

CHAPTER 6.10.

RESPONSIBLE AND PRUDENT USE OF
ANTIMICROBIAL AGENTS
IN VETERINARY MEDICINE

Article 6.10.1.

Purpose and scope

This document provides guidance for the responsible and prudent use of *antimicrobial agents* in veterinary medicine for treatment, control and prevention of diseases in food and non-food producing animals, with the aim of protecting both *animal* and human health as well as minimising and containing antimicrobial resistance risks in the relevant animal the environment, as part of a One Health approach.

It defines the respective responsibilities of the *Competent Authority* and stakeholders such as the veterinary pharmaceutical industry, *veterinarians*, *animal feed* manufacturers, distributors, and ~~food-animal producers-breeders, owners and keepers,~~ who are involved in any or all of the following activities: the authorization regulatory approval, production, control, importation, exportation, sales, advertising, distribution and use of veterinary medicinal products (VMPs) containing antimicrobial agents.

Responsible and prudent use is determined by taking into account the specifications detailed in the relevant regulatory approval marketing authorization and their implementation when *antimicrobial agents* are administered to *animals* and is part of good veterinary and good agricultural-animal husbandry practices. All measures to prevent infectious animal diseases contribute to a decreased need of using antimicrobial agents in animals, thus reducing the risk for development of antimicrobial resistance.

Activities associated with the responsible and prudent use of *antimicrobial agents* should involve all relevant stakeholders.

Coordination of these activities at the national or regional level is recommended and may support the implementation of targeted actions by the stakeholders involved and enable clear and transparent communications.

Article 6.10.2.

Objectives of responsible and prudent use

Responsible and prudent veterinary medical use of antimicrobial agents includes implementing practical measures and recommendations intended to improve *animal* health and *animal welfare* while preventing or reducing the selection, emergence and spread of antimicrobial-resistant bacteria and resistance determinants in animals, humans and the relevant animal environment; in animals and humans. Such measures include:

- 1) ensuring the responsible and prudent rational use of antimicrobial agents in animals with the purpose of optimising both their effectiveness efficacy and safety in animals;
- 2) complying with the ethical obligation and economic need to keep *animals* in good health;
- 3) preventing or reducing the transfer of resistant micro-organisms or resistance determinants within animal populations, between animals, humans, and the relevant animal environment the environment and between animals and humans;
- 4) contributing to the maintenance of the effectiveness efficacy and usefulness of antimicrobial agents used in *animal* and human medicine;

-
- 5) protecting consumer health by ensuring the safety of food of *animal* origin with respect to residues of *antimicrobial agents*.

Article 6.10.3.

Responsibilities of the Competent Authority

1. National Action Plan

The Competent Authority should design and oversee the implementation of the relevant part of their National Action Plan. The Competent Authority in cooperation with animal health, plant health, and public health professionals should adopt a One Health approach to promote the responsible and prudent use of antimicrobial agents as an element of a national strategy to minimise and contain antimicrobial resistance. Furthermore, the Competent Authority should allocate budgetary resources for the design and implementation of the relevant part of their National Action Plan including communication strategies. The Competent Authority should also conduct regular monitoring and evaluation of the National Action Plan. National Action Plans should incorporate best management practices, including disease prevention and control measures, biosecurity policies and development of animal health programmes to reduce the burden of animal disease thereby reducing the need for antimicrobial use. As part of National Action Plans for antimicrobial resistance, the Competent Authority should ensure that surveillance for antimicrobial use and antimicrobial resistance in the animal health sector are in place and should work closely together with human, plant and environmental sectors on the harmonisation, analysis and integration of surveillance across sectors.

National Action Plans should include recommendations to relevant professional organisations as appropriate to develop evidence-based, species or sector-specific antimicrobial use guidelines.

12. Regulatory approval~~Marketing authorisation~~

~~All Member Countries should combat the unauthorised manufacture, compounding, importation, advertisement, trade, distribution, storage and use of unlicensed, adulterated and counterfeit products, including bulk active ingredients, through appropriate regulatory controls and other measures.~~

The *Competent Authority* is responsible for granting relevant regulatory approval~~marketing authorisation~~ which should be done in accordance with the provisions of the *Terrestrial Code*. The Competent Authority ~~it~~ has a significant role in specifying the terms of this ~~authorisation approval~~ and in providing the appropriate information to *veterinarians* and all other relevant stakeholders.

The *Competent Authority* should establish and implement efficient statutory registration procedures that evaluate the quality, safety and efficacy and proposed post-marketing surveillance programmes for ~~of VMP-veterinary medicinal products~~ containing *antimicrobial agents*. According to Article 3.2.2., the *Competent Authority* should be free from any commercial, financial, hierarchical, political or other pressures which might influence ~~affect~~ its judgement or decisions.

Member Countries lacking the necessary resources to implement an efficient registration procedure for ~~VMP-veterinary medicinal products~~ containing antimicrobial agents, and which are importing them, should undertake the following measures:

- a) evaluate the effectiveness ~~efficacy~~ of administrative controls on the import of these ~~VMP-veterinary medicinal products~~;
- b) evaluate the validity of the registration procedures of the exporting ~~and/or~~ manufacturing country as appropriate;
- c) develop the necessary technical co-operation with an experienced ~~relevant authorities~~ *Competent Authority* to check the quality of imported ~~VMP-veterinary medicinal products~~ as well as the validity of the recommended conditions of use.

The *Competent Authority* ~~ies~~ of *importing countries* should request the pharmaceutical industry to provide quality certificates prepared by the *Competent Authority* of the exporting or ~~and~~ manufacturing country as appropriate.

Regulatory approval ~~Marketing authorisation~~ is granted on the basis of the data submitted by a ~~the~~ pharmaceutical company ~~industry or other applicant~~ and only if the criteria of quality, safety, quality and efficacy are met.

~~Member countries~~ The Competent Authority ~~are~~ is encouraged to apply or require the use of the existing guidelines established by the International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH).

An evaluation of the ~~potential~~ risks and benefits to both *animals* and humans resulting from the use of *antimicrobial agents* in ~~with particular focus on use in food producing animals~~, should be carried out. The evaluation ~~may should~~ focus on each individual *antimicrobial agent* and the findings from one agent should not be generalised to the antimicrobial class to which the particular active ingredient belongs. Guidance on ~~use~~ usage should be provided for all target species, route of administration, dosage regimens, (dose, dosing interval and duration of the treatment), and withdrawal period as relevant and different durations of treatment that are proposed.

The *Competent Authority* should ~~expedite~~ implement timely the regulatory approval process for new *antimicrobial agents* in order to address ~~a~~ specific needs for the treatment of *animal diseases* and should take into account recommendations included in the OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance.

23. Quality control of antimicrobial agents and VMP veterinary medicinal products containing antimicrobial agents

The Competent Authority should make sure that the quality of the veterinary medicinal products was determined by the applicant in accordance with national and international guidance to ensure that:

Quality controls should be performed:

- a) the specifications of antimicrobial agents ~~in compliance with the provisions of good manufacturing practices;~~
- b) ~~to ensure that analysis~~ specifications of antimicrobial agents used as active ingredients comply with the provisions of registration documentations (such as monographs) approved by the relevant *Competent Authority*;
- c) ~~to ensure that~~ the quality of *antimicrobial agents* in the marketed dosage forms is maintained until the expiry date, established under the recommended storage conditions;
- d) ~~to ensure the stability and compatibility of antimicrobial agents~~ when mixed with *feed* or ~~drinking~~ water;
- e) ~~to ensure that~~ all *antimicrobial agents* and the ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing them are manufactured to the appropriate quality and in compliance with the provisions of good manufacturing practices ~~purity in order to guarantee their safety and efficacy~~.

34. Assessment of therapeutic efficacy

The Competent Authority should conduct an assessment of the therapeutic efficacy based on data provided in the relevant regulatory approval application submitted by the applicant to enable marketing:

- a) Preclinical trials
 - i) Preclinical trials should:
 - establish the spectrum of activity of *antimicrobial agents* against relevant pathogenic agents and non-pathogenic agents (commensals);
 - assess the capacity of the *antimicrobial agents* to select for resistance *in vitro* and *in vivo*, taking into consideration intrinsically resistant ~~and pre-existing resistant strains~~ and strains with acquired resistance;
 - establish an appropriate dosage regimen (~~dose, dosing interval and duration of the treatment~~) and route of administration necessary to ensure the therapeutic efficacy of the *antimicrobial agents* and limit the selection of antimicrobial resistance. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data and models can assist in this appraisal. Such data together with clinical data could be used by independent experts to establish clinical breakpoints per animal

species, antimicrobial agent and pathogen combination.

- ii) The activity of *antimicrobial agents* towards the targeted microorganism should be established by pharmacodynamics investigations. The following characteristics criteria should be taken into account:
- spectrum of activity and mode of action;
 - minimum inhibitory and bactericidal concentrations against recent isolates;
 - time-kill kinetics when appropriate;
 - time- or concentration-dependent activity or co-dependency;
 - activity at the site of *infection*.
- iii) The dosage regimens allowing maintenance of effective antimicrobial concentrations levels should be established by pharmacokinetics investigation. The following criteria and should be taken into account:
- ~~bio-availability in accordance with the route of administration;~~
 - absorption, distribution, of the antimicrobial agents in the treated animal and concentration at the site of infection, metabolism and elimination;
 - ~~metabolism;~~
 - ~~excretion routes.~~
 - any potential routes of administration proposed by the applicant.

Any proposed use of combinations of *antimicrobial agents* should be scientifically supported.

b) Clinical trials

Clinical trials in the target *animal* species should be performed to confirm the validity of the claimed therapeutic indications and dosage regimens established during the preclinical phase. The following criteria should be taken into account:

- diversity of the clinical cases encountered when performing multi-centre trials;
- compliance of protocols with good clinical practice;
- eligibility of studied clinical cases, based on appropriate criteria of clinical and bacteriological diagnoses;
- parameters for qualitatively and quantitatively assessing the efficacy of the treatment.

45. Assessment of the potential of antimicrobial agents to select for resistance

Other studies may be requested in support of the assessment of the potential of *antimicrobial agents* to select for resistance. The applicant for regulatory approval ~~The party applying for market authorisation~~ should, where possible, supply data derived in target *animal* species under the intended conditions of use.

For this assessment the following may be considered:

- a) the concentration of ~~either active antimicrobial agents or and, where appropriate, active~~ metabolites in the gut of the *animal* (where the majority of ~~potential foodborne pathogenic and commensal bacteria agents~~ reside) at the defined dosage level;

-
- b) the antimicrobial activity of the antimicrobial agents and metabolites in the intestinal environment;
 - ~~b~~c) the pathway for the human exposure to antimicrobial resistant microorganisms and antimicrobial residues in the environment;
 - ~~e~~d) the presence of and potential degree for co-resistance and cross-resistance;
 - ~~d~~e) the intrinsic and pre-existing, baseline level of resistance in the pathogenic agents, commensal and food-borne bacteria of human health relevance concern in both animals and humans.

6. Establishment of clinical breakpoints

In order to interpret the result of a susceptibility test, there is a need for clinical breakpoints for each bacteria-antimicrobial-animal species combination. Those clinical breakpoints should be established by independent experts.

57. Establishment of acceptable daily intake (ADI), maximum residue limit (MRL) and withdrawal periods in food-producing animals

- a) When setting the ADI and MRL for an antimicrobial agent, the safety evaluation should also include the potential microbiological biological effects on the intestinal flora microbiome of humans to derive ADI.
- b) The establishment of an ADI for each antimicrobial agent, and an MRL for each animal-derived food, should be undertaken before a VMP veterinary medicinal product containing it is granted marketing authorization regulatory approval.
- c) For all VMP veterinary medicinal products containing antimicrobial agents for use in food-producing animals, withdrawal periods should be established for each animal species in order to ensure compliance with the MRLs, taking into account:
 - the MRLs established for the antimicrobial agent in the target animal edible tissues;
 - the composition of the product and the pharmaceutical form;
 - the dosage regimen;
 - the route of administration.
- d) The applicant should describe methods for regulatory testing of residues in food based on the established marker residues.

68. Assessment Protection of the impact on the relevant animal environment

An assessment of the impact of the proposed antimicrobial use on risks to the relevant environment should be conducted in accordance with national or international guidelines.

The Competent Authority should consider the results of an antimicrobial resistance environmental risk assessment. For both food and non-food producing animals the following risk factors should be taken into consideration as appropriate: reuse of wastewater for irrigation, use of manure, other waste-based fertilizers for soil fertilization, transfer of antimicrobial resistant genes or bacteria in veterinary practice. When a significant antimicrobial resistance risk is determined the need for monitoring and proportionate risk management measures should be discussed.

79. Establishment of a summary of product characteristics or equivalent for each VMP veterinary medicinal product containing antimicrobial agents

The summary of product characteristics contains The Competent Authority should ensure that the Summary of Product Characteristics (SPC) or equivalent, the package insert and labelling includes the information necessary for the appropriate use of VMP veterinary medicinal products containing antimicrobial agents and constitutes the official reference for their labelling and package insert. This The SPC or equivalent summary should contain the following items as appropriate:

-
- a) name of the veterinary medicinal product;
 - ~~a~~b) active ingredient and class;
 - c) pharmaceutical form;
 - d) quantitative composition;
 - ~~b~~e) pharmacological properties;
 - ef) any potential adverse effects;
 - ~~e~~g) target *animal* species and, as appropriate, age or production category;
 - eh) therapeutic indications;
 - fi) target micro-organisms;
 - ~~e~~j) dosage regimen and route of administration;
 - ~~h~~k) withdrawal periods;
 - il) incompatibilities and interactions;
 - ~~j~~m) storage conditions and shelf-life;
 - ~~k~~n) operator safety;
 - lo) particular precautions before use;
 - p) precautions for the protection of the environment;
 - q) use during pregnancy, lactation or lay;
 - ~~m~~r) particular precautions for the proper disposal of unused ~~un-used~~ or expired products;
 - ~~n~~s) information on conditions of use relevant to the potential for selection of resistance;
 - ot) Contraindications.

§10. Post-marketing antimicrobial resistance surveillance

The Competent Authority should assess ~~the~~ information collected through existing pharmacovigilance and surveillance programmes, including reporting of lack of response/efficacy, and any other relevant scientific data. These information sources should form part of the comprehensive strategy to detect and minimise antimicrobial resistance. In addition to this, the following should be considered:

- a) General epidemiological surveillance

The *surveillance of animal* microorganisms resistant to *antimicrobial agents* is essential. The Competent Authority ~~relevant authorities~~ should implement a programme in accordance with Chapter 1.4.

- b) Specific surveillance

Specific surveillance to assess the impact of the use of a specific ~~antimicrobial agent~~ veterinary medicinal product may be implemented after the granting of the relevant regulatory approval ~~marketing authorisation~~. The *surveillance* programme should evaluate not only resistance in target animal pathogens ~~pathogenic agents~~, but also in foodborne and other relevant zoonotic pathogens ~~pathogenic agents~~, and commensals if relevant and possible. This will also contribute to general epidemiological *surveillance* of antimicrobial resistance.

911. Distribution ~~Supply and administration of the antimicrobial agents or VMP~~ veterinary medicinal products containing antimicrobial agents

~~The relevant authorities~~ The Competent Authority should ensure that all the antimicrobial agents and veterinary medicinal products containing antimicrobial agents used in animals including through feed and water are:

- a) ~~prescribed by a veterinarian or other suitably trained person authorised to prescribe VMP containing antimicrobial agents in accordance with the national legislation and under the supervision of a veterinarian;~~
- b~~a~~) supplied only through licensed or authorised distribution systems;
- b) not illegal, substandard, falsified medicines or unapproved formulations and that these are prevented from entering distribution systems;
- c) prescribed by a veterinarian or other suitably trained person authorised to prescribe veterinary medicinal products containing antimicrobial agents in accordance with the national legislation;
- ed) administered to animals by a veterinarian or under the supervision of a veterinarian, or by other authorised suitably trained persons, animal breeder, owners or keepers as appropriate.

The Competent Authority should encourage the availability of authorised products on the market and in collaboration with the pharmaceutical industry follow-up any potential drug shortages.

~~The relevant authorities~~ The Competent Authority should develop effective procedures for the safe collection and disposal or destruction of unused or expired ~~VMPs~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents*. Their labels should have appropriate instructions for disposal and destruction.

1012. Control of advertising

All advertising of *antimicrobial agents* should be compatible with the principles of responsible and prudent use and should be controlled by codes of advertising standards. The Competent Authority ~~relevant authorities~~ must ensure that the advertising of these products:

- a) complies with the regulatory approval ~~marketing authorisation~~ granted, in particular regarding the content of the summary of product characteristics or equivalent;
- b) is restricted to a *veterinarian* or other suitably trained person authorised to prescribe ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* in accordance with the national legislation ~~and under the supervision of a veterinarian.~~

1113. Training related to the use on the usage of antimicrobial agents and antimicrobial resistance

The Competent Authority should take a key role in promoting training for responsible and prudent use of antimicrobials and on antimicrobial resistance. The target audiences for t~~The training on the usage~~ use of antimicrobial agents should include all the relevant stakeholders and organisations, such as the Competent Authority, pharmaceutical industry, ~~veterinary schools and paraprofessional education establishments~~, research institutes, veterinary professional and paraprofessional organisations and other approved users such as food *animal* owners and manufacturers of medicated *animal feed*. ~~The~~ This training may ~~should focus on preserving the effectiveness of antimicrobial agents~~ and include:

- a) information on disease prevention, management and mitigation strategies;
- ~~b~~a) the ability of antimicrobial agents to select for resistant microorganisms in animals and the relative importance of that resistance to public and animal health and the environment;
- e)b) the need to observe responsible and prudent use principles recommendations for the use of antimicrobial agents in animal husbandry in agreement with the provisions of the marketing authorisations regulatory approval, national and international guidelines and recommendations from the OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance
- ~~d~~c) information on the appropriate storage conditions before and during use and proper disposal of unused or expired VMP veterinary medicinal products;
- e) record keeping;
- d) training in new methodologies for molecular detection of resistance, understanding methods and results of antimicrobial susceptibility testing and molecular analysis;
- e) interpretation of relevant risk assessment outputs of antimicrobial resistance derived from the use of veterinary medicinal products containing antimicrobial agents in animals and how to use these outputs to inform the development of risk communication and risk management strategies;
- f) the collection and reporting of antimicrobial resistance and antimicrobial use data to the Competent Authority to complement existing national and international surveillance programmes;
- g) information on disease prevention, management and mitigation strategies that can contribute to reducing the need to use antimicrobial agents in animals.

14. Monitoring of antimicrobial use

The Competent Authority should collate antimicrobial use in a harmonised manner to improve the understanding of the extent and trends of antimicrobial use and antimicrobial resistance in animal populations at national level and identify areas for further research. The data collected on antimicrobial use at country level should:

- a) give an indication of the trends in the use of antimicrobial agents in animals over time and potential associations with antimicrobial resistance in animals;
- b) help in the interpretation of antimicrobial resistance surveillance data and assist in responding to problems of antimicrobial resistance in a precise and targeted way;
- c) assist in risk management to evaluate the effectiveness of efforts and mitigation strategies;
- d) inform risk communication strategies.

The Competent Authority should provide the antimicrobial use data to the 'Animal Antimicrobial Use Global database of the World Organisation for Animal Health' on a yearly basis.

12.15. Knowledge gaps and Research

The Competent Authority relevant authorities should encourage coordination of public- and industry-funded research, in the following areas but not limited to: for example on methods to identify and mitigate the public health risks associated with specific antimicrobial agent uses, or on the ecology of antimicrobial resistance.

- a) improve the knowledge about the mechanisms of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents to optimize the dosage regimens for veterinary medical use and their effectiveness;

- b) improve the knowledge about the mechanisms of transmission, selection, co-selection, emergence and dissemination of resistance determinants and resistant microorganisms in *animal* populations and along the food chain;
- c) develop practical models for applying the concept of *risk analysis* to assess the *animal* and public health concerns linked to the development of antimicrobial resistance in *animals* and *animal-derived* foods;
- d) further develop protocols to predict, during the authorization process, the impact of the proposed use of the *antimicrobial agents* in *animals* on the rate and extent of antimicrobial resistance development and spread to *animals*, humans, plants and the environment, following a One Health approach;
- e) assess the primary drivers leading to use of *antimicrobial agents* in *animals*, and the effectiveness of different interventions to change behaviour and reduce the need to use *antimicrobial agents* in *animals*;
- f) develop safe and effective alternatives to *antimicrobial agents*, new *antimicrobial agents*, rapid diagnostics, and vaccines for infectious diseases to reduce the need for antimicrobial use in *animals*;
- g) improve knowledge on the role of the environment on the persistence of *antimicrobial agents*, and the emergence, transfer and persistence of antimicrobial resistance determinants and resistant microorganisms resulting from antimicrobial use in *animals*.

Article 6.10.4.

Responsibilities of the veterinary pharmaceutical industry with regards to ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing antimicrobial agents

1. Regulatory approval ~~Marketing authorisation~~

The veterinary pharmaceutical industry has responsibilities to:

- a) ~~Supply~~ provide all the information requested by the national *Competent Authority* as specified in Article 6.10.3;
- b) guarantee the quality of this information in compliance with the provisions of good manufacturing, laboratory and clinical practices;
- c) implement and regularly report on a pharmacovigilance programme and on request, *specific surveillance* for bacterial susceptibility and resistance data;
- d) isolate and identify bacteria, and collect relevant data and submit them to the *Competent Authority*. The data will enable independent experts to establish clinical breakpoints for use in the laboratory to guide antimicrobial therapy.

2. Marketing and export

For the marketing and export of ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents*:

- a) only licensed and officially approved ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* should be sold and supplied, and then only through ~~licensed/~~ authorised distribution systems;
- b) the pharmaceutical industry should provide quality certificates prepared by the *Competent Authority* of the exporting ~~or~~ and manufacturing countries to the *importing country*;
- c) the pharmaceutical industry should endeavour to guarantee the availability of authorised products and cooperate with the *Competent Authority* to forecast and avoid any drug shortage;

ed) the Competent Authority national regulatory authority should be provided with the information necessary to evaluate the amount of *antimicrobial agents* marketed.

3. Advertising

The veterinary pharmaceutical industry should respect principles of responsible and prudent use and should comply with established codes of advertising practices standards, including to:

- a) distribute information in compliance with the provisions of the granted ~~authorization~~ approval;
- b) not advertise ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* directly to the food ~~animal producer breeder, owner and keeper~~.

4. Training

The veterinary pharmaceutical industry should participate in training programmes as defined in point ~~134~~ of Article 6.10.3.

5. Research

The veterinary pharmaceutical industry should contribute to research as defined in point ~~125~~ of Article 6.10.3.

Article 6.10.5.

Responsibilities of wholesale and retail distributors

- 1) Distributors ~~of VMP containing antimicrobial agents~~ should only distribute *veterinary medicinal products* containing *antimicrobial agents* ~~do so~~ on the prescription of a *veterinarian* or other suitably trained person authorised to prescribe ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* in accordance with the national legislation ~~and under the supervision of a veterinarian~~. All products should be appropriately labelled.
- 2) The recommendations on the responsible and prudent use of ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* should be reinforced by retail distributors who should keep for an appropriate period detailed records of:
 - a) date of supply;
 - b) name of prescriber;
 - c) name of user;
 - d) name of product;
 - e) batch number;
 - f) expiration date;
 - g) quantity supplied;
 - h) copy of prescription;
 - i) other information as required by national legislation.
- 3) Distributors should also be involved in training programmes on the responsible and prudent use of ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents*, as defined in point ~~134~~ of Article 6.10.3.

Article 6.10.6.

Responsibilities of veterinarians

The *veterinarian's* responsibility is to promote public health, antimicrobial stewardship, *animal* health and *animal welfare*, including detection, diagnosis-identification, prevention and treatment of *animal* diseases. The promotion of sound *animal* husbandry methods, hygiene procedures, *biosecurity* and *vaccination* strategies can help to minimise the need for antimicrobial use in ~~food-producing animals~~.

The veterinarians should only prescribe antimicrobial agents for animals under their care. The veterinarian should consider non-antimicrobial options or alternatives to antimicrobials before prescribing antimicrobial agents.

Some of the responsibilities described in this article may be applicable to veterinary paraprofessionals or other suitably trained persons according to the national legislation.

1. Use of antimicrobial agents~~Pre-requisites for using antimicrobial agents~~

The responsibilities of *veterinarians* are to obtain a detailed history and carry out a proper clinical examination of the *animal(s)* ~~and then, taking appropriate samples for further testing as necessary. If the provisional or definitive diagnosis is a microbial infection, then the veterinarian should:~~

- a) ~~administer, or prescribe, dispense or administer~~ antimicrobial agents only when necessary and ~~taking into consideration the OIE list of antimicrobial agents of veterinary importance to treat, control or prevent infectious diseases in animals;~~
- b) avoid using antimicrobial agents routinely to compensate for inadequate *animal* husbandry practices;
- c) take into consideration the OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance and follow science-based species or sector-specific antimicrobial use guidelines for responsible and prudent use when available and follow the principles of antimicrobial stewardship;
- ~~b~~d) make an appropriate choice of *antimicrobial agent* based on clinical experience and available diagnostic laboratory information (pathogenic agent isolation, identification and ~~antibiogram~~ antimicrobial susceptibility testing) ~~where possible;~~
- ~~e~~e) provide a detailed treatment protocol, including precautions and withdrawal period times (if applicable), especially when prescribing extra-label or off-label use;
- f) appropriate supportive therapy, which may, for example, include fluid therapy, segregation from other animals, administration of anti-inflammatory or analgesic agents.

2. Choosing antimicrobial agents

a-~~The effectiveness~~ expected efficacy of the treatment is based on:

- ~~i~~a) the clinical experience of the *veterinarians*, their diagnostic insight and therapeutic judgement;
- ~~ii~~b) diagnostic laboratory information (pathogenic agent isolation, identification and ~~antibiogram~~ antimicrobial susceptibility testing);
- ~~iii~~c) pharmacodynamics properties of the selected antimicrobial agent, including the activity towards the pathogenic agents involved;
- ~~iv~~d) the appropriate dosage regimen and route of administration;
- ~~v~~e) pharmacokinetics and tissue distribution to ensure that the selected therapeutic agent is effective at the site of *infection*;

vif) the epidemiological history relevant to of the animal or animals being treated rearing unit, particularly in relation to the antimicrobial resistance profiles of the pathogens pathogenic agents involved.

Should a first-line antimicrobial treatment fail or should the disease recur, an investigation a second line treatment should be undertaken based on the results of diagnostic tests. In the absence of such results, an appropriate antimicrobial agent belonging to a different class or sub-class should be used to reassess the circumstances including reviewing the diagnosis and then formulate and implement a new treatment plan, which may or may not include another antimicrobial agent.

~~In emergencies~~In particular situations, a *veterinarian* may treat *animals* empirically, before without recourse to an accurate diagnosis and antimicrobial susceptibility testing results are available, to prevent the development of clinical disease and for reasons of *animal welfare*.

b- ~~Use of combinations of antimicrobial agents should be scientifically supported.~~ Combinations of *antimicrobial agents* may be used for their synergistic effect to increase therapeutic effectiveness efficacy or to broaden the spectrum of activity, but only when scientifically supported.

3. Appropriate use of the selected VMP-veterinary medicinal product containing antimicrobial agents chosen

~~The A~~ prescription of a for VMP-veterinary medicinal product containing *antimicrobial agents* should indicate precisely the dosage regimen, the withdrawal period where applicable, and when considering group treatments, the total amount of VMP-veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* to be provided, which will depend depending on the dosage, duration of treatment, and the number of *animals* to be treated.

When prescribing, dispensing or administering a veterinary medicinal product containing antimicrobial agents intended for veterinary medical use to an individual or a group of animals to treat, control or prevent infectious disease as defined in Chapter 6.9, the veterinarian should give specific consideration to their categorisation in the OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance as well as to the WHO List of Critically Important Antimicrobials. Preference should be given to the least important antimicrobial agent as categorised by WHO that is appropriate for use.

The veterinarian should ensure that instructions for the administration of the product are clearly explained and understood by the food animal breeder, owner or keeper.

The extra-label or off-label use of a VMP-veterinary medicinal product containing *antimicrobial agents* may be permitted in certain appropriate circumstances and should be in agreement with the national legislation in force including the withdrawal periods ~~to be used~~, as applicable. It is the *veterinarian's* responsibility to define the conditions of responsible and prudent use in such a case including the dosage regimen, the route of administration and the withdrawal period.

The use of compounded VMP-veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* and extra-label or off-label use of registered VMP-veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* should be limited to circumstances where an appropriate registered product is not available and should take into account recommendations provided in the OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance.

4. Recording of data

Records of a VMP-veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* should be kept in conformity with the national legislation. ~~Information~~ Records should include the following, as appropriate:

a) name of the veterinary medicinal products;

b) quantities of VMP used per animal species in animals or supplied to each establishment or animal breeder, owner or keeper;

b) a list of all VMP supplied to each food-producing animal holding;

c) route of administration;

- d) animal species;
- e) number of animals treated;
- f) clinical condition treated;
- eg) treatment schedules including *animal* identification and withdrawal period;
- dh) antimicrobial susceptibility data;
- ei) comments concerning the response of *animals* to treatment;
- fi) the investigation of adverse reactions ~~associated with~~ antimicrobial treatment, including lack of response due to possible antimicrobial resistance. Suspected adverse reactions should be reported to the appropriate Competent Authority ~~regulatory authorities~~.

Veterinarians should also periodically review farm records on the use of ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* to ensure compliance with their directions or prescriptions and use these records to evaluate the effectiveness ~~efficacy~~ of treatments.

5. Labelling

All ~~VMP~~ veterinary medicinal products supplied by a *veterinarian* should be labelled in accordance with the national legislation.

6. Training and continued professional development

Veterinary professional and paraprofessional organisations should participate in the training programmes as defined in point 13~~1~~ of Article 6.10.3. It is recommended that veterinary professional and paraprofessional organisations develop for their members species-specific clinical practice recommendations on the responsible and prudent use of ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents*.

Article 6.10.8~~7~~.

Responsibilities of animal feed manufacturers

1. **The manufacturing and supply of medicated feed containing antimicrobial agents to farmers keeping food-producing animals** by *animal feed* manufacturers should be allowed only on the prescription of a *veterinarian*. Alternatively, such medicated *feed* may be prescribed by other suitably trained persons authorised to prescribe ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* in accordance with the national legislation ~~and under the supervision of a veterinarian~~. *Animal feed* manufacturers preparing medicated *feed* should do so following rules put in place by the *Competent Authority* in accordance with the national legislation. All medicated *feed* and medicated premixes should be appropriately labelled.
2. Keep detailed records for medicated feed and premixes for a suitable period of time according to national legislation.
- ~~2. The regulations and recommendations on the responsible and prudent use of VMP containing antimicrobial agents should be reinforced by animal feed manufacturers who should keep detailed records.~~
3. Use only approved sources of pharmaceutical products ~~medications~~: *Animal feed* manufacturers preparing medicated *feed* should ensure that only approved sources of medications are added to *feed* at a level, and for a species and purpose as permitted by the medicated drug ~~drug~~-premix label or a veterinary prescription.
4. Ensure appropriate labelling with product identification, direction for use and withdrawal time: *animal feed* manufacturers preparing medicated *feed* should ensure that medicated *animal feed* are labelled with the appropriate information (e.g., level of medication, approved claim, target intended ~~target intended~~ species, directions for use, warning, cautions) ~~so as to ensure effective and safe use~~.

by the producer.

5. Implement appropriate production practices to prevent contamination of other *feed: animal feed* manufacturers preparing medicated *feed* should implement good manufacturing appropriate production practices to avoid unnecessary carry over and unsafe cross contamination of unmedicated *feed*.
6. Feed manufacturers should participate in training programmes as defined in point 13 of Article 6.10.3.

Article 6.10.78.

Responsibilities of food animal ~~producers~~ breeders, owners and keepers

1. Food ~~animal producers~~ breeders, owners and keepers, with the assistance and guidance of a *veterinarian*, are responsible for implementing *animal health* and *animal welfare* programmes, including biosecurity and good husbandry practices on their farms in order to reduce the need for the use of antimicrobial agents in animals, and to promote animal health and food safety.
2. Food ~~animal producers~~ breeders, owners and keepers should:
 - a) draw up a health plan with the attending *veterinarian* that outlines preventive measures (e.g., feedlot health plans, mastitis control plans, endo- and ectoparasite control, *vaccination* programmes and other biosecurity measures);
 - b) address on-farm biosecurity measures and take hygiene precautions as appropriate;
 - c) isolate sick *animals*, when appropriate, to avoid the transfer of pathogenic agents;
 - d) dispose of dead or dying *animals* promptly under conditions approved by the relevant authorities;
 - e) ~~address on-farm biosecurity measures and take basic hygiene precautions as appropriate;~~
 - be) use veterinary medicinal products VMP containing *antimicrobial agents* only on the prescription and under the supervision of a veterinarian, veterinary paraprofessional or other suitably trained person authorised to prescribe VMP containing antimicrobial agents in accordance with the national legislation ~~and under the supervision of a veterinarian;~~
 - ef) use veterinary medicinal products VMP containing *antimicrobial agents* in accordance with product label instructions, including storage conditions, and or the instructions of the attending prescribing veterinarian;
 - fg) comply with ~~and record~~ the recommended withdrawal periods to ensure that residue levels in *animal*-derived food do not present a *risk* for the consumer;
 - gh) use ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* within the expiry date and dispose of unused and expired surplus ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* under conditions safe for the environment according to the SPC or equivalent, or relevant national legislation;
 - i) ensure that only medicated premixes containing antimicrobial agents from authorised sources are added to feed at a dose and duration appropriate for the target animal species and purpose of use as permitted by the medicated premix label or a veterinary prescription when preparing medicated feed on-farm;
 - hi) maintain all the laboratory records of bacteriological and susceptibility tests; these data should be made available to the *veterinarian* responsible for treating the *animals*;
 - ik) keep adequate records of all ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents* used, including the following:
 - i) name of the product and active substance, batch number and expiry date;

-
- ii) name of prescriber and the supplier;
 - iii) date of administration;
 - iv) identification of the *animal* or group of *animals*, and the number of *animals* to which the *antimicrobial agent* was administered;
 - v) clinical conditions treated;
 - vi) ~~dosage~~dose regimen;
 - vii) withdrawal periods including the end-date of the withdrawal periods;
 - viii) results of laboratory tests;
 - ix) effectiveness of therapy;
 - x) suspected adverse events;
- jl) inform the responsible *veterinarian* of recurrent disease problems.

3. Training

Food ~~*animal producers*~~ breeders, owners and keepers should participate in the training programmes as defined in in point 131 of Article 6.10.3.

It is recommended that food ~~*animal producer*~~ organisations work in cooperation with the veterinary professional organisations to implement existing guidelines for the responsible and prudent use of ~~VMP~~ veterinary medicinal products containing *antimicrobial agents*.

Article 6.10.9.

Responsibilities of breeders, owners and keepers of non-food producing animals

Animal breeders, owners and keepers, with the assistance and guidance of a veterinarian, are responsible for the health and welfare of their animals and should:

- 1) implement the wellness plans and preventative health plans recommended by their *veterinarian*;
- 2) strictly follow their *veterinarian's* recommendations and ensure that if any, the administration of *veterinary medicinal products* containing *antimicrobial agents* follows the *veterinary prescription*;
- 3) avoid administering over the counter, leftover and expired human and *animal antimicrobials agents* to their *animals*;
- 4) inform their *veterinarian* or *veterinary paraprofessional* of the administration of any additional medicinal products than those prescribed by the *veterinarian* during the consultation;
- 5) inform their *veterinarian* of any observed lack of response or other adverse effect.

※本資料は参考仮訳ですので、最終的な確認は原文をご参照ください。

参考5(仮訳)

第 6.10 章

獣医療における抗菌剤の責任ある慎重使用

第6.10.1条

目的・範囲

この文書は、動物と人間の両方の健康を保護するとともに、ワンヘルス・アプローチの一環として、関連する動物の環境における薬剤耐性リスクを最小限に抑え、抑制することを目的として、食品生産動物および非食品生産動物における疾病の治療、管理および予防のための獣医療における抗菌剤の責任ある慎重使用に関するガイダンスを提供する。

これは、所管当局と、次の活動のいずれか又はすべてに関与する動物用医薬品産業、獣医師、動物飼料製造業者、流通業者、および食用動物生産者の育種者、所有者および飼育者などの関係者のそれぞれの責任を定義する：認可規制当局の承認、製造、管理、輸入、輸出、販売、広告、流通および抗菌剤を含む動物用医薬品（VMPs）の使用。

責任ある慎重使用は、動物に抗菌剤が投与され、良好な獣医療および良好な農業動物飼養の実践の一部である場合に、関連規制に関する認可販売承認に詳述された仕様とその実施を考慮して決定される。感染性動物疾病を予防するためのあらゆる手段は、動物に抗菌剤を使用する必要性の減少に寄与し、薬剤耐性の発生リスクを低減する。

抗菌剤の責任ある慎重使用に関連する活動には、すべての関連する関係者が関与すべきである。

国又は地域レベルでのこれらの活動の調整が推奨され、関係者による対象を絞った行動の実施を支援し、明確で透明性のあるコミュニケーションを可能にする可能性がある。

第6.10.2条

責任ある慎重使用の目的

抗菌剤の責任ある慎重な獣医療的使用には、動物、人及び関連する動物環境における薬剤耐性菌及び耐性決定因子の選択、出現及び拡散を防止又は減少させつつ、動物の健康及び動物福祉を改善することを目的とした実際的な措置及び勧告を実施することが含まれる；動物と人で。そのような措置には以下が含まれる。

- 1) 動物における抗菌剤の有効性及び安全性の双方を最適化することを目的として、動物における抗菌剤の責任ある慎重合理的使用を確実にすること；

- 2) 動物を健康に飼養する倫理的義務と経済的必要性に従うこと；
- 3) 動物群内、動物、人及び関連する動物環境との間、環境、動物及び人との間での耐性微生物又は耐性決定因子の伝播を防止又は減少させること；
- 4) 動物及び人の医療に使用される抗菌剤の有効性・有用性の維持に貢献すること；
- 5) 抗菌剤の残留物に関して動物由来食品の安全性を確保することにより、消費者の健康を保護すること

第6.10.3条

所管当局の責務

1. 国家行動計画

所管当局は、国家行動計画の関連部分の実施を設計し、監督すべきである。所管当局は、動物の健康、植物の健康及び公衆衛生の専門家と協力して、薬剤耐性を最小化し、封じ込めるための国家戦略の要素として、抗菌剤の責任ある慎重使用を促進するために、ワンヘルス・アプローチを採択すべきである。さらに、所管当局は、コミュニケーション戦略を含む国家行動計画の関連部分の設計及び実施のための予算資源を配分すべきである。また、所管当局は、国家行動計画の定期的な監視及び評価を行うべきである。国家行動計画には、動物の疾病の負担を軽減し、それによって抗菌剤の使用の必要性を減らすために、疾病の予防と管理措置、バイオセキュリティ政策、動物の健康プログラムの開発を含む最善の管理慣行を組み込むべきである。薬剤耐性に関する国家行動計画の一部として、所管当局は、動物衛生分野における抗菌剤使用および薬剤耐性に関するサーベイランスを確実に実施すべきであり、分野を超えたサーベイランスの調和、分析および統合に関して、人、植物および環境分野と密接に協力すべきである。

国家行動計画には、エビデンスに基づいた、動物種又はセクター別の抗菌剤使用ガイドラインを作成するために、必要に応じて、関連する専門家組織への勧告を含めるべきである。

12. 規制当局の承認製造販売承認

すべての加盟国は、適切な規制管理及びその他の措置を通じて、原薬を含む無許可、偽造及び偽造製品の無許可の製造、調合、輸入、広告、貿易、流通、保管及び使用と戦うべきである。

所管当局は、関連する規制当局の承認の販売許可を付与する責任を負うが、これは、陸生コードの規定に従って行われるべきである。所管当局はこの承認の条件を指定し、獣医師およびその他すべての関連する関係者に適切な情報を提供する上で重要な役割を有する。

所管当局は、抗菌剤を含有するVMP 動物用医薬品の品質、安全性及び有効性を評価する効率的な法定登録手続を確立し、提案された市販後調査プログラムを実施すべきである。第3.2.2条によれば、所管当局は、その判断又は決定に影響を及ぼすおそれのある商業的、財政的、組織階層的、政治的又はその他の圧力から自由であるべきである。

抗菌剤を含むVMP 動物用医薬品の効率的な登録手続を実施するために必要なリソースを欠いており、それらを輸入している加盟国は、以下の措置をとるべきである。

- a) これらのVMP 動物用医薬品の輸入に対する行政管理の有効性を評価する；
- b) 輸出国及び又は製造国の登録手続の妥当性を適切に評価する；
- c) 輸入されたVMP 動物用医薬品の品質及び推奨される使用条件の妥当性を確認するために、経験豊富な所管当局との必要な技術協力を発展させる。

輸入国の所管当局は、医薬品産業に対し、輸出国又は及び製造国の所管当局が作成した品質証明書を適宜提供するよう要請すべきである。

規制当局の承認製造販売承認は、製薬会社業界又は他の申請者から提出されたデータに基づき、品質、安全性、品質および有効性の基準を満たす場合にのみ付与される。

加盟国所管当局は、動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力（VICH）によって定められた既存のガイドラインを適用又は使用を要求することが推奨される。

特に食品を生産する動物での使用に焦点を当てて、抗菌剤の使用から生じる動物と人の両方に対する潜在的なリスクと利益の評価を行うべきである。評価は個々の抗菌剤に焦点を当てるべきであり、一つの薬剤の所見を特定の有効成分が属する抗菌剤の系統に一般化すべきではない。全ての対象種、投与経路、用法・用量、（投与量、投与間隔及び治療期間）及び休薬期間及び提案されている治療期間と異なるものについて、適宜使用上のガイダンスを示すこと。

所管当局は、動物の疾病の治療に関する特定のニーズに対処するために、新しい抗菌剤の規制当局の承認プロセスを適時に実施することを促進すべきであり、また、OIEの獣医療上重要な抗菌剤リストに含まれる勧告を考慮すべきである。

23. 抗菌剤及び抗菌剤を含有する VMP-動物用医薬品の品質管理

所管当局は、次のことを確保するため、動物用医薬品の品質が国内及び国際的な指針に従って申請者により決定されたことを確認すべきである。

品質管理を実施する必要がある。

- a) 適正製造規範の規定に適合する抗菌剤の規格;
- b) 有効成分として使用され、る抗菌剤の分析規格が所管当局の承認を受けた登録書類（モノグラフ等）の規定に準拠することを保証する;
- eb) 市販されている剤形の抗菌剤の品質が、推奨される保存条件下で定められた使用期限まで維持されることを保証する
- dc) 飼料又は飲料水と混合した場合の抗菌剤の安定性と適合性を保証する;
- ed) 安全性と有効性を保証するために、すべての抗菌剤とそれを含有する VMP-動物用医薬品が、適切な品質で、かつ、適正製造規範の規定に準拠して純度で製造されていることを保証する。

34. 治療効果判定

所管当局は、申請者が提出した販売許可申請書に記載されたデータに基づき、治療効果の評価を実施する必要がある。

a) 前臨床試験

- i) 前臨床試験は以下を行うべきである。
- 関連する病原体および非病原体（常在菌）に対する抗菌剤の活性スペクトルを確立する;
 - 自然耐性で既存の耐性株や獲得耐性株を考慮して、薬剤耐性病原体が *in vitro* および *in vivo* で耐性を選択する能力を評価する;
 - 抗菌剤の治療効果を確保し、薬剤耐性の選択を制限するために必要な、適切な投与方法（投与量、投与間隔及び治療期間）と投与経路を確立する。薬物動態学的、薬力学的データ及びモデルは、この評価に役立つ。このようなデータと臨床データを組み合わせることで、独立した専門家が動物種、抗菌剤、病原体の組み合わせごとの臨床的ブレイクポイントを確立することができる。
- ii) 標的微生物に対する抗菌剤の活性は薬力学的研究によって確立されるべきである。以下の特性基準を考慮する必要がある。
- 活動スペクトルと作用機序;
 - 最近の分離株に対する最小発育阻止濃度と殺菌濃度;
 - 適切な場合、タイムキル動力学;
 - 時間又は濃度依存性の活性又は共依存性;

- 感染部位での活性
- iii) 抗菌剤の有効濃度を維持するための投与計画は、薬物動態学的研究によって確立されるべきであり、次の基準を以下を考慮する必要がある。
 - 投与経路に応じた生物学的利用能；
 - 治療動物における抗菌剤の吸収、分布、感染部位での濃度、代謝及び排泄；
 - 代謝；
 - 排泄経路
 - 申請者が提案する、可能性のある投与経路

いかなる抗菌剤の併用も、科学的な裏付けが必要である。

b) 臨床試験

前臨床段階で設定された効能・効果及び用法・用量の妥当性を確認するため、対象動物種を用いた臨床試験を実施する必要がある。次の基準を考慮する必要がある。

- 多施設共同試験を実施する際に遭遇する臨床症例の多様性；
- 医薬品の臨床試験の実施基準のプロトコルの遵守；
- 臨床的・細菌学的診断の適切な基準に基づいた臨床症例の適格性；
- 治療の有効性を定性的および定量的に評価するためのパラメータ

45. 抗菌剤の耐性選択可能性の評価

抗菌剤が耐性を選択する可能性の評価の裏付けとして他の研究が要求されるかもしれない。規制当局の承認に対する申請者 市販承認申請者は、可能であれば、意図された使用条件の下で対象動物種に由来するデータを提供すべきである。

この評価では、以下を考慮することができる。

- a) 定められた投与量における、動物の腸内（潜在的食中毒の病原性及び常在菌の大部分が存在する場所）における活性抗菌剤または及び必要に応じて活性代謝物のいずれかの濃度；
- b) 腸内環境における抗菌剤と代謝物の抗菌活性；
- b) 環境中の薬剤耐性微生物と抗菌剤残留物に対する人の曝露経路；

e) 共耐性及び交差耐性の存在と可能性潜在的な程度；

d) 動物と人の両方において、人の健康との関連性がある懸念される病原体菌、常在菌、食物媒介性菌に内在する既存の耐性に関するベースラインレベル。

6. 臨床的ブレイクポイントの確立

感受性試験の結果を解釈するためには、細菌-抗菌薬-動物種の組み合わせごとに臨床的ブレイクポイントが必要である。これらの臨床的ブレイクポイントは、独立した専門家によって設定されるべきである。

57. 食用動物における一日摂取許容量 (ADI)、最大残留基準値 (MRL) 及び休薬期間の設定

a) 抗菌剤の ADI と MRL を設定する場合、安全性評価には、ADI を導出するために人の腸内細菌フローラマイクロバイオーームに及ぼす潜在的な微生物学的生物学的影響も含める必要がある。

b) 各抗菌剤についての ADI の設定、及び各動物由来食品についての MRL の設定は、それを含む VMP-動物用医薬品が販売承認規制当局の承認を付与される前に実施されるべきである。

c) 食用動物に使用される抗菌剤を含む VMP-動物用医薬品については、MRL を確実に遵守するために、動物種ごとに以下を考慮した休薬期間を設定すべきである。

- 対象動物の食用組織における抗菌剤の MRL の設定；
- 製品の組成と製剤形態；
- 投与方法；
- 投与経路

d) 申請者は、設定された残留マーカーに基づく食品中の残留物の規制試験方法を説明すること。

68. 関連する動物環境への影響の評価保護

提案された抗菌剤の使用が関連する環境へのリスクに及ぼす影響に関する評価は、国内又は国際的なガイドラインに従って実施されるべきである。

所管当局は、薬剤耐性環境リスク評価の結果を考慮すべきである。食用動物と非食用動物の両方について、必要に応じて以下のリスク要因を考慮すべきである：灌漑用排水の再利用、糞尿の使用、土壌肥料のための他の廃棄物ベースの肥料の使用、獣医療における薬剤耐性遺伝子又は細菌の移行。重大な薬剤耐性リスクがあると判断された場合、モニタリングの必要性とそれに見合ったリスク管理措置について検

討すべきである。

79. 抗菌剤を含有するVMP動物用医薬品ごとの製品特性の要約又は同等物の設定

製品の特性の概要には、所管当局は、製品特性の概要（SPC）又はそれと同等のもの、添付文書および表示には、抗菌剤を含むVMP動物用医薬品を適切に使用するために必要な情報が含まれており、それらの表示および添付文書の公式な参考資料となることを保証すべきである。SPC又は同等物の概要には、必要に応じて次の項目を含める必要がある。

- a) 動物用医薬品の名称；
- a**b**) 有効成分と種類；
- c) 製剤形態；
- d) 定量組成；
- b)e) 薬理学的特性；
- e)f) 副作用の可能性；
- d)g) 対象となる動物種と、必要に応じて年齢又は生産区分；
- e)h) 治療上の適応症；
- f)i) 標的微生物；
- g)j) 投与方法と投与経路；
- h)k) 休薬期間；
- i)l) 非適合性と相互作用；
- j)m) 保管条件と保管期間；
- k)n) 作業者の安全；
- l)o) 使用前の特別な注意事項；
- p) 環境保護のための注意事項；
- q) 妊娠中・授乳中・産後の使用；
- r) 未使用品又は使用期限が切れた製品を適切に廃棄するための特別な注意事項；
- s) 耐性選択の可能性に関連する使用条件に関する情報；

et) 禁忌。

810. 市販後の薬剤耐性調査

所管当局は、既存の医薬品安全性監視及びサーベイランスプログラムを通じて収集された情報（反応効果の欠如の報告を含む）及びその他の関連する科学的データを評価すべきである。これらの情報源は、薬剤耐性を検出し、最小化するための包括的な戦略の一部を形成すべきである。これに加えて、以下を考慮する必要がある。

a) 一般的な疫学サーベイランス

抗菌剤に耐性を持つ動物微生物のサーベイランスは不可欠である。所管当局関係当局は、第1.4章に従ってプログラムを実施すべきである。

b) 特異的なサーベイランス

特定の抗菌剤動物用医薬品の使用の影響を評価するための特異的なサーベイランスは、関連する規制当局の承認販売承認の付与後に実施することができる。サーベイランスプログラムでは、対象となる動物病原体の病原体に対する耐性だけでなく、食品媒介病原体やその他の関連する人獣共通感染症の病原体に対する耐性も評価する必要がある。また、関連性があり可能であれば常在菌に対する耐性も評価する必要がある。これは、薬剤耐性の一般的な疫学的サーベイランスにも貢献するだろう。

911. 抗菌剤又は抗菌剤を含有する VMP 動物用医薬品の供給流通及び投与

関係当局所管当局は、飼料及び水を介して使用されるものを含め、動物に使用される抗菌剤及び抗菌剤を含有する動物用医薬品が全て次のものであることを確保すべきである。

a) 国の法律に従い、獣医師の監督の下で、抗菌剤を含むVMPを処方する権限を与えられた獣医師又はその他の適切に訓練された人によって処方される；

ba) 認可又は承認された流通システムを通じてのみ供給される；

b) 違法、規格外、偽造された医薬品や未承認の製剤ではないこと。また、これらが流通システムに入ることを防止していること。

c) 国の法律に従って抗菌剤を含む動物用医薬品を処方する権限を与えられた獣医師又はその他の適切に訓練された者によって処方される；

ed) 獣医師によって、又は、獣医師の監督下で又はその他の適切に訓練された権限を持つ者、動物の育種者、所有者又は飼育者によって適切に動物に投与される。

所管当局は、承認された製品の市場での入手可能性を促進し、医薬品業界と協力して潜在的な医薬品不足をフォローアップすべきである。

関連部局所管当局は、抗菌剤を含む未使用又は期限切れの VMPs-動物用医薬品の安全な回収及び廃棄又は破壊のための効果的な手順を開発すべきである。ラベルには、廃棄と破壊に関する適切な指示が記載されている必要がある。

1012. 広告の管理

抗菌剤のすべての広告は、責任ある慎重使用の原則に適合し、広告基準の規範によって管理されるべきである。所管当局関係部局は、以下の製品の広告を保証しなければならない。

- a) 特に、製品特性の概要又は同等物の内容に関して、付与された規制当局の承認販売承認に適合する；
- b) 国内法に従い、獣医師の監督の下で、抗菌剤を含むVMP動物用医薬品を処方する権限を与えられた獣医師又はその他の適切に訓練された者に限定される。

1113. 抗菌剤の使用法と薬剤耐性に関する研修

所管当局は、抗菌剤の責任ある慎重使用及び薬剤耐性に関する研修を推進する上で重要な役割を果たすべきである。抗菌剤の使用に関する研修の対象者には、所管当局—製薬業界、獣医学校及び準専門職の教育機関、研究機関、獣医および準専門職などのすべての関連する関係者および組織、ならびに食用動物の所有者や薬剤添加された動物飼料の製造業者などのその他の承認された使用者を含める必要がある。この研修には、抗菌剤の有効性を維持することに重点を置く必要があり、以下の内容が含まれる。

- a) 病気の予防、管理、緩和戦略に関する情報；
- ba) 抗菌剤が動物の耐性微生物を選択する能力と、その耐性が公衆衛生や動物の健康、環境に対する相対的な重要性；
- eb) 販売承認規制当局の承認規定、国内および国際的なガイドライン、ならびにOIEの獣医療上重要な抗菌剤リストの推奨事項に沿って、畜産における抗菌剤の使用に関する責任ある慎重使用の原則の推奨事項を遵守する必要性；
- dc) VMP 動物用医薬品の使用前・使用中の適切な保管状況及び未使用・使用期限切れの適切な廃棄に関する情報；
- e) 記録保管；
- d) 耐性の分子学的検出のための新しい方法論、抗菌剤感受性試験及び分子解析の方法と結果の理解に関する研修；
- e) 抗菌剤を含む動物用医薬品の動物への使用に起因する薬剤耐性に関するリスク評価結果の解釈、リスクコミュニケーション及びリスク管理戦略の策定に資する

ためのこれら結果の利用方法；

f) 既存の国内および国際的サーベイランスプログラムを補完するための、薬剤耐性および抗菌剤使用データの収集と所管当局への報告；

g) 動物における抗菌剤の使用の必要性を減らすことに貢献できる、疾病予防、管理および緩和戦略に関する情報。

14. 抗菌剤使用のモニタリング

所管当局は、国レベルでの動物群における抗菌剤使用及び薬剤耐性の程度及び傾向の理解を深め、更なる研究のための領域を特定するために、調和のとれた方法で抗菌剤の使用量を収集すべきである。国レベルで収集された抗菌剤使用に関するデータは以下の通りであるべきである。

a) 動物における抗菌剤使用の経時的な傾向と動物における薬剤耐性との潜在的な関連性を示す；

b) 薬剤耐性サーベイランスデータの解釈に役立ち、薬剤耐性の問題に正確かつ的を得た方法で対応するのを支援する；

c) リスク管理において、取り組みや緩和戦略の有効性を評価するのに役立つ；

d) リスクコミュニケーション戦略に情報を提供する。

所管当局は、抗菌剤使用データを「国際獣疫事務局の動物における抗菌剤使用に係るグローバルデータベース」に毎年提供すべきである。

1215. 知見のギャップと研究

所管当局関係部局は、例えば、特定の抗菌剤の使用に関連する公衆衛生上のリスクを特定し軽減する方法、又は薬剤耐性の生態に関して、以下の分野において、公的及び産業界から資金提供を受けた研究の調整を奨励すべきであるが、これに限定されない。

a) 抗菌剤の作用機序、薬物動態、薬力学に関する知識を向上させ、獣医療用の投与量とその有効性を最適化する；

b) 動物群及び食物連鎖における耐性決定因子および耐性微生物の伝播、選択、共選択、出現および伝播のメカニズムに関する知識を向上させる；

c) 動物および動物由来食品における薬剤耐性の発生に関連する動物および公衆衛生上の懸念を評価するために、リスク分析の概念を適用するための実用的なモデルを開発する；

d) ワンヘルス・アプローチに従い、提案された動物における抗菌剤の使用が、動物、

ヒト、植物および環境への抗菌剤耐性発現および伝播の速度と程度に及ぼす影響を、承認プロセスにおいて予測するためのプロトコルをさらに開発する；

e) 動物における抗菌剤使用につながる主な要因及び行動を変化させ、動物における抗菌剤使用の必要性を減らすための様々な介入の有効性を評価する；

f) 動物における抗菌剤使用の必要性を減らすために、安全で効果的な抗菌剤代替品、新しい抗菌剤、迅速診断法、感染症用ワクチンを開発すること；

g) 抗菌剤の持続性に対する環境の役割、および動物における抗菌剤使用に起因する薬剤耐性決定因子および耐性微生物の出現、伝播および持続性に関する知識を向上させる。

第6.10.4条

抗菌剤を含有するVMP動物用医薬品に関する動物用医薬品業界の責任

1. 規制当局の承認販売承認

動物用医薬品業界は以下の責任を負う。

- a) 第6.10.3条に規定されているように、国の所管当局によって要求されたすべての情報を提供する。
- b) 製造、試験所及び臨床の適正規範に適合した情報の質を保証する；
- c) 医薬品安全性監視プログラムを実施し、定期的に報告するとともに、要請に応じて、細菌に対する感受性と耐性のデータに関する特異的なサーベイランスを実施する；
- d) 細菌を分離・同定し、関連データを収集して所管当局に提出する。このデータにより、独立した専門家は、抗菌剤療法の指針となる臨床検査で使用するための臨床的ブレイクポイントを設定できるようになる。

2. 販売と輸出

抗菌剤を含有する VMP 動物用医薬品の販売及び輸出については、

- a) 抗菌剤を含有する動物用医薬品は、認可され正式に承認されたもののみを販売・供給し、認可・承認された流通システムを通じてのみ販売・供給すべきである；
- b) 医薬品産業は、輸出国又は製造国の所管当局が作成した品質証明書を輸入国に提供すべきである。
- c) 医薬品産業は、承認された製品の入手可能性を保証するよう努めるべきであり、

また、医薬品不足を予測し回避するために所管当局と協力すべきである。

e) 所管当局国内規制当局に、市販されている抗菌剤の量を評価するために必要な情報を提供すべきである。

3. 広告

動物用医薬品業界は、責任ある慎重使用の原則を尊重すべきであり、次の事項を含む確立された広告慣行基準の規範に従うべきである。

- a) 付与認可された規定に従って情報を配布する；
- b) 抗菌剤を含むVMP動物用医薬品を、食用動物生産者育種者、所有者および使用者に直接広告しない。

4. 研修

動物用医薬品産業は、第6.10.3条の131項に定義されている研修プログラムに参加すべきである。

5. 研究

動物用医薬品産業は、第6.10.3条の125項に定義されているように、研究に貢献すべきである。

第6.10.5条

卸売・小売販売業者の責務

- 1) 抗菌剤を含有するVMPの販売業者は、抗菌剤を含有する動物用医薬品を、国の法律に従い、獣医師の監督の下で、抗菌剤を含有するVMP動物用医薬品を処方する権限を与えられた獣医師又はその他の適切に訓練された者の処方に基づいてのみ販売すべきである。全ての製品は適切に表示されるべきである。
- 2) 抗菌剤を含むVMP動物用医薬品の責任ある慎重使用に関する勧告は、適切な期間、以下の詳細な記録を保持すべき小売販売業者によって強化されるべきである。
 - a) 供給日；
 - b) 処方者名；
 - c) 使用者名；
 - d) 製品名；
 - e) バッチ番号；

- f) 有効期限；
 - g) 供給量；
 - h) 処方箋のコピー；
 - i) その他国内法令で要求される情報。
- 3) 販売業者はまた、第6.10.3条の131項で定義されているように、抗菌剤を含むVMP動物用医薬品の責任ある慎重使用に関する研修プログラムに関与すべきである。

第6.10.6条

獣医師の責務

獣医師の責務は、動物の疾病の摘発、診断特定、予防、治療を含む、公衆衛生、抗菌剤の責任ある管理、動物の健康、動物福祉を促進することである。健全な動物飼養方法、衛生手順、バイオセキュリティ及びワクチン接種戦略の促進は、食用動物における抗菌剤使用の必要性を最小限に抑えるのに役立つ。

獣医師は、自分が治療をしている動物に対してのみ抗菌剤を処方すべきである。獣医師は抗菌剤を処方する前に、抗菌剤以外の選択肢や抗菌剤の代替品を検討すべきである。

本条に記載されている責務の一部は、国内法に従って、獣医準専門職又はその他の適切に訓練された人に適用される場合がある。

1. 抗菌剤の使用 抗菌剤使用の前提条件

獣医師の責務は、動物の詳細な履歴を取得し、適切な臨床検査を実施した後、必要に応じて適切なサンプルを採取し、さらなる検査を行うことである。暫定的又は確定的な診断が微生物感染症である場合、獣医師は以下を行うべきである。

- a) 動物の感染症の治療、管理又は予防のためにOIEの獣医療上重要な抗菌剤リストを考慮して、必要な場合にのみ抗菌剤を投与又は処方、調剤又は投与する；
- b) 不適切な動物飼養慣行を補うために抗菌剤を日常的に使用することを避ける；
- c) OIEの獣医療上重要な抗菌剤リストを考慮し、責任ある慎重使用のため、科学的根拠に基づく動物種又は分野別の抗菌剤使用ガイドラインがある場合はそれに従い、抗菌剤の責任ある管理の原則に従うこと。
- bd) 可能であれば、臨床経験と利用可能な診断検査情報（病原体の分離、同定、フェンチバイオグラム抗菌剤感受性試験）に基づいて抗菌剤を適切に選択する；
- ee) 特に、適応外使用（extra-label or off-label use）を処方する場合には、注意事項および休薬期間時間（該当する場合）を含む詳細な治療プロトコルを提

供する。

- f) 例えば、輸液療法、他の動物からの隔離、抗炎症剤又は鎮痛剤の投与などを含む適切な支持療法を行う。

2. 抗菌剤の選択

a. ~~期待される有効性は以下に基づいている。~~

ia) 獣医師の臨床経験、診断上の見識、治療上の判断；

ii b) 診断検査施設からの情報 (病原体の分離、同定、アンチバイオグラム抗菌剤感受性試験)；

iiic) 対象となる病原体に対する活性を含む、選択された抗菌剤の薬力学的特性；

ivd) 適切な投与方法と投与経路；

v e) 選択された治療薬が感染部位で有効であることを確実にするための薬物動態と組織分布；

vi f) 特に関係する病原体の薬剤耐性プロフィールに関連して、治療されている動物の飼育単位に関連する疫学的履歴。

第一選択の抗菌剤治療が失敗した場合、又は疾病が再発した場合は、診断の見直しを含む状況の再評価を行うための診断検査の結果に基づいて第二選択の治療を調査を行い、する必要がある。このような結果がない場合は、別のクラス又はサブクラスに属する適切な抗菌剤を使用して別の抗菌剤を含むかどうかに関わらず新しい治療計画を策定して実行する必要がある。

緊急時特定の状況下では、臨床疾患の発生を予防し、及び動物福祉の観点から、正確な診断と抗菌剤感受性試験の結果に頼ることなくが出る前に、獣医師が動物を経験的に基づき治療することがある。

b. ~~抗菌剤の併用は科学的に支持されるべきである。抗菌剤の併用は、その相乗効果によって治療効果を高めるために、活性の範囲を広げたりするために行われることがあるが、それは科学的に裏付けられた場合に限られる。~~

3. 選択された抗菌剤含有VMP動物用医薬品の適正使用

抗菌剤を含む VMP-動物用医薬品の処方には、投与量、該当する場合は休薬期間、集団治療を検討する際には、投与量、治療期間、治療動物数に応じて、提供される抗菌剤を含む VMP-動物用医薬品の総量を正確に示す必要がある。

第 6.9 章で定義されている感染症の治療、管理又は予防のために、個体又は動物群に対して、獣医学的使用を目的とした抗菌剤を含む動物用医薬品を処方、調剤又は

投与する場合、獣医師は、OIE の獣医療上重要な抗菌剤のリストおよび WHO の非常に重要な抗菌剤のリストにおける分類に特別な考慮を払う必要がある。WHO によって分類された最も重要性の低い抗菌剤で、使用に適したものを優先すべきである。

獣医師は、製品の投与に関する指示が明確に説明され、食用動物の育種者、所有者又は飼育者によって理解されていることを確認する必要がある。

抗菌剤を含む VMP 動物用医薬品 の適応外使用 (extra-label or off-label use) は、特定の適切な状況で許可される場合があり、適用される場合は、使用される休薬期間を含め、施行されている国内法に同意する必要がある。このような場合には、投与法、投与経路、休薬期間などを含め、責任ある 慎重使用 の条件を定めるのは 獣医師 の責任である。

抗菌剤を含有する配合 VMP 動物用医薬品 の使用、および抗菌剤を含有する登録 VMP 動物用医薬品 の適応外使用 (extra-label or off-label use) は、適切な登録製品が入手できない状況に限定し、OIE の獣医療上重要な抗菌剤リストに記載されている推奨事項を考慮する必要がある。

4. データの記録

抗菌剤を含む VMP 動物用医薬品 の記録は、国内法に準拠して保持されるべきである。情報記録には、必要に応じて次の情報を含める必要がある。

- a) 動物用医薬品の名称；
- ab) 動物の種類ごとに動物に使用される量か、各飼育施設又は動物育種者、所有者又は飼育者に供給される VMP の量；
- b) 各食用動物の飼育に供給されるすべての VMP のリスト；
- c) 投与経路；
- d) 動物種；
- e) 治療した動物の数；
- f) 治療された臨床状態；
- eg) 動物の識別及び休薬期間を含む治療スケジュール；
- dh) 抗菌剤感受性データ；
- ei) 治療に対する動物の反応に関するコメント；
- fj) 薬剤耐性の可能性による反応の欠如を含む、抗菌剤治療に関連する副作用の調査。副作用が疑われる場合には、適切な所管当局規制部局に報告すること。

また、獣医師は、抗菌剤を含むVMP動物用医薬品の使用に関する農場記録を定期的に見直し、指示や処方に従っていることを確認し、これらの記録を治療の有効性を評価するために使用すべきである。

5. 表示

獣医師が供給するすべてのVMP動物用医薬品は、国内法に従って表示されるべきである。

6. 研修と継続的な専門能力開発

獣医学の専門家及び準専門家組織は、第6.10.3条の134項に定義されている研修プログラムに参加すべきである。獣医学の専門家および準専門家組織は、抗菌剤を含むVMP動物用医薬品の責任ある慎重使用に関する種固有の臨床診療の推奨事項を組織会員のために策定することが推奨される。

第6.10.87条

飼料製造業者の責務

1. 動物飼料製造業者による、食用動物を飼養する農家への抗菌剤を含む薬剤添加飼料の製造・供給は、獣医師の処方箋のみで許可されるべきである。あるいは、当該薬剤添加飼料は、国の法律に従い、獣医師の監督の下で、抗菌剤を含むVMP動物用医薬品を処方する権限を与えられた、他の適切に訓練された者によって処方されることがある。薬剤添加飼料を調製する動物飼料製造業者は、国内法に従って所管当局が定める規則に従って調製すべきである。すべての薬剤添加飼料および薬用プレミックスには適切な表示を行うべきである。
2. 国内法に従い、適切な期間、薬剤添加飼料およびプレミックスの詳細な記録を保管する。
- ~~2. 抗菌剤を含むVMPの責任ある慎重使用に関する規制と勧告は、詳細な記録を保持すべき動物飼料製造業者によって強化されるべきである。~~
3. 医薬品の承認された供給源のみを使用する：薬剤添加飼料を調製する動物飼料製造業者は、医薬品の承認された供給源のみが、医薬品プレミックスのラベル又は動物用処方箋によって許可された種類と目的で、一定のレベルで飼料に添加されることを保証すべきである。
4. 製品の識別、使用の指示、および休薬期間などの適切な表示を確保する：薬剤添加飼料を調製する動物飼料製造業者は、生産者による効果的かつ安全な使用を確保するために、薬剤添加飼料に適切な情報（例えば、薬剤のレベル、承認されたクレーム、対象とする意図された種、使用方法、警告、注意）を表示することを徹底すべきである。

5. 他の飼料の汚染を防止するための適切な製造方法の実施：薬剤添加飼料を調製する動物飼料製造業者は、非薬剤添加飼料の不必要なキャリーオーバーや安全でない交差汚染を避けるために、適切な製造適正製造規範を実施すべきである。
6. 飼料製造業者は、第 6.10.3 条の 13 項に定義された研修プログラムに参加すべきである。

第 6.10.78 条

食用動物生産者育種者、所有者及び飼育者の責務

1. 食用動物の生産者育種者、所有者及び飼育者は、獣医師の支援と指導を受けて、動物への抗菌剤の使用の必要性を減らし、動物の健康と食品の安全性を促進するために、農場でのバイオセキュリティと優れた飼養慣行を含む動物の健康と動物福祉プログラムを実施する責務がある。
2. 食用動物の生産者育種者、所有者及び飼養者は以下を行うべきである。
 - a) 予防策をまとめた健康計画を担当獣医師と作成する (例えば、フィードロット健康計画、乳房炎対策計画、内部および外部寄生虫対策、ワクチン接種計画、その他のバイオセキュリティ対策)；
 - b) 農場内のバイオセキュリティ対策に取り組み、必要に応じて衛生上の注意を払う；
 - d) 病原体の伝播を避けるために、適切な場合には病気の動物を隔離する；
 - d) 関係部局が承認した条件で、死亡又は瀕死の動物を速やかに処分する；
 - e) 農場内のバイオセキュリティ対策に取り組み、必要に応じて基本的な衛生上の予防措置を講じる；
 - b) 抗菌剤を含む動物用医薬品 VMP を、処方箋と、国の法律に従って抗菌剤を含む VMP を処方する権限を与えられた獣医師、獣医準専門職、又はその他の適切に訓練された人の監督でのみ使用する；
 - e) 保存条件を含む製品ラベルの指示、及び又は担当の処方する獣医師の指示に従って、抗菌剤を含む動物用医薬品 VMP を使用する；
 - f) 動物由来食品の残留レベルが消費者にリスクをもたらさないことを保証するために、推奨される休薬期間を遵守し、記録する；
 - g) 有効期限内に抗菌剤を含有する VMP-動物用医薬品を使用し、未使用および期限切れの抗菌剤を含有する余剰の VMP-動物用医薬品を、SPC 又は同等物、又は関連する国の法律に従って、環境に安全な条件下で廃棄する。

- i) 農場で薬剤添加飼料を調製する際には、認可された供給源からの抗菌剤を含む薬用プレミックスのみが、薬用プレミックスのラベル又は獣医療の処方箋によって許可された対象動物種および使用目的に適した用量および期間で飼料に添加されることを確実にする；
- h)j) 細菌学的検査と感受性検査の全ての試験施設の記録を維持する；これらのデータは、動物の治療を担当する獣医師が利用できるようにする必要がある；
- ik) 以下を含む、使用された抗菌剤を含む VMP-動物用医薬品に関するすべての適切な記録を保持する。
- i) 製品名、原薬名、ロット番号及び使用期限；
 - ii) 処方者名と供給者名；
 - iii) 投与日；
 - iv) 動物又は動物群の識別及び抗菌剤を投与した動物の数；
 - v) 治療された臨床状態；
 - vi) 投与量方法；
 - vii) 休薬期間の終了日を含む休薬期間；
 - viii) 臨床検査の結果；
 - ix) 治療の有効性；
 - x) 疑われる有害事象；
- jl) 担当の獣医師に疾病の再発を知らせる。

3. 研修

食用動物生産者の育種者、所有者及び飼育者は、第6.10.3条の131項に定義されている研修プログラムに参加すべきである。

食用動物生産者団体は、獣医専門機関と協力して、抗菌剤を含むVMP動物用医薬品の責任ある慎重使用に関する既存のガイドラインを実施することが推奨される。

第6.10.9条

非食用動物の育種者、所有者及び飼養者の責務

動物の育種者、所有者及び飼養者は、獣医師の援助及び指導を受けて、その動物の健康及び福祉に責任を負うものとし、以下を行うべきである。

- 1) 獣医師が推奨するウェルネスプランと予防健康プランを実施する；
 - 2) 獣医師の勧告に厳密に従い、もしあれば、獣医師による処方に従って抗菌剤を含む動物用医薬品の投与が行われることを保証する；
 - 3) OTC薬、残り、期限切れの人および動物用抗菌剤の動物への投与を避ける；
 - 4) 診察中に獣医師が処方した医薬品以外の追加の医薬品の投与については、獣医師又は獣医準専門職に知らせる；
 - 5) 観察された反応の欠如又はその他の有害作用を獣医師に知らせる。
-