

食品安全委員会

肥料・飼料等（第72回）／微生物・ウイルス（第42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25年6月18日（火） 14：02～16：22
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤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) 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
 - ・飼料添加物フラボフォスフォリポール
 - (3) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
唐木座長、青木専門委員、多田専門委員、田村専門委員、戸塚専門委員、渡邊専門委員
 - (専門参考人)
荒川専門参考人、岡村専門参考人、三澤専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員長
 - (事務局)
姫田事務局長、本郷事務局次長、山本評価第二課長、松尾課長補佐、小澤評価専門官、村山係長、秋山技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 (素案) 鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する知見及び評価の方向性
 - 資料2 (案) 家畜等に使用するフラボフォスフォリポールによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
 - 追加資料1

追加資料2

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、第 72 回肥料・飼料等、第 42 回微生物・ウイルス合同専門調査会薬剤耐性菌に関するワーキンググループを開催いたします。

本日は、池、館田、細川のお三方の専門委員が御欠席で、6 名の専門委員と専門参考人、荒川先生、宮崎大学の三澤先生、北里大学の岡村先生のお三方に出席していただいております。

三澤先生と岡村先生は、本日の最初の議題の鶏のフルオロキノロン剤の評価のために、今回、専門参考人として出席をいただいております。後ほどよろしくお願いたします。

それでは、議題に入る前に、事務局から議事と資料の確認をお願いします。

○松尾課長補佐 本日の議事等の確認の前に、事務局の組織再編に係る御報告をさせていただきます。

先月 5 月 16 日付で評価課が評価第一課と評価第二課に分かれております。また、勧告広報課と情報・緊急時対応課が合併して情報・勧告広報課となっております。この組織再編に伴いまして、山本勧告広報課長が評価第二課長として着任しております。

○山本評価第二課長 山本です。よろしくお願いたします。

○松尾課長補佐 また、磯部評価課長は評価第一課長となっております。薬剤耐性菌担当は、評価第二課で担当をさせていただくことになります。

また、担当補佐は、これまで薬剤耐性菌につきましては関口が担当しておりましたが、今回から私、松尾に代わっております。今後ともよろしくお願いたします。

それでは、本日の議事、資料の確認をさせていただきます。

議事は、鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、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（飼料添加物フラボフォスフォリポール）及びその他となっております。

資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴っています 2 枚紙と、資料 1 といたしまして、（素案）鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する知見及び評価の方向性について、資料 2 といたしまして、（案）家畜等に使用するフラボフォスフォリポールによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてとなっております。さらに追加資料 1 といたしまして、鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質の評価に係る追加文献、追加資料 2 といたしまして飼料添加物フラボフォスフォリポールの評価に係る追加文献をお配りしております。また、机上配布資料 1 といたしまして、リスク推定の整理表として、鶏と牛・豚の評価結果の比較表及びカンピロバクターとサルモネラ及び大腸菌の評価結果の比較表、机上配布資料 2 といたしまして、岡村先生の御意見

の概要、机上配布資料 3 といたしまして、三澤先生の御意見の概要をお配りしております。

不足の資料等ございますか。よろしいでしょうか。

○唐木座長 それでは、事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「食品安全委員会における調査・審議方法等について」に基づいて、各専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いします。

○松尾課長補佐 本日の議事に関する専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項についてご報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定 2 の (1) に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○唐木座長 利益相反のある方はないということですが、よろしいでしょうか。

それでは、議題に入らせていただきます。

議題 1、鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤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す。事務局から資料の説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、資料 1 を御覧ください。

本件につきましては既に 4 回の審議を行っております。前回、今年の 3 月に審議を行っておりますが、まず、前回までの素案と記載を変更したところについて御説明させていただきます。

まず、ハザードについてですが、サルモネラとカンピロバクターに加えて、常在菌としての大腸菌が特定されておりました。前回 3 月の御審議で、サルモネラと大腸菌については、それぞれリスクは「中等度」という評価が確定しております。カンピロバクターにつきましては、発生評価と暴露評価について、関連する知見をお持ちの専門参考人の先生をお呼びして、改めて審議を行うことが適当とされましたので、今回、発生評価については岡村先生、暴露評価については三澤先生に御出席いただいております。

資料 1 の 39 ページを御覧ください。こちらに網かけでお示した場所が前回から記載を修正した部分となります。

まず、11 行目からですが、フルオロキノロン耐性株が感受性株に比べて定着性が優れている可能性が報告されていると記載しておりました。こちらにつきましては、参考文献 158 の原著を引用した和文の総説から引用していましたが、原著の記載を確認したところ、少し違っていたということで、原著に忠実な記載として、「フルオロキノロン耐性株が、感受性株に比べて鶏に生物学的に適応しているという研究結果が報告されている。」と記載を修正させていただいております。この記載が妥当かどうか、後ほど御意見をいただければと思います。

次に、17 行目から、「国内で承認されている用法・用量でのフルオロキノロンの投与により、鶏の生体内で速やかにフルオロキノロン耐性カンピロバクターが選択されるとい

う報告があり、承認されている用量では耐性菌の選択を抑えるための十分な濃度を維持できない可能性が指摘されている。」という記載ですが、この後半部分については、前回のワーキンググループで、そもそも承認されている用法・用量は耐性菌の選択までは考慮されていないのではないかということで、削除しております。

次に、20 行目の「野外分離株の分子疫学的な解析においても、特定の遺伝型の耐性菌が広まっているのではなく、それぞれの農場でのフルオロキノロンの使用により耐性を獲得している可能性が示唆されている。」という知見について追記しておりますが、これについては、承認されている用法・用量で投与すると速やかにフルオロキノロン耐性カンピロバクターが選択されるという報告の裏づけとなる知見と考えられましたので、ここに追記をしております。

次に、23 行目からの記載を削除しておりますが、これは、鶏肉から分離されたカンピロバクターの耐性菌についての記載ですので、ここではなく暴露評価に記載したほうが適当ではないかということから、暴露評価に移動しております。

その下の 31 行目から、フルオロキノロン耐性の獲得の可能性として、大腸菌とサルモネラとカンピロバクター、それぞれにつきまして *in vitro* での耐性菌出現頻度の記載をしております。その中で網かけの部分を追記していますが、これは、それぞれ選択された濃度が記載されていなかったため、それらを記載しております。また、40 ページの 2 行目の最後から、網かけをし忘れておりました申しわけないのですが、カンピロバクターの知見を追記しております。カンピロバクターについては、40 ページ 1 行目からのシプロフロキサシン (CPFAX) に対する耐性菌出現頻度が、CPFAX 濃度が MIC の 5 倍濃度のときに 1.17×10^{-6} であったという知見を記載しておりました。これは 1 株のみの知見でしたが、別の文献で複数の株について試験をした結果を追記しております。内容としましては、CPFAX 濃度が 1 mg/L のときに、*Campylobacter jejuni* の基準株、鶏由来株及び牛由来株における耐性菌出現頻度は $4.2 \times 10^{-9} \sim 2.9 \times 10^{-6}$ 、同じ濃度での *Campylobacter coli* の鶏由来株及び豚由来株における耐性菌出現頻度は $1.3 \times 10^{-8} \sim 7.0 \times 10^{-3}$ という報告となっております。この耐性菌出現頻度を前のページの大腸菌とサルモネラと比較しますと、大腸菌においては $10^{-8} \sim 10^{-9}$ 、サルモネラは $10^{-16} \sim 10^{-10}$ となっております。カンピロバクターについては、*C. coli* で 10^{-3} という高い値もありますが、 10^{-8} や 10^{-9} という値を示す株もあるということで、一概に大腸菌やサルモネラと比較して高い頻度とは言えないのではないかということから、40 ページ 5 行目から 6 行目の記載について修正しております、「大腸菌やサルモネラと比較して高い頻度を示す株が認められた」という記載にしております。

次に、61 ページを御覧ください。実際の評価部分になりまして、今までに御説明した修正を反映しております。

まず、61 ページ 3 行目、ハザードの出現についてですが、8 行目からは「サルモネラ及び大腸菌と比較して耐性菌出現頻度が高い株が存在し」という記載にしております。

10 行目からですが、これは「GyrA の変異を獲得した株は鶏体内での定着性が感受性株と比較して上昇すること及び選択圧のない状態でフルオロキノロン耐性株が長期に維持されることが報告されている」という記載で、今回はこのような記載をしておりましたが、この知見につきましては、ハザードの出現に関する知見ではなく、出現した後の話ではないかと考えられましたので、この記載については(3)のその他の要因に移動しております。その後、国内で承認されている用法・用量で投与した場合に速やかに耐性菌が選択されること、また、野外分離株の分子疫学的な解析によって、それぞれの農場でのフルオロキノロンの使用により耐性を獲得している可能性が示唆されているということを追記しております。なお、前回、この部分については、「懸念は大きい」ということで、既に御判断をいただいておりますが、今回、記載を修正させていただきましたので、新たに、この内容でも懸念が大きいのかどうかというところを御審議いただければと思います。

次に、62 ページの(3) 発生評価に係るその他要因を御覧ください。こちらにも網かけの部分修正をしております、28 行目からですが、先ほど御説明いたしました、GyrA の変異を獲得した株は、感受性株と比較して鶏に生物学的に適応している可能性があることと、選択圧のない状態でフルオロキノロン耐性株が長期に維持されることが報告されていることを記載しております。

また、25 行目からの記載は、こちらから削除しまして、先ほどの 61 ページの(1)に移動しております。こちらの(3)につきましては、今回は評価について結論が出ていないという状況ですので、今回御審議をお願いしたいと考えております。

説明は以上でございます。

○唐木座長 発生評価について、前回までのワーキンググループの審議の経緯と、それから、訂正したところについての説明がありました。

中身についてご意見を伺う前に、引き続き岡村先生から、以上の知見に基づいて、発生評価についてのご意見をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○岡村専門参考人 北里大学の岡村です。よろしくお願いいたします。

スライドで御説明させていただきたいと思います。

これまでの審議で、発生評価のなかで、「ハザードの出現にかかわる懸念」と、「ハザードの感受性にかかわる懸念」は、既に評価がされております。ここで私から、「その他の要因にかかわる懸念」に関連する事項について御説明したいと思います。

鶏のフルオロキノロン剤使用により耐性菌の出現背景ですが、まず、ブロイラー農場で大腸菌症が発生しまして、それによって死廃羽数が上昇します。さらに、食鳥処理場では検査廃棄羽数が増加します。経済的に大きなダメージになりますので、これを治療するためにエンロフロキサシン(ERFX)を投与することになります。その結果、死廃羽数の低下と、検査廃棄の羽数が減ります。しかし、実際にこのブロイラー農場がカンピロバクターの汚染を受けている場合、投与した ERFX が耐性菌の出現を誘導しまして、結局は鶏肉を介しヒトに伝達されます。これが問題になっております。

大腸菌症がどういうものかをまず御説明したいのですが、これは主に冬季、晩秋から早春にかけて多発します。ブロイラーは飼育期間が約 48 日なのですが、30 日から 40 日齢以降で多発しております。病型としては、呼吸器から入ってくる内臓型と、ひっかき傷などから入ってくる皮下型の 2 種類がありまして、大体全部合わせて死亡率は 5%程度となっております。

実際に食鳥処理場で大腸菌症罹患鶏がどのような経過をたどるかということで、食肉検査等情報還元調査からデータを引用してきました。1993 年の段階で、全部廃棄羽数は 454 万羽、そのうちの 56 万羽が大腸菌症によるものでした。大体 12.3%になります。ところが、2001 年になりますと 356 万羽中 78 万羽、21.9%に上昇しまして、2011 年には 530 万羽中 253 万羽、約半分、47.7%を占めております。大腸菌症によりまして、経済被害が甚大となっている状況です。

大腸菌症に対してどのような対策があるかということですが、現在、種鶏や商用鶏にワクチンの接種が行われるようになっております。市販ワクチンは 3 種類ありますが、予防効果としては、これのみでは完璧とは言えません。最終的には、発症鶏が出た際には抗菌剤の投与による治療が必要ということになります。その際は、薬剤感受性試験で有効薬を検索する必要があります。実際に ERFX 自体にも、第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること、という但し書きが入っております。

実際に現場でどのように使用されているかということですが、大腸菌症の多発により死亡率が上昇するのが 30~40 日齢と考えまして、例えば 3 日間の投薬、まずは効果があると思われる抗菌剤を第一次選択薬として使用しますが、その間に分離した大腸菌について薬剤感受性試験を行います。1 番目の投薬の間にこの結果が出ましたら、有効な薬剤を第二次選択薬として使用するということになります。治療期間として、第二次選択薬の種類にもよりますが、仮に 3 日間とした場合、合計で 6 日間治療にかかるということになります。そうすると、この間にブロイラーの体重は大体 2 kg に到達するところで、非常に重要な時期となります。この損耗を回復するのに十分な時間がないということになりかねません。そこで実際の現場では、経験的にも有効性が高いと考えられている、ERFX が第一次選択薬として使用されるということが頻繁にありました。ERFX は非常に効果が高いので、薬剤感受性試験の結果が判明するころには、治療が終了できる可能性が出てきます。そうすると、治療にかかる時間は 3 日間で済みまして、その間の損耗はここで回復可能であろうということになってきます。したがって、損耗を最低限に抑える必要があるのですが、それに関しては、治療が時間との勝負になってくるため、薬剤感受性試験の結果を待たずに ERFX を使用するということになっておりました。もし ERFX が使えないという状況の場合、これにかわる有効な薬剤が今のところ考えられません。そのため、大腸菌症の治療において ERFX は非常に価値が高いということが言えます。

現状、農場でのフルオロキノロン、ERFX を初めとするこの薬剤がどのように使用されているかをお示しします。机上配布資料 2 の表を御覧ください。

1 枚目、「バイトリル 10%液使用実績」と書いてありますが、これが仮に A 社という会社の成績です。これに関しては、例えば 2010 年度には、九州のブロイラー農場でバイトリル 10%液を 500.5 L 使用し、中国地方、東北地方でもそれぞれ 56 L と 42 L、合計 598.5 L 用いておりますが、その後、2011 年度は 68.0L、2012 年度は 63.0L と激減していることがわかるかと思えます。

次のページを見ていただきまして、これは仮に B 社とさせていただきます。B 社の場合は、「A. 抗菌剤」を見ていただければよいのですが、2011 年において、キノロン系の ERFX が使用頻度として 277 回使用されております。全体で抗菌剤が 425 回使用されているのですが、そのうちの 65%を占めるという状況です。ノルフロキサシン、オフロキサシン (OFLX) もそれぞれ 50 回ずつ使用されています。2012 年になりまして、ERFX の使用頻度が 145 回まで減少しております。全体で 294 回なので、割合としては 49%を占めますが、2011 年の 277 回から 145 回まで 130 回程度減っているということを考えますと、ERFX の使用頻度が低下していることで全体の使用量・頻度が減っていると言えると思えます。OFLX も若干減っていますが、全体的に減った分、アンピシリンとドキシサイクリンの使用頻度が増加していることが、わかるかと思えます。

そのため、全体としては、フルオロキノロンの使用頻度あるいは使用量が減っているのではないかと推測されます。使用頻度あるいは使用量が抑制されている要因としては、価格があります。使用頻度の高い薬剤の原末換算 1 kg に対する価格、単純に計算したのですが、例えばオキシテトラサイクリンは 1 kg 当たり 1,900 円ですが、ERFX は 1kg 当たり 555,000 円と非常に高価でありまして、これが最大の抑制要因ではないかと思われまます。これ以外に、耐性菌の増加に伴う適正使用の啓発がありまして、農林水産省から、「畜産農家の皆様へ」ということで、農場経営者に対して耐性菌の増加を喚起して、最終的には用いる抗菌薬の使用を減少させましょうという啓発をしております。恐らくこれらの 2 つの要因で、フルオロキノロン剤の使用が減少しているのではないかと考えられます。

さらに、農場の管理獣医師が指示書を交付しなければ、ERFX などの抗菌薬を用いることができないのですが、農林水産省から新たなフォーマットの指示書が示され、適正使用に向けた啓発推進がなされているという状況です。

全体としまして、考えられるリスク管理法として、大腸菌症発生時の ERFX 投与を慎重に行うという啓発の推進が一つの方法です。もう一つ、カンピロバクター汚染農場でフルオロキノロンを使うことによって耐性菌が出現するということがありますので、鶏肉のカンピロバクター汚染のリスク管理を推進する必要があると思われまます。

食品安全委員会でカンピロバクターのリスク評価も既に出ておりますが、一般的には生食の割合の低減で最大 69.6%リスクを減少できるとありました。また、ブロイラー農場と食鳥処理場でそれぞれ、例えば農場汚染率の低減と、食鳥の区分処理を同時に実施した場合、84.0%リスクを減少できるということもありますので、最終的には、鶏肉のカンピ

ロバクターに関するリスク管理を同時並行で推進していくということがよいのではないかと考えます。

発生評価に向けた考え方としては、主にフルオロキノロン剤の使用頻度の減少傾向を考慮して、発生評価のその他の要因にかかわる懸念について審議していただきたいということ、また、実際にはリスク管理側の考えることなのですが、鶏におけるフルオロキノロン剤の慎重使用と、鶏肉のカンピロバクターに関するリスク管理を並行して推進することが、管理としては重要ではないかと思えます。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、岡村先生のコメントに対して、何か御質問等ございますか。どうぞ。

○渡邊専門委員 40日齢で大腸菌症が多くなるというメカニズムは、何かわかっていますか。

○岡村専門参考人 はい。主に寒冷期に、鶏舎内の換気が困難になるということが一つです。また、机上配布資料2に記載していますが、約15日齢で呼吸器感染症のワクチンを接種するのですが、そのときに気道の粘膜が、少し感染しやすいような状況になってしまうということもありまして、そのあたりが要因ではないかと言われております。

○渡邊専門委員 むしろそういうことを改善することによって、抗菌薬を使わないような、そういう農林水産省側の管理は、対策として可能なのですか。

○岡村専門参考人 今の状態では難しいのですが、いずれそこは重要になってくるのではないかと思います。

○唐木座長 他に何かございますか。どうぞ。

○田村専門委員 先ほど、農場でのニューキノロン剤の使用が減少しているということで、2つの農場をお示しいただいたのですが、これは日本の代表的な農場として考えてよろしいでしょうか。

○岡村専門参考人 比較的大きな会社のものを使っておりますので、全体がどうかというのは、やはりこれのみではわからないと思いますが、代表例として扱うことは大丈夫ではないかと思っております。

○唐木座長 その他、何かございますか。どうぞ。

○荒川専門参考人 このバイトリル10%液は、体積に対するパーセントなのか、重量に対するパーセントなのか。いずれにしても10%というと1割ぐらい、この薬を含んでいる液が原液としてあり、これを鶏に実際飲ませる。そういう理解でよいですか。

○岡村専門参考人 バイトリルは飲水投与です。1L当たり50mgになるように飲水に加える用法・用量となっております。

○荒川専門参考人 バイトリルの全国出荷量などは、統計としてありますか。

○小澤評価専門官 資料1の14ページに表6がございまして、これが「鶏用フルオロキノロン系抗菌性物質の製剤販売量」ということで、それぞれのフルオロキノロンについて

の量をまとめております。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、資料 1 の 39 ページに戻っていただきまして、39 ページの 11 行目で文言の変更がございました。当初は「定着性が優れている可能性」という記載がありましたが、原文を確認したところ「生物学的に適応しているという研究結果」とあったということで、こう書き直しているのですが、本文を見ると、定着性がすぐれていたという実験結果であって、それを考察として生物学的に適応していると書いているというふうに判断できるのですが、どちらがよいでしょうか。「生物学的に適応している」という言い方は一般的に余りわかりやすくはないので、「定着性」がよいのかなと思いますが、いかがでしょうか。「定着性」と、前のままでよろしいでしょうか。前のままで、原文の結果から見ると全く間違いではないということですね。

では、ここはそのように、「定着性」という、わかりやすい記載にさせていただきます。

それから、17 行目から先は文章を移したということのみですので、これでよろしいかと思えます。

39 ページの 31 行目から始まるフルオロキノロン耐性の獲得の可能性というところで少し新しいデータが入ってきて、40 ページの 2 行目から 5 行目までが新しいデータです。これを見ると、6 行目に結論が書いてありますが、カンピロバクターについては、「大腸菌やサルモネラと比較して高い頻度となっていた」という原文でしたが、ここに新しいデータを入れてみると、「高い頻度を示す株が認められた」ということで、このようになっております。高い株もあったが同じ株もあったというようなことで、ここはそのような記載なのですが、ここが関係してくるのが評価部分です。

評価書案の 61 ページを御覧いただきますと、61 ページの 3 行目から、ハザードの出現というところで、これの 8 行目に、「サルモネラ及び大腸菌と比較して耐性菌出現頻度が高く」というところが「高い株が存在し」というように、ここに同じ文言が来ております。

その結果、63 ページの一覧表がありますが、このハザードの出現に係る懸念というところを、耐性菌出現頻度が高いということから「大きい」ということだったのですが、今回、必ずしも頻度が高いもののみではないということから、この「大きい」というままでよろしいかどうかについて、ひとつ御意見をいただきたいというところでございます。

この点につきまして、何か御意見ございますか。

その前段階として、61 ページの 16 行目、「懸念は大きいと考えられる。」というのが前の文言でしたが、ここについても同じことですね。懸念が「大きい」とするのか、「中程度」とするのか。それが、63 ページの表のカンピロバクターの出現に係る懸念が「大きい」とするのか。そこの一連のところですが、何か御意見ございますか。

サルモネラ、大腸菌と比較をして、63 ページの表ですが、同じ程度だったら「中程度」になるし、大きいものがあったというところを強調する、大きく取り上げるのであれ

ば「大きい」ということになる。そういうことなのですが、いかがでしょう。

微生物の御専門の先生方、40 ページの上のサルモネラと、その前のページの大腸菌、サルモネラ、それからカンピロバクター、比べてみて、どう御判断されますか。

○渡邊専門委員 もし耐性のこういう頻度が高いとすると、疫学的なデータからすると、カンピロバクターのフルオロキノロン耐性率は、最初に 1990 年ぐらいに現れてから、少し増加傾向にあったが、2000 年ぐらいからほとんどコンスタントに、あまり変わらないですよ。なぜ変わらないのですかね。高い頻度で出るとすると、どんどんどんどん逆に上がって行って、例えば *Salmonella Typhi* などの場合には、低感受性の頻度がむしろ上がっていて、最初は、2000 年の初めぐらいは 10% ぐらいしかなかったのが、今は 70% ぐらいがキノロン系に対して非常に低感受性になっていて、結構直線的に上がっているのです。それに比べると、カンピロバクターの場合には余り上がらないで、むしろフラットになっているような疫学的なデータですよ、JVARM のデータだと。何が原因しているのですか。

田村先生、何かありますか。必ずしも特殊なクローナルな株のみではないですね。

○田村専門委員 いや、違います。これにも出ていますが、農場からは非常に様々なクローンが出ていますので、そういうことも影響しているのかもしれない。

○渡邊専門委員 なくなって増えて、なくなって増えてというので、バランスをとって一定レベルになっているのですかね。それもよくわからない現象があるので、カンピロバクターは一概な、何か一定な解釈では評価できないのかなという。

○唐木座長 岡村先生、ハザードの出現のお話はいただかなかったのですが、何か御意見がありましたら。

御意見がないということは、皆さん大変お困りになっていることと思います。

そうすると、判断としては、前のままでよろしいでしょうか。「大きい」というままにしておくということで、全体を見て、また必要であれば見直すということにさせていただきます。

もう一つ、今、岡村先生からも御意見をいただきましたが、63 ページのその他の要因というところでカンピロバクターについて空欄になっています。このところをどう判断するかということです。これについては、委員の方、また岡村先生からも御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

サルモネラについては、その他の要因はほとんど考えられないと。大腸菌については中程度ということですが、カンピロについては、特に注意をすべきところはありますでしょうか。

○渡邊専門委員 耐性になった場合の、先ほどの文献の **fitness** が高くなると。それは、その他の要因に入るのですか。

○唐木座長 その他の要因に入りますね。

○渡邊専門委員 入るとすると、普通 *GyrA* に変異が起こると、一般的には菌の生育が野

生株に比べると少し低くなるというのが他の菌などでは出ているわけですね。カンピロバクターのみが、この文献 158 のデータからすると、逆に競合的に、感受性株よりも勝つというようなデータになっているので、そういう意味で、逆に言うと、fitness が高くなるということは、その他の要因の評価は、低いというより、むしろ中程度か大きいというイメージ、サルモネラと大腸菌に比較するとですね。というふうになるのかなと今思ったのです。この fitness の解釈は、本当なのですか。前回もそれで疑問を呈したのですが、この文献 158 のデータ以外にそれをサポートするデータは何かあるのですか。

○田村専門委員 あの後に見てみたのですが、この論文データはあくまで生態学的な観察結果ですね。その後の報告はないので、これが普遍化できるような事実かどうかは、僕は今のところわからない。

○唐木座長 そうすると、特に懸念するような要因は、可能性としては多少あるが、特になければ「小さい」あるいは「中程度」ということになると思いますが、いかがでしょうか。「小さい」なのか「中程度」なのか。「中程度」ということは、中程度とすべき何かの懸念があるということですが、そうすると、その fitness の問題を、可能性ではなくて、かなり現実にあるかもしれないということを考えると「中程度」ということになると思います。それでよろしいでしょうか。

他の先生方、何かございますか。よろしいですか。

それでは、カンピロバクターの発生評価は、ハザードの出現についての懸念は「大きい」のまま。また、感受性に係る懸念については「中程度」。これは前回御審議いただいております。今回、その他の要因についても「中程度」ということにさせていただきたいと思います。そうすると、評価結果は、トータルで見ると「中程度」ということになります。それでよろしいでしょうか。

それでは、事務局で、この整理をお願いします。

それから、引き続き資料の説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、引き続き御説明させていただきます。次は暴露評価についてになります。

資料 1 の 46 ページを御覧ください。こちらも、網かけの部分が前回から追記した部分になります。前回の素案では食鳥処理場での汚染についての記載がありませんでしたので、それを追記しております。

この 6 行目からの記載ですが、「食鳥処理場内における汚染拡大の主な原因としては、と体が接触して処理されること、腸管などの内臓破損が起りやすいこと、皮付きであること、処理工程全般にわたって大量の水を必要とすること、と体に対する次亜塩素酸ナトリウムの殺菌効果が低いこと等が挙げられる。」、「このように、牛・豚の食肉処理工程で行われている HACCP に基づいた微生物学的被害防止策をそのまま実践できないことが大きな障壁となっている。」という、事前に三澤先生からいただいた資料の内容を追記しております。

12 行目からはサルモネラの食鳥処理場における陽性率で、表 29 にまとめておりますが、0%~11.4%となっております。

18 行目から、カンピロバクターについて、同様に食鳥処理場における汚染で、次の 47 ページの表 30 にまとめておりますが、23.6~100%という結果となっております。

次の 4 行目からですが、食鳥処理場で鶏の中抜き後の盲腸内容物から分離されたフルオロキノロン耐性カンピロバクターについて記載しております。この中抜きというのは、食鳥処理の過程で内臓を抜く作業のことを示しております。その盲腸内容物から分離されたフルオロキノロン耐性カンピロバクターとフラジェリントタイプ及び薬剤耐性パターンが一致する株が、処理後の鶏肉から分離されたという報告について記載しております。

暴露評価に関しましては、追記したのは以上の部分。あと、次の 49 ページの下を御覧いただきたいのですが、この 15 行目からは、先ほどの発生評価の部分に記載しております、国産鶏肉から分離された *C. jejuni*235 株のうち、いずれかの薬剤に耐性があったものは 137 株であり、フルオロキノロン系薬剤耐性株は 74 株であったというものを、発生評価の部分から移動しております。

次に、暴露評価の評価区分になりまして、63 ページを御覧ください。

19 行目から、ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況で、こちらに、先ほどの食鳥処理工程における陽性率に、サルモネラとカンピロバクターについて記載しております。ただし、こちらにも既に懸念は大きいということで確定をしておりまして、その内容には影響を与えないと考えられました。

28 行目からは、その他の要因ということで、まず、食鳥処理において、牛・豚等の食肉処理工程で行われている HACCP に基づいた微生物学的被害防止策をそのまま実践できないことが、微生物汚染低減の大きな障壁となっているということを追記しております。

次の 64 ページの 2 行目からですが、こちらは、「カンピロバクター感染症の原因食品が判明した事例のうち、鶏由来食品が原因食品である事例は約 40%を占め、特に加熱不十分な鶏肉の摂食と感染との関連性が指摘されている」というように記載を修正しております。

説明は以上でございます。

○唐木座長 前回からの追加部分は三澤先生からいただいたデータということですが、引き続き三澤先生から御意見をいただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

○三澤専門参考人 宮崎大学の三澤と申します。よろしく申し上げます。

私からは、暴露評価に係るその他の要因ということで、食肉処理工程、あるいは流通、あるいは飲食店、あるいは家庭での暴露評価等について、少しコメントをさせていただければと思っております。

最初に、食肉、食鳥肉ですが、食鳥肉処理工程でどのような暴露があるかということについて、少し御説明させていただきたいと思っております。

資料 1 の 45 ページを見ていただくと、ここに一般的な食鳥処理場における、食鳥肉処

理工程が記載されています。国内では鶏、アヒル、七面鳥を食鳥と呼んでいます。ほとんど日本では鶏が主な食鳥肉ということで処理されていると思います。

45 ページに記載されているものが一般的な、いわゆる中抜き処理と言われている工程ですが、まず、鶏は生きた状態で搬入され、放血と殺を行います。そして一旦 50℃～60℃のお湯に漬けて、その後、羽を除去します。羽を除去した後に、中抜きという工程で内臓摘出をしますが、この中抜きは機械で、いわゆる総排泄腔という、鶏の場合は糞便と尿が同じところから出てくるので総排泄腔と言いますが、そこにオープナーという機械で穴をあけてから、内臓を抜き取るということを機械で行います。と体を洗浄し、次に冷却と書いてありますが、この冷却はチラー工程といい、冷水で冷やす場合と冷たい空気で冷やす 2 つのやり方がありますが、国内では冷水によって冷やすことがよく行われています。このチラー水、冷却水の中に次亜塩素酸ナトリウムのような消毒薬を投入して、と体を殺菌するという事になっています。その後解体ということで、もも、手羽、胸肉、ささみというようなパーツごとにカットしていきます。最終的には包装して出荷するという工程があります。

では、一体どの工程で、鶏肉、と体がカンピロバクターによって汚染されるかということなのですが、今お配りしている机上配布資料 3 の最後に、私どもの研究室で行った各処理工程で、カンピロバクターにどこで汚染されるかを定量的に調べた図が載っています。放血、湯漬け、脱羽、予備冷却、中抜きという工程で、これは背中と胸の皮に付着しているカンピロバクターの数を定量的に調べたものです。

そうしますと、放血の段階ではほとんど、湯漬けの段階もお湯に漬けるわけですが、(この段階までは)皮膚の表面にはほとんどカンピロバクターは存在しないのですが、脱羽工程以降急激に、皮膚の表面にカンピロバクターが付着するということがわかりました。すなわち、食鳥処理工程では、最も汚染の起こる工程は羽をむしるところであると。これはどういうことかということ、先ほど申し上げましたように、羽をむしるときには、ラバーフィンガーという指のようなゴムでもみくちやにされた形で羽がむしられていくのですが、そのときに総排泄腔から腸内容物が漏出してきます。そのときに、カンピロバクターを保菌している鶏が脱羽工程に入りますと、その中でいわゆると体の表面が、糞便でコーティングされるということが起こり、カンピロバクターがと体表面に付着します。一旦皮膚に付着したカンピロバクターは、その後の工程においてもなかなか除去することが難しいというのが状況です。先ほど、チラー水の中で消毒をすると申し上げましたが、その工程でもカンピロバクターを除去あるいは減らすということがなかなか難しいというのが現状です。

また、最後に中抜きという工程があって、これも機械で内臓を取り去るわけですが、規格に合わない鶏がその中にいると、腸管がナイフによって切れてしまうということで、これを腸切れという言い方をしているようですが、ここでも腸管内に、盲腸便ですと 1 g 当たり、様々な報告はありますが、 $10^5 \sim 10^{10}$ CFU/g くらいカンピロバクターは保菌される

とされていますので、ここで腸管が切れてしまうと、と体の表面を容易に汚してしまうということが起こります。このようなことから、食鳥処理では非常にカンピロバクターに汚染される頻度が高いと言われています。チラー水の中に適正の濃度の次亜塩素酸ナトリウムを添加する、あるいはその濃度を常にモニタリングするという、そういったことによってある程度減らすということが報告されておりますが、完全に除去することはなかなか難しいというのが現状です。これが食鳥処理場での汚染メカニズムではないかと考えております。

市販鶏肉に関してですが、食鳥処理で汚染された鶏肉が流通過程に乗っていくわけですが、普通、鶏肉は中心温度ができるだけ低いということで、出荷時には大体 0℃に保ちながら流通に乗っていきます。そうしますと、カンピロバクターは微好気性細菌で、大気中の酸素濃度では増殖できない、あるいは 30℃以下の温度では増殖できないという性質を持っていますので、増殖することはできないのですが、低温に保つことによってかなりの期間生存することができるということがわかっております。ただし、冷凍すると死滅しやすいことはわかっていますが、フレッシュな肉として冷蔵で流通すると、その中ではなかなか死なないということですので、市販鶏肉を調べると、これも様々な汚染率の報告はありますが、少なくとも我々が全国の市販鶏肉を調べたところ、約 70%の鶏肉が汚染されていると。先ほども、資料の中にもデータがありましたが、と畜場で、食鳥処理場で汚染されたカンピロバクターは、そのまま市販鶏肉にもキャリアオーバーされていくというような状況が認められます。それで、それが飲食店あるいは家庭で調理されたときに、生食ということもあるのですが、二次汚染ということが容易に起こるということで、食中毒が発生しているというような状況です。

ここで申し上げておきたいことが 2 点あります。

一つは、鶏肉のカンピロバクター汚染頻度は非常に高いということですが、では、汚染菌数はどうなのかということですが、国内の調査では定量的なデータが乏しいのですが、食品安全委員会でもそういったデータをお示ししていると思います。我々の行ったデータでは、最確数 (MPN) 法という形で、市販鶏肉のカンピロバクターの汚染菌数を定量的に測定しますと、1 g 当たりに換算して 10 CFU/g 未満が 90 数%で、10 CFU/g 以上が数%あるということです。つまり、多くの市販鶏肉の汚染菌数は低いということです。カンピロバクター食中毒は、御存じのように、摂取菌量は少なくとも発症すると言われております。一人あたり 500 ないし 800 CFU の摂取で発症するということですが、では、生食をするときに、どのくらいのグラム数を食べるのかということになるかと思いますが、1 g 当たり 10 CFU 未満ということであれば、生食、刺身というか、たたきというものを、何百 g を食べるということはあるので、菌数的な暴露量としては非常に低いのではないかと考えています。

もう 1 点ですが、この資料の中にも記載しておりますが、今回この議論の中心になっているものは鶏ということで、カンピロバクター食中毒の主要な食品は鶏であるという表

現がなされています。実は、厚生労働省の食中毒統計を過去ずっと調べてまいりますと、平均して 8 割は原因食品が不明ということになっています。その残り 2 割の原因が判明した食品の中の約 40%が鶏肉あるいは鶏料理であったということです。そういうことから考えますと、カンピロバクター食中毒の場合は、原因食品がわからないというケースがほとんどであると言えます。この原因の一つは、食品からのカンピロバクターの検出が非常に難しいということがありますが、恐らく、欧米ではカンピロバクター食中毒の発生件数は日本と同じように高いわけですが、生食の食習慣はない。ないにもかかわらず高いのはなぜかということですが、やはりそれは、相当な確率で二次汚染が起こっているのだらうと思われま。飲食店あるいは家庭の中でも、まな板や包丁を介して、サラダのような非加熱食品に菌が付着するということで食中毒が発生しているものというように思われま。したがって、鶏肉の汚染頻度が非常に高いのは事実なのですが、定量的な検査をやりますと、それほど菌量が多いという検体はあまり見つかっていないのが現状であるということも、我々は意識しておかないといけないのではないかと考えております。

また、もう 1 点、鶏舎ごとに検査をすると、カンピロバクターを保菌していない鶏も実際にいま。食鳥処理場の暴露評価の中に、最近では食品安全委員会でも提唱していま。区分処理という、食鳥処理場ではカンピロバクターを保菌していない鶏から先に処理をして、保菌しているものを後回しにするというようなやり方をしたらどうかということ提唱していま。実際に北欧の幾つかの国ではこれを実践して、カンピロバクターフリーの鶏肉を生産するというような試みをしている国も出てきていま。これが日本でも実行可能かどうかという議論が必要だと思いま。そういつたことで暴露量を減らすという方策もとれるのではないかということも、一つの方法としてあるのではないかと思っております。

概要は以上でございます。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、三澤先生のコメントに御質問等ございま。か。

よろしいでしょうか。もしよろしければ、今までの審議の結果、それから三澤先生の御意見をお聞きになった上で、64 ページの表、暴露評価の内容でブランクになっているのは、ここでもその他の要因というところですが、これについてどうするのかということについて御意見をいただきたいと思いま。

これに関係するのは、64 ページの上の部分です。

鶏由来食品がカンピロバクター感染症の原因である、これは 40%だというのは、今御説明いただいたように、もう少し詳細に書く必要があるだらうと思いま。カンピロバクター食中毒の原因は 8 割が不明であるということでしたか。カンピロバクター感染症の原因は、原因がわかつた 2 割のうちの 40%が鶏由来の食品であるというふうに、正確に書いたほうがよいと思いま。事務局、お願いしま。

その上で、不明である 8 割では鶏が原因なのかどうかというところ。多分それはかな

りあるのかもしれませんがねというところで、原因が判明した 2 割のうちの 40%ということは、わからないものについても 40%ぐらいは鶏が原因である可能性もある。そうすると、トータルとして 4 割ぐらいは鶏かもしれないという可能性は大きいだろうとは思いますが。しかし、それにしても 6 割は違うのだということになるわけです。その辺をどのように判断するかということなのです。したがって、トータル 4 割としても、懸念は少なくとも小さくはないと。中程度か大きいかということだろうと思えます。

また、食鳥処理の過程においてのお話がありました。特に羽を除去する際に、ローラーのようなもので押し潰すと、そこで脱糞が起こって表面が汚染されるというお話でしたが、そういった状況を改善するのは、今のやり方が続く限り難しいだろうということがあります。

その辺を勘案して、その他の懸念については、少なくとも小さくはないと。中程度なのか、大きいのかということだろうと思えますが、御意見をいただけますでしょうか。

ちなみに、64 ページの表 37 を見ていただきますと、生物学的特性については中ぐらいと。食品汚染の状況は、今、食中毒の原因として 40%でしたが、その前段階として、食肉の汚染は非常に高いということで「大きい」ということです。その他、実際に食中毒に関係しているのが 40%程度とすると、という、その最後です。いかがでしょうか。

どうぞ。

○渡邊専門委員 今のお話で、二次汚染が多いという。カンピロバクターは少量で感染また発病する可能性があるとなると、サルモネラの場合などは、そんなに少量では起こらない、株の、病原性（virulence）の差によって違いますが、一般的には 10^5 から 10^6 CFU ないと感染は起こらないと言われていていますよね。また、この大腸菌は食中毒菌の大腸菌ではないですよね。食中毒ということで考えると、サルモネラよりも二次汚染で少量でも感染することが多いとすると、カンピロバクターが重要であると受け取られます。また、その他の要因に関しても、もし二次感染ということをその他の要因に入れるとすると、サルモネラよりも評価を高く持ってこないとまずいのかなという感じです。

○唐木座長 そうですね、はい。少なくとも小さくはないということで、中程度か大きいだろうと思えますが、その辺の御判断をよろしくお願いします。

三澤先生、何かございますか。

○三澤専門参考人 あと、もう一つつけ加えさせていただければ、この汚染のデータはほとんどがブロイラーのデータで、鶏の生食との関連性が非常に重要視されているというような内容になっております。しかし、生食用の市販の鶏肉は、多分地鶏というような形になるかと思いますが、そのデータは実を言うとあまりないのではないかと。そのため、生食用として売られている鶏肉のカンピロバクター汚染菌数がどれだけ高いのかというデータは今後収集した上で、リスクが高いのかどうかを判断する必要があると思えます。

○唐木座長 他に何か御意見ございますか。

そうしますと、今までの御意見を総合すると、少なくとも小さくはないと。しかし、極

めて大きいというような現象も見られないということで、「中程度」ということになるのかと思いますが、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。それでは、カンピロバクターの暴露評価は、ハザードの生物学的な特性についての懸念については既に「中程度」ということで御審議いただきました。汚染状況についての懸念も「大きい」ということで御審議をいただきました。今回、その他の要因ということで、これが「中程度」という結果になりました。そうしますと、トータルとして、評価結果は「中程度」ということになるということでよろしいわけですね。

それでは、事務局で、先ほど文言の訂正、追加などもございましたが、その辺を整理していただきたいと思います。

それでは、最終的にどうなるかというところが 68 ページになります。68 ページの結果は、発生の評価が中等度、それから、暴露の評価も中等度と、それから、影響評価は既に中等度ということになっています。そうしますと、トータルの評価結果は中等度ということになります。もう一度見直していただきまして、これでよろしいのかどうかというところで、御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

○小澤評価専門官 よろしいでしょうか。

○唐木座長 はい、どうぞ。

○小澤評価専門官 机上配布資料 1 というものがございまして、これを御覧いただきたいのですが、これの 1 枚目が鶏と牛・豚のリスクの推定の比較となっております。

ここで、カンピロバクターの鶏で遺伝的特性と、その他要因が空欄になっておりますが、今回、この遺伝的特性が「大」、その他要因が「中」、評価結果として「中」となっております。牛・豚との比較をしますと、遺伝的特性は、牛・豚は「中」ですが、今回、鶏は「大」で、耐性率及び感受性は両方とも「中」、その他の要因は、牛・豚が「小」で鶏が「中」ということで、評価結果としては両方とも「中等度」という形になります。

暴露評価につきましては、鶏のその他の要因が「中」になりまして、全体は「中」で、牛・豚と異なる点は、食品汚染状況が、牛・豚の「小」に対して鶏は「大」、また、その他の要因が、牛・豚「小」に対して、その他が「中」で、評価結果は「中」になるということで、牛・豚は「低度」なのですが鶏は「中等度」になるということです。

発生評価が「中等度」、暴露評価も「中等度」、影響評価も「中等度」、スコアとしましては 2 点、2 点、2 点で、最終的には「中等度」でスコアは 6 点になるという結果となっております。

○唐木座長 68 ページの表について、牛・豚の結果との比較ということで、今説明がありました。他の牛・豚との関係、あるいは鶏のサルモネラ・大腸菌との関係というところを見ていただきまして、いかがでしょうか。点数をつけた結果はこういうことになるということですが、よろしいでしょうか。

もし御意見がなければ、このように決めさせていただきたいと思います。

それでは、幾つかの文言の修正はありますが、「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌

性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品影響評価について」について、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、カンピロバクターについては、発生評価は中等度、暴露評価は中等度、影響評価は中等度ということで、スコアは、合計 6 点ということで、最終的な評価結果は中等度ということにさせていただきたいと思います。

それでは、これで評価が確定しましたので、次回以降のワーキンググループで、これらの評価から対応すべきであると判断されるリスク管理措置についての、その他の考察の内容について審議を行いたいと思います。事務局は作業をお願いします。

○小澤評価専門官 御確認させていただきますが、発生評価のその他の考察の部分で、本日、岡村先生からお話をいただきました使用量や使用頻度の減少についても追記をするということによろしいでしょうか。

○唐木座長 そうですね。事実として、それは追記をしておく。それを勘案した上で中程度と判断をしたということによろしいと思います。

○小澤評価専門官 もう 1 点ですが、暴露評価のその他の考察では、先ほど渡邊先生からご意見をいただきました二次的な汚染の話についても追記をするということによろしいでしょうか。

○唐木座長 はい、それも追記したほうがよろしいですね。では、それも追記をお願いします。

○小澤評価専門官 はい。それでは、本日御意見をいただいた内容につきまして、座長の指示をいただきながら事務局で素案の内容を修正し、専門委員の方々に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。ありがとうございました。

○唐木座長 それでは、本日御意見をいただきました岡村先生、三澤先生、ありがとうございました。大変参考になりました。

○三澤専門参考人 唐木先生、1 点のみよろしいですか。

○唐木座長 はい、どうぞ。

○三澤専門参考人 53 ページにカンピロバクターの発生原因及び発生状況という記述がありますが、37 行目に記載されている「本症の原因菌の 95～99%は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。」ということは事実なのですが、その次の、「これは食肉処理過程や食習慣の違いが影響していると考えられている。」と、ここは間違いだと思います。これによって *C. jejuni* が 90 数%あるということではないということで、保菌率については確かに *C. jejuni* が多い、*C. coli* は少ないのは事実ですが、処理過程や食習慣の違いが原因菌の違いとなっているというわけではないと思います。また、その後、「カンピロバクターの中でも、*C. jejuni* は感染力が強く」と記載されています。この記載では、*C. coli* は感染力が弱いのかという印象を受けるのですが、多分これは結論が出ていないことですので、*C. jejuni* のみが感染力が強いという表現は少しおかしいと思います。この辺の表現を検討していただければと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。そうすると、37 行目の「これは食肉処理過程や食

習慣の違いが影響していると考えられている。」という文章は削除したほうがよいという御意見ですが、それでよろしいでしょうか。それに続く、「カンピロバクターの中でも、*C. jejuni* は感染力が強く」というところについては、*C. jejuni* についてはこんなのもかもしれないという記載にとどめて、感染力が *C. coli* より強い弱いということは書かないということであれば、それは事実であるということでもよろしいでしょうか。

○三澤専門参考人 はい。

○唐木座長 では、「カンピロバクターの中でも」は削除して、*C. jejuni* の感染力については事実を記載するというにしたいと思います。事務局、よろしいでしょうか。

○小澤評価専門官 ありがとうございます。

○唐木座長 ありがとうございます。

その他、何かありましたら、後で結構でございますので、御意見をいただきたいと思いますが、本日はこういう形で確定をさせていただきました。

それでは、岡村先生、三澤先生、ありがとうございました。

それでは引き続き、議題の 2 にらせていただきたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○小澤評価専門官 引き続き、資料 2、家畜等に使用するフラボフォスフォリポールによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてを御覧ください。

3 ページに審議の経緯を記載しております。このフラボフォスフォリポールにつきましては、2003 年 12 月に農林水産省より当委員会に評価の要請があった飼料添加物のうちのひとつとなります。

6 ページを御覧ください。

名称及び化学構造ですが、和名はフラボフォスフォリポールとなりまして、英名も **Flavophospholipol** で、別名としましてはフラボマイシン、バンベルマイシン、あとメノマイシンなどの名称がございます。

10 行目から化学名と CAS 番号ですが、こちらは、参考としましてバンベルマイシンのものを記載しております。

23 行目から化学構造ですが、本品は化学的に類似した数成分の複合体ということで、構造式は最終的に決定されていないということで、分子量と分子式に関しても、参考としてメノマイシンのものを記載しております。

次の 7 ページに構造式を記載しておりますが、こちらもメノマイシンのものとなっております。

4 行目から有効成分の系統ですが、フラボフォスフォリポールにつきましては、1950 年代にドイツの土壌から分離された *Streptomyces* 属によって産生されるホスホグリコリピッド系の抗生物質となります。フラボフォスフォリポールにつきましては、動物用医薬品またはヒト用医薬品としては用いられておりません。関連する系統につきましては、フラボフォスフォリポールはホスホグリコリピッド系に属する唯一の抗菌性物質ということ

で、関連する系統は存在しないとなっております。

17 行目からは使用方法になりますが、フラボフォスフォリポールにつきましては、次の 8 ページの (1) の対象飼料及び添加量にありますように、鶏と豚に用いられるものとなっております。

8 ページの 17 行目から、同一飼料に 2 つ以上の飼料添加物を用いる場合の規制ということで、次の表の中の同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物は同一飼料に併用してはならないこととなっております。

これらの規制を整理しますと、鶏については 9 ページの表と、あとは、豚については 10 ページの上の表になりまして、これらの飼料添加物と併用ができるということになります。

10 ページの 10 行目から、フラボフォスフォリポールの使用量について記載しております。1976 年に飼料添加物と指定されて以来、製造販売が行われております。1978 年の検定合格数量は 1.9 t で、その後、2006 年までは 0~0.5 t の間で推移してはりましたが、2007 年以降検定は行われておりません。

次に、海外における評価状況等ですが、海外では、アメリカ、カナダ、ブラジル、ロシア、タイ、インドネシア、インド、台湾、中国で使用されておりますが、これらの国において耐性菌に関するリスク評価は行われておりません。ただし、カナダにおける医療上の抗菌性物質の重要度ランクというものがあるのですが、その中では、フラボフォスフォリポールはヒト医療で使用されていないということから、最も低いランクである「Low Importance」とされています。

23 行目から、対象家畜等における生体内薬物動態となります。

まず鶏の試験で、肉用鶏にフラボフォスフォリポールを添加した飼料を与えた試験では、24 時間以内に摂取量の 102%が排泄されています。

次の 30 行目も同様の試験で、94~99.5%が投薬後 24 時間以内に糞便中に回収されております。

この中で、鶏の種名の記載を変更しておりますが、これは、これまでの評価書の記載に合わせて修正しているものでございます。

次の 11 ページの 5 行目からの試験ですが、これは放射性物質を用いた試験になります。その結果としましては、血中濃度は低く、放射活性物質の大部分は 48 時間以内に排出されていることから、フラボフォスフォリポールは、経口投与後、体循環をめぐることなく排泄されるという結論がされております。

22 行目からは採卵鶏の試験になりますが、これも先ほどの肉用鶏の試験と同様の結果で、血中濃度は低く、放射活性物質の大部分は 48 時間以内に排出されています。また、その卵内の放射活性は最大でも 0.027%と小さなものとなっております。

次に、12 ページの 1 行目から豚の試験となります。

豚にフラボフォスフォリポールを添加した飼料を与えた試験で、各種臓器・組織の測定

を行ったところ、胃以外の全ての臓器・組織では検出限界未満となっていました。なお、6頭中1頭のみ胃から検出されておりますが、この豚は胃に炎症を起こしていたということで、この炎症による例外と判定されております。

9行目からの試験では、フラボフォスフォリポールを豚の静脈内に投与しております。その結果、5.3%~7.9%が尿中に排泄されておりました、35日後にも投与量の85%が体内に存在しておりました。

13行目からは放射性物質を用いた試験になりまして、結果としましては、血中濃度は低く、放射活性物質の大部分は糞中に排泄されたという記載をしておりましたが、これは記載を修正させていただいております。大部分は糞中に排泄され、その量は平均55.47%と記載されておりました、「大部分」と記載しているにもかかわらず、55.47%は低いのではないかと思います。原文を確認したところ、投与48時間後までに排出されたものが55.47%であり、それ以降は測定をしていないという試験でした。測定していないので推論になりますが、残りの放射活性物質も大腸下部に存在しているというふうに推察されておりました、このような形に修正させていただいております。

結論としましては、豚も鶏と同様に、経口投与した大部分が糞中に排泄され、体内の吸収はほとんどないとされています。

32行目から、抗菌活性の作用機序及びタイプとなります。

フラボフォスフォリポールはグラム陽性菌に作用しますが、大部分のグラム陰性菌には作用が弱い、または作用しません。フラボフォスフォリポールの作用機序としましては、細胞壁合成を触媒する酵素であるクラスAペニシリン結合タンパクのグリコシルトランスフェラーゼドメインに結合し、その活性を阻害することにより細胞壁合成を阻害するというものになります。

次の13ページの6行目からですが、細胞壁合成阻害の作用機序ということで、同様の作用機序としては、β-ラクタム系抗生物質、バンコマイシン、テイコプラニンなども細胞壁合成阻害なのですが、それらとは作用点が異なるということを記載しております。

12行目から、抗菌活性の作用機序及びタイプとなります。

フラボフォスフォリポールの抗菌スペクトルということで、「スペクトラム」と記載しておりましたが、今までの評価書に合わせて「スペクトル」という記載に修正しております。

表1に示しておりますように、グラム陽性菌の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌の一部、肺炎レンサ球菌、豚丹毒菌、枯草菌等に対して強い抗菌作用を示しております。グラム陰性菌に対しては、一部の菌で弱い抗菌作用が認められておりますが、大半の菌において抗菌作用は認められておりません。

次に、13ページの22行目からは、対象とする家畜等の病原体に対する最小発育阻止濃度(MIC)の分布となります。

日本では、フラボフォスフォリポールは飼料添加物ということで、対象とする家畜の病原菌はありませんが、家畜由来野外株に対する薬剤感受性試験について14ページの3行

目から記載をしております。

まず、豚由来の腸内レンサ球菌に対する感受性で、表 2 に MIC の分布を記載しておりますが、*Streptococcus bovis* と *Streptococcus suis* で MIC の高い株が認められております。

また、9 行目からデンマークでの報告ですが、豚及び牛で分離された種々の細菌に対して感受性が調査されておまして、*Staphylococcus aureus* と *Staphylococcus hyicus*、またコアグラゼ陰性ブドウ球菌（CNS）について薬剤感受性試験を行っておりまして、全てのブドウ球菌はフラボフォスフォリポールに感受性を示しております。

15 行目からはドイツにおける試験で、子豚、豚、子牛、育成牛、ウサギ、七面鳥、採卵鶏及び肉用鶏の消化管から分離した異なる細菌種に対して MIC を調べております。CNS に対する MIC は、60 株中 29 株が 16~32 µg/mL、4 株が 64 µg/mL、残り 27 株が 128 µg/mL 以上という結果となっております。また、黄色ブドウ球菌の 59 株は、3 株を除き感受性を示しております。

22 行目からは、指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布になります。

フラボフォスフォリポールを使用できる豚及び鶏に由来する食品媒介性病原細菌としては、カンピロバクター、サルモネラ及び *Clostridium perfringens* があります。また、指標細菌としては大腸菌及び腸球菌があります。ただし、カンピロバクター、サルモネラ、大腸菌と *C. perfringens* は、一般的にフラボフォスフォリポールに耐性を示すとされています。また、腸球菌に関しても、多くの報告で、*Enterococcus faecium* に対してフラボフォスフォリポールは自然耐性を示すとされておりますが、感受性を示す株もあり、感受性が不均一であるメカニズムについては不明となっております。

31 行目から、各試験の成績になりますが、ドイツの報告で、子豚、豚、子牛、育成牛、ウサギ、七面鳥、採卵鶏及び肉養鶏の分離株について MIC を測定したところ、全てのグラム陰性菌に対する MIC は 128 µg/mL より高いということで、自然耐性を示しているという結果となっていました。これに対して、グラム陽性菌の *E. faecium* に対する MIC は、41 株が 64 µg/mL、24 株は 128 µg/mL で、残りの 93 株は 128 µg/mL 以上となっております。嫌気性菌の *C. perfringens* は、全ての菌株で 128 µg/mL より大きい結果となっております。

また、ベルギーの報告で、鶏の盲腸から分離した胆汁酸耐性レンサ球菌 66 株を用いた試験で、*Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecalis* spp. *liquefaciens* については、フラボフォスフォリポールに対して感受性を示しております。*E. faecium* については、フラボフォスフォリポールに感受性は認めないということで、自然耐性を示しております。なお、carboxyphilic streptococci は、20 株のうち 1 株が耐性を示しております。

また、ベルギーの報告では、豚の腸内から分離された腸球菌とレンサ球菌に対して試験を行っておりますが、全ての *E. faecalis* はフラボフォスフォリポールに感受性を示したのに対して、その他の腸球菌は感受性を示さず、*Enterococcus cecorum* では耐性を示す

株が認められております。

次はデンマークの報告で、豚、牛、鶏で分離された細菌に対する結果です。豚由来の *E. faecium* の 93%と鶏由来の *E. faecium* の 72%、あと、牛由来の *E. faecium* の 85%で耐性を示しておりますが、*E. faecalis* は感受性を示しております。

欧州 6 か国の試験では、豚のと体と肉用鶏のと体から分離した合計 2,229 株の *E. faecium* に対する MIC を測定しております。その結果が 16 ページの表 3 になりますが、こちらは、先ほど御説明した、*E. faecium* は一般的には自然耐性とされているのですが、このように MIC の分布を見ると、MIC の低い株も分離されているという状況になっております。

次の 5 行目からはベルギーの報告で、豚、牛及び鶏の盲腸から分離されたクロストリジウム及び腸内レンサ球菌に対する感受性試験で、その結果は表 4 になりますが、クロストリジウムに対しては、一番左のカラムの菌種は自然耐性を示しております。真ん中のカラムの菌種は感受性が認められております。あと、腸内レンサ球菌に対しては、MIC は 0.25~4 µg/mL という結果となっております。

17 ページの 1 行目からは、鶏、豚及び牛から分離された *C. perfringens*95 株に対して MIC を調査しておりますが、フラボフォスフォリポールの MIC は全ての菌株に対して 64 µg/mL 以上となっております。

説明はここまでで区切らせていただきます。御審議のほど、よろしく願いいたします。
○唐木座長 17 ページの 2 行目まで説明がありましたが、御質問、御意見ございますか。ございませんか。よろしいでしょうか。

御質問がなければ、では、続けて説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、引き続き御説明をさせていただきます。

17 ページ 3 行目の、交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性からになります。

まず、ヒト用抗菌性物質の交差耐性についてということで、本品とその他の主要な抗菌性物質ペニシリン、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、エリスロマイシン及びオレアンドマイシンとの交差耐性は報告されておられません。

また、フラボフォスフォリポールを投与した肉用鶏の糞便から分離した *E. faecium* 及び大腸菌について、ヒト用あるいは動物用として一般的に使用されている 12 薬剤の MIC を測定した報告では、対照群と比較して薬剤感受性パターンに変化はなく、フラボフォスフォリポールはこれらの薬剤の耐性に影響を与えないと結論づけられています。

次の 19 行目からですが、この試験では、バンコマイシン存在下において 3 代継代培養して得られたバンコマイシンに低感受性を示すメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を用いておりますが、それは、その後継代しても獲得した耐性を失わず、フラボフォスフォリポールの感受性も 16 分の 1 に低下してございました。本耐性株は、変異前の親株に比べて細胞壁が肥厚しており、わずかながら細胞壁のペプチドの架橋も減少し、ペプチドグ

リカンの糖鎖が伸長していました。

28 行目からですが、更にバンコマイシン耐性とフラボフォスフォリポール耐性の関連性を検討するために、MRSA5 株とメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) 2 株からフラボフォスフォリポール耐性変異株を継代培養の後に分離して、前述の調査と同様の検討を行っております。その結果、メチシリン耐性保有と関係なく、バンコマイシン及びテイコプラニンの感受性が 2 分の 1 から 4 分の 1 に低下しておりました。

37 行目からですが、フラボフォスフォリポール耐性の MRSA2 株とフラボフォスフォリポール耐性 MSSA1 株では、フラボフォスフォリポール耐性変異株は変異前の親株に比べ細胞壁の肥厚が見られ、また、そのうちの MRSA1 株のペプチドグリカンは糖鎖の伸長が認められておりました。

次の 18 ページの 1 行目の終わりからですが、以上の結果から、本報告で示された黄色ブドウ球菌のフラボフォスフォリポール耐性は、バンコマイシン低感受性化と密接に関連していることが示唆されております。

4 行目からがこの試験に対する考察になりますが、本報告で示唆されたフラボフォスフォリポールとバンコマイシン間で見られた両薬剤の耐性は、それぞれの薬剤の標的部位の変異に基づく直接的な耐性化ではなく、細菌のグリコシルトランスフェラーゼ活性の亢進によって細菌の細胞壁合成能が補完された結果もたらされた見かけの交差耐性であると考えられております。直接的な耐性化の多くが高度耐性を示すのに対しまして、報告された耐性度は MIC 値が 0.125~4 µg/mL と、軽度から中程度の共耐性となっております。このフラボフォスフォリポールとバンコマイシンは、どちらも細胞壁のペプチドグリカン合成系を阻害することにより細胞壁の合成を阻害する薬剤となりますが、フラボフォスフォリポールはグリコシルトランスフェラーゼの活性部位に作用して殺菌性を示すのに対し、バンコマイシンはトランスペプチダーゼの基質に結合することによって抗菌活性を示すことが知られております。したがって、両薬剤は薬剤の標的酵素自体が異なることから、交差耐性を示す可能性は低いと考えられております。以上により、家畜へのフラボフォスフォリポールの使用によりバンコマイシンに対して高度な交差耐性が生じる可能性は低いという考察をしております。

18 行目から、交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質の重要性ということで、今までの結果でバンコマイシンとの関連が示唆されていることから、バンコマイシンについての説明をしております。バンコマイシンは、グリコペプチド系抗生物質に属しまして、作用機序は、細胞壁合成のペプチドグリカン前駆体の pentapeptide 末端の D-アラニル-D-アラニンに強く結合して合成を阻害するものとなります。グラム陽性菌感染症に有効な治療薬となりまして、特に MRSA 感染症には特効薬的な薬剤となっており、主として注射剤として用いられております。その他に、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) による敗血症や肺炎などに用いられております。発生の頻度は、国立感染症研究所によると、1999 年から 2011 年における MRSA 感染症の報告数は、観察定点当たり 24.92~53.15

件となっております。PRSP 感染症の報告数は、定点当たり 4.78~14.30 件となっております。

これらの感染症に対するバンコマイシン以外の治療薬としては、MRSA 感染症にはテイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシンなどがあり、PRSP 感染症にはトスフロキサシン、テビペネム、ガレノキサシンなどが用いられております。また、*Clostridium difficile* 感染症にはメトロニダゾールなどが用いられております。

5 行目からは薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報ということで、まず、耐性獲得に関する試験で、*in vitro* の試験では、フラボフォスフォリポール存在下における 5 菌株の継代試験によってフラボフォスフォリポールの耐性発現を調査しております。その結果、黄色ブドウ球菌は 2~3 代後に、*Bacillus mycoides* は 7 代目に MIC が増加しておりますが、レンサ球菌は 10 代目においても耐性発現を認めておりません。この獲得された耐性は、フラボフォスフォリポールを含まない培地で約 10 代継代すると、多くの株で消失または減少しております。

次に、*in vivo* の試験で、肉用鶏に異なる濃度のフラボフォスフォリポールを添加した飼料を給与した後に、フラボフォスフォリポール無添加飼料で飼育をしております。42 日及び 49 日に分離された *Enterococcus spp.* に対する MIC の最小値は 32 $\mu\text{g/mL}$ 、最大値は 512 $\mu\text{g/mL}$ で、感受性のパターンはフラボフォスフォリポール無添加の群とほぼ同じということで、特に耐性獲得という結果は得られておりません。

23 行目は交差耐性に関する試験で、これは、耐性機序が明らかな *S. aureus* と *E. faecium*、*E. faecalis* 及び大腸菌を用いて、各種抗菌性物質の耐性パターンに対するフラボフォスフォリポールの影響を調査しております。これは、対象菌種としては、各種抗菌剤に感受性を示す菌株を用いております。調査に供した全菌株をフラボフォスフォリポール非添加及び添加栄養培地中で、1 回およそ 24 時間培養を 10 回繰り返して、継代前、継代 5 回目及び継代 10 回目に、各種抗菌剤の MIC を測定しております。その結果、全ての菌株においてフラボフォスフォリポール以外の各種抗菌剤は、継代培養の前後で MIC の変化を示しておりません。フラボフォスフォリポールについては、*E. faecium* 及び大腸菌は自然耐性を示してございまして、それらに対する MIC は変化を示してございせんが、*S. aureus* と *E. faecalis* については、被験した全ての菌株において、フラボフォスフォリポールを高濃度添加したときに MIC の上昇がそれぞれ認められております。

以上の結果から、フラボフォスフォリポールは、試験した 4 菌種に対して各種抗菌剤の感受性に影響を与えないことと、高濃度のフラボフォスフォリポールの添加はフラボフォスフォリポールに対する抵抗性を増加させますが、他の治療用抗菌剤との交差耐性は誘導しないことが示唆されております。

次に、6 行目からは肉用鶏の試験で、フラボフォスフォリポールを添加した飼料を 6 週間給与しております。対照群は抗菌性物質無添加の飼料を給与しております。こちら、「資料」が間違えておりますので、「飼料」に訂正させていただきます。その後 1 週間、

両群に抗生物質を含まない飼料を与えております。試験Ⅰの最終日と試験Ⅱの7日目に排泄物から *E. faecium* 及び大腸菌を分離し、これらの菌株について12薬剤のMICを測定しております。これらの大腸菌及び *E. faecium* に対するMICは両群間で類似しておりまして、これらの薬剤の耐性に対してフラボフォスフォリポールが交差耐性または耐性の共選択を示さないということが確認されております。

18行目からは耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報ということで、現在まで、フラボフォスフォリポールに対するプラスミド性の耐性については認められておりません。

23行目からは耐性の伝達に関する試験で、R因子を持つ大腸菌から増量継代法によってフラボフォスフォリポールのMICが150 µg/mL以上を示す耐性株を分離し、そのR因子をフラボフォスフォリポールに対して感受性を示すレシピエントの菌株へ伝達試験を行っております。その結果、フラボフォスフォリポール耐性はR因子によって伝達されないという結果になっております。

33行目からの試験は、豚、鶏、ヒト及び下水から分離した *E. faecium*19株について、フラボフォスフォリポールのMICを調査したところ、1 µg/mLを示す株が3株、8 µg/mLが1株、16 µg/mLが1株、128 µg/mLより高い値を示すのが14株となっております。このうち、MICが8 µg/mLの1株と16 µg/mLの1株及び128 µg/mLを超える3株を合わせた5株をドナー、MICが1 µg/mLの3株をレシピエントとして、フィルターメイティング法によって耐性の伝達の有無を観察したところ、耐性は伝達されないという結果になっております。

次、21ページの1行目からですが、これは、フラボフォスフォリポールを含む11種の抗菌性物質が黄色ブドウ球菌に対し遺伝子群CWSS、これはCell wall stress stimulonという遺伝子群になりますが、それを誘導することについて検討を行っております。CWSSは、細菌が細胞壁合成阻害剤にさらされたり、細胞壁の加水分解や細胞壁の合成阻害を受けた際に誘導される遺伝子群となっております。その発現がVraSとVraRの2成分からなるVraSR制御系により制御されております。CWSSには細胞壁合成に関する遺伝子が複数含まれることから、その活性化は細菌の細胞壁合成能を亢進すると考えられております。黄色ブドウ球菌をフラボフォスフォリポール存在下で生育させるとCWSSが誘導されました。他の細胞壁合成阻害剤においてもCWSSは誘導されておりますが、フラボフォスフォリポールの誘導は、その中では大きいものとなっております。細胞壁合成阻害剤以外の抗菌剤では、CWSSの誘導は弱い、誘導がないという結果となっております。このような結果から、個々の抗菌剤によるCWSS誘導の違いによって、その抗菌剤に固有の黄色ブドウ球菌の耐性化の特徴を明らかにすることはできませんでした。CWSSの誘導はVraR欠損株において減少したことから、VraSとVraRの2成分からなるVraSR制御系と深くかかわっていることが示唆されております。なお、この *vraSR* オペロンの変異に伴って、黄色ブドウ球菌において細胞壁の肥厚とグリコペプチドまたはβ-ラクタム剤に対する耐性の上昇が認められたという例が報告されております。

す。以上のように、VraSR 制御系の変異によって CWSS が誘導されまして、黄色ブドウ球菌がフラボフォスフォリポールに対する耐性を獲得する可能性は否定できないとされております。また、本メカニズムの報告は現時点では黄色ブドウ球菌のみですが、今後の他菌種の動向に注意が必要であるということを記載しております。

27 行目からは、*Prevotella bryantii* に対するフラボフォスフォリポールの適応及び多剤との共適応ということを記載しております。

その次に、またフラボフォスフォリポールにおけるプラスミド伝達性の耐性は認められていないと記載していますが、これに関しましては、前のページに同様の記載がありますので、削除させていただきたいと思っております。

30 行目からですが、ルーメン共生細菌のいくつかの種ではフラボフォスフォリポールに対する感受性の低下が報告されているということで、その中で感受性の低下が最も大きいことが知られているグラム陰性菌の *P. bryantii* を用いて、当該菌種に対するフラボフォスフォリポールの感受性低下のメカニズムについて解明をしております。この *Prevotella* の増殖において、フラボフォスフォリポールを培養時に添加すると、該当菌種は濃度依存的に増殖誘導期を延長させましたが、あらかじめ 2 または 20 $\mu\text{g/mL}$ のフラボフォスフォリポールに暴露させた場合には、前述した当該菌種の誘導期の短縮または消失が認められております。また、フラボフォスフォリポールを濃度勾配に従って添加した固形培地において当該菌株の増殖パターンを検討したところ、当該菌株はフラボフォスフォリポール濃度の違いに対してばらつきなく増殖し、菌全体がフラボフォスフォリポールに適応していることが示唆されました。

次の 22 ページになりますが、この適応菌株をプロテオーム解析しますと、菌種特異的と推定される 2 種類の機能未知のタンパク量及び同属で報告された 1 種類のタンパク量が増加していました。また、この適応菌株はバシトラシン及びバンコマイシンに対しても共適応を示しております。この共適応は、ムレインモノマーの担体として働き、ペプチドグリカンの生合成に関与する undecaprenyl pyrophosphate の利用能の増加に関連している可能性が考えられております。以上により、フラボフォスフォリポールの使用は、ルーメン細菌の抗菌剤に対する適応応答を促進する可能性が示唆されております。このフラボフォスフォリポール適応菌種のバシトラシン及びバンコマイシンとの共適応は、伝達性の耐性獲得ではないと考えられることから、その影響はある程度限定的であると思われれます。

以上の知見から、ハザードの特定に係る検討を行っております。

フラボフォスフォリポールは、1976 年に飼料添加物に指定されて以来、家畜の飼料添加物としてのみ使用されている抗生物質であり、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては用いられておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質はありません。黄色ブドウ球菌において、フラボフォスフォリポール耐性とバンコマイシン耐性の関連性が示唆されておりますが、これらはそれぞれ標的部位が異なるため、細菌の細胞壁合成能が補完された結果もたらされた見かけの交差耐性であると考えられております。交差耐性に関

する試験において、フラボフォスフォリポールを投与した鶏において、大腸菌及び *E. faecium* の既存抗菌性物質に対する耐性の獲得には影響を及ぼしておりません。また、家畜由来野外分離株が耐性を獲得したという報告は少ない結果となっております。伝達性の耐性決定因子については、現在まで、関連する知見はありません。フラボフォスフォリポールの細菌への作用は細胞壁合成阻害剤であるという点等から、フラボフォスフォリポール感受性菌が耐性決定因子を獲得することによって耐性菌に変化する可能性は低いと考えられました。

このようにフラボフォスフォリポールは家畜のみに使用される抗生物質であり、ヒトに使用されている抗菌性物質と明確に交差性を示したという報告がないことということで、35 行目の「明確」を削除させていただいておりますが、これはバンコマイシンとの見かけの交差耐性のことを示してありまして、それが明確ではない交差耐性ではないかと考えて「明確」と記載したのですが、これは交差耐性ではないと判断できるということであれば、「明確」は削除させていただいてもよいのではないかとということで、削除しております。この妥当性については後ほど御意見をいただければと思います。

また、野外で家畜由来耐性菌がほとんど認められていないということから、食品を介してヒトに対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断しております。

最後の食品健康影響評価になりますが、フラボフォスフォリポールの家畜等への使用によりフラボフォスフォリポール耐性菌が選択される可能性は否定できませんが、フラボフォスフォリポールがヒト用医薬品として使用されていないこと、フラボフォスフォリポールがヒトに使用されている抗菌性物質と交差性を示したという報告がないこと等から、特定すべきハザードがないと判断しました。したがって、フラボフォスフォリポールを家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられるという結果となっております。

なお書きとしまして、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考えることを付記しております。

説明は以上になります。御審議をよろしくお願いいたします。

○唐木座長 ということで、17 ページから説明がありました。特にバンコマイシン耐性との関連の問題等がここに記載をされておりますが、何か御意見、御質問ございますか。

○青木専門委員 一つよろしいでしょうか。

○唐木座長 はい、どうぞ。

○青木専門委員 20 ページの 23 行目から 31 行目まで、実験的に証明できていないので、割愛したほうがよいと思います。

○唐木座長 20 ページの 23 行目から 31 行目まで、「R 因子を持つ大腸菌 K-12 の」という、この一文ですね。

- 青木専門委員 はい。
- 唐木座長 これは証明されていない。
- 青木専門委員 この実験では全然証明できませんので。
- 唐木座長 そうですか。青木委員の御提案ですが、いかがでしょうか。
- 青木専門委員 染色体変異のものについて、私は、この方法では伝達されるかどうかは証明できていないと思います。
- 唐木座長 いかがでしょうか。他の先生方、御意見ございますか。
- 渡邊専門委員 これは単純に、この耐性が R 因子によるものではないということを言っているだけですね。だから、染色体異常の PDP の遺伝子の恐らく変異による耐性なので、R 因子を移してみても耐性は当然伝達されないということですね、これは。
- 青木専門委員 僕は、この大腸菌で継代培養を実施しているから染色体変異によるものだと思って。今、渡邊先生がおっしゃるように、R1-19 が、もしそこに変異が起きているとすれば、その可能性も考えられると思ったものですから、それが実験的に証明できていなければ、だめだと私は思いました。
- 渡邊専門委員 この因子は R1 なのですか。
- 青木専門委員 ではないのですか。
- 渡邊専門委員 この実験の意味がよくわからないので。これは、すると、R 因子によって mobilization があると、例えばこれは、よくあるのは、R 因子がクロモソームに integrate して、もしクロモソームにこのフラボフォスフォリポールの耐性の変異が起こった場合に、その R 因子は conjugative な trans-conjugation として、この耐性遺伝子をレシピエントに受け渡すかどうかの実験なのですかね。今までの経緯からすると、この耐性遺伝子はクロモソームのペプチドグリカン合成に関係する遺伝子の変異であろうということですね。そうすると、それが、その遺伝子がこの R 因子によって運ばれるかどうかを見たのですか。
- 青木専門委員 見たのでしょうか。
- 渡邊専門委員 文献 29、意味がよくわからない。もしかして運ばれていなかったと。R 因子によって伝達すること。
- 唐木座長 耐性が R 因子によって伝達されないことが示されたということですね。これは、原文はここにありますか。
- 小澤評価専門官 資料 29 番に。
- 唐木座長 この文献は、何年にどこに発表されたものでしょうか。
- 小澤評価専門官 飼料添加物の指定時の資料ではないかと思われれます。農林水産省から提出されているのですが、発表年と、どこに発表されたかについては不明となっております。
- 青木専門委員 よろしいですか。昔、フラボマイシンやメノマイシンが R プラスミドを持っていると、何かそれを脱落させるような論文はありましたね。

○唐木座長 この論文が耐性について判断するために非常に重要なかどうかというところですが、いかがでしょう。

○渡邊専門委員 クロモゾーム性の耐性遺伝子を動かそうと思う実験だったら、多分動かせませよ。つまり、例えば F 因子か何かで、温度感受性株か何かを使って、クロモゾームにランダムに入れ込んで、これの CWSS に関係する領域をそのまま conjugation で動かす気になれば、人為的な実験で動かせると思うのです。mapping するときに、こういう手法を使いますから。どこに変異が起こったのかを調べるために。

ただ、何のためにこれをやったのか。確かに R 因子はこういう実験でやれば動く。多分、この R 因子が R1 だとすると、特別にクロモゾームに integrate させるような仕組みを使っていないから、これは動かないと思うのです。mobilize もしなかったわけだから。

本当に動かそうと思う実験であれば、僕はこういう実験をしないと思います。さきほど言った F 因子か何かを使って、動かそうと思えば動かせませ。この実験をもって動かない、動かせないとは言えないと思うのです。

○青木専門委員 そうですか。

○渡邊専門委員 だから、何のための実験なのか、よくわからない。R 因子を入れて、たまたまこの R1 を入れ込んでやったら動かないというだけのことで、もし動かそうという意図だったら、僕は動かそうと思うので。

○田村専門委員 このフラボフォスフォリポールは、伝達を阻害する効果は最初から言われていたのですよね。

○青木専門委員 メノマイシンと一緒に。

○渡邊専門委員 そうすると、R 因子を伝達させなくすると。

○田村専門委員 そういうことを考えて実験が組まれて、フラボフォスフォリポールの耐性遺伝子がプラスミドに伝達云々というやつではないのではないかなと僕は思います。

○渡邊専門委員 目的がですか。

○田村専門委員 はい。

○唐木座長 間違いではないが、なくてもよいという、そういうところですね。

○青木専門委員 はい。その前の 19 ページから 21 ページに一応、疫学的にプラスミド性の耐性は認められていないと書いてありますから、それのみ書いておけば、僕は十分ではないかなと思います。

○唐木座長 わかりました。それでは、この一文を削除するというところでよろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。

その他に何か御意見ございますか。

食品健康影響評価、結論につきましては、これでよろしいでしょうか。

それでは、御意見がなければ、このようにさせていただきたいと思います。

それでは、本日の審議結果について取りまとめたいと思います。いくつかの文言の修正

はございますが、家畜等に使用するフラボフォスフォリポールによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおいて審議した結果、家畜等にフラボフォスフォリポールを使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において、引き続き情報の収集に努めるべきであると考えるところにさせていただきます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局、作業をお願いします。

○小澤評価専門官 はい。それでは、本日御意見をいただいた内容について、座長に御指示をいただきながら事務局で評価書（案）の内容を修正し、専門委員の方々に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいいたします。修正した評価書（案）につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいいたします。ありがとうございました。

○唐木座長 その他に何かございますか。

○松尾課長補佐 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、7月23日火曜日、午後を予定しております。改めて御連絡して調整させていただきますので、よろしくお願いいいたします。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事を全て終了いたします。御協力ありがとうございました。