

薬剤耐性対策について

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

2017. 5. 9



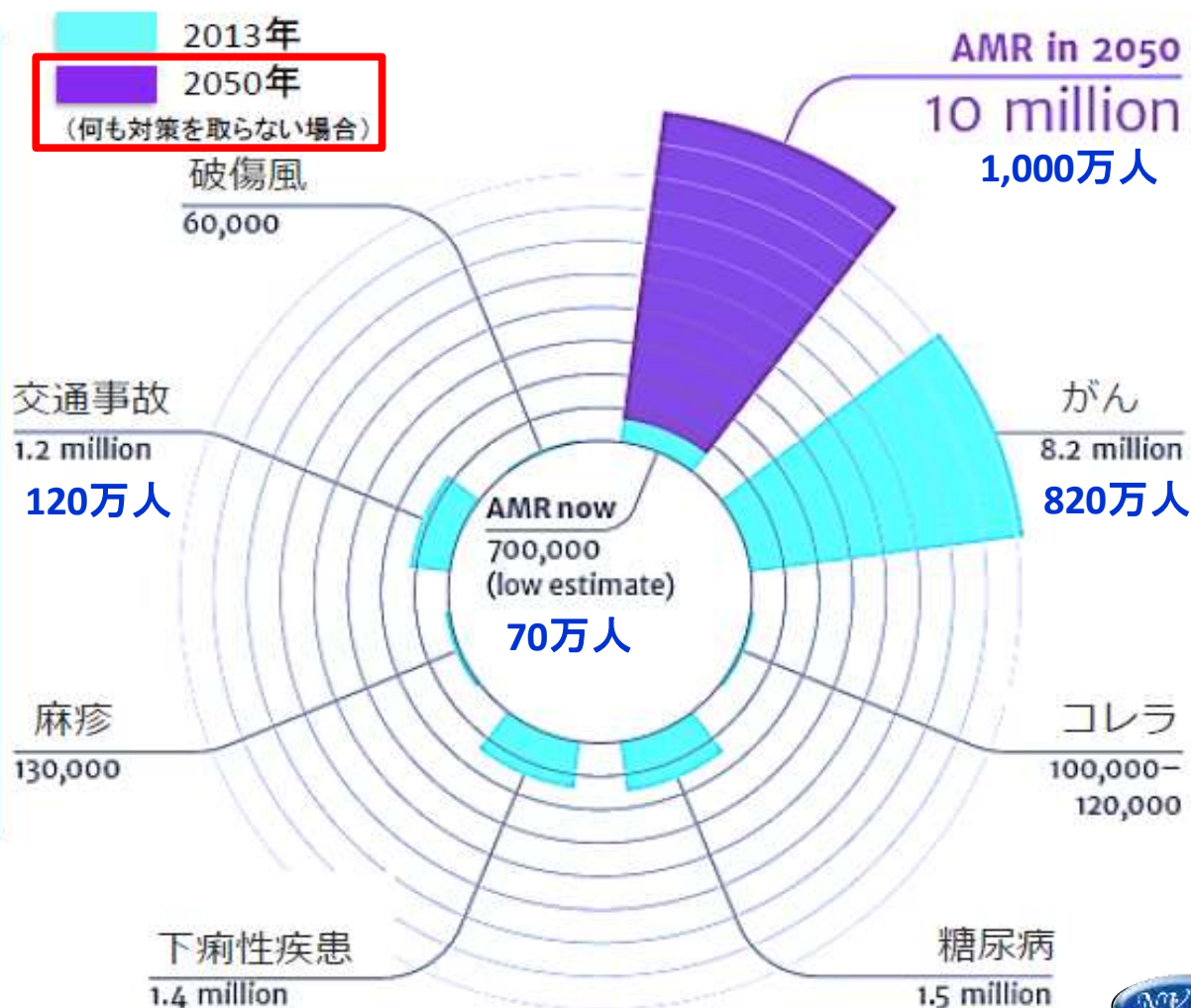
項目

- 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
- 耐性菌の基礎知識
- 薬剤耐性モニタリング(JVARM)の成績
- コリスチン耐性について
- 薬剤耐性菌のリスク分析
- 動物用医薬品の慎重使用について

薬剤耐性(AMR)に起因する死亡者数の推定

- 2013年現在のAMRに起因する死亡者数は低く見積もって70万人
- 何も対策を取らない場合(耐性率が現在のペースで増加した場合)、2050年には1000万人の死亡が想定される(現在のがんによる死亡者数を超える)
- 欧米での死亡者数は70万人にとどまり、大半の死亡者はアフリカとアジアで発生すると推測

(Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond, G7 OECD report, Sept. 2015)



出典: Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations, the O'Neill Commission, UK, December 2014

薬剤耐性対策アクションプランについて

1. 薬剤耐性(AMR)をめぐる情勢

背景

- 抗菌性物質が効かなくなる**薬剤耐性(AMR)感染症**が世界的に拡大
⇒ 公衆衛生および社会経済的に重大な影響を与えている
- 一方で、**新規の抗菌性物質の開発**は近年停滞
⇒ このままでは、薬剤耐性に対する対抗手段が枯渇

国際社会の動向

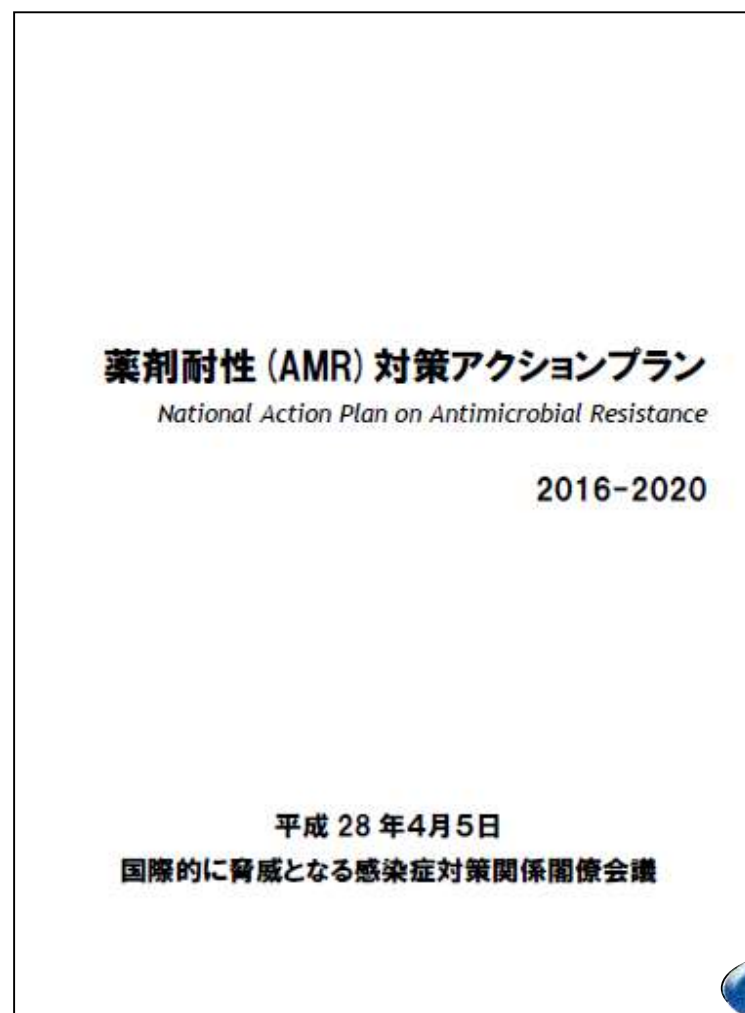
- 2015年5月のWHO総会で**薬剤耐性に対する国際行動計画**を採択
⇒ 加盟国には、2年以内に**国家行動計画の策定・実行**を要求
- 2015年6月のG7エルマウサミットでは、**薬剤耐性対策**を推進することで一致
⇒ 2016年4月のG7新潟農業大臣会合、5月の伊勢志摩サミットにおいても主要議題の一つとしてAMR対策について議論

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランの策定・採択

【WHOグローバルアクションプラン】 (2015.5)

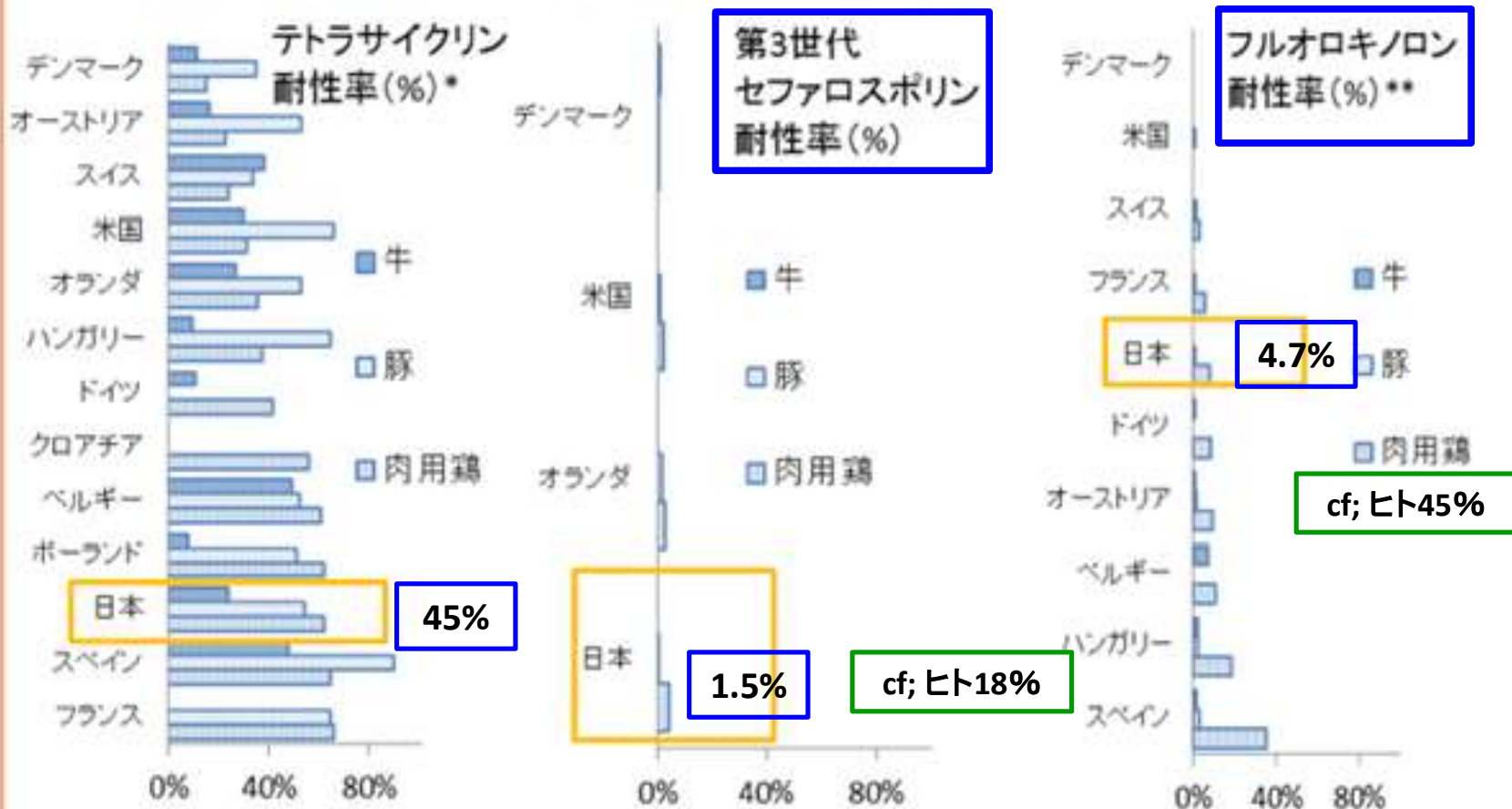


【日本のアクションプラン】 (2016.4)



家畜由来大腸菌の薬剤耐性率の国際比較（2013年）

- 家畜に対する使用量の多いテトラサイクリン並びに人の医療上極めて重要とされている第3世代セファロスポリン及びフルオロキノロンに対する、家畜由来の大腸菌の薬剤耐性率は、欧米諸国とほぼ同水準。



*ドイツの豚、クロアチアの牛と豚及びフランスの牛はデータなし **デンマーク、スイス及びフランスの牛とドイツ及びベルギーの豚はデータなし

薬剤耐性対策アクションプランの概要

薬剤耐性対策アクションプラン（H28.4.5関係閣僚会議決定）

内容：WHOの国際行動計画を踏まえ、関係省庁・関係機関等がワンヘルス・アプローチの視野に立ち、協働して集中的に取り組むべき対策をまとめたもの

期間：今後5年間（2016～2020）

構成：次の6つの分野の目標ごとに、戦略や具体的な取組等を盛り込む

- | | | |
|----------|----------|----------|
| ①普及啓発・教育 | ②動向調査・監視 | ③感染予防・管理 |
| ④適正使用 | ⑤研究開発・創薬 | ⑥国際協力 |

○畜産分野等の主な取組

- 我が国の畜産分野の薬剤耐性率は、国際的にも低い水準。そのため、抗菌性物質の慎重使用の推進等これまでの取組を更に強化。
- 薬剤耐性の動向調査・監視を強化。先進的取組として、人の医療分野と畜産分野の連携の一層の推進や愛玩動物の調査の開始等に取り組む。
- 養殖水産動物用医薬品の使用に、専門家（獣医師、魚類防疫員等）が関与する仕組みを導入。
- アジア地域における国際協力を強化。

<戦略2.3 畜水産、獣医療等における動向調査・監視の強化>

方針

○ 農林水産分野における薬剤耐性(AMR)の基幹検査機関の機能・体制を充実させ、協力検査機関との統一的な動向調査・監視体制を構築する。

取組

■ 畜水産、獣医療等における分野の動向調査・監視体制の確立・強化

・ 畜水産分野における動向調査・監視を強化

✓ 「動物由来薬剤耐性菌モニタリング(JVARM)」体制強化により家畜、養殖水産動物の薬剤耐性に関する動向調査・監視の充実

✓ 協力検査機関の精度管理、統一的な手法に基づくデータの収集 他

関係府省庁・機関

農林水産省、動物医薬品検査所、農林水産消費安全技術センター、農業・食品産業技術総合研究機構、水産研究・教育機構、家畜保健衛生所、水産試験場

評価指標

・ 動向調査・監視の報告

・ 収集した菌株数



<戦略4.2 畜畜水産、獣医療等における動物用抗菌性物質の慎重な使用の徹底>

方針

○ 獣医師による動物用抗菌剤の慎重使用に必要な手法等を整備・充実する。 他

取組

- 動物用抗菌性物質の使用による薬剤耐性の食品を介したヒトへの健康影響に関するリスク評価・リスク管理の推進
 - ・ 食品安全委員会によるリスク評価結果を踏まえ、**リスク管理措置策定指針に基づく現場で実行可能なリスク管理措置**の策定及び**適確な実施**(承認・指定の取消し、一時使用禁止、使用できる家畜の範囲や期間の縮小、動向調査・監視の強化等)
- **動物用抗菌性物質の慎重使用徹底のための体制の強化**
 - ・ 「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について」、等の**獣医師・生産者等に対する一層の遵守・指導の徹底**、獣医師向けパンフレット及び生産者向けリーフレットの必要に応じた見直し
 - ・ 動物用抗菌剤の慎重使用に必要な薬剤感受性の判定手法、治療の有効性の指標等の整備
 - ・ 生産現場における動物用抗菌性物質の使用実態調査の検討・実施 他
- 動物用抗菌性物質の適確な使用量の把握

関係府省庁・機関

内閣府食品安全委員会、**農林水産省**、**動物医薬品検査所**、農林水産消費安全技術センター、**家畜保健衛生所**、水産試験場

評価指標 ・ リスク管理措置の策定・実施数



薬剤耐性対策アクションプランの成果指標

○動物分野の成果指標

主な微生物の薬剤耐性率（牛、豚及び肉用鶏の平均）

指 標 ※4(5頁)参照	2014年	2020年(目標値)
大腸菌のテトラサイクリン耐性率	45%	33%以下
大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率	1.5% (G7各国とほぼ同水準)	2020年における G7各国の数値と同水準
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	4.7% (G7各国とほぼ同水準)	2020年における G7各国の数値と同水準

(参考)

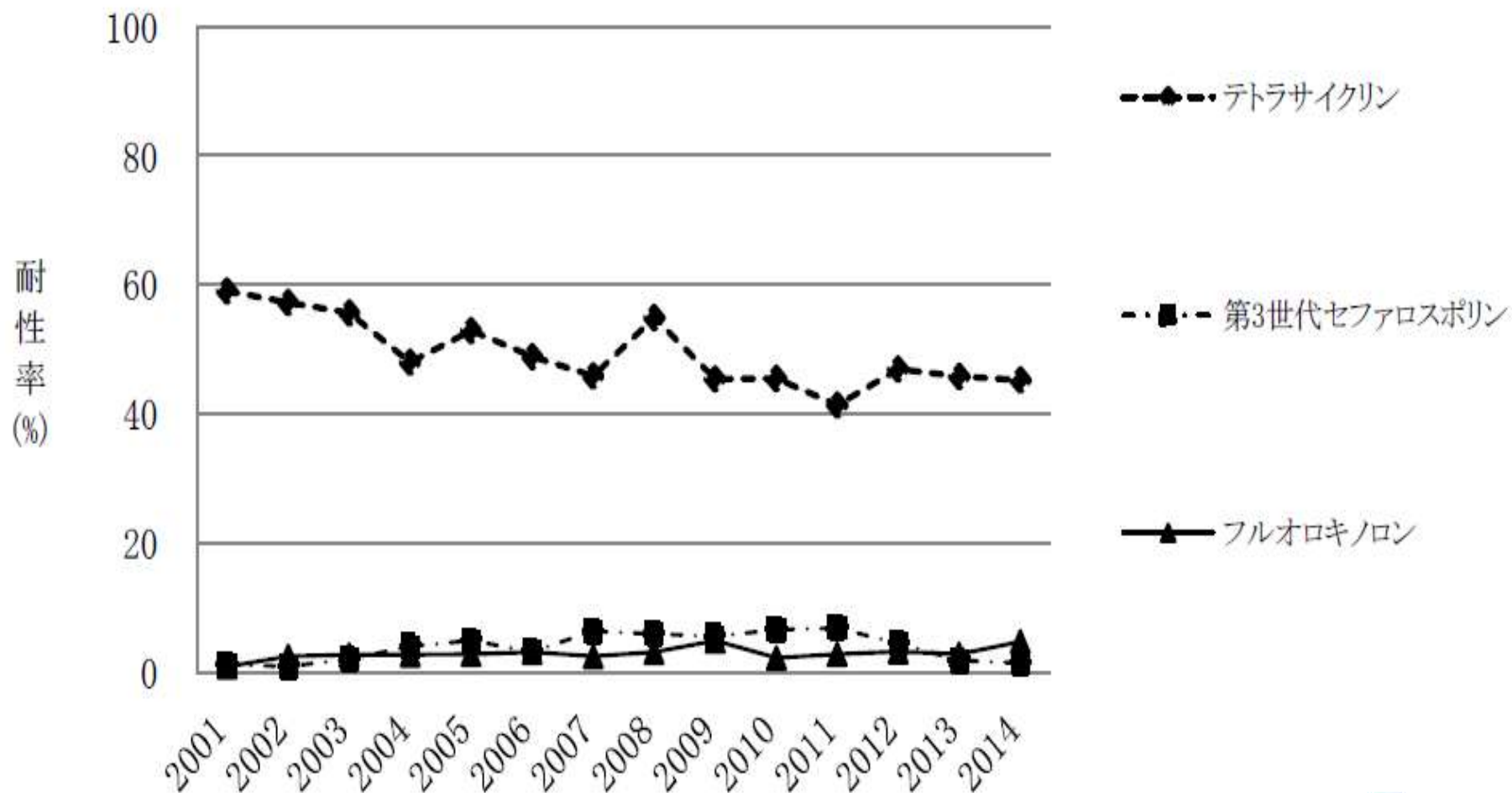
人の抗微生物剤の使用量 (人口千人あたりの一日抗菌薬使用量)

指 標	2020年 (対2013年比)
全体	33%減
経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド系薬	50%減
静注抗菌薬	20%減

主な微生物の薬剤耐性率（人医療分野）

指 標	2014年	2020年 (目標値)
肺炎球菌のペニシリン耐性率	48%	15%以下
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51%	20%以下
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	45%	25%以下
緑膿菌のカルバペネム耐性率	17%	10%以下
大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率	0.1-0.2%	同水準

我が国の家畜由来大腸菌の薬剤耐性率の推移(2001-2014 年)



OIE Terrestrial Animal health Code

- OIE Ad hoc group on Antimicrobial Resistance
- 目的
 - 薬剤耐性ガイドラインのUpdate
- 経過
 - 1999年のAd hoc会議で作成(2003年にOIE Terrestrial Code)
 - 薬剤耐性菌のモニタリング方法の調和のガイドライン
 - 畜産における抗菌性物質の使用量のモニタリングのガイドライン
 - 獣医療における抗菌性物質の責任ある慎重使用のガイドライン
 - 動物に抗菌性物質を使用することで出現する薬剤耐性のリスク評価ガイドライン
- 2011年 抗菌剤の慎重使用に関する国際会議開催
- 2016年 ①抗菌剤の使用量の調査方法の統一化及び
②病原細菌のモニタリングについて検討中(*ad hoc* Group)



OIEのAMRに対する会議(2016.5.22-27)

The OIE presents the basic principles of its strategy to fight antimicrobial resistance



At the 84th General Session of the World Assembly of National Delegates, the OIE presented to its Members, and proposed for adoption, the basic principles of its new strategy to fight antimicrobial resistance. Built on the foundations of many years' work by the Organisation to protect the effectiveness of antimicrobials used in veterinary medicine, and to contribute towards maintaining the efficacy of the molecules used in human medicine, this strategy aims to provide countries with the necessary tools to assist them in managing this problem more effectively, regardless of their actual animal health situation.

Scanning electron micrograph



- + **regulate** the manufacture, circulation and use of antimicrobials in animals, according to international standards;
- + **train** animal health professionals;
- + **communicate** to raise awareness among stakeholders;
- + **avail** high-quality products and their alternative ;
- + **ensure veterinary supervision** of antimicrobial use in animal health to make sure that they are used prudently and responsibly;
- + **monitor** antimicrobial use and the development of resistance.

USAの取り組み

- ・2005/1 フルオロキノロンの家禽に対する承認取消し
- ・2012/6 セファロスポリンの食用動物における適用外使用禁止
- ・2012/4 食用動物における医療上重要な抗菌剤の適正使用指針(#209)
- ・2013/12 食用動物への抗菌剤使用に関する製薬業界向け指針(#213)
(医療上重要な抗菌剤の食用動物への成長促進目的使用を段階的に廃止)
- ・2014/9 薬剤耐性対策に関する大統領令“Combating Antibiotic-Resistant Bacteria”
- ・2015/3 国内行動計画の策定 (予算;12億ドルに倍増)
- ・2017/1 医療上重要な抗菌剤の食用動物への成長促進目的使用を廃止(#213)

EUの取り組み

成長促進目的の使用禁止 (スウェーデン 1986)
アボパルシン禁止 (デンマーク 1995: EU全域 1997)
成長促進目的使用一部禁止(EU 全域 1998):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
成長促進目的使用禁止(EU 全域 2006): 抗コクシジウム剤除く～2012年
抗菌剤の使用を減らすためのイエローカード制を導入(デンマーク 2010～)
重要な抗菌剤には高い税金を賦課する制度を導入(デンマーク 2013～)

アジアの取り組み

フルオロキノロン剤の8成分中4成分の取り消し(韓国 2008)
成長促進目的の使用禁止 (タイ 2005)



諸外国の薬剤耐性モニタリングシステム (動物と人の統合版 or 動物薬版)

<日本>

動物薬;JVARM (1999-)

(Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)

人体薬;JANIS (2000-)

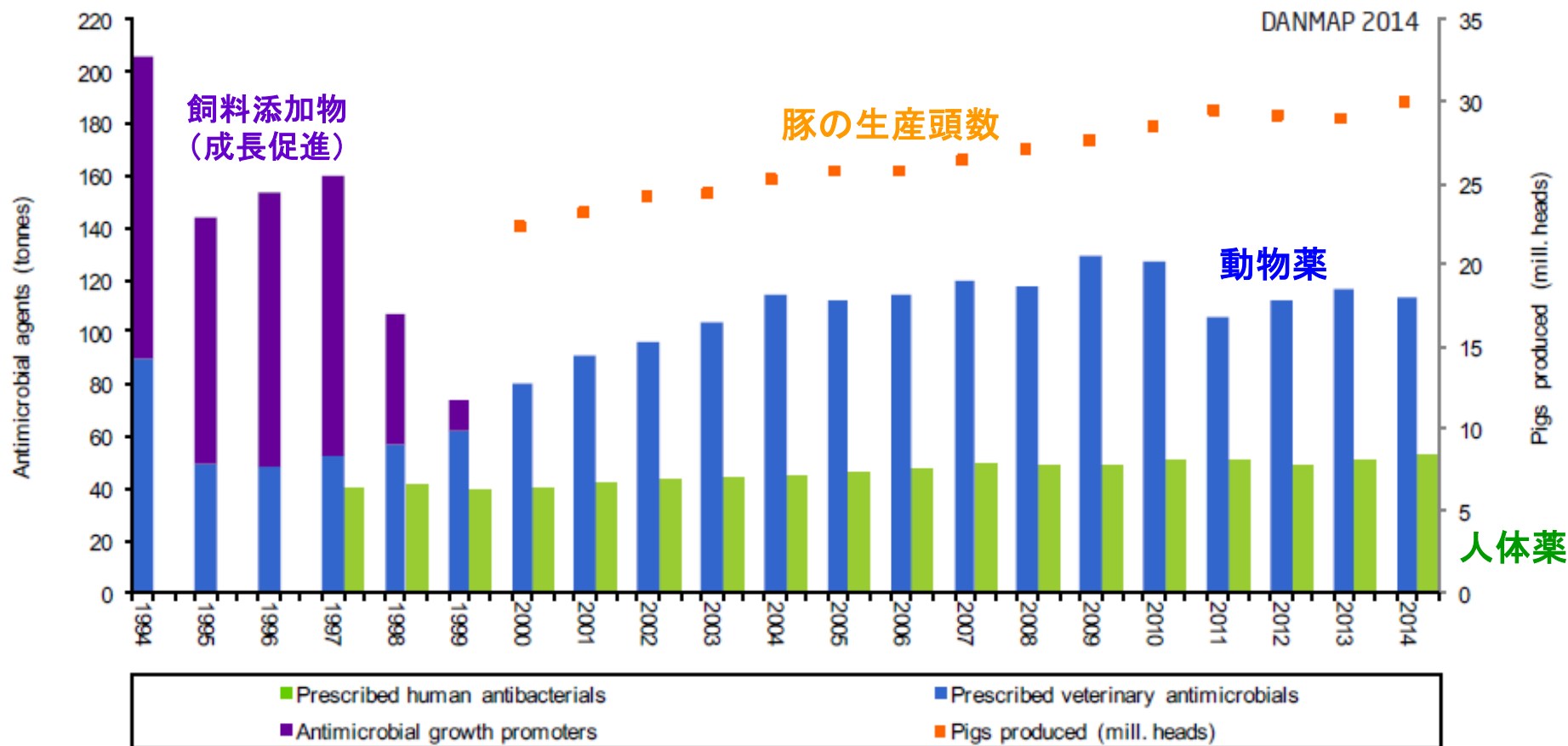
(Japan Nosocomial Infections Surveillance)

<海外>

国名	モニタリングシステム	国名	モニタリングシステム
デンマーク	DANMAP	アメリカ	NARMS
イギリス	UK-VARSS	カナダ	CIPARS
フランス	RESAPATH	オランダ	MARAN
ノルウェー	NORM-VET	イタリア	ITAVARM
スウェーデン	SVARM	ドイツ	GERM-Vet

デンマーク; 人と動物における抗菌薬の使用量推移

Figure 4.1. Prescribed antimicrobial agents for humans, and for animals compared with the number of pigs produced, Denmark



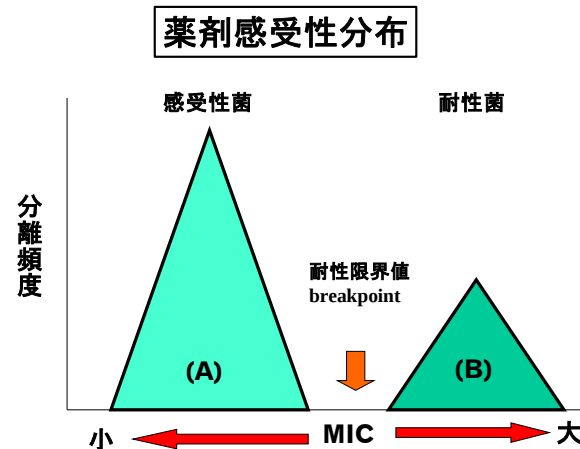
Sources: Human therapeutics: The Danish Medicines Agency. Veterinary consumption: Until 2001, data are based on reports from the pharmaceutical industry of total annual sales from the Federation of Danish pig producers and slaughterhouses (1994-1995) and Danish Medicines Agency and Danish Plant Directorate (1996-2000). Data from 2001-2014 originate from VetStat.

項目

- 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
- **耐性菌の基礎知識**
- 薬剤耐性モニタリング(JVARM)の成績
- コリスチン耐性について
- 薬剤耐性菌のリスク分析
- 動物用医薬品の慎重使用について

薬剤耐性菌-薬剤存在下で発育する細菌-

- 薬剤耐性:試験管内で細菌の発育を阻止できない現象
- 相対的なもの
 - 耐性限界値(ブレイクポイント)より最小発育阻止濃度(MIC)が高い
 - 濃度を上げれば死滅する



【耐性限界値(ブレイクポイント)の設定方法】

–微生物学的ブレイクポイント

MIC (Minimum Inhibitory Concentration) が二峰性を示した場合の中間値

–臨床的ブレイクポイント

患者に抗菌剤を投与して臨床的に治療効果が期待できる境界点

*CLSIのブレイクポイント

CLSIが定めたブレイクポイントで国際的に多く利用されている。細菌の実測MICと抗菌剤の血中濃度から感性(S)、中間(I)、耐性(R)に分類。



薬剤感受性試験の方法

拡散法

ディスク法: 一定濃度の薬剤が含まれたディスクを使用し、阻止円の大きさで判定する。

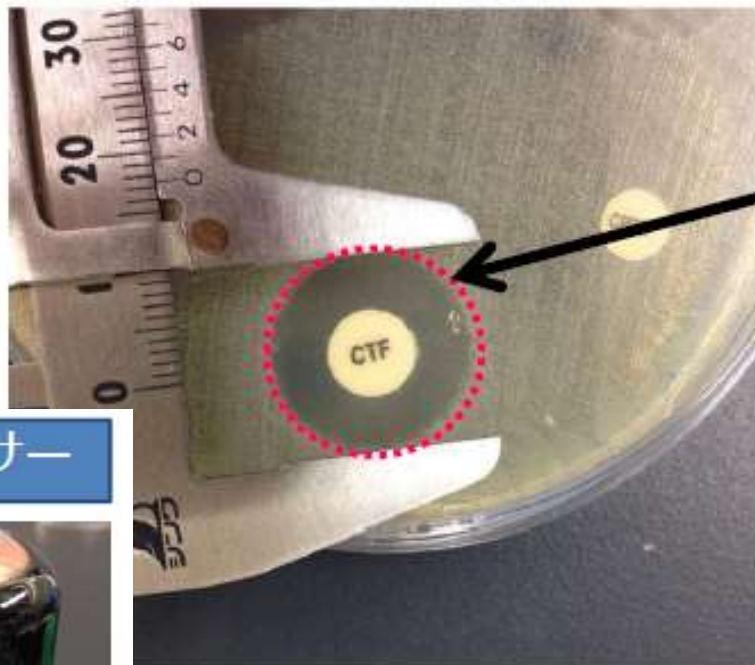
濃度勾配ストリップ (E-test) : 濃度段階のついたスティックを使用し、阻止帯のエンドポイント(MIC)を測定する。

希釈法 (定量)

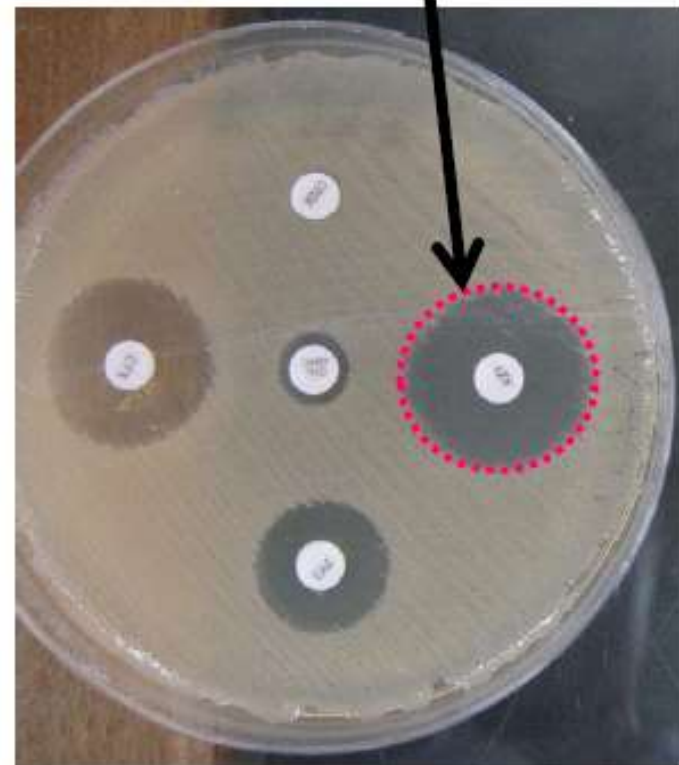
寒天平板希釈法: 薬剤の濃度段階をつけた寒天平板を使用してMICを測定する。

微量液体希釈法: 薬剤の濃度段階をつけた液体培地を入れた96ウエルマイクロプレートを使用してMICを測定する。

ディスペンサー



阻止円



Disk法

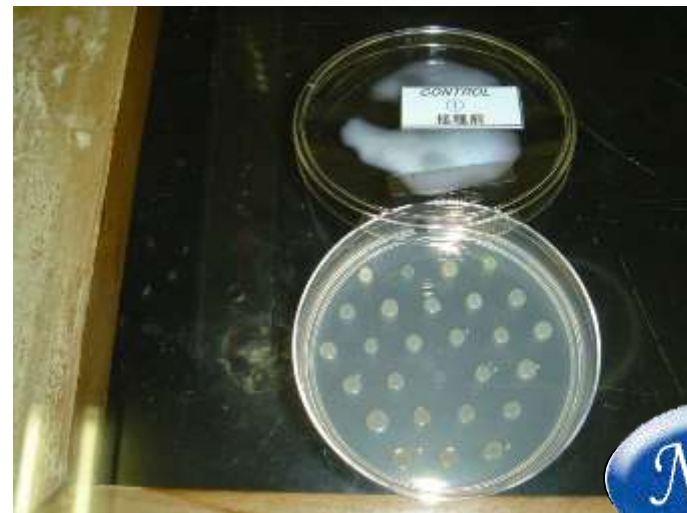


E-test

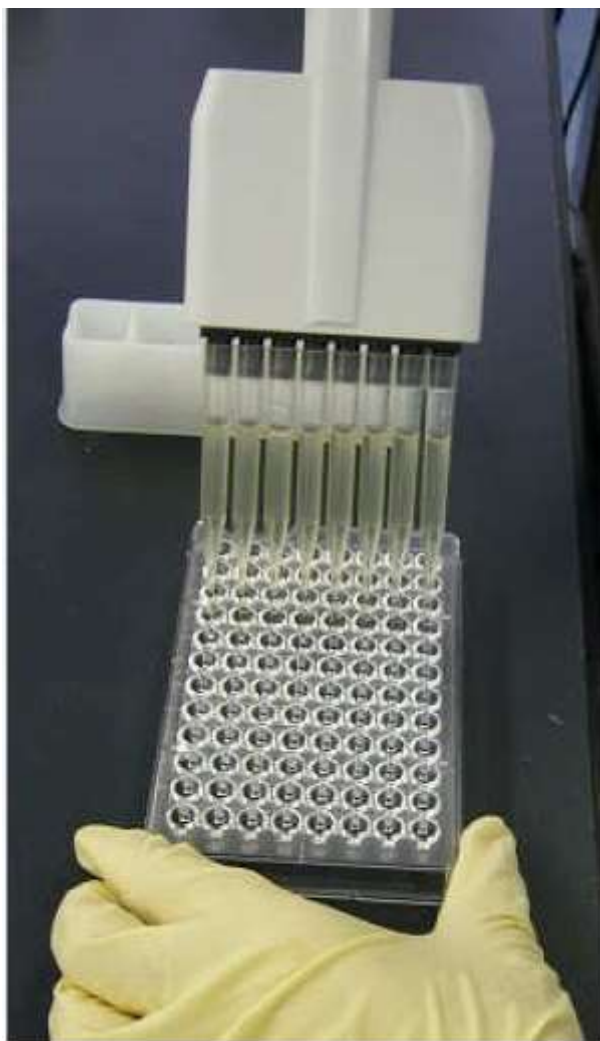
最小発育阻止濃度
(MIC)

0.19 $\mu\text{g/ml}$

寒天平板希釈法



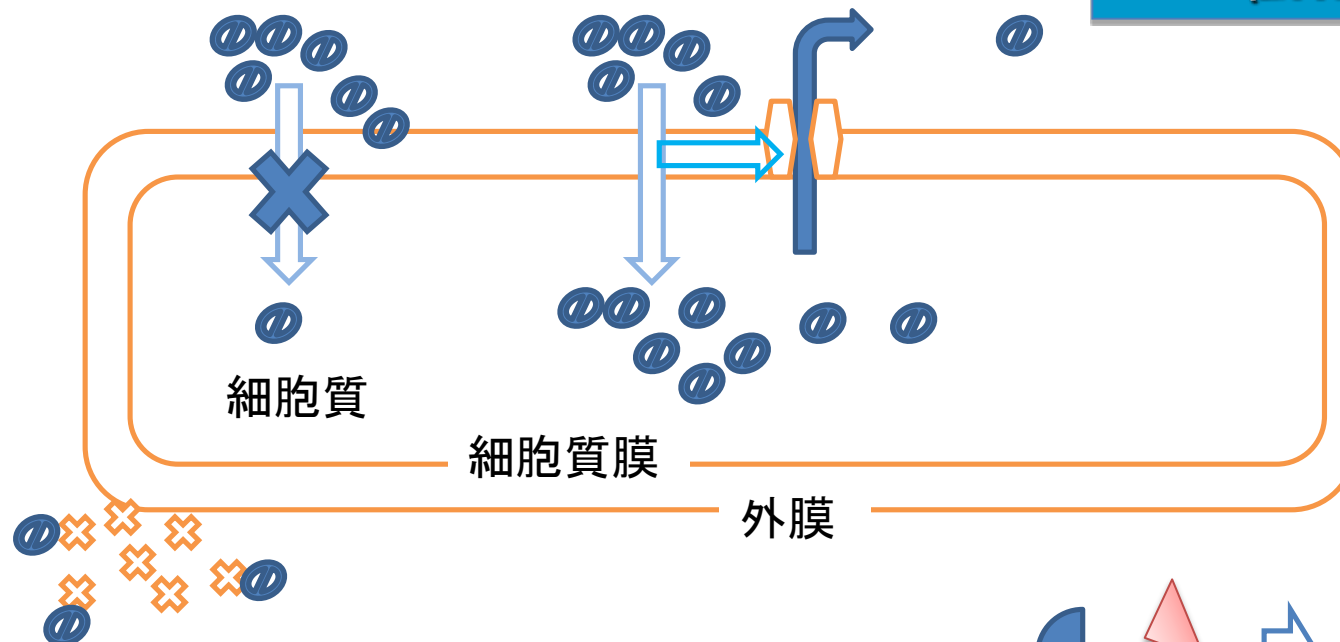
微量液体稀释法



細菌の抗菌性物質に対する耐性機構

3. 透過性の低下

抗菌剤(異物)



4. 抗菌薬の排出 (Eflux機構)

1. 抗菌薬の不活化

β -ラクタム、アミノグリコシド

2. 作用点の変異

キノロン、マクロライド

耐性機構の例(キノロン)

【キノロンの作用機序】

細菌の増殖に不可欠なDNAの複製に関する**DNAジャイレース**と**トポイソメラーゼIV**に作用して、殺菌的に働く。

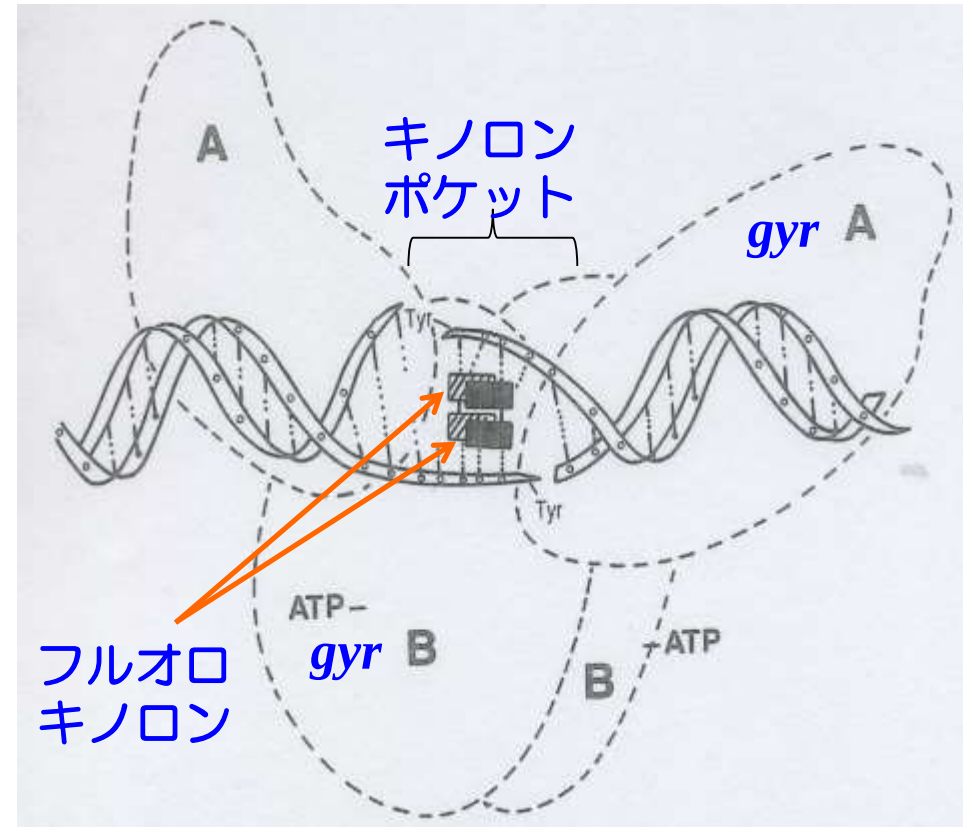


染色体が変異して結合部位の形が変わるとフルオロキノロンが結合できなくなる(耐性)。

(DNAジャイレース・トポイソメラーゼIVのキノロンポケットの立体構造に
関与する部位の染色体遺伝子
が変異)

*「プラスミド性」の耐性遺伝子
(*qnr*)が1998年に報告。*Qnr*タンパク質は、前述のキノロンの結合を
何らかの形でブロックすると考えられている。

【DNAジャイレース】



(Shen *et. al.* 1989を改変)

平井ら キノロン系薬剤の作用機序と
耐性機構研究の歴史 日本化学療法
学会雑誌 2005 p349-356より



キノロン耐性のホットスポット(大腸菌; GyrAの例)

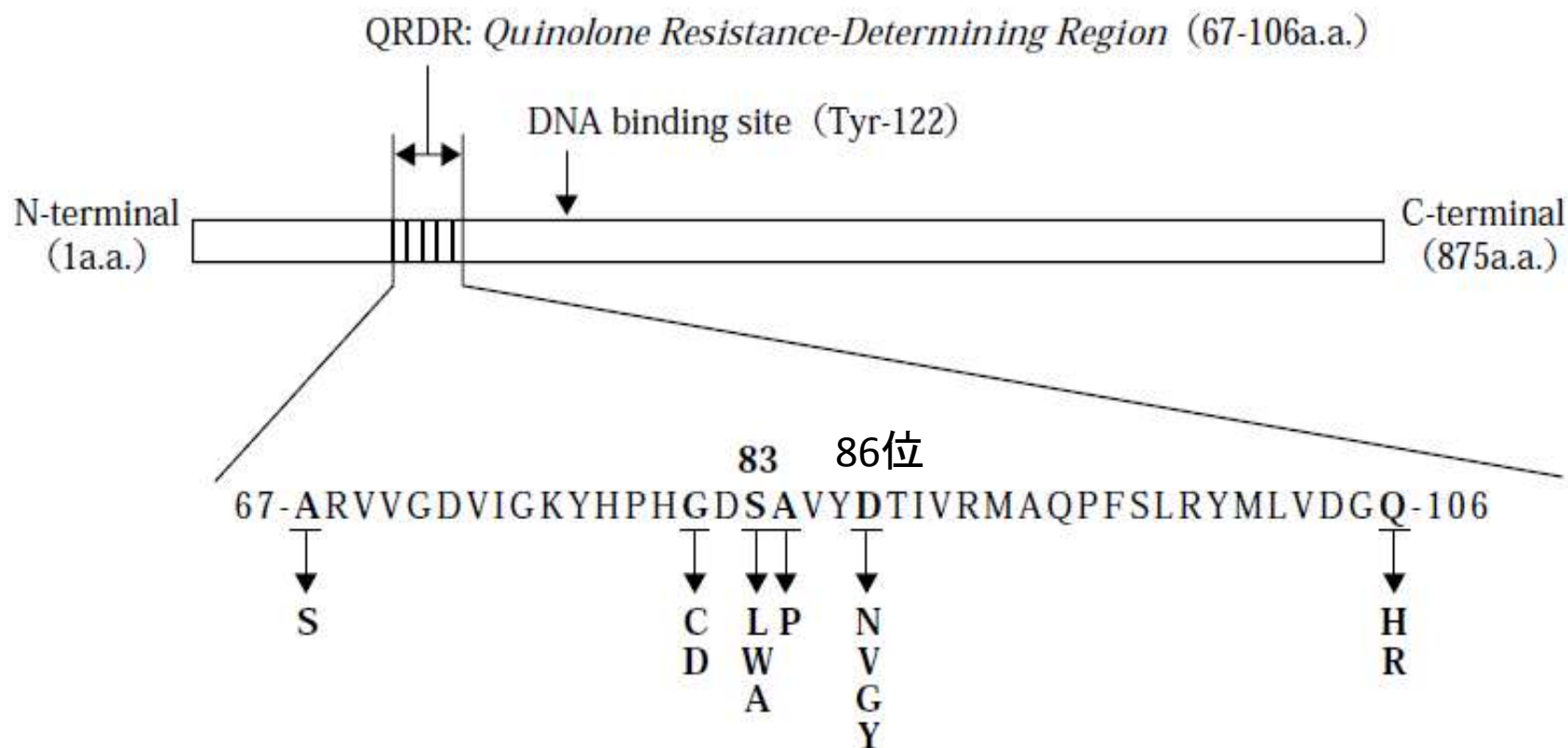
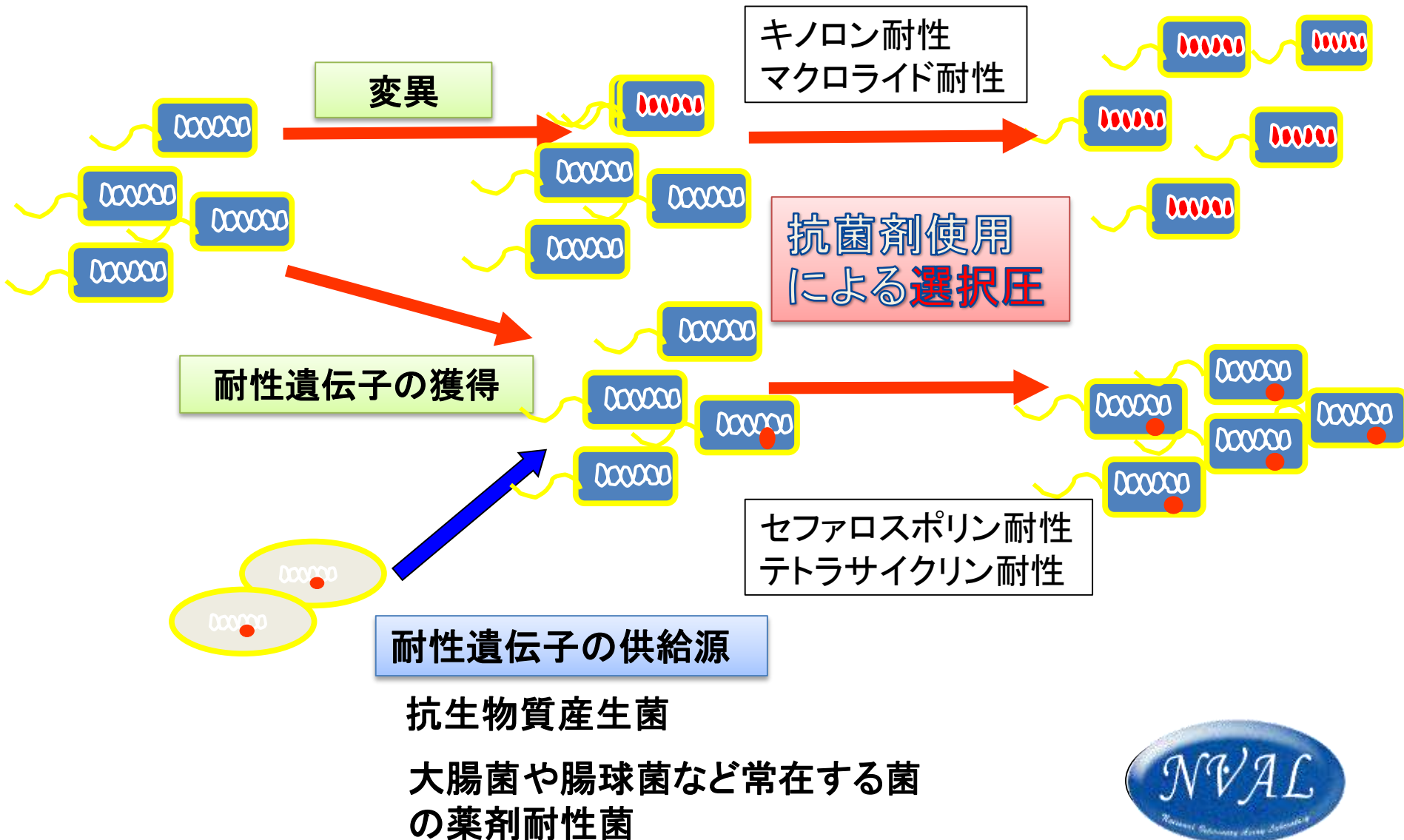


Fig. 2. Schematic representation of *E. coli* GyrA amino acid sequences with mutations associated with quinolone resistance.

薬剤耐性菌はどのように出現するか



項目

- 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
- 耐性菌の基礎知識
- **薬剤耐性モニタリング(JVARM)の成績**
- コリスチン耐性について
- 薬剤耐性菌のリスク分析
- 動物用医薬品の慎重使用について

家畜衛生分野における薬剤耐性菌調査(JVARM: Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System: 1999~)

動物用医薬品
製造販売業者

抗菌剤販売量の調査

JVARM

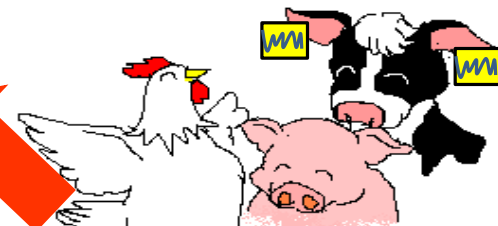
野外流行株の
薬剤耐性調査

食品媒介性病原
菌・指標菌の薬
剤耐性調査

病 畜

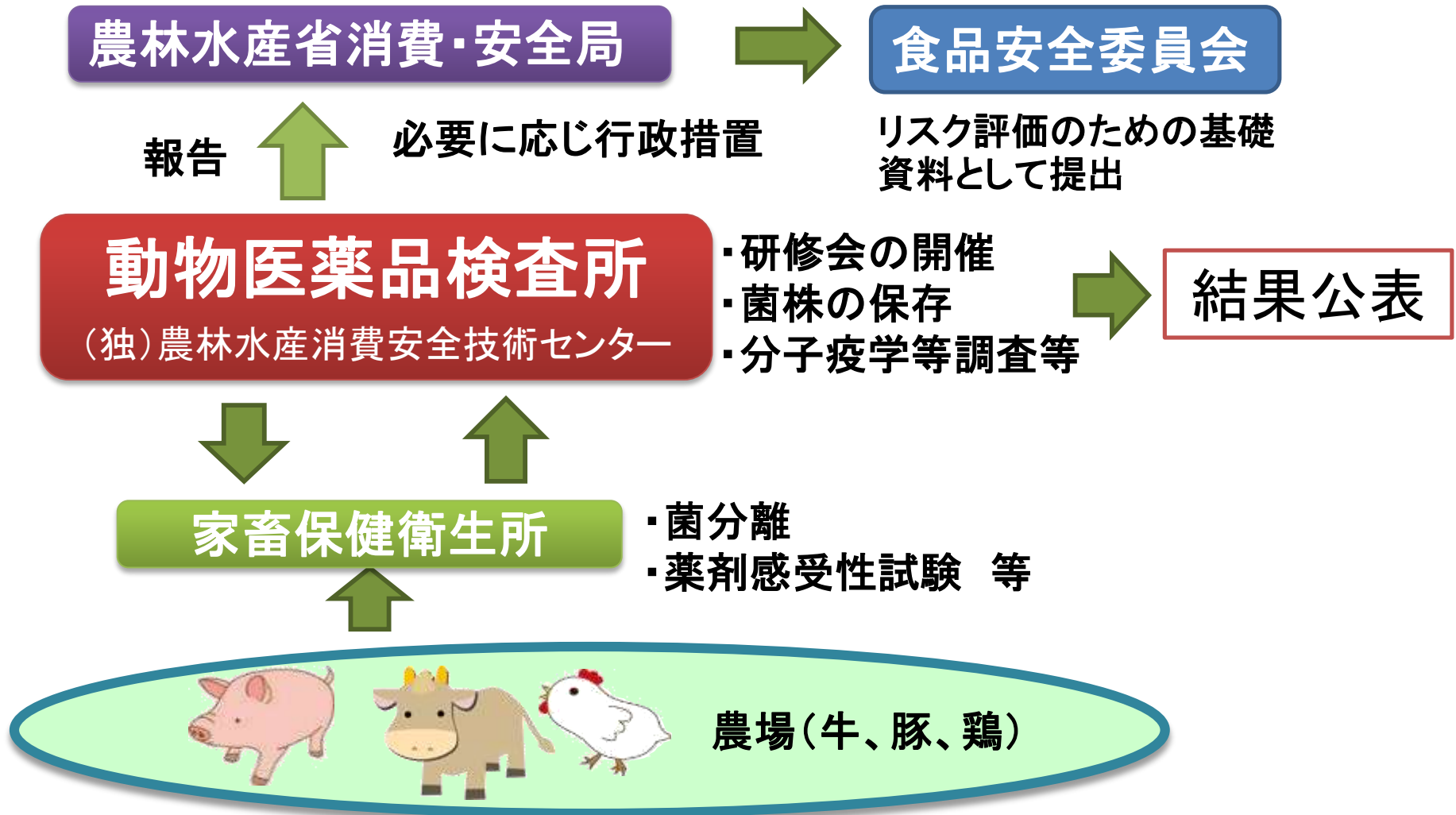
健康家畜

○☆製薬



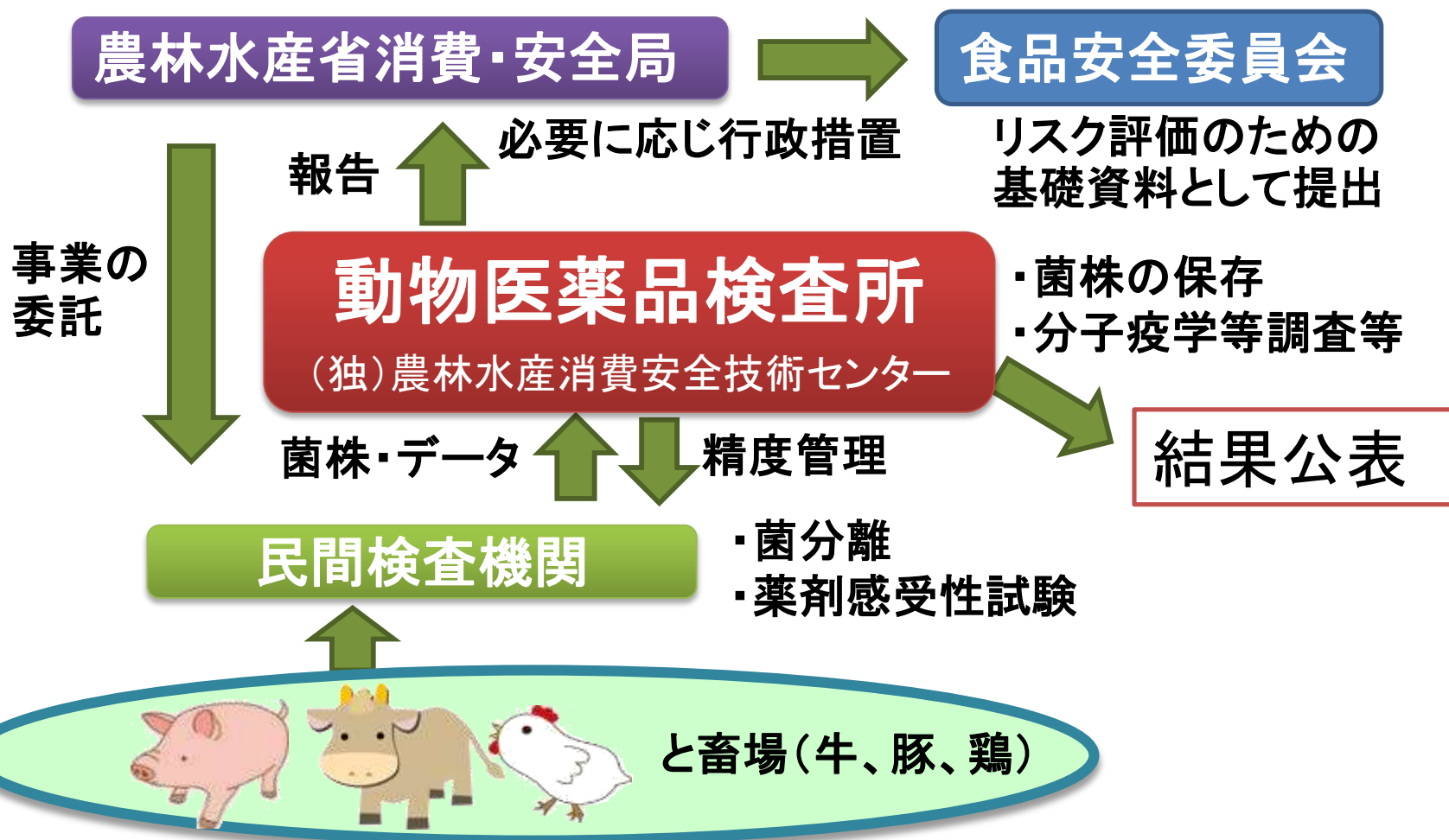
薬剤耐性菌のモニタリング体制：農場におけるモニタリング

薬剤耐性菌の動向等を把握のため、1999年から全国的な調査を実施。



薬剤耐性菌のモニタリング体制：と畜場におけるモニタリング

食品安全委員会の評価書において、「評価・検証に耐え得る包括的な薬剤耐性菌モニタリング体制の構築」が付言されたことを踏まえ、**2012年度から、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始。**



JVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) の目的

- 家畜衛生分野における、全国的な薬剤耐性調査を行い、主要な抗菌性物質に対する耐性菌の発現状況等を把握する。
- 調査結果をリスク管理措置の策定に役立てる。
- 食品安全委員会に対して、家畜に使用する抗菌性物質の薬剤耐性菌に関する人の健康へのリスク評価に必要な資料を提供する。

JVARM

(Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)

予備調査：1999年（全国の都道府県（家保）から糞便を入手し、菌株分離・MIC測定）

第1クール：2000－2003年

- － 薬剤耐性モニタリングの確立（全国の都道府県（家保）の全面支援・連携）
- － 畜産分野における耐性菌分布状況の把握

第2クール：2004－2007年

- － 畜産分野における耐性菌の継続的な動向把握
- － 各種解析（菌株性状、薬剤使用状況など）

第3～第6クール：2008～2015年

- － 1クール/2年
- － 畜産分野における耐性菌の継続的な動向把握

第7クール以降：2016以降（～2020年）

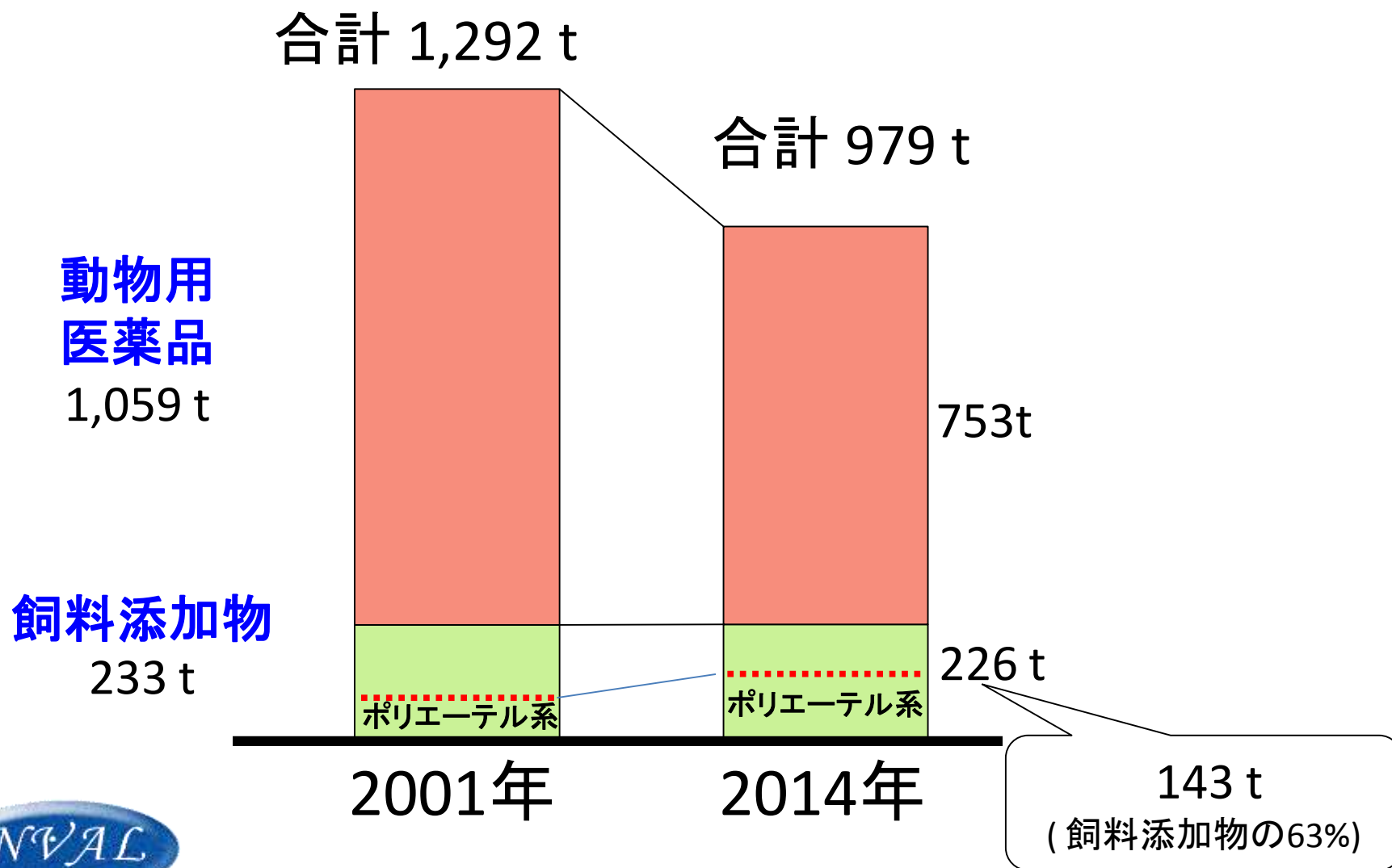
薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに基づいた対応

＜基幹検査機関としての体制強化＞

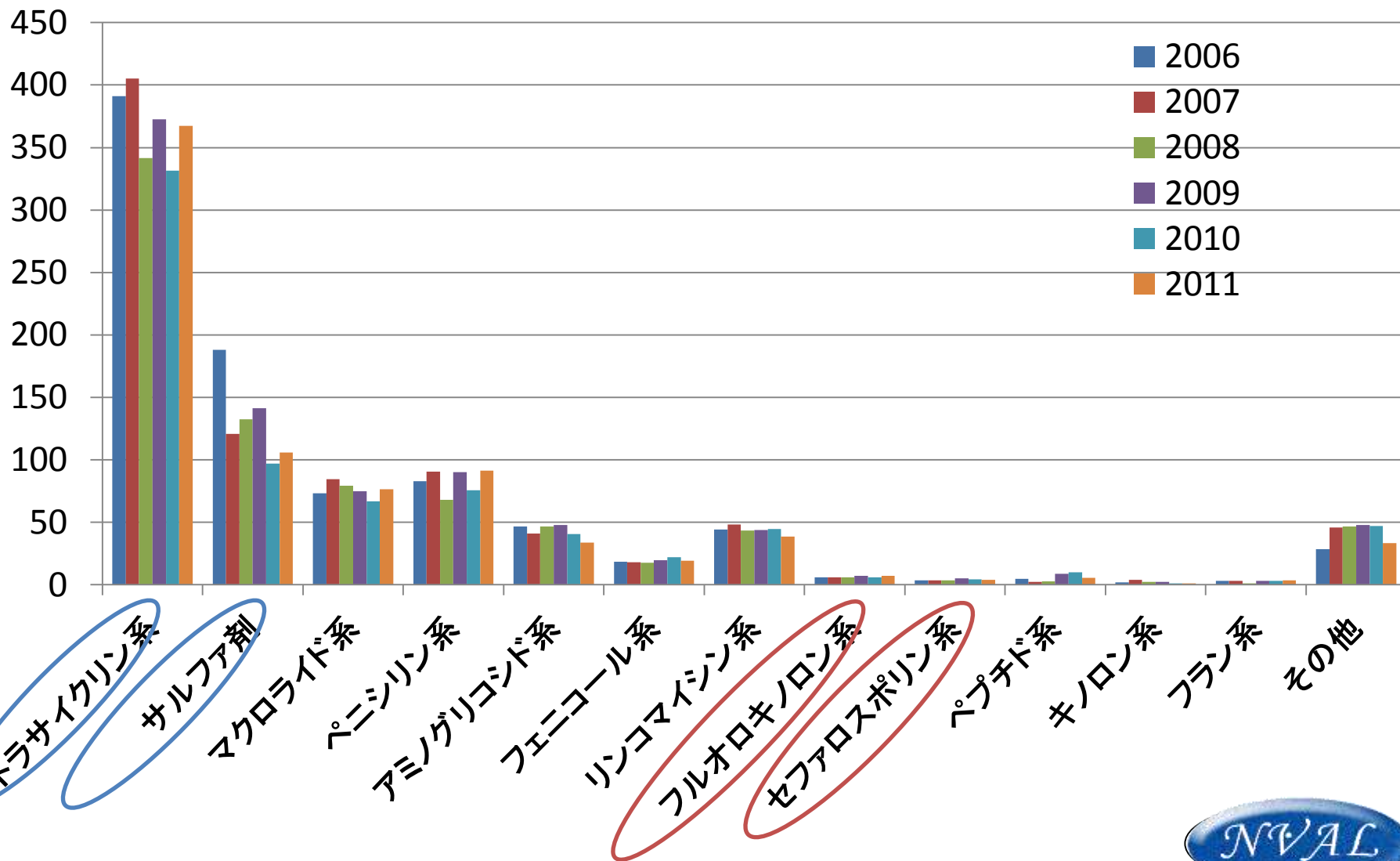
- － 畜産分野における耐性菌の動向把握の強化、慎重使用の普及・啓発
- － 愛玩動物、養殖水産動物のモニタリングの構築・強化
- － 薬剤耐性ワンヘルスに向けたネットワークの構築・情報共有
- － 遺伝子情報収集体制の構築
- － アジア太平洋地域におけるAMR対策の推進



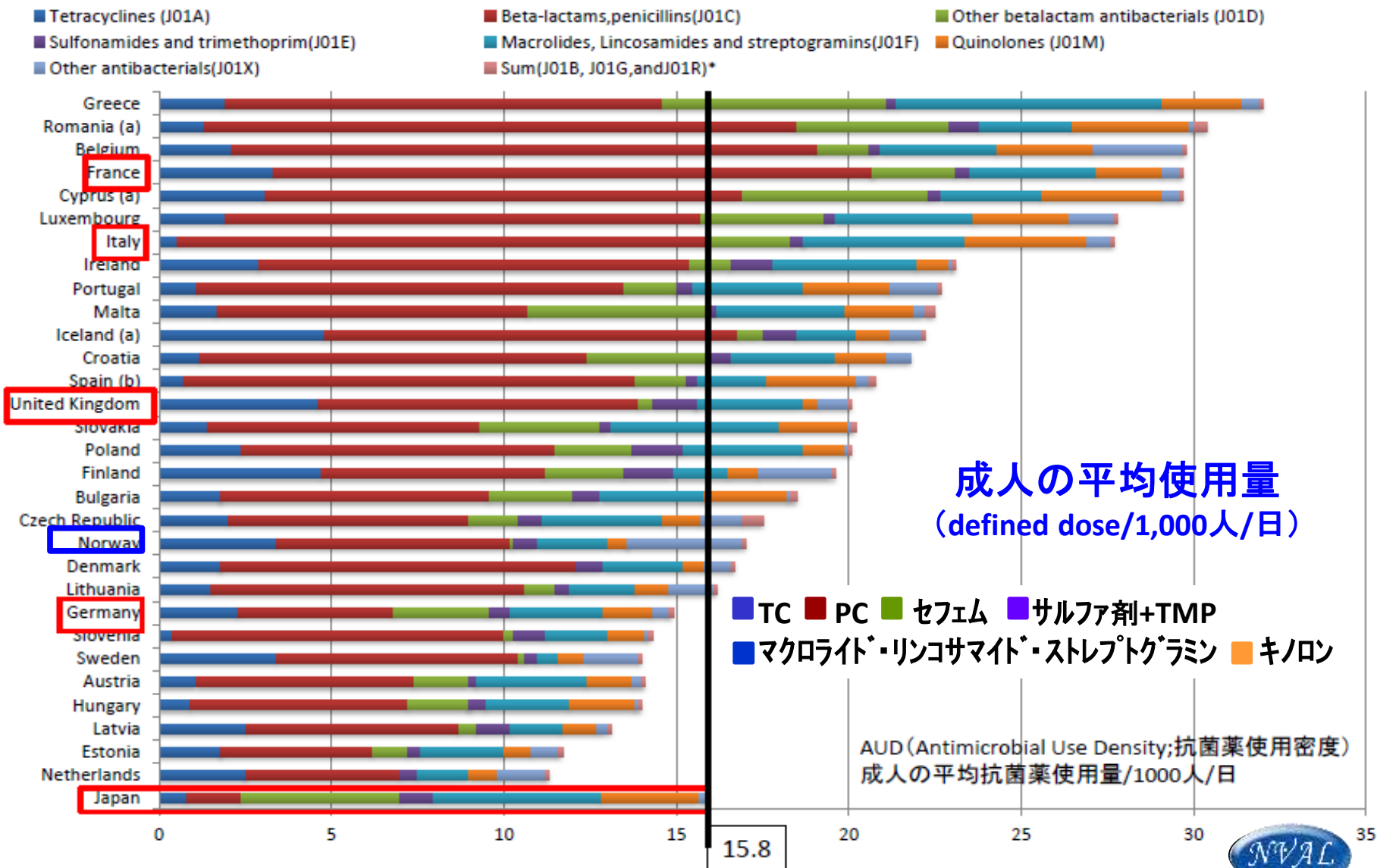
国内の家畜における抗菌性物質の販売量(純末換算)



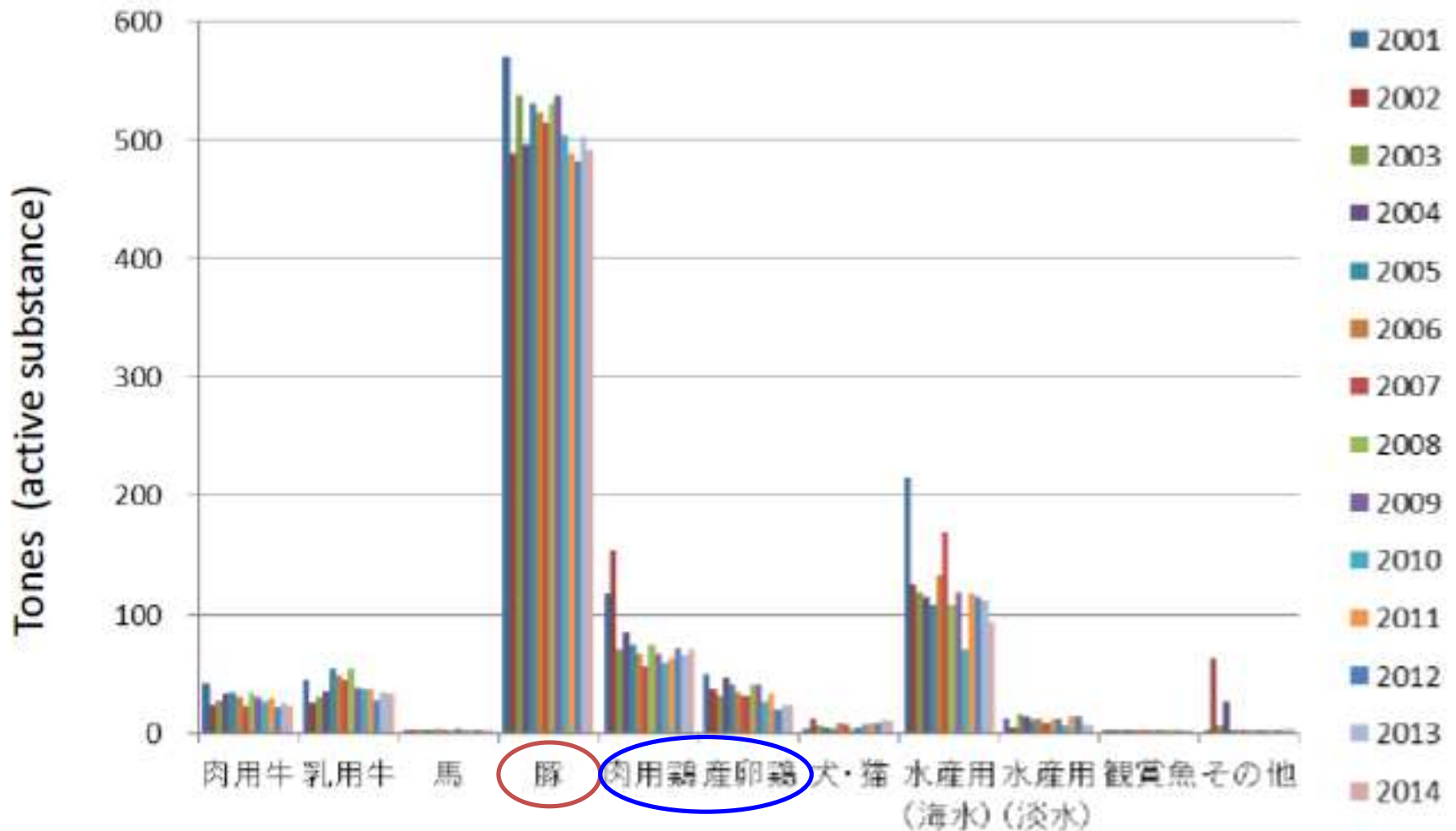
各薬剤毎の製造販売高(t)



医療用抗菌薬の使用量(EU諸国との比較) 2012年

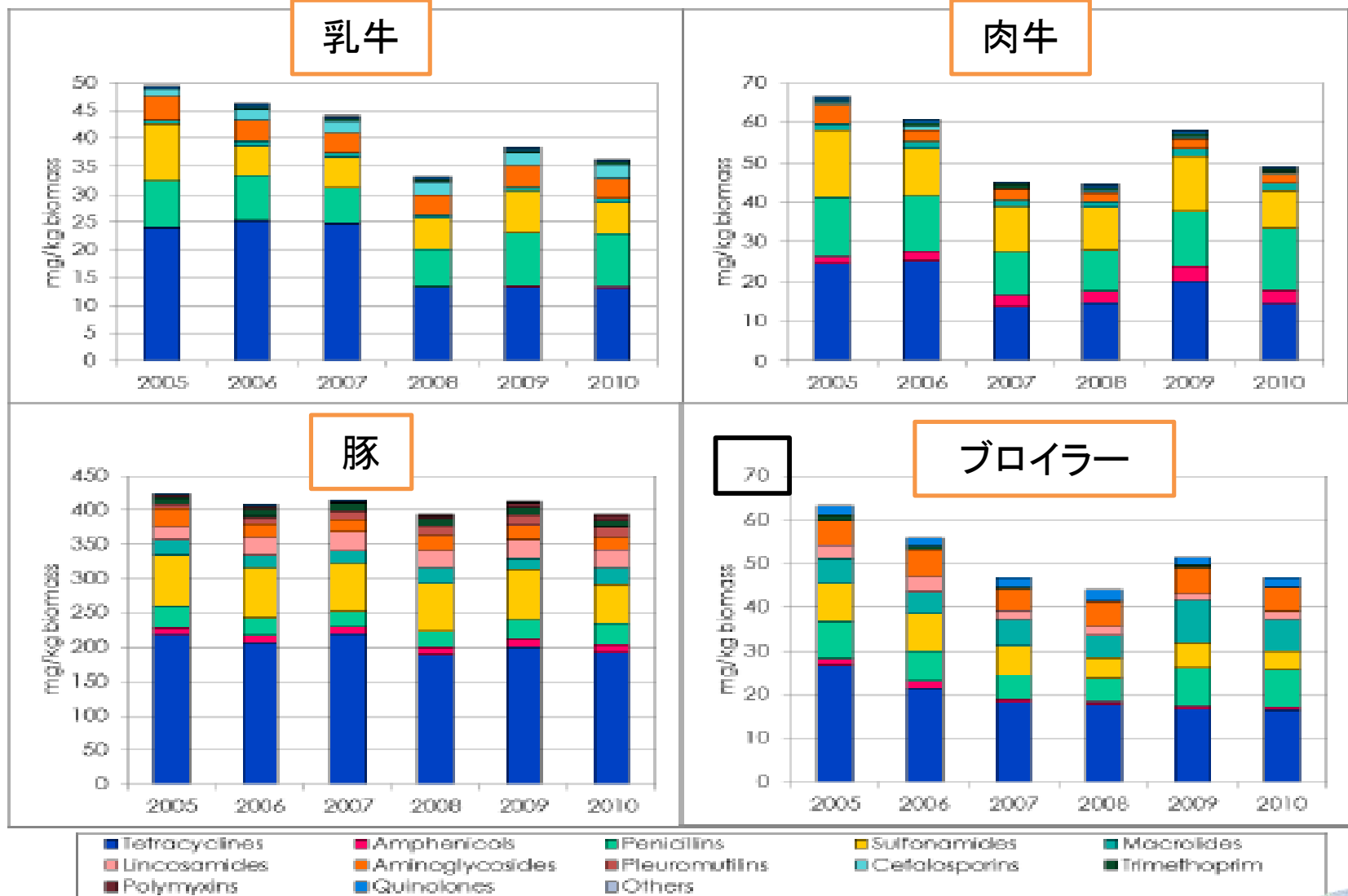


動物種別抗菌薬の推定販売数量



「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」

Quantities of veterinary antimicrobial agents sold for therapeutic use in Japan in mg/kg biomass of the respective target species,



薬剤耐性菌動向のモニタリング(JVARM)

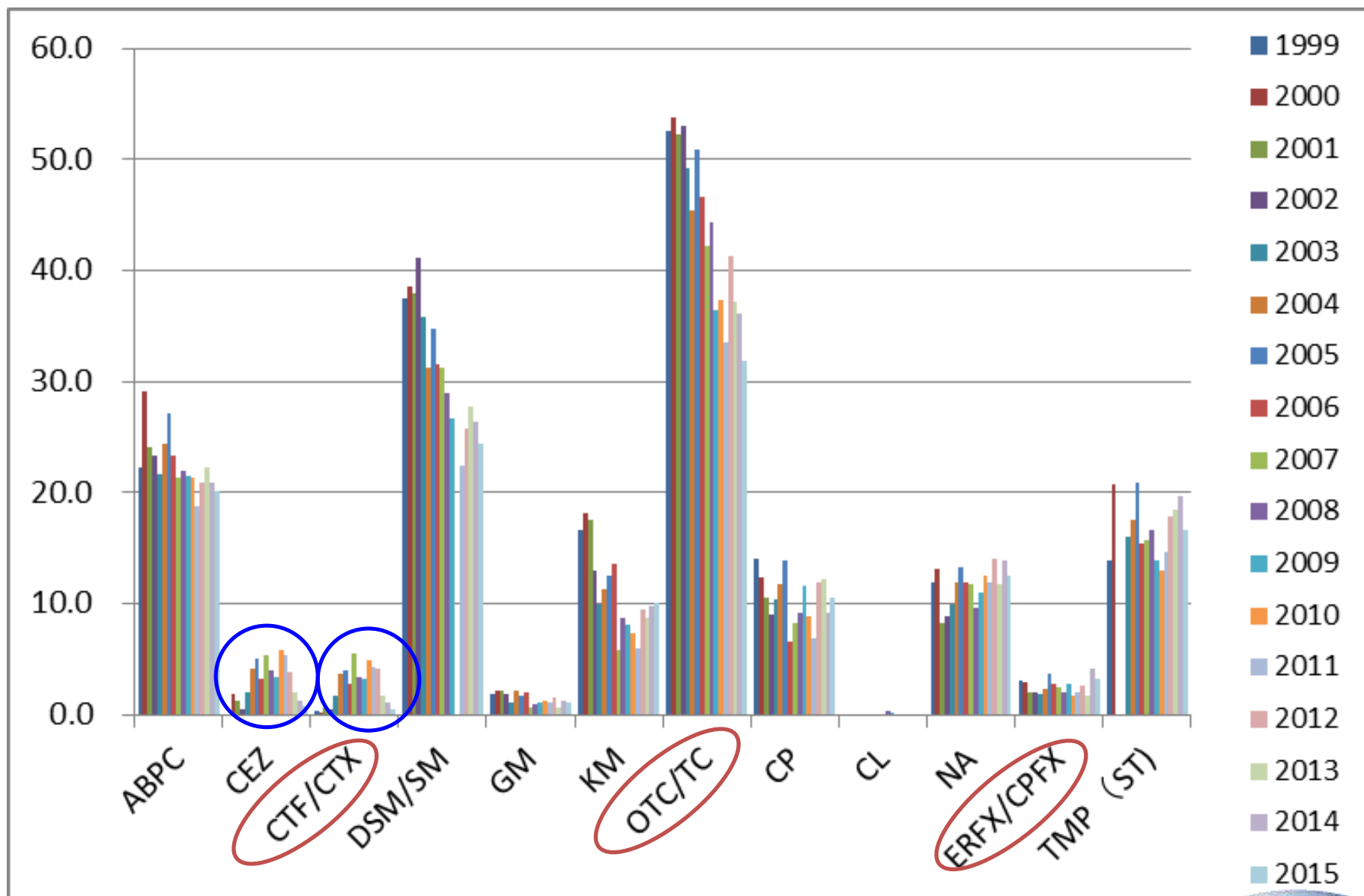
1999～2015年度までの調査菌株数(27,240株)

	年度	大腸菌*	腸球菌*	Campylobacter	Salmonella		
					健康	病畜	Total
試行	1999	1,018	1,024	166	124	194	318
第1期	2000～2003	2,206	1,386	956	183	211	394
第2期	2004～2007	1,979	1,920	679	179	482	661
第3期	2008～2009	1,295	1,273	390	—	371	371
第4期	2010～2011	1,567	1,432	540	—	325	325
第5期	2012～2013	1,481	1,486	464	—	369	369
第6期	2014～2015	1,333	1,400	464	—	343	343
TOTAL		10,879	9,921	3,659	486	2,295	2,781

* 指標菌



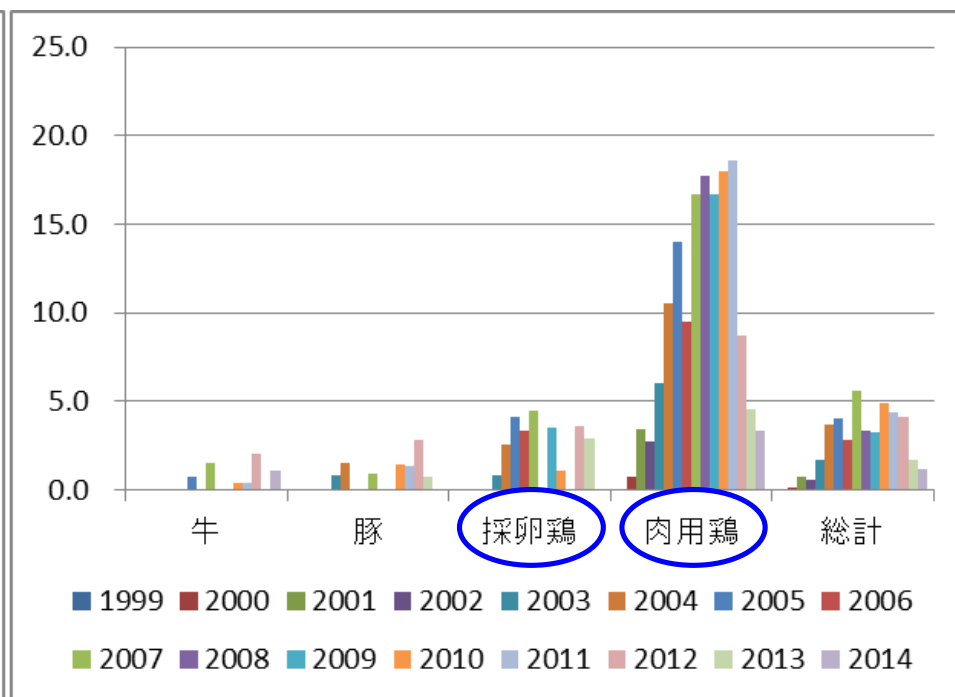
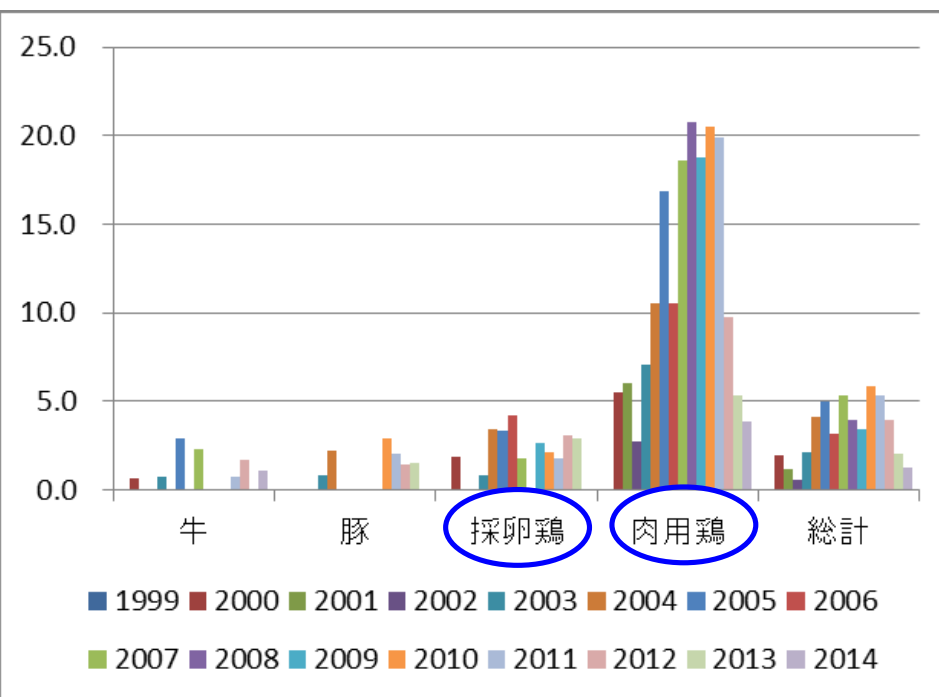
健康家畜由来大腸菌の薬剤耐性状況



大腸菌のセファロスポリンに対する耐性率

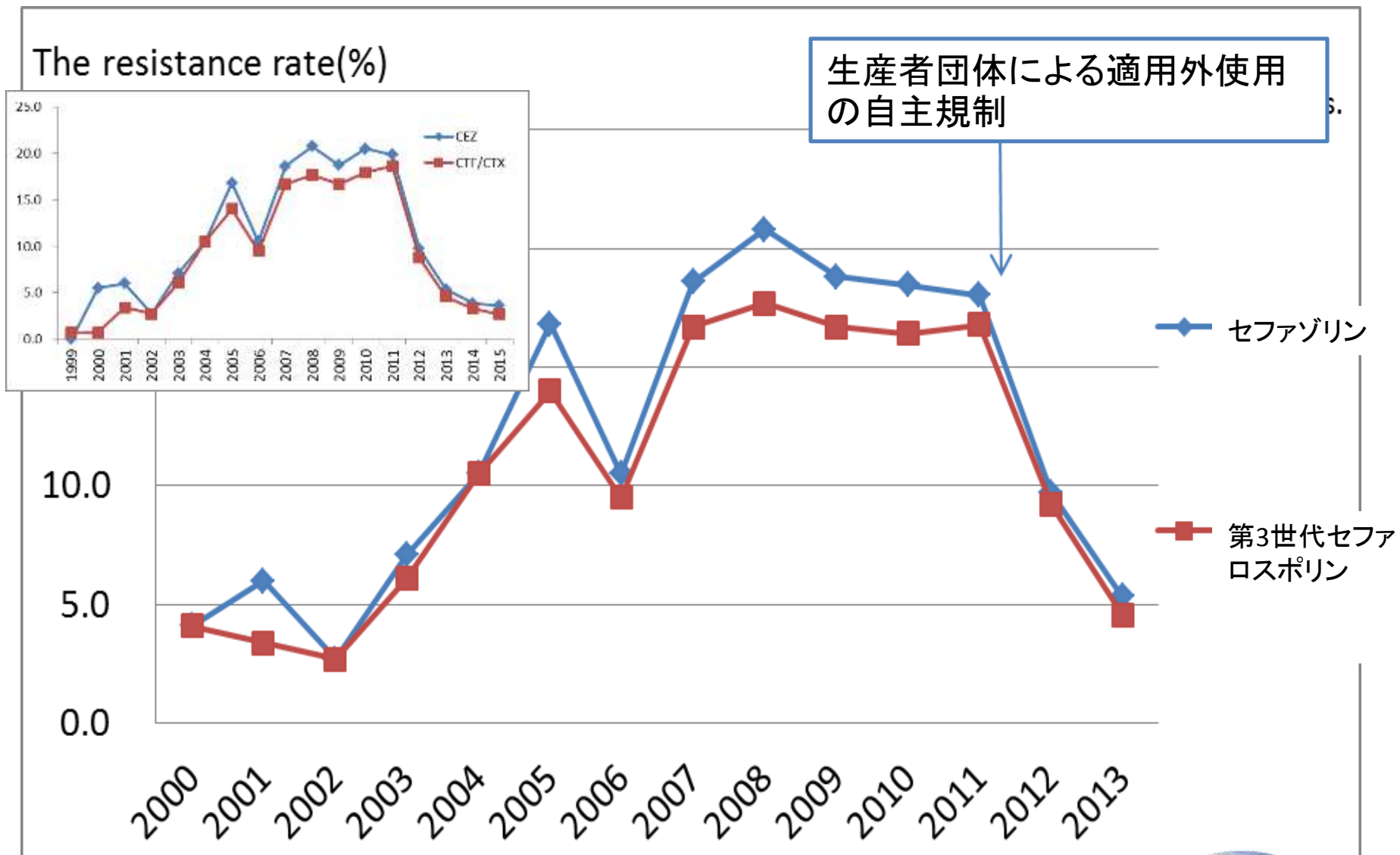
Cefazolin

Ceftiofur : 2000~2009,
Cefotaxime: 2010~2011



セフェム製剤の適用が認められている牛、豚よりも、適用が認められていない（使用されていない（はずの））鶏由来株で耐性率が高かった。

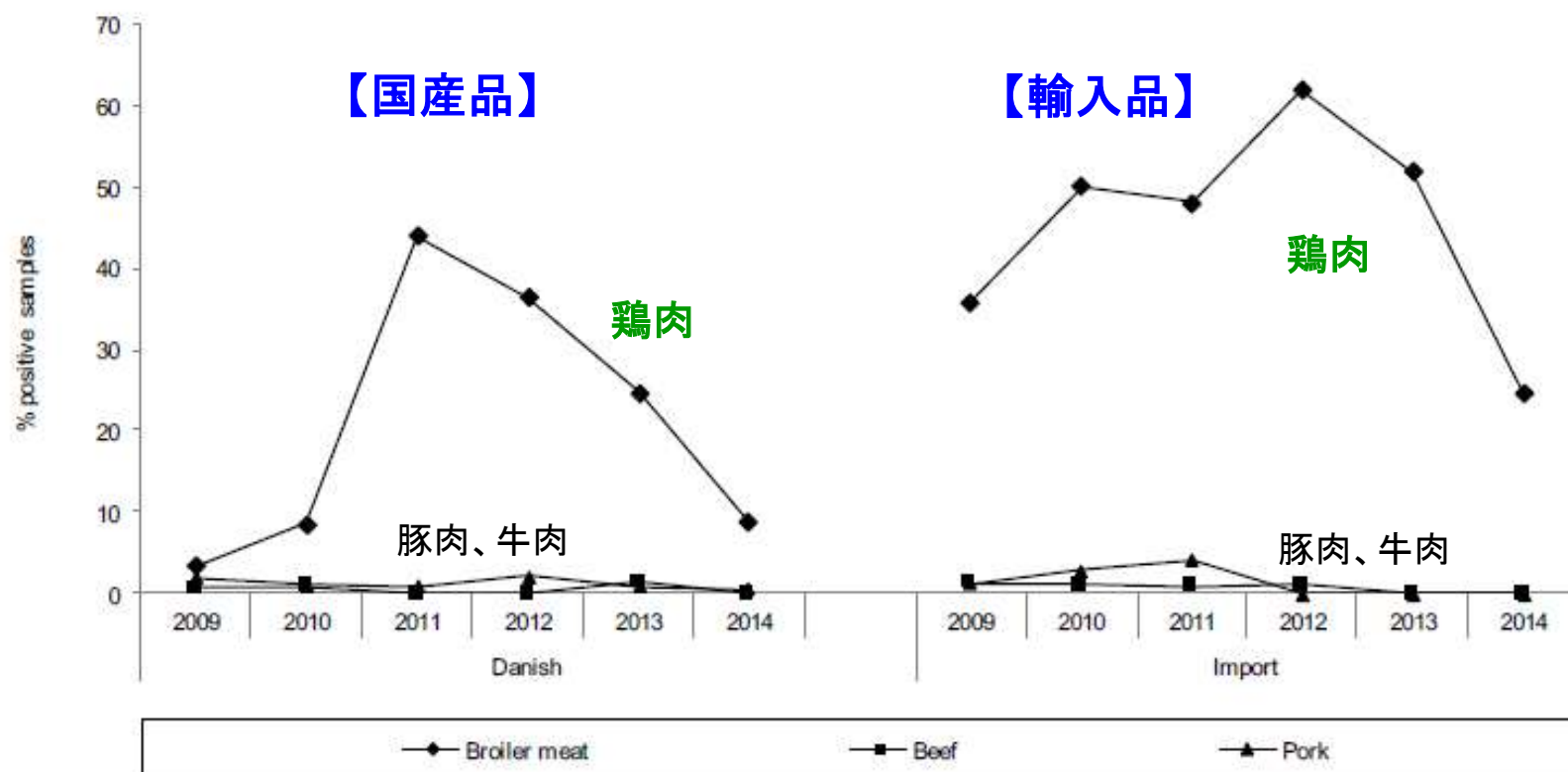
健康鶏由来大腸菌におけるセファロスポリン耐性率の推移



デンマーク; ESBL産生大腸菌の陽性率(食肉)

Figure 1. Occurrence (%) of samples with ESBL-producing *Escherichia coli* in meat, Denmark

DANMAP 2014



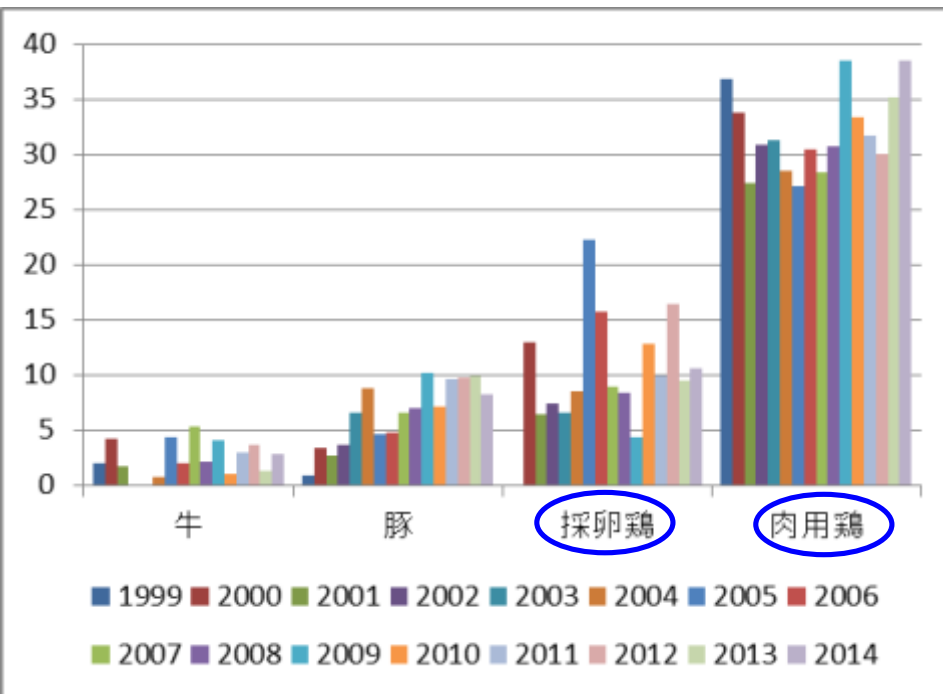
* The reductions are, most likely a result of the discontinued use of 3rd generation cephalosporins in the top of the breeding pyramids in the country producing the grandparents. This has led to a reduction in imported parent flocks harbouring ESBL genes.

DANMAP 2014

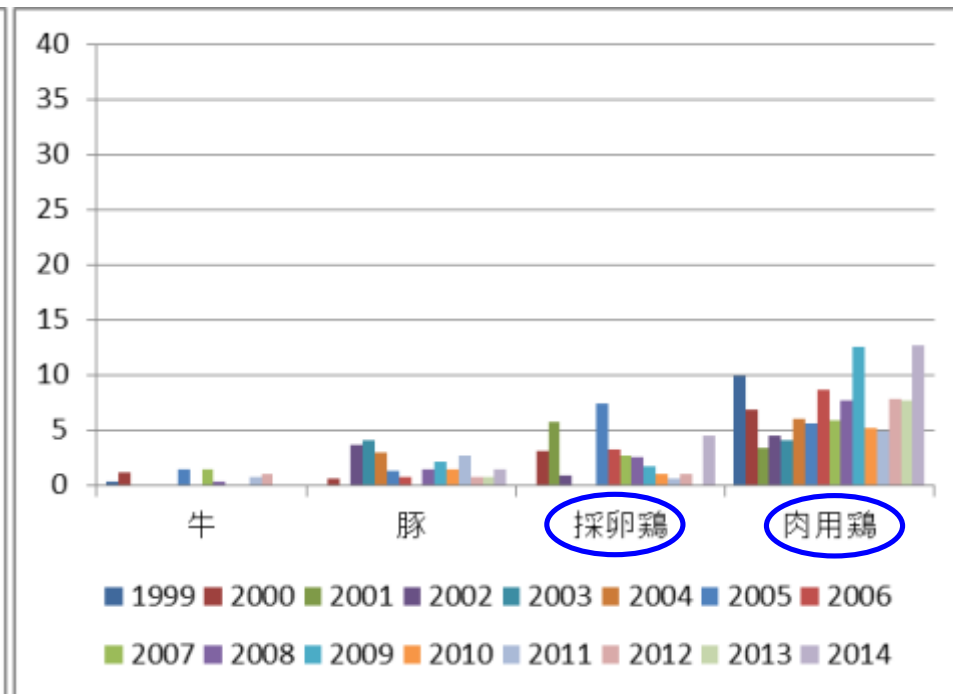


動物種別大腸菌のキノロン剤に対する耐性率

Nalidixic acid



Fluoroquinolone
(Enrofloxacin:2001~2009,
Ciprofloxacin:2010~)

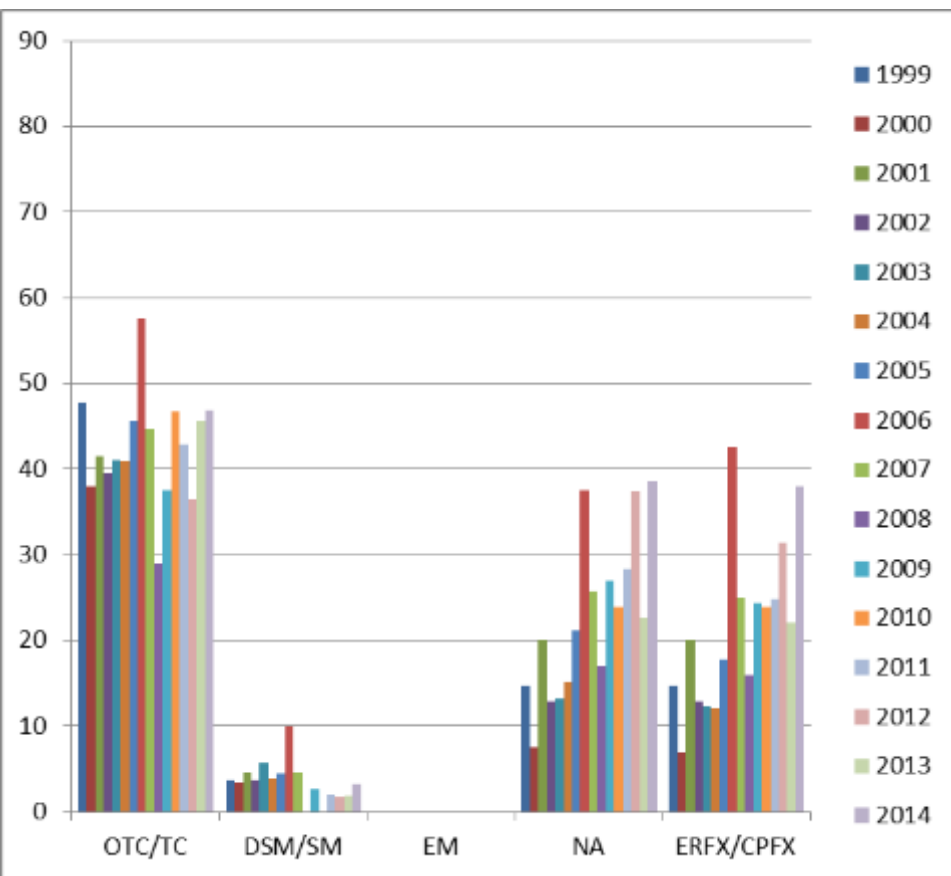


キノロン耐性は、鶏由来及び豚由来株に多く認められた。フルオロキノロン耐性は、鶏由来及び豚由来株で数%に認められた。

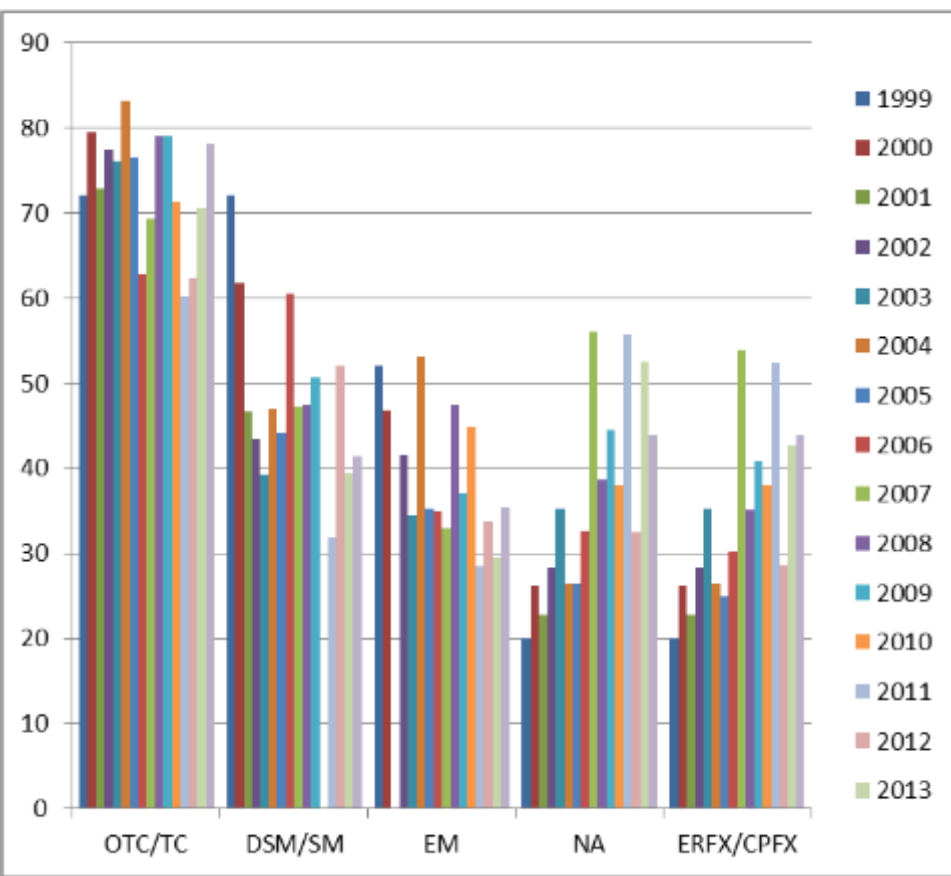


カンピロバクターの健康家畜由来薬剤耐性状況

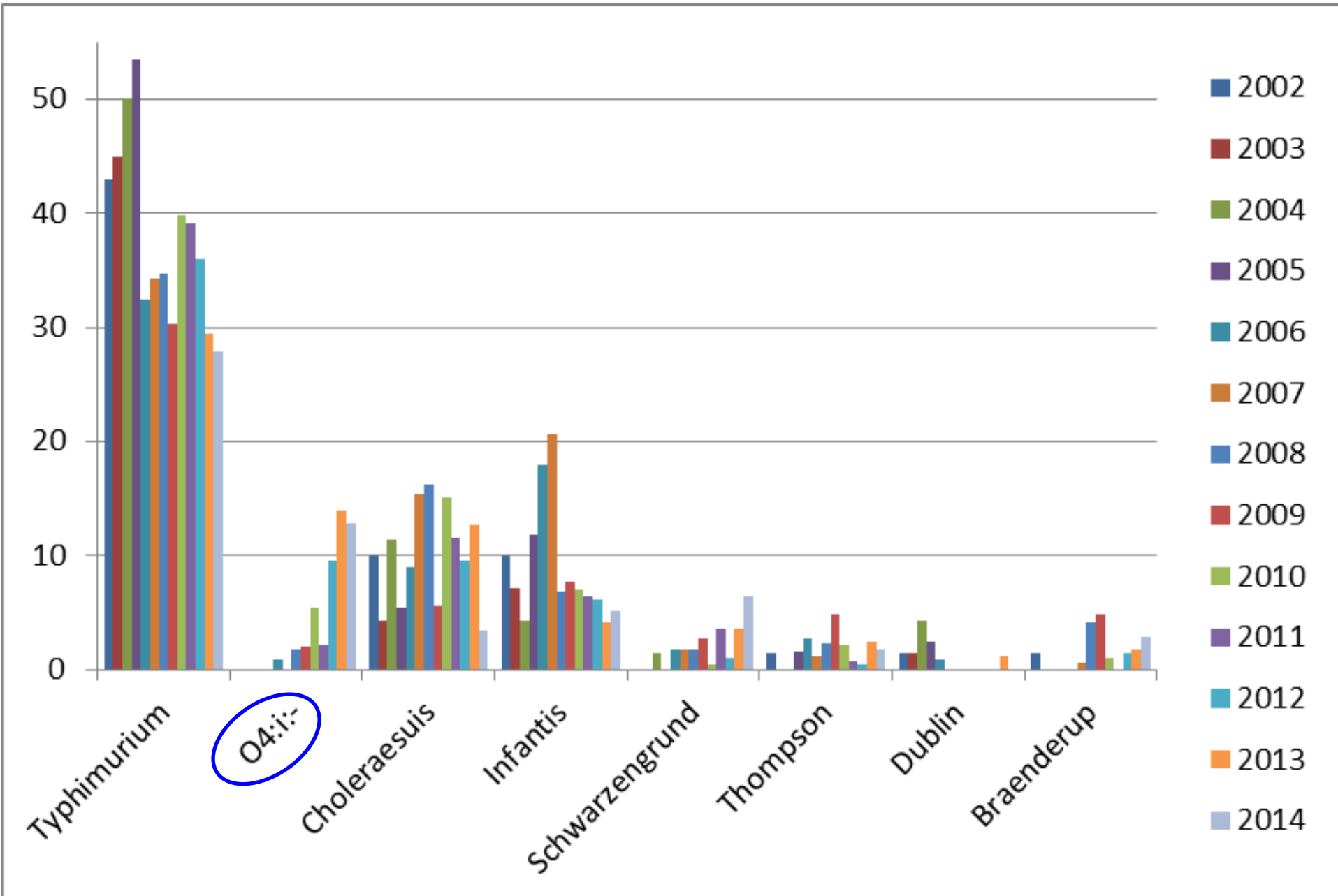
C. jejuni



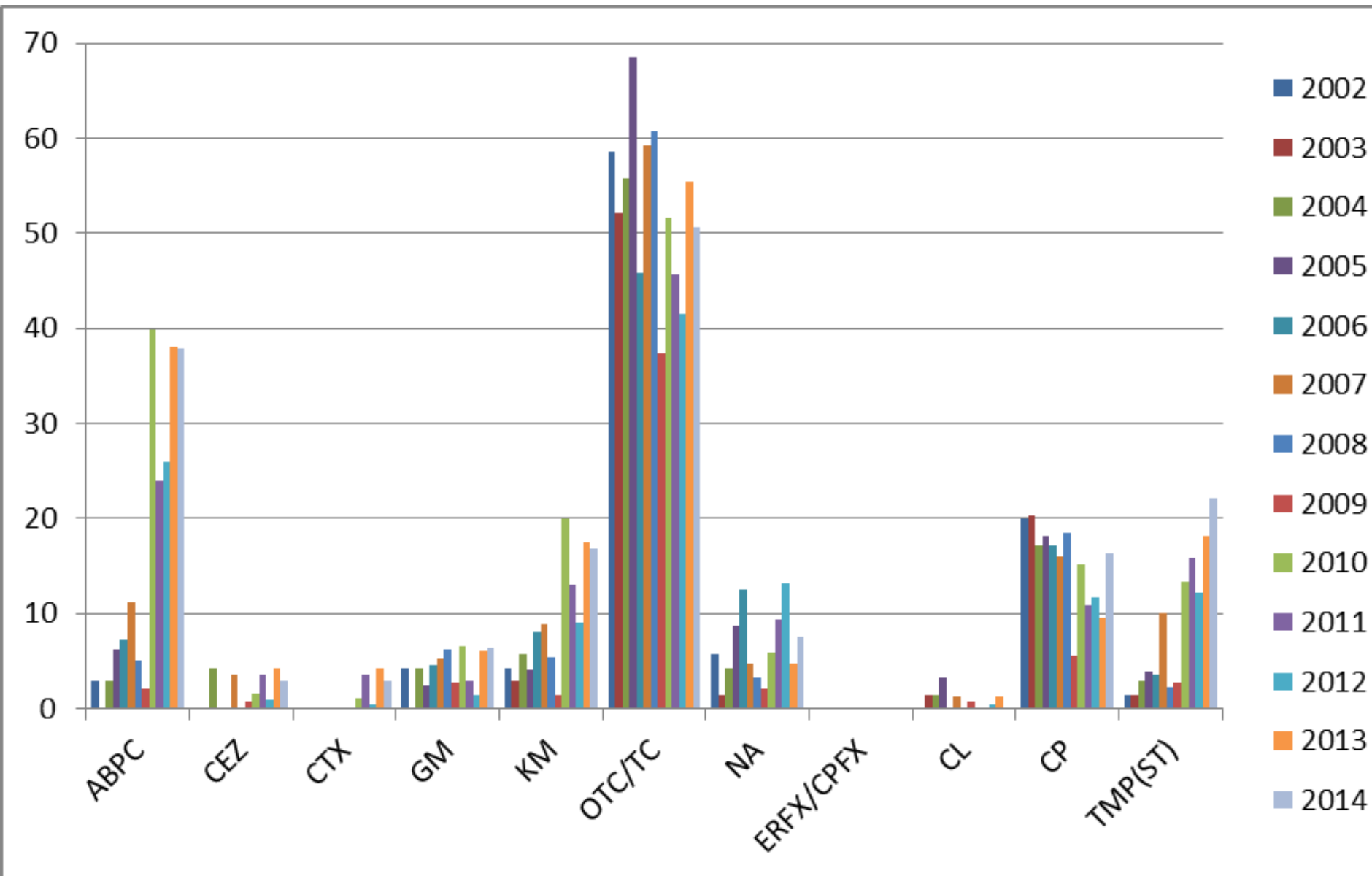
C. coli



2002～2014年度に分離された病性鑑定由来サルモネラの血清型

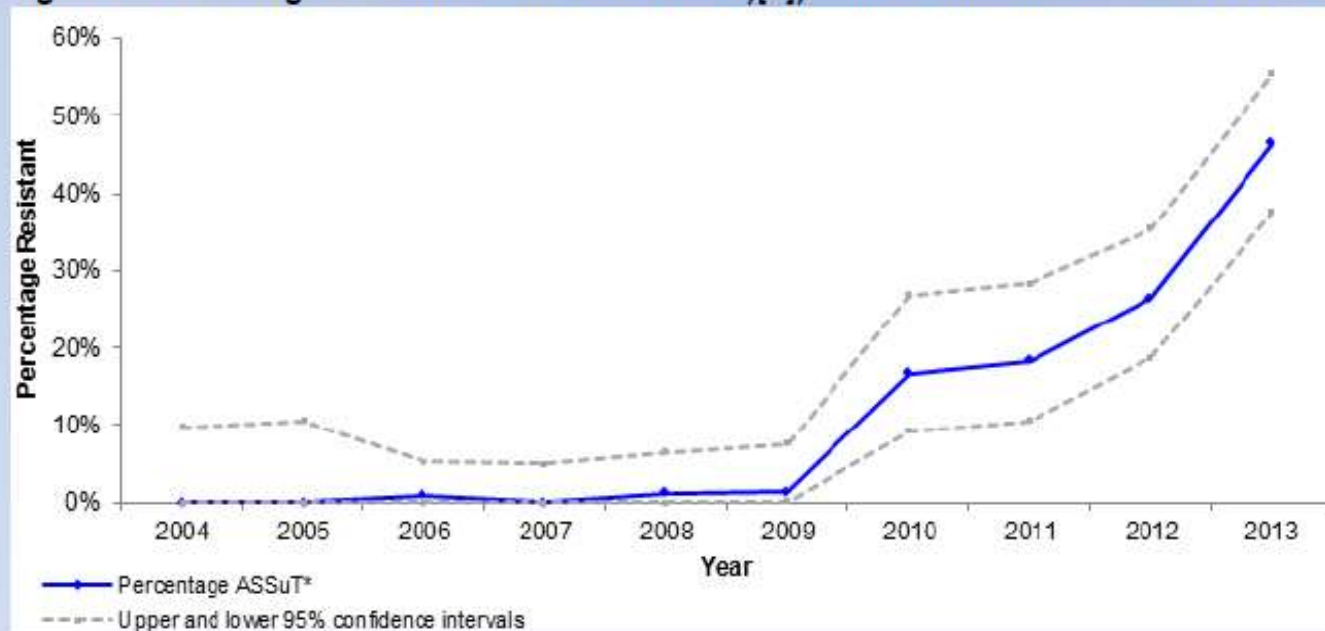


2002～2014年度に分離された 病性鑑定由来サルモネラの薬剤感受性



米国; 人由来ASSuT耐性*Salmonella* 4,[5],12:i:-株(トピック)

Figure 1. Percentage of human *Salmonella* ser. I 4,[5],12:i:- isolates with resistance to at least ASSuT*, 2004–2013



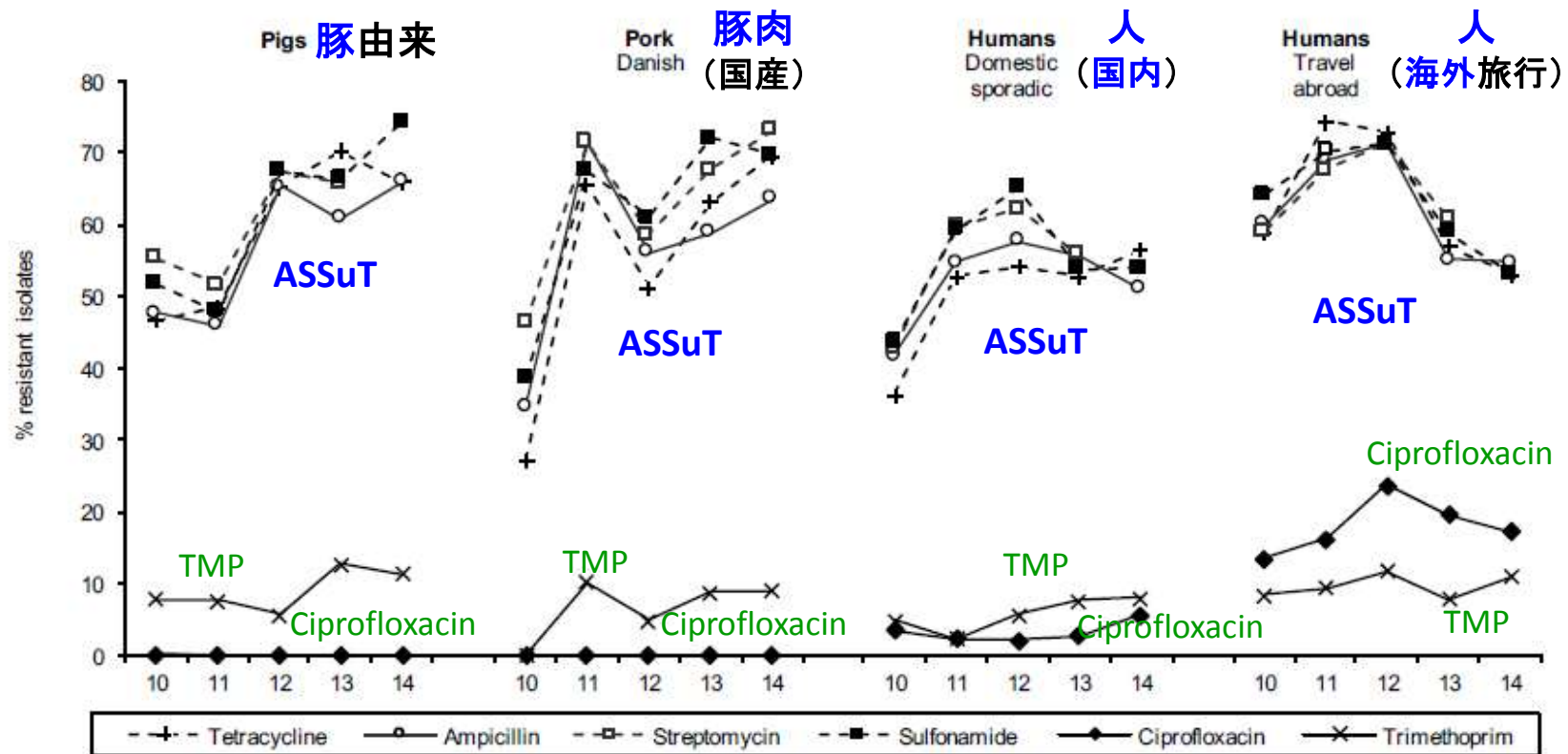
*Resistance to ampicillin, streptomycin, sulfonamides, tetracycline

1. CDC. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): Human Isolates Final Report, 2011. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2013
2. Hopkins KL, et al. *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- in Europe: a new pandemic strain?. *Euro Surveill.* 2010; 15(22):19580.
3. Lucarelli C, et al. Nucleotide sequence of the chromosomal region conferring multidrug resistance (R-type ASSuT) in *Salmonella* Typhimurium and monophasic *Salmonella* Typhimurium strains. *JAC* 2012;67(1):pp111–4.
4. Imanishi M, et al. Salmonellosis and Meat Purchased at Live-Bird and Animal-Slaughter Markets, United States, 2007–2012. *Emerging infectious diseases* 2014; 20(1): 16

デンマーク; 人と動物由来S. Typhimuriumの耐性率

Figure 6.2. Resistance (%) in *Salmonella* Typhimurium in^(a) pigs, pork and human cases^(b), Denmark

DANMAP 2014



Note: The number of isolates varies between years (pigs: n = 144-434, Danish pork: n = 26-70, domestic sporadic human cases: n = 106-227 and travel related human cases: n = 51-95).

a) Include isolates verified as monophasic variants of *S. Typhimurium* with antigenic formulas S. 4,[5],12:i:-

b) An isolate is categorised as 'domestic sporadic' if the patient did not travel outside Denmark one week prior to the onset of disease and was not reported as being part of an outbreak.

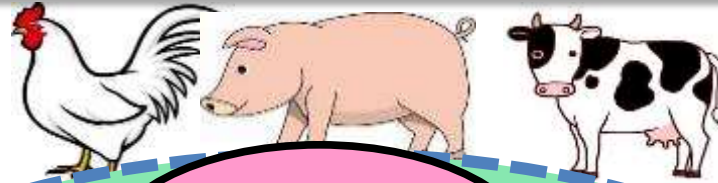
* 人での症例数; *S. Typhimuri* (197例)、単相変異型 (4,[5],12:i:-; 230例) で、人のサルモネラ症の中で最も多い血清型。初めて後者が前者を上回った。

DANMAP 2014

薬剤耐性サーベイランス体制

動物由来薬剤耐性モニタリングシステム(JVARM)

農林水産省 動物医薬品検査所



動物

ヒト

食品

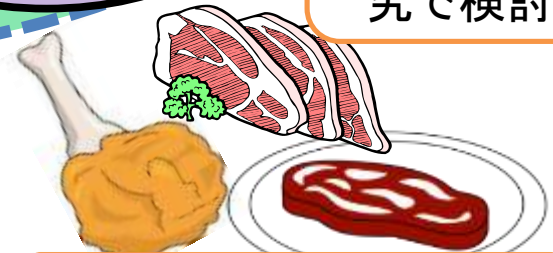
H28年度から
厚生労働科学研究
で検討開始



国立感染症研究所



院内感染対策サーベイランス(JANIS)



各地方衛生研究所等

目的:JVARMとJANISの連携

家畜

JVARM

家畜由来細菌の薬剤耐性
モニタリング

1999年～

農林水産省畜水産省消費・
安全局

動物医薬品検査所

独立行政法人農林水産消費
安全技術センター

都道府県家畜保健衛生所



人

JANIS

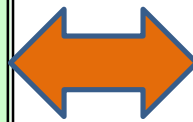
院内感染対策
サーベイランス

2000年～

厚生労働省医政局

国立感染症研究所

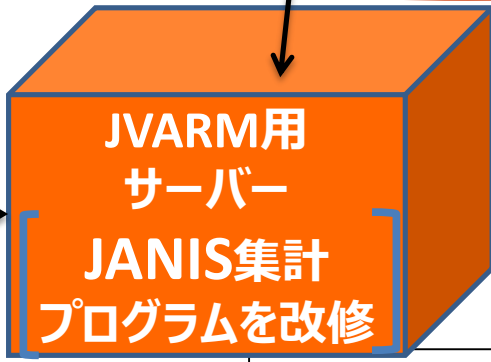
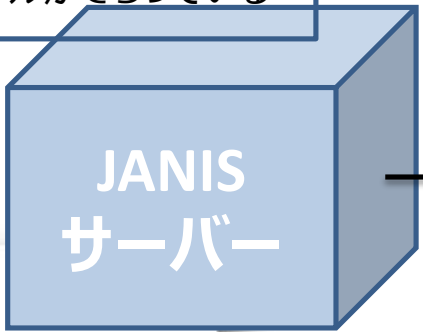
参加医療機関(任意参加)



厚生労働科学研究費補助金
「課題名：食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究」

JANIS集計プログラムを利用したJVARMデータの集計

- MICからのSIR判定
- 耐性率算出
- 多剤耐性の集計
- などのツールがそろっている



大腸菌
2003年～2013年
6,798株のデータ



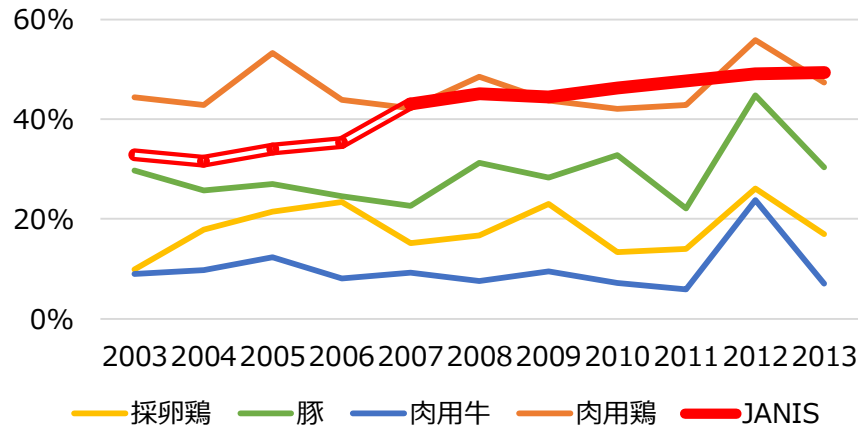
臨床分離株と家畜、由来菌
株の薬剤耐性率が比較可能

動物医薬品検査所
ホームページで公表



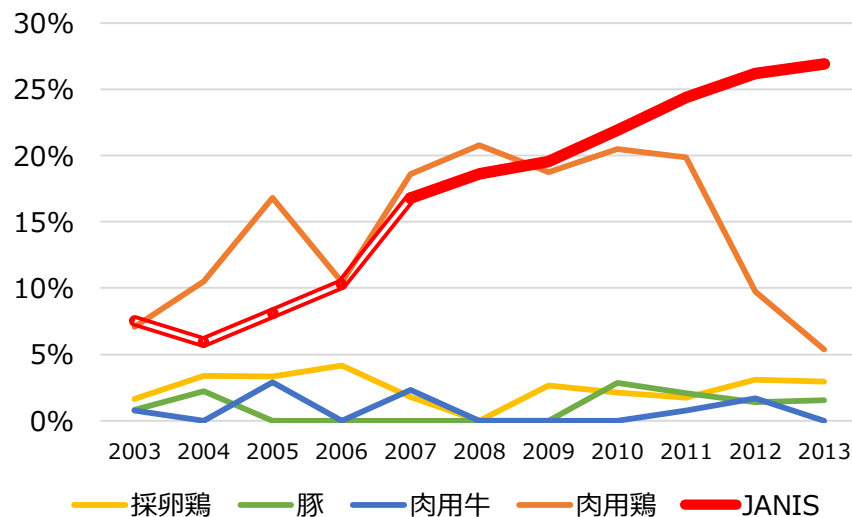
E.coli β-ラクタム系

アンピシリン(ABPC) ペニシリン系)

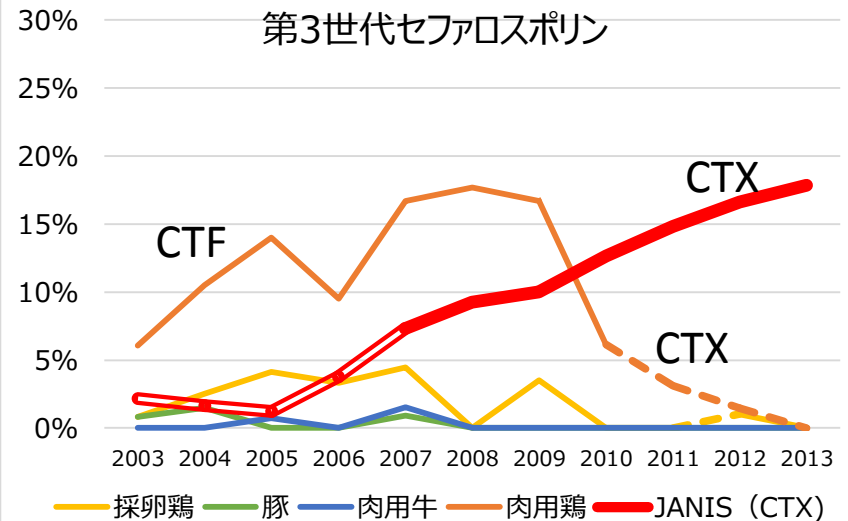


- JANIS 特にセファロスポリン(Ceph)耐性が顕著に進行
- JVARM アンピシリン耐性は横ばい～微増
- Ceph耐性は肉用鶏由来で2010年頃までは急増し、その後急減。その他の畜種はほぼ横ばい
- 第1世代Cephは2012年に急落、第3世代Cephは2010年に急落→第3世代Ceph測定薬剤及びBP変更の影響が大きい (CTF2/8 µg/mL →CTX8/64 µg/mL)

セファゾリン (CEZ) 第1世代セファロスポリン

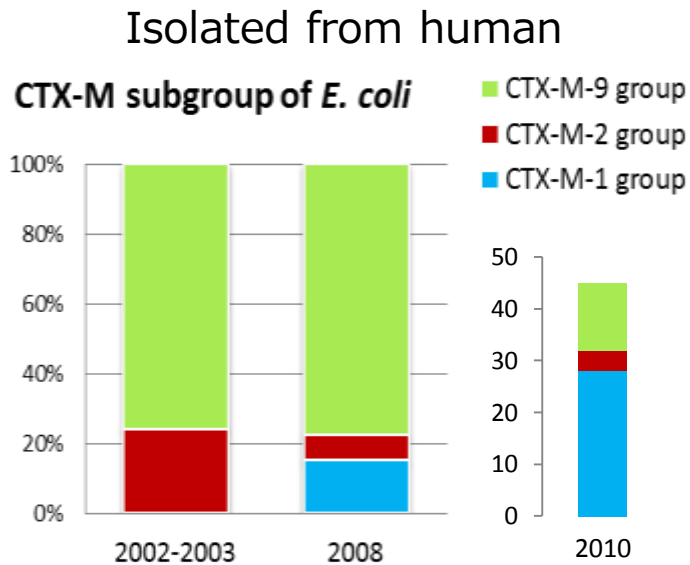
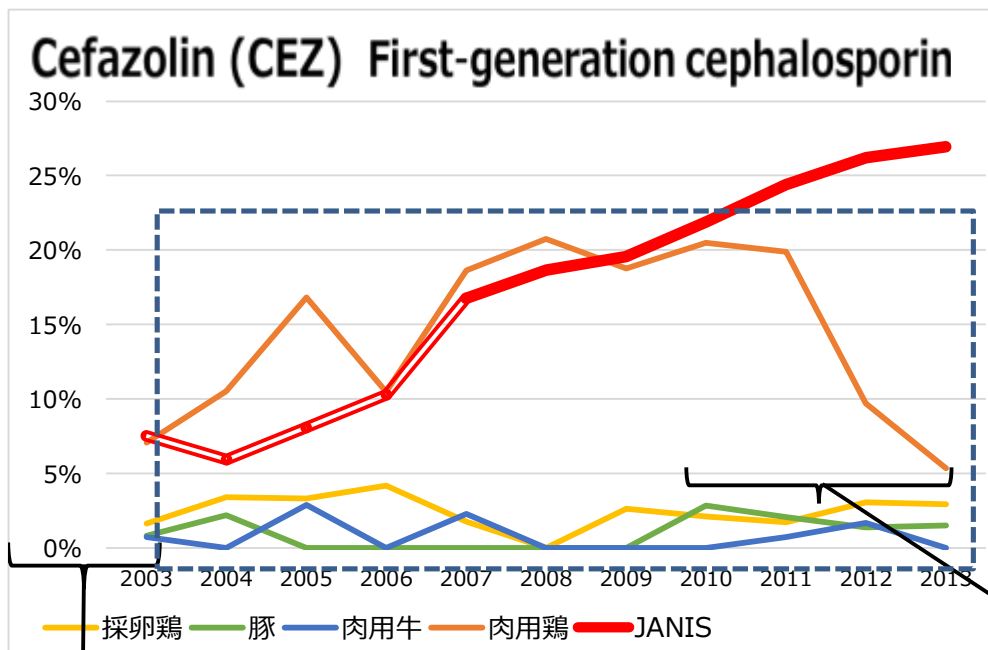


セフチオフル (CTF) /セフォタキシム (CTX)

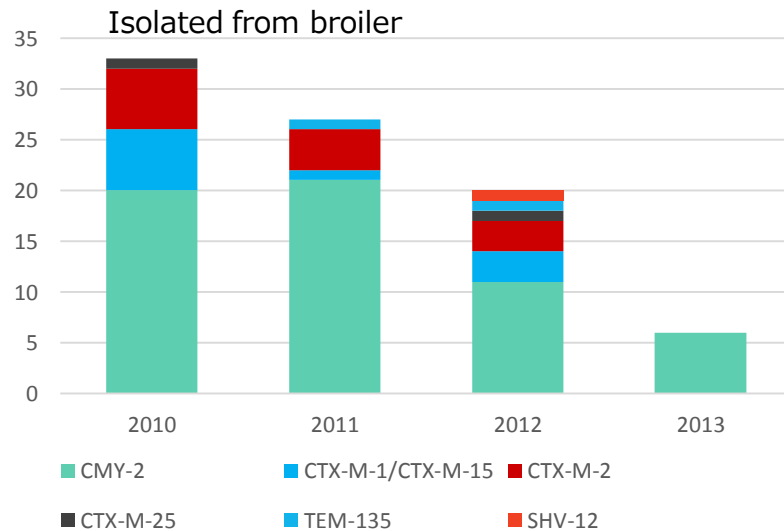
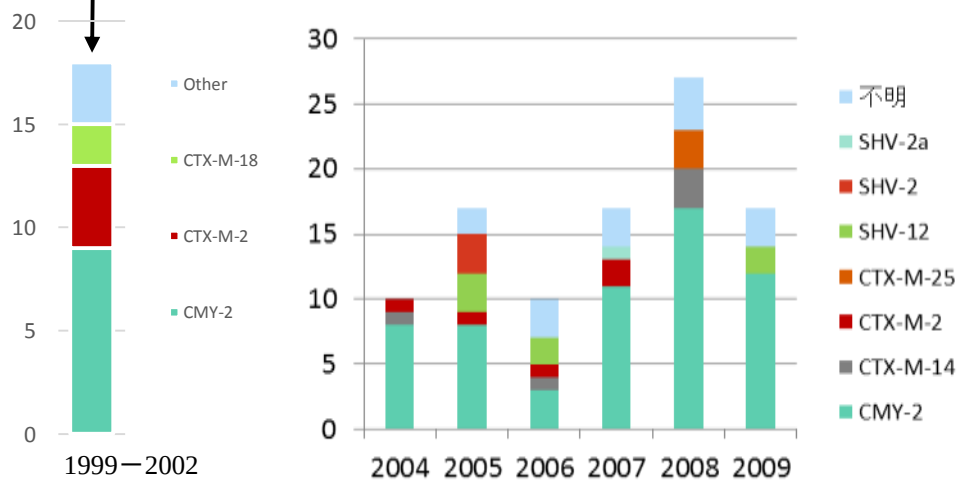


2010年より薬剤をCTF (BP 8 µg/mL)からCTX(BP 64 µg/mL)に変更

β -Lactamase gene



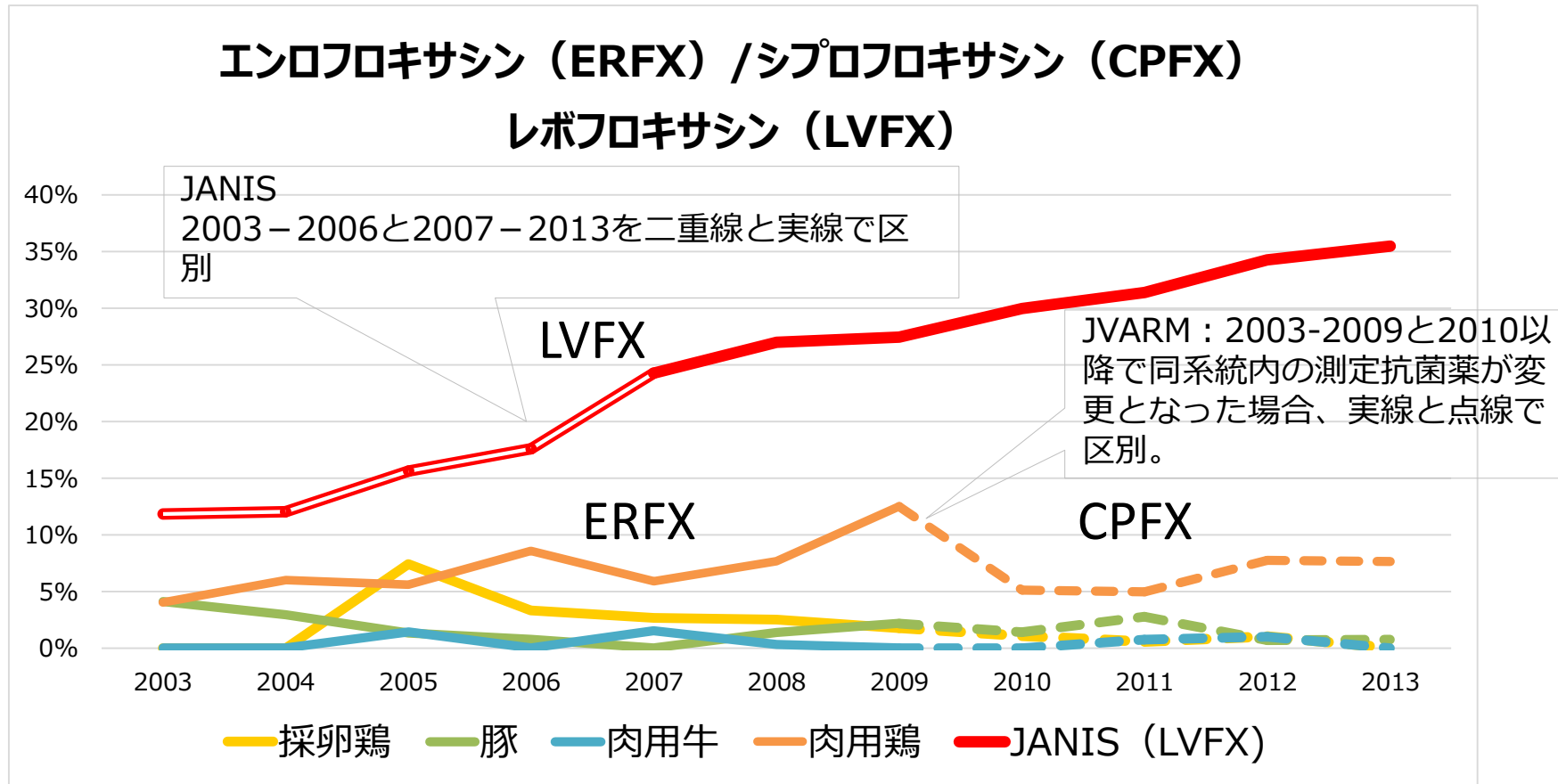
Suzuki S et al. J Antimicrob Chemother. 2009 Jan;63(1):72-9



Kojima A et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Aug; 49(8): 3533-3537.

Hiki M et al. Foodborne Pathog Dis. 2015 Jul;12(7):639-43.

E. coli フルオロキノロン系



- JANIS フルオロキノロン耐性率は10年で約3倍の顕著な増加
- JVARMでは2010年に測定抗菌薬変更となっている
- 肉用鶏由来株が2009年までは増加傾向、その後減少。
- そのほかの畜種由来株は10年間ほぼ横ばい

項目

- 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
- 耐性菌の基礎知識
- 薬剤耐性モニタリング(JVARM)の成績
- コリスチン耐性について
- 薬剤耐性菌のリスク分析
- 動物用医薬品の慎重使用について

ヒトの医療で問題となっている耐性菌の事例 カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE; NDM-1型)

	UK (n=37) 英国株			Chennai (n=44) 南インド株			Haryana (n=26) 北インド株	
	MIC ₅₀ ; MIC ₉₀ (mg/L)	Proportion susceptible*		MIC ₅₀ ; MIC ₉₀ (mg/L)	Proportion susceptible*		MIC ₅₀ ; MIC ₉₀ (mg/L)	Proportion susceptible*
Imipenem	32; 128	0%	感受性の割合	64; 128	0%		32; 128	0%
Meropenem	32; 32	3%		32; >32	3%		>32; >32	3%
Piperacillin-tazobactam	>64; >64	0%		>64; >64	0%		>64; >64	0%
Cefotaxime	>256; >256	0%		>256; >256	0%		>256; >256	0%
Ceftazidime	>256; >256	0%		>256; >256	0%		>256; >256	0%
Cefpirome	>64; >64	0%		>64; >64	0%		>64; >64	0%
Aztreonam	>64; >64	11%		>64; >64	0%		>64; >64	8%
Ciprofloxacin	>8; >8	8%		>8; >8	8%		>8; >8	8%
Gentamicin	>32; >32	3%		>32; >32	3%		>32; >32	3%
Tobramycin	>32; >32	0%		>32; >32	0%		>32; >32	0%
Amikacin	>64; >64	0%		>64; >64	0%		>64; >64	0%
Minocycline	16; >32	0%		32; >32	0%		8; 16	0%
Tigecycline	1; 4	64%		4; 8	56%		1; 2	67%
Colistin	0.5; 8	89%†		1; 32	94%†		1; 2	100%†

MIC=minimum inhibitory concentration. *Susceptibility defined by British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoints; doxycycline breakpoints were used for minocycline. †Colistin-resistant UK isolates were one isolate of *Morganella morganii* and one *Providencia* sp (both intrinsically-resistant species), also one *Klebsiella pneumoniae* and one *Enterobacter* sp.

Table: Antibiotic susceptibilities for NDM-1-positive Enterobacteriaceae isolated in the UK and north (Chennai) and south India (Haryana)

ヒトの医療で問題となっている耐性菌の例

カルバペネマーゼ産生腸内細菌 (CPE; NDM-1)

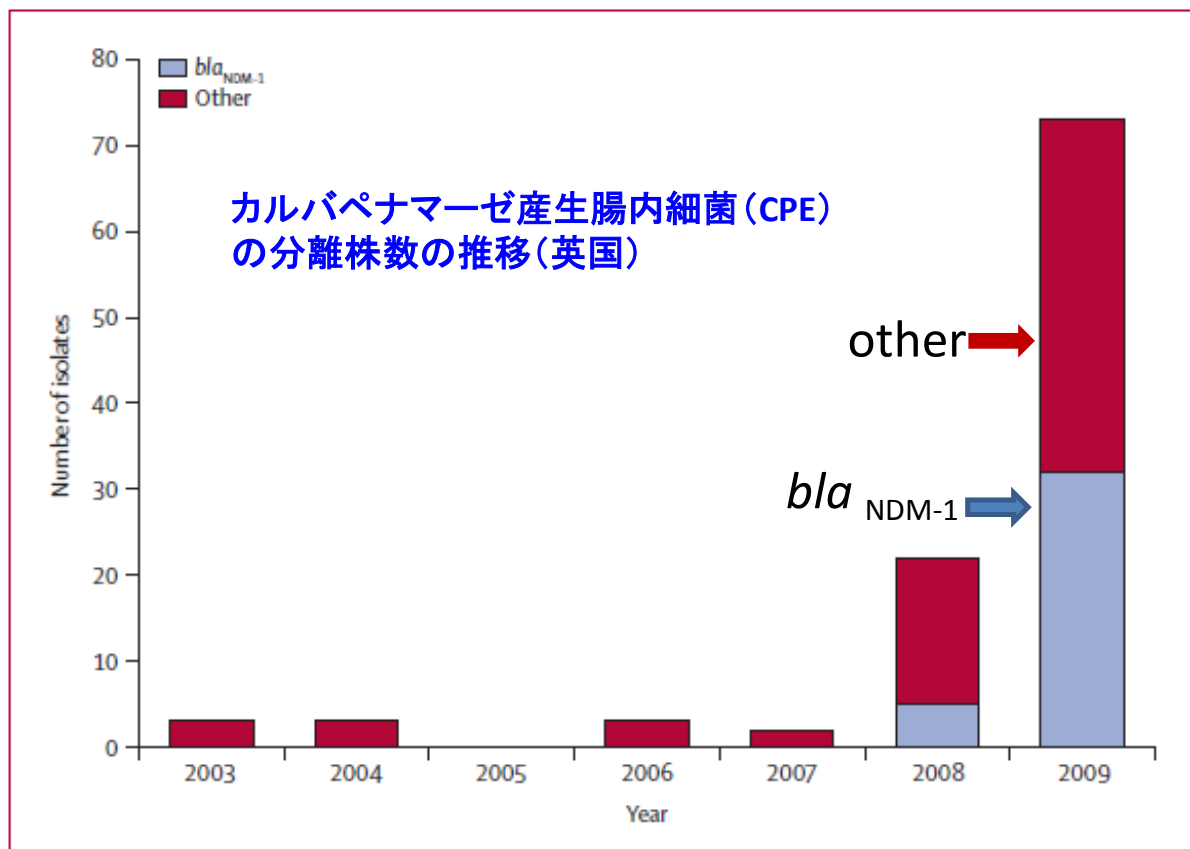


Figure 1: Numbers of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae referred from UK laboratories to the UK Health Protection Agency's national reference laboratory from 2003 to 2009

The predominant gene is *bla*_{NDM-1}, which was first identified in 2008. The other group includes diverse producers of KPC, OXA-48, IMP, and VIM enzymes.

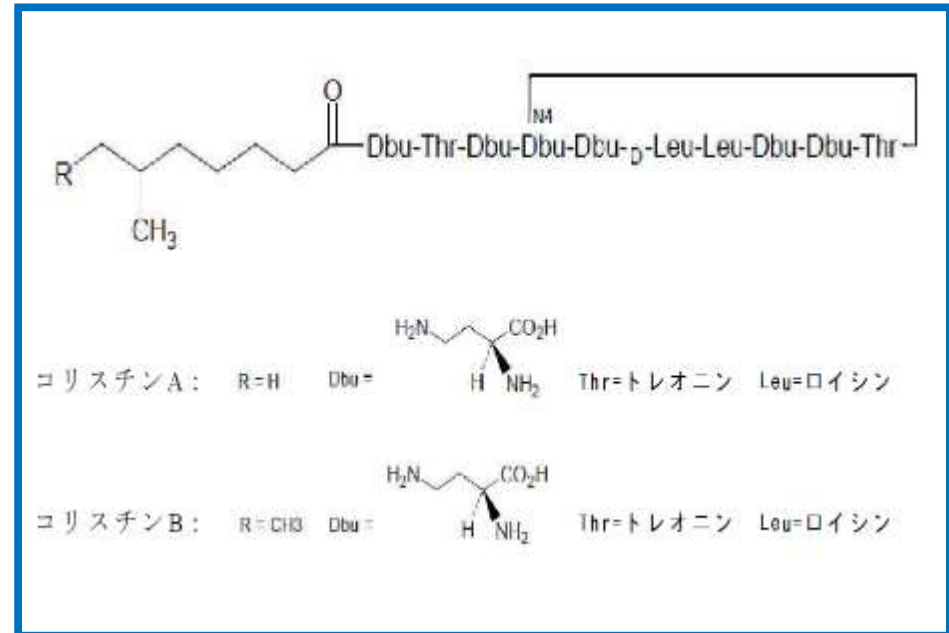
* 日本では、2014年9月に感染症施行規則が改正され、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」は感染症法五類(全数把握疾患)に指定された。

* なお、日本では、CPEの分離率は低く*、また、カルバペネマーゼの種類もIMP型 (IMP-1, IMP-6他) が主流で、有効な代替薬もある(イミペネム、アミカシン、ゲンタマイシン他)**

*2014年のJANIS成績; 腸内細菌科属菌のカルバペネム系抗菌薬に対する耐性率; イミペネム (IPM) 0.2%、メロペネム (MEPM) ; 0.1%。
** 鹿山鎮男ら 薬剤耐性菌の基礎知識「ESBLおよびカルバペネマーゼ産生菌」より

コリスチンとは

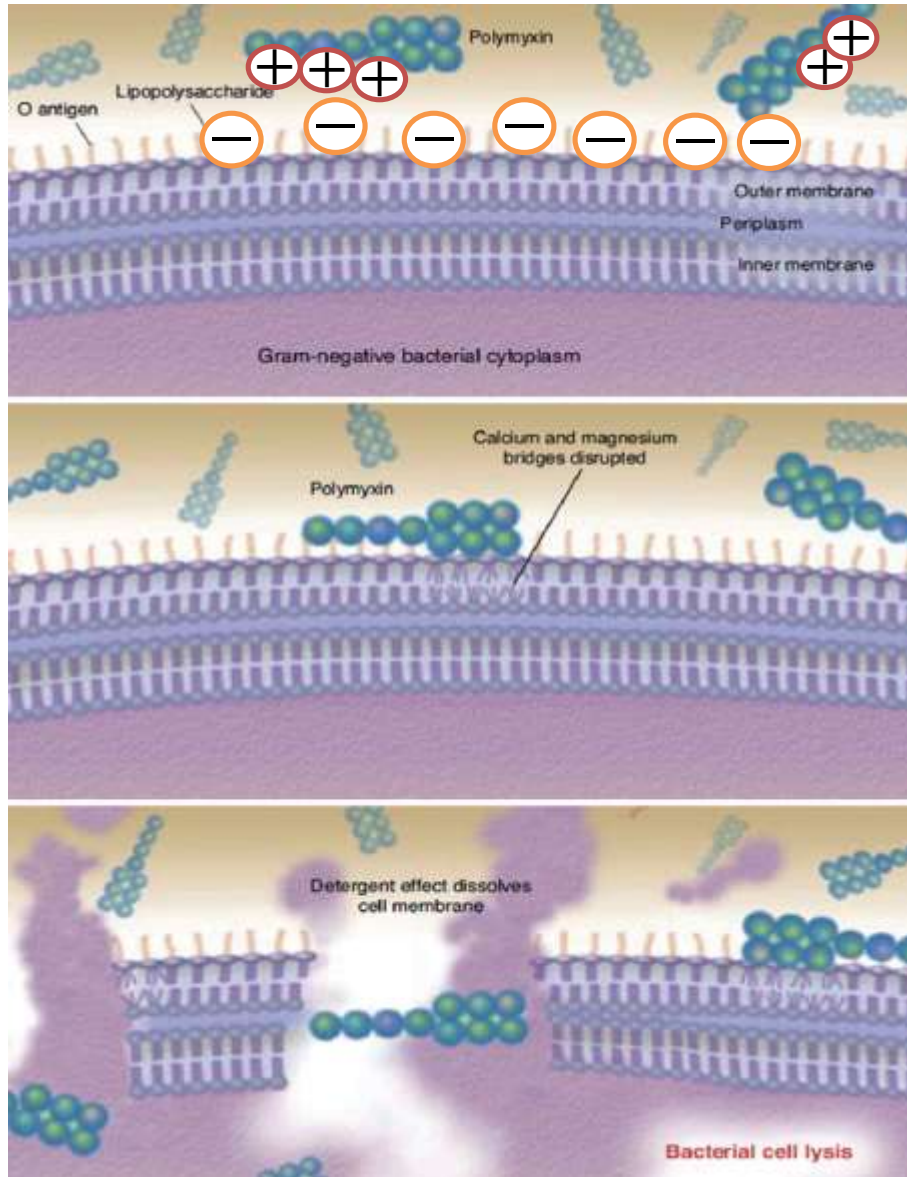
- ・コリスチンは、*Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養によって得られるポリペプチド系の抗菌薬である。
- ・コリスチンA及びコリスチンBを主成分とする。



作用機序

- ・強い陽性荷電と疎水性を示す抗菌薬であり、細菌の外膜に強く結合し、膜に存在するカルシウム・マグネシウムを置換することにより抗菌活性を発揮する。
- ・濃度依存的かつ強力な短時間殺菌作用が特徴であり、一部のグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有する。

コリスチンの作用機序



「カルシウムとマグネシウムの架橋により安定化されている脂質二重膜から成る外膜および内膜を有するグラム陰性菌」に、コリスチンが接近する。

コリスチンのポリカチオン性ペプチド環が菌に結合し、**カルシウムとマグネシウムの架橋構造を崩壊させる**。コリスチンの側鎖脂肪酸も菌の外膜のリポ多糖体と相互作用する。

コリスチンは外膜内部に入り込み、細胞膜の透過性を上昇させ、細胞の内容物を漏洩させ、細胞死をもたらす。



(日本化学療法学会雑誌JULY2012)

人医療分野におけるコリスチン

1950年代 開発

1960年代 コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム注射剤(コリスチン注射剤)
使用

1970年代～ 腎機能障害、神経毒性などの副作用が強く、また、他の安
全性が高く有効な抗菌薬の搭乗により使用の減少

1997年 コリスチン注射剤 薬価削除

2004年 コリスチン注射剤承認取り消し

2012年 多剤耐性菌グラム陰性菌の蔓延にもかかわらず、新規抗菌薬の
開発が滞っていることを受け、WHOがコリスチンをヒト臨床における
重要な抗菌薬として位置づける。

学会などからコリスチン注射剤の要望が出される。

2015年5月 日本においてコリスチン注射剤が再承認(GSK社)

有効な抗菌薬が極めて少なく治療が困難な薬剤耐性菌「カルバペネム耐性
腸内細菌科細菌」に有効な数少ない最後の切り札となる抗菌薬の1つ

コリスチンとは

家畜分野におけるコリスチン

◎ 動物用医薬品（飼料添加・飲水添加（牛は飲水添加のみ））

- ・有効菌種： 大腸菌、サルモネラ、キャンピロバクター、緑膿菌
- ・適応症： 豚（4月齢以下）及び牛（6月齢以下）の細菌性下痢症

◎ 飼料添加物

対象飼料	鶏（ブロイラーを除く）用	ブロイラー用	豚用		牛用
硫酸コリスチン （g 力価/トン）	幼すう・中すう用 ふ化後おおむね 10 週以内	前期・後期用 と畜前 7 日以内	ほ乳期用 おおむね 30kg 以内	子豚期用 おおむね 30kg 超 70kg 以内	ほ乳期用 おおむね生後 3 月以内
	2-20	2-20	2-40	2-20	20

人医療分野におけるコリスチン

◎ 人では副作用が強いためあまり使用されなくなっていたが、近年、有効な抗菌薬が極めて少なく治療が困難な薬剤耐性菌「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌」に有効な数少ない最後の切り札となる抗菌薬の1つとされ、WHOでも極めて重要な抗菌薬とされた。（わが国でも2015年に他の抗菌薬に耐性を示す菌による感染症の治療薬として人用の注射剤が承認）

飼料添加物としての指定を受けている硫酸コリスチン

対象飼料	鶏（ブロイラーを除く）用	ブロイラー用	豚用		牛用
硫酸コリスチン (g 力価/t)	幼すう・中すう用 ふ化後おおむね 10 週以内	前期・後期用 と畜前 7 日以内	ほ乳期用 おおむね 30kg 以内	子豚期用 おおむね 30kg 超 70kg 以内	ほ乳期用 おおむね生後 3 月以内
	2-20	2-20	2-40	2-20	20

動物用医薬品及び飼料添加物のコリスチンの販売高

動物用医薬品（飼料又は飲水添加剤） 9.9 t力価（2014年）

豚：9.9 t力価（2014年）

牛：承認されているが販売使用されている実績はない（2014年）

飼料添加物* 27.7 t力価（2015年；検定合格数量）

*飼料添加については家畜別のデータはない。

参照：動物医薬品販売高：動物医薬品検査所HP

<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>



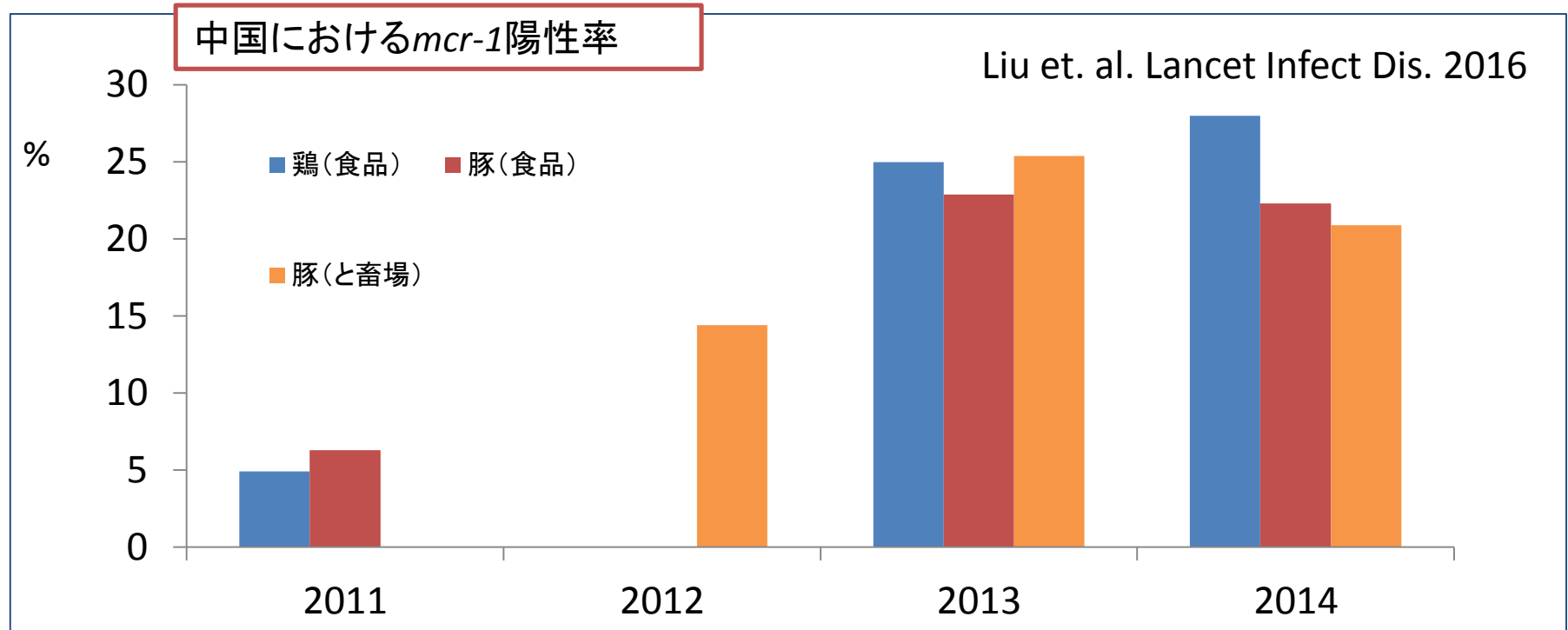
特定添加物検定結果等について（独立行政法人農林水産消費安全技術センター）

http://www.famic.go.jp/ffis/feed/obj/sub2_kentei26.pdf

2015年に初めて中国で確認されたコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1*

mcr-1 遺伝子は、他の細菌に薬剤耐性を伝達する「プラスミド」上に存在

⇒ 急速に伝達・拡大する恐れが指摘 (2015年11月 WHO薬剤耐性戦略技術諮問会議)



中国では患者13／902 (1.4%, 2014年) 人で検出、豚、鶏からは20－30% (2013- 2014) 検出
⇒ ゲノム解析から動物からヒトへ伝達した可能性

その後、中国の他、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、デンマーク等世界各国で報告

日本においてもコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* 存在を確認



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

文字サイズの変更 標準 大 特大 English

キーワードを入力

検索

機構の紹介

事業の案内

調達情報

採用情報

情報公開

お問い合わせ

ホーム > お知らせ > WHOが極めて重要な抗菌薬と位置付ける「コリスチン」に耐性となる遺伝子 *mcr-1* が日本にも存在することを確認

お知らせ

お知らせトップ

事業に関するお知らせ

イベント

プレスリリース

研究開発成果

募集案内

調達情報

お知らせ

2016年1月8日

プレスリリース

WHOが極めて重要な抗菌薬と位置付ける「コリスチン」に耐性となる遺伝子 *mcr-1* が日本にも存在することを確認

ポイント

- 国立感染症研究所の鈴木室長、黒田センター長らは、グラム陰性桿菌に対する重要な抗菌薬として位置づけられる抗生物質「コリスチン」に耐性となる遺伝子 *mcr-1* が日本にも存在することを、薬剤耐性菌のゲノムデータベース「GenEpid-J」を探索することにより突き止めました。
- 薬剤耐性菌問題は、公衆衛生学上の重要な課題として世界的な取り組みが推進されています。今年5月に開催されるG7伊勢志摩サミットにおいても主要議題として取り上げられる予定です。
- 今回、コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* の日本国内における分布が迅速に確認されたことは、今後の感染症研究

知的財産

知的財産ポリシー

病畜由来

5/184株
(2.7%)

*mcr-1*陽性 5株
牛由来4株 (2012-3)
豚由来1株 (2013)

入院患者由来

0/431株
(0%)

日本におけるコリスチン耐性遺伝子*mcr-1*の保有状況(病豚由来株)

Colistin-Resistant *mcr-1*-Positive Pathogenic *Escherichia coli* in Swine, Japan, 2007–2014

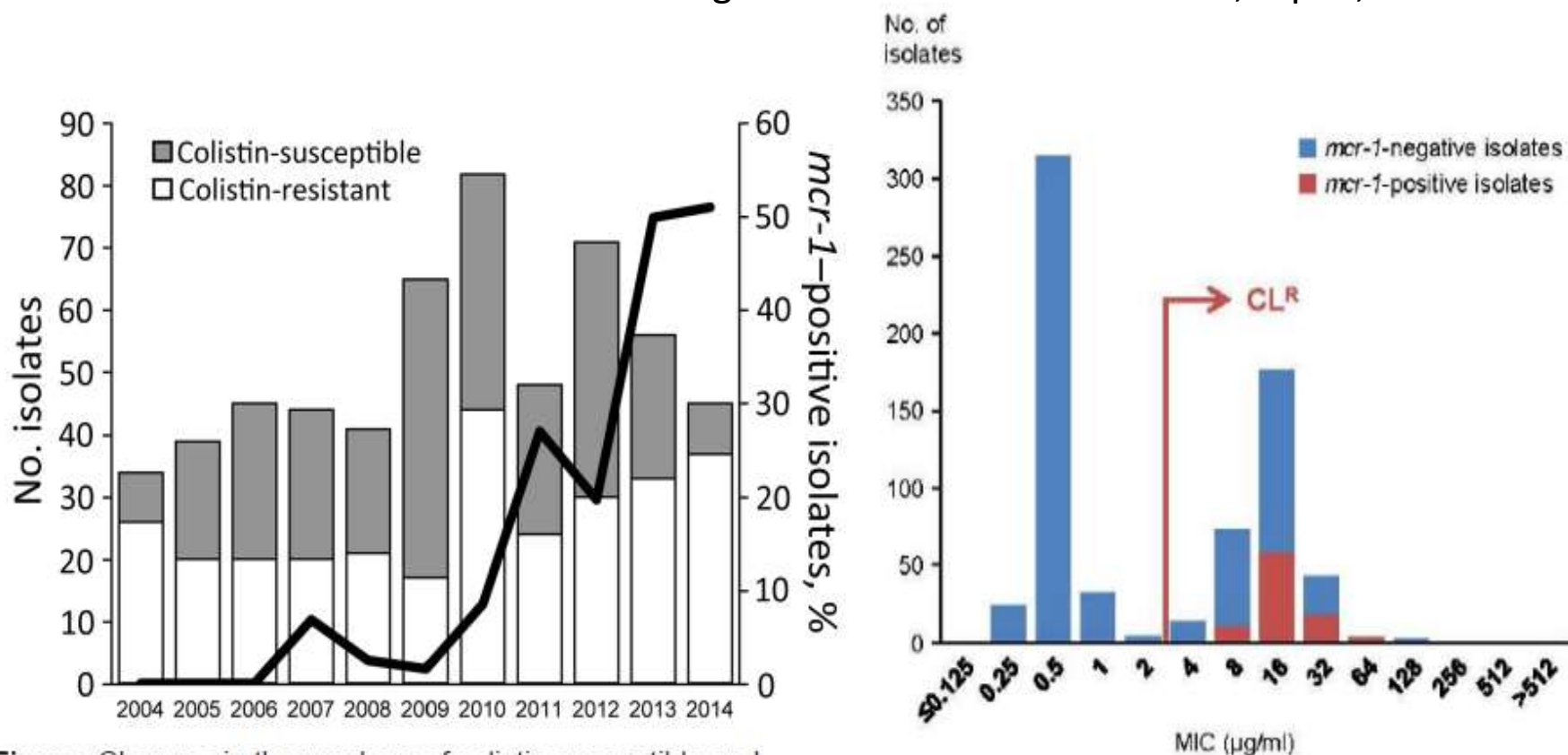
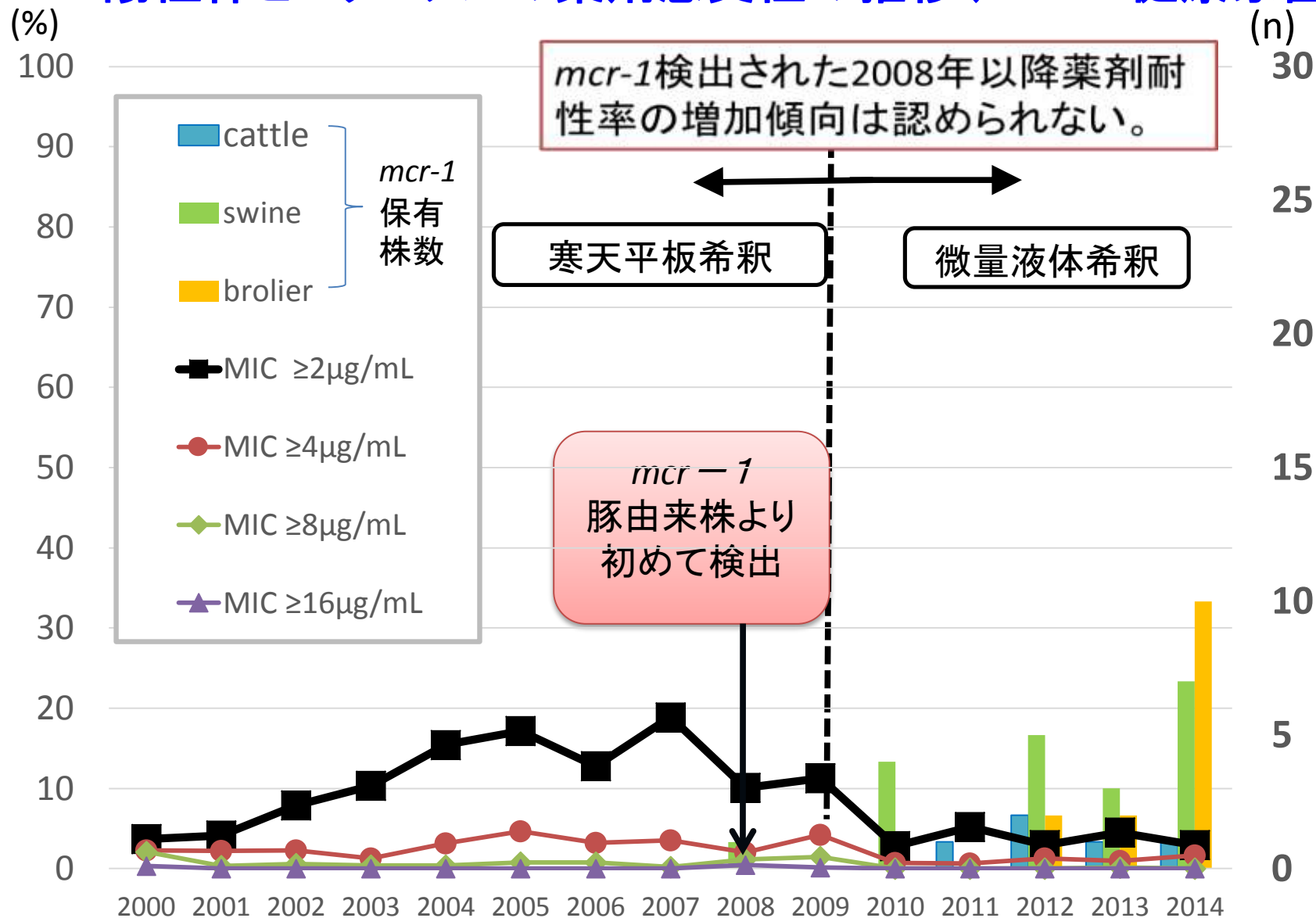


Figure. Changes in the numbers of colistin-susceptible and colistin-resistant *Escherichia coli* isolated from swine with diarrhea or edema disease, Japan, 2004–2014. The line shows the changes in proportion of *mcr-1*-positive isolates among the total isolates for each year.

国内の病豚由来の大腸菌

O139,O149,O116 and OSB9:684株中
*mcr-1*陽性:90株(13%)

*mcr-1*陽性株とコリスチンの薬剤感受性の推移(JVARM健康家畜)



項目

- 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
- 耐性菌の基礎知識
- 薬剤耐性モニタリング(JVARM)の成績
- コリスチン耐性について
- **薬剤耐性菌のリスク分析**
- 動物用医薬品の慎重使用について

リスクアナリシスの3要素

リスク評価 (食品安全委員会)

- ・ 危害要因の特定
- ・ リスクの特性解析、被害解析
- ・ 曝露評価

科学的知見

↓
食品の摂取による健康影響評価

リスク管理 (厚生労働省、農林水産省等)

リスク管理の初期作業

リスク評価に基づく管理措置手段の検討

国民感情

費用対効果

技術的可能性

- ↓
- ・ 使用基準・残留基準などを決定
 - ・ モニタリングと措置の再検討

リスクコミュニケーション

関係者とのリスク情報・意見の交換

食品安全委員会によるリスク評価

① リスク評価の依頼

平成15年12月、食品安全委員会に対し、飼料添加物(成分が同様な動物用医薬品を含む全26成分)を家畜に使用した場合に選択される薬剤耐性菌が、食品を介して人の健康に与える影響に関する評価(食品健康影響評価)を依頼。

- 人用抗生物質と類似した成分 9成分
- 家畜専用の成分 17成分

※評価依頼後、2成分について、飼料添加物としての指定を取消。
現在指定されているのは、全24成分。



動物用医薬品については、上記のほか、承認や再審査などの際に薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を依頼。

薬剤耐性菌のリスク評価指針の考え方

ヒトに対して危害因子となる
薬剤耐性菌（ハザード）の特定



リスク評価

発生評価

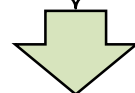
- 薬剤耐性菌の出現
- 耐性率、MIC分布
- その他の要因

暴露評価

- 生物学的特性
- 食品の汚染状況
- その他の要因

影響評価

- 重要度ランク付け
- 疾病の重篤性
- その他の要因



リスクの推定

② リスク評価の結果

1) 動物用抗菌剤

以下の成分の評価が終了。

- ・ **中等度** : 牛豚用フルオロキノロン (H22.3、H27.5)
 - : 豚用ツラスロマイシン (H24.9)
 - : 鶏用フルオロキノロン (H25.11)
 - : セフチオフル (H27.4)
 - : セフキノム (H28.7)
 - : コリスチン (H29.1)
- ・ **低 度** : ピルリマイシン (H25.9)
 - : ガミスロマイシン (H26.9)
 - : 牛用ツラスロマイシン (H27.7)
- ・ **無視できる程度** : フロルフェニコール (H28.1)
- ・ **評価不要** : ナイカルバジン (H25.9) → 薬剤耐性菌を選択する可能性はないと考えられ、人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかな場合に該当



2) 抗菌性飼料添加物

現在までに、15成分の評価が終了。

- ・ バージニアマイシン及びコリスチンについて、リスクの推定区分は「**中等度**」。
- ・ モネンシンなど9成分について、リスクの推定区分は「**無視できる程度**」。
- ・ アンプロリウムなど4成分については、「**薬剤耐性菌を選択する可能性はないと考えられ、人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかな場合に該当**(評価不要)」。



残りの9成分については、引き続き、食品安全委員会において評価を実施。

リスクの程度に応じたリスク管理措置の概要

動物用医薬品

リスクの 推定区分	リスク管理措置の例
高度	承認の取消し など 使用できる疾病の削除
中等度	飼育後期での使用制限 など モニタリングの強化 第二次選択薬としての 使用徹底
低度	モニタリングの継続
無視できる 程度	

・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。

平成25年12月に「**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**」を策定し、普及・啓発。



鶏用フルオロキノロン剤の慎重使用と有効性の確保

鶏用フルオロキノロン剤に関するリスク評価

- 鶏用のフルオロキノロン剤を使用することにより発現する薬剤耐性菌の人の健康への影響に関して、食品安全委員会による薬剤耐性菌に関するリスク評価が行われました。

食品安全委員会の評価結果のポイント

カンピロバクター（人でカンピロバクター感染症を引き起こす細菌）を保菌した鶏にフルオロキノロン剤を使用すると、耐性菌が速やかに選択される（フルオロキノロン耐性カンピロバクターが生き残って増加）可能性が高い。

- 薬剤耐性菌に関するリスクを低減するため、以下の取組を進めることが必要です。



飼養衛生管理の徹底

飼養衛生管理基準の遵守を徹底するとともに、生産衛生管理ハンドブックなどを活用して飼養衛生管理水準を向上させ、鶏の健康状態を良好に維持しましょう。



- 鶏の感染症の侵入・まん延防止につながり、フルオロキノロン剤を含む抗菌剤の使用機会を減らすことができます。
- カンピロバクターをはじめとする食中毒菌の農場への侵入を防ぎ、鶏がこれらに感染するのを防ぐことができます。
- ◆ 鶏は食中毒菌に感染しても症状を示さないことも多いため、カンピロバクターの検査により衛生対策の効果を確認することが重要です。

慎重使用のより一層の徹底

「慎重使用の基本的な考え方」を踏まえ、フルオロキノロン剤のより一層の慎重使用を徹底しましょう。

- ① フルオロキノロン剤の使用は、第一次選択薬が無効の場合に限りましょう。
- ② 治療対象の菌の薬剤感受性試験を行い、フルオロキノロン剤に対する感受性を確かめましょう。
- ③ 投与期間は必要最小限としましょう。
- ④ 投与後も一定期間内に治療効果を確認し、効果がみられない場合には、獣医師の判断により薬剤を変更しましょう。



- ✓ フルオロキノロン耐性カンピロバクターの選択が低減されます。
- ✓ 鶏の治療薬としてのフルオロキノロン剤の有効性の確保につながります。

動物用抗菌剤全般におけるリスク管理 ー販売及び使用における法令制度ー

要診察医薬品制度
(獣医師法18条)

要指示医薬品制度
(医薬品医療機器等法49条)

獣医師 ① 診察

② 診察に基づく
指示書の発行

③ 指示書の提示

④ 動物用医薬品の販売

農家

⑤ 使用

動物用医薬品販売業者

使用規制制度
(医薬品医療機器等法83条の4)



項目

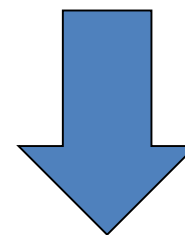
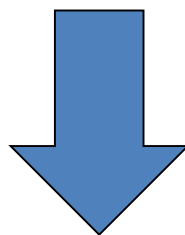
- 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
- 耐性菌の基礎知識
- 薬剤耐性モニタリング(JVARM)の成績
- コリスチン耐性について
- 薬剤耐性菌のリスク分析
- 動物用医薬品の慎重使用について

家畜における薬剤耐性菌の制御

使用禁止

慎重使用

- 薬剤耐性菌の実態把握
 - － 対象菌種、食中毒菌
 - － 耐性菌の特徴



出現の予防

拡散の防止



薬剤耐性菌の広まり

選 抗
択 菌
圧 剤
使
用
に
よ
る



● 薬剤耐性菌（遺伝子）の選択



● 薬剤耐性菌（遺伝子）の伝播
・ 耐性遺伝子の伝達
・ 耐性菌の伝達（クローンの拡散）



● 薬剤耐性菌（遺伝子）の定着
・ 耐性菌の適応性 (fitness)

抗菌剤の使用による耐性の選択

- 直接選択

使用した抗菌剤によるその抗菌剤の耐性の選択
(例: テトラサイクリン使用によるテトラサイクリン耐性の選択)

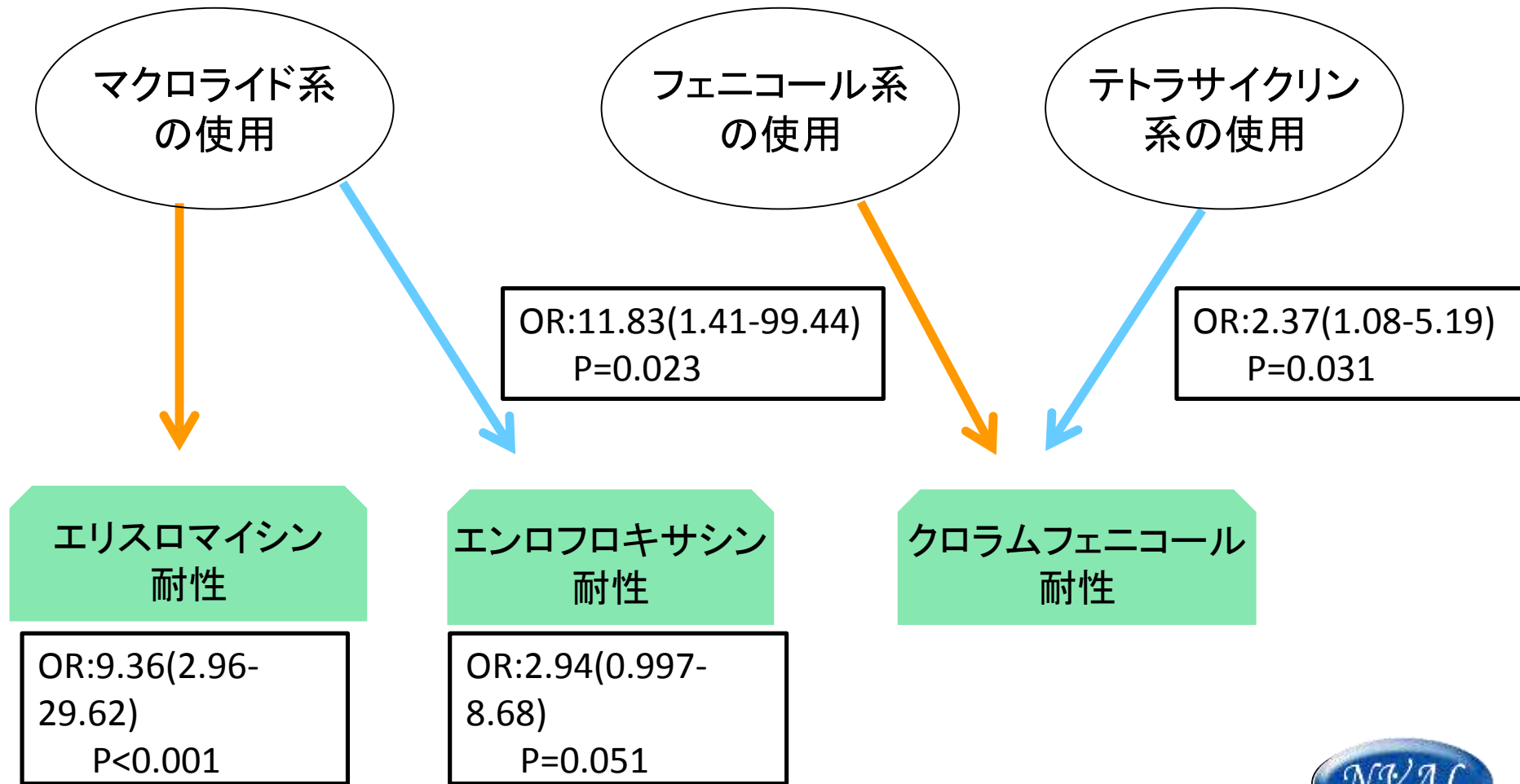
- 交差選択(交差耐性による選択)

使用した抗菌剤によるそれと同系統の耐性の選択
(例: フロルフェニコール使用によるクロラムフェニコール耐性の選択)

- 共選択(共耐性による選択)

使用した抗菌剤によるそれと他系統の耐性の選択
(例: マクロライドの使用によるフルオロキノロン耐性の選択)

豚由来*Campylobacter coli*における抗菌剤使用と耐性の解析



→ : 直接選択又は交差選択
→ : 共選択 OR: オッズ比



豚由来大腸菌における抗菌剤使用と耐性の解析 (共選択)

β-ラクタム系の
使用



P=0.02

ジヒドロストレプト
マイシン耐性

合剤の使用によ
る交絡？

コリスチンの使用



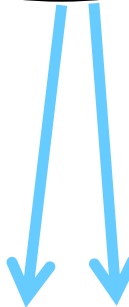
P<0.01

カナマイシン
耐性

機構不明

*mcr-1*のような耐性因
子の関与？

マクロライド系
の使用



P<0.01

アンピシリン
耐性

同時使用による
交絡又はプラス
ミドによる選択？

P=0.01

オキシテトラ
サイクリン
耐性

テトラサイクリン系
の使用

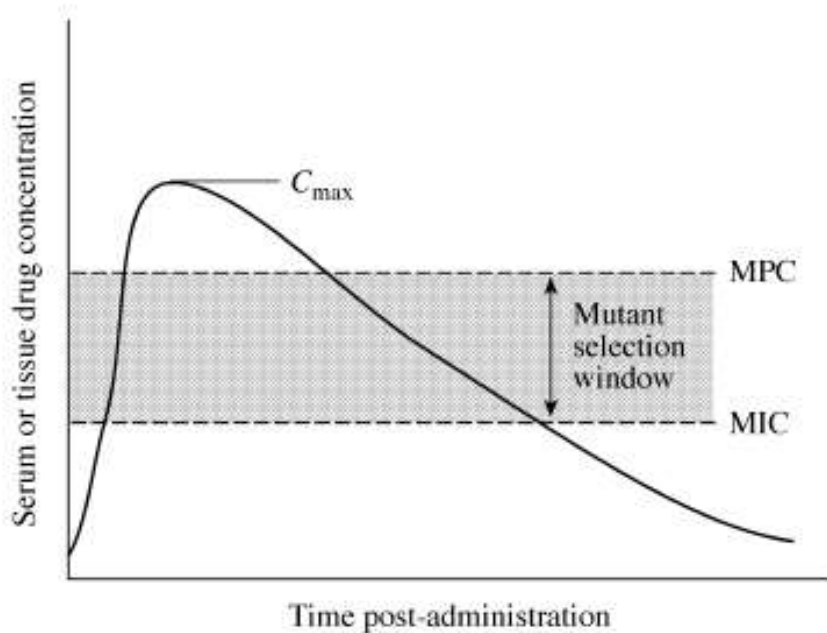


P=0.03

クロラムフェニコール
耐性

同時使用による
交絡又はプラス
ミドによる選択？

MPC(Mutant Prevention Concentration)



Drlica, 2003. J. Antimicrobial Chemotherapy 52: 11-17

MPC: Mutant Prevention Concentration
(変異阻止濃度)

MIC: Minimum Inhibition Concentration
(最小発育阻止濃度)

MPCとは、MIC以上の菌が全く発育しない濃度。

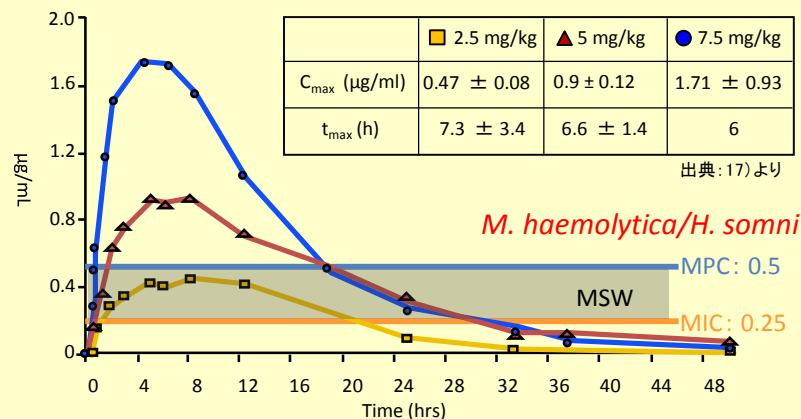
MIC以上の濃度で発育できる変異株も、MPC以上の濃度では発育できない。

MICとMPCの間の濃度域で耐性菌が選択される(Mutant selection window; MSW)。

MSWの幅が広い(MPC/MICが大きい)と耐性菌が選択される可能性が高くなると推論されている。

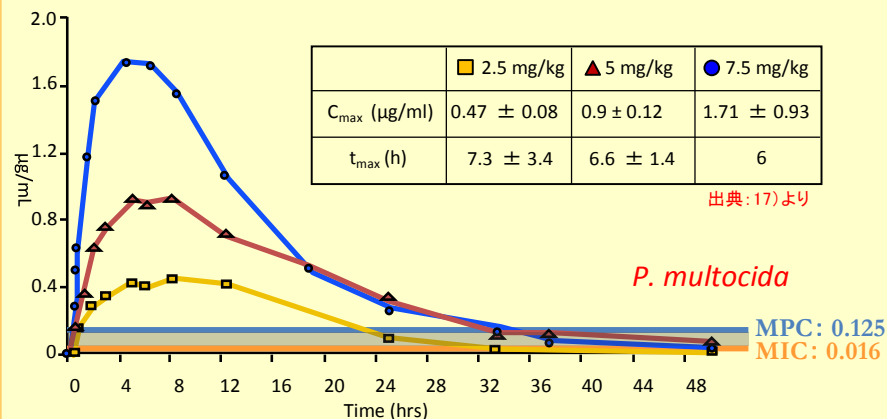
MSWの大きさと耐性発現の関係

牛におけるエンロフロキサシンの血漿中薬物濃度動態



* エンロフロキサシンは、2.5、5.0、7.5 mg/kgにて皮下投与した。*M. haemolytica* および *H. somni* に対するMPCおよびMICを図中に示した(出典: 17より)。

牛におけるエンロフロキサシンの血漿中薬物濃度動態



* エンロフロキサシンは、2.5、5.0、7.5 mg/kgにて皮下投与した。*P. multocida* に対するMPCおよびMICを図中に示した(出典: 17より)。

MSWの大きさ

フルオロキノロンの耐性率

M. haemolytica > *P. multocida*

8%

>

0%

牛呼吸器病 (BRDC)における抗菌剤治療ガイドブック



PK/PDとは？

薬物の作用を薬物動態学 (Pharmacokinetics; PK) と薬力学 (Pharmacodynamics; PD) の組み合わせにより解析することである。臨床効果の予測や投薬設計に用いられる。

➤PKパラメータ:

- ・最高血中濃度($C_{\max}$)
- ・血中濃度曲線下面積 (Area Under the Curve; AUC)

➤PDパラメータ: 最小発育阻止濃度 (MIC)

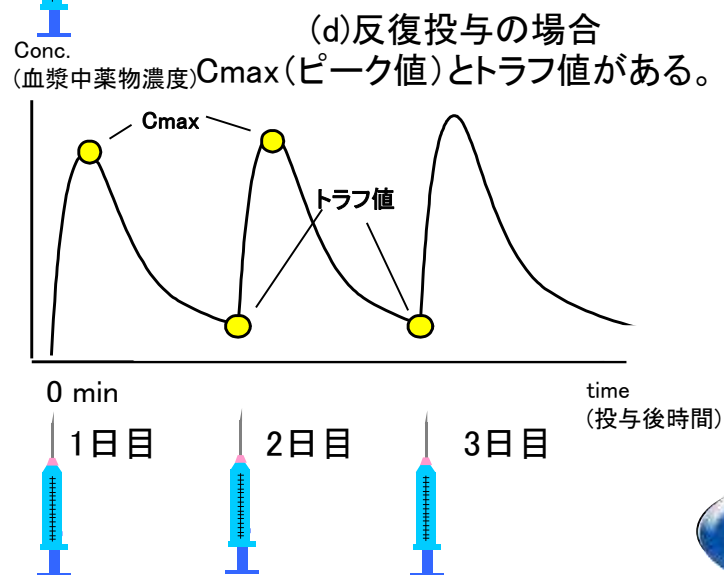
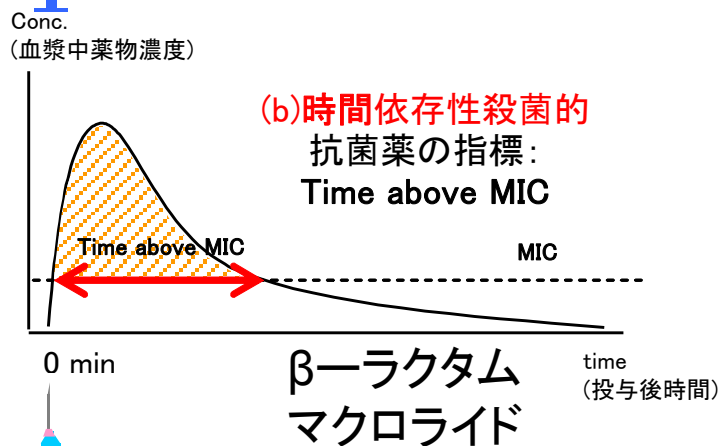
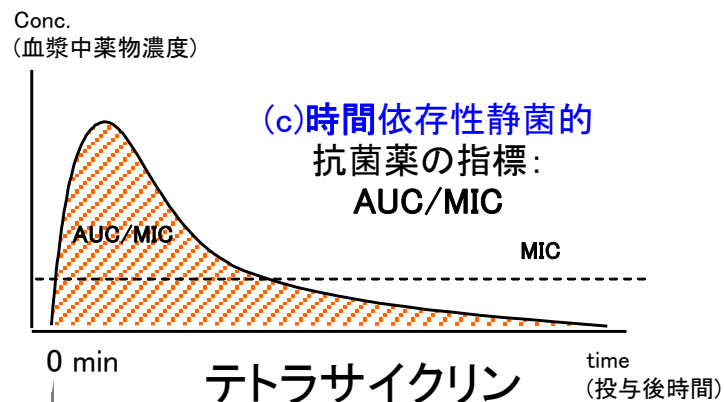
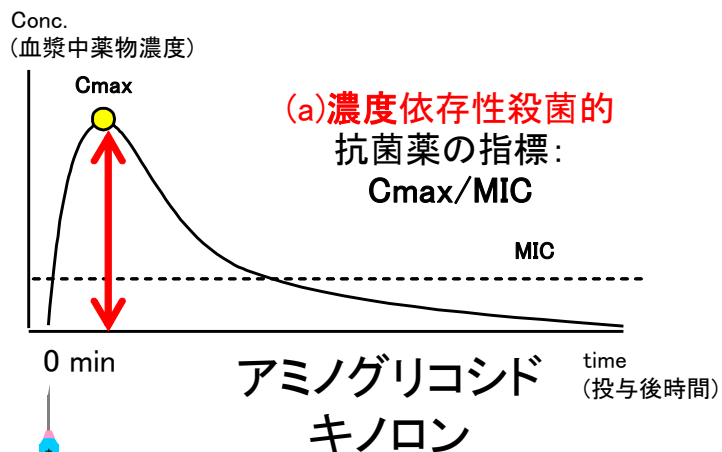
➤PK/PDパラメータ:

- ・ $C_{\max}/MIC$, AUC/MIC
- ・血中濃度がMICを超えている時間 (Time above MIC; $T > MIC$)



Craig理論による抗菌薬のPK/PDパラメータを用いた臨床効果予測と投薬設計

臨床獣医2008年10月号特集より引用、一部改変



抗菌剤の作用のタイプと指標となるPK-PDパラメータ

作用のタイプ	PAE*	指標となる PK-PDパラ メータ	代表的な抗菌剤	推奨される投与法
濃度依存型	長い	C _{max} /MIC AUC/MIC	キノロン系 アミノグリコシド系	1回の投与量を増やし、 血中濃度を高くする。
時間依存型	短い	%T>MIC	ペニシリン系 セファロスポリン系	投与回数を増やし、 MIC以上の血中濃度を 保つ。
時間依存型	長い	AUC/MIC	マクロライド系 テトラサイクリン系	1日の投与量を増やす。

* Post-antibiotic effect: 抗菌剤の血中濃度がMIC以下になっても認められる細菌の増殖抑制作用。

指標となるPK-PDパラメータの目標値

抗菌剤	指標となるPK-PDパラメータ	目標値	文献
ペニシリン系	%T>MIC	30～50%	[1]
セファロスポリン系	%T>MIC	40～70%	[1]
アミノグリコシド系	C _{max} /MIC	8～10	[2]
	AUC/MIC	100	[2]
キノロン系	C _{max} /MIC	8～10	[2]
	AUC/MIC	100～105	[2]
マクロライド系	AUC/MIC	25	[3]

1 Craig. (2002) Adv Stud Med, 2: 126-134.

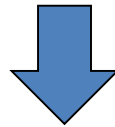
2 Drusano. (2003) Clin Infect Dis, 36: S42-50.

3 Zhanel et. al. (2005) Antimicrob Agents Chemother, 49: 1943-1948.



実際の現場では

PKデータやPDデータは手に入らないことが多い。
添付文書に示されている用法・用量以外の使用方法是、残留(休薬期間)を考慮する必要がある。



- ・時間依存性の抗菌剤(PK/PDパラメータが $T > MIC$)
→添付文書に示されている1日量の最高量を分割して複数回投与する。
- ・濃度依存性の抗菌剤(PK/PDパラメータが C_{max}/MIC 、 AUC/MIC)
→添付文書に示されている最高用量を1日1回投与する。

抗菌剤の使用と薬剤耐性菌の選択について

- 耐性菌の選択には、直接選択、交差選択の他に、他系統の抗菌性物質による共選択があり、その場合は共選択も考慮した抗菌剤の投与が必要となる。
- MSWやPK/PDパラメータを考慮した抗菌剤の投与は、有効性を高め、耐性菌の選択を抑えることができる。

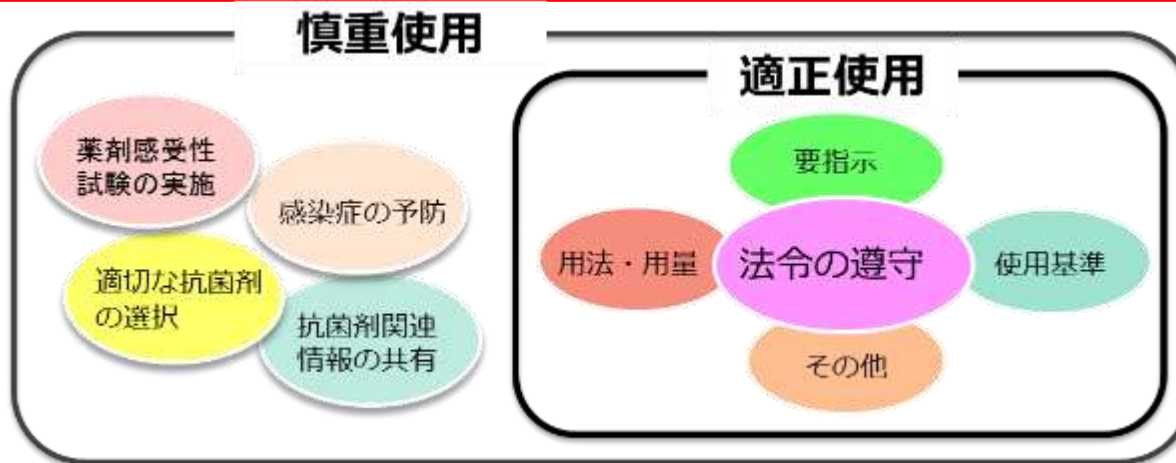
畜産物生産における抗菌剤の慎重使用に関する基本的な考え方

慎重使用とは

- 動物用抗菌剤を使用すべきかどうかを十分検討した上で、適正使用^(※)により最大の治療効果を上げ、薬剤耐性菌の選択を最小限に抑えるように使用。
- 適正使用^(※)よりも、更に注意して抗菌剤を使用。

〔※ 適正使用：獣医師の指示に基づく販売、獣医師自らの診察による指示書の発行等を定めた法令及び用法・用量を遵守し、使用上の注意にしたがって使用すること。〕

- 実践する上で獣医師と生産者の果たす役割は重要。



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)

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

- ① 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
- ② 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
- ③ 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
- ④ 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

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)

薬剤耐性菌のリスク

- 選択された薬剤耐性菌によって、家畜に投与する抗菌剤が効きにく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伝播した場合、人の治療のために使用される抗菌性物質製剤が十分に効かない可能性があります。

抗菌剤のリスク評価

食品安全委員会では、抗菌剤の使用により選択された薬剤耐性菌が、食品を介して人の健康に与える影響を評価しています。

抗菌剤のリスク管理

農林水産省では、抗菌剤の適正使用^(※1)を進めるとともに、食品安全委員会のリスク評価の結果を受けて、リスク管理措置策定指針に基づきリスク管理措置^(※2)を講じています。

(※1) 抗菌剤の適正使用とは

用法・用量や使用基準などの法令を遵守し、使用上の注意に従って使用すること。

○抗菌剤の適正使用のための制度

- 要指示医薬品制度（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49条）
獣医師の指示書に基づく販売
- 使用規制制度（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83条の4、83条の5）
用法・用量、使用禁止期間などの使用基準の遵守義務
- 要診察医薬品制度（獣医師法18条）
抗菌剤を投与したり指示書を発行する場合、獣医師自ら診察する義務等

(※2) リスク管理措置の例

リスクが中等度と評価された抗菌剤に対し実施されたリスク管理措置

- ・ 第二次選択薬として使用することの徹底
- ・ 農水省が実施する薬剤耐性菌のモニタリングの充実
- ・ 製造販売業者が実施する薬剤耐性菌のモニタリングの充実

抗菌剤の責任ある慎重使用

慎重使用とは

抗菌剤を使用すべきかどうかを十分検討した上で、抗菌剤の適正使用により最大の治療効果を上げ、薬剤耐性菌の選択を最小限に抑えるように使用すること。

「適正使用」より更に注意して抗菌剤を使用すること。

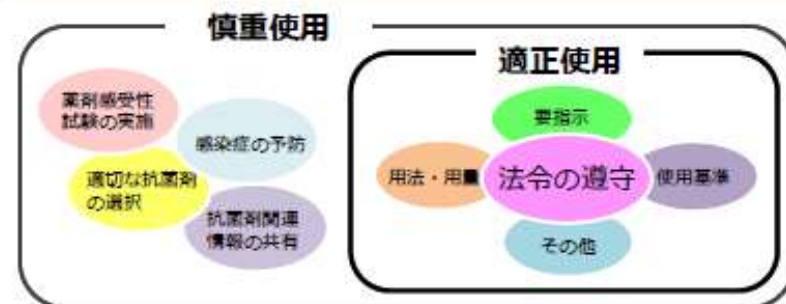
抗菌剤の使用により選択される薬剤耐性菌のリスクを低減するため、獣医師をはじめとする関係者が連携して責任ある慎重使用に取り組んでいく必要があります。

目標

◆ 家畜での薬剤耐性菌の選択と伝播を極力抑える。

- 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、人の治療に使用する抗菌性物質製剤の有効性を保つ。

人用の医薬品で重要性が高い抗菌剤：
フルオロキノロン系や第3世代セファロスポリン系など



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)

慎重使用のために ①

家畜の健康を保ち、感染症を予防することで
抗菌剤の使用機会を減らしましょう。

薬剤耐性菌の選択の抑制

感染症予防のために、以下の取組が必要です。

- ✓ 家畜の健康状態に悪影響を与える飼養環境の改善
- ✓ 適切なワクチン接種
- ✓ 適切な飼料の給与及び栄養管理
- ✓ 飼養衛生管理基準^(※)の遵守

(※) 衛生管理方法の詳細については、農林水産省「飼養衛生管理基準」をご覧ください。

- ・また、農水省では食品の安全性を向上させるために、農場で実施してほしい対策を「生産衛生管理ハンドブック(肉用牛、肉用鶏、採卵鶏)」としてとりまとめ・公表しています。こちらも併せて御活用ください。
- 上記の取組の実施状況を定期的に確認し、問題がある場合には、生産者に対し指導しましょう。
- 抗菌剤の使用について、関係者で情報を共有しましょう。

関係者間の情報共有

- ◆ 感染症の発生状況
- ◆ 抗菌剤の使用状況
- ◆ 感染症の予防・治療に関する情報
- ◆ 抗菌剤の注意事項



慎重使用のために ②

抗菌剤での治療は、菌分離や薬剤感受性試験の結果に基づいて行いましょう。

感染症が発生した場合、以下の事項に留意し、適切な病性把握と診断を行いましょう。

- ◆ 生産者からの発病後の経過や措置などに関する聞き取り、臨床病理検査などによる病原体や病態の鑑別
- ◆ 疫学情報の把握
- ◆ 菌分離などを行い、原因菌を検索
- ◆ 分離された原因菌は、感受性試験を実施

感受性試験の方法は、この後のページに紹介しています。

抗菌剤での治療が必要だと判断された場合

抗菌剤の選択

- 薬剤感受性試験の結果を踏まえて有効な抗菌剤を選択
- 第一次選択薬は、薬剤感受性試験で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
- フルオロキノロン等は第二次選択薬としての使用に限定^(※)

(※) 第二次選択薬として承認されている家畜に使用される抗菌剤(平成25年12月現在)：
・フルオロキノロン(エンロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、オルビフロキサシン、マルボフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン)
・第3世代セファロスポリン(セフチオフル、セフキナム)
・1.5異環マクロライド(ツラスロマイシン)
最新のリストは動物医薬品検査所HPをご覧ください(HP内「第二次選択薬 薬剤一覧」欄)。
URL: <http://www.maff.go.jp/nval/risk/index.html>

抗菌剤の使用

- 承認された用法・用量、効能・効果、使用基準などに基づいて使用
- 未承認薬の使用、適応外使用は原則行わない

抗菌剤の使用後

- 投与後の効果判定を行い、必要に応じて抗菌剤を変更

抗菌剤の慎重使用に関する生産者向けパンフレット

農林水産省 消費・安全局 畜産安全管理課

～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可能性があります。
- 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HPに掲載しています。

URL: <http://www.maff.go.jp/nval/risk/index.html>

動薬検HP内で **第二次選択薬** **製剤一覧** **検索**



慎重使用の具体的な取組

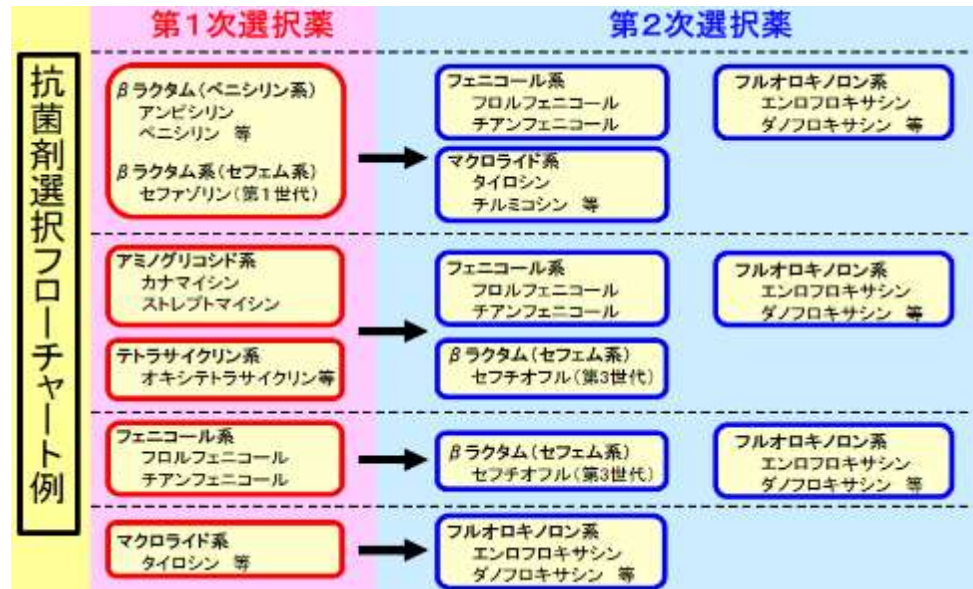
- ① 飼養環境を整え、家畜の健康を維持し、ワクチンを使って感染症の発生を予防しましょう。
- ② 過去の感染症の発生状況を確認し、原因菌を特定しましょう。
- ③ 抗菌剤を使用する場合は、まず、感受性試験などを行い、有効な抗菌剤を選びましょう。
- ④ フルオロキノロン等の第二次選択薬(※2)を最初の治療から使用するのは避けましょう。
- ⑤ 感染症や薬剤耐性菌の状況などに関する情報を、関係者間で共有しましょう。

牛呼吸器病における抗菌剤治療ガイドブック(抜粋)

牛呼吸器病(BRDC)における抗菌剤治療ガイドブック



農林水産省平成27年食の安全・消費者の
信頼確保対策事業
抗菌性物質薬剤耐性菌
評価情報整備事業



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	グラム陰性菌										適応症
		Salmonella	Shigella	Escherichia coli	Yersinia	Enterobacter	Acinetobacter	Legionella	Mycobacterium	Listeria		
ペニシリン系	アモキシシリン	AMPC	○ ○		○			○ ○				パスツレラ肺炎、肺炎、大腸菌による下痢症
	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、気管支炎、放線菌症、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)	セフキナム	CQN						○ ○				肺炎
	セフチオフル	CTF			○ ○ ○			○ ○				肺炎、肺門フレグモネ、産褥熱
	カナマイシン	KM	○ ○			○ ○ ○ ○			○			肺炎、気管支炎、細菌性関節炎、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、レプトスピラ菌、乳房炎
キノロン系	オキシリノ酸	OXA				○ ○						細菌性下痢症
	エンロフロキサシン	ERFX				○			○ ○			肺炎、大腸菌性下痢症、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
	ダノフロキサシン	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

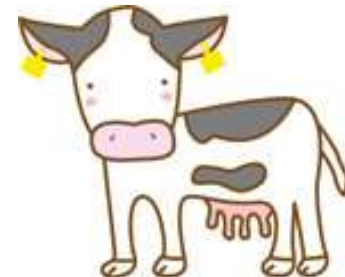
平成28年2月現在

慎重使用の効果

家畜での薬剤耐性菌の選択と伝播を極力抑制。



- 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。



薬剤耐性（AMR）対策推進国民啓発会議の開催 及び薬剤耐性（AMR）対策推進月間（11月）の設定について

1. 薬剤耐性（AMR）対策推進国民啓発会議の開催

本年4月、総理が主宰する「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」において、薬剤耐性（AMR）による感染症のまん延の防止等の対策をまとめた「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」（以下「アクションプラン」）が決定されました。アクションプランでは「普及啓発・教育」を対策の柱の一つとして掲げ、国民の薬剤耐性（AMR）に関する知識や理解を深めるため、有識者・関係団体等と連携の下、薬剤耐性（AMR）の脅威に対する国民運動を展開することとしています。

こうした状況を踏まえ、今般、薬剤耐性（AMR）に係る全国的な普及啓発活動を推進するため、「薬剤耐性（AMR）対策推進国民啓発会議」を開催することといたしましたのでお知らせいたします（構成員については別添を御参照ください）。

なお、第1回会合については以下のとおりです。

- （1）日時：平成28年11月1日（火）18:00～20:00
- （2）場所：調整中（都内）
- （3）備考：議事公開、頭撮り可

※会議の詳細については追ってお知らせいたします。

2. 薬剤耐性（AMR）対策推進月間の設定

薬剤耐性（AMR）に係る全国的な普及啓発活動を推進するため、毎年11月を「薬剤耐性（AMR）対策推進月間」に設定します。「薬剤耐性（AMR）対策推進月間」では、政府機関だけではなく民間の様々な団体が一体となって、普及啓発に係る取組を重点的に実施していくとともに、同月間を通じて国民一人ひとりの主体的な取組を促していきます。

3. 薬剤耐性（AMR）対策推進国民啓発会議及び薬剤耐性（AMR）対策推進月間の取組

国を挙げて薬剤耐性（AMR）対策を推進するためには、専門職に対する普及啓発とともに、国民の知識や理解を深めることが必要不可欠であることから以下の取組を展開していきます。

- （1）政府広報、TV、新聞等のメディアを通じた国民全般に対する普及啓発
- （2）医療機関、薬局、高齢者施設、家畜診療施設等における専門職等に対する普及啓発
- （3）上記専門職等を通じた国民に対する普及啓発
- （4）毎年11月を薬剤耐性（AMR）対策推進月間と設定することを契機として、（1）～（3）の普及啓発に係る取組を実施

等

【本件に関する連絡先】

内閣官房国際感染症対策調整室 小泉、片山、富田
電話：03-6257-1308（直通）
FAX：03-3501-3973

薬剤耐性菌問題で政府の国民啓発会議を発足

竹野内崇宏 2016年11月2日 07時31分



薬剤耐性菌問題の国民啓発会議であいさつする毛利衛さん（中央）と塩崎恭久厚生労働相（左）＝東京都内

抗生物質（抗菌薬）が効かない薬剤耐性菌問題に取り組む政府の「国民啓発会議」が1日、初会合を開いた。「風邪に抗菌薬は効かない」「処方された抗菌薬は飲みきる」といった知識を知ってもらう活動に、議長を務める宇宙飛行士の毛利衛さんから賞を贈ることなどを決めた。

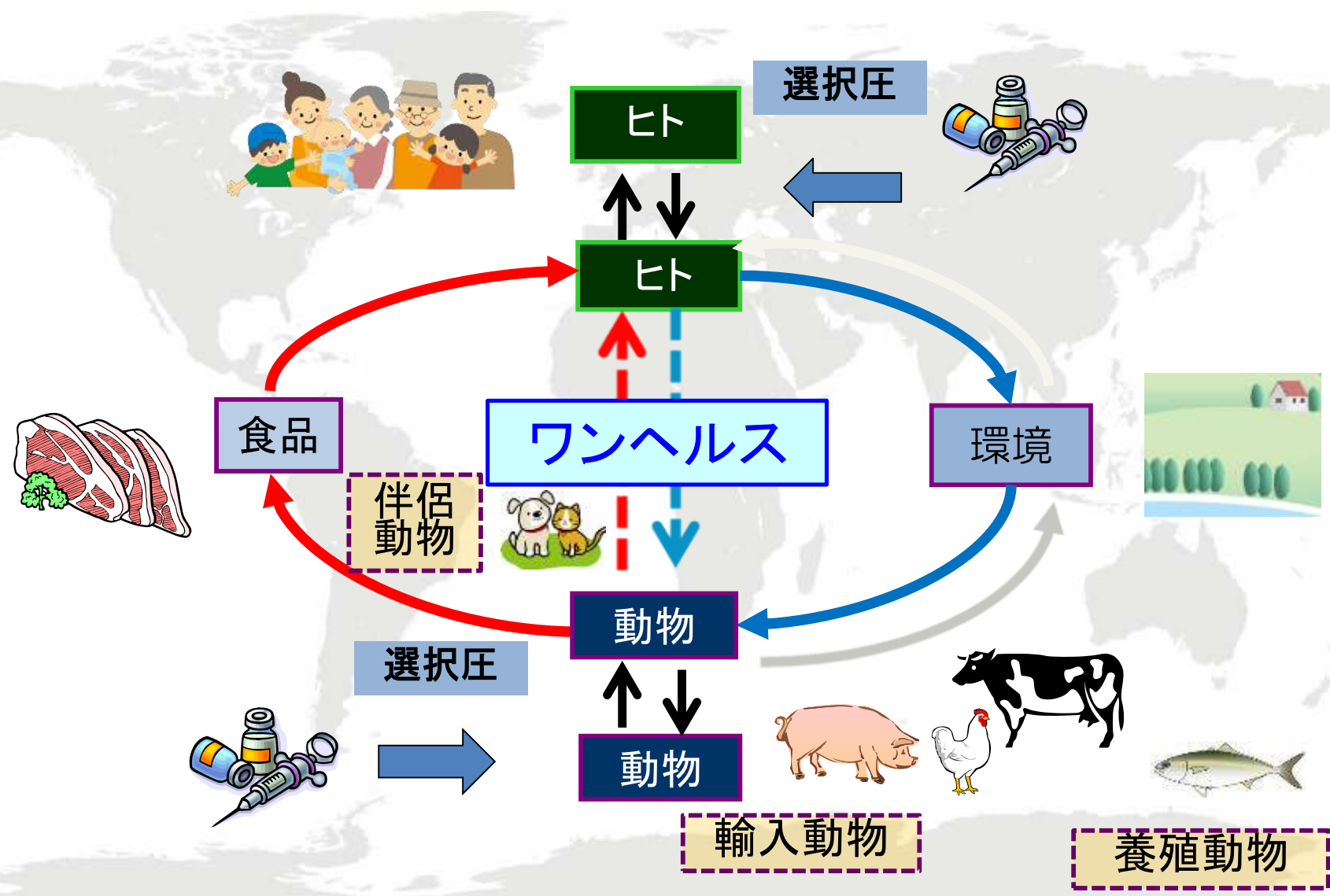
抗菌薬を使いすぎたり、菌が体に残っているのに自己判断で服薬をやめたりすると、菌に薬が効かない「耐性」ができる。将来、治療薬がなくなる恐れがあり、薬剤

耐性菌による死者は2050年に世界で1千万人になるとの推計がある。

政府が10月に大手検索サイトで「風邪やインフルエンザには抗菌薬が効かない」ことを知っているか尋ねると、43%が「知らなかった」と答えた。

1日の初会合では、厚生労働省や日本医師会なども参加し、特に抗菌薬が処方される、子どもや保護者らを中心に基礎的な知識を普及させることを目指す方針を確認。毛利さんは「私たちが作った薬のために耐性菌ができ、人類を脅かしている。日本が主導権をとって問題を解決しましょう」と呼びかけた。

薬剤耐性菌（遺伝子）の伝播経路





薬剤耐性菌対応 >

- ✧ [薬剤耐性菌とは](#)
- ✧ [薬剤耐性菌対策](#)
- ✧ [薬剤耐性菌のモニタリング](#)
- ✧ [動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置](#)
- ✧ [動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の考え方](#)
- ✧ [第二次選択薬製剤一覧について](#)
- ✧ [その他（情報提供・リンク）](#)

当所の概要

医薬品等に関する情報

承認・検査検定等に関する情報

薬剤耐性菌対応

国際対応

 [逆引き事典から探す](#)

 [キーワードから探す](#)

Google™ カスタム検索

検 索

注目情報

- ✧ [当所の役割](#)
- ✧ [組織の概要](#)
- ✧ [薬剤耐性菌への対応](#)

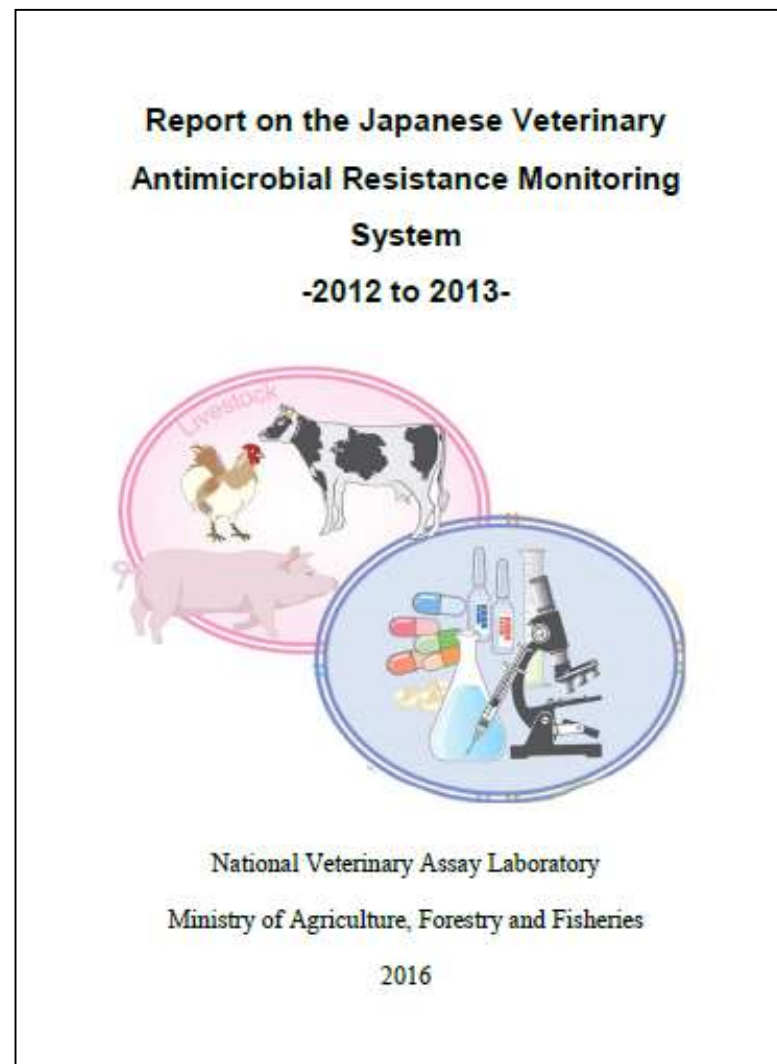
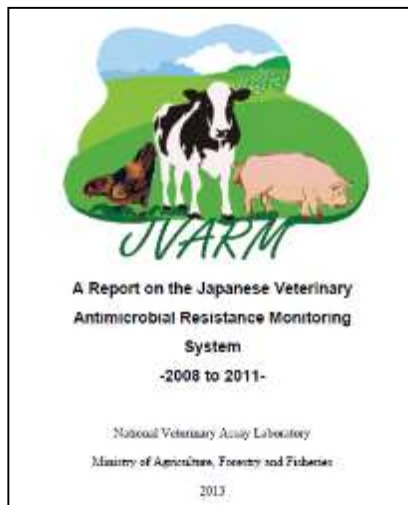
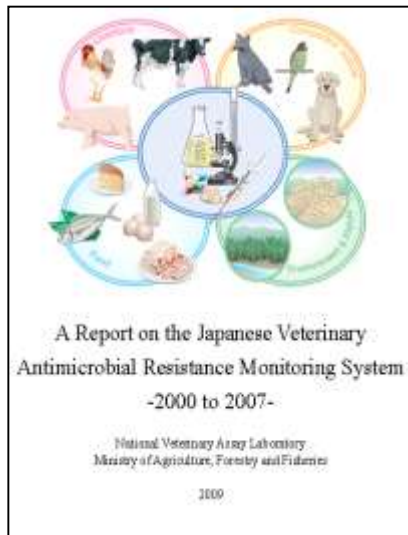
ISSN 0189-7431

ANNUAL REPORT
OF THE

N V A L

Annual Report of the National Veterinary Accreditation Laboratory





JVARM報告書(和文・英文)

http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html