

## Guidance for Industry #152 (FDA/CVM)

(リスク評価の各ステップにおけるランク付けに関する部分の抜粋)

### Release assessment (発生のアセスメント)

- 「3. 発生のアセスメントを要約すること」及び「4. 発生のアセスメント」(抄訳)
- FDA は、申請者がデータにもとづいて発生のアセスメントに関する全ての要因を定性的に特性付けること、この特性付けに各要素が耐性の発生を助力する程度を「高い、中位、低い」と推定することを勧めている。
  - 例：当該新動物薬が、耐性を付与する突然変異を容易に選択する場合は、当該薬剤の活性スペクトルは、耐性の発生または選択を助けるランクが高いと推定。当該薬剤が、対象動物の腸管内に耐性の発生に影響する濃度にならない場合は、耐性への影響に関するファーマコダイナミクスのランクは低いと推定。
  - 「要因のランク付け」は、統合されて「発生のアセスメント」のランク付けを導く。
  - 要因に関する十分な情報が入手できない、またはアセスメントを作成できない場合には、その要因については、最も控え目な推定すべきである。
  - 新動物薬の使用の結果として動物に食品由来耐性菌が生じる確率は、「高い、中位、低い」の用語で表されるであろう。

表1：発生のアセスメントの完了に考察した関連要因の解釈をまとめるための表の見本

関連パラメーター	関連要因が耐性の発生を助ける程度	発生 <sup>2</sup> (高、中、低)
	要因に関するコメント/結論	
活性の機序		
活性スペクトル		
ファーマコキネティクス		
ファーマコダイナミクス		
耐性機序		
耐性伝達		
選択圧		
その他 <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> その他の要因は、評価に重要と思われるものが識別されたら記入する。ハザードの特性付けを提出した後に、申請者は評価を完了する前に追加の要因について、FDA に相談することが望ましい。

<sup>2</sup> 耐性菌の発生を助ける可能性。

## Exposure assessment (曝露のアセスメント)

「2. 有害要因への曝露を推定する過程の例」(抄訳)

- FDA は、と体汚染の発生率が、食品由来細菌にヒトが曝露される確率を推定する際の関連要因であるとしている。
- FDA は、と体汚染の発生率が高ければ、低い場合よりも、食品を介するヒトの曝露が起こりやすいと仮定している。この仮定にもとづいて、FDA は汚染を定性的に「高い、中位、低い」にランク付けすることが適当と考えている。
- なお、この項の表は例示である。
- 食品の消費データの例：表 2 1人当りの肉の消費量(2001年 USDA Economic Research Service)。本表に記載した定性的ランク付けの例は、列挙した食品の2001年における消費量のランク付けを示す。

表 2：赤肉、家禽肉および魚介類の2001年における1人当り消費量データ

食品	1人当り消費量(ポンド/人/年)*	定性的ランク付け**
牛肉	62.9	高い
鶏肉	53.9	高い
豚肉	46.7	高い
魚介類	15.2	中位
七面鳥肉	13.7	中位
ラムとマトン	0.8	低い
子牛肉	0.5	低い
肉 合計	193.7	

\* USDA Economic Research Service<sup>5</sup>；骨抜き、整形済み(可食)重量

\*\* 定性的ランク付けは、1人当り総消費量に対する個々の肉の比率にもとづく。

- 食品汚染データの例：表 3 及び表 4 動物に由来する食品のサルモネラとカンピロバクターの汚染率。各種食品の汚染レベルの相対的な定性的ランク付けを「高い(>25%)、中位(5-25%)、低い(<5%)」として例示。
- 2001年のサルモネラ汚染率は、全ての食品について過去の汚染率よりも低い。FDA は、2001年の汚染率の最高値を「高い」汚染の基準にすることとし、25%を超える汚染率を「高い」レベルの汚染とした。中位及び低い汚染のランク付けには、それぞれ5-25%と<5%を割りあてた(表 3)。
- カンピロバクターのような他の菌種についても、同じランク付けの基準を適用した(表 4)。

表3. さまざまな動物由来食品のサルモネラ汚染率と定性的な汚染のランク付け

食品	ベースライン汚染率(%) <sup>1</sup>	2001年の汚染率(%) <sup>2</sup>	定性的ランク付け <sup>3</sup>
七面鳥挽肉	49.9	26.2	高い
鶏挽肉	44.6	19.5	中位
ブロイラー	20.0	11.9	中位
市販豚肉	8.7	3.8	低い
牛挽肉	7.5	2.8	低い
乳牛/雄牛肉	2.7	2.4	低い
去勢牛/若雌牛	1.0	0.6	低い

<sup>1</sup> USDA/FSIS “Progress Report on Salmonella Testing of Raw Meat and Poultry Products, 1998-2001”<sup>6</sup>

<sup>2</sup> すべての規模のと場および挽肉製造施設の2001年の汚染率データ

<sup>3</sup> さまざまな食品の汚染レベルの相対的な定性的ランク付け、低い(<5%)、中位(5-25%)、高い(>25%)は、例示の目的で提案した一般的ランク付けで、最新のデータを適切に反映するように、変更してよい。

表4: さまざまな動物由来食品のカンピロバクター汚染率と暫定的な定性的な汚染のランク付け

食品	汚染率(%) <sup>1</sup>	定性的ランク付け <sup>2</sup>
七面鳥	90	高い
ブロイラー	88	高い
鶏挽肉	60	高い
市販豚肉	32	高い
七面鳥挽肉	25	中位
去勢牛/若雌牛	4	低い
乳牛/雄牛肉	1	低い
牛挽肉	0	低い

<sup>1</sup> 1992-1997年の全国調査からのデータ

<sup>2</sup> さまざまな食品の汚染レベルの相対的な定性的ランク付け、低い(<5%)、中位(5-25%)、高い(>25%)は、例示の目的で提案した一般的ランク付けで、最新のデータを適切に反映するように、変更してよい。

### 「3. 曝露のアセスメントの要約」(抄訳)

- ・ 食品由来細菌に対するヒトの曝露のランク付けを行う。
- ・ 「ヒトが動物由来食品の摂取によって有害因子に曝露される確率」を推定するための過程を表5に示す。

表 5 . ある食品中のある細菌にヒトが曝露される確率を定性的にランク付けする過程

食品の汚染	ヒトがある細菌に曝露される確率		
	食品の摂取量		
	高い	中位	低い
高い	高い	高い	高い
中位	高い	中位	低い
低い	中位	低い	低い

### Consequence assessment (結果のアセスメント)

「結果のアセスメント」(抄訳)

- FDA は、定義された有害因子に曝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定性的に推定することを考えている。
- 抗菌剤はヒトの感染症の治療に重要であるが、特定の抗菌剤はヒトの感染症の治療に他の抗菌剤よりも重要性が高いと考えられ、このような抗菌剤に耐性である細菌によるヒトの健康上の結果は、重要性の劣る薬剤に対して耐性である細菌による結果よりも重大である。
- FDA は、ヒト医療における抗菌剤の重要性のランク付けにもとづいて結果のアセスメントの結論を出して、きわめて重要(critically important)、非常に重要(highly important)、重要(important)と表示することを勧める。

### 別添 A

ヒト医療における重要性にもとづく抗菌剤のランク付け (抄訳)

- 可能性のある重要性のランクを以下のように規定する。  
 「きわめて重要」: 基準 1 と 2 の両方に該当する抗菌剤  
 「高度に重要」: 基準 1 又は 2 のいずれかに該当する抗菌剤  
 「重要」: 基準 3 および/または 4 および/または 5 のいずれかに該当する抗菌剤
  - 表 A1 は、すべての抗菌剤または抗菌剤の系統を含んではいない。また、FDA は本表に示したランクを定期的に再評価し、その時点の状況に一致することを確認することとしている。
  - FDA は、ヒト医療における薬剤の有効性に伴う問題及び抗菌剤耐性の発現に影響する因子を考慮し、薬剤の重要性のランク付け手順に考慮する基準として次の基準を用いることを推奨する。重要な薬剤の順で示す。
1. 食品由来疾患の原因である腸病原菌の治療に使用される抗菌剤  
 米国感染症協会(Infectious Disease Society of America; IDSA)の下痢治療ガイドライン等が示す食品由来疾患の治療に使用される薬剤。

2. 重大なヒト疾患を治療する唯一の治療剤またはわずかな代替薬の1つ、あるいはヒト疾患を治療する多くの薬剤の中の必須の薬剤
  - A. バンコマイシン及びリネゾリド (MRSA 感染症の治療薬)。「唯一」の治療薬ではないが、わずかな代替薬剤の1つである。
  - B. ポリミキシン (多剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa* 感染症の治療薬)。希少な代替薬剤の1つである。
  - C. リファンピン (結核の治療薬)。「唯一」の治療薬ではないが、これがないと治療率が低い。
  - D. リファンピン (淋病の治療薬)。淋病はヒトに発生し、致死的ではないが、治療せずに放置すると不妊になる(高い罹患率)ことから「重大な疾患」である。リファンピンは、その必須薬である。
3. 非食品由来疾患の腸病原菌の治療に使用される抗菌剤
4. 抗菌剤の系統内で交差耐性がなく、他の系統の薬剤との間にリンクする耐性がない抗菌剤
5. 菌の種及び属の中またはそれを横断して耐性因子を伝達することが難しいような薬剤耐性の原因となる抗菌剤

**Risk estimation** (リスクの推定)(抄訳)

- ・ リスクの推定は、その薬剤の使用条件のもとで、各段階のアセスメントの結果を統合して行う。FDA は、リスクの推定を「高い、中位、低い」のランクにランク付けすることを勧める。
- ・ 表 6 に、各段階のアセスメントの結果を 1 つのリスクの推定のランク付けに統合する方法を示す。利用可能な情報に基づき、適切なリスクの推定のランク付けを行う。

表 6 . 発生、曝露および結果のアセスメントのランク付けを統合して得られるリスク推定のランク付け

発生	曝露	結果	リスクの推定
低い	低い	重要	低い
低い	中位	重要	低い
中位	低い	重要	低い
低い	低い	非常に重要	低い
低い	高い	重要	中位
高い	低い	重要	中位
中位	中位	重要	中位
中位	高い	重要	中位
高い	中位	重要	中位
高い	高い	重要	中位
低い	中位	非常に重要	中位
低い	高い	非常に重要	中位
中位	中位	非常に重要	中位
中位	低い	非常に重要	中位
中位	高い	非常に重要	中位
高い	低い	非常に重要	中位
高い	中位	非常に重要	中位
低い	低い	きわめて重要	高い
高い	高い	非常に重要	高い
低い	中位	きわめて重要	高い
中位	低い	きわめて重要	高い
低い	高い	きわめて重要	高い
高い	低い	きわめて重要	高い
中位	中位	きわめて重要	高い
中位	高い	きわめて重要	高い
高い	中位	きわめて重要	高い
高い	高い	きわめて重要	高い

表 A1：識別された関連因子にもとづく抗菌剤/抗菌剤の系統の可能性のあるランク付け

C-きわめて重要；H-高度に重要；I-重要

	分類	1) 食品由来疾患を起す腸病原菌	2) 重大な疾患に唯一/限られた治療剤または必須の治療剤	3) 非食品由来疾患の腸病原菌の治療に使用	4) 系統内に交差耐性なし/他の系統とリンクした交差耐性なし	5) 菌の種内または横断する耐性因子の伝達のリスクが限られている	コメント
<b>天然型ペニシリン系</b>	H		x				神経梅毒:A群レンサ球菌による重篤な感染症
ベンザチンペニシリンG							
ペニシリンG							
ペニシリンV							
<b>ペナーゼ抵抗性ペニシリン系</b>	H		x				黄色ブドウ球菌による重篤な感染症
クロキサシリン							
ジクロキサシリン							
ナフシリン							
オキサシリン							
<b>抗緑膿菌性ペニシリン系</b>	H		x	x			緑膿菌による重篤な感染症
メゾシリン							
ピペラシリン							
ピペラシリン/タゾ							
チカルシリン							
チカルシリン/クラブ							
カルペニシリン							
<b>アミノペニシリン系</b>	H		x	x			Listeria monocytogenes による感染症
アモキシシリン							
アンピシリン							
アンピシリン/スルバクタ							

<b>第1世代セファロ</b>	I			×			
セファゾリン							
セファドロキシル							
セファレキシシ							
セフラジ							
<b>第2世代セファロ</b>	I			×			
セファクロール							
セファクロール-CD							
セファマンドール							
セフォナシド							
セフプロジ							
セフロキシム							
ロルカカルベフ							
<b>第3世代セファロ</b>	C	×	×	×			髄膜炎：壊死性全腸炎
セフジニ							