

食品安全委員会
肥料・飼料等（第 97 回）／微生物・ウイルス（第 58 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 26 年 12 月 15 日（月）10:00～12:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 豚に使用するフルオロキノロン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) その他

4. 出席者

（専門委員）

吉川座長、荒川専門委員、池専門委員、今田専門委員、砂川専門委員、
津田専門委員、田村専門委員、豊福専門委員

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、関口課長補佐、
大倉評価専門官、村山係長、秋山技術参与

5. 配布資料

資料 1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料 2 （案）牛及び豚に使用するフルオロキノロン製剤に係る薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価

参考資料

6. 議事内容

○吉川座長 定刻になりましたので、肥料・飼料等（第 97 回）／微生物・ウイルス（第 58 回）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関する WG）を開催いたします。

本日は、甲斐専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員の 3 名が御欠席で、8 名の専門委員が出席ということです。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

議事は、豚に使用するフルオロキノロン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及びその他になります。

資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴った 2 枚紙をお配りしております。

資料 1 が、昨日現在の薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況でございます。

資料 2 が、(案)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に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価(第 2 版)でございます。

また、参考資料として、エンロフロキサシン豚用追補版を、追加参考資料として 3 部をお配りしております。これらはお一人に 1 冊ずつお配りしております。また、バイトリルワンジェクト注射液の承認申請資料をお一人に 1 部ずつお配りしております。

資料については以上でございます。

不足等がございましたら事務局までお知らせください。

○吉川座長 資料についてはよいですか。

それでは、続きまして、食品安全委員会における調査審議方法等について、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加について、事務局から報告をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、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御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認したところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 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の先生はいらっしゃいません。

以上でございます。

○吉川座長 提出していただいた確認書について、特に相違ございませんか。

(「はい」と声あり)

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思います。議題 (1) 豚に使用するフルオロキノロン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、説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、御説明いたします。資料 2 を御覧ください。

豚に使用するエンロフロキサシンを含む、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に係る薬剤耐性菌に関する評価につきましては、2007～2009 年に当ワーキンググループで御審議いただき、2010 年に結果を通知いたしました。「要約」にございますように、評価すべきハザードとして腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターを特定し、リスクの推定の結果は、いずれも中等度という御判断をいただいております。

このたび、農林水産省より豚のエンロフロキサシン製剤の承認申請に係る評価要請がございましたため、今回の豚の製剤の評価に当たりましては、2010年に評価結果を通知した牛及び豚の評価書の第2版としてJVARMや食品の汚染状況等のデータの更新、鶏のフルオロキノロンの評価の際に追加いただいたフルオロキノロン耐性に関する知見並びにその他、先生方から随時御提供いただいた文献等の新たな知見等をつけ加えた内容とさせていただきます。また、よりわかりやすい記載となるように整理をさせていただきますものもでございます。

本日は、基本的にはこの第1版からの変更点を中心に、更新データ及び新しい知見等について追記、修正した箇所を御確認いただきながら食品健康影響評価まで御説明させていただきますと考えております。

それでは、資料2の5ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。左のページが、先ほど申し上げました第1版に係る経緯でございます。2007～2009年まで当ワーキンググループで御審議いただき、2010年に評価結果を通知した旨を記載しております。

右の6ページに、今回の第2版としまして、11月25日に農林水産省より評価要請があった旨を記載しております。

めくっていただいて、9ページが要約でございます。7行目から今回の追記データ等を記載させていただきます。全体は今回の御審議を踏まえてまた修正をさせていただく予定でございます。

11ページをお願いいたします。評価の経緯及び範囲等でございます。本評価は、薬事法に基づく食品健康影響評価でございますが、下の脚注に記載させていただいておりますように、薬事法につきましては、平成26年11月25日より「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に名称が変更されております。

10行目から2. 経緯でございます。

評価対象動物用医薬品といたしまして、今回のエンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤の評価要請に伴い、18行目から、豚における薬物動態試験、畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況、動物用抗菌性物質製剤の使用状況等、畜産食品の消費量並びに食中毒菌汚染実態等のデータが追加されております。

そのほか、12ページから評価の範囲でございます。評価の範囲は、22行目でございますが牛及び豚由来の畜産食品でございます。鶏につきましては別途評価を行っております。13ページでございますが、2013年11月に評価結果を通知しております。

14ページからが評価対象動物用医薬品の概要でございます。評価対象のフルオロキノロン系抗菌性物質製剤は6成分でございます。前回の第1版では、承認案件、再審査案件等で表を分けておりましたが、今回6成分まとめて1つにし、表4として整理をさせていただきました。

15ページからが評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等でございます。こ

ちらにつきましても、前回、承認、再審査等で表を分けておりましたが、17ページの表5に評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用法等ということで1つの表にまとめさせていただきました。今回、評価要請がありました豚のエンロフロキサシン製剤につきましては、18ページの中ほどに「バイトリル ワンジェクト注射液」とあるものでございます。対象疾病は豚の胸膜肺炎でございます。

めくっていただきまして、19ページ有効成分の系統でございます。時点の更新がございますので、承認等の記載整備をさせていただいております。また、牛用のナリジクス酸製剤は承認が整理されております旨を記載しております。

20ページの表7から、フルオロキノロン系抗菌性物質の使用量、規制等でございます。

表7が原体の流通量でございます。こちらは公表データでございます。全ての成分につきまして2004～2012年のデータを追加しております。エンロフロキサシンにつきましては、全体としては若干減っている状況でございます。

22ページからが表8フルオロキノロン系抗菌性物質の製剤販売量でございます。今回、エンロフロキサシン製剤に係る評価要請でございますので、エンロフロキサシン製剤の2004～2012年までのデータを追加しております。

めくっていただきまして、23ページからがフルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等でございます。今回、23ページの下から、前回の牛及び豚の第1版の評価を踏まえたリスク管理措置の追記をさせていただいております。23ページの下、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始したこと、追加資料としてもお配りしていますが、容器に記載を追加し第二次選択薬として使用することを徹底するなどという旨を追記しております。また、農林水産省で、2013年に慎重使用の徹底に関する基本的な考え方について通知している状況でございます。

24ページからの海外における評価状況については、記載整備を若干させていただきましたが、そのほかの追記はございません。

評価対象動物用医薬品の概要までが以上でございます。よろしくお願いたします。

○吉川座長 既にこの経緯に関しては第1版、前回の評価があって、今回、豚の動物用医薬品としての申請があったということで、その評価を含めて前回からのデータの更新あるいは表記の整理を含めて、項目のI.及びII.に関して事務局から説明がありました。基本的な部分は前のワーキンググループで評価が済んでいるので、それ以後のデータの追記がメインです。事務局からの説明に関して御意見はございますか。

大きく評価自身が変わるという部分は特にはないが、ここ最近の使用量、販売量、その他得られたデータが追記されています。専門家から見てこのあたりについて、池先生、ありますか。

○池専門委員 前に議論したかもしれませんが、重複していたら失礼します。

20ページなどのデータを見ますと、例えばエンロフロキサシン、あるいはオフロキサシンですか。これは多分、鶏に飲水投与されているのですね。これは獣医学関係では、

とりあえずは今のところ問題はないのですか。一般的に養鶏場における抗菌薬の飲水投与はかなり鶏の腸内細菌叢、耐性菌に影響を及ぼすと思うのですが、そのことでわかっていることがありましたら教えてください。

同時に、ここを見ますと、例えば 24 ページの FDA の評価事例、エンロフロキサシンは飲水投与が取り消されているという記載がございます。この辺で何か情報があれば教えてください。

○吉川座長 事務局か、あるいは田村先生から。

○田村専門委員 畜産分野で使われている抗菌薬を経口的に投与するという方法ですが、現在の畜産の飼育形態では、大規模の集団飼育をしていますので、このような投与方法しか効率的に与える方法はないということです。現状では仕方がないかなと考えています。腸内細菌叢への影響については文献的には現在のところありません。

また、FDA が禁止したというのは、結局フルオロキノロン薬の投与でカンピロバクターが耐性化して、それによって選択された耐性菌がヒトのリスクになっているということで行ったものです。しかし、様々な反論が出て、最終的に FDA はリスク評価の結果をもとに禁止したということです。販売企業の反論はそれで一回で終了してしまったのでこういう結果になったということです。特にほかの先進国が追随したということはありません。

以上です。

○吉川座長 事務局から何かありますか。

○関口課長補佐 今回は牛及び豚に使用する製剤の評価で、鶏の製剤につきましては別途評価をいただき、昨年 11 月に評価結果の通知をさせていただいております。鶏については飲水投与で使用するものも含めまして、リスクの程度は中等度として評価をいただいております。

現段階では畜産現場でも鶏に対して飲水投与等で使用されておりますが、現場での使用については、農林水産省で管理をしていきます。

○池専門委員 どうもありがとうございました。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 20 ページの表 7 ですが、2001～2003 年くらいのエンロフロキサシン、特に 2002 年、原体流通量はそれほど変わっていないのですが、表 8 のエンロフロキサシンの製剤販売量が、牛の 2002 年はほかの年に比べると 10 倍くらい多くて、2003 年も 6～7 倍ですね。逆に、鶏での販売量が 2002 年はほかの年に比べるとかなり落ち込んでいますが、これは何か牛で病気が流行して経口剤の使用量が増えたといったことがあったのか、ないのか、数がこのように大きく変動した背景としてどのようなことがあったのか、もしわかれば教えていただきたいです。

○関口課長補佐 こちらで把握している状況としては、特段この年に牛に病気が発生したということはないかと思っております。これは前回の評価の際に御審議いただいた部

分ではあるのですが、数字については正しいか確認させていただきたいと思います。

○吉川座長 そうですね。かなり急激な動きになっているので、何か販売に関して要因があったのかどうか、わかれば調べてください。今回、多分最後までは行かないと思うので、次回までに間に合えば説明をしてください。

ほかにございますか。もしなければ、後でまた先に行ったところで戻られても構わないと思いますが、一応経緯と概要については、追加の質問は次回わかれば答えるということで、先に進みたいと思います。

それでは、ハザードの特定に関する知見について、事務局から説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、引き続き、御説明いたします。

27 ページのハザードの特定に関する知見からでございます。

1. から生体内薬物動態でございます。9 行目からの【事務局より】に記載をさせていただいておりますが、薬物動態に関しましては、肥料・飼料等専門調査会で一日摂取許容量（ADI）の御審議をいただきますので、こちらも今後参考にさせていただく予定でございます。

今回の評価対象製剤であります豚のエンロフロキサシン製剤の動態につきましては、表 9 の中ほど、エンロフロキサシンの豚に下線を引いて追記をさせていただいております。追記をさせていただきましたが、その T_{max} 、 C_{max} のデータに特段追記をするものはございませんでした。

また、残留試験のデータにつきましては、30 ページの表 12 の一番下に下線を引いて追記をしております。48 時間間隔で 2 回投与、最終投与 7 日後には、腎臓と注射部位筋肉を除く組織で定量限界以下となっております。

32 ページからが抗菌活性の作用機序でございます。

9 行目から、鶏のフルオロキノロンの御審議の際に、Qnr タンパクが標的酵素と相加的に働いた場合に耐性株の出現を助長する可能性がある旨の記載をしましたので、こちらを追記させていただいております。

そのほか、DNA ジャイレースに対する作用機序、トポイソメラーゼ IV に対する作用機序等は、特段の追記はございません。

32 ページの下からが抗菌スペクトル及び感受性分布でございます。

33 ページの表 14 が「フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル」でございます。今回、一部修正とさせていただきましたが、若干の記載整備をさせていただきました。

まずは、前回、菌種の中に菌株名を一緒に記載させていただいておりましたが、以前にワーキンググループで御指摘をいただきましたので、今回は列を分けて、菌種名と菌株名を分けさせていただきました。

また、若干古い菌の名前がございましたので、現在の菌分類名での表記をさせていただきました。

34 ページからが家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布で
ございます。今回の評価に当たって提出された豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus*
pleuropneumoniae の MIC₅₀、MIC₉₀ は、それぞれ 0.125 µg/mL 以下でございます。

34 ページの表 15 家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC につ
きましても、若干の記載整備をさせていただいております。

35 ページの (3) 大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌におけるフルオ
ロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布でございます。表 16 についても若干記載整備をさ
せていただきました。

36 ページの表 17 を今回追記させていただきました。前回の評価以降の大腸菌、サル
モネラ、カンピロバクターに対するエンロフロキサシンの MIC でございます。

36 ページの 6 行目からが 4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能
性及び医療分野における重要性でございます。こちらにも 37 ページに、事前に送付したも
のから少し記載を修正させていただいたものがございます。ヒト用のフルオロキノロン
抗菌性物質として、エノキサシン、スパルフロキサシン等、使用が確認できないものが
ございましたので、削除をさせていただいております。2014 年 11 月の時点で塩酸モキ
シフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン及びプルリフロキサシン等がご
ざいます。そのほかの特段の追記等はございません。重要度のランク付けで、フルオロ
キノロン系抗菌性物質は「きわめて高度に重要」とランク付けをされております。

38 ページからがフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因
子の耐性機序及び遺伝学的情報でございます。こちらにも、8 行目は鶏のフルオロキノ
ロン製剤のときに記載整備をさせていただいたものでございます。

そのほか、標的酵素の変異によるキノロン耐性については、39 ページの 6 行目から、
フルオロキノロン耐性の大腸菌で *gyrA* と *parC* の変異で高度耐性化する一方、カンピロ
バクターについては *gyrA* の 1 カ所の変異で速やかに耐性が選択されるという旨を鶏の
フルオロキノロンの際に記載しましたので、こちらにも追記をしております。

そのほか膜透過性の変化によるキノロン耐性と伝達性キノロン耐性遺伝子については
特段の追記はしておりません。

40 ページからがハザードの特定に係る検討でございます。

感染症病原菌についてですが、41 ページの表 20 が感染症発生動向調査の表で、若干
記載整備をさせていただきました。また、2007～2012 年までの患者報告数を追記して
おります。

43 ページからの表 21 が食中毒統計の患者報告数でございます。これは前回、食品由
来感染症として表を記載して、食中毒統計の患者報告数を記載しておりましたが、食中
毒統計、この中のエロモナス・ハイドロフィラやプレシオモナスシゲロイデス等は食中
毒統計にもございませんし、国立感染症研究所の主要な腸管感染症にも詳細のデータが
ございませんので、今回は削除をさせていただきまして、表を、病因物質としてサルモ

ネラ属菌、ナグビブリオ等を記載させていただいて、食中毒統計の患者報告数として整理をさせていただきたいと考えております。また、食中毒統計の患者報告数といたしまして、2007～2013年の患者報告数を追記しております。

45 ページの(2)日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討についても、特段の追記はございません。

45 ページの下からがハザードの特定でございますが、これまでのハザードの特定に関する知見に関しまして、前回、腸管出血性大腸菌及びサルモネラ及びカンピロバクターをハザードとして特定いたしました。この他にハザードを追記すべき知見はないということで、同じ腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌をハザードとして特定させていただきました。

以上でございます。

○吉川座長 ハザードの特定に関する知見ということで、体内動態から作用機序、感受性分布、交差耐性、その機序とハザードの特定に係るところまで説明がありました。この内容に関して、いくつか、以前に行った鶏の評価で一般的に必要な分を追記するという箇所と、患者の発生動向、食中毒等、その後の追加データと、食中毒に関しては少し表記の方法を整理するということが主な骨子で、大きくは、特にハザードの特定は従来どおりということですか。

どなたか、ただいまの説明に関して。

田村先生。

○田村専門委員 28 ページなのですが、今回、エンロフロキサシン 7.5 mg/kg 体重を 1 回投与ですね。このデータがあるはずなので、これを追加していただければと思います。

○大倉評価専門官 わかりました。データを確認して、追記をさせていただきます。

○吉川座長 どうぞ。

○池専門委員 田村先生と関連しているのですが、27 ページの表 9 では、牛と豚それぞれ 2.5 mg/kg 体重と 7.5 mg/kg 体重と、約 3 倍の投与量を新たに承認申請しようとしているのですか。そうしますと、動物の世界では一般的に、1 バイアル何 g くらいになるのですか。もし情報があれば。

○吉川座長 実際に現場で使うとき、わかりますか。

○池専門委員 わからなかったら後で結構でございます。すみません。

○大倉評価専門官 お配りさせていただいている添付資料の 4 というタグの付いているものがございまして、7 ページと下に書いてあるところの表 1-1-1、こちらに 100 mL 中に 10 g と記載しております。

○池専門委員 わかりました。

2.5 mg/kg 体重の製剤の 1 日投与量は 1 回ですか。あるいは 2.5 mg/kg 体重を 3 回くらい投与するのですか。2 回ですか。

○関口課長補佐 先ほどの資料の 10%注射液がその 2.5 mg/kg 体重で使う製剤でござい

ます。それにつきましては1日1回2.5 mg/kg 体重。

○大倉評価専門官 これを3回から5回まで。

○山本評価第二課長 そのページの左がワンジェクトということで、1回注射で7.5 mg/kg 体重。タグ4の7ページの表1-1-1の左側のワンジェクト注射液が今回申請のあったもので、7.5 mg/kg 体重の1回注射にしたということで、表の右側の既存の10%注射液は2.5mg/kg なのですが、1日1回で3日間注射する。3日間投与を1回で済ませようという今回の製剤です。

○池専門委員 田村先生、獣医関係では、これは1回投与で治療可能なのですか。

○田村専門委員 最近よくMPC (Mutant Prevention Concentration : 突然変異株阻止濃度) 理論の有用性が指摘されています。MPCを超えるということで、普通2.5 mg/kg 体重だと3日くらい投与するのですが、1回でも同等の効果で、耐性菌の出現を抑えるという製剤かと思います。

○池専門委員 今、理論でヒトの1回投与量を増やして、1日1回投与のフルオロキノロンがあります。その考えは、高用量ならば耐性菌を抑えるであろうということですが、この考え方は多分破綻していると思うのです。実際この方法で耐性菌が少なくなったかということ、恐らくヒトの世界において高用量投与がなされて、キノロン耐性は減少していないと思います。

高用量を投与すると、多分高用量にも耐え得るさらに高度耐性菌が出現し選択される可能性があるということです。

だから、耐性菌があるMICを持っていて、それを超える濃度を、あるいはそれを抑え得る濃度だという理論なのですが、現実には耐性菌はそれを超えるものができて、それが選択されるという、生物は必ずそういうことが起きると思うのです。それは非常に危険だなという感じが私はするのです。

世界的なキノロン耐性が高用量投与によって減ったかということ、やはり減っていないのですよ。だから、そこが非常に問題かと思います。

○吉川座長 先生、結局、ヒトでは戦略を変えたのですか。ワンショット・ハイドーズは決してメリットが多いということではない、再評価に入ったのですか。ヒトではどうなったのですか。

○池専門委員 それはヒトの世界ではポリティカルな問題もあると思います。

高用量を投与したから耐性菌を抑えるということは、いかにももっともらしい形で言われているのですが、おそらく耐性菌は、高用量を投与すればそれに耐えるものはいくらでも出てくるはずなのです。耐性菌が出る機構は、常在細菌叢をいかに破壊するかというところがまず先にありますから、その中で生き残った耐性菌がどう選択されるかということですね。常在細菌叢が破壊されないと耐性菌は増えてこないはずなのです。では、残った耐性菌は何かということ、生物学的には、高用量を投与すれば高用量に耐え得る耐性菌が残ってくるはずなのです。

この薬は家畜では1日1回投与ですのでヒトの場合と異なると思いますが、家畜において注視するとよいと思います。

以上です。そういった議論として入れていただければよいかと思うのです。

○山本評価第二課長 今回の議論とは少し別の観点から、もともと動物のこのような製品は3日以上続けて使用しない、3日間で効果を判定しなさいと。今回の製品の場合は、ワンショットで効果がなければ違う薬に切りかえなさいということで、それ以上続けるような形にはならないということは補足しておきます。

○池専門委員 多分そちらがもっとスマートだと思います。

○吉川座長 今後、実際に承認された場合には、この格好で使用されるから、当然その後のフォローというか、それによって耐性菌が減ったのか、増えたのか、あるいはより高度耐性菌が出てきてしまうのかは、その後のモニタリングにかかってくると思うのです。必要であれば、専門調査会としてそういう意見もあって、モニタリングをより慎重に行ってほしいというようなことをどこかに追記しておくか。

○池専門委員 多分、家畜の領域で常にモニタリングはされていると思いますので、議論は一応しておいたほうがよいかと思います。田村先生の説明と山本課長の説明で十分わかりましたので、よいかと思います。

○吉川座長 よいですか。

はい。

○荒川専門委員 これは前の評価のときにも少し指摘したのですが、ハザードの特定で、確かに O157 やサルモネラ属菌、カンピロバクターなどは健康なヒトにも積極的な感染症を起こすことがあって、特に O157 は子供に重症化しやすいなどの問題がありますが、ハザードとしては、普通の大腸菌でも病院に入院しているヒトにとってはかなり感染症を起こしています。厚労省の JANIS というサーベイランスを見てもみると、2013 年で大腸菌が 155,998 株検査されていて、そのうちの 35.5%、3 割強がレボフロキサシン耐性になっています。

家畜の大腸菌と人間の大腸菌は、確かに遺伝的な系統は少し違うので、同じようなものもありますが、そのまま直接来るということでは、ヒトの世界に家畜の感染症の原因の大腸菌がそのまま全て影響するということではないですが、やはり一部のものはヒトにも感染症として、あるいは先ほどのプラスミド媒介性のキノロン耐性機構もたくさん種類が増えてきていますので、このハザードを病原性の強い 3 つの菌種に特定してしまっただけのよいのかどうかということは、やはり問題になってくるのではないかと思うのです。特にヒトの世界から見た場合です。

したがって、一般のそんなにひどい感染症を起こす、普通のヒトに対しては余り病原性が問題とならないような通常の大腸菌でも、家畜の世界でそういう耐性を持ったものが増えてくるのがヒトの健康影響にどの程度かわかってくるかという視点で考えると、ハザードの特定を 3 種類の病原性の強い菌に限ってしまっただけのよいのかどうかというところ

ろが少し気になるところです。

○吉川座長 どうぞ。

○豊福専門委員 荒川先生の御指摘と関連するのですが、例えば 43 ページの表 21 の中で、食中毒統計の患者報告数で腸管出血性大腸菌というか VTEC のみがあるのですが、食中毒統計でも VTEC 以外のその他の大腸菌の統計があるのではないかと思うのです。

その上で、実際、私もすぐにどれくらいあったか覚えていないのですが、例えば豚肉由来で VTEC 以外の大腸菌でどれくらい食中毒があったかないか。ないということを踏まえて検討したが、いわゆる VTEC に絞ったと書いてあれば、荒川先生の御指摘でも VTEC のみに絞ったのは分かります。ただ、豚の場合、VTEC はほとんどあり得ないので、VTEC の場合は牛のみだと思うのですが、豚について VTEC 以外のその他の大腸菌で食中毒が起きているかどうか、そこは 1 回、豚の食肉の生食の審議時もなかったと思うのだが、そのみ一応確認しておいたほうがよいと思うのです。

○吉川座長 はい。

○池専門委員 大腸菌の問題になってくると思うのですが、田村先生、家畜の領域においてそういった一般的な大腸菌のキノロン耐性の比率はどれくらいか、もしデータがあれば教えていただけますか。

○田村専門委員 この評価書にも書いてありますが、大体 5%以下ということですか。

○大倉評価専門官 少し先になるのですが、評価書の 50 ページの表 26 です。

○池専門委員 わかりました。ほとんど出ていない。あっても 4%程度ということですね。

○田村専門委員 そうです。

○池専門委員 そうすると、一般的な日和見感染菌としての大腸菌の比率としてはほとんど出ていないということで、1 桁以下ですね。

もう一つは、食中毒に係る病原性大腸菌は、おそらくそれ以下ということが推測されて、それがこれを超えるということはずまいと思うのです。我が国の家畜の大腸菌のキノロン耐性率が、高率に使われている国からすれば非常に低いのではないかと思います。このデータから、先ほどの議論をどうするかということになるかと思えます。

○吉川座長 はい。

○山本評価第二課長 議論を進めていただく参考として、豊福先生の意見の VTEC 以外の大腸菌の数は机上配布の追加参考資料エンロフロキサシンその 2 にあるので、それは追記させていただきたいと思います。13 ページあたりから表になるので、それを集計し直す必要があるのですが、VTEC の下にその他の病原性大腸菌の数があるので、患者数はこれで参考記載したいと思います。

確認ですが、原因食品は恐らくわからない、豚由来、牛由来、そこはわからないということで、患者数のみの記載になると思うのですが、それでよろしいですか。

○豊福専門委員 そうですね。あとは、食中毒の厚労省から出ている事件ごとのデータ

があって、あれを見て行って、いわゆる VTEC 以外の大腸菌と、例えば推定でも豚肉の事例が何件くらいあるかで少し関連性を、どれくらいの重要性があるかはわかってくるかと思います。

○山本評価第二課長 では、そのデータはまた豊福先生と相談させていただきます。VTEC 以外の数字を 43 ページの表に追記するときに、その原因食品はどういうことかを本文にどう記載ができるかは、そこを参考にして。

○吉川座長 最初から VTEC のみという評価ではなくて、一般大腸菌の背景から進めて、やはりハザード特定としては VTEC を中心に評価するという結論になれば、そのデータに基づいてこちらをハザードとして特定したという流れが確かに論理的にわかりやすいと思います。もしそのデータがあれば、少しそこを追加した格好で、取り組む基本スタンスとしては、食品安全委員会としては必ずしも初めから VTEC のみというスタンスではないのだと、そういうことですね、荒川先生。

○荒川専門委員 そうですね。VTEC も含めて広く大腸菌全般について評価した結果、それほどリスクとして考える必要がないということであれば、病原性の強い VTEC、EHEC をハザードとすればよいし、やはり影響がありそうだということであれば、少し広げて評価したほうがよいということで、その辺の論理というか、そういうことをここで検討したということは議事録にきちんと残しておいたほうがよいという趣旨の発言です。

○吉川座長 わかりました。

それでよいですね。では、そのように調査してください。

ここまでの項目に関して、ハザードの特定に関する知見で何かほかにございますか。よいですか。

それでは、続いて、事務局から先の説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、引き続き、御説明いたします。

発生評価に関する知見でございます。46 ページからでございます。

26 行目、畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況でございます。今回の有効菌種でございます豚胸膜肺炎由来の *Actinobacillus pleuropneumoniae* の MIC につきましては 0.13~0.5 µg/mL でございます。

続きまして 49 ページの 5 行目に健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査でございます。JVARM における大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターに関する追記をさせていただきます。まず、時点の更新といたしまして、JVARM につきましては 2010 年から第 4 クール、2012 年から第 5 クールが始まっております。また、2010 年からは薬剤感受性試験法がそれまでの寒天平板希釈法から微量液体希釈法に、フルオロキノロン系の試験薬剤がエンロフロキサシンからシプロフロキサシンに変更されております。

50 ページの表 26 でございますが、大腸菌のエンロフロキサシンまたはシプロフロキサシンの耐性の状況でございます。2009 年からのデータを追記しております。先ほども

少しご紹介しましたが、ほとんど変動がない状況でございます。

また、50 ページからがサルモネラ属菌でございます。51 ページの上にサルモネラ属菌の MIC の状況を記載させていただいております。前回以降、特段大きな変動はございません。

51 ページからが「カンピロバクター属菌」でございます。52 ページの上に記載をさせていただきましたが、第 1 版での表から若干、記載を整備させていただきました。表 28 に牛由来 *Campylobacter jejuni* と豚由来 *Campylobacter coli*、表 29 に牛由来 *C. coli* と豚由来 *C. jejuni* として整理をさせていただきました。牛由来 *C. jejuni* につきましては、今回、第 1～5 クールのデータを追記させていただきました。また、2009～2013 年のデータを記載させていただいております。

耐性率のデータの比較でございますが、51 ページの 7 行目に記載させていただいておりますが、2009～2013 年の間では牛由来 *C. jejuni* につきましては 24.4～57.4% の変動がありましたが、第 4 クールとクール間の統計学的な比較をさせていただいております。

また、豚由来 *C. coli* につきましても、1999～2008 年は 21.3～56.3%、その後のデータについても追記をさせていただきました。

表 28 でございますが、牛由来 *C. jejuni* については 2012 年で 57.4% というものがございました。また、2011 年に 71.1% という高いものがございまして、それぞれ第 4 クール、第 3 クールで高いものがございます。

53 ページからが動物用医薬品として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でございます。前回の評価以降、前回の評価は 2003 年、2005 年までのデータがございましたが、今回、2007 年、2009 年、2011 年のデータを追記させていただいております。表 30 が大腸菌のエンロフロキサシン製剤を使用した牛の農場でございます。

また、55 ページからのカンピロバクター属菌につきましては、56 ページの表 34 に、2007 年、2009 年、2011 年のデータを追記させていただいております。MIC、耐性率等を範囲で記載させていただいておりますが、これについては、前回、カンピロバクター属菌としてまとめておりましたが、今回、追加のデータとしてカンピロバクター属菌の内訳の記載がございまして、それぞれ数値が 2 株や 4 株など少なかったために、内訳の数字を 57 ページの 6 行目からの【事務局より】に記載させていただいております。

58 ページからが家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見ということで記載をしております。前回以降、特段の追記がございましては 59 ページからでございます。先ほどもリスク管理措置で申し上げましたが、牛・豚の評価を踏まえて、2012 年に農林水産省でと畜場におけるモニタリングを始めております。

表 39 に 2012 年の結果を示しております。牛・豚由来の大腸菌及び牛由来 *C. jejuni*、豚由来 *C. coli* の耐性率でございます。

また、14 行目からが、その他の知見といたしまして、国内で承認された用法・用量で

豚に投与したところ、カンピロバクターにおいてフルオロキノロン耐性菌が選択されて、豚舎内に広がったという報告。また、中国の文献データがございまして、投与後 1 週間未満でフルオロキノロン耐性大腸菌が検出されたという文献データがございました。こちらの中国の文献データは追加資料にさせていただきましたが、これは投与後 1 週間未満で耐性菌が検出されたという結果なのですが、文献を御覧いただくとおわかりになるかと思いますが、ここは投与前からキノロン耐性大腸菌が検出されておりまして、参考データにさせていただければと考えております。

59 ページからがフルオロキノロン系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でございまして、60 ページに追記をさせていただいております排泄ポンプの関係で、鶏のフルオロキノロン評価の際にカンピロバクターの排泄ポンプの記載をさせていただきましたので、こちらにも追記させていただいております。

60 ページからは記載整備をさせていただいております。

発生評価は、62 ページの最後に、フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況といたしまして、先ほどハザードの概要で御説明した使用量のデータを追記させていただいております。

発生評価までは以上でございまして。

○吉川座長 ありがとうございます。

発生評価で、基本的にはデータの追記という形ですが、農場の一般健康動物からのデータ、それから、使用している農家での新しいデータ、それから、と畜場、この辺のデータの追記と、一部この間実施してきた中で、主に鶏からの評価の必要な分をここに追記したのが主な変更内容かと思っております。

どうぞ。

○田村専門委員 今、御説明がありました 59 ページの 14~16 行目の記載については我々の研究室で出したデータですので、少し説明させていただきたいと思っております。

これは、配布されている資料の 34 ページ、35 ページの論文です。

34 ページを御覧ください。これは豚を 5 匹ずつ 3 群に分けまして、隔離豚舎でそれぞれが交差汚染しないようになっています。これで、1 群が無処理の群、1 群がエンロフロキサシン 5 mg/kg 体重を筋肉内投与にした群、もう 1 群がノルフロキサシン 5 mg/kg 体重を経口投与したものです。

35 ページを見ていただくと、A がフルオロキノロン感受性のカンピロバクターの推移、B が耐性のカンピロバクターの推移でして、これを 5 日間投与していますと、エンロフロキサシンを筋肉投与したときのみ顕著に感受性カンピロバクターが 1 回落ちまして、またすぐに復帰しました。ですので、この程度の投与量ではカンピロバクターに対して死滅させる効果はないという条件です。このときに B を見ていただくと、最初全く耐性菌がなかったのですが、投与期間中に急激に耐性菌が出現してきまして、最終的に 10^7 CFU/g くらいの菌数が 26 日間持続したというデータです。

この後、耐性カンピロバクターを保有した豚 1 頭を無処置群に移しました。それが下の Fig.2.です。そうしますと、2 日目に全ての豚が保菌するようになったというデータです。

以上です。

○吉川座長 ありがとうございます。

田村先生のグループが実施された実験で、豚で速やかに耐性が出てきて、かつ水平感染を容易に起こし得るということですね。

○山本評価第二課長 先ほど田村先生に説明いただいたのは、評価書の 59 ページの 14 ~16 行目の前半までです。大倉が言ったのは、16 行目の後半の「また、中国において」というもので、こちらは投与後 1 週間未満で検出されたとあるが、投与前から耐性があったということで、ここを参考にしようかということなのです。

○吉川座長 前半の内容を、田村先生から自分たちの実験データとして説明していただきました。後半の中国の文献をどうするかということは、事務局から言われたように、すぐに出ると言ったが、データを読むと前からいたケースだということ、どう記載していくか、あるいは省くかということもあり得るのかもしれない。

前半のデータは説明があったので、そのとおりということ。後半の 16 行目からですね。中国において投与後 1 週間未満でフルオロキノロン耐性大腸菌が検出されたという報告があるということですが、中身を読むと最初から耐性菌がいたということで、参考データとして記載するならそう記載しなければいけない。

○池専門委員 中国のデータは必要ないのではないですか。資料の 39 ページの図.1.は、投与 0 日に大腸菌のキノロン耐性菌があるというデータですね。これは薬を使えば投与 0 日にもともと家畜が保持していたキノロン耐性菌が選択され増加するのは当たり前で、もともとある家畜が持っていれば、投与すればふえてくるでしょうから、これは資料として特別必要ないように思うのです。当たりのことを言っているのです。

○吉川座長 ここで引用しているのは 2 つあって、一つは先ほど注意喚起として、田村先生たちのやったデータとして経口あるいは筋肉内で投与した上で選択されて、水平感染を容易に起こし得るというデータがあるということ。もう一つは中国の論文で、1 週間未満で耐性菌が選択されたということ。一つは、今、田村先生がどういう実験だったのかという説明で、もう一つは、事務局からの質問とすれば、1 週間出たと言っているが、既に初めから耐性菌があった論文なので、こう記載すべきかどうかという二つの問題を事務局から提案されたのです。

前半の田村先生はよくわかりましたので、そういうケースがあったというデータとして注意喚起でよいのではなかと思うのですが、後半の部分は、こう書くと 1 週間未満に出てきたととられるので、事務局からの問い合わせとしては、内容を正確に書くか、参考文献に落として特に記載としては書かないかということですね。どうでしょうか。

はい。

○荒川専門委員 確かにフルオロキノロンを使えば、もともと感性であったものが耐性になる率は様々な実験で、*in vitro*、*in vivo* どちらでも調べられたデータがあると思います。したがって、ここは IV. 発生評価に関する知見の (4) のその他の知見ということなので、要するにその他、参考程度になる知見という、もしそういう内容であるのであれば、中国ではそういう報告があったということは、この中身は本当にもともと感性であったものが耐性になったのか、最初は検出限界以下で検出できなかったものの中からフルオロキノロンの投与によって耐性菌が選択されて顕在化してきたのかということがよくわからないところがあるのですが、そういう少量の菌が豚の腸内に存在していて、使うことによって1週間くらいでフルオロキノロン耐性大腸菌が顕在化してきたという形で理解された場合も、そういう現象が起きるのだということを記載に残しておいてもよいと思います。あえて削除しなければいけない、その他の知見という章なので、残しておいてもいけないことはないかなと思います。実際、中国に限らず、家畜のフルオロキノロン耐性、日本では先ほどのデータでそれほど高くないのですが、非常に高い国も海外にはあるので、田村先生の先ほどの御研究の結果とあわせて、海外からの報告ではそういうものもありますよという形で、紹介程度の位置づけで記載しておいてもよいかなという気はします。

○吉川座長 それであれば、下の事務局の、既に投与する前から検出されていたという事実を踏まえるなら、1週間未満に検出されたのは事実ですが、既に検出限界以上にあったとするなら、1週間未満に選択されたなどと書けば。

○池専門委員 中国のデータは、この国の家畜環境がどんな環境であったかの、どれほどの家畜飼育環境でどれくらいの抗菌剤が投与がされたのか。中国の状況は普通の状況と様々なことが違うので、そういったものも含めて情報を出さないと誤解されます。

結局、もし評価書へ書くのであれば、もともと耐性菌が存在した場合、キノロンを投与したら耐性菌が増えてくるという記載になります。例えば「中国において投与後1週間未満」、この記載だけでは誤解されると思います。だから、もしもともと家畜にキノロン耐性菌がいて、キノロンをどれくらい投与したらこれくらい増えてくるということを書く必要があります。

中国の話は、我が国と全く家畜環境が違うようなところでこれが参考になるかどうかということ。もともと耐性菌がいるところにキノロンをある一定の量を、どれくらい投与したかという記載も必要ですし、もともと存在した耐性菌が増えてくるのは当たり前前の話であって、それを記載するかどうかということ。記載するのであれば詳しく書かないと誤解されます。

○吉川座長 この文献はどこにあるのですか。

○大倉評価専門官 御紹介いただいた田村先生の次のページです。

○関口課長補佐 37 ページからございます獣医学雑誌の論文でございます。

○池専門委員 耐性菌が選択的に増加する実験をしているようなものです。

○吉川座長 わかりました。専門委員にもう一回ここを読んでもらって、ここに注意喚起として、新しい文献として追記する必要があるかどうかは次回、すみませんが、読んで、こんなものは常識の範囲か、あるいは非常に異常事態での結果なのか、専門家から見て事務局に意見を渡してくれますか。お願いします。

よいですか。

○津田専門委員 これを見ると、言いたいことは、耐性化が起こるのに 7 日間よりもっと薬がなければいけないと書いてあるのみですから、余り重要にもみえないのですが。

○吉川座長 そういう意見も含めて、事務局に送ってください。この 14 行目からの取り扱いについては、専門家の意見を聞いた格好で、参考文献として残してもう少し正確に記載するか、あるいは削除するかは次回議論をしたいと思います。

そのほか、この項目で。

どうぞ。

○豊福専門委員 14 行目について言えば、田村先生のグループと、先行研究で Delsol の論文も同じような結果が出ているのですか。先生の先ほどの論文の Discussion の 35 ページに「These findings are consistent with those reported by Delsol et al.」、だから、それも含めて、こちらはもっと同じような報告があるのだということを書いたほうがよいのではないですか。1 報のみではないのだという、どうもこれを見ると 2 報くらい先行研究があるようですので、それは書いたほうがよいのではないかというのが一点。

あと、少し気になったのは、49 ページの 21 行目に一般大腸菌という言葉が出てきますが、この定義は何ですか。

○関口課長補佐 これについては、病原性ではない大腸菌を指しています。

○吉川座長 VTEC などを除いたという意味ですね。

○関口課長補佐 そうです。

○豊福専門委員 それでは、様々なところに、ただ大腸菌、それから *E.coli* と、様々な記載があるのですが。

○大倉評価専門官 表中では *E.coli* になっているのですが、本文では大腸菌で一通り整理をさせていただいております。

○豊福専門委員 食品衛生法の世界では、漢字で書く大腸菌と横でイタリックにする *E.coli* とは意味が違います。そのため、読んだ人が誤解する可能性があるので、どちらかにしてください。別に本文も英語で書いても、要するに *E.coli* で入れて横にしておいたほうがよいのではないかというのが一つ。

あと、52 ページで、これもよくわからないのですが、牛の *C. jejuni* と豚の *C. coli* を同じテーブルに入れているのはなぜなのか。

○大倉評価専門官 分離株数が多いということがあるのですが、第 1 版では全部、牛の *C. jejuni* も牛の *C. coli* も豚の *C. coli* も豚の *C. jejuni* も 1 つの表だったのですが、今回、牛の *C. jejuni* の 2009 年以降の列を追加したところ、1 ページに入り切らなくなっ

まって、それで、株数が多い牛の *C. jejuni* と豚の *C. coli* と、株数が少ない牛の *C. coli* と豚の *C. jejuni* を分けさせていただいたというものでございます。

○豊福専門委員 普通に考えたら、例えば牛は牛、豚は豚など、あるいは *C. jejuni* なら *C. jejuni* で整理して、*C. coli* なら *C. coli* がわかりやすいのではないかと思います。何か意図があるのかなと思ったのですが、普通に考えてそのほうが読みやすいのではないかと思います。

○吉川座長 そうしましょう。表 28 と表 29 は、レイアウトを考えて、どちらかに。そのほうが確かにわかりやすいと思うので、牛、豚と分けるか、*C. coli* と *C. jejuni* と分けるか、そのほうがよいと思います。そうしましょう。

それから、先ほどの先行データがあれば、それもあわせて再現性を含めてあるという。はい。

○池専門委員 53 ページと 54 ページの表 30 はフルオロキノロンを使用した家畜農場とあります。これらの農場は積極的にこういったキノロンを使っている農場と理解してよいのですか。やはり少し耐性が出てくるので、それはわからないですか。

○関口課長補佐 申請者が承認後に農場での耐性状況を調査することになっています。そこで実際に購入し使用した農場という意味で使用農場としております。積極的にという概念がどこまでを言うのかはわからないのですが。

○池専門委員 ほかの農場に比べてよく使ったというような意味でしょうか。それはわからないですか。

○関口課長補佐 そこまではわかりません。

○池専門委員 わかりました。

○吉川座長 使った記録の残っている農場という意味ですね。

○関口課長補佐 そうですね。申請者で使用していることを把握している農場を調査したということになります。

○吉川座長 ということです。

○池専門委員 はい。

○吉川座長 ほかにございますか。

○池専門委員 少し耐性率が高い。

○吉川座長 高いです。

○池専門委員 それでこの質問をしたのです。

○吉川座長 あと、先ほど事務局からあった表 28 のように、クールによって、非常に高い年があるが、全国を回って順次調べていくので、地域性など様々な特性の違いがあるのかもしれませんが、これは事実だから、非常に高い結果の出た年もあるし、そうでないところもあったということですね。

ほかにはよいですか。

○荒川専門委員 先ほどの表 26 の病原大腸菌ではない一般の大腸菌におけるエンロフ

ロキサシンとシプロフロキサシンの耐性で、2011年のときに全体的に見て一番高くても耐性率は牛由来及び豚由来を合計しても1.4%くらいで、豚由来も2011年は2.8%です。表30のエンロフロキサシンの2011年を見ると検体数が95、表26は418ということで4分の1くらいに数が少ないのですが、こちらは耐性率が強制経口投与の場合12.6%、注射の場合も11.9%など、表26と表30の数字がかなり大きく違うようです。豚でも同じような傾向が、2011年に耐性率が24.4%というかなり高い値になっています。この辺の差が出てくる理由はあるのでしょうか。

○関口課長補佐 こちらの表26につきましてはJVARMのデータになります。JVARMでは、対象農場において抗菌性物質の使用状況の調査を行っておりますが、フルオロキノロン製剤を使用している農場を特に選んで調査しているわけではありません。農場で飼育されている健康な家畜から採材してきた糞便から分離される大腸菌の状況を調べているということです。表30は、実際にキノロンを使用したことがわかっている農場です。

○荒川専門委員 使用している農場数についての調査ということですね。

○関口課長補佐 そうですね。同じ大腸菌を調べたということですが、少し違いがあります。

○山本評価第二課長 表26はJVARMですので、全国的な農場の偏りもないようにしながら、家畜保健衛生所という機関が様々な健康家畜の材料を集めて広く全体の状況を把握しようとしています。表30は、メーカーが使っていて問題が起きていないかを把握する一環で、使用農場に限定したデータをとっている、そういう両面です。

○吉川座長 田村先生。

○田村専門委員 JVARMでは、聞き取り調査で抗菌性物質を使っている、使っていないは明らかにわかっています。たしか6か月以内の使用履歴を聞いています。農場をランダムに選んで、使っている家畜もあるし、使っていない家畜も混じっているのがJVARMの成績です。メーカーは使っている農家のみです。

○吉川座長 そうすると、この資料の出どころは全国調査がJVARM、使用農家の調査はメーカーが追ったデータなのですね。

○田村専門委員 そうです。

○吉川座長 でも、確かにフルオロキノロンを使ったほうが高い傾向があるのは事実だと思います。

ほかによいですか。

それでは、先ほどのいくつかの検討事項は専門家の意見も含めて次回審議したいと思います。

それでは、次をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、暴露評価に関する知見でございます。62ページから御説明をさせていただきます。

16行目から牛及び豚由来食品の消費量としまして、第1版の評価書では表31を使っ

ておりましたが、鶏のフルオロキノロンの評価の際に国産の消費量がわかるようにという
ことで、自給率も加えた表として表 40 を整理させていただきました。

63 ページからハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性といたしまして、63 ページに (1) 腸管出血性大腸菌、こちらについては D 値の説明等を脚注に記載させていただきましたが、特段の追記はございません。

64 ページがサルモネラ属菌の生物学的特性でございます。こちらも特段の追記はございません。

64 ページからカンピロバクター属菌の生物学的特性としまして、33 行目からですが、ガミスロマイシンの御審議のときに、環境中では生きているが人工培地で培養できない、いわゆる VBNC になるという記載をさせていただきましたので、こちらにも追記をさせていただきました。

また、めくっていただいた 65 ページに、ガミスロマイシンは牛に使用する製剤のため、牛肉だったのですが、牛肉を真空パックして流通すると菌数が減ったり減らなかつたりするという文献データの御提供がございまして、それについて追記させていただきました。今回は豚の製剤の評価でございますが、前回追記をさせていただきましたので、こちらにも記載をさせていただいております。

67 ページからがハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染ということで、9 行目からは牛乳の殺菌条件についての記載整備をさせていただいております。

また、67 ページの下から市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況、こちらは厚生労働省の食中毒菌汚染実態調査の腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌のデータでございます。カンピロバクターについては調査株数が少ないため 0% で、今回も同じでございますので、追記はしてございません。2008 年以降のデータを追記させていただいております。

69 ページからの表 44 が、公表されている文献における腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターの牛肉、豚肉の検出状況でございます。

72 ページからが市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況ということで、こちらは食品安全委員会が 2013 年に実施した、と畜場で採取した牛及び豚の肝臓から検出された *C. jejuni* 及び *C. coli* についての耐性の状況を、72 ページの表 46 に記載させていただいております。牛肝臓由来の *C. jejuni* は 99 株で耐性率 32.3%、豚肝臓由来の *C. coli* で 48.6% という状況でございます。

暴露評価に関する知見は以上でございます。

○吉川座長 先ほど豊福先生から言われて気がついたのですが、一般大腸菌という書き方と大腸菌、*E. coli* は多分ほかのサルモネラやカンピロバクターと合わせて学名で書くときはそうなのですが、それと EHEC の定義、あるいは使い分け。確かに余り意識されないで書かれているような感じもするし、私たちも余り意識しないで読んでいた気がするのですが、一般大腸菌と大腸菌、*E. coli* はよいとしても、EHEC を含んで大腸菌と言

うとき、一般大腸菌は EHEC を除く大腸菌という意味で、どのように使い分けていたのですか。

○池専門委員 もし細菌学的に区別するのであれば、大腸菌と病原性大腸菌とすればよいのではないですか。大腸菌は一般的な、いわゆる日和見感染菌としての大腸菌で、あと病原性大腸菌とすればいかがでしょうか。Pathogenic *E. coli* という意味です。

○田村専門委員 大腸菌というと全部が含まれてしまうような感じがするので、腸管常在性大腸菌はいかがですか。実は私たちも病原性の大腸菌以外を何と言うかをいつも考えていて、一般大腸菌と言っているのです。

○吉川座長 どこかに定義を、私たちはこう使いますということを明記しておけば。あるいは現状になじむ言葉で残すなら別に残してもよいと思うのです。ただ、確かに言われてみると、余り意識しないで混在されていると読む側としてはわかりにくいから、当面、食品安全委員会の薬剤耐性菌ワーキンググループでは、こういうときにこの言葉を当てますということをごどこかに 1 回明記しておけばよいのかと思うのです。その辺も少し、先ほど議論をするのを忘れてしまったので、次回までに考えて、もし意見があれば事務局に連絡をいただけますか。それをあわせて議論したいと思います。

戻して、暴露評価に関する知見はどうでしょうか。基本的にはデータの追記とガミシロマイシンのときの一般論を追記したというところで、特に大きく変わってはいません。よいですか。

それでは、引き続き、影響評価について説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、引き続き、御説明いたします。

73 ページ影響評価に関する知見でございます。

まず、10 行目の 1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病でございます。検討しているのは、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクターによる感染症でございます。

73 ページの (1) 腸管出血性大腸菌感染症でございます。

発生原因及び発生状況につきまして、記載の整備を若干させていただいております。29 行目からの「腸管出血性大腸菌は感染力が強く」を上を持ってきて、21 行目から「腸管出血性大腸菌は感染力が強く」、ここは 18 行目からが O157、O26、O111、O145 等による感染事例も報告されているということで、感染菌量の話を追記させていただきました。

また、25 行目から、発生原因といたしまして、牛肉、牛レバ刺し等の記載がございます。

続く 32 行目の後ろから、これにあわせて、生食用牛肉につきましては 2011 年 10 月に規格基準が策定されておりますこと、あとは、34 行目の後ろから、牛肝臓の生食用としての販売・提供が禁止された旨を追記させていただいております。

36 行目から発生状況、食中毒統計による腸管出血性大腸菌による食中毒の発生状況、

12年間で3,600名となっております。

重篤度に関しましては、特段の追記はございませんが、死に至る場合もあるというものでございます。

74ページからがサルモネラ感染症でございます。こちらも腸管出血性大腸菌の感染症にあわせた記載整備をさせていただいております。19行目に生食用牛肉についての記載をさせていただいております。

また、74ページの28行目からが発生状況といたしまして、大分減って、2013年には2000年の19%程度。ただ、10例の死亡例もありますが、2012年以降の死亡例はないという旨を記載させていただいております。

重篤度についても、死に至る場合もあるということですが、特段の追記はしてございません。

75ページからがカンピロバクター感染症でございます。

発生原因及び発生状況につきましては、こちら14行目、原因食品に牛レバー等がございますので、牛の肝臓については生食用としての販売・提供は禁止された旨を記載させていただいております。

また、19～25行目でございますが、こちらはガミスロマイシンの御審議の際に *C. jejuni* の感染菌量等の議論がございましたので、あわせて記載整理をさせていただいております。

発生状況につきましては、30行目からになりますが、2002～2013年の12年間に2万8,000件という状況でございます。

76ページ目からが重篤度でございます。こちらの重篤度に関しまして、前回ガミスロマイシンの記載の際にギラン・バレー症候群の関係で記載を整理させていただきました。先行感染症の一つとして考えられているが、疫学的データによれば、*C. jejuni* 感染症からギラン・バレーに進展する確率は1/1,000～1/3,000という追記をさせていただいております。

15行目からがハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療でございます。

腸管出血性大腸菌の治療薬等については特段の追記はございません。

ハザードの影響についても特段の追記はございません。代替治療薬等があるという状況でございます。

76ページの下からがサルモネラ感染症でございます。こちら基本的には対症療法ですが、ホスホマイシン等のほかの推奨薬もあるという状況でございます。

77ページからがカンピロバクター感染症でございます。

治療方針及び第一選択薬等、こちらガミスロマイシンの際に追記をさせていただきました。重篤例では、対症療法とともに、適切な化学療法が必要である旨を追記しております。

ハザードの影響等につきましても、特段の追記はございません。

78 ページからヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等ということで、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターの表、78 ページの下から少し切れてしまって申しわけございませんが、79 ページから、第 1 版の表に一部追記をしております。大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクター、それぞれ 2002～2006 年のものを追記させていただいております。

81 ページから、フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える影響等としまして、2 報の米国と英国の疫学報告等を記載させていただいております。これは鶏のフルオロキノロンの際に追記させていただいたものでございます。フルオロキノロン耐性カンピロバクター感染による臨床的及び公衆衛生学的な疾病の重症化や持続期間の延長を示す証拠は見出だせなかった等の記載をさせていただきました。

影響評価まで以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

影響評価に関する知見ということで、基本的にはデータの追加整理と生食の法規制を含めた変更事項の追記、それから、ガミスロマイシンを含めて新しく評価したもののの中でここに必要なものを追記したということで、大きく変わったところは特にありません。どうぞ。

○豊福専門委員 73 ページの 21 行目なのですが、これも生肉の評価書を見ていただくとわかるのですが、EHEC は 50 個も必要ないのです。発症するのに 2 個という例が、たしか生肉のときにありました。

それから、34 行目の生食用牛肉については規格基準が策定されたということで、腸内細菌科菌群陰性も大事なのですが、もっと大事なのは、表面から 1cm を 60℃で 2 分以上加熱して、その中をくり抜くのだという、かつ、この腸内細菌科菌群陰性という部分をぜひ書いておいていただきたいと思います。

同じように、74 ページの 22～25 行目ですが、生食用牛肉の評価のとき、たしかチョコレートだったと思うのですが、かなり菌数の低い事例があって、あのときの評価では、VTEC とほぼ同じくらいの低菌数で発症するのではないかという記載にしたと思うので、生食のときの評価書を見ていただければと思います。

あと、死者数についても整理をするのであれば、少なくともこの 3 つの菌については、死亡統計で毎年、例えばサルモネラ、カンピロバクター、腸管出血性大腸菌で何名亡くなったかのデータがあります。これは牛生肉もそうですし、先週審議した豚の生食、あちらにもその表はあります。報告ベースでも何人死んでいるかは全部データがあります。

以上です。

○吉川座長 わかりました。その辺のデータを豊福先生からもらって、少し必要なところを書き加えてくれますか。

はい。

○山本評価第二課長 追記させていただきたいと思います。

位置づけなのですが、ここは耐性菌の一般的な発症での記載がほかの評価でも既にあるので、これの上にさらに生食の評価のときに見られたように非常に少ない菌数でも見られるというような、「なお」でそういう状況を、例えばサルモネラだと 8 個ぐらいだったような気がします。

○豊福専門委員 たしか 1 桁だった記憶があるのです。

○山本評価第二課長 そういうのを「なお」で、そういうケースもあるという追記をするような位置づけでよろしいですね。ここをリプレースしてしまうということではなくて。案で相談させていただきます。

○吉川座長 総合評価では当然、暴露の中で耐性菌の持つリスクの評価という形になると思うので、そういうことわかる記載であればよいと思います。

ほかにございますか。

はい。

○荒川専門委員 確認ですが、例えば 73 ページの 21 行目の菌数です。先ほど豊福先生は 2 個や 3 個で発症する事例があると、この「個」となっていますね。それから、次の 75 ページも 22 行目でやはり 8×10^2 個と書いてあります。「個」は少しわかりにくいので、恐らく Colony Forming Unit (CFU) のことだと思うのです。だから、培養して生えてくる検出可能な数としてこのくらいだという CFU にされたほうがよいと思います。

○吉川座長 そうしてもらいましょう。単位ですから。

ほかにございますか。よいですか。

はい。

○砂川専門委員 感染症の情報で、死亡数はやはりとても重要です。先ほどの豊福先生と同じ意見なのですが、人口動態統計を見て、少しネットで確認しただけでも 2013 年で複数死亡しているような情報などもあるので、人口動態統計に基づいて統一するなど、そういった書き方をされたほうがよいと思います。

○池専門委員 荒川先生の御意見はもっともだと思うのです。ただ、細菌感染症によっては、何個口に入ったら感染症が起きるかという記載があります。そちらのほうがわかりやすいとは思いますが。例えば、実験的に CFU がある培地に生えた。では、それが何個で病気を起こしたかということがわかっていれば病原性としてはわかりやすいです。そういう記載の仕方はあります。だから、もし個数がわかれば、そちらがむしろよいかなという感じがするのです。

○荒川専門委員 確かに培地で生えなくても、経口摂取すると症状が出てくるという状態もあります。なかなかこの「個」という数が、どちらを反映しているのか。恐らく実験的には CFU を測定するしか数は数えられないと思うのですが、最近では遺伝子の数を数

えられる時代ですので、そういう時代が来れば何個などという記載もあるかなと思います。その辺、この論文がどのような方法で数を出しているのかによって恐らく変わってくるかなという気がします。

○関口課長補佐 もとの資料を確認させていただきます。

○吉川座長 折衷案とすれば、菌数 50~100 でなど、単位にこだわらなければ。しかし、科学的に現状で言うなら、生きた菌ですから CFU というほうが科学的には正確かと思うのですが、一般の消費者にとっては CFU より「個」と言われたほうがわかりやすいという側面もあるかとは思っています。

○山本評価第二課長 それぞれ引用している文献を当たった上で、それぞれについてどういう表現をするか相談させていただきます。

○吉川座長 ただ、それでも混乱を助長することになるかもしれません。それぞれの論文の書き方は、今言われたように PCR で見るか、あるいは生きた菌としてカウントするかは、それぞれの論文のストラテジーで違うので、それをそのまま引用することが本当に混乱を整理することになるかは、少し考えどころのような気はします。

○山本評価第二課長 そのまま引用するかどうかも含めて、まずは当たった上で。

○吉川座長 熊谷先生、今、手が挙がったと思うのですが。

○熊谷委員長 そういう方針であれば特段。

ただ、MPN (Most Probable Number ; 最確数) という単位もありまして、食品で菌数が少ないときは MPN を使います。例えば総説でそれらをまとめてどう述べるかは結構難しい話になると思います。よろしくをお願いします。

○池専門委員 例えばアメリカの教科書に、刑務所でサルモネラ属菌を何個飲ませたら下痢を起こしたというような実験では、きちんと何個と記載があります。だから、これが CFU から計算して何個というようなデータがあれば、山本課長が言ったようにデータをもう一回検証して、個数でわかればそのほうがよいという意見です。

○吉川座長 少し事務局で検討してみてください。混乱するようであれば専門家に意見を尋ねて、わかりやすく、かつサイエンティフィックに、科学的に提言できるのが一番よいと思います。

ほかに。

はい。

○豊福専門委員 この議論でもっと言うと、この三つの菌は、リスク評価の考え方では、確率は非常に低いですが、菌 1 個でも発症させることができると考えられています。要するに、最小発症菌量は恐らく報告された中で、例えば現品が残っていて、その食品から菌を回収したら CFU がいくつで、かつ、その食品の推定喫食量が例えば 50 g であった。それを掛け合わせた結果として何個だとなっていて、その結果が恐らくここに書いてある 50~100 個ということなのです。その両方の不確実性があることを踏まえた数字です。

○吉川座長 わかりました。

○大倉評価専門官 一点確認なのですが、【事務局より】に3か所記載をさせていただきましたが、生食の規格基準ですなど牛肝臓の生食禁止について、暴露評価として記載すべきかどうかを御検討いただきたいのですが。

○吉川座長 そうですね。

○豊福専門委員 確かに、事務局が言うように、暴露評価の一部ではあるのだと思うのです。もし暴露評価だとすると、66ページなど67ページにフローダイアグラムがありますが、この中でさらに、例えば生食用牛肉については表面加工プラス微生物規格がある、牛レバーについては禁止など、そこに持っていくのかなという気がします。

○大倉評価専門官 では、65ページあたりに少し追記をさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○吉川座長 そうでしょうか。リスク回避措置としてとられたので、暴露にも記載があるかもしれないですね。

ほかにございますか。データを含めて次回かなり見え消しで入れかわってくるかと思いますが、特になければ、あと10分、次まで行きますか。どうしますか。

○大倉評価専門官 では、食品健康影響評価の御説明をさせていただきます。

83ページからが発生評価についてでございます。

ハザードの出現に関しましては、前回からの特段の追記はさせていただいておりません。腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクターについては、染色体上の遺伝子がございます。また、プラスミド上にあるものもございますということで、懸念は中程度とさせていただいております。

83ページからがハザードの感受性分布でございます。10行目から大腸菌でございますが、フルオロキノロン耐性菌が認められているものの、感受性の変動はないということで、サルモネラ属菌、大腸菌とも懸念は「小さい」とさせていただいております。

また、前回、中程度とさせていただいておりましたカンピロバクターでございますが、先ほど御覧いただきましたJVARMの牛由来 *C. jejuni* と牛由来 *C. coli* につきましては、2009年以降のデータが追加されておまして、統計学的に有意差が認められた年もございますが、それぞれ単年度で高かった耐性率の年もございまして、全体としては耐性率のデータに変動があるとは言えないということで、懸念の程度は変わらないとさせていただいておりますというところで、懸念は前回と同じ中程度とさせていただいております。

また、最後に、耐性率の変動につきましては引き続き注意深く監視する必要がある旨を追記させていただいております。

その他の要因でございますが、大腸菌及びサルモネラ属菌、カンピロバクターにつきましても、適正に使用される限りにおいては大きな懸念を生じさせるその他の要因はないとさせていただいております。

84ページに発生評価のまとめを記載させていただいております。腸管出血性大腸菌と

サルモネラ属菌につきましては、それぞれ中程度、小さい、小さいということで低度、カンピロバクター属菌につきましては、中程度、中程度、小さいとして中等度とさせていただきます。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

データを追加した上で発生評価、基本的には前回の評価と変わっていないということです。最近の 2009 年からのデータ、多少変動はしているが、統計的には特に有意差は見えないということで、前回の評価に準じた発生評価になっているということですが、ここに関して。

○田村専門委員 84 ページのカンピロバクターの扱いなのですが、投薬期間中に耐性菌が出たことは鶏も同じです。鶏は評価の時点でデータがあったのですが、鶏での①ハザードの出現に係る懸念の評価は何だったのでしょうか。

○吉川座長 わかりますか。

○大倉評価専門官 ハザードの出現に係る懸念は、カンピロバクターについては大きいです。

○吉川座長 鶏の評価のときに。

○大倉評価専門官 はい。

○田村専門委員 そうすると、今回の豚の評価では、やはり大きいが適切かと思えます。

○荒川専門委員 先ほどの話に少し戻りますが、表 26 は JVARM で見る限り、耐性率の年度変化は余りないのですが、メーカーから出された表 30 を見ますと、やはり年を追って耐性率が上がってきている傾向があるかなと。エンロフロキサシンの牛の注射の場合は 12.7% という値になった年もあるのですが、だから、2011 年は全体的にかなり高い値に耐性率が、使っている農場では高いということであれば、やはりそこは少し考慮したほうがよいかという気がします。

○吉川座長 統計的に有意な差は認められたが、変動があるとは言えずという格好でもとに戻したのですね。鶏のときは新しいデータと結局どのくらいのずれになったのだろう。評価を変えたのかわからないですが、その時点での評価としては。

○関口課長補佐 鶏は最初の評価でしたので、前回から比較してということではないかと思えます。ただ、カンピロバクターに関してはやはり牛及び豚よりも鶏では高頻度で検出されており、その分、耐性率も高かったかと思えます。また、遺伝子の 1 か所の変異で耐性化するという事、それから、承認された用法・用量であっても耐性菌が発生するという事から、「大きい」と評価させていただいております。

○吉川座長 田村先生の意見は、鶏との比較で、発生評価について豚のカンピロバクターをどうしようかという問題と、荒川先生から出てきたのは、先ほどの JVARM と追跡調査のメーカーからのデータで、メーカーのデータから見るとかなり無視できない耐性率の高さだから、そうするとこれは腸管出血性大腸菌の評価に関わる項目になるのです

か。表 50 の発生評価のハザードの出現に係る懸念が二つ違う問題だと思うのです。項目は同じですが、評価をどうするかということに関して。

○田村専門委員 発生評価の話は、先ほどから議論に出ている一般大腸菌の耐性菌をハザードにするという前提の評価なので、その議論を先にしないと、そこは決まらないと思います。次回はその辺の議論を先にしてからではないかと思います。

私が言っているのは、84 ページの①ハザードの出現に係る懸念というところは大きいのではないかという意味です。

○吉川座長 後の問題はそのとおりで、先ほど表記も含めて。

○山本評価第二課長 時間もありませんので、鶏のデータはかなり高い耐性率だったのですが、そこはある程度違うという認識もあるので、次回。

○吉川座長 わかりました。では、ここの発生評価のハザードの出現に係る懸念、一般大腸菌を含めた上で腸管出血性大腸菌との折り合いをどうするかという問題と、それから、鶏での評価を振り返る格好で豚の最近の動向をどう考えるか、これについては次回でよいですか。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 わかりました。そうですね、もう時間ですから。

この項目で、ほかにはありますか。ここを議論するなら、あわせて議論することになりますか。

どうぞ。

○荒川専門委員 手短に。

最近、豚の黄色ブドウ球菌で ST398 というものが海外で問題となっていて、これはヒトにも感染しやすいのです。ただ、*mec* がタイプ IV なので、市中感染型の MRSA の一種なのですが、キノロン耐性はそれほどないのですが、そういうものも出現してきます。ハザードに入れるかどうかは別にして、そういうものも検討したということは議事録に少しいれておいたほうがよいかなという気がするのですが、どうでしょうか。日本では ST398 はかなり出ています。

○田村専門委員 豚の MRSA は今、調査しているので、公表された論文は特にはないです。

○吉川座長 調査中。そうすると、次回くらいには、次回の評価になるか、あるいはここは新しいデータが出ればそこで自ら再評価しても構わないので、ST398 が豚で本当に問題になるかどうか。もしデータが出れば、その段階でまた、無視できなければ、問い合わせがなければこちらで評価に加えてもよいと思うし、そうでなければ、次回そういう諮問が来たときにあわせて評価するか、そうしましょう。

ほかによいですか。ここはある意味では継続審議という形です。

それでは、今日はここまでとしたいと思います。

あとはその他ですが、事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございません。次回のワーキンググループは 2 月 4

日水曜日の午後に予定しております。改めてまた御連絡を差し上げますので、よろしく
お願いいたします。

本日は長時間ありがとうございました。

○吉川座長 では、今日の審議を終えたいと思います。どうも御苦労さまでした。