

食 品 安 全 委 員 会
動 物 用 医 薬 品 （ 第 106 回 ） ／
肥 料 ・ 飼 料 等 （ 第 30 回 ） ／
微 生 物 ・ ウ イ ル ス （ 第 5 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 21 年 2 月 10 日（火） 10:00 ～ 12:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (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

4. 出席者

(専門委員)

唐木座長、青木専門委員、荒川専門委員、池専門委員、井上専門委員、岡部専門委員、
田村専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員

(食品安全委員会)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、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 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）

資料 2 審議のポイント及び食品健康影響評価の考え方

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影響に関
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リンク付けについて（平成 18 年 4 月 13 日 食品安全委員会決定）

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので「動物用医薬品（第 106 回）／肥料・飼料等（第 30 回）／微生物・ウイルス（第 5 回）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関する WG）」を開催させていただきます。

本日は、10 名の専門委員の先生に出席をしていただくはずですが、池先生が少し遅れておられます。

それから、三森先生と渡邊先生のお二人は欠席ということです。

食品安全委員会からは、3 名の委員の御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が、今日の会議全体のスケジュールについては、お手元に配付しています議事次第にありますように、1 番目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についてということになります。

2 番目は、その他ということになります。

それでは、議事に入る前に、事務局から配付資料の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料の確認の前に御紹介させていただきます。

今年の 1 月 5 日付けで、事務局に人事異動がございまして、事務局の次長が日野から大谷に代わりましたので御紹介いたします。

○大谷事務局次長 大谷でございます。どうぞ、よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、本日、配付しております資料を確認させていただきます。

議事次第、座席表、委員名簿。

資料 1 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）」。

資料 2 が、2 枚の紙ですけれども「審議のポイント及び食品健康影響評価の考え方」。

参考資料として、いつも配付させていただいておりますけれども、評価指針、それから抗菌剤のリンク付けが参考資料 2 として配付させていただいております。

また、追加資料として、2009 年 2 月 10 日の薬剤耐性菌 WG 追加資料と書かれている 1 枚紙を配付させていただいております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○唐木座長 それでは、議事に入らせていただきます。本日の最初の議事は、タイトルが長いので略しますが、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤に対する薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価という事で、お手元の資料1です。

これは、昨年の11月に前回のワーキンググループを開催しまして、発生評価、暴露評価、影響評価に係る知見と、それらの評価結果について御意見をいただきました。

前回のワーキンググループにおいては、3つのハザードと各評価、それからリスクの推定をマトリックスにして整理をしようということになりましたので、事務局で評価の考え方について検討していただいて、評価書案の各項目の評価を修正して、それからリスクの推定の部分を付け加えたのが、今日の資料1ということです。

それでは、この資料1、それから、資料2の審議のポイント及び食品健康影響評価の考え方、この2つの資料について事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料2を御覧いただければと思います。

まず、審議のポイントと、それから考え方についてまとめたものなのですが、今日の審議のポイントとしましては、資料2と書かれております横書きのものがございます。

審議のポイントとしまして、まず、今、座長から御紹介がありましたように、発生、暴露、影響の各評価、それから、リスクの推定に持っていくときの考え方を、まず、マトリックスにするということで、それをまとめたのが2枚目となっております。

今日のポイントとしましては、そのほかに、この考え方に基づいた評価あるいは推定の結果、それで食品健康影響評価の結論、そして、その他の考察において、リスク管理措置の徹底等の記載内容について、それから、カンピロバクターの耐性率の取扱い、この5点がメインのポイントかと事務局では考えております。

まず、リスクの推定までの考え方なのですが、この1枚目の下に整理表と書いております。これは後ほど御説明いたします評価書（案）の最後のリスクの推定のところを整理したものです。

具体的には、2枚目の横の表、ちょっと細かくて申し訳ございませんが、発生評価、暴露評価、影響評価の各評価及びリスクの推定の考え方ということで、基本的には参考資料1でお配りしております評価指針に基づいて、定性的な評価をするということで、評価結果としては、高度、中等度、低度、無視できる程度と評価指針にありますように、最終の判断をする上で、どのように各項目を判断していくかということ整理したものでございます。

一番左のところに評価段階と書いてありますけれども、発生評価、暴露評価、影響評価、それぞれありまして、右の方を見ていただきますと、評価の判断基準とありまして、その下に右から2つ目の列に判断項目というのがありまして、それぞれの評価項目で①、②、③のそれぞれの評価指針

に基づいた判断項目を設定いたしまして、それぞれを一番右のカラムで、それぞれの懸念の大きさによって大中小と分けております。

影響評価の①の判断基準としては、対象の薬剤が、今日、参考資料2としてお配りしている重要度ランクがIであるか、あるいはハザードによる疾病の治療の推奨薬かどうかということで、これに該当すれば大、どちらか一方であれば中、どちらも該当しなければ小と設定しております。

各評価項目で、これらの判断項目を大中小に判断いたしまして、評価結果としては、真ん中にあります各区分ごとの判断基準と書いてありますけれども、高度であれば、大が2項目以上、中等度であれば、大が1項目または中が2項目以上ということで、判断基準を設定しまして、それぞれの評価、発生暴露、影響の評価をここに書いてありますように、高度、中等度、低度、無視できる程度という区分で、まず、評価を行います。

それぞれの3つの評価段階で、評価した後に、総合的にリスクの推定に入るわけですが、それが一番下でございまして、その3つの各評価項目をスコア化しまして、一番右のところに書いてありますけれども、高度の場合は3、中等度で2、低度で1、無視できる程度を0と判断しやすいように機械的に割り振らして、それで発生評価、暴露評価、影響評価それぞれのスコアを合計いたしまして、真ん中のリスクの推定の判断基準と書かれておりますけれども、合計ポイントが8～9であれば高度、5～7であれば中等度というように判断をしていくという考え方を整理したところでございます。

内容的には、評価指針に基づいたものですので、最終的に定性的な評価、高度、中等度、低度、無視できる程度というのを、どのように導くかというところを整理したものという位置付けでございまして。

資料2につきましては、以上です。

○唐木座長 資料2のマトリックスと申しますか、これは評価のときの判断基準ということで、非常に重要なものですが、実はこれをつくるために参考資料1の指針をつくり、参考資料2のランク付けを長い時間をかけてやってきました。参考資料1と参考資料2を基にして、それを具体的に今回に当てはめてみると、こういうことになるということです。

今回は、この基準に従って評価していこうと考えてよろしいかどうかということで、先生方の御意見をいただきたいと思っております。何かお気づきのところがありましたら、御意見をいただきたいと思っております。

今、申し上げましたように、基本的なところについては、もう十分御議論いただいておりますが、この表に後から戻ってきても結構ですので、それでは先に進めさせていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは、この考え方に基づきまして書きましたものが資料1の評価(案)というものです。大部分のところについては、前回、御議論いただきましたが、前回からの変更の部分の概略について事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料1をお開きいただきたいと思います。

評価(案)の前回からの変更点についてまず、概略を御説明したいと思います。

大きな点は、最後の食品健康影響評価のところを追記したということなのですが、その他のところでも修正したところがございます。

まず、11ページでございます。今回、評価対象となっております動物用医薬品のところ、承認の申請があるものはどれかということ、よりそれぞれの項目でわかりやすくするという点で、表4-1、4-2、4-3のところ、それぞれ分けて記載をしております。それが表5-5までありますが、どれが承認案件なのかということ、わかりやすくしたという点が1点ございます。

17ページをお開きください。23行目からフルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等ということで、これも以前から御議論をいただいているところではあるのですが、情報として追記をしております。

1つ目は、FDAにおけるエンロフロキサシンの家禽に使用する飲水添加剤の承認が取り消されたことを追記しております。

鶏の飲水添加剤につきましては、カンピロバクターが問題だということで、米国での取扱いがされております。

39行目ですけれども、EMA(欧州医薬品庁)における評価事例、これも資料としては、以前からお示ししているところですが、その情報を入れております。EMAのフルオロキノロンの評価事例では、あまり具体的な結果というものはなく、いろいろな提言がされているということになっております。動物に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用は薬剤耐性菌を選択し、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悪影響を及ぼす可能性があるとか、ヒト用医薬品における薬剤耐性問題は、ヒトに対する抗菌剤使用に関連があると考えられるとか、18ページに書いてあります①～⑨のこういった状況を指摘しているような内容になっております。これは、以前の資料でもお示ししている内容を評価(案)にも入れたということになります。

31ページですが、ハザードの特定で使用しました感染症の検討表になります。31ページの表17-1ですが、これは利用可能な新しいデータに更新しております。一部の記載についても、若干、文言の修正等をしております。

大きなところは、以上でございます。

それから、食品健康影響評価に入る前の部分で、頭金先生から薬物動態について少し御指摘をいただいておりますので、御紹介させていただきたいと思います。

薬物動態につきましては、ハザードの特定のところの 19 ページ以降に、それぞれの成分の生体内の薬物動態あるいは関係する代謝、排泄あるいは残留というような内容を入れております。頭金先生からの御指摘では、個別の剤ごとに薬物動態が異なっており、それが耐性菌の発生にどのように影響するかというところを整理する必要があるのではないかとということで、当然その成分によって薬物動態が若干違うというところもありますので、それぞれ区別をして評価をしていく必要があるかどうか、そういう御意見です。

それについては、戸塚先生からも御意見をいただきたいというような頭金先生からの御提案がございましたので、御議論いただければと考えております。

以上です。

○唐木座長 ということで、前回からの変更の箇所、追加をした文章等の御説明と、それから、頭金先生からの薬物動態に関する御意見についての御説明がありました。

では、最初に頭金先生から補足のコメントをいただけますか。

○頭金専門委員 先ほど事務局から御説明いただきましたけれども、薬物動態に関しましては、19 ページの表 9 から表 10、表 11、表 12 の 1、2 にまとめられているのですが、これが後半の部分のハザードの特定に、どのようにつながっていくのかというところが、わかりにくいのではないかと思います。

表 9～12 は、データとしてはきちんとまとめられていると思いますので、こういうまとめ方で、後半の部分の耐性菌の程度とか、発生リスクの評価に十分使えるというのであれば、このままでもよろしいかと思いますが、後半の部分から考えて、薬物動態のデータをどのように位置づけるかというところを考えていただいて、また別の書き方があるというのであれば、そのようなやり方もあるのではないかとということです。

○唐木座長 具体的にどのようにという御提案はございますか。

○頭金専門委員 具体的な意見はありません。ハザードの特定で、このようなまとめ方で十分だというのであれば、今のままでも結構です。

○唐木座長 では、これで十分かどうか御意見をいただくということでよろしいわけですね。

○頭金専門委員 そうです。

○唐木座長 わかりました。戸塚先生から追加の御意見はございますでしょうか。

○戸塚専門委員 こういう動物における薬物動態の違いによる耐性菌の出現の違いとか、そういうデータがあるかどうかということだと思いますけれども、それは非常に難しい。個々のものについ

て、薬物動態から耐性菌を評価するというようなデータはないと思いますので、実際は難しい。限られた、例えば実験的な1株について行ったとか、そういうようなことは出る可能性はありますが、トータルのものとしては難しいと思います。

○唐木座長 ほかの委員の先生方から、この件について御意見ございますでしょうか。

池先生、どうぞ。

○池専門委員 頭金先生の御意見は、ある薬に対して薬物動態を見て、そこで耐性菌が選択されるかどうかという視点から述べていこうという御意見と理解してよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 はい。もし、できるのであれば、そのように書いた方がいいのではないかという意見です。

○池専門委員 多分、戸塚先生の御意見に集約されていると思います。薬剤耐性菌が選択される過程は、ある一定の低い濃度の抗菌剤が環境又は人、動物の生体内に存在するときに、そこに存在する耐性菌が選択されて増加することだと思いますので、むしろ、個々の薬物動態というよりは、使用そのものが影響してくると思います。ですから、今のまとめ方でいいと思います。

○頭金専門委員 例えば、半減期が長い薬物とか、あるいは小腸での暴露時間が長い薬物が、私も耐性菌の選択に影響を及ぼすのではないかということを考えておりました。そのような特徴は、勿論、表のデータから読み取れるのですが、もし、後ろの方との兼ね合いで、きちんと特徴がまとめて書ければいいと思います。この表でも、そういうことは表のデータから読み取れると思いますので、今までのもので結構です。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、薬物動態の部分につきましては、現在のままの動態についての全体の概要を記述するというやり方で、個々についてのデータは前の方を見ていただくということにしておきたいと思います。ありがとうございます。

そのほかに、事務局からの説明の部分につきましては、御意見、御質問ございますでしょうか。今までのところはよろしいでしょうか。

それでは、次に発生評価について、事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、同じ資料1でございますが、事前に先生方にお送りしました資料から、若干、事務局で順番を入れ替えて、少し文章に肉付けをした部分がございます、若干、送付させていただいたものと変わっておりますが、流れ的には先生方にお送りしたものと大きく変わっておりません。

まず、変えたところは、各評価項目でそれぞれの項目の知見の後に、それぞれ評価をしていたのですが、その評価部分を最後のところに移動させて、評価のところが後ろの部分でまとめて見られるような形に変えたという趣旨でございます。

では、60 ページをお開きいただきたいと思います。

それぞれの部分から後ろにまとめて持ってきたということで、発生評価についても、60 ページの食品健康影響評価の中で判断をするということにさせていただいております。

まず、冒頭に御説明いたしました考え方をここに記載しております。発生、暴露、影響の各評価の考え方ということで、先ほど御説明した内容を表にしまして、それぞれの考え方を述べておりますので、これを原則として判断して、各ハザードについて総合的に判断するというように記載しております。

具体的には 61 ページに入りまして、2 行目から「発生評価について」と書いてあります。

まず、①の項目になりますけれども、ハザードの出現に係る情報が懸念されるかというところがございます。今回、ハザードとして特定した腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターについては、前の方に各知見の詳細が書かれておりますけれども、やはり染色体上の遺伝子であると。ただ、プラスミド上に存在する遺伝子も見いだされているということを経験的に判断しますと、それぞれやはり懸念は中程度というような解釈をさせていただいております。

ハザードの感受性分布、(2) ですけども、これは大腸菌あるいはサルモネラについては、以前から御紹介しているように大きな変動は見られていないということで、感受性が維持されているということなのですが、牛、豚のカンピロバクターについては、前回の会合の中で、2007 年のデータと、1999 年のデータの間、統計学的な有意差が認められたということで、そこも審議のポイントとして出させていただいております。カンピロバクターについては実際のデータが、39 ページに表 24 というのがございますが、これが評価（案）を作成した時点での、2007 年までのデータでございます。

前回の会議で、39 ページの表 24 の一番下のところにありますが、一番右の一番下に、56.3% というのがありまして、これは豚の *Campylobacter coli* のデータですけども、一番左の 1999 年の 21.3% と 2007 年の 56.3% の間に有意差があったということで、前回のワーキンググループでも御議論いただいたところです。今回のワーキンググループの直前になりまして、2008 年のデータというものも、一応まとまったものがあるということで農水省から入手いたしました。

それが、追加資料としてお配りしております A4 の 1 枚紙のものでございます。これに 2008 年のデータが一番右に入っておりますが、これを加えております。

先ほどの該当部分は、56.3% だったものが 39.5% ということになっております。このデータの解釈につきましては、中村先生から事前に御指摘がありまして、そのときは 2008 年のデータはなかったのですが、まず、各データがどのようなもので、それをどう解釈すべきなのかというのは、調査主体の農水省からその見解を確認した方がいいだろうという御指摘を受けまして、それを確認し

ている中で 2008 年のデータもあるという話がありました。

中村先生の御指摘と関連するところだと、評価（案）の 38 ページを見ていただきますと、6 行目から JVARM という感受性調査のやり方について書いた部分がございます、この感受性調査は、国内の都道府県を 4 ブロックに分けて、1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年で全国を調査するという体制です。1999 年のデータだけは全国で調査しておりまして、第 1 クールとしては 2000 年～2003 年、第 2 クールとしては 2004 年～2007 年、第 3 クールが 2008 年から始まるということです。

まず、このデータが、今、御説明したような形でとられたものということなので、前回の会合では、1999 年と 2007 年の単年度のデータを比較して有意差があったという話をしていたのですが、第 1 クール、第 2 クールごとに、全国のデータが集まり、4 年で全国のデータになるということです。したがって、この追加資料の一番左の 1999 年に調査株数が 47 で耐性率が 21.3%というのがございますけれども、その後の第 1 クール、2000 年～2003 年の個別のデータが書いてありまして、その下に、その 4 年間でまとめたデータで 27.7%というのがございます。第 2 クールの方は 37.6%となっておりますけれども、1999 年と第 1 クールを合計したデータあるいは第 2 クールを合計したデータを比較するというのが、この調査のデータから考えられる解析法だろうという農水省からの見解もございました。

それを受けまして、そこについても、今回、事務局で統計処理を行ってみたところ、まず、2008 年のデータである 39.5%は、1999 年と比較しますと、有意差はありませんでした。56.3%から 39.5%に下がっておりまして、有意差がなかったということなのですが、今、申し上げたような第 1 クール、第 2 クールの考え方で比較をしますと、1999 年の 21.3%と、第 1 クールの 27.7%の間には有意差はないけれども、1999 年の 21.3%と第 2 クールの 37.6%については、0.05 ですが、それでも有意差がある。第 3 クールは、まだ、初年度ということで、そろっていないということですが、そういう状況が直前になってわかっております。

中村先生から、農水省に確認すべきというご指摘を受けて照会したわけですが、このデータをどのようにとらえるかということも農水省の見解を聞いておくべきということでしたが、農水省としても、なかなか結論的なことは言えないけれども、上昇傾向はあるのではないかという、そういった見解が農水省から出ております。

これを踏まえて、こちらの発生評価の評価（案）でございますが、61 ページのところでは、ハザードの感受性分布については、2007 年のデータを基にした評価をしておりまして、61 ページの 16 行目からのところですが、カンピロバクターでは大腸菌及びサルモネラよりも高いレベルで耐性率が変動している。

それから、定点調査ではないけれども、カンピロバクターにおいて、1999年のデータと2007年の耐性率のデータの間、統計学的に有意な差が認められたということを書いておりましたが、これに今の御説明したものを加えて判断をする必要が出てきたということになります。

いずれにしても、統計学的に有意な差が、クールで比較しても出ているということもありますので、懸念の程度としては中程度ということで、事務局の案としております。ここの部分についても併せて御議論いただければと思います。

61ページの(3)で、その他の要因としておりますけれども、薬物動態とか、使用方法とか使用量、その他の項目については、それぞれ大きな懸念があるものはないと考えられますので、それぞれ懸念自体は小さいということで、それらを総合しますと、発生評価といたしましては、62ページの表のCに記載しておりますように、各ハザードについて①、②、③の懸念の大中小によりまして、先ほど御説明した考え方に基づいて判断して、大腸菌が低度、サルモネラが低度、カンピロバクターが中等度、そういう結論にさせていただいております。

発生評価については、以上でございます。

○唐木座長 発生評価の説明を事務局からしてもらいましたが、ポイントは、前回も問題になった豚のカンピロバクターの耐性率をどのように見るかということですが、ここのところで2つの新しいデータがありました。1つは、2008年のデータがあったということ、もう1つは、第1クールと第2クールの各4年は地域が違うということです。ですから、それをそれぞれ比較するのがいいのか、あるいはクールとしてまとめるのがいいのか、その考え方の問題も出てきました。

中村先生から、これについて何かコメントはございますか。

○中村専門委員 結局、何かわかりにくい話で、地域が違うということがありますが、前にも申し上げたように、2000年～2003年で、合計株では上がっているわけです。また下がって、上がって、そうすると地域差があるのではないかとということで、牛、豚の地域差はあまり大きくないですけども、鶏の場合には、北東北と南九州と真ん中で、とても地域差があり、北東北と南九州で7割ぐらいとっている。今回は関係ないですけども、何か気になるのです。ですから、どういう飼い方をしたところが多かったとか、そういう話です。

もう1つ、これは表の見方なのですが、一番上、牛、豚、鶏が入っているのです。下は牛と豚で、これは鶏も入れた合計株と思われまして。というのは、牛の株と豚の株を足しても少ないので、鶏が入っているからではないかと思われまして。上では鶏は除いた方がよいのではないかとということです。

ただ、ここ全体の結論としては、今、関谷課長補佐が言ったような話でいいかと思うのですが、何か少し引っかかるというか、そういう懸念が、図でもわかりにくい。何か地域差に関連した話で、肥育の牛と豚でこっちの地方では何とかというような話があれば、もっとすっきりするのではない

かという気がするのです。

○唐木座長 ありがとうございます。ただ、この地域差のデータはあるのですか。

○関谷課長補佐 そこまでは、現時点ではできていないと思われま。

○中村専門委員 ただ、今後は恐らく鶏を評価するでしょうけれども、そのときはかなり重要な話になるかと思ひます。

○唐木座長 もし、地域差のデータがなければ、一番高い値のところて評価するしかないということだろうと思ひますが。

どうぞ。

○池専門委員 第1クールの4年間と第2クールの4年間の地域は、同じ場所は含まれていないのでしょうか。全く違う場所をグループ分けしていると理解していいのでしょうか。

例えば、2000年と2004年は同じ場所というわけではないのですか。

○関谷課長補佐 同じ場所というのが、これは事業として国がまとめて、都道府県ごとにやっているとということになりますので、2000年と2004年の対象となっている都道府県が同じということてです。必ずしも農場が一緒というところまでの定点調査ではないということになります。

○池専門委員 2001年と2005年も地域は同じと理解してよいのですね。

○関谷課長補佐 はい、地域は同じです。ただ、それが例えば初年度は北海道、東北地区というようなブロックで分けているわけではなくて、入り乱れた形で設定がされているようです。

○中村専門委員 しつこいようですけれども、そういう話なら右肩上がりて4年間いなくてもいいのではないかというのが非常に疑問になるわけです。ばらばらにでこぼこがあるはずで、4年て上がっているというのが、前にも申し上げましたが、説明できないならできないていいのですけれども、気になるということてです。

○唐木座長 どうぞ。

○田村専門委員 前から話が出ている抗菌剤の使用量の問題が引っかかります。ここて出ているデータでは2003年までの使用量しかわかっていないので、一番の出現要因となる使用量のデータがないのです。また、地域性の問題も考えられるのですが、最終的に何が要因かというのは、なかなか出ないのではないかという気がします。今後もモニタリングをする中で、使用量のデータを新しいものに充実させていくことが必要だと思ひます。

○唐木座長 中村先生の御指摘のように、第1クールの4年間を、ずっと通して上がっていくというのではなくて、そうすると第1クールのトータルの一番下の数字ですね。それと第2クールの一番下の数字を比較するというのであれば、一応、地域差はここては平均化されるわけですね。それでもなおかつ上がっていることは多少上がっている。ですからこれは上がっている懸念があると見

ざるを得ないということで、どういう見方をしても、あまりその点では変わらない。

○中村専門委員 そうい見方が普通だと思います。

○唐木座長 それをはっきりすれば、この評価はできるだろうと思いますので、そういったことでよろしいでしょうか。全く懸念がないわけではない、非常に大きいわけでもないということで、中程度であるという評価になるということですが、この評価でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 そうすると、トータルとしましては、豚のカンピロバクターがそれでよろしければ、62 ページの表 C で、発生評価の結果は、腸管出血性大腸菌については低度である。サルモネラについては低度である。カンピロについては中等度であるということです。

その根拠は、下の各項目の①ハザードの出現、②ハザードの感受性、③その他の要因を先ほどの一覧表に沿って評点を付けたという結果になりますが、発生評価についてはこれでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○田村専門委員 最初のハザードの出現に関する一番の根拠が、プラスミド上にのっているかどうかということが非常に重く書いてあります。腸管出血性大腸菌とカンピロバクターでは、プラスミド性のキノロン耐性機構というのは報告されていないと思います。サルモネラは報告されています。それを同程度に扱うことは問題かと思うのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 どうぞ。

○荒川専門委員 この発生評価の目的なのですが、現状の評価なのか、将来的なことを想定した上での評価なのかというのが非常にあいまいかという気がします。

例えば、具体的に言いますと、カンピロバクターについては、既に耐性菌がかなりの率で出てきているということから、今後このフルオロキノロンを使い続けることによって、これがどの程度上がっていくとか、そういう視点での評価になると思うのですが、一方、病原性大腸菌とか、サルモネラとか、ほかの腸内細菌については、まだ現状は低いのですが、やはりこういう薬を使うことによって将来的にこれがどうなっていくのか。数年前にはいなかったと思われるものが最近は増えてきています。

日本の国内では、まだその辺りはきちんと管理されておりますから、それほど問題になっていないのですが、やはり海外の状況を見ますと、先ほど田村先生がおっしゃったように、プラスミド媒介性のフルオロキノロン耐性の遺伝子を持った大腸菌などが、サルモネラもそうですけれども出てきております。病原性大腸菌、腸管出血性大腸菌では、まだ確認されておられません、調べられていないだけだと私は思います。少なくともそういう報告はないのですが、将来的にそういうものが

増えてくるかどうかということの評価しないと、こういう評価をする意味がないのではないかと私は思うのです。

ですから、現状評価なのか、将来に向かっての評価なのかということ、視点をはっきりさせないと、この表 C の意味が非常にあいまいになってくるのではないかという気がするのです。

○唐木座長 2つの御意見がありました。まず、田村先生のプラスミドの点について事務局から何かコメントはございますか。61ページの3行目のところですね。

○関谷課長補佐 事務局案では、どこまでプラスミドの解明されているところがあるかというところがはっきりしなかったので、一応、同じ程度という中程度と判断しておりますけれども、もし、そのプラスミドのところ、程度が分かれるという御判断があればそのように直すということは考えられると思います。

○唐木座長 これは記載を分けたほうがよいということでしょうか。

○田村専門委員 プラスミド性耐性機構がわかっているものとわかっていないものが、同じく中程度と評価されていますね。ここの記載の文言を読むと、プラスミド性耐性機構があるかないかということが、発生、出現に係る懸念の一番のポイントだとするならば、同じではないのではないかという意見です。

そこで、先ほど荒川先生がおっしゃったように、これを現時点の評価とするか、将来を見込んでするかということで、当然そこが違ってきます。私は現時点では、この評価にはならないのではないかということです。

○唐木座長 そうすると、もう少し具体的に、どのようにしたらいいのかという点ですが。

○田村専門委員 もし、そのポイントだけでここを評価するのであれば、腸管出血性大腸菌とカンピロバクターについてはサルモネラより小さいということです。

○唐木座長 そうすると、今、ハザードの出現にかかわる懸念については、腸管出血性大腸菌もサルモネラもカンピロバクターも全部、中程度にしてありますけれども、これは同じではないだろうということですね。

○田村専門委員 はい。

○唐木座長 この点につきまして何か御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○井上専門委員 田村先生がおっしゃるのもわかるのですが、ただ、プラスミドではなくても、菌の汚染というのは幾らでもあるわけです。むしろそっちの方が多いかもしれないということを見ると、やはり、耐性菌が食べ物を介してくる可能性は否定できないということだと、やはり中にしておいた方が、より安全性は確保されるのではないのでしょうか。

○池専門委員 61 ページのハザードの出現のところで、文章の問題ではないのでしょうか。例えばハザードの出現の2行目の「染色体上の遺伝子であるが」の「が」を取ってはいかがでしょうか。耐性決定遺伝子は染色体上にも、プラスミド上にも存在するという意味で併記の形をとったほうが良いと思います。プラスミドであるということが、この結論に結び付いているという誤解を避けるためには少し文章を直せばいいと思います。

○唐木座長 田村先生、いかがでしょうか。

○池専門委員 荒川先生のお話について、生物現象は、例えば1つ見つかり、普遍的に存在するというのが一般的であって、偶然見つかったものが普遍的に広まっているというのが一般的ですね。

ですから、荒川先生が言ったのは、大腸菌で発見されたプラスミド性の耐性が、ほかのグラム陰性菌にも、今後見つかる可能性が十分あるという意見ですので、それも含めて今後の調査の対象にすべきであるということを考えれば、ここに含まれている、ハザードの出現について書いてあることはかなり意味の大きいことかと思しますので、事務局の原案でいかがでしょうかというのが、私の意見です。

○唐木座長 ありがとうございます。まず、田村先生の問題について、田村先生はいかがですか。

○田村専門委員 プラスミドだけの話ではなくて、全体的に評価して、こうであるというのであれば、それで結構だと思います。

○唐木座長 そうすると、61 ページの5行目のところの修文は「遺伝子である」で切るという池先生の御提案ですが、それでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○荒川専門委員 このプラスミド性のキノロン耐性を持つ、どうして菌が持つかということについては、まだいろいろ論争がありまして、御承知のように、あまり高い耐性度を付与しないのです。MIC が、1 とか 2 $\mu\text{g/ml}$ ぐらいまでしかいかないのが、DNA ジャイレースとか、トポイソメラーゼのような 32 とか 128 $\mu\text{g/ml}$ とか、そういう高い MIC にはならない。

ところが、最近こういうものを調べると、いろんな菌が持っているということがわかってきて、どうしてそういうものがあるのか、持っていなければいけないのかということが、いろいろディスカッションされていて、こういうプラスミド媒介性のキノロン耐性の遺伝子を持つことによって、菌がそういうものに少しなじむ。死なないうちに、ジャイレースとかトポイソメラーゼがミュテーションを獲得して、そちらの耐性度の出現に、こういったプラスミド媒介性のもの関わっているのではないかと。これは学説です。ですから、プラスミド媒介性のものは、確かに MIC は低いけれども、将来的なフルオロキノロン耐性、フルオロキノロン耐性菌の今後の増加においては、特

に高度耐性の株が出てくることについて、やはりそういう形で関与していく可能性があるので、細菌学的には無視できない存在、そういう認識が今は一般的になっています。

ですから、プラスミド性なのか、染色体性なのかということは、それはそれで大事なことですけれども、それは両者が相まって、今後の、特に病原細菌、あるいは日和見病原菌、こういうものにおけるフルオロキノロン耐性の増加に、恐らくはかなり寄与していく、貢献していくということが予想されますので、そういうことを想定した上での発生評価ということをしていくべきではないかと思います。

広がってしまって、誰の目で見ても明らかな状況になってしまってから評価しても、逆に言えば、手遅れという状況になりますので、影響評価の目的は、今後、こういういろんな耐性菌が増えないようにするためには、現時点でどう評価して、将来的にどう評価していくかという視点がないと、評価した意味が非常にあいまいになるというか、評価の価値が減るのではないかという気がするのです。

○唐木座長 荒川先生の御意見について、私は勿論そのとおりなので、今までの経年変化を見て、その傾向から将来を予測して、これが出ていると思っていますが、更に何かこれに付け加えるものがあるというふうに御提案がございませうか。

○池専門委員 中村先生からの指摘で、先ほど 61 ページの 5 行目の文章の件で「遺伝子である。」の次に「また」を入れたほうがよいのではないかと。

○池専門委員 では、「また」でいいでしょう。

○唐木座長 「また」を入れた方がはっきりしますね。それでは、ここに「また」を入れると、「遺伝子である」で切って「また、プラスミド上に」ということで文章はよろしいでしょうか。あるいは中身の問題として、田村先生よろしいでしょうか。

○田村専門委員 結構です。荒川先生にちょっとお聞きしたいのですが、私たちが調べているところによると、キノロン耐性領域に変異がある菌で、プラスミド性の耐性遺伝子を持っているのがあるのはわかっているけれども、変異がなくてプラスミドだけ持っているというものはあるのですか。

○荒川専門委員 通常は、両方持っている場合が多いと思います。プラスミドだけ持っているものは、例えばプラスミド上にほかの耐性遺伝子がのっていますから、別の抗菌薬で選択を受けて、そのプラスミドが移っていくものがあります。ですから、必ずしも高度耐性菌、要するにジャイレース、トポイソメラーゼのミュートーションがないものでも、**qnr** とか、そういうものを持っているものはあります。例は少ないですけれども、多くは、ジャイレース、トポイソメラーゼのミュートーションを持っていて、かつプラスミド性のものを持っているというのが多いようです。

○唐木座長 荒川先生の最初の御意見ですけれども、将来を見越した評価、これは非常にもつとも

なことですけれども、具体的にこれを何か変更すべき点がございませうでしょうか。

○荒川専門委員 ですから、具体的に申し上げますと、例えば今のハザードの出現にかかわる懸念というところで、カンピロバクターが中程度、サルモネラも中程度、例えば腸管出血性大腸菌も中程度というのは、要するにカンピロバクターは既に出てきてしまっているの、これを中程度としたら、まだそういうものが少ないものの方の評価をもう少しレベルを上げるべきではないかという印象を持ちます。

具体的には、カンピロバクターはもう既に耐性菌が出ていますから、サルモネラはまだ少ない。ですから懸念としては、カンピロバクターが中程度であれば、サルモネラは高度とか、中程度よりも上のランクにするべきではないかと私は思うのです。

○唐木座長 御意見よくわかりました。もう既に耐性菌が出てしまっているものは、今後増えないから出現に関する懸念は低くていいという、今までの考えと逆の考えを取り入れたらどうかということですね。その考えは非常によくわかりますが、今までのやり方とは違いますね。今までは現状を評価して、それでリスクの大きさを規定するということなので、将来を当然考えなくてははいけなけれども、それをやると、評価結果が違ってきてしまうということにもなりかねないのですが、ほかの先生方から何かございませうか。

どうぞ。

○中村専門委員 少し先の話にいつてしまうかもしれませんが、68ページの(2)の③で、JVARMのモニタリングですね。これは承認取得後、再審査終了後というようになっていますが、JVARMのモニタリングは毎年やるわけで、そうすると荒川先生が言ったような懸念は、やり方によってはその年、その年でアップデートで出てくる話で、そういうやり方はどうなのかと思ったのですが、懸念は勿論、荒川先生がおっしゃる通りですけれども、懸念だと予想になってしまうこともあるので、JVARMのそういう仕組みに入れてもらったりして、出たらすぐ農水省から連絡を受けて、こちらでやるとか、とりあえずはこの評価でいくとか、そういうのはどうでしょうか。

○唐木座長 荒川先生、いかがでしょうか。

○荒川専門委員 ですから、この評価を毎年とか随時ということで見直しをするということであれば、それは1つの方法かと思えます。ただ、この評価をしてしまうと、5年とか10年とか、この評価のままにいくということであれば、今はこういう評価であっても、数年後にならんと状況が変わってくる可能性があります。

○中村専門委員 5年据え置きというのはきついかもしれないですね。

○荒川専門委員 ですから、そういう見直しのスパンの問題で、これが5年先、10年先まで同じものでいくということであれば、やはり先のことを見越して、今、厳しめの評価をしておくべきでは

ないかと思えます。

○唐木座長 その厳しめの評価が、腸管出血性大腸菌とかサルモネラのハザードの出現が中程度というところだろうと思うのですが、これをもっと高くした方がいいということでしょうか。

○荒川専門委員 相対的な問題ですので、カンピロバクターとの関係で見ますと、これを同じ中程度にするのはかなり違和感があるという印象です。

○唐木座長 田村先生からは、先ほど逆の意見が出て、これは低い、低い、中程度でいいのではないかという御意見もありましたが、それは基本的な考え方ですね。

やはり、何かの大きな変化があれば、これは来年もう 1 回見直すことも当然あり得るとというのがリスク評価ですので、今は現状を重視して評価せざるを得ないのではないかと思えますが、そういうことで、このままにするということではいかがでしょうか。

ほかの委員の先生方から何か御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○戸塚専門委員 今、抗菌薬の適正使用ということで、ヒューマンでは、そういうことを積極的にやっていて、耐性菌などが、それによって低下してくるという状況もあります。

ですから、そういう流れの中で、動物の方ほどのような形でいったらいいかという視点を是非持ってやっていただいた方がいいと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。荒川先生の御指摘の問題は、まさにそういったことに深く関わるわけですね。どのような使い方をするのか。ですから、ここはペンディングにさせていただいて、最後のところまで行ってまた戻ってくるということにさせていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは、次は暴露評価の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 62 ページの 25 行目です。暴露評価についてということで、ハザード含む当該細菌の生物学的特性ということで、勿論、この 3 つのハザードに関しましては、腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能ということなのですが、当然ハザードが食品を介してヒトに暴露する可能性があるというもので、ただ、生物学的な特性に関して、特段特記すべきことはないのではないかとということで、懸念は中程度としております。

63 ページですけれども、食品の汚染状況、これについても、以前からお示ししているように、汚染自体は少なく、更にハザード、耐性になったものをハザードと規定しておりますけれども、それはまた更に少ないということで、当然懸念はあるものの小さいだろうということにしております。

6 行目が、暴露評価に係るその他の要因ということで、特に牛肉、豚肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、特別に他の要因として考慮すべきものはないのではないかとということで、通

常の一般的な食中毒対策によっても、耐性菌化したハザードであっても、一般的には予防は可能ということで懸念は小さいとしております。

それらの項目を総合的に判断いたしますと、表 D のようになりまして、まず、それぞれハザードによる暴露を受ける可能性というはあるのですが、一般的な食中毒対策等あるいは汚染率というところで見ますと、総合的に判断して低度ということになっております。

ただし、当然、可能性は小さいといってもあるということで、暴露のリスクも高まるということなので、そういう関連情報の収集を続ける必要はあるということを一言書いております。

暴露評価については、以上でございます。

○唐木座長 続けて影響評価もお願いします。

○関谷課長補佐 影響評価が続いて 63 ページの 24 行目からあります。

まず、影響評価のつきましては、参考資料の 2 で配付させていただいております。抗菌性物質の重要度ランキング付けでフルオロキノロンが極めて高度に重要なランク I ということになっておりますので、これが、まず、該当するということになります。

腸管出血性大腸菌とサルモネラに関しては、ヒトでの感染症に対する治療薬として、まず、推奨薬とされておりますので、そういう意味で、大腸菌とサルモネラについては両方とも該当する、重要度ランク I で、かつ推奨薬ということで、どちらも該当ということになります。

カンピロバクターは、原因がまだ定かでないときに投与されるという可能性は否定できないのですが、推奨薬とはされていないということで、片方のみ、ランク I だということのみになります。

64 ページの上から当該疾病の重篤性というところで書いておりますけれども、特に腸管出血性大腸菌あるいはサルモネラに関しましては、重篤化するという可能性が否定できないということで、カンピロバクターについても、一部ギラン・バレー症候群ということも指摘されておりますけれども、通常の範囲でいきますと、自然治癒あるいは予後も良好ということから、ここでの判断としては中ということで考えております。

また、その他の要因、影響評価に関する要因ですけれども、それらの医療分野での耐性率ということでいきますと、大腸菌とサルモネラに関しては比較的強く維持されているということから、その他の要因としての懸念は小さいだろうと判断しております。

ただし、カンピロバクターに関しましては、先ほど申し上げたように、原因菌がまだ特定されていない時点で腸管感染症の治療薬として使われる可能性もあります。あるいは医療分野における耐性率が、大腸菌やサルモネラよりも高いということから、その懸念が中程度ということで判断しておりまして、具体的には、64 ページ下の表 E の内容で、総合的に判断いたしますと、腸管出血性大腸菌は、どちらも該当、大きい、小さいで高度。サルモネラはどちらも該当で、大きい、小さい

で高度。カンピロバクターは、一方のみ該当、中程度、中程度で中等度。そういう内容となっております。

以上でございます。

○唐木座長 ということ、暴露評価と影響評価についての説明ですが、この項目について御意見をいただきたいと思えます。

どうぞ。

○荒川専門委員 サルモネラとカンピロバクターなのですが、食品の汚染状況にかかわる懸念というのが小さいとなっておりますけれども、カンピロバクターは、今回は豚と牛ですのであれですけれども、豚ではかなりそういうものを保菌しているものがあると思えますし、サルモネラも、豚ではそう高くないと思うのですが、やはりカンピロバクターとサルモネラはともに小さいとしてしまって、本当にいいのか。カンピロバクターは少し高いのではないかという気がするのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 何かこの件で御意見ございますでしょうか。

○荒川専門委員 豚と牛においては、サルモネラと同等でいいのですか。

○中村専門委員 鶏だと、わかりやすいのですが、この場合は、難しい。

○唐木座長 どうぞ。

○関谷課長補佐 51 ページ以下に状況が出ておりますが、52 ページの下のところカンピロバクターについて、少し古いというか、数も少ないのですが、ひき肉のカンピロバクターのデータは出ております。

○唐木座長 どうぞ。

○田村専門委員 影響評価とも関係し、評価案にはデータはないのですが、日本のカンピロバクター一食中毒の95%以上が *C.jejuni* が原因です。*C.coli* は、ここにあるように、肉での汚染率も低く、食中毒の発生率も低いというのが一般的なもので、豚は鶏と全く違う考え方でやらなければならないと思えます。

○唐木座長 ということよろしいでしょうか。ほかに御意見ございますでしょうか。

それでは、よろしければ最後のリスクの推定のところの説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、リスクの推定と食品健康影響評価の部分です。65 ページの最初からですけれども、まず、リスクの推計の考え方ということで、先ほど冒頭に御説明しました考え方を記載しております。評価指針に基づきまして、今、御議論いただきました発生、暴露、影響の各評価、これは現時点でのということですが、ハザードごとにリスクを推定することになっております。

リスクの推定に当たっては、原則として表 F に示した考え方に基づいて行うということで、9 行目から「なお」と書いてございますけれども、「なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 F の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重みづけを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする」ということです。これは、当委員会の小泉委員から、場合によっては、いつも機械的に推定してしまうのはどうかということで、原則はこういう考え方で、あとは御専門の先生方にケース・バイ・ケースの部分が必ずあると思いますので、そこは肉付けをしていただくという趣旨で、この「なお」のところを付け加えております。

それから、原則として、表 F の考え方に基づきまして、リスクの推定をしたのが 65 ページの 15 行目からです。

まず、腸管出血性大腸菌に関しては、これは繰り返しになりますが、それぞれの項目をサマリーとして書いております。まず、腸管出血性大腸菌に関して発生評価は、先ほどの議論の中でまだペンディングになっておりますけれども、低度。暴露評価についても低度。次のページで影響評価に関しては高度ということで、それらを考え方に当てはめてみますと、中等度ということで、これは表 G が 67 ページにございます。67 ページの上のところに表 G がありまして、腸管出血性大腸菌のところを見ていただきますと、スコアとしては 1、1、3 で 5 になるということになります。

それで、先ほどの 65 ページの考え方でいきますと、表 F のスコア合計が 5～7 であれば、中等度に区分されますので、その考えから中等度という結論にしております。

続きまして、サルモネラですけれども、66 ページの 9 行目から同様の考え方でやっております。

サルモネラの場合は発生が低度、暴露が低度、影響が高度とされておりますので、それらの結果を踏まえて、総合的にリスクを推定しますと、67 ページの表 G でございますが、サルモネラのところ、低度 1、低度 1、高度 3 ということで、こちらも 5 ということで、中等度という結論にしております。

それから、カンピロバクターですけれども、ここは少し修文する必要があると思いますが、66 ページの 27 行目から JVARM のモニタリング調査の結果について触れており、これは 2008 年のデータを入れるということにはなるとは思いますけれども、入れて修文した上で、結論としては中等度としております。

それから、暴露評価に関しては低度、影響評価は 66 から 67 ページですけれども、中等度ということで、これも各評価項目の結果を踏まえますと、表 G のようになりまして、中等度 2 点、低度 1 点、中等度 2 点の 5 点ということで、カンピロバクターについても中等度という結果になっております。

それらの表 G の結果を踏まえまして、まとめを 6 の食品健康影響評価についてということでまとめさせていただいております。

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく、現時点での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は以下のとおりと考えられたということで、1 としましては、今の表 G から導いたリスクの程度は中等度と考えられるとしております。

17 行目の (2) では、なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とは言えないという状況かと思われます。また、リスク評価の手法についても、国際的にも十分確立していない部分もあると考えられるので、引き続き国際機関における検討状況等を含めて新たな科学的知見・情報の収集に努めるべきであるという言葉が付与しまして、食品健康影響評価としております。

以上です。

○唐木座長 ということで、まだ、最初の発生評価のところ、ペンディングになっておりますが、一応、全体を通して、こういった中程度であるというリスク評価にするということが原案です。

先ほどの荒川先生の御意見ですけれども、その他の考察のところ、リスク管理措置の徹底ということを特にここで言うということになります。

68 ページの下の方に、評価の見直しというものを適時行うということが、69 ページまでかけて特に記載しております。ということで、荒川先生の御懸念は大分これで緩和されるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○荒川専門委員 やはり、解析の状況というのは刻々と変わりますので、少し先のことを見て評価しておかないといけないかという気がしますので、そういう記述を強調していただければよろしいかと思っております。

それから、リスクの推定の表 G ですが、これはスコア化して行われていますけれども、本来、スコア化することが妥当かどうか。というのは、一番高いところを取っていくという考え方も 1 つあると思います。ですから、こういうものが果たしてスコア化になじむかどうか。危険な要素が 1 つでもあれば、それを評価して、具体的には影響評価のところ、高度、高度、中等度になっていませぬ。ですから、これが生きて、一番上の評価結果も高度、高度、中等度というようにすべきではないかと思っておりますけれども、スコア化することの科学的な根拠というのは、どういうところにあるのか教えていただきたいと思っております。1 点、2 点、3 点とか点数を付けて、スコア化するところの科学的な根拠がよくわかりません。

○唐木座長 それでは、最初に発生評価についてペンディングにしましたが、最後のところで、リ

スク管理措置あるいは見直しということを書き込んであるということ、このままでよろしいというようにさせていただいてよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 是非、JVARM のところで、積極的に日本の畜産現場あるいは海外から入ってくるものは農水省の所管、厚労省かもしれませんけれども、国内の状況と海外の状況をきちんと把握できるような食肉調査といたしますか、その中に、やはり耐性菌の分離状況について、これまで以上に、積極的な取組みをしていただけるとありがたいと思います。

○唐木座長 そういうことも一言書いておいた方がいいということですね。

○荒川専門委員 はい。

○唐木座長 それでは、各項目についてはこれで確定をしましたが、最終的なところの点数化についての荒川先生の御質問ですが、これは最初に評価指針のところ、既に議論をしたと思いますが、どうぞ。

○池専門委員 すみません。68 ページの承認後の再審査後における取扱い、21 行目～36 行目までの文言のことで、再審査はいいと思います。具体的に提出を義務づけて、そして提出されたものをどこでチェックするかというのは、どういうことになっていますでしょうか。

○関谷課長補佐 再審査という薬事法の制度がありますので、それは農水省にデータが提出されまして、再審査を行うときには、食品安全委員会へ諮問することに法律でなっておりますので、その仕組みの中で、またこちらで御審議いただくということになります。

○池専門委員 わかりました。

○関谷課長補佐 それから、その他の考察については、事務局からも説明をまだしていませんので、後でまた御議論いただければと思います。

○唐木座長 荒川先生から、表 G の点数制あるいはその前の 65 ページの表 F の点数制がなじむのかという御質問がありました。その辺について、事務局から何かコメントございますか。

○関谷課長補佐 そこが非常に事務局としても悩ましいところなのですが、評価指針においては、具体的にスコア化あるいはマトリックス化はしていません。

ただ、今回、評価指針に基づいて評価する上で、やはりどのように考えるかという基本的な考え方は、やはり示した方がいいという前回の御指摘もありましたので、マトリックス化をさせていただいております。

マトリックス化するときに、スコアにするべきかということですが、例えば高が 1 つあった場合に区別をするには、カテゴリーが 4 つあって、そのマトリックスということになるので、やはりある程度、客観的にスコアを付けた上で判断するというのを、まず、1 段階としてはさせていただいて、先ほど少し御説明した 65 ページ 3 行目の「リスクの推定の考え方」にあるように、原則

として表 F に示した考え方に基づいて、総合的に判断するという事です。9 行目のなお書きのところにありますように、表 F に従って判断をした上で、総合的に判断するときに、荒川先生の御指摘のような、例えば影響評価の重篤性が非常に高いので、その重みづけを高くすべきだというような御判断があれば、そこで総合的な判断をしていただけるようには考えております。まず、第 1 段階として判断するときには、便宜上というか、一定の考え方で出すための手法として、マトリックス化して、スコア化をしてお示ししたということになります。根拠と言われると、単純にそれぞれの項目をどう考えるかということを経務局で工夫してみたというところなので、内容が科学的かということに関しては、御議論をいただく必要はあるかもしれないですけども、最終的な御判断としては、ケース・バイ・ケースの部分も排除しているわけではなく、機械的に全部処理してしまうということではないと事務局としては考えております。

○唐木座長 ただいまの説明のとおり、どういう基準で我々が評価するのかということを知りやすく示すためには、スコアにするというのは 1 つの方法だろうということで採用したわけですが、すべてがこのスコアのとおりに決定するわけではないということです。

荒川先生の御質問、御意見は、表 G で影響評価が高いものについては、もっと全体を高くした方がいいという御意見だろうと思います。それについては、影響の結果は非常に高度であるけれども、発生が低いし、暴露も低いからトータルとしては、これは中程度というのが現在の評価ですが、これを非常にリスクが高いというように考える根拠があつて、評価結果を変えなければいけないかどうかという、その具体的なところについては何か御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○荒川専門委員 すみません、何回も同じことを言いまして。結局、発生評価、暴露評価、影響評価、それぞれ重要な評価ですけども、やはりこの 3 つの中で、一番重要な評価というのはやはり影響評価だと思うのです。

今回の評価（案）のタイトル自体が、影響評価というタイトルです。ですから、影響評価のスコアというか、重みづけをほかの発生評価とか暴露評価と同じでいいのか、やはり影響評価をもう少し重視した総合評価結果を出すべきではないかというのが、私の意見です。

○唐木座長 それは、リスク評価の基本に関わる問題ですね。ですから、一応、リスク評価の基本では、発生と暴露と影響の評価結果を 3 つ並べてみて、最終的にこれを総合して評価をするというのが基本になっているのですが、当然そこには重みづけはあるべきであろうと思います。しかし、発生、暴露がどうであろうと影響評価だけで決定するというわけにはいかないということです。ですから、全体を勘案して具体的に、例えば現在は、これが中程度のリスクということになっていますが、これを変更する必要があるかどうかということについてはいかがでしょうか。

どうぞ。

○田村専門委員 これは、定性的なリスク評価なのですか。そうすると、別にリスクの推定というのをスコア合計で中程度とかに分ける必要はなくて、重みづけを含めた文言で言い表すという手はないのでしょうか。

○唐木座長 ということは、どういうことでしょうか。重みづけを付けた文言が中程度ということなのですけれども。

○田村専門委員 いや、リスクの推定を文章で表現するということです。これでは半定量のような印象を受けたものですから。スコアを足して行って、その数値の結果でリスクを推定するというやり方ですね。これは定性的評価でよろしいのですか。少し定量性もあるような気がします。

○唐木座長 できれば、我々は定量評価をしたいわけですね。リスクは何%と出したいわけですね。しかし、それができないので定性ですけれども、そこに評価の重みづけをここの数で表わしたと。ですから、半定量までもいっていないですね。やはり定性のうちだと思えます。

○関谷課長補佐 事務局から補足させていただきますけれども、参考資料1の評価指針の4ページに基本的な進め方がありまして、そこに図が載っておりますが、それぞれ発生、暴露、影響評価から推定するということになっております。

具体的には5ページの一番上のところに、食品安全委員会は原則として定性的リスク評価を行うこととすると書かれておりまして、現状として、先ほど御説明したように、国際的にもなかなかデータもきちんとはあるわけでもないということもあるので、評価指針でも原則として定性的なリスク評価を行うとされております。

具体的に定性的な評価をとというのはどういうものかということだと、定義のところ、3ページに戻っていただきまして、下の方に11番、定性的リスク評価というのがありまして、そこで、リスク評価が定性的用語で表現される評価を定性的な評価ということで規定しているところでございます。

今回、便宜上数字を入れてスコア化しておりますけれども、定性的なものを出す上で、基本的な考え方を原則このようにしましたということなので、リスク自体を定量的に推定しているということではないというように事務局では考えております。

○唐木座長 ということですが、そのほか御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○井上専門委員 基本的に荒川先生が言うことは私もよくわかるのですが、ただ、やはり動物からサルモネラなり病原性大腸菌のキノロン耐性菌が出て、それがヒトに実際に感染したというデータが出てくれば、影響評価がぐっと増してくるのだろうと、そういう判断もできるのではないだろう

かと思えます。

○唐木座長 どうぞ。

○中村専門委員 これは答えにならないですけども、井上先生がおっしゃったように、荒川先生のお考えで、影響評価が非常に大きいとします。そういうときに発生評価と暴露評価が一番上にいかなかったときに、私は少し引かかる気がするのです。そういう例が実際にあるのかどうか、今、想像できないのですが、とにかく影響評価は高度ですから、先ほど、荒川先生がおっしゃったように、もう少し重みを持たせる例が出てくるのかどうか、出てきたときに考えればいいかという気がしますし、それが具体的にこういう場合にはこうだという話が出てくれば、そうなると思うのですが、その例がなかなか思いつかない。

○池専門委員 中村先生がおっしゃるのはそのとおりだと思います。出れば非常に影響は大きいという意味で高度ですね。しかし、今のところ発生も暴露も具体的にそれを証明するものはあまりない。現時点においては、68ページの(2)を厳格にしておくより他に方法がないのではないかと感じる気がします。

○唐木座長 どうぞ。

○荒川専門委員 サルモネラは、フルオロキノロン耐性、中等度耐性のものが実際にヒトの感染症事例で、たしか幾つか報告があると思います。O157もたしかあったのではないかと。ただ、それがパンデミックを起こしているような状況ではないと思います。

ですから、この扱いをカンピロバクターもサルモネラも腸管出血性大腸菌も、みんな横並びで中等度としてしまったら、何となく我々は評価していないのではないかと、そのようにもとられかねないと思います。ですから、もっと表現の仕方を、やはりリスクの評価なので、高いものの方をより重視して、全体的な評価に盛り込んでいくべきではないかと。要するに足し算して平均して、これですということではなくて、もう少し工夫の仕方があるのではないかと印象を持つのです。

サルモネラとか病原性大腸菌は、これは渡邊専門委員の御担当なので、私はあまり最新の状況はよくわからないのですが、非常に評価の仕方が難しいのは私もわかりますけれども、横並びで、こういう形で本当に表にするのがいいのかどうか。そういうことです。

○唐木座長 という御意見ですが、いかがでしょうか。

これは、ハザード別の評価をするのではなくて、フルオロキノロン系の抗菌剤をどうするのかという問題ですので、最終的にはこういう形になるのはやむを得ないだろうと思うのですが、その途中経過でそういう記載が必要だということなのかもしれません。

それから、最終的にリスクが高度ということになると、これは全部使えないという結果になりますが、そうすべきかどうかということでもあるわけですが、中程度だったら慎重にしようというこ

とです。その辺の判断もここの最終的な評価結果には関わることであります。どうぞ。

○中村専門委員 確かに荒川先生がおっしゃったように、みんな中、中ということで、スコアは中だけれども、将来的な話を考えると、食品健康影響評価の大きいものもあるとか、文章で少しそういうものを、ちょっと味を付けるというようなことで、荒川先生、いかがですかね。

○池専門委員 こうしたらどうですか、個々の問題について、今、先生のおっしゃったことを補足として付け加える。やむを得ないということであれば。

○中村専門委員 スコア的には中になってしまったけれども。

○唐木座長 どうぞ。

○荒川専門委員 ですから、ここの評価はこういう形にして、その他の考察の8のところの、例えば承認等の取扱いとか、承認後の取扱い、この辺りで、サルモネラとか腸管出血性大腸菌のフルオロキノロン耐性菌の出現及びそれによる感染症患者の発生ということがあった場合、非常に公衆衛生上も懸念されるので、やはりそういうものの出現を積極的に調査して、モニタリング調査というよりも、アクティブのサーベイランスをJVARMの方でやっていただく、あるいは人間の方で、そういうものが分離された場合は、疫学的な調査をきちんと行って、この再評価を実施する必要があるということを少し強調していただいて、カンピロバクターとサルモネラと腸管出血性大腸菌を横並びにざっくりと評価していくのではなくて、そういうことも考慮して、こういう評価になったということを、事後の対応の中に盛り込んでいただくということであれば、1つの解決策かもしれません。

○唐木座長 わかりました。それではその方向で修文するというにさせていただきたいと思えます。

それでは、ここまでのところで、表Gのリスクの推定の内容というところについては、御承認をいただいたということで、リスクの程度は中等度であるという食品健康影響評価について、このようなお認めいただいたということにしたいと思えます。

それでは、最後のその他の考察のところ、先ほど少し先走ってしまいましたが、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 67ページの24行目からが、その他の考察ということで、これも資料2の審議のポイントにも入れさせていただいておりますけれども、ここはまず、中等度という評価までが、最低限の委員会での結論ではあるのですが、その先の部分で、どの程度、その他の考察で、リスク管理措置等にも触れていくかというところを御議論いただきたいということです。

事務局の案としましては、25行目から書いてありますけれども、今回の評価結果を踏まえて、評価対象の牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認または再審査に当たっては耐性

菌に関するリスク管理措置等の徹底が不可欠であるということで、ここに1番としてリスク管理措置の徹底についてとありますが、ここは基本的には現状で農水省が行っている措置を記載しております。67ページの29行目の1のところですが、(1)承認等の取扱い、(2)承認後の取扱いというのは、基本的に現状のものを示させていただいております。

このリスクが中等度という評価結果に基づきますので、承認、再審査の後のリスク管理措置がきちんと徹底されなければいけないところをどのような形で盛り込んでいくかというところですが、今の案としては、現状を書かせていただいております。

これらの措置というのは、もう既に農水省で、リスク管理措置としてきちんとやっているという前提になっております。

68ページの38行目の評価の見直し等に関しましても、現状も仕組みの中での話を書いておりますけれども、評価対象、動物用医薬品が承認されるということになりますと、基本的には6年後に再審査というものが薬事法上でかかります。それまでにいろんなデータもそろえた上で、薬事法における再審査が行われるということになります。

その再審査を行うときには、食品安全委員会に、食品健康影響評価を依頼するというようになりますので、新しく承認されたものに関しては、必ずこちらの委員会でも御議論いただくようなことにはなるということで、国際的な機関での検討状況等も踏まえた上で、新たな科学的知見情報の収集を行った上で再度ということになります。

再審査の案件も、今回、対象になっておりますけれども、それが69ページの5行目から再審査に係る案件ということで、これも現状ベースの話ですが、再審査に当たっても、現時点においては、薬剤耐性菌に関する詳細なデータは必ずしも十分であるとは言えないということで、引き続き知見・情報の収集を行うということが必要である。

仕組みとしては、薬事法に基づいて、再評価という制度がありますので、例えば安全性に懸念を生じさせるような知見が出てきた場合においては、農水省でも再評価という仕組みの中で再評価されるということになりますし、その再評価という仕組みを動かすためには、そのときにも、食品安全委員会に諮問をするということは法律で決まっておりますので、その場合にも、再度、こちらで評価されるということになります。

御議論いただきたいのは、このリスク管理措置の徹底ということなのですが、基本的には中等度という評価結果を踏まえて、管理措置が徹底されなければいけないところを、こういった形で盛り込むべきかという観点で御議論いただければと思います。

以上です。

○唐木座長　ということで、その他の一番大事なところは、67ページの下の方のリスク管理措置の

徹底についてきっちりやりなさいということを書き込むということですが、これでよろしいかどうかということです。

なお、68 ページの（１）と（２）は、現状をここに入れてあるだけです、ここに入れるのがいいのか、脚注とか、あるいは参考にして外に出した方がわかりやすいのか、私も迷っているところがありますが、そういう点がございます。

それから、68 ページの下の方の評価の見直し等というところで、承認と再審査についての文言を入れておく。

それから、荒川先生から御指摘がありましたモニタリングの評価ということも、ここに加えてはどうかということですが、そんなことで、先生方から御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○荒川専門委員 モニタリングの評価、これは是非実施していただきたいのですが、フルオロキノロン剤を使った農場で、やはりこういう指標菌、特に病原性を持つもの、示すものについての薬剤感受性の試験を、人間の場合は必ず抗菌薬の感受性試験を行って、それで抗菌薬を使いますけれども、やはりこういう畜産現場でも、フルオロキノロン剤を使った場合は、JVARM による全国的な調査とは別に使用した農場における耐性菌の発生状況についての報告を、やはり求めていただくことが、特に腸管出血性大腸菌、サルモネラ等の、まだ今はまれな耐性菌の状況である菌種については、使った農場での感受性試験の実施を促すような文言を、承認後の項目に入れていただくとよろしいのではないかと思います。

○唐木座長 その点は、事務局いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 今、書いてあります現状の、68 ページの 23 行目に、承認取得後に、今、規定されているものがあって、販売数量とか、当該医薬品を使用した施設における耐性菌の発現状況調査結果を報告しなさいということは、それが十分な形かどうかというのはあるかもしれないですけども、一定のことはされているようです。

○荒川専門委員 これは、メーカーの義務条項として入っているわけですね。ですから、使う農場の側に、そういうことについての協力を促すようなことがあってもいいのかという気がするのです。

○関谷課長補佐 多分、そこは法律的にというか、使った農場に義務づけをするというのが、組織的に実現可能かというところはあると思いますので、そこは、私も、今、それができるのかどうかというのは、農水省に確認してみないとわからないのですが。

○唐木座長 その点については、検討させていただいて、可能であればここに書くということでもよろしいでしょうか。

どうぞ。

○田村専門委員 JVARM では、農家の抗菌薬の使用歴という調査も併せてやっております。その疫学的な解析が、まだ十分ではないのですけれども、そのデータは取っております。農家に義務を課すということはやっていないのですが、材料を取った農家における抗菌剤の使用歴についての調査はやっています。

ついでで申し訳ないのですが、私は薬剤耐性モニタリングの充実というのは、非常に重要だと思います。先進国で実施しているような家畜衛生分野、食品分野、医療分野を包括したモニタリング制度がないのは日本だけです。その辺は絶対に必要だと思っております、このような評価をするときには、畜産現場だけの JVARM のデータではどうしても限界があります。総括的なモニタリングの仕組みが将来的に必要であるということを、是非、文言に盛り込んでいただきたいと思います。

○唐木座長 そのほか御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。

○唐木座長 どうぞ。

○関谷課長補佐 モニタリング調査の充実という文言を入れていく中で、ある程度どういうところが足りないからとか、根拠的なところが、もし、できれば入れられたらと思うのですが、何となくそういうものが必要だろうと考えるというのではなくて、どういうところが現状で足りない部分があるので、そういうものをどういう観点で充実させるべきだという、理由づけみたいなのが、もし、可能であれば、そういったところも教えていただければと思います。

○唐木座長 どうぞ。

○猿田評価調整官 先ほど荒川先生と田村先生が言われたことを具体的に膨らませて教えてほしいというのが、今、関谷課長補佐の言った言葉だと思います。

具体的に言うと、先ほど追加資料で JVARM のデータを配りましたけれども、これは、例えば 1999 年に全国調査をやっておりますけれども、この方法で 10 年間調査していれば、非常にいいデータになったと思います。しかしながら、翌年から地域を分けてクール別にやっているの、先ほど御意見があったとお、これを見たからといって、どのくらい耐性が動いたのか全然わからなくなっ
てしまっています。

通常の耐性菌サーベイランスは、パッシブの耐性菌サーベイランスで、ずっと耐性率を見ていて、あるとき、ぱっと上がったときに、アクティブサーベイランスをやる。アクティブサーベイランスをやったときに、先ほど田村先生がおっしゃいましたけれども、どのくらい投与されているのか。その耐性菌が上がったところがどこのモーションなのか。そこでどのように使われているのか。それがどのように流れていたのかということがわからないと、アクティブサーベイランスはできません。具体的に言うと、そういうところのデータを取っていないと、アクティブサーベイランスはで

きないこととなります。具体的にパッシブサーベイランスはどのようなやり方でやるのか。アクティブサーベイランスはどのようなやり方でやるのか。そのためにはどのようなデータを集めていかなければいけないのか。それは、例えば農場でのデータを集めなければいけないのか。食肉でのデータを集めなければいけないのか。また、ヒトでのデータになると、感染症法に基づく耐性菌サーベイランス、これは荒川先生を中心にやられていますけれども、それとの連携をどうやってやるのかということ、具体的に言うと、68 ページ以降に盛り込んでいかなければいけないと思うのですが、事務局では限界があることから、先生方にお知恵を出していただきながら、ここの文言を具体的に膨らませていくという作業になります。今、68 ページにあるのが現状でございますので、これに加えて管理措置として何を加えていくのかという点について、時間もあまりないので、項目だけではできたらこの場でいただいて、具体的な文言を先生からいただいたり、事務局で加えたりしながら、膨らませていくという作業をして、最終的なものをつくっていきたいと考えております。

○唐木座長 どうぞ。

○中村専門委員 今の猿田評価調整官の言ったことは、田村専門委員の話と同じようなのですけれども、JVARM の報告書に畜産業における抗菌性物質の使用がヒトの医療に及ぼす影響の評価、リスク管理に向けた取組みを実施していく計画であるということがあって、そういう計画でやってもらえれば、JVARM の文言にあるので、これはまだ現状の話なのですね。ですから、ヒトの医療に及ぼす影響の評価、リスク管理のというのが入っているのです。

○唐木座長 そういった文言を、評価書の最後の附帯事項に入れてもいいということですね。

それでは、モニタリングのところにつきましては、荒川先生、田村先生からも、できたらこう入れたらいいという文言を事務局にお送りいただくとありがたいのですが、それをいただいた上で、また事務局と相談しながら文章をつくって、先生方に御検討いただくということをやりたいと思います。

それでは、そのほかに何か御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○荒川専門委員 用語の問題なのですけれども、31 ページの表 17-1、下の 2 つのカラムに第 3 世代セフェムと書いてあります。

それから、68 ページの 8 行目に第 3 世代セフェムと書いてあります。それで、56 ページの 19 行目には、第 3 世代セファロsporinと書いてあります。これは、私が、たびたび指摘してきているのですが、第 3 世代セフェムという言葉は正しくなくて、世代が付いているのは、セファロsporinなのです。セフェムはセファマイシンとセファロsporinと両方含んだ言葉ですから、第 1、第 2、第 3 セフェムというのは、日本ではときどき使われていますけれども、公式には海外も含め

て、世代を付けて呼ぶのはセファロスポリンなのです。ですから、第3世代セフェムというところは、第3世代セファロスポリンというように直された方が、これが将来英文に訳されて、海外に出ていく可能性もあるので、そこは統一された方がいいと思います。

もう1つ、サルモネラの命名法なのですが、これは既に過去にこういう形にするという約束事になっているかもしれませんが、学術的には、*Salmonella enterica* の血清型 serotype の Typhimurium とか、Enteritidis とか、そういうようになっていますので、やはり *Salmonella enterica* serovar というようにするか、あるいはどこかに、この文章では長くなるので、*enterica* を省略するというのを、最初か最後に入れられた方がよろしいかと。これも公文書になります。学術的な表現をできるだけ採用した方がいいと思います。その2点、検討していただきたいと思います。

○唐木座長 事務局、よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。御指摘のとおり修正したいと思います。

○唐木座長 どうぞ。

○井上専門委員 つまらないことですが、例えば63ページの26行目、食品安全委員会が決定した「抗菌性物質の重要度ランク付け」、この前にやはり「ヒト用」と入れておいた方がわかりやすいだろうと思います。ほかのところにもそういう言葉があります。

○唐木座長 これも事務局よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 そのほか、何かございますでしょうか。

それでは、本日の確認事項ですが、67ページの7行目にあります食品健康影響評価についてということで、7行目～20行目まで、(1)(2)全部読み上げませんが、これについて御確認をいただいたということで、よろしいでしょうか。

その他の考察のところに、モニタリングについての文言を入れる、あるいはこの文章全体をもう少し修文するということについては、荒川先生、田村先生、あるいはほかの先生方からも御意見をいただいて、事務局と相談して修文をさせていただきたいと思います。

そのほかにも、幾つか御指摘いただいたところは、文章を直させていただいて、改めて先生方に見ていただきたいと思います。

そんなところで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、事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 そうしますと、次回、その部分は改めて審議するという事で考えてよろしい

でしょうか。

○唐木座長 もう1回開く必要はございますでしょうか。あとは修文をお返しして、再度、開かないという方向で、よろしいでしょうか。事務局、もう1回開く必要はありますか。

○関谷課長補佐 もしも御了解いただけるのであれば、メール等で修文内容をご確認いただくという対応でもよいかと思います。

○唐木座長 一番大事なところは御了承いただきましたので、修文のところはメールで送付して御意見をいただくということで、荒川先生、田村先生、御面倒ですが、よろしく申し上げます。

では、次回のワーキンググループはなしで、メールで御了承いただくということにしましょう。

そのほかに、何か事務局からございますか。

○関谷課長補佐 特にございません。

○唐木座長 それでは、これで本日のワーキンググループを閉会させていただきます。

御協力どうもありがとうございました。