

食品安全委員会動物用医薬品・
肥料・飼料等合同専門調査会
(薬剤耐性菌に関するWG)

議事録

1. 日時 平成16年3月29日(月) 14:00 ~ 15:56

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針(案)について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員：動物用医薬品専門調査会)

三森専門委員、井上専門委員、嶋田専門委員(兼 肥料・飼料等専門調査会)

(専門委員：肥料・飼料等専門調査会)

唐木座長

(専門委員：微生物専門調査会)

荒川専門委員、寺門専門委員

(専門参考人)

池専門参考人

(食品安全委員会)

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、大石課長補佐、三木課長補佐

5. 配布資料

資料 : 家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針(案)

参考資料1 : 評価指針(案)と国際機関等のリスク評価基準の比較表

参考資料2 : 飼料添加物及び動物用医薬品である抗菌性物質の使用の概要(日本)

参考資料3 : 国内外の抗菌性物質及び薬剤耐性菌に対する取り組み

参考資料4 : PRINCIPLES AND GUIDELINES FOR THE CONDUCT OF MICROBIOLOGICAL RISK ASSESSMENT CAC/GL-30 (Codex)

参考資料5 : GUIDANCE ON PRE-APPROVAL INFORMATION FOR REGISTRATION OF NEW VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS FOR FOOD PRODUCING ANIMALS WITH RESPECT TO ANTIMICROBIAL RESISTANCE (VICH)

6. 議事内容

唐木座長 それでは、定刻となりまして委員の先生方にはお集まりいただきましたので、ただいまから動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会薬剤耐性菌に関するワーキンググループを開催します。

本日は、7人の専門委員と専門参考人に御出席をいただいております。青木専門委員、岡部専門委員、中村専門委員、渡邊専門委員は欠席ということでございます。また、食品安全委員会からは寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員が出席をされております。

前回の会合では、2つのことを確認いたしました。最初が、本調査会として、新たに家畜に抗菌性物質を投与、または給与することにより選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響に関する評価指針を策定すること。2番目は、選定された4名の起草委員が指針案の策定に必要なたたき台を作成することという2点でございます。

本日は、起草委員が作成されました「家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針(案)」について御説明いただくとともに、御検討をいただいて、本調査会としての評価指針案を取りまとめていきたいと考えております。

それでは、審議に入る前に資料の確認を事務局からお願いします。

宮寄評価調整官 それでは、お手元の資料を確認させていただきます。

それぞれ議事次第、本調査会の先生方の名簿、それから本日の座席表が1枚紙であらうかと思っております。

その次に、本日の資料といたしましては1点でございますが、「家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針(案)」でございます。

それから、参考資料といたしまして5点ほど準備させていただいております。参考資料1は、先生方のお手元にはA3判の大きな紙で配布されているかと思えます。傍聴の方にはA4の縮小版で配布されているかと思えますが、一番左側に先ほど申し上げました資料にあります指針の案がありまして、右側にそれぞれOIE、FDA、Codex、VICH、農林水産省のそれぞれの指針なりガイダンスが比較表になっているのがございます。これは事前に先生方に送付させていただいておりましたが、その後若干訂正もございましたので、御審議には本日配布させていただいたものをお使いいただければと考えております。参考資料2は、「飼料添加物及び動物用医薬品である抗菌性物質の使用の概要(日本)」というものでございます。

参考資料3は1枚紙で横でございますが、「国内外の抗菌性物質及び薬剤耐性菌に対する取り組み」でございます。

参考資料4は、Codexの微生物学的リスク評価でございます。

参考資料5は、VICHの動物用医薬品の承認審査の資料のうち薬剤耐性菌に関するガイダンスでございます。先ほど申し上げました参考資料1の比較表の方には仮訳のみが収載されておりますので、原文を参考資料として配布させていただいているという位置付けでございます。

なお、OIE、FDA、農林水産省の指針につきましては、前回と同様の資料となりますので、本日は改めて配布はしておりませんが、幾つか机の上に準備させていただいておりますので、必要に応じて御覧いただければと思います。

また、傍聴の方におかれましては、前回の資料については専門調査会終了後、事務局で自由に閲覧できるようになっておりますので、必要な方は会議終了後に事務局の方にお申し付けいただければと思います。

以上でございますが、過不足等がありましたら事務局の方にお申し付けいただければと思います。

唐木座長 資料はよろしいでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。「家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針(案)」を作成するに当たって、飼料添加物と動物用医薬品が実際にどのように使用されているのか、また抗生物質の使用に関して国内外がどの

ように動いてきたかなどの概要を確認することが必要と思ひまして、参考資料 2、3 というものを事務局に取りまとめてもらいました。参考資料 3 は読んでいただければいいと思ひますが、参考資料 2 については事務局の方から簡単に説明をよろしくお願ひします。

大石課長補佐 それでは、参考資料 2 を用ひまして簡単に説明させていただきます。

前々回になりますか、1 月 23 日の合同調査会でも若干規制の違い等を説明させていただきましたが、今日は「飼料添加物及び動物用医薬品である抗菌性物質の使用の概要（日本）」という資料を使いまして、もう少し具体的に違いを御説明させていただきます。そして、指針の検討の参考にしていただければと思ひます。

まず 1 ページの上段の図ですが、「飼料添加物とは」となっております。そこにありますように、飼料安全法第 2 条に規定されておりますように、飼料の品質の低下の防止その他の目的、その 3 行の下に丸が 3 つありますが、目的が 3 つあります。その用途に供することを目的として飼料に添加あるいはその他の方法により用いられるもので、農林水産大臣が指定するものというふうに定められております。

その 3 つの用途ですけれども、品質低下の防止、栄養成分の補給、栄養成分の有効利用の促進・生産性の低下防止という 3 つの目的がございます。そのうち、抗生物質は 3 つ目の目的のために使われております。

飼料添加物の物の流れとしましてその下に流れ図が書いてありますが、飼料添加物の製造業者あるいは輸入業者から販売業者について、飼料工場で混合され、混ぜられて配合飼料として農家に届くというのがほとんどでございまして、それ以外にも販売業者から直接いくという場合もありますが、多くは下の経路をたどっていくということでありまして。

それから、1 ページの下図は「抗生物質飼料添加物の利用」、使用の実態を絵にしたものですが、例えば産卵鶏ではモネンシンなど 22 種類の抗生物質が使われておりまして、使い方としては 10 週まで使用することができる。ただし、産卵中は使用禁止であるというような規制が付いております。

それから、肉用鶏ではコリスチンなど 23 種のものでございまして、と殺前 7 日間は使用禁止というような禁止事項がございます。

それから、豚では 70kg までの豚に使うことができます。タイロシンなど 17 種が

ございまして、と殺前7日間は使用禁止というような使われ方をしております。

それから、牛では実線のところは6か月になっていますが、バシトラシンなど6種類があってと殺前7日間使用禁止、あるいはモネンシンなど3種類については6か月以上も使いますけれども、搾乳中は使用禁止、というような実態になっています。

それで、具体的に法令的にどういう整理がされているかということが2ページ目、3ページ目に書いてございます。2ページ、3ページは「飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令」というものでございまして、この省令で規制がされているということでございます。別表第1の1にありますように、「飼料一般の成分規格並びに製造、使用及び保存の方法の表示の基準」を示してありまして、どんなものをどれくらいどんなものに対して使えるのかということが決められています。それで、表を見ていただくとわかるように対象飼料というのは鶏、幼すう用、中すう用、それからプロイラーでは前期用、後期用、豚用ではほ乳期用、子豚期用、牛用ではほ乳用、幼齡期用、肥育期用といったような分類がされております。

それで、縦にありますのが飼料添加物名でどのくらいの量を使っていいかということで、この表の中身の数字がそれを示しております。これは1tあたりに添加できる量でございます。

それで、3ページの表の(2)の上のところに注がございしますが、例えば鶏ではどういうものを幼すうというかというようなことを規定してございまして、例えば幼すうというのはふ化後おおむね4週間以内の鶏というように規定されています。

それから(2)でございしますが、ここで4つに飼料添加物が分かれています。この同一の欄の中のものとは同時に用いてはならない。ですから、最大4種類のもは理論上、混合して使うことができるということになっております。

4ページからは「動物用医薬品とは」とございしますが、動物用医薬品は薬事法で規定されてありまして、疾病の治療または予防に使用されることが目的とされるもので医薬品全部を指すわけですが、そのうち動物用のものを動物用医薬品と呼んでおります。用途としては治療、予防その他がございしますが、抗生物質は治療に使われるということでございます。

それで、抗生物質の実際の流れとして同じように下に絵で書いてありますが、動物用医薬品の製造業者あるいは輸入業者から販売業者にわたり、獣医師を介して農

家にいくというような流れがほとんどでございます。

4 ページの下の表ですが、動物用医薬品（抗生物質）利用にかかる制度で、これも前に説明したものと一緒でございます。ちょっと白黒なのでわかりにくいのですが、4 種類というか、4 つの大きな規制がかかっているということでございます。

1 つは左上の動物用医薬品の承認、薬事法に基づく承認が必要である。安全性・有効性を審査して承認をされる。ここに関係するものでは、連続使用として原則最大 7 日間という実態になっているということです。

それから左の下ですが、要指示医薬品制度ということで抗生物質医薬品は獣医師の指示に基づいて販売されることになっております。これが薬事法の 49 条です。

それから右上にまいります。使用規制制度として用法・用量、使用禁止期間などの基準を遵守して使用することが定められております。それは次の 5 ページ以降にありますので後ほど説明します。

右の下が要診察医薬品制度でありまして、獣医師法に基づきまして獣医師が指示書を発行する場合は獣医師自らが診察した後でなければならないという規定がございます。

5 ページが「動物用医薬品の使用の規制に関する省令」でございます。ちょっと細かく見ていただくと、まず対象動物が第 2 条で定められております。それで、表にまとめてあるので表が説明しやすいんですけども、表の 2 つ目のカラムに使用対象動物として例えば牛、生後 6 月を超えるものを除くというような規定ぶりになっております。

それから、第 3 条で使用者が遵守すべき基準ということで 3 点ほど大きく定められております。まず第 3 条の 1 号ですが、医薬品の種類に応じてここにある表の使用対象動物の欄に掲げる動物以外の対象動物には使用してはならないということ。

2 号ですが、使用するときは当該使用対象動物の種類に応じて表にある用法・用量の欄に掲げる用法・用量により使用しなければならない。例えば一番上ですと、塩酸オキシテトラサイクリンを有効成分とする飼料添加剤では、牛に使う場合は飼料 1 t 当たり 400g 以下の量を混じて経口投与ということが決められております。

3 号ですが、使用禁止期間の欄に掲げる期間を除く期間において使用しなければならないということで、例えば一番上ですと使用禁止期間として食用に供するためにと殺する前 5 日間ということが定められております。

それで、一番左の医薬品の欄を見ていただくと、これは事例で示してありますの

で全部ではございませんが、例えば塩酸オキシテトラサイクリンを有効成分とする飼料添加剤、それから5ページの下の方では飲水添加剤というものがあります。

それから6ページにいきまして、強制経口投与剤、注射剤、あるいは表の最後ですが、子宮・膈内投与剤というさまざまな形態があるということでございます。

それで、6ページの下の方に「動物用医薬品等取締規則」とございます。ここに対象動物が具体的に規定されておりまして、「1．牛、馬及び豚」、「2．鶏及びうずら」、「3．みつばち」、「4．食用に供するために養殖されている水産動物」という規定がされています。

それで、例えば量的な関係はどうか、使用のときの濃度の関係はどうかということをお理解いただくために、全く同じものではありませんが、2ページの表のテトラサイクリン系のところをお覧いただくと、家畜に使える添加していい量が示してあります。例えば牛用ですと、ほ乳期用では20から50、幼齢期用も同じで20から50g 力価というふうに指定されています。

それが5ページを見ていただくと、塩酸オキシテトラサイクリンですから全く同じものではございませんが、牛に投与するときは飼料1t 当たり400g ということですから、濃度が10倍以上は違うということでございます。

7ページにまいりまして、今、説明してまいりましたものを比較するために表にしたものが7ページの上の表でございます。項目としては投与期間、例えば飼料添加物では長期連続使用が可能である。動物用医薬品としては原則最大7日である。

投与量としては、飼料添加物は低用量、それに比較して動物用医薬品は高用量。

使用の形態は、飼料添加物は工場で飼料に添加したものが流通するという事です。それに対して、動物用医薬品は獣医師の管理の下で使用ということになります。

使用目的も異なる。栄養成分の有効利用の促進、それから生産性の低下防止、動物用医薬品では治療に用いる。

それから、規制の制度も成分規格で規制している。動物用医薬品は使用規制省令で規制されている。

監視機関もそのように違うということでございます。

あとは製造量、量的な日本全体で使われている量がどれくらいかということを出しておる資料でございますが、参考までに7ページの下の方が「抗生物質飼料添加物の製造量」で、これは純末換算で2001年度のデータでございますが、合計すると230t くらいでございます。

8 ページが動物用医薬品の方の販売量、やはり純末換算で統計をとってございますが、そこに示してあるような数値でございまして、飼料添加物と合計すると1,300t くらいになるという実態でございます。参考資料については以上でございます。

唐木座長 今回の御説明の内容、あるいは記載事項につきまして、何か御質問ございますでしょうか。

嶋田専門委員 1 か所お教え願いたいんですが、4 ページの動物用医薬品の流れですけれども、販売業者から獣医師を通して家畜へというのはわかるんですが、ダイレクトで農家にいく場合がございます。これはどういうケースですか。

大石課長補佐 これは実は詳しく流れが書いていないんですが、獣医師から指示書というものが出ます。それが農家と販売業者に行きます。それに応じて農家が購入して投与するという形になります。

嶋田専門委員 獣医師がいつも関与をするということですね。

大石課長補佐 そうです。

三森専門委員 飼料添加物と動物用医薬品に使用してよろしいという量が載っているわけですが、この用量で耐性菌が選択されるというデータは既にあるんでしょうか。例えば2 ページの飼料添加物の表ではポリペプチド系やテトラサイクリンは既に使用してよろしいという形になってはいますが、この利用量では耐性菌は起こらないのか、起こるのか、その辺についてのデータは既にあるんでしょうか。

大石課長補佐 それについては、今は答えを持っておりません。

唐木座長 その点について、この委員会がこれから評価をするということだろうと思います。

三森専門委員 菌耐性が選択されるということについては、今まで農水省での評価ではそういうことは一切されていないと理解してよろしいんですか。

大石課長補佐 耐性菌をつくるかどうかというのは、評価としてはまだされておりません。指針は採用されておりましたが、具体的な評価例はありません。

井上専門委員 抗生物質は7 日間休薬して出荷するという話になりますけれども、恐らく物によって残るのは違う可能性がありますね。例えばストレプトグラミンとか、ああいうものはひよっとすると長時間残留するかもしれないし、グリコペプチドはものすごく残留するかもしれませんね。そういうデータはあるんですか。

大石課長補佐 残留をどれだけするかというのは、例えば5 ページの別表第1 を

御覧いただきますと右に使用禁止期間とありますが、これは使ったものの残留のデータに基づいて設定されておりますので、物によっては長いものもあります。

三森専門委員 今の点ですけれども、使用禁止期間というときはすべて食品衛生法のゼロ残留という形で審査されているんですか。それとも、既に残留基準値が決まっているような形での使用禁止期間なんですか。

大石課長補佐 両方あると思います。MRLが設定されているものはそれに従っていて、ないものはゼロ残留ということです。

嶋田専門委員 残留の問題ですけれども、例えばオキシテトラサイクリンは非常にカルシウムとキレートする性質を持っています。それで、骨などに入りますとほぼ生涯を通じて残留します。そういったしますと、養殖魚などで骨まで食する場合には、一度投与してしまうと、我々の口に入るまでに休薬期間を置いてもまず入ってしまうということがあります。それはキレートが強いものですから、消化吸収してヒトに影響を及ぼすということになるとまた別の問題ですが。それから、耐性菌を惹起するというということになるとまた別の問題になると思うんですが、一応残留ということに焦点を当てると半永久的に残るということは認識しておく必要があります。いかがでしょうか。きちんとわきまえていればよろしいんですけれども。

大石課長補佐 残留期間を設定するときには、そこは考えてはあると思います。

池専門参考人 今質問することが適切かどうかはわかりませんが、テトラサイクリンが動物に使われた経緯はかなり古いですか。テトラサイクリンがよく使われているようですね。テトラサイクリンはヒトにも重要な抗生物質ですが、これが動物に使われ始めた経緯は解るでしょうか。

テトラサイクリンのヒトへの使用量は他の抗菌剤と比較して多くはないと思いますが、ヒトの臨床から分離される腸球菌がテトラサイクリン耐性を持っている割合は多いように思われます。ヒトに使われた結果、ヒトにおいてテトラサイクリン耐性菌が選択されているという以上に多いという印象を受けます。テトラサイクリンは広範囲に有効な抗生物質ですから、動物にもよく使用されているのだと思いますが、飼料添加物としてもよく使われているようですね。

大石課長補佐 具体的に何年かということは、今は持っていませんけれども、昔からあると思います。

寺門専門委員 今の池先生の御質問に関連して、私の記憶では、そもそも動物に抗生物質を使う元になったのがテトラサイクリンなんです。最初は、テトラサイク

リンそのものではなく、発酵後の残さを与えることによって発育がよくなったという現象がそもそも抗生物質を動物の方に使い出した元ですから、歴史的には一番古い事例となっているはずです。

井上専門委員 今のことに関連すると非常に面白いと思ったのは、例えば今ヒトでクロラムフェニコール耐性菌というのは非常に少なくなっていますね。そうした場合に、やはりテトラサイクリンが動物で古くから使っているから耐性菌が多いとすると、これがもし仮に動物で使っていなければヒトが多いというのはそれで説明できるかどうかはわかりませんが、クロラムフェニコールというのは使っているんですか。ちょっと調べてこなかったの。

大石課長補佐 動物薬としてはあると思います。チアンフェニコールは最後の8ページの表を見ていただくと、動物薬では下から3つ目の段にあります。

荒川専門委員 7ページですけれども、飼料添加物とか動物用医薬品で、例えば飼料添加物の場合はと殺とか出荷の前に一定期間投与できないとか、あるいは医薬品の場合は最大原則7日間ですね。それぞれの監督機関、監視機関というものがそこに示されていますけれども、この監督監視の実態はどの程度されているのかですね。すべてのBSEの牛みたいに全頭できちんとチェックされているのか、あるいは抽出といいますか、幾つかのものを選んでチェックをされているのかです。

大石課長補佐 それはどの段階のチェックでしょうか。例えば、販売店だとか、そういったところは都道府県が主体になって検査に入っているはずですので、ちゃんと指示書があって販売されているかどうかというようなことは調べているはずです。全戸、全頭というのは実態的にはないと思いますけれども、計画的にはやられていると思います。

荒川専門委員 例えば牛をと殺する場合に、その牛で実際にと殺前7日間は薬の投与がなかったとか、飼料添加がされていなかったというような書類は具体的には農家か、あるいは獣医師の方が保管しておられるものを、それぞれの機関が随時点検されているというふうに理解していいわけですね。

大石課長補佐 仕組み的にはそうなっております。それで、今はトレーサビリティの関係で牛では投薬の情報などもそこに載るはずですので、調べようと思ったら可能であるということです。

寺門専門委員 その点に関しましても私の知っている範囲においては、例えば牛乳の場合は大変厳しいです。例えばチーズ用の生乳に抗生物質が残留していると製

品に大きく影響しますから、牛乳については厳しくメーカー側も残留のチェックを
やっております。ただ、畜肉とか卵等については、規則ではそうなっていても常時
全頭検査みたいなことはできない。現実的には抽出検査になっているのが現状では
ないかと思えます。

池専門参考人 テトラサイクリンのことで三森先生の先ほどの御質問とも関連
するんですが、家畜における薬剤耐性菌の問題をトレースする時に、腸球菌を一つ
の指標とした場合、腸球菌はテトラサイクリン耐性を伝達させていく効率のいい転
移遺伝子が存在します。ですから、腸球菌を一つの指標としてテトラサイクリンの
影響を見ようとするすると相当家畜に影響が出ているという結果が出る可能性が高い
かもしれません。

唐木座長 ほかに何か御質問はございますか。

それでは、資料の説明についてはまた何かありましたら後で聞いていただくこと
にしまして、次に進みまして評価指針の起草委員案についての議論に入りたいと思
います。案を取りまとめられました起草委員を代表して、井上専門委員から案の説
明をよろしくお願いします。

井上専門委員 それでは、資料の「家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響に関す
る評価指針（案）」について説明いたします。

前回の調査会で指名されました、私を含めて4名の起草委員の間で評価指針(案)
を用意させていただきました。資料としては指針(案)をまとめるとともに、参考
資料の1として評価指針の起草委員案と、それから参考資料の2といたしましては
OIE、FDA、Codex、VICHの国際機関などの基準、あるいは農水省の
指針の関係箇所を並べて対比した比較表を取りまとめました。この長い印刷物です。
それで、今後の議論をわかりやすくするために、説明は参考資料の1を用いて行い
たいと思いますのでよろしくお願いいたします。 それでは、参考資料の1ですけ
れども、起草委員の案の構成は第1章の「総則」、第2章の「リスク評価」の大き
く2部構成となっております。第1章は第1から第6、あるいは第2章は第1から
第3からとなっております。

それでは、第1章の「総則」ですけれども、本指針の背景、「定義」、「対象及び
目的」、「基本的な進め方」などから構成されており、第2章は具体的な評価につい
てですけれども、「ハザードの特定」、「リスク評価」、これは更に4ステップからな
りますが、その他の考察から構成されております。

そこで、まず第1章について説明させていただいて、その後、時間がありましたら質疑応答後、第2章に進みたいと思います。第1章の説明ですけれども、これは端的にそれぞれ説明するのが結構大変なものですから、私の方からこれを読んでみたいと思います。よろしく願いいたします。

第1章「総則」。

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。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）、「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。

第2番目は「定義」ですけれども、まずこの指針の中に出てくる定義を全部ここにまとめました。

第2「定義」。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。

1、ハザード。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。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。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。

2、リスク。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。

3、抗菌性物質。抗菌性物質は、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。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。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。

4、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およ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。）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）。

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。本指針では「薬剤耐性菌もしくは薬剤耐性伝達因子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。

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。

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。

8、暴露評価。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。

9、影響評価。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。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。

10、リスクの推定。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。

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。

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。

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。

第3「対象及び目的」。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。

第4「リスク評価に関する基本的な進め方」。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。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。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。

第5「評価に用いる資料」。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。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。

第6「指針の見直し」。食品安全委員会は、畜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。

以上です。

唐木座長 ありがとうございます。議事の進め方ですが、最初に説明をしていただいて、全部の説明が終わってから内容の議論に入りたいと思いますので、ここでは第1章の今の説明についてだけ何かございましたら御質問を受けたいと思います。

その前に、起草委員の荒川先生、嶋田先生、寺門先生から補足して御説明がございましたらお願いします。何かございますか。

荒川専門委員 特にございません。

唐木座長 それでは、今の説明の内容についてどうぞ。

寺田委員長 本当に素人の質問なんですけれども、OIEでは動物と書いてあってここでは家畜と書いてありますね。養殖の魚も水産物も家畜に入るわけですか。

大石課長補佐 3ページの4で家畜の定義をしておりますが、動物用医薬品では水産物も……。

寺田委員長 それは読みましたけれども、世間一般にそう言われるのかどうか教えていただきたいと思います。

唐木座長 こういう専門用語は、我々の一般の常識とは大分違いますね。獣医領域ではミツバチまで家畜として扱いますけれども。

寺門専門委員 家畜の定義は家畜伝染病予防法というものがございまして、そこで指定されている動物種ということになっているんです。いわゆる法律をバックにした定義付けになっております。

寺田委員長 どうもありがとうございました。では、ついでに動物用医薬品というものがございしますが、これは養殖に使われるわけですね。

寺門専門委員 養殖にも使われるということです。

寺田委員長 この初めの定義のところで、養殖の方には対象になっているけれども、飼料用には対象になっていないような書き方をしていますね。だから、現実には飼料用に使っているわけではないんですか。

大石課長補佐 動物用医薬品にも飼料添加剤というものがございまして、使われ方としては飼料に混合して投与するということになっています。

寺田委員長 どうもありがとうございました。

池専門参考人 ついでに3ページのF D Aの一番上のコラムで3行目は「暴露され、た」を直していただきたいと思います。

唐木座長 「暴露され」で「、」を取って「た結果として」ですね。ありがとうございました。ほかにございますでしょうか。

寺尾委員 これでいいのかもしれないんですけども、「はじめに」の書き方です。平成15年12月に諮問を受けて食品安全委員会で云々と書いてございますね。それで、実際にはこれから出てくる抗生物質についてもこの指針でやっていくということが後の方の「対象及び目的」に書いてございますね。そうすると、平成15年12月に云々という書き方ですとちょっとした印象では、何となく、今諮問を受けているものをこれでやるんだというふうにも読めるし、よく読めばそうでもないようにも読めるんです。そこら辺のところは何となく引っ掛かるんですけども、いかがでしょうか。

唐木座長 この点は事務局から何かありますでしょうか。

寺尾委員 逆に言うと、もう少し大ざっぱといいましょうか、すべて今後のものも対象にするんだというようなことでわかるように書いた方がいいのではないかと

と思います。

唐木座長 では、この文言については少し検討をさせていただきたいと思います。ほかに何かございますか。

もしよろしければ、井上先生には申し訳ありませんが、続けて第2章の方の説明をよろしくお願いします。

井上専門委員 それでは、第2章の「各論」を読ませていただきます。

第2章「各論」。

第1「ハザードの特定」。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。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。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。

1、有効成分に関する情報。（1）名称。一般名、化学名、CAS番号等。（2）化学構造。構造式、分子量等。（3）使用方法の概要。対象家畜、家畜への給与時期、投与経路、投与方法、用量。（4）有効成分の系統。有効成分の系統、関連する系統。（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。）、抗菌スペクトラム、抗菌性物質の対象とする家畜の病原菌。

2、薬剤耐性菌に関する情報。（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）。（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）。（3）既知の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）。

3、関連する人体用抗菌性物質の概要。（1）化学構造が類似するもの又は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。（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。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。代替物質の有無及びその名称。

第2「リスク評価」。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。

1、発生評価。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。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。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。

(1) 抗菌性物質に関する情報。 名称。一般名、化学名、CAS 番号等。 化学構造。構造式、分子量等。 有効成分の系統。有効成分の系統、関連する系統。

製品名。 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)。 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、用法用量、使用上の注意、休薬期間。 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。 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、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。 水産動物への使用を目的とするものにあつては、「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。

(2) 薬剤耐性菌の出現に関する資料。 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)。

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)。

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。 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。 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)。 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。 耐性伝達因子の細菌間での伝達の可能性。 薬剤耐性菌の家畜間での伝達の可能性。 薬剤耐性菌の蔓延率について。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)。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。

(3) 使用量に関する情報。 抗菌性物質の流通量(実量(全体、家畜別、給与

時期別))。 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))。

2、暴露評価。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。ヒトがハザードに暴露されう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。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。

(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。 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。 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。 によるハザードの生存能力と分布の状況。

(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。

(3)畜水産物に関する情報。 畜水産物の生産量及び消費量(全体、1人当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)。 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。 の薬剤耐性伝達因子のタイプ。 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。

(4)ハザードの生物学的特性。 ヒトの粘膜及び腸内細菌叢等への定着能力及び排出。 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。 環境中のハザードの生存能力と分布の状況。

3、影響評価。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。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。

疾病の抗菌剤治療について。(1)疾病の第一選択抗菌剤治療及びその重要性。(2)第一選択抗菌剤治療に対するハザードの干渉。(3)代替治療の有無、第一選択抗菌剤の将来性。

4、リスクの推定。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。

第3「その他の考察」。次の考察は、必要に応じて行う。(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。(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。

以上です。

唐木座長 ありがとうございます。第2章の御説明をいただいたわけですが、この点につきましても委員の先生方から御質問がありましたらお受けをしたいと思えます。

嶋田専門委員 その前に1つ、今日の資料ではなくて、この間送られてきた資料で6ページになるんですが、恐らく同じページだと思います。これは言葉の統一なんですが、1の(5)に「抗菌スペクトラム」と書いてありますね。慣用的に「スペクトル」と使っておりますので、これは「スペクトル」に変えていただけませんか。

唐木座長 6ページの下から2番目の行の「抗菌スペクトラム」を「抗菌スペクトル」に変えるということではよろしいでしょうか。

そのほかに、何かございますでしょうか。

寺門専門委員 起草委員でこんな質問をして恐縮なんですけれども、14ページの「畜水産物に関する情報」の中で、「ハザードに汚染される可能性及びMIC」の「及びMIC」というのは何でしたか。

唐木座長 最初から入っていますが、これは要りませんね。事務局の方、どうでしょうか。

大石課長補佐 意味はちょっとわかりませんが、最初の案から入っていましたが、必要なければ削除していただいてもいいかと思えます。

唐木座長 要らないですね。それでは、14ページの一番下の行の「及びMIC」は削除するというにしてください。

ほかに何かございますでしょうか。

池専門参考人 10ページのFDAのカラムですけれども、一番下に「耐性決定

因子は細菌間で、「転換、導入、結合」とありますが、「結合」は一般的には「接合」でいいと思います。

もう一つは、15 ページのやはり F D A のコラムで下から 7 行目で、「F D A は」とで、「と」は要らないですね。

唐木座長 「と体汚染」ですので、これはいいと思います。

池専門参考人 わかりました。

唐木座長 その次の 16 ページの一番左側の一番下の行ですが、「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」の「と考えられる」は要らないと思いますので、これは取ってよろしいですね。ほかに何かございますでしょうか。

字句につきましては、またありましたら後でお知らせいただくことにしまして、内容についての議論に入りたいと思います。それでは、まず第 1 章に戻って第 1 章の内容についての御議論をお願いいたします。

私の方から 1 つ、起草委員の先生あるいは委員の先生方にお考えいただきたいのは名称の問題ですが、現在は仮に「家畜由来の薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針(案)」となっております。それで、ここでは抗菌性物質を使用したことによって起こる薬剤耐性菌というのは入っていません。これはある意味では当たり前なんですけれども、しかしそのほかのものもあるかもしれないということで、このところは少し正確に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評価に関する評価指針と、倍ぐらいの長さになってしまいますが、多少正確にしてはどうかと考えておりますが、いかがでしょうか。

もう一回申し上げますと、「家畜由来の」の「由来の」を取りまして、その部分が「家畜への抗菌性物質の使用により選択される」で、あとは戻りまして「薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」ということでいかがでしょうか。

井上専門委員 その方が具体的でよくわかります。

唐木座長 少しでも内容をはっきりさせるということが大事だと思いますので、それではそのようにさせていただきたいと思います。

それから、先生方にはそのほか、全体の構成がこれでいいのかどうかという点につきまして、第 1 章について御議論をお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

三森専門委員 4 ページ、7 番の「発生評価」、「暴露評価」、「影響評価」につい

てF D Aはすべてランク付けをされていますが、今回起草委員でまとめられたものについては「発生評価」、「暴露評価」、「影響評価」についてランク付けはされていません。何か理由があったのでしょうか。11番に定性的リスク評価で初めて「高度」、「中等度」、「低度」、または「無視できる程度」といった定性的な用語が使われているんですが、前回の調査会的时候にはF D Aの資料もあったと思うんですけども、それにはランク付けがされていたと思いました。

唐木座長 指針のところでランク付けはありましたか。

三森専門委員 前回いただいたのは、7番という番号が付いていますね。その図1にF D Aの評価文書の日本語版があります。今回お配りしているものでもありませんね。これはページ数が載っていないのでわかりませんが、和訳版にも付いていますが。

唐木座長 三森先生がおっしゃるのは、4ページの評価のところこういうふうにはランク付けをなささいということを書き込んだ方がいいということですか。

三森専門委員 それを付けない理由があるんでしたら、その理由をお聞かせいただきたい。O I Eは付けていないのか。F D Aはランク付けがされていてわかりやすいですね。これが載っていない理由が何かあればお教えいただきたいということです。もしそれが議論されていないのであればここで御討議いただいて、付けるならば付ける、付けないならば付けないという形にされた方がいいのではないのでしょうか。

唐木座長 起草委員の先生方の御意見を伺わなくてはいけないんですが、この指針では高度、中度、低度というふうにしてしまうと定性的になってしまうので、どれにするかというのはその後の方のことで総合的に考えるということでここには入れていないんだらうと私は推測をいたしました。そういうことでよろしいでしょうか。そういう理由でここには入れていないということのようでございますか。

三森専門委員 そうしますと、最後にリスクの推定をされたときにはランク付けはされるわけですね。

唐木座長 それは当然そういうことですね。

三森専門委員 定性的なリスク評価のときには、今の高、中、低、無視できる程度というのは付けているんですが、リスクの推定の方はしなくてよろしいんですか。

唐木座長 これは原則としては定性でやるけれども、必要な場合は半定量あるいは定性を行うということが後の方であったと思いますが、それでよろしいでしょう

か。

三森専門委員 本日お配りいただいている資料の4ページに図1で「リスク評価の進め方」という図が載っていますね。その図1はF D Aの方式と同じだと思います。ここでは今のお話だと「ハザードの特定」の後の「リスク評価」というところで高い、中等度、低度というのがそこにランク付けをされて、その下の「発生の評価」、「暴露の評価」、「影響の評価」は一切そういうランク付けをしなくて、最終的な「リスクの推定」というところに持っていくと理解してよろしいですか。

F D Aはこれについて、「リスクの推定」についてもランク付けをされておりますけれども、当ワーキンググループとしてはそういうことについてのランク付けはしないという形でいくのかですね。この文章を読ませていただくと、「リスク評価」のところでは高、中、低というものが出てきますけれども、「リスクの推定」については出さないのか。その辺はどうでしょうか。

唐木座長 今の点につきまして、起草委員の先生あるいは事務局の方から何かございますか。本文中のところで、リスク評価のところだけは今の図のすぐ下のところで、リスク評価には定性的、定量的、半定量的というようなことが書いてあるけれども、発生、暴露、影響の評価のところには何も書いていない。これをリスク評価のところと同じような基準を当てはめるのかどうかということの御質問ですね。それにつきましては、どういたしましょうか。

では、この点はもう少し議論をしなくてはいけないと思いますのでペンディングにしておきまして、起草委員の先生方に再度詰めていただきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

そのほかに何かございますでしょうか。

池専門参考人 三森先生の意見について少し今、議論してもいいかと思うんですが、よろしいでしょうか。

ここの高い、低い、中位という何か具体的な基準があるのでしょうか。高、中、低ということに関して具体的なクライテリアはありますか。

三森専門委員 この評価文書のF D Aののを見ると、いろいろなケースが載っておりました。例えばページがちょっとわからないんですが、本心配ったブルーの厚いものの7番の表6のところを見ていくと、「発生、暴露及び結果のアセスメントのランク付けを統合して得られるリスク推定のランク付け」というクライテリアが載っております。このような形でクライテリアを使っておりますので、本ワーキ

ングでもこのようなクライテリアを使うのかどうか。

寺門専門委員 私もこれを見て、最後のリスクの推定については、この表からだけでは、はっきり言ってわからないんです。こういうものを引き出すにはこうした方がよいというような御意見なりを出していただければ、逆にこちらとしてはありがたいですね。

三森専門委員 申し上げている理由の一つとしては、本調査会としては、動物薬あるいは飼料添加物を使ったことによって耐性菌が生まれた場合、その薬に対しては使用禁止という形をとるのか。あるいは、リスクが低いので使用してもよいという形でいくのかに到達すると思うんです。その場合には、やはりリスクのランク付けというのはどうしても出てくるのではないかと思うんです。とにかく高用量しか耐性菌は起こらない。低用量になれば全然問題ない。そのようなものについては動物薬としてこれから承認申請を出してきた場合、承認するのかというところがあると思うんです。やはり何らかのクライテリアがあった方が先に進めやすいのではないかという単純な質問なんですけれども。

井上専門委員 委員会として先ず定性的評価をきちんと行う。その上で、定性で簡単に選択圧となるような抗生物質はどうしようもないと思います。最終的に定量的判断を行うようにすることがより現実的ではないかと思いますがどうでしょうか。今、三森先生がおっしゃったことは今回の案でも対応できるだろうと考えております。

ただ、委員会としてはそういう細かい、何を指標にするかということは議論していませんので、先ほど座長がおっしゃいましたように我々の検討課題と受け止めております。

唐木座長 今はまだ方法論というかなり総論的な部分ですが、各論に入ると急にいろいろな問題が出てきて、具体的なものが出てくると、そのところで一段とそういうものはっきりしてくるし、そのところでかなりその議論を詰めていかなくてはいけないところが出てくると思います。ですから、今の段階で総括的にこれを高いとし、これを低いとするというようなことを決めるのはちょっと難しいのかもしれないですね。

嶋田専門委員 耐性菌をストイックに評価していこうということになると、これは全部の抗菌性物質は使えないことになってきますね。これまで開発された薬で耐性菌のできなかつた薬というのは一つもないんです。それで、結局この評価指針で今、

一番ディスカッションの中心は、抗菌性物質を使った家畜を我々が口にする段階でその耐性菌が入るか、入らないかということ、また、入った場合の健康影響を主たる対象として、これ全体の評価が今、検討されているんだろうと思います。

それで、この際いつも考えておかなければいけないのは、私は環境の問題だろうと思うんです。使った抗生物質によって動物に生じた耐性菌がどういうルートでヒトに入るか。これは食品だけではないんですね。食品は途中で加工をしたり、熱を加えたり、いろいろな形でかなり限りなくゼロに近い形でしか耐性菌は口から入らないと思うんですけれども、それよりFDAなども指摘しておりますように環境。要するに非常にアイソレートされたところで抗菌性物質というのは使われているわけではないわけです。

やはりそれは排泄物を通していろいろな形で水汚染とか、家畜の飼育に携わっている人たちが接触感染をして媒体になる可能性もあるというようなことになりまますので、今は耐性菌の発生がどの程度で起こるからだめとかいいとかという評価はこの委員会の対象外になるのではないかという感じがします。

唐木座長 そうですね。耐性菌は先生がおっしゃるように抗菌剤を使えば必ず出て、それが動物の世界だけに閉じ込められていればヒトの健康には関係がないということにはなります。我々はその接点があるかどうかというところで、もしあるとしたらそれをどうするのかというところが我々の仕事だろうと思います。

池専門参考人 先ほどの指摘された資料で書かれている定性の意味は具体的にどのようなことでしょうか。例えば、家畜の耐性菌に関連してこういうようなことが起きれば可能性が高いということを定性というのでしょうか。

唐木座長 それぞれの発生のところではそういう可能性が高いか、中くらいか、低い、か、暴露についてもそれぞれ3段階くらいでやっていくのも定性と、ここでは言っているんだろうと思います。

池専門参考人 例えば、薬剤が使用された動物に耐性菌が存在する。その耐性菌は薬剤を使用しない動物には存在しない。だから、薬剤耐性菌の存在に抗菌剤の影響が定性的に推定できるというようなことでよろしいですか。

唐木座長 そうですね。

池専門参考人 言葉のことで2ページです。今回の場合とOIEとの比較なんですけれども、「ハザード」のところで薬剤耐性菌とあります。これは耐性菌の一つの形質の話で、次は薬剤耐性伝達因子とあります。これはこれで良いと思います。

一方、O I Eには耐性決定因子、これは薬剤耐性遺伝子のことではっきり述べています。また、O I Eは後の方の各論で伝達因子の話も出ています。O I Eとの比較で、評価指針(案)にも形質である薬剤耐性菌と耐性遺伝子の決定因子という文言がどこかに入った方がいいのではないかという感じがしました。

唐木座長 いかがでしょうか。

寺門専門委員 今の話は、上の方は薬剤耐性菌、下の方は薬剤耐性伝達因子というふう起草委員の方はしたんですけれども、これ以外に3つ目として……。

池専門参考人 あるいは、耐性菌の中に決定因子が含まれるという意味であればそのままいいと思いますが。

寺門専門委員 耐性遺伝子を持った菌ということですね。

池専門参考人 それならばそれでも結構です。一般的には耐性または耐性菌と言うと形質を言っているのかなと。それに対して、それを決定づける遺伝子のお話を区別するため耐性菌及びその決定因子という文言としてここに加えてもいいかなと。というのは、O I Eで決定因子を区別して述べておりますので、それはどうでしょうかというところです。

井上専門委員 起草委員は、先ず耐性菌で抑え、次に伝達因子を考慮すると判断したと思います。池先生のお考えでは、菌だと**表現型**だから遺伝子も伝達因子以外に普通の耐性遺伝子というもので抑えてはどうかということですね。

池専門参考人 耐性菌及び決定因子と。

寺門専門委員 ただ、具体的にこのハザードを特定するためにはかなりのデータを収集しなければいけないわけですね。

池専門参考人 あくまでもO I Eとの比較で話しているんですけれども、ただO I Eは後の方にきますと伝達因子の話が相当出てまいりますね。

唐木座長 このレベルでは、やはり耐性菌と決定因子を両方考えているんだということをはっきりさせるためには、ここに池先生がおっしゃるように言葉を入れておいた方がいいかもしれないですね。ここはまだ定義のところですので。

では、この点も起草委員に少しということ。

嶋田専門委員 我々は含んでいると思っています。

唐木座長 ほかにございますでしょうか。各論の方につきましても、議論がありましたらどうぞ。

三森専門委員 6ページの第2章の「各論」の第1の「ハザードの特定」のここ

るです。第2パラグラフで、薬剤感受性の指標細菌、腸球菌と大腸菌以外に、食品由来病原性細菌としてサルモネラ、カンピロバクター、大腸菌、腸炎ビブリオ、リステリアを考慮しなさいと書いてあります。ほかの国ではこういうふうに指定しているのでしょうか。いずれハーモナイズという形になりますので、日本だけがこういう形をとっているが、OIEやFDAは一切そういうことについては注意を払っていないのか、あるいは当たり前なのか。その辺のところについては討論されたのでしょうか。

唐木座長 起草委員の先生方、ほかの国もこういうものを取り扱っているということだろうと思いますが、いかがでしょうか。

ここの「ハザードの特定」のところではなくて、実際問題としてこういうものを各国で取り扱っているということで、ここではむしろ明確にそれを書いておいた方がわかりやすい。しかも、「を含めることを考慮」ですから例示ですので、ここに入れておこうということだったのではないかと思います。

井上専門委員 それからも一つ、確か微生物専門調査会の渡邊先生の方から、ここに挙げた菌種を特定しておくべきだろうという意見があったかと思います。

三森専門委員 いずれ将来的にハーモナイズした場合に、日本だけ違うことをやっているということがないようにしていただけたら、それで結構だと思います。

唐木座長 その心配はないだろうと思います。これはほかの国とかなり同じようなことをやっているということだろうと思います。

三森専門委員 ほかによろしいですか。5ページの第5で「評価に用いる資料」というものがございます。そこの5行目の「原則として、GLP適合試験施設のような」というところで、適正に運営管理されているところからのデータを評価に用いると書いてありますけれども、これもそうですか。ハーモナイゼーション的には問題はないでしょうか。GLP規制に今の耐性菌のものというのは、ほとんどガイドラインはないのではないかと思います。その辺の兼合いはどうなんでしょうか。

井上専門委員 恐らくほとんどの民間企業は、このくらいの質的な基準というのは守っているだろうと考えます。それから、検査センターですとISOとかそういう資格を持っているのが当たり前ですから、むしろきちんとしておいた方がデータとしては信用性があるだろうということで、委員会としてはわざわざこれを入れておくということです。

三森専門委員 ありがとうございます。

嶋田専門委員 この場合、もっと *in vitro* の試験管の中も含めてということで「動物」を削除したらどうかと思うんです。全試験をきちんとした施設で担保するという意味で入れたと思います。

唐木座長 現実の問題として、動物を用いた以外の試験を我々がここで扱うことがあればですが。

嶋田専門委員 結局はミュートーションの率とか、いろいろなことがあると思うんです。だけど、それもしかるべき施設できちんと評価されたという意味で。

唐木座長 わかりました。ここで「動物を用いた試験については」という縛りを取るとのことですが、これにつきましてはここで取ってよろしいかどうかということです。これも起草委員の方で少し議論をしていただいて、不要でしたら取っていただくことにしていただきたいと思います。

それから、G L P 施設につきましては日本ではこれは当たり前だろうということを入れてあるんだろうと思いますが、ハーモナイゼーションにつきましてはまたそのときに考える必要があるのかもしれないですね。

三森専門委員 G L P はほとんど外国の方が先行していますので大丈夫だと思います。もう一点よろしいですか。14 ページの(2)の「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」、このデータに対しても暴露評価として必要だということですが、これもどのぐらい外国の方では要求されているのでしょうか。環境への配慮ということになりますが、かなりの膨大なデータになると思います。家畜から糞尿処理というところまで入ってくるわけですが、し尿に対してもチェックをせよというように取ってよろしいのか。どの辺までのことを要求されているのか、起草委員の先生方にお伺いしたいと思います。

嶋田専門委員 これは、かなりきちんとした定量的評価というのは難しいだろうと思うんです。それで、1つの可能性としてこういった形での耐性菌のヒトへの感染というようなこともあり得るだろうということで、非常に環境問題について起草委員の面々は苦慮したわけですね。

そこで、参考資料1の13ページを御覧になっていただきたいと思うんですが、F D A / C V M の最後のパラグラフですが、F D A 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、例えば動物とヒトの直接接触、それから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と書いてある。認識をしているんですけれども、データとして記すのは大変難し

いことだろうと思います。しかし、これを無視して我が国の案をつくってしまうと将来、論議の中心になってきてしまうだろうと思うのでわざわざ書いたわけです。その辺は今後、努力目標になるだろうと思います。

池専門参考人 環境の問題は入れておいた方がいいと思います。具体的な例も今あります。ヨーロッパでVREが環境、下水その他、水を介しての可能性というのは調査されております。それで、アメリカは逆にそういったものがなかったというような比較対照のデータもありますから、やはり環境の問題は取り上げておいた方がいいかと思います。

唐木座長 そういうことで、具体的にデータがあるかどうかということの前に、これは外すわけにはいかないということで起草委員の先生方は入れられたということでございます。

各論のところでは、かなり具体的な暴露の経路などを推定して書いてありますが、この辺につきましてもこれでよろしいのかどうかということにつきましても御意見をいただきたいと思います。特に今の問題につきましては、河川とか井戸水ということになっておりますが。

井上専門委員 事務局に質問なんですけれども、今、水道は日本ではごく当たり前となっておりますが、稀に井戸水を使っているところがあると思うんです。そこはそれぞれの保健所等がある一定の期間、井戸水の水質検査をするということは決まっているのでしょうか。

寺門専門委員 依頼に応じてやるのであって、いつも定期的に行政的にそれを調べるといったことはないのではないですか。

三木課長補佐 飲用井戸の場合は、年間必ず1回は調べましょうということで保健所は指導をしているかと思います。

井上専門委員 とすると、井戸水と入れてもいいのかなと。河川はちょっとわからないですけども、河川というのもまた検討でしょうか。

唐木座長 ここに入っているのはいいと思いますが、具体的に評価が始まったときにどうするのかということの方がむしろ非常に難しい問題になってくると思います。この段階ではむしろほかに入れるものがないかどうか、項目としてはこれで十分なのかどうか、その辺のところを見ていただきたいということでございます。

寺門専門委員 これは事務局にお尋ねしますけれども、今日のワーキンググループはいろいろな専門の先生方がかなりお休みになってしまっているんですが、その

先生方には資料を配布して御意見を伺ってきているんですか。それとも、これからですか。そこら辺のところはちゃんとしていただかないといけないと思います。

大石課長補佐 今日版はまだ送っておりません。

宮崎評価調整官 この前のバージョンを送っておりまして、今日の御議論の中で当然修正がありますから、欠席の委員も含めて、また今日いらっしゃる先生方はもちろんですけども、御確認いただくという手続きがあるかと思います。

唐木座長 この前の版と今回の版は非常にマイナーな、誤字の修正ぐらいですので、ほとんどの内容については既に御意見をいただいておりますが、今日の議論を踏まえて起草委員の先生方に直していただいたものをまた委員全体に回しまして御意見をいただくということになります。

嶋田専門委員 今日は第1回目の公開討議で、これが確定的なものではない。オン・ザ・ウェイというふうな形でいろいろ御意見を伺えればよろしいかと思うんですが、6ページの「ハザードの特定」のところで「有効成分に関する情報」ということがございます。(1)の「名称：一般名」からずっときまして、5番目に「抗菌活性」にくるわけですが、この後に、投与された家畜での抗菌性物質のADME、体内動態を明示することは非常に重要なことだろうと思うんです。使われる動物の中でその抗菌薬がどのような体内動態を示すか。特に腸管に残留するというか、移行性の高いものに関しては極めて耐性菌の選択というものが強く出てくる可能性があります。

このADMEの中で、例えばバイオアベイラビリティだとか、トータルクリアランスを見て、その中で尿中回収率が何%くらいになるものか。つまり腎から尿中へという排泄経路を取れば極めてノーマルフローラに対する影響は少ない薬剤として高い評価を与えられると思うんです。一方、胆汁排泄型、あるいはバイオアベイラビリティが低い場合には、抗菌性物質がほとんど腸管に流れていくというようなことがありますので、その辺のADMEに対してのデータというものは、やはり必須項目にさせていただきたいと思います。

唐木座長 その点につきましては、9ページの「発生評価」の一番下の「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」というところがありますが、これがADMEですね。ですから、ここは有効成分の方で書かないで、その発生の評価の方で書いてあるということですので、両方入れておく必要がありますでしょうか。

嶋田専門委員 是非そうしておいていただきたいと思います。

唐木座長 では、この点も先生方をお願いをしまして検討していただきたいと思います。ほかに御意見ございますでしょうか。

それでは、いろいろ御意見をいただきましたので、今日いただきました御意見につきましてまた起草委員の先生方にその修正案をつくっていただきまして、次回の専門調査会でお示しいただきたいと思います。よろしくをお願いいたします。

三森専門委員 1つよろしいですか。後になって申し訳ないんですが、お伺いしたいのは、このワーキンググループでこの耐性菌についての指針をつくりますね。そこでリスク評価されるわけですが、その後例えば動物用医薬品専門調査会の場合にはそういう抗菌剤についてのA D I設定がこれから出てくると思います。その橋つなぎというのはどういうふうにと考えたらよろしいんですか。

例えばリスクは非常に低いとか高いという評価をされてきた場合、それを受けて食品安全委員会のいろいろな調査会で安全性評価をすることになります。そのような場合、A D I設定はどのように考えるのか。そのリスクが低いものについてはA D I設定をしてよろしいのかどうか。その辺の橋つなぎがこの文章にはありません。これについては何か議論をされておいた方がよいのではないかと思います。

唐木座長 2つの要素がありますね。1つは耐性菌という立場からの評価をここでやるわけですが、その物質、薬物自体の問題としての評価があるわけですね。この2つをどこでどういうふうに比べるかという問題ですね。その辺につきましても、事務局の方で何かお考えはありますか。

これはもう少し進んだ時点でその辺のすり合わせをしなくてはいけないような気もいたしますが、ちょっと宿題ということで、これは非常に大事な課題でございますので、事務局の方、それから委員会の方でもお考えいただきたいと思います。

それでは、その辺で御議論はよろしいでしょうか。

それでは、起草委員の先生方にあとはお願いをいたしまして、事務局の方から何かございますでしょうか。

宮寄評価調整官 1点だけ、前回の御議論の中で出てきた話なんですが、先週ノルウェーの方で開催されたF A OとO I EとW H Oのヒト以外への抗菌性物質の使用と薬剤耐性菌に関する会合についてということで、前回この調査会でも確か渡邊専門委員だったかと思いますがけれども、情報収集のために委員会の方で、あるいは委員会事務局の方で出席してはどうかという御意見もいただいていたところで

す。

しかし、その会合というのは一人ひとり特定して招待状を出す形のもので、代理の者について一応問い合わせたんですけれども行けないということで、実際に出席者の方ももともといただいた日程が合わなかったのもので、実際には大変恐縮ですが、委員会からは行けなかったというような状況がございますけれども、現在会議の内容の方につきましては情報を集めるように手配をしていますので、また情報が入りましたら先生方の方にも御報告させていただければと思います。以上でございます。

唐木座長 それでは、今後の予定について事務局の方からお願いします。

宮寄評価調整官 次回につきましてはですが、今のところ先生方の御予定は4月28日がということでいただいておりますので、よろしく願いできればと思います。

唐木座長 それでは、4月28日ということで先生方よろしく願います。

次回の議事でございますが、今回の御意見を踏まえまして起草委員の先生方に再度整理をしていただきまして、次回は引き続き評価指針案を検討することにしたいと思います。先生方、ほかに何かございますでしょうか。

それでは、これで本日の動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ第2回会合を終了いたします。御協力ありがとうございました。