

平成16年9月30日 食品安全委員会決定

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

第1章 総則

第1 はじめに

我が国では、これまで半世紀以上にわたり、家畜の飼養又は水産動物の養殖過程において抗菌性物質が使用されている。その目的は、「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」（昭和28年法律第35号）に基づく「飼料添加物」としての「家畜の飼料効率の改善及び成長促進等」及び「薬事法」（昭和35年法律第145号）に基づく「動物用医薬品」としての「疾病の治療」に大別される。

抗菌性物質の使用により薬剤耐性菌が選択¹されることはよく知られているが、近年、特に畜産分野において選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトに伝播し健康に影響を及ぼす可能性について、国内外の関心が集まっている。国際獣疫事務局（OIE）、国連食糧農業機関／世界保健機関（FAO/WHO）、欧州連合（EU）、米国等の各国際機関及び各国が、畜産食品由来の薬剤耐性菌について、リスク分析のための調査及び指針作成を行い、実際にリスク分析に取り組んでいる。さらに、国際機関を中心として、動物とヒトの両方の健康を保護する見地から、薬剤耐性の抑制及び減少のために動物用抗菌性物質の「慎重かつ責任ある使用」と薬剤耐性菌に係るさらなる情報の収集が呼びかけられている。

このような中、食品安全委員会は、平成15年12月に農林水産省から飼料添加物又は動物用医薬品として使用される抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌について、食品を介してヒトに対する健康への悪影響が発生する可能性とその程度を、科学的に評価することを求められた。このことを受けて、OIEの「抗菌剤耐性に関する国際基準（OIE International Standards on Antimicrobial Resistance, 2003）」（以下、「OIE国際基準」という。）を参考として、薬剤耐性菌の食品健康影響評価に必要であると考えられる事項を示した評価指針を策定した。

なお、食品安全委員会としては、薬剤耐性菌の問題は食品や環境、例えば、水についても水系感染症等の重要な要因となることが想定されるが、これらの様々な要因が複雑に絡み合っている難しい問題であると認識している。また、食品に係る分野に限っても、必ずしも、現時点で薬剤耐性菌に関する詳細な情報及び知見等の集積がされているとはいえないことから、農林水産省より求められている食品健康影響評価を迅速に進めるため、本指針に沿って、これまでの科学的知見等に基づく評価を行うこととしたものである。

本指針の策定にあたっては、食品に関する安全性の評価手法として一般的に用いられているコーデックス委員会が示すリスク評価手法と、構成要素が類似しており、家畜由来の

¹ 薬剤感受性菌の集団の中に混在する薬剤耐性菌が、ある抗菌性物質の使用によって生き残り、増殖すること。

薬剤耐性菌の食品健康影響評価に適切であると考えられる、OIE 国際基準の関連部分を基本とした。併せて、国際的整合性を図り、現在の我が国における最も適切な指針を策定するために、「参考文献」に示したその他の国内外のガイドライン等を参考にした。

第2 定義

本指針では、OIE 国際基準等を参考にして、評価に用いる用語を次のように定義する。

1 抗菌性物質

抗菌性物質は、細菌をはじめとする微生物に対して抗菌活性を示す化学物質で、抗生物質及び合成抗菌剤をいう。

本指針では、医療分野において用いられているものを「ヒト用抗菌性物質」、畜水産分野で用いられているものを「動物用抗菌性物質」と表す。動物用抗菌性物質には、次の2つがある。

- ・ 「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項に基づき農林水産大臣が指定した又は指定の要望がなされた抗菌性飼料添加物。
- ・ 「薬事法」（昭和 35 年法律第 145 号）第 83 条第 1 項の規定により読み替えて適用される同法第 14 条第 1 項（同法第 23 条で準用する場合を含む。）及び第 19 条の 2 第 1 項に基づき農林水産大臣が承認した又は承認の申請がなされた抗菌性物質を主成分とする動物用医薬品。

2 家畜等

飼料添加物の場合は、牛、豚、鶏及びうずら（「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律施行令」（平成 15 年 6 月 20 日政令第 271 号）第 1 条に定める動物で、抗菌性飼料添加物を含む飼料を給与することが認められているもの。）。

動物用医薬品の場合は、牛、馬、豚、鶏、うずら、みつばち及び食用に供するために養殖されている水産動物（「動物用医薬品等取締規則」（昭和 36 年農林省令第 3 号）第 8 条の 2 の 2 に定める動物）。

3 ハザード

ハザードは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、家畜等に動物用抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

なお、薬剤耐性決定因子²によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

4 リスク

家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介

² 他の細菌に対して、薬剤耐性の形質を付与する薬剤耐性プラスミド等をいう。

してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度。

5 ハザードの特定

既知の情報からリスク評価すべきハザードを特定すること。

OIE 国際基準の Hazard identification に相当する。

6 リスク評価

発生評価、暴露評価、影響評価、リスクの推定の各ステップを経て、リスクを評価すること。薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価することをいう。

OIE 国際基準の Risk assessment に相当する。

7 発生評価

動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価すること。

OIE 国際基準の Release assessment に相当する。

8 暴露評価

ヒトがハザードに暴露される経路を説明し、その暴露の起こる可能性及びその程度を評価すること。

OIE 国際基準の Exposure assessment に相当する。

9 影響評価

ハザードのヒトへの暴露とその暴露によるヒトへの影響との関連性を説明し、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価すること。

OIE 国際基準の Consequence assessment に相当する。

10 リスクの推定

発生評価、暴露評価、影響評価を総合して、特定したハザードによるリスクを推定すること。

OIE 国際基準の Risk estimation に相当する。

11 定性的リスク評価

リスク評価結果が、「高度」、「中等度」、「低度」または「無視できる程度」といった定性的用語で表現される評価。

12 半定量的リスク評価

リスク評価結果が、スコア化の方法を採用することにより半定量的に表現される評価。

13 定量的リスク評価

リスク評価結果が、発病率、有病期間と重篤度、治療無効率などの数値で示される評価。

第3 目的及び対象

本指針は、動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトに健康上の影響を与える可能性及びその程度を評価することを目的に策定されたものである。

家畜等の飼養及び養殖過程において動物用抗菌性物質が使用されていることから、評価の対象を「畜水産食品」³とし、畜水産食品が介在しない場合、例えば、保菌している家畜等との接触による直接的な伝播（感染）、空気や汚染された用具等を媒介とした環境循環による伝播（感染）等については、対象としないこととする。

また、水については、農場の近隣の河川水や井戸水が、家畜等由来の薬剤耐性菌によって汚染される可能性も考えられるが、現時点では、その汚染状況等の科学的評価を行うのに十分な情報及び知見が集積されていないことから、これら进行评估することは非常に困難であると判断されたため、本指針の対象としないこととする。

第4 食品健康影響評価に関する基本的な進め方

食品健康影響評価は、ハザードの特定とそれに続くリスク評価により行われる。

リスク評価は、発生評価、暴露評価、影響評価及びリスクの推定によって構成される(図)。リスクの推定では、各評価ステップの個々の項目を総合して評価を行う。

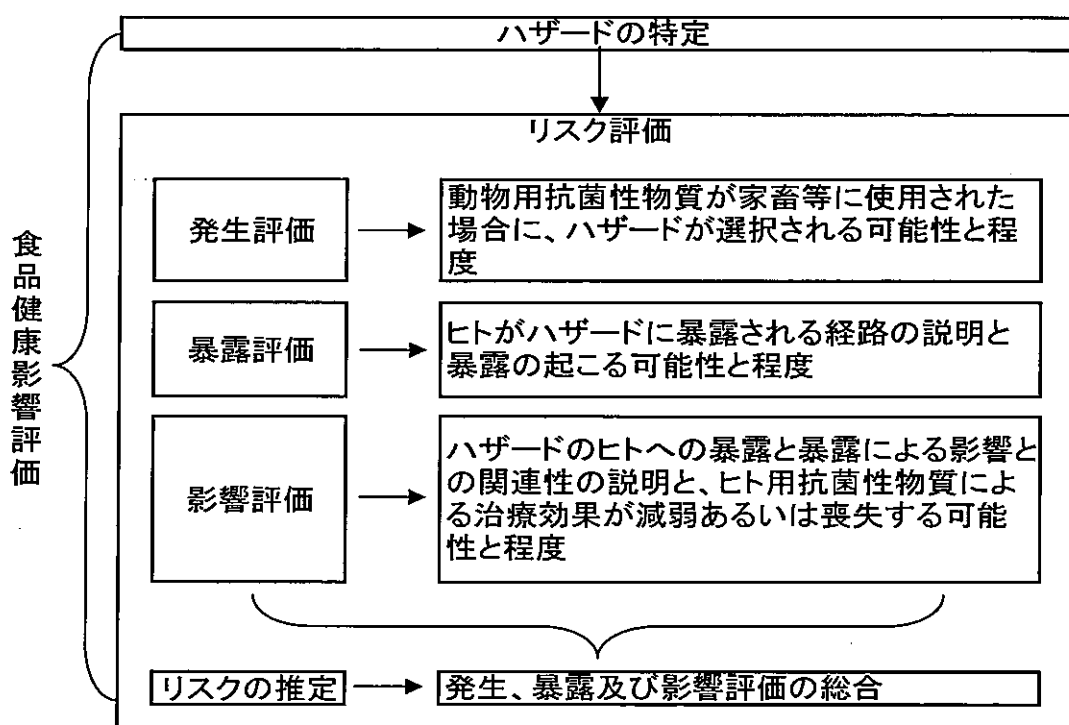


図 食品健康影響評価の進め方

³ 定義に定める家畜等に由来する畜肉、鶏卵、牛乳、魚肉等の食品。

食品安全委員会は、原則として定性的リスク評価を行うこととするが、対象の動物用抗菌性物質のうち、定性的リスク評価の結果を踏まえて半定量的又は定量的に評価することが必要であると判断される場合には、さらにデータ等を収集及び精査等した上で半定量的又は定量的リスク評価を行うこととする。

第5 評価に用いる資料

資料作成者⁴は、第2章に掲げる項目についてできる限り情報を収集し、資料として提出する必要がある。資料等の提出が困難な場合又はやむを得ず他の情報等を代用する場合には、科学的かつ合理的な理由を示す必要がある。

また、資料には、資料作成者が実施した試験結果または厳格な審査を受けた公表論文等の関連文献を用いる。資料作成者が実施した試験結果については、原則として、信頼性が保証された試験方法によって実施されたものであること、GLP 適合試験施設のような信頼性を確保するために必要な施設、機器、職員等を有し、かつ、適正に運営管理されていると認められる試験施設等において実施されたものであることが確認されたものを用いる。これ以外の資料を利用する場合は、その理由及び妥当性について明らかにする必要がある。

なお、食品安全委員会は、必要に応じて、資料作成者に対して補足資料を求めるほか、自ら資料を収集する場合がある。

第6 指針の見直し

食品安全委員会は、畜水産分野で使用される動物用抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌や関連する薬剤耐性決定因子に関する情報及び知見の集積について、引き続き、検討される必要があると考えている。そして、これらに関する種々の試験方法及び検査技術の向上、モニタリングによるデータの集積等により新たな科学的知見が明らかとなった場合には、必要に応じて、本指針を見直すこととする。

第2章 各論

第1 ハザードの特定

ハザードの特定では、動物用抗菌性物質に関する情報等から、当該物質を家畜等に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

このステップは、リスク評価を行う上で重要であるので、ハザードとして特定された細菌と特定されなかった細菌の両方について、その検討過程が詳細に記述される必要がある。

ハザードを特定する際には、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原菌、医療にお

⁴ 農林水産省及び動物用抗菌性物質の製造業者等。

いて治療対象としている病原菌、指標細菌⁵（腸球菌、大腸菌等）及び食品由来病原細菌（サルモネラ、カンピロバクター、病原大腸菌、腸炎ビブリオ、リステリア等）を含めて検討する。

ハザードは、例えば、次に掲げる動物用抗菌性物質に関する資料を基に特定され、その際になされた考察は、別紙に示す表にとりまとめられる。

1 動物用抗菌性物質に関する情報

- (1) 名称：一般名、化学名、CAS 番号等
- (2) 化学構造：構造式、分子式、分子量等
- (3) 有効成分の系統：有効成分の系統、関連する系統
- (4) 使用方法
 - ① 動物用医薬品：対象家畜等、投与経路、用法用量、使用上の注意、休薬期間 等
 - ② 飼料添加物：対象飼料、添加量、同一飼料に 2 以上の飼料添加物を用いる場合はその飼料添加物名及び添加量、使用上の注意 等
- (5) 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態
- (6) 抗菌活性：抗菌活性の作用機序、作用のタイプ（殺菌性又は静菌性の別）、抗菌スペクトル、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原菌
- (7) 動物用抗菌性物質が対象とする家畜等の病原菌、指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布又は最小殺菌濃度（標準株⁶又は代表株⁷と野生株のデータ）

2 関連するヒト用抗菌性物質の概要

- (1) 化学構造が類似するもの及び交差耐性を生ずる可能性のあるものの名称及び化学構造式
- (2) (1)のヒト用抗菌性物質の臨床現場における有効性及び重要性
 - ① 重度感染症、公衆衛生上重要度の高い感染症、食品由来感染症への治療の選択肢としての重要度
 - ② ①において特定した感染症の発生頻度
 - ③ 代替物質の有無及びその名称

3 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

- (1) 耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報
- (2) 2に示した関連するヒト用抗菌性物質等との交差耐性

⁵ 動物用抗菌性物質の評価において薬剤感受性の指標に広く用いられている細菌。動物由来感染症でない細菌種で、動物の腸管に生息し、フードチェーンによってヒトに伝達される。通常、ヒトの食品由来感染症を起こさない。

⁶ 菌種を同定するために基準となる菌株のこと。

⁷ 抗菌性物質の評価等の様々な研究に用いられる菌株で、ATCC (The American Type Culture Collection) や国立感染症研究所等の公的機関に寄託されているもの。

第2 リスク評価

リスク評価は、特定したハザードについて行い、次の発生、暴露及び影響評価の結果を総合的に判断して、リスクの推定を行うことによって実施される。各ステップの評価及びリスクの推定の際になされた考察は、別紙に示す表にとりまとめられる。

1 発生評価

発生評価の範囲は、動物用抗菌性物質を家畜等に使用した時点から、当該家畜等又は当該家畜等から生産された畜水産食品が農場又は養殖場を出るまでとする。

動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。

発生評価は、例えば次に掲げる情報等によって実施される。

(1) 動物用抗菌性物質に関する情報

- ① 名称：一般名、化学名、CAS 番号等
- ② 化学構造：構造式、分子式、分子量等
- ③ 有効成分の系統：有効成分の系統、関連する系統
- ④ 動物用抗菌性物質を主成分とする製品の名称及び製剤物性：純度、形状、賦形物質の種類と割合、溶出性、送達性、飼料添加物の場合には飼料級又は精製級の別 等
- ⑤ 使用方法
 - ア．動物用医薬品：対象家畜等、投与経路、用法用量、使用上の注意、休薬期間等
 - イ．飼料添加物：対象飼料、添加量、同一飼料に2以上の飼料添加物を用いる場合はその飼料添加物名及び添加量、使用上の注意 等
- ⑥ 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態
- ⑦ 動物用抗菌性物質の抗菌活性：抗菌活性の作用機序、作用のタイプ（殺菌性又は静菌性の別）、抗菌スペクトル、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原菌
- ⑧ ハザードを含む当該細菌の感受性分布について
 - ア．ハザードを含む当該細菌に対する最小発育阻止濃度の分布又は最小殺菌濃度（標準株又は代表株と野生株のデータ）
 - イ．畜産及び養殖現場における薬剤耐性菌の発生状況

(2) ハザードの出現に関する情報

- ① ハザードの耐性機序（抗菌性物質の不活化、抗菌性物質標的分子の変化、抗菌性物質の取り込みの減少、抗菌性物質の汲み出し等）
- ② ハザードの遺伝学的情報
- ③ 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度（複数の供試

菌株の獲得率等に関する情報。供試菌株に関する情報（由来等）を示す。）

- ④ 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性
- ⑤ 耐性選択圧⁸：ハザードが交差耐性を示す可能性があるヒト用抗菌性物質の概要（名称、化学構造式、使用方法及び使用量 等）

(3) 使用量に関する情報

- ① 動物用抗菌性物質の流通量（実量（全体、家畜等別））
- ② 製剤の製造（輸入）量又は販売量（全体、家畜等別）
- ③ 販売開始時期

2 暴露評価

暴露評価の範囲は、家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場から出荷され、輸送、と殺及び加工等され、ヒトがこれら畜水産食品を入手し、摂取するまでとする。

ヒトがハザードに暴露されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱を推定し、畜水産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を推定する。

暴露の評価は、例えば次に掲げる情報等によって実施される。

(1) ハザードの生物学的特性に関する情報

- ① ハザードの抵抗性⁹、生残性¹⁰及び増殖性
- ② 生体外（人工培地等）におけるハザードの生存能力と分布の状況
- ③ ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性
- ④ ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

(2) 家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場を出てから摂取されるまでの経路に関する情報

- ① 家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場を出てから摂取されるまでの経路
- ② 経路の各段階（と殺、加工、保存、輸送、販売、調理等）における処理
- ③ ②によるハザードの生存能力と分布の状況の変化

(3) 畜水産食品に関する情報

- ① 畜水産食品の1人当たりの年間消費量
- ② 調理等前の畜水産食品がハザードに汚染される可能性又は汚染状況

3 影響評価

影響評価では、ヒトのハザードによる暴露及びその結果生じる現象との間の関連性

⁸ 薬剤耐性菌を選択する強さ。

⁹ 細菌が熱や酸等に対して抵抗して生存し得る程度のこと。

¹⁰ 細菌が凍結状態や乾燥状態等の中で長く生存し得る程度のこと。

を明らかにする。ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の結果及びヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を推定する。

影響の評価は、例えば次に掲げる情報等によって実施される。

- (1) 暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病について
 - ① ハザードによる暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病
 - ② 当該疾病の発生状況、発生原因
 - ③ 当該疾病の重篤度
 - ④ 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況
 - ⑤ ④に関する感染症対策状況
- (2) 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療について
 - ① 当該疾病の第一選択薬治療及びその重要性
 - ② 第一選択薬治療に対するハザードの干渉¹¹
 - ③ 代替治療の有無、第一選択薬としての将来性

4 リスクの推定

リスクの推定では、特定したハザードによるリスクを発生、暴露及び影響評価の結果を基に、総合的に推定する。家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該耐性菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を推定する。

第3 その他の考察

食品安全委員会は、得られた食品健康影響評価結果から、対応すべきであると判断したリスク管理措置について、必要に応じて考察を行う。

¹¹ 治療効果に与える影響のこと。

(別紙)

ハザードの特定、各評価及びリスクの推定に関する整理表

表 1 ハザードの特定

項 目	検討概要
動物用抗菌性物質の名称及び化学構造	第 1 1 (1)～(3)の情報をもとにまとめる。
使用方法	第 1 1 (4)の情報をもとにまとめる。
対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態	第 1 1 (5)の情報をもとにまとめる。
抗菌活性の作用機序及びタイプ	第 1 1 (6)の情報をもとにまとめる。
抗菌スペクトル及び感受性菌の分布	第 1 1 (6)、(7)の情報をもとにまとめる。
交差耐性を生じる可能性のあるヒトのヒト用抗菌性物質及びその重要性	第 1 2 (1)、(2)の情報をもとにまとめる。
薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報	第 1 3 (1)、(2)の情報をもとにまとめる。 (第 1 2 (1)で記述したヒト用抗菌性物質について、これらに対する耐性機序と発現する薬剤耐性決定因子の位置について明確にする。)

表 2 発生評価

項 目	検討概要
対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態	第 2 1 (1) ⑥の情報をもとにまとめる。
抗菌活性の作用機序及びタイプ	第 2 1 (1) ⑦の情報をもとにまとめる。
抗菌スペクトル及び感受性菌の分布	第 2 1 (1) ⑦、⑧の情報をもとにまとめる。
薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報	第 2 1 (2) ①～④の情報をもとにまとめる。 (第 2 1 (2) ①で特定した耐性機序とこれらを発現する薬剤耐性決定因子の位置について明確にする。)
耐性選択圧	第 2 1 (2) ⑤の情報をもとにまとめる。

	(第2-1(2)①で特定した耐性機序の別に整理する。)
動物用抗菌性物質の使用量	第2-1(3)の情報をもとにまとめる。

表3 暴露評価

項 目	検討概要
ハザードの生物学的特性	第2-2(1)の情報をもとにまとめる。
畜水産食品等が農場等から出荷され、消費されるまでの経路と処理によるハザードの分布の状況	第2-2(2)の情報をもとにまとめる。
畜水産食品の消費量と汚染状況	第2-2(3)の情報をもとにまとめる。

表4 影響評価

項 目	検討概要
暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病	第2-3(1)の情報をもとにまとめる。
当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療	第2-3(2)の情報をもとにまとめる。

表5 リスクの推定

ハザードの特定及び評価ステップ	考察及び結論
ハザードの特定	
発生評価	
暴露評価	
影響評価	
リスクの推定	

参考文献

- 1) OIE International Standards on Antimicrobial Resistance, 2003.
- 2) Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment, Codex Alimentarius Commission (Codex)(1999).
- 3) 家畜等への抗菌性飼料添加物の使用が公衆衛生に及ぼす抗菌剤耐性リスクの評価法に関する指針, 農林水産省農業資材審議会(2003.6).
- 4) Guidance on Pre-Approval Information for Registration of New Veterinary Medicinal Products for Food Producing Animals with Respect to Antimicrobial Resistance (VICH).
- 5) Guidance for industry # 152 - U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, October 30, 2003.
- 6) Guideline on pre-authorization studies to assess the potential for resistance resulting from use of antimicrobial veterinary medicinal products EMEA/CVMP/244/01, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
- 7) Part 10 of Veterinary Requirement Series, Submission to working party on antibiotics, National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals, Australia, June 2000.
- 8) Report of the Consultation with Stakeholders on the Development of a Risk Management Strategy on Antimicrobial Resistance Associated with Animal Use of Antimicrobial Agents, Gantneau, QUEBEC, May 22-23, 2003, Veterinary Drugs Directorate, Health Canada.
- 9) The use of antibiotics in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans, Report of the Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), Commonwealth Department of Health and Aged Care, Commonwealth Department of Agriculture, Fisheries and Forestry-AUSTRALIA.
- 10) The Reconsideration of the Registration of Products Containing Virginiamycin and Their Labels (Draft Review Report), March 2003, Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority.
- 11) 論争の発生：抗生物質成長促進剤と公衆衛生 ヒトの健康と抗生物質成長促進ーリスクの再評価ー, HAN (FEFANA) .
- 12) Qualitative Risk Assessment for Antibiotic Resistance, “Case study: *Salmonella* Typhimurium and the Quinolone/Fluoroquinolone class of antimicrobials”, Report and Qualitative Risk Assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/CVMP,(1999).