

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の国際動向を踏まえた改正ポイント

1. 背景

食品安全委員会の「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」（以下「評価指針」という。）と国際機関（OIE、Codex）、各国／地域（米国、EU、オーストラリア）及び VICH（以下「国際機関等」という。）の最新のリスク評価に係るガイドライン（ガイダンス含む。リスク評価以外の部分を含むものについては、リスク評価に関する部分のみ抜粋。）¹を比較した。

米国、オーストラリア及び VICH のガイダンスは、抗菌剤の新規承認に係る企業向けのガイダンスであり、米国は、抗菌剤の申請に際して、申請元の企業が当該ガイダンスに基づき評価を行い、それを当局が確認する方法をとっている。EU は、当局が抗菌剤に対して評価を実施しているが、その数は少なく（明確なものは2件のみ）、また、ガイドラインは未だ案の段階。評価指針を定め、企業ではなく当局主体で評価を行っているのは食品安全委員会のみ。

なお、Codex のガイドラインは、ヒト以外に使用する抗菌性物質全般を対象としており、食品全般（畜水農産物）を介したヒトの健康リスクを評価することを目的としている（水産、農産も対象）。ただし、EU 及び米国は明確にその評価対象を動物由来の食品の摂食／接触に限定している。

2. 結果

比較の結果、ハザードの特定を行い、発生評価、ばく露評価及び影響評価の結果を総合的に考慮してリスクを推定するという大筋の流れは食品安全委員会と国際機関等で同じであった（別紙1参照）。また、食品安全委員会の評価指針に記載されているハザードの特定及び各種評価に際して使用する情報も国際機関等と類似していた。

いくつか食品安全委員会の評価指針が国際機関等のガイドラインと異なる点が認められたので、事務局として検討を要すると判断した主要なものを3. に、また、留意が必要なものを4. に記載した。（比較の詳細は資料6を参照）。

¹ OIE：CHAPTER 6.11.Risk Analysis for Antimicrobial Resistance Arising from the Use of Antimicrobial Agents in Animals

Codex：Guidelines for Risk Analysis of Foodborne Antimicrobial Resistance（CAC/GL 77- 2011）

米国：Guidance for Industry, Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern

EU：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 Draft 2

オーストラリア：Veterinary data guidelines. Special data (Part 10). "Antibiotic resistance" and "Antibiotic resistance risk assessments"

VICH：Guidance on Pre-Approval Information for Registration of New Veterinary Medicinal Products for Food-producing Animals with Respect to Antimicrobial Resistance（VICH GL27）

3. 主な検討ポイント

(1) 不確実性及び **variability** について

① 国際機関等のガイドラインにおける規定 (Codex、EU)

Codex のガイドラインには以下の規定があり、EU にも不確実性及び **variability** に関する類似した規定がある。

- ・ 不確実性（データの不足等）及び **variability**（同一集団内でのデータのばらつき等）はリスクの推定に影響を与えるため、明確に評価書に記載を行い、その影響についてリスク管理機関に周知する必要がある。
- ・ リスク評価に使用したデータの安定性や充実性について審議し、データの脆弱な部分を明確化する。特に、評価結果のキーポイントとなった点について、データが脆弱であるか考察し、研究の必要性について検討する。

② 食品安全委員会の対応

評価指針に関連する規定はない。

過去の評価書においては、「硫酸コリスチン（第1版）」で、特に *mcr* 遺伝子に関するデータ等の不足と情報収集の必要性について記載した。

また、「牛及び豚用フルオロキノロン系抗菌性物質（第2版）」の評価書においては、カンピロバクターの発生評価の結果を「中等度」としつつも、牛及び豚由来株の耐性率に関して、評価当時得られているデータからのみでは最終的な結論づけは困難であり、耐性菌の発生動向及び科学的知見の収集が必要とした。

③ 検討事項（案）

評価に際して「不確実性」を考慮した事例もあるため、評価指針に「不確実性」及び「**variability**」に関する規定を追記してはどうか。

(2) 共耐性について

① 国際機関等のガイドラインにおける規定 (Codex、EU、オーストラリア、VICH)

Codex では、リスク分析の一般原則として考慮すべき事項、そしてリスクプロファイルに含めるべき事項として「共耐性」を規定している。また、AppendixII の例示において、発生評価において考慮すべき事項として「共耐性」を含めている。

EU は、ハザードの特定と発生評価において考慮すべき事項として「共耐性」を含めている。

② 食品安全委員会の対応

評価指針に関連する規定はない。

過去の評価書においては、同一の可動性遺伝因子上に存在する耐性遺伝子が知られている場合には、評価書のハザードの特定及び発生評価に関する項目に情報を記載している。

また、「亜鉛バシトラシン」及び「マクロライド系抗菌性物質」の評価書では、単なる情報の記載にとどまらず共耐性の評価を行い、結果をハザードの特定の中で記載した。

③ 検討事項（案）

評価に際して「共耐性」を考慮した事例もあるため、評価指針に「共耐性」に関する規定を追記してはどうか。

（３）用量－反応関係について

① 国際機関等のガイドラインにおける規定（Codex、EU、オーストラリア）

Codex は、影響評価において、可能な場合は、ばく露及び悪影響の可能性の数理的関係（用量－反応関係）をアウトプットとして含めるよう記載している。

また、EU 及びオーストラリアは、影響評価において、食品を介した薬剤耐性菌へのばく露の頻度及びその程度（用量）と、その結果生じる悪影響の重篤度及び頻度（反応）の関係について、可能な場合はデータを収集すべきとされている。

② 食品安全委員会の対応

評価指針においては、「用量－反応関係」との文言は記載されていない。

③ 検討事項（案）

微生物・ウイルス専門調査会でリスク評価に使用している、「食品により媒介される微生物に関する食品健康影響評価指針」（平成 19 年 9 月 13 日公表）には、用量－反応評価に関する記述がある。

薬剤耐性菌に関する評価においても、将来的に評価に際して考慮すべき事項として「用量－反応関係」を評価指針に含めるか検討してはどうか。

（４）リスクの推定方法について

① 国際機関等のガイドラインにおける規定（Codex、OIE、米国、EU）

a. 定性的／定量的評価について

Codex のガイドラインでは、目的に応じて定性的又は定量的評価を実施すると記載があり、米国は定性的評価を実施、OIE 及び EU は原則定性的評価を行い、十分データがある場合には、定量的評価を実施することとしている。

b. リスクの詳細な推定方法について

Codex は Appendix としてリスクの詳細な推定方法を例示としている。米国も、リスクの詳細な推定方法をガイダンスに表として明記している。

② 食品安全委員会の対応

a. 定性的／定量的評価について

評価指針においては、原則定性的評価を行い、その結果を踏まえて必要な場合には、半定量的又は定量的評価を行うとしている。

b. リスクの詳細な推定方法について

評価指針では規定しておらず、評価書において、毎回同じ内容のリスクの詳細な推定方法を記載している（別紙2）。

③ 検討事項（案）

a. 定性的／定量的評価について

国際基準等と概ね同様であるため、評価指針の修正は必ずしも必要ないと考えて差し支えないか。

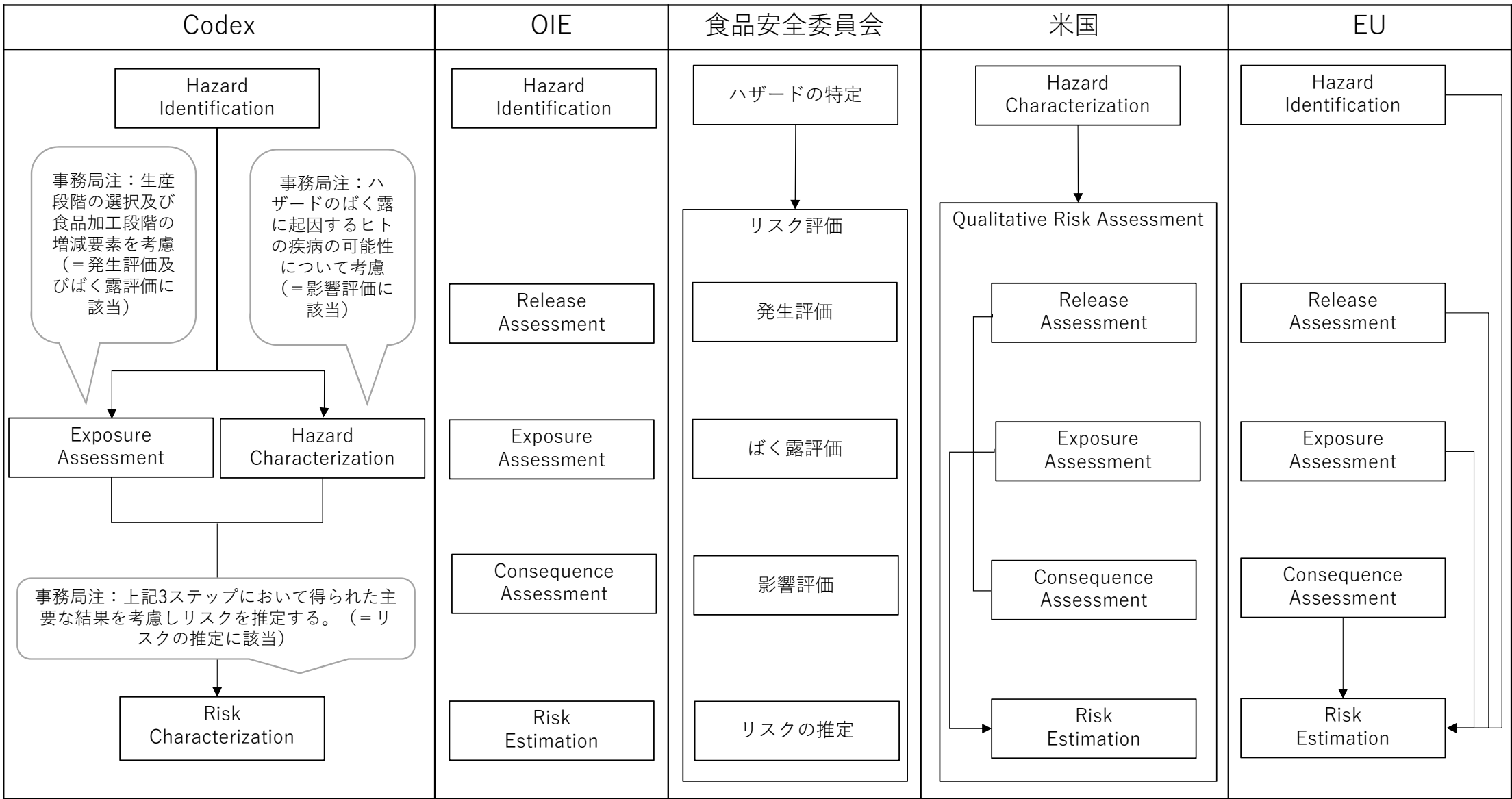
b. リスクの詳細な推定方法について

リスクの詳細な推定方法は、一貫して適用すべき考え方であることから、評価書に毎回記載しているリスクの詳細な推定方法を別途手続きとして定めてはどうか。また、推定方法の内容を修正する必要があるか検討願いたい。

4. その他の検討ポイント

3. の4点の他に、食品安全委員会と国際機関等で異なる点は以下のとおり（食品安全委員会の評価の範囲外にあたる項目を含む）。今までも、必要に応じて、評価結果に影響を及ぼさない参考関連情報について評価書中で記載してきた。今後とも以下の項目については評価指針には記載しないが、該当する情報があれば評価書に記載していくという方針か。

- 家畜や食品との直接接触による伝播の考慮（EU）
- 動物／農産物と環境間のハザードの伝達の考慮（Codex）
- 適応外使用の考慮（OIE、Codex）
- 食品由来薬剤耐性菌のまん延の季節的变化（Codex）
- ハザードの感染/排菌期間（Codex）
- 農場生産システムに関するデータの考慮（OIE、Codex）
- 抗菌性物質にばく露された動物数の考慮（OIE、Codex）
- 抗菌性物質の使用農場数及び地理的分布の考慮（OIE、Codex）



VI. 食品健康影響評価

1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方

評価指針に基づき、発生評価、ばく露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

各評価に当たっては、原則として、表 1 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

表 1 発生評価、ばく露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生評価	① ハザードの出現に係る情報（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）が懸念されるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1 項目又は「中」2 項目以上	「中等度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）が懸念されるか	「大」0 項目かつ「中」1 項目	「低度」：ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3 項目	「無視できる程度」：ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
ばく露評価	① ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）が懸念されるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードのばく露を受ける可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか	「大」1 項目又は「中」2 項目以上	「中等度」：ハザードのばく露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（食肉処理工程、流通経路等）が懸念されるか	「大」0 項目かつ「中」1 項目	「低度」：ハザードのばく露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3 項目	「無視できる程度」：ハザードのばく露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	① 対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ（きわめて高度に重要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。

② ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか ③ その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」1項目 又は「中」2 項目以上	「中等度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
	「大」0項目 かつ「中」1 項目	「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

2. リスクの推定について

(1) リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、ばく露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、ハザードのリスクを推定した。

リスクの推定に当たっては、原則として、表 2 に示した考え方に基づき、発生評価、ばく露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 2 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

表 2 リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
① 発生評価	② ばく露評価	③ 影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。