

動物用医薬品（エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体（バイトリル原体）、鶏の飲水添加剤（バイトリル 10%液）、牛の強制経口投与剤（バイトリル 2.5% H V液）並びに牛及び豚の注射剤（バイトリル 2.5%注射液、同 5 %注射液、同 10%注射液））の再審査及びエンロフロキサシンの残留基準設定に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集について

- 1．実施期間 平成18年3月16日～平成18年4月12日
- 2．提出方法 インターネット、ファックス、郵送
- 3．提出状況 3通（1通に複数意見の記載の場合あり）
- 4．主な御意見の概要及びそれに対する回答

	御意見・情報の概要	回答
1	<p>エンロフロキサシンの「3．再審査に係わる評価について」において、薬剤耐性菌に関する評価の必要性が指摘されており、国内の養鰻団体であります日本養鰻漁業協同組合連合会及び全国養鰻漁業協同組合連合会では、水産用医薬品としてのエンロフロキサシンの養鰻業での使用は望ましくないと考えております。</p> <p>特にウナギについては、実際、日本を含め中国、台湾等でもエンロフロキサシンの使用は禁止されており、このような状況を十分踏まえたリスク管理をすべき旨リスク管理機関に勧告いただきたくお願いいたします。</p>	<p>お寄せいただいた情報についてはリスク管理機関にお伝えいたします。リスク管理の方法についてはその必要性を踏まえてリスク管理機関で適切に判断されるものと考えております。</p>
2	<p>食品安全委員会におけるエンロフロキサシンの暫定基準設定に係る健康影響評価において「ヒトの腸管内菌叢について十分評価できる単独の試験方法はまだ確立されていない。」と説明されており、エンロフロキサシンの微生物学的 ADI は 1997 年 2 月に開催された第 48 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) の評価より引用した JECFA 計算式を用いて設定されているが、約 10 年経過した現在、国際的な微生物学的 ADI 設定方法にはさらに検討が加えられている。</p> <p>VICH Expert Task Force において微生物学的 ADI の設定方法についてのハーモナイゼーション（国際的調和）が発足、2003 年には共通ガイドラインとして「VICH ガイドライン 36」が承認され、アメリカ及びヨーロッパでは既に 2005 年 1 月より施行されている。本ガイドラインにおいては、JECFA 計算式に挿入する MIC50 として指標細菌の平均値 MICcalc を採用している。本ガイドラインは、日本においては 2007 年 3 月より施行予定であるが、既に共通の考え方が合意されている現在、国際的な調和を重んじるとすれば、本ガイドラインに基づいて現行の JECFA 計算式に挿入する MIC50 パラメーターを決定することが妥当であると考える。</p> <p>評価では、感受性の高い適切な指標細菌として <i>Fusobacterium</i> spp. 及び <i>Proteus</i> spp. の MIC50 0.125 µg/mL が選択され、以下に示す計算式により微生物学的 ADI が設定されている。</p> <p>ADI = 0.000125(mg/mL) × 220(g) / 0.2f × 60(kg) = 0.002mg/kg 体重/日</p>	<p>VICH ガイドラインは ADI 算出式のみを示しているものではありませんので、これに基づいた評価を実施するためにはガイドラインに準拠した一連の情報や考察が体系的に考慮される必要があると思われます。今回リスク管理機関より提出された資料、あるいは評価に当たって収集された補足資料を精査した限り、今回の評価については安全サイドにたつて JECFA の算出式を用いることが妥当だと判断しました。なお、VICH ガイドラインについては、三極で合意され、JECFA においても採用の方針が示されているところであり、評価に当たっては考慮しているところです。</p>

しかしながら、国際的な調和を考慮すると、共通ガイドラインが合意されている現在、この計算方法は最適ではなく、MICcalc（平均MIC50の90%信頼限界の下限值）が採用されるべきであると考えられる。第48回FAO/WHO合同食品添加物専門委員会(JECFA)では、E.coliは指標細菌とされなかったためMICcalcの計算から除外されたが、当委員会で示されたエンロフロキサシンに対するE.coliを含む全ての指標細菌（次表）を用いて平均MICcalcを計算すると0.255µg/mLとなる（10の7乗のデータより）。このMICcalcをもとに微生物学的ADIを計算すると、以下の値となる。

$$ADI = 0.000255(\text{mg/mL}) \times 220(\text{g}) / 0.2f \times 60(\text{kg}) = 0.0047\text{mg/kg 体重/日}$$

従って、エンロフロキサシンのADIは、以上の再計算に基づいた0.0047mg/kg体重/日の方がより適切であると考えられる。

表:3 接種濃度によるヒトの腸由来細菌100株のエンロフロキサシンMIC50の平均最低濃度
Table 1, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the forty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO expert committee on food additives(JECFA); Enrofloxacin (addendum) prepared by Dr. P. L. Chamberlain.

属	株数	平均MIC50 (micro-g/mL)		
		10の9乗	10の7乗	10の5乗
E.coli	10	0.062	0.031	0.031
Enterococcus spp.	10	1	1	0.25
Lactobacillus spp.	10	2a	0.5	0.5
Proteus vulgaris	0.125	10	0.25	0.125
Bacteroides spp.	10	2	1	2
Bifidobacterium spp.	10	2b	0.5	0.125
Fusobacterium spp.	10	0.25	0.125	0.125
Eubacterium spp.	10	0.5	0.25	0.25
Peptostreptococcus spp.	10	0.5b	0.25	0.25
Clostridium spp.	10	4	0.5	0.062

a 3種で得られなかった10の9乗理論濃度

b 1種で得られなかった10の9乗理論濃度

3

薬剤耐性菌に関する評価について
エンロフロキサシンは評価書に記載されているとおり、米国においてフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスクを高める恐れがあるとして、家禽への承認が取り消されました。フルオロキノロン剤はヒト臨床、カンピロバクター症、サルモネラ症などの食

フルオロキノロン剤の薬剤耐性菌に関する評価については、エンロフロキサシンを含め、現在評価に必要な資料の提出を依頼しているところです。この他、調査事業等を通じて資料の収集に努めているところであり、今後検討を進めていくこととなります。

	<p>品媒介腸管感染症や多剤耐性グラム陰性桿菌感染症など生命を脅かす重篤感染症の治療薬として必須です。また、薬剤に耐性が出現した場合、代替薬剤が皆無あるいは極めて限定的であるため、貴委員会の薬剤耐性菌ワーキンググループのランク付けや諸外国で「きわめて高度に重要」と分類されています。</p> <p>薬剤耐性菌に関する評価は別途行われることは承知しておりますが、FDA の家禽に対する承認取り消し決定は重大です。フルオロキノロン剤に関してはこれらの状況を踏まえて、優先的に評価を行うべきであると考えます。</p> <p>つきましては、エンロフロキサシンを含むフルオロキノロン剤の国内の獣医領域における使用実態、耐性菌の発生状況の精査とそれらデータの公開、及び、ワーキンググループでの早急な審議を進めてください。</p>	
4	<p>評価書の記述について</p> <p>上述したとおり、米国におけるエンロフロキサシンの家禽に対する適用は2005年9月12日付で取り消されています。一方、本評価書19ページの薬剤耐性菌の項では「(米国 FDA では)鶏における使用の取り消しを表明している」と記載され、現状が正確に表現されていません。既に承認が取り消されていることが明確になるよう、適切な表現に改めてください。</p>	<p>状況については評価書の別紙に正確な記載がなされているところですが、表現の整合性を含め、訂正いたします。</p>