

名称	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)	O I E - ガイダンス - 付録A 動物における抗菌剤の使用によるヒトの健康への影響のリスクアセスメント(仮訳)	Guidance for Industry "Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern"#152 (仮訳)	微生物学的リスク評価実施に当たっての原則及びガイドライン(仮訳)	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する情報のガイダンス(仮訳)	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
作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
評価の流れ	ハザードの特定 発生評価 曝露評価 影響評価 リスクの推定	Hazard identification Release assessment Exposure assessment Consequence assessment Risk estimation	Hazard characterization Release assessment Exposure assessment Consequence assessment Risk estimation	Hazard Identification Hazard Characterization Exposure Assessment Risk Characterization(Risk Estimate)	-	ハザードの特定 曝露評価 影響評価 リスクの推定
	第1章 総則					
はじめに	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。	(略)	(略)	(略)	(略)	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 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、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。

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
はじめに	<p>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。</p>				<p>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。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。</p>	
定義	<p>第2 定義</p> <p>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。</p>					
1 ハザード	<p>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。</p> <p>・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。</p> <p>・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。</p>	<p>Hazard</p> <p>ハザード:動物由来食品が原因で、重要なヒト用抗菌剤によって治療される、抗菌剤耐性菌に起因するヒトの疾病。(商品の輸入に有害な結果をもたらすことがあるすべての病原体)</p> <p>・動物に特定の抗菌剤を使用することによって耐性を獲得した細菌</p> <p>・動物に特定の抗菌剤を使用した結果として選択された耐性決定因子</p>	<p>Hazard</p> <p>ハザード:動物由来食品が原因で、重要なヒト用抗菌剤によって治療される、抗菌剤耐性菌に起因するヒトの疾病。</p> <p>ハザード因子:抗菌性新動物薬の提案された用法の結果として、食料生産動物の体内または体表に存在する、ヒトの健康上懸念される抗菌剤耐性食品由来細菌。</p>	<p>Hazard</p> <p>健康への悪影響を引き起こす可能性がある、食品中の生物学的、化学的、物理的要因あるいは状態。</p>	<p>ハザード(Hazard)</p> <p>ハザード: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。</p> <p>ハザードの発生源(2つ):</p> <p>・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</p> <p>・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</p>	
2 リスク	<p>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</p>	<p>Risk</p> <p>動物に特定の抗菌剤を使用することによって耐性を獲得した細菌によるヒトの感染症が、そのヒトの感染症に使用された抗菌剤治療の恩恵の喪失をもたらすこと。</p>	<p>Risk</p> <p>動物由来食品が原因で、重要なヒト用抗菌剤によって治療される、抗菌剤耐性菌に起因するヒトの疾病の確率。</p>	<p>Risk</p> <p>食品中のハザードによる健康への悪影響が起こる可能性と悪影響の深刻さの関数</p>	<p>リスク(Risk)</p> <p>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)</p>	

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
定義			<p>FDAの主たる懸念は、動物由来食品の摂取によってヒトが耐性菌に暴露された結果として、ヒトにおける抗菌剤の有効性が低下するまたは失われることである。FDAは抗菌剤耐性菌がヒトの健康に及ぼすかもしれない有害影響の範囲について懸念している。これらの影響は、疾病の期間の延長、治療の失敗、および治療法の選択肢の消失を含むが、これらに限られるわけではない。</p>			
3 抗菌性物質	<p>抗菌性物質は、次の2つがある。</p> <p>・「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。</p> <p>・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。</p>				<p>Antimicrobial agent or antimicrobial(s)</p> <p>抗菌活性(他の微生物を死滅させる又は成長を阻害する)を示す天然、半合成又は合成の物質</p>	
4 家畜	<p>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。)</p> <p>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)</p>				<p>Food-producing animals 牛、家禽、豚が食料生産動物として考えられる。地域の違いによって、ある国では他の動物種が食料生産動物として考えられることもある。</p>	<p>家畜等 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4月11日・法律第35号)第2条第1項に定める動物。</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
定義	<p>5 リスク評価 OIE国際基準の「リスク評価」(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。</p> <p>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。</p>	<p>Risk assessment 輸入国の領域内に病原体が侵入し、定着し、伝播される確率と生物学的および経済的結果の評価</p>		<p>Risk assessment 次のステップから構成される科学的なプロセス：(1) Hazard Identification、(2) Hazard Characterization、(3) Exposure Assessment、(4) Risk Characterization。</p>		<p>リスク評価 (Risk assessment) 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的および経済的影響の評価」と定義する。</p>
	<p>6 ハザードの特定 OIE国際基準の「ハザードの識別」(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。</p>	<p>Hazard identification 輸入を考慮している商品に入り込む可能性のある病原体を識別する過程</p>	<p>Hazard characterization 危害とその危害の発生に影響する条件を識別できるであろう手順。これは薬剤に特有の情報、細菌/耐性決定因子の情報、ならびに「耐性菌か感受性菌か」を決定する方法論にもとづく。</p>	<p>Hazard Identification 健康への悪影響の原因となる可能性があり、特定の食品または食品のグループに存在するであろう生物学的、化学的、物理学的な要因を同定すること。</p> <p>Hazard Characterization : ハザードに関連した健康への悪影響の特性を定性的、定量的に評価すること。</p>		<p>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。</p>
	<p>7 発生評価 OIE国際基準の「放出評価」(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。</p>	<p>Release assessment 動物に抗菌剤を使用して耐性菌または耐性決定因子を特定の環境に放出するために必要な生物学的経路を説明し、その過程が完結する確率を定性的または定量的に推定すること</p>	<p>Release assessment Release assessmentは、動物における耐性菌または耐性決定因子の発生(すなわち、危害因子の発生)に関する新動物用抗菌剤とその動物における使用に関連する因子を説明すべきである。Release assessmentは危害因子の発生が起こるであろう確率も定性的に推定すべきである。このアセスメント過程の目的から、この発生のアセスメントの境界は、新動物用抗菌剤を食料生産動物に投与した時点から、動物をと殺するまでまたは動物由来食品を採取する時点までとする。</p>			

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
定義	<p>8 暴露評価</p> <p>OIE国際基準の「暴露評価」(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。</p>	<p>Exposure assessment</p> <p>ある起源から放出されるハザードに動物およびヒトが暴露されるのに必要な生物学的経路を説明し、その暴露が起こる確率を、定性的にまたは定量的に推定すること。</p>	<p>Exposure assessment</p> <p>Exposure assessmentは、食品由来の曝露経路を通してヒトが危害因子に曝露される確率を説明する。Exposure assessmentはヒトの健康上懸念される細菌に食品関連経路を通して曝露される確率を定性的に推定すべきである。</p>	<p>Exposure Assessment</p> <p>食品経路で生物学的、化学的、物理的な要因あるいは関連する他の原因の摂取することの起こりやすさを定性的、定量的に評価すること。</p>		<p>暴露評価 (Exposure assessment)</p> <p>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。</p>
	<p>9 影響評価</p> <p>OIE国際基準の「結果の評価」(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。</p> <p>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。</p>	<p>Consequence assessment</p> <p>生物体に対する特定の暴露とそれらの暴露の結果との関連性の説明。暴露が健康または環境に有害な結果をもたらす、それが次に社会経済的結果を招くという因果関係の経過が存在しなければならぬ。</p> <p>Consequence assessmentはある暴露によって起こる可能性のある結果を説明し、それらが起こる確率を推定する。この推定は定性的なことも、定量的なこともある。</p>	<p>Consequence assessment</p> <p>Consequence assessmentは生物因子(危害因子)とそれに対する曝露の結果との間の関連性を説明する。</p> <p>このリスクアセスメントの目的から、FDAは規定された危害因子に対する曝露がヒトの健康に及ぼす可能性のある結果を、その抗菌剤のヒト医療における重要性を考慮して推定できると判断している。</p>			<p>影響評価 (Consequence assessment)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
	<p>10 リスクの推定</p> <p>OIE国際基準の「リスクの推定」(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。</p>	<p>Risk estimation</p> <p>Release assessment、Exposure assessmentおよびConsequence assessmentの結果を総合して最初に識別したハザードによるリスクの全体的な大きさを示すこと。したがって、リスクの推定は識別されたハザードから望ましくない結果に至るリスクの経路の全体を考慮する。</p>	<p>Risk estimation</p> <p>Release assessment、Exposure assessmentおよびConsequence assessmentを統合した後に、対象食料生産動物におけるその薬剤の提案する使用法に伴うリスクを全体的に推定する。リスクのランク付けは食料生産動物におけるその薬剤の使用に伴って発生した抗菌剤耐性によってヒトの健康に有害な影響がある相対的な可能性を示す。</p>	<p>Risk Estimate</p> <p>Risk Characterizationのアウトプット。</p> <p>Risk Characterization</p> <p>Hazard Identification、Hazard Characterization、Exposure Assessmentに基づいて、所与の集団において既知のあるいは可能性がある健康への悪影響が起こる確率やその深刻さの確率を、それに伴う不確実性を含めて、定性的、定量的に決定するプロセス。</p>		<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>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
定義	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。	Qualitative risk assessment 結果の起こりやすさまたは結果の激しさに関する出力が、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アセスメント		Qualitative Risk Assessment 事前の専門的情報や、データに基づくリスク評価		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。
	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。	結果の起こりやすさと結果の程度の推定を、なんらかのスコア付け法によって半定量的に表現するアセスメント				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。
	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。	Quantitative risk assessment リスクアセスメントの出力が数的に表現されるアセスメント		Quantitative Risk Assessment リスクを数的に表現し、そのリスクに伴う不確実性を明らかにするリスク評価。		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。
		Acceptable risk 加盟国がその国内の動物の保護および公衆衛生と両立できると判断したリスクレベル				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。
		Dose-response assessment OIEの結果のアセスメントと同じ		Dose-Response Assessment 化学的、生物学的または微生物学的要因に曝露する強度(用量)とそれに関連する健康への悪影響の深刻さや頻度(応答)の関係を決定すること。		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。
		Implementation リスクマネージメントの決定を受けて、リスクマネージメントの措置が行われることを保証する過程				実行 (Implementation) リスク管理の選択肢の決定を受けて、リスク管理措置を実施する過程。
	Monitoring and review それによってリスクマネージメントが行われ、意図した結果が達成されていることを保証するために継続的に検査が行われる進行中の過程				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。	

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
定義		<p>Option evaluation</p> <p>その加盟国に適切な保護レベルに合うように輸入に伴うリスクを軽減するために、手段を識別し、有効性と実施の可能性を評価し、選択する過程。有効性はある選択肢が有害な生物学的および経済的結果の起こりやすさおよび/または激しさを軽減する程度である。選定した選択肢の有効性の評価は、それらをリスクアセスメントの過程に組み込み、結果的に許容可能と考えられるリスクのレベルと比較することを含む繰り返しの過程である。実施の可能性の評価は通常、リスクマネジメントの選択肢の実行に影響する技術的、作業的および経済的因子に集中する。</p>				<p>選択肢の評価 (Option evaluation)</p> <p>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、ある選択肢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。選択肢の有効性評価は、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、リスク管理の選択肢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。</p>
		<p>Risk Analysis</p> <p>ハザードの識別、リスクアセスメント、リスクマネジメントおよびリスクコミュニケーションから構成される過程</p>		<p>Risk Analysis</p> <p>3つの構成要素(リスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーション)から構成されるプロセス。</p>		<p>リスクアナリシス (Risk analysis)</p> <p>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。</p>
		<p>Risk evaluation</p> <p>リスクアセスメントにおけるリスクの推定を加盟国に適切な保護のレベルと比較する過程</p> <p>Risk management</p> <p>リスクのレベルを軽減できる手段を識別し、選択し、実行する過程</p>		<p>Risk Management</p> <p>Risk Estimateの結果に照らして、政策の選択肢に重み付けをし、必要に応じて、規制措置を含む適切な管理(注:ハザードの予防、排除、削減またはリスクの最小化、の意。)オプションを選択、実施する過程。</p>		<p>リスク管理 (Risk management)</p> <p>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。</p>
		<p>Sensitivity analysis</p> <p>定量的リスクアセスメントにおいて、モデルの出力に対する個々のモデルの入力のバリエーションが及ぼす影響を検証する過程</p>		<p>Sensitivity analysis</p> <p>あるモデルで、インプットの変化によるアウトプットの変化を測定することにより、そのモデルの振る舞いを試験するのに用いられる方法。</p>		

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
定義		<p>Transparency</p> <p>リスクアナリシスに使用されるすべてのデータ、情報、仮定、方法、結果、考察および結論の総括的資料。結論は客観的、かつ論理的な考察に裏付けられているべきであり、資料には十分な参照資料を付すべきである。</p>		<p>Transparent</p> <p>明示された決定に関する合理性や発展の論理、制約、仮定、価値判断、決定、限界や不確実性が完全にかつ体系的に述べられ、文書化され、検討に当たって利用しやすいこと。</p>		<p>透明性 (Transparency)</p> <p>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。</p>
		<p>Uncertainty</p> <p>測定誤差あるいは評価しているシナリオの構築時に必要な段階およびハザードからリスクに至る経路についての知識が欠如していることによる入力の数値の正確な認識の欠如</p>		<p>Uncertainty Analysis</p> <p>モデルのインプット、仮定、構造に関する不確実性を推定するために用いられる方法。</p>		<p>不確実性 (Uncertainty)</p> <p>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。</p>
		<p>Variability</p> <p>ある集団における自然の多様性によって入力の数値が同じではない現実世界の複雑さ</p>				
		<p>Risk management policy</p> <p>食料生産動物における抗菌剤の使用にかかわるリスクのモニタリング、測定、評価および管理についての規制政策の枠組み</p>				<p>リスク管理政策 (Risk management policy)</p> <p>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。</p>
					<p>Risk Communication</p> <p>リスク評価者、リスク管理者、消費者、その他関連する集団との間で、リスクとリスク管理に関する情報や意見を相互に交換すること。</p>	

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
対象及び目的	<p>第3 対象及び目的</p> <p>本指針は、現在、使用が認められている又は新たに使用が認められる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。</p>					<p>目的</p> <p>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。</p>
進め方	<p>第4 リスク評価に関する基本的な進め方</p> <p>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。</p> <p>図1 リスク評価の進め方 (資料 参照)</p> <p>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。</p> <p>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、暴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。</p>					<p>リスク評価</p> <p>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および経済的影響の評価」と定義する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
資料	<p>第5 評価に用いる資料</p> <p>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動物を用いた試験については、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。</p> <p>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。</p>		<p>データ資料/データの質</p> <p>微生物学的な食品の安全性評価を支持するためにさまざまな資料が使用されることがある。これらの材料は承認を支持するために使用されるデータのFDA基準に合致すべきである。申請者は以下の点を考慮するとよい：</p> <p>1) 前向き試験の実施による必要データの作成。FDAは非臨床試験の実施に対してGLPに関する要件について申請者が21 CFR Part 58を参照することを勧める。</p> <p>2) 現在の関連文献(厳格な審査を受けた公表論文を含む)の提出。FDAは申請者が企業のためのガイダンス#106の公表文献の利用に関するガイダンス「新動物用医薬品の承認を支持する公表文献の利用」を参照することを勧める。</p>			<p>資料の信頼性の担保</p> <p>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。</p>
見直し	<p>第6 指針の見直し</p> <p>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。</p>					<p>考慮すべき細菌種</p> <p>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。</p> <p>・薬剤感受性指標細菌 腸球菌 (E. faecalis, E. faecium等) 大腸菌</p> <p>・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)</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
	第2章 各論					特定した菌を対象としたリスク評
ハザードの特定	<p>第1 ハザードの特定</p> <p>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伝達し、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。</p> <p>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、病原性大腸菌、腸炎ピブリオ、リステリア)を含めることを考慮する。</p> <p>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と考えられる。 基礎資料は、簡潔にまとめられていることが望ましい。</p>		<p>Hazard characterization</p> <p>FDAは、抗菌性新動物薬の下流への影響の特性付けを支える、その薬剤の化学的、生化学的、微生物学的および物理的性質に関する情報を提出することによって、申請者がリスクアセスメントのHazard characterizationの段階を説明することを勧める。この情報は以下を含むであろうが、これらに限定すべきではない：</p>	<p>Hazard Identification</p> <p>・食品と関連のある微生物あるいは微生物が産生する毒素を同定すること</p>		<p>ハザードの特定</p> <p>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。</p> <p>食品由来病原性微生物としてサルモネラ、カンピロバクター 食品由来の非病原性微生物として大腸菌、腸球菌</p>
ハザード	<p>1 有効成分に関する情報</p> <p>(1) 名称：一般名、化学名、CAS番号等</p> <p>(2) 化学構造 構造式、分子式、分子量等</p> <p>(3) 使用方法の概要 対象家畜、家畜への給与時期、投与経路、投与法、用法用量</p> <p>(4) 有効成分の系統：有効成分の系統、関連する系統</p> <p>(5) 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。) \ 抗菌スペクトルラムル、抗菌性物質の対象とする家畜の病原菌</p>		<p>< 薬剤に関する情報 ></p> <p>化学名と化学構造</p> <p>抗菌剤の系統(例：マクロライド)</p> <p>機序(例：蛋白合成阻害)と作用のタイプ(例：殺菌性、静菌性)</p> <p>活性スペクトル(例：グラム陽性、グラム陰性、広範囲、狭範囲など)</p>		<p>< 薬剤に関する情報 ></p> <p>一般名、化学名、CAS登録番号、化学構造、製造者のコード番号及び/または別称 (synonyms)</p> <p>抗菌剤の作用機序及びタイプ(殺菌性、静菌性)</p> <p>活性スペクトル</p> <p>標準化された微生物感受性試験法および感受性データ(MIC)。</p>	<p>< 有効成分に関する情報 ></p> <p>一般名、化学名、CAS番号、構造式、分子量、その他</p> <p>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</p> <p>抗菌活性、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)</p> <p>< 薬剤に関する情報 ></p> <p>・商品名</p> <p>・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</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
トの特定	(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				薬物動態に関するデータ(時間ごとの血清 / 血漿中の濃度、最大濃度(Cmax)、最大濃度到達時間(Tmax)、分布容積 (Vd)、消失(clearance)、濃度 - 時間曲線の面積 (AUC)、生物学的利用率(BA)、タンパク結合)	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
	<p>2 薬剤耐性菌に関する情報</p> <p>(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)</p> <p>(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)</p> <p>(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)</p> <p>(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)</p>		<p>標準化された微生物感受性試験法および感受性データ(すなわち、ヒトの健康上懸念される適切な細菌に関連する最小発育阻止濃度(MIC)および最小殺菌濃度(MBC))。</p> <p>その抗菌剤に付随する既知の耐性決定因子または機序。ヒトで懸念される他の食品由来細菌における耐性決定因子との表現型および遺伝子型の類似性を説明する情報を明らかにすることを勧める。</p> <p>ヒトの健康に影響する可能性のある耐性を獲得する菌種および菌株。</p>		<p>対象動物由来病原体のMIC</p> <p>食品由来病原体及び共生生物のMIC (食品由来病原細菌としてサルモネラ、カンピロバクター、食品由来共生細菌として、大腸菌、腸球菌が含まれる。)</p> <p>抗菌剤耐性の機序及び遺伝子学的情報</p> <p>抗菌剤耐性の機序及び遺伝子学的情報</p> <p>抗菌剤耐性遺伝子の発生と移行率</p> <p>交差耐性の発生</p> <p>共耐性の発生</p> <p>・ In vitroでの変異頻度に関する研究</p> <p>他の動物種における研究</p>	<p>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(薬剤感受性指標細菌、食品由来病原性細菌)</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
ハザードの特定	<p>3 関連する人体用抗菌性物質の概要</p> <p>(1) 化学構造が類似するもの又は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)</p> <p>(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</p> <p>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</p> <p>_____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</p>		その薬剤のヒト医療における相対的重要性	<p>Hazard Characterization</p> <p>・食品中の微生物や微生物が産生する毒素を摂取することによって引き起こされる可能性のある影響の深刻さや期間についての定性的、定量的記述を行う</p> <p>・データが入手できる場合には、用量 - 応答評価を実施し、用量 - 応答関係を確立する。この際には、エンドポイントが感染なのか、疾病なのかを考慮する。</p>		<p>・ヒトの医療での当該物質の重要度</p> <p>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</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
	<p>第2 リスク評価</p> <p>リスク評価は、次の1～3の各ステップの結果を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。</p>					
発生評価	<p>1 発生評価</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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と考えられる。</p> <p>(1) 抗菌性物質に関する情報</p> <p>名称：一般名、化学名、CAS番号等 化学構造：構造式、<u>分子式</u>、分子量等 有効成分の系統：有効成分の系統、関連する系統</p>	<p>Release assessment</p> <p>Release assessmentは、動物における特定の抗菌剤の使用が耐性菌または耐性決定因子を特定の環境に放出するために必要な生物学的経路の説明、およびこの過程が完結する確率の定性的または定量的な推定からなる。Release assessmentは量とタイミングの一連の条件のそれぞれにおいて可能性のあるハザードのそれぞれが放出される確率と、これらがさまざまな措置、出来事および手段の結果として、いかに変化するであろうかを記載する。</p>	<p>Release assessment < アセスメントの範囲 ></p> <p>Release assessmentは、食料生産動物における抗菌性新動物薬の提案する使用法が動物において耐性菌を発生または選択させる確率を推定する。Release assessmentの範囲は抗菌性新動物薬を食料生産動物に投与した時点から、動物をと殺するまたは動物由来食品を入手するまでにわたる。このガイダンスの目的のために、FDAは有害因子に対するヒトの暴露源としての食料生産動物に焦点を当てる。有害因子に対するヒトの暴露はExposure assessmentで扱うべきである。</p> <p>< 考慮する要因 ></p> <p>化学名、CAS番号、構造式 抗菌剤の系統(例：マクロライド)</p>			<p>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</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
発生評価	<p>製品名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）</p> <p>— 製造について（製造方法の概要、製剤物性（溶出性、送達性）、飼料添加物としての分類（飼料級、精製級））</p> <p>— 使用方法（対象家畜、対象飼料、添加量、家畜への給与時期、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）</p> <p>— 対象家畜における抗菌性物質及びその製剤の生体内薬物動態に関する資料</p> <p>— 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。）、抗菌スペクトラム、抗菌性物質の対象とする家畜の病原菌）</p> <p>— 水産動物への使用を目的とするものについては、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</p>	<p>問題の抗菌剤で治療される動物種</p> <p>治療した動物数、それらの動物の地理的分布</p> <p>抗菌剤投与方法のバリエーション</p>	<p>製品の処方（活性成分と不活性成分）</p> <p>提案する休薬期間</p> <p>意図する対象動物種</p> <p>投与方法- 投与経路（すなわち、注射、飲水、飼料）</p> <p>提案する製品の使用の程度に関する考察（たとえば、投与期間、個体か、小さい群か、大きな群か）</p> <p>対象動物におけるその薬剤の吸収、分布、代謝および排泄</p> <p>濃度および/または時間依存効果のようなファーマコダイナミクス</p> <p>結腸内容物中の活性抗菌剤のデータ、または推定</p> <p>作用のタイプ（例：殺菌作用か、静菌作用か）</p> <p>一般的情報（例：グラム陽性、グラム陰性、広範囲、狭範囲など）</p> <p>抗菌性の機序に関する詳細（たとえば、蛋白合成阻害）</p>			<p>< 製剤に関する情報 ></p> <p>商品名</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>スペクトラム、有効菌種</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
発生評価	<p>(2) 薬剤耐性菌の出現に関する資料</p> <p>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)</p> <p>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) <u>(において特定した耐性機序の別に整理)</u></p> <p>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 <u>(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。)</u></p> <p>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</p> <p>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) <u>において特定した耐性機序の別に整理。</u></p> <p>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</p> <p>耐性伝達因子の細菌間での伝達の可能性</p> <p>薬剤耐性菌の家畜間での伝達の可能性</p> <p>薬剤耐性菌の蔓延率について</p> <p>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)</p> <p>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</p>	<p>抗菌剤使用の結果として耐性を発現する細菌</p> <p>耐性の直接的または間接的伝達の機序</p> <p>耐性伝達能力(染色体、プラスミド)</p> <p>他の抗菌剤との交差耐性および/または共通耐性(co-resistance)</p> <p>耐性菌の存在を調べる動物、動物製品および廃棄物のサーベイランス</p>	<p>動物およびヒトの病原菌における既知の耐性機序(たとえば、抗菌剤の不活化、薬剤標的の変化、取り込みの減少、抗菌剤の汲み出しなど)</p> <p>耐性決定因子の位置(たとえば、プラスミド性か、染色体性か; トランスポゾンにあるか、インテグロンか、またはファージか)</p> <p>耐性が点突然変異で起こるとすれば、点突然変異の起こる率は?</p> <p>耐性を共通に選択するかもしれない他の抗菌剤に関する情報</p> <p>動物およびヒトの薬剤として承認されている他の抗菌剤との交差耐性に関する情報</p> <p>耐性の発生と治療後の減少の率に関連する関連情報</p> <p>耐性決定因子は細菌間で、転換、導入、接合または転座で伝達されるか、されるとすればその率は?</p> <p>感受性試験データ(たとえば、ヒトで懸念される食品由来細菌の最小発育阻害濃度(MIC)および最小殺菌濃度(MBC))</p> <p>初回暴露効果、抗菌剤投与後効果、サブMIC効果のような付加的効果</p>			<p>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</p> <p>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)</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
発生評価	<p>(3) 使用量に関する情報</p> <p>抗菌性物質の流通量 (実量 (全体、家畜別、給与時期別))</p> <p>製剤の製造 (輸入) 量又は販売量 (全体、家畜別、給与時期別、地域別)</p> <p><u>販売開始時期</u></p>		<p>提案する使用条件下でその薬剤を使用した後に、ヒトの健康上懸念される食品由来細菌に耐性が発生する率を特性付ける情報または調査</p> <p>治療を中止した後のヒトの健康上懸念される食品由来細菌における耐性の減少を特性付ける情報または調査。とくに関心があるのは、動物がと殺のために出荷されるもっとも早い(薬剤投与後の)時点までの間隔に関する情報である。</p> <p>Release assessmentの結論</p> <p>FDAは、申請者が支持データにもとづいてRelease assessmentに関連するすべての要因を定性的に特性付けることを勧める。われわれはこの特性付けに、各要素が耐性の発生を助ける程度が高い、中位、または低い推定を含めることを勧める。たとえば、その新動物薬が耐性を付与する突然変異を容易に選択するなら、その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ことになり、逆に、その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入らないことが示されれば、耐性に影響することに関するファーマコダイナミクスのランクは低い、などである。これらのランク付けは次に統合されて発生のアセスメント全体が高い、中位、低いにランク付けされる。</p> <p>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かったら、特定の要因についてもっとも控え目な推定(高い)を仮定すべきである。</p>			<p>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(薬剤感受性指標細菌、食品由来病原性細菌)</p> <p>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</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
			<p>Release assessmentの結果は、動物における提案された薬剤の使用の結果として耐性菌を発生または選択する確率の推定を意図する。FDAは、申請者が発生のアセスメントの全体的な定性的ランク付けを導いた、すべての関連要因の評価から得た結論を使用することを勧める。この全体的な結論は提案する薬剤使用の結果として動物に食品由来耐性菌が生じる確率が高い、中位、低い用語で表されるであろう。</p>			

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
暴露評価	<p>2 暴露評価</p> <p>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。</p> <p>ヒトがハザードに暴露され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。</p> <p>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と考えられる。また、資料は畜水産物別にまとめることが好ましい。</p> <p>(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</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>Exposure assessment</p> <p>Exposure assessmentは、動物にある抗菌剤を使用して放出される耐性菌または耐性決定因子にヒトが暴露されるのに必要な生物学的経路の説明、および暴露が起こる確率の定性的または定量的推定からなる。識別されたハザードに対する暴露の確率は、暴露の量、タイミング、頻度、期間、暴露の経路ならびにヒトのポピュレーションが暴露される回数、動物種およびその他の特性に関する個々の条件について推定する。</p>	<p>Exposure assessment</p> <p>Exposure assessmentは特定の暴露経路、この場合は動物由来食品、を介してヒトの健康上懸念される食品由来細菌にヒトが暴露される確率を説明する。Exposure assessmentはこの暴露が起こる確率の定性的推定を出すべきである。</p> <p>この定性的リスクアセスメントの目的から、FDAはと殺時に動物の体表または体内に細菌がある確率を動物由来食品中のその菌種にヒトが暴露される確率の推定として使えるであろうと仮定している。</p> <p>FDAは食品由来の抗菌剤耐性菌にヒトが暴露される過程が複雑で、しばしば他の暴露源(たとえば、動物とヒトの直接接触、耐性菌および耐性決定因子の環境への導入)の寄与があることを認識している。しかし、FDAはもっとも重要な暴露経路(すなわち食品由来経路)に関連する抗菌性新動物薬の評価が食料生産動物における抗菌剤使用のリスクを定性的に評価する最善の方法であると信じている。その他の暴露経路の寄与に関する不確かさは適切なリスク管理戦略の作成時に考慮されるであろう。</p>	<p>Exposure assessment</p> <p>生産から消費までの過程の評価を行う。</p> <p>関心のある食品の単位を特定する。(例 急性症状を引き起こす場合の1人分の量)</p> <p>特定の微生物あるいはその微生物が産生する毒素により食品が汚染される程度や、食品の摂取に関する情報</p> <p>病原性因子により食品が汚染される頻度</p> <p>例 病原性因子の特性、食品の微生物学的生態環境、原材料の初期の汚染、衛生管理のレベル、食品の調理や保存を含めた加工・包装・配送・保管の方法</p> <p>汚染食品中の病原性因子のレベル</p>		<p>暴露評価</p> <p>暴露評価では、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、ヒトが暴露を受けるのに必要な生物学的経路を説明し、暴露が起こる可能性を定性的、または定量的に推定する。</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
暴露評価	<p>によるハザードの生存能力と分布の状況</p> <p>(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</p> <p>(3) 畜水産物に関する情報</p> <p>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) 地域別等</p> <p>畜水産物がハザードに汚染される可能性(加工・調理前) 及びMIC</p>	<p>畜産食品の加工(屠殺、加工、保存、輸送および小売を含む)段階における耐性菌の生存能力と再分布</p> <p>廃棄物の廃棄の仕方とヒトがこれらの廃棄物に含まれる耐性菌または耐性決定因子に暴露される機会</p> <p>習慣と文化を含む、人口増加と消費のパターン</p> <p>サブpopulationの消費と食品の扱い方のバリエーション</p> <p>耐性菌に汚染された食品および/または動物環境における浸潤率</p> <p>耐性菌に汚染された動物用飼料における浸潤率</p> <p>消費時点における汚染食品の微生物負荷</p>	<p>Exposure assessmentは審査中の抗菌剤の使用とは無関係で、食品の関連細菌による相対的な汚染量とヒトが消費する相対的な食品の量を考慮して推定する。食品の調製法のような他の要因が暴露に影響することが認められているが、上記の2つを考察してヒトの健康上懸念される食品由来細菌にヒトが暴露される確率の定性的指標にすることを意図している。食品の汚染と消費の両方の現在の適切な調査データを特定の食品を介する特定の細菌にヒトが暴露される確率の定性的ランク付けを支持するために提出することになる。</p>			<p>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</p> <p>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</p> <p>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暴露を受ける可能性</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
暴露評価	<p>の薬剤耐性伝達因子のタイプ遺伝学的性状 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</p> <p>(4) ハザードの生物学的特性</p> <p>ヒトの粘膜及びヒトの腸内細菌叢等への定着能力及び排出</p> <p>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</p> <p>環境中のハザードの生存能力と分布の状況</p>	<p>耐性菌がヒトの腸内細菌叢に定着する能力</p> <p>問題の細菌のヒトヒト伝達</p> <p>・ヒトの常在菌に耐性を伝達する耐性菌の能力</p> <p>他の起源からの耐性決定因子への暴露</p> <p>・ヒトの疾病に対して使用される抗菌剤の量</p> <p>・ヒトの治療の用量、投与経路(経口、注射)および期間</p> <p>薬物動態(代謝、バイオアベイラビリティ、腸内細菌叢への接触)</p>	<p>Exposure assessmentの結論</p> <p>FDAは、申請者がヒトの(食品を介する)その細菌に暴露される確率のランク付けとその動物由来食品の消費のランク付けを統合してExposure assessmentのランク付けをするように勧める。</p> <p>FDAは、説明した方法で細菌汚染を定性的にランク付けするコンセプトが概括した全体的なリスクアセスメントの過程に一致すると信じている。FDAはと体汚染の発生率が食品由来細菌にヒトが暴露される確率を推定する際の関連要因であると信じている。このリスクアセスメントの目的に、FDAはと体汚染の発生率が上げれば、低い場合よりも、食品を介するヒトの暴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。</p>	<p>Exposure assessmentに考慮すべき他の要因</p> <p>・消費パターン(社会経済的、文化的背景や、民族性、季節性、年齢の違い(人口統計)、地域的差異、消費者の嗜好や振る舞いに関する。)</p> <p>・汚染源としての食品取扱者の役割、生産物へ手が接触する回数、食品が不適切な環境にさらされる時間/温度の関係の潜在的な影響等</p>	<p>家畜等からヒトにいたる暴露評価の結果を簡潔にまとめ、それぞれの時点における暴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、ハザード暴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</p>	<p>対象とする菌が、ヒトの抗菌剤に耐性を獲得する可能性</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
暴露評価			Exposure assessmentの結果は、動物由来食品の摂取を介してヒトが有害因子に暴露される確率を推定することを意図する。FDAは、申請者が有害因子に対するヒトの暴露の全体的な確率が高い、中位または低いと定性的にランク付けするために表5に説明した統合過程の結果を使うことを勧める。			

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
影響評価	<p>3 影響評価</p> <p>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。</p> <p>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と考えられる。</p> <p>(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</p> <p>_____ハザードの暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病</p> <p>_____当該疾病の発症頻度、発症状況、発症原因</p> <p>_____疾病の重篤度</p> <p>_____疾病の病原菌の薬剤耐性化の実態</p> <p>_____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</p>	<p>Consequence assessment</p> <p>Consequence assessmentは耐性菌または耐性決定因子への特定の暴露とそれらの暴露の結果との間の関連性を説明することからなる。因果関係を検討する過程は暴露によって健康または環境に有害な結果をもたらされ、それが社会的な影響を及ぼすかもしれないと考えなければならない。Consequence assessmentはある暴露で起こり得る結果を説明し、それが起こる確率を推定する。この推定は定性的なことも、定量的なこともある。</p> <p>・用量 応答関係</p> <p>抗菌剤の効力の喪失に起因するヒトの健康に対する影響のバリエーションと頻度</p> <p>抗菌剤の信頼性の低下に起因するヒトの医療の変化</p>	<p>Consequence assessment</p> <p>FDAは、定義された有害因子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定性的に推定することを考えている。</p> <p>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る。したがって、重要性の高い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。</p>			<p>暴露評価</p> <p>影響評価では、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、影響の起こる可能性を評価する</p> <p>ハザード暴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。</p> <p>上記で重要な場合</p> <p>暴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)の頻度と程度の関連性について用量-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</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
影響評価	<p>(2) 疾病の抗菌剤治療について</p> <p>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</p> <p>代替治療の有無、第一選択抗菌剤の将来性</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトにおける従来の第一選択抗菌剤治療に対する干渉 ・その薬剤の将来についての認識(時間的関連) ・食品の信頼性の喪失および付随する二次的リスクによる食品消費パターンの変化 付随するコスト 	<p>Consequence assessmentの結論</p> <p>FDAは、申請者にこの文書の付録Aを参照して抗菌剤または抗菌剤の系統のヒト医療における重要性を評価することを勧める。FDAは、申請者がヒト医療における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。</p>	<p>Risk Characterization</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Risk Estimateを行うために、Hazard Identification、Hazard Characterization、Exposure assessmentの結果を統合すること ・ある集団で起こりうる悪影響の起こりやすさや深刻さについての、不確実性を含めた定性的、定量的推定を提供する。 		<p>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</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
リスクの推定	<p>4 リスクの推定</p> <p>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。</p>	<p>Risk estimation</p> <p>Risk estimationはRelease assessment、Exposure assessmentおよびConsequence assessmentを総合して最初に識別したハザードによるリスクの全体的な大きさを示すことからなる。したがって、リスクの推定はハザードの識別から望ましくない結果に至るリスクの経路をすべて考慮する。</p> <p>定量的リスク評価のアウトプットに含まれる項目には次のものがある。</p> <p>発病する人数</p> <p>疾病の激しさまたは期間の増加</p> <p>疾病の人の数・日/年 死亡(総数/年、確率/年あるいは人口の無作為な一部の寿命またはとくに暴露の多いサブポピュレーションの寿命)</p> <p>その細菌に起因する病態の重要性</p> <p>代替抗菌剤治療がないこと</p> <p>ヒトに観察される耐性のレベル</p> <p>さまざまなリスクの影響の加重和を可能にする影響の随意的な尺度(たとえば、発病と入院)</p>	<p>Risk estimation</p> <p>Risk estimationはRelease assessment、Exposure assessmentおよびConsequence assessmentの結果をその薬剤の提案する使用条件による全体的なリスクの推定に統合して行う。FDAは、リスクの推定を高い、中位、低いランクにランク付けすることを勧める。リスクのランク付けは食料生産動物における薬剤の使用によって抗菌剤耐性食品由来細菌が選択されまたは発生し、ヒトの健康に有害な影響を及ぼす可能性を示す。</p> <p>表6にRelease assessment、Exposure assessmentおよびConsequence assessmentの結果を1つのRisk estimationのランク付けに統合することが可能な方法を示す。表6に記載したRisk estimationの分布はランク付けの統合の最初の指標になる。利用可能な情報にもとづいて個々の場合に応じた適切なリスクのRisk estimation付けの改善をしてもよい。</p>	<p>Risk Estimate</p> <p>Risk Estimateでは、不確実性と、その不確実性がリスク評価のプロセスのどの部分によるものかを述べる。</p> <p>リスクの推定の信頼度は、それまでの各段階で同定された変動性と不確実性、仮定によるであろう。</p> <p>Risk Estimateは、独立したヒトの疾病データと比較することにより、何度も再評価されるべきである。</p>		<p>リスクの推定</p> <p>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。</p> <p>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</p>

作成者	耐性菌WG	OIE	FDA/CVM	Codex	VICH	農林水産省
その他の考察	<p>第3 その他の考察</p> <p>次の考察は、必要に応じて行う</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>		<p><データギャップと新しい科学></p> <p>・申請者またはFDAは、データギャップを推奨された使用条件における微生物学的食品安全評価に関連するであろう新たな科学の領域として見なす場合がある。</p>			<p><その他の検討・考察></p> <p>・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。</p> <p>・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</p> <p>・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。</p>