

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (Ⅶ)—

動物用抗菌性物質製剤のリスク管理

川西路子[†] (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全検査第一領域
主任研究官)

1 はじめに

動物用抗菌性物質製剤(以下「動物用抗菌剤」という)は動物の健康を守り、また、安全な食品の安定した生産を確保する上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係るリスクも常に存在する。前号で紹介されたように食品安全委員会において、食用動物に使用する動物用抗菌剤に関して、薬剤耐性菌の食品を介した人への影響に関するリスク評価が「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)[1]に沿って実施されている。農林水産省は、従来、動物用抗菌剤のリスク管理を医薬品、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(旧薬事法、以下「医薬品医療機器等法」という)等に基づいて行っているが(「人及び動物における抗菌剤の使用実態」日本獣医師会雑誌 第69巻 第11号参照)、さらに食品安全委員会でのリスク評価結果をふまえたリスク管理措置を平成24年に策定公表された「動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針」(以下「リスク管理指針」という)[2]に基づいて実施している。

今回、リスク管理指針及び指針に基づくリスク管理措置の概要について紹介する。

2 動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針

(1) 概要

当該指針は、畜水産動物に動物用抗菌剤を使用することにより選択される薬剤耐性菌に係るリスクを低減するために有効なリスク管理措置を策定することを目的としている。リスク管理措置の策定に当たっては、人の健康に対する悪影響を低減させることを最優先し、安全な食品の生産に支障のない範囲で、動物用抗菌剤の獣医療上の重要性を考慮することとし、対象は畜水産動物用の抗菌剤とし、愛玩動物用の抗菌剤は本指針の対象とはしない。

本指針は、リスク管理に係る作業のうち、リスク管理措置の策定から実施までの範囲に関するものであり、それぞれの段階において、「農林水産省及び厚生労働省における食品の安全性に関するリスク管理の標準手順書」(平成17年8月 農林水産省 厚生労働省)(最終改訂：平成27年10月1日)[3]を参照するものとしている。

なお、薬剤耐性菌のリスク管理の手法は、世界的にも確立されていないものであることから、本指針は現時点で実施可能なリスク管理措置を示したものであって、柔軟に運用しながら必要に応じて見直される。

(2) リスク管理措置の策定方法

リスク管理措置は実施可能なリスク管理措置(表1)の中から選定される。第1段階として、原則として食品安全委員会により評価されたリスクの推定区分(高度、中等度、低度または無視できる程度)に従って表2の考え方に基づいて対応するリスク管理措置が選定される。たとえば、食品安全委員会での評価の結果、リスクの推定区分が「高度」であった場合、当該製剤のリスク管理措置として、「承認の取消し」から「投与期間の短縮」までの7つの措置が対象として検討される。第2段階として、第1段階で選択されたリスク管理措置について、畜水産物生産・獣医療における当該製剤の重要性、代替薬または代替措置の有無、二次的リスク(当該製剤の使用をやめた場合の影響)などを判断要素(表3参照)として、検討しリスク管理措置が採用される。

以上のように、リスク管理措置の策定は、原則として、食品安全委員会のリスク評価結果に基づいて検討して行われるが、食品安全委員会による評価を行ういとまがない場合は農林水産省において必要に応じて暫定的なリスクの推定を行うものとし、暫定的なリスクの推定に当たっては、食品安全委員会評価指針を参考とする。

[†] 連絡責任者：川西路子(農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全検査第一領域)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1

☎042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail: michiko_kawanishi700@maff.go.jp

表1 実施可能なリスク管理措置
(リスク管理指針 [2] では表2に該当)

リスク管理措置	効果
製造販売承認の取消し	当該製剤が国内で流通（使用）できなくなる。
一時使用禁止	一定期間（数年間を想定）国内で流通（使用）できなくなる。
剤型の削除	複数の剤型が承認されている場合、一部の剤型が使用できなくなる。
対象となる畜水産動物の削除	複数の動物で承認がある場合、一部の対象動物で使用できなくなる。剤型ごとに対象動物の削除を検討する場合がある。
対象疾病／適応菌種の削除	複数の対象疾病／適応菌種で承認がある場合、一部の対象疾病／適応菌種に使用できなくなる。剤型ごとに対象疾病／適応菌種の削除を検討する場合がある。
飼育期の後半の使用制限	1頭（1羽）当たりの投与量の多い飼育期の後半の使用制限をすることにより使用量が減少する。さらに、飼育期の後半の使用に伴う選択圧による出荷間際の耐性菌の増加を防ぐ。
投与期間の短縮	投与期間を短縮することにより、1頭（1羽）当たりの投与量が減少する。
第二次選択薬としての使用の徹底	新キノロン系抗菌剤や第3世代以降のセファロスポリン系抗菌剤等の使用上の注意に記載されているもので、使用の条件とすることにより第一次選択薬が無効の症例に限り使用することを徹底する。
モニタリングの強化	モニタリングの頻度、地点等を増やすことにより、耐性状況の変化を速やかに検出する。
その他	薬剤の特性等により、必要に応じてリスク管理措置を検討する。

3 リスク管理措置の概要

これまでに食品安全委員会のリスク評価の結果に基づき、牛及び豚用フルオロキノロン剤、豚用ツラスロマイシン製剤、牛用ピルリマイシン製剤及び鶏用フルオロキノロン剤についてリスク管理措置が策定された [4]。その概要を表4に示すとともに、1例として鶏用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について紹介する。

鶏用フルオロキノロン剤については、平成25年11月、食品安全委員会においてリスク評価が実施され、ハザードとして特定されたサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌の薬剤耐性菌のリスクの推定区分は、「中等度」と判断された。また、カンピロバクターについては、鶏にフルオロキノロン剤を投与すると耐性菌が速やかに選択される可能性が高いことなどが指摘された。当該リス

表2 リスクの推定区分に対応するリスク管理措置の考え方
(リスク管理指針 [2] では表3に該当)

リスク管理方針	リスクの推定区分	リスク管理措置の例
リスク管理措置の強化	高度	承認取消し 一時的使用禁止 剤型の削除 対象となる畜水産動物の削除
	中等度	対象疾病／適応菌種の削除 飼育期の後半の使用制限 投与期間の短縮 二次選択薬としての使用の徹底 モニタリングの強化
リスク管理措置の継続	低度	モニタリングの継続
	無視できる程度	

表3 リスク管理措置選定に当たっての判断要素
(リスク管理指針 [2] では表1に該当)

判断要素	説明
獣医療における当該製剤の重要性	当該製剤の対象疾病の深刻度（浸潤状況、病態等）、臨床現場での重要度（使いやすさ、効果、経済性等）。
代替薬、代替措置の有無	当該製剤と同様の効能・効果を持つ製剤の有無。 ワクチン等、当該製剤が対象とする疾病の制御に利用できる措置の有無。
二次的リスク	そのリスク管理措置案を実施した場合に、畜水産動物における疾病のまん延、病原細菌及び食中毒菌の増加、代替薬に対する耐性菌の増加等が発生する可能性及びその程度。
リスク低減効果	そのリスク管理措置案を実施した場合に期待できる薬剤耐性菌の選択に係る発生リスクの減少の程度。
実施可能性	そのリスク管理措置案の技術面、行政面、財政面等における実施可能性。
その他	薬剤の特性等により必要に応じて考慮すべき判断要素。

ク評価を受け農林水産省では、「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤のリスク管理措置について（通知）」（26消安第2313号 平成26年8月4日）[5]を発出し、以下の2つの取組みの徹底について各都道府県に依頼した。

(1) 農場における飼養衛生管理の徹底

家畜伝染病予防法（昭和22年法律第166号）に基づき策定された家さんの飼養衛生管理基準の遵守を徹底するとともに、「鶏肉の生産衛生管理ハンドブック（第2版）」（平成25年11月公表）[6]を活用しながら、家

表4 リスクの程度に応じたリスク管理措置の概要

リスクの推定区分	リスク管理措置の例
高度	承認取消しなど
中等度	対象疾病/適応菌種の削除 飼育期後半の使用制限など
	二次選択薬としての使用の徹底 モニタリングの強化
低度	モニタリングの継続
無視できる程度	

農林水産省のリスク管理措置（例）

- ・フルオロキノロン（牛豚用，鶏用）
- ・ツラスロマイシン
 - 薬剤耐性菌の動向をよりの確に把握するため，農場での調査に加え，と畜場や食鳥処理場でのモニタリングを追加。
 - 添付文書の表記の統一などにより第二次選択薬としての使用を徹底。
 - 投与後一定期間内に効果判定を行い，適切な薬剤の選択を徹底。

- ・ピルリマイシン
 - これまでのリスク管理措置やモニタリングを継続。

きん農場における飼養衛生管理のいっそうの徹底を図り，飼養鶏へのカンピロバクターの感染防止を進めることにより，カンピロバクターがフルオロキノロン耐性を獲得する機会の減少に努めること。

(2) 鶏用フルオロキノロン剤の慎重使用のよりいっそうの徹底

慎重使用に関する基本的な考え方をふまえつつ，鶏用フルオロキノロン剤を使用する際には，慎重使用のよりいっそうの徹底を図ることとし，以下の取組みについて，特に徹底すること。

- ①第一次選択薬が無効の場合にのみ，鶏用フルオロキノロン剤の使用を検討すること
- ②治療対象となる細菌の薬剤感受性試験を行い，鶏用フルオロキノロン剤に対する感受性を確認すること
- ③承認された用法・用量や効能・効果に基づき，必要最小限の期間の投与とすること
- ④投与後一定期間内に治療効果を判定し，効果がみられない場合には，獣医師の判断により使用する薬剤を変更すること

4 おわりに

以上のように食品安全委員会の評価をふまえて，農林

水産省では，各動物用抗菌剤についてリスク管理措置を策定公表している。また，多剤耐性菌の感染症の切り札とされ，近年国際的に人の医療上きわめて重要な抗菌剤とされているコリスチンに関する食品安全委員会のリスク評価結果が今年1月に公表された [7]。コリスチンのリスク管理措置については現在検討中であるが，評価案ではリスクの程度はフルオロキノロン剤と同じ「中等度」と判断されており，コリスチンについて，よりいっそうの慎重使用の徹底が求められる状況であると考えられる。

獣医療の現場で抗菌性物質の使用を判断する獣医師の皆さまにおかれては，動物用抗菌剤のよりいっそうの慎重使用の徹底及び各リスク管理措置について遵守いただくことにより，薬剤耐性に係るリスクを低減し，食品の安全性及び動物用抗菌剤の畜水産動物に対する有効性の確保にご協力いただきたい。

参 考 文 献

- [1] 内閣府食品安全委員会：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，食品安全委員会 HP，（オンライン），(https://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryou/taiseikin_hyoukasisin.pdf)
- [2] 農林水産省：動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針，農林水産省 HP，（オンライン），(http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/risk_shishin.pdf)，(http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/240411.pdf)
- [3] 農林水産省・厚生労働省：農林水産省及び厚生労働省における食品の安全性に関するリスク管理の標準手順書（平成17年8月農林水産省 厚生労働省），農林水産省 HP，（オンライン），(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/sop/pdf/151001_sop.pdf)
- [4] 農林水産省：食品安全委員会の評価結果等を踏まえて講じたリスク管理措置，農林水産省 HP，（オンライン），(<http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/koukinzai.html>)
- [5] 農林水産省：鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤のリスク管理措置について（通知），（平成26年8月4日付26消安第2313号）
- [6] 農林水産省：鶏肉の生産衛生管理ハンドブック 一肉用鶏農場・生産者編—安全な鶏肉を生産するために農場でできること（第2版），農林水産省 HP，（オンライン），(<http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/handbook/pdf/tori-seisansha.pdf>)
- [7] 食品安全委員会：家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価，食品安全委員会 HP，（オンライン），(<https://www.fsc.go.jp/fscii/evaluationDocument/show/kya03120816918>)