

## 動物用抗菌剤をめぐる最近の国際的な動き

大 島 慧 (日本動物薬事協会)

動物における抗菌剤(抗生物質)の使用がヒトの健康に悪影響を及ぼしているのではないかと、という長年の疑惑が、なんら確たる証拠もないままに独り歩きし、さまざまな動きをもたらしている。EU 農相理事会が、1998年12月に抗生物質4種の成長促進剤としての使用を禁止し、また、米国ではFDAが新動物用抗菌剤の承認審査基準に耐性菌の問題を大きく取り込む改訂定案を1998年12月に提起した。一方、明確なリスクアセスメントを求める動きも活発になり、そのための手法の開発が模索されている。

### 1. EU の動き

1986年にスウェーデンが成長促進目的で動物に抗生物質を使うことを禁止した後、1995年にはデンマークが、ヒトにバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症をもたらすのは動物にアボパルシン(AVP)を使用するからであるとして、AVPの使用を禁止し、それがドイツ、日本、さらにEU全体へと広がった。

WHOは、1997年10月に「食用動物における抗菌剤の使用が医療に及ぼす影響」をテーマにベルリンで専門家会議を開催し、主として、成長促進目的の飼料添加物について、ヒトの医療に用いるのと同じ抗生物質またはそれと交差耐性のある抗生物質は使用すべきでない、との勧告を出した<sup>4)</sup>。

この勧告に勇気づけられたスウェーデン、デンマークを中心とする北欧諸国は、自国の使用禁止をEU全体に広げるべく、1998年にコペンハーゲン

で「微生物の脅威」を課題にEU招待者会議を開催して氣勢をあげ、EU農相理事会への圧力を強めた。

1998年12月に、EU農相理事会は抗生物質4種(バージニアマイシン、スピラマイシン、タイロシン、バシトラシン)を成長促進目的で使用することの禁止を決定(1999年7月から)し、続けてオラキンドックスとカルバドックスの使用禁止(1999年9月から;発癌性の疑いで、作業者の危険を避けるためという)を決定した。

上記4種抗生物質の使用禁止を、EUの動物の栄養科学委員会(Scientific Committee on Animal Nutrition)が禁止の理由なしと報告していたにもかかわらず、農相理事会で決定した背景には、1998年10月にEU第XXIV総局(消費者政策・消費者健康保護)が発出した「予防の原則」(Precautionary principle)ガイドラインがある。

このガイドラインによれば、「予防の原則」とは、「科学的に不明確な状況下で、重大であるかもしれないリスクに対して、科学的探究の結果を待たずに、対応する必要を考慮して(政治的に)適用されるリスク管理の方法である」という。

消費者が懸念し、それを受けてマスメディアが話題にするような事柄について、科学的証拠が足りないからという理由で放置し、将来もし重大な結果を招いたら、政治家が放置した責任を問われるので、疑わしいものは、政治家の判断で、制限あるいは禁止の措置をとるべきだとするのが「予防の原則」だという。これでは、マッチ・ポンプで消費者あるいはマスメディアを騒がせれば、す

本稿は1999年4月17日に開催された本会の第26回シンポジウムにおける特別講演Iの要旨である。

## 2 動物抗菌会報 (2000)

べて政治家の思うままになるのではないかと危惧されるが、とにかく、抗生物質4種の使用禁止は「予防の原則」適用の第一号として決定された。

この禁止措置の裏には、様々な思惑があるという。スウェーデンがEUの統一規制に反して、成長促進目的で抗生物質を使うことを禁止してかまわない猶予期間は1998年12月までであったので、そこに焦点を合わせて、禁止をEU全体に広げようとし、それに成功したのだという。また、輸入の安い肉に対抗して、安全な肉のイメージを売ろうとする政治家の人気取り政策であるともいう。EU域内は豚肉あまり、穀物あまりであるから、生産効率を悪くして、余りものの一掃を狙ったのだという人もいる。

理由はどうであれ、生産費は、スウェーデンの例に見られるように、間違いなく上昇する(20~30%という)。これが食肉価格に転嫁されれば、消費者は安い輸入肉に流れる。すでに、抗生物質を成長促進のために使用して生産した肉の輸入を禁止することを主張している国もある。またまた世界貿易機関(WTO)の課題が増える。環境汚染が増加し、治療用抗生物質の使用量が増えることは疑いない。

一方、米国が成長促進目的で抗生物質を使うことを禁止することはないようである<sup>3)</sup>。

## 2. 米国における動き

WHOは、上記のベルリン会議に続けて、1998年6月に「食用動物におけるキノロン剤の使用とそれがヒトの健康に及ぼす影響」をテーマに、ジュネーブで、専門家会議を開催した。会議の結論は、動物からの分離菌株には、オールドキノロンに対する耐性を引きずっているためかと思われる低感受性株は散見されるものの、いまのところフルオロキノロン(FQ)耐性株は見られず、FQ剤はヒトにも動物にも大事な抗菌剤であるから、賢明な使用を心がけるべきである、とされた<sup>5)</sup>。

この会議で問題になった細菌は主として動物由来の食中毒菌の *Salmonella* Typhimurium DT-104, *E. coli* O-157, *Campylobacter* などであり、たとえばDT-104にFQ耐性株が発生したら、こ

の菌による食中毒患者の治療が難しくなるから、動物におけるFQ剤の使用を禁止すべきであるというのが、この会議のヒト側の主役を演じた米国疾病予防・対策センター(CDC)の研究者の主張であった。

これに対して、獣医/畜産側の代表であった米国獣医師会の研究者は、食肉衛生の徹底で食中毒は減るはずであり、動物で耐性菌が発生しても、ヒトに到達しないようにできるはずであるし、例えば *Salmonella* にしても、高い感受性を示す薬剤は多数ある。動物に対する抗菌剤の使用を制限あるいは禁止すると、むしろ動物の病気を増やし、食品の安全性を損なうと反論した。

米国FDAは、この専門家会議の終了を待って、FQの注射剤を新たに承認し、さすがに米国は科学的証拠を重視すると思われたが、1998年12月に「食料生産動物への使用を意図する新動物用抗菌剤の微生物に対する作用がヒトの健康に及ぼす影響の評価」と題する抗菌剤承認申請要件の改訂案を発出し、大幅な規制強化を狙ってきた<sup>6)</sup>。

この改訂案の骨子は、新抗菌剤に暴露された動物の腸管内に生じる耐性菌の量(耐性)とヒトの病原体になる腸内細菌の数の変化(耐性負荷)を調べ、その抗菌剤を承認された通りに使用して、耐性を発生させないかあるいは耐性をヒトに伝達しないことを保証する耐性閾値およびモニタリング閾値をあらかじめ設定させることにある。耐性閾値は耐性菌がそのレベルに達したら、規制あるいは承認取り消しの措置をとるという閾値であり、モニタリング閾値とは、市販後にMICの推移などで監視を続け、そのレベルを越えたら、緩和策を含めて、なんらかの手段を講じるべき閾値であるとされている。しかし、方法論が示されていないために、具体的に何をどうすればよいのかは不明である。

この改訂案では、新抗菌剤をヒトの医療における重要性によって3つのカテゴリー(I, II, III)に分け、それぞれをさらにヒトが暴露される可能性によって3つのカテゴリー(High, Medium, Low)に分けている。これらの組み合わせで規制の厳しさが変わる。

カテゴリーIは、ヒトの重大な、または致死的な

疾患の治療に使われ、代替薬がないという薬剤、食中毒の治療に重要で、食中毒の原因菌が耐性化すると、代替薬が限定される薬剤および作用機作または耐性機作がユニークで、ヒトの治療薬として長く使えそうな薬剤から成り、例として FQ (対サルモネラ)、バンコマイシン(対 MRSA、アンピシリン耐性腸球菌)、ストレプトグラミン系 (対 VRE)、第三世代セファロスポリン (対サルモネラ) があげられている。カテゴリー II は、カテゴリー I 以外で、ヒトの重大かもしれない疾患に使われるが、代替薬がある薬剤および同じカテゴリー II の薬剤に対する交差耐性を選択する薬剤とされ、アンピシリン(対リステリア)、カテゴリー I 以外のセファロスポリン、エリスロマイシン(対キャンピロバクター)、トリメトプリム／サルファ(対サルモネラ、シゲラ)が例示されている。カテゴリー III は、ヒトの医療にほとんど使われない薬剤およびヒトの感染症の第一選択薬または代替薬ではない薬剤とされ、イオノフォア系、ポリミキシンおよびコリスチンが例にあげられている。

ヒトが暴露される可能性は、High は成長促進剤として使用し、ヒトの医薬品に明らかに交差耐性を生じる薬剤、Medium は飲水添加で 6～21 日間投与するもの、Low は群内の少数の動物に < 6 日投与するものとされている。

カテゴリー I と II の薬剤は耐性閾値とモニタリング閾値の設定が必要であり、承認後に農場で、耐性閾値を越えていないことを保証する調査が必要である。カテゴリー III の薬剤は閾値の設定は不要であり、I, II の薬剤との間に交差耐性を生じないことを証明するだけでよい。また、すべての新抗菌剤について、詳細な販売量(州別、動物種別、剤型別、季節別、有効成分換算量)の報告が必要とされる。

この改訂案に対して、動物用医薬品諮問委員会が 1999 年 1 月に開かれ、改訂案の根拠と妥当性が不十分であり、なによりもリスクアセスメントが行われた結果として作られた案ではないことが問題になった。また、農場での検査は効率が悪いので、実施するなら屠場でという意見が多かったという。いずれにせよ、この改訂案は、製薬メーカーからすると、非現実的で、実行不可能で、新抗

菌剤の開発を妨げるものであると評判が悪い。1999 年 4 月に意見を集める期間が満了したので、可成りの時間をかけて改訂案の見直しが行われるはずである。

### 3. 国際的な動き

EU の動きも、FDA の動きも、リスクアセスメントが行われた結果として採られた行為ではない。WHO の上記 2 つの専門家会議でも、リスクアセスメントの必要性が強調されており、その方法論について国際的に意見交換が始められようとしている時期に、EU も、FDA も動き始めたということである。オランダの第三者的な研究調査機関である Heiderberg Appeal Nederland (HAN) Foundation は、ヨーロッパ飼料添加物企業連合 (FEFANA) の依頼を受けて、耐性問題のリスクアセスメントのあり方をまとめ、1999 年の初めに公表した<sup>1)</sup>。これによれば、動物とヒトからそれぞれ同一菌種の耐性菌株が分離されたというだけで、因果関係に言及している論文が多いが、因果関係をいうためには、MIC に反映される表現型だけでは全く不十分であり、複数の方法によって遺伝子型まで調べる必要があるという。そこまで調べて、動物とヒトから同一菌株が分離されたといえる論文は一つしかなく、したがって、その知見を一般化することはできないという。リスクアセスメントには、データの収集が必要であるが、これまでのデータがほとんど役に立たないとなると、さて、役に立つデータを得るには何をどうすればよいのか、遺伝子型まで細かくチェックするとしたら、それにかかる膨大な経費はだれが負担するのか、といったような多くの難問がまた出てくる。この問題は、WHO/FAO あるいは OIE などの国際機関が動きだしているので、いずれまともってくるであろう。

一方、WHO ベルリン専門家会議の後で、抗菌剤適正使用の必要性が強調され、世界動物薬企業連合 (COMISA)、世界獣医学協会 (WVA) および国際農業生産者連盟 (IFPA) の三者による「抗生物質の適正使用—世界的な基本原則の提案」がまとめられ、公表された<sup>2)</sup>。これは 10 項目から成り、

「抗生物質は病気の予防, 治療および生産増強のために使うことが認可された健康管理の生産資材である」ことから始まり, 「治療に用いる時には, 必要なだけ長期間, 可能な限り短期間, 適切な投与方法で使うべきである」ことなどが含まれている。これを基本原則として, 各国/地域で適正使用の啓蒙活動が盛んになることが期待されている。

#### 文 献

- 1) Bezoen, A., van Haren, W., Hanekamp, J. C.: Emergence of a debate: AGPs and public health. HAN Foundation, Nederland, 1999.
- 2) FDA: A proposed framework for evaluating and

assuring the human safety of the microbial effects of antimicrobial new animal drugs intended for use in food-producing animals, 1998.

- 3) NRC: The use of drugs in food animals: Benefits and risk. National Academy Press, Washington, D.C., 1998.
- 4) WHO: The medical impact of the use of antimicrobials in food animals; report of a WHO meeting, Berlin, Germany, Document No. WHO/EMC/ZOO/97.4, 1998.
- 5) WHO: Use of quinolones in food animals and potential impact on human health: report and proceedings of a WHO meeting, Geneva, Switzerland, Document No. WHO/EMC/ZDI/98.12, 1999.
- 6) WVA/IFAP/COOMISA (1999): Prudent use of antibiotics: Global basic principles.

## International Trend of the Antimicrobials for Animals

Satoshi OHSHIMA

*Japan Veterinary Pharmaceutical Association  
1-2, Kanda-surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan*

In December 1998, European Union agriculture ministers decided to ban four growth promotant antibiotics (virginiamycin, spiramycin, tylosin and bacitracin) from July 1, 1999, and carbadox and olaquinox from September 1, 1999. Prohibition of these antibiotics was justified under the precautionary principle guidelines issued in October, 1998 by EU DGXXIV. The guideline empowers decision-makers to decide taking measures before all the necessary scientific data are available.

US FDA proposed a complex framework for evaluating and assuring the human safety of new food animal antibiotics. In it, FDA changes their position on antibiotic use in food animals and its relationship to emerging antibiotic resistance in human medicine towards substantial restrictions on the use of antibiotics in agriculture. Under the proposed framework, evaluation of the human health impact of antibiotic use in food animals would first categorise the drug according to its importance in human medicine (category I, II and III), and then assign it to a subcategory (high, medium and low) based on the potential risk of human exposure to resistant pathogens acquired via its use in animals. The framework requires to define a resistance threshold - a maximum level of resistant bacteria in animals which would result in insignificant transfer of resistance to human pathogens, and monitoring threshold - signal the need for further investigation by the drug sponsor to assess the reasons for increased resistance and investigate ways of mitigating the trend. FDA's Veterinary Medicine Advisory Committee, at a meeting in January 1999, pointed to gaps in science that need to be resolved before implementing the framework, and said no one knows

answers to crucial questions about categorisation of new drugs and setting the two thresholds.

The HAN foundation of Netherland published a report on the risk assessment around the question to what extent, if at all, the use of antimicrobial growth promoters in animals contributes to bacterial antibiotic resistance in human and advocated the need of a comprehensive multidisciplinary research effort including genotypic characterisation.

World Veterinary Association (WVA), International Federation of Agricultural Producers (IFPA) and World Federation of the Animal Health Industry (COMISA) jointly prepared a guideline on "Prudent use of antibiotics: global basic principles" in December 1998.

#### 討 論 (座長: 高橋 勇, 日獣畜大)

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

1) EU の飼料添加禁止の 4 抗生物質のうちには, タイロシン及びスピラマイシンの準治療的飼料添加も含まれるのか。

2) 英国で低濃度飼料添加が禁止になったテトラサ

イクリン系が EU で問題にされていない理由は?

答 (大島 慧)

準治療的使用も, 低濃度飼料添加も成長促進の目的と見なされるので, 禁止の対象です。治療の目的で獣医師の処方 (指示) をもらわないと使えないということです。