

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

目次

はじめに	1
1 慎重使用に関する基本的な考え方 方の概要	2
2 薬剤耐性菌とは	3
3 薬剤耐性の判断基準	4
4 薬剤耐性菌のリスク	5
5 抗菌剤の責任ある慎重使用	8
6 慎重使用のために	9
参考1 細菌の分離方法 (大腸菌)	11
参考2 抗菌剤の感受性試験の方法	12
・ディスク法	13
・微量液体希釈法	15
・寒天平板希釈法	17
7 参考文献	19

～はじめに～

動物用抗菌性物質製剤（以下「抗菌剤」という。）は、家畜の健康を守り、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す。

しかし、その使用によって選択される薬剤耐性菌によるリスクも常に存在します。

このため、農林水産省では、抗菌剤の適正使用を進めるとともに、食品安全委員会で行われている薬剤耐性菌の食品を介した人の健康への影響に関するリスク評価の結果に基づき、リスク管理措置を講じています。

薬剤耐性菌に関するリスクを低減するためには、実際に現場で抗菌剤を選択・使用する獣医師の皆様の果たす役割が重要です。

この度、畜産分野において、抗菌剤を使用する際の獣医師と生産者を中心とした「責任ある慎重使用」の徹底に関する基本的な考え方^(※)をまとめました。

(※) 平成25年12月24日通知「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」

この冊子は、この考え方を実行する上で必要な基本情報や検査手法をまとめたものです。本冊子を活用し、抗菌剤の慎重使用への御理解・御協力をよろしく願います。

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

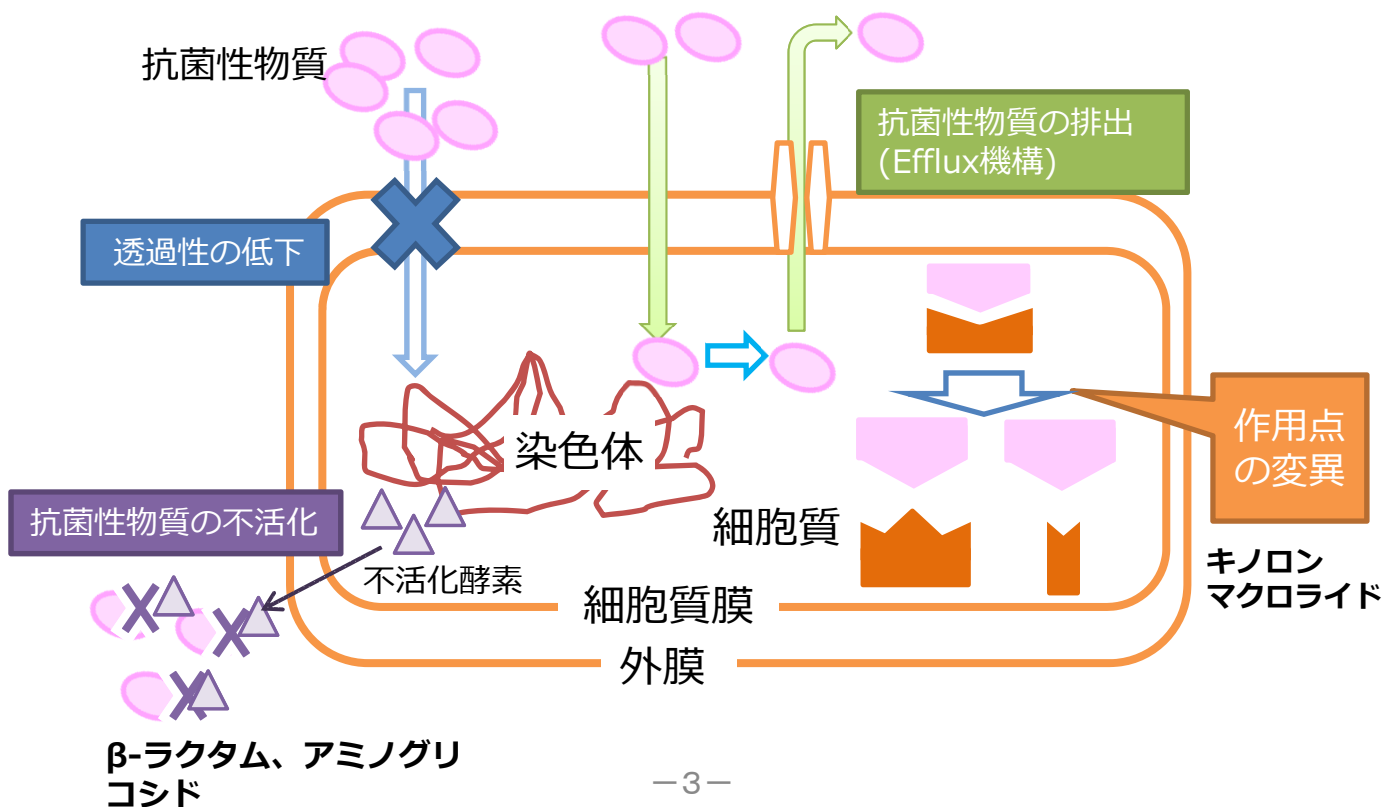
- ◆ 家畜での薬剤耐性菌の選択・伝播を極力抑制
- ◆ 家畜から人への薬剤耐性菌・薬剤耐性決定因子の伝播を抑え、人の医療に使用する抗菌性物質製剤の有効性を維持
- ◆ 家畜での抗菌剤の有効性を維持

薬剤耐性菌とは

○薬剤（抗菌性物質）の存在下でも発育できる細菌のこと。

- 細菌は独自の耐性機構を作り出したり（染色体の突然変異等）、抗生物質産生菌や他の薬剤耐性菌が持つ耐性遺伝子を取り込んだり（耐性の伝達）します。
 - 突然変異：細菌が増殖する過程で、染色体上の遺伝子が変異すること。
 - 耐性の伝達：細菌間で薬剤に抵抗する耐性遺伝子をやり取りすること。
耐性遺伝子の例：プラスミド、トランスポゾン、インテグロン、ファージなど
- 耐性遺伝子の獲得は、常にほぼ一定の確率で起こっている現象で、薬剤の存在の有無には依存しません。
- しかし、薬剤耐性菌は、その薬剤が存在するとき、感受性菌と比べて有利に増殖します。この様に、抗菌性物質により感受性菌が増殖できない一方で、薬剤耐性菌が生き残って増えることを「薬剤耐性菌が選択される」といいます。

細菌の薬剤耐性機構



薬剤耐性の判断基準

薬剤感受性試験で判定された細菌の最小発育阻止濃度（MIC）により薬剤耐性菌かどうか判断されます。

MIC : **M**inimum **I**nhibitory **C**oncentration
細菌の発育を阻止する最小の抗菌剤濃度

MICがブレイクポイント（耐性限界値：BP）を超えた細菌

薬剤耐性菌

例：抗菌剤AのBPが1 µg/mlの場合、抗菌剤AのMICが0.5 µg/mlの菌株は感受性菌と、MICが2 µg/mlの細菌は薬剤耐性菌と判定される。
なお、BPは以下に紹介する方法で設定されるが、一般的なものにはClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 米国) などの機関が定めているものがある。

○ブレイクポイントの設定方法

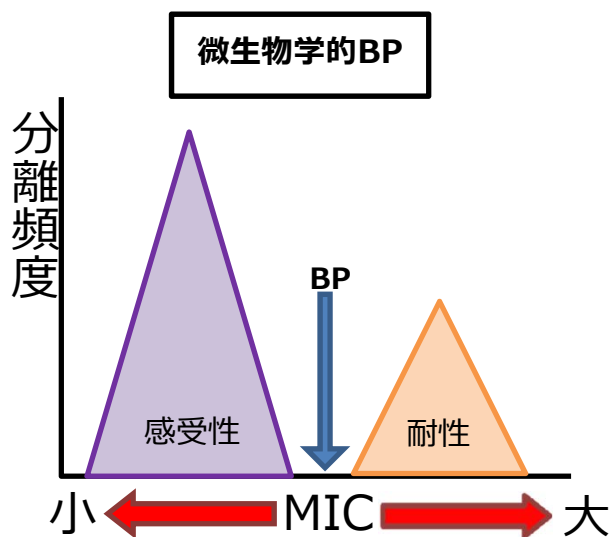
◆ 微生物学的ブレイクポイント

MIC が正規分布するため、2 峰性以上の分布をした場合の各ピーク値の中間値

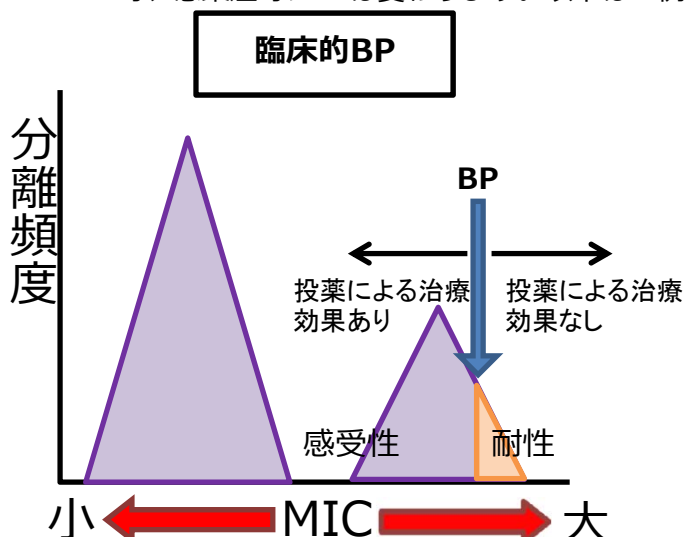
◆ 臨床的ブレイクポイント

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

(例)



(例) 抗菌剤の体内動態などの影響により、抗菌剤毎、感染症毎にBPは変わります。以下は一例。



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

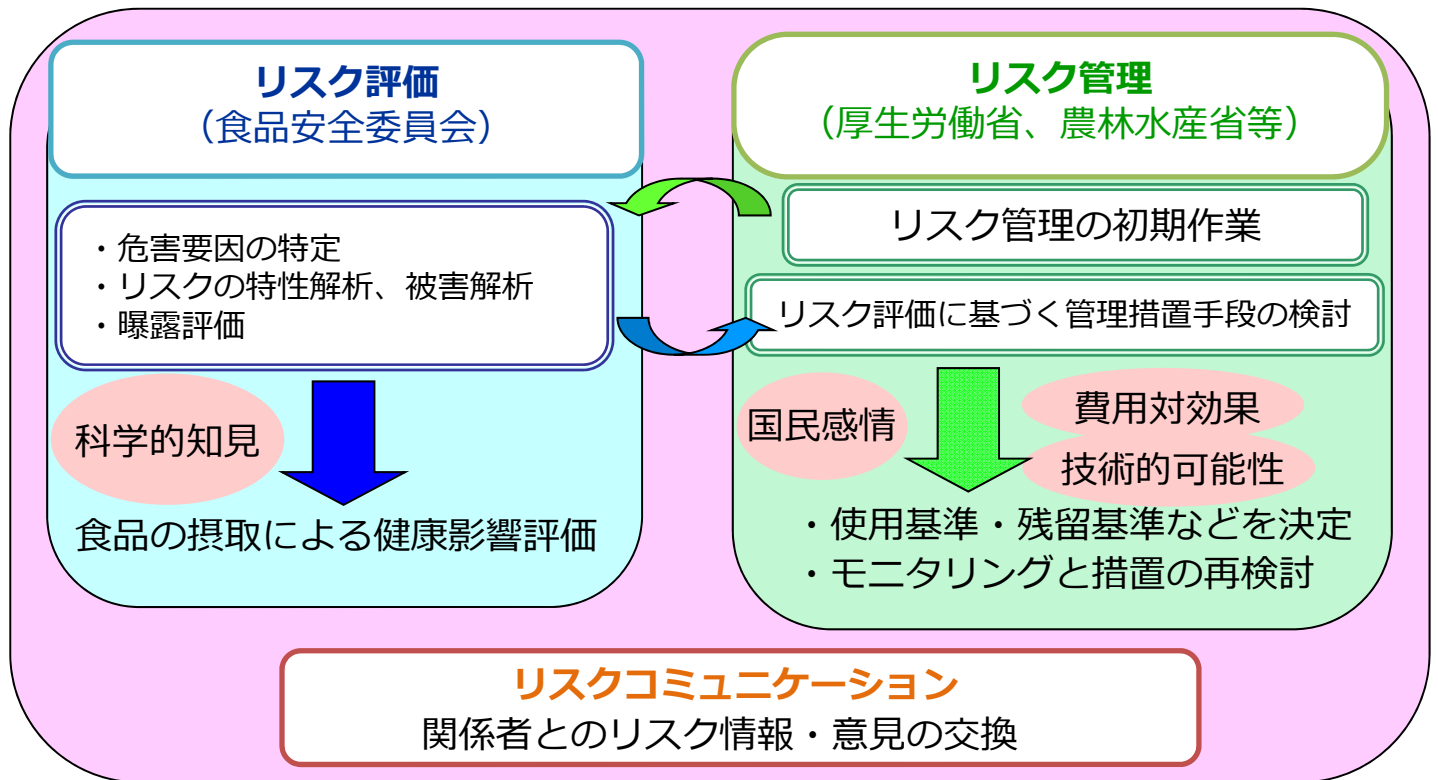
- ▶ 要指示医薬品制度（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律49条）
獣医師の指示書に基づく販売
- ▶ 使用規制制度（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律83条の4、83条の5）
用法・用量、使用禁止期間などの使用基準の遵守義務
- ▶ 要診察医薬品制度（獣医師法18条）
抗菌剤を投与したり指示書を発行する場合、獣医師自ら診察する義務等

(※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

(補足1) リスクアナリシスの3要素



(補足2) 食品安全委員会による医療分野における抗菌性物質の重要度のランク付け

I : きわめて高度に重要

ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの

例：フルオロキノロン系、第3世代セファロスポリン系等

II : 高度に重要

当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬はあるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合

例：ストレプトマイシン系、リンコマイシン系等

III : 重要

当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの

例：スルホンアミド系、オールドキノロン系等

(補足3) 動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針

- 本指針に基づき、食品の安全と抗菌剤の畜水産動物に対する有効性を確保するためのリスク管理措置を策定
- 具体的には、実現可能なリスク管理措置（表1）の中から、食品安全委員会のリスク評価結果（表2）と判断要素（表3）により措置を選定

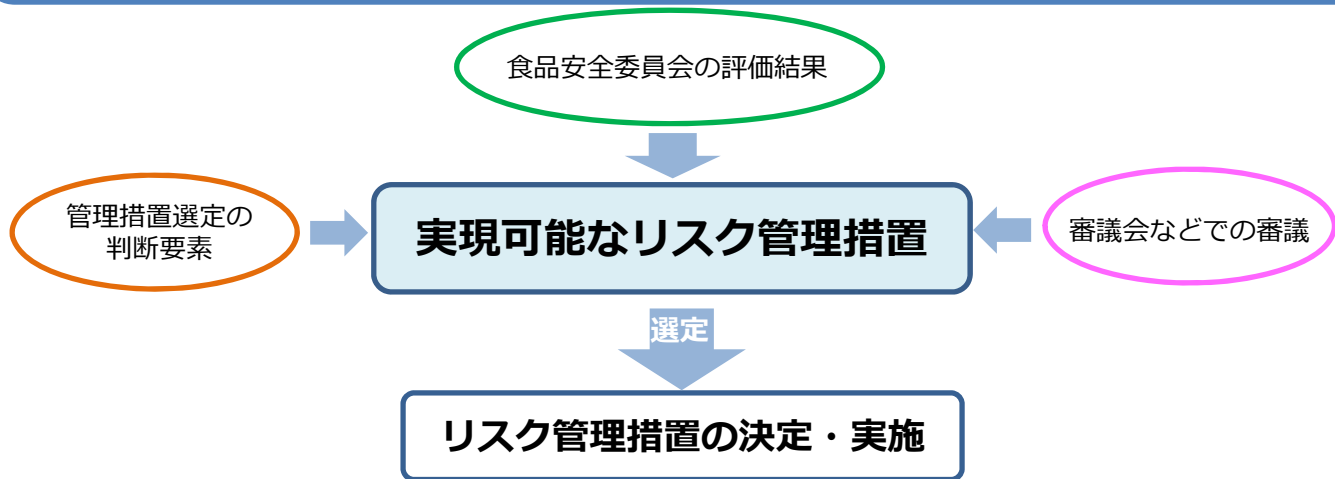


表1: 実施可能なリスク管理措置

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。

表2: リスクの推定区分（評価結果）に対応するリスク管理措置の考え方

リスク管理方針	リスクの推定区分（評価結果）	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 一次使用禁止 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 第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

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蔓延、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

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

慎重使用

薬剤感受性
試験の実施

感染症の予防

適切な抗菌剤
の選択

抗菌剤関連
情報の共有

適正使用

要指示

用法・用量

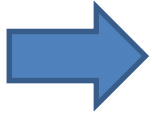
法令の遵守

使用基準

その他

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

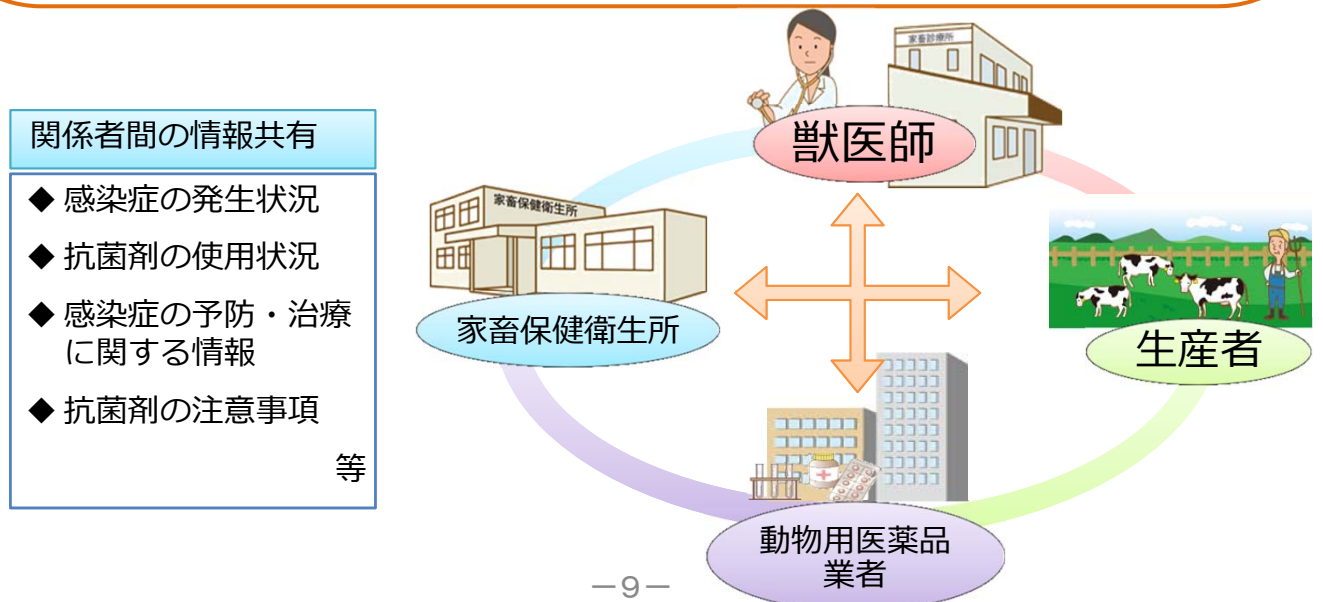
感染症予防のために、以下の取組が必要です。

- ✓ 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。



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、セフキノム）
- ・15員環マクロライド（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 ）。
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

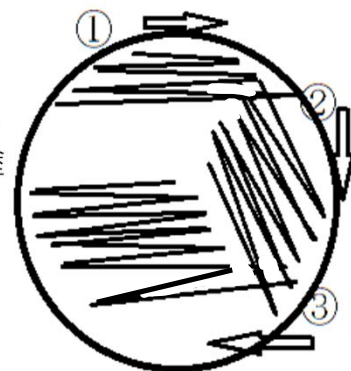
(参考1) 細菌の分離方法～大腸菌の例～

分離

採材

DHL寒天培地に集落ができるよう塗抹（分離培養）

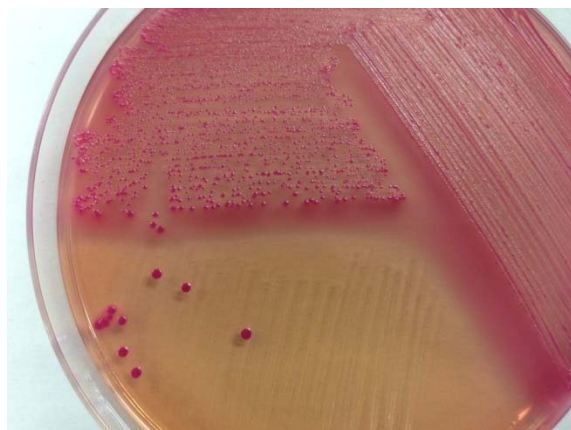
注：材料を白金耳、エーゼなどで直接DHLに塗抹し集落（コロニー）を作らせる。



※塗り方例

37℃、18～24 h 培養

大腸菌と思われるコロニーを確認（DHLの場合、赤紫色コロニー）



(同定) 必要に応じて実施
以下の方法は一例

上記の大腸菌と思われるコロニーを普通寒天に純培養する。

性状試験

使用するもの	試験項目	
TSI 培地	分解能	Y/Y
	硫化水素産生	-
	ガス産生	+ or -
LIM 培地	リジン脱炭酸	+ or -
	インドール産生	+
	運動性	+ or -
升知-67 イカ	柱状-ゼン産生	-

簡易保存

Api 20E(ID%が80%以上でE.coliとする)

- DHL (Desoxycholate-hydrogen sulfide-lactose) 培地：腸内細菌選択用分離培地
- TSI (Triple Sugar Iron) 培地：腸内細菌の鑑別用培地
- LIM (Lysine Indole Motility Medium) 培地：腸内細菌の鑑別用培地
- API 20E：細菌同定用の生化学試験キット

(参考2) 抗菌剤の感受性試験の方法

拡散法

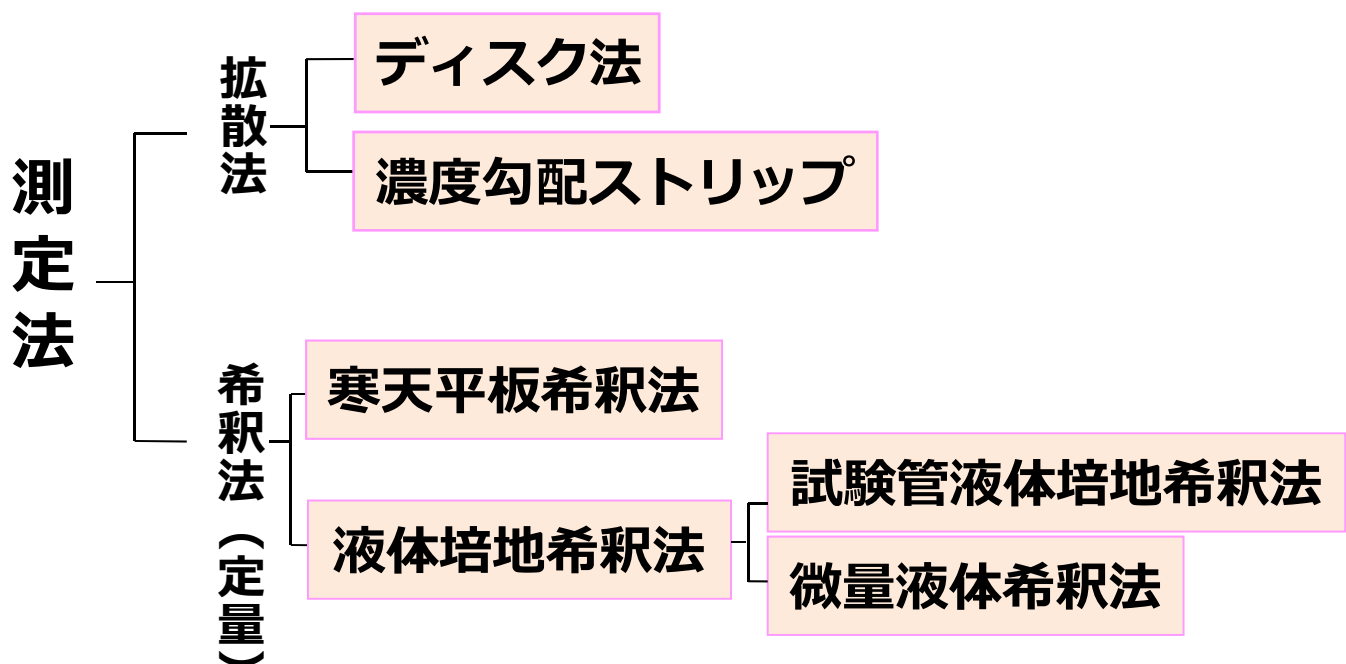
ディスク法：一定濃度の薬剤が含まれたディスクを使用し、阻止円の大きさで測定

濃度勾配ストリップ：濃度段階のついたスティックを使用し、MICを測定

希釈法

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、MICを測定

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ウェルマイクロプレートを使用し、MICを測定



注：各方法の標準的なプロトコールは、以下の機関等が公表している。

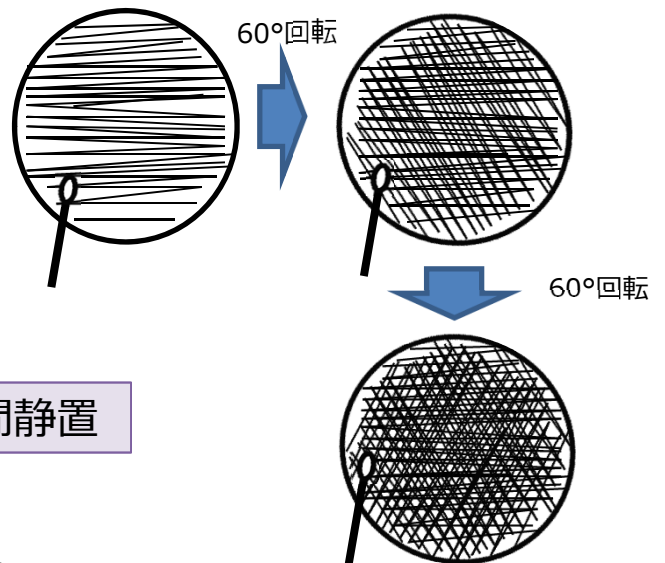
- ・Clinical and Laboratory Standards Institute (米国 CLSI)
- ・European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)
- ・日本化学療法学会

ディスク法

注：本資料はあくまで参考資料として一般的な方法を示したものです。詳細については、それぞれのディスクの添付文書などをご覧ください。

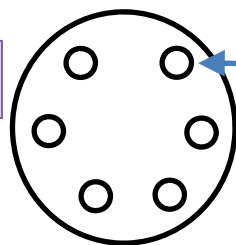
試験菌株を選択性のない寒天培地から釣菌し、生理食塩水などに懸濁
又は
試験菌株をTSB培地に接種し、2～6時間培養したものを、生理食塩水などで菌液濃度を調整
※いずれも濁度は標準濁度液を用いてMcFarland 0.5 に調整

調整した菌液をミュラーヒントン寒天培地上に、滅菌綿棒で均一に塗抹



菌液を塗布した寒天培地を3～5分間静置

寒天培地上にディスクを置く

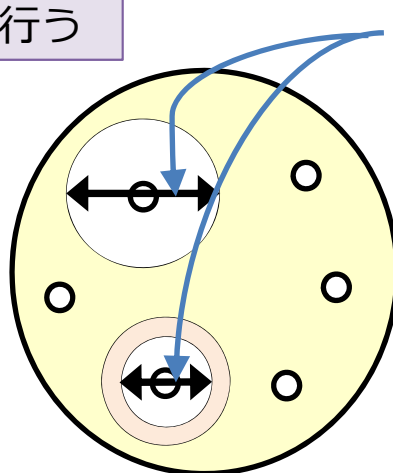


ディスク

注：ディスクとディスクの間は24mm以上あける。

菌種に合わせて培養を行う

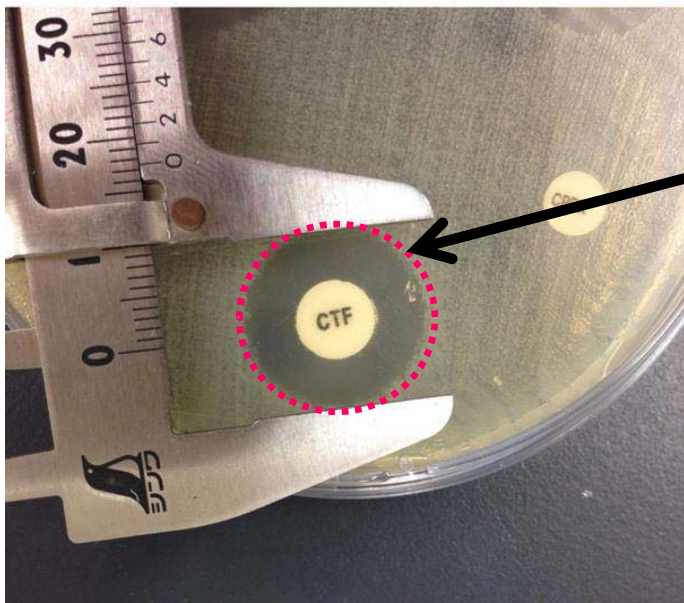
判定



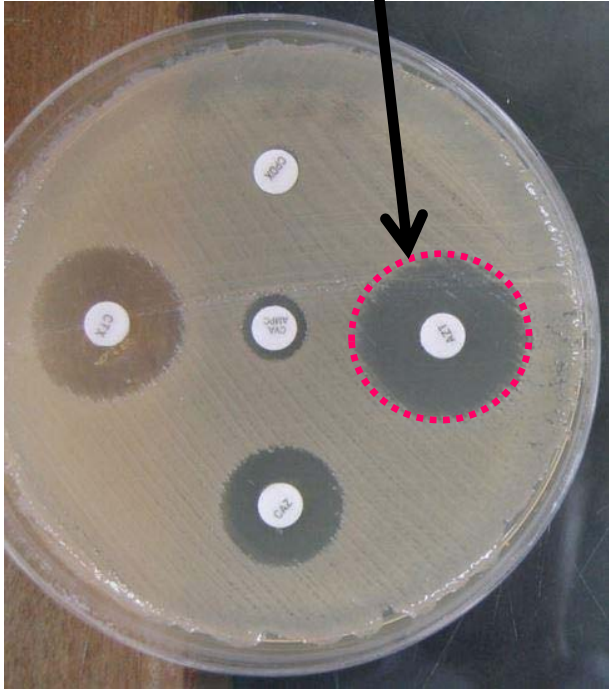
阻止円直径

注：完全に菌の発育が阻止されている阻止円の直径を、シャーレの裏側からノギスでミリ単位で計測。直径により耐性が判断。

- ・ TSB (TrypCase Soy broth) 培地：栄養要求性の厳しくない菌の増菌用培地。
- ・ McFarland標準濁度液：菌液の濃度調整に用いる標準液で、標準液の濁度と比較することで菌液の濃度を推定。



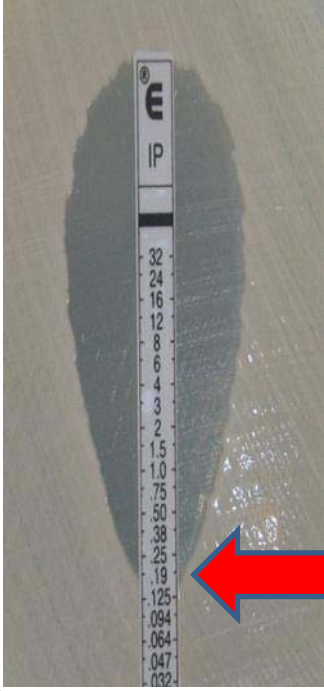
阻止円



ディスペンサー



(参考) 濃度勾配ストリップ



阻止帯の
大きさによりMIC
がわかる
方法

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

微量液体希釈法

注：本資料はあくまで参考資料として一般的な方法を示したものです。試験は、CLSI、EUCAST、日本化学療法学会などの標準プロトコールに準拠してください。

一夜培養した試験菌株と滅菌生理食塩水をMcfarland 1 に調整

ミュラーヒントンブイヨンなどに懸濁液を加えて混和

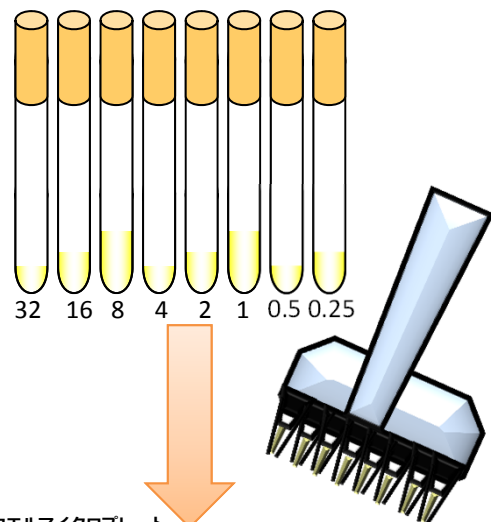
薬剤の二倍階段希釈系列を作成

各薬剤含有液体培地を各ウェルに分注

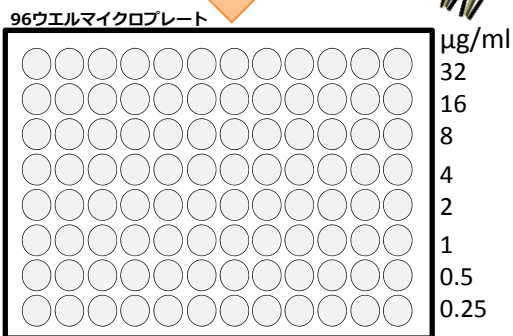
菌液を各ウェルに接種

35℃、16~20h培養

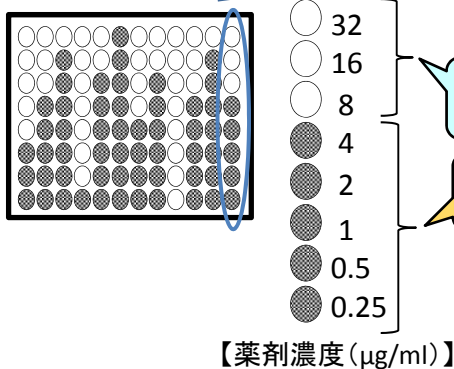
各濃度における菌の発育によりMICを判定



薬剤濃度 (µg/ml)



あらかじめ各濃度の薬剤が吸着しているドライプレート、フローズンプレートも市販されています。



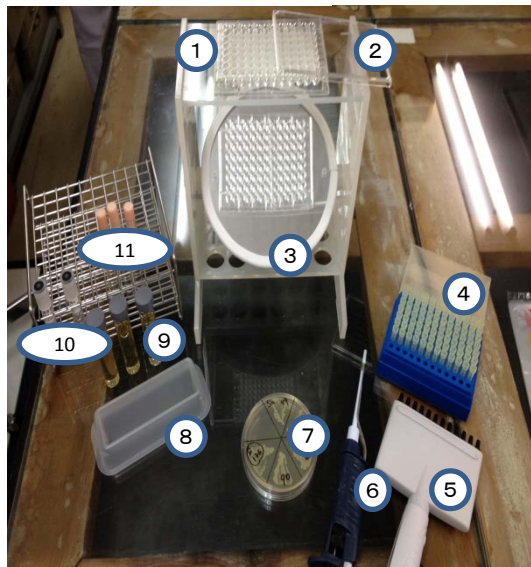
菌が発育していないので混濁していない = 陰性 (-)

菌が発育して白く混濁している = 陽性 (+)

8, 16, 32 µg/ml で陰性なので、最小濃度の 8 µg/ml が MIC になる

必要な機器等

- | | |
|------------|--------|
| ①ドライプレート | ⑦菌株 |
| ②プレート用フタ | ⑧トレイ |
| ③リーディングミラー | ⑨MHブロス |
| ④チップ | ⑩生理食塩水 |
| ⑤12連ピペット | ⑪濁度調整液 |
| ⑥マイクロピペット | |



接種・培養



ドライプレートへの菌液の接種

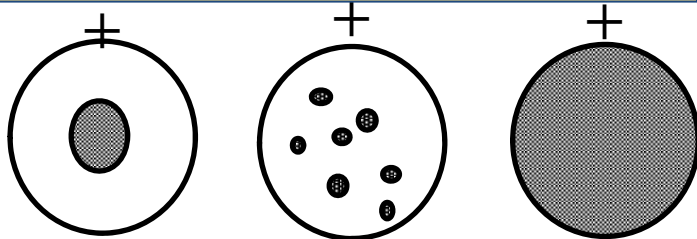


プレートを重ねすぎると上下段で培養温度に差が出てしまうため、4枚以上重ねて培養しないこと。

結果の判定

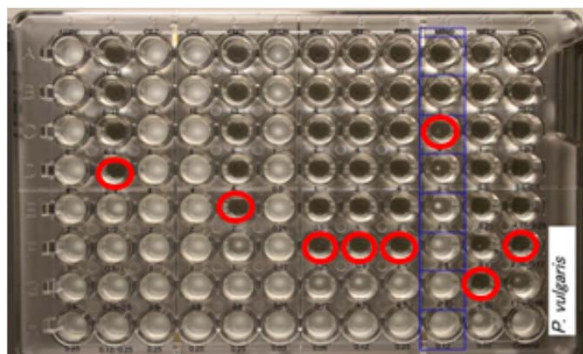
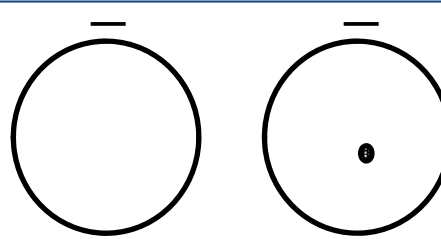
陽性 (+) の判定基準

- 肉眼的に混濁又は直径 1 mm 以上の沈殿が認められた場合
- 沈殿物の直径が 1 mm 未満であっても、沈殿塊が 2 個以上認められた場合



陰性 (-) の判定基準

- 肉眼的に混濁又は沈殿が認められない場合
- 沈殿物があっても直径が 1 mm 未満で 1 個の場合



左の写真では ○ がMIC値

寒天平板希釈法

注：本資料はあくまで参考資料として一般的な方法を示したものです。試験は、CLSI、EUCAST、日本化学療法学会などの標準プロトコールに準拠してください。

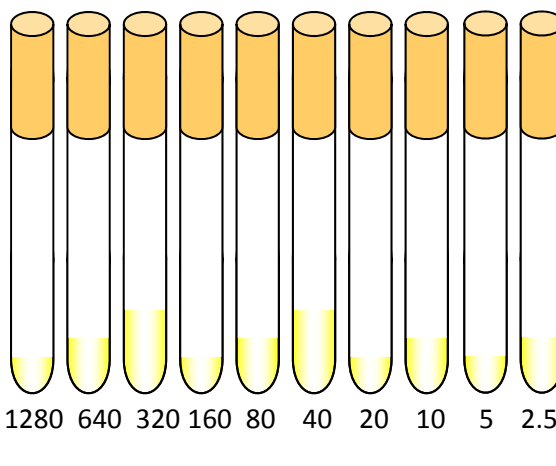
試験菌株と精度管理株を非選択培地(普通寒天培地等)で培養(集落ができるように)。

35℃、18~24h 培養

寒天培地で培養した株をTSB培地(4ml)に接種

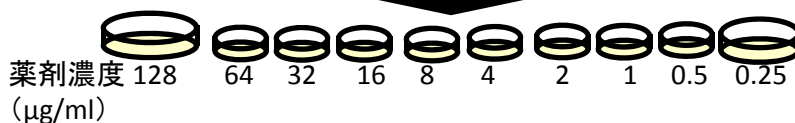
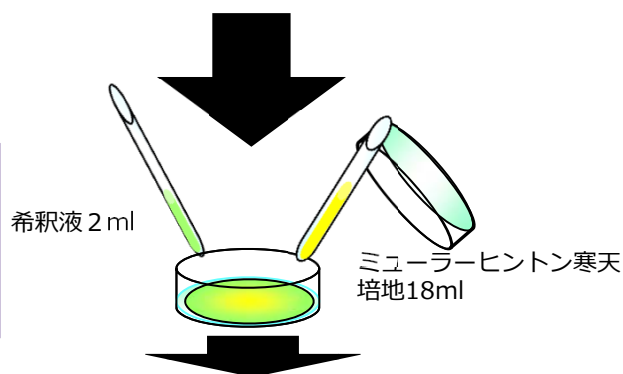
35℃、18~24h 培養

薬剤の調整
薬剤の二倍階段希釈系列を作成



薬剤濃度
(µg/ml)

培地の調整
上記希釈液 2 ml と ミューラーヒントン寒天培地 18 ml を混和して作成



薬剤濃度
(µg/ml)

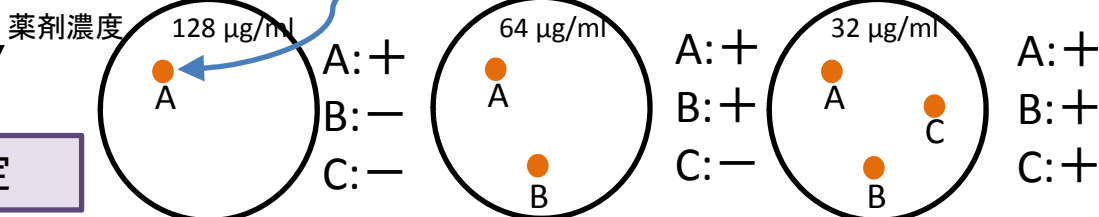
菌液を接種

調整した菌液を専用の器具で培地に接種

35℃、18~24h 培養

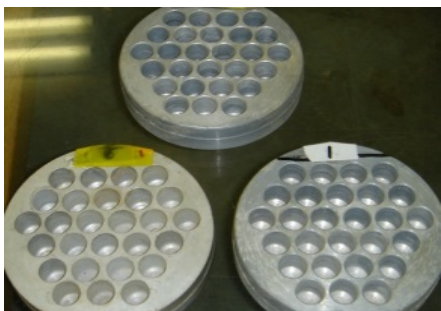
発育した菌

判定



MIC A: >128 µg/ml B: 128 µg/ml C: 64 µg/ml

菌液の希釈・調整

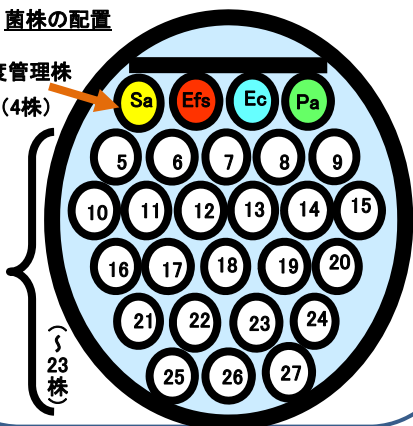


同じ菌株群で多数の薬剤を調べる時は、複数調整する。
5薬剤程度で新しい接種用菌液に交換。

菌株の配置

精度管理株
(4株)

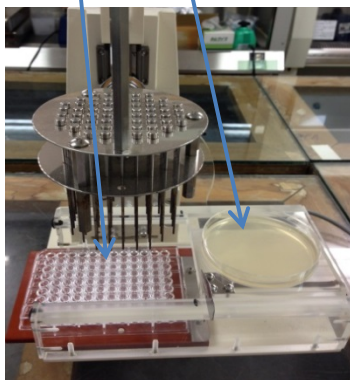
被験株
(23株)



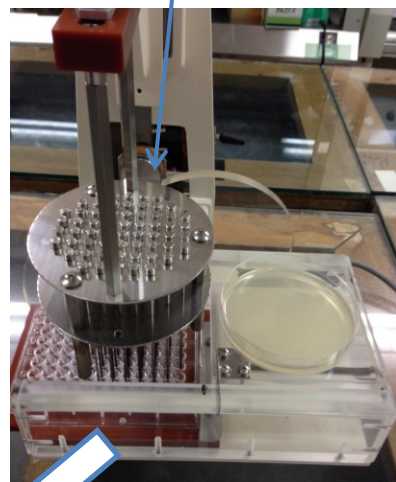
菌液の接種 (接種器を使用した例)

注：ここでは希釈・調整した菌液を96ウェルプレートに入れて培地に接種しています。

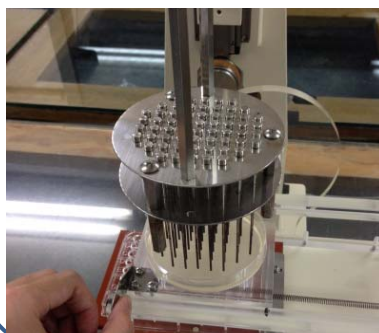
①菌液と培地をセットする。



②マイクロプランターを菌液につける。



③マイクロプランターを培地に付ける。



④培地を別のものに替え、①に戻る。

結果の判定

判定：+ 菌が肉眼で確認でき、菌が隆起して見えるもの

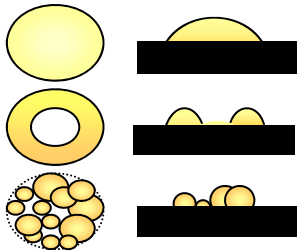
判定：- 菌が肉眼で確認できない、又は、確認できても菌が隆起して見えないもの(膜状)

【上からの図】 【横からの図】



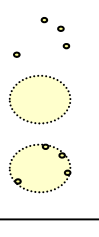
+

【上からの図】 【横からの図】



+w

【上からの図】



-w

【上からの図】

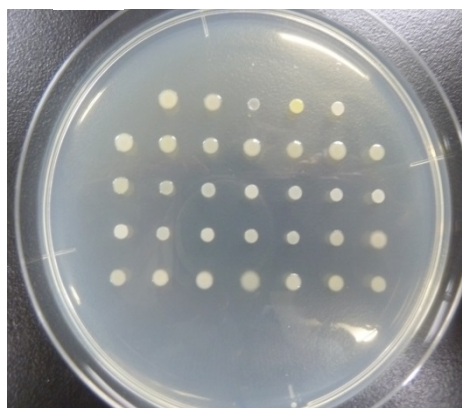


-

← 低

薬剤濃度

高 →



培地の薬剤濃度が高くなるにつれて、発育できる菌が少なくなっていく

参考文献

該当頁	文献名
(全般)	高橋敏雄ほか ；家畜衛生分野における耐性菌の現状と今後の対応. 感染症学雑誌. 80 (185-195). 社団法人 日本感染症学会 (2006)
	田村豊；細菌感染症に対する化学療法 (抗菌化学療法). 動物の感染症 (第二版). (68-75). 株式会社 近代出版 (2006)
	田村豊；動物用抗菌剤の使用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). 社団法人日本獣医師会 (2003)
	日本感染症学会 日本化学療法学会編；抗菌薬使用のガイドライン. 株式会社 協和企画 (2005)
	Alan R. Hauser著 (岩田健太郎監訳)；抗菌薬マスター戦略. 株式会社 メディカル・サイエンス・インターナショナル (2008)
	動物用抗菌剤研究会編；動物用抗菌剤マニュアル. 株式会社インターズー (2004)
	農林水産省動物医薬品検査所；家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査 http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/
	農林水産省経営局；家畜共済にける抗菌性物質の使用指針 http://www.maff.go.jp/j/keiei/hoken/saigai_hosyo/s_yoko/
(P6)	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 http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryuu/taiseikin_hyoukasisin.pdf
	食品安全委員会；食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryuu/taiseikin_rank_20140331.pdf
(P7)	農林水産省消費・安全局；動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針 http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/shishin.pdf
(P8-10)	Anthony F, Acar J, Franklin A, et al.; Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agent in veterinary medicine. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 20, (829-839) (2001)
	Federation of Veterinary of Europe；Antibiotic resistance and prudent use of antibiotics in veterinary medicine http://www.fve.org/news/publications/pdf/antibioen.pdf
	Codex；Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance CAC/RCP61-2005 http://www.codexalimentarius.net/input/download/standards/10213/CXP_061e.pdf
(P9)	農林水産省消費・安全局；家畜伝染病予防法に基づく飼養衛生管理基準 http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/eisei/e_koutei/kaisei_kadenhou/index.html
	農林水産省消費・安全局；生産衛生管理ハンドブック (肉用牛、肉用鶏、採卵鶏) http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/handbook/201108.html
(P12-)	公益社団法人日本化学療法学会；委員会報告・ガイドライン一覧 http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/
	Wayne, PA, CLSI；Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. Approved standard M31-A3, 3rd edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (2008)
	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing；Antimicrobial Susceptibility testing http://www.eucast.org/antimicrobial_susceptibility_testing/
(P13,14)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構；医薬品医療機器情報提供ホームページ KBディスク栄研 http://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/09A2X10001000010_A_02_04/
(P14)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構；医薬品医療機器情報提供ホームページ 薬剤感受性試験用 Etest フォームパック http://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/13A2X00243000039_A_01_01/13A2X00243000039_A_01_01?view=body