

家畜等への抗菌性飼料添加物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

2003年3月

目的

本指針は、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に必要な資料の整備方法について具体的に示すものである。本指針では、定性的なアプローチ手法に主眼を置くとともに、半定量的および定量的なアプローチの選択肢にも触れ、現在入手可能な資料により、現時点における客観的かつ公正な評価法を策定することを目的とした。

リスクアナリシスとリスク評価の過程における本指針の位置付け

本指針は、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について評価するための手法について、国際獣疫事務局（OIE）が策定した「抗菌剤耐性に関するリスク評価指針」、米国食品医薬品局・動物用医薬品センター（FDA-CVM）が提案した「新規抗菌性動物薬申請時の安全性評価指針（案）」、欧州医薬品審査庁・動物用医薬品委員会（EMA-CVMP）が提示した「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」、オーストラリア農薬動物薬承認審査局（NRA）が提示した「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」などを参考とした。

作成にあたっては、OIEの指針をベースに各国の指針の共通点、相違点等について検討を加え、日本における飼料添加物の法的規制等の特殊性や使用の実態も加味した上で参考となる部分を取り入れ、透明性、客観性と論理性を重視した評価が行える内容とすることを目標とした。

OIEの指針では、リスクアナリシスとは「ハザードの特定、リスク評価、リスク管理およびリスクコミュニケーションからなる手順」と定義され、リスクの問題を適切に取り扱うための全過程を示す用語として用いられている。これはリスク評価、リスク管理と併せて、リスク評価者、利害関係者、リスク管理者それぞれの間の適切なコミュニケーションをも含むものである。本指針は、このうち、リスク評価者が適切なリスク評価を行うために必要な資料の構成とまとめ方について一貫性のある方法論を示すもので、リスク評価を行う規制当局が評価するために必要かつ十分なリスク評価報告書を作成するための手順について定めたものである。

リスクの定義

リスクとは、「家畜等への抗菌性飼料添加物の使用により生じた耐性菌あるいは耐性伝達因子がもとで、ヒトの耐性菌に起因する感染症（動物由来耐性菌の直接の定着または耐性伝達因子によるヒト病原菌への耐性伝達により生じた耐性菌によるもの）が発生し、抗菌剤治療の効果が減弱・喪失する可能性（確率）」と定義する。

ハザードの定義

ハザードとは、「家畜等に特定の抗菌性飼料添加物を使用する結果として生じた耐性菌または耐性伝達因子によりもたらされる公衆衛生上の危害や損失の発生源」と定義する。

ここでいうハザードの発生源としては、

- ・家畜等に抗菌性飼料添加物を使用する結果として生じた耐性菌
- ・家畜等に抗菌性飼料添加物を使用した結果として生じた耐性伝達因子

が考えられる。

その他の用語の定義

その他の用語の定義については別添 1 に示した。

資料の信頼性の担保

リスク評価に用いる資料は原則として公表文献であることが望ましい。公表文献や既存資料がない場合、新規の試験の実施を考慮に入れる必要がある。その場合は、飼料添加物の評価基準およびその試験方法（平成 4 年 3 月 16 日、4 畜 A 第 201 号）ならびにその他の指針、基準を参考にすることが望ましい。

リスク評価

リスク評価は、「家畜等への抗菌性飼料添加物の使用により生じた耐性菌あるいは耐性伝達因子がもとで、ヒトの耐性菌（動物由来耐性菌の直接の定着または耐性伝達因子によるヒト病原菌への耐性伝達により生じた耐性菌によるもの）による疾病が発生し、抗菌剤治療の効果が減弱・喪失する可能性（確率）ならびにその生物学的および経済的影響の評価」と定義する。

リスク評価は、ハザードの特定、曝露評価、影響評価およびリスクの推定から構成される。リスク評価を行なわなければならない抗菌性飼料添加物は、ハザードの特定、曝露評価、影響評価の全て、あるいは必要部分を定性的に実施後、それらの結果から定性的なリスクの推定を行う。その結果、さらなる評価が必要と判断されたものに限りハザードの特定、曝露評価、影響評価（用量 - 反応関係のモデル化）といった要素について定量的（または半定量的）に評価し、リスクを定量的または半定量的に推定する。なお、この場合のリスク評価

は、現時点で入手可能な資料に基づくものとする。評価にあたっては、現時点で得られる資料を基に、不確実性を最小限にする努力が必要である。

また、定性的なリスク評価により、定量的（または半定量的）なリスク評価が必要と判断されたものの、現時点で入手可能な資料からは詳細な検討が難しいと判断されるものは、可能な範囲での検討を行い、将来的に科学的な資料が揃った時点での再度のリスク評価の実施を考慮する。

定性的評価手法の概説については別添 2 に示した。

考慮すべき細菌種

本リスク評価で考慮すべき菌種は、評価対象となる抗菌性飼料添加物の抗菌スペクトラムや対象家畜等により、以下の菌の全部または一部を対象とする。また、以下の菌種以外であっても、新たな知見などにより考慮すべき菌がある場合には、併せて検討対象とする。

- ・ 薬剤感受性指標細菌：腸球菌（*E. faecalis*、*E. faecium* 等）、大腸菌
- ・ 食品由来病原性細菌：サルモネラ、カンピロバクター、病原性大腸菌（*E. coli* O-157、その他毒素産生菌）

リスク評価の具体的な手法

提出資料のまとめ方

リスク評価報告書は、以下の情報についてまとめ、その裏付けとなる資料を添付する。

1. 基礎情報

1) 抗菌性飼料添加物（以下、物質という）の有効成分に関する情報。

ア、対象物質の名称・その他の情報：一般名、化学名、CAS 番号、構造式、分子量その他。

イ、対象物質の系統：対象抗菌剤の系統、関連する系統、類似するまたは交差耐性を生ずる恐れのあるヒト用の抗菌剤

ウ、抗菌活性・スペクトラム：作用機序、スペクトラム、対象家畜等病原菌、食中毒起因菌および指標菌などに対する MIC（最小発育阻止濃度、標準株、野外株）

2) 製剤に関する情報

ア、商品名

イ、飼料添加物としての分類、対象家畜等と対象飼料、使用上の注意等の情報

ウ、その他、各物質毎に必要なと思われる情報、特に、生体に吸収される可能性のある物質については、薬物動態に関する情報の提供が重要である。

2. 当該物質を使用した結果として耐性を起こす可能性のあるヒト感染症原因菌の特定

1) 薬剤感受性指標細菌

2) 食品由来病原性細菌

3. 特定した菌を対象としたリスク評価

1) ハザードの特定

ハザードの特定では、当該物質の家畜等への使用により起こる可能性のあるヒトの健康への有害作用を引き起こす発生源、すなわち、耐性菌または耐性伝達因子、ならびに、それらが動物からヒトに至る経路を特定する。

ア、ハザードの特定に関わる要素の検討：当該物質の作用、スペクトラム、有効菌種、ヒトの医療での当該物質の重要度（ヒトの医療における有効性：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選択肢としての重要度、耐性発現の程度：同系・他系物質

への交差耐性の頻度と程度からヒトの重要薬剤の効果を担保する上での重要度などを考慮する)など、適当と思われる要因について資料を解析し、当該物質の家畜等への使用により懸念されるヒト医療上の耐性菌または耐性伝達因子を特定する。

イ、評価項目のまとめと推定：当該物質の特性（作用機序、スペクトラム、有効菌種）、ヒト医療での重要度、関連する可能性のあるヒトの耐性菌、耐性伝達因子と当該物質の家畜等への使用による因果関係などについて簡潔にまとめ、ハザードを定性的（または定量的）に明確化する（下表のような形式でまとめても良い）。

項 目	内容の要約、ハザードとなり得る要因の特定とその重要度についての見解または結論
作用機序、抗菌スペクトラム、薬物動態、耐性獲得や交差耐性の機序などの特性	
ヒト医療における重要度	
懸念されるヒトの健康への有害作用の特定と当該物質の動物への使用による因果関係の特定	

2) 曝露評価

曝露評価では、当該物質の使用により生じたハザード（耐性菌・耐性伝達因子）により、ヒトが曝露を受けるのに必要な生物学的経路を説明し、曝露が起こる可能性を定性的、または定量的に推定する。

ア、暴露評価に関わる要素の検討： 物質の家畜種別、使用ステージ別の使用パターン、耐性機序、耐性伝達因子の有無と機序、腸管内の薬剤濃度等から耐性菌が畜産物を汚染し、または、その他の経路でヒトに伝播する可能性、肉処理、食品調理過程での微生物汚染やその削減、調理法や消費パターン等、消費者の活動に関する要因を考慮し、実際にヒトが畜産物・その他食品などを介してハザードの曝露を受ける可能性、対象とする菌が、ヒトの抗菌剤に耐性を獲得する可能性等、当該物質の評価に適当と思われる要因について資料を解析し、それぞれの可能性について考察する。なお、これらの検討において、各種公的機関、その他の機関が実施している耐性モニタリング結果等、現時点で入手し得る資料を積極的に活用し、現在の状況と今後の傾向の特定あるいは推定を試みる。

イ、評価項目のまとめと推定：家畜等からヒトにいたる曝露評価の結果を簡潔にまとめ、それぞれの時点における曝露の可能性について考察する。各要素の検討結果から包括的な評価を行い、ハザード曝露の起こる可能性について、その頻度と程度を定性的（または定量的）に評価する（下表のような形式でまとめても良い）。

項 目	内容の要約、曝露を起こしうる経路と頻度、程度についての見解または結論
動物への当該物質使用による耐性菌/耐性伝達因子の汚染	
食肉処理～調理過程における汚染の軽減	
ヒトにおける耐性菌/耐性伝達因子の発現	

3) 影響評価（用量 - 反応関係のモデル化）

影響評価では、耐性菌または耐性伝達因子のヒトへの曝露と、その曝露によるヒトへの影響との関連性を説明し、影響の起こる可能性を評価する。

ア、影響評価に関わる要素の検討：以下の要因について、当該物質の評価に適当と思われる資料を解析し、または説明し、それぞれの可能性について考察する。 の要因の検討の結果、ヒト医療において重要性が高いと判断された場合、 を実施する。

ハザード曝露により起こる可能性のあるヒトの疾病について、代替治療の有無、発症頻度や重篤度など、ヒトの医療における重要性、また、当該疾病に対する同一、同系統（または類似）の抗菌剤の治療選択肢としての重要性を考察する。

曝露の程度とヒトへの耐性菌・耐性伝達因子の増減による有害作用（治療の減弱・喪失など）の頻度と程度の間連性について用量 - 反応関係をモデル化し、対象耐性菌によるヒトの疾病に対する抗菌剤治療の効果が減弱・喪失する可能性（確率）を推定する。

イ、評価項目のまとめ：評価の結果を簡潔にまとめ、考察する。結果から包括的な評価を行い、ハザードにより影響の起こる可能性（確率）とその程度について定性的（または定量的）に評価する（下表のような形式でまとめても良い）。

項目	内容の要約、ハザード暴露の程度と有害作用の頻度と程度の関連性についての見解または結論
可能性のあるヒト疾病の重要度、代替治療の有無と当該物質（同系、類似、交差耐性のある物質）の重要度	
暴露の程度と疾病重篤化、治療の難渋化など用量 - 反応関係から推定した影響の可能性	

4) リスクの推定

ア、ハザードの特定、暴露評価、影響評価（用量 - 反応関係のモデル化）のそれぞれの定性的（または定量的）な評価結果を考慮し、ヒトへの有害作用の頻度と程度についてリスクの推定を行う。

イ、定量的にリスクの推定を実施した場合、発病する人数、発病期間と重篤度、治療無効率など適当なリスクの推定値について頻度と程度を提示するとともに、不確実性または信頼区間についても明記する（下表のような形式でまとめても良い）。

項目	各項目毎の定性的（または定量的）評価とリスクの推定に関する考察・結論
ハザードの特定	
暴露評価	
影響評価（用量 - 反応関係のモデル化）	
リスクの推定	

5) その他の検討・考察

ア、不確実性に関する考察：評価に用いた資料の不確実性と測定誤差・変動を特定し、それが評価に与えた影響を考察する。

イ、リスク管理措置に対する考察：得られたリスク評価結果に対し、必要と考えられる措置について考察する。

ウ、当該物質の使用による利益：家畜飼養・生産への利益について推定し、その程度および範囲、ヒトへの利益について考察する。

別添 1. 使用している用語

本指針では OIE その他の指針で定めのある定義を参考に、以下のとおり用語を定義する。

用語	定義
影響評価 (Consequence assessment)	ハザードとなる耐性菌または耐性伝達因子のヒトへの暴露と、その暴露によるヒトへの影響との関連性を説明し、それが起こる可能性(確率)の推定。 暴露によってヒトの健康または環境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。
許容可能なリスク (Acceptable risk)	公衆衛生と動物福祉の観点から妥協できると判断されるリスクレベル。
実行 (Implementation)	リスク管理の選択枝の決定を受けて、リスク管理措置を実施する過程。
選択枝の評価 (Option evaluation)	リスクを軽減するための手段を特定し、有効性と実行性を評価し、選択する過程。 有効性は、ある選択枝が有害な影響の頻度と程度をどの程度軽減できるかを示す。 選択枝の有効性評価は、それをリスク評価の過程に組み入れ、許容可能なリスクレベルと対比する過程である。 実行性の評価では、リスク管理の選択枝を実行する上での技術的、作業的および経済的要因を評価する。
定性的リスク評価 (Qualitative risk assessment)	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。
定量的リスク評価 (Quantitative risk assessment)	リスクの頻度や程度に関する評価が、発病する人数、発病期間と重篤度、治療無効率などの数値で示される評価。
透明性 (Transparency)	リスクアナリシスに用いられた全資料、情報、仮定、手法、結果、考察、結論を含む包括的な資料により、リスクアナリシスの客観性と論理性が担保されていること。 結論は客観的で論理的な考察に裏付けられるべきで、資料の基になった引用文献・資料はすべて添付される必要がある。
ハザード (Hazard)	家畜等に特定の抗菌性飼料添加物を使用する結果として生じた耐性菌または耐性伝達因子によりもたらされる公衆衛生上の危害や損失の発生源。
暴露評価 (Exposure assessment)	家畜等への抗菌性飼料添加物使用により生じたハザードにより、ヒトが曝露を受けるのに必要な生物学的経路を説明し、その曝露の起こる可能性(確率)を定性的または定量的に推定すること。

ハザードの特定 (Hazard identification)	特定の抗菌性飼料添加物の家畜等への使用により起こる可能性のある、ヒトの健康への有害作用を引き起こす発生源、すなわち、耐性菌または耐性伝達因子、ならびに、それらが動物からヒトに至る経路を特定する過程。
半定量的リスク評価 (Semi-quantitative risk assessment)	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。
不確実性 (Uncertainty)	評価に用いた資料の不確かさと測定誤差。 不確かさは、評価に用いるシナリオ構築時におけるハザードからリスクに至る経路に関する情報の欠如に起因するもので、サンプル数を増やすことで、また、より良い情報を入手することで削減が可能である。
モニタリングと評価 (Monitoring and review)	リスク管理措置の実行により、目的とした結果が達成されているかを検証するために継続的に検査と評価を行う過程。
用量 反応関係のモデル化 (Dose-response modeling)	影響評価の一要素で、暴露の程度（用量）と付随して起こる健康への有害作用（反応）の頻度と程度との関連性を特定すること。
リスク (Risk)	ハザードによるヒトの健康への有害な影響のもたらされる確率およびその程度。 本指針では、「家畜等への抗菌性飼料添加物の使用により生じた耐性菌あるいは耐性伝達因子がもとで、ヒトの耐性菌に起因する感染症（動物由来耐性菌の直接の定着または耐性伝達因子によるヒト病原菌への耐性伝達により生じた耐性菌によるもの）が発生し、抗菌剤治療の効果が減弱・喪失する可能性（確率）」と定義する。
リスクアナリシス (Risk analysis)	リスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーションから構成される過程。リスクの評価と管理とともに、リスク評価者、利害関係者、リスク管理者それぞれの間の適切なコミュニケーションをも包含する。
リスク管理 (Risk management)	リスク評価により判断されたリスクレベルを軽減する手段（選択肢）を識別し、選択し、実行する過程。さらに、リスク管理の過程においては、その効果、有効性について継続してモニタリングや監査を行う必要がある。
リスク管理政策 (Risk management policy)	抗菌性飼料添加物の使用にかかわるリスクのモニタリング、測定、評価、管理を含む、規制当局の政策の枠組み。
リスクコミュニケーション (Risk communication)	リスク評価者、リスク管理者、利害関係者それぞれの間のリスクに関する情報の相互交換。

<p>リスクの推定 (Risk estimation)</p>	<p>ハザードの特定、曝露評価、影響評価 (用量 - 反応関係のモデル化) を総合し、特定したハザードによるリスクを包括的に測定する過程。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。</p>
<p>リスク評価 (Risk assessment)</p>	<p>ハザードの特定、曝露評価、影響評価 (用量 - 反応関係のモデル化)、リスク推定の各ステップを経て、リスクを定性的または定量的に評価する過程。</p> <p>本指針では「家畜等への抗菌性飼料添加物の使用により生じた耐性菌あるいは耐性伝達因子がもとで、ヒトの耐性菌 (動物由来耐性菌の直接の定着または耐性伝達因子によるヒト病原菌への耐性伝達により生じた耐性菌) による疾病が発生し、抗菌剤による治療効果の減弱・喪失の可能性 (確率) ならびにその生物学および経済的影響の評価」と定義する。</p>
<p>家畜等</p>	<p>飼料の安全性の確保および品質の改善に関する法 (昭和28年4月11日・法律第5号) 第2条第1項に定める動物。</p>

別添 2. 定性的リスク評価手法の概説

定性的リスク評価は、「結果の見込みまたは結果の程度に関する確率が「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示される評価」と定義する。定性的リスク評価は、問題となるリスクの可能性（確率）と影響を明らかにするために利用できる全情報の検証であり、ハザードの特定、暴露評価、影響評価、リスクの推定といった手順を踏んで、リスクが起こり得る経路を明らかにし、その程度と頻度を定性的に評価する（ただし、必ずしもすべての手順を踏む必要はなく、十分な説明のもと、省略可能な部分は省略しても良い）。

特定の抗菌性飼料添加物の家畜等への使用がヒトの健康に影響することに関するリスク評価では、抗菌性飼料添加物が使用可能な家畜等（畜種、使用ステージ）、曝露される対象細菌の耐性獲得速度、これらの耐性菌の生態、これらの対象細菌がヒトに感染する病原菌に直接的または間接的に耐性を伝達するかもしれない経路および当該抗菌性飼料添加物と同系統の抗菌剤が、当該感染症に罹ったヒトに処方される割合等の要素が含まれる。

定性的リスク評価では、ヒト医療用抗菌剤によりもたらされる「Benefit、利益」の喪失レベルについても影響評価として検討する。この段階で、たとえば生物学的伝達経路の存在が否定される場合、または、リスクが許容できる程度に小さいことが明らかな既知のものより、理論的にリスクが少ないと評価できる場合、リスクは理論的に無視できる程度と判断する。定性的評価の実施には、数学的モデル化の習熟を必要とせず、今後耐性問題に関するリスク評価の見解が蓄積するに従い、より相応しい評価方法になると思われる。

容易に入手できる情報がすべて収集された段階で、一次報告書を作成し、必要に応じて当局に提出し、審査を受ける。この段階で、全体像を把握するための補完資料、また、さらに定量的な分析を行うための追加資料の要求される場合がある。

また、それぞれのリスク軽減戦略を評価するための既存のデータおよび収集可能な資料についてまとめ、当局が最善のリスク軽減措置について検討できるようにする必要がある。

引用文献

- 1) Guideline #1 – Risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin、 OIE ad hoc group on antimicrobial resistance.
- 2) Guidance for industry # 152 - U.S. Department of Health and Human Services、 Food and Drug Administration、 Center for Veterinary Medicine、 September 6、 2002.
- 3) Guideline on pre-authorisation 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.
- 4) Part 10 of Veterinary Requirement Series、 Submission to working party on antibiotics、 National Registration Authority、 Australia、 June 2000.