

家畜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（案）

第1章 総則

第1 はじめに

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、食品を摂取することによって健康への悪影響が発生する可能性とその程度（リスク）を科学的に評価すること（食品健康影響評価）を求められた。本指針は、このことを受けて、食品安全委員会として、国際獣疫事務局（OIE）が示した「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。）を参考としつつ、薬剤耐性菌のリスク評価に必要とされる原則及び参照すべき事項を示したものである。OIE のリスク分析の手法は、動物における薬剤耐性を扱うために策定されており、「ハザードの識別」、「リスク評価」、「リスク管理」及び「リスクコミュニケーション」から構成されている。OIE 国際基準の構成は、Codex が作成した「微生物学的リスク評価を行うための原則とガイドライン」のリスク分析の範例と異なるが、リスク評価を行うためのステップは基本的にほぼ同様である。

本指針では、OIE 国際基準の示すステップのうち、リスク評価に係る「ハザードの識別」及び「リスク評価」を取り扱っている。

策定の際には、あわせて、「微生物学的リスク評価を行うための原則とガイドライン」（Codex）、「食料生産動物用の新しい動物用医薬品の登録に当たって承認前に必要な抗菌剤耐性に関連する情報のガイダンス」（動物用医薬品の承認審査の資料の調和に関する国際協力（VICH））、「ヒトの健康に係る細菌への影響を考慮した新規抗菌性動物用医薬品の安全性評価指針」（米国食品医薬品局・動物用医薬品センター（FDA-CVM））、「抗菌性動物薬申請時の抗菌剤耐性問題に関連した資料として添付すべき試験の指針」（欧州医薬品審査庁・動物用医薬品委員会（EMA-CVMP））、「抗菌性動物薬申請時の抗菌剤耐性に関する特別要求資料の指針」（オーストラリア農薬動物薬承認審査局（NRA））、「動物用抗菌性物質の微生物学的安全性評価のための推奨ガイドライン」（カナダ保健省）及び「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」（平成 15 年、農林水産省農業資材審議会）等を参考にした。

第2 定義

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

1 ハザード

ハザードは、ヒトへの危害因子（リスク要因）であり、それには次の2つがある。

- ・ 家畜に抗菌性の飼料添加物及び動物用医薬品（以下「抗菌性物質」という。）を

使用した結果として選択された食品中の薬剤耐性菌。

- ・ 家畜に抗菌性物質を使用した結果として選択された食品中の薬剤耐性伝達因子。

2 リスク

家畜に抗菌性物質を使用することにより選択された薬剤耐性菌又は薬剤耐性伝達因子が食品（環境を介して家畜由来の薬剤耐性菌に汚染された食品を含む。以下同じ。）を介してヒトに伝播し、ヒトが当該耐性菌又は伝達因子によって耐性化した耐性菌に起因する感染症を発生した場合に、抗菌剤による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性

3 抗菌性物質

抗菌性物質は、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。以下、「飼料安全法」という。)第2条第3項に基づき農林水産大臣が指定し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抗菌性物質を主成分とする動物用医薬品。

4 家畜

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、抗菌性物質を含む飼料を給与され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)

5 リスク評価

OIE国際基準のRisk assessmentに相当。ハザードの特定、発生評価、暴露評価、影響評価、リスクの推定の各ステップを経て、リスクを評価する過程。

本指針では「薬剤耐性菌もしくは薬剤耐性伝達因子を有する細菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが細菌に起因する感染症を発生した場合に、抗菌剤による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性」を評価することである。

6 ハザードの特定

OIE国際基準のHazard identificationに相当。既知の情報からリスク評価すべきハザードを特定する過程。

7 発生評価

OIE国際基準のRelease assessmentに相当。使用が認められている抗菌性物質が家畜に使用された場合に、ハザードが選択される程度、薬剤感受性指標細菌及び食品由来病原性細菌が薬剤耐性を発現する程度を評価する。

8 暴露評価

OIE国際基準のExposure assessmentに相当。ハザードの暴露を受ける経路を説明す

ると共にその暴露の起こる可能性を推定すること。

9 影響評価

OIE 国際基準の Consequence assessment に相当。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、抗菌剤による治療効果が減衰あるいは喪失する可能性の推定。

暴露によってヒトの健康に有害作用がもたらされ、それが社会 - 経済的な影響を及ぼすに至る一定の経路について考察する。

10 リスクの推定

OIE 国際基準の Risk estimation に相当。ハザードの特定、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包括的に推定する過程。リスクの推定では、ハザードの特定から望ましくない結果に至るリスクの経路の全過程を検討する必要がある。

11 定性的リスク評価

リスクの頻度と程度に関する評価が、「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

結果の起こる可能性と結果の程度の推定を、スコア化することで半定量的に表現する評価方法。

13 定量的リスク評価

リスクの頻度や程度に関する評価が、発病する人数、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 対象及び目的

本指針は、現在、使用が認められている又は新たに使用が予定される抗菌性物質を対象とし、当該物質が家畜に使用された場合に選択されるであろう薬剤耐性菌及び薬剤耐性伝達因子が、食品を介してヒトに健康上の影響を与えるリスクを評価することを目的に策定された。

第4 リスク評価に関する基本的な進め方

リスク評価は、ハザードを特定した後に行われる。評価の手順は、ハザードの発生に関する評価、ハザードへの暴露に関する評価、影響に関する評価及びリスクの推定によって構成される(図1)。リスクの推定では、各評価段階の個々の項目を総合して指標を示す。

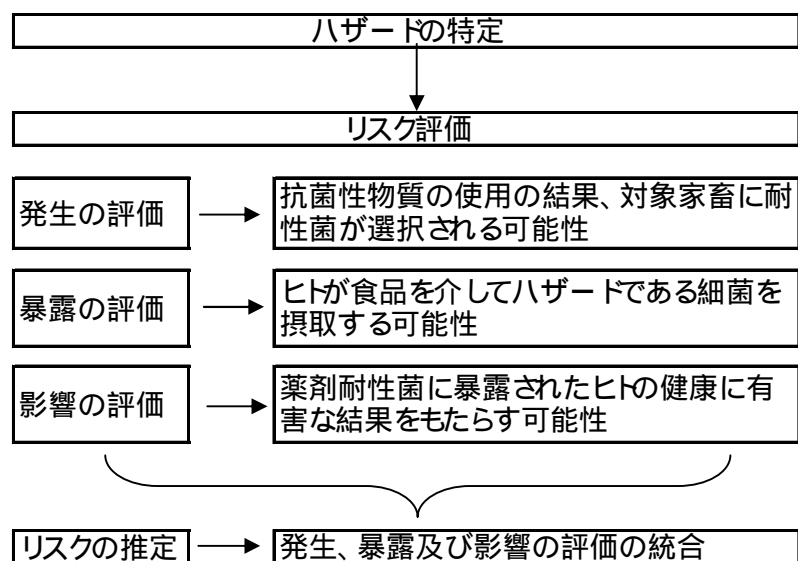


図1 リスク評価の進め方

OIE 国際基準では、リスク評価には定性的評価、定量的評価、半定量的評価があるが、食品安全委員会は、定性的リスク評価を行うこととする。

ただし、対象抗菌性物質のうち定性的リスク評価の結果を踏まえ、食品安全委員会が、定量的に評価することが必要であると判断した場合には、発生、曝露及び影響について定量的又は半定量的に評価し、リスクを推定することとする。

第5 評価に用いる資料

評価には、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。特に抗菌性物質の生体内薬物動態及び薬剤耐性菌の出現に関する資料等のうち、資料作成者が実施した試験については、原則として、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。

以上の資料以外のものを利用する場合は、用いる理由及び妥当性について明らかなものを用いる。

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抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌又は薬剤耐性伝達因子に関して、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得られる新たな科学的知見を検討し、本指針を適宜見直すこととする。

第2章 各論

第1 ハザードの特定

抗菌性物質に関する基礎情報から、当該物質を家畜に使用した結果として出現する可能性のある薬剤耐性菌及び他の細菌に薬剤耐性の形質を発現させる可能性のある薬剤耐性伝達

因子を特定する。

ハザードの特定の際には、薬剤感受性に関するリスクをより広範囲に評価するために、薬剤感受性指標細菌（腸球菌、大腸菌等）及び食品由来病原性細菌（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）を含めることを考慮する。

ハザードは、例えば、次に掲げる抗菌性物質に関する基礎資料を基に特定される。

基礎資料は、簡潔にまとめられていることが望ましい。

1 有効成分に関する情報

- (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) 使用方法の概要：対象家畜、投与経路、用法用量
- (4) 有効成分の系統：有効成分の系統、関連する系統
- (5) 抗菌活性：抗菌活性の作用機序、作用のタイプ（殺菌性が、静菌性が。）抗菌スペクトル、抗菌性物質の対象とする家畜の病原菌
- (6) 対象家畜における抗菌性物質の生体内薬物動態に関する資料

2 薬剤耐性菌に関する情報

- (1) 抗菌性物質の対象とする家畜の病原菌に対する MIC（最小発育阻止濃度）又は MBC（最小殺菌濃度）（標準株又は代表菌株、野生株）
- (2) 薬剤感受性指標細菌と食品由来病原性細菌に対する既知の MIC 又は MBC（標準株又は代表菌株、野生株）
- (3) 既知の抗菌性物質との交差耐性等に関する薬剤耐性菌及び薬剤耐性伝達因子に関する情報（染色体上か、プラスミドか）
- (4) 既知の薬剤耐性菌及び薬剤耐性伝達因子の耐性機序及び耐性因子に関する情報（染色体上か、プラスミドか）

3 関連する人体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（前項(4)において特定した耐性機序の別に整理）
- (2) (1)の物質の医療の臨床現場における有効性及び重要性
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
において特定した感染症の発生頻度
代替物質の有無及びその名称

第2 リスク評価

リスク評価は、次の1～3の各ステップの結果の評価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。

1 発生評価

発生の評価の範囲は、抗菌性物質を家畜に使用した時点から、当該家畜又は畜水産物等が農場又は養殖場を出るまでとする。

使用が認められている抗菌性物質が家畜に使用された場合に、ハザードが選択される程度、特定した薬剤感受性指標細菌及び食品由来病原性細菌が薬剤耐性を発現する程度を評価する。

発生の評価は、例えば次に掲げる情報等によって実施される。

(1) 抗菌性物質に関する情報

名称：一般名、化学名、CAS 番号等

化学構造：構造式、分子式、分子量等

有効成分の系統：有効成分の系統、関連する系統

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

使用方法：対象家畜、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、投与経路、用法用量、使用上の注意、休薬期間

対象家畜における抗菌性物質の生体内薬物動態に関する資料

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（殺菌性か、静菌性か。）、抗菌スペクトル、抗菌性物質の対象とする家畜の病原菌

水産動物への使用を目的とするものにあっては、「動物用医薬品のための毒性試験法等ガイドライン」（平成 12 年 3 月 31 日付け農林水産省畜産局衛生課薬事室長事務連絡）で示す「海水中又は淡水中の分解試験」と「対象病原菌を用いた感受性試験」の資料

(2) 薬剤耐性菌の出現に関する資料

家畜及びヒトの病原菌における耐性機序（抗菌剤の不活化、抗菌剤標的の変化、取り込みの減少、抗菌剤の汲み出し等）

薬剤耐性菌及び薬剤耐性伝達因子に関する情報（染色体上か、プラスミドか）（において特定した耐性機序の別に整理）

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（複数の供試株の獲得率等に関する情報。供試株に関する情報（由来等）を考慮。可能であればにおいて特定した耐性機序の別に整理。）

投与経路・投与濃度の違いによる薬剤耐性出現に関する情報

耐性選択圧の変化について：交差耐性菌を選択する可能性のあるヒトに使用する抗菌性物質の概要（名称、化学構造式、使用方法及び使用量等をにおいて

て特定した耐性機序の別に整理。)

休薬期間経過後または使用を中止した場合の薬剤耐性菌又は薬剤耐性伝達因子の消長

耐性伝達因子の細菌間での伝達の可能性

薬剤耐性菌の家畜間での伝達の可能性

薬剤耐性菌の蔓延率について

ア．対象病原菌、ハザードである細菌に対する MIC (最小発育阻止濃度) 又は MBC (最小殺菌濃度) (標準株又は代表菌株、野生株)

イ．畜産及び養殖現場における薬剤耐性菌の発生状況に関する資料

(3) 使用量に関する情報

抗菌性物質の流通量 (実量 (全体、家畜別))

製剤の製造 (輸入) 量又は販売量 (全体、家畜別)

販売開始時期

2 暴露評価

暴露の評価の範囲は、家畜及び畜水産物等が農場又は養殖場を出て、輸送、と殺及び加工等され、ヒトがこれらに由来する食品を入手し、加工・調理後、摂取して排出するまでとする。

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衰を推定し、家畜由来の食品を介してハザードの暴露を受ける可能性を推定する。

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。資料は畜水産物別にまとめることが好ましい。

(1) 家畜及び畜水産物等が農場又は養殖場を出てから消費されるまでの経路に関する情報

家畜及び畜水産物等が農場又は養殖場を出てから消費されるまでの経路

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

によるハザードの生存能力と分布の状況

(2) 農場の周辺河川及び井戸水がハザードに汚染される可能性

(3) 畜水産物に関する情報

畜水産物の生産量及び消費量：全体、1人1日当たりの消費量、国産・輸入食品の別、年齢別、調理法別 (加熱、非加熱) 場所別 (外食、給食、一般家庭、病院) 等

畜水産物がハザードに汚染される可能性 (加工・調理前)

の薬剤耐性伝達因子の遺伝学的性状

畜水産物の代表的な保存、調理及び摂取方法

保存及び調理過程におけるハザードの生存及び分布の変化

(4) ハザードの生物学的特性

ヒトの粘膜及びヒトの腸内細菌叢への定着能力

ヒトの常在菌又は病原菌への耐性伝達因子の伝達の可能性

環境中のハザードの生存能力と分布の状況

3 影響評価

影響の評価では、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を明らかにする。ハザードに暴露されて起こり得るヒトの健康上の結果を、抗菌剤のヒト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

ハザードの暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病

当該疾病の発症頻度、発症状況、発症原因

疾病の重篤度

疾病の病原菌の薬剤耐性化の実態

医療分野における当該薬剤耐性菌に関する感染症対策の実態

(2) 疾病の抗菌剤治療について

疾病の第一選択抗菌剤治療及びその重要性

第一選択抗菌剤治療に対するハザードの干渉

代替治療の有無、第一選択抗菌剤の将来性

4 リスクの推定

抗菌性物質の使用条件を考慮して、発生、暴露及び影響評価の結果を基に、総合的に抗菌剤による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性を推定する。

第3 その他の考察

次の考察は、必要に応じて行う。

(1) 得られたリスク評価結果から、必要であると考えられるリスク管理措置について考察する。

(2) 当該抗菌性物質を使用しないことにより家畜の飼養管理、衛生管理、畜水産物の生産性等の変化について考察する。

引用参考文献

- 1) OIE International Standards on Antimicrobial Resistance, 2003.
- 2) Principals 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 -リスクの再評価-, 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).