

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (VI)—

薬剤耐性菌の食品健康影響評価

大倉尚子[†] (内閣府食品安全委員会事務局評価第二課課長補佐)

1 はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成 15 年法律第四十八号）の制定に基づき、リスク管理機関である厚生労働省や農林水産省から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正にリスク評価を行う、内閣府に設置された機関である。食品安全委員会は 7 名の委員から構成され、その下に農薬や微生物・ウイルス等のハザードごとのリスク評価を行う 12 の専門調査会とワーキンググループが設置されている。専門調査会の委員は、大学や研究機関の研究者等の外部の専門家から構成され、その数は延べ 200 名を超えている。

わが国では、家畜の飼養また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）に基づき家畜の飼料効率の改善及び成長促進等を目的に使用される「抗菌性飼料添加物」及び「医薬品、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和 35 年法律第 145 号）に基づき家畜等の疾病の治療を目的に使用される動物用抗菌性物質製剤に大別される。

抗菌性物質の使用により薬剤耐性菌が選択されることはよく知られているが、特に畜産分野において選択される薬剤耐性菌が、食品を介して人に伝播し健康に影響を及ぼす可能性についての国内外の関心の高まりを背景に、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または動物用医薬品として抗菌性物質を家畜に使用することによって選択される薬剤耐性菌について、食品を介して人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 [1]。

2 薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価指針

農林水産省からの薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を受け、食品安全委員会では OIE や CODEX 等の海外の評価手法やガイドライン等を参考に、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、「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評価に関する評価指針」（平成 16 年食品安全委員会決定）（以下、「評価指針」という）[2] を策定した。

評価指針は、動物用抗菌性物質が家畜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ために策定され、人への影響が畜水産食品を介して起こる場合を対象としている（図 1）。なお、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について科学的に評価するための十分な情報及び知見が集積されていないことから、評価指針の対象外としている。

薬剤耐性菌の食品健康影響評価は、当初、動物用医薬品及び肥料・飼料等専門調査会の合同専門調査会で調査審議が行われていた。しかしながら、求められている評価事項は、「抗菌性物質そのものが有するリスク」ではなく、「抗菌性物質が使用された場合に選択される薬剤耐性菌のリスク」であることから、動物用医薬品、肥料・飼料等、及び微生物・ウイルス専門調査会の三専門調査会合同による審議が必要とされ、各専門調査会に属する専門委員から成る合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）が設置された*。その後、平成 27 年に調査審議の効率化を図るため、同ワーキンググループを食品安全委員会の直下に設置し、薬剤耐性菌、人獣共通感染症、食品衛生等家畜、食品、人の各分野の専門家による調査審議を行っている。

3 食品健康影響評価の基本的な進め方

薬剤耐性菌の食品健康影響評価は、ハザードの特定とこれに続くリスク評価により行われる。リスク評価は、

* 動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会の所掌変更に伴い、平成 21 年 9 月以降は、微生物・ウイルス及び肥料・飼料等の二専門調査会の合同専門調査会。

[†] 連絡責任者：大倉尚子（内閣府食品安全委員会事務局評価第二課）

〒 107-6122 港区赤坂 5-2-20 赤坂パークビル 22F ☎・FAX 03-6234-1198 E-mail: hisako.okura@cao.go.jp

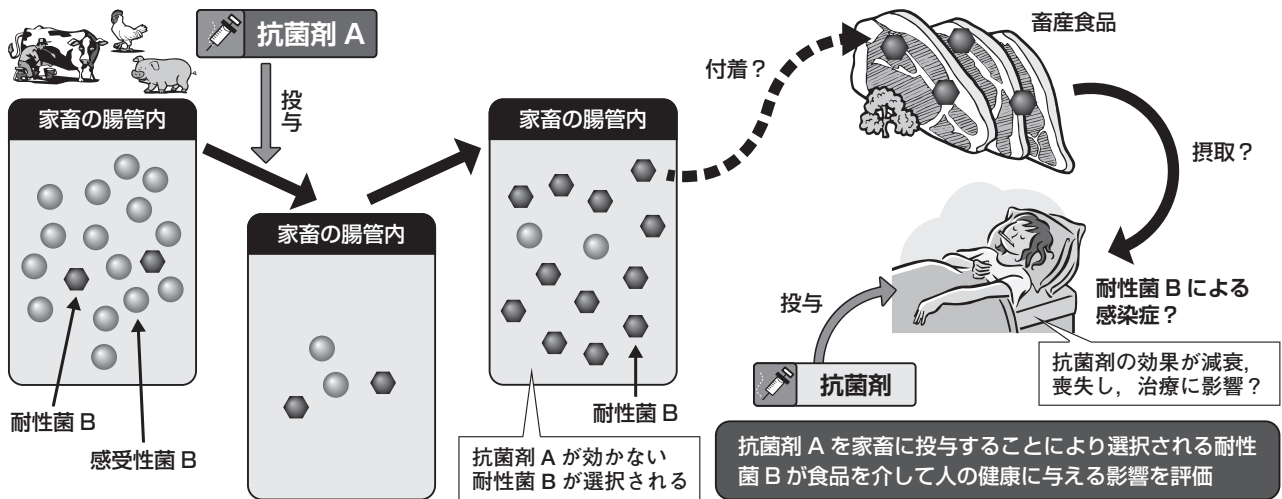


図1 抗菌物質の使用と薬剤耐性菌 —食品健康影響評価の観点—

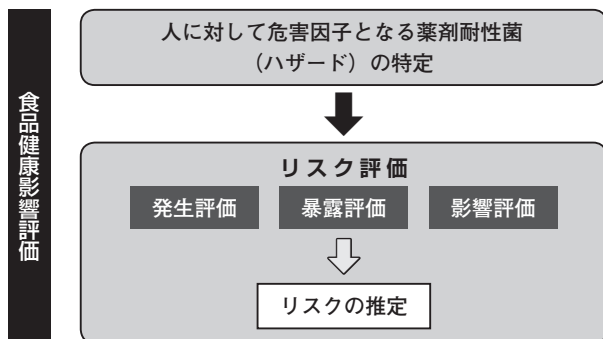


図2 薬剤耐性菌のリスク評価指針の考え方

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2)。

まず、人に対する危害要因であり、家畜等に動物用抗菌物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌(ハザード)を特定する。ハザードの検討対象は、評価対象の抗菌物質が治療対象となる家畜の病原菌、人医療において治療対象となる人の病原菌、薬剤感受性の指標となる細菌、食品媒介性病原菌等であり、使用方法、薬物動態、抗菌活性等を含めた当該抗菌物質、当該抗菌物質に関連する人用抗菌物質、当該抗菌物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する資料を基に特定される。

なお、薬剤耐性菌の人の健康への影響については、家畜のみに用いられる抗菌物質は、人の健康に与える影響はないまたは小さいと考えられていることから、人医療では使用されないポリエーテル系抗生物質(イオノフォア)の評価では、ハザードが特定されていない。

一方で、ハザードが特定されると、(1)発生評価、(2)暴露評価、(3)影響評価、及び(4)リスクの推定の各ステップから成るリスク評価を行う。リスク評価では、薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人が当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、人用抗菌物質によ

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。食品健康影響評価では、評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る知見から特定したハザードの定性的な評価を実施しており、各評価に当たっては、おもに3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、総合的に評価している(表1)。

(1)発生評価は、動物用抗菌物質を家畜等に使用した時点から、当該家畜等が農場から出るまでを範囲としている。その検討に当たっては、おもにJVARMにおける家畜由来細菌の薬剤感受性モニタリング[3]及び抗菌物質の販売量[4]、当該抗菌物質の使用法、ハザードを含む当該細菌の薬剤感受性、ハザードの耐性機序・耐性決定因子等についてのその他の関連する公表文献等のデータを整理したうえで、①ハザードとして特定された薬剤耐性菌の耐性機序や遺伝学的情報に係る情報、②ハザードを含む当該細菌の感受性分布、③使用量、使用方法等のその他の要因、の各判断項目の懸念の程度について、「懸念が大きい(大)」、「懸念が中程度(中)」、「懸念が小さい(小)」としている。この判断項目の「大」「中」「小」の数に応じて、発生評価としてハザードである薬剤耐性菌が選択される可能性とその程度を「大きい(高度)」、「中程度(中等度)」、「小さい(低度)」、「無視できる程度」と評価している。

(2)暴露評価は、家畜が農場から出荷されてから、人がこれらの家畜由来の食品を入手し、摂取するまでを範囲としている。検討に当たっては、食中毒菌汚染実態調査等のモニタリング[5]及び当該細菌の生物学的特性、食品中の薬剤耐性菌の出現実態調査等についての関連する公表文献等のデータを整理したうえで、①当該細菌の生残性や増殖性等の生物学的特性、②当該細菌による食品の汚染状況、③食肉処理工程や流通経路等のその他の要因の各判断項目について、それぞれの懸念の程度を検

表1 発生評価、暴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項目または「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、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。
暴露評価	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」：ハザードの暴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項目または「中」2項目以上 「中等度」：ハザードの暴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」：ハザードの暴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」：ハザードの暴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、「人用抗菌性物質の重要度ランク付けが1（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また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項目または「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また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また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また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。

討する。発生評価と同様に、この判断項目の検討結果の数に応じて、暴露評価として、人が薬剤耐性菌であるハザードの暴露を受ける可能性とその程度を評価している。

(3) 影響評価は、人がハザードである薬剤耐性菌に暴露されることとその結果生じる現象との間の関連性について検討する。これに当たり、薬剤耐性菌に暴露された結果、生じる可能性のある人の疾病について、その重篤性や発生状況等、さらに、人医療におけるこの疾病の抗菌性物質による治療について、その抗菌性物質の人医療における重要性 [6] や代替薬の有無、人医療分野における薬剤耐性の状況 [7] 等の情報を整理したうえで、①評価対象抗菌性物質の人医療における重要性及び推奨薬か否か、②ハザードである薬剤耐性菌に起因する感染症の重篤性、③代替薬の状況や人医療分野における薬剤耐性の状況等のその他の要因、の各判断項目について、それぞれ懸念の程度を検討する。他の評価項目と同様に、影響評価として、人がハザードである薬剤耐性菌に起因する感染症に対する治療効果が減弱または喪失する可能性とその程度を評価している。

(4) リスクの推定は、発生、暴露及び影響評価の結

果を基に、特定したハザードによるリスク（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（発生評価）、食品を介して人に伝播し（暴露評価）、人が当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、人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（影響評価））を総合的に推定する。現在、食品安全委員会における薬剤耐性菌の食品健康影響評価は、原則として定性的なリスク評価を行っている。すなわち、リスク評価の各項目を、「高度」、「中等度」等の定性的な表現を用いて評価し、これらの結果から総合的にリスクの推定を行っている（表2）。

得られた食品健康影響評価の結果から、対応すべきであると考えられたリスク管理措置について、必要に応じて考察を行うこととしており、特に「中等度」と評価されたものについては、モニタリングの強化等のリスク管理措置の徹底について提言を行っている。

4 人用抗菌性物質の重要度ランク付け

薬剤耐性菌の食品健康影響評価では、食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の、人医

表2 リスクの推定の判断の考え方

評価項目	スコア
①発生評価	高度 (3), 中等度 (2), 低度 (1) 無視できる程度 (0)
②暴露評価	高度 (3), 中等度 (2), 低度 (1) 無視できる程度 (0)
③影響評価	高度 (3), 中等度 (2), 低度 (1) 無視できる程度 (0)

スコア合計	リスクの推定の区分
8~9	高度 ハザードによるリスクは大きい
5~7	中等度 ハザードによるリスクは中程度である
2~4	低度 ハザードによるリスクは小さい
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

療での治療における重要性を主要な判断項目として考慮している。このため、食品安全委員会では、動物用抗菌性物質を家畜等に使用することに起因する薬剤耐性菌の食品健康影響評価の基礎資料として、日本における代表的な人用抗菌性物質を、その医療分野における重要性を考慮してランク付けた「食品を介して人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年食品安全委員会決定、平成26年最終改正）（以下、「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」という）[6]を策定した。

人用抗菌性物質の重要度ランク付けの策定に当たっては、日本化学療法学会及び日本感染症学会等が示す各種治療の手引きを元に、人用抗菌性物質の情報を広く収集・検討するとともに、WHO [8]等の国際機関の関連情報を検討し、日本で使用される人用抗菌性物質を重要度別にランク付ける際には、おもに代替薬の有無を考慮し、「Ⅰ：きわめて高度に重要」、「Ⅱ：高度に重要」及び「Ⅲ：重要」にランク付けを行った（図3）。

5 これまでの評価事例

食品安全委員会では、食品安全基本法第24条第3項に基づき、平成15年に農林水産省から食品健康影響評価を要請された、飼料添加物として指定されている抗菌性物質（26成分、その後2成分は評価要請取下げ）及びこれと同系統の動物用医薬品（10系統）についての評価を行っている。これに加え、同第1項に基づき動物用医薬品の承認等に際して農林水産省から評価要請された動物用医薬品のうち抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を行っている。

これまで、飼料添加物については14成分の評価が終了し、1成分については「中等度」、9成分についてはリスクが「無視できる程度」と、4成分については「評価



食品を介して人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

Ⅰ：きわめて高度に重要

ある特定の人の疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの（15員環マクロライド、フルオロキノロン、第三世代及び第四世代セフェム系等）

Ⅱ：高度に重要

当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合（ストレプトマイシン、第二世代セフェム系、エリスロマイシン等）

Ⅲ：重要

当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの（カナマイシン、スルホンアミド系、第一世代セフェム系等）

図3 食品を介して人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（抜粋）

不要」(薬剤耐性菌を選択する可能性はないと考えられ、人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかな場合に該当)と判断し、残る10成分の評価作業が続けられている。承認等に際しての動物用医薬品の評価については、10成分のリスク評価を終え、このうち4成分は「中等度」、3成分は「低度」、3成分は「評価不要」としている（表3）。

6 おわりに

食品安全委員会が薬剤耐性菌の食品健康影響評価が始まって約12年、薬剤耐性菌ワーキンググループは合同専門調査会の頃から通算53回の会合を開催、評価指針の策定後延べ20本以上の評価書案の調査審議を行った。

家畜における薬剤耐性菌のモニタリングや動物用医薬品の販売量のデータは、その状況や推移をみるのが評価に大きく貢献している。一方で、家畜に対する抗菌性物質の使用、さらにはこれに伴い家畜で選択される薬剤耐性菌の人医療への影響を直接的に関連付けるデータは必ずしも十分とはいえないし、そのようなデータを十分に考慮した評価方法は確立されていない。たとえば、セファロsporin系抗生物質への耐性にはAmpC型やCTX型などの種々のβ-ラクタマーゼが関与するが、ヒトと家畜でみられるこれらの耐性因子の型の違いを評価に反映させる手法については、検討の余地があると考えられる。

既報のとおり、昨年4月にわが国の薬剤耐性対策アクションプランが策定され、それぞれの分野でのモニタリングの強化、さらにはこれらを連携したワンヘルスサーベイランスへの取組みが始まろうとしている。今後、各

表3 評価終了事例（薬剤耐性菌関係）

評価結果	品目名（答申年月日）		系統／重要度ランク付け	
中等度	牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤（H22.3.25）	動物用医薬品	フルオロキノロン系	I
	ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（H24.9.24）	動物用医薬品	マクロライド系	I
	鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤（H25.11.25）	動物用医薬品	フルオロキノロン系	I
	牛及び豚に使用するセフトフル製剤（H27.4.14）	動物用医薬品	セファロスポリン系	I
	牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤（第2版）（H27.5.26）	動物用医薬品	フルオロキノロン系	I
	家畜等に使用するバージニアマイシン（H28.5.24）	飼料添加物	ストレプトグラミン系	II
	牛及び豚に使用する硫酸セフキノム製剤（H28.7.26）	動物用医薬品	セファロスポリン系	I
低 度	家畜に使用する硫酸コリスチン（H29.1.17）	動物用医薬品・ 飼料添加物	ポリペプチド系	I
	塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（H25.2.4）	動物用医薬品	マクロライド系	I
	ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（H26.9.12）	動物用医薬品	マクロライド系	I
無視できる程度	ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（H27.7.14）	動物用医薬品	マクロライド系	I
	モネンシナトリウム（H18.9.21）	飼料添加物	ポリエーテル系	ランク外
	ノシヘブタイド（H24.9.24）	飼料添加物	ペプチド系	III
	センデュラマイシンナトリウム（H25.4.22）	飼料添加物	ポリエーテル系	ランク外
	ラサロシドナトリウム（H25.4.22）	飼料添加物	ポリエーテル系	ランク外
	サリノマイシンナトリウム（H25.6.24）	飼料添加物	ポリエーテル系	ランク外
	ナラシン（H25.6.24）	飼料添加物	ポリエーテル系	ランク外
	フラボフォスフォリポール（H25.11.11）	飼料添加物	ホスホグリコリピッド系	ランク外
	アビラマイシン（H26.1.7）	飼料添加物	オルトソマイシン系	ランク外
	エンラマイシン（H26.10.14）	飼料添加物	ポリペプチド系	III
程度明らか	牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤（H28.1.12）	動物用医薬品	チアンフェニコール系	II
	アンプロリウム、エトパベート、クエン酸モランテル、ナイカルバジン（H25.9.9）	飼料添加物	その他（抗原虫剤）	ランク外

分野で薬剤耐性菌の耐性機構にかかわる遺伝子の情報収集が進み、さらにワンヘルスサーベイランスにより、その情報共有が進むことが期待される。薬剤耐性遺伝子についての情報をはじめとした薬剤耐性に関するより詳細な情報の収集やこれらの情報を人と家畜との連結のいっそうの進展で得られる情報を活用し、リスク管理機関におけるリスク管理措置に資する、より詳細な評価が可能となるよう、食品安全委員会においてもこれらの状況を注視するとともに積極的に参画することとしており、関係者のご協力をお願いしたい。

参 考 文 献

[1] 農林水産省：食品健康影響評価について。（平成15年12月8日付15消安第3979号）
 [2] 内閣府食品安全委員会：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（平成16年9月30日 食品安全委員会決定）、内閣府食品安全委員会HP、（オンライン）、（http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin_hyoukasisin.pdf）
 [3] 農林水産省動物医薬品検査所：薬剤耐性菌のモニタリング、

農林水産省動物医薬品検査所HP、（オンライン）、（http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html）
 [4] 農林水産省動物医薬品検査所：各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量、動物用医薬品等販売高年報、農林水産省動物医薬品検査所HP、（オンライン）、（<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>）
 [5] 厚生労働省：食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果、（オンライン）、（http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/01.html）
 [6] 内閣府食品安全委員会：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（平成26年3月31日最終改正））、内閣府食品安全委員会HP、（オンライン）、（http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin_rank_20140331.pdf）
 [7] 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス事業、（オンライン）<http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>.
 [8] World Health Organization 2012, Critically important antimicrobials for human medicine - 3rd rev, (online), http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf?ua=1&ua=1