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

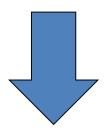


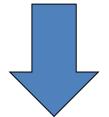
家畜における薬剤耐性菌の制御

健開禁止

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 萬 剤 圧る

●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)



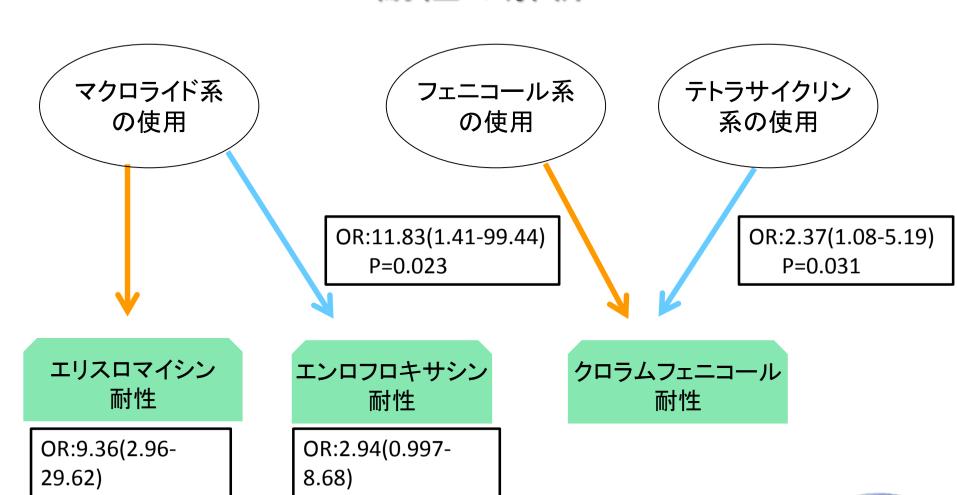
- ●薬剤耐性菌(遺伝子)の定着
 - ・耐性菌の適応性(fitness)



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

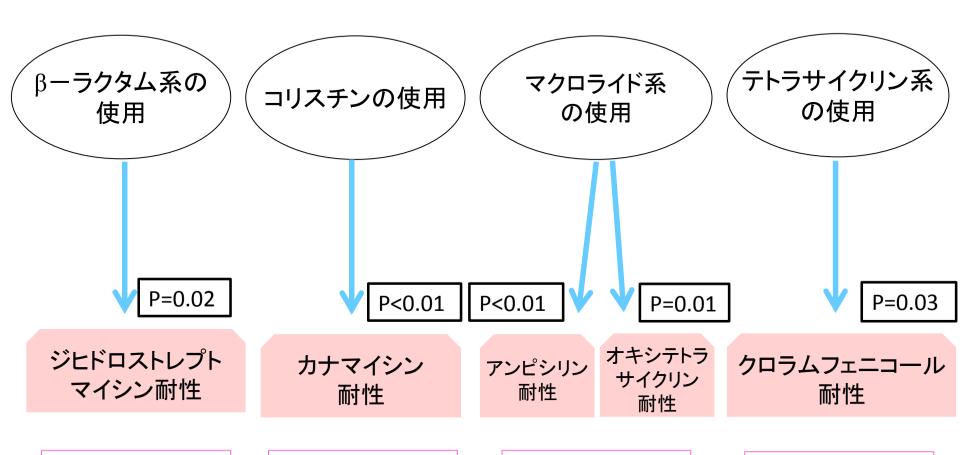
P=0.051

P<0.001

→ : 共選択 OR: オッズ比

Ozawa et. al. (2012) Prev. Vet. Med. 106:295-300

豚由来大腸菌における抗菌剤使用と耐性の解析 (共選択)



合剤の使用によ る交絡? 機構不明

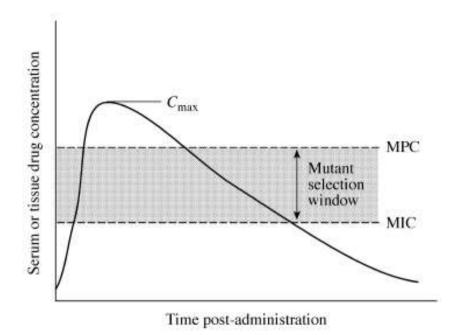


*mcr-1*のような耐性因 子の関与? 同時使用による 交絡又はプラス ミドによる選択?

同時使用による 交絡又はプラス ミドによる選択?

Makita et. al. (2016) Microb. Drug Resist . 22:28 - 39.

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。

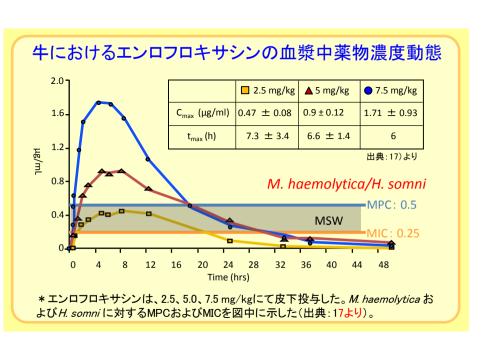
MIC以上の濃度で発育できる変異株も、MPC以上の濃度では発育できない。

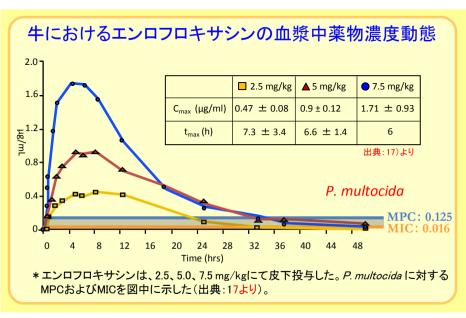
MICとMPCの間の濃度域で耐性菌が 選択される(Mutant selection window; MSW)。

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





MSWの大きさ M. haemolytica > P. multocida フルオロキノロンの耐性率 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?

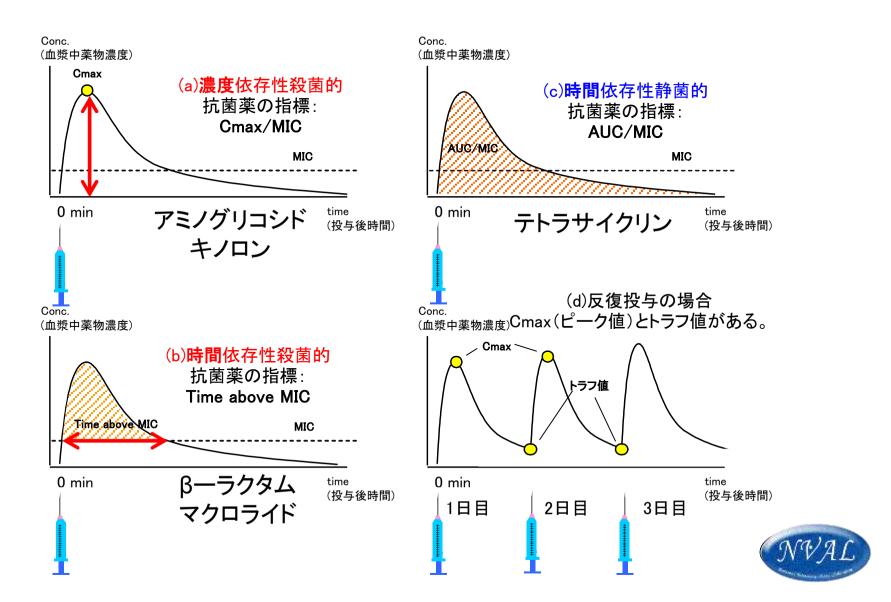
薬物の作用を薬物動態学 (Pharmacokinetics; PK) と薬力学 (Pharmacodynamics; PD) の組み合わせにより解析することである。 臨床効果の予測や投薬設計に用いられる。

- ➤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	Cmax/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	Cmax/MIC	8~10	[2]
アミノグリコント糸	AUC/MIC	100	[2]
キノロン系	Cmax/MIC	8~10	[2]
イノロン糸	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 は、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。
家畜共済における抗菌性物質の使用指針



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。

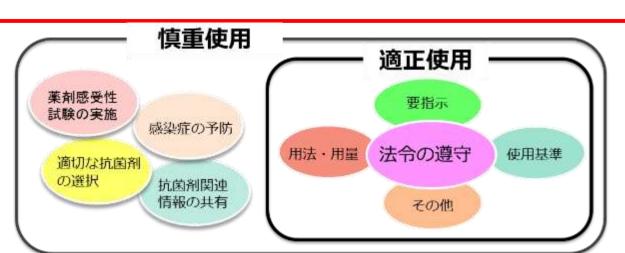
・MSWやPK/PDパラメータを考慮した抗菌剤の投与は、 有効性を高め、耐性菌の選択を抑えることができる。



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。
- ▶ 適下使用(※)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 『責任ぁる慎重使用』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

抗菌剤の復重使用

- 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
- ✓ 未承認業の使用、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(ws)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(ws)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。

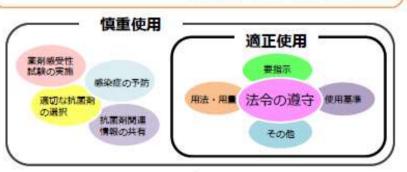
「適正使用」より更に注意して抗菌剤を使用すること。

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。

日標

- 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用:

フルオロキノロン系や第3世代セファロスポリン系な



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、牛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

- 蘇染症の発生状況
- 抗菌剤の使用状況
- 事業を確める事務・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・セフキノム)
- 15 真環マクロライド(ツラスロマイシン)
- 最新のリストは動物医薬品検査所HPをご覧下さい(HP内 第二次選択案 舞新一覧) 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

#水產省 消費,安全局 高水產安全等理理

~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(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ことが必要です。

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



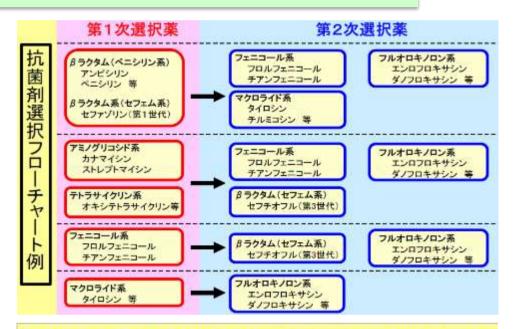
慎重使用の具体的な取組

- 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)





牛の細菌感染症が適応症となる動物用抗菌剤の有効菌種

7		7	JE.	75,	A PR	11		グラム雑性菌								
抗鬱薬		踏号	Shutytuuuses	Shippoppays	Corynobiodistion	Pophymenes	A SERVICE OF THE PERSON NAMED IN COLUMN 1	Property of	Permis	- Направую	methodologica	Montehania	Pantonyalla	and and and and	適応症	
	アモキシシリン	AMPC	0	0			0					0	0		バスツレラ除兵、除兵、大綱宮による下痢	
ハニシリン無	アンピシリン	ARPC	0	0	0		0	0	0	0		0	0		能炎、気管支炎、細菌性下痢症、乳房炎。 在機動	
	ベンジルベニシリン	PCG	0	0	0								0		新炎、乳理症、放检菌症、乳房炎、蛋布剂	
ゼラテロスポリン案 (第1世代)	セファゾリン	CEZ	0	0			0	0		0			0	Ï	船围性肺炎、烟器性下痢疫、乳房炎、崖线 熱	
セファロスポリン系		CON			-							0	0		禁火	
	セフチオフル	CTF	i.			0 0	0					0	0		線炎、趾間フレグモーネ、産褥熱	
アミノグリコシド系 ケ	カナマイシン	KM	0		o		O	0	0				0		菲夫、気管支炎、細菌性関節炎、乳房炎	
	ゲンタマイシン	GM	1				0	0							子牛の細菌性下痢症	
	ストレプトマイシン	SM	0		0		0	0	0	0			0	0	細菌性下痢症。レプトスピラ病、乳房炎	
キノロン系	オキソリン酸	OXA			U	no se	0	0	20						船舶性下病症	
フルオロキノロン系オリ	エンロフロキサシン	ERFX			7		0						0	0	禁炎、大陽雷性下療症、乳房炎	
	オルビフロキサシン	OBFX					0					0	0	0	船舶性糖炎、腸菌性下痢症	
	ダノフロキサシン	DNFX										0	0	٥.	禁炎	
	マルボフロキサシン	MBFX										0	0	0	船舶性糖炎	

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

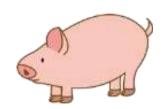
畜産物生産における抗菌剤の慎重使用に関する基本的な考え方

慎重使用の効果

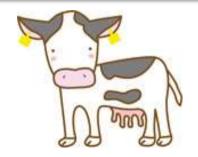
家畜での薬剤耐性菌の選択と伝播を極力抑制。



- > 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) 備者: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

【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、冨田

電話: 03-6257-1308 (直通)

FAX: 03-3501-3973

等

シリーズ:その他

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 ① 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

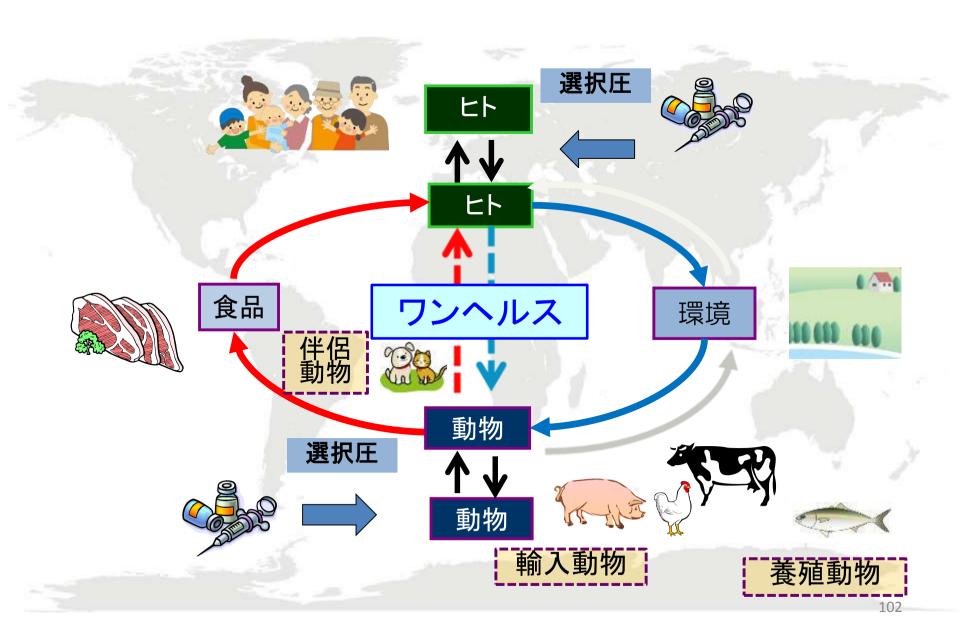
耐性菌による死者は2050年に世界で1千万人になるとの推計がある。

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。

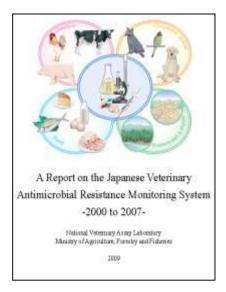


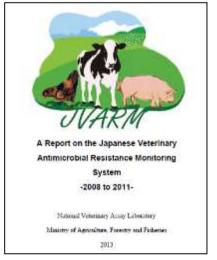
薬剤耐性菌(遺伝子)の伝播経路

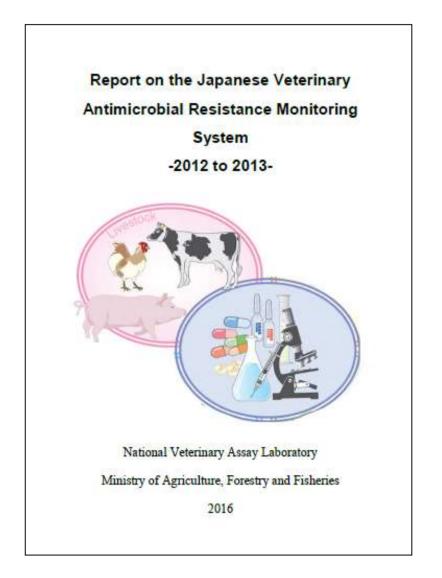












JVARM報告書(和文·英文)

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