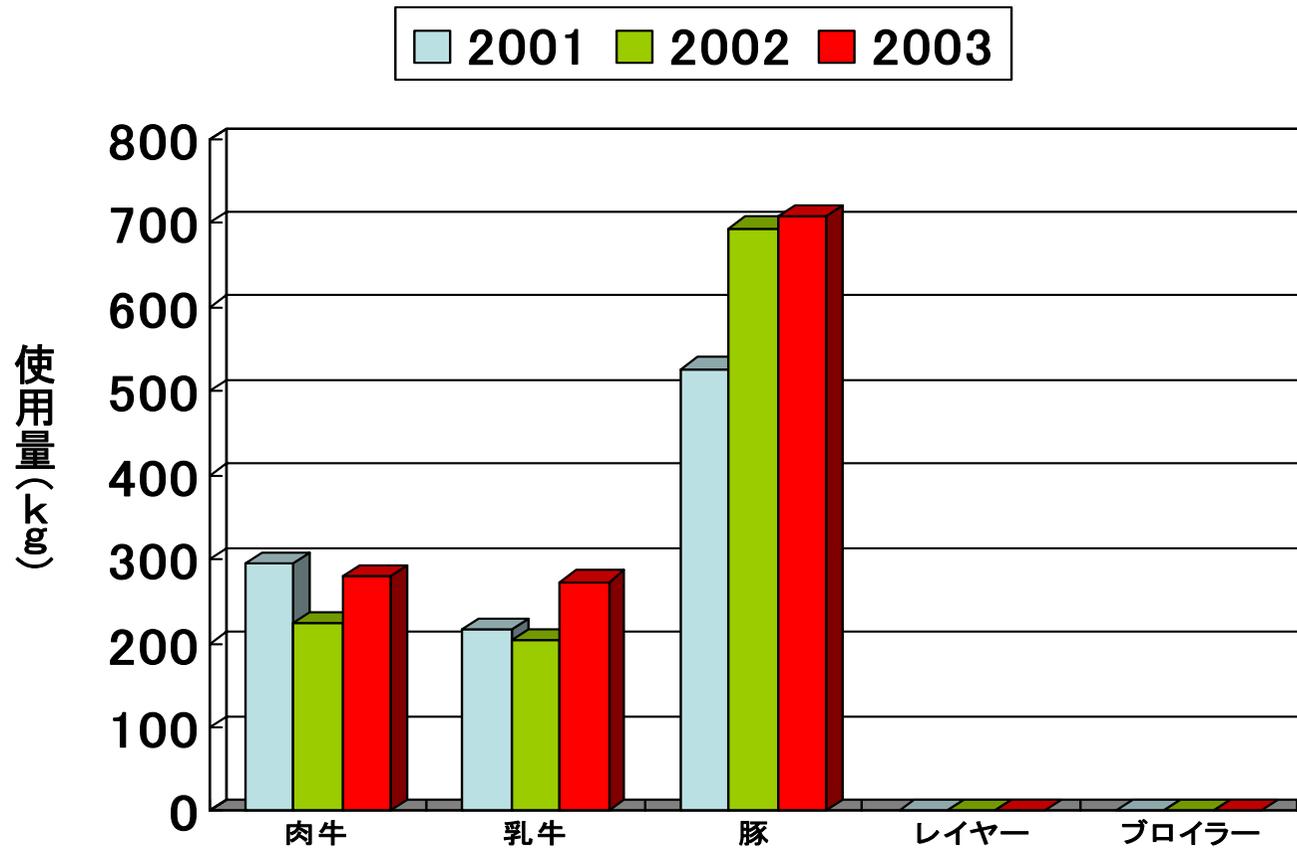
\*\*哺乳豚では飲水添加及び注射剤、離乳豚では飲水添加、飼料添加及び注射剤、肥育豚では注射剤が主に使用されている。

# フルオロキノロン系経口投与剤の推定使用量



(動物用医薬品製造(輸入)販売高年報)

# フルオロキノロン系注射剤の推定使用量



(動物用医薬品製造(輸入)販売高年報)

# 動物用フルオロキノロン剤の対象疾病の発生状況

- 牛(乳牛と肉牛の合計)

呼吸器病:病傷事故率 8.5%、死廃事故率 0.4%

消化器病:病傷事故率 12.9%、死廃事故率 1.0%

(H17 家畜共済統計)

- 豚(種豚)

呼吸器病:病傷事故率 3.5%、死廃事故率 0.8%

消化器病:病傷事故率 1.5%、死廃事故率 0.3%

(H17 家畜共済統計)

- 鶏

大腸菌症:事故率 0.2%

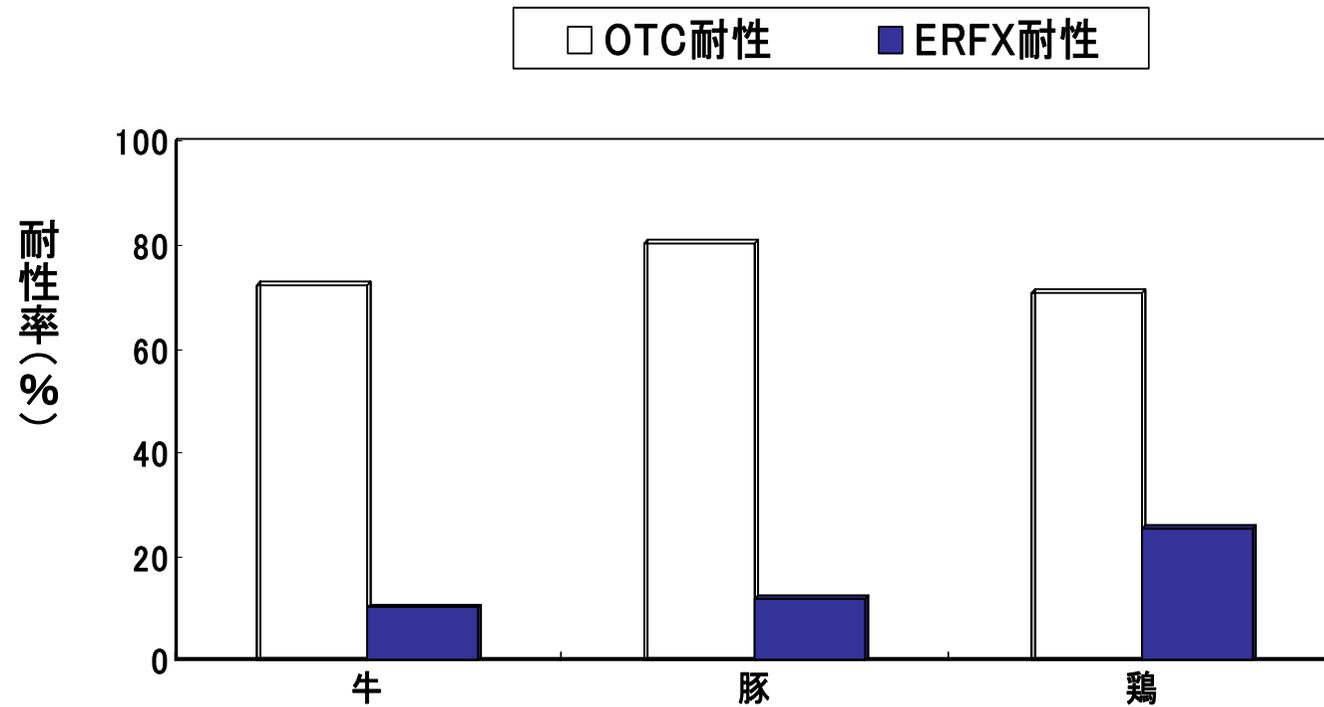
(H16 厚生労働省統計表データベースシステム  
食鳥処理羽数・疾病別羽数参照)

## 各国で承認された鶏用エンロフロキサシンの投与方法 (例: Baytril 10% solution)

Country	Dosage/Administration period
Japan	50 ppm for <b>3 days</b>
U.S.A (2005年まで)	50 ppm for 5 days
U.K.	10 mg/kg for 5 days
Denmark	10 mg/kg for 3 - 10 days
Spain	10 mg/kg for 3 - 5 days
German	10 mg/kg for 3 days, in case of salmonellosis for 5 days

# 家畜分野におけるフルオロキノロン耐 性菌の発現状況について

# 病畜由来大腸菌株における薬剤耐性率

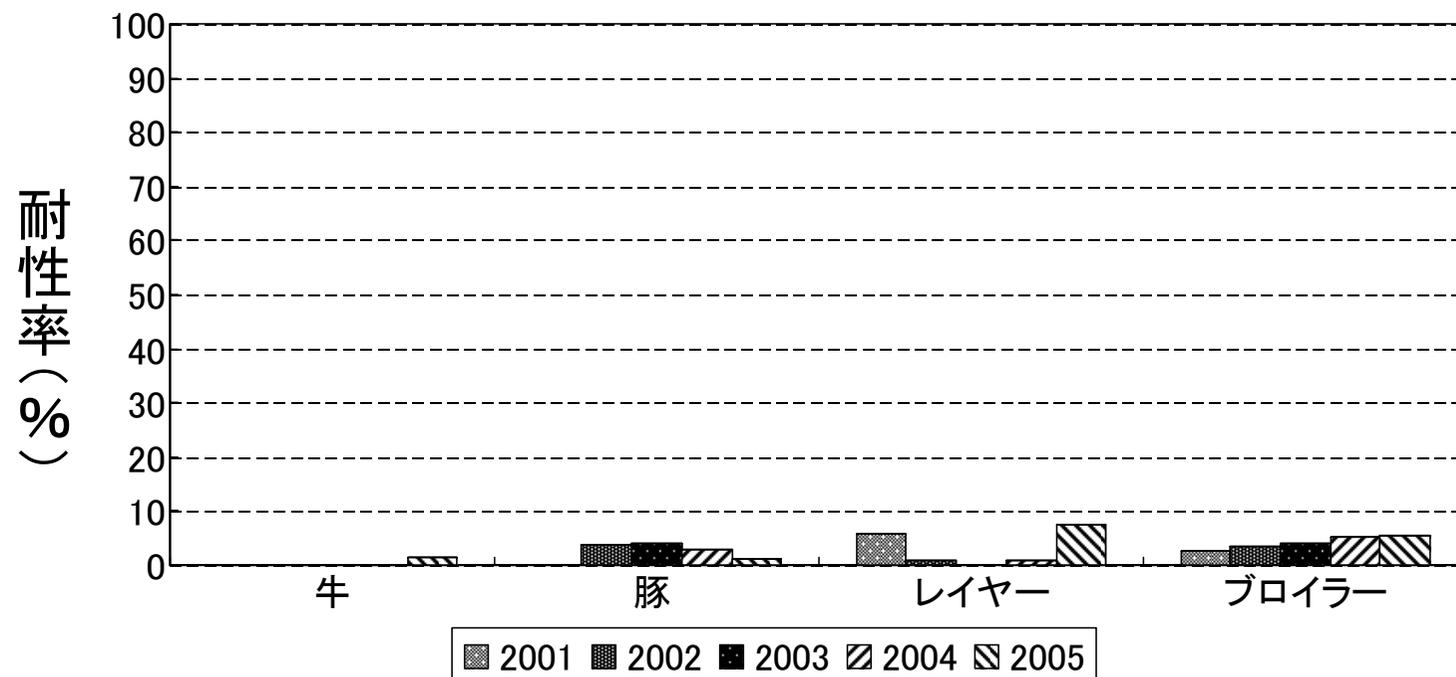


(Harada et al. *J. Vet. Med. Sci.* (2005)  
及び第142回日本獣医学会学術集会発表)

# 対象疾病におけるFQ耐性菌の分布

- 牛 : *Mannheimia haemolytica*: 0%(2001-2002)  
(Esaki et al. *J. Vet. Med. Sci.* (2005))  
*Pasteurella multocida*: 0%(1994-1998)  
(Yoshimura et al. *J. Vet. Med. B* (2001))
- 豚 : *Actinobacillus pleuropneumonia*: 1.6%(1999-2000)  
(守岡ら、日本獣医師会雑誌. (2006))  
*Pasteurella multocida*: 0% (1994-1998)  
(Yoshimura et al. *J. Vet. Med. B* (2001))

# 健康家畜由来大腸菌株のフルオロキノロン耐性



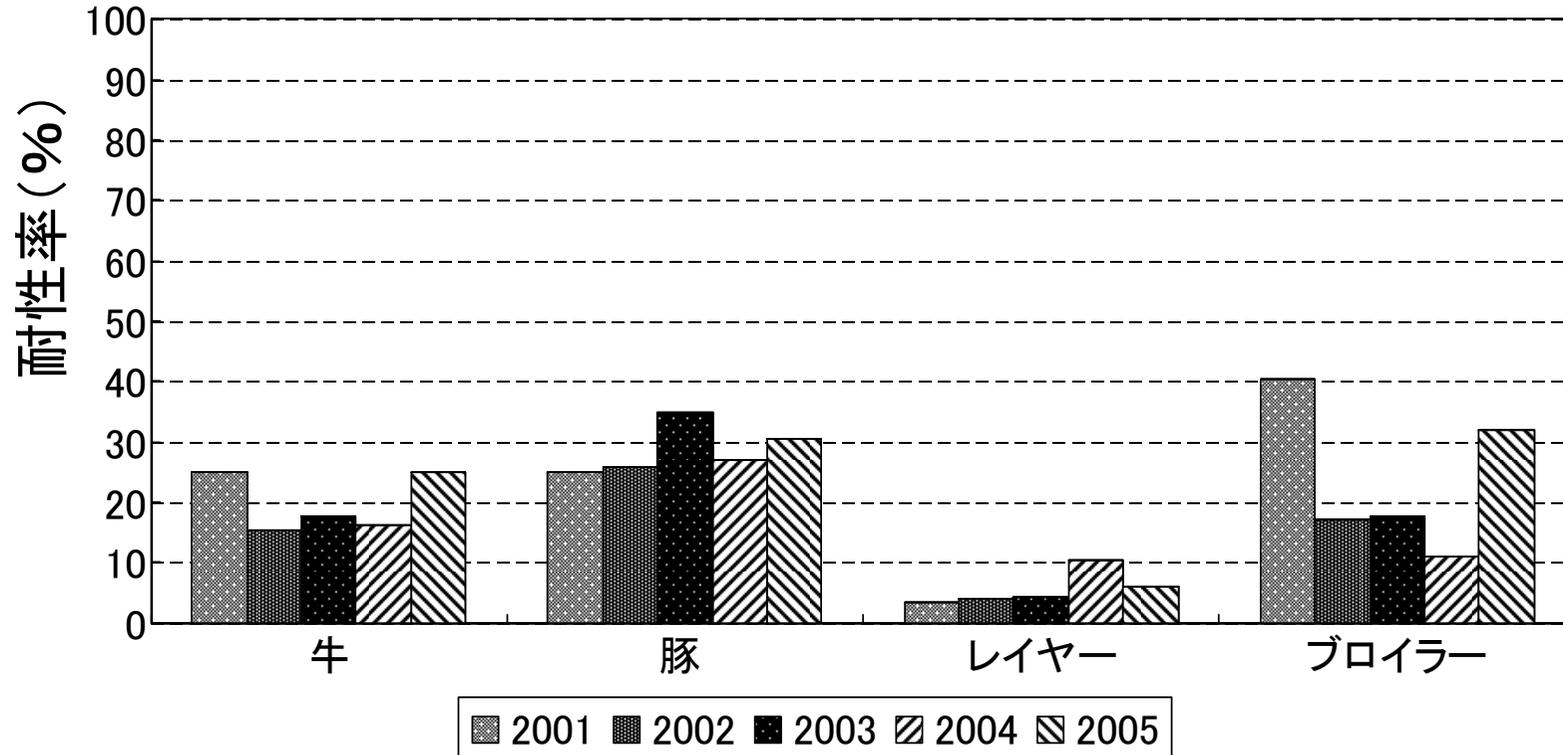
(JVARM調査結果)

## 家畜由来サルモネラのフルオロキノロン耐性

健康及び病畜から分離されたサルモネラにおいて、FQ耐性株は、S. Choleraesuis (豚由来, 2001) 及びS. Typhimurium (牛由来, 1997) で1株ずつのみ確認されており、非常に低率に分布している。

(Esaki et al. *Jpn. J. Infect. Dis.*(2004)  
Izumiya et al. *J. Clin. Microbiol.*(2005))

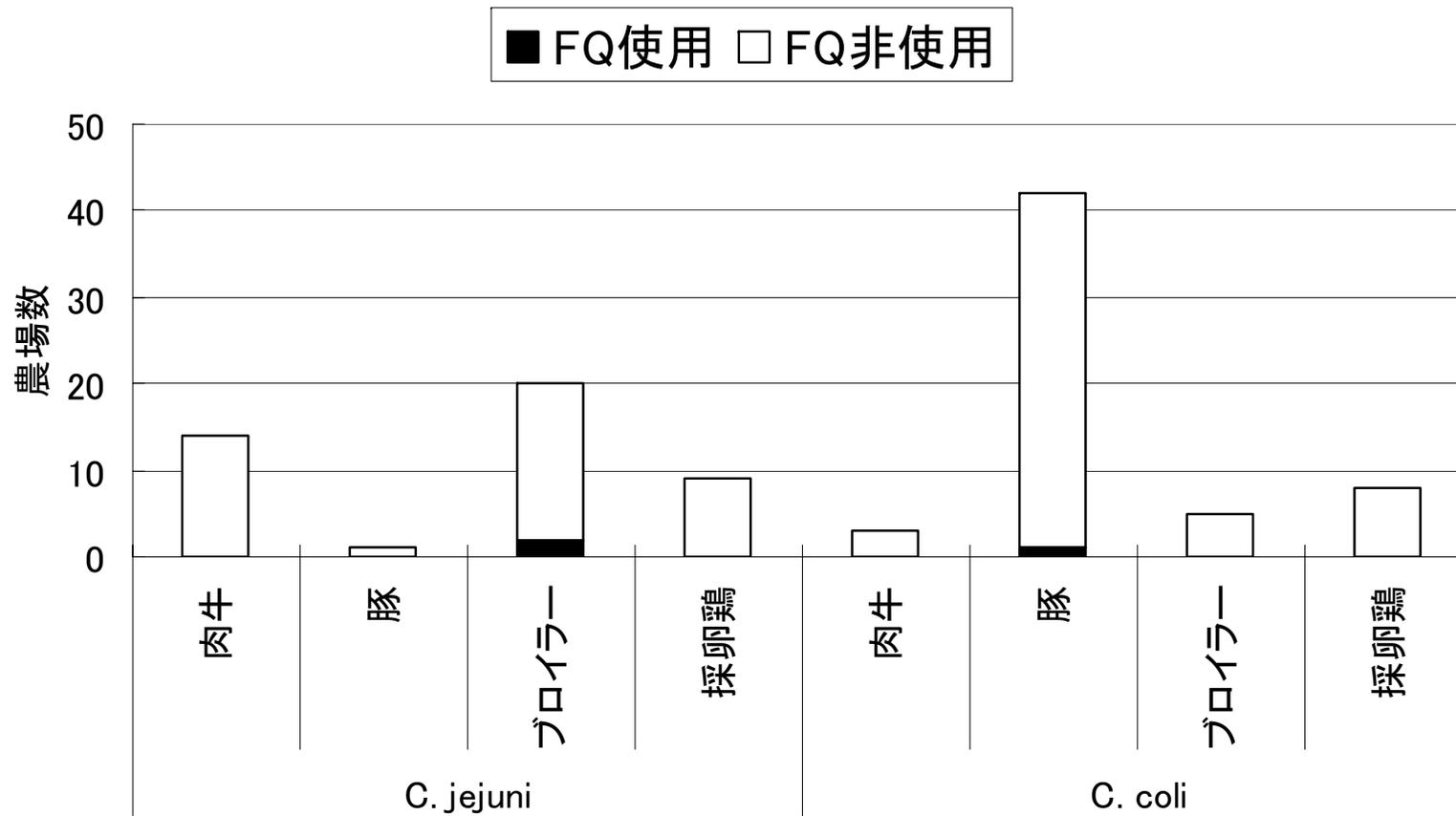
# 健康家畜由来カンピロバクター株のフルオロキノロン耐性



\*牛、レイヤーおよびブロイラーは*C. jejuni*、豚由来は*C. coli*を示した。

(JVARM調査結果)

# FQ耐性株分離農場におけるFQ使用状況



(JVARM調査結果)

# 諸外国・国際機関における薬剤耐性 菌のリスク評価・管理状況

## 薬剤耐性菌問題をめぐる最近の国際動向

- 1997 食用動物における抗菌剤の使用が医療に及ぼす影響に関するWHO会議
- 1998 キノロン剤の食用動物への使用が人の健康に及ぼす影響に関するWHO会議
- 1999 食品媒介病原菌の薬剤耐性サーベイランスに関するWHO会議
- 2003 人以外への抗菌性物質の使用と薬剤耐性に関するFAO/OIE/WHO専門家会議(ジュネーブ、スイス): 動物由来耐性菌のリスク裏付け
- 2004 人以外への抗菌性物質の使用と薬剤耐性に関するFAO/OIE/WHO専門家会議(オスロ、ノルウェー): リスク管理の方向性・8つの勧告
- 2005 獣医療(OIE)及び人医療(WHO)上の重要性に基づく抗菌性物質のランク付け(パリ、キャンベラ): リスク管理オプションの検討へ向けた第1ステップ

## 抗菌剤耐性に関するFAO/OIE/WHO合同会議(オスロ会議)のリスク管理に関する8つの勧告及び日本の対応状況

- ①人以外の抗菌剤の使用状況のサーベイランス  
→JVARMで実施
- ②食品と動物由来抗菌剤耐性菌のサーベイランス  
→JVARMで実施(食品以外)
- ③Food-Chainにおける耐性菌伝播の防止  
→農水省による飼養衛生管理基準等、厚労省によるHACCP等
- ④慎重使用ガイドラインの履行  
→国内のものは現在はない。ただし、使用上の注意、要指示医薬品制度及び使用規制制度で使用を限定、また、OIEの慎重使用ガイドラインについてHP、紙面にて紹介。

## 抗菌剤耐性に関するFAO/OIE/WHO合同会議(オスロ会議)のリスク管理に関する8つの勧告及び日本の対応状況

- ⑤人医療で重要な抗菌剤に対する耐性菌の出現・伝播の防止  
→新キノロン製剤等に対する各種規制
- ⑥リスクアセスメント  
→食品安全委員会に適宜諮問中
- ⑦サーベイランス、リスク管理及びリスク評価を行う能力の向上  
→サーベイランスの能力向上のため毎年研修会を実施
- ⑧国際レベルでのリスク管理  
→CODEX、OIEにおけるコードやガイドラインなど

# U.S.A.の薬剤耐性への取り組み

## -家禽に対するフルオロキノロン剤承認取消- (2005)

- ・2000.10.31 ; FDAが方針提示
- ・2000.10.31 : Bayer社がヒアリング要請
- ・2000.12.15 ; 米国獣医師会がFDAに反論を提出
- ・2001.2.21 ; 米国動物薬事協会がFDAに反論を提出
- ・2001.2.21 ; Bayer社がFDAに反論を提出
- ・2004.2.1 ; FDAの行政方審判官が禁止を支持する決定
- ・2005.8.1 ; FDA の長官が禁止を決定

## 動物におけるフルオロキノロンの使用に起因するヒトの健康リスクに関する意見(勧告)及び日本の対応状況

1. 農場、と殺、輸送、小売、消費者レベルでの厳密な衛生管理による、食用動物における *Salmonella* と *Campylobacter* の蔓延の減少  
→ 農水省による飼養衛生管理基準等、厚労省による HACCP 等
2. 獣医師の処方せんによる使用に限定し全体の使用量を減少させる  
→ 国内においても要指示医薬品とされている
3. フルオロキノロンの慎重使用の実施コードの人医療と獣医療の確立
  - ① 医師／獣医師の管理下でのみ使用するために処方箋薬に分類
  - ② 臨床的必要性／適応が適切な診断法に基づく場合にのみ使用→ ①については、国内では薬事法に基づく要指示医薬品に指定  
②については、国内では獣医師法に基づく要診察医薬品に指定

-欧州委員会保健・消費者保護局長官-

([http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out64\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out64_en.pdf))

# 動物におけるフルオロキノロンの使用に起因するヒトの健康リスクに関する意見(勧告)及び日本の対応状況

4. EUにおける義務的抗菌剤耐性モニタリングの確立  
→ 全国家畜保健衛生所の協力によりJVARMを実施
5. リスクコミュニケーションの向上のために、利害関係者に対する情報の種類と配布を、慎重使用を含めて見直し  
→ 薬剤耐性菌発現状況について最新の結果を公表、慎重使用に関する普及
6. 動物(ペットを含む。)からヒトへ、またfood chainを介するフルオロキノロン耐性 *Salmonella* と *Campylobacter* の伝達リスクに関する国民への周知  
→ リスクコミュニケーションの実施

-欧州委員会保健・消費者保護局長官-

([http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out64\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out64_en.pdf))

## 農林水産省の薬剤耐性菌に係るリスク管理状況

- FAO/OIE/WHO合同会議のリスク管理に関する勧告及び欧州委員会長官勧告に対しては、農林水産省所管分野についてほぼ対応
- 今後も、厚生労働省と連携し、食中毒及びそれに付随する薬剤耐性菌に係るリスク管理を実施していく

## まとめ

- フルオロキノロン剤は、重篤な疾病の治療薬として重要な動物用医薬品である。
- フルオロキノロンは、人体用として重要な成分であることから、動物用医薬品としても特別な配慮・管理がなされている。
- 農林水産省では人に対する耐性菌のリスクを減じるように限定的かつ適正使用を指導する一方で、継続的なモニタリングにより耐性発現状況を監視している。
- リスク評価指針に従い、発生評価から影響評価までの全体についての科学的評価に必要な資料を提出している。