

抗菌剤耐性菌を巡る国際情勢

大島 慧

社団法人 日本動物用医薬品協会 (〒 103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-6-10)

1998 年 [11] と 1999 年 [12] に同じ話題を紹介したので、今回はその後の動きを述べる。さまざまな国際的な動きと並行して、同じ菌種でも動物種ごとに違いがあって、必ずしもヒトの腸管内に入ったからといってコロニーを形成するわけでもないことが明らかになり、動物の耐性菌とヒトのそれは遺伝子が違うことが解明されてきたり、またヒトで問題になっている耐性菌の多くが、動物に抗菌剤を投与することに起因するものとは考えられない菌であることが分かってきて、動物における抗菌剤の使用に対する風当たりが変わってきた感じがする。

1. ヨーロッパの動き

1999 年 7 月から、ヒトで使用しているのと同じ系統の抗菌性物質 4 種（スピラマイシン、タイロシン、バシトラシン、バージニアマイシン）を成長促進の目的で使用することを禁止し、その結果は“動物の健康に害あって、ヒトに益なし”といわれたが、2006 年 1 月から残っていた 4 種（アピラマイシン、フラボフォスフォリポール、モネンシン、サリノマイシン）の成長促進目的での使用も禁止した。後 2 者の抗コクシジウム剤としての使用は残されている。

この使用禁止の理由は、耐性菌問題ではなく、2004 年 4 月に東欧の 10 ヶ国が加盟して 25 ヶ国になった新 EU の農業事情にあるらしい。耐性菌問題による最初の 4 種抗菌性成長促進剤の禁止は、工場生産的畜産を嫌って 1986 年に成長促進剤の使用を禁止したスウェーデンを始めとする北欧諸国が主導したが、新 EU は人口が 20% 増に対して農

業人口は 60% 増で、豚の飼養頭数は 2 倍近くになるといわれ、畜産物も飼料用穀物も十分であり、成長促進剤を使用してまで増産する必要はなく、北欧に倣ってということであろうかと推察される。肥育ホルモンや遺伝子操作穀物を嫌うのも同じ考え方であろう。

2. 米国の動き

米国で特記すべき出来事は、エンロフロキサシンの家禽に対する承認を FDA が取り消したことである。FDA は 2000 年 10 月に、ヒトのカンピロバクター症の主たる感染源が鶏肉であり、鶏にエンロフロキサシンを投与して *Campylobacter* がフルオロキノロン (FQ) 耐性になったら、ヒト患者の入院日数が延びたり、下痢の激しさが増す可能性があるから、家禽への使用を取り消すという提案 [5] をした。翌月、バイエル社がヒアリングを要請し、米国獣医師会や米国動物薬協会 (AHI) も関連するコメントを FDA に提出した。2004 年 3 月に取り消しの決定がなされ、バイエル社が異議申し立てをしたが、2005 年 7 月に FDA 長官が最終決定書に署名をして、家禽に対する承認は取り消された [8]。

FDA とバイエル社およびコメントを提出した機関の見解の相違は、①主な感染源が鶏肉か（海外旅行、外食、海水浴、豚、牛などが疑われる）、②リスクアセスメントの手法がおかしい（国立科学アカデミーのモデルに準拠していない、リスク/ベネフィット分析がない）、③ブレイクポイントがないといった点であった。結局、バイエル社は承認条件で家禽に使用して“安全”であることを

示せなかったから承認を取り消すということであるが、“リスクがない”ことの証明はどうすればよいのであろうか。

2003年3月に、欧州委員会保健・消費者保護局が、2005年9月に欧州医薬品局の動物薬諮問委員会[4]が米国の動きに対して、FQ剤は獣医療にも重要であり、ヒトのカンピロバクター症はほとんど抗菌剤治療の対象ではなく、治療するとしても第一選択薬はエリスロマイシンであるとし、獣医師からこの薬剤を取り上げたら、ヒトにも有害かもしれないと述べている。

米国FDAは2000年4月に、バージニアマイシンを動物に使用すると、ヒトの健康に影響するというデータやコメントを募集した[6]が、応募がなかったという。

米国FDAは抗菌剤の承認申請資料にヒトの健康に対するリスクアセスメントを提出させることとし、1998年11月にガイダンス案(#78)を提案したが、適切ではないとされ、4年近く経過した

2002年9月に決定版として(#152)[7]が公表された。これは耐性菌の発生、ヒトの曝露、曝露の結果について、リスクを定性的に高い、中位、低いに分け、これらを総合して全体的なリスクを推定するというものである(図1)。この際にヒトに重要な薬剤のリストが作られた。さらに、全体的なリスクを規制に反映させる。リスクの高い薬剤は処方薬になり、承認外使用も制限され、耐性のモニタリングが必要である(表1)。これで審査された第1号はニューマクロライド系抗生物質のツラスロマイシン(ファイザー社)であった。

3. 他の諸国の動き

オーストラリアでは1999年9月に政府の諮問委員会が耐性菌問題の報告書をまとめた[10]。これには成長促進剤のベネフィットも記載されている。注目すべきは、動物薬と農薬の企業団体であるAVCAREが、2003年5月にオーストラリアで

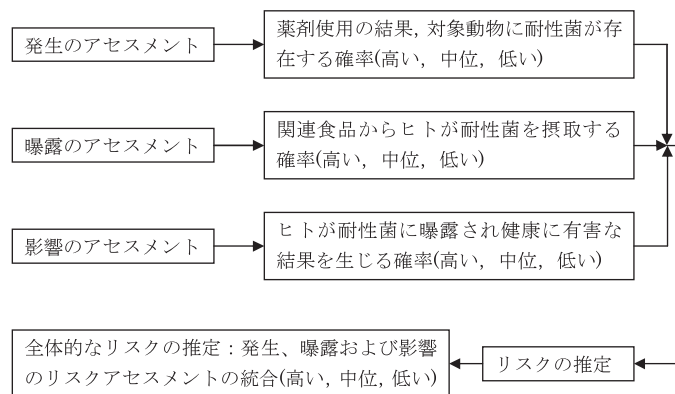


図1 米国の新抗菌剤承認申請に必要な定性的リスクアセスメント (#152)

表1 米国のリスクアセスメントによる規制 (#152)

承認条件 (ヒト医療における重要性)	カテゴリー 1 (高い)	カテゴリー 2 (中位)	カテゴリー 3 (低い)
販売条件	処方のみ	処方 / 飼料指令	処方 / 薬局 / 飼料指令
承認外使用	制限	一部制限	制限なし
使用の程度*	低い	低い～中位	低い～高い
承認後モニタリング (NARMS)	必要	必要	特定の場合 必要
諮問委員会	必要	特定の場合 必要	不要

*投薬期間や投薬方法(個体又は群投与)など許容される使用の程度・範囲

使用されている成長促進剤の有用性について、2,000 を超える文献を集めて総説したことである [2]。

カナダも 2002 年 6 月に政府の諮問委員会が報告書を作成した [9]。

4. 国際機関の動き

日米欧の承認申請資料の技術的部分を調和させようとする活動 (VICH) では、薬剤耐性の視点に立った動物用抗菌剤の承認基準に関する情報のガイドラインを 2003 年 12 月にまとめた。このガイドライン [15] は基本情報と追加情報に分けて、後者はオプションとしたのが特徴である。

世界保健機関 (WHO) は、EU が最初の成長促進剤 4 種を使用禁止にするきっかけとなった 1997 年のベルリン会議以降、頑固にヒトの耐性菌は動物に抗菌剤を使用すること起因するという説を曲げずに動いている。2000 年 6 月にジュネーブで世界的な抗菌剤耐性封じ込めの原則を作るための会議を開催した [17]。Codex Alimentarius の残留動物用医薬品規格部会 (CCRVDF) も抗菌剤耐性に関する検討を開始している。

一方、国際獣疫事務局 (OIE) は、特別作業部会を組織して抗菌剤に関する 5 つの一連のガイドラインを作成した [13]。

2003 年 12 月にはジュネーブで、FAO/OIE/WHO の専門家ワークショップが開かれ、ヒト以外の使用で生じた耐性菌がヒトの健康を損なうと結論し、それにもとづいてヒト以外の使用を管理する選択肢を討議する WHO の会議が 2004 年 3 月にオスローで行われた。さらに、ヒト以外の使用を管理するにはヒトに重要な抗菌剤のランクリストが必要であるとして、それを作る WHO の会議が 2005 年 2 月にキャンベラで開催された。

他方、OIE は加盟国の情報から獣医療に重要な抗菌剤のリスト作りを開始し、本年 5 月の OIE 総会で承認される予定である。

5. 文献に見る国際情勢

最近は、確たる証拠なしにヒトの耐性菌は動物

に抗菌剤を投与することから生じると主張する文献がほとんど見られなくなった。成長促進剤 4 種の使用を禁止してから 3 年間に動物とヒトに何が起きたかをみた Casewell ら [3] の論文は、この禁止が動物に害があり、ヒトに益がなかったことを示している。

Phillips ら [14] は、抗菌剤の使用によって動物からヒトに耐性菌が伝達されるリスクはきわめて少なく、かなりの事例でゼロであるとし、定量的アセスメントを欠く法的または政治的行動は危険であると警告している。FQ 耐性 *Campylobacter* に汚染した牛肉を食べてカンピロバクター症に罹患し、FQ による治療に失敗して死に至る確率を計算した Anderson ら [1] の論文は、リスクが天文学的に少ないことを示した。Wassenar ら [16] は、動物における抗菌剤の使用がなぜヒト耐性菌問題の原因であると間違っていると非難されるかを論じた総説を著し、動物で選択される耐性菌はヒトの健康に重大なリスクではないと結論している。

おわりに

リスクアセスメントの手法が向上し、ヒトと動物の耐性菌モニタリングがあちこちで行われるようになって、ヒトの耐性菌問題は動物に抗菌剤を使用する結果であると盲目的に信じているヒトはほとんどいなくなったと思われる。しかし、耐性菌は医療にも、獣医療にも大きな問題であるから、慎重に、賢明に使用する必要があることはいうまでもない。

要 約

1. EU は、抗コクシジウム剤を除く、すべての成長促進飼料添加抗生物質を 2006 年 1 月 1 日から使用禁止にした。
2. 米国で特記すべき出来事は、家禽に対するエンロフロキサシンの承認を取り消したことで、これは 2000 年 10 月に FDA が提案し、2005 年 7 月に決定された。米国 FDA は、食用動物に使う新抗菌剤の承認申請に先だって、ヒトの健康に対するリスクアセスメントの提出を決め、

2003年10月に企業のためのガイダンスを発出した。

3. オーストラリアとカナダはそれぞれの政府が組織した専門家委員会による抗菌剤耐性問題の報告書を1999年9月と2002年6月に公表した。オーストラリアの農薬と動物薬のメーカー団体であるAVCAREは成長促進飼料添加抗生物質のベネフィットに関する総説を2003年5月に公表した。
4. WHOとOIEはそれぞれヒトと動物にきわめて重要な抗菌剤のランクリストを作成した。

文 献

- 1) Anderson SA, Yeaton Woo RW, Crawford LM: Risk assessment of the impact on human health of resistant from *Campylobacter jejuni* from fluoroquinolone use in beef cattle. Food Control, 12, 13-25 (2001)
- 2) Avcare: The role of enteric antibiotics in livestock production. (<http://www.avcare.org.au>). (2003)
- 3) Casewell M, Friis F, Marso E, et al.: The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. J Antimicrobial Chemotherapy, 52, 159-161 (2003)
- 4) EMEA/CVMP: Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals in the European union: Development of resistance and impact on human and animal health. (2006)
- 5) FDA: Enrofloxacin for Poultry; Opportunity For Hearing. Federal Register, 65, 64954-64965 (2000)
- 6) FDA: Risk assessment of the public health impact of streptogramin resistance in *Enterococcus faecium* attributable to the use of streptogramins in animal; Request for comments and for scientific data and information. Federal Register 65, 20992-20995 (2000)
- 7) FDA: Guidance for Industry; Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 48 pp. (2002)
- 8) FDA: Final decision of the commissioner; Withdrawal of approval of the new animal drug application for enrofloxacin in poultry. Docket No.2000N-1571, 126 pp. (2005)
- 9) Health Canada: Use of antimicrobials in food animals in Canada: Impact on resistance and human Health. 165 pp. (2002)
- 10) JETACAR: The use of antibiotics in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans. 238 pp. (1999)
- 11) 大島 慧：動物用抗菌剤をめぐる国際的な動き，動物用抗菌剤研究会報，20, 9-13 (1999)
- 12) 大島 慧：動物用抗菌剤をめぐる最近の国際的な動き，動物用抗菌剤研究会報，21, 1-5 (2000)
- 13) OIE: OIE guidelines for antimicrobial resistance, Rev sci tech, Off Int Epiz, 20, 811-827, 829-839, 841-847, 849-858, 859-870 (2001)
- 14) Philipps I, Casewell M, Cox T, et al.: Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. J Antimicrobial Chemotherapy, 53, 28-52 (2004)
- 15) VICH: GL 27-Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance (<http://vich.eudra.org>). (2003)
- 16) Wassenaar TM: Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and implications for human health: Critical Review in Microbiology 31, 155-169 (2005)
- 17) WHO: WHO global strategy for the containment of antimicrobial resistance. (2000)

Updates on the Antimicrobial Resistance Issues
in Major Countries/Region and Organizations

Satoshi OHSHIMA

Japan Veterinary Products Association, 4-6-10 Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan

1. In EU, in-feed antibiotics for growth promotion have all been prohibited since January 1, 2006 except anticoccidials.
2. In USA, it is noteworthy that the withdrawal of approval of enrofloxacin for poultry, which had been proposed in October 2000 and decided in July 2005 by FDA. US FDA decided to submit the risk assessment on human health prior to application for approval of new antimicrobial for food animals and issued the guidance for industry in October 2003.
3. Australia and Canada each published a report on the antimicrobial resistance problems in each country by expert committees organized by each governments in September 1999 and in June 2002. AVCARE, Australian association of pesticides and animal health manufacturers published a review on the benefit of growth promoter feed additive antibiotics in May 2003.
4. WHO and OIE each made rank lists of critically important antimicrobials for human and for animals.