抗菌薬の慎重使用

平山紀夫

㈶畜産生物科学安全研究所（〒 229-1132　神奈川県相模原市橋本台 3-7-11）

1．はじめに

わが国ではフルオロキノロンが動物用医薬品として承認されたのは，1991 年からであったので，既に 18 年を経過したことになる。フルオロキノロンは，人医療に重要な医薬品であるため，家畜に使用されたフルオロキノロンにより発現する耐性菌の人への健康影響について，現在，食品安全委員会でリスク評価が進められている。リスクの程度によりリスク管理手法は異なってくるが，仮にリスクが極めて高いと評価されれば，アメリカの FDA が行ったような承認取り消しというリスク管理が行われる可能性もある。このようなリスクに対する管理手法の一つとして，抗菌薬の慎重使用の実践が考えられる。国際的には，2001 年，OIE が先駆的な慎重使用のガイドライン［1，3］を作成したのが契機となり，各機関がガイドライン［4，5］を作成している。これらのガイドラインでは，薬剤耐性菌の出現を極力抑え，抗菌薬の有効性を最大限に発揮する「責任ある慎重使用」という概念が提唱されている。

わが国では，抗菌性物質は，薬事法，飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律，獣医師法などにより，承認・指定から製造，販売，使用に至る各過程で厳密に管理されており，これまでも「適正使用」という概念で，薬剤耐性菌問題に対応してきた。慎重使用は，適正使用よりさらに注意して抗菌薬を使用するもので，臨床現場で重要な役割を果たす獣医師が実践・普及することが期待されている。そこで，農林水産省は，「獣医師における抗菌薬の責任ある慎重使用のガイドライン」を作成すべく，抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業の一環で当研究所にガイドライン案の作成を委託した。

本稿では，先ず，なぜ慎重使用のガイドラインが必要であるかについてフルオロキノロンを例に考え，作成したガイドライン案の概要を紹介する。

2．なぜ慎重使用のガイドラインが必要か

(1) フルオロキノロンの規制について

フルオロキノロンは，人医療上重要な抗菌薬であることから，薬事法での製造販売承認の取得などに特別の規制がかけられている［7］。

ア．承認申請時の規制

フルオロキノロンは，人体用医薬品の再審査期間終了後でなければ，動物用医薬品としての製造販売承認申請を受け付けない。水産用は再審査期間終了後であっても受け付けていない。

イ．厳しい審査

承認審査のための資料には，通常添付する資料以外に，公衆衛生および家畜衛生に関する追加資料の添付が義務付けられている。

公衆衛生に関しては，人での使用実績やその重要性，耐性メカニズムや耐性菌の分布状況，当該薬が動物に使用された場合の人に対するリスクなどの資料が要求されている。

家畜衛生に関しては，当該薬が必要とされる疾病の重要性，代替薬の有無，当該薬を使用した場合の動物に対するリスクなどの資料が要求されている。さらに，物理化学的試験資料として，*in vitro* での耐性株出現頻度や *in vivo* での耐性獲得の資料も求められている。

このように承認審査段階で相当厳しい審査が行われ，承認の条件として，第一次選択薬が無効の症例にのみ使用することとされ，使用上の注意にその旨を記載しなければならない。

ウ．承認後の規制

承認後も再審査期間中（6年間）はもちろん，再審査終了後も使用量や有効菌種および公衆衛生に係る4菌種の薬剤感受性調査結果を国に報告することが義務付けられている。

(2) フルオロキノロンの販売量と耐性菌

フルオロキノロンの販売量は，1992年度1.2トンであったが，その後徐々に増加し2003年度には7.4トンと6倍に増加した［2］。この量は，動物用の抗菌性物質製剤の販売量約850トンの0.9％にしか過ぎない。動物種別に2001年度から2003年度の平均販売量を表1に示したが，その50％はブロイラーに，20％が豚に販売されている。

食中毒起因菌であるサルモネラおよびカンピロバクターについてエンロフロキサシン耐性率をみると，サルモネラではほとんど耐性菌は出現していないが，カンピロバクターでは1999～2005年度20％前後であったものがその後36％と増加した［6］。

(3) フルオロキノロン耐性カンピロバクターのリスク

以上のようにフルオロキノロンは，法的規制が厳しく，大量に使用されていないにもかかわらず，耐性カンピロバクターが増加している。カンピロバクターは，動物には病気を起こさず，単に腸管に棲息しているだけで，マイコプラズマ病や大腸菌症の治療薬として使用されたフルオロキノロンにより耐性化するため，やっかいなリスクを持つ菌である。また，フルオロキノロンは，カンピロバクターに対して容易に耐性菌を発現させ，水平伝播することが実験的に証明されている。フルオロキノロン耐性カンピロバクターは，畜産食品を介してヒトに食中毒を起こした場合，人の治療を困難にするリスクが高いと考えられている。

(4) フルオロキノロンに対するリスク管理

最も厳しい措置としてはFDAが行ったような承認取り消しがあり得る。それより緩い措置としては，使用の制限，例えば，一時的な使用禁止，投与経路を注射のみに限定する，投与期間を短くするなどが考えられる。しかし，このような措置は，二次的リスクを生じる可能性がある。すなわち，切れの良い治療薬がなくなる・使用しづらくなることから，疾病が増加し，生産性が低下する，あるいは，代替薬の使用が増え，その耐性菌が増加し，それによる人への影響が出るなどである。

従って，生産現場に携わるものとしては，自らの治療薬を確保しつつ，二次的リスクを避けるための措置を取るべきである。そのような措置の一つとして，国際的にも推奨されている慎重使用の推進・徹底を図ることが重要となり，そのための慎重使用のガイドライン作成が急務となっている。

3．獣医師における抗菌薬の責任ある慎重使用のガイドライン（案）

本ガイドライン（案）の構成を表2に示す。このうち，下線を引いた部分の概要を紹介し，解説を括弧書きする。

(1) 目的

ア．家畜での抗菌薬の有効性を維持する。

イ．家畜での薬剤耐性菌の発現・伝播を極力抑

表1　動物種別フルオロキノロン製剤の販売量

	肉牛	乳牛	豚	ブロイラー	レイヤー	犬猫	合計
2001～2003年度の平均	0.3	0.2	1.3	3.5	0.2	1.2	6.8
割合（％）	5	3	20	51	3	18	100

（単位：トン）

表 2　獣医師における抗菌薬の責任ある慎重使用のガイドライン（案）の構成

はじめに
Ⅰ．目的
Ⅱ．定義
Ⅲ．抗菌薬及び薬剤耐性菌の概要
Ⅳ．獣医師の責務
　1. 飼養衛生管理基準の遵守等に関する指導
　2. 抗菌薬の使用に関する留意事項
　3. 薬剤感受性試験
　4. 臨床現場での抗菌薬使用の実際の手順
　5. 獣医師間の情報の共有
　6. 畜種別の留意事項
Ⅴ．参考文献

える。

ウ．家畜から人への薬剤耐性菌又は耐性決定因子の伝達を抑え，人医療に使用する抗菌薬の有効性を維持する。

エ．抗菌薬による畜産食品への残留を防ぎ，消費者を保護する。

（アおよびイは，家畜衛生上，自らの治療薬を確保・維持する意味で重要であり，イからエは，人に対するリスクを少なくする意味で重要である。）

(2) 獣医師の責務

ア．飼養衛生管理基準の遵守などに関する指導

良好な飼養衛生管理を促進し，疾病の発生そのものを予防することは，薬剤耐性菌の発現を制御する上で，罹患家畜への抗菌薬治療を効果的に実施することとならんで最も重要であることから，生産者に対し，家畜伝染病予防法施行規則第 21 条の飼養衛生管理基準［8］を遵守させるよう指導する。また，以下の事項についても実践させるよう指導する。

・動物の生体防御システムに影響するストレスの低減
・適切なワクチン，消毒薬などを用いた衛生プログラムの遵守
・免疫を抑制する薬物の使用への注意
（飼養衛生管理基準は，だれでも実行できる基本的な事項が記載されており，農林水産省から指導指針および畜産農家向けの Q & A が出されている［8］。）

イ．抗菌薬の使用に関する留意事項

ア）抗菌薬の使用又は使用の指示の直前に，対象家畜を診察し，的確な診断に基づき抗菌薬を使用するべきである。現場で直接診断できないような場合には，現在の対象家畜の状態を把握するのに十分な頻度で診察を行っており，過去の経験，農場の疫学的状況に関する知識などに基づき判断する。（診察することの解説として，「獣医師法第 18 条の診察とは，獣医学的見地からみて疾病に対して一応の診断を下しうる程度の行為をいい，獣医師が自ら定期的に巡回するなどして常に当該農場の飼育動物の健康状態を把握している場合などにおいて飼育者から病状の聴取などをもって行うものも含まれる」とされているので，比較的柔軟に対応できるものと思われる。）

イ）飼料添加物，特に抗菌性の飼料添加物の使用状況を把握すること。

ウ）抗菌薬を選択する場合，対象感染症の病勢，推定又は確定原因菌に対する有効性，投与方法，対象となる薬剤の体内動態および残留性などを総合的に考えること。また，薬剤感受性試験の結果，過去の使用経験，周辺の農場における発生状況にも配慮すること。以下に，抗菌薬選択時の留意事項を示す。

・一般的に，抗菌スペクトルの広い抗菌薬は，より多くの微生物に対して選択圧を及ぼすことから，第一次選択薬は，できるだけ抗菌スペクトルの狭いものを選択すること。
・フルオロキノロン，新規のセフェムなどの人医療で重要な抗菌薬と同系統の薬剤は第一次選択薬が無効の場合にのみ選択すること。
・投与経路は，可能な限り抗菌薬の腸管内細菌への暴露が少ないものを選択すること（選択順位の例：注射剤 ＞ 経口投与剤）。
・個体投与を原則とし，群投与は避けることが望ましい。ただし，一群の複数の動物が

明らかに感染症の兆候を示しているような場合には，発症している動物の治療と感染症の拡散を抑制し，残りの動物の発症を防ぐ目的で発症している動物と健康な動物の両者に治療量の抗菌薬の投与が必要な場合がある。

エ）抗菌薬を使用し又は使用の指示を行う場合，用法・用量，効能・効果，投与間隔，投与期間および使用禁止期間／休薬期間を正確に把握し，対象動物に必要最小限な量および期間とすること。特に，動物の所有者／飼育管理者に投薬の一部を行わせる場合には，用量，投薬期間，使用禁止期間／休薬期間などを文書に記載して指示すること。また，残余の抗菌薬は適切に廃棄するよう指導すること。

オ）適用外使用は，行わないこと。

（「適用外使用」とは，承認されラベルなどに表示されている用法・用量および効能・効果以外で使用することをいうと定義づけている。適用外使用は，獣医師の責任に基づいて行うことができるが，その際，生産される畜産物への残留が食品衛生法に違反しないよう，適切な休薬期間を指示しなければならない。しかし，通常，適切な休薬期間を指示するための根拠となるデータが皆無であることから，責任を負うことは不可能である。）

カ）抗菌薬の予防的投与は，獣医師の責任において極めて限定された条件の下で厳格に適用されるべきである。また，予防的投与は，飼養衛生管理に関する事項を含む体系化された疾病制御プログラムの一部として実施されるべきものであり，予防的投与の必要性については，恒常的にその妥当性が再検討される必要がある。

（「予防的投与」とは，感染症が常在しているなどの理由から健康家畜に対し，発生が予測される感染症に有効な抗菌薬を予め投与することをいうと定義付けている。抗菌性物質は，治療薬として承認されているので，予防的には使用できないことになっている。しかし，獣医師には裁量権があることから，本ガイドラインでは抗菌薬の予防的投与に注意喚起を行っている。）

キ）抗菌薬の予防的治療は，獣医師の責任において感染症の特性，飼育されている家畜の生理的健康状態などを総合的に診断し，最小限の範囲で実施すべきである。また，予防的治療は，それを行わない場合に動物群に感染症が拡大する可能性が高いと判断される場合に限定されるべきである。

（「予防的治療」とは，一部の家畜に疾病が認められた場合に発症のおそれのある全ての家畜に対して発症前に抗菌薬を投与することをいうと定義付けている。「予防的治療」という語句は，予防的投与と紛らわしいことから「準治療」という語句の使用も検討されている。）

ク）抗菌薬の併用は，毒性の増強による副作用の出現を助長し，有効性を阻害するような薬理学的拮抗をもたらしたり，使用禁止期間／休薬期間に影響を与える恐れもあることから，極力避けること。しかし，感染症の原因菌が特定できず，最初の治療に用いた抗菌薬が有効でなく，明らかに死亡率，罹患率の増加が認められる，あるいは疾病が重症化する場合には，より広い抗菌スペクトルをカバーするために抗菌薬の併用が正しい場合もある。

ケ）日本で動物用医薬品として承認されていない抗菌薬は使用しないこと。

コ）起因菌に対する動物の抵抗性を高め，抗菌薬の有効性を十分に発揮させるため，体力の消耗の激しい場合や，下痢により重度の脱水症状を示している場合には，その症状の改善，緩和をはかるための対症療法（補液など）の併用を考慮すること。

ウ．臨床現場での抗菌薬使用の実際の手順

ア）患畜が飼われている農場およびその周辺農場における疾病の発生状況・経過，化学療法の内容・結果，予後などに関する情報を収集，整理し，記録・保存すること。

イ）獣医師は，患畜の所有者又は管理者から

発病時期，発病後の経過および措置などについて聞き取りを行い，必要に応じて血液，乳汁，糞便などを材料とした臨床病理検査などを行って感染症の原因病原体の推定／確定などを行い，病勢を把握すること。

ウ）可能であれば，抗菌薬投与前に，菌分離を行い，分離された原因菌については，薬剤感受性試験を行うことが望ましい。

エ）以上から総合的に判断し，使用する抗菌薬の種類，投与経路，投与量，投与期間などを決定し，治療が必要な動物に対してのみ使用し又は使用を指示すること。

オ）抗菌薬投与後の病状の変化から，初診時に使用した抗菌薬の治療効果を勘案し，使用の継続か，変更かを判断すること。抗菌薬を変更する場合の抗菌薬の選定は，薬剤感受性試験の結果に基づいて行うことが望ましい。

4．おわりに

これまで用いられた適正使用とは，法令，用法・用量を遵守し，使用上の注意を守り正しく使用することであったが，慎重使用とは，使用すべきか否かの判断を含め，抗菌薬の必要な時に適正に使用し，その効果を最大限に発揮させ，耐性菌の発現を最小限に抑えるように使用することで，適正使用より更に注意して使用するという概念である。

慎重使用のガイドライン案が多くの関係者により検討され，正式に決定され，一日も早く実施されることを祈念する。

本稿は，平成 20 年度に農林水産省から当研究所へ委託された「抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業」の一部として作成中の「獣医師における抗菌薬の責任ある慎重使用のガイドライン（案）」の概要をまとめたものである。

要　約

家畜に使用された抗菌薬により発現する耐性菌が人の健康に及ぼすリスクに対して，リスク管理手法の一助とするために「獣医師における抗菌薬の責任ある慎重使用のガイドライン（案）」を作成した。獣医師の責務として規定した主な事項は以下のとおりである。

1．生産者に飼養衛生管理基準の遵守を指導すること。
2．抗菌薬の使用の直前に対象動物を診察すること。
3．抗菌性の飼料添加物の使用状況を把握すること。
4．抗菌薬の選択に際し，対象感染症の病勢，原因菌に対する有効性，残留性等を総合的に考えること。特に，第一次選択薬としては抗菌スペクトルの狭いものから選択し，フルオロキノロン等は第一次選択薬が無効の場合にのみ選択すること。
5．用法・用量，効能・効果，休薬期間などを正確に把握し，対象動物に必要最小限な量および期間で使用すること。
6．適用外使用は，行わないこと。
7．抗菌薬の予防的投与は，極めて限定された条件下で厳格に適用すること。
8．抗菌薬の予防的治療は，総合的な診断を行い，最小限の範囲で実施すること。
9．抗菌薬の併用は，極力避けること。
10．日本で承認されていない抗菌薬は，使用しないこと。
11．症状により補液などの併用を考慮すること。
12．可能な限り薬剤感受性試験を行うこと。
13．抗菌薬に関する情報を獣医師間で共有すること。

引用文献

1）Anthony F, Acar J, Franklin A, Franklin A, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, van Vuuren M,White DG: Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agent in veterinary medicine. Rev sci tech, Off int Epiz, 20, 829-839 (2001)

2）平山紀夫，伊藤文世：わが国における抗菌性物

質の使用量の推移. 動物抗菌会報, 30, 10-18(2008)
3）田村　豊：食用動物における耐性菌抑制の方策－抗菌剤の慎重使用の原則－. 動物抗菌会報. 29. 11-17（2007）
4）Antibiotic resistance and prudent use of antibiotics in veterinary medicine : http://www.fve.org/news/publications.php
5）Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance CAC/RCP61-2005 : http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en
6）家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査：http://www.maff.go.jp/nval/
7）農林水産省畜産局長通知：薬事法関係事務の取扱について. 平成 12 年 3 月 31 日付け 12 畜 A 第 729 号
8）飼養衛生管理基準：http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/eisei/e_kanri_kizyun/kizyun.html

Prudent Use of Antimicrobials

Norio HIRAYAMA

Research Institute for Animal Science in Biochemistry & Toxicology,
3-7-11, Hashimotodai, Sagamihara-shi, Kanagawa 229-1132, Japan

The Guideline for Prudent and Responsible Use of Antimicrobials for Veterinarians (Draft) has been compiled to help veterinarians to minimize the possible human health risk from bacterial resistance that may develop from antimicrobial use in livestock animals.The guideline principles and veterinarian's responsibilities are:

1. Provide guidance to producers on practicing the standards of rearing hygiene management.
2. Perform a clinical examination and diagnose immediately before the use of antimicrobials.
3. Know the current use of antimicrobial feed additives.
4. Take a comprehensive approach to antimicrobial selection by assessing conditions of the infectious disease in question,antimicrobial effectiveness against the causative pathogen and the risk of residual drug. The first choice must be the antimicrobial agent with a narrow spectrum of activity.Fluoroquinolones should be used only for the treatment of infections that are refractory to the first-line choices.
5. Use a minimally required dosage for the required time period based on a thorough review of label directions, dosage, indications and withdrawal period.
6. Extra-label drug use is not recommended.
7. Non-therapeutic,prophylactic use of antimicrobials intended for disease prevention should be strictly exercised under controlled conditions.
8. Therapeutic use of antimicrobials intended for prevention of dissemination of an existing infectious disease should be minimized and exercised only after a comprehensive assessment.
9. Do not use combination antimicrobial therapy unless absolutely necessary.
10. Do not use antimicrobials that are not approved for use in Japan.
11. Consider fluid replacement or other supportive therapy according to the clinical conditions.
12. Perform antimicrobial susceptibility testing whenever possible.
13. Share information on antimicrobials among veterinarians.

討　論（座長：田村　豊　酪農大，高橋敏雄　動薬検）

質問（秋庭正人，動物衛生研究所）

ご説明頂いたガイドラインは家畜生産現場での使用を念頭に置いたものを考えられるが，小動物臨床現場向けのガイドライン作成や薬剤耐性菌モニタリングに関して何か動きがあれば教えて欲しい。

答（平山紀夫）

今のところ動きはありません。小動物臨床の現場における適用外使用を規制することは難しいと思われます。

発言（藤倉孝夫，元家畜衛生試験場）

ご提示頂きました抗菌薬の慎重使用に関する原則はそのまま医療現場へも利用できるのではないかと思われる。牛，豚，鶏を用いてのフルオロキノロン投与，耐性菌保菌動物と非保菌動物との同定実験は人体で起こるであろうアナロジーとして十分説得力があるのではないかと思う。

質問（鷺谷敏一，全農家畜衛生研究所）

ブロイラーのカンピロの耐性化が人への治療に影響するとのことで，FDA は FQ の鶏への投与を禁止したが，日本では慎重使用のレベルである。この日米の差はなぜか。

答（平山紀夫）

鶏のフルオロキノロン剤についての評価を，今始めたところで，予測できません。先程もお示ししました通り，一番難しいのは鶏で，ガイドラインをみんなでうまく使うことによってリスクが少しでも低くなれば，慎重使用のレベルで済むかもしれません。