

米国における動物用抗菌剤の公衆衛生に対するリスク評価の考え方

大島 慧

社団法人 日本動物薬事協会 (〒 103-0082 東京都中央区日本橋本町 4-6-10)

米国政府は、抗菌剤耐性菌問題に対応して、動物用抗菌剤の規制をヒト医療における重要性を基準にして行うこととし、承認申請添付資料に定性的リスクアセスメントを取り入れようとしている。また、家禽に対するフルオロキノロンの投与を止めたら、ヒトのフルオロキノロン耐性カンピロバクター感染症が減少するというリスクアセスメントの結果にもとづいて、家禽に対する承認を取り消す提案をしている。

EUと違って、米国政府には成長促進目的の抗菌剤飼料添加だけを禁止する動きはない。もともと、米国は治療用も成長促進用も同じ動物用医薬品の範疇であり、効能と使い方が異なるだけであるから、動物用抗菌剤規制強化の一環として治療剤と同様に扱われる。

1. 動物用抗菌剤の規制を強化する考え方

米国食品医薬品庁/動物用医薬品センター (FDA/CVM) は、ヒトに対するリスクを第一に考慮する立場にあると宣言し、動物用新抗菌剤の承認申請添付資料に耐性の発生しやすさと市販後

に農場で耐性発生をモニタリングして、予め定めた耐性閾値を越えたら規制措置をとるという案(いわゆるフレームワーク)[1]を、1999年1月に公表した。これは、方法論が確立されていない、または結果の解釈が難しい試験法が示唆されていたこと、ならびに各メーカーが農場で耐性のモニタリングをすることの困難さとその意義が問題になった。

その後2年8ヶ月を経た2002年9月に、基本的な考え方はフレームワークと同様であるが、定性

表1 #152の危害、危害因子およびリスク

・危害	特定の動物由来食品で起こり、耐性が懸念されるヒト用抗菌剤で治療される、特定の抗菌剤によるヒトの病気
・危害因子	動物用抗菌剤の使用の結果として食料生産動物に生じる、ヒトの健康に重要な抗菌剤耐性菌または耐性決定因子
・リスク	食料生産動物における抗菌剤使用に起因する耐性菌/耐性決定因子にヒトが曝露されて起こる、ヒトにおける抗菌剤の有効性の減退または喪失

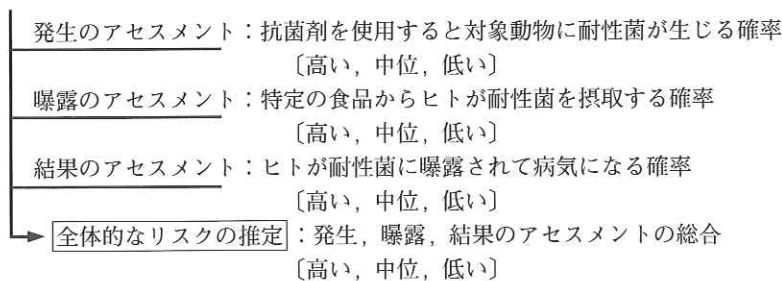


図1 #152における定性的抗菌剤耐性リスクアセスメントの方法

的リスクアセスメントを中心とし、農場におけるモニタリングに代えて全国抗菌剤耐性モニタリングシステム (NARMS) のデータを利用する、スマートになった「企業のためのガイダンス案 (#152)」[2] を公表した。

この #152 における危害、危害因子およびリスクは、表 1 に示すように、すべてヒトの健康に対するそれである。リスクアセスメントの方法は、図 1 に示すように、発生、曝露および結果のアセスメントを行って、それぞれリスクが高い、中位、低い、にランク付けし、これら 3 つのアセスメントの結果を総合して、リスクを推定する。

発生のアセスメントに考慮すべき因子は、活性機序や活性スペクトル、薬物動態、薬力学、耐性機序、耐性伝達、選択圧などである。曝露のアセスメントは、ヒトがある食品を介して細菌に曝露される確率、すなわちその細菌によって食品が汚染されている確率とその食品の 1 人当り消費量ならびにヒトが曝露される細菌が特定の抗菌剤に耐性である確率にもとづく。ヒトが細菌に曝露される確率は食肉の直近の汚染率による。<5% を低い、5 ~ 25% を中位、>25% を高いとする。たとえば、サルモネラについては、2001 年のデータを用いると、ブロイラー (11.9%) と鶏挽肉

(19.5%) が中位、七面鳥 (26.2%) が高い、にランク付けされる。カンピロバクターについては、ブロイラー (88%)、七面鳥肉 (90%)、豚肉 (32%) などが高い、七面鳥挽肉 (25%) が中位になる。肉類の消費量は、牛肉 (64.4 ポンド/人/年)、豚肉 (47.7)、鶏肉 (52.9) が高い、七面鳥肉 (13.6)、魚介類 (15.2) が中位、子牛肉、羊肉が低いにランク付けされる。汚染率と消費量の組合せにさらにそれぞれの菌種が耐性である確率 (高い、中位、低い) を当てはめるマトリックスで曝露のアセスメントが行われる。

結果のアセスメントは、ヒトの治療に重要な抗菌剤に対する耐性を重要視し、ヒト医療における各抗菌剤の重要性をランク付けして行う。重要視される抗菌剤には、利用可能な唯一のまたは限られた治療薬としてメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) に対するバンコマイシン、結核に対するストレプトマイシン、術後感染症に対するセファゾリン；選択される治療薬としてレジオネラに対するエリスロマイシン；とくに重要な活性スペクトルを持つものとして緑膿菌に対するアミノグリコシド系とフルオロキノロン系；重要な経口治療薬としてトリメトプリム+サルファ剤；食中毒治療におけるフルオロキノロン系などの例が挙げられている。

上述の発生、曝露および結果のアセスメントにおける高い、中位、低いランク付けを並べて見て、リスクの推定を行う。たとえば、低い—低い—低い、低い—低い—中位はリスクが低いと推定され、低い—中位—高いは中位、中位—高い—高いは高いと推定される。

さらに、動物に対する各抗菌剤の使用の程度を表 2 のようにランク付けする。推定されたりリスク

表 2 抗菌剤の使用程度のランク付け

使用期間	投与対象		
	個体	選定した群の一部	群全体
短い(<6日)	低い	中位	高い
中位(6~21日)	低い	中位	高い
長い(>21日)	中位	高い	高い

表 3 懸念のレベルにもとづくリスクマネジメント

承認条件	懸念のカテゴリー		
	カテゴリー 1	カテゴリー 2	カテゴリー 3
販売条件	Rx	Rx/VFD	Rx/VFD/OTC
表示外使用	不可	制限	認める
使用の程度	低い	低い/中位	低い~高い
承認後モニタリング	NARMS	NARMS	NARMS
委員会の審査	あり	場合による	なし

と使用の程度を勘案して、表3のようにリスクマネジメントを行うという規制強化案である。ヒトの治療における重要度がもっとも高いカテゴリ-1の抗菌剤は、獣医師の処方が必要になり、個体の治療にしか使えず、獣医師の裁量による表示外使用はできない。カテゴリ-2は、動物用飼料指令による獣医師の処方があれば飼料添加で成長促進目的に使用でき、個体および選定した群の一部の治療に使える。ヒトの治療に重要性がないカテゴリ-3の抗菌剤はこれまでと同様な使い方、販売方法が可能になる。

これらの規制案に対して、動物由来食品を介して感染するわけでもないヒトの病気に重要な抗菌剤まで、動物における使用を規制するのは科学的ではない、あるいはこの#152は高度に主観的であり、FDAが反対してきた「予防の原則」に近く、獣医師の活動を制限するものである、などの反対意見があり、近く上述の定性的リスクアセスメントの方法に対するリスクアセスメントの専門家からの意見書が出される予定であるという。

2. 家禽用フルオロキノロン製剤の承認を取り消す提案

米国では、サラフロキサシンとエンロフロキサシンの2種類のフルオロキノロン系製剤が家禽に対して承認されていた。しかし、鶏に対するフルオロキノロン投与がヒトのフルオロキノロン耐性カンピロバクター感染症に及ぼす影響のリスクアセスメント [3] の「鶏にフルオロキノロン剤を使用しなければ、ヒトのフルオロキノロン耐性カンピロバクター感染症は減る」と

する結論にもとづいて、FDAは2000年10月に、これら製剤の承認取消しを提案した(表4) [4]。サラフロキサシンは事前に承認を取り下げたので、承認取消しの対象はエンロフロキサシンだけになった。2001年2月に、承認を持つバイエル社、米国動物薬事協会(AHI)、米国獣医師会(AVMA)、欧州医薬品審査庁(EMEA)などがそれぞれヒアリングに対応する意見書を提出した。主な意見は、主要な感染源は鶏肉ではない；ヒトのカンピロバクター感染症に対する第一選択薬は、フルオロキノロンではなく、エリスロマイシンである；耐性率を算出する基礎になっているNARMSのサンプリング法に問題があるなどであった。2002年4月に、FDAの行政裁判官の下でプレヒアリング公開会議が開催され、その後にヒアリングが行われた。2003年5月に行政裁判官とバイエル社の弁護士がそれぞれ相手側の主張を聞き、約1ヶ月後にお互いの主張に対する反論書を提出することになっている。2003年末には、行政裁判官がFDA長官に報告書を提出する予定であるという。

米国は、EUと対照的に、まだ獣医師や畜産家が困るような規制措置はとっていない。上述の提案などに人的資源が取られて、製薬企業は承認の大幅な遅れが生じていることに苦慮しているが、提案し、意見を聞き、再提案をし、また意見を聞くという透明性の確保という点では、米国らしさが維持されている。

HACCPの普及などによって、動物由来食品の細菌汚染は減少傾向にあり、一方、動物に抗菌剤を与えるからヒトの耐性菌が生じるとする仮説に対する反証も次々に出てきていることから、抗菌剤耐性菌問題は適正使用(必要な時に必要な

表4 さまざまな分母に対するフルオロキノロン耐性カンピロバクターのリスクレベル

分 母	確 率
米国全人口	0.019% (1:61,093)
カンピロバクター感染症のヒト	0.2265% (1:521)
カンピロバクター感染症で、診療を受けるヒト	1.739% (1:521)
カンピロバクター感染症で、診療を受け、抗菌剤を処方されるヒト	3.384% (1:32)

け)の徹底以上の措置をしないでも、これ以上激しくならないと考えるのは安易にすぎるであろうか。

要 約

米国はEUと違って、成長促進目的で抗菌剤を使用することを禁止しようとはしていない。しかし、治療用抗菌剤の承認申請資料にヒトの健康に対するリスクの定性的アセスメントを含めることを提案している。動物に耐性菌が発生するリスク、食品を通してヒトが動物の耐性菌に曝露されるリスク、その結果としてヒトに重要な抗菌剤が効かなくなるリスクを総合的に判断して、規制の程度に反映させる案である。一方、家禽用フルオロキノロン剤の承認取り消し提案は、ヒアリングから、意見聴取に至り、近くFDAとしての結論が出る予定である。これら2つの提案の検討過程はかなり透明性を持って行われている。

引用文献

- 1) FDA/CVM: Draft guidance for industry; Evaluation of the human health impact of the microbial effects of antimicrobial new animal drugs intended for use in food-producing animals. <http://www.fda.gov/cvm/fda/tocs/final12.html> (1998)
- 2) FDA/CVM: Guidance for industry; Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. <http://www.fda.gov/cvm/dguidance/dguide152>
- 3) FDA/CVM: Risk assessment on the human impact of fluoroquinolone resistant *Campylobacter* associated with the consumption of chicken. <http://www.fda.gov/cvm/fda/mappgs/ra/risk.html> (1999)
- 4) FDA/CVM: Enrofloxacin for poultry; Opportunity for hearing[Docket No. 00N-1571]. Federal Register 65 (211), 64954-64965 (2000)

Thinking of Risk Assessment Concerning Impact of Antimicrobial Animal Drugs on Human Health in USA

Satoshi OHSHIMA

Japan Veterinary Pharmaceutical Association, 4-6-10, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan

Center for veterinary medicine, US food and drug administration (FDA/CVM) provided the guidance for industry (#152) on September 2002 in which current thinking on a recommended approach for assessing the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. The document include a methodology of qualitative antimicrobial resistance risk assessment that is made up of assessments of release, exposure and consequence of resistant bacteria, and overall risk estimate. Risk management steps associated with the approval of antimicrobial new animal drugs in food-producing animals will be based on the level of concern as estimated by the risk assessment and classified to prescription, veterinary feed directive or over the counter drugs.

FDA/CVM proposed to withdraw approval of the new animal drug application of the enrofloxacin in poultry based on CVM's risk assessment that the use of the drug in poultry causes the fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* which is a cause of fluoroquinolone-resistant human campylobacteriosis. Bayer, Animal Health Institute, American Veterinary Medical Association, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products etc. submitted their opinions to the proposal to FDA/CVM respectively, and are waiting decision of FDA's administrative law judge.