

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 (改訂案)

【事務局より】

前回までに合意された修正を赤字にしています。

今回の WG の審議対象は青字で見え消しにしています。

なお、重要度ランクに関連した修正には黄色マーカーを引いてあります。

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

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。

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言い難いことから、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、生物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。

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。

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。

家畜等の飼養及び水産動物の豊福専門委員指摘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、水豊福専門委員指摘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。

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。

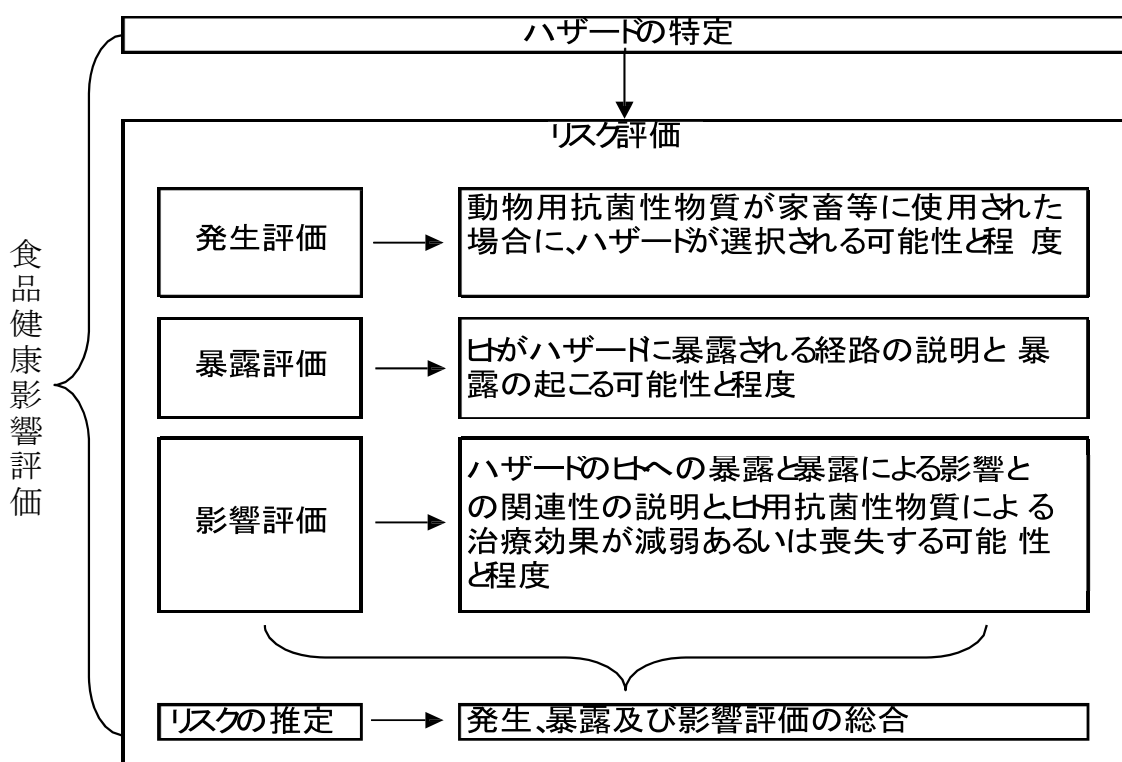


図 食品健康影響評価の進め方

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

⁴ 農林水産省及び動物用抗菌性物質の製造業者等。

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、その検討過程を詳細に記述する必要がある^{【豊福専門委員指摘】}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。ハザードの特定にかかる考え方については、〇〇で定める。

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る^{【豊福専門委員指摘】}。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。

【事務局より】

資料6の4. (1) 関連: ハザードの特定にかかる考え方について、具体的な考え方を整理した紙を別途文書として定めることに関する追記をしております(文書案は次回以降提示)。

資料6の4. (3) 関連: ハザードの特定、発生評価、ばく露評価及び影響評価に関連して行った考察を別紙の表にとりまとめると記載があります(P6、P8)。これまでの評価では、考察は評価書本文に記載しており、別紙のような表は実態として作成していないため、指針から記載を落とす修正案としています。

(次ページへ続く)

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。

【早山専門委員】

事務局案に賛成です。重複箇所や実態のない別紙表は削除して差し支えないと思います。「ハザードである薬剤耐性菌の考え方」(別紙3)については、文書化しておいた方がいいと思います。別紙にした方がすっきりすると思います。

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に関する情報の概要

(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(名称、及び化学構造式及び交差耐性に関する情報)

(2) 構造や機能等が異なる薬剤間で共耐性⁸を生ずる可能性のある代表的な医療上重要なヒト用抗菌性物質

【事務局より】

宿題:「共耐性」の脚注の説明について、より分かりやすい記載を検討することとなっております。荒川専門委員より頂戴した記載案を脚注 8 に記載しました。

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。

⁸ 複数の異なる系統の薬剤に耐性を示すこと。伝達性 R プラスミド上に存在する薬剤耐性遺伝子を媒介する可動性遺伝因子などの獲得が関与している。

(豊福専門委員提案) 共耐性は、プラスミドやトランスポゾンなどの単一の可動性遺伝子群上に複数の異なる耐性因子が集積されることにより発現する多剤耐性機構と位置づけられ、これにより使用された薬剤とは全く異なる系統の薬剤耐性が共選択される可能性がある(原田、動薬検年報 第 45 1-11 (2008))

(32) (1) 及び(2)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 「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」(平成18年4月13日食品安全委員会決定。以下「重要度ランク」という。)で定めるランク付け

②④ 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

③② ②④において特定した感染症の発生頻度

④③ 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~~

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。~~発生、ばく露及び影響評価並びにリスクの推定の考え方については、〇〇で定める。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。~~

【事務局より】

資料6の4. (3) 関連:P6と同様に、別紙に関する記載は削除する修正案としています。

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
豊福専門委員指摘。

【豊福専門委員】

畜水産食品が農場または養殖場を出ることはないのでは？食品を入れる必要性はあるのか？

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~~を用いて、①ハザードの出現、②ハザードを含む当該細菌⁹の感受性分布及び③その他要因の観点から実施される。

【事務局より】

⁹ ハザードである薬剤耐性菌と同じ種の薬剤感受性菌をいう 豊福専門委員指摘

資料6の4. (2) 関連: 発生評価において一貫して評価の要素としている3つの観点を追記しています。

【豊福専門委員】

“当該細菌”がわかりにくい。ハザードである薬剤耐性菌と同じ種の薬剤感受性菌をいうと脚注があった方がいい。

(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~~

【事務局より】

資料6の4. (4) 関連: (1) の①～⑦は、ハザードの特定で用いる資料と重複しており、過去の評価書でも、発生評価の記載は⑧に関する記載から始まっています(④は、ハザードの特定で用いる資料に含まれていませんが、実際の評価で関連する情報を記載していません)。そのため、①～⑦については削除する案としていますが、差し支えないか御確認ください。

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⁴⁰~~ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要なヒト用抗菌性物質に対する耐性菌が当該抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報の概要(多剤耐性型に医療上重要な抗菌性物質が含まれる割合、ハザードの耐性遺伝子を保有するプラスミド上又は耐性をコードする遺伝子の周辺で認められる耐性遺伝子の報告 等)
- ~~(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豊福専門委員指摘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すべての経路を明らかにするとともに、各段階経路での豊福専門委員指摘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つてを用いて、①ハザードを含む当該細菌の生物学的特性、②ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況及び経路でのハザードの増加又は減弱、③喫食頻度と消費量並びに④④豊福専門委員指摘その他要因の観点から実施される。

【事務局より】

資料6の4. (2) 関連:ばく露評価において一貫して評価の要素としている3つの観点を追記しています。

【豊福専門委員】

(2 段落目)「各」とあるので、ばく露経路は「すべて」明らかにすべき。また、(2)②と並びをとり、「経路」を「段階」に修正。

⁴⁰ 薬剤耐性菌を選択する強さ。

(3段落目)「②ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況」は、喫食時の食品の汚染状況を指しているのか？

(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¹¹、生残性¹²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豊福専門委員指摘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によるハザードの増加又は減弱生存能力豊福専門委員指摘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

【事務局より】

資料6の4. (2) 関連: 影響評価において一貫して評価の要素としている3つの観点を追記しています。

【豊福専門委員】

(2)③について、生存だけでなく条件によっては増加するため、2の2段落目を引用して修正。

(3)②について、なぜ「調理等前」なのか。重要なのは喫食時では。

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を用いて、①対象薬剤の医療上の重要度、②ハザードに起因する感染症の重篤性等、③その他要因の観点から実施される。

【事務局より】

¹¹ 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。

¹² 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。

資料6の4. (2)関連:影響評価において一貫して評価の要素としている3つの観点を追記しています。

(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

⑥ (案の1)用量－反応関係:ばく露と健康への悪影響(例:感染、疾病及び治療の失敗)の確率との数学的関係(例:Microbiological Risk Assessment Guidance for Food、Figure8)

⑥ (案の2)用量－反応関係:ヒトに対するハザードの暴露の頻度及び大きさと影響の重篤度及び頻度の関係性(の記述)

【事務局より】

宿題:「数学的」を別の言葉で説明をすることが推奨されておりました。豊福専門委員と早山専門委員に御相談し、上記2案を提案していただきました。

案の1は具体例(FAO/WHOのJEMRAのGuidanceより引用、資料7の末尾に参考として添付)を追記することで分かりやすくした案です。なお、「数学的」という文言は、他の調査会の評価指針でも用いられておりました。

案の2は「数学的」の文言を使用しない豪州、EUの定義を使用した案です。

いずれの案が適切か、御意見をお願いいたします。

(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 重要度ランクで定める評価対象抗菌性物質のランク付け

③② 第一選択薬治療に対するハザードの干渉¹³

④③ 代替治療の有無、第一選択薬としての将来性

⑤④ 交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要なヒト用抗菌性物質による治療効果の減弱あるいは喪失

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

¹³ 治療効果に与える影響のこと。

417 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
418 る可能性及びその程度を推定する。

419 リスク評価に用いたデータの不確実性及び variability 並びにそれらがリスクの推
420 定に与える影響について考察を行う。

421
422 第3 その他の考察

423 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
424 たリスク管理措置について、必要に応じて考察を行う。

(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~~

~~(改正を踏まえて修正)~~

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が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)④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, Gantineau, 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).

13) Chapter 6. 11. Risk Analysis for Antimicrobial Resistance Arising from the Use of Antimicrobial Agents in Animals. OIE- Terrestrial Animal Health Code. 2018

14) Guidelines for Risk Analysis of Foodborne Antimicrobial Resistance. CAC/GL 77-2011. Codex Alimentarius Commission. 2011

15) Guideline on the Assessment of the Risk to Public Health from Antimicrobial Resistance due to the Use of an Antimicrobial Veterinary Medicinal Product in Food-producing Animals, 2nd draft. European Medicene Agency. 2018

16) Veterinary data guidelines. Special data (Part 10). "Antibiotic resistance" and "Antibiotic resistance risk assessments". Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. 2014



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



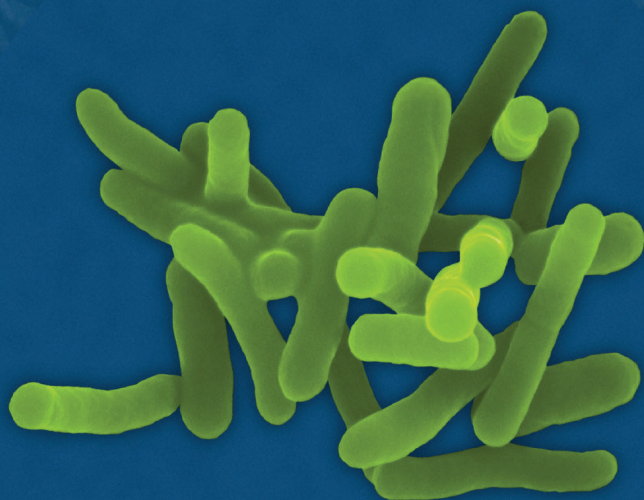
World Health
Organization

(参考)

P11、「用量－反応関係」案の①関連
Microbiological Risk Assessment
Guidance for Food、Figure 8 抜粋

Microbiological Risk Assessment Guidance for Food

GUIDANCE



36

MICROBIOLOGICAL RISK
ASSESSMENT SERIES

may be as low as 18 viruses (Teunis *et al.*, 2008). For other hazards a larger dose is required to cause 50 percent illness, as is the likely case with *L. monocytogenes* in the general population (FAO and WHO, 2004; Buchanan *et al.*, 2017).

It should be recognized that for many organisms a very low dose may cause illness, even though the probability of this happening may be very low. However, often the exposure distributions, i.e. distribution of doses, is highly right-skewed and so most exposures occur at (very) low doses. As a result, these low doses, together with a small probability of illness may still represent a large number of illnesses in a population; such exposures are consistent with the concept of *sporadic* illness.

6.3 QUANTIFYING THE DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP

Illness can be the result of intoxication, toxico-infection or infection. In the first case the illness is the result of ingestion of toxins which are preformed in the food. The health risks of certain toxins, e.g. cyanobacterial toxins in water or aflatoxins in foods, usually relate to repeated exposures and hence tend to be chronic; these require another approach, which resembles hazard characterization of chemicals. Other toxins have more acute effects like botulinum toxin, *S. aureus* enterotoxin or *Bacillus cereus* cereulide. In toxico-infection organisms produce toxins in the intestines that either produce adverse effects there, or are transported and create effects in other places in the human body. For infections the organisms invade human cells, either in the intestine or elsewhere in the human body.

To determine the probability of adverse effects, a dose–response relation is needed to translate the doses resulting from exposure assessment. For this, a mathematical model is needed, as well as the value(s) of its parameter(s), including variability and uncertainty where possible. Attention should be paid to the following aspects.

- The dose ingested is characterized by the multiplication of the concentration and the amount of food (or water) ingested (that are both variable).
- The definition of the response(s), e.g. infection, disease, sequelae.
- The specific model used, e.g. exponential, Beta–Poisson.
- The set of parameters, including their variability and uncertainty, potentially relevant for a specific population group and/or food commodity and/or organism subgroup.

BOX 1

The *Minimal Infective Dose* model posits that there is a dose below which there is no infection and hence no risk, and above which infection always occurs. However, such models are now considered invalid. Microbial dose–response models today are based on the single-hit assumption, i.e. each individual cell has a discrete, nonzero probability of establishing infection. Models based on this assumption can be found in numerous peer-reviewed papers and are also recommended in the WHO/FAO Guidelines for Hazard Characterization of Pathogens in Water and Food (FAO and WHO, 2003). Therefore, the Minimal Infective Dose concept, the phrases “minimal infective dose,” “infectious dose,” or statements like “the dose–response is between 10^4 and 10^5 cells” should not be used. It is appropriate to use an infectious dose for a certain (quantitative) response like ID_{50} or ID_{10} , representing the dose at which 50 or 10 percent, respectively, of those exposed get infected. This concept holds true for toxico-infectious and infectious organisms. Sometimes the ID_{50} is used or interpreted as a threshold of infection; however, such an interpretation is incorrect and should be avoided. A minimal toxic dose might exist for illness caused by food containing preformed toxins (e.g. staphylococcal enterotoxins), where there is a level below which there is no observable response.

Plots of empirical datasets relating the response of a group of exposed individuals to the dose (often expressed on a logarithmic scale) frequently show a sigmoid shape (Figure 8, left) and a large number of mathematical functions can be used to model such dose–response relationship (Haas, Rose and Gerba, 2014; Teunis, 1997). It is important to also investigate this curve on the log-log scales, since the “low exposure” (X-axis) and “low probability” (Y-axis) part of the relationship (Figure 8, right) is often particularly relevant (Williams, Ebel and Vose, 2011a) as explained at the end of Section 6.2.5. It should be noted that the uncertainty bounds appear different in width when viewed on the log-log scale compared with the linear scale, though this is simply the result of the mathematical transformation. When extrapolating outside the region of observed data, different models may predict widely differing results (Coleman and Marks, 1998; Holcomb *et al.*, 1999). It is therefore necessary to select between the many possible dose–response functions and justify the decision. In setting out to generate a dose–response model, the biological aspects of the hazard–host–matrix interaction should be considered carefully (Teunis, 1997).

For some dose–response models, some of the well-established models and parameter values may be appropriate (see Table 7). In those cases, relevant assumptions need to be evaluated. It could also be decided to extend the dose–response relation with additional data or derive a fully new dose–response model. Guidance is provided in Chapter 13 for deriving new or updating existing dose–response models.

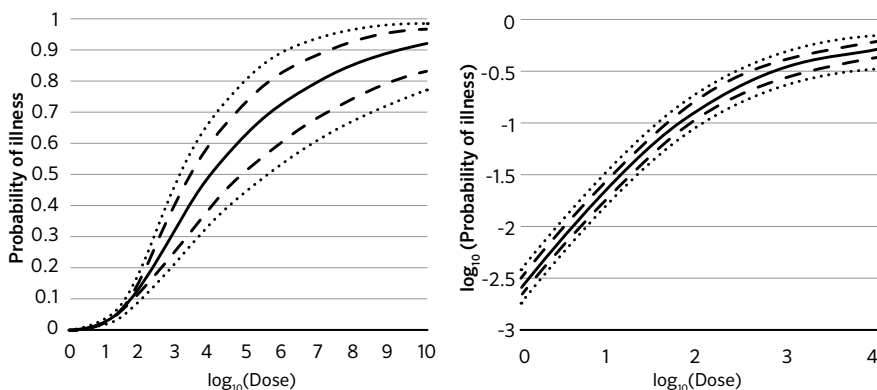


FIGURE 8. Example *Salmonella* dose-response model, including expected response (solid line), approximate 2.5th and 97.5th uncertainty percentile lines (dashed) and upper and lower uncertainty bounds (dotted) (FAO and WHO, 2002a p. 87) on linear-log scale (left) and on log-log scale (right)

TABLE 7. Dose-response models and parameter estimates commonly used in QMRA

Organism	Reference	Model	Parameters	Lower bound (Percentile)	Upper bound (Percentile)
<i>Salmonella</i> spp.	FAO/WHO (2002a)	Beta-Poisson	$\alpha=0.1324$ $\beta=51.43$	0.0940 (2.5th) 43.75 (2.5th)	0.1817 (97.5th) 56.39 (97.5th)
<i>Listeria monocytogenes</i> ^a	FAO/WHO (2004)	Exponential (susceptible) Exponential (healthy)	$r=1.06 \times 10^{-12}$ $r=2.37 \times 10^{-14}$	2.47×10^{-13} (5th) 3.55×10^{-15} (5th)	9.32×10^{-12} (95th) 2.70×10^{-13} (95th)
<i>Campylobacter</i> spp. ^b	FAO/WHO (2009d)	Beta-Poisson	$\alpha=0.21$ $\beta=59.95$		
<i>Shigella dysenteriae</i> / <i>E. coli</i> O157	Cassin et al. (1998)	Beta-binomial	$\alpha=0.267$ $\beta=\text{Lognormal}$ (5.435, 2.47 ²)		
<i>Vibrio vulnificus</i>	FAO/WHO (2005)		$\alpha=9.3 \times 10^{-6}$ $\beta=110\,000$		

^aFor *L. monocytogenes*, newer animal model data (Roulo et al., 2014; Smith et al., 2003, 2008; Williams et al., 2007, 2009) and outbreak data (Pouillot et al., 2016) suggest much higher r -values and hence lower ID_{50} values than predicted by this model which was based on the method of Buchanan et al. (1997) of matching expected loads of *L. monocytogenes* across the food supply to the total annual cases in a community, and which relies on many untested assumptions.

^bThe dose-response relation is for infection. The conditional probability of disease following infection was 33 percent (29/89) and can be described by a beta(30,61) distribution.