

食品安全委員会 動物用医薬品（第101回）／  
肥料・飼料等（第29回）／  
微生物・ウイルス（第4回）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20年11月25日（火） 10:00～12:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

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（フルオロキノロン系抗菌性物質）

（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、田村専門委員、戸塚専門委員、  
中村専門委員、池専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（説明者）

（財）日本食品分析センター 吉田副部長

（事務局）

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、  
田中評価専門官、稲森係長

5. 配布資料

資料1 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査

資料2 CODEX「抗菌薬剤性に関する特別部会（TFAMR）」における食品由来薬剤耐性菌のリスク評価ガイダンスの検討状況について

- 資料 3 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価（案）
- 参考資料 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評価に関する評価指針(平成 16 年 9 月 30 日 食品安全委員会決定)
- 参考資料 2 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて（平成 18 年 4 月 13 日 食品安全委員会決定）
- 参考資料 3 PROPOSED DRAFT RISK ASSESSMENT GUIDANCE REGARDING FOODBORNE ANTIMICROBIAL RESISTANT ORGANISMS
- 参考資料 4 フルオロキノロン系抗菌物質を有効成分とする動物用医薬品の承認及び再審査に係るリスク管理措置等について

## 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「第 101 回動物用医薬品／第 29 回肥料・飼料等／第 4 回微生物・ウイルスの合同専門調査会（薬剤耐性菌に関する WG）」を開催いたします。お忙しいところお集まりいただきましてありがとうございます。

本日は、8 名の委員に御出席いただいております。井上先生、頭金先生、三森先生、岡部先生の 4 人の専門委員の先生方は御欠席です。

食品安全委員会からも 5 名の先生方に出席をいただいております。

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に配付されております議事次第にありますように、

1. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について。

2. その他

でございます。

それでは、議題に入る前に、事務局から配付資料等の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 資料の確認の前に、簡単に御紹介させていただきたいと思います。

本ワーキンググループは昨年の 11 月以来ということになりますので、その間の事務局の異動を御報告させていただきたいと思います。

まず、本年 4 月の人事異動により、食品安全委員会事務局の事務局長が、齊藤から栗本に代わっております。

○栗本事務局長 よろしく申し上げます。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

それから、4月の人事異動により評価専門官として田中が、5月からは増田の後任の課長補佐として、私、関谷が着任しております。よろしくお願ひいたします。

それでは、本日机の上に配付させていただいております資料を確認させていただきたいと思ひます。

議事次第、座席表、委員名簿がございます。

資料1が「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」というパワーポイントの資料になります。

資料2が「CODEX『抗菌剤耐性に関する特別部会（TFAMR）』における食品由来薬剤耐性菌のリスク評価ガイダンスの検討状況について」。

資料3が「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価（案）」。

参考資料が4つございまして、参考資料1が、毎回お示ししておりますけれども、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。

参考資料2が、食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて。

参考資料3が、先ほど申し上げたコーデックスのタスクフォースの評価ガイダンス案となっております。

参考資料4として、最後につけさせていただいておりますが、フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の承認及び再審査に係るリスク管理措置等についてということです。

以上でございます。

それから、本日、まず、調査事業の報告を予定しております畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査の報告書につきましては、部数が限られておりますので、専門委員の皆様方、それから、一部の方々にのみ配付をさせていただいております。この報告書の内容につきましては、後日ではあります、食品安全委員会のホームページで閲覧できるようにする予定としておりますので、御了承いただければと思ひます。

以上、資料の御説明をいたしました。不足の資料等はございますでしょうか。

資料の確認については、以上です。

○唐木座長 ちょっと風邪をひいておりまして、お聞き苦しいところは、お許しいただき

たいと思います。

それでは、議事に移らせていただきます。本日の議事は、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてでございますが、最初に薬剤耐性菌全体に関連する2つの最近の情報について報告をしていただいた後、評価書の審議に入りたいと思います。

まず、昨年度も報告していただきましたが、食品安全委員会の平成19年度食品安全確保調査として、(財)日本食品分析センターが実施しました「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」について報告をしていただきたいと思います。

今回の報告のために、(財)日本食品分析センター彩都研究部の微生物部の吉田信一郎副部長にお越しいただいております。

それでは、吉田先生、よろしく申し上げます。

○吉田副部長 ただいま御紹介いただきました、(財)日本食品分析センター彩都研究所の吉田でございます。よろしくお願いたします。

お手元にはパワーポイントの資料もございますが、早速、御説明させていただきたいと思ます。

( P P )

本日、私、10分程度の持ち時間をいただきまして、検出試験、薬剤感受性試験、それから私どもで御提案させていただきまして Pulse-Field Gel 電気泳動による大腸菌の解析と、この3つについて御報告させていただきます。

( P P )

まず、最初に検出試験ですが、資料のサンプリングにつきましては、牛肉ですとか、豚肉のそれぞれの生産量に基づきまして、牛肉については600検体、豚肉については300検体をそれぞれの産地別に分けまして、量販店等を中心に市販の食肉を購入するという形でサンプリングをいたしました。

( P P )

試験方法につきましては、基本的にはプロトコルどおりでございますので、大きな変更はございません。いずれにしましても、リンスしました肉からの直接分離、それから増菌培養を行いまして、分離をして、それぞれの菌の確認試験を行うということで分離株を得るという手順でございます。

( P P )

結果でございますが、平成19年度の検出率、牛肉600検体、豚肉300検体からの検出率

ですが、大腸菌につきましては、牛肉で 3.8%、豚肉 3.0%、腸球菌はもう少し多くということになりますし、一方、バンコマイシンを 3  $\mu$ g/mL 培地中に添加したもので、選択した腸球菌としましては、少数ですが、牛肉で 0.3%、豚肉で 1.3%という結果でございました。

これを平成 18 年度と比較しますと、大きな変化と言えるかどうかわかりませんが、わずかに高めの傾向かということで、単年度の比較でございますので、いきなり増えたということではないかと思いますが、数字の比較としましては、こうなります。

また、2 年度分をトータルしますと、大腸菌は、ほぼ牛肉、豚肉とも 3%前後の検出率であったということになります。

( P P )

続きまして、各食肉から得られました分離菌株数ですが、1 検体の食肉から最大 3 株、基本は直接分離培養でございますけれども、最大 3 株を 1 検体から採取しております。

19 年度は、牛肉からは大腸菌で 59 株、豚肉で 19 株、腸球菌は非常に多く、19 年度も 18 年度もそうございましたけれども、非常に多くの 100 株以上の菌株が得られております。

一方、バンコマイシン 3  $\mu$ g/mL でスクリーニングした腸球菌につきましては、非常に少ないですが、それぞれ牛肉から 6 株、豚肉からは 10 株ということで得られております。

腸球菌につきましては、それぞれの種、*E. faecalis*、*E. faecium*に分けて、ここでは記載しております。

18 年度と合わせますと、腸球菌は十分に 100 株以上の菌株が集まっておりますが、大腸菌につきましては、牛肉からトータルで 65 株、豚肉はトータル 32 株の大腸菌が得られたということになります。

これらの菌株について、次に、薬剤感受性試験を実施することといたしました。

( P P )

薬剤感受性試験に供する菌株の選択でございますが、大腸菌とバンコマイシン 3  $\mu$ g/mL で選択された腸球菌につきましては、100 株に達しておりませんので、すべての菌株を感受性試験に供しております。

一方、100 株以上の菌株が取れました腸球菌につきましては、取れました腸球菌の由来となります牛肉や豚肉の産地ごとの比率に応じて、100 株となるように調整させていただいております。

対象とする薬剤につきましては、プロトコルでは、それぞれの菌株について 18 薬剤ずつでございますが、18 年度もそうございましたが、セデカマイシンにつきましては測定に

必要な十分量の標準品を入手することができず、本年も除外をさせていただいて、トータル 17 薬剤について、感受性試験を実施いたしました。

( P P )

これは、それぞれの薬剤に対してのブレイクポイントで、CLSI 等を参考にして、このブレイクポイントをもって耐性菌かどうかを判断したという基準でございます。

( P P )

薬剤感受性試験の結果でございますが、19 年度の結果としましては、このようになっておまして、ちょっと見にくいですが、赤で示した数字は、根拠は特になく、それを高いと言うかは別でございますが、20%以上の耐性化率を示した薬剤とその菌の組み合わせを赤くしております。

18 年度の結果と比べますと、赤くなっているところは、それぞれ重ね合わせるように見ていただければそうなのですが、大体同じところですので、この 1 年間で、耐性化率に大きな変化があったというわけではないような気がいたします。数字の見方については、私はそれほど専門ではありませんので、先生方の御意見をいただきたいと思っております。

18 年度もそうでしたが、19 年度も腸球菌につきましては、バンコマイシンに対しての MIC が  $32 \mu\text{g/mL}$  以上を示した、いわゆる耐性化したと判断された菌株はございませんでした。

( P P )

これは、2 年度分の合計でございますが、やはり 20%以上を赤にしておりますけれども、先ほどの単年度ずつで比べましても、そう大きな変化はないので、同じような結果であります。それぞれ牛肉由来では 65 株の大腸菌での結果ですし、豚肉は大腸菌に関しては少なめですが、32 株ということですので、調査の対象としましては、もう少し広げていく必要もあるかというところでございます。

( P P )

続きまして、私どもで御提案させていただきました Pulse-Field Gel 電気泳動の解析結果でございます。

( P P )

今年度は、18 年度の大腸菌も含めまして、18 年度、19 年度に取れました大腸菌につきまして、Pulse-Field Gel 電気泳動による遺伝子解析を行ってみました。

結果を申し上げますと、少し見にくいのですが、それぞれの大きなカラムの中の右のカラムで、ピンクに示してあるところが同じだったというもののなのですが、ピンクが全部同

じというわけではなく、各検体の中で同じということになります。

したがって、一番上の B69 という検体では、取れた 3 株はすべて同じ型別であったことを示しますし、少し下がって、B123 という検体から取れた菌株では、3 株中 1 株が異なった遺伝子型を持っているというものでございました。

また、右から 2 番目の縦のカラムで、「D or E」とありますのは、直接分離もしくは増菌培養のどちらで取れたかということを示しており、増菌培養で取れたものと直接分離で取れたものは異なっているとか、そういうようなパターンは見られておりますが、異なる検体間で、同じ遺伝子型を示したのは、1 つもなかったというのが今回の結果でございました。これは 18 年度、19 年度いずれも同じでございました。

( P P )

こうした Pulse-Field Gel 電気泳動で判明したと考えたところは 3 つでございまして、今、申し上げましたように牛肉、豚肉いずれの試料においても、原産地ですとか地域ごとにクラスターを組むような菌株は認められず、そういった意味ではさまざまな菌株が各地に散在しているということが言えるかと思えます。

昨年度の御報告では、カンピロバクターについて、同一店舗内であるいは同一加工場内、処理場内の汚染、クロスコンタミと考えられた場合もあったのですが、大腸菌ではそういったことが推定される事例もありませんでしたので、大胆かもしれませんが、大腸菌については、牛ですとか、豚ですとかの個体に固有の菌株が最終製品にまで、そのまま残っているという可能性もあるのではないかと考えられました。

これは 18 年度のカンピロバクターの結果でも同じでございましたが、同一の Pulse-Field Gel 電気泳動のパターンを示した菌株は、大体同じ薬剤耐性の傾向を示しておりますが、一部では、大きな違いを示した菌株も存在しておりました。以上が Pulse-Field Gel 電気泳動の結果でございます。

以上で、私どもの 19 年度に受託いたしました調査の報告とさせていただきます。

ありがとうございました。

○唐木座長 それでは、ただいまの吉田副部長からの説明につきまして、何か御意見あるいは御質問はございますでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 大腸菌で牛も豚も 18 年度の方が、かなり株数が少ないような感じで、例えば採材方法とか、そういう違いがあるのか、あるいは 18 年度は、肉の大腸菌汚染自体が少なかったせいでこうなったのか、その辺はいかがでしょうか。

○吉田副部長 検出率については、若干 18 年度の方が低いという結果でございますので、その検出率の差も幾分かはあるかと存じますけれども、ただ、採材した検体数が、18 年度は牛肉で 200 検体、豚肉も 200 検体で、19 年度が 600 検体と 300 検体ですので、そのサンプリング数の大きな差が一番大きな差であり、18 年度の 3 倍の検体数を 19 年度の牛肉では実施しておりますので、そこから取れた菌株数の差にもつながっているのかと思います。

○唐木座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○池専門委員 *E. faecalis* が数株 3  $\mu$ g/mL で選択されているようですけれども、MIC はどのくらいでしょうか。

○吉田副部長 *E. faecalis* の MIC でございますか。

○池専門委員 バンコマイシン 3  $\mu$ g/mL のプレートに生育した *E. faecalis* のそれぞれの MIC、大体のことがわかれば教えてください。

○吉田副部長 今、ここではデータをお示ししておりませんが、3  $\mu$ g/mL でスクリーニングした菌株の方が、勿論 3  $\mu$ g/mL 程度の耐性があるのですが、特に通常の検出で得られた腸球菌よりも MIC が大きいという明らかな傾向はありませんでした。

○池専門委員 感受性株のコントロールと比較して、同じくらいだということですか。

○吉田副部長 幾分高い、高いといいますが、せいぜい一番高くても 3～6  $\mu$ g/mL ぐらいでしたので、それほど高くはないと思います。

○池専門委員 少し気になったのは、バンコマイシン自然耐性の *E. gallinarum* などがあまり分離されなくて、*E. faecalis* が特異的に出てきていますので、もしかしたら、バンコマイシン耐性の遺伝子を持っている可能性はないかと思い、質問しました。

○吉田副部長 それに関して、私どもから詳細なお答えはできないのですが、今回の検出調査では、その遺伝子に関わる解析までは行っていません。申し訳ございません。

○唐木座長 どうぞ。

○渡邊専門委員 腸球菌のバージニアマイシンの耐性が、牛肉でかなり高いかなという印象なのですが、今の牛肉あるいは豚肉から、腸球菌の、特に牛肉で 7 割とか、6 株ですから 100%、こういう高い値を普通は示すのですか。私の理解では、こんなに高いというのはあまりないような気がするのですが。

○吉田副部長 私どもで高いかどうかという判断は難しいのですが、今、先生がおっしゃられたように、腸球菌のスクリーニングしたものは 6 株ですが、実は、この 6 株は検体としましては 2 検体で、この 2 検体から 3 株ずつ取れたものでございます。腸球菌について

は、Pulse-Field Gel の解析は行っておりませんが、この結果から考えますと、遺伝子型は、それぞれ 3 株ずつ同じものであった可能性もあり、そのような意味では、2 株で 100%であったというような結果も考えられると理解しております。耐性化率だけで見ますと、100%という非常に高い値に見えてしまいますが、そのようなことも考えられるかと思いません。

腸球菌の方は、牛肉では 100 株やっておりますが、勿論その中には重なっているものが半分以上はあると思しますので、遺伝子型別が同じだということを考慮しますと、実際上は、30 株～40 株ぐらいの菌株数についてやったものに近いかもかもしれません。

ただ、遺伝子型が同じでも耐性率に変化があるものも、大腸菌やカンピロバクターでありましたので、腸球菌でもそういった例はあるのかもかもしれませんので、一概には御回答できないところであります。それぐらいしか、私どもの試験ではわかりません。

○唐木座長 それでは、吉田先生ありがとうございました。続きまして、次は、コーデックス、抗菌剤耐性に関する特別部会における食品由来薬剤耐性菌のリスク評価ガイダンスの検討状況ということで、事務局から報告をお願いします。

○稲森係長 それでは、この次に評価書案の検討も控えておりますので、簡単に説明させていただきます。今の時点では、この案につきましては、最終案ではなく、今後も数回検討されるものでございます。

それでは、資料 2 を御覧いただきたいと思います。

こちらに概要を書かせていただいておりますけれども、第 30 回のコーデックス総会において、TMAMR 抗菌剤耐性に関する特別部会の作業が採択されておりました、韓国が中心となりまして作業をとりまとめることになってございます。

これまでの経過につきましては、(1)、(2)、(3)と書かせていただいております。まず第 1 回目の会合は、2007 年 10 月に韓国で行われておりました、この抗菌剤耐性に関する特別部会の中で、リスク評価、リスクプロファイル、リスク管理ということで、3 つのガイダンスにつきまして、それぞれ作業部会、ワーキンググループを設置しまして、ガイダンス案を作成することとなっております。

リスク評価ガイダンスにつきましては、議長国がカナダ、リスクプロファイルにつきましては、アメリカ、リスク管理につきましては、EC がそれぞれ議長国となって、ガイダンス原案を作成するというところで進められております。

これに関わる 2 回目の会合といたしましては、これら 3 つのワーキンググループにおいて、それぞれのガイダンス原案を作成ということで会合が行われておりました、こちらが

2008年5月にベルギーで行われております。こちらにつきましては、食品安全委員会から、唐木座長と私が出席させていただいております。

こちらでは、それぞれのガイダンス原案が検討されたわけですが、検討の中で、例えばイントロダクションの部分とか、そのようなものについては、議論の中で3つのガイダンスに共通する部分も多いということになりまして、それらの共通部分を統合しまして、1つの文章としてまとめた方がいいのではないかという提案がされました。

それを受けまして、第2回目の特別部会 TMAMR が、つい先日の10月に韓国で行われておりまして、こちらには食品安全委員会から課長補佐の関谷が出席しております。

ここでは、リスク評価ガイダンスの概要について簡単に御説明させていただきます。案につきましては、参考資料3としてお配りしております。

下の方のページで見いただきますと、8ページから実際のガイダンス案が始まっております。

ガイダンスの範囲につきましては、抗菌剤のヒト以外への使用から生じる、食品、動物、植物も含めて薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子についてヒトの健康に対するリスク全体を網羅して考えるということで、範囲が設定されてございます。

食品安全委員会として作成している評価指針と大きく異なるのは、植物も入っているということと、ヒト以外の使用となりますので、環境の要因とか、大きな範囲を設定してあるということでございます。

こちらの概略図が、参考資料3の10ページに、Figure 1 がございまして、食用動物に使われたり、植物に使われたりしてできた抗菌剤耐性菌、耐性決定因子がそれぞれの段階で汚染し、そのようなリスクを評価するという考えられております。

この評価ガイダンスの使用者につきましては、国や地域の規制当局等が想定されているということで、国や地域の規制当局が、薬剤の承認前後のリスク評価に参考にしていただくという形で考えられておりますけれども、現時点では中身としては、かなり総括的な内容になってございます。

(2) として、リスク評価の過程ということで、何段階かに分かれてリスク評価をしていくこととなりますが、まずハザードの特定ということになります。次に暴露評価ということで、このガイダンスでは暴露評価が2つに分かれておりまして、収穫前のプレハーベットの部分と、収穫後のポストハーベットの部分ということで、分けて考えられているということになります。

食品安全委員会の評価指針では、収穫前の部分は発生評価、収穫後の部分については暴

露評価という形で、評価の段階を考えているということになります。

次に、ハザードキャラクターリゼーションということで、こちらが食品安全委員会の評価指針で考えますと、影響評価に相当します。

最後にリスクキャラクターリゼーション、リスクの特徴づけということで、各評価段階によってリスク評価をしていくという形になってございます。

続きまして、3番として附属書ということで、こちらが参考資料3の21ページから始まっておりまして、定性的リスク評価の参考例が2つほど載せてございます。こちらにつきましては、ハザードキャラクターリゼーションとエクスポージャーアセスメントのそれぞれを何段階か、リスクは中程度とか、そういうものに評価しまして、それらのマトリックスで最終的なリスクの推定をしていくというような手法の例が示されているということになります。

引き続き附属書の2番につきましては、25ページにありまして、このリスク評価に想定されるような情報とかデータの内容はこういうものがあるのではないかとということで、まとめられているものがついているということになります。

以上のようなリスク評価ガイダンスにつきましては、今後、電子的ワーキンググループを設置しまして、来年の2月ごろをめどにガイダンス原案をもう一度検討しまして、来年の10月の第3回会合で、また検討していくというように、今後、予定されているということでございます。

簡単ではございますが、コーデックスで検討されております薬剤耐性菌に関するガイダンスの検討状況につきまして御報告させていただきました。

以上でございます。

○唐木座長 まだ検討中というところですが、コーデックスの様子を、御報告いただきました。何か御質問ございますでしょうか。

どうぞ。

○田村専門委員 植物について新たに入ったと思えますけれども、この辺はどういう議論になっていたのでしょうか。

○稲森係長 WGでその案を作成する段階では、植物を入れる、入れないという議論にはならなくて、最初の原案の段階、議長国の原案の時点から既に入っていたということで、特に議論はされておられません。

○唐木座長 よろしいですか。ほかにございますか。

最初に説明がありましたように、前回は、約1年前にこの会議が開かれたわけですが、

それ以来、いろんな情報を収集して今日に至ったということです。

一つだけ、私から説明をさせていただきますと、後から配りました1枚紙の何も中に書いていない表がありますけれども、これが今日の我々の審査の内容ということで、発生評価、暴露評価、影響評価までの説明を今日はしていただく。

そして、その結果から、次のリスクの推定、その他の考察ができるかどうかということについて御議論をいただく。もし、データが足りなければ、それを足すし、十分であればリスクの推定、その他をどのような方向で、結論に持っていくのかということについても御意見をいただくということになります。

この表の空欄のところには、先ほどのコーデックスのところがありましたように、例えば、ネグリジブルがゼロで、ローが1で、ミディアムが2で、ハイが3というような評点が入っていた結果、最後のリスク推定に至ると、そんなことになるということでございますので、そのようなことを念頭に御審議をいただきたいと思います。

それでは、事務局から前回の経緯も含めて資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、お手元の資料3を御覧ください。今、座長からも御紹介ありましたように、昨年11月以来ということでありまして、約1年ぶりということになります。

その間に先生方からもいろいろ御意見をいただきながら、様々な知見を評価書の案に加えていっております。かなりボリュームが多くなっておりますので、今回、詳細な表現の修正というよりも、今、座長からありましたような、全体の考え方や方向性、データの解釈について御議論いただければと事務局としては考えております。

では、まず、ハザードの特定までのところを御説明したいと思います。

まず、資料3の8ページ、昨年11月の段階では、ハザードの特定までのところは、一応、御議論いただきまして、ハザードを何にするかというハザードの特定のところまでご審議いただいております。今回の評価書案で修正した点でございますけれども、前回までの評価書案ですと、目的とか経緯とか、そういったところがあまり明らかにされておらず、記載が明確でなかったというところがありましたので、そういった点をまずきちんと明解にしようということで修文をしております。

まず、8ページの最初のところですが、**「1. はじめに」**というところで、この評価というのは、農林水産省から要請がなされています、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品、これの薬事法に基づく承認とか、再審査に係る食品健康影響評価のうち、当該動物用医薬品を使用することにより選択される

薬剤耐性菌を介した影響の部分について、食品安全委員会の評価指針に定めた評価指針に基づいて評価を行うと、これが目的ということになります。

少し戻っていただきまして、6 ページの上のところに審議の経緯がありますけれども、2007 年 11 月 6 日、これが前回の会合でございます。

4 ページにございますけれども、これが今、申し上げました評価対象となる、農林水産省から評価の依頼が来ている動物用医薬品の一覧です。それから、審議の経緯ということで載せてございます。

まず、承認に係る案件といたしましては、4 ページの上の表にあります 2 つ、オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤、それから、マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤ということであります。

それから、再審査に係る評価要請が来ているのが、4 ページの下から 5 ページにかけての製剤ということになりまして、エンロフロキサシン、ジフロキサシン、それからノルフロキサシン、これらを有効成分とする製剤についての評価依頼が来ており、それに対して評価を行うというのが、この評価書案の目的でございます。

これらのうち、一部の製剤につきましては、経緯の中にもありますけれども、毒性学的な ADI、一日摂取許容量を算出して、その部分だけは回答している製剤が一部ございます。耐性菌については、引き続きということになっておりまして、その他、ADI の部分が、まだ審議継続中というものもありますけれども、そのような経緯で、この評価書がつくられているということでございます。

8 ページに戻っていただきまして、こちらが本文にも評価対象動物用医薬品ということで、11 行目から経緯のところに書いてございます。

表 1 が、2 つの承認に係る動物用医薬品、表 2 が再審査のものでございます。

また、評価対象となっていないものでございますが、9 ページに表 3 というのがございます。こちらは承認あるいは再審査がかかっていないもので、こちらに評価要請が来ていないものでございますけれども、フルオロキノロンの耐性菌に関しては、交差耐性を示すということから、これらについても考慮して知見を一部含めております。

それから、評価の範囲ということで、9 ページの 21 行目からありますけれども、今回、牛と豚ということで評価書を作成しております。鶏に関しましてもフルオロキノロン系の抗菌性物質製剤の再審査に係る評価依頼が来ておりまして、これも別途行うということになりますけれども、今回は、鶏については飼養形態とか、あるいは食肉の加工工程とか、それらが牛や豚と比べますと、大きく異なっているという部分がありますので、今回につ

いては、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤ということで、限定をした評価をすることとし、鶏に関しては別途評価するというようにしております。

また、9 ページの 28 行目から、ハザードである薬剤耐性菌の考え方ということで、以前に先生方からも御指摘をいただいております。ブレイクポイントにもいろいろなものがあるということで、各ブレイクポイントについて明記をした上で、ここに示してありますように、10 ページですが、CLSI のブレイクポイントや日本化学療法学会のブレイクポイント、細菌学的なブレイクポイント、これは日本のモニタリング調査で使っているブレイクポイントということになります、これらも情報として明記するというように記載させていただいております。

10 ページ以降は、評価対象となるフルオロキノロン系抗菌性物質、それから製剤の詳細について、一般的な性状や用法・用量等が書かれております。

14 ページからは使用量で、原体としての換算した販売量、それから製剤としての販売量等が載っております。

16 ページの 3 行目からは、フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等ということで、フルオロキノロン系抗菌性物質を含有する動物用医薬品についての適正使用のための規制措置を記載しております。

これについては、最後の結論のところ、また詳しく御説明させていただくことになると思います。

16 ページの 31 行目から、ハザードの特定に関する知見ということで、前回の調査会で御議論いただいております、細かい情報の追加というのがございますけれども、全体的には中身は大きく変わっておりません。

27 ページへ飛びますけれども、3 行目から薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的な情報ということで、先生方からいただいております御意見等、新しい文献データ、情報を加えております。

以前に、先生方にお示しした評価書案は、表が別紙となっていましたので、表をこの本文の間に加えたという変更をしております。

31 ページからハザードの特定ということで、ここが前回の会合でも御了承をいただいておりますけれども、ハザードとして 32 ページのリスク評価すべきハザードとしては、6 行目からになりますけれども、牛及び豚に対してフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することによって、薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌とサルモネラ、これは、チフス菌及びパラチフス菌を除くサルモネラ菌属としておりますが、それから、カンピロバクター

を特定しております。

以上がハザードの特定までの説明です。よろしくお願いいたします。

○唐木座長 ということ、今までは前回の復習的な要素のところでございますが、前回はハザードの特定までを行ったということ。

今回は、承認と再審査の評価要請に対応する評価であるということ。それから、牛と豚について今回は行くと、鶏については別途行くと、そのような考え方で行うということで、先ほどの表のタイトルに、牛、豚が抜けていましたが、この1枚紙のところは、牛、豚に今回は限るというところを入れていただくと、大体こんなことが、今、説明をされたということ。

それでは、この考え方というところにつきまして、御質問あるいはコメントございますでしょうか。

よろしいでしょうか。それでは、本題に入りまして、次の発生評価のところから事務局で説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、発生評価ということで、32ページの11行目から発生評価の部分になります。発生評価では、評価対象となっている動物用医薬品が牛及び豚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ということを試みております。発生評価の範囲としましては、評価対象動物用医薬品を牛及び豚に使用した時点から、家畜あるいは家畜から生産された畜産食品が農場を出るまでということになります。

畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況ということで、まず、動物用医薬品の承認あるいは再審査のときのデータをつけておりますが、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況ということで、市販前と市販後の比較がされております。

主に、これは動物での対象疾病の細菌に対するもので、これは薬事法の承認とか、再審査のデータですので、その範囲で行われているものです。例えば表18ですと、大腸菌に関しては、調査が行われております。市販前と市販後の比較がされております。耐性株が若干出ているという状況でありますけれども、MIC<sub>50</sub>に関しては、それほど大きな変化はないというデータになっております。これがエンロフロキサシンです。

それから、表19には、オルビフロキサシンの同様の結果が出ております。その他、ジフロキサシンが表20、表21がノルフロキサシンというデータになっております。

この市販前というのは、承認申請時の感受性調査のデータです。市販後というのは、再審査申請時の使用農場における感受性調査のデータということになります。

続きまして、35 ページの 5 行目から、JVARM における家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査のデータが載っております。

この JVARM というのは、日本で家畜衛生分野において薬剤耐性状況をモニタリングするというシステムでございまして、全国的に調査されているというものでございます。

その結果が、35 ページ以下に出ております。表で御説明しますと、表 22 の一般大腸菌については、フルオロキノロン剤として、エンロフロキサシンを代表して調査が行われておりますけれども、表 22 の一番上のカラムは、牛、豚及び鶏も含めたデータです。

それから、36 ページに牛由来のもの、それから豚由来のものが個別に出ておりますが、一般大腸菌に関しましては、特段の耐性率の上昇は認められていないという状況になります。

36 ページの表 23 ですけれども、サルモネラについても、これは牛、豚及び鶏由来合計でございますけれども、これも大きな MIC の上昇といったものはない状況です。感受性が維持されているという結果が出ております。

③カンピロバクターです。こちらは牛からは主に *C. jejuni*、豚からは *C. coli* ということで分離されておりますけれども、御注目いただきたいのは、豚由来の *C. coli* の結果で、37 ページのこの表の下です。1 行目の上のところですが、豚由来 *C. coli* と書いてあります。ここの一番下のところに、耐性率ということになりまして、1999 年のデータが一番左の 21.3%、2007 年が 56.3%で、表の一番右になっております。

これにつきまして、36 ページに戻っていただいて、9 行目のところからの記載です。牛由来に関しては大きな変動はありますけれども、全体的に上昇したというような大きな変動はないということになっております。豚については、先ほどの 21.3~56.3%の範囲ということで、1999 年の 21.3%との比較においては、2007 年 56.3%のデータにのみ統計学的に有意な差が認められたということです。この表を見ていただきますと、やはり 2007 年が上がっております、ここの 1 か年だけですけども、有意差が認められている状況でございます。

37 ページの 2 行目から、こちらがフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場における薬剤耐性の状況ということで調査されております。それぞれ薬剤感受性が調べられておりますけれども、表 25 にこれが大腸菌のエンロフロキサシンと、オルビフロキサシン、DFLX というのがジフロキサシン、DNFX というのがダノフロキサシン、NFLX というのは、ノルフロキサシンですけども、それぞれの耐性率あるいは MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> の状況ということになっております。

②としましては、サルモネラの同様の調査が行われておりますが、こちらは 2003 年または 2004 年と、1 点しかないのですが、使用した家畜または農場における調査がされております。これらについても、ここで使用前というのがここにはないのですが、これは市販後の調査として行われている感受性の状況ということになります。

③のカンピロバクターにつきましては 38 ページから始まり、次のページの表 27 にございます。同様に 2003 年または 2004 年、2005 年または 2006 年のデータになっておりますけれども、それぞれ使用した農場におけるということでのデータになっております。

例えば、2005 年、2006 年の方が高いという傾向もありますけれども、どちらも使用したときの状況ということになります。

家畜分野におけるその他の知見としまして、その他の情報を 39 ページの 7 行目以降に載せております。

例えばオルビフロキサシンの投与前後における豚由来の菌株の薬剤感受性ということで大腸菌と腸球菌が調べられておまして、表 28 に出ておりますけれども、投与前と最終投与 6 日後ということで比較されております。MIC の範囲で言うと、オルビフロキサシンの投与後ですと、上の方が大腸菌で 3.13 と上がっております。これも最終投与 6 日後ということでの調査ということになっております。

表 29 に関しましては、これも投与前後ということで、最終投与 1、7、14 日後ということで、それぞれ MIC の範囲と MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> がそれぞれ出されております。これを見ますと、大腸菌の方は動いているという形ですが、腸球菌に関しては、あまり影響がないというデータになっております。

それから、表 30 に関しましては、これはオルビフロキサシン、豚房の床の由来の菌株についても同様な調査が行われておりますけれども、耐性率が上がっていくというような傾向の結果ということにはなっていないと考えられます。

41 ページ、フルオロキノロン抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性ということで記載させていただいております。

フルオロキノロン耐性の獲得の可能性とか、あるいはキノロン耐性遺伝子の関与、いろいろなデータが出ておりますので、それについて並べる形で、先生方の御意見もいただきながら、一般的な情報を記載させていただいております。

42 ページの 20 行目に書いてありますけれども、それらのデータから、フルオロキノロン系抗菌性物質の継続した使用により、ある耐性遺伝子を保有した細菌が、その他の耐性遺伝子を保有することで、その MIC が更に上昇する。結果としてハザードが選択される可

能性が高くなる可能性があるだろうということです。

42 ページの 37 行目、以上のように、キノロン耐性遺伝子は細菌間で伝達される可能性があり、フルオロキノロン系抗菌性物質の使用により、ある耐性遺伝子を保有した細菌が、他の細菌に対して耐性遺伝子を伝達することにより MIC が上昇するというような可能性があると知見を書いております。

43 ページの発生評価のまとめでございますが、これらの知見から薬物動態あるいは耐性菌あるいは耐性決定因子に関する情報が集積されておりますけれども、ここから考えまして、当然、フルオロキノロン系抗菌性物質が豚、牛に使用された場合には、ハザードが畜産現場において出現する可能性があります。

現状として、発生状況でございますが、主に JVARM から見ますと、大腸菌及びサルモネラでは、感受性は維持されていると考えられるのですが、先ほどポイントとして挙げさせていただいた、豚由来カンピロバクターの耐性率に関しましては、2007 年の 1 か年でございますけれども、有意な差が認められているという状況です。

特に豚由来のカンピロバクターの耐性について、どのようにとらえて評価していくべきか、というところを中心に御議論いただければと思います。

以上です。

○唐木座長 以上、発生評価についての説明をしていただきましたが、この部分について、特に、腸管出血性大腸菌とサルモネラについては、それほど大きな問題はないだろうと思いますが、カンピロバクターのデータについてどう考えるべきか、というようなところについて、特に御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○渡邊専門委員 サルモネラについて調べている菌株数が、表 23 では毎年 100 以下ですか、あと表 26 で、フルオロキノロン系抗菌薬を使用した家畜等においては、調査した株数が 2 とか 6 なので、これでいろいろ判断するのは非常に難しいのではないかと思います。特に表 26 のデータだと、そういうセレクションが行われたような農場における状況というのは、調べている菌株数が 2 や 6 で、2005 年または 2006 年がバーというのは、やっていないということなのですか、それともないということなのですか。

○関谷課長補佐 こちらで入手した報告書の中にはなかったもので、確認させていただければと思います。

○渡邊専門委員 そうすると、今のデータによって、問題ないという評価をするには、菌株数が少な過ぎるのではないか、そのように思うのですが。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○田村専門委員 カンピロバクターなのですが、15 ページに使用量の成績があります。そのデータが非常に古いので、直近のデータはあるのでしょうか。それを評価するためには、使用量の一番新しいデータが要ると思うのですが、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 この使用量に関しましては、農林水産省で調査をしております。まだ、全体の集計はできていないということを知っております。実際の個別データでは、集計がまだ確実なところできていないのですが、全体の傾向として 2007 年に大きく増えたというようなことはないとは聞いています。いずれにしても、まだ、きちんとしたデータとしては出てきていない状況です。

○田村専門委員 そうしますと、これが 1 年で高くなったということについて、これでは評価ができないのではないかという気がします。

○唐木座長 使用量が多くなったから、値が高くなったかどうかと、そのところですね。

ベースラインの値が高いということは、どう考えたらいいのでしょうか。

○田村専門委員 いつもベースラインの議論になると、いつから調査をスタートするかという議論が必ず出ると思うのです。それを考えると、調べた時点がベースラインと考えるのか、もっと古くから調べていけばもっと低かったのかというところで議論があるところだと思います。私は調べたときからの値をベースと見るべきだと思います。

○唐木座長 池先生、どうぞ。

○池専門委員 フルオロキノロンを使用した家畜農場の例えば表 25 と表 27 の見方についての質問です。例えば表 25 の最初の ERFX についての農場の数というのは、この薬を使った農場の数という意味でしょうか。または、これを使った 1 つの農場の牛について、49 菌株を集めたという意味でしょうか。

○関谷課長補佐 すみません、ちょっと、今、確認しております。

使用された複数の農場です。

○池専門委員 例えば表 25 の 1 番目の牛では、フルオロキノロンを使用した幾つかの農場から 49 菌株を集めて調べたということでしょうか。

○関谷課長補佐 そういうことになります。

○池専門委員 こういう場合、調査した農場の数とそれぞれの農場で調べた牛の頭数、及びそれぞれの牛で調べた菌株数を記載する必要はないでしょうか。

○関谷課長補佐 そういうデータがあると思いますが、今回は概要を表でまとめておりま

すので、必要であれば詳細なその辺のデータを付け加えさせていただきます。

○唐木座長 それでは、2点の問題がありまして、1点は渡邊専門委員からの御質問の表26の取扱いですね。

これは確かに例数が少ないので、これだけで判断するのはなかなか難しいということで、ただ、こういうデータがあって、参考資料としてつけておくということにしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 もう一点は、36ページから始まる表24ですが、37ページの豚由来のところで、耐性率が最後の年の2007年だけ少し上がっている。これだけが有意差がある。数字だけ見ると、4年前の34.9というのも少し上がっているのですが、大体20%台で推移していたのが、35になって20台に下がって、また30、35になって、56まで上がってきたということで、これをどう見るかです。有意差があるのは56.3だけなのですが、これがこの1年だけの問題なのか、あるいはこれから続く傾向なのかということについては、これだけでは判断ができないということですね。ですから、これを判断するには、もう少しデータをとってみたいといけない。そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 では、そのような前提で発生の評価をするということですが、その他にこういうデータがないといけないというものが何かございますでしょうか。

といっても、すぐに用意できないと思いますので、あるいはデータの表記の方法、これはまずいという御意見をいただきましたが、そんなところでよろしいでしょうか。

もし、あったら、また後で戻ってきても結構ですので、時間もありますので、次の暴露評価についての説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 43ページになります。そこからが暴露評価ということでございます。

こちらの暴露評価につきましては、まず、26行目から牛及び豚由来食品の消費量ということで、これも参考ということになりますけれども記載をしております。

また、33行目からは、ハザードとなり得る当該細菌、これは腸管出血性大腸菌とサルモネラとカンピロバクターについて、これは耐性菌あるいは耐性菌ではないということにはかわらず、一般的な、生物学的な特性をまとめております。

詳しくは省略させていただきますけれども、一般的な生物学的性状とか、あるいは生存能力とか、あるいは分布状況について記載をしております。

また、45ページの34行目、家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるま

での経路ということで、これもいろいろな場合があると思いますけれども、非常に一般的なルートと考えられるルートを表 32 に示させていただいております。

これは、肉と牛乳ということで分けております。また表 33 には、処理過程、これもいろいろな処理がありますけれども、一般的だと考えられるようなところを代表して、書いております。

47 ページからは、ハザードとなり得るそれらの細菌の食品の汚染ということで、これは耐性菌かどうかにかかわらずということで見ていただければと思いますけれども、それらの細菌に汚染される可能性ということで、実際のデータが 47 ページから 49 ページにかけてありまして、陽性率というものがパーセントで、左から 3 番目のカラムにありますけれども、このような状況となっております。

49 ページの 2 行目からは、市販の牛肉及び豚肉から分離した大腸菌のエンロフロキサシン耐性の状況ということで、先ほど（財）日本食品分析センターから御説明いただきました食品安全確保総合調査におけるデータということで、これは 2006 年と 2007 年の大腸菌のデータを載せております。いずれも耐性率としてはゼロということになっております。

これらの状況からまとめとしまして、49 ページの 12 行目からでございます。まず、暴露評価として、牛肉及び豚肉の腸管出血性大腸菌の陽性率は全体的には低いということ、大腸菌のエンロフロキサシン耐性率も非常に低いというか、実際には、調査ではゼロということだったのですが、そういった中で、牛肉及び豚肉を介してヒトへ暴露する可能性は小さいと考えられた。

サルモネラについても、サルモネラの検出率が低いということ、それから畜産現場において、先ほどなかなか例数も少ないというお話もありましたけれども、感受性が高く維持されていると考えられるということ、耐性菌がヒトへ暴露する可能性というのは大きいものではないということで書いております。

それから、カンピロバクターについては、畜産現場におけるフルオロキノロン耐性率が、先ほどのように数十%ということで、他の 2 菌種に比較しまして高いということがございます。

ただ、食品からの検出率というのは低いということで、暴露の可能性としては、小さいと考えられるというような案にしております。

一方、これらのハザードにつきましては、調理前の手洗いとか、食材を十分に加熱する等、耐性菌か否かにかかわらず、一般的な食中毒対策により、感染が予防できると考えられるということで、一般的な食中毒対策等によって、牛、豚由来の食品が適切に管理ある

いは消費されている限りにおいては、暴露自体の可能性というのは小さいと考えられたとしております。

ただし、ハザードとなり得る当該細菌におけるフルオロキノロン耐性率や食品の汚染率、これが上昇することにより暴露の可能性、リスクが高まる可能性もあるということから、それらに関する情報収集は重要であるということでもまとめさせていただいております。

暴露評価については、以上です。

○唐木座長 ということ、発生した耐性菌が肉を通じてヒトにくる可能性というものを評価するということ、汚染率はそれほど高くないということあるいは調理によって消失するという事などから、全体の暴露評価としてはそれほど高くないのではないかとということになっておりますが、これにつきまして御意見あるいはコメントをお願いしたいと思います。

どうぞ。

○戸塚専門委員 例えば腸管出血性大腸菌の例が、年間2,000例とか3,000例あるとして、そうすると、例えば耐性菌が1%とか2%でも、もし、単純に考えると、そういう影響というのが、トータルの国民としてはあるというところもあるので、どのくらいが本当に影響がないのか、2%とか3%の意味合いをどのように考えたらいいいのかということがあります。

○唐木座長 ありがとうございます。その辺のところは、最後のリスクの推定のところ、あるいは影響評価とリスクの推定のところに関わってくることだと思いますので、今の点について、何か御意見がある先生方はいらっしゃいますでしょうか。

問題は、年間2,000~3,000例の中で、家畜由来のものがどのくらいあるのか、そういうことになるわけです。それはまさに、これから推定しなくてはいけないということだと思います。

○戸塚専門委員 結構、弧発例が多いですから、水とか、そういうものを介したものでないものが多いのではないかと思います。

○唐木座長 ほかに何かございますでしょうか。

どうぞ。

○荒川専門委員 49ページ、カンピロバクターについての暴露評価の20行目なのですが、確かに他の2菌種と比較して耐性率は高い。実際に表24を見ますと、全体でもやはり2006年、2007年は3割を超えていて、先ほど少し論議がありましたように、牛由来の*C. coli*で60%、大きな耐性度の変動はないのですが、耐性率から見ますと、耐性を獲得

した菌株の数がかなり多いということは事実ですので、こういうフルオロキノロン耐性菌がこれらの食品を介してヒトへ暴露する可能性は小さいというようにここで言うことは、科学的な観点の表現の意味でも、問題があるのではないかという気がするのですが。

○唐木座長 その点が、先ほど少しお聞きしたベースラインの問題と関わるわけですね。ベースラインの菌でも、それは危険性があるわけですから、家畜由来の菌が人間に来るとするのは問題がある。それは確かですが、ここではフルオロキノロン経由のもの、出てきたものがどうなのかという評価、そこを分けるか、分けないか。そこの問題になるだろうと思います。

○荒川専門委員 ですから、発生評価としては、確かに経時的に見た場合、大きな変動はないということであっても、現時点での暴露評価としてはやはり高い。可能性が低いという記述をするのは、やはり誤解を招くのではないかという気がします。

○唐木座長 ありがとうございます。この辺は記載のところで、ベースラインのものがフルオロキノロンによるものかどうかというのは、必ずしもわからないけれども、ただ、そういうものを考えると、それは危険性としては、リスクとして考えなくてはいけないということになるだろうと思いますが、そんなところでよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 はい。

○唐木座長 ありがとうございます。そのほかに御意見はございますでしょうか。  
どうぞ。

○渡邊専門委員 少し同じような意見になるのですが、やはり可能性が小さいという言葉があまり表に出てしまうと、人の感覚として、一般的に受ける印象としては問題ないのではないかというような印象を受けてしまうのではないかと思います。

ただ、さっきもお話がありましたように、出血性大腸菌の患者数が、3,000、4,000、サルモネラは表に出ている数は、今のところ1万か2万ですか。恐らく、実際そうではない例というのは、その10倍ぐらいあるだろう。現在、行われているサーベイランスの限界点だと思うのですが、そうなった場合に、さきほどもそれで聞いたわけですがけれども、先ほどのデータだと、サルモネラなんかの場合の耐性率がないというようになってしまうわけですがけれども、1%あった場合でも、患者数としては相当な患者が出て、特に治療に抵抗するような患者が出た場合に、その人たちの健康被害というのは、相当大きいものなのではないかと思うのです。人の命を考えた場合には。

そうすると、あまり簡単に可能性が低いと言い切ってしまうのは、ちょっとどうかと私

も感じるのですが。

○唐木座長 この辺のところは、評価の一番基本的な考え方ということになるわけですが、先ほども申し上げたように、フルオロキノロンを投与したことによって発生する耐性菌ということに、ここは限定をして考える。それがどのぐらい発生して、どのぐらい人に来て、どのぐらい影響するのか。

その他の原因で生じたものについては、こここのところでは別途考えるというふうに整理をしないとイケない。そこがうまく整理できればいいのですが、なかなか難しいところもあります。ここは整理する努力をしないとイケないということだろうと思います。

そのように考えますと、フルオロキノロンを介してできたものが、ヒトへ暴露する可能性がここでは小さいというのが原案ですけれども、その辺をどういうふうに変えたらいいのかということの御意見をいただきたいと思います。

それから、大きい小さいという記載の方法ですが、先ほどはネグリジブル、ロー、ミディアム、ハイみたいなこともあるというお話をしました。そういった定義は、評価指針に出ていたかな、どこかで議論したような気もしますが、そういった定義をきちんと書いた上で、この定義で分類するとどうだという、そういう書き方も必要なのかもしれないですね。いきなり小さいと書くと、確かに印象としてはないように見えるのかも知れない。ただ、リスクが小さいというのは、必ずしもゼロではないということですし、それがどのぐらいのリスクなのかという定義もどこか前の方に書かないとイケないかもしれないですね。

そういう考え方でいくと、これはリスクが非常に大きいか、中ぐらいか、小さいかという判断になるわけですが、やはり1%、2%というのは、非常に大きいとは判断できないだろうということで、ここでは小さいと書いてあるわけです。

そんな用語も含めて、何か御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○荒川専門委員 フルオロキノロンというのは完全に人が合成してつくった薬です。ですから、要するに自然界の病原菌には、自然耐性菌というのはいないはずなのです。カンピロバクターとか幾つかのそういう菌で、既にフルオロキノロン耐性菌がいるのは、これは明らかにフルオロキノロンを使った結果、生じてきているわけです。

ですから、それがいつ発生したかどうかや、既に発生してしまっている事実はあるのですが、今後、フルオロキノロンを使い続けることによって、そのリスクが更に高くなってヒトへの感染症が発生した場合、その感染症の患者の予後がどの程度悪くなるかどうかという観点で評価をすることになりますと、少なくともカンピロバクターについては、既に

かなりの耐性率が高値に達していますので、これが例えば一時的には、牛で8割ぐらいだったのが、今は6割だから安心だということではなくて、これがまた100に近い値に今後なっていくかもしれない。だから、そういう場合にやはりどういう問題が起きるかという観点で、この辺の暴露評価もしていくべきかと思います。

大腸菌やサルモネラも、ここでは0157を想定していますがけれども、フルオロキノロン耐性のメインは染色体性なのですが、やはり後で書かれているようにプラスミド媒介性のものが最近出てきて、そういうものを獲得することによって、染色体上で変異を獲得した高度耐性菌が出やすいという報告もありますので、今は低いから安心だということとは言えません。

だから、この暴露評価、影響評価、将来を含めて、やはり現時点の評価ではなくて、将来のことを考慮に入れた上での評価が必要ではないかという気がします。

○唐木座長 ありがとうございます。

カンピロバクターについては発生評価のところ、これを低いとするのか、あるいはベースラインも含めた上で低いとは言えないとするのか、このところは先生方の御意見だろうと思います。

問題は、先ほどから申し上げているベースラインをどう考えるのかというところです。これがフルオロキノロンを使ったためだと同定されれば、これは発生評価ではかなりの注意とか高いということにならざるを得ないだろうと思います。

暴露評価はそこから先の問題ですので、今の発生評価のところ、少し戻りますが、カンピロバクターをどう考えたらいいいのか、御議論いただきたいと思います。

○池専門委員 36ページ表24を見ますと、例えばERFXの感受性菌に対するMICは0.05以下で、耐性菌に対するMICはかなり高くなっており、100倍近くになっています。そうすると、これは突然変異で耐性菌になり、それがフルオロキノロンの使用により選択されたと理解するのが妥当だと思います。

そうすると、耐性率が常に一定の頻度で、カンピロバクターのフルオロキノロン耐性菌が存在するということになります。これは過去から現在において、キノロン系抗菌性物質が使用された結果であると推測できると思います。

田村先生の専門と思いますが、キノロンが動物に使われ始めた歴史は相当古いと思います。そのため、その影響が現在につながっているのではないかと思います。いかがでしょうか。

○唐木座長 田村専門委員、どうぞ。

○田村専門委員 今回の成績はサンプリングと関係すると思うのです。地域性があったのかどうかを考えるには、単年度の成績では無理ではないかというのが私の意見です。全国的な調査を毎年やっていて、その条件下で有意差が出るような高率に耐性菌が出現したと考えるのかどうかです。

今のサンプリングのやり方は、4年で1サイクル回るようなやり方ですので、非常に偏った地域からサンプルを取った影響が出たのか調べるために、少し経時的な変化を見るべきではないかというのが私の意見です。

○唐木座長 中村専門委員、どうぞ。

○中村専門員 今の田村先生のお話と同じような話になるのですが、表 24 だと 2000 年から 2003 年にかけて耐性率は上がっているわけです。それから 2004 年で落ちて、また 2007 年で上がっています。

37 ページを見てください。豚の *C. coli* ですけれども、これも 4 年目に上がって、また落ちて、最後の 4 年目にどんと上がって、ではこの次の年を調べたらとか、田村委員の話と同じような話になるのですが、これは推移としては事実なのでしょうが、日本全体のうねりと少しずれたところがあるから、さっきの話のお答えで、私が言おうかどうかと思っていたのですが、この 56.3% というのは一過性のような気もするわけです。

ただ、ベースは、池先生もおっしゃったような話があるので、そこはそこで考えないといけません、2007 年だけが有意差があるという話は、単年度であったのは確かですが、ずっと引きずっていくのかというのは、やはり JVARМ か何かで調査するなりして、はっきりしたことを出していただかないと、そういう気がするのです。

○唐木座長 中村先生、田村先生の御意見はわかりました。

ある期間で、今年はある基準において増えたか減ったかという議論ということ、先生方はおっしゃっているわけですね。それはよく理解できました。

○中村専門委員 4 年で一回りするのでしょうか。

○池専門委員 わかりました。ただ、私と荒川先生が言っているのは、ある一定の率で耐性菌が出ているというのは、キノロンの使用開始から現在まで、ある一定量のキノロンが使用されているため、耐性菌のある一定の率は維持されているのではないかと思います。

ある薬剤をある時に多く使って、その結果、耐性菌が増えたかどうかということ、議論する場合には、確かに田村先生、中村先生のおっしゃるとおりです。ただ、一定量使用されるキノロンの影響が、耐性菌が一定の割合で出現することを維持しているのであろうということは、考えられないのでしょうか。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、発生評価のカンピロバクターについては、ベースラインが高いことを考慮に入れて評価をするということによろしいでしょうか。

○池専門委員 はい。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、次に影響評価についての説明をお願いします。

○関谷課長補佐 50ページの6行目からが影響評価に関する知見ということで書いております。

影響評価では、ハザードに暴露されることにより起こるヒトの健康上の結果及びフルオロキノロン系抗菌性物質のヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおけ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という試みしております。

まず、ハザードの暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病ということで、これはハザードとして特定しました3つの細菌による感染症ということになります。

以下50ページには、その発生原因、発生状況あるいは重篤度、51ページからはサルモネラの感染症の発生原因と重篤度、それから、カンピロバクターについても同様に一般的な情報として、それらの感染症についての知見を書かせていただいております。

52ページの17行目ですけれども、それらの感染症のヒトの分野における治療ということです。まず1つ目が18行目からで、腸管出血性大腸菌の感染症の治療方針及び第一選択薬ということで、これは厚生省の研究班による0157等の感染症治療の手引きというものがありまして、その中からの引用でございます。下痢症に対する対症療法に加えて、細菌感染症に対して適切な抗菌薬を使用することとされているということで、第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイシン、カナマイシンということですが、実態としてはホスホマイシンが多く使用されているということでございます。

この疾病の治療におけるハザードの影響としましては、今、申し上げたように、治療薬としてフルオロキノロン系抗菌剤が投与された場合には、それがハザードであり、耐性菌であった場合には治療期間が長引く、その他の悪影響を及ぼす可能性はあります。

ただ、実際の治療薬としてはホスホマイシンが、まず使われているという実態、また、第一選択薬とされておりますフルオロキノロンとホスホマイシン、カナマイシンにつきましても、それぞれ補完し合うとか、その系統が異なるということで、3剤すべてに対する多剤耐性菌でない限りは、お互いが代替治療薬として補完し合うということが考えられます。

これも少し言葉としては不適切かもしれませんが、一応、案としては悪影響の程度は必ずしも大きいとは言えないという記載にしております。

それから、サルモネラの感染症につきましては53ページに移りますけれども、本症に対しましては対症療法を行うことが基本で、抗菌薬については軽症例では使用しないのが原則でございます。海外では抗菌薬の投与によって、腸内細菌叢が攪乱され、除菌が遅れるということで、また、薬剤耐性菌が誘発されるという理由で単純な胃腸炎には投与すべきでないという意見が一般的となっておりますが、国内ではフルオロキノロン系抗菌性物質の7日間投与というのが、腸内細菌叢に対する影響もないし、除菌率も高いという成績があるということで使用されている実態があります。

本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロンのほかホスホマイシン及びアンピシリンが推奨されております。試験管内では多くの抗菌性物質に感受性を示すということですが、臨床的に効果が認められているのはこの3剤とされております。

ハザードの影響につきましては、フルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合には、やはり影響は否定できないということになります。ただ、当該疾病のような感染症胃腸炎に対しての対症療法が優先されているということ、あるいは第一選択薬として代替治療薬としての補完ができるような系統が選ばれていることから、治療は可能であると考えられるとされております。

ただ、サルモネラの Typhimurium につきましては、アンピシリン耐性を示す株が少なくないということ、あるいは第3世代セファロスポリン系抗菌性物質に高度耐性を示す株などが分離されているという知見もございますので、そういったことは危惧されます。

23行目からは、カンピロバクターの感染症になります。こちらも対症療法を行うことが多いということですが、原因不明の初期治療の段階において、抗菌剤の投与が行われる場合があるということがございます。カンピロバクターについては第一選択薬として、マクロライド系のエリスロマイシン等あるいはホスホマイシンが推奨されております。

カンピロバクターのフルオロキノロン耐性は1段階の突然変異で獲得されると言われておりますので、比較的耐性を獲得しやすいということから、治療薬としては推奨されていないという現状もあります。ただ、原因菌がまだ特定されていないという段階での腸管感染症に対する初診時の治療薬としては使用されているという実態があり、その中にカンピロバクターも含まれているのではないかと書いてあります。

②としまして、その影響になりますけれども、まず、このカンピロバクターの感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されてはおりません。エリスロマイシン

等あるいはホスホマイシンが推奨されているということで、直接的な悪影響は及ぼさないだろうと考えられますけれども、先ほどのように原因菌がまだ特定されていない段階では使用されている実態がありますので、その部分での悪影響は否定できないということを書いております。

54 ページの 5 行目から、ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性の状況でございます。それぞれのヒトの臨床分野における耐性菌の検出状況ということで、これは動物にフルオロキノロン系抗菌性物質が使われたことによって耐性菌ができた、その耐性菌には限らないということで、由来はわかりませんが、ヒト臨床分野における耐性菌の検出状況ということで、まとめたのが表 36 でございます。

54 ページの下の方から、それぞれ耐性率、調査株数、それから、調査の年次が出ております。やはり、カンピロバクターについては、ここではオフロキサシン、シプロフロキサシン、それからノルフロキサシンについて調査されておりますけれども、カンピロバクターについては、この記載の程度の耐性率が出ているという状況になります。

55 ページの 2 行目です。「(2) ヒト臨床分野におけるハザードの由来及びヒトの健康に対する悪影響」ということで、家畜由来のハザードによる食品を介した暴露、それから、ヒトの健康に対する悪影響の関連性ということで、家畜、食品あるいはヒト臨床由来のそれぞれの株の類似性を示唆した文献が報告されている状況です。

また、最初に投与されましたシプロフロキサシンによりまして、症状が改善されずに入院した患者の事例、これは後に患者からシプロフロキサシンの耐性の *S. Typhimurium* を分離したということが報告されておりますので、そういった家畜由来との関係を示唆するような科学的な知見も報告されている状況です。

55 ページの 9 行目から影響評価を書いておりますが、まず、今回特定したハザードにより発症するヒトの疾病というのは、先ほどの 3 つの感染症であります。それらがフルオロキノロン耐性菌から発生するという可能性は否定できないことは当然あります。しかし、ヒト臨床分野におけるそれらのフルオロキノロン耐性菌については、家畜由来のハザードによる食品を介した暴露との関連性を示唆する文献も報告されておりますが、どの程度ということが明確にはなっていない状況であり、現時点で結論づけるのは困難であろうという内容を書いております。

それらの感染症については、患者さんによっては症状が重篤化する可能性もあり、また、感染症が発生した場合にフルオロキノロンが投与されて、それが耐性菌であれば治療効果は減弱、喪失していることにより、症状が重篤化する可能性もあるという状況です。

ただ、先ほどからの御説明の中で触れましたように、系統の異なる薬剤も第一選択薬として推奨されているものがあるので、他の抗菌性物質による治療は一応可能であるという状況と記載をしております。

以上が影響評価でございます。

○唐木座長 ということですが、フルオロキノロン耐性菌に感染した場合に治療が失敗するリスクがどのくらい大きいのかという影響評価ですが、ただいまの説明につきまして何か御意見、御質問ありますでしょうか。

○田村専門委員 このリスク評価の基本的な前提となるのは、医療サイドでこれらハザードのフルオロキノロン耐性菌によって、例えば感受性株に比べて治療期間が延びるとか、治療費がかかったとか、死亡する事例があったということが、明確であるという前提で進めなければいけないと思うのですが、そのデータが1つもありません。したがって、今後、そういうデータを求める必要があると思います。今のところ、私は、その関係がはっきりしたものがないと考えております。それがあって初めて家畜由来のフルオロキノロン耐性菌がどの程度影響しているかという評価になると考えておりますので、その辺のデータの充実は必要かと思っております。

○唐木座長 確かにリスク評価は、データが100%あることはまずないので、データ不足の中から苦労して評価をしなければいけないということですが、ほかに何か御意見、御質問ございますでしょうか。

○渡邊専門委員 今の問題の前に、表36のデータが少し古いのではないかと思います。例えばEHECにしても95年までのデータですし、サルモネラにしても2002年ですので、ここはやはり2006、2007年ぐらいのデータに改めておいた方がいいのではないかと思います。調べればあると思います。

○関谷課長補佐 わかりました。

○渡邊専門委員 今の人間に及ぼす影響ですけれども、厚生科学研究で少しその辺は調べるとしてあります。ただ、例えばカンピロバクターが耐性菌になった場合にどうなるかというのを腸炎研究会と一緒にやったことがあるのですが、少しばらつきがあるのと、症例を実際にフォローアップして云々というところまでやり切れていないというのが現実です。

サルモネラについて我々も非常に関心があり、やっているわけですが、確かにS. Typhimuriumのフルオロキノロン耐性菌の数が、人から分離されているのが今のところ二十何例あるのです。それについて実際に予後云々ということを経験的にやろうとすると、少しデータが足りないのです。それをやる場合には当然、感受性株に感染した人との比較

でやらなくてはいけないので、その辺を行う上でのインフォームドコンセントを含めて等々の問題があって、なかなか系統的なデータが出せない状況です。

その辺が今、田村先生が言われたような形で、やはりきちんとしたデータが必要なのだと思います。外国では文献的にそういうデータはあると思います。

○唐木座長 中村専門委員、どうぞ。

○中村専門委員 50 ページの 37 行目で「死に至るものまで」、これは腸管出血性大腸菌で羽曳野の話で死亡例があって、それ以来あまり死亡例がない話、それはそうなのですけれども、その後、次のページの 21 行目、サルモネラの重篤度なのですが、死亡例が集中したことで「死に至る」ということを腸管出血性大腸菌について言っていますが、サルモネラの場合も死亡例があります。1年に1人とか2年に1人ぐらい。

ですから、腸管出血性大腸菌で死に至る可能性があるという話なら、こちらにも入れておいた方がいいのではないかという話が1つです。

それから、今の田村委員と渡邊委員の話の続きのような話になるのですが、55 ページです。両先生とも、もっと資料が必要という話で、例えば 55 ページのカンピロバクターのところ、オフロキサシンは鶏に使っています。シプロフロキサシンは、今回のここでの調査対象になっていないものです。だから、そういうのを入れてもいいのですが、そういう区分けなども含めて、やはりデータの充実とともに整理も必要ではないかと思います。勿論、渡邊先生もおっしゃったような新しいデータも含めた話だと思うのです。

○唐木座長 ほかに何かご意見ございますか。

○荒川専門委員 今回、この評価で腸管出血性大腸菌とサルモネラとカンピロバクターの3つの病原菌についての評価を中心に行っているのですが、影響評価の場合は、この3つの指標菌に限らず、家畜等にフルオロキノロンを使った場合に、やはりいろんな菌が耐性を獲得して、家畜ではそんなに大きな問題にならないけれども、例えば、それが今一番問題となるような病院の中で、強毒菌ではないけれども日和見感染を起こすような菌が食品、家畜の方で発生したフルオロキノロン耐性菌によって感染症を起こした場合、いろいろ予後が悪くなるという観点での評価も、追加でする必要があるのではないかと思います。

と言いますのは、例えば病原性大腸菌ではないのですが、Oの特定のタイプのものが、最近、フルオロキノロン耐性を獲得してきていることが、国内でかなり顕著にそういう現象が起きていまして、それが例えば入院患者さんではなくて、外来の尿路感染の患者さんなど、外来で尿の検査をした患者さんで見つかったりする場合もあるのです。

それは、直接影響があったかどうかはわかりませんが、いろいろ薬を使わなくて

も市中にそういう菌が広がってきていることを考えると、そういうところに影響が関わっているのではないかという可能性もありますので、そういう調査もしながらもう少し広い視野で、影響評価をしていく必要があるのではないかなと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

今回の評価に必要な資料であれば集めなくてはいけないし、また新たに評価をしなくてはいけないのであれば、また次のステップでやるということで、それは今回の評価のためにも、そういう知見を集めた方がいいという御意見ですね。

○荒川専門委員 そうですね。

○唐木座長 荒川先生と相談して、事務局でそういう資料がもし手に入るのでしたら、集めていただきたいと思います。

○中村専門委員 おっしゃるとおりです。ただ、今回は牛、豚の評価で、鶏の話になると、今の話がかなり大きくなってきて、勿論アメリカでは中止になっている話ですけれども、そういうのも含めて今回は牛、豚がどうかという話に限定するというような話であったと思うので、ごもっともですけれども、あまり広げると、延びてしまう気がするのです。

○唐木座長 鶏のときにどうせ必要な資料だから、集めるのは構わない。それを今回どのように使うのかは、また先生方の御意見を伺ってということになるだろうと思います。ありがとうございます。

○池専門委員 荒川先生のご意見に関連して、今回、耐性菌の問題を急性感染症に関わるものに限定しているのですが、日和見感染菌の問題は、最初のころに猿田先生が問題提起したことです。これについては、今回、ハザードの特定において、31ページの(2)で日和見感染菌の問題としてひとくくりしていると思います。この部分の表現に猿田先生が提起した問題の要旨は含まれていると思いますが、これでこの問題はいいのでしょうか。

猿田先生の問題提起がきっちり表現されない形でもとに戻ってしまうと、まずいと思いますので、御意見があれば伺いたいです。

○猿田評価調整官 事務局でございますけれども、基本的には評価書でございますので、今回、このワーキンググループで先生方がこれでいいというものをつくっていただければよろしいかと思います。目的が基本的には抗菌薬の承認に係る食品の健康影響評価ということなので、どこに限るのかということも併せてこの場で御検討いただければと思っております。

あと、私の方から、御確認というか、お願いしたいことが3点ほどあるのですが、36、37ページの表24、25のところですが、表24でカンピロバクターの耐性率は、昔は20～

30%だったのが56%に、特に豚で高くなっているという話がありまして、下の表25の3カラム目、エンロフロキサシンの豚の注射のMICの範囲を見ると、0.06未満から最大64まで上がっているというところがあります。

これは、使用によって上がるというのと、自然界に存在しないということから、これは個人的な考えですが、ERFXによる投与でもって選択されて出てきたものだけではなくて、別のフルオロキノロンであっても、耐性機序がジャイレース変異だったり、トポイソメラーゼの変異だったり、同じ耐性機序であれば、このように耐性が出てくるのではないかと思います。

表24で56%に上がったときは、これは例えば病院で院内感染対策委員会などをやっているのと、ある一定の確率で出ているものが上がったときは、さらに次に調査しなければいけないというものが通常はあります。例えば、ある病棟に共通して出ているのではないかとか、あるところを経由したものが共通に出ているのではないかと、さらに、検査でもって耐性機序の遺伝子を見つけなければいけないのではないかと、感受性についてどうかといったことを次の情報として必要かを考えなければいけないのです。

ここにおいても、さらに情報が必要というご指摘が、さきほど出ましたけれども、どういう情報が必要なのかということについて、後ほどいいので特に荒川先生、池先生から事務局に、お教えいただきたいというのが、まず1点目です。

2点目ですが、49ページのところなのですが、21～23行目「可能性は小さいと考えられた」ですが、これは事務局案だと、少しここは書き過ぎではないかというところがありまして、これも含めて委員会で適切な表現をしていただきたいと思います。

さらに、24、25行目なのですが、これは渡邊先生と中村先生にはカンピロバクターの自ら評価にも関わっていただいておりますが、自ら評価の方では、手洗いや食材を十分に加熱するというのはカンピロバクターについてはなかなか困難であるのご指摘をいただいておりますので、両先生から御意見をいただきたいと思っております。

それから、52ページ、53ページあたりの治療なのですが、ここに書かれていますように、平成9年の厚生科学研究の報告書を引用して事務局で書かせていただいているのですが、一方で今年、戸塚先生の化学療法学会で適正な抗菌薬使用のテキストが作られていたり、新たに認定医の制度ができたりという動きがあります。平成20年の現在の段階でどう治療した方がいいのか、どの抗菌薬で治療したらいいのかというのは、この10年間で随分変わっていますので、できましたら戸塚先生に今の段階のものに更新していただきたいと思っております。

このほか、今回の資料に四角囲みで、事務局よりこの点を確認くださいというのが幾つかありますので、この点についても、事務局の書きぶりがなかなかつたないところもありますので、こういう書きぶりにした方がいいのではないかという御意見も、後ほど事務局あてにお寄せいただければと思います。

○唐木座長 それでは、時間が12時を過ぎてしまいましたが、こういった発生評価、暴露評価、影響評価を踏まえてリスクを推定するというのを、次にやらなくては行けないわけです。事務局からリスクを推定する際の審議のポイントについて、説明をしていただきたいと思います。

○関谷課長補佐 では、56ページを御覧いただければと思います。先ほど御説明しましたように、四角囲みで、これは事務局から審議していただく上でのポイントとして挙げさせていただいております。これまでの発生、暴露、影響の各評価から総合的なリスクの推定をしていかなければならないのですが、またその推定に基づいた結論づけになります、そこがまず御審議お願ひしたいポイントなのですが、特に今回の評価要請の目的である、評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認あるいは再審査といったことについての考え方ということがあります。

先ほどからの御議論で、現時点で評価できるのかできないのか。どういった観点で、どういう資料が足りないのか、あるいは現時点での暫定的な評価的なものができるのかできないのか、その辺りも含めて御審議いただければと考えております。

また、その下の枠ですけれども、その他の考察として、これは評価指針にその他の考察として、リスク管理に対する意見などを書く項目がございます。そういう中で、そのリスクの推定で、評価に基づいたということになると思いますけれども、リスク管理措置等の徹底ということで、現状のリスク管理措置を徹底していただくとか、評価結果に基づいて評価をする上で、あるいは評価結果に基づいて、どのような観点で、どういった具体的な対応が必要なのか。

または、収集すべきデータにどういうものがあって、それが最終的に評価にどう活用できるのかということも、なかなか現状として確立されていない部分でありますけれども、現時点でそういうはっきりとしたものが、この委員会として出せるかどうかを含めて御議論をいただければと思います。

時間が押してきて恐縮なのですが、今日お配りした資料の一番後ろに、参考資料としてフルオロキノロンの現状のリスク管理措置等についてということで、一枚紙を配らせていただいております。

これは現状で行われている措置ということで、改めて食品安全委員会事務局で現状をまとめさせていただいております。当然、これらが徹底されなければいけないことになるわけですが、承認等の取扱いとして（１）にありますように、いろいろな適正使用に関する方策、承認事項としてあるいは使用上の注意として制限を設ける、または獣医師が専門家として必ず関与して使うような制度になっているとか、あるいは使用する時期等についても、一定の使用基準が定められています。

（２）に、市販後、承認後あるいは再審査が終わった後についての取扱いが書かれておりますけれども、販売数量あるいは先ほど少しデータが出てきていましたけれども、市販後と市販前の耐性菌の発生状況の調査や報告を義務づける。または、再審査終了後も引き続き、そのデータを調査した上で報告をするといった措置が、既にされているということでございます。

最後の③に書いておりますけれども、JVARMによる耐性菌の調査が実施されているということで、まずこういった中で現状としては、リスク管理措置等が行われているということをつけ加えさせていただいた上で、先ほど申し上げた観点で御議論をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○唐木座長 ということで、最初の表をだんだんと埋めていって、発生評価、暴露評価、影響評価と、ここが埋まった時点で次のリスクの推定、その他の考察というところに入らなくてはならないわけですが、今までの議論の中で、この評価についてのいろんな御意見をいただきました。

更に、リスクの推定、その他の考察に必要な事項が何かあるか、あるいはどうすべきなのか、その辺の御意見もいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

たたき台なしにいきなりと言われても、なかなか御意見が出にくいかと思いますが、それでは、今日これまでにいただいた御意見に基づいて評価書案を修正して、そして再度リスクの推定、その他の考察も加えた上で、御審議をいただくということでよろしいでしょうか。

先ほど、調整官からもお願いがありましたように、データの確認や表現の修正、そのほかお気づきのところがあつたら事務局に是非、お寄せいただきたいと思っております。

それでは、事務局そういうことで作業をお願いします。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 それでは、次のその他ですが、事務局から何かありますでしょうか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回のワーキンググループにつきましては、評価

書案の修正等、御相談しながら進めさせていただいて、後日、日程調整させていただきたいと思いますので、よろしくお願ひします。

○唐木座長 それでは、以上をもちまして、本日の薬剤耐性菌ワーキンググループを閉会させていただきます。

御協力ありがとうございました。