

食 品 安 全 委 員 会
動 物 用 医 薬 品 （ 第 72 回 ） ・ 肥 料 ・ 飼 料 等 （ 第 22 回 ）
・ 微 生 物 （ 第 22 回 ） 合 同 専 門 調 査 会
（ 薬 剤 耐 性 菌 に 関 す る W G ）
議 事 録

1. 日時 平成 19 年 3 月 23 日（金） 14:00 ～15:40

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（1）家畜等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
影響評価について

・フルオロキノロン

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

唐木座長、青木専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、岡部専門委員、
嶋田専門委員、田村専門委員、中村専門委員、渡邊専門委員

（専門参考人）

頭金専門参考人

（農林水産省）

遠藤課長補佐

（事務局）

中山評価調整官、増田課長補佐

5. 配布資料

資料 1 米国 FDA の評価例について

資料 2 EMEA の評価例について

資料 3 動物用抗菌剤の現状について

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから「動物用医薬品・肥料・飼料等・微生物合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）」を開催いたします。

本日は、専門委員と専門参考人合わせて10名に御出席いただいております。

三森専門委員、池専門参考人は欠席という御連絡を受けております。

食品安全委員会からも委員が御出席されておりますが、審議の状況によっては発言をしていただくことがありますので、御了承お願いしたいと思います。

また、本日は、農林水産省から、畜水産安全管理課の遠藤課長補佐をお呼びしております。よろしく申し上げます。後ほど、動物用抗菌剤の現状について説明をしていただきます。

本日は、動物用医薬品のフルオロキノロン類の使用によって選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価を御審議いただきたいと考えております。

それでは、最初に、事務局から資料の確認をお願いします。

○中山評価調整官 それでは、資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第が1枚ございまして、続いて、座席表、名簿がございまして。

資料1としまして「米国FDAの評価例について」。

これを1枚めくっていただきますと、随分厚いんですが、仮訳が132ページまでございまして。その下に原文が付いております。

資料2は「EMAの評価例について」。

こちらを1枚めくっていただきまして、1～17ページまで。そして、その下が原文という形になっております。

資料3は「動物用抗菌剤の現状について」。

こちらがスライド形式で33ページまでございます。

あと、机上配付という形になるんですが、本日、渡邊委員からいただきました「食中毒菌の薬剤耐性に関する疫学的・遺伝学的研究」の平成17年度総括・分担研究報告書及び平成15～17年度総括・総合研究報告書を用意させていただいております。

これ以外に、机上には、農林水産省より提出のありました、家畜等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の冊子。

そして、事務局で収集いたしました論文集を参考資料として、資料1、2で紹介しております評価書原文及びその仮訳でございます。

資料については、以上でございます。不足の資料等ございますでしょうか。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、これから審議に入らせていただきたいと思いますのですが、ちょっと風邪を引いておりました、お聞き苦しいところがあったらお許しいただきたいと思います。

最初に、事務局から資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

フルオロキノロン類の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価でございますが、動物用医薬品の承認、あるいは再審査の一環としまして、食品安全委員会に意見を求められておりますが、今般、机上にお配りしたような資料が提出されたということでございます。

一方で、フルオロキノロン類につきましては、米国 FDA で一部の剤、EMEA でフルオロキノロン類について評価事例がございますので、その評価書とその概要。また、これに関連しました論文、類似した国内論文を事務局で収集整理しております。

今回、第1回ということでございますので、これらの評価内容を簡単に紹介させていただいた後、日本におけます動物用医薬品の使用、管理状況について、農林水産省より御紹介していただく予定となっております。

これらの情報、状況を踏まえまして、追加で資料の整理なり収集なりが必要と考えられるか、あるいは御提供いただける既存情報を御指摘いただきまして、次回以降、情報の整理、あるいは評価書案の作成等を順次、検討していただきたいと思いますと思っております。

以上でございます。

○唐木座長 今、御説明があったように、本日は初めての審議ということですので、これまで諸外国で行われている評価例、日本における管理の状況について説明をしていただいて、それらを踏まえた上で、追加で収集とか整理が必要と考えられる情報、あるいは提供いただける情報を指摘していただきたいと思いますということを考えております。

次回以降は、御指摘の点を踏まえて、情報の整理、検討等をしていくというような進め方をしていきたいと思いますが、これにつきましてはよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、資料の説明をよろしくをお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

まず、フルオロキノロンについての諸外国の評価事例ということですが、資料1がFDA、資料2がEMEAとなっております。評価書本文につきましては、別途お配りしていますが、

FDA のものが 100 ページを超えるほどのもの、EMEA の評価書につきましても 20 ページを超えるものでございますので、概略を資料 1、2 にまとめておりますので、まずこれらにつきまして、簡単に御説明したいと思えます。

まず、資料 1 の FDA の評価事例でございます。

まず、評価に使用した情報としましては、食肉の消費量。

これは、例えば CVM (Center for Veterinary Medicine) というのが FDA の下にございますが、そのリスク評価におきまして、年間のカンピロバクター疾患数と一人当たりの鶏肉の消費量に関する疫学調査データに関する数学的なモデルをつくっているということで、その基本情報として食肉消費量などがございます。

動物用抗菌剤の使用法と耐性抑制効果ということでございます。

アメリカにおいて、今回、エンロフロキサシンが評価されておりますが、鶏に飲用水に混入して投与する。承認は、治療目的のみです。それから、処方によって、獣医師の監督下で使用されております。

獣医療へのフルオロキノロン導入の感受性パターン、導入後の耐性発生に関する情報ということで、この辺がまとめられておりまして、使用により耐性が増えるという状況でございます。

モニタリングプログラムの情報としまして、家畜での耐性菌の状況、食品での状況、遺伝子型等の状況について、モニタリングプログラムが、アメリカの中では FoodNet というのと、NARMS という 2 つのシステムがございます。

FoodNet の方につきましては、CDC が中心となってまとめております。食中毒の観点からサーベイランスしているネットワークです。

全米耐性菌サーベイランスシステム (NARMS) につきましては、今、FDA と CDC と USDA が共同して、ヒトからヒト、家畜、食品などから混入された菌についての耐性状況についてサーベイランスしているということでございます。

耐性の発生を研究する動物実験、疫学的研究、ヒトにおける感染症発生状況については、年間 100 万人以上の人々がカンピロバクターに起因する感染症にかかっている状況が記載されております。1999 年の推定につきましては、240 万人という報告もあったということでございます。

ヒト医療における抗菌剤選択に関する情報ということで、ここに書いてありますように、ほとんどの医師につきましては、速やかに症状を緩和させ、再発率を低下させ、合併症関連リスクを低下させるために、便培養の結果を待たず、またはその結果分析を依頼しない

で抗菌薬による経験的治療を開始する。胃腸炎の経験的治療には、フルオロキノロンが奨励されているということでございます。

フルオロキノロン耐性カンピロバクターによりまして、カンピロバクター感染症に対する経験的治療法としてのフルオロキノロン類の有効性が低下するということでございます。

汚染鶏肉の消費に起因するフルオロキノロン耐性カンピロバクター感染症のヒトの健康への影響の定量的評価ということで、先ほど一番上の食肉消費量のところでお話ししましたが、こういう数学的モデルを使って、定量的な評価をしているということでございます。

「○結論の概要」ですが、これは英語のものでは119～120ページに結論が紹介されております。

それをまとめますと、まず1番は、国内で伝染するカンピロバクター感染症の発生率が減少しているにもかかわらず、カンピロバクターは米国における食品媒介性胃腸炎の重要な原因菌である。

2番目としまして、カンピロバクター感染症と他のタイプの胃腸炎は自然に治癒してしまうことが多いが、感染しやすい一部の集団や重症の場合には、抗菌薬を使った経験的治療が推奨される。

3番目としまして、多くの場合、便培養を待たずに、あるいはその結果分析を依頼しないで抗菌薬による経験的治療が開始される。胃腸薬の経験的治療にはフルオロキノロンが推奨される。

4番目として、カンピロバクター菌は、一般に鶏と七面鳥の腸管で検出されている。ごく一部のカンピロバクターは、フルオロキノロンに対して始めから耐性である。鶏と七面鳥は輸送、と畜、加工処理中にカンピロバクターに汚染してしまうことがある。

5番目として、カンピロバクター菌が定着した家禽に使用許可された条件下でエンロフロキサシンを使用しても、鳥の腸管からカンピロバクターは除去されないが、投与した群れではフルオロキノロン耐性のカンピロバクターの選択が起こる。その耐性カンピロバクターは、輸送、と畜、加工処理中に生き残り、拡散する。

6番目としまして、フルオロキノロン感受性と耐性カンピロバクターはいずれも小売店で販売されている食肉に存在している。疫学的、微生物学的、分子学的データは、家禽がカンピロバクター感染症散发例の重要な拡散源であることを示している。

家禽にエンロフロキサシンを使用することが米国で承認されて以来、フルオロキノロンに耐性のカンピロバクター感染症の比率は著しく増加している。米国の状況はこの点で他の多くの国のものと一致している。

8番目としては、これはヒトにおいてですけれども、カンピロバクター感染症に対するフルオロキノロン治療が失敗すると、カンピロバクター感染症の罹患期間が長引き、さらには合併症のリスクが増加する可能性がある。また、耐性の蔓延率が増加すると、医師は腸内細菌感染症の経験的治療にフルオロキノロンを使用することをやめ、結果として全く治療しない、あるいは少なくとも原因菌が特定されるまで治療が行われず、病気の期間が長引き、合併症のリスクが増加する可能性があるとしています。

9番目としまして、薬剤を投与した動物由来の食品、あるいはそれによって汚染した食品の最終的な消費者であるヒトの健康リスクに対して、医薬品がもたらす経済的便益、健康便益、その他の便益を比較する権限はない。たとえあったとしても、現在の治療は便益がリスクプロファイルを上回ることを示すには不十分である。

そういうことで、エンロフロキサシンに関するNADAの承認を取り消すという結論になっております。

全体的な評価なんですけれども、2ページの目次の部分を見てみますと、Aに「Human *Campylobacter* infections in the United States」ということで、これがある意味ではハザードの特定、Bで「Enrofloxacin use and *Campylobacter* in poultry」というので、これであくまで発生評価。Cが暴露評価、Dが影響評価という形で評価されているということでございます。

これは、鶏に対する飲水投与する医薬品について評価したもので、牛に注射剤がありますが、そちらに関しての措置はしていないということでございます。

次に、資料2でございます。EUの評価でございます。

EUは、2006年1月18日に一度評価しまして、2007年2月15日に更新しております。資料2と更新した2月15日の評価書を見ていただければと思います。

評価に使用した情報ですが、まずはフルオロキノロン系の抗菌剤の使用量と肉の生産量が出ております。これは5/24ページのところに出ております。表がございまして、有効成分をトンで記載しております。この左側の数字のところの使用量ということでございます。

動物用抗菌剤の使用に関する慎重使用のガイドラインということで、FVEの慎重使用ガイドラインというものに基づいて使用している。「適切な狭スペクトルの薬剤が利用できるならば、スペクトルの広い薬剤より好ましくそちらを選択すべきである」。

これはフルオロキノロンに特化したものではなく、一般的な例としてガイドラインで示している。

ヒト医療における抗菌剤の総使用量及び使用した抗菌剤の系統ということで、これが4/

26 のところにその辺は書いてあるんですが、詳細の記載はございません。いろいろなものがいろいろな国で使われているということが記載されております。

獣医療のフルオロキノロン導入前の感受性パターン及び導入後の耐性発生に関する情報。

各国で進行中の耐性モニタリングプログラムの情報ということで、家畜とか食品における耐性モニタリングが行われているということで、ARBAO という EU 全体でやっているものなんです、Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin ということで、これは資料の 9/24 ページの Table 2 というところで、EU 各国における *Salmonella*、*Campylobacter coli*、*Campylobacter jejuni* の耐性菌の状況がここに記されております。

Table 3 で 10/24 ページのところですが、ここには各国でやっているそれぞれのモニタリングプログラム、DANMAP とか FINRES といったところのデータがここでまとまっております。それぞれの国における耐性のパーセンテージ。これは *E. coli* における耐性状況ということですが。

それから、耐性の発生を研究する動物実験、疫学データ、ヒトにおける感染症発生状況ということで、特に *Salmonella*、*Campylobacter* の腸感染症の増加が見られているということが書かれている。

ヒト医療における抗菌剤選択に関する情報として、1 つの例として単純性急性感染性胃腸炎には抗菌剤治療は行わない。

リスクのある患者には、フルオロキノロン系が第一選択薬でキノロン耐性サルモネラの感染症にはセファロスポリンが代替薬として使用されるということでございます。

「○結論の概要」ですが、これは 15/24 ページに記載されております。

まず 1 番目としましては、動物におけるフルオロキノロン系の使用は動物病原菌と食品由来人獣共通病原菌の耐性を選択し、動物及びヒトにおけるこれらの細菌による感染症の治療にマイナスの影響をもたらす。

2 番目としては、ヒトではフルオロキノロン系は重篤かつ侵襲性の感染症に極めて重要な抗菌剤と考えられているが、感染症は主として動物とは無関係な細菌に起因し、ヒト医療における耐性に伴う問題はヒトにおける抗菌剤の使用に関する。

3 番目としましては、ヒトでは *Salmonella* または *Campylobacter* に起因する単純性急性胃腸炎の治療には抗菌剤を使用せず、一部の国では禁忌。ヒト及びリスクの高い患者複雑性 *Salmonella* 感染症の治療にはフルオロキノロン系が重要である。フルオロキノロン系に対する耐性は治療の選択肢に影響するが、代替抗菌剤が存在する。ヒト及びリスクの高い患者の *Campylobacter* 感染症の治療には、マクロライド系が選択薬と考えられる。

4 番目として、ナリジクス酸耐性 *Salmonella* Typhimurium によるヒトの感染症は、入院と死亡のリスクが高くなる。フルオロキノロン系とマクロライド系に耐性の *Campylobacter* によるヒトの感染症は入院と併発症のリスクを増加させる。

5 番目として、動物にとって、フルオロキノロン系は効果的で、価値の高い抗菌剤であり、幾つかの重大な動物の適応症については利用できる唯一の剤である。フルオロキノロン系が活性を失う、あるいは使用できなくなったら、幾つかの疾病は悪化し、動物の福祉と公衆衛生に懸念を生じ、経済的損失を来すことがある。

6 番目として、現在のところ、EU 加盟国の間に食料生産動物におけるフルオロキノロン剤の使用条件をハーモナイズさせる動きはない。国際機関、例えば WHO なり OIE、規制当局はヒト及び動物の病原体に抗菌剤耐性が発生することを懸念している。抗菌剤耐性は、耐性菌が輸入食品を介して広がり得るので、国際的に処理すべきである。

7 番目として、*Salmonella* におけるフルオロキノロン耐性モニタリングをする場合には、感受性減少の指標としてナリジクス酸を使用すべきである。さもないならば、フルオロキノロンに低いブレイクポイントを使用してもよい。

8 番目として、*Campylobacter* におけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合には、ナリジクス酸またはフルオロキノロン系のいずれかを使用してよい。

9 番目として、抗菌剤の使用量と抗菌剤耐性の発生に関するデータは増加したが、改善するために更にハーモナイゼーションが必要である。

10 番目として、ヒト及び動物のために、フルオロキノロンの使用に関してリスク管理の介入が必要である。

提案ということで、これは最後の 24/24 ページに記載しております。

獣医師は耐性菌を最小化する方策を啓蒙すべきである。

病原菌、指標菌の耐性菌出現はモニタリングされなくてはならない。また、管理の必要性が継続的に評価されなければならない。

管理の効果を計るため、フルオロキノロン類の使用量が動物種ごとにモニタリングされなくてはならない。

CODEX の合理的な慎重使用を導入し、実行すべきである。

こういってございまして、ヨーロッパの方では、慎重使用ということであって、特に承認の取り消し等の手続はしておりません。

それと、ヨーロッパの方では、これから国際的な処理ということも踏まえて評価書の中に記載されているということでございます。

以上が FDA と EMEA の評価例について御紹介いたしました。

○唐木座長 ありがとうございます。米国とヨーロッパの状況を御説明いただきました。

米国では、エンロフロキサシンの承認を取り消した。

EU では、慎重使用ということで、使用を続けているということですが、ただいまの御説明について、御質問ございますでしょうか。

膨大な資料ですので、後から出てきたら、また後の方で御質問をいただくことにしまして、もし今はよろしければ、引き続き、農林水産省の方から御説明をいただきたいと思いますが、よろしいですか。

○遠藤課長補佐 よろしく申し上げます。

(遠藤課長補佐、説明者席へ移動)

○遠藤課長補佐 よろしくお願いたします。農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課から御説明させていただきます。

本日はワーキンググループの委員の皆様に対して、動物用抗菌剤の規制当局として、農林水産省のリスク管理状況、更に本日のテーマでありますフルオロキノロン剤の使用状況、そして、薬剤耐性菌の発生状況などについて御説明いたします。

最初に「動物用抗菌剤全般のリスク管理状況」について、御説明いたします。お手元の資料と同じものになっております。抗菌剤は、動物にとってもヒトにとっても、両方にとりまして、多くの細菌性疾病のコントロールのための重要な手段であります。また、薬剤耐性菌の発現がありますと、動物の治療にも支障を生じますし、ヒトの健康に影響する可能性がありますということで、厳重なリスク管理がなされております。

(P P)

これは「動物用抗菌剤全般におけるリスク管理」に的を絞ったスライドになっております。薬事法に基づいた法令的な規制がなされているということです。

左の上でございますが「動物用医薬品の承認」の際ですけれども、それぞれの医薬品は品目ごとに農林水産大臣の製造販売承認を得ることになっております。品質・有効性・安全性・残留性についての審査をして、承認がなされます。薬事法の 14 条に基づいております。この審査の過程で「薬事・食品衛生審議会動物用医薬品等部会」における御審議をいただいております。

「薬事・食品衛生審議会」の中には「動物用抗菌性物質製剤調査会」がございまして、委員の先生の中には、ヒトの医療の関係がよくわかっていらっしゃる先生ですとか、耐性菌の研究者の方が多くいらっしゃいます。そのようなことで、耐性菌にかなり着目して、

重点を置いた審査がなされております。

2番目の「再評価制度」と申しますのは、常に最新の知見に基づいて、既承認の医薬品について有効性・安全性等を見直す制度でございます。これにつきましては、薬剤耐性菌に注目したキーワードの選択などもなされておりました、主に文献を検索しております。

3番目は「検査命令」でございますが、抗生物質については、品質管理を十分やらなくてはならないということで、新しく承認がなされた抗生物質の製剤については、検査を受けなくてはならないという規定になっております。

右上にまいりまして「再審査制度」です。新医薬品について、有効性・安全性について、6年間調査し、見直すという制度になっております。この再審査の中で、新規に承認されました動物用の抗菌剤に関して、薬剤耐性菌の発生等に着目した調査がなされております。

「指定医薬品制度」でございますが、抗菌剤は、薬種商では取り扱うことのできない品目に指定されております。

「医薬品等の基準」ですが、抗生物質につきましては、性状や品質等に関し基準が定められております。これは動物用抗生物質医薬品基準という名前の基準でございます。

(P P)

これは動物用医薬品の中の抗菌剤全般に関するリスク管理が、どのようになされているかということです。販売及び使用における法令の制度を示しております。一部の外用剤を除くと、抗菌剤は獣医師が関与せずに使用されることはありません。すなわち、要指示医薬品という形で指定されている医薬品になっております。要指示医薬品制度は、薬事法の49条に基づいた制度です。これは獣医師の指示書や処方せんがなければ、販売ができない規制になっております。

その上に書きました「要診察医薬品制度」は、獣医師の方が指示書を発行する場合には、自ら診察しなくてはならないという制度になっております。

順番といたしましては、まず獣医師の方が農場にまいりまして、診察をいたします。ここで診察をした後、診療に基づいて、自分で投薬する場合もありますが、それ以外の場合につきましては、診察に基づいて指示書を発行いたします。その指示書を農場の方が医薬品の販売業者さんに持っていきまして、指示書を提示した上、動物用医薬品の販売を受けるという形になっております。農家の方は、指示書に従って、動物用医薬品を使用しなくてはなりません。

ここで使用規制制度が出てまいりますけれども、これは薬事法の83条の4に定められた制度でございます。動物用医薬品の中で、特に食品の中に残留した場合に、ヒトへの健康

影響を及ぼすようなものにつきましては、使用規制制度の下で使用基準が定められております。これは医薬品ごと、対象動物ごとに使用の際の用法・用量ですとか、使用禁止期間などが定められたもので、違反すると、罰則が科せられることもある厳しい制度になっております。これらは使用者の方にかかる制度です。

また、これらの販売ないし使用における法令を遵守しているかどうかにつきましては、各都道府県の家畜保健衛生所や国に薬事監視員という資格を持ったものが約 2,000 名以上おります。常に立ち入り検査などを通じまして、適正使用の監視をしているという状況で、適正に使用される制度、守る制度ができております。

(P P)

リスク管理という話でございますけれども、このスライドに示しましたのは、フルオロキノロン系の抗菌剤と新しいセフェム系抗生物質に関する取扱いです。これらのものにつきましては、耐性菌を生じた場合に、ヒトの健康に影響を及ぼす可能性があるとか、ヒトの医療で重要であるという理由を持ちまして、特別な審査がなされることとなります。

①でございますけれども、承認申請をしようと思う企業は、開発の初期段階で私ども事務局に相談することという規定がございます。

②の受付と書いてありますところは、同一の成分を有効成分とする人体用の医薬品が既に承認されている場合につきましては、その医薬品の再審査が終了した後に受け付けるものとするという規定になっております。すなわち、人体用医薬品として、重要な成分につきましては、再審査が終了した後でなければ、受け付けることができないということです。

現在、重要な医薬品として位置づけられる中で、対象製剤としてフルオロキノロン系のもの、第3世代セフェム系抗菌剤を受け付けております。それ以上の第4世代のセフェム系の抗菌剤などは受け付けておりません。

(P P)

これは動物用抗菌剤全般におけるリスク管理の中の承認審査の部分になります。承認につきましては「薬事・食品衛生審議会」において、厳密な審査がなされると申し上げましたけれども、1点目として「薬剤耐性菌に留意した承認内容」となっております。承認審査の際に、適応症及び対象菌種を厳しく限定いたします。勿論、用法・用量につきましても、設定根拠を厳しく問いまして、審査をして、限られた適応症と対象菌種のみ限定した承認がなされます。

2番目は「承認申請書添付資料の提出の要求」ですが、フルオロキノロン系と第3世代セフェム系につきましては、特別に耐性獲得試験のデータですとか、公衆衛生上の影響に

関するデータ等の提出を義務付けております。

3点目として「抗菌剤に関する各種承認申請資料作成ガイドラインの充実」ですけれども、これは抗菌剤の臨床試験の有効性の評価のガイドラインですとか、抗菌剤の耐性に関する承認前の試験に関するガイドラインが作成されております。

(P P)

これは動物用抗菌剤全般の使用方法について、厳しい管理がなされているというスライドになっております。個々の抗菌剤の添付文書には、使用者に対する注意が記載されておりますが、この中で抗菌剤の適正な使用を図っております。

そちらに示しました1点目としましては、用法・用量を厳守すること。そして、週余にわたる連続投与を制限するという記載が、抗菌剤については必ず入っております。

2点目といたしましては、フルオロキノロン系、第3世代セフェム系に限定した使用上の注意となっておりますけれども、第一次選択薬が無効の症例に使用する第二次選択薬である旨がはっきり記載されております。

3点目ですけれども、これもフルオロキノロン系と第3世代セフェム系に限定した使用上の注意でございますが、感受性試験により感受性を確認した上で投与することとされております。

このように、フルオロキノロン系及び第3世代セフェム系は、ヒトにおいても重要な医薬品でありますので、特別なリスク管理という形で添付文書に記載が義務づけられております。

(P P)

これは動物用抗菌剤全般に関するリスク管理の中で、市販後の管理に関するものです。

①と書きましたのは、フルオロキノロン剤及び第3世代セフェム限定の話なんですけれども、製造販売業者の方が承認を取得した後に、このような対応をしなければいけないということです。販売数量ですとか、耐性菌発現状況等につきまして、定期的に農林水産省の方に報告しなければいけないこと。それから、使用者に情報提供を義務付けております。このことにつきましては、フルオロキノロン剤等について、再審査以降も継続して報告するように義務付けられております。

②ですけれども、こちらは抗菌剤全体なんですけれども、再審査時に耐性菌に関する調査データを提出するという事です。この中には、有効菌種に対する調査データと公衆衛生に関する調査データの2種類がございます。

1点目は、すべての新抗菌剤についての調査で、使用した農場における有効菌種の耐性

菌獲得状況に関する調査をなささいということになっております。

2点目は、フルオロキノロン剤と第3世代セフェムについての限定でございますけれども、こちらは公衆衛生の観点から、もしヒトに承認されている医薬品と同じ、あるいは同系統の医薬品である場合には、ヒトの臨床分離菌を用いた感受性試験を行いなささいということ。そして、更に使用した動物由来のサルモネラ、カンピロバクター、大腸菌、腸球菌に関する薬剤耐性菌調査を行いなささいということになっております。

(P P)

こちらは薬剤耐性菌調査ですけれども、JVARMというシステムが動物用医薬品にはございます。

これは一番下にあります健康な家畜、牛、豚、鶏ですけれども、それにつきまして、全国約178か所の家畜保健衛生所の方々が菌分離・同定をいたします。対象といたしますのは、食品媒介性病原細菌としてのサルモネラ、カンピロバクター。指標細菌として、腸球菌と大腸菌を選定いたしました。

そして、MICを測定いたしまして、その報告を農林水産省動物医薬品検査所、独立行政法人肥飼料検査所に提出いたします。

この中で、耐性菌の保存、参照株の配布、毎年の研修会が行われております。また、分子疫学等調査がなされ、その結果が右の方にありますけれども、学会、専門学術誌、家畜衛生週報、これは農林水産省で出している1週間1報の週報になっております。あとは、インターネットを通じまして、結果が公表されております。

更に、その結果につきましては、農林水産省消費・安全局に報告がなされまして、何か問題があった場合には、行政措置ができることとなります。

このシステムにつきましては、平成11年から現在まで毎年実施しております。

(P P)

更に農林水産省におきましては、薬剤耐性菌がヒトの健康に及ぼすリスクに関する委託事業を行っております。

今年度、平成18年度は、生産資材安全確保・調査事業の一環として、抗菌性物質薬剤耐性菌に関する調査の委託事業を実施いたしました。今年度のテーマは、フルオロキノロン剤の発生評価、暴露評価に関する資料を提供するものです。この資料は現在まとめておりますので、いずれこの場に提出して、評価を受ける予定になっております。

また、平成19年度以降につきましても、引き続き、本事業を実施いたしまして、薬剤耐性菌のリスク評価・管理に必要な調査等を実施する予定としております。

(P P)

次は「動物用フルオロキノロン剤の現状について」のスライドになります。

(P P)

現在、承認されております動物用のフルオロキノロン剤の成分と対象動物を示しております。

「成分名」としては、エンロフロキサシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン、塩酸ジフロキサシン、メシル酸ダノフロキサシン、ノルフロキサシンの6成分です。

「対象動物」としましては、それぞれで異なりますけれども、牛、豚、鶏について承認が与えられております。

なお、養殖水産動物には、フルオロキノロン系の製剤は承認されておられません。

(P P)

次は動物用フルオロキノロン剤の剤型と対象疾病について、整理したスライドとなっております。

例えば牛につきましては、強制経口投与剤と注射剤がございます。対象疾病としましては、細菌性肺炎、細菌性下痢症となります。

豚につきましては、飲水添加、飼料添加の経口剤と注射剤がございます。対象疾病としては、マイコプラズマ性肺炎、胸膜肺炎、細菌性下痢が承認されております。

鶏につきましては、飲水添加の経口剤があります。注射剤はございません。対象疾病は、呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症となっております。

脚注に示しましたように、牛につきましては、ルーメン内の微生物への影響のため、子牛の時期のみ、主に注射で使用されております。

哺乳豚では飲水添加及び注射剤として、離乳豚では飲水添加、飼料添加及び注射剤、肥育豚では注射剤が主に使用されているということです。

いずれも第二次選択薬として使用されていますので、第一次選択薬でありますペニシリン系の化合物ですとか、テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、それぞれのものについて、効果がない場合については、二次選択的に使用されていることとなります。

(P P)

こちらは「フルオロキノロン系経口投与剤の推定使用量」です。これは製造販売業者から出されましたデータを基に集計したものになります。2001年から2003年までの情報になっております。

肉牛、乳牛ではほとんど経口投与剤がございません。豚とレイヤーで若干ございまして、

ブロイラーでの使用が多いという結果になっております。この3年間の間で、特に増加傾向はありません。

(P P)

これは注射剤についての使用状況になります。やはり 2001 年から 2003 年まで、資料は、動物用医薬品製造（輸入）販売高年報からの資料になります。

承認されておられませんので、鶏、レイヤー、ブロイラーでの使用はなく、肉牛、乳牛、豚での使用となっております。こちらにつきましても、特に増加傾向ではありません。

(P P)

こちらは動物用フルオロキノロン剤の対象疾病であります。牛、豚、鶏のそれぞれにつきましても統計的なデータを示しております。

牛につきましては、家畜共済統計の平成 17 年版からのデータになります。呼吸器病につきまして、病傷事故率が 8.5%、死廃事故率が 0.4%。消化器病につきましては、病傷事故率 12.9%、死廃事故率が 1.0%とかなり高頻度に発生している病気でございます。

豚につきましては、種豚のデータしか家畜共済統計からは得られなかったのですが、呼吸器病につきましては、病傷事故率が 3.5%、死廃事故率 0.8%、消化器病に関しましては、病傷事故率 1.5%、死廃事故率 0.3%となっておりまして、これもかなり高いだと思っております。

鶏につきましては、家畜共済で取り扱っておりませんので、厚生労働省統計表データベースシステムの中の食鳥処理場で見つけられた大腸菌症についての事故率を示しております。こちらは 0.2%となっております。これは牛、豚の事故率と比べて低く見えますけれども、統計の母集団が違いますので、比較はできないかと思っております。

(P P)

次は各国で承認された同じ製剤であります、鶏のエンロフロキサシンの経口投与剤の投与方法についての比較となっております。

各国でいろいろな形で承認されておりますけれども、日本のところに注目していただきますと、日本では 50ppm の 3 日間の投与に限定されております。アメリカ、デンマーク、スペイン、イギリス等では、3 日間の限定ではなくて、5 日間であったり、3～10 日であったり、3～5 日という形の承認となっております。

50ppm と 10mg/kg という値で 2 種類ありますけれども、これはほぼ同様の投与量になります。

(P P)

次は「家畜分野におけるフルオロキノロン耐性菌の発現状況について」のスライドです。

(P P)

これは病畜由来、対象疾病であります大腸菌疾病における薬剤耐性率を示しております。白抜きが OTC、オキシテトラサイクリンです。紫色がエンロフロキサシンの耐性となっております。

第一次選択薬におきます耐性率と比べると、エンロフロキサシンの耐性率は低くなっております。これは 2005 年発表のデータでございますけれども、集計は平成 13 年度から 15 年度につきまして、まとめたものになります。

(P P)

「対象疾病における FQ 耐性菌の分布」ですが、牛の肺炎の原因菌であります *Mannheimia haemolytica* におきましては 0 %。 *Pasteurella multocida* につきましても 0 % です。これはいずれも文献に発表されたものです。

豚につきましても、やはり肺炎の原因菌であります *Actinobacillus pleuropneumonia* について 1.6 %。 *Pasteurella multocida* については 0 % という耐性菌の発生率です。あまり耐性菌はできておりません。

(P P)

これまでは病気の家畜だったのですけれども、「健康家畜由来の大腸菌株のフルオロキノロン耐性」になります。

これは先ほど紹介いたしましたモニタリングシステムであります JVARM の調査結果になります。2001 年から 2005 までのデータで、耐性率を縦軸に示してございますけれども、牛、豚、レイヤー、ブロイラーそれぞれにつきまして、すべて低い割合で推移しております。特に上昇している傾向は認められないのではないかと思います。

(P P)

「家畜由来のサルモネラのフルオロキノロン耐性」です。

サルモネラにつきましては、耐性菌がほとんど見つからなくて、健康な家畜、病畜の両方から分離されたサルモネラにおいて、フルオロキノロンの耐性株は、*S. Choleraesuis* 豚由来のもの、*S. Typhimurium* 牛由来のもので、1 株ずつのみが確認されておりました。非常に低率に分布しているという文献です。

(P P)

「健康家畜由来カンピロバクター株のフルオロキノロン耐性」です。これも JVARM の調査結果となっております。

牛、レイヤー及びブロイラーは *C. jejuni*、豚由来は *C. coli* を示しております。

2001年から2005年ですが、ばらつきはあるものの、特に上昇傾向は認められないのではないかと。ただ、比較的高い水準で実施しております。

(P P)

「FQ耐性株分離農場におけるFQ使用状況」になります。やはりJVARMの調査結果で、フルオロキノロン耐性の*C. jejuni*株と*C. coli*株が分離された農場におきまして、調査前の6か月以内のフルオロキノロン剤の使用状況を示したものです。

(P P)

「諸外国・国際機関における薬剤耐性菌のリスク評価・管理状況」を示しております。

(P P)

「薬剤耐性菌問題をめぐる最近の国際動向」ですが、1997年に食用動物における抗菌剤の使用が医療に及ぼす影響に関するWHOの会議が開かれました。

1998年には、キノロン剤の食用動物への使用がヒトの健康に及ぼす影響に関するWHOの会議が開かれました。

1999年になりまして、食品媒介病原菌の薬剤耐性サーベイランスに関するWHOの会議がありました。

2003年には、ヒト以外への抗菌性物質の使用と薬剤耐性に関するFAO/OIE/WHO専門家会議がジュネーブで開かれまして、動物由来耐性菌のリスクの裏づけがなされました。

2004年のヒト以外への抗菌性物質の使用と薬剤耐性に関するFAO/OIE/WHO専門家会議は、オスロで開催された会議でございますけれども、ここでリスク管理の方向性が示され、8つの勧告が出されました。これにつきましては、次のスライドにも登場いたします。

2005年は、OIEにおきまして獣医療、WHOにおきましてヒト医療上の重要性に基づく抗菌性物質のランクづけをしようという会議ですけれども、この活動はOIEの方ではまだ続いております。リスク管理オプションへの検討に向けた第1ステップという位置づけになっております。

(P P)

抗菌剤耐性に関するFAO/OIE/WHO合同会議、オスロ会議ですが、このときに示されましたリスク管理に関する8つの勧告及びそれに対する日本の対応状況を示しております。

「①人以外の抗菌剤の使用状況のサーベイランス」が必要だということですが、これにつきましては、先ほど御紹介したJVARMにおきまして、実施をされております。

「②食品と動物由来抗菌剤耐性菌のサーベイランス」につきましては、食品以外の部分につきましては、JVARMで実施しております。

「③Food-Chainにおける耐性菌伝播の防止」ですが、農林水産省におきましては、飼養衛生管理基準を作成しておりますし、厚生労働省には HACCP がございます。

「④慎重使用ガイドラインの履行」につきまして、慎重使用ガイドライン自体は国内にはないのですけれども、ただし、使用上の注意ですとか、要指示医薬品制度、使用規制制度で使用を限定しているということで、このガイドラインに沿ったリスク管理がなされております。また、ガイドライン自体につきましては、OIE の慎重使用ガイドラインを農林水産省のホームページ、紙面にて紹介いたしております。

(P P)

続きになりますけれども、「⑤人医療で重要な抗菌剤に対する耐性菌の出現・伝播の防止」につきましては、先ほどお示しいたしましたニューキノロン剤（フルオロキノロン製剤）等に関する各種の特別な規制がなされております。

「⑥リスクアセスメント」は、今回この耐性菌のワーキンググループをお願いしているところがございますが、すべての抗菌剤につきまして、徐々にこれから評価されていくことと思います。農林水産省といたしましては、諮問をしているところになります。

「⑦サーベイランス、リスク管理及びリスク評価を行う能力の向上」ですが、サーベイランスの能力向上のため、毎年研修会を実施しております。

「⑧国際レベルでのリスク管理」ということで、CODEX、OIE におけるコードやガイドラインなどがございます。

これらのリスク管理に向けた作業につきましても、積極的に参加をしております。

(P P)

先ほども「食品安全委員会」の事務局から御紹介がありました、米国における薬剤耐性の取り組みということで、家禽に対するフルオロキノロン剤の承認取り消しが 2005 年に行われました。この経緯になります。

2000 年 10 月に FDA が方針を提示いたしまして、Bayer 社がヒアリングを要請いたしました。

2000 年 12 月になりまして、米国の獣医師会が FDA に反論を提出いたしまして、2001 年 2 月には、米国動物薬事協会が FDA に反論を提出しております。

それとともに、エンロフロキサシンの承認を持っている Bayer 社が FDA に反論を提出いたしました。

2004 年になりまして、FDA の行政法審判官が禁止を支持する決定をいたしまして、2005 年 8 月になりまして、FDA 長官が禁止を決定したという経緯になっております。

(P P)

一方で、欧州委員会の保健・消費者保護局長官が出しました、「動物におけるフルオロキノロンの使用に起因するヒトの健康リスクに関する意見(勧告)」に対しまして、日本での対応状況を示しております。

1点目ですが、「農場、と殺、輸送、小売、消費者レベルでの厳密な衛生管理による、食用動物におけるサルモネラとカンピロバクターの蔓延の減少」という点に関してです。農林水産省におきましては、飼養衛生管理基準を作りまして、厚生労働省による HACCP も作られておりますという対応になっております。

2点目の「獣医師の処方せんによる使用に限定し、全体の使用量を減少させる」ということにつきましては、国内におきましても、獣医師の関与が必要な要指示医薬品とされております。

3点目は、「フルオロキノロンの慎重使用の実施コードのヒト医療と獣医療の確立」という点でございます。

1つ目の、「医師／獣医師の管理下でのみ使用するために処方箋薬に分類する」ということにつきましては、国内では薬事法に基づく要指示医薬品に指定されております。

2つ目の、「臨床的必要性／適応が適切な診断法に基づく場合のみ使用」ということにつきましては、国内では獣医師法に基づく要診察医薬品に指定されております。

(P P)

4点目は、「EUにおける義務的抗菌剤耐性モニタリングの確立」ですけれども、これに関しましては、全国家畜保健衛生所の協力により JVARM を実施しております。

5点目は、「リスクコミュニケーションの向上のために、利害関係者に対する情報の種類と配布、慎重使用を含めて見直しをする」ということにつきましては、薬剤耐性菌の発現状況を調査してございまして、それに応じて、最新の結果を公表いたします。また、慎重使用に関する普及も行っております。

6点目ですけれども、「ペットを含む動物からヒトへ、また Food-Chain を介するフルオロキノロン耐性サルモネラとカンピロバクターの伝達リスクに関する国民への周知」につきましては、リスクコミュニケーションを実施しております。

(P P)

、農林水産省におきましては、薬剤耐性菌に係るリスク管理を以上のような形で実施しております。

FAO/OIE/WHO 合同会議のリスク管理に関する勧告及び欧州委員会の長官勧告に対して

は、農林水産省所管分野について、ほぼ対応していると考えております。

また、今後も厚生労働省と連携し、食中毒及びそれに付随する薬剤耐性菌に係るリスク管理を実施していきたいと考えております。

(P P)

「まとめ」です。これが最後のスライドになります。

1点目でございます。フルオロキノロン剤は、重篤な疾病の治療薬として重要な動物用医薬品です。

2点目、フルオロキノロンは、人体用として重要な成分であることから、動物用医薬品としても特別な配慮・管理がなされております。

3点目、農林水産省では、ヒトに対する耐性菌のリスクを減じるように限定的かつ適正使用を指導する一方で、継続的なモニタリングにより耐性発現状況を監視しております。

4点目、リスク評価指針に従いまして、今回、発生評価から影響評価までの全体についての科学的評価に必要な資料を提出しております。

農林水産省はリスク評価結果に従いまして、個々の製品ごとにリスク管理をしていくこととなります。

お願いでございますが、リスク評価指針に従ったハザードの特定から、リスクの推定に至る評価をしてください。

2点目のお願いですけれども、各成分、各対象動物、各投与経路ごとにリスクを評価してくださることを期待しております。

そのようなことができましたら、農林水産省はそれに対して、個々の製品ごとにリスク管理をしていくことができます。

以上です。どうもありがとうございました。

○唐木座長 詳しい説明をしていただきまして、ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、先生方から御質問あるいは御意見がありましたら、いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 後ろの方のスライドで、フルオロキノロンを使用しなくても耐性が出ていますね。薬をやれば耐性が出てきてということで、薬をやらなくても耐性菌がフルオロキノロンにあるという話になると思うのですが、そうするとこの耐性菌はどこから来たのかという話で、自然耐性があるかもしれないですけれども、自然耐性が少しはあってもいいけれども、こんなに多いのは考えにくい。

そうすると、この耐性がフルオロキノロンを使ったためにできたと考えた方がいいのではないかと思うわけで、そのときに使っているのは人の方と動物の方で、人の方で使ったフルオロキノロンが原因でこの耐性が増えたと考えるよりは、動物に使ったために耐性になったと考えるのが自然と思う。

これは半年ぐらい使っていないという話なのですが、恐らくは逆にフルオロキノロンをやるとカンピロバクターが耐性になるというのは、教科書レベルの話で知られている話なので、使うと耐性になる。その耐性になった菌の定着性がいいという話で、こういうふうに残っているのではないかと考えるのが普通ではないかと思って、こういう状況にもなるから、前のスライドで御説明があったように、慎重使用で第1次選択薬であるマクロライドとかそういうのが効かないようなときに使うというような慎重使用をしているということになるのではないかと、私はそういうふうに考えているのですけれども、いかがでしょうか。

○遠藤課長補佐 この調査結果はこのものとしまして、これについてどういう解釈を与えるかというのは、この問題について、これからもまた別の調査をしていく中で明らかになることではないかと思えます。

今のところ、農林水産省として、これが過去に使用されたフルオロキノロンによるものかどうかというところまでは調査をしておりません。調査前6か月しか見ておりません。今後の課題であると思えます。

○中村専門委員 では、今後の調査に期待します。

○唐木座長 田村専門委員もJVARMです。

○田村専門委員 私どもは今、野生動物の耐性菌の調査をしておりまして、その中でもキノロン耐性というのは見つかることです。今のところ、私どもがやっているのは、野生のネズミとかアマミノクロウサギとか、そういう特殊な抗菌剤の暴露がないような状況下で調べておりますけれども、そういうところからも見つかっておりますので、これがどこから放出されたかというのは、今後、調べないとよく分からないというのが私の意見です。

○唐木座長 確かにこれは非常に不思議なデータで、使っているところでほとんど出ていない。使っていないところから出てきているということで、これはどう解釈するかというのは、これから我々が頭をひねらなくてはいけないんですが、この種の調査結果というのは、ほかにもあるんでしょうか。

○遠藤課長補佐 ただいまのことにつきまして、私の方で持っている現在のデータはこれだけですが、海外の論文などを調査いたしますれば、あるかもしれません。それに関しま

しては調査いたしまして、後ほどまた御提出いたしたいと思います。

○唐木座長 この辺とこれが合っているのかどうかということ。その辺でどう考えているのかというのが非常に大きな材料になると思いますので、よろしくをお願いします。

どうぞ。

○井上専門委員 今回の座長のコメントと関係して、例えば菌株の収集施設が非常に偏っているという可能性はないですか。先程、事務局から説明があったこの文章を読みますと、耐性菌が1回検出された施設には菌がいるため、新しい動物がくると、直ぐに汚染してしまうだろうと考えます。その辺のことを調べればより正確な結論が出ると思います。

もう一ついいですか。これはたしか全国で薬を使った施設は、全部調べるとおっしゃいましたね。

○遠藤課長補佐 全部調べているわけではございませんで、このJVARMの中で、ある一定の割合で調べているということです。

○井上専門委員 それは全部の農場を調べないのではなくて、ある確率で調べているという意味ですか。

○遠藤課長補佐 そうです。抽出になります。

○唐木座長 そのほかに何かございますでしょうか。どうぞ。

○頭金専門参考人 17番目のスライドに、鶏用のエンロフロキサシンの投与方法のところで、飲水に50ppmで投与した場合と10mg/kgで投与した場合、ほぼ投与量が同じだということご説明がありましたが、この点について具体的なエビデンスはあるのでしょうか。

○遠藤課長補佐 ほぼ同等というのはエビデンスというか、これは飲水添加で使用されるものですから、1回の飲水量を勘案しますと、このぐらいの量になるということです。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

○頭金専門参考人 はい。

○唐木座長 そのほかに御質問はございますでしょうか。どうぞ。

○嶋田専門委員 スライドの7番のところなんですけど、動物用抗菌剤全般に対するリスク管理。使用方法の管理とございまして、用法・用量の厳守、週余にわたる投与の制限というのが整備された形であるんですが、これはもう旧聞になるかもしれませんが、かつては私は動物薬の委員をやっておったときに、β-ラクタム系の薬剤だったと思うんですが、牛の肺炎の適用を取るということで、ある薬剤が委員会に上がってきました。そのときにどのような投与方法を行うんですかという質問をいたしましたら、1日1回だということでした。

現在、ヒトの臨床で、多剤耐性感染症が大きな問題になっておるわけですが、これは要するに使い方に関わり問題があるというようなことで、非常に論争になっているわけです。現在、動物用抗菌薬の用法・用量というのはどういう基準にのっとって決定されているのですか。お教えいただきたいです。

○遠藤課長補佐 現在の審査になりますけれども、現在はフルオロキノロンに関しましても、ほかの抗菌剤に関しましても、それ以外のものにつきましても、用法・用量を設定する根拠は、確実にその試験をもって設定することとされております。

薬理試験の中で用量設定試験というのがございまして、それは動物に投薬した場合の薬物の動態も見ますし、用量とか投与期間を変えまして、その中で有効性の見られる用量がどの範囲にあるかということ、統計学的に解析もいたしました上で、用量を設定しております。

更にその後、臨床試験を実施しておりますので、臨床試験の中でその用量を再確認するという形で、臨床試験につきましても通常は用量を複数取って、厳密な審査基準の下で設定されておりますので、現在の、特に抗菌剤につきましても、間違いのない用量を設定しているはずでございます。

○嶋田専門委員 そうですか。畜産というのは1つの産業ですので、ヒトの使用法のような厳密な使い方、あるいは治癒判定、診断判定というのが当時はできないという状況で、とにかく1日1回ということで、治癒判定は飲食が普通に行われるようになった時点で治癒と判定いたしますというのが当時の御回答だったんですけれども、今はそんなばかなことはやっていないということですね。

○遠藤課長補佐 きちんとした診断基準もございまして、効果判定基準もございまして。

例えば肺炎の場合ですと、発熱ですとかその他いろいろな症状につきまして、そのスコアを付けまして、そのスコアの改善率をもって判定する形になっておりますので、その当たりはきちんとした審査がなされております。

○嶋田専門委員 どうもありがとうございました。

○唐木座長 そのほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○荒川専門委員 今回、御紹介いただいた資料は、サルモネラとかカンピロバクターとか、そういうものが多いんですけれども、例えば牛の乳腺炎などで、緑膿菌によるものかな最近問題になっていると聞いているんですけれども、緑膿菌みたいなそういう菌では、ヒトの世界ですと2割ぐらいは耐性ですけれども、こういう家畜分離の緑膿菌、特に乳腺炎を起こすようなものについての耐性獲得状況というのはデータとして、農林水産省はお

持ちでしょうか。

○遠藤課長補佐 今回、御提示いたしました大腸菌とかサルモネラにつきましては、公衆衛生の観点からのものなので、緑膿菌についてはJVARMでも調査しておりません。

ただし、承認申請の段階で緑膿菌を対象菌種とするような薬剤につきましては、当然、有効性の観点から、薬剤感受性は調べております。

○唐木座長 そのほかにございますでしょうか。どうぞ。

○井上専門委員 もう一度確認したいんですけども、スライドの9番で、動物用抗菌全般に関するリスク管理とありますね。そこをずっと見ていくと、家畜保健衛生所は全国に約178か所ある。そこで菌を集めて検査するわけですね。

そうしたときに、それぞれの家畜保健衛生所はどのくらいの菌株を集めていますか。例えば1株なのか2株なのか。

○遠藤課長補佐 これは事業を組んでおりますので、その家畜保健衛生所当たり、こちらで指定した菌株・菌種について、今年、例えばその県では、大腸菌を何株集めてくださいという形の、統計的な処理のできる同じ数の菌株を集めるようにしております。

○井上専門委員 その検査場は1か所ではなくて、複数あるいは1か所と決めているんですか。

○遠藤課長補佐 その数も複数のきちんとした数です。今はちょっと忘れてしまいました。すみません。

○唐木座長 田村専門委員から。

○田村専門委員 昔、関わっておりましたので説明いたしますと、6農家で1つの動物につき2株を分離する。

○井上専門委員 そうすると、ヒトで例えば1農家で1つあるいは2つで出て、全国の平均が20%になると、耐性菌がヒトよりものすごく高いのかなと思いました。ヒト由来の大腸菌で、20%も耐性菌は検出されておらず数%程度です。

わかりました。どうもすみませんでした。

○唐木座長 ほかに御質問はよろしいでしょうか。もし御質問が今すぐでないようでしたら。

○遠藤課長補佐 すみません。今の大腸菌の話ですけども、どちらのスライドでしょうか。健康家畜由来の大腸菌というのは、21番のスライドです。大腸菌でたくさん出ていたのは、病畜由来の大腸菌ということですので、これはまた違うスライド(19番のスライド)だと思います。

○井上専門委員 それだったらわかります。

○唐木座長 追加の資料で、渡邊専門委員の方から資料を提出していただいておりますので、これについて、渡邊専門委員の方から御説明をいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○渡邊専門委員 厚生労働省側としても、そういうカンピロバクター、サルモネラ等の耐性菌の状況というのは非常に興味があるというか、問題であるということ認識しておりますので、厚生科学研究費の方で食中毒菌の薬剤耐性に関する疫学的・遺伝学的研究というのを組織しまして、それに対する報告書が平成 15～17 年度にまとめたものが、この報告書であります。

この中には、この研究班の特徴は、農林サイドと厚生サイドでもって組織されている。農林サイドは先ほどから報告が出ています、農林水産省の中の動物医薬品検査所と厚生労働省は国立感染症研究所、国立医薬品食品衛生研究所、それに地方衛生研究所等が絡んで、全国的なネットワークでもってやるというシステムの研究班になります。

今回は全部の報告書ではなくて一部で、今回のサルモネラに関係するところが、先ほどの報告書等ではサルモネラのニューキノロン耐性菌がほとんどないという報告だったので、そんなに簡単ではないですよという意味での報告書がこれになっています。今日はそこだけを抜粋してお話をいたします。

いろんなサルモネラについて調べているわけですがけれども、その中で今回、問題となるであろうフルオロキノロン高度耐性の *Salmonella* Typhimurium に関して、ページが振っていないので申し訳ないんですけれども、6 ページ目の下の「5. フルオロキノロン高度耐性 S T」と、後ろから 4 枚目の裏側の表 3 を見ていただきますと、フルオロキノロンの高度耐性。この高度耐性というのは、その下の表 4 を見ていただけますと、E test で調べているんですけれども、ナリジクス酸が 256 μ g 以上、シプロが 16～32、または 32 以上、ノルフロが 24、またはそれ以上という耐性を示すものです。

それが表 3 を見ていただきますと、そういう株が 2000 年ごろから分離されて来ております。これは全国的なサーベイランスというよりは、そういうものが地方衛生研究所等で分離された場合に国立感染症研究所に来るというシステムですので、全国的な数の全部を網羅しているわけではなくて、最低限これ以上はあるという数字と考えていただきたいと思ひます。

耐性のマーカーが A、C、S と書いてありまして、A がアンピシリン、C がクロラム、S がストレプトマイシンで、Su はサルファ剤、T がテトラサイクリン、G がゲンタマイシン、

Tp がトリメトプリム、N がナリジクス酸で、Cp がセファロスポリン系というものです。

2000～2005 年の間で、これぐらいの株が報告されてきている。これは DT と書いてあるのはフェージ型です。フェージ型が 12 とか 193 に非常に収束しているということです。

それらについて、表 5 を見ていただきますと、耐性の変異というのは DNA ジャイレースの変異で、ジャイレース A の 83 と 87 の部位の変異と、高度耐性の場合には parC の変異が付いている。1 株、非常に高度耐性、ナリジクス酸で $256 \mu\text{g/mL}$ 以上のものは parE までのミューテーションが入ってしまっているということで、DNA トポイソメラーゼと非常に耐性が入って、そのために高度耐性になっているということが考えられる株でございます。

これらについて、図 8 を見ていただきます。もうちょっと前に戻っていただきますと図 8 があります。それらの株につきまして、PFGE ジェノタイプをパルスフィールドゲル電気泳動法という方法を使って調べた結果が図 8 にあります。

サルモネラの中にはいろんなタイプの耐性菌があるわけです。その中で今まで有名だったのが、この DT104 と呼ばれるような、これはフェージ型ですけれども、そういうふうと呼ばれるようなクローンの高度耐性株というのが存在していたわけですが、これがこの図 8 で見ていただきますと上の方のクラスターにある。

今回のフルオロキノロン耐性菌のフェージ型 DT12 または 193 は、これのクローンとは異なるクローンに入っているだろうということが、この結果からわかるわけでありませう。

これらの結果から、フルオロキノロン耐性菌というのは、ある意味においてはクローンなものがエクспанディングしているような状況が存在して、それがヒトに感染して疾病を起こしている。

取れている患者の年齢は、若い患者が非常に多いです。特に 1 歳代とか、そういう離乳期の子どもさんになっているということで、それらの原因がどこにあるのかというのがまだはっきりしていませんけれども、可能性としては先ほどペットということが出たので、そういった可能性もある。

なぜかというところ、ここで飼っていたペットも下痢をしているという事例がある。ただ、そのペットから実際にフルオロキノロンの高度耐性が取れているというのは、まだはっきりしたものはありません。大腸菌でフルオロキノロン系のものが取れているという事例はあります。

ヒト以外のフルオロキノロン耐性菌に関しては、先ほどの前の方の 5 がヒトですけれども、次にこれは 5 と書いてありますけれども、これは 5 になるんですね。この文章の方を見ていただくと 4 枚目です。

「5」、非ヒト由来のフルオロキノロン高度耐性株 ST」ということで、今まで国立感染症研究所に報告があるのは、その文章の中ぐらいのところで、由来はイヌが2株、ネコが1株、牛が1株、不明1株ということで、コンパニオンペットまたは家畜等からこういうものが分離されています。

それらの耐性パターンは、またちょっと戻っていただくと表6ですね。後ろから3枚目の裏側です。高度耐性のフルオロキノロンの ST 耐性の遺伝子状況ということで、ヒト由来と非ヒト由来。それらについて調べたのがこの結果であります。

非ヒト由来のものも非常に高い耐性になっておる。それらに関して、ほかの遺伝子マーカーがどうであるかを調べたのが、AAC3 とか Oxa30、catA とテトラサイクリン。いろんなゲンタマイシン系の耐性菌とか、あとはクロマイトがテトラサイクリンの耐性や分布状況を見たものですが、これを見ていただきますと非常にパターンの的にヒト由来のものもヒト由来に似ている。

先ほどのパラフィールドで見た結果におきましても、非ヒト由来のものも先ほどのヒト由来のところのクラスターに入るということで、非常に関連性があるだろうということを示唆するデータであります。

実際、我々としては本当にこういう人に感染した事例が非ヒト由来のもののアソシエーションがあるのかということは疫学的に解明したいと思って、今も調査をしている段階ですけれども、ダイレクトのそういう形のエビデンスのあるものは、まだ得られていません。
○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、今の渡邊先生のお話も一緒にして、御質問を受けたいと思います。

○井上専門委員 例えばこれはヒトから取れたときに、ひょっとすると外国から入るとか、そういう可能性はないんですか。

○渡邊専門委員 今回の事例は明らかに外国からという事例はないです。あと先ほど言いましたように、非常に子どもに多い。なぜ子どもに多いかというと、患者で重症患者ということで上がってきていますので、やはりサルモネラ感染症で敗血症等を起こす患者という形で上がってきているのは、子どもが多い。

中には重症になっていて、最終的にフルオロキノロンは使えないので、ホスホマイシンで治療できたという例と、第3世代のセファロスポリン系薬とか、その辺で治療ができたというケースはあります。幸いなことに、まだ死亡例は出ていません。

○井上専門委員 例えばヒトでサルモネラは、クロラムフェニコール耐性などは最近はないのではないかと思うんですけれども、いかがですか。

○渡邊専門委員 サルモネラの場合は、これはニューキノロンはジャイレースですけれども、ほかの遺伝子は大体インテグリンとかいう形でくっ付いていますので、先ほど示しましたいろんな多剤耐性のマーカーは、1つのインテグリンの中に入り込んでいます。

特に DT104 は今回言っていないけれども、ほかのフェージ型での多剤耐性もインテグリンのおわんの中に大体入っています。ですから、何かのセレクションがあれば、それも残っているということになります。

○唐木座長 御質問のほかに今後の審査に、これ以外にどんな資料が必要だという御意見がありましたら、いただきたいと思います。どうぞ。

○荒川専門委員 動物用医薬品として指定されている医薬品のほかにヒト用の医薬品もある。私の事例というか、うちの事例ですが、例えばうちのネコがどこかでけんかして怪我をして、何か体が弱ってきて、獣医師さんに往診をしてもらって、注射を打ってもらったときに、使った後のアンプルの残りがあったので見たら、ヒト用のシアノコバラミンを注射してもらったというので、それで効いたのかなと思ったんですけども、とにかくヒト用の製剤がどれくらいペットとか、そういう動物、家畜に使われているのかというデータは、農林水産省さんの方で補足しておられるのでしょうか。

○遠藤課長補佐 それにつきましては、多分データはないと思います。

アンケート調査などをこれから組んでいく位の話であれば可能かもしれませんが、そういう形では集計しておりません。

○荒川専門委員 先ほどの 24 番目のスライドは、中村先生の御指摘のように、使っていないところでニューキノロン耐性株が出るということは、理解し難いと思います。基本的には、大腸菌やサルモネラの場合、通常、ニューキノロン耐性菌というのは、DNA ジャイレースとかトポイソメラーゼのイミテーションです。通常、そういうところにイミテーションを獲得すると、DNA の複製が悪くなるので、バイアビリティーがかなり落ちて、例えばそういう普通の培養株とイミテーションを持った株、それぞれ増殖曲線を書くとほとんど同じようなカーブを描くんですけども、若干少し低い場合もある。

ところが、50 対 50 で混ぜて一緒にカルチャーして、何回もパッセージしていくと、最終的にはワイルド株だけになって耐性株はいなくなってしまうんですね。

ですから、あまり環境にサルモネラとか大腸菌というのは、ニューキノロン耐性の株を環境中に残っていくというものではないかなと思うんですけども、それでも 24 番目のスライドのように、これだけ使っていないにもかかわらずニューキノロン耐性株がかなり出るというのは、非常に不思議な現象なんですね。

ですから、このカンピロバクターとか、あるいは淋菌のようなものは、多分少し安定なので少し増えてきているのかなという気がするんです。この24番目のスライドの菌種はなんですか。書いてありましたか。C. jejuniとC. coliですね。

そうすると、やはりカンピロバクターは、かなり獲得しても定着して残りやすいような傾向があるんですかね。

わかりました。どうもありがとうございました。

○唐木座長 どうぞ。

○田村専門委員 ここで実施するのは食品を媒介したヒトの健康影響評価ですね。そのときに、JVARMでは動物の使用量というのをがっちり押さえているんですけども、ヒトのデータが日本でははっきりしたものがないんですね。その辺のデータがないと、ヒトの影響をどうやって評価したらよいのでしょうか。

私が気にしているのはベースラインなんです。食品を媒介して、ヒトの健康にどう影響しているのかと見るときに、やはりヒトでの耐性菌のベースラインがはっきりしないとそここのところがわからないのではないかと思います。その一番ベースになるのが、販売量でもいいんですけども、キノロンを含めたヒトでの使用量のデータですけども、その辺が今、不足しているのではないかと思います。

○唐木座長 販売量のデータぐらいはあるはずですね。

○田村専門委員 販売高は価格ですので、値段では使用量の結論が出てこないと思います。

○唐木座長 前にトン数換算とかいろんなデータを見たことはありますけれども、非常に概略のあれですね。

しかし、ないよりは何か見つけなくてはいけないということになりますので、その辺の資料も是非、お願いをします。

どうぞ。

○頭金専門参考人 先ほど嶋田先生からも御指摘がありましたように、用量・用法の設定の際に、ファーマコカイネティクスのデータが重要になると思います。参考資料としてご提示いただいたファーマコカイネティクスのデータは、全てワンショットで投与した実験で測定されたものです。しかし、飲水に混ぜて、継続的に摂取させている場合のファーマコカイネティクスのデータというのが見受けられませんでした。ワンショットで投与した場合と持続的に摂取させた場合では、ファーマコカイネティクスのパラメーターが違ってくるのではないかと、そこら辺を心配しております。ワンショットのデータから飲水で持続投与した場合の血中濃度を推定するのは非常に難しいものですから、持続的に投与した

場合のファーマコカイネティクスのデータがあれば、御準備いただきたいと思います。

○遠藤課長補佐 探して御提示いたします。

○唐木座長 お願いします。

ほかにございますでしょうか。

どうぞ。

○荒川専門委員 あと、家畜のえさ、例えば鶏の配合飼料などに魚粉みたいなものを混ぜたりしますね。海外の例えばウナギなどにエンロフロキサシンがたくさん使っていたというか、検出されたというので、一時期問題になったんですけれども、海外から輸入される動物のえさの中に、そういう耐性を獲得した病原菌が混じってきて、それが日本に入ってきて、そういうフルオロキノロンを使っていない施設でもそういう菌が検出されるというような可能性もあるかなという気もするんですけれども、その辺りのえさに混じっている耐性菌の調査とかデータというのはお持ちなんでしょうか。

○遠藤課長補佐 すみません、今のところ、私は把握しておりませんが、調査いたしまして、もしあれば御提供いたします。フルオロキノロン耐性ということでよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 はい。

○唐木座長 ほかによろしいでしょうか。

それでは、資料の説明は以上ということで、今後の進め方などについて確認をしておきたいと思いますので、事務局の方から説明をお願いします。

○増田課長補佐 今後ですけれども、農林水産省より提出されました資料、事務局で収集しました参考文献を用いまして、今後、実際に評価を進めていくことになろうかと思いません。

今回は初回審議ということで、これまでに実例のある諸外国の評価状況と国内における使用管理の状況について説明させていただきました。今のところ、不足の資料とか追加した方がいいと思われる資料に関して、今、御意見もいただいたところなんですけれども、その辺も踏まえまして、次回以降、資料の収集や御説明等の対応をしていきたいなと思っています。

また、必要に応じまして、トピックスを絞った説明会とか勉強会とか、必要があればやっていきたいなと思っております。例えばJVARMのこととか、もうちょっと詳細にということであれば、例えば田村先生にお話ししていただくとか、そういったことも可能なのではないかと考えているわけなんですけれども、その辺について何か御意見をいただければ

と思います。

○唐木座長 そうですね。JVARMについては、田村委員の方から、次回辺りもしできたら、追加して説明をしていただければと思います。

それから、いろいろと追加の資料のお話をいただきましたが、それ以外にも先生方お気づきの資料がありましたら、事務局の方に是非、御連絡をいただきたいと思います。

それでは、これまでの議論を踏まえて、次回以降の予定を検討して、事務局の方から連絡をしてもらうことにさせていただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

事務局、そのほかに何かございますでしょうか。

○増田課長補佐 それでは、次回、田村先生にお話ししていただくということでお願いしたいと思います。

今後につきましては、資料を収集いたしまして、次回できるかどうかはわかりませんが、評価に当たっては、事務局の方から案をつくって、見ていただいて、対応していくという形になろうかと思っておりますのでよろしくお願いします。

それと、不足の資料とかこういった情報が欲しいとか、今日、言われた以外に何かございましたら、その辺はまた御連絡をいただくようお願いできればと思います。

事務局からは、以上です。

○唐木座長 先生方から、そのほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは、これで本日の動物用医薬品・肥料・飼料等・微生物合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）の会合を終了させていただきます。

次回の開催日につきましては、事務局と調整の上、御案内をさせていただきたいと思っております。どうもありがとうございました。