

評価事例の分析結果

1. 方法

評価指針が作成された2004年9月から現在に至るまで、薬剤耐性菌WG（その前の合同調査会を含む）から食品安全委員会に報告された評価書全32本を分析し、資料5の3.①及び②に該当する事項を確認した。

該当する評価書の評価結果の内訳は以下のとおり（詳細は参考資料1）。

評価結果	件数
無視できる程度のリスク	16
低度のリスク	8
中等度のリスク	9
高度のリスク	0

（注：2回評価が行われているもの（フロルフェニコール、フルオロキノロン系、マクロライド系、硫酸コリスチン）については、それぞれの結果を計上している。また、スルホンアミド系合成抗菌剤については、評価書は1本であるものの、単剤とST・SO配合剤に分けて評価を行ったため、評価結果は2案件として計上。）

2. 考え方及び判断基準（資料5、3.①に該当）

（1）ハザードの特定

少なくともマクロライド系の評価以降、「ハザードの特定に係る検討作業の手順」（別紙1）をWGの資料として整理し、それに基づきハザードの特定を審議している。

WG資料として文書化されたのは最近であるが、実際は評価当初から一貫して適用されてきた考え方であり、例えば、ハザードが特定されなかった理由は以下のいずれかに該当している（参考資料2）。

- ① 評価対象抗菌性物質が、ヒトで使用されておらず、他のヒト用抗菌性物質とも交差耐性を示さない
 - ② 評価対象抗菌性物質が、食品を介してヒトに伝達する可能性のある感染症に使用されない、又は推奨薬とされておらず代替薬が充分ある
- 上記①又は②に加え、以下を理由として追記していた案件もあった。
- 家畜で耐性菌が確認されていない
 - 耐性率の上昇がないこと

この考え方は「ハザードの特定に係る検討作業の手順」に含まれている概念である。

なお、ハロフジノン、亜鉛バシトラシン及びスルホンアミド系合成抗菌剤（単剤）のハザードの特定の際に「共耐性」に関する検討を行っているが、この考え方は、第33回WGにて審議に基づき評価指針に「共耐性」が追記されたことにより反映済み。

(2) 発生・ばく露・影響評価及びリスクの推定

既に別途文書を作成することが決定している「薬剤耐性菌の食品健康影響評価における発生、ばく露及び影響評価並びにリスクの推定の考え方(案)(別紙2)」に基づき評価を一貫して進めている。

評価結果が「低度」及び「中等度」となった17件は(参考資料3)、評価開始当初から、それぞれ上記考え方に記載されている3つの観点¹から評価を一貫して行っている。

更に詳細に、それぞれの観点において、半定量的評価をする場合の判断基準(「高」「中」「低」と判断する基準)も一貫した考え方があるか分析をした。結果、以下の点について、ある程度統一された判断基準があることがわかったが、まだ判断基準とするには未熟だと考えた(参考資料4、5)。

- 発生評価：伝達性耐性遺伝子の有無、耐性選択の早さ、耐性率とその動向、使用量、飼料添加物としての使用
- ばく露評価：食肉中での生存可能性、ヒト腸管内での定着可能性、食肉の汚染率、食肉由来株の耐性率、食中毒に関するリスク管理状況
- 影響評価：重要度ランク、推奨薬か否か、疾病の発生件数と重篤度、臨床上的影響、感染経路、医療分野の耐性率、代替薬

(3) 結論

現行の評価指針には、食品健康影響評価の枠組み、すなわち、①ハザードの特定、②発生・ばく露・影響評価、③リスクの推定が記載されている。2004年以降、①から③を具体的にどのように進めるのか、その細かな考え方についてWGは随時整理、文書化し、一貫して評価時に適用するようになってきた。ただし、その考え方は、評価書内やWGの資料等に散らばって記載されており、評価指針には反映されていない。

¹ 薬剤耐性菌の食品健康影響評価における発生、ばく露及び影響評価並びにリスクの推定の考え方(案) 1. の表1の「判断項目」に記載のある観点

【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
- 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
- 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

【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
- 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
- ③ その他要因(食肉処理工程、流通経路等)が懸念されるか

【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
- 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

3. 評価書と評価指針の整合（資料5、3. ②に該当）

- ① 評価指針の別紙「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」は作成していない。
- ② ハザードの特定と発生評価で重複して同じ内容を記載するよう求められている。実際は重複を省き、当該情報はハザードの特定の部分に記載。
- ③ 全ての評価書に「ハザードである薬剤耐性菌の考え方」（別紙3、ブレイクポイントに関する情報）が記載されているが、評価指針にはこの考え方は含まれていない。

4. 推奨事項

- (1) 評価指針に記載のある枠組みの各項目について、具体的な考え方を整理した以下2点の紙を別途文書として作成することとしたい。
 - 「ハザードの特定にかかる考え方」（別紙1）
 - 「薬剤耐性菌の食品健康影響評価における発生、ばく露及び影響評価並びにリスクの推定の考え方（案）」（別途文書にすること合意済み）（別紙2）
 なお、「ハザードの特定にかかる考え方」については、WGの合意があれば、事務局にて案を作成し、次回以降に提示する。
- (2) 「発生評価」「ばく露評価」「影響評価」において一貫して評価の要素としている3つの観点をそれぞれ評価指針の該当する項目に追記してはどうか。実際の判断基準は、評価指針に含めるには詳細であり、また、未だ成熟しておらず、事務局の手持ちとして今後も情報を蓄積していくこととしたい。
- (3) 「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」に関する記載を削除することを検討頂きたい。
- (4) ハザードの特定と発生評価の記載の重複を解消することを検討いただきたい。
- (5) 「ハザードである薬剤耐性菌の考え方」（別紙3）を評価指針に含める、又は、別途文書にまとめることを検討頂きたい。

【資料6 関連資料一覧】

別紙1	ハザードの特定にかかる考え方と検討例
別紙2	薬剤耐性菌の食品健康影響評価における発生、ばく露及び影響評価並びにリスクの推定の考え方
別紙3	ハザードである薬剤耐性菌の考え方
参考資料1	評価案件一覧
参考資料2	ハザードが特定されなかった案件とその理由
参考資料3	ハザードが特定された案件とその評価結果
参考資料4	評価項目のスコア及びその判断基準の比較
参考資料5	各評価項目のリスク推定の判断基準整理表

ハザードの特定に係る検討の作業の手順

○ハザードの特定に係る検討において考慮する細菌

評価指針に基づき、以下の項目 1～5 に該当する細菌を選択し、表に記載・整理した上で、国内においてスルフォンアミド（Su）系合成抗菌剤を家畜に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対する健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌について検討する。

なお、2 又は 3 のいずれかで除外された細菌は記載しない。

1. 動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原菌（発生に係る考慮）

動物用医薬品検査所データベースにおいて、Su 系合成抗菌剤の適応症から有効菌種であると考えられる細菌を選択

2. 食品由来病原細菌（暴露に係る考慮）

国立感染症研究所（NIID）ウェブサイトにおいて、「食中毒と腸管感染症」として挙げられている感染症のうち、

- （1）病原体が細菌以外の感染症を除外
- （2）起病菌のうち、水域へ生息又は水生動物を宿主とする細菌を除外し、食料生産動物から検出される細菌を選択

さらに、「食中毒と腸管感染症」の起病菌以外で、評価指針に記載されている食品由来細菌（リステリア）を選択

3. 医療において治療対象としている病原菌（影響に係る考慮）

感染症法における一～五類感染症のうち、

- （1）細菌に起因する感染症以外を除外（細菌に起因するが、菌種が定められていない感染症も除外）
- （2）感染経路が節足動物の媒介による感染症を除外
- （3）ヒトの治療において Su 系抗生物質が使用される感染症の起病菌を選択

原則として、以下の①を参照し、①に情報がない場合、②～④の順に情報を検索する。

- ①JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019（日本感染症学会・日本化学療法学会. ライフサイエンス出版. 2019）
- ②NIID ウェブサイトの感染症情報
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases.html>)
- ③CDC ウェブサイトの Diseases and Conditions
(<https://www.cdc.gov/diseasesconditions/index.html>)
- ④その他：上記①～③で適応薬の記載がない場合、Merck、Medline 等のウェブサイト

4. 指標細菌

腸球菌、大腸菌を選択

5. 薬剤耐性決定因子

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を考慮し、該当があれば選択

(ハザードの特定に係る検討の例)

スルホンアミド系単剤

通し番号	検討対象となる理由				ハザードの特定における検討項目				
	1 家畜の病原菌(有効菌種)	2 食品由来病原菌	3 医療において治療対象として いる病原菌	4 指標細菌	菌属・種	【発生】 家畜に当該抗菌性物質を使用した場合に薬剤耐性菌/薬剤耐性決定因子を選択する可能性がある 使用方法 薬物動態 抗菌スペクトル 薬剤耐性決定因子	【暴露】 (家畜で選択された薬剤耐性菌/薬剤耐性決定因子が) 食品を介して人に伝播する可能性がある 対象食品 食品における分離に関する知見 ヒトでの定着又は感染性	【影響】 (家畜で選択された薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し) 当該薬剤耐性菌/薬剤耐性決定因子がヒトに対して健康上の危害因子となる可能性がある 関連するヒト用抗菌性物質がある 当該薬剤耐性菌による感染症の治療に使用される(推奨薬である) 一から五類感染症 主要な腸管感染症	評価書のハザードの特定に係る検討で記述・考慮するか
1	○	○			ブドウ球菌	○ ?	○?	×	×
2	○				レンサ球菌	○?	△	×	×
3	○				コリネバクテリウム	○?	× or △?	×	×
4	○				パストレラ	○?	×	(×)	×
5	○				ボルデテラ	○ ?	×	(×)	×
6	○				アビバクテリウム	○	×	(×)	×
7	○			○	大腸菌	○	○	×	×
8		○			病原大腸菌	○	○	×	×
9	○?	○			サルモネラ	○	○	×	×
10		○			カンピロバクター	○	○	×	×
11		○			ウェルシュ菌	○?	○	×	×
12		○			エルシニア	○	△?	×	×
13		○			リステリア	○?	△?	×	×
14			○		鼻疽、類鼻疽	×	(×)	(○)	×
15				○	腸球菌	× ⊖	(○?)	(×)	×

薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価における発生、ばく露及び影響評価並びに
リスクの推定の考え方 (案)

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。）に基づき実施する、薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価（~~以下「リスク評価」という。~~）における、発生、ばく露及び影響評価並びにリスクの推定の考え方は以下のとおり。

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。~~

の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	「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。
	○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」		
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		

	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	「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。
	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	「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。
	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」	「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。

ハザードである薬剤耐性菌の考え方（案）

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるか否かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が耐性のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、その薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異なる考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なる場合がある。

したがって、本評価においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があることと報告されていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについては薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

1. CLSIにおけるブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC 及び抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーを設定している。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであるため、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

2. 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80%以上の有効率で期待できる MIC として、感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

3. 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にそのピークの間中値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。