

食品安全委員会の評価指針と国際機関等のガイドラインの比較表

資料6

名称	OIE 陸生動物衛生規約 第 6.11 章 動物における抗菌剤の使用による薬剤耐性出現のリスク分析 (仮訳) OIE Terrestrial Animal health Code Chapter 6.11. Risk analysis for antimicrobial resistance arising from the use of antimicrobial agents in animals 2004 (2015最終改訂)	食品由来の抗菌剤耐性のリスク分析のためのガイドライン (仮訳) Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance CAC/GL 77- 2011 2011	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 2004	食品生産動物における抗菌性動物用医薬品の使用による抗菌剤耐性による公衆衛生へのリスクの評価に関するガイドライン第2草案 (仮訳) Guideline on the assessment of the risk to public health from antimicrobial resistance due to the use of an antimicrobial veterinary medicinal product in food-producing animals 2nd draft 2018	申請者のためのガイダンス「ヒト健康に懸念を有する細菌への微生物学的影響に関する抗菌性動物用医薬品の安全性の評価」 J #152 (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 2003	獣医療データのガイドライン。特別なデータ(パート10)。「抗生物質耐性」及び「抗生物質耐性リスク評価」(仮訳) Veterinary data guidelines. Special data (Part 10). "Antibiotic resistance" and "Antibiotic resistance risk assessments" 2014	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) 2004
作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
評価の流れ	Hazard identification → Release assessment → Exposure assessment → Consequence assessment → Risk estimation	Hazard identification → Exposure assessment → Hazard characterisation → Risk characterisation	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 characterisation → Exposure characterisation → Impact characterisation assessment → Risk characterisation	リスク評価は対象外
はじめに	(略)	(略)	第1章 総則 第1 はじめに 我が国では、これまで半世紀以上にわたり、家畜の飼養又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)に基づく「飼料添加物」としての「家畜の飼料効率の改善及び成長促進等」及び「薬事法」(昭和 35 年法律第 145 号)に基づく「動物用医薬品」としての「疾病の治療」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、近年、特に畜産分野において選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトに伝播し健康に影響を及ぼす可能性について、国内外の関心が集まっている。国際獣疫事務局(OIE)、国連食糧農業機関/世界保健機関(FAO/WHO)、欧州連合(EU)、米国等の各国際機関及び各国が、畜産食品由来の薬剤耐性菌について、リスク分析のための調査及び指針作成を行い、実際にリスク分析に取り組んでいる。さらに、国際機関を中心として、動物とヒトの両方の健康を保護する見地から、薬剤耐性の抑制及び減少のために動物用抗菌性物質の「慎重かつ責任ある使用」と薬剤耐性菌に係るさらなる情報の収集が呼びかけられている。 このような中、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、食品を介してヒト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。このことを受けて、OIE の「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。)を参考として、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評価指針を策定した。 なお、食品安全委員会としては、薬剤耐性菌の問題は食品や環境、例えば、水についても水系感染症等の重要な要因となることが想定されるが、これらの様々な要因が複雑に絡み合っている難しい問題であると認識している。また、食品に係る分野に限っても、必ずしも、現時点で薬剤耐性菌に関する詳細な情報及び知見等の集積がされているとは言えないことから、農林水産省より求められている食品健康影響評価を迅速に進めるため、本指針に沿って、これまでの科学的知見等に基づき評価を行うこととしたものである。 本指針の策定にあたっては、食品に関する安全性の評価手法として一般的に用いられているコーデックス委員会が示すリスク評価手法と、構成要素が類似しており、家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響評価に適切であると考えられる、OIE 国際基準の関連部分を基本とした。併せて、国際的整合性を図り、現在の我が国における最も適切な指針を策定するために、「参考文献」に示したその他の国内外のガイドライン等を参考にした。	(略)	(略)	(略)	(略)
定義		Antimicrobial agent 特定の標的との相互作用によって in vivo の濃度で微生物を殺滅又は増殖阻止する天然、半合成又は合成化合物	第2 定義 本指針では、OIE 国際基準等を参考にして、評価に用いる用語を次のように定義する。 1 抗菌性物質 抗菌性物質は、細菌をはじめとする微生物に対して抗菌活性を示す化学物質で、抗生物質及び合成抗生物質をいう。 本指針では、医療分野において用いられているものを「ヒト用抗菌性物質」、畜水産分野で用いられているものを「動物用抗菌性物質」と表す。動物用抗菌性物質には、次の2つがある。 ・「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)第 2 条第 3 項に基づき農林水産大臣が指定した又は指定の要望がなされた抗菌性飼料添加物。 ・「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又は承認の申請がなされた抗菌性物質を主成分とする動物用医薬品。				Antimicrobial agent or antimicrobial(s) 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

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
定義		Food producing animals ヒトに食品を供給するために飼養される動物	2 家畜 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、抗菌性飼料添加物を含む飼料を給与することが認められているもの。) 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 に定める動物)。				Food-producing animals 牛、家畜、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。
	Hazard	Hazard	3 ハザード ハザードは、ヒトに対する危害因子(リスク要因)であり、家畜等に動物用抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。 なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。	Hazard	Hazard	Hazard	該当なし
	Risk	Risk	4 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食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発生した場合、ヒト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。	Risk	Risk	Risk	Risk
	Hazard identification	Hazard identification	5 ハザードの特定 既知の情報からリスク評価するべきハザードを特定すること。OIE 国際基準の Hazard identification に相当する。	Hazard identification	Hazard characterization	Hazard characterization	
	Risk assessment	Risk assessment	6 リスク評価 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、リスクを評価すること。薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト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を評価することをいう。 OIE 国際基準の Risk assessment に相当する。	Risk assessment	Risk assessment	Risk assessment	対象外

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
定義	Release assessment 動物における特定の抗菌剤の使用により、特定の環境への耐性菌又は耐性決定因子の放出につながる可能性のある生物学的経路を説明し、その経路によるハザードの放出が発生する蓋然性(確率)を定性的又は定量的に推定すること	Exposure assessment ハザードの蔓延に影響を与える収穫前の要因に関する暴露評価に相当。 評価の結果は、抗菌剤の使用が動物や農産物における耐性菌及び(又は)耐性決定因子のまん延に及ぼす影響に関する推定又は蓋然性(確率)として示される。	7 発生評価 動物用抗菌剤物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価すること。 OIE 国際基準の Release assessment に相当する。	Release assessment 特定の動物用抗菌剤物質製剤の対象動物への使用や、動物をと殺するまで、食品を採取するまで、又は取扱者が直接接触するまでに耐性菌の選択をたらすために必要な生物学的経路について説明し、その完全なプロセスが起こる蓋然性(確率)を推定すること。	Release assessment Release assessmentは、動物における耐性菌又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又は動物由来食品を採取する時点までとする。	Hazard characterisationの一部 ある動物種における抗菌剤物質の使用の結果、ある動物種において生じる薬剤耐性菌又はその耐性伝達遺伝子について説明すること。	該当なし
	Exposure assessment 動物での特定の抗菌剤の使用により発生した耐性菌又は耐性決定因子へヒトが暴露されるのに必要な生物学的経路を説明し、その暴露が起こる蓋然性(確率)を推定すること	Exposure assessment ハザードの蔓延に影響を与える収穫後の要因に関する暴露評価に相当 消費時点における耐性菌による食品汚染の可能性及び程度を推定すること	8 暴露評価 ヒトがハザードに暴露される経路を説明し、その暴露の起こる可能性及びその程度を評価すること。 OIE 国際基準の Exposure assessment に相当する。	Exposure assessment 対象動物からの放出の時点から食品の消費又は直接接触の時点までのヒトのハザードへの暴露に必要な生物学的経路を説明し、暴露量と暴露が起こる蓋然性(確率)を推定すること。	Exposure assessment 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。	Exposure characterization 動物由来の耐性菌(又はその伝達性遺伝子)に感受性を有するヒトが暴露される量と頻度を分析すること。	該当なし
	Consequence assessment 影響評価では、耐性菌又は耐性決定因子への特定の暴露及びそれらの暴露の結果との間の関連性を説明する。暴露が健康又は環境に悪影響を及ぼす因果関係が存在し、次には社会経済的影響につながる可能性があり、特定の暴露による影響の可能性及びそれらが起こる蓋然性(確率)を説明する。	Hazard characterization ハザードの特性評価 ハザードへの暴露によるヒトの有病可能性を知るためにハザード、食品及び宿主の特性を評価すること 食品由来薬剤耐性ハザードの特性評価には、耐性菌への暴露によって起こりうる付加的な影響、例えば疾病の発生頻度や重篤度の上昇を推定するために獲得耐性の特性評価も含まれる。	9 影響評価 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、ヒト用抗菌剤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こと。 OIE 国際基準の Consequence assessment に相当する。	Consequence assessment ヒトのハザードへの暴露による潜在的な有害健康影響及び影響の重篤度と蓋然性(確率)を評価すること。耐性菌の影響評価は、耐性菌の影響評価によって情報が得られる場合がある。しかし、耐性菌の影響評価は、病原体の感受性によって引き起こされる影響に加わる影響に関連するものであり、耐性が伝播又は毒性の増加をもたらさない限り、抗菌剤治療が必要とされる状況のみに関連する。	Consequence assessment 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。 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であろうと判断している。	Impact characterisation 感受性を有するヒトにおける動物由来耐性病原菌によって引き起こされる感染症を評価すること。	該当なし
	Risk estimation 発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を統合して、特定したハザードに関連するリスクの全体的な推定を行うこと。したがって、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までのリスクの経路全体を考慮する。	Risk characterization ハザードの特定、暴露評価及びハザードの特性評価の主たる結果を考慮してリスクを推定すること	10 リスクの推定 発生評価、暴露評価、影響評価を統合して、特定したハザードによるリスクを推定すること。 OIE 国際基準の Risk estimation に相当する。	Risk estimation 発生、暴露及び影響評価の主な調査結果を統合し、最初に特定されたハザードに関連するリスクの総合的な推定を提示すること。したがって、リスク推定では、特定されたハザードから望ましくない結果までのリスク経路全体が考慮される。	Risk estimation Release assessment, Exposure assessment及び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。	Risk characterisation 動物由来の耐性菌(又はその伝達性遺伝子)への曝露後に感受性を有するヒトが感染し、発症する蓋然性(確率)及び影響の重篤度を説明すること。	該当なし
			11 定性的リスク評価 リスク評価結果が、「高度」、「中等度」、「低度」又は「無視できる程度」といった定性的用語で表現される評価。	本ガイドラインでは、特定されたハザードごとにリスク要因に関する証拠の評価を、高、中、低又ははきわめて低に区分する。総合的な結論についても評価結果を同様に区分する。評価結果については、不確実性(高、中又は低)とvariabilityについても示す。	本ガイドラインでは、リスク評価結果は、高、中又は低等にランク分けされる。		
			12 半定量的リスク評価 リスク評価結果が、スコア化の方法を採用することにより半定量的に表現される評価。				
			13 定量的リスク評価 リスク評価結果が、発病率、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。				
Risk evaluation リスク評価において推定されたリスクを提案されたリスク管理措置から期待されるリスクの低減と比較すること	Risk management リスク管理はリスクの査定、選択肢の査定、遂行及びモニタリングと審査のステップからなる。	Sensitivity analysis リスクの推定に当たって、考慮すべき要因であり、感度分析と組み合わせて、不確実性分析を使用して、モデル出力の不確実性に対する相対的な寄与の観点から、モデル入力の不確実性の重要性を評価することも可能である。					

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
定義		<p>Uncertainty</p> <p>リスクの推定に当たって、考量すべき要因であり、variabilityと不確実性の明確な説明が必要である。リスクの最終的な推定における信頼度は、リスクの推定に至るまでのすべてのステップで特定されたvariability、不確実性、及び仮定に依存する。リスク評価者は、リスク管理者がこれらの側面がリスクの推定に与える影響を理解していることを確認する必要がある。</p> <p>定量的不確実性分析が望ましいが、専門的及び/又は専門家の助言を通じて達成される場合がある。質の確かさの観点からは、不確実性分析はモデル予測の精度を特徴付けるための有用な方法である。感度分析と組み合わせて、不確実性分析を使用して、モデル出力の不確実性に対する相対的な寄与の観点から、モデル入力の不確実性の重要性を評価することも可能である。</p>		<p>Uncertainty</p> <p>不確実性は知見の不足を反映したものであり、追加のデータや情報によって低下させることが可能である。</p> <p>何らかの仮定が、特にリスク経路のデータ不足や理解の不足に関連してなされたことについてはコメントを付す必要がある。不確実性(データ不足やデータの質が乏しいことによる)は低度(例:矛盾のない結論を導く多くの質の高いデータ)、中程度(例:限られた量のデータ)又は高度(例:利用可能なデータがないため専門家の意見に依存)に類型化される。</p>			
		<p>Variability</p> <p>リスクの推定に当たって、考量すべき要因であり、variabilityと不確実性の明確な説明が必要。リスクの最終的な推定における信頼度は、リスクの推定に至るまでのすべてのステップで特定されたvariability、不確実性、及び仮定に依存する。リスク評価者は、リスク管理者がこれらの側面がリスクの推定に与える影響を理解していることを確認する必要がある。</p>		<p>Variability</p> <p>無作為性と個体間のばらつきを含む、モデル化された対象物の不均一性、variabilityは追加のデータや情報によって低下させることはできない。</p> <p>データのvariability(例えば、耐性分布のEU諸国間の変動)に関しては、著しい変動がみられる場合は、リスク要因に関して最良、最も一般的または最悪のケースを考慮した想定を提示することが選択肢となりうる。</p> <p>各要因/パラメーターに関連した不確実性及びvariability、そしてこれらがリスク評価全体の信頼性と一般化可能性に及ぼす影響について評価する必要がある。この背景のなかで、リスク評価者は利用可能なデータの明確な要約を示すとともに、リスク評価の各ステップの最後に結論を付すことを目標としなければならない。</p>			
対象及び目的	<p>リスク分析の主な目的は、加盟国に、動物での抗菌剤の使用から生じる耐性の選択と拡散に関連するヒト及び動物の健康リスクを評価及び管理する透明で客観的かつ科学的に正当な方法を提供することである。</p> <p>抗菌剤のヒト以外の使用に関連する食品由来抗菌剤耐性の問題に関するガイダンスとしては、食品由来抗菌剤耐性のリスク分析のためのコーデックスガイドライン(CAC / GL77-2011)が適用される。</p>	<p>本ガイドラインの範囲は、リスク分析のプロセスと方法論、及び抗菌剤のヒト以外の使用に関連する食品由来抗菌剤耐性へのその適用に関する科学に基づくガイダンスを提供することである。ガイドラインは、抗菌剤耐性微生物及び耐性決定因子の水産養殖を含む食品及び動物飼料中の存在並びに食品及び動物飼料を介した伝播に関連するヒトの健康へのリスクを評価し、そのようなリスクを低減するための適切なリスク管理措置へのアドバイスを提供すること目的としている。ガイドラインはさらに、獣医療上の用途、植物防疫、食品加工など、抗菌剤が使用されるさまざまな分野に関連するリスクにも対処することとする。</p>	<p>第3 目的及び対象</p> <p>本指針は、動物用抗菌剤物質が家畜等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ことを目的に策定されたものである。</p> <p>家畜等の飼養及び養殖過程において動物用抗菌剤物質が使用されていることから、評価の対象を「畜水産食品」とし、畜水産食品が介在しない場合、例えば、保菌している家畜等との接触による直接的な伝播(感染)、空気や汚染された用具等を媒介とした環境循環による伝播(感染)等については、対象としないこととする。</p> <p>また、水については、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、その汚染状況等の科学的評価を行うのに十分な情報及び知見が蓄積されていないことから、これらの評価することは非常に困難であると判断されたため、本指針の対象としないこととする。</p>	<p>このガイダンスの範囲は、食品生産動物を治療することを目的とした抗菌性動物用医薬品(VMP)に及び、抗菌性VMPは動物由来の食品を介して、又は対象動物との直接的な接触によって伝染する可能性のある耐性菌又は耐性決定因子を選択し、人間の健康への影響する可能性がある。</p> <p>直接的な接触は、動物又は畜産物の取り扱いを介した暴露に関連しているため、農場労働者、動物所有者、獣医、食肉処理場労働者、動物由来の食品を取り扱う人々、及び農場を訪れる可能性のある人々(子供を含む)などに関連する可能性がある。</p> <p>耐性菌へのヒトの暴露の潜在的な経路は他にも多くあるが(たとえば、一般的な環境汚染を介して)、VMPの使用による耐性を特定することは現段階では困難であり、これらの経路はこのガイダンスの範囲外とする。CVMPIは、環境におけるAMRIに関する別のreflection paperを発出している。</p>	<p>承認前の安全性評価プロセスの一環として、食品生産動物での使用を目的としたすべてのクラスの抗菌性新動物用医薬品のすべての使用がヒトの健康に及ぼす潜在的な影響を検討することとしている。このガイダンスの範囲は、動物由来の食品の消費を介したヒトの健康に懸念のある食品由来細菌の伝播の影響を評価することである。主たる評価の対象は食品由来病原体であるが、その他の(腸内/消化管内)細菌も必要に応じて考慮することとする。</p>	<p>本ガイドラインは、新規抗生物質を登録するための、又はすでに登録されている抗生物質の使用を拡大するための安全性の法令基準への対処法を説明するものである。</p> <p>本ガイドラインは、動物での抗菌剤製剤の使用方法に基づいた使用に関連する抗菌剤耐性の出現の可能性を分析するために必要な研究、データ及び情報の種類を概説しており、これらの研究、データ及び情報には、抗菌性活性成分、動物用製剤、耐性の特質、対象動物種における腸内細菌叢の暴露の可能性及びリスク評価に関する特性が含まれる。</p>	<p>本ガイダンスの目的は、家畜に使用される抗菌性動物用医薬品を登録する際の、当該医薬品がヒトの健康に影響を与える耐性菌を選択するポテンシャルの推定に関する技術的な指針を提供することである。</p> <p>このガイダンスでは、製品を家畜に使用した際に選択される耐性菌を推定するために推奨される知見やデータの概要を示す。</p>

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
進め方		<p>食品由来抗菌剤耐性のリスク評価ガイドラインは、食品の消費を介してヒトが暴露される耐性菌の頻度と量に影響を与える一連の事象を特定及び評価し、暴露による健康への悪影響の程度と重篤度について説明するための透明性と科学的根拠を備えたアプローチを提供する。特定の集団に対する特定のリスクに対処する抗菌剤耐性リスク評価では、耐性菌及び/又は耐性決定因子によるすべての食品(国内及び輸入)の汚染の量と汚染の可能性、そして可能な範囲で、関連があり、かつ食品中の耐性菌及び/又は耐性決定因子のまん延に影響を与える可能性のある要因について調査を実施する。</p>	<p>第4 食品健康影響評価に関する基本的な進め方</p> <p>食品健康影響評価は、ハザードの特定とそれに続くリスク評価により行われる。リスク評価は、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)。</p> <p>リスクの推定では、各評価ステップの個々の項目を総合して評価を行う。</p> <p>図1 食品健康影響評価の進め方</p>				
	少なくとも定性的リスク評価は常に実施する。	<p>リスク分析の一般原則が定性的及び定量的リスク評価のいずれにも同等に適用される。設計の違いによりアウトプットの形式に違いが生じる可能性があるが、定性的及び定量的手法は相補うものである。定性的又は定量的手法の選択は回答されるべき質問の目的又は種類及び特定の耐性リスク評価に関するデータの利用可能性に基づいて行われる。利用可能な定性的な情報の利用を軽視することなく、定量的データは最大限に使用する必要がある。</p> <p>(参考)リスク分析の原則</p> <p>リスク分析は、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リスク評価、管理、コミュニケーションという3つの異なる構成要素からなる体系的なアプローチに従う。 ・利用可能なすべての科学データに基づく。 ・一貫して適用する。 ・オープンで、透明性があり、文書化されている。 ・新しい科学データに基づいて、適切に評価および審査する。 ・不確実性とvariabilityを明確に考慮した上で行う。 	<p>食品安全委員会は、原則として定性的リスク評価を行うこととするが、対象の動物用抗菌性物質のうち、定性的リスク評価の結果を踏まえて半定量的又は定量的に評価することが必要であると判断される場合には、さらにデータ等を収集及び精査等した上で半定量的又は定量的リスク評価を行うこととする。</p>	<p>本リスク評価への定量的リスク評価の実施を妨げるかなりのデータ不足がみられるものと考えられる。したがって、本ガイドラインでは定性的リスク評価の実施を提案するが、定量的データが利用可能な場合は、申請者はリスク評価の手法を改善することを勧める。評価は体系的かつ透明性の確保された進め方で実施される必要がある。</p>	<p>本ガイドラインでは、特に十分なデータが不足している部分における、リスク評価への定性的なアプローチに関するFDAの現在の考え方を記載している。FDAは定量的リスク評価を排除するつもりはない。また、FDAはリスク評価のプロセスに組み込まれるアプローチと仮定を洗練し改善するデータモデリングを、申請者が追求することを推奨する。</p>		
資料		<p>情報源</p> <p>食品由来抗菌剤耐性リスク評価には複数のデータソースが必要となる可能性が高く、これらのデータは制限される可能性があるという事実を考えると、データの長所、欠点、不一致及び欠陥を明確に説明する必要がある。考えられる情報源は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・監視プログラム ・耐性菌に関連する流行性及び散発性症例の疫学調査 ・関連する食品由来感染症の発生に関する症例報告、一次及び二次伝播、抗菌療法、及び疾患の頻度と重篤度に対する耐性の影響を含む臨床研究 ・食品由来細菌の国/地域治療ガイドライン(対象細菌又は他の細菌における耐性増加の医学的重要性及び代替治療に対する潜在的な影響に関する情報を含む) ・食料生産から消費に至るまでの細菌とその環境との相互作用に関する研究(例: 糞、水、糞便、下水) ・耐性菌及び耐性決定因子の特性調査(in vitro及びin vivo) ・抗菌剤の特性に関する研究(選択の可能性(invivo及びinvivo)に対する抗菌剤耐性、遺伝因子の伝達、環境への耐性菌の拡散を含む) ・細菌の耐性、病原性及び/又は適応度(例えば、生残性又は適応性)間の関連性について研究 ・任意の特定の設定における耐性の選択に関連する薬物動態/薬力学に関する研究 ・抗菌剤の使用と耐性の関連性に取り組んだ実験及び/又は野外の動物/農産物試験(特に地域データ) ・科学に基づく専門家の意見 ・既存の微生物及び抗菌剤耐性リスク評価 	<p>第5 評価に用いる資料</p> <p>資料作成者は、第2章に掲げる項目についてできる限り情報を収集し、資料として提出する必要がある。資料等の提出が困難な場合又はやむを得ず他の情報等を代用する場合には、科学的かつ合理的な理由を示す必要がある。</p> <p>また、資料には、資料作成者が実施した試験結果又は厳格な審査を受けた公表論文等の関連文献を用いる。資料作成者が実施した試験結果については、原則として、信頼性が保証された試験方法によって実施されたものであること、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。これ以外の資料を利用する場合は、その理由及び妥当性について明らかにする必要がある。</p> <p>なお、食品安全委員会は、必要に応じて、資料作成者に対して補足資料を求めるほか、自ら資料を収集する場合がある。</p>	<p>情報源とデータの質</p> <p>考えられる情報源は例えば以下のとおり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・関係書類の他のセクション(薬力学、残留など) ・国及びEU(EMA、EFSA、EODG)のデータベース情報 ・耐性菌関連感染症の集団又は散発発生症例の研究 ・抗菌性物質による耐性菌選択の可能性及び遺伝学的決定因子の伝達に関する科学研究 <p>許容可能なデータは以下のとおり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・申請者による研究 ・公式の報告書 ・論文審査を受けた参考文献 ・申請者による研究は、理想的には適用する場合はGLP及び/又はGQPに従って実施されること ・MICIに関する研究については、主要な細菌のデータはVICH GL27の要求に一致しており、サーベイランスプログラムに基づく場合は最近5年間のEUIに関するデータであること <p>・EU域内でこれまで使用歴のない新たな抗菌性物質に関しては、利用できるならば第3国からの情報が有用かもしれない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・化合物特有のデータが利用できない場合は、同一の抗菌性物質クラスの関連化合物に対して言及されるかもしれないが、言及の関連性について理由を明らかにする必要がある。 ・公表文献や申請者の研究からデータの利用ができない場合、専門家の意見が用いられるかもしれない。この場合、申請者は複数の専門家の見解を求めるのがよい。 ・完全なデータの欠落がある場合、不確実性の高い分野として強調しておく必要がある。 	<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>		
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動物用抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌や関連する薬剤耐性決定因子に関する情報及び知見の集積について、引き続き、検討される必要があると考えている。そして、これらに関する種々の試験方法及び検査技術の向上、モニタリングによるデータの集積等により新たな科学的知見が明らかとなった場合には、必要に応じて、本指針を見直すこととする。</p>				

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
		Appendix 2. Suggested elements for consideration	第2章 各論				
ハザードの特定	<p>Hazard identification</p> <p>ハザードの特定に当たって対象となるのは、動物における抗菌性物質の使用の結果生じる耐性(多剤耐性を含む)を獲得した細菌及びこのような耐性菌から耐性決定因子を獲得した細菌であり、耐性菌が健康への悪影響を引き起こす可能性及び細菌間の遺伝的決定因子の水平伝播の可能性を検討することとなる。</p> <p>ハザードが悪影響をもたらす可能性のある条件として、人間又は動物が耐性を獲得した病原体に暴露され、疾病に罹患し、効果を喪失した抗菌剤で治療される状況がある。</p> <p>ハザードの特定においては、抗菌性物質のクラス及びサブクラスを考慮すること。</p>	<p>Hazard identification</p> <p>ハザードの特定の目的は、当該の食品由来薬剤耐性菌及び(又は)薬剤耐性決定因子について説明すること。文献及びサーベイランスプログラムからの情報を検討し、特定の食品、薬剤耐性菌及び(又は)薬剤耐性決定因子及び耐性発現の対象となる抗菌剤の組み合わせによってリスクを生じる可能性がある食品由来微生物株や遺伝子型を特定する。</p> <p>さらに、異なる耐性決定因子の生物学(例えば、動物飼料又は水産養殖環境、ならびに食品マトリックスにおける相互作用)や同じ菌種や関連する耐性菌の感性株及び/又は耐性決定因子に関する情報は有用である。必要に応じて、専門家からハザードの特定について科学に基づいた意見を求めることが可能である。</p> <p>ハザードの特定において考慮される要因は以下のとおり。</p>	<p>第1 ハザードの特定</p> <p>ハザードの特定では、動物用抗菌性物質に関する情報等から、当該物質を家畜等に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。</p> <p>このステップは、リスク評価を行う上で重要であるので、ハザードとして特定された細菌と特定されなかった細菌の両方について、その検討過程が詳細に記述される必要がある。</p> <p>ハザードを特定するには、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原体、医療において治療対象としている病原菌、指標細菌5(腸球菌、大腸菌等)及び食品由来病原細菌(サルモネラ、カンピロバクター、病原大腸菌、腸炎ビブリオ、リステリア等)を含めて検討する。</p> <p>ハザードは、例えば、次に掲げる動物用抗菌性物質に関する資料を基に特定され、その際になされた考察は、別紙に示す表にとりまとめられる。</p>	<p>Hazard identification</p> <p>ハザードの特定では、ヒトの疾病を引き起こす可能性があり、対象動物種に関する抗菌性物質の使用により選択される可能性のある耐性菌又は耐性決定因子を特定する。耐性は、人獣共通感染症の病原体及び/又は動物の常在菌のいずれにおいても生じる可能性があり、ヒトに病原性を有する他の細菌に耐性決定因子を伝達する可能性がある。人獣共通感染症の病原体に関しては、当該抗菌剤又はクラスがEU域内においてヒト医療での使用が承認されている治療病原体について検討される。食品由来、又は動物との直接的な接触によって移る可能性のある細菌のみを検討の対象とする。</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、微生物学的及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>Antibiotic resistance</p> <p>Hazard characterization (in Antibiotic resistance risk assessment)</p> <p>Hazard characterization:ある動物種における抗菌性物質の使用の結果、ある動物種において生じる薬剤耐性菌又はその耐性伝達遺伝子について説明する。</p>	
		<抗菌性物質とその性状>	<p>1 動物用抗菌性物質に関する情報</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) 有効成分の系統:有効成分の系統、関連する系統</p> <p>(4) 使用方法 ①動物用医薬品:対象家畜等、投与経路、用法用量、使用上の注意、休業期間等 ②飼料添加物:対象飼料、添加量、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、使用上の注意等</p> <p>(5) 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態</p> <p>(6) 抗菌活性:抗菌活性の作用機序、作用のタイプ(殺菌性又は静菌性の別)、抗菌スペクトル、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原体</p> <p>(7) 動物用抗菌性物質が対象とする家畜等の病原体、指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布又は最小殺菌濃度(標準株又は代表株と野生株のデータ)</p>	<p><必要なデータ></p> <p>・抗菌性物質のクラス</p> <p>・作用機序 ・治療対象動物種への投与を考慮したうえで、当該抗菌性物質の対する耐性が潜在的にヒトに健康影響を及ぼす菌種を特定</p> <p>・抗菌スペクトラム</p> <p>・ヒトの健康上懸念される細菌に関する感受性データ(MIC及びMBC)</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>・標準化された微生物感受性試験法及び感受性データ(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)及び最小殺菌濃度(MBC))。</p>	<p>製剤の抗菌性物質成分に関する情報(in Antibiotic resistance)</p> <p>・一般名 ・化学名 ・CAS番号 ・製造者コード番号等 ・化学構造 ・抗菌性物質のクラス</p> <p>・作用機序及び作用のタイプ</p> <p>・抗菌スペクトラム</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/又は別称(synonyms)</p> <p>・抗菌剤の作用機序及びタイプ(殺菌性、静菌性)</p> <p>・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)</p> <p>・情報があれば、消化管内又は糞便中の抗菌活性を有する物質の濃度に関する情報。情報が無い場合は、代謝試験の結果でも代用可能な場合もある。</p> <p>・標準化された微生物感受性試験法及び感受性データ(MIC)。</p> <p>・対象動物由来病原体のMIC ・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>

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
ハザードの特定		<p>・ヒトに使用される又は使用の可能性がある抗菌性物質及び関連する薬剤</p>	<p>2 関連するヒト用抗菌性物質の概要</p> <p>(1) 化学構造が類似するもの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</p> <p>(2) (1)のヒト用抗菌性物質の臨床現場における有効性及び重要性</p> <p>① 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>② ①において特定した感染症の発生頻度</p> <p>③ 代替物質の有無及びその名称</p>		<p>・その薬剤のヒト医療における相対的重要性</p>		
		<p>・耐性機序</p> <p>・耐性因子の局在部位</p> <p>・ヒト及びヒト以外の常在細菌叢における伝達及びまん延の頻度</p> <p>・共耐性及び交差耐性</p> <p>・効能の低下が予想される他の薬剤の重要性</p> <p>・病原性、毒力及びそれらの耐性との関連性</p>	<p>3 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報</p> <p>(1) 耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報</p> <p>(2) 2)に示した関連するヒト用抗菌性物質等との交差耐性</p>	<p>・動物及びヒトの細菌における耐性機序</p> <p>・耐性の遺伝学的背景(自然耐性、獲得耐性(染色体突然変異、耐性決定因子獲得))</p> <p>・耐性決定因子の存在部位</p> <p>・共耐性及び交差耐性</p> <p>・ヒトに耐性菌の感染をもたらす可能性及び対象動物での当該抗菌性物質の使用により選択される可能性のある耐性菌/決定因子の選択の機会に関して総合的な結論を導く考察が必要であり、この考察においては、抗菌性物質と個々の特定された病原細菌及び常在菌との相互作用について関連する耐性メカニズム/遺伝子ならびに以下のことを考慮しながら検討する必要がある。</p> <p>・自然耐性及び獲得耐性</p> <p>・耐性決定因子の局在場所及び耐性の垂直及び/又は水平伝播</p> <p>・他の抗菌性物質に対する耐性の共選択及び交差選択の可能性</p> <p>・EUIにおける耐性決定因子の存在、第三国又は排水などの他の微生物叢に存在することが知られている決定因子についても検討</p>	<p>・その抗菌剤に付随する既知の耐性決定因子又は機序。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及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及び菌株。</p>	<p>・in vitro突然変異率</p> <p>・抗菌性物質製剤の使用方法に従った使用に伴う耐性出現率及び程度を知るために有用な動物実験からの情報</p> <p>・交差耐性 (表現型及び遺伝型に関する情報)</p> <p>・共耐性及び共選択 (表現型及び遺伝型に関する情報)</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伝達率</p> <p>・交差耐性及び共耐性に関する情報。表現型に関する情報に加え、可能であれば遺伝学的な情報を含める。</p>

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
			<p>第2 リスク評価</p> <p>リスク評価は、特定したハザードについて行い、次の発生、暴露及び影響評価の結果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。各ステップの評価及びリスクの推定の際になされた考察は、別紙に示す表にとりまとめられ</p>				
発生評価	<p>Release assessment</p> <p>・発生評価では、動物における特定の抗菌剤の使用によって耐性菌又は耐性決定因子の特定の環境への放出がもたらされる生物学的経路を説明する。また、この過程が生じる蓋然性(確率)を定性的又は定量的に推定する。発生評価では、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蓋然性(確率)と、蓋然性(確率)がさまざまな作用、事象及び措置の結果として、どのように変化するかを説明する。</p> <p><考慮する要因></p> <p>・抗菌剤の投与方法と投与経路 ・投与計画(投与量、投与間隔及び治療期間) ・動物種、飼養目的、及び場合により投与対象動物の生産様式 ・対象動物において抗菌剤が適応となる感染症又は疾患の分布</p> <p>・適応外使用に関するデータ</p> <p>・抗菌剤の薬物動態及び関連する薬力学</p> <p>・動物、動物由来食品及び動物由来排泄物のサーベイランスによって得られた耐性菌の傾向と発生に関するデータ</p>	<p>Exposure assessment</p> <p>Pre-harvest factors affecting prevalence of hazard</p> <p>ハザードの蔓延に影響を与える収穫前の要因に関する暴露評価に相当。</p> <p>評価の結果は、抗菌剤の使用が動物や農産物における耐性菌及び(又は)耐性決定因子のまん延に及ぼす影響に関する推定又は蓋然性(確率)として示される。</p> <p>動物や農産物における耐性の選択及び拡散の可能性を推定するうえで、考慮する要因は以下のとおり</p> <p>・抗菌性物質の投与方法と投与経路 ・投与計画及び使用期間 ・投与から出荷までの期間 ・限定された期間内の他の抗菌性物質使用による累積効果 ・抗菌性物質の処方対象となる感染・疾病の有病率</p> <p>・承認及び未承認の抗菌性物質の潜在的な適応外使用</p> <p>・薬物動態及び薬力学</p> <p>・抗菌性物質投与後の投与対象内での常在菌及び人獣共通病原細菌の耐性獲得率</p>	<p>1 発生評価</p> <p>発生評価の範囲は、動物用抗菌性物質を家畜等に使用した時点から、当該家畜等又は当該家畜等から生産された畜水産食品が農場又は養殖場を出るまでとする。 動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。</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。</p> <p>(1) 抗菌性物質に関する情報</p> <p>① 名称: 一般名、化学名、CAS番号等 ② 化学構造: 構造式、分子式、分子量等 ③ 有効成分の系統: 有効成分の系統、関連する系統</p> <p>④ 動物用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>⑤ 使用方法 ア. 動物用医薬品: 対象家畜等、投与経路、用法用量、使用上の注意、休業期間 等 イ. 飼料添加物: 対象飼料、添加量、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、使用上の注意 等</p> <p>⑥ 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態</p> <p>⑦ 動物用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(殺菌性又は静菌性の別)、抗菌スペクトル、動物用抗菌性物質の対象とする家畜等の病原菌</p> <p>⑧ ハザードを含む当該細菌の感受性分布について ア. ハザードを含む当該細菌に対する最小発育阻止濃度の分布又は最小殺菌濃度(標準株又は代表株と野生株のデータ) イ. 畜産及び養殖現場における薬剤耐性菌の発生状況及び耐性割合</p>	<p>Release assessment</p> <p>特定の動物用抗菌性物質製剤の対象動物への使用や、動物をと殺するまで、食品を採取するまで、又は取扱者が直接接するまでに耐性菌の選択をもたらすために必要な生物学的経路について説明し、その完全なプロセスが起こる蓋然性(確率)を推定すること。</p> <p><必要なデータ></p> <p>・処方</p> <p>・使用条件 ・対象畜種 ・生産形態 ・管理方式 ・疾病の兆候及びそのまん延 ・特定の期間中での暴露が推定される動物の数及び年齢(体重) ・動物間及び施設間における耐性の拡散</p> <p>・薬物動態及び薬力学 ・対象動物における薬物の吸収、分布、代謝、排泄 ・薬力学、人獣共通感染症病原体及び常在菌叢への影響、濃度依存性、時間依存性及び濃度・時間依存性効果、Post antibiotic effect、最小選択濃度、最小発育阻止濃度以下の効果 ・ヒトへの健康影響の可能性があるハザードとして特定された細菌に関する薬物動態及び薬力学(情報が利用可能な場合)</p> <p>・対象動物集団における人獣共通感染症病原体及び常在菌の保菌状況及び耐性状況 ・対象動物におけるハザードとして特定された人獣共通感染症病原体及び常在菌の当該及び関連抗菌性物質に対する耐性状況に関する疫学的データ ・直接的な接触に関連して、対象動物における関連細菌の食肉及び皮膚保菌状況及び農場周辺環境中の分布状況 ・使用条件での抗菌性物質の使用による食品由来細菌の耐性選択率及び出荷及び収穫の時点と関連して使用中後の耐性の低下率</p>	<p>Release assessment</p> <p><アセスメントの範囲></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>・製品の処方(活性成分と不活性成分)</p> <p>・提案する休業期間 ・意図する対象動物種 ・投与方法-投与経路(すなわち、注射、飲水、飼料) ・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>・作用のタイプ(例: 殺菌作用か、静菌作用か) ・一般的情報(例: グラム陽性、グラム陰性、広範囲、狭範囲など) ・抗菌性の機序に関する詳細(たとえば、蛋白合成阻害)</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又は調査 ・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又は調査。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>Antibiotic resistance</p> <p>Hazard characterization in Antibiotic resistance risk Exposure characterizationの一部 in Antibiotic resistance risk assessments</p> <p>発生評価に関する要因については、上記の3つのセクションに記載されている。</p> <p><製品に関する情報></p> <p>・識別名 distinguishing name</p> <p>・処方タイプ又は剤形 ・包装サイズ(表示明細ごと) ・請求範囲(表示明細ごと) ・poisons scheduling ・表示明細 ・オーストラリア及び海外での当該製品又は同等の抗菌性物質を含む製品の登録状況 ・最大残留限界(MRL)及び微生物学的一日摂取許容量(ADI)</p> <p>・製品の使用方法及び対象動物 ・群での投与対象の主な動物種 ・個体への投与対象の主な動物種 ・群又は個体への投与対象となる他の動物種</p> <p>・Post antibiotic effect及び他の効果</p> <p>・製品投与後の活性成分の薬物動態学的及び薬力学的プロファイル ・経時的血清又は血漿中濃度、Cmax、Tmax等 (海外及びオーストラリアのデータ) ・使用方法に基づいて投与された対象動物の腸管内容物中又は糞便中の微生物学的活性を有する化合物濃度</p> <p>・関連する細菌のリスト(対象動物の病原細菌、食品由来細菌) ・関連する細菌の耐性機序及び遺伝学的知見</p> <p>・対象動物病原菌の最小発育阻止濃度(MIC)(製品表示請求範囲ごと) ・食品由来病原体及び共生生物のMIC(食品由来病原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。) ・関連する細菌のin vitroの耐性パターン ・MIC(できれば現時点のオーストラリアの分離株のデータを含む)</p> <p>・製品、当該抗菌性物質又は関連の化合物の使用に伴って生じた対象動物の病原細菌及び食品由来細菌の耐性パターン(MIC、耐性出現頻度)</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/又は別称(synonyms)</p> <p>・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) ・情報があれば、消化管内又は糞便中の抗菌活性を有する物質の濃度に関する情報。情報が無い場合は、代謝試験の結果でも代用可能な場合もある。</p> <p>・抗菌剤の作用機序及びタイプ(殺菌性、静菌性)</p> <p>・対象動物由来病原体のMIC ・食品由来病原体及び共生生物のMIC(食品由来病原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。) ・推奨される使用方法で対象動物以外の動物種に投与された場合の、耐性の出現率と程度に関する情報</p>

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
発生評価	<p>・耐性機序及び直接的又は間接的な耐性伝達経路</p> <p>・病原性と耐性の潜在的な関連性</p>	<p>・耐性機序</p> <p>・薬剤耐性決定因子の局在部位及び分布</p> <p>・細菌間の薬剤耐性伝達率</p>	<p>(2) ハザードの出現に関する情報</p> <p>① ハザードの耐性機序(抗菌性物質の不活化、抗菌性物質標的分子の変化、抗菌性物質の取り込みの減少、抗菌性物質の汲み出し等)</p> <p>② ハザードの遺伝学的情報</p> <p>③ 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(複数の供試菌株の獲得率等)に関する情報。供試菌株に関する情報(由来等)を示す。</p> <p>④ 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性</p> <p>⑤ 耐性選択圧:ハザードが交差耐性を示す可能性があるヒト用抗菌性物質の概要(名称、化学構造式、使用方法及び使用量等)</p>	<p>・耐性決定因子の伝達及び伝達効率</p> <p>・in vitro及びin vivoでの耐性選択の効率及び程度、実験動物又は対象動物での試験成績やin vitroでの突然変異率を含む</p> <p>・耐性決定因子の同一菌種又は別菌種間の伝達(形質転換、形質導入、接合伝達)及び伝達効率、in vitro条件は野外状況を反映しているか。</p> <p>・耐性選択圧</p> <p>・想定される使用量</p> <p>・用法及び使用期間の根拠</p> <p>・投与経路(個体/群、局所/全身、経口/非経口)</p> <p>・共耐性/交差耐性を誘導する抗菌性物質による選択圧</p> <p>・対象動物での使用条件における消化管内腔の抗菌性物質濃度の推定及び腸内細菌叢への予期される影響</p> <p>・投与抗菌性物質又は代謝物による抗菌活性腸内細菌叢中の耐性選択及び耐性菌の排泄期間への予期される影響</p>	<p>・動物及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、又はファージか)</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>・耐性決定因子は細菌間で、転換、導入、接合又は転座で伝達されるか、されるとすればその率は?</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>・動物及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>・耐性機序</p> <p>・動物及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>・耐性の分子遺伝学的基礎</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、又はファージか)</p> <p>・耐性が点突然変異で起こる場合、点突然変異の発生頻度は?</p> <p>・in vitroの抗菌性物質存在下での継代実験等から示される耐性発現の推定出現頻度</p> <p>・耐性遺伝子の伝達及び伝達効率</p> <p>・耐性決定因子は細菌間で、形質転換、形質導入、接合伝達又は転座で伝達されるか</p> <p>・耐性決定因子が伝達される場合、その伝達効率は?</p> <p>・同じクラス及び他のクラスに属する他の抗菌性物質との関連する細菌のin vitro交差耐性に関する証拠</p> <p>・海外もしくはオーストラリアのデータがない場合は、関連の科学的所見を以下のとおり示すこと</p> <p>・当該抗菌性物質又は代謝物への腸内細菌叢の暴露の可能性に関する評価</p> <p>・高</p> <p>・低</p> <p>・なし</p> <p>・対象動物の大腸内で抗菌性物質(又は代謝物)が活性を有する化合物として存在する可能性がある場合</p> <p>・結腸内容物中の既知又は予測される抗菌性物質濃度</p> <p>・抗菌性物質の結腸内の細菌(嫌気性菌を含む)及び対象動物・畜産物中の関連する細菌の耐性パターンへの予想される影響(入手できない場合は関連の科学的所見)</p> <p>・当該使用方法及び使用量・分布において出現する可能性のあるハザードについて説明</p> <p>・製品を当該使用方法で使用した時のハザード出現の可能性を区分(無視できる、低、中、高)</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伝達率</p> <p>・In vitroでの変異頻度に関する研究</p> <p>・交差耐性及び共耐性に関する情報。表現型に関する情報に加え、可能であれば遺伝学的な情報を含める。</p>
	<p>・他の抗菌剤との交差耐性又は共耐性</p>	<p>・表現型及び遺伝型の特性に基いた他の抗菌性物質に対する共耐性及び交差耐性</p>				<p>・対象動物種の集団における食品由来細菌の保菌レベル</p>	
	<p>・対象動物種における耐性を発現する可能性のある病原体の分布</p> <p>・ヒトの病原菌に耐性を移すことができる常在細菌の分布</p>	<p>・投与対象動物における常在菌及びヒト共通病原菌のまん延状況(及び耐性割合)</p> <p>・動物管理に関する要因</p> <p>・農産物生産・管理に関する要因</p> <p>・(対象動物/農産物が食品媒介薬剤耐性菌を獲得する由来としての)投与対象外の動物・植物種、動物用飼料及び飼料添加物、土壌・水・動物及びヒトの排泄・廃棄物</p> <p>・耐性菌/耐性決定因子の投与対象動物/農産物間、動物/農産物から環境、及び環境から動物/農産物への伝達</p>	<p>(3) 使用量に関する情報</p> <p>① 動物用抗菌性物質の流通量(実量(全体、家畜等別))</p> <p>② 薬剤の製造(輸入)量又は販売量(全体、家畜別)</p> <p>③ 販売開始時期</p>			<p>・オーストラリア国内の使用量及び使用される地理的地域及び農業地域(HC)</p>	
	<p>・抗菌性物質使用の傾向及び農場生産システムの変化に関するデータ</p> <p>・投与対象動物の数、年齢、地理的分布、及び場合により性別</p>	<p>・一定期間中に抗菌性物質にばく露された動物数(又は農産物の範囲)</p> <p>・抗菌性物質使用の地理的分布、使用農場数</p> <p>・抗菌性物質の使用傾向、流行病に関する情報、農場生産システムの変化、又は抗菌性物質使用に影響を与える可能性のある他の変化</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、又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ば、その薬剤の活性スペクトルは耐性の発生又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、又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もっとも控え目な推定(高い)を仮定すべきである。</p> <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又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>	<p>考察</p> <p>スポンサーは、ヒトの健康に影響を与える薬剤耐性菌の選択に製品の使用が与える影響を推定する。そのために、これまで挙げた情報について、製品使用後に対象動物の体内で食品媒介性病原菌及び常在菌が抗菌性物質に暴露する観点から考察を行う。</p>	

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
暴露評価	Exposure assessment	Exposure assessment Post-harvest factors affecting prevalence of hazard	2 暴露評価 暴露評価の範囲は、家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場から出荷され、輸送、と殺及び加工等され、ヒトがこれら畜水産食品を入手し、摂取するまでとする。 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弱を推定し、畜水産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を推定する。 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。 (1) ハザードの生物学的特性に関する情報 ① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性 ② 生体外(人工培地等)におけるハザードの生存能力と分布の状況 ③ ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性 ④ ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性 (2) 家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場を出てから摂取されるまでの経路に関する情報 ① 家畜等及び畜水産食品が農場又は養殖場を出てから摂取されるまでの経路 ② 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	Exposure assessment 対象動物からの放出の時点から食品の消費又は直接接触の時点までのヒトのハザードへの暴露に必要な生物学的経路を説明し、暴露量と暴露が起きる蓋然性(確率)を推定すること。	Exposure assessment 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。 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又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。 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、耐性菌及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)に関連する抗菌剤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。 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リンク付けを支持するために提出することになろう。	Exposure characterization 動物由来の耐性菌(又はその伝達性遺伝因子)に感受性を有するヒトが暴露される量と頻度を分析すること。 一般ヒト集団及び感受性を有するヒトにおける耐性菌の定着 食品由来細菌の分布と点源から感受性を有するさまざまなヒトへの二次的伝播に影響を及ぼすと考えられている要因(特性、変動及び分布を含む) 暴露の経路 畜産物の農場(卵、乳)、と畜場(肉)又は他の収獲場所での汚染の可能性 加工、保存、輸送、調理を含む食品チェーンでの汚染及び増幅の可能性 食品チェーンにおける汚染防止プログラム 汚染に関する行動基準及びHACCPプログラムの有効性と信頼性	
	暴露評価では、動物にある抗菌剤を使用して放出される耐性菌又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を説明し、暴露が起こる蓋然性(確率)を推定する。特定されたハザードへの暴露の蓋然性(確率)は、暴露の量、タイミング、頻度、期間、経路ならびに暴露されるヒトの集団が人種及びその他の特性に関する特定の暴露条件において推定される。	ハザードの蔓延に影響を与える収穫後の要因に関する暴露評価に相当 消費時点における耐性菌による食品汚染の可能性及び程度を推定すること 耐性菌及び耐性決定因子を含む食品への暴露と関連する可能性のある考慮すべき要因は以下のとおり					
	食品製造工程(と殺、加工、保管、輸送、小売りを含む)中の耐性菌の生存能力及び拡散 耐性菌がヒトに定着する能力 耐性菌のヒトからヒトへの感染 耐性菌及び耐性決定因子のヒト、動物及び環境間の伝達 耐性菌が耐性をヒトの常在菌及び人獣共通感染症起因菌に伝達する能力 耐性菌による環境汚染 食品の微生物除去のために講じられた措置	食品生産から消費における耐性菌の増殖・生残特性及びその結果 食品由来耐性菌のヒト常在菌又は病原菌への耐性伝達能力 食品生産工程における衛生及び工程管理のレベル及び起こりうる環境汚染 GMP、GHP及びHACCPなどの衛生及び工程管理を含む生産工程の手法 交差(二次)汚染箇所 添加物及び保存料の使用(細菌の増殖又は菌数に対する作用又は影響による) 包装 配送及び保管 仕出し及び外食サービス					

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
暴露評価	<ul style="list-style-type: none"> ・廃棄物の処分慣行及びそれらの廃棄物を介した耐性菌又は耐性決定因子へのヒトの暴露の可能性 ・ヒト集団のサブグループ構造を含む人口統計及び食品の調理・保管に関する伝統・文化的習慣を含む食品消費様式 ・消費時点での食品中の耐性菌分布 ・消費時点での汚染食品中の耐性菌数 ・動物での定着能力を有し、動物由来食品の汚染につながる耐性菌の動物用飼料における検出状況 ・ヒトの治療に使用される抗菌剤の量と種類 ・代謝、バイオアベイラビリティ、胃腸内細菌叢への分布などの薬物動態 	<ul style="list-style-type: none"> ・食品の微生物生態学: 食品の生産から消費における食品由来薬剤耐性菌の生存能力及び再分布 (redistribution) ・人口統計データ ・ハザードで汚染された食品の一人当たりの消費量全体 ・消費パターン及び社会的・経済的、文化的、民族的及び宗教的な違い ・食品が消費される場所(家庭、商業施設他) ・畜産・農産物の収穫時点での耐性菌及び(又は)耐性決定因子の検出頻度及び量 ・市販食品中の耐性菌及び(又は)耐性決定因子の検出頻度及び量 ・食品マトリクス(食品製造)に関連した要因 ・消費者レベルでの食品の保管、調理及び取り扱い 	<p>③ ②によるハザードの生存能力と分布の状況の変化</p> <p>(3) 畜水産物に関する情報</p> <p>① 畜水産食品の1人当たりの年間消費量</p> <p>② 調理等前の畜水産食品がハザードに汚染される可能性又は汚染状況</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・EU域内での対象動物からの畜産物の消費パターン(主な畜産物の種類に関して) ・消費時点でのハザード関連細菌による食品の汚染状況(EU域外からの輸入食品を除く) ・消費時点での食品中の菌数 ・食品汚染菌の耐性状況 ・食品由来微生物学的ハザードによるヒト疾病に関するハザードの由来に関する研究データ ・直接的な接触を介したヒトの暴露の蓋然性(確率)に関するデータ(飼養動物、と場、食肉加工でのと体、農場訪問等によって暴露した人数) 	<p>Exposure assessmentの結論</p> <ul style="list-style-type: none"> ・FDAは、申請者がヒト(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。 ・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高ければ、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。 ・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、中位又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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・食品チェーン(加工、保存、輸送及び調理)における温度、時間、pH、水分活性及び微生物相互作用に関する食品中の細菌の生存性、増殖性、減少又は希釈 ・食品の用途及び消費パターン ・一般ヒト集団における暴露の蓋然性(確率)及び範囲 ・関連性のある細菌に感受性を有するヒトの集団 ・感受性を有するヒトへの伝播の蓋然性(確率)(無視できる、低、中、高) ・動物由来耐性菌への感受性を有するヒトの暴露の蓋然性(確率)及び範囲(無視できる、低、中、高) 	

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
影響評価	Consequence assessment	Hazard characterization	3 影響評価	Consequence assessment	Consequence assessment	Impact characterisation	
<p>・影響評価では、耐性菌又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。暴露が健康又は環境に有害な結果を引き起こし、次には社会・経済的な影響をもたらす可能性があるが、そこには因果関係のプロセスが存在する。影響評価では、ある暴露で起こり得る結果を説明し、それが起こる蓋然性(確率)を推定する。</p>	<p>・ハザードへの暴露によるヒトの有病可能性を知るためにハザード、食品マトリクス及び宿主の特性を評価すること</p> <p>・食品由来薬剤耐性ハザードの特性評価には、耐性菌への暴露によって起こりうる付加的な影響、例えば疾病の発生頻度や重篤度の上昇を推定するために獲得耐性の特性評価も含まれる。</p> <p>・ハザードの特性評価に影響を及ぼす可能性のある要因は以下のとおり</p> <p>・用量-反応関係を含むハザードの特性評価の結果は、暴露の程度を一連の健康悪影響又は結果として表すのに有用である。</p>	<p>・ハザードへの暴露によるヒトの有病可能性を知るためにハザード、食品マトリクス及び宿主の特性を評価すること</p> <p>・食品由来薬剤耐性ハザードの特性評価には、耐性菌への暴露によって起こりうる付加的な影響、例えば疾病の発生頻度や重篤度の上昇を推定するために獲得耐性の特性評価も含まれる。</p> <p>・ハザードの特性評価に影響を及ぼす可能性のある要因は以下のとおり</p> <p>・用量-反応関係を含むハザードの特性評価の結果は、暴露の程度を一連の健康悪影響又は結果として表すのに有用である。</p>	<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ることにより起こり得るヒトの健康上の結果及びヒト用抗菌性物質の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及びその程度を推定する。</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</p>	<p>Consequence assessment</p> <p>ヒトのハザードへの暴露による有害健康影響及びその重篤度と影響が生じる蓋然性(確率)を説明すること。耐性菌の影響評価は、感生菌の影響評価によって情報が得られる場合があるが、それは病原体の感生性によって引き起こされる以外の影響に関連するものであり、耐性が伝播又は毒性の増加をもたらさない限り、抗菌剤治療が必要とされる状況にのみ関連する。</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、重要性のあ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>Impact characterisation</p> <p>・感受性を有するヒトにおいて動物由来耐性病原細菌によって引き起こされた感染症の評価</p>	
		<p>・用量-反応関係：暴露及び有害転帰(感染、疾病及び治療困難等)の蓋然性(確率)の間の数理的関係</p>		<p>・用量-反応関係：耐性菌への暴露の頻度及び程度と悪影響の重篤度と頻度に関して(感受性を有するヒトにおいて感染を引き起こす暴露の閾値推定を含む)</p>		<p>・用量-反応関係：薬剤耐性食品由来細菌への暴露の頻度及び程度(用量)と影響の重篤度と頻度(反応)間の関係性(感受性を有するヒトにおいて感染を引き起こす暴露の閾値推定を含む)</p>	
<p>・感染菌数と感染に伴う宿主の反応相互作用</p>	<p>・宿主要因及び感受性集団</p> <p>・感染、疾病の特性</p> <p>・診断的側面</p> <p>・疫学パターン(流行又は散発)</p>	<p>・宿主要因及び感受性集団</p> <p>・感染、疾病の特性</p> <p>・診断的側面</p> <p>・疫学パターン(流行又は散発)</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>① ハザードによる暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病</p> <p>② 当該疾病の発生状況、発生原因</p>	<p>・ヒト感染の報告例数/年(及び未報告の推定感染例数)</p> <p>・畜産物/直接的な接触の関与による例数/割合</p>		<p>・耐性菌感染症の重篤度、罹病率、死亡率</p> <p>・推定感染者数及び死亡者数</p> <p>・ヒトの健康、生活の質への影響(影響を受けると考えられる感受性を有するヒトの範囲を含む)</p> <p>・感受性を有するヒトにおける耐性菌感染症の発病の可能性を区分(無視できる、低、中、高)</p>	
<p>・暴露された集団又は集団のサブグループの感染症に対する感受性の変動</p> <p>・病原性と耐性の潜在的な関連性</p>	<p>・感染の重篤度上昇(発病期間の延長、血流感染の頻度上昇、入院の増加、死亡率上昇を含む)</p> <p>・ヒトでのハザードの持続</p>	<p>・感染の重篤度上昇(発病期間の延長、血流感染の頻度上昇、入院の増加、死亡率上昇を含む)</p> <p>・ヒトでのハザードの持続</p>	<p>③ 当該疾病の重篤度</p>	<p>・疾病の重篤度</p> <p>・死亡</p> <p>・長期的な影響</p> <p>・病日数</p> <p>・入院(入院期間、他の治療)</p> <p>・感生菌に比べて耐性菌での病原性増強による伝播、疾病の重篤度、病日数の増加</p> <p>・脆弱なヒトの亜集団の感受性</p>			
<p>・ヒト病原菌体における耐性の出現状況</p>	<p>・抗菌剤による治療及び入院</p>	<p>・抗菌剤による治療及び入院</p>	<p>④ 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況</p> <p>⑤ ④に関する感染症対策状況</p>	<p>・ヒト分離株の耐性状況と動物由来の関与</p> <p>・耐性決定因子の水平伝播</p>			
<p>・医学上の抗菌剤の重要性</p> <p>・抗菌剤の有効性の喪失及び関連するコストに起因するヒトの健康への影響の変動及び頻度</p> <p>・ヒトの抗菌剤治療への干渉</p>	<p>・医学上の抗菌剤の重要性</p> <p>・感染及び治療困難の頻度上昇</p>	<p>・医学上の抗菌剤の重要性</p> <p>・感染及び治療困難の頻度上昇</p>	<p>(2) 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療について</p> <p>① 当該疾病の第一選択薬治療及びその重要性</p> <p>② 第一選択薬治療に対するハザードの干渉</p> <p>③ 代替治療の有無、第一選択薬としての将来性</p>	<p>・医学上の抗菌剤の重要性</p> <p>・使用状況</p> <p>・一次選択薬に関する干渉、治療困難、代替抗菌剤治療の利用可能性、治療薬選択の喪失による抗菌剤治療(コスト)の必要性の程度</p> <p>・代替抗菌剤治療の利用可能性</p>		<p>・抗菌剤の重要性のランク付け</p>	
<p>・食品の安全性に対する信頼の喪失及び関連する二次的リスクによる食品消費パターンの変化</p>	<p>・消化管内通過時の微生物の生残能力に影響を与える食品マトリクスに関する要因</p>	<p>・消化管内通過時の微生物の生残能力に影響を与える食品マトリクスに関する要因</p>					
				<p>Consequence assessmentの結論</p> <p>申請者は、ハザードへのヒトの暴露による健康への影響及びそれらの結果が発生する重篤度と蓋然性(確率)に関する総合的な結論につながる考察を提示する必要がある。結論は次の区分によって示される。</p> <p>極めて低-抗菌性物質は、疾病を治療するための使用頻度の点で重要度が極めて低く、その疾病に関する代替抗菌性物質が一般的に利用可能であり、耐性菌による影響に違いがみられない。</p> <p>低-抗菌性物質は、疾病を治療するための使用頻度の点で重要度が低から中程度であり、その疾病の転帰は個人及び医療サービスへの影響に関してより重篤である。</p> <p>中-抗菌性物質は、疾病を治療するための使用頻度の点で重要度が中程度から高であり、その疾病の転帰は個人及び医療サービスへの影響に関してより重篤であって、(おそらく長期の)入院を必要とする。</p> <p>高-抗菌性物質は、疾病の最終治療薬(または極めて少数の代替薬の1つ)であり、その疾病の治療不成功の結果は極めて重篤であり、長期の入院を必要とするか、障害または死をもたらす。</p> <p>あるいは、実用的アプローチとして、影響評価は、(i)抗菌性物質/クラスのAMEG分類、および(ii)EUにおけるヒト医療での使用の程度の組み合わせに基づくことができる。使用の程度は、病院での使用に関しては1000患者入院日数または1000入院数あたりの1日服用量として、市中での使用に関しては1日服用量/1000人/日として報告されるべきである。使用の程度はH、M、L、VLIに区分され、この区分はeSAC-Netの厚意によって取得した2016年のヨーロッパの消費データに基づくものである。影響評価のランク付けはAMEGカテゴリー及びヒト医療での使用の程度のカテゴリーのマトリクスによって導き出されている。</p>	<p>Consequence assessmentの結論</p> <p>・FDAは、申請者にこの文書の付録Aを参照して抗菌剤又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>		

作成者	OIE	Codex	耐性菌WG	EMA	FDA/CVM	Australia	VICH
リスクの推定	<p>Risk estimation</p> <p>・リスクの推定では、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を統合して、ハザードに関連したリスクを総合的に推定する。したがって、リスクの推定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全体を考慮する。</p>	<p>Risk characterization</p> <p>・ハザードの特定、暴露評価及びハザードの特性評価の主たる結果を考慮してリスクを推定すること</p>	<p>4 リスクの推定</p> <p>リスクの推定では、特定したハザードによるリスクを発生、暴露及び影響評価の結果を基に、総合的に推定する。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食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該耐性菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト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を推定する。</p>	<p>Risk estimation</p> <p>・発生、暴露及び影響評価の主な調査結果を統合し、最初に特定されたハザードに関連する総合的なリスクの程度を提示すること。したがって、リスク推定では、特定されたハザードから望ましくない結果までのリスク経路全体が考慮され、各段階の主な影響を及ぼすデータの要約と最終的なリスクに関する結論を提示する必要がある。最終的なリスクの推定に影響を及ぼすいかなる仮定や不確実性、又はリスクの推定を支持できる信頼度について言及する必要がある。異なる状況(家畜生産システム、地理的地域)の下での variabilityについても関連性があれば簡潔に言及する必要がある。</p>	<p>Risk estimation</p> <p>・Risk estimationはRelease assessment、Exposure assessment及び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又は発生し、ヒトの健康に有害な影響を及ぼす可能性を示す。</p>	<p>Risk characterisation</p> <p>動物由来の耐性菌(又はその伝達性遺伝因子)への暴露後に感受性を有するヒトが感染し、発症する蓋然性(確率)及び影響の重篤度を説明する。正当であることを十分に説明する必要がある。</p>	
		<p>Appendix 3に定性的な食品を介したAMRリスク評価のアウトプットを例示する。</p> <p>考慮すべき他の要因及び適切なリスクの推定に必要な詳細事項は以下のとおり</p> <p>・使用された主要な科学的仮定(明確で容易に理解できる言葉で述べられている)及びそれらが評価の妥当性に与える影響 ・variabilityと不確実性の明確な説明。リスクの最終的な推定における信頼度は、リスクの推定に至るまでのすべてのステップで特定されたvariability、不確実性、及び仮定に依存する。リスク評価者は、リスク管理者がこれらの側面がリスクの推定に与える影響を理解していることを確認する必要がある。 ・感度分析及び不確実性分析。定量的不確実性分析が望ましいが、専門的及び/又は専門家の助言を通じて達成される場合がある。質の確かさの観点からは、不確実性分析はモデル予測の精度を特徴付けるための有用な方法である。感度分析と組み合わせて、不確実性分析を使用して、モデル出力の不確実性に対する相対的な寄与の観点から、モデル入力の不確実性の重要性を評価することも可能である。</p> <p>・リスク評価の長所及び短所/制限。どの部分が堅牢であるか、特に耐性菌によってもたらされるリスクなどの複雑な問題に関しては、使用されるデータの堅牢性についての議論、すなわち証拠の重み付けによって評価の信頼性が高まる。考慮の対象となる。もしくは耐性データが利用可能な菌株の数が限られていることに関連する短所は明らかにする必要がある。 ・検討すべき代替案、すなわち、妥当な代替案やその他の意見はどの程度あるのか? 薬剤耐性リスク評価は、作業の開始時に策定された質問に適切に対処しているか? 決定を下すために結論を信頼できるかどうかについて、評価者はどの程度の自信を持っているか? ・重要な結論に加えて重要なデータの欠落及び研究の必要性</p>		<p>・表6にRelease assessment、Exposure assessment及び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Risk estimationのランク付けに改善をしてもよい。</p>			
	<p>・発病者数及び耐性菌感染者の割合</p> <p>・年間の罹患者数/罹患日数 ・罹患者数及び耐性菌に感染した罹患者数の割合 ・脆弱な人間の亜集団(子供、免疫不全の人、高齢者、妊娠中など)への悪影響 ・同一菌種の感受性菌による死亡と比較した場合の耐性菌による死亡(集団のランダムメンバー又は特定の亜集団のメンバーの年間合計;年間推定又は平均余命の低下)</p> <p>・感染症の重篤度の上昇又は期間の延長 ・耐性菌によって引き起こされる疾病の重篤度</p> <p>・代替抗菌剤の利用可能性と費用 ・代替抗菌剤への切り替えによる潜在的な影響(例:毒性が増加する可能性のある代替薬)</p> <p>・ヒトで観察された標的病原菌における耐性の出現</p> <p>・全体的なリスクの影響の結果(例:疾病と入院)</p>	<p><リスクの推定で考慮すべき要因></p> <p>・年間の罹患者数/罹患日数 ・罹患者数及び食品由来の耐性菌に関連した罹患者数の割合 ・感受性の亜集団への影響 ・感受性菌と比較して耐性菌による感染頻度、治療困難の頻度、感染症の重篤度又は期間、入院の割合及び死亡率の上昇 ・食品由来の耐性菌に関連した死亡(集団のランダムメンバー又は特定の亜集団のメンバーの年間合計;年間推定又は寿命)</p> <p>・対象菌に起因する病態の重要性</p> <p>・代替治療法の有無 ・代替抗菌剤への切り替えによる潜在的な影響(例:毒性が増加する可能性のある代替薬)</p> <p>・影響の結果(たとえば、発病と入院)を含むさまざまなリスクの影響の加重を可能にする方法</p>					
その他の考察		<p>Evaluation of risk management options リスク管理措置の評価</p> <p>・介入前後の公衆衛生上の負荷の比較 ・食品安全に関連する動物衛生への潜在的な影響</p>	<p>第3 その他の考察</p> <p>食品安全委員会は、得られた食品健康影響評価結果から、対応すべきであると判断したリスク管理措置について、必要に応じて考察を行う。</p>		<p><データギャップと新しい科学></p> <p>・申請者又は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><リスク評価に用いたデータの不確実性に関する評価></p> <p>・内在性のvariability及び測定誤差、情報及び理解の不足によるデータの不確実性の程度を評価する必要がある。</p> <p><オーストラリアの家畜衛生における抗菌性物質使用による利益></p> <p>・オーストラリアの家畜衛生における抗菌性物質使用による利益 ・抗菌性物質使用によるリスクを取ることから利益を得るグループ ・リスクを負担しリスク管理から利益を得るグループ ・オーストラリアの社会におけるリスクと利益の配分(動物及びヒトにおける当該抗菌性物質クラスの相対的重要性を含む)</p>	