



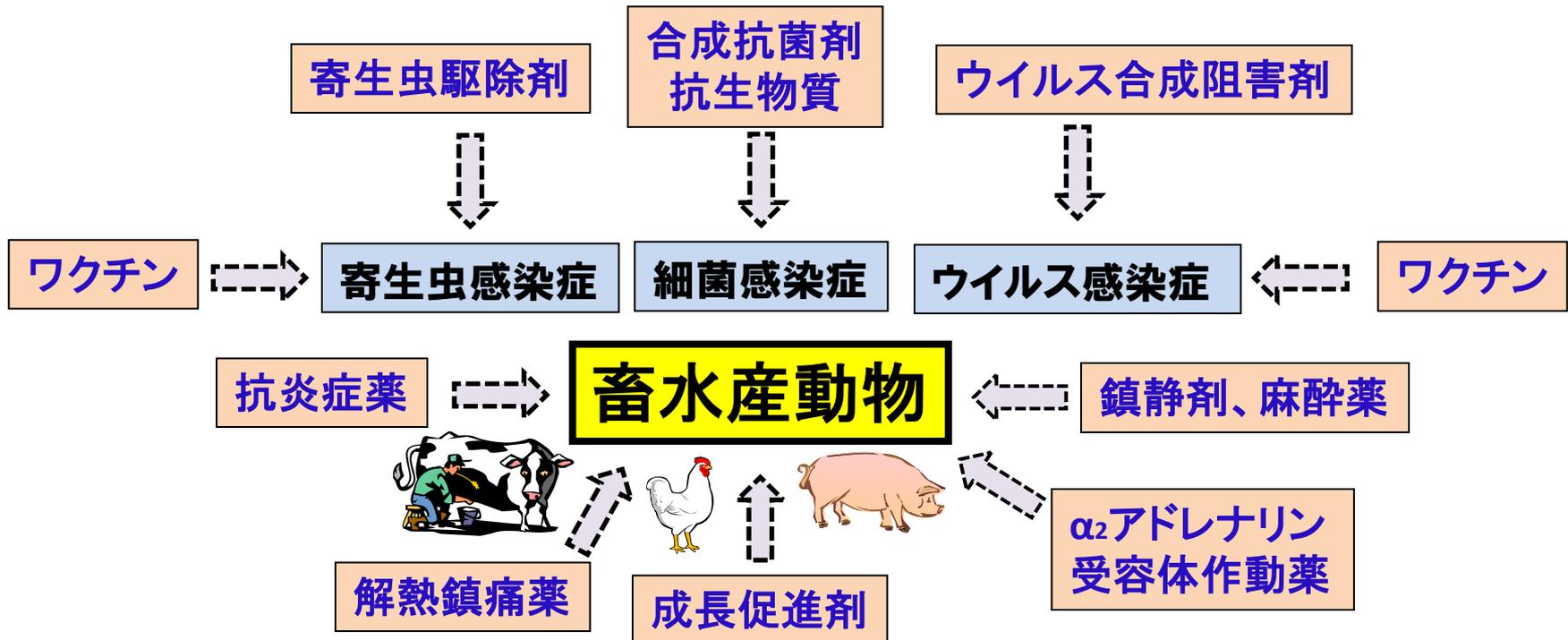
動物の健康はヒトの健康 ～動物用医薬品を知る～



畜水産動物に使用される動物用医薬品等

動物用医薬品：

- ① 動物治療のために独自に開発されたもの
- ② ヒト用医薬品から転用されたもの



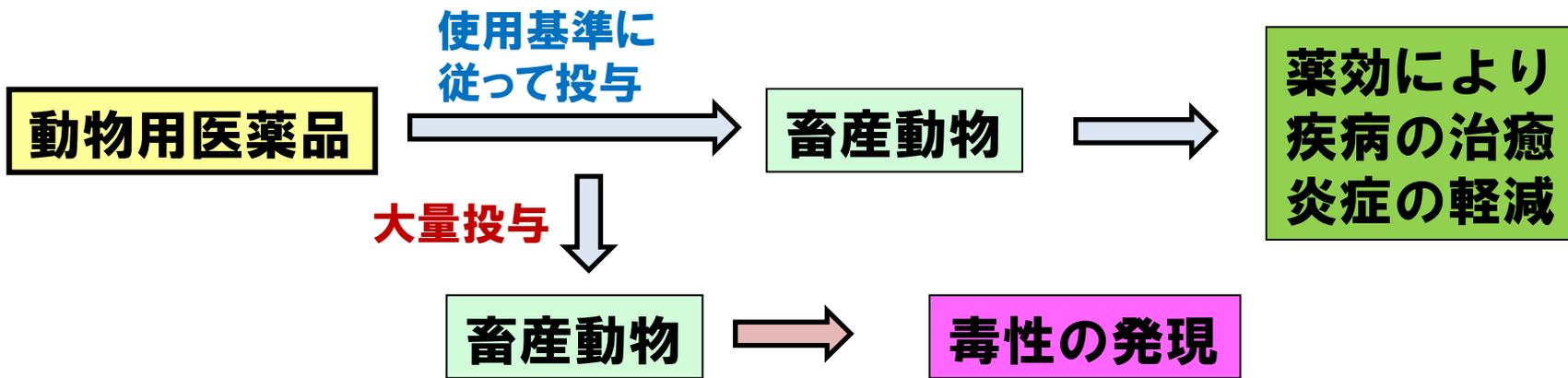
畜水産動物：牛、豚、山羊、羊、鶏、うずら、魚類等

講義内容：抗菌性物質を中心として

抗菌性物質：抗生物質および合成抗菌剤

- 1) 動物用医薬品の毒性
- 2) 食品健康影響評価法
 - ① 毒性学的リスク
 - ② 微生物学的リスク
 - ③ アレルギーリスク
 - ④ 薬剤耐性菌リスク

動物用医薬品の薬効と毒性



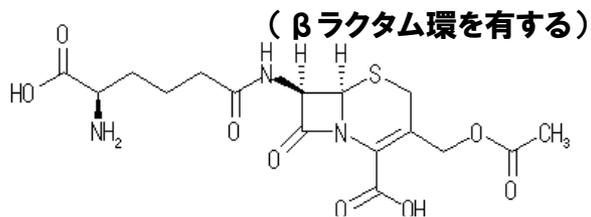
動物用医薬品の毒性

動物用医薬品の種類	薬効	毒性	薬品名
1) 解熱鎮痛剤	解熱・鎮痛	肝毒性	アセトアミノフェン等
2) 抗生物質	殺菌	腎毒性	セファロスポリン等
3) 抗生物質	殺菌	聴覚毒性	ゲンタマイシン等
4) 合成抗菌剤	殺菌	関節毒性	キノロン剤等
5) 寄生虫駆除剤	殺虫	神経毒性	モキシデクチン等
6) ADR-R作動薬	鎮静	循環器毒性	キシラジン等

注) ADR-R作動薬: アドレナリン受容体作動薬

腎毒性を誘発する動物用医薬品

セファロスポリン系抗生物質



セファロスポリンC



腎:近位尿細管上皮



酸化ストレス

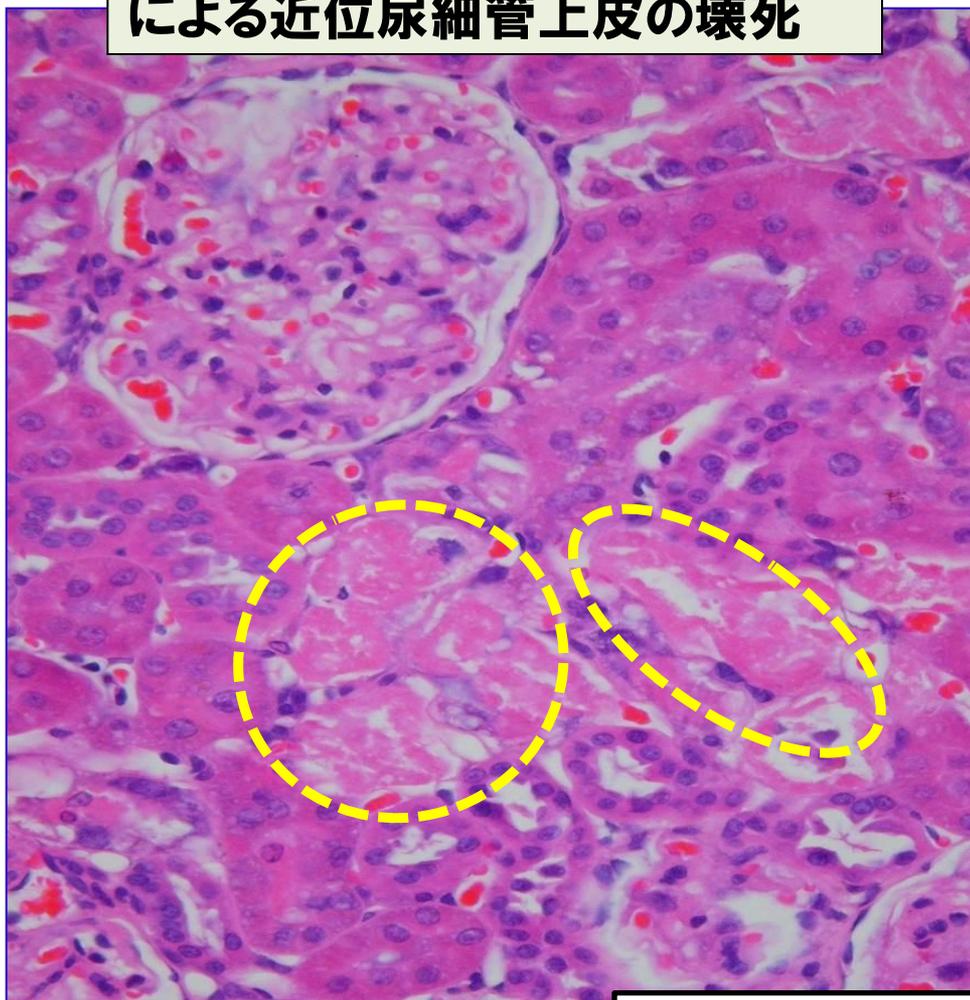


脂質過酸化



近位尿細管上皮壊死

セファロスポリン系抗生物質投与による近位尿細管上皮の壊死



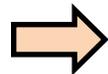
ラットの腎臓

点線枠内:壊死

関節毒性を誘発する動物用医薬品

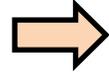
キノロン系抗菌剤

ナリジクス酸
オフロキサシン
ノルフロキサシン

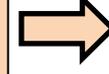


幼若動物

特に犬の感受性が高い



関節軟骨の
変性・壊死



関節部の痛み
歩行困難

対照群ラットの関節

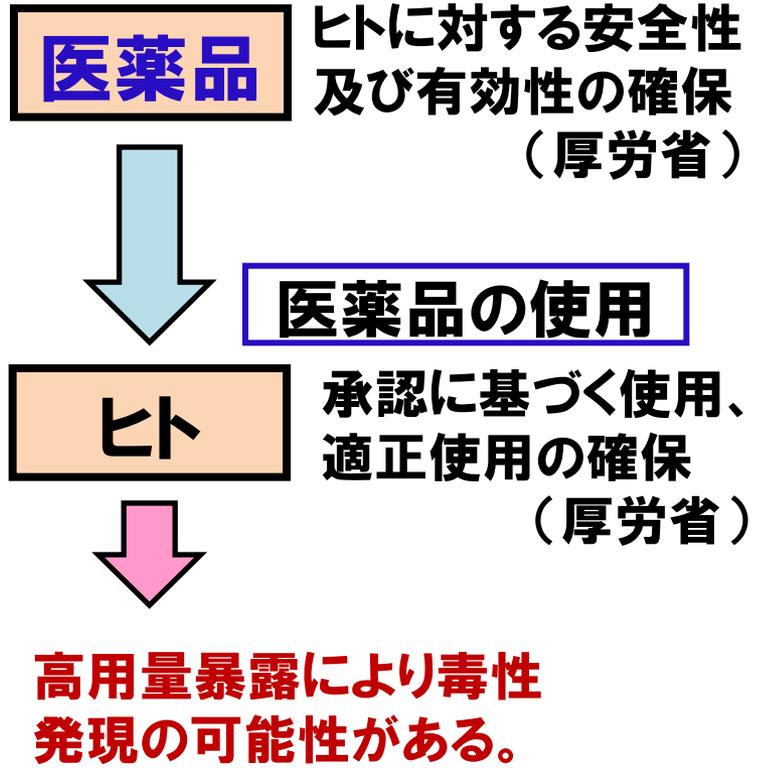
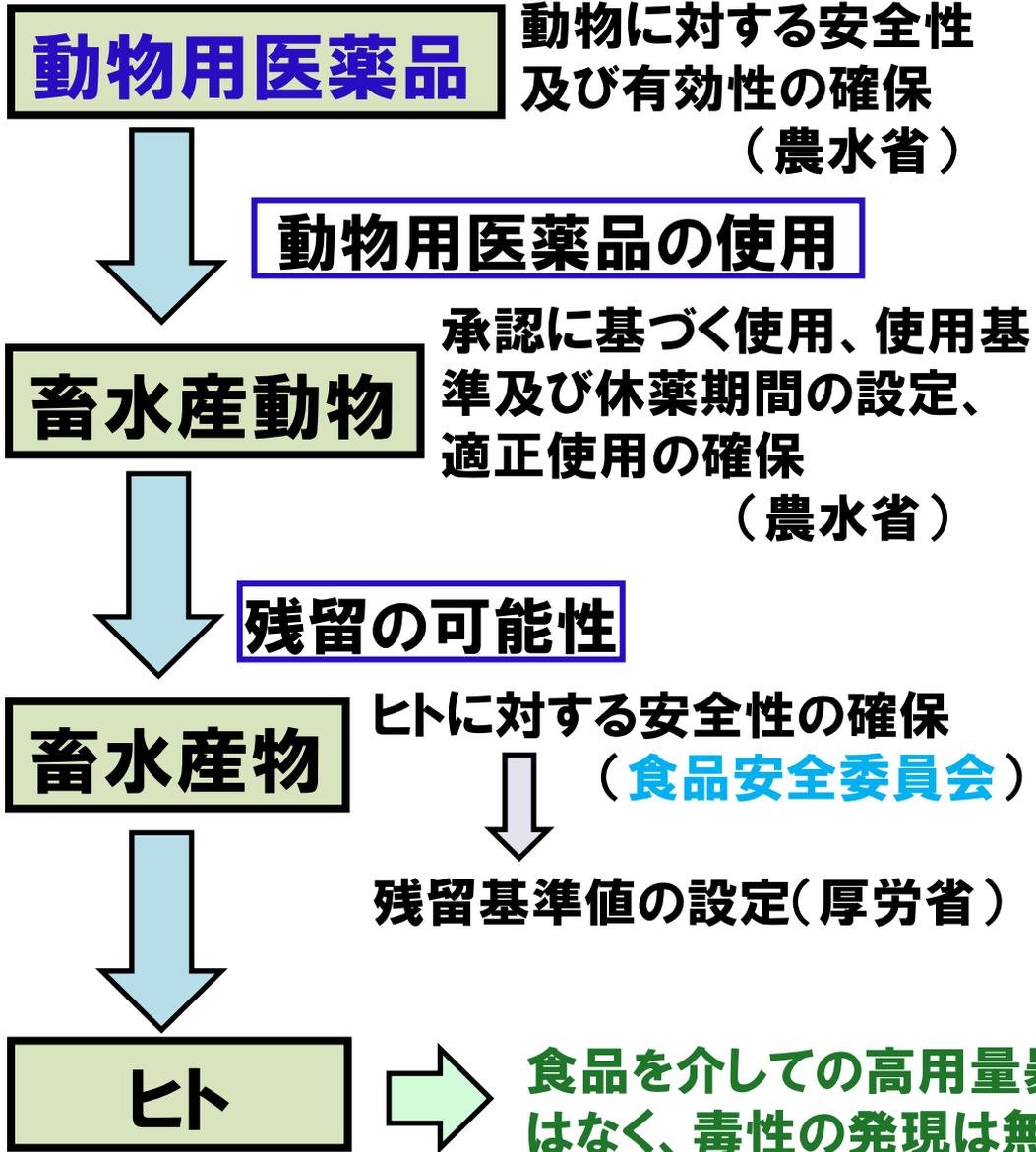


キノロン剤投与群ラットの関節

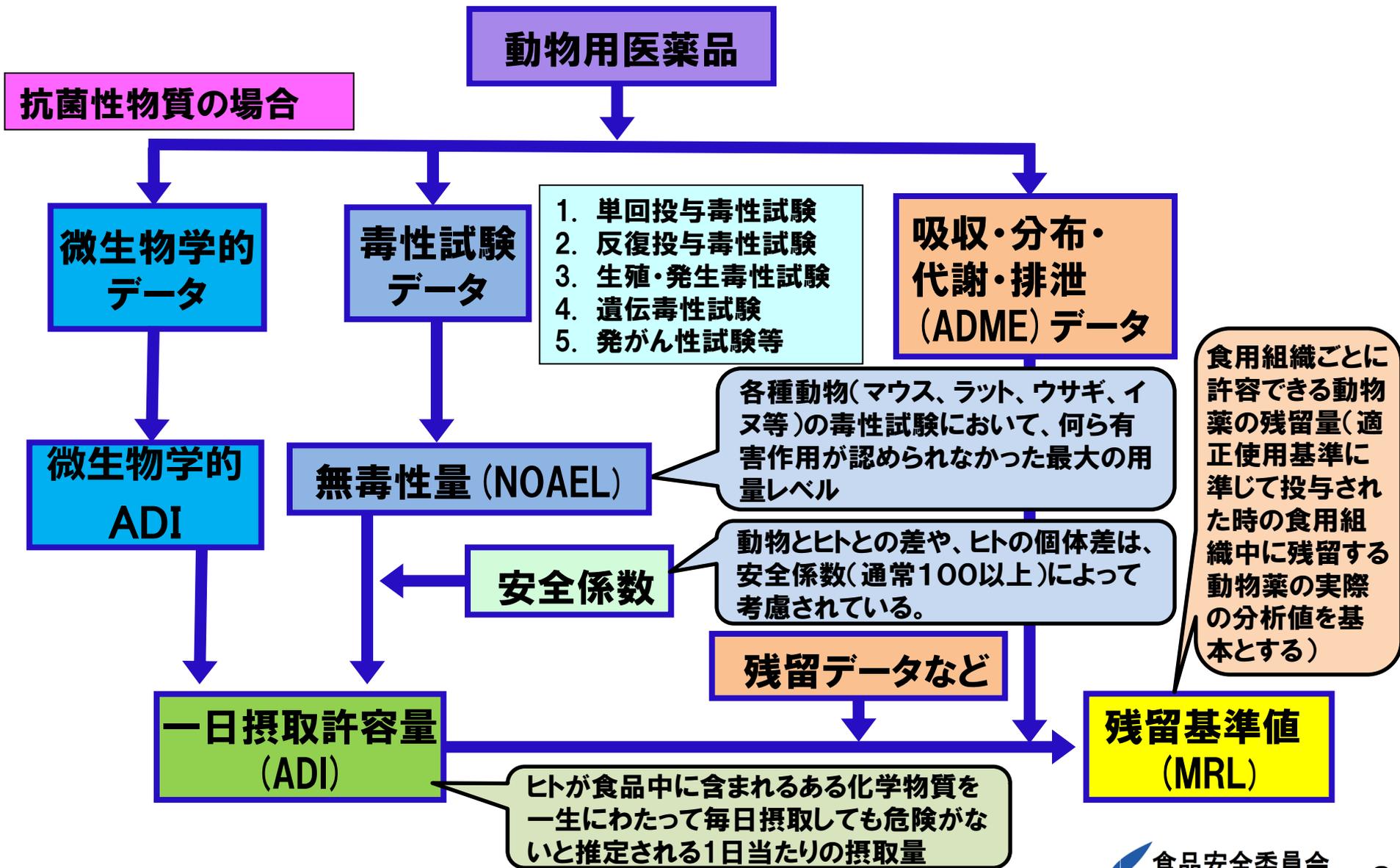


関節腔の炎症

動物用医薬品と人用医薬品の毒性発現リスクの違い



動物用医薬品の一日摂取許容量と残留基準値の設定法

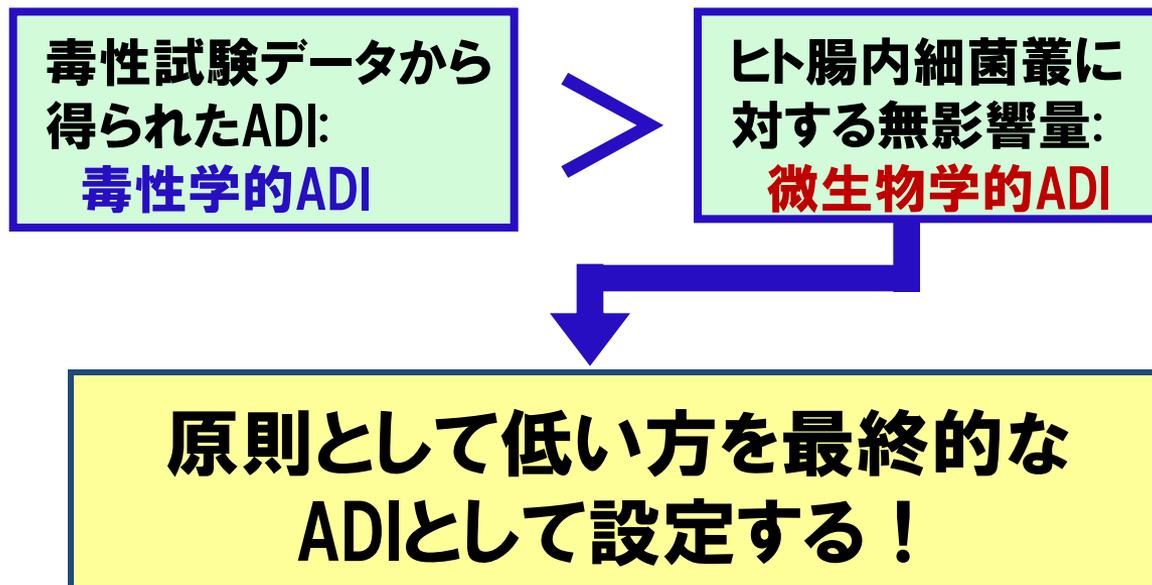


抗菌性物質のADIの設定法

=> 微生物学的リスクを考慮する！

微生物学的ADIを求めるための資料例

- ヒト又はほ乳動物(反すう動物を除く)の薬物動態データ
- 糞便と一緒に培養する薬剤の不活化データ(糞便結合試験)
- ヒト腸内細菌叢の最小発育阻止濃度(MIC)についての試験管内データ



微生物の最小発育阻止濃度 (MIC) 試験データからのADI設定(微生物学的ADI)

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)ガイドライン

$$\text{微生物学的ADI (mg/kg体重/日)} = \frac{\text{MIC}_{\text{calc}}(\text{mg/mL}) \times \text{結腸内容物の量(g/日)}}{\text{経口用量分画} \times \text{体重(kg)}}$$

経口用量分画：微生物が利用可能な経口用量の分画

結腸内容物の量：220 g/日

体 重：60 kg

MIC_{calc} ：薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の
平均 MIC_{50} の90%信頼限界の下限值（≡ 発育阻止が見られない濃度）

微生物学的ADI算定の例

$$\text{微生物学的ADI (mg/kg体重/日)} = \frac{\text{MIC}_{\text{calc}} \text{ (mg/mL)}^a \times \text{結腸内容物の量 (g/日)}^b}{\text{経口用量分画}^c \times \text{体重 (kg)}^d}$$

ノルフロキサシン

- a: 試験薬に活性のあるもっとも関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限値
= 0.003775 (mg/mL)
- b: 結腸内容物の量 = 220 g/日
- c: 経口用量として生物学的に利用可能な比率
得られたデータの中で、最も大きい値は排泄試験における尿中排泄率が約4.1%であった。
係数 = 1 - 0.041 = 0.959 => 四捨五入して、「1」
- d: ヒト体重 = 60 kg

$$\text{微生物学的ADI} = \frac{0.003775 \text{ (mg/mL)}^a \times 220 \text{ (g/日)}^b}{1^c \times 60 \text{ (kg)}^d} = 0.014 \text{ mg/kg体重/日}$$

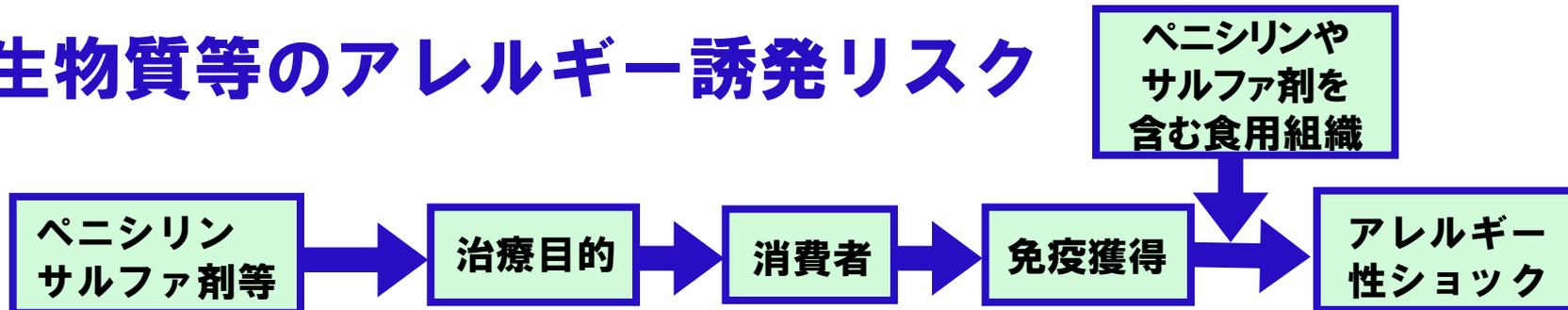
毒性学的ADI = 0.018 mg/kg体重/日 ➤ 微生物学的ADI = 0.014 mg/kg体重/日



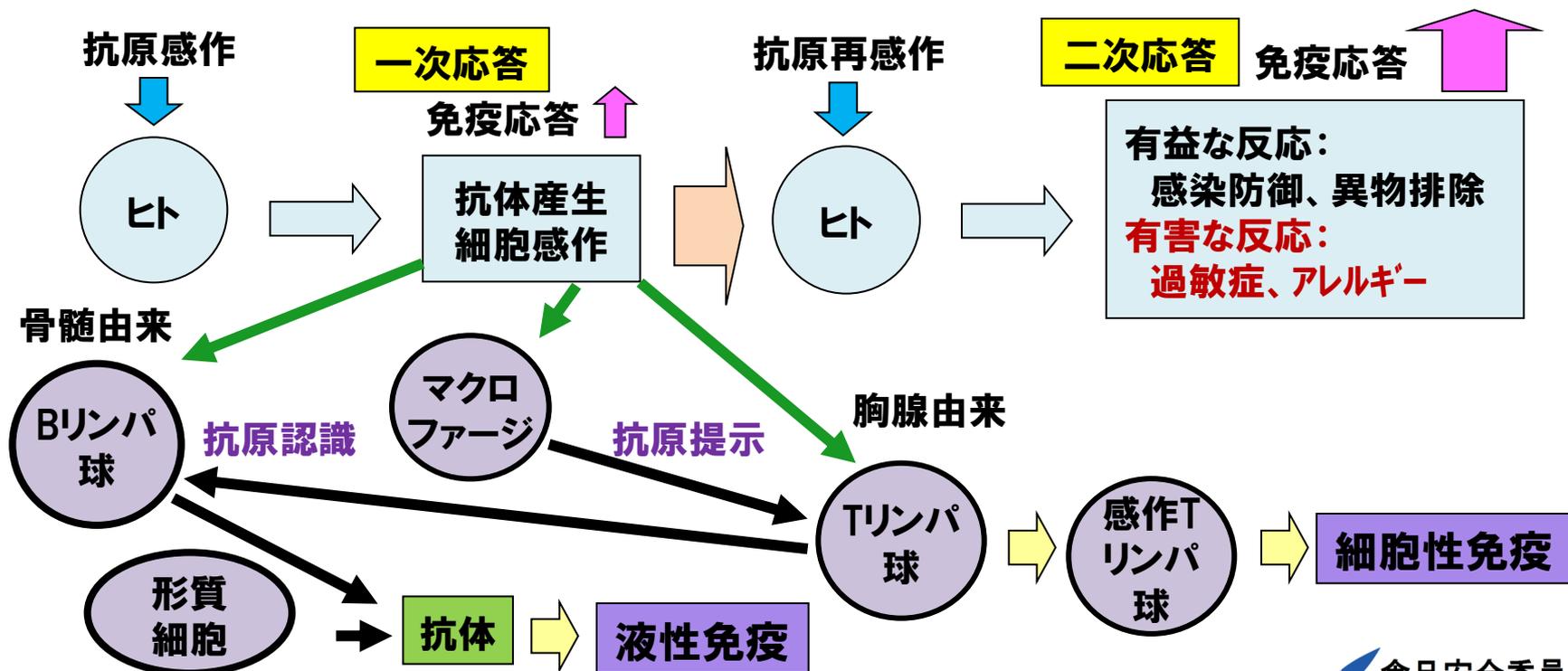
ノルフロキサシンのADI

その他、考慮すべきリスク

抗生物質等のアレルギー誘発リスク

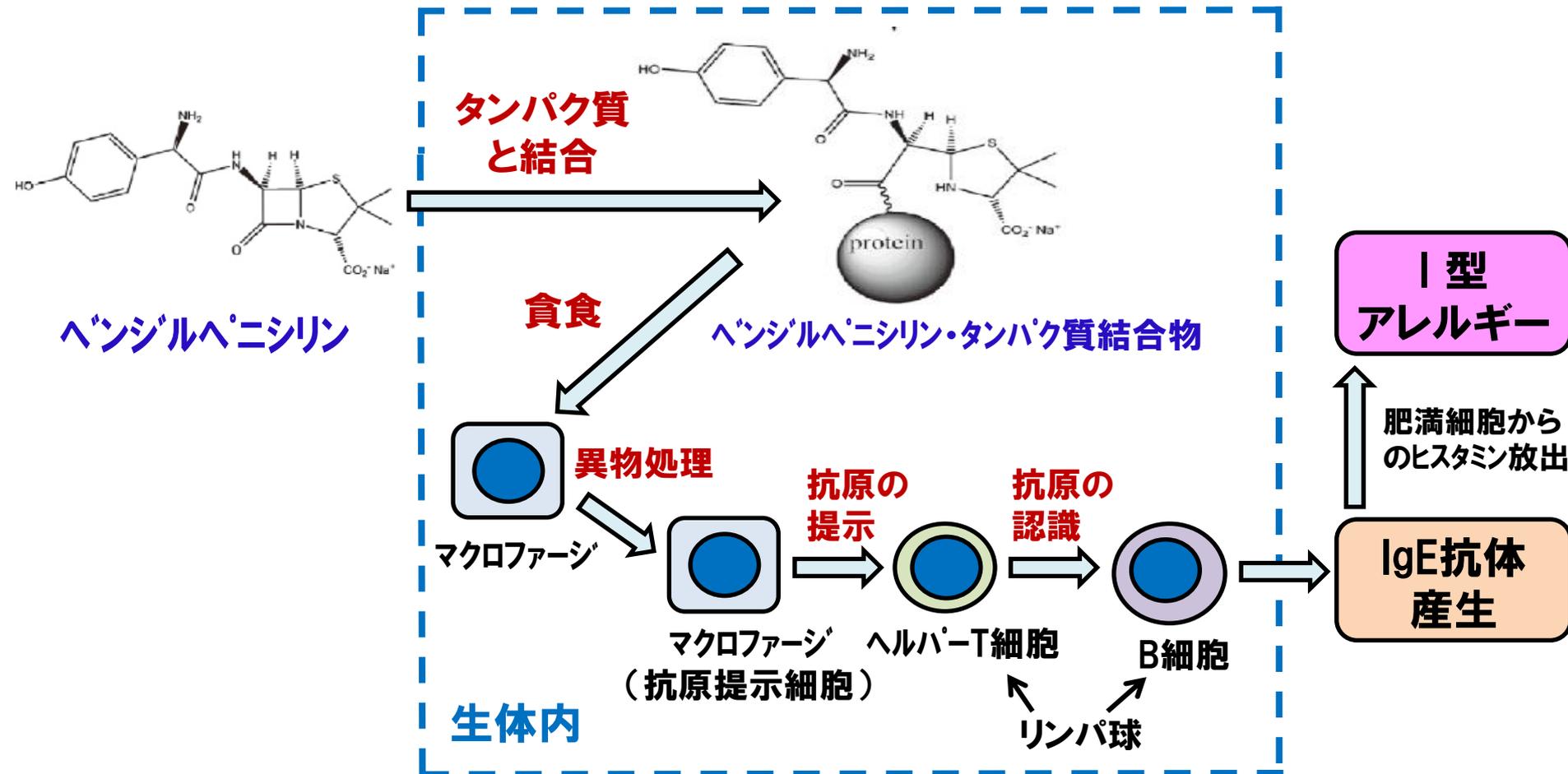


免疫の有益な反応と有害な反応



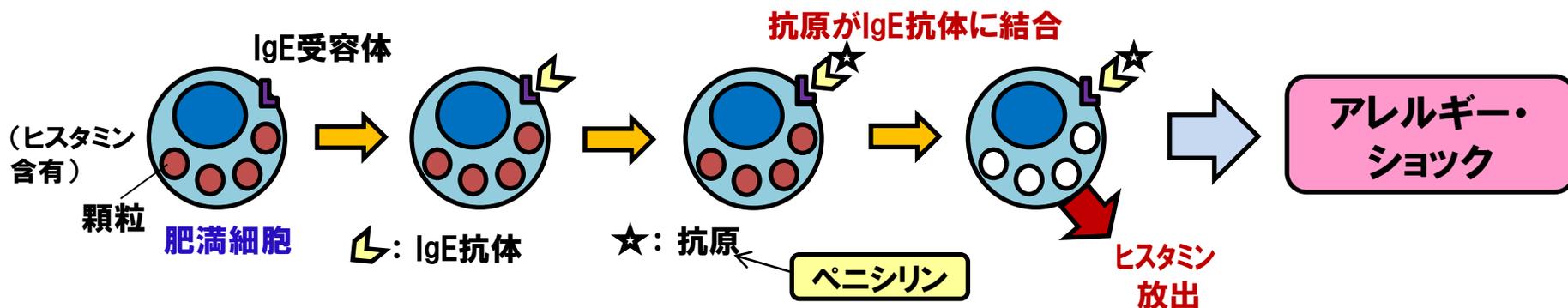
抗生物質等のアレルギー誘発リスク

ペニシリンに対する抗体産生のメカニズム



抗生物質等に対するアレルギー誘発リスク

I型アレルギー(即時型アレルギー): IgE抗体が関与するアレルギー



例: ベンジルペニシリン

ペニシリンアレルギーのボランティアのデータ

40 μg /ヒト/日の摂取 → 軽度の過敏症の誘発

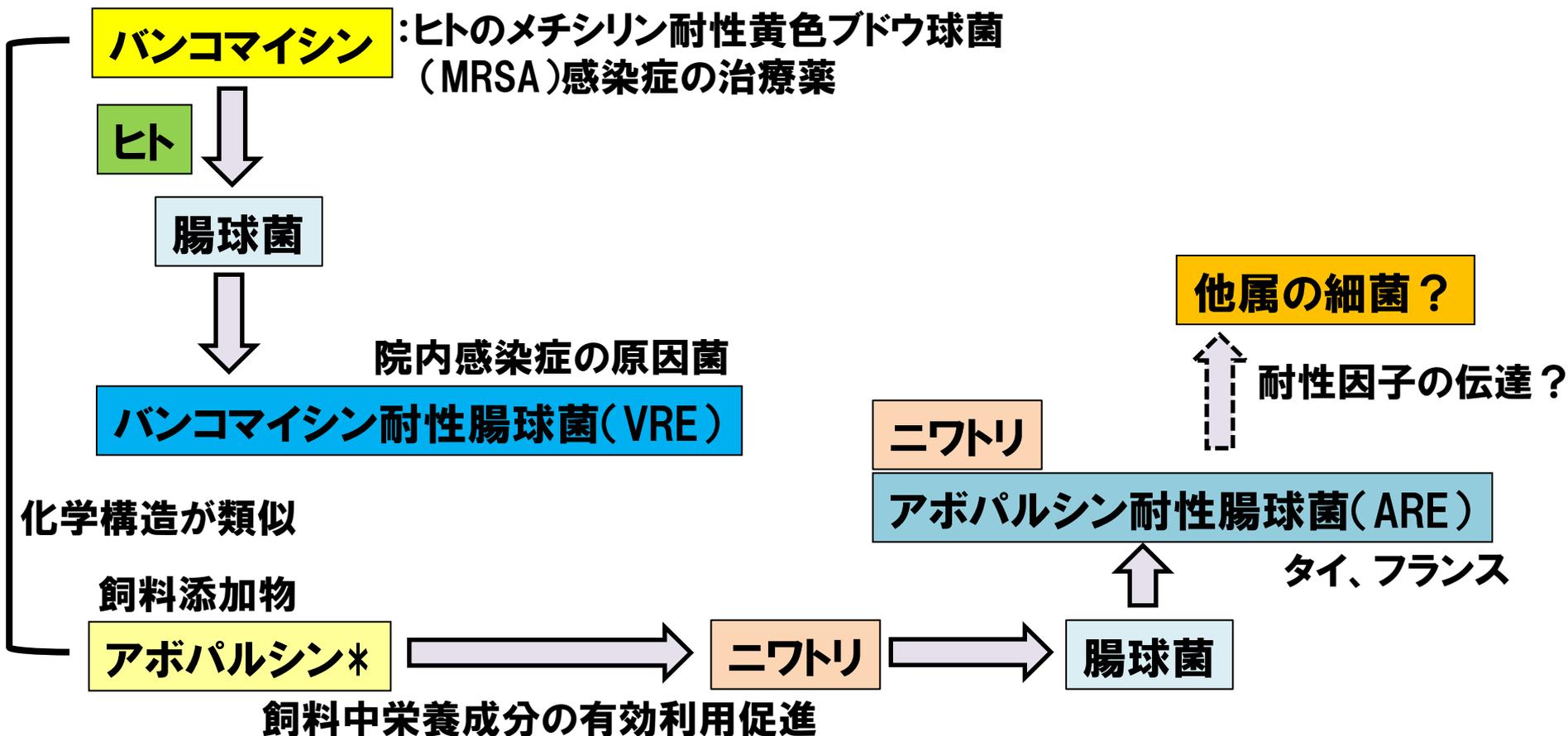
30 μg /ヒト/日の摂取 → 問題となる症状の発現なし

ADI: 30 μg /ヒト/日未満におさえる

ヒトの臨床データからリスク評価する!

その他、考慮すべきリスク

薬剤耐性菌に対するリスク:アボパルシン投与による耐性菌の発生

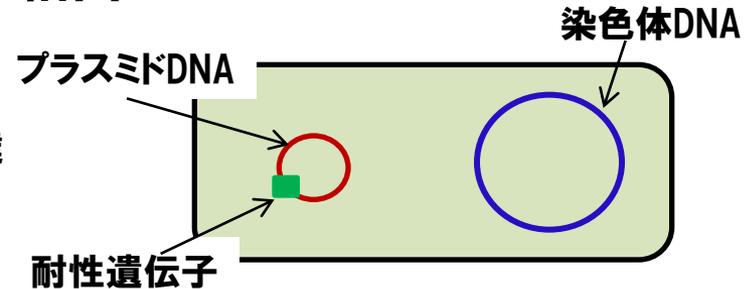


* 現在日本では、アボパルシンの飼料添加物の指定は取り消されている。

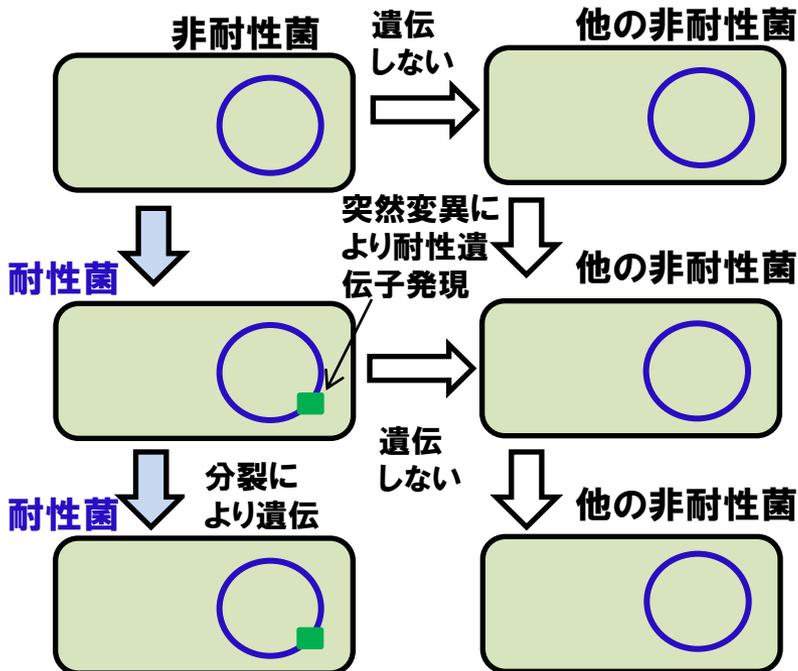
病原菌の薬剤耐性化機構

- 1) **突然変異**: 染色体DNAに生じる塩基配列の突然変異
- 2) **水平遺伝**: 他菌から耐性遺伝子(RG)の流入
 - a) **形質変換**: 他菌からRGのDNA流入により耐性の形質発現
 - b) **ファージ** による導入: 誤って殻内にRGのDNAを取り込み、伝達
 - c) **接合伝達**: プラスミドに生じたRGを接合により他菌に伝達
- 3) **誘導**: 薬剤等により既に存在するRGの転写・翻訳が誘導される

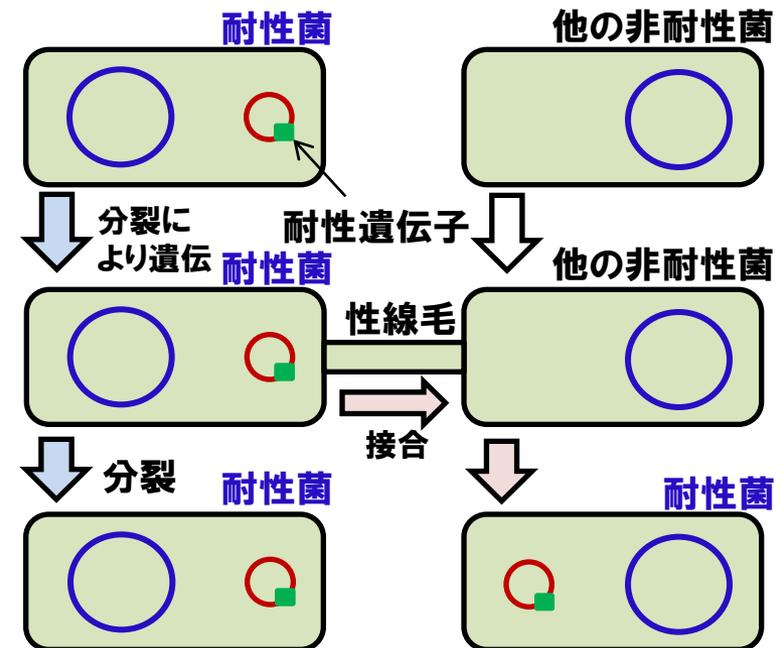
細菌のDNA



染色体DNAの突然変異

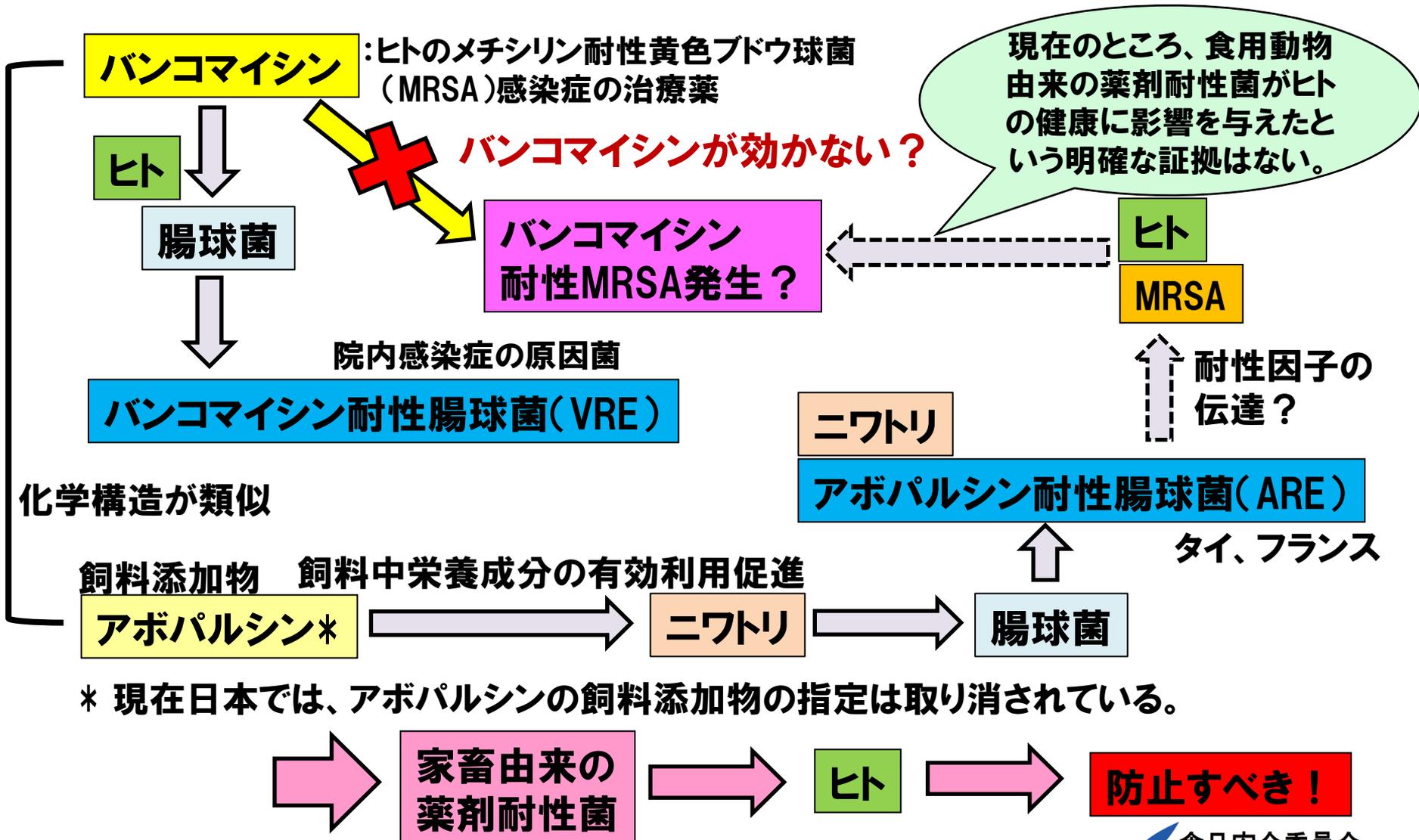


プラスミド上の耐性遺伝子の接合伝達



その他、考慮すべきリスク

薬剤耐性菌に対するリスク:アボパルシン投与による耐性菌の発生



薬剤耐性菌(遺伝子)の伝播経路

病院・医院



選択圧

医薬品



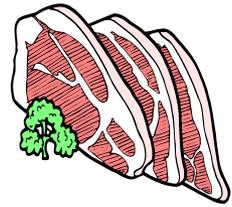
抗菌性物質を使用した場合、
抗菌性物質が効かない耐
性菌が選択される(ヒトの医
療における直接的影響)

ヒト

ヒト



食品

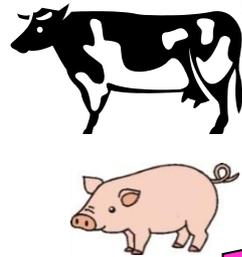


環境



動物

動物



動物用医薬品
抗菌性飼料添加物

選択圧

家畜等に抗菌性物質を使用した場合に選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトに伝播し、ヒトに健康影響を及ぼすおそれ(食品を介した間接的影響)

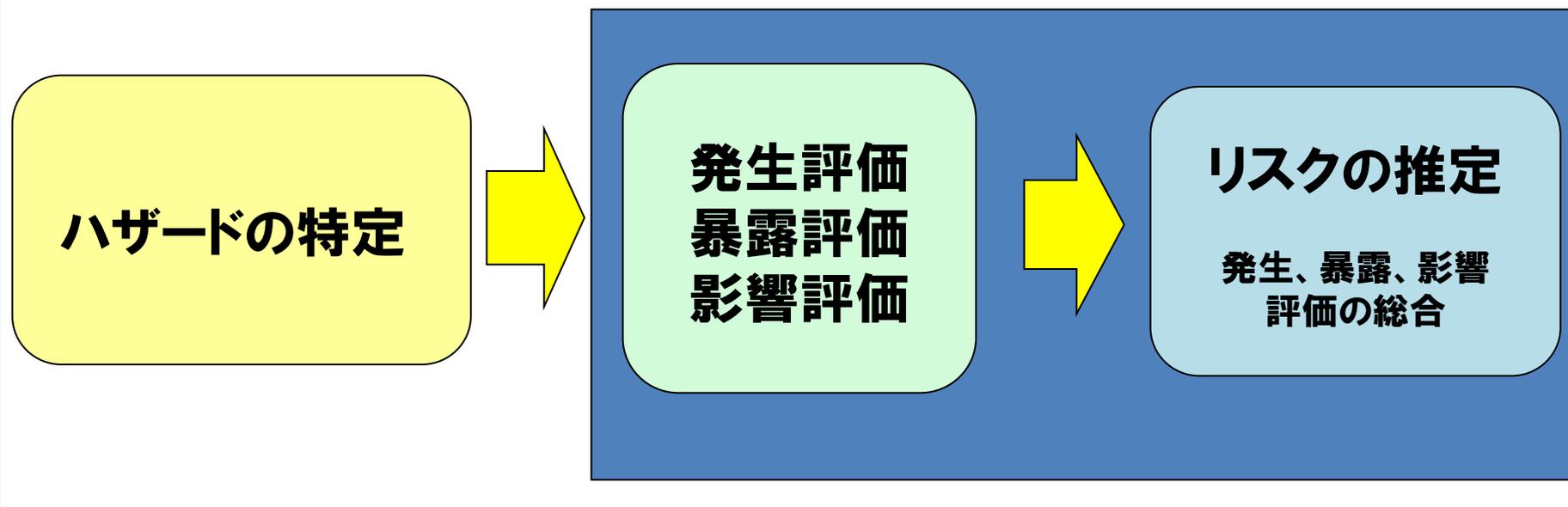
食品安全委員会

評価を実施するための指針を策定



「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)

食品健康影響評価



ハザードの特定

抗菌性物質A

感受性菌B

耐性菌B

抗菌性物質Aによって発生する耐性菌Bは、食品を介してヒトの健康に影響を与えるかもしれない？

発生評価

農場や養殖場で薬剤耐性菌が発生する可能性を評価する。

暴露評価

ヒトが畜水産食品を摂取して、薬剤耐性菌にさらされる可能性を評価する。

影響評価

薬剤耐性菌にさらされたヒトが病気になった場合に影響を受ける可能性を評価する。

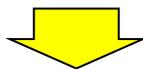
リスクの推定

特定したハザードによるリスクを、発生、暴露及び影響評価の結果を基に総合的に推定する。

リスク管理機関へ評価結果(耐性菌のヒトへのリスクがどのくらいなのか)を通知

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」

(平成18年4月13日 食品安全委員会決定)



評価指針の「影響評価」を行う際に使用
“ヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮”

I: きわめて高度に重要

ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの

II: 高度に重要

当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がIIIにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合

III: 重要

当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの

家畜への抗菌性物質の使用により選択される 薬剤耐性菌(カンピロバクター)に関する食品健康影響評価

リスクの推定

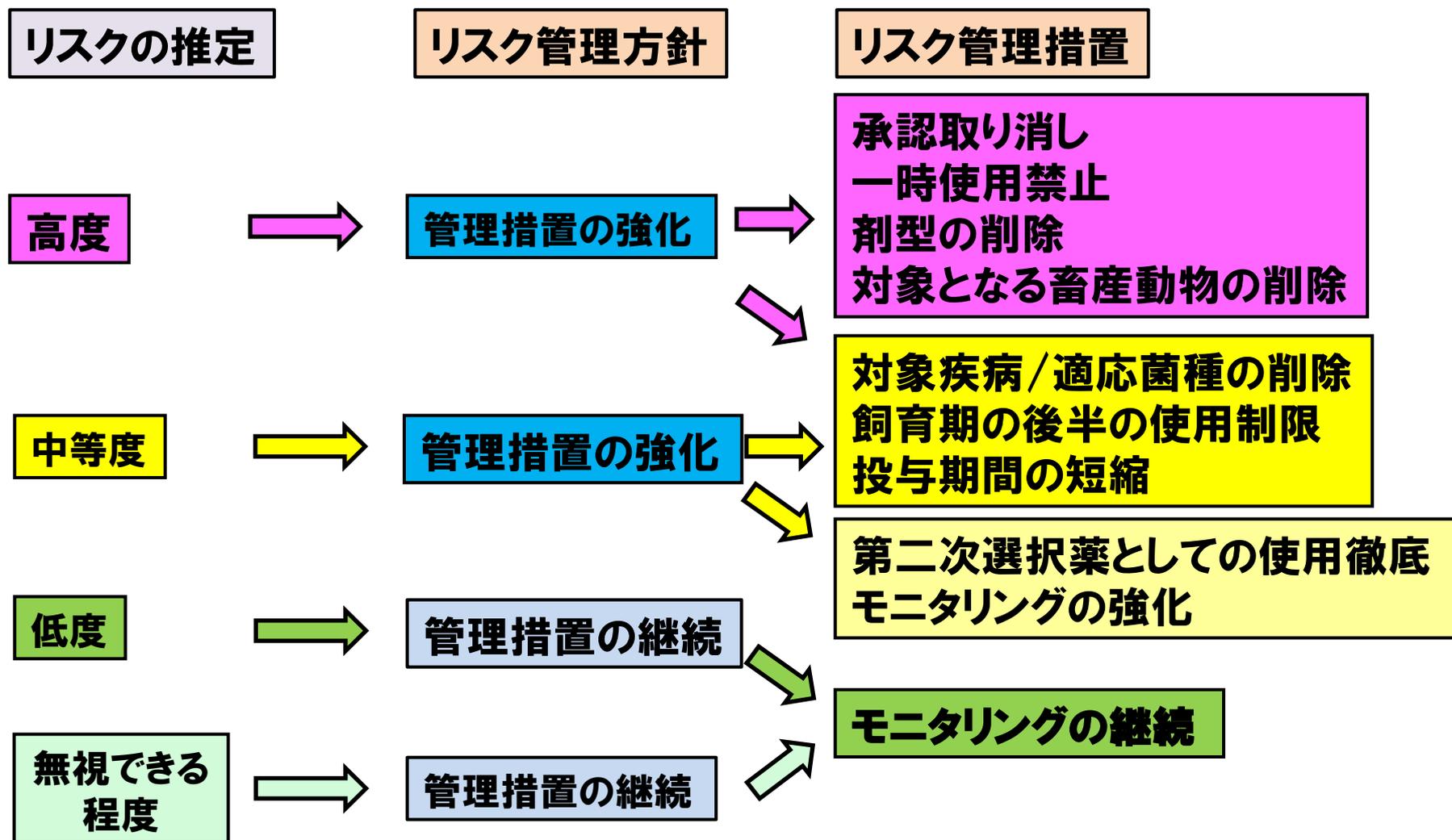
評価項目		塩酸ピルリマイシン (牛)	ツラスロマイシン (豚)
各評価の結果	発生評価※ (スコア)	低度 (1)	中等度 (2)
	暴露評価※ (スコア)	低度 (1)	低度 (1)
	影響評価※ (スコア)	中等度 (2)	中等度 (2)
	スコア合計	(4)	(5)
リスクの推定結果		低度	中等度

※各評価結果:高度(3)、中等度(2)、低度(1)、無視できる程度(0)とスコアで表す。

リスクの推定:各評価結果のスコアを合計して、

合計が8~9(高度)、5~7(中等度)、2~4(低度)、0~1(無視できる程度)を基本とし、総合的に判断。

リスク推定結果の通知に基づく リスク管理機関におけるリスク管理措置



畜水産動物に使用される動物用医薬品等 食品健康影響評価

