

農林水産省におけるリスク管理措置

動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針

1. 緒言

動物用抗菌性物質製剤は動物の健康を守り、また、安全な食品の安定した生産を確保する上で重要な資材であるが、その使用により選択される薬剤耐性菌に係るリスクも常に存在する。このリスクを最小限にするためには、リスク評価に基づくリスク管理措置が必要となる。わが国において、食用動物に使用する動物用抗菌性物質製剤に関しては、平成15年以降、薬剤耐性菌の食品を介した人への影響に関するリスク評価が、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16年9月30日食品安全委員会決定。以下「食品安全委員会評価指針」という。）に沿って順次行われている。農林水産省は、従来から動物用抗菌性物質製剤のリスク管理を薬事法等に基づいて行っているが、さらに食品安全委員会での食品安全委員会評価指針によるリスク評価結果等を踏まえたリスク管理措置を検討する必要がある。

このような背景から、食品の安全性及び動物用抗菌性物質製剤の畜水産動物に対する有効性の確保を目的として、薬剤耐性菌に係るリスクを低減するための科学的知見に基づいたリスク管理措置を策定する上で必要となる指針を定めた。なお、本指針は、リスク管理に係る作業のうち、リスク管理措置の策定から実施までの範囲に関するものであり、それぞれの段階において、「農林水産省及び厚生労働省における食品の安全性に関するリスク管理の標準手順書」（平成17年8月農林水産省 厚生労働省。以下「リスク管理手順書」という。）を参照するものとする。なお、薬剤耐性菌のリスク管理の手法は、世界的にも確立されていないものであることから、本指針は現時点で実施可能なリスク管理措置を示したものであって、柔軟に運用しながら必要に応じて見直しを行っていく。

2. 定義

本指針における用語の定義は、次に定めるほか、リスク管理手順書及び食品安全委員会評価指針による。

- ・ 畜水産動物

牛、豚、鶏及び水産動物とする。

- ・ ハザード

畜水産動物に対し動物用抗菌性物質製剤を使用した結果として選択される薬剤耐性菌。

- ・ リスク

畜水産動物に対し動物用抗菌性物質製剤を使用したことにより選択される薬剤耐性菌（ハザード）が、人又は畜水産動物に伝播し、当該細菌に起因する感染症が発生した場合に、人用又は動物用抗菌性物質製剤による

治療効果を減弱又は喪失する可能性及びその程度。

- ・リスク管理措置

薬剤耐性菌の選択を低減させるための施策。

3. 目的及び対象

本指針は、畜水産動物に動物用抗菌性物質製剤を使用することにより選択される薬剤耐性菌に係るリスクを低減するために、有効なリスク管理措置を策定することを目的としたものである。リスク管理措置の策定に当たっては、人の健康に対する悪影響を低減させることを最優先し、安全な食品の生産に支障のない範囲で、動物用抗菌性物質製剤の獣医療上の重要性を考慮する。

なお、本指針の対象は畜水産動物用の抗菌性物質製剤とし、愛玩動物用の抗菌性物質製剤は本指針の対象とはしない。

4. リスク管理措置策定に関する基本的な進め方

リスク管理措置の策定は、原則として、食品安全委員会のリスク評価結果を考察した上で行う。ただし、食品安全委員会による評価を行ういとまがない場合は農林水産省において必要に応じて暫定的なリスクの推定を行うものとし、暫定的なリスクの推定に当たっては、食品安全委員会評価指針を参考とする。

5. リスク管理措置策定に用いる資料

対象となる動物用抗菌性物質製剤のリスク評価に関する資料（食品安全委員会評価指針に基づき提出した資料、評価結果等）に加え、リスク管理措置選定の判断要素（表1）に関する資料とする。資料については、動物用医薬品製造販売業者等の協力を得て農林水産省が作成する。

6. リスク管理措置の策定

(1) 実施可能なリスク管理措置

現時点で実施可能なリスク管理措置を表2に示す。

(2) リスク管理措置の策定方法

① 第1段階

原則として、食品安全委員会の評価結果に基づくリスクの推定区分（高度、中等度、低度又は無視できる程度）に従って選定する。リスクの推定区分に対応するリスク管理措置の考え方を表3に示す。

なお、リスクの推定区分が同等であっても、発生評価におけるスコアが高いものは低いものより強いリスク管理措置が必要と考えられる。

② 第2段階

第1段階で選定されたリスク管理措置案について、獣医療における当該製剤の重要性、代替薬又は代替措置の有無、二次的リスク、その他リスク管理措置を選定するに当たって検討すべき判断要素（表1）を、薬

事法に基づく対象となる畜水産動物及び投与経路ごとに検討し、そのリスク管理措置案の採用の可否を決定する。

7. リスク管理措置の実施

6の(2)で採用されたリスク管理措置案の中から、実施可能で最も効果的な措置を動物用医薬品等部会での審議等を行って決定し、必要に応じてリスクコミュニケーション、パブリックコメント等の手続を経たのち、適用する。

表1 リスク管理措置選定に当たっての判断要素

判断要素	説明
獣医療における当該製剤の重要性	当該製剤の対象疾病の深刻度（浸潤状況、病態等）、臨床現場での重要度（使いやすさ、効果、経済性等）
代替薬、代替措置の有無	当該製剤と同様の効能・効果を持つ製剤の有無 ワクチン等、当該製剤が対象とする疾病の制御に利用できる措置の有無
二次的リスク	そのリスク管理措置案を実施した場合に、畜水産動物における疾病の蔓延、病原細菌及び食中毒菌の増加、代替薬に対する耐性菌の増加等が発生する可能性及びその程度。
リスク低減効果	そのリスク管理措置案を実施した場合に期待できる薬剤耐性菌の選択に係る発生リスクの減少の程度。
実施可能性	そのリスク管理措置案の技術面、行政面、財政面等における実施可能性
その他	薬剤の特性等により必要に応じて考慮すべき判断要素

表2 実施可能なリスク管理措置

リスク管理措置	効果
製造販売承認の取消し	当該製剤が国内で流通（使用）できなくなる。
一時使用禁止	一定期間（数年間を想定）国内で流通（使用）できなくなる。
剤型の削除	複数の剤型が承認されている場合、一部の剤型が使用できなくなる。
対象となる畜水産動物の削除	複数の動物で承認がある場合、一部の対象動物で使用できなくなる。剤型ごとに対象動物の削除を検討する場合がある。
対象疾病/適応菌種の削除	複数の対象疾病/適応菌種で承認がある場合、一部の対象疾病/適応菌種に使用できなくなる。剤型ごとに対象疾病/適応菌種の削除を検討する場合がある。
飼育期の後半の使用制限	1頭（1羽）当たりの投与量の多い飼育期の後半の使用制限をすることにより使用量が減少する。さらに、飼育期の後半の使用に伴う選択圧による出荷間際の耐性菌の増加を防ぐ。
投与期間の短縮	投与期間を短縮することにより、1頭(1羽) 当たりの投与量が減少する。
第二次選択薬としての使用の徹底	新キノロン系抗菌剤や第3世代以降のセファロsporin系抗菌剤等の使用上の注意に記載されているもので、使用の条件とすることにより第一次選択薬が無効の症例に限り使用することを徹底する。
モニタリングの強化	モニタリングの頻度、地点等を増やすことにより、耐性状況の変化を速やかに検出する。
その他	薬剤の特性等により、必要に応じてリスク管理措置を検討する。

表3 リスクの推定区分に対応するリスク管理措置の考え方

リスク管理方針	リスクの推定区分	リスク管理措置の例
リスク管理措置の強化	高度	承認取消し 一時使用禁止 剤型の削除 対象となる畜水産動物の削除
		対象疾病/適応菌種の削除 飼育期の後半の使用制限 投与期間の短縮
	中等度	第二次選択薬としての使用の徹底 モニタリングの強化
リスク管理措置の継続	低度	モニタリングの継続
	無視できる程度	

参考資料

食品安全委員会におけるリスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定区分
○発生評価	○暴露評価	○影響評価	
スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度:ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度:ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度:ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度:ハザードによるリスクは無視できる程度である。

発生評価：動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価すること。

暴露評価：ヒトがハザードに暴露される経路を説明し、その暴露の起こる可能性及びその程度を評価すること。

影響評価：ハザードのヒトへの暴露とその暴露によるヒトへの影響との関連性を説明し、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価すること。

牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について

1 背景

(1) 食品安全委員会の評価

牛及び豚用フルオロキノロン剤に係る薬剤耐性菌の食品健康影響については、食品安全委員会がリスクの推定区分は中等度と評価した。(22年3月25日)

また、リスク評価の中で、①現在のリスク管理措置の徹底、科学的知見・情報を収集した上での随時検証、②薬剤耐性菌に係るモニタリング体制を充実し、継続的な調査・監視、についても付言した。

(2) 評価を踏まえた農林水産省の対応

既に行われてきた措置を以下のように強化するとともに、リスク管理措置の効果の検証のため、科学的知見・情報を収集することとした。

- ①承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定した使用が行われるように添付文書（使用上の注意）の表記を統一した。
- ②従来の **JVARM** による農場における調査に加えて、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始した。
- ③我が国の実態に即したモニタリングの充実に向けた研究を開始した。

2 現行のリスク管理措置の効果

これまでに得られている農林水産省の調査結果や論文は適応菌でのフルオロキノロン剤に対する感受性は維持されていると報告。したがって、現行のリスク管理措置は一定の目的を果たしていると判断した。

3 今後の対応

モニタリング計画を見直して、薬剤耐性菌の動向をよりの確に把握し、リスク管理措置の検証を行う。

また、現行の措置の継続とともに、生産現場における動物用抗菌性物質製剤の使用実態等を踏まえて更に以下の措置を講ずる。

- ①第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底する。
- ②投与後一定期間内（3日程度）に効果判定を実施し、効果がみられない場合には獣医師の判断によって薬剤を変更する。
- ③農林水産省が実施する農場及びと畜場等におけるモニタリング（調査規模、調査頻度等）を充実する。
- ④製造販売業者が実施するフルオロキノロン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種のモニタリングを充実する。

豚用ツラスロマイシン製剤のリスク管理措置について

1 食品安全委員会の評価

豚用ツラスロマイシン製剤に係る薬剤耐性菌の食品健康影響については、食品安全委員会によりリスクの推定区分は中等度と評価された（平成24年9月24日）。

また、①適正使用確保及び情報収集等のリスク管理措置の徹底、②薬剤耐性菌に係るモニタリングの充実、③市販後の耐性状況データ等を踏まえた再審査時のリスク評価等が必要とされた。

2 評価を踏まえた農林水産省の対応

本製剤については、以下の措置を講じた上で承認を行うこととした。

- ①承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定した使用が行われるように添付文書に明記。さらに、第二次選択薬として使用することを徹底するために、承認後速やかに直接の容器等にも第二次選択薬である旨を追記。
- ②本剤の用法・用量は単回投与とされていることから、定められた用法・用量を厳守し、反復する投与は避けるよう添付文書に明記。
- ③従来の JVARМ による農場における調査に加えて、と畜場におけるモニタリングを実施。
- ④我が国の実態に即したモニタリングの充実に向けた研究を実施。

3 今後の対応

薬剤耐性菌の動向をよりの確に把握するために、2の③及び④で得られた成果を踏まえて、以下の措置を講じ、当該製剤の再審査時のリスク評価やリスク管理措置の検証のための科学的知見・情報の収集を行う。

- ①農林水産省が実施する農場及びと畜場等におけるモニタリングを充実する。
- ②製造販売業者が実施する本製剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種のモニタリングを充実する。