

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状（Ⅱ）—

薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの各論解説
慎重使用のガイドライン内山万利子[†]（農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全性検査第一領域
主任検査官）

1 はじめに

動物用抗菌性物質製剤（抗菌剤）は、家畜の健康を守り、安全な食品の安定生産を確保するうえ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よる人の医療や獣医療での影響のリスクも常に存在している。抗菌剤の使用に関しては、国際機関等で指針が作成されており、OIEでは「獣医療における動物用抗菌剤の責任ある慎重使用」が陸生動物衛生規約 [1] として定められ、Codexにおいても「抗菌性物質耐性の最小化及び抑制のための実施規範」が定められている [2]。わが国においても、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和35年法律第145号）に基づく要指示医薬品制度や使用基準の設定等により、抗菌剤の適正使用を進めてきているが、抗菌剤の使用によるリスクを低減させるためには行政が取り組むだけでなく、獣医師及び生産者等の関係者の責任ある慎重使用の徹底が必要である。本稿では慎重使用のガイドラインの概要とともに、その普及のために作成したパンフレットやガイドブックについても紹介する。

2 慎重使用のガイドラインの概要

平成25年12月24日に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」[3] について通知が発出された。本通知は家畜での薬剤耐性菌の選択及び伝播を極力抑えること、家畜から人への薬剤耐性菌または薬剤耐性決定因子の伝播を抑え、人の医療に使用する抗菌剤の有効性を維持すること及び家畜での抗菌剤の有効性を維持することを基本的な方針としている。すべての関係者が連携して法令及び用法・用量を遵守し、使用上の注意に従って使用する「適正使用」に加え、抗菌剤を使用すべきかどうかを十分考慮したうえで、抗菌剤の適正使用により最大限の効果をあげ、薬剤

耐性菌の選択を最小限に抑えるように使用する「慎重使用」を推進することが、抗菌剤によるリスクの低減につながる。この慎重使用を推進するためには、適切な飼養衛生管理による感染症予防、適切な病性の把握及び診断、抗菌剤の選択及び使用、関係者間の情報の共有が重要なポイントとなる。

(1) 適切な飼養衛生管理による感染症予防

家畜伝染病予防法（昭和26年法律第166号）の規定に基づく飼養衛生管理基準の遵守を徹底することで飼養衛生管理水準を向上させ、感染症の発生を予防することは、抗菌剤の使用機会を減らすことにつながり、薬剤耐性菌の選択を抑制するうえできわめて重要な要素である。対象家畜の特徴を考慮し、飼育環境の改善（畜舎内の温度・湿度管理、換気等）、適切なワクチン接種プログラム、飼料の給与及び栄養管理についても定期的に確認し生産者への指導に積極的に取り組んでいく必要がある。

(2) 適切な病性の把握及び診断

生産者から患畜の発病について十分な聞き取りを行い、必要に応じて採材し、原因病原体や感染状況等の病性を的確に把握する必要がある。患畜の農場及びその周辺地域における感染症の発生状況等の疫学情報を考慮して診断し、診察及び治療の経過については獣医師法（昭和24年6月1日法律第186号）に基づき診療簿に記録し保存する義務がある。“Evidence-based medicine”の考え方に基づき、菌分離等により原因菌の特定に努めて、確実な治療効果が得られる抗菌剤を選択できるように薬剤感受性を確認し、科学的な根拠に基づき治療方針を決定する [4]。

[†] 連絡責任者：内山万利子（農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全性検査第一領域）

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1

☎ 042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail: mariko_uchiyama800@maff.go.jp

表 動物用抗菌性物質製剤のうち第二次選択薬として承認されている製剤一覧

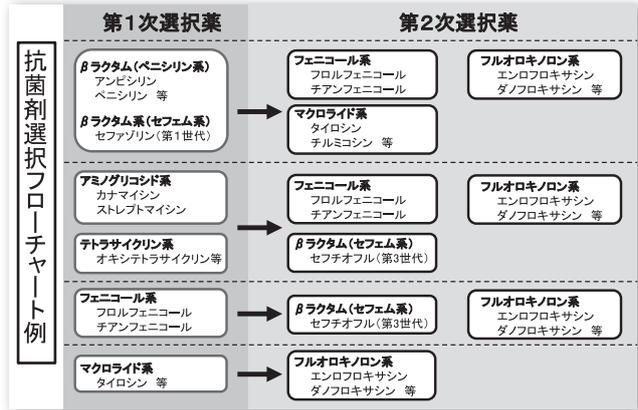
平成 28 年 4 月 1 日現在

| 系統名 | 成分名 | 製剤名 | 承認がある畜種 | 系統名 | 成分名 | 製剤名 | 承認がある畜種 | | |
|----------------------|-----------|--------------------|---------|--------------|-------------|----------------|-----------|-------------|---|
| フルオロキノロン | エンロフロキサシン | バイトリル 10%液 | 鶏 | フルオロキノロン | オルビフロキサシン | ビクタス SS 錠 40mg | 犬, 猫 | | |
| | | エンロフロックス注 10% | 牛, 豚 | | | ビクタス SS 錠 80mg | 犬, 猫 | | |
| | | バイトリル 10%注射液 | 牛, 豚 | | | ビクタス S 錠 10mg | 犬, 猫 | | |
| | | バイトリル 2.5%注射液 | 牛, 豚 | | | ビクタス S 錠 40mg | 犬, 猫 | | |
| | | バイトリル 5%注射液 | 牛, 豚 | | | ビクタス S 注射液 5% | 犬, 猫 | | |
| | | バイトリル ワンショット注射液 | 牛 | | | ビクタス水溶散 25% | 豚 | | |
| | | バイトリル ワンジェクト注射液 | 豚 | | | メイビックス水溶散 25% | 豚 | | |
| | | バイトリル 2.5% HV 液 | 牛 | | | ----- | | | |
| | | エンロクリア錠 15 | 犬, 猫 | | | メシル酸ダノフロキサシン | アドボシン注射液 | 牛, 豚 | |
| | | エンロクリア錠 50 | 犬, 猫 | | | ----- | | | |
| | | エンロクリア錠 150 | 犬, 猫 | | | フルオロキノロン | ノルフロキサシン | インフェック 10%液 | 鶏 |
| | | バイトリル 150mg フレーバー錠 | 犬, 猫 | | | ----- | ----- | インフェック 2%散 | 豚 |
| | | バイトリル 150mg 錠 | 犬, 猫 | | | マルボフロキサシン | マルボシル 10% | 牛, 豚 | |
| | | バイトリル 15mg フレーバー錠 | 犬, 猫 | | | | マルボシル 2% | 牛, 豚 | |
| | | バイトリル 15mg 錠 | 犬, 猫 | | | | ゼナキル錠 100 | 犬, 猫 | |
| | | バイトリル 50mg フレーバー錠 | 犬, 猫 | | | | ゼナキル錠 25 | 犬, 猫 | |
| | | バイトリル 50mg 錠 | 犬, 猫 | | | ゼナキル錠 50 | 犬, 猫 | | |
| | | 犬・猫用バイトリル 2.5%注射液 | 犬, 猫 | | | ----- | | | |
| | | レネバル錠 15 | 犬, 猫 | | | 塩酸ロメワン | ロメワン | 犬 | |
| | | レネバル錠 50 | 犬, 猫 | | | ----- | | | |
| レネバル錠 150 | 犬, 猫 | セフォベシンナトリウム | コンベニア注 | 犬, 猫 | | | | | |
| 犬猫用エンロフロキサシン注 25「KS」 | 犬, 猫 | ----- | | | | | | | |
| エンロフロキサシン注 50「KS」 | 牛, 豚 | 硫酸セフキノム | コバクタン | 牛 | | | | | |
| エンロフロキサシン注 100「KS」 | 牛, 豚 | セファガード | セファガード | 牛 | | | | | |
| ----- | | ----- | | | | | | | |
| オフロキサシン | オフロキサシン | オキサリジン液 | 鶏 | 第3世代セフォロスポリン | セフチオフルナトリウム | エクセネル注 | 牛, 豚 | | |
| | | ミミピュア | 犬 | | | ----- | | | |
| | | 動物用ウエルメイト L3 | 犬 | | | セフポドキシムプロキセチル | シンプリセフ錠 | 犬 | |
| | | オフロキサシン錠 100「KS」 | 犬, 猫 | | | ----- | | | |
| | | オフロキサシン錠 15「KS」 | 犬, 猫 | | | 15員環マクロライド | ツラスロマイシン | 豚 | |
| | | オフロキサシン錠 50「KS」 | 犬, 猫 | | | ----- | | | |
| | | 動物用ウエルメイト錠 100 | 犬, 猫 | | | ----- | | | |
| | | 動物用ウエルメイト錠 15 | 犬, 猫 | | | ----- | | | |
| 動物用ウエルメイト錠 50 | 犬, 猫 | ----- | | | | | | | |
| 動物用ウエルメイト粒 10% | 犬, 猫 | ----- | | | | | | | |
| オルビフロキサシン | オルビフロキサシン | ビクタス注射液 5% | 牛, 豚 | ----- | | | | | |
| | | メイビックス注射液 5% | 牛, 豚 | ----- | | | | | |
| | | ビクタス S MT クリーム | 犬, 猫 | ----- | | | | | |
| | | ビクタス SS 錠 10mg | 犬, 猫 | ----- | | | | | |
| | | ビクタス SS 錠 20mg | 犬, 猫 | ----- | | | | | |

(3) 抗菌剤の選択及び使用

抗菌剤による治療が必要であると判断された場合には、薬剤感受性試験の結果から有効な抗菌剤を選択する。抗菌剤の有効性を十分に発揮させるために、必要がある場合には補液等の対症療法を併用し患畜の症状の改善・緩和を図る。抗菌剤は、可能な限り腸内細菌への曝露が少ない投与経路の剤形のものを選び、動物用医薬品として承認された用法・用量及び効能・効果に基づき、使用禁止期間・休薬期間を考慮して適正に使用し、必要最小限の投与期間での治療を行う。食用動物に使用され

る抗菌剤はごく少数の例外を除き使用基準が設定されており、未承認薬の使用及び適応外使用は原則として行わないこととされている。動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号）の別表第 3（クロラムフェニコール、ニトロフラゾンまたはマラカイトグリーンを有効成分とするもの）及び第 4（クロラムフェニコール、クロルプロマジンまたはメトロニダゾールを有効成分とするもの）並びに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく医薬品及び再生医療等製品の使用の禁止に



牛の細菌感染症が適応症となる動物用抗菌剤の有効菌種

| 抗菌薬 | 略号 | グラム陽性菌 | | | | グラム陰性菌 | | | | 適応症 |
|------------------|------|---------------|-----------------|-------------------|--------------|------------------|------------|----------|---------------|------------------------|
| | | Streptococcus | Corynebacterium | Propionibacterium | Enterococcus | Escherichia coli | Salmonella | Yersinia | Mycobacterium | |
| アモキシシリン | AMPC | ○ | ○ | | ○ | | | ○ | ○ | ハスツレ肺炎、肺炎、大腸菌による下痢症 |
| ペニシリン系 | | | | | | | | | | |
| アンピシリン | ABPC | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 肺炎、気管支炎、細菌性下痢症、乳房炎、産褥熱 |
| ベンジルペニシリン | PCG | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | 肺炎、気腫病、敗血症、乳房炎、産褥熱 |
| セファロスポリン系 (第1世代) | | | | | | | | | | |
| セファゾリン | CEZ | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | ○ | 細菌性肺炎、細菌性下痢症、乳房炎、産褥熱 |
| セファロスポリン系 (第3世代) | | | | | | | | | | |
| セフキソム | CGN | | | | | | | | ○ | 肺炎 |
| セフトリオキサム | CTF | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | 肺炎、乳房炎、敗血症、産褥熱 |
| カナマイシン | KM | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 肺炎、気管支炎、細菌性肺炎、乳房炎 |
| アミノグリコシド系 | | | | | | | | | | |
| ゲンタマイシン | GM | | | | ○ | ○ | | | | 子牛の細菌性下痢症 |
| ストレプトマイシン | SM | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 細菌性下痢症、レプトスピラ病、乳房炎 |
| キノロン系 | | | | | | | | | | |
| オキシリリン | OXA | | | | ○ | ○ | | | | 細菌性下痢症 |
| エフロキサシン | ERFX | | | | ○ | ○ | | | ○ | 肺炎、大腸菌による下痢症、乳房炎 |
| フルオロキノロン系 | | | | | | | | | | |
| オルビフロキサシン | OBFX | | | | | ○ | | | ○ | 細菌性肺炎、細菌性下痢症 |
| ダフロキサシン | DNFX | | | | | | | | ○ | 肺炎 |
| マルボフロキサシン | MBFX | | | | | | | | ○ | 細菌性肺炎 |

細菌性呼吸器病に使用する抗菌剤を赤で示した。○は有効菌種を示す。出典：1)より 平成28年2月現在

図1 牛呼吸器病における抗菌剤治療ガイドブック (抜粋)
http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/brdc_guidebook.pdf

関する規定の適用を受けない場合を定める省令 (平成15年農林水産省令第70号) の別表に掲げる成分 (オラキンドックスほか14成分) については、人の健康に悪影響を与える可能性がある成分として、食用動物への使用が禁止されている。

第一次選択薬は感受性を示した抗菌剤の中で、できるだけ抗菌スペクトルの狭い抗菌剤を選択すべきである。人の医療で重要であることから第二次選択薬として承認されているフルオロキノロン、第3世代セファロスポリン等 (表) は、第一次選択薬が無効の場合のみの使用に限定される。

またわが国において抗菌剤は原則として細菌感染症の治療のみを効能として承認されており、予防を効能とする抗菌剤は承認されていない。予防目的の投与は、治療目的の投与と比較し長期間にわたり多数の家畜への投与となり薬剤耐性菌が選択される機会の増加につながる。感染のおそれがある健康な家畜に対してあらかじめ抗菌剤を投与することは極力避け、前述の (1) における感染症予防を実施したうえで感染症が拡大する可能性が高いと判断される場合に限り、獣医師の責任において厳格に実施する必要がある。

抗菌剤の併用は、毒性の増強により副作用の出現を助長したり、有効性を阻害するような薬理的拮抗作用を

もたらす場合、また使用禁止期間・休薬期間に影響を与えるおそれがあることから極力避けるべきである。感染症の原因菌が特定できず、最初の治療に用いた抗菌剤が有効でなく、明らかに死亡率や罹患率の増加が認められるかまたは感染症が重症化した場合は相乗効果及び抗菌スペクトルの拡大を期待した抗菌剤の併用が必要な場合もあるが、この場合にも投与後の経過を詳細に把握し、真に必要な抗菌剤のみを投与することが重要となる。抗菌剤の投与後は治療効果を見極め、使用の継続や薬剤の変更について判断する。

(4) 関係者間の情報の共有

抗菌剤の責任ある慎重使用を徹底するために、獣医師、家畜保健衛生所、製造販売業者、店舗販売業者及び生産者等の関係者間で抗菌剤の使用について情報を共有することが重要である。産学官連携のもと各関係機関のホームページには有用な情報が掲載され、外部リンクも充実している。

診療地域における感染症の発生状況等、各地域に密着した情報のほか、農林水産省、動物医薬品検査所及び各都道府県の家畜保健衛生所等の関連公共機関や、各大学・学会のホームページに掲載された情報についても参考にしていきたい。抗菌剤の使用状況・有効性及び

獣医師向け

薬剤耐性菌のリスク低減

動物用抗菌剤の『責任ある慎重使用』を進めるために

平成25年12月
農林水産省消費・安全局
畜水産安全管理課

畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方の概要

背景

- 薬剤耐性菌は獣医師、生産者、行政等が密に連携して取り組むべき課題
- 農林水産省は、食品安全委員会の評価を踏まえてリスク管理措置を実施
- リスク管理措置の実効性を確保する上で、獣医師と生産者の役割は重要

抗菌剤の慎重使用

- 適切な飼養衛生管理による感染症の予防**
 - 感染症の予防が薬剤耐性菌を制御する上で極めて重要
 - 適切な飼養環境による健康維持とワクチンによる感染症の発生予防
- 適切な病性の把握と診断**
 - 過去の感染症の発生状況などの疫学情報の把握
 - 獣医師の診察により原因菌を特定した上で治療方針を決定
- 抗菌剤の選択と使用**
 - 薬剤感受性試験を行った上で有効な抗菌剤を選択
 - フルオロキノロンなどの第二次選択薬は、第一次選択薬が無効の場合にのみ使用
 - 未承認薬の使用、適応外使用は原則として行わない
 - 投与後の効果判定を実施し、必要に応じて抗菌剤を変更
- 関係者間の情報の共有**
 - 薬剤耐性菌の発現状況や抗菌剤の流通量等に関する情報を共有

◆ 家畜での薬剤耐性菌の選択・伝播を極力抑制
◆ 家畜から人への薬剤耐性菌・薬剤耐性決定因子の伝播を抑え、人の医療に使用する抗菌性物質製剤の有効性を維持
◆ 家畜での抗菌剤の有効性を維持

-2-

図2 抗菌剤の慎重使用に関する獣医師向けパンフレット（抜粋）
http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/vet_panf_prudent_use.pdf

農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課

～畜産農家の皆様へ～ 抗菌剤を慎重に使用しましょう。

背景

- 抗菌剤は家畜の健康を守り、安全な食品を安定的に生産するための重要な資材です。
- 抗菌剤を家畜の病気の治療に使うと、薬剤耐性菌が生き残って増えることがあります(薬剤耐性菌が選択される)、抗菌剤の効きが悪くなることがあります。
- また、薬剤耐性菌が食品などを介して人に感染した場合、人の病気の治療に使う抗菌剤が、十分に効かなくなる可能性があります。

そのため・・・

関係者が連携して抗菌剤の慎重使用に取り組む必要があります。

獣医師、生産者、動物用医薬品業者、家畜保健衛生所等

目標

- ◆ 家畜での薬剤耐性菌の選択と伝播を抑える。
- 家畜での抗菌剤の有効性を保つ。
- 人への薬剤耐性菌の伝播を抑え、人の治療に使う抗菌剤^(※1)の有効性を保つ。

(※1) フルオロキノロン、第3世代セファロスポリン、15員環マクロライドなどは、人の医療で重要性が高いとされています。
 (※2) 第二次選択薬として承認されている抗菌剤の成分や製剤は、動物医薬品検査所HPIに掲載しています。
 URL: <http://www.maff.go.jp/nval/risk/index.html>
 動薬検HP内で

慎重使用の具体的な取組

- 飼養環境を整え、家畜の健康を維持し、ワクチンを使って感染症の発生を予防しましょう。
- 過去の感染症の発生状況を確認し、原因菌を特定しましょう。
- 抗菌剤を使用する場合は、まず、感受性試験などを行い、有効な抗菌剤を選びましょう。
- フルオロキノロン等の第二次選択薬^(※2)を最初の治療から使用するのは避けましょう。
- 感染症や薬剤耐性菌の状況などに関する情報を、関係者間で共有しましょう。

図3 抗菌剤の慎重使用に関する生産者向けパンフレット
<http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/lastfarm.pdf>

薬剤感受性の情報については、動物医薬品検査所のホームページに全国的な薬剤耐性に関する情報として、食用動物における抗菌剤の使用量調査結果 [5] や家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング (JVARM) の結果 [6] が公表されている。感染症の予防及び治療に関する情報としては、家畜共済における抗菌性物質の使用指針 [7] や、抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備事業において作成された牛呼吸器病 (BRDC) における抗菌剤治療ガイドブック (図1) が農林水産省及び動物医薬品検査所のホームページに掲載されている。

また抗菌剤の薬物動態の情報や抗菌剤の使用に当たっての注意事項については各製造販売業者のホームページのほか、動物用医薬品等データベース [8] 及び副作用情報データベース [9] についても活用し、情報共有の一助としていただきたい。

3 おわりに

慎重使用の考え方は、ワンヘルスの観点から人医療及び獣医療が連携して進める薬剤耐性 (AMR) 対策においても、非常に大きな役割を担う。畜産分野における責任ある慎重使用の徹底に関する基本的な考え方を広く普及させ、推進するために農林水産省消費・安全局は、獣医師向け及び生産者向けのパンフレット (図2, 3) を作成し、各担当者への配布及びホームページへの掲載等の普及活動を動物医薬品検査所をはじめ各都道府県の家畜保健衛生所等の関係機関も実施しているところである。抗菌剤の使用により選択される薬剤耐性菌に係るリスクを低減するうえで、不必要な抗菌剤の使用を止めるというきわめて常識的な原則を関係者一人一人が責任を持って実践していくことが、今後の畜産分野の発展にもつながることを十分に理解していただきたい。

参 考 文 献

- [1] OIE : OIE Terrestrial Animal Health Code, Chapter 6.6-6.10 (2016)
- [2] Codex : Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance CAC/RCP61-2005
- [3] 農林水産省消費・安全局畜産安全管理課：畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方 (2013), 農林水産省 HP, (オンライン), (http://www.maff.go.jp/j/syuan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf)
- [4] 田村 豊：動物用抗菌剤の飼養動向と薬剤耐性菌対策—特に診療獣医師の果たす役割について—, 日本獣医師会雑誌, 56, 685-691 (2003)
- [5] 農林水産省動物医薬品検査所：各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗寄生虫剤の販売高と販売量, 動物用医薬品等販売高年報, 農林水産省動物医薬品検査所 HP, (オンライン), (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>)
- [6] 農林水産省動物医薬品検査所：薬剤耐性菌のモニタリング, 農林水産省動物医薬品検査所 HP, (オンライン), (http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html)
- [7] 農林水産省経営局：家畜共済における抗菌性物質の使用指針 (2014), 農林水産省 HP, (オンライン), (http://www.maff.go.jp/j/keiei/hoken/saigai_hosyo/s_kokuzi_tuti/pdf/h_261118_siyo_sisin.pdf)
- [8] 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品等データベース, 農林水産省動物医薬品検査所 HP, (オンライン), (http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
- [9] 農林水産省動物医薬品検査所：副作用情報データベース, 農林水産省動物医薬品検査所 HP, (オンライン), (http://www.nval.go.jp/asp/se_search.asp)