

## EMEA が実施したケーススタディの概要

### 1. 報告書作成のバックグラウンド

- ・ 報告書は、1999 年に The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) が発表した、“Antibiotic Resistance in the European Union Associated with Therapeutic use of Veterinary Medicines (Report and Qualitative Risk Assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products)”。
- ・ CVMP は 1997 年 1 月の会合で、動物用医薬品における抗生物質耐性と、そのヒトへの移行の可能性について調査する必要性を認め、同年 3 月に、EC の科学的専門家からなる ad-hoc グループ (ad-hoc Working Party on Antimicrobial Resistance; 以下、ARWP) を設立し、この問題に関する調査実施及び調査結果の CVMP への報告にあたらせた。CVMP は、ARWP の調査結果と勧告を踏まえて問題の管理方法を考慮することとした。
- ・ ARWP の調査事項は、動物における抗生物質耐性の流行及び変化、ヒトの健康に対する治療の効果及びリスクの可能性を調査すること。

### 2. 報告書の構成

1. Introduction (抗生物質耐性関連の基礎的情報)
2. Use of antibiotics (抗生物質の使用法、動物及びヒトでの実際の使用量)
3. Development of resistance (各国における菌ごとの耐性の発生)
4. Effect of resistance on therapy (ヒト、動物での治療に対する耐性の影響)
5. Transfer of antibiotic resistance from animals to man (菌ごとの移行の状況)
6. Scientific risk assessment (ケーススタディ) 本体は Annex 4 として収載。
7. Conclusions
8. Recommendations

### 3. ケーススタディの目的

- ・ 抗生物質耐性の発達に関連したリスク評価実施のためにこれまでに EMA によって収集されたデータが適切かどうかを評価すること。
- ・ EMA のみから提供された情報の中から、与えられた時間の中で Salmonella typhimurium と (フルオロ)キノロン耐性に関するリスク評価に関連した主要なデータインプットを抽出すること。
- ・ 抽出された主要なデータインプットを、(ARWP において) 初期のケーススタディとして決まったリスクに関する問題 (後出) を使用して、定性的リスク評価の形で表すこと。
- ・ 提供されたデータに関する問題点を特定すること。(データ不足、データの欠落、不適切なデータ収集を含む。)
- ・ 可能であれば、上記の条件のもとで、特定されたリスクを定性的に評価すること。
- ・ 上記に基づき、今後のデータ収集及び定性的、定量的リスク評価の方法論に関して提案すること。

### 4. ケーススタディの実施

- ・ ARWP は、英国 Veterinary Laboratories Agency, Department of risk research の Dr. M. Wooldridge に対して、ケーススタディの実施を依頼した。
- ・ EMA から求められたのは、特に家畜における動物用医薬品としての (フルオロ)キノロン剤の使用による、(フルオロ)キノロンに対する S.typhimurium における抗生物質耐性の発達の結果として起こる、ヒトの健康に対する悪影響のリスクは何か」という問題について、定性的リスク評価の原理を適用すること。
- ・ S.typhimurium と (フルオロ)キノロンとの組み合わせは、利用可能なデータが多いこと

現在医療及び管理上で重要であることを考慮して選択された。

## 5. ケーススタディの結果

### (1) リスク経路とリスク評価の段階の概要

可能性として考えられるリスクの経路	可能性として考えられるリスク評価での問題点
<ul style="list-style-type: none"> <li>・S.typhimurium (以下、S.tm) が家畜に存在する。</li> <li>・(フルオロ)キノロン (以下、fq) が投与される</li> <li>fq により一部の S.tm に耐性が発達する。</li> <li>・結果 fq の使用によって、家畜において fq 耐性の S.tm が存在する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・家畜が S.tm を保菌している可能性は？</li> <li>・家畜に fq が投与される可能性は？</li> <li>・家畜に対する fq の使用によって、家畜において fq 耐性の S.tm が存在する可能性は？</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・家畜由来の S.tm が、フードチェーンにおいて食用に供される最終生産物までの全ての段階に存在する。</li> <li>・(かつ/また、家畜由来の S.tm のヒトによる摂取までに別経路がある。)</li> <li>・結果：耐性を示すものも含めて S.tm がヒトに摂取される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・フードチェーンの各段階において、食品が (家畜に対するfqの使用によりfq耐性を示す) S.tm に汚染されている可能性は？</li> <li>・(その他の摂取する可能性があるもの(例：糞、動物由来の残渣)が、(家畜に対するfqの使用によりfq耐性を示す) S.tm に汚染されている可能性は？)</li> <li>・ヒトが、(家畜に対するfqの使用によりfq耐性を示す) S.tm を摂取する可能性は？</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトに S.tm が感染する、又は定着する。</li> <li>・ヒトが S.tm により疾病を発症する。</li> <li>・S.tm によるヒトの疾病が fq 抗生物質により治療される。</li> <li>・結果 耐性のために、他の場合と比較して治療がうまくいかない S.tm による疾病が起こる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトに、(家畜に対するfqの使用によりfq耐性を示す) S.tm が感染/定着する可能性は？</li> <li>・(家畜に対するfqの使用によりfq耐性を示す) S.tm によって疾病が発症する可能性は？</li> <li>fq で治療される可能性は？</li> <li>・家畜に対するfqの使用によりfq耐性を示す S.tm による疾病を発症したヒトにおいて治療が失敗する可能性は？</li> </ul>

### (2) リスク評価の摘要

主要な評価段階	結論
家畜に対する(フルオロ)キノロンの使用によって、家畜においてフルオロキノロン耐性を示す S.typhimurium が存在する可能性は？ [ § 3.3, p8-p18]	利用可能な情報は、EU 各国間や家畜種間での S.typhimurium を含む Salmonella spp. の流行における変動を示している。概して、そのデータは一般的にはサルモネラの感染の流行が低いことを示している。しかし、データを適切に解釈するために重要な多くの情報がないことが、高い水準の不確実性につながっている。S.typhimurium に関する報告値は、0% から9% にわたっている。 [ § 3.3.1.1, p8-p10]
	可能性がある耐性の流行と、その(フルオロ)キノロンの使用との関係に関するデータは、複雑であり矛盾を含む。現在供されているデータでは、その関係を導き出すことができない。さらに、各国間や

	<p>家畜種間でも、使用法と関連していると考えられる変動がある。ランダムに選択された <i>S.typhimurium</i> の分離株に関しては、それが(フルオロ)キノロンに耐性である可能性はかなり低いようで、多くのデータセットでは 0% である。しかし、例示された結果の分布 (0 ~ 86%)、データ数の少なさ及び情報不足から、高い不確実性のもとで可能性が低いということが導き出されている。</p> <p>[ § 3.3.3.2, p13-p18]</p> <p>固有の耐性がないと仮定すると、感染の流行が、変動するけれども小さいという状況において、耐性の割合が低いということとは、(フルオロ)キノロンの使用による耐性 <i>S.typhimurium</i> が家畜に存在する可能性は、総合的に低いといえる。しかし、データ不足のために、この結果には高い水準の不確実性が伴っており、さらに、家畜種間、各国間の変動性も関係している。</p> <p>[ § 3.3.3 conclusion, p17]</p>
<p>家畜由来の(フルオロ)キノロン耐性 <i>S.typhimurium</i> にヒトが暴露する可能性は？</p> <p>[ § 3.4, p19-p29]</p>	<p>動物由来の細菌がヒトに伝わる経路は多く存在する。本報告は、主にフードチェーンの経路を扱う <i>S.typhimurium</i> (やその他の <i>Salmonella</i> spp.) による食品の汚染は、必ずしもその原料動物に由来するということを意味するとは限らない。食品取扱者による汚染を含めて、その他の汚染源も考えられる。データ不足のために、フードチェーンを直接経由する可能性は決定できないが、最も高く見積もると 100% である (控えめで、可能な限り過大に推定した場合)。</p> <p>[ § 3.4 assumptions, p19-p20] [ § 3.4.2, p25-p26] [ § 3.4.3, p27-p29]</p> <p>フードチェーンから <i>Salmonella</i> spp. が分離できる可能性は、生産工程の各段階や、家畜種、国による。多くの値は 1% より低い。しかし、鶏については、45% ~ 50% という高い値が報告されている。加工工程では、その終わりの段階の方が、初期の段階よりも汚染の可能性が高い。特に <i>S.typhimurium</i> については、可能性はサルモネラ全般より低い。多くの場合血清型はわからない。しかし、牛、鶏に関する多くの高い報告値について、原文の情報によると、分離株の多くはおそらく <i>S.typhimurium</i> ではない。データ不足のために、これらの推定に関しては広い不確実性による限界がある。</p> <p>[ § 3.4.1.2, p21-p24]</p> <p>摂取時に動物由来の食品中に生存する <i>S.typhimurium</i> に対する調理の効果の可能性については、十分に検討されてきているわけではない。しかし、調理は生きた <i>S.typhimurium</i> の摂取の可能性を十分に減少させるようであり、熱処理の場合、<i>Salmonella</i> spp. が存在する可能性は 0.5% より低かった。</p> <p>[ § 3.4.1.2, p21-24] [ § 3.4.1.2 conclusion on source, p23-p24]</p> <p>概して、動物由来の食品がヒトによる摂取の時点で <i>S.typhimurium</i> に汚染されている可能性は、汚染源が何であろうとも、非常に低いが、家畜種や国による変動性があり、また、この推定は高い不確実性を伴っている。</p>

<p>フードチェーンにおける食品由来の S.typhimurium がヒトに定着/感染する可能性は？</p> <p>[ § 3.5, p30-p33]</p>	<p>報告されている結論では、ヒトで報告されている S.typhimurium の分離株と家畜のそれとの関係は、はっきりしない。利用可能なデータからは、人で分離される S.typhimurium の株のすべて (またはほとんど) が家畜由来のものであると自動的に想定することはできない。</p> <p>[ § 3.5.2, p30-p32]</p> <p>関連当局によって報告されている、EU各国からのランダムに選択されたヒトについての S.typhimurium の感染 (感染源は問わない) の可能性は低く、ある国では非常に低いが、国によって大きな変動がある。年間 100 人当たりの発生率は、0.002 から 0.055 まで変動している。また、このことが S.typhimurium による疾病のレベルを表す不確実性の程度は、報告システムにより国ごとでも変動する。しかし、報告の義務付けがある国 (そのため、不確実性は低い) でさえ、その可能性は低い。</p> <p>[ § 3.5.3, p32-p33]</p>
<p>(フルオロ)キノロン耐性 S.typhimurium の存在による、ヒトの健康への悪影響の可能性は？</p> <p>[ § 3.6, p34-p35]</p>	<p>EUにおけるヒトからの S.typhimurium 分離株の、(フルオロ)キノロン耐性の可能性は、国ごとで変動している。一般的に流行率は低い (1%程度)、英国では時間と共に約 12%まで増加したことが示唆されている。これらの値の不確実性を推定するには、より直近の情報が必要である。</p> <p>[ § 3.6.1, p34-p35]</p> <p>一般的に Salmonella spp. については、抗生物質による特定の治療が必要となる疾病をもたらす可能性は低いようで、おそらく 5%までであろう耐性株については、その可能性が2倍以上になることも考えられるが、示唆される幅 (10 ~ 36%) が、幅広い不確実性による限界を示している。</p> <p>[ § 3.6.2, p35]</p>
<p>家畜に対する (フルオロ)キノロンの使用による、家畜由来の (フルオロ)キノロン耐性 S.typhimurium の存在によるヒトにおける健康への悪影響の可能性は？</p>	<p>評価の各段階において、利用可能な情報からは、望まれていない結果にいたる一連の事象において、必要なステップの発生の可能性が低いことが示唆されている。ほとんどの段階について、そのレベルを定量化するために利用可能なデータがいくつかある。しかし、ある段階についてはデータが特に乏しい。とりわけ、摂取時点で食品が S.typhimurium (家畜をふくめ、あらゆる発生源からのもの) に汚染されている可能性、ヒトで分離される (フルオロ)キノロン耐性 S.typhimurium が家畜から分離されるものと同じである可能性に係るデータは乏しい。</p> <p>本評価における全ての段階において、家畜種や国による変動性がある。数的データが存在する評価段階では、一般的に、重要な情報 (例えば、血清型、家畜頭数、サーベイまたは報告の方法) が欠落した数的データのために広く不確実性による限界が生じる。</p> <p>そのため、現在利用可能な情報に関しては、家畜に対する (フルオロ)キノロンの使用による家畜由来の (フルオロ)キノロン耐性 S.typhimurium の存在によるヒトにおける健康への悪影響の可能性は概して低いようであるが、この推定には大きな不確実性が伴っており、国や家畜種による大きい変動性もある。更なる情報により、この結論は変更することもある。</p>

## 6 ケーススタディの結論 (提案)

- ・ リスク評価者は、特定の専門家と密に作業をするために選択、指名されること。
- ・ 既に特定されているデータソースについては、必要な情報が抽出されるようにリスク評価の方法論と要求事項を考慮しながら再度確認されるべきであること。これには、可能な場合にリスク評価を定量化し、特定のデータギャップを識別するために、現在の不確実性を推定できる適切なデータを含むべきこと。
- ・ このように収集されたデータが、改訂された定性的リスク評価に含まれ、データギャップが存在する部分を示すこと。
- ・ 上記と併せて、ある綿密に定義されたリスクに関する問題を扱うための定量的モデルを作ること。