

食品安全委員会
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第2回）
議事録

1. 日時 平成27年11月30日（月）14:00～16:58

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射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) 家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

吉川座長、浅井専門委員、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、甲斐専門委員、菅井専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、戸塚専門委員、豊福専門委員

（専門参考人）

池専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、熊谷委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、水野評価専門官、大倉評価専門官、林評価専門官、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）硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射剤
（コバクタン／セファガード）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

資料3 （案）家畜等に使用するバージニアマイシン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 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第2回「食品安全委員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。

本日は細川専門委員が御欠席で、11名の専門委員が御出席でございます。

また、池専門参考人も出席いただいております。

議題に入る前に、事務局から議事・資料の確認と、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き必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について最初に報告をお願いします。

○高橋課長補佐 それでは、議事・資料の確認をさせていただきます。

議事は、お手元に配付した議事次第のとおりでございます。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第の裏に資料を3種類記載しております。

また、参考資料としまして、机の上に申請者からの資料をお二人に1セットずつ、またタブレットを事務局追加資料としてお一人に1台ずつ置かせていただいております。

また、机上配付資料として、机上配付資料1及び机上配付資料2をお一人に1つずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

よろしければ、次に行きたいと思っております。

専門委員の先生方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はいらっしゃいません。

以上でございます。

○吉川座長 いつものこととなりますが、提出していただいた確認書について、相違はございませんね。

(首肯する委員あり)

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、議題の「(1) 硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射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」の審議を始めたいと思っております。

事務局から資料の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の御用意をお願いいたします。

今回、御審議をお願いいたしますのは、農林水産省から再審査及び事項変更承認に係る評価要請がございました、牛及び豚に使用する硫酸セフキノム製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価でございます。

本件につきましては、前回、ハザードの特定まで御審議をいただきました。本日はまず、そのハザードの特定までで御指摘をいただいた箇所の修正等について御説明し、その後、

発生評価、暴露評価、影響評価、それから、食品健康影響評価まで御審議をいただきたいと考えております。

それでは、資料2を御説明させていただきます。

まず、4ページをお願いいたします。〈審議の経緯〉とありますが、前回は10月26日、第1回薬剤耐性菌に関するワーキンググループで、本日が11月30日、第2回目でございます。

10ページをお願いいたします。前回、6行目のセフキノムの構造に関して細川専門委員から、キノリニウム環が正しいと思いますということで修正をいただきました。ここは後ほど、今回、池専門参考人から御修文をいただいた箇所と整合をとらせていただきたいと思っております。また後ほど確認させていただきたいと思っております。

11ページをお願いいたします。17行目の表3でございます。国内における硫酸セフキノムの販売量実績の表がございます。前回のワーキンググループで浅井専門委員から、牛以外の動物種への使用を除いた表とすべきではないかということで御指摘をいただきました。それで、農林水産省に確認をしましたところ、2011年から2013年のデータは誤りでしたということで修正の提出をいただきましたので、修正をさせていただいております。販売されているものは全て牛に使用されているということでございます。

13ページをお願いいたします。海外の評価に関して、EUの評価を記載しております。

15ページの9行目に事務局よりボックスを記載しております。前回、田村先生から、このボックスの少し上、3行目から記してあるところですが、EFSAの評価事例を記載させていただいております。これについて田村先生から、ここに書くと結局、結論はどうなったのかなというふうになるので、先に審議に必要な情報として記載しているのならもっと前のほうがいいのではということでコメントをいただきましたので、13ページの31行目のほうに移動させていただきました。

なお、簡単にこの2008年の評価書、2008年からの評価書の内容を簡単に、ここで勧告されていることを御紹介させていただきます。2008年は生物学的ハザードとしての食品を介した薬剤耐性について評価をしたものでございます。ここで食品を介したヒトへのフルオロキノロン耐性の主要な暴露源は鶏など、セファロsporin耐性については鶏肉、豚肉及び牛肉が重要であるといった指摘がなされております。それで、全ての関係者が薬剤耐性菌の発生と伝播を防止するための責任を自覚することが必要であるといった勧告が出されております。

なお、13ページの32行目で、2011年にESBL及びAmpC型β-ラクタマーゼの評価でございますが、この評価のときには遺伝子レベルでの耐性調査を実施すべきであるなど、域内で統一されたサーベイランススキーム並びに報告の様式を整えるべきであるといった勧告がなされておりますので、御紹介させていただきます。

続いて、ハザードの特定に関する知見に入っております。

薬物動態のところでございますが、表記上の修正を事務局で幾つかさせていただいております。そのほか、特段のコメント・御指摘等はございません。

25ページをお願いいたします。家畜の病原菌に対するセフキノムのMIC分布ということで、表20に国内の牛から分離された病原菌に対する硫酸セフキノムのMICを記載しております。前回のワーキンググループ終了後に浅井先生から、新しいデータもありますということで文献をいただきましたので追記しております。また、これに伴って菌の分離年のカラムを追加しております。

続きまして、29ページをお願いいたします。6行目、下のほうになりますが「(3) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布」がございます。こちらは、まず前回と前々回のフロルフェニコールの御審議のときに「病原細菌」ではなく「病原菌」と統一したほうがよいのではないかということでしたので、ここは「病原菌」としております。

浅井専門委員から、この項で評価対象動物用医薬品の対象家畜は牛及び豚であり、それらに由来する食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌であるカンピロバクター及びサルモネラとしていたのですが、大腸菌は入っていないのですかということでしたので、これは特に排除しているというわけではございません。主な食品媒介性の病原菌として、病原大腸菌も入りますので、ここに追記させていただいております。

①のほうに、これらの菌の薬剤感受性として大腸菌、指標菌としての大腸菌を記載しております。

続きまして、33ページ、34ページです。β-ラクタマーゼの概要でございますが、ここも若干「及び」など表記上の修正をさせていただいております。

34ページの22行目のAmpC型ESBLとβ-ラクタマーゼの修正は、この2行上の20行目のところに「AmpC型β-ラクタマーゼは」という文章がございます、これを受けておりますので、そろえる形で修正をさせていただいております。

37ページをお願いいたします。その他の耐性機構に関して、薬剤透過性の変化による耐性の発現に関して「b. 薬剤の排出亢進による耐性」に関して「セフトリオラムをペリプラズム空間から能動的に排出するトランスポーターが」という文章がございましたが、これはセフトリオラムのみならず一般的にセファロsporin系の抗生物質を排出するポンプがあるということで修文をさせていただいております。

それから、浅井先生から、文献の確認が必要ですよということでコメントをいただきました。事務局で確認をさせていただいたところ、文献の記載に間違いがございました。大変失礼いたしました。追加資料として正しい文献を記載させていただいております。この文献はタブレットに入っております。御確認をお願いいたします。

38ページの上に甲斐先生から前回御指摘をいただいた事項でございます。サルモネラに関して、サルモネラの表記を整理したほうがよろしいと思いますということで御意見をいただきましたが、サルモネラに関しては基本的には「サルモネラ」と統一させていただいております。なお、食中毒統計、厚生労働省のデータ等を使う場合は「サルモネラ属菌」と、原著に沿った記載をさせていただきたいと考えております。

41ページをお願いいたします。「6. ハザードの特定に係る検討」でございます。

前回、ハザードの特定に係る検討におきまして、セフトフルとセフキノムが交差耐性を示すので、同じようにハザードはサルモネラと大腸菌としてよろしいのではないかとこの御議論をいただいたところでございます。

このため、42ページの31行目、32行目は、セフキノムと交差耐性を示すセフトフルまたはセフトキシムについて、国内での感受性は維持されているものといった記載に修正させていただいております。

また、43ページのサルモネラ感染症の治療薬に関する記載でございますが、こちらセフトリアキソンが第三世代ということなのですが、これも一応、第四世代のセフキノムと交差耐性を示すものであるという修正をさせていただいております。

それから、13行目です。前回のワーキンググループの際に砂川先生から、この前に感染症の統計のデータが出てくるということで、これは食中毒統計のデータということがわかるように記載したほうがよろしいのではないのでしょうかということで御意見をいただきましたので、その旨、修正をさせていただいております。

43ページからの「7. ハザードの特定」に関しても、先ほど申し上げましたような第三世代、第四世代が交差耐性を示すという旨の追記をさせていただいております。

ハザードの特定までの御修文と御指摘に対する対応は以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

今、事務局からハザードの特定まで、前回指摘のあった部分等についての対応の説明がありました。ただいまの事務局からの説明について、御質問あるいはコメント等はございますでしょうか。

あります。どうぞ。

○池専門参考人 42ページの修正していただいた「セフキノムと交差耐性を示すセフトフル又はセフトキシムについて」という、これはこのとおりでと思うのですが、全体を見ないとわからないのですが、これはその前に40ページにも全て、ESBL、AmpC、全てのβ-ラクタマーゼ耐性という表現があるので、ここはこれでよいのですか。

といいますのは、要するにセフキノムとセフトフル耐性になってくると全部耐性になるはずですね。ここにこれを言及するのは一応、家畜にこの二つが非常に重要に使われているから、ここは一応、言及するということがよろしいのでしょうか。

○吉川座長 という、この2剤を出したという意味ですか。

○池専門参考人 専門家なら誰も誤解しないと思うのです。

既にここに、40ページで言っているから、よいですか。

○大倉評価専門官 一応、ここは「感受性は維持されているものの」ということで、ここはセフトフルに対する感受性が維持されているというふうには書いているのですが、今回はセフキノムの評価ですので、一応、ここは交差耐性を示すからセフトフルのデータをセフキノムのデータとして使用できるのではないかと趣旨です。

○池専門参考人 わかりました。どうもありがとうございます。

○吉川座長 ほかにございますか。

もし、また先に進んだところで、先ほどの語句の統一の問題等もありますので、さかのぼって議論することはやぶさかではないですが、とりあえずここまでは質問・コメントはなしということで、引き続き説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは「IV. 発生評価に関する知見」でございます。

発生評価は、評価指針に基づいて、評価対象動物用医薬品が牛及び豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価するものでございます。また、発生評価の範囲は、動物用医薬品を牛及び豚に使用した時点から、出荷されるまで、その牛及び豚が農場を出るまでというところが発生評価の範囲でございます。

まず、44ページの下になりますが「1. 畜産現場におけるセフキノム耐性の状況」といたしまして、ページが切れて恐縮ですが、45ページの表31にセフキノムを使用した農場から分離した細菌に関する薬剤感受性の調査の結果を記載させていただいております。これは承認取得者に義務づけられている調査でございます。大腸菌とサルモネラ等の公衆衛生細菌を調査するものでございますが、サルモネラについては牛から分離されなかったということで、データがございません。大腸菌について、感受性のデータを表31に記載しております。

45ページの5行目からが、JVARMに関して記載しております。先ほどから申し上げているとおり、セフキノムはJVARMの調査対象薬剤ではございませんが、セフキノムと交差耐性を示すセフトオフルについて、JVARMでMICの調査がされているということで、46ページの表32にサルモネラ、表33に大腸菌に対するセフトオフルまたはセフトキシムのMICを記載しております。

サルモネラに関しては、2008年以降は病性鑑定材料由来分離株でございます。また、大腸菌もサルモネラも、2010年からはセフトオフルにかわってセフトキシムが使用されております。ブレイクポイントはここに記載してあるとおりです。

15行目から記載しておりますが、耐性率はそれぞれ1.7～10%程度で、大腸菌については2000～2011年は0～1.5%で推移しているという状況でございます。

47ページの表34には、農林水産省で実施している、と畜場における牛及び豚由来大腸菌の薬剤感受性試験結果を記載しております。こちらもセフトオフルのときに既に記載しておりますが、同じデータでございます。

47ページからが「(3) 家畜分野におけるセフキノム耐性に関するその他の知見」といたしまして、表35でございます。国内の牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌におけるESBL及びAmpC型β-ラクタマーゼの報告を記載しております。

なお、米国ではCTX-M型β-ラクタマーゼの報告もございますが、ほとんどはCMY-2のβ-ラクタマーゼのサルモネラの報告が多くございます。

また、ヨーロッパでは食用動物から分離されたサルモネラに関しては、CTX-M型β-ラク

タマーゼが多く検出されているということでございます。

表35に、これは文献ベースでございますが、国内の牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌から分離されたβ-ラクタマーゼのタイプ等を記載させていただいております。

48ページで、2行目に「2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性」といたしまして、池先生から御修文をいただいております。後ほどコメントをいただければと思います。

池先生から、まず「(1) 第四世代セファロスポリン系抗生物質の特性と抗菌活性」で、もともと(1)にございましたハザードの耐性機序を(2)としまして、49ページの13行目から「③外膜の薬剤透過性の変化」のところも御修文いただいております。グラム陰性菌であるハザードにおいてはβ-ラクタマーゼが主な耐性機序であるという旨の御修文をいただいております。

それから、50ページの「(3) 基質拡張型セファロスポリナーゼに対する第四世代セファロスポリンの抗菌活性」ということで、机上配付資料1としてお配りしておりますが、文献と御修文をいただいております。後ほど池先生からコメントをいただきたいと考えております。

51ページの26行目に、もともと(2)であったものを(4)としております。「(4) ハザードの遺伝学的情報」といたしまして、サルモネラ及び大腸菌で、プラスミド性のAmpC型β-ラクタマーゼなどESBLがあるということで、ESBLまたはAmpC型のβ-ラクタマーゼに関するプラスミドでどのようなものがあるか。IncタイプのA/CやI1などが分離されております。また、国内の牛からはIncタイプのA/Cに関連するCMY-2型のβ-ラクタマーゼ等の報告がございます。そういう修正をさせていただいております。

大腸菌のデータがなかなかないということで、荒川先生にお伺いさせていただいておりますが、そのほかの先生方も何か文献等がございましたらいただければと思っております。

52ページからが(3)が(5)になりましたが「(5) 突然変異による薬剤耐性の獲得」として、セフキノムに対する大腸菌、黄色ブドウ球菌を用いて、セフキノム添加培地で20代の継代試験を実施した結果を記載させていただいております。継代とともにMICが上がっていくというデータでございます。

続きまして、53ページです。5行目ぐらいからですが、そのほか、消失試験といたしまして、薬剤添加培地で継代した後に、さらに薬剤非添加培地で20代継代培養をするとMICが下がるといったデータを記載しております。

「(6) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性」といたしまして、*in vitro*及び*in vivo*のデータ試験を記載しております。

まず*in vitro*の接合試験でございますが、サルモネラに関して、SGI1を保有する2種の*Salmonella Agona*及び1種の*Salmonella Albany*の接合供与菌から、伝達性プラスミドのIncタイプA/Cに属するプラスミドの媒介である大腸菌にこれが伝達されて、またAmpC型のCMY-2 β-ラクタマーゼを保有するIncタイプのA/Cプラスミドを用いると、もちろん、

CMY-2の遺伝子も伝達されていたといった*in vitro*のデータでございます。

それから、*in vivo*の試験といたしまして、子牛の腸管内でCMY-2型β-ラクタマーゼの遺伝子がプラスミドによって大腸菌間及び大腸菌とサルモネラの間で伝達されていって、また、この使用にはサルモネラは影響していなかったという文献がございました。これはセフトロフルのときに既に記載させていただいているものでございます。

54ページから「②水平伝達に関する分子疫学的解析」でございます。こちらアメリカでCMY-2型β-ラクタマーゼでサルモネラのプラスミドの分子遺伝学的解析をすると、ヒトと家畜で異なる菌種間での接合伝達が起こっている。それで、セファロスポリン耐性が伝達されるのではないかという考察がされている文献がございました。

一方、スコットランドでサルモネラの多剤耐性のDT104の全遺伝子を系統解析しますと、ヒトと家畜では水平伝播が、このDT104の遺伝子、多剤耐性遺伝子領域は起こっていないということは報告されておりますが、この中にはESBLなどAmpC型β-ラクタマーゼの遺伝子はあったかどうか、確認できておりません。

そのほか、病原大腸菌でございますが、O104のESBL産生株の食中毒の事例の報告がございまして、こちらは牛との関連性はなくて、野菜等の汚染を介した食中毒ではないかといった報告もございまして。あと、フランスでは下痢で死亡した子牛の糞便から分離されたO111からCTX-M-15の産生株であったということが報告されております。

「(7) 耐性選択圧」でございます。「7. ハザードの特定」の前半に記載しておりました薬物動態試験のところを考慮しますと、投与された一部は糞中に排泄されるということで、わずかではございますが、投与された動物の腸管内でβ-ラクタマーゼ産生菌が選択される、またはこれが、プラスミド性の耐性因子が水平伝達される可能性がございまして。

耐性選択圧に関しては、発生評価の概要を記載しているようなところがございまして、*in vitro*の先ほど申し上げた耐性獲得試験で、薬剤添加培地ではMICが上昇し、非添加培地ではMICが下降していた。また、セフトロフルに関しては*in vivo*の試験がございまして、セフキノムに関してはそういう*in vivo*で牛または豚に投与してサルモネラ大腸菌で耐性があった試験というものはございませんでした。

硫酸セフキノム製剤の使用により、腸管で、主な耐性機序であるESBL等のβ-ラクタマーゼを保有するプラスミドが水平伝達される可能性がございまして。また、*in vivo*の試験ではプラスミドの水平伝達には薬剤の使用は影響ないことも報告されてございます。

また、特定の染色体クローンの広がりについての考察もございました。

なお、硫酸セフキノム製剤に関しましては、ヨーロッパでは1990年代から使用されておりますが、2002～2004年にヨーロッパで分離された豚由来の大腸菌からはセフキノム耐性株は分離されていないという文献データが前半で報告させていただいております。

国内では、セフキノムはJVARMの調査薬剤ではございませんが、これと交差耐性を示すセフトロフルに関しては、セフトロフルの評価の際には一応、感受性は維持されていると評価されております。なお、セフキノムを使用した農場における牛由来大腸菌に対するセ

フキノム感受性の耐性株の割合は0～5%であったという状況でございます。

「(8) 多剤耐性等に関する知見」でございます。こちらはプラスミドの中にそのほかの、アミノグリコシドなどクロラムフェニコール等の多剤耐性遺伝子が高頻度で認められるといった記載をしております。

それから、56ページになりますが、第三世代セファロsporinのみでなく、カルバペネム系抗生物質を分解することのできるKPC型のクラスA β -ラクタマーゼの報告もございませぬが、現時点では、牛からの分離報告例はございませぬ。

そのほか、大腸菌で多剤耐性になる機構、フルオロキノロンの大腸菌に β -ラクタマーゼの遺伝子が入って多剤耐性となる機構等の報告もございませぬ。

発生評価までは以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

ただいま、発生評価についての項目で(1)～(8)ですか。説明がありましたが、一つは池先生からの指摘で(1)～(3)で少し整理して、入れかえを含めて変えたという部分。その中で構造について、第四世代の今回の特徴として、3位側の側鎖を四級アンモニウム塩、どちらも間違いではないのかもしれませんが、四級アンモニウム塩という表現と、細川専門委員から指摘のあった構造式に基づくキノリニウム環という表現のどちらにするかというところについて、事務局から少し意見・コメントが欲しいということですが、どなたか御意見は。

どうぞ。

○池専門参考人 46ページのJVARMのデータですが、これは表32で、これはサルモネラのセフトオフル、要するにESBLがこれくらいあるというデータですか。これはかなり高い感じがするのですが、7.9%、8.9%、1.2%。

日本のサルモネラの耐性率は、いわゆる、これはESBLで、逆にこれくらい高くなっているのでしょうか。

○大倉評価専門官 これは一応、遺伝子までは見ていなくて、表現型で、なおかつ、このサルモネラに関しては病性鑑定の由来株でございます。

○池専門参考人 病性由来ですね。

○大倉評価専門官 はい。病畜由来でございます。

○池専門参考人 これは田村先生、何かコメントはありますか。かなり高いように思ったのです。

○浅井専門委員 牛のことですか。

○池専門参考人 牛の、表32のセフトオフル及びセフトキシムのMICということで、この左のカラムを見ますと耐性率がかなり。

○浅井専門委員 少し推測の部分も入ってしまって申しわけないのですが、このころの耐性菌、セフトキシムに対する耐性菌は、血清型で言いますとたしか*S. Typhimurium*など*S. Newport*というタイプだったと思うのですが、北海道の動衛研だったと思うのですが、

報告されているみたいに、*S. Typhimurium*でCMY-2を持っているタイプのサルモネラが結構いるという報告がされていまして、ESBLではなくてCMY-2のタイプがある程度多いのではないかなと思います。

○池専門参考人 CMY-2だと余計まずいです。CMY-2もESBLに含めるわけですが、そういった意味でESBLと言ったのです。

○浅井専門委員 CTXではなくて、CMYです。

○池専門参考人 CMYです。したがって、CMY-2でしょう。したがって、AmpCですね。

○浅井専門委員 そうです。

○池専門参考人 AmpCのプラスミドAmpCですが、それですと余計まずいと思うのです。それが広まって、いわゆる先生がおっしゃっているのはSHVかCTX-Mではなくて、CMY-2ということと言いたいのだと思うのですが、いずれにしても、ここの議論の中ではそれも含めて、CMY-2もひっくるめてESBLという表現を今、私は使っているのです。

○田村専門委員 池先生、普通、健康牛からのサルモネラ分離率というものは1~2%なのです。その中でESBLの可能性というものは非常に低いです。これはあくまで病性鑑定材料から分離された、*S. Typhimurium*ですとこのぐらいであったという意味です。

○池専門参考人 といいますのは、アメリカの病気の動物から分離されたサルモネラのこういったものも含めて、今、ESBLと呼んでいます、その分離率は多分、こんなに高くないですよ。2~3%という、新しいものがどうなっているかは知りませんが、それで私は今、こんなに高いのかなという印象を持ったのです。

○田村専門委員 それは、調べさせてもらいます。

○池専門参考人 その辺がね。したがって、そこはいわゆる、これは今、事務局からも説明があったのですが、各国の現状を整理した上で、日本の現状をそれに合うような形の何かデータがあれば。

それで、このまま出すとかなり高いという印象を受けられると思うのです。

○吉川座長 わかりました。

もう一回、理解しておきたいのですが、通常、健康な牛からの分離からすると1~2%で、この表32のデータは病畜から分離されたサルモネラの耐性率が表記されているということですね。それでも海外から比べたら高いかもしれないので、もう一回データを調べてくれということですね。

○池専門参考人 その辺の海外との整合性に、といいますのは、日本の使い方からすると、逆にこんなに高いのかなという印象を受けたのです。

○吉川座長 わかりました。

○池専門参考人 これは、その前の使用量を見てもかなり抑制されている感じは受けるのですが、そういう印象です。

○吉川座長 では、どうぞ。

○甲斐専門委員 少しコメントさせていただきますと、サルモネラの耐性率というものは

サルモネラの血清型によって随分違うと思うのです。それで、ここは*S. Typhimurium*が多いということでもたまたまこういう結果になっていると思うので、もしこれをお使いになるのであれば何かコメントを入れておいたほうがよいかもしれません。

○池専門参考人 多分、海外の*S. Typhimurium*とも比較してもやはり高いと思います。

先生がおっしゃっているのは、DT104の影響であるということをおっしゃっているのですね。

○甲斐専門委員 そうです。DT104を含めて、その後に様々出てきて。

○池専門参考人 それは、CMY-2とはまた関係なくなってきましたね。

では、後でこの辺は調整したほうがよいと思います。

○吉川座長 どうぞ。

○豊福専門委員 今の議論からしますと、そもそも45ページの(2)のタイトルが「健康家畜由来細菌」になっているので、この表32は2008年以降は分けたほうがよいと思うのです。

今、健康家畜の牛のサルモネラというものはやっていないのですね。

○田村専門委員 やっていません。

○豊福専門委員 それにかわるものが、農林水産省がやっているという、と畜場のデータが2年分あって、300株ぐらい検査をやって大体、耐性菌は1株ぐらいしかとれないという、このデータなのです。したがって、この2008年からの部分がここにあると、もしかすると誤解を受ける可能性があるかなと思ったのです。

○吉川座長 わかりました。そうしましょう。事実をもう少し、海外との比較を含めた部分をやってもらうと同時に、ここはあくまで健康家畜由来のものですから、それならその旨で統一して書いた上で、参考的に病畜からどうなのかという書き方にしましょう。

よいですか。

○大倉評価専門官 ここは項を分けるという意味ですか。

○吉川座長 項を分けるか、あるいは健康家畜のほうからのリスクでいくならやって、しかし、家畜の場合にはこのくらい、あるいは特定菌が多くとれてきて、その中の率がこうで、しかし、海外に比べて日本独特のものがあるのかなのか、少し調べてもらって、項を分けるか、あるいは評価はそちらで進めておいて、参考資料の形で付加的に書くか。その辺はまた専門の先生と事務方で議論してもらえればと思います。

とりあえず、それでよいですか。多分、また次回、修正は出てくるとは思うので。

どうぞ。

○豊福専門委員 ついでに言いますと、このJVARMのデータで、とれた農場に対してはセフトオフルとセフトオキシムの使用歴は聞いているのですか。

○浅井専門委員 聞いていません。わかりません。

○豊福専門委員 わかりました。では、よいです。

○池専門参考人 このデータは非常に大事なデータで、病気の動物の、これもやはり海外

もそういう形で報告がありますので、それはきちんと出しておいたほうがよいが、これは整合性をとったほうがよいように感じます。

○吉川座長 わかりました。

ほかにございますか。

それで、今日は細川専門委員がいないので、もう一回、そういう意見もあったと言って、細川専門委員に、やはり構造式のほうでいくのか、物質的な四級アンモニウムでいくのか、もう一回聞いて、どちらで書いても事実は何も変わってはいないので、第四世代として構造特性のほうで表現するか、物質のほうで表現するかを決めてもらって、次回、報告を受けたいと思います。

そのほか、48～51ページまで池先生に整理してもらい直したのですが、ここに関してはどうでしょうか。

○池専門参考人 事務局、表は出さないのですか。

○大倉評価専門官 表は、お配りしている追加資料の、すみません、入り切らずに追加資料の最後のページにつけさせていただいております。

○池専門参考人 わかりました。どうもありがとうございます。

それで、少し簡単に、何でこんな書き方になっているかといいますと、最初の資料、配っていただいた資料は2.の「ハザードの耐性機序」から始まっておりまして。ここから耐性機序があって、ここへ修文したものを全部、横線を引っ張ったところは削除したのですが、なぜかと申しますと、セフキノムが第四世代、セファロスポリンで非常にβ-ラクタマーゼ産生菌、ESBLも効く。たまたま耐性菌の報告があって、その耐性機序は様々な複数の耐性機序が出現したものであるという記載があったのです。

したがって、そのセフキノムもESBLも含めた広域活性、セファロスポリンに有効な薬であるという記載になっていたのです。これは多分まずいであろうということで、ここは削除させていただいて、この薬の特性として48ページから始めまして、この薬は第四世代、一つの第四世代の構造的な特徴を、一応、四級アンモニウムを持っておる。したがって、AmpCに対して非常に抗菌活性が強くなっている。といいますのが、抵抗性が強くなっているという特性があります。

もう一つは、これは第三世代と異なる特徴でございます。それは配付資料を見ていただきますと、図1が第四世代を上書きまして、点線の下が第三世代で、明らかに第四世代と第三世代ではそれぞれオキシミノ基は持っておりますが、第四世代はC3、右のN+の、この四級アンモニウム塩が含まれております。これが特にβ-ラクタマーゼに対して安定性と透過性が多分よくなっている。したがって、CitrobacterなどEnterobacterのような、あるいは緑膿菌まで透過性がよくなって、しかもAmpCに対して安定性がよくなっているのがこの特徴なわけです。

それで、セフキノムの構造はセフピロムあるいはセフェピムに非常に類似しておりまして、これはセフトジジムとは違います。したがって、セフキノム、セフピロム、セフェピ

ムは新しい第四世代として位置づけられます。したがって、セフキノムは非常にそういった意味では第四世代ではすぐれたものです。

そこで、MICをはかりますと、非常に抗菌活性は強いという特徴があります。表2を見てくださいと、 10^5 。これはAmpCを生産する菌について調べたデータでございますが、これを見ますと、セフェピムでデータをつくってあります。これはセフキノムがセフェピムの類似のものであるという仮定のもとで、そうしますと感受性率は96%と、非常にすぐれております。

したがって、ここでセフェピムあるいはセフキノムは恐らくMICをはかると非常にすぐれた抗生物質として評価されるはずなのですが、これは菌量を上げますと、菌量を 10^7 にしますと8%と、非常に落ちてくるのです。これが実はESBLに感受性、あるいはAmpCに感受性のある余り抗菌活性のない薬の特徴であるわけです。したがって、これでもって恐らく分解されるという評価がこのセフェピムはされているのです。セフキノムも同じなのです。

似たようなデータが表3にございます。これはセフェピム、セフピロムで、これがセフキノムと同じと見ていただければ、実線で書いてあるものがAmpCの誘導型です。ところが、これがAmpCの恒常型の変異株、同じ株からとったものを見ますと、やはりMICがずっと上がってくるのです。したがって、MICが上昇する。したがって、AmpCの恒常型はいわゆるここで、この食品安全委員会ではこれをESBLと位置づけてあるのですが、そうなりますとAmpCの一般に広域活性を持つ β -ラクタマーゼに対してはMICが上昇して、これが耐性になってくるというデータでございます。

あと、表1はこの薬の特性で、セフェピムが非常に、右のカラムの上から2番目、9.5 Molecules/second/cell。これは少しおかしいですね。データが間違っているかな。少ないですね。

これはもう一回見直しておきますが、一番、時間当たり加水分解速度ですから、これはもっとしてよいはずですが。加水分解速度は非常にセフェピムが非常に速いというデータでございますが、これはどうしてこうなってしまったのでしょうか。このデータはもう一回見直しておきます。ごめんなさい。

したがって、このセフェピムの特徴として非常に抗菌活性が強い、普通の菌に対しては抗菌活性が強いが、ESBLあるいは β -ラクタマーゼ産生菌に対してはだめであるという記載の仕方をしております。

以上でございます。

一つ、このMICは菌量を上げると上昇するという現象なのですが、実はESBLに対しては、カルバペネムやオキサセフェムはそういう現象はございません。セファロsporinの β -ラクタマーゼ産生菌に対しては、セファロsporinは抗菌活性が弱くなる。そういう薬に対しては様々な総説を見ますと、これは治療には禁忌であるという書き方もしております。要するに、十分な治療効果が得られないという記載がございます。

以上でございます。

○吉川座長 わかりました。

今回、評価している抗生物質の第四世代については、一つの特性があつて、その機序と有効性の限界といいますか、それをもう一回はつきりわかるように並べかえて書いていただいたということで。

どうぞ。

○池専門参考人 したがって、ESBLあるいはAmpC産生菌に対しては、セファロスポリンが全体に抗菌活性が得られないのが今の解釈なのですが、最初の評価書の記載ですと、セフェピムはそれが有効であるという書き方をされていたので、そうではないということにおいて、様々な資料を集めて、そうではないという形で、やはりESBLなどAmpCに対しては、セファロスポリン全体は治療効果といいますか、抗菌活性は余りすぐれたものではないという、データに基づいた記載の仕方になっております。

○吉川座長 わかりました。

よいですか。

どうぞ。

○荒川専門委員 2点ほど教えてもらいたいのです。

まず48ページの(1)で「第四世代セファロスポリンにはセフキノム並びにヒトで使用されるセフトジジム、セフェピム、セフピロム等が含まれる」と書いてありますが、セフトジジムは、これは第三世代とする意見も結構あつて、第四世代にするか、第三世代にするかはやはり意見の分かれるところなので、今回、セフトジジムはメインの話ではないので、この「セフトジジム」を取られて「セフェピム、セフピロム等が含まれる」というふうにされたほうが誤解がないかなという気がするのです。

○池専門参考人 どちらでもよいと思いますが、机上配付資料の図1を見ていただきますと、セフトジジムは構造的に四級アミノ酸がありまして、これは最初に緑膿菌に抗菌活性を持つようになったセファロスポリンとして世の中に出たものですね。そのときのオキシミノ基が少し構造が違っております。したがって、このときにこの薬は緑膿菌に抗菌活性を初めて持ったセファロスポリンですが、その分、実は腸内細菌に対してのMICが第三世代のセファロスポリンに若干弱いはずなのです。

だが、これは構造的にも緑膿菌に抗菌活性があるものを第四世代とするという定義に従えば、そして腸内細菌にも一応弱い、弱いといっても、第三世代に比べての、セフトキシムなどそういうものに比べての話ですから、十分に得られております。したがって、分類としてどこに入れるかということになると、一応、緑膿菌に最初に効くものとして開発されたものであれば第四世代に入れるより仕方ないかなという形でここに入れました。

荒川先生の言うように、そういう形の記載でもよいかと思いますが、どちらでも結構です。

○荒川専門委員 どうですか。ほかの先生で、戸塚先生、セフタジジムは。

○戸塚専門委員 通常、第三世代というふうに考えていましたので。

○池専門参考人 ただ、その根拠が、何で第三世代かということの根拠が明確ではないでしょう。ただ漠然と第三世代が臨床の世界で使われていたのですが、明確に分類の基準として緑膿菌にまで効くようになったものを第四世代とするのであれば、それは第三世代でもよいではないか。構造的にもそういう構造をしております。

したがって、そこをあやふやにしたいのであればそういう表現でもよいです。ただ、これは第四世代にしておいたほうがよろしいというのが私の意見です。

○大倉評価専門官 すみません。セフタジジムは今回の評価対象とは関係ございませんので、できればセフタジジムは削除させていただければと思います。

○池専門参考人 結構です。

○吉川座長 では今度、いつかこれが評価対象の薬になったときにもう一回、その経緯と使われ方の現状を見てそれに合わせるということで、今回はとりあえず、例として引くのには削除でよいですね。

○池専門参考人 はい。

○吉川座長 そうさせていただきます。

ほかにございますか。

どうぞ。

○豊福専門委員 恐らく48ページの19行目で、言葉がないのです。「セフェピム、セフェピロム」。

○大倉評価専門官 すみません。「は」が落ちています。あと、その前の16行目と19行目が「セフェピロム」になっているのですが、これは「セフピロム」の間違いです。失礼いたしました。

○吉川座長 わかりました。

荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 あとは、今、見ていて気がついたのは、50ページの14行目の「*M. Morganii*」なので「e」を「o」に変えておいたほうがよいかというところは少し気がつきました。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

済みません。なお「*M. Morganii*」の「*Morganii*」は大文字になっているのですが、小文字です。失礼いたしました。

○吉川座長 スペルミスその他、気がいたら事務局に知らせておいていただきたいと思っています。

とりあえず、このところはよいですか。

それでは、その先、事務局、お願いします。

○大倉評価専門官 「V. 暴露評価に関する知見」の御説明をさせていただきます。

暴露評価では、指針に基づきまして、ヒトがハザードに、今回は薬剤耐性のサルモネラと薬剤耐性の大腸菌でございます。ハザードに暴露され得る経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加または減弱の程度を推定し、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価するということでございます。なお、暴露評価の範囲は、牛及び豚が農場から出荷されてから、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するところまでということでございます。

56ページの21行目で、牛及び豚由来食品の消費量の推移を表40に記載しております。特段大きな変化はないという状況でございます。

56ページの下から「2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性」としまして、薬剤耐性サルモネラ及び大腸菌について、一般的な生物学的特性及び当該感受性菌と生物学的特性が異なること等を示す知見を中心に整理しております。

57ページから、サルモネラの生物学的特性といたしまして、①に抵抗性、生残性及び増殖性を記載しております。こちらはこれまで、セフトオフルのみでなくフルオロキノロン等、サルモネラがハザードとなった場合にサルモネラの一般的な特性として記載させていただいているものでございます。6行目から酸に対する抵抗性、8行目からは凍結における生残性、11行目からは乾燥に対する抵抗性、13行目からは増殖性について、を記載させていただいております。

最後、28行目からになりますが、薬剤耐性に関する生物学的特性に関するデータを一部、セフトオフルのときですが、ございましたので、記載させていただいておりますが、多剤耐性株と感受性株では通常の食肉処理に対する効果は同様であるといったことが示されております。

57ページの下からが生体外におけるハザードの生存能力と分布の状況としまして、サルモネラですので、感染動物の体内のみならず排泄物を通して広く自然環境に分布しているということを記載しております。

58ページの(2)が、大腸菌の生物学的特性でございます。こちらもサルモネラ同様、熱に対する抵抗性、11行目からが酸に対する抵抗性、13行目からが凍結における生残性、18行目からは乾燥に対する抵抗性、21行目からは増殖性等について記載しております。

26行目からがハザードの生存能力と分布の状況といたしまして、自然環境下において長く生存すること。また、牛及び豚等の哺乳動物や鳥類の腸管内に存在していること等を記載しております。

58ページの下32行目から、経路を記載するということでございますので「3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路」としまして、概要をめぐっていただいて、表が切れておりまして大変恐縮ですが、59～61ページに記載しております。これは食肉処理段階における微生物汚染防止のリスク管理措置について記載しております。

3行目の真ん中あたりからですが、HACCPに関しまして平成26年4月に改正された畜場法施行規則で、と畜業者等の講ずべき衛生措置の基準が改正されておりまして、従来の

基準に加えて、新たにHACCPを用いて衛生管理を行う基準が規定され、と畜業者等はいずれか、従来の基準、またはHACCPのどちらかを選択できるようになったということで、前回、豊福先生から記載したほうがよいのではないですかということでコメントをいただきましたので、追記をしております。

なお、生食用牛肉の規格基準の改正や、牛肝臓の生食用の販売・提供の禁止など、豚の食肉の生食用としての提供の禁止等を記載しております。

61ページから「4. 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」としまして、まず牛及び豚由来食品が細菌に汚染される可能性としまして、と畜の段階で腸管内容物由来の暴露が考えられる。また、これらの細菌は先ほどの生物学的特性でもありましたが、生残するということが、家庭等に持ち込まれる可能性もございます。

また、生乳につきましては、牛乳等の殺菌条件が国内では120～150℃で1～3秒が主流でございますが、これにより多くは排除されると考えられます。

汚染状況でございます。61ページからと畜場における汚染状況としまして、文献ベースでございますが、サルモネラの牛及び豚の糞便から分離されたサルモネラの陽性率のデータを記載しております。

あと、牛の糞便から分離された腸管出血性大腸菌の薬剤耐性の状況というものを11行目から記載しております。

62ページから食肉処理・加工段階で、続きまして、63ページが流通・消費・販売段階といたしまして、表44に厚生労働省で実施している、市販の流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査のデータを記載しております。表44で、上のほうがサルモネラの牛ひき肉、豚ひき肉。それから、大腸菌の牛ひき肉、豚ひき肉からの検出率が下の行でございます。2006年から2013年の検出率を記載しております。

表45で、こちらは文献ベースでございますが、と畜場など食肉販売店等で分離されたサルモネラの陽性率を記載しております。いずれも0～10%足らずという状況でございます。

それから、64ページの表46でございますが、これは市販の牛及び豚肉から分離された大腸菌の薬剤感受性試験の結果でございます。こちらはセファゾリンとセフトリオキサムを記載しておりますが、2014年の調査ではセフトキサムを使用しておりますが、セフトキサム又はセフトリオキサムの耐性率に関しましてはいずれも0%という状況でございます。

64ページの12行目に、東京都で実施している遺伝子型別では、国産及び輸入の牛肉及び豚肉からはESBL産生大腸菌は検出されなかったという報告がございました。

64ページの下の方には、ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性として、これは食品由来かどうかは不明なのですが、スウェーデンの報告で、長期療養施設でESBL産生大腸菌が患者の糞便から割と長期間分離されるといった報告がございましたので、記載しております。

暴露評価は以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

56ページの暴露評価から65ページの影響評価の前まで、大きく変わることはない。以前の評価、特に59ページの平成26年4月から改正されたと畜場の基準にHACCPを用いた衛生管理というものが新たに規定されたという追加くらいですね。特に大きな変更点はないと思います。

どうぞ。

○豊福専門委員 済みません。57ページで、この57ページと58ページを、サルモネラと大腸菌、両方を見比べていて少し気になったのですが、例えば57ページの6行目と7行目で、酸に対する抵抗性で、実はそう言いつつ、酸に対する抵抗性が書いていないのです。大腸菌のほうを見ていただくと「pH4.0までは発育可能であるが、pH2の条件で24時間保存すると本菌は陰性となる」ということで、酸に対する抵抗性ということからしますと、例えばpHを2や3に下げたらどれぐらいして失活するかなど、そう書いたほうがよくて、ここで書いてあるのは、逆に言いますと4以下になるとだんだん死んでいくのかもしれない。

したがって、実は大腸菌のほうが全体的に記述が丁寧なのです。例えば乾燥のところも水分活性と塩分濃度も書いてありますので、サルモネラのほうも同じようにそろえたほうがきれいかなと思いました。

○吉川座長 わかりました。では、ここは多分、教科書的にデータがあると思います。

○豊福専門委員 なんですしたら、後で送ります。

○吉川座長 わかりました。

どうぞ。

○池専門参考人 55ページの22行目で、これは具体的に「*E. Coli*からはセフキノム耐性株は分離されていない」。これは日本において注意したほうがよいと思うのですが、セフチオフルでMICを見て、セフチオフル耐性菌でもしESBLあるいはAmpCを持っていれば、やはりセフキノムに対しては一つの考慮をしないといかぬと思うのです。

といいますのが、そのまま分離菌をMICではかりますと、多分セフキノム耐性は非常に感受性として出てくると思うのです。これはESBLを持っていたとしても耐性菌としては分離されない可能性があります、β-ラクタマーゼを持っているかどうかが大変であって、今度、調査のときにそういう形であれば、日本の場合はありがたいと思います。これは田村先生にお願いしたいと思うのです。

結局、大事なのは広域活性、β-ラクタマーゼを持っているかどうかでありまして、ここでセフキノムが感受性だからといってばんばん使われたら非常に危ないと思うのです。それをぜひお願いしたいと思うのです。

それから、54ページの、ここは後でもう一回会議があれば事務局にお願いしたいのですが、例えば15～16行目のサルモネラから分離したもので、この辺のデータを少し整理したいと思うのですが、よろしいでしょうか。お願いいたします。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 わかりました。そこの2点、田村先生もよろしく申し上げます。

○池専門参考人 それから、少し気になっているのが、先ほどの日本の分離菌の議論からいきましても、先ほどの54ページの例もそうなのですが、やはりもう少し、ここでもう一回整理させていただきたいのは、過去の分離菌を少し記載する形で整理させていただければありがたいのですが、よろしいでしょうか。それと世界の場合、日本のいわゆる健康と病気の動物由来のものともし分けられれば、その辺はトライしたいと思います。それは事務局と協力したいと思います。

よろしいでしょうか。

○大倉評価専門官 はい。

○池専門参考人 お願いいたします。

○吉川座長 この暴露評価について、ほかに御意見・コメントはございますか。

どうぞ。

○池専門参考人 一人でしゃべって申しわけないのですが、先ほどの私の説明で、最後の表1の、ここでとまってしまったのですが、これでよいわけです。表1のセフェピムの分解速度で、これは一番少ないほうが分解されないということでもよいわけで、ほかの薬に比べて非常に分解速度が遅い薬であるということが、これは発売以前の、非常に菌がまだそんなに複雑でないときのデータかと思うのですが、そういうデータが出ております。

もう一つ、先ほどの配付資料の27ページを見ていただければ、27ページの「DISCUSSION」で、左のカラムの言及でございます。下から9行目からの「Despite」という記載でございますが、ここにこういったinoculumなeffectのある抗生物質はcontraindicateである、禁忌であるという記載があります。引用文献18の少し上で、こういった指摘が結構、こういったinoculum effect、菌量が上がればMICが上がっていくような薬に対しては、ヒトに対してはcontraindicate、禁忌であるという記載があります。ほかの文献にもございました。

○吉川座長 わかりました。

ほかに、この暴露のところはよいですか。

どうぞ。

○豊福専門委員 すみません。細かいところで、61ページで「a. 搬入牛」と書いてあるのですが、その次の行に「国内のと畜場の牛及び豚からのサルモネラの分離率」と書いてあるので「牛」は要らなくて「a. 搬入」なのではないですか。

次に「a. 搬入」で「b. 枝肉」なのですが、枝肉のところは牛のことしか書いていないのですが、豚の枝肉のデータはなかったですか。昔、厚生労働科学研究で品川先生たちが実施したような記憶があるのです。

○吉川座長 少し調べていただけますか。確かに牛と豚、両方ですから、搬入のステップとしてと、枝肉のほうは確かに牛のみなので、そういったと畜場のデータがあれば記載をしてください。わかりました。

ほかにございますか。

どうぞ。

○甲斐専門委員 私も細かいところでなんなのですが、少し気になるのは57ページの下の方の「② 生体外（人工培地等）」と、人工培地という言葉が使われていますが、この言葉はずっと、この言葉で使ってきたのですか。

○大倉評価専門官 はい。

○甲斐専門委員 わかりました。

○吉川座長 何か意見があれば。

○甲斐専門委員 いえ、合成培地という言葉は普通は使うのかなとも思ったのですが、ずっとこの言葉で使っているのですしたらよろしいかと思えます。

それから、*S.Typhimurium* DT104ですが、最初に出てきたときにTyphimuriumファージ型という言葉を入れたほうがよろしいのではないですか。最初のみでよいと思いますが、ファージ型DT104で。

○吉川座長 ほかはよいですか。

どうぞ。

○砂川専門委員 とても細かいところで恐縮です。54ページの一番下のあたり、少し前に戻ってしまうのですが、31行目の「フランス及びドイツでは、ヒトから多く分離されるCTX-M-15産生大腸菌が」というところの文章がありますが、それから少し離れて、一番下に「フランスで重度の下痢で死亡した子牛の糞便から分離されたベロ毒素を産生するO111」とあって、そのCTX-M-15を産生する株であったという話が少し離れている感じがあるので、これを上に上げたほうが読みやすいなと思いました。

○吉川座長 ここは少し位置を上に上げたほうが確かにわかりやすいです。

ほかにございますか。

どうぞ。

○荒川専門委員 細かいところばかりで恐縮です。今の54ページの、例えば17行目ですか。「*cmv-2*をコードするプラスミド」と書いてありますが、コードするのは遺伝子がアミノ酸の配列情報をコードしているので、ここは「*cmv-2*を媒介する」や「コードする」を「媒介する」というようにしたほうがよいかなという気がします。

○大倉評価専門官 すみません。少し確認させていただいてよいですか。

この*cmv-2*は小文字のイタリックのままでもよろしいでしょうか。又は遺伝子なので、*bla*の下つきにしたほうがよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 *bla*の下つきのCMY-2。そういうものが一般的ですが、そこの21行目に書いてあるようにするほうがよいかなと思うのです。その上の15行目もそうです。

○吉川座長 そこは遺伝子と保有しているプラスミドか、科学的に記載するというので、わかりました。

ほかはよいですか。

どうぞ。

○池専門参考人 52ページの一番上の、最初の行の「サルモネラや大腸菌では」という記載があります。これはESBLを産生する特定のクローンで、これは家禽や鶏肉からの分離であるという、ごめんなさい、この文献は読んでいないのですが、ここの記載はESBLなど、これは牛などそこは分離されてもよいのですが、ここの記載は特定のクローンが分離されるものは家禽や鶏肉からの分離であるという記載になっているのでしょうか。

といいますのは、牛などほかの動物でもこういうものは分離される。しかし、それは特定のクローンではない。一般には、特定のクローンは家禽から分離されるものであるという表記になっているのでしょうか。

これは、ここのところは少し。

○大倉評価専門官 そうですね。これはEFSAの2011年のESBLの評価書の記載なのですが、原文は後ほど確認させていただければと思います。

○池専門参考人 わかりました。ありがとうございます。

○吉川座長 では、そこを確認してください。

ほかはございますか。

どうぞ。

○砂川専門委員 64ページの下、少しわからなくて、参考文献を見ればよいのですが「(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性」でスウェーデンの報告というところがありまして、長期療養施設におけるESBL産生大腸菌の集団発生事例（原因不明）では、患者の糞便から4年以上分離され続けることというところがあるのですが、これは集団発生の中のグループで菌が検出され続けるという意味なのか。それとも、同一の患者さんにおいて菌が検出される場合があるという意味なのか。どちらなのかなと思ったのです。

○吉川座長 これも確かめてもらったほうがよいかもしいですね。

○大倉評価専門官 恐らく一人の患者さんを4年追跡したというデータだったと記憶していますが、確認させていただきます。

○吉川座長 わかりました。ほかにもございますか。どうぞ。

○荒川専門委員 65ページの1行目の最後に「作業」と書いてありますが、これは「参照」ですね。

○大倉評価専門官 はい。そうです。すみません。

○吉川座長 ほかにございますか。精査していただいている、よく見ると確かに誤字・脱字等もないわけではないのですが、特になければ、もう一回、また次回、いろいろ直すところがありましたので、そのときまでにまた見て、さらに指摘するところ、誤字・脱字等も含めてあれば事務局に連絡をいただきたいということで、次に行きましょうか。

では、事務局、次の説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは「VI. 影響評価に関する知見」でございます。影響評価も、指針に基づきまして、本評価書で検討している薬剤耐性サルモネラ、薬剤耐性大腸菌に暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びセフキノム、この場合は同系統の

ヒトで使用される薬剤のことをございますが、これらのヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱または喪失する可能性及びその程度を評価するものをございます。

「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」をございます。

初めに、サルモネラの感染症をございます。まず発生原因及び発生状況で、発生原因は食中毒の菌をございます。発生には、一般に10万～数百万個が必要と考えられてきましたが、最近では低い菌量で発症する。腸管出血性大腸菌とほとんど変わらないぐらい少ない菌量でも発症することがわかっているという報告をございます。

原因食品が特定された事例では、鶏卵と後の「非加熱調理食品」であったということをござ記載しております。

また、サルモネラですので熱に弱く、一般的な食中毒対策により、予防が可能である。また「非加熱調理食品」と挙げられておりますが、生食用牛肉等につきましても規格基準が策定されているという状況をございます。

発生状況をございますが、食中毒統計と感染症、人口動態統計によるデータを記載しております。食中毒統計では、2004～2013年の10年間での患者数は約2万4,000名、死者は7名。発生件数、患者数ともに減少傾向にあるという状況をございます。

また、人口動態統計において亡くなっていると報告されている方は67名という状況をございます。

重篤度をございます。サルモネラは潜伏期間が12～48時間程度、臨床症状としては下痢、腹痛、嘔吐、発熱等をございます。子供や高齢者では重篤化することもあるということをございます。

その次に、大腸菌の感染症をございます。発生原因及び発生状況をございますが、こちらは腸管出血性大腸菌ではなく一般大腸菌ということで、食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着して、医療環境等を汚染して感染症の原因となった。そういう直接的な知見はございませんが、一般的には大腸菌等のグラム陰性菌で、ESBL産生の菌、そのような株が増加して、治療難渋化の原因となっているということをございます。大腸菌に、このCTXやESBLを産生する大腸菌は近年でも院内感染のみではなくて市中からも分離されるということをございます。

大腸菌による感染症には、尿路感染症や、創傷・手術創感染、肺炎等をございます。全体として尿道口の汚染を受けやすい女性のほうが頻度が多く、尿路感染症の起因菌のうち、最も頻度が大きいのが大腸菌であるといったことを記載しております。

重篤度に関しまして、ESBL産生大腸菌が糞便等から検出されても、基本的には普通に健康なヒトでは腸炎等を発症することはないということですが、院内感染等の原因になった場合には重篤化するといったことをございます。

67ページで、大腸菌等のグラム陰性菌はエンドトキシンを産生することから、敗血症等

でエンドトキシンショックが起こる。それで、ESBL産生大腸菌による尿路感染症に関しては、基本的には重篤な病態に至ることはないということですが、国内では第一選択薬として抗菌剤が効かずに重篤になったという症例も報告がございます。

続きまして「2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロスポリン系抗生物質による治療」でございます。

初めに、サルモネラの治療と第一選択薬でございます。サルモネラに関しましては、下痢に対する対症療法が基本でございます。ただ、抗菌剤を重篤な例では投与することがございます。

20行目になりますが、国内ではフルオロキノロン系抗菌性物質の7日間投与が一番多いということございまして、第一選択薬はフルオロキノロン系の構成物質、ホスホマイシン、アンピシリン等が推奨されているということでございます。

当該疾病の治療におけるハザードの影響で、ハザードである薬剤耐性サルモネラによって本症が発症し、治療薬としてセファロスポリンが投与された場合に重篤化する可能性はもちろんあるということで、可能性は否定できない。ただ、先ほど申し上げましたとおり、その他の違う系統のフルオロキノロン系などの使用も可能であるということでございます。もちろん、多剤耐性でフルオロキノロンや第三世代セファロスポリンに高度耐性を示す株等もあるということは一応危惧されるということでございます。

大腸菌感染症の治療方針及び第一選択薬でございますが、ESBL産生大腸菌が分離された場合は、基本的にはそれが定着しているのかを見きわめる必要がある。その上で、総合的に治療の必要性を判定する。それで、ESBL産生大腸菌の第一選択薬は、セファマイシン系、オキサセフェム系やカルバペネム系。また、フルオロキノロン系も有効でございますが、ESBL産生株はフルオロキノロンにも同時に耐性を示す株が多い。また、尿路感染症では、フルオロキノロンや新経口セフェム系等が第一選択薬となっております。

当該疾病の治療におけるハザードの影響でございますが、大腸菌による感染症の治療薬は、セファロスポリン以外にも推奨薬がございます。ただ、最初の起因菌の感受性が特定されていない段階に投与されることもございますので、その場合は治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定できないということでございます。

68ページから「3. ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等」でございます。

初めに、サルモネラの状況でございます。表47で、ヒト臨床由来サルモネラのセファロスポリン系抗生物質に対する薬剤耐性の状況でございます。最近のデータがなかなかございまして、2007年までのデータでございますが、セファクロール、セフォチアム、セフジニル、クラブラン酸／アモキシリン、セフトジジム、セフォタキシム。一番下にセフォタキシムのデータを記載しております。

30行目から大腸菌についての記載でございます。めくっていただいた表48から表50にヒト臨床由来大腸菌のセファロスポリン系抗生物質等に対する薬剤耐性の状況を記載し

ております。

表50がJANISのデータでございます。セフトラジジムが一番上で、その次にセフトラキシム、セフトラゾリン、一番下がセフトレピムでございます。セフトレピムに関しましては、2013年から調査対象になったということで、直近2年のデータを記載しております。セフトラキシムに関しましては、セフトラフルの評価の際に耐性率が上昇している傾向にあるというふうに評価をしていただいております。なお、2013年の17.8%から2014年の7.5%に落ちておりますが、これはJANISのレポートでブレイクポイントの変化、ブレイクポイントが変わったことによる影響が考えられるという報告がされております。

70ページの表51が、そのほかの各国の文献ベースの耐性、ヒト由来臨床分離株に対するセフトラノムのMICを記載しております。

影響評価は以上でございます。

○吉川座長 65ページから70ページまでの影響評価に関する知見の説明をいただきましたが、この部分に関して御質問・御意見はございますか。

どうぞ。

○荒川専門委員 今、御説明いただいた69ページの表50ですが、セフトラキシムの耐性率が2014年で7.5%まで下がってしまっているのですが、これは2014年はまだ集計結果が公表されていないのではないかなという気がしますが、中間的な集計値ですか？2013年までは出ていると思うのですが、2014年は出ていますか？

○吉川座長 これは先ほどのブレイクポイントの評価を変えたというのでしょうか。

○荒川専門委員 ブレイクポイントの評価を変えても。

○吉川座長 こんなには下がらないですか。

○荒川専門委員 こんなに、半分には減らないような気もするのです。

○吉川座長 そうしますと、2013年、どこまでのデータになっているのか、少し確認してもらえますか。評価の変更によるものなのか。

○菅井専門委員 2014年はまだ出ていないです。CLSIの2007年の論文で入っています。2012年のものがこれから出るところだと思います。

○荒川専門委員 したがって、そこのみ確認されたほうがよいかなと思います。

○吉川座長 わかりました。データがどこまでの集計になっているのか、その影響を受けているのか、少し調べてみていただけますか。

どうぞ。

○甲斐専門委員 65ページの「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」というところで「(1) サルモネラ感染症」「① 発生原因及び発生状況」というものが書いてあります。ここは、タイトルは「サルモネラ感染症」なのですが、内容的には発生状況が、サルモネラに関しては食中毒のこのみしか記載されていないのです。それで、次のページの大腸菌のほうはもう少し、食中毒以外のものも入りますので、サルモネラのほうも食中毒のみではなくて、例えば敗血症など、そういうもの

を一行でも二行でも入れたほうが、このタイトルは「サルモネラ感染症」となっているので、ふさわしいのではないかと思います。

○吉川座長 わかりました。そういう書きぶりで、メインが食中毒であるのはよいのですが。影響評価に関して、ほかにございますか。どうぞ。

○池専門参考人 65ページの21～22行目で、卵のサルモネラの汚染はどれくらいですか。私、全く素人で知らないのですが、卵の中に菌が入っていますか。

○吉川座長 はい。1,000個に1個か2個くらいですか。もっとありますか。

○田村専門委員 この調査は食品安全委員会の研究でやっています。あれは20個の卵をプールしていたのですが、3万5,000個に1個です。

○池専門参考人 卵3万5,000個に1個ですか。

○田村専門委員 はい。

○池専門参考人 こんなに食中毒が起きるのですか。あるいは表面が汚れているのですか。

○浅井専門委員 桁が違うような気がします。3万5,000個ではないですね。30万か、300万か、何かオーダーが違うような気がします。

○豊福専門委員 もっと、300万くらいだと思います。

○池専門参考人 その中の1個にサルモネラが入っている危険度があるという話ですか。

○田村専門委員 そうです。

○豊福専門委員 たしか、100万以上だと思います。100万ではきかないのではないですか。

○田村専門委員 卵の汚染率ですね。

○池専門参考人 そうです。あれは卵の中に菌が入っている確率は。

○田村専門委員 いや、たしか3万5,000個です。

○池専門参考人 それによって食中毒が起きたという話でしょう。これは表面が汚れているのは、治療の過程で実施したということですか。この卵が原因だという話なのですか。

○甲斐専門委員 ここに書いてある食中毒事例は、1987年から1999年の話です。それで、この当時は卵の、鶏卵の中身がEnteritidisに非常に高率に汚染されていた。そのときの汚染率が多分、今、はっきり数は覚えていないのですが、0.03%くらいであったと思うのです。

それで最近では、今、話がありましたように、汚染率がぐんと下がったのです。それが今、田村先生がおっしゃった3万個に1個ですか。0.003%になりますが、その違いがここでは紛らわしくなっているかもしれません。

つまり、この鶏卵を原因としたサルモネラ食中毒が、1999年くらいまでの間は非常にたくさん起きていたのです。それが問題になるので様々な対策が打たれて、鶏卵のサルモネラ汚染率が非常に下がったのです。それで今は食中毒が減ってきているという現状にあるのです。

○池専門参考人 この食中毒は、たまたまそれにぶつかった事例であるということですね。

○甲斐専門委員 その当時の話です。

○豊福専門委員 2000年よりもっと前です。

○池専門参考人 それから、その次の66ページの21行目の2.4%、ここの臨床現場の大腸菌のうち、ESBL産生大腸菌が2.4%ということと、先ほどのJANISのデータとの兼ね合いはどう理解すればよいのでしょうか。

○吉川座長 わかりますか。

○大倉評価専門官 すみません。もう一度お願いできますか。

○池専門参考人 66ページの20～21行目に「ESBL産生大腸菌の占める割合は2.4%であった」。ところが、これが先ほどの表50で、セフトキシムが少なくとも17.8%、7.5%とある。ここの関連はどうでしょうか。

○大倉評価専門官 これは2002年までのデータですので、ここに書いてある文献の165というものが1998～2002年のSENTRYのサーベイランスですので、ここですと、69ページの表48から表50ではカバーされていない年度でございます。

表48にもう少し古い年代のものがございしますが、ここではまだセフトキシムは調べられていない状況なので、ここでは、今はもう少し高くなっているという状況ですが、このときはまだ、年度を書いたほうがよいのかもしれないです。

○吉川座長 どうぞ。

○豊福専門委員 先ほどの65ページの21～23行目で、これは今、議論しているのは豚肉と牛肉の話をしているので、この3行は要るのかと思ったのが一つあるのです。

一つは、データがすごく古くて、今の状況とは違うので、例えばその下のほうは全部、食中毒統計で2004～2013年を拾っているのので、これを拾ってくれば特に豚肉と牛肉由来で原因食品として報告されているものが何件ぐらいあるかはエクセルでやれば出てくるので、そうしたほうがよいのではないと思うのです。

○池専門参考人 どうするか。難しいですね。

○吉川座長 今回のテーマの牛と豚でいくか、もう評価そのもののリスク評価が牛と豚ですから、あえて昔の卵の事例をここに書く必要があるかということですね。

○豊福専門委員 はい。

○池専門参考人 ただ、事務局としては鶏が一つの原因であることが非常に濃厚であるということが、先ほど座長が言ったように、全体の立て方として、鶏は見逃せないだろう。

ヨーロッパは、鶏から大きな動物というルートが結構あるようです。フランスは、10%は鶏が結構持っています。そこから牛など、そういった大動物に行く。アメリカと少し様子が違うようですが、そういう記載が、もう少し前のページでヨーロッパの事例を書いているので、鶏を無視しなくてもよいだろうと思うのです。

○大倉評価専門官 一応、この前に御審議いただきました牛と豚に使うフルオロキノロンするときなども鳥と申しますか、鶏卵など、同じような記載をしております、サルモネラ感染症の原因食品として特定されたものは鶏卵が多いという、データが古いので、更新が必要ということでは更新をさせていただきますが、一応、鶏も含めたデータとしては記載

をしておりました。

○姫田事務局長 先ほど甲斐先生からお話がありましたように、特にサルモネラに関する鶏卵については近年、対策がとられて、急激に農場対策、それから、GPセンターでの対策がかなり徹底的に行われていますので、少なくともGPセンター経由のものについては、サルモネラ汚染そのものがほとんどない状態になっていますので、もし豊福先生のおっしゃるように切ってしまうか、それとも事務局で新しい、2000年以降のデータがあれば変えさせていただきますと思います。

○池専門参考人 あるいは今、局長が言いましたように、対策がとられたということでの記載を明確にしたほうがよいかもしれません。

○姫田事務局長 承知しました。

○吉川座長 わかりました。では、切るか、あるいは従来どおりとして残す場合には新しいデータもつけ加えた形で、今回のリスク評価対象ではないが、そういう状況の移り変わりになっているということは明示したほうが確かによいと思います。どうぞ。

○甲斐専門委員 鶏卵によるサルモネラ食中毒は減っていますが、それ以外の原因、つまり鶏肉や豚や牛などもありますので、その辺を加えて、鶏卵の色をもう少し少なくすればよいのかなと思います。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

○吉川座長 ほかにございますか。どうぞ。

○大倉評価専門官 済みません。1点訂正をお願いいたします。

先ほどJANISのレポート、2014年のものが出ておまして、耐性は12.6%でございます。

○吉川座長 そうすると、先ほどのものはやはり途中であったということですね。

○大倉評価専門官 はい。そうです。

○吉川座長 では、先ほどの荒川先生の質問で。

○高橋課長補佐 69ページの表50でございます。

○吉川座長 表50の2014年のところの、途中までのデータなのではないかというので。

○菅井専門委員 これは多分、2007年の群での表です。したがって、この後にCLSIの新しい評価基準の変わったものがもうすぐ出ると思います。

○吉川座長 では、そこはそうのように直しておいていただければ、2014年の最終データということで、一応2.5%と。どうぞ。

○田村専門委員 先ほどの卵のもので、たまたま私の講義のスライドが出てきましたので、紹介すると、これはEpidemiology and Infectionの2013年に載っているのですが、1,800検体で11検体が陽性であった。それで、1検体というものは20個の卵をプールした。それで、計算すると3万5,000個に1個汚染しているということです。

○吉川座長 ありがとうございます。ほかに。どうぞ。

○砂川専門委員 67ページなのですが「(1)サルモネラ感染症」の「② 当該疾病の治療におけるハザードの影響」のところ、28～30行目ぐらいが少しわかりにくくて「本症の

ような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先されていることや」はよいのですが、その次の「第一選択薬の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から」というところが少し、一般的にこういう言い方をするのかなというふうに思ったりもしたので、こういった言い方ですうっと理解できるのだったらよいのですが、もしそうでなければ、ここの言い方は変えるなり、この「第一選択薬の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から」はなくてもよいのではないかと思ったりもしたのでありますが、いかがでしょうか。

○吉川座長 これは臨床の先生の立場からどうですか。今の記載について、耐性菌で胃腸炎が起こったとしても、治療法として対症療法が優先するということと、系統が異なるので補完し合うのではないかという記載になっているということなのですが、どうぞ。

○菅井専門委員 これはキノロンやホスホマイシンでということの意味ですか。

○池専門参考人 はい。

○菅井専門委員 特に、我々は読んでいて余り違和感はないのです。

もし書くとすれば、フルオロキノロンやホスホマイシンの系統の違う薬を使うことで耐性ができるという書き方ですか。実名を挙げて、もう少し具体的に書くのがよいかもしれません。

○吉川座長 ほかにございますか。特にないということで、その先に行きますか。それとも、少し休みましょうか。きょうは大分指摘が多かったので、事務局としても。どうしましょうか。10分ぐらい休みますか。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 では、あそこの時計で15時55分まで、きょうは予定が17時までですね。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 すみません。では、10分ぐらい休んで、もう一回リフレッシュしたところで。

(休 憩)

○吉川座長 それでは、お休みをいただいたので、議題1の議論については継続ということで、様々な本当に御指摘いただいてありがとうございました。次回、新しいバージョンアップしたものについて見直しと評価を進めていきたいと思えます。

それで、今日はもう一つ資料が配付されている議題(2)のほうの「家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」、こちらも途中ですので、そちらのほうの審議をしたいと思えます。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、御説明いたします。お手元の資料3の御用意をお願いいたします。「家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」でございます。

5ページをお願いいたします。前回、10月26日に第1回の御審議をいただきまして、今回、

11月30日が第2回でございます。前回、バージニアマイシンにつきましては影響評価まで御審議をいただきましたので、本日は食品健康影響評価について御審議をいただきたいと考えております。

初めに、前回御指摘いただいた箇所の御確認をさせていただきたいと思っております。

15ページをお願いいたします。6行目です。「3. バージニアマイシンの海外における評価事例、規制の状況等」でございます。

FDAの評価書の記載でございますが、前回、豊福先生からリスクの平均値とアベレージで「mean number of cases」が平均値と「average risk」はリスクの平均というものをきちんと書き分けたほうがよいのではないかとということでございましたので、修正をさせていただいております。

15ページは、浅井先生から表記上の修正をいただいております。

16ページをお願いいたします。6行目からオーストラリアの農業・動物用医薬品局の評価の概要を記載させていただいているものでございますが、14行目で「また、APVMAは効果が十分でないとして」とありましたが、「何の効果なのですか」といご質問がございましたので、文献を確認させていただきまして、成長促進や体重増加等がございましたので「成長促進等」という言葉を追記させていただきました。

薬物動態でございますが、机上配付資料をお配りさせていただいております。18ページに、本日御欠席ですが、細川専門委員からコメントをいただいておりますので、御紹介をさせていただきます。机上配付資料2をお手元に御用意いただきたいと思っております。

評価書案の13行目からで、子豚の残留試験の結果でございます。「血清においては、いずれの測定時点においてもバージニアマイシンは検出されなかった」としてありますが、ほかの場所で検出限界未満または以下であったという記載をしているので、どちらかに統一されたほうがよいと思っておりますということ。

それから、15行目です。「1頭からは検出されたがその量は微量であった」とあるものですが、具体的な数値を入れたほうがよいと思っておりますということで御修文をいただきました。ワーキンググループが始まる直前にメールをいただきましたので、事務局で確認をして、細川先生と御相談して修文をさせていただきたいと思っております。

それから、21行目で「残留濃度はいずれも0.1 mg/kg未満であり」というところでございますが、ここをほかのところの単位と合わせるということで「 $\mu\text{g/g}$ 」と御修文をいただいております。

細川先生からの御修文は以上でございます。

そのほかは特段の御指摘・修文等はいただいておりますので、前回追記させていただいたところと反映させていただいております。

少し飛びまして、37ページをお願いいたします。21行目で、暴露評価の中の「3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路」でございます。

先ほどセフキノムの際にも御紹介させていただきましたが、HACCPを選択できるべく

と畜場法施行規則及び食鳥検査法施行規則の改正があったということで、その旨を追記しております。

また、これに伴って32行目です。食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則というものを「以下、『食鳥検査法施行規則』という」というふうに追記させていただいております。

そのほか、大きな修正はございません。

前回まで修正させていただいたところは以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

前回の審議の結果で、一部、文言の追加あるいは修正ということで、細川専門委員からのものに関しては確かめた上で修正し、また細川専門委員と連絡をとるということで、ほかにただいまの、前回までの評価の文言等の修正について何かございますか。

どうぞ。

○菅井専門委員 字句の間違いだと思うのですが、37ページの上のほうで、5行目と7行目に「*vatD*遺伝子」になっていますが、これは「*vanD*遺伝子」ではないですか。

○池専門参考人 *vat*です。

○菅井専門委員 すみません。

○池専門参考人 ストレプトグラミン系のこういった薬は様々な遺伝子がありまして、*vat*というのものもあるのです。

○菅井専門委員 すみません。失礼しました。

○池専門参考人 いや、これは当然のことです。多分、事務局でいっぱい調べてくれているのですがね。

○吉川座長 よいですか。

○菅井専門委員 はい。

○吉川座長 ほかにございますか。よいですか。では、その先をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは「VIII. 食品健康影響評価」に入らせていただきたいと思えます。改選が終わった後ですので、発生評価、暴露評価、影響評価の考え方を御説明させていただきたいと思えます。

評価指針に基づきまして、発生評価、暴露評価、影響評価に係る現時点での知見から、特定したハザードの定性的な評価を実施させていただいているところでございます。

表18の考え方でございます。まず、発生評価に関しましては、ハザードの出現に係る懸念、ハザードを含む当該細菌の感受性分布についての懸念、それから、薬物動態、使用方法、使用量等のその他の要因の懸念について、それぞれの懸念を大きい、中程度、小さいと判断するものでございます。

発生評価は、この三つの項目について、懸念が大きいもの、中程度のもの、小さいものが幾つかということで、大きいものが2項目あれば発生評価は高度であったり、懸念が大きいものが一つ、または懸念が中程度というものが二つ以上ということであれば発生評価

の結果は中等度といった評価の仕方をさせていただいております。

暴露評価に関しましては、ハザードを含む当該細菌の生物学的特性に関する懸念、食品の汚染状況についての懸念、それから、食肉処理工程、流通経路などのその他の要因としての懸念、それぞれについて、懸念が大きいのか、中程度なのか、小さいのかということをお判断いただきまして、大きい、中程度、小さい、の項目の数によりまして暴露評価の結果が高度や中等度、低度、無視できる程度というようにしております。

また、影響評価につきましては、この対象薬剤が、最初に前回の改選の後、御説明をさせていただきましたが、食品安全委員会で定めているヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがIなのか、または対象となる疾病の推奨薬であるか否かということから、重要度ランクがIなのか、または推奨薬なのかということが一つ目。

二つ目は、感染症の発生状況、発生原因、症状等を加味した、感染症の重篤性についての懸念。

あとは、代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等を含めた、その他の要因についての懸念について、同じくそれぞれ懸念が大きいのか、中程度なのか、小さいのかといったことを評価いただき、その項目の数に合わせて影響評価が高度なのか、中等度なのか、または低度なのか、無視できる程度なのかというふうに考えております。

それから、少しめくっていただきまして、最後にリスクをどういうふうにするのかということについては50ページの、少し飛んで恐縮ですが、表22です。リスクの推定の判断の考え方としております。リスクの推定に関しましては、基本的には表22に示した考え方がございますが、影響評価において極めて重篤性が高いなど、そういう重み付けが必要な場合もあるなど、リスクを総合的に推定するというやり方をさせていただいております。

表22につきましては、発生評価、暴露評価、影響評価の結果をそれぞれスコアにして、高度ですと3、中等度は2、低度は1、無視できる程度は0としまして、これを足し合わせてリスクの推定の区分を出している。総合的なリスクの推定をしているということでございます。

それでは、少し戻っていただきまして、47ページの「2. 発生評価について」で、まとめを記載しておりますので、御説明させていただきます。

ハザードの出現に関する懸念についての項目でございます。腸球菌のバージニアマイシン耐性の機序として最も一般的なものは、rRNAメチラーゼによる23SrRNAのメチル化及び引き続き起こるリボソームの立体構造変化である。この酵素を規定する*ermB*遺伝子は染色体あるいはプラスミド上に存在する。rRNAメチラーゼ以外の腸球菌の薬剤耐性決定因子の多くはプラスミド等による獲得耐性によるものであり、*vat*、*ermB*等のストレプトグラミン耐性遺伝子が*in vitro*及び*in vivo*で伝達されることが報告されている。しかしながら、一方でということがございますが、国内の家畜等における*ermB*遺伝子を含む薬剤耐性決定因子の保有状況についての報告はございませんで、バージニアマイシン耐性*E. faecium*の遺伝学的情報については不明であるということで、懸念は中程度としておりま

す。

ハザードの感受性分布でございますが、こちらはJVARMの報告がございましたので、鶏及び豚由来*E. faecium*でバージニアマイシン低感受性菌が0～21%検出されている。耐性率やMIC分布域に変動があるが、2007年以降低いレベルとなっている。バージニアマイシンの検定合格数量は1999年以降減少し、2008年度以降は検定実績がないが、このことが耐性率の減少に影響している可能性が考えられるということで、懸念は小さいとしております。

その他の要因でございます。抗菌性飼料添加物であるバージニアマイシンは、飼料安全法に基づき農林水産大臣の指定を受けた「飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進」を用途とした抗菌性飼料添加物でございます。その使用方法等については、同法及び同法に基づく成分規格等省令等により規定されております。また、飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は、独立行政法人農林水産消費安全技術センターが飼料製造業者に対して行う立入検査の際に行われている。農場における家畜等への使用制限については、各都道府県がその遵守状況を確認することとなっている。JVARMでの全国規模の薬剤耐性菌モニタリング調査が実施され、また国内での製造及び販売量が報告されているが、動物種別の報告はなされていないと記載をして、懸念は中程度としております。

発生評価の結果でございます。表19に記載しておりますが、バージニアマイシンが鶏及び豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性がある。JVARMによるモニタリング調査において鶏及び豚由来の*E. faecium*について耐性率は減少傾向にあると考えられますが、バージニアマイシンの検定合格数量の減少が耐性率に影響している可能性が考えられます。バージニアマイシンは飼料添加物であり、使用方法及び今後の薬剤耐性菌の発生动向について注意を払う必要があると考えられるとして、ハザードの出現に係る懸念は中程度、ハザードの感受性に係る懸念は小さい、その他の要因に係る懸念は中程度ということで、先ほどの46ページの表に戻っていただきますと、中程度が二つということなので中程度、ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度であるという評価でございます。

続いて、暴露評価を御説明させていただきます。

まず、ハザードを含む当該細菌の生物学的特性でございます。腸球菌は豚及び鳥の腸内に存在し、かつ食肉中で生存が可能であることから、ハザード食品を介してヒトへ暴露する可能性があるが、ヒトの腸内細菌叢に定着する可能性は低いと考えられたとして、懸念は小さいとしています。

食品の汚染状況でございます。鶏肉における腸球菌の陽性率は60%程度と高いが、豚肉では8.4～15%程度である。*E. faecium*は鶏肉及び豚肉において検出されているが、*E. faecalis*と比較して検出率は低い。一方で、市販の鶏肉から分離された*E. faecium*におけるバージニアマイシン耐性率が77%と高かったとして、懸念は中程度としております。

その他の要因でございます。鶏由来食品の汚染率は高いものの、鶏由来食品の摂取が直接的に感染症を引き起こすのではなく、耐性菌がヒト腸内細菌叢に定着し、医療環境等を

汚染して感染症の原因となる可能性はあるが、その程度は低いと考えられるとして、懸念は小さいとしております。

48ページから49ページに、暴露評価の結果として表20に示しております。

市販の鶏肉由来の陽性率は高いが、鶏由来食品の摂取が直接感染症を引き起こすわけではないとして、生物学的特性に係る懸念が小さい、食品の汚染状況に係る懸念が中程度、その他の要因に係る懸念は小さいとして、先ほどの46ページの表18に戻っていただきますと、中程度が一つということで、暴露評価の結果は低度としております。

49ページの影響評価でございます。

当該疾病治療におけるストレプトグラミン系抗生物質の重要度でございます。バージニアマイシンはストレプトグラミン系抗生物質であり、ヒト用抗菌性物質の重要度ランクづけにおいて「ランクII（高度に重要）」とランクづけされております。また、ストレプトグラミン系抗生物質はバンコマイシン耐性*E. faecium*感染症の推奨薬の一つとされているが、代替薬であるオキサゾリジノン系抗生物質の利用が可能であるとして、ランクIではございませんが推奨薬の一つとして、一方のみ該当としております。

当該疾病の重篤性でございます。食品を介した感染症の明確な発生件数は不明である。キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤に対する感受性に関する国内の調査で、低感受性及び耐性株は24%と報告されております。国内では、ストレプトグラミン耐性腸球菌による感染症の報告はございませんが、バンコマイシン耐性腸球菌症は臨床上的影響が大きいということで、懸念は中程度としております。

その他の要因でございます。バンコマイシン耐性腸球菌症については、キヌプリスチン・ダルホプリスチンは選択薬の一つであるが、実際の使用頻度は低いと推定されること、また、系統の異なる代替薬が存在することから、大きな懸念を生じさせる要因は現時点ではないと考えたとして、懸念は小さいとしております。

影響評価の結果でございます。表21に記載しておりますが、重要度ランクIかつ推奨薬は一方のみ該当、重篤性に係る懸念については中程度、その他要因に係る懸念は小さいとして、影響評価は中等度としております。

影響評価までは以上でございます。

失礼いたしました。暴露評価でございますが、暴露評価は48ページの32行目です。「中等度」と書いてありますが「低度」の間違いでございます。表20に「低度」と書いておりますので、48ページの32行目が誤りでございます。

○吉川座長 今、発生評価、暴露評価、影響評価についての各項目の評価とそれをまとめた評価という形で、項目評価との3項目の、発生、暴露、影響は中、低、中という形ですか。そういう説明ですが、ここに関して、前回までの個々の項目を集大成して、これまでのルールに従ってはめてこういう結果になったということです。御質問・コメントはございますか。特にないようなので、先ほどの修正の「低度」にするというところで、その先に行ってくれますか。

○大倉評価専門官 それでは、リスクの推定に入らせていただきます。

リスクの推定の考え方につきましては、先ほど申し上げたとおりでございます。発生評価、暴露評価、影響評価の結果を総合的に評価するというところでございます。

これまで申し上げましたとおり、評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、薬剤耐性腸球菌によるリスクは中等度と判断した。ただし、2008年以降検定実績がないことが発生評価の結果に影響している可能性があることに十分留意することが必要であるとしております。

表23に各評価の結果を記載し、リスクの推定を記載しております。発生評価は中等度ということで2、暴露評価は低度ということで1、影響評価は中等度で2ということで、全部で合わせて5ということで、スコアの合計は5～7の中等度に入るとということで、ハザードによるリスクは中程度であるとしております。

「6. 食品健康影響評価について」でございます。

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バージニアマイシンの鳥及び豚への使用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た。

評価対象抗菌性飼料添加物が、鳥及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、鳥及び豚由来食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱または喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると考えた。

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ず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含む新たな科学的知見・情報の収集が必要であるとしております。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

これまでの評価を集大成して、リスク推定の考え方がそこに、特に変わっていません。今までどおりで、それに当てはめてリスクの推定を行うと、各項目、発生評価は中等度で、スコアが2。暴露評価が低度で、スコアが1。影響評価は中等度で、スコアが2で、全部足し上げると5ということで、リスク推定の総合評価は中等度という評価になったということで、51ページに最後で(1)と(2)という形で集大成されていますが、どうぞ。

○池専門参考人 結論は中等度でよいと思うのですが、少し気になるのが48ページの暴露評価の(1)で、これは定着しませんか。この文章は、定着しませんか。結構、定着するものではありませんか。少ないと言ってしまってよいのですか。

○大倉評価専門官 一応、36ページで、2週間程度をどう評価するかというところですので、御意見があればいただければと思います。よろしく申し上げます。

○吉川座長 わかりました。定着する可能性はあるが、低い。

○池専門参考人 このときに、これだけあれば伝達しますね。直接定着しなくても、耐性

菌があると伝達します。したがって、これが規制されてきた経緯があるはずなのです。一過性に定着するということですね。その間に伝達性の耐性遺伝子があれば、そこに伝達して問題を起こすということが問題になっているわけです。

○戸塚専門委員 今のところで、VREなどで見ますと、年単位での研究がありますね。

○池専門参考人 耐性遺伝子としてですか。ストレインとしてですか。

○戸塚専門委員 はい。VREです。

○池専門参考人 VREで見て、ストレインとして定着するという話がありますね。したがって、腸球菌であれば定着するという点においては同じですね。どうでしょうか。これを言ってしまうと、全体の腸球菌の世界から言いますと少し、えっと思われるかなと思うのです。この表現は何とかなりませんか。

○吉川座長 すみません。問題になっているのは、48ページの(3)。

○池専門参考人 いや、(1)です。15行目で「ヒトの腸内細菌叢に定着する可能性は低いと考えられた」は、これが先ほどの事務局の説明ですと、一過性に定着して消失したということにおいて、これは36ページですね。これは選択が終わっていないわけですね。

○吉川座長 10日目と2週間で、次のケースが31日のチェックではなかった。2～3週間は残る可能性があるということも36ページで述べている。

○池専門参考人 そして、VREその他は多分、定着するというデータもあるのです。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 エンテロコッカスと一口に言っても、*E. faecium*も*E. faecalis*もありますから、それぞれの菌種においても様々な遺伝系統がありまして、家畜のおなかの中に、腸管に定着しやすいタイプの遺伝系統と、ヒトの腸内に定着しやすい遺伝系統は少し違うので、家畜型のものが人間の腸の中に長く定着するものもあるのかもしれませんが、一般的には遺伝系統が少し違うと言われていていますね。

もう一個、もっと問題なのはエリスロマイシン、要するに*ermB*の保有率は大体、*E. faecium*で7～8割、*E. faecalis*でも4～5割ですから、このプラスミドが要するに家畜型のエンテロコッカスからヒトの腸内にいるものに伝達されて、結果的にバージニアマイシン耐性の率といいますか、ストレプトグラミン耐性株を選択する可能性は考慮しないといけないかなという気がします。

○池専門参考人 そこで、今、事務局が示してくれた約1か月弱定着している、その期間があれば十分ですね。したがって、この系統の薬の耐性因子はプラスミドにありますから、それで伝達して広げるという危険性はあるでしょう。したがって、逆にこれが家畜の規制があったのはそういう懸念があるから規制が起きたわけです。

○吉川座長 すみません。今の議論は、36ページのデータはヒト由来のものの定着性ですか。

○大倉評価専門官 ①のほうは、豚由来のストレプトグラミン耐性の*E. faecium*の経口投与で、②のほうはヒト由来の、これはいわゆるプロバイオテックス的なデータなのですが、

そういうものでございます。

○吉川座長 そうすると、家畜型のものでも、この程度はとどまることはあるということなのですね。それで、その期間に伝達するかどうかという、それが起こり得るだろうか。あるいは結構な頻度で起こると考えるべきなのか。起こるとしても非常にまれと考えるべきかということですね。そういうデータは余りないかもしれません。

○池専門参考人 疫学的にあるわけですが、したがって、家畜のバンコマイシン耐性、耐性は何でもよいが、それがヒトの腸球菌に移ったのは非常に多いデータでもあると思うのです。

○浅井専門委員 その次のところの中に、④と⑤などが疫学的な部分が兼ねているのではないかと思うのです。実験的な部分については、③で書かれているのかなと思います。

○池専門参考人 (1) で、ヒトの腸内細菌叢に一定期間定着する可能性はあるという表現はできないでしょうか。ここの懸念は、中程度にして、そうすると後で影響しますか。

○吉川座長 いや、それは総合評価には余り影響はないです。5~7ですから、6であっても中等度では。

○池専門参考人 では、少しその表現をお願いできればと。

○大倉評価専門官 ここで、例えば(1)を中程度にしますと、暴露評価が今の低度から中等度になります。「(2) リスクの推定」のところでは表23が、②の暴露評価のところは2になるということで、全体としては6ということで、リスクの推定自体は変わりません。

○池専門参考人 それでは、それでお願いします。ここはここまで言い切ってしまうと少しやばいので。

○吉川座長 では、総合評価は変わらないとして、書きぶりを専門の先生と相談して、どういう表現が適切か、あるいは明示するなら明示しても構わない。最大、このくらいの期間は家畜由来でもとどまる可能性があるというならそれでも、それが長いか短いかは判断が違ってもいいかもしれませんが、事実がそうであるならそう書いても構わないと思います。

少しそこは相談して、適切な表現をとっていただきたいということで、ほかにございますか。これが総合評価の結論なので、特に慎重に最後のところをまとめておく必要はあると思うのです。どうぞ。

○浅井専門委員 すみません。今さら言ってもあれなのかもしれないですが、ハザードを含む当該細菌で、48ページの(2)のところでは鶏肉からの分離株のバージニアマイシン耐性率が77%という高いものを出して、47ページの発生評価で使われているデータがすごく低いのですが、これは何か理由があるのでしょうか。

○大倉評価専門官 これはそれぞれ別々のデータで、理由についてはわからないという状況でございます。この77%が食品安全委員会の調査事業で収集したデータでございます、その前の発生評価でやっているのはJVARMのデータでございます。

○浅井専門委員 以前、投稿したときに菌種の同定の仕方などでかなりひどい目に遭ったことがあるのですが、そういうところは統一されているのでしょうか。

○大倉評価専門官 JVARMとこの調査事業は、検査している施設が違うので、全く同じ方法かと言われますと少しわからないのです。

○浅井専門委員 簡単に言いますと、菌種はきちんと *E. faecium* になっているという前提にあるのか。

○大倉評価専門官 そうです。 *E. faecium* は *E. faecium* です。

○吉川座長 どうぞ。

○豊福専門委員 48ページの一冊下の(4)のところ、ここを中にするのでしたら、今の書きぶりですと余り中にならないような感じなので、鶏肉の陽性率は高いが、鶏由来食品の摂取が直接感染症を引き起こすわけではない。したがって、もう少し何か書かなければいけないと思うのです。先ほどの議論で、ヒトの腸内細菌叢に一定期間定着し、そこでトランスマッターが起こる可能性は否定できないなど書いておかないと中にはならないかなと。

○吉川座長 そうですね。そこは整合性を、先ほどの問題はしようがないですか。それぞれのデータの出どころとといいますか、対象にしたところが違ってしまいましたし、確かに母集団のサンプリングのところのそれとかなりそれぞれ違って、どのくらいの規模で、どのくらい実施したのかという問題もあるとは思っています。

○浅井専門委員 それこそ、鶏肉の汚染源は別にあることになるのでしょうか。

○吉川座長 もとのデータに戻ってもらうしかないですか。それぞれのプロジェクトの事実がこうであるとすれば、そのまま書くしかない。わかりました。ほかに。どうぞ。

○荒川専門委員 結局、48ページの3.の「(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性」という記載なのですが、ここの「腸球菌は」云々と書いてありますが、ここを、鶏及び豚の腸内に存在する腸球菌は食肉中で生存が可能であることから、ハザード食品を介してヒトへ暴露する可能性があるが、ヒトの腸内細菌叢に長期に定着する可能性は低いと考えられる。ただ、定着している期間中にヒトの腸内に、もともと定着している腸球菌にこの耐性プラスミドを伝達する可能性は十分考えられるということで、懸念は中等度など、例えばの話、そういうふうには書いたりすると、その記載をこの暴露評価の結果に少し反映させて、暴露評価については全体的には中等度ということで、評価自体は変わらないのですが、そんなような書きぶりにしてみられるとよいかなという気がします。

○吉川座長 そうしますと、総まとめの前の評価のところ、そういう、必ずしもヒトに常在して定着している腸球菌と鶏や豚由来の腸球菌が全く生物学的にも同じであるかどうかという問題があるので、主語をきちんとはっきりして、今、言われたニュアンスがわかるように、家畜由来のものが一定期間、腸内にとどまることはあり得るが、それが直接問題になるというよりも、そこに乗ってきた耐性プラスミドがヒトの腸球菌に移る可能性は考えておかなければいけない。その結果として、低度でなくて中等度であれば中等度という形の評価に持っていく。そういうことですね。

少し、そこは明確な表現で確認をしてもらうということで、わかりました。

ほかにございますか。

どこかありますか。修正すべきところは修正したほうがよいと思うのです。

○池専門参考人 豊福先生の意見は確かにそうです。ここの(4)は、鶏由来食品の摂取が直接感染症を引き起こすわけではない。これはこのとおりですが、先ほど荒川先生が言ったような方向で、耐性菌の視点でここをまとめて、要するに一過性に定着して、耐性菌が伝達する危険性がある。それが結果的に院内感染の原因がある等々という形にまとめていったほうが、サルモネラ感染症など、いわゆる感染症を起こすような菌ではないので、そういう書き方がよいかもかもしれません。そこでまとめられればよいかもかもしれません。

○吉川座長 (1)と少し関連するような形で文言を足すという形で、わかりました。

ほかにございますか。どうぞ。

○豊福専門委員 私、専門外なので、ほかの先生方が気にならないのだったらよいのですが、47ページの(1)の、結論は中程度なのだと思うのです。なぜかといいますと、恐らく幾つかの耐性遺伝子が*in vitro*と*in vivo*で伝達することが報告されている。ここがポイントで、その後に「しかしながら」がありまして、要は我が国の家畜におけるバージニアマイシン耐性*E. faecium*の遺伝学的情報は不明である。したがって、不明であると言いつつ中程度というのは何か変ではないかなと思うのです。

したがって、それは前後を逆にしたらよいと思うのです。日本では不明ですが、ただ、こういうことが報告されているから中としますと書いたほうが一般の人が読んだときにクレームがつかないかなと思うのです。

○大倉評価専門官 例えば、9行目の「伝達されることが報告されている(懸念は中程度)」にして「なお、国内における」と続ける感じで。

○豊福専門委員 それならまだよいと思うのです。

○池専門参考人 田村先生、JVARMのデータでマクロライド耐性菌はないですか。

○田村専門委員 あります。

○池専門参考人 ありますでしょう。でしたら、そのデータは*ermB*ですね。

○浅井専門委員 調べていないのです。

○池専門参考人 *ermB*だが、そこは一般にマクロライド、エリスロマイシン耐性を見れば*E. faecium*あるいは*E. faecalis*のエリスロマイシン耐性は、腸球菌の場合、一般には*ermB*です。したがって、それで推測はできるのです。

○田村専門委員 この腸球菌の部分はJVARMでも違う組織がやっけていて、動薬検ではないのです。今でもそうなのですが、腸球菌について遺伝子までは調べていないのです。

○荒川専門委員 この腸球菌のエリスロマイシン耐性は、23Sのミューテーションというものは余りない。やはり*ermB*が主体ですか。

○池専門参考人 はい。50~60%広まる原因は*ermB*のためです。これはつまり、MLS_B耐性です。

○吉川座長 ここのところも書きぶりを、報告はないが、一般的にこういうふうな状況に

なっていると言って中等度にするか。先に今までどおりの説明をして、なお日本ではまだこれに対してのきちんとしたデータがないのだという形で中等度というところに持っていくか。両方書き比べて、どちらが普通の人が見てわかりやすいかということを少し検討してみてくださいませんか。

○大倉評価専門官 今回、評価まで御審議いただくのですが、次回、その他の考察というリスク管理機関への提言についての御審議をいただきますので、そのときにまた御確認をいただければと思います。よろしく願いいたします。

○吉川座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○豊福専門委員 同じ47ページの(3)の最後のJVARMのこの位置付けというものは、文脈的にこれも、頭は「なお」か何かなのですか。並列関係なのか、補足なのか。

○大倉評価専門官 少し補足をさせていただきますと、その他の要因は、その他、リスク管理措置にどういうものがあるかなど、動態使用方法がございまして記載しております、その使用方法等に関するものが前段にございまして、あと、その他モニタリングについてのこういうものがあり、こういうことも措置されているというものが、例えばセフキノムのと時ですとセフチオフル、JVARMで耐性率が調査されていることが並列として書かれておりますので、一応、ここではモニタリングとしてこういうものがあるということを記載しているところでございます。

○吉川座長 ここは規制の基準、その実際のコンプライアンス、それを検証するためのモニタリングが現実にはどのように行われているかという記載のみですね。その上で、そういう状況の組み合わせで、懸念としては中程度のものが残る。

○豊福専門委員 つまり、ここでは残念ながら豚と鶏の報告はないということなのですね。

○大倉評価専門官 比較のもので恐縮なのですが、動物用医薬品などですと販売用のデータで畜種別の使用割合が出ています。ただ、バージニアマイシンに関しましては特定使用添加物の検定報告というものがございまして、これは全体の量のみで、畜種別の報告はなかったということでございます。

○田村専門委員 これは医薬品なのか、添加物なのかがはっきりしないから混乱するのだと思うのです。そこを明確に書いてもらえませんか。

○大倉評価専門官 わかりました。一応、飼料添加物という評価書なので、大前提で説明させていただいているのですが、もし言葉が足りないということであれば追記をさせていただこうと思います。

○豊福専門委員 あと、私が誤解していたのは、モニタリングデータの動物種ごとの報告がないなと思っていたのです。

○大倉評価専門官 使用量といいますか、販売量でございます。

○吉川座長 どうぞ。

○浅井専門委員 すみません。28行目の「全国規模の薬剤耐性菌の」と書かないで「薬剤

耐性のモニタリング」にしたらいいのではないかと思うのです。

○豊福専門委員 それと、今のところは全く違うことを二つ書いているのですよ。つまり、JVARMのモニタリングはやっている。それから、しかしながら動物種ごとの国内の飼料添加物の製造及び販売の報告はない。

○大倉評価専門官 報告自体はないわけではなくて、報告はあるのです。

○豊福専門委員 動物種ごとはないということですね。

○大倉評価専門官 そうです。

○豊福専門委員 ただ、JVARMの話と販売量の話は一緒なのですか。

○田村専門委員 それは、JVARMの中に二つのモニタリングがあるのです。

○豊福専門委員 販売量の話と耐性菌モニタリングは、同じJVARMの中にあるから一つ。

○田村専門委員 はい。

○豊福専門委員 わかりました。

確かにそうでした。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 この文章のあちこちに「報告はない」という記載があるのですが、これは調べたが、そういう例えばストレプトグラミン耐性腸球菌による感染症はなかったということなのか。あるいは調べられていないので報告そのものはないのか。そこの「報告はない」というところのニュアンスが、実際にはないのか、調べていないので報告されていないのかというその辺の、どちらの報告がないのかということがわかるように書いてもらうとわかりやすいかなと思うので、少しそこは。

○池専門参考人 ついでに先生、家畜分離菌のエリスロマイシン耐性の分離率のみでも書いておいたほうがよいではありませんか。といいますのは、もう間違いないのです。

そして、遺伝学的な検索はしていないが、エリスロマイシン耐性の検出率はこれくらいであるということでも十分だと思うのですが、もし、それがわかれば記載してほしい。

○荒川専門委員 要するに、バージニアマイシンと交差耐性を生じる可能性があるエリスロマイシン耐性の率がこのくらいであるということですね。

○池専門参考人 はい。ストレプトグラミンB耐性遺伝子ですね。

もしデータがあれば、その記載はお願いしたい。

○吉川座長 事務局、よいですか。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 どうぞ。

○甲斐専門委員 先ほどの47ページのJVARMのところですが、下から3行目の「JVARMでの全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査が実施され」の「菌」を外すと浅井先生はおっしゃったのですか。

○浅井専門委員 はい。

○甲斐専門委員 「全国規模の薬剤耐性のモニタリング調査が実施され、又国内での製造」。

○浅井専門委員 「薬剤耐性に関する」ですね。

○甲斐専門委員 少しわかりづらいかないかと思ったのですが、そうしましたら「全国規模の調査が実施され」で、間のところの「薬剤耐性菌」など、その辺の言葉を切ったらどうですか。

○浅井専門委員 そうですね。よいかもかもしれません。

○吉川座長 しかし、これは考えてみますと、この「(3) 発生評価に係るその他の要因」のところにこういう項目を書き連ねるということは、リスク評価として考えたときに、そういう規制があって、こういうチェックをしていて、本来、そこで行われた結果としてのコンプライアンスがどの程度であったかということが本当に遵守されているのか。いや、結構抜け道があっていいかげんになっているのかということが、この要因のリスク評価にかかわることでは、本来はそうあるべきだと思うのですよ。

しかし、ここはそういう細かいきちんちとしたデータがあるのかないかわからないのですが、その前提になるところの、こういう規則があります、こういうチェックシステムになっていますということで評価せざるを得なかったのか。書き方としてはそうなっているから、今みたいに一つずつ追求していくと正直言って難しい問題が出てくる気がするのですよ。

ただ、書きぶりとしては、この飼料に対しての基準あるいは規制でどんなことがなされているのかということがここに羅列されているのが実情で、今のところで言うなら、**JVARM**で全国規模の薬剤耐性菌のモニタリングと耐性のモニタリング。とにかく、**JVARM**では全国調査はしているわけですね。それから、あとのパラグラフは先ほど言われましたように、販売量についての調査報告があるが、各種動物についての販売量の調査のデータはないという事実が羅列されていて、そのまとめた評価が中程度ということですが、耐性菌のモニタリングはやっているのですね。

でしたら、このままでもよいような気がするのですが、事実はそうで、ただ、それがリスク評価につながるデータとしてどの程度のものなのかはここでは論じないということに、ほかのものもみんなそうなっている気がするのです。やはり、ここを外すとかえって、**JVARM**で全国規模の調査をしているという、何の調査をしているのだと。

○甲斐専門委員 そうしましたら「菌」という言葉は残しておいたほうがよいですね。

○吉川座長 はい。そのほうがよいような気がするのです。

どうぞ。

○姫田事務局長 例えば農林水産消費安全技術センターにおける立入検査も、これは本当の立入検査といいますか、一定の頻度でやっていますが、事前通告なしの立入検査なのです。あと、そういうことなど、それから、**JVARM**でのモニタリングも全国的規模でやっておりますし、ここの前提として、先生方の共通認識として持っておいていただければ、今、座長がおっしゃったような、この書き方でおかしくないのではないかなということだと思うので、少し、また先生方もおかわりになっておられることもありますので、きちんとや

はり共通認識を持っていただくように事務局で何か、ここではなくて別途、どこかで次回に説明させていただければと思います。

○吉川座長 海外評価でなかなかデータがないときには仕方がないので、レギュレーションのシステムで評価をするということもありますが、実際に本当に、今、言われましたように、コンプライアンスの程度まできちんと見て実施しているなら、それを入れた上で「その他の要因」として評価したほうが正確な気はします。そこら辺の書きぶりを工夫して、次回にもう一回、最後のところを、今の意見を含めて修正したものについて議論してまとめましょうか。

ほかにございますか。きょうは随分と意見をいただきましたので。

どうぞ。

○豊福専門委員 もし、今のところでも、新しい表現をつくるからわからなくなるので、今、言っているところは28ページの1. の(1)の話をしているわけですね。動物医薬品検査所とFAMICが都道府県の協力のもとに家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査の結果の話をしているわけですから、この表現を使えばよいのだと思うのです。そうしましたら、読んできていけば、しかもリファレンスをつけておいて、セクションの幾つ参照など、それをつけ出したら全部つけていくから大変なことになるかもしれませんが、そうしていれば先ほどのここですねということで、強いて言えば、鶏及び豚由来の*E. faecium*のバージョンAマイシンに対する感受性試験といいますか、モニタリングと言ったらよいのか、感受性試験と言ったらよいのか、これもまた二つの言葉があると、知らない人は同じなのか違うのかわからなくなってしまいますので、その辺は一回整理したほうがよいかもしれません。

○吉川座長 そうですね。前との整合性を持つ格好で表現を考えてもらいましょう。

ほかにございますか。

特になければ、また実施することにして、今日の議論をすると多分、いろいろ言い忘れたといいますか、ここはやはり整合性に問題があるという意見が出てくるかと思うので、次回、事務局にまとめてもらって最後のブラッシュアップをしたいと思いますから、意見のある人は事務局にどんどんと意見を送っていただければと思います。

でも、きょうは随分、細かいところも含めて、評価そのものに関しても表現を含めて大分議論ができたので、御協力に感謝しつつ、3分前なので、できれば審議の(1)と(2)を閉じたいと思います。ありがとうございます。

それでは、最後に「(3) その他」で、事務局からどうぞ。

○高橋課長補佐 その他は特にございませんが、次回のワーキンググループ会合は12月24日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 それでは、きょうの審議を終えたいと思います。どうも御苦労さまでした。

(以上)