

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4回）
議事録

1. 日時 平成28年2月10日（水）14:02～15:02

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）その他

4. 出席者

（専門委員）

吉川座長、浅井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、甲斐専門委員、菅井専門委員、田村専門委員、細川専門委員

（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、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

参考資料

6. 議事内容

○吉川座長 定刻になりましたので、ただいまから第4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」を開催したいと思います。

本日は、荒川専門委員、砂川専門委員、戸塚専門委員、豊福専門委員が御欠席で、8名の

専門委員が御出席です。

また、池専門参考人にも出席いただいております。

それでは、最初に事務局から議事・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・資料の確認をいたします。

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、議事次第の裏に記載した資料2種類でございます。

参考資料として、水色の分厚い申請企業からの資料がお二人に一つずつ、追加資料はタブレットでお配りしております。また、追加資料に入っている参照資料のリストを紙でお配りしております。

また、机上配付資料1として「牛由来セフトキシム耐性サルモネラの血清型（2010～2014年）」、それから本日のご審議の参考として「動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針」を紙で一人に一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。よろしいですか。

また、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。

以上です。

○吉川座長 確認ですが、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でしょうか。

(「はい」と声あり)

それでは、議題1の「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について」審議をしたいと思えます。

継続の最後の部分になるかと思いますが、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をお手元に御用意下さい。

「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」でございます。

本件につきましては、11月30日からの継続審議でございまして、前回、食品健康影響評価まで一通り御審議いただいて、リスクの程度は「中等度」とされたところでございます。

一方、発生評価において、記載の修正等御指摘をいただきましたので、今回はその点を中心に御説明をさせていただきます。その後、「その他の考察」について御審議をいただければと考えております。

36ページをお願いいたします。31行目、「薬剤の排出亢進による耐性」というところで、

浅井専門委員から御修文をいただいております。手書きになっていますが、35行目です。項目のタイトルに合わせた修正をさせていただきます。

38ページの表29「セフキノム及びセフチオフルと関連するヒト用セファロスポリン系抗生物質の概要」でございます。こちらは前回の御審議の際に、池先生から構造式にオキシイミノ基と、側鎖の四級アンモニウムを丸で囲った追加資料をいただきましたので、それに合わせて点線と一点鎖線を追記しております。左上のセフキノムの点線の位置が少しずれておりますが、この後で修正をさせていただきます。

44ページをお願いいたします。発生評価以降の修正を御紹介させていただきます。JVARMのデータでございます。下ほどの「表32 国内の牛及び豚から分離されたサルモネラに対するセフチオフル及びセフォタキシムのMIC及び耐性率」でございます。

前回の御審議で、この表の2011年で、分離株数50株に対して耐性株数が5株ということで、耐性率が少々高いのではないかという御指摘をいただきました。リスク管理機関に照会をさせていただきました。事前にメールでもお送りさせていただいておりますが、「机上配付資料1」に、2011年の菌株5株に関しましては、上から2番目にありますように同じ日に同じ県で分離された同じ血清型の株だったということで、考察を15行目から記載をさせていただきます。2010年以降は、病性鑑定材料の由来株ということで、同じ農場で分離された株である可能性があると考えられた旨を記載しております。

続きまして、47ページは記載整備でございます。前回の薬剤耐性菌WGの中で、池先生から2の(1)として「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」ということで追記をいただいておりますが、「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」という項目において、まずハザードの耐性機序というものを一番初めに記載する旨の整理をさせていただきました。

セファロスポリン系抗生物質に対する細菌の耐性化の要因としては、 β -ラクタマーゼの産生、標的となるPBPの変化、外膜の透過性の変化がございます。その中で、 β -ラクタマーゼに関して、「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」、めくっていただいて「②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」という形で記載整備をさせていただきます。

なお、文献の記載に関して重複がございましたので、それについては整理をさせていただきました。

50ページの「(2) ハザードの遺伝学的情報」でございます。30行目にサルモネラと大腸菌の記載について、前回、ヒトに病原性を持つ大腸菌ですとか、サルモネラDT104等について多くは家きんからの分離であったという記載について、原著の確認をお願いしますというコメントをいただきました。原著は参照130でございますが、これを確認したところ、家きんのみではないということで、文章を「家きんや鶏肉等の家畜又は家畜由来検体から分離されること」と修正をさせていただきます。

53ページの「②水平伝達に関する分子疫学的解析」といたしまして、54ページの下のは

うにボックスを記載しておりますが、池先生から前回「サルモネラ大腸菌の分子疫学的解析について、記載を整理したほうが良い」ということで、御修文と文献をいただきましたので、事務局で追記及び整理をさせていただきました。

β-ラクタマーゼに関しましては、米国と欧州で分離される型が若干違うようがございます。遺伝子解析の結果や考察にはそれほど違いはないのですが、分離される型が違うということで53ページから「米国は」として、サルモネラについてCMY-2型のβ-ラクタマーゼの分離頻度が高いということで、米国におけるCMY-2型β-ラクタマーゼについてサルモネラ、大腸菌の染色体、プラスミドDNAの分子遺伝学的解析についての報告がございますということで記載させていただいております。

12行目からは、アイオワ州で1990年代後半に分離された牛、豚由来の大腸菌とヒト由来の大腸菌のESBL産生菌のうち、プラスミド上のCMY-2型β-ラクタマーゼのDNAが同じ時期にヒト、家畜から分離されたCMY-2型β-ラクタマーゼのサルモネラのプラスミドと構造が類似していたということで、CMY-2型β-ラクタマーゼの遺伝子が、プラスミドによって異なる細菌間で伝達し、それぞれの菌が耐性化し選択される可能性があるという文献がございました。

25行目からは、サルモネラに関しまして、PFGEで染色体DNAの構造を解析したところ、PFGE型は全く違う一方で、プラスミドの遺伝子構造がほぼ同じだということで、伝達性のプラスミドがほかの菌からサルモネラに、又はサルモネラ間で伝達したということが推測されている旨を記載しております。

54ページは欧州の状況でございます。欧州に関しては、家畜、ヒト由来の腸内細菌科細菌から分離されるESBLは主にCTX-M型β-ラクタマーゼということで、大腸菌、サルモネラについての報告を記載しております。

12行目からは、ドイツのサーベイランスにおいて分離された家畜、ヒト由来のサルモネラの中で、ESBLですとかAmpC型のβ-ラクタマーゼの遺伝子が種々の水平伝達可能な遺伝子と関連しているという報告がございます。

フランスでは、同じくサーベイランスで分離された牛のサルモネラのESBLをコードする遺伝子が伝達性のプラスミド上にあったということです。この牛由来サルモネラのプラスミド、ヒト由来の*S. Typhimurium*、健康鶏由来大腸菌から分離されたプラスミドの構造が類似していたといったこと、また、フランスでは健康鶏でのCTX-M-1のESBLをコードする遺伝子の保有率が10%程度ということで、健康鶏由来大腸菌のCTX-M-1 β-ラクタマーゼをコードするプラスミドが大腸菌からサルモネラ、さらにそれらの菌やプラスミドが、鶏からヒト又は牛に伝播している可能性があるということが示唆されております。

「水平伝達に関する分子疫学的解析」に関する修正は、以上でございます。

55ページの「(5) 耐性選択圧」に関しても、池先生から御修文と文献、指摘をいただいておりますので、事務局で22～29行目の記載を削除した上で、33行目からを追記しております。こちらは、デンマークにおいて、養豚において第三、第四世代のセファロsporin

の使用量が多かったということから、生産者の自主的な使用禁止があり、そうしたところ、禁止後は耐性率が減少したということが報告されております。

同じくデンマークでございますが、豚を用いた投与試験がございまして、セフトフル、セフキノムの投与群の腸管内でCTX-M-1 β-ラクタマーゼが選択的に増加したという文献がございましたので、追記をしております。

発生評価に関する修正は、以上でございます。

続きまして、暴露評価の修正でございます。

57ページの20行目から、サルモネラの生物学的特性に関しまして、前回、豊福先生から大腸菌の生物学的特性の記載をもう少し詳しく、大腸菌の記載とそろえたほうが良いという御指摘をいただきましたので、教科書的な記載ですが、pHに関する記載の追記をしております。

63ページの下、枝肉の汚染状況の記載でございますが、前回、牛枝肉の記載をしておりましたところ、豊福先生から豚枝肉のデータもあるのではとの御指摘をいただきましたので、文献を調べまして、豚枝肉の拭き取り調査として、2007～2008年の結果でサルモネラの陽性率が2.7～4.5%だった旨を記載しております。

暴露評価までは、以上でございます。

66ページから影響評価に関する修正でございます。

サルモネラ感染症の発生原因の中で、25行目から、原因食品に関して卵が多いという記載がございまして、最近では状況が違うのではないのでしょうかと指摘をいただきましたので、2011年8月の食品安全委員会の「生食用食肉（牛肉）における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌」の評価書の中で、サルモネラ属菌食中毒の原因と特徴についての知見を整理しておりますので、その概要を追記させていただいております。

2000～2009年の10年の状況ということで、原因食品が判明したものではありません、卵類ですとか肉類がそれぞれ2.5%、2.2%という状況でございました。細かく言うと、原因食品が特定されないものですか、複合調理食品といったものもあるということで、脚注に内訳を記載させていただいております。実際のデータに関しては参照241、追加資料の132ですがその微生物の評価書になっておりまして、そちらに記載がございまして、

最後ですが、71ページの表50「2008～2014年のヒト臨床由来大腸菌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」。これはJANISのデータでございます。

前回、荒川先生、菅井先生から【CLSI 2012 試行版】のデータがJANISのホームページで公開されているはずなので修正をお願いしますということでしたので、修正しております。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

43ページの発生評価から今の暴露評価、影響評価の前回からの指摘で直した部分、それから整理し直した部分、また追記した部分、それぞれありましたが、御質問、コメント等

はございますか。

はい、どうぞ。

○浅井専門委員 2点あります。

63ページの追記された部分は海外のデータのようなので、デンマークのものですよね。違いますか。豚肉の。

○大倉評価専門官 豚枝肉は国内です。

○浅井専門委員 では、こちらが何か間違いがあるようですね。

○大倉評価専門官 すみません、参照番号がずれておりました。

○浅井専門委員 そうですか。では、結構です。

○大倉評価専門官 すみません。お配りしている追加資料のリストの一番最後の193ページに、厚生労働科学研究費補助金ということで、資料を書かせていただいております。申しわけありません。修正させていただきます。

○浅井専門委員 はい、わかりました。

もう一点なのですが、71ページの表50で、追加された部分なのですが、セフトキシムの耐性の割合が増加しているようなのですが、これは何か理由があるのか。何かあったのかなど。ほかのものについては、そんなに極端な上昇は認められていませんので、医療関係の方にコメントいただければと思うのです。

○大倉評価専門官 一応参考までに申し上げますと、【CLSI 2012 試行版】のデータが公表されているJANISのレポートの中では、腸内細菌科細菌のセフトキシムのブレイクポイントが、例えば、【CLSI 2007版】では、感性が8 µg/mL以下なのが【CLSI 2012 試行版】だと1 µg/mL以下になっているといったブレイクポイントの変更はあるようでございます。

○浅井専門委員 もしそれが原因であるとした場合に、JANISはブレイクポイントを変えたときに全部再集計しているということを国立感染症研究所の鈴木室長が前に別のところと言っていた記憶がありますので、データを更新されたほうが、推移がこれだと全くわからないので、そのような話をしてしまうと意味がなくなってしまうから、少し検討いただければと思います。

○池専門参考人 多分そのときの年代の基準を記載した上で、パーセントを記載されることでも、このままでもいいかと思えます。そして、確実にセフトキシム型のESBLが日本の臨床分離株に増えていることは事実であって、抗生物質の使用法、あるいは何を使っているかという非常に大きな問題が、日本の医療界にあります。

そして、耐性菌が20%を超すともうクリティカルな状況であると考えられます。医療界も相当真剣に対策を考えるべきかと思えます。この事実は事実としていいかと思えます。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

では、脚注かその表の欄外に、ここまでのブレイクポイントの記載をさせていただければと思います。

○菅井専門委員 どんどん変わっていきますので、今の質問は多分ごもっともな質問だと

思うのですが、それを考える上でも、どこからどこまでがどのブレイクポイントでということ記載されたほうがいいのではないかと思います。

○吉川座長 では、そこは追加して、事実こう変わってきたというものを少し入れてください。

ほかにございますか。

○植田専門委員 2点なのですが、1点は、大したことではなくて、最初の方なので戻ってしまうのですが、9ページの一番上の行「耐性か感性か」と書いてあるのですが、これは「感受性」ではないでしょうか。「耐性か感受性かの判断基準としている」と。

○大倉評価専門官 これは日本化学療法学会やJANISでも、「感性」という言葉を多く使用しているようでございますので、ここでは「感性」という記載をさせていただいております。

○植田専門委員 それと、57ページの25行目に、食塩濃度の後に「(水分活性)」と括弧書きにしてあるのですが、これだとあたかも食塩濃度イコール水分活性の言いかえのように見えますが、全く違うものなので、これは直したほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○吉川座長 いいですか。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 通常で考えれば、括弧は別に要らないということですか。

○植田専門委員 水分活性は、結合している水か、結合していない水かというだけなので、食塩濃度とは全く違うものなので、ここに括弧してあると、点と点の間なので、食塩濃度イコール水分活性の言いかえのような誤解を受けてしまうので、直されたほうがいいと思います。

○吉川座長 取るか、あるいは括弧を外してカンマでつなぐという、食塩濃度と水分活性が別のもので、しかしそれはどちらも同等に影響するなら生かすか、それともキーになるのが塩分濃度であるなら、もう括弧を取ってしまうかということですよ。

○大倉評価専門官 ここは削除いたします。

○吉川座長 わかりました。

ほかにございますか。

○池専門参考人 よろしいでしょうか。

○吉川座長 はい。

○池専門参考人 ずっと気になっていたのが、51ページの表37のβ-ラクタム剤の耐性獲得試験について、食品安全委員会の資料の中には必要なデータならば仕方がないのですが、余り意味がないのではという感じもするのです。耐性機構の解析データもないですね。グラム陽性菌なら何かわかるのですが、グラム陰性菌のβ-ラクタム耐性はβ-ラクタマーゼが主であって、*in vitro*で突然変異で耐性が生じるかどうかというデータが、果たしてどれぐらい意味があるかということでございます。資料として必要ならば、そのままでもいいと思

います。

○大倉評価専門官 御参考までに申し上げますと、この資料に関しましては、MICが上がりましたというデータのみで今、池先生がおっしゃったような耐性因子に関してのデータ等はございません。

○池専門参考人 はい。どちらでもいいかなと思います。

○吉川座長 どうでしょうか。現象として、こういう形で掲載しておけば、MICが上がってきたというのはどちらも事実で、ただ、ここは薬剤耐性の獲得で機序は説明はしていませんよね。現象として、こういう試験管でのデータがありますという。

○池専門参考人 グラム陰性菌の場合、*in vitro*での継代培養での実験は、主要なβ-ラクタム耐性機序ではないと思われれます。

○大倉評価専門官 不要だということで削除ということであれば、そういうことで結構なのですが、少し確認だけさせていただきたいのですが、文章ごと削除、それとも表だけですか。

○池専門参考人 いいえ、このままで結構です。何の意味があるか気になっていたのでも申し上げました。このままで結構です。

もう一つ、53ページの「水平伝達に関する分子疫学的解析」はよくまとめていただいたと思うのですが、ここで示されているのはアイオワ州のデータです。事務局で調べられていると思いますが、全米で集めた株でも恐らく同じようなデータだと思います。これが一つの州の話ではなくて、全米の株を集めたデータでも同様のデータがあるということ、引用文献を含めて一言入れて、アイオワ州だけの話ではないということに記載したらいかがでしょうか。

○大倉評価専門官 わかりました。追記させていただきます。

○池専門参考人 多分ここに示されているのは代表的なデータだと思いますので。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

○細川専門委員 一つよいですか。

○吉川座長 はい。

○細川専門委員 余り本質とは関係ないのですが、20ページ前後の有効数字が余りにも大き過ぎて、表15の有効数字、こんな有効数字ないですよ。9桁ですかね。整理されたらいかがでしょうか。

○吉川座長 そうしましょう。

○大倉評価専門官 3桁程度で整理させていただきます。

ありがとうございます。

○吉川座長 池先生、先ほどのところに戻るのだが、試験管でこういう格好で掲載していて、上がってきたということで、機序がわからないが、この項目は突然変異による薬剤耐性というところに引用されているのだが、それでよいのですか。

○池専門参考人 そこがわからないのです。恐らくβ-ラクタム剤が*in vitro*で作用したと

きに耐性が上昇することが、様々な要因があると思います。一般に臨床において、 β -ラクタム剤使用より、グラム陰性菌の β -ラクタム剤耐性、変異株を選択するという事は、少なくともグラム陰性菌は余り問題にならないと思われます。恐らく動物も同じだと思うのですが、しかし、このようなデータは今までの評価書にも結構ありましたので、この評価書のスタイルとして、これは必要ならばこのまま放っておいてもよいかなという感じがするのですが。

○吉川座長 こういう *in vitro* の条件であれば、こういう結果になりますというのは、あって悪いことではないというのは私も賛成で、ただ、この機序のところを書いていくところに機序不明のまま、しかし項目とすれば突然変異によって *in vitro* で耐性菌が出てきたと読み取られるのは必ずしも正しいことではない。だから、*in vitro* でこういうデータはありますよ。したがって、そこから類推は必要ではあるが、このタイトルの項目の中にこの表を入れる、薬剤耐性の一般性格としてこういう *in vitro* の結果があります。こういうデータですというのは注意喚起としてよいと思うのだが、個々の耐性の獲得のところの機序の説明の中に入れるのは余り適切でない気もする。だから、出すならもっと前のほうかどこかもっと適切なところに、使うと上がるよというぐらいのデータで使って、ここでとってきた菌を順次見ていって、本当に変異を起こしているなど、そういうエビデンスがあるデータであれば、ここに使うのは悪いことではないような気がするのだが、言われてみると、少し混乱を招いてしまうのかな。

あるいはエビデンスのないまま読んだ人にサジェスションするような、突然変異によるのだよという誤解というか、正しいか正しくないかはわからないのだが、そういう印象を持たれるような気がするので、削除しなくてもよいから、置き場所を池先生と相談してみてくださいませんか。

○浅井専門委員 このデータは、試験管内で耐性を獲得するかどうかというのを多分申請時に要求しているデータだと思うのですが、皆さんのほうがよく御存じだと思いますが、フルオロキノロンの場合ですと、*gyrA* や *parC* などの変異が起こってということとの対比で、そういうタイプのものではないですよという意味合いで、暴露し続けていてもそういうふうにはぼんと上がることが起こらないというものの証拠で、耐性菌と薬剤との関係の特性みたいな意味合いなのではないかなと理解してはいるのです。確かに先生方がおっしゃるとおり突然変異かどうかははっきり言ってわかりませんが、MICは上がっていますが、耐性獲得をしているという話が正確な表現なのかというのはありますので、場所を動かすというのは私も賛成です。ただ、フルオロキノロンなどと対比をする β -ラクタム剤を比較する上で、やはりどこかにはあったほうがよいとは思いますが。

以上です。

○池専門参考人 多分、 β -ラクタム剤は恐らく家畜の世界でも、ヒトの世界でも、このセフェム剤を投与中にこういうことが起こるかもしれないということは人々は念頭に置かないと思うのです。臨床においてはあまり問題にならないことだと思います。それは座長の

指摘で、もし誤解があると困るというのはそのことかと思うのです。だから、もし残すのだったら、β-ラクタム剤の性格として、こういうものであるということを一言添えながら、今言ったような余り問題にならないということを一言加える形でいかがでしょうか。

○吉川座長 そこは表現と場所とあわせて、専門の先生ともう一回相談してくれますか。ほかにございますか。

○甲斐専門委員 44ページの表32で気になったのですが、この表の作りなのですが、一番上の横のカラムに「分離株数」「MIC範囲」と書いてあって、その下に「牛」「豚」とあって、上下が逆のほうがわかりやすいかなと思います。表33も同じ作りになっているので、上下を逆にしたほうがよろしいかなと思います。

それから、45ページの表32の脚注なのですが、2004～2006年のブレイクポイントは8 µg/mL、2010～2014年はセフトキシムで4 µg/mLと書いてありますよね。そうすると、ちょうど2006年だけが抜けてしまっているのですね。だから、もし2007年の値もブレイクポイント8 µg/mLで実施されているのなら2006年を2007年にするか、その御確認をお願いします。

もう一点、57ページ、先ほど植田先生からお話になったところなのですが、25行目、その前からいきますと、「サルモネラ発育可能指定温度は5.2～6.8℃であるが、食品中では通常10℃以上である」の次の文です。「発育温度は食品のpH、食塩濃度」と続いていくのですが、この「温度」はないほうがよろしいのではないかなと。そこまで厳密に言うよりは「発育は食品のpH、食塩濃度」云々でもよろしいのではないかと思います。

以上です。

○吉川座長 はい、そうしましょう。

すみません、先ほどの表の表示と修正点3点、お願いします。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

○吉川座長 ほかに気づいたところはありますか。

それでは、また後の関係で気づけば言ってもらおうとして、次のパラグラフをお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、食品健康影響評価の御説明をさせていただきます。73ページをお願いいたします。

発生評価に関しましては、一通り前回御説明をさせていただきましたが、74ページの16行目に「(4)発生評価の結果」を記載しております。表53「発生評価の内容」としまして、

- ①ハザードの出現に係る懸念
- ②ハザードの感受性に係る懸念
- ③その他の要因に係る懸念

の3つの項目がございました。サルモネラに関しましては、それぞれ「中程度」「小さい」「小さい」としまして、72～73ページの表52に基づきまして、サルモネラに関しましての発生評価の結果は「低度」、大腸菌に関しましても「低度」としております。

暴露評価に関しましては、75ページでございます。「①生物学的特性に係る懸念」「②食品の汚染状況に係る懸念」「③その他の要因に係る懸念」の3つございます。サルモネラ、大腸菌、いずれも「中程度」「小さい」「小さい」ということで、同じく表52に基づきまして、「低度」としております。

76ページの影響評価でございますが、表55「影響評価の内容」に関しましては、

- ①重要度ランク I かつ推奨薬
- ②当該疾病の重篤性に係る懸念
- ③その他の要因に係る懸念

としまして、サルモネラに関しましては、「①重要度ランク I かつ推奨薬」がいずれも該当するとなっております。

「②当該疾病の重篤性に係る懸念」はサルモネラに関しては「大きい」。

「③その他の要因に係る懸念」はサルモネラは「小さい」。

大腸菌に関しましては、①が「どちらも該当」、②は「中程度」、③が「中程度」ということで、評価結果はサルモネラが「高度」、大腸菌が「中等度」としております。

以上でございます。

○吉川座長 これまでの評価の項目別のまとめということで、発生評価については今、説明がありましたように総合の評価としては、サルモネラ、大腸菌どちらも「低度」ということで、項目についてはここにあるようで、見方とすれば、表52の評価の判断の考え方に基づいて整理するとこういう形になる。

以下、表54の暴露評価についても、それぞれ「中程度」「小さい」「小さい」で、評価結果としてはどちらも「低度」。それから、影響評価は、重要ランクについてはどちらも該当、重篤性についてはサルモネラが「大きく」、大腸菌は「中程度」、その他の要因に関しては、サルモネラが「小」で大腸菌が「中」で、総合の評価結果としては、影響評価は、サルモネラが「高度」で大腸菌が「中等度」になるということですが、この中間まとめというか、最後の総合評価にいくところの項目の発生、暴露、影響について、御意見、御質問等ございますか。

よろしいですか。

○池専門参考人 76ページの影響評価の評価結果は、大腸菌は「中等度」ですか。耐性菌としては、かなり問題になるかなと思ったのです。

○大倉評価専門官 まず「①重要度ランク I かつ推奨薬」に関しましては、今回は尿路感染症等の懸念があるということで、大腸菌がハザードになっておりまして、第三、第四世代のセフォロスポリンが尿路感染症の推奨薬ということでどちらも該当になっております。

「②当該疾病の重篤性に係る懸念」に関しましては、サルモネラ感染症に関しましては、死亡例等も多くございます。

一方で、大腸菌による尿路感染症に関しては、食品由来の尿路感染症がサルモネラ食中毒ほどはっきりしないところもございまして、更に、尿路感染症が必ずしも死亡例が多い

というものではないということで「中程度」としております。

「③その他の要因に係る懸念」の中で、サルモネラに関しては耐性率が低いという状況がございましたが、大腸菌に関しては、先ほど御議論いただきましたが、JANISにおいて、医療分野での耐性率が上昇しているということで「中程度」とさせていただきます。

○池専門参考人 食品を摂取することにより、直接何か起きることが。

○大倉評価専門官 一般の大腸菌によってということでございます。

○池専門参考人 その結果、何かさらに広まって、影響が起きたというところまでは考えていないということですね。わかりました。

○吉川座長 はい、どうぞ。

○菅井専門委員 ③ののところをもう一回言っていただけますか。

○大倉評価専門官 ③がその他の要因でございます。具体的には、76ページの5行目からでございます。サルモネラに関しては、セファロスポリン系の抗生物質の代替薬もございます。また、医療分野における耐性率もサルモネラに関しては低く維持されていると考えたということで、懸念は小さいとしています。

大腸菌に関しましては、尿路感染症に関しましてはセファロスポリン以外の推奨薬もございます。代替薬もある。また、硫酸セキフノム製剤が牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性菌が、ヒト臨床分野における耐性菌の検出に関してどの程度影響を及ぼしているかは不明であるが、医療分野における第三世代セファロスポリンへの耐性率が近年上昇しているということで、懸念は「中程度」としているということでございます。

○菅井専門委員 わかりました。

医療の分野で、今、尿路から出てくるものでもカルバペネム耐性のものが出始めていますので、それを考えると「中程度」でよいのかなというのが少しあるのですが、現時点では食品由来のもので、こういうことはそこまで多分わかっていないので、そういう懸念はあることはお伝えしておこうと思います。

以上です。

○吉川座長 ちなみに、カルバペネム系は、家畜では使われていないですね。

はい、わかりました。

ほかにございますか。よいですか。

では、ここまでは了承ということで、次をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、76ページのリスクの推定について御説明いたします。リスクの推定に関しても、前回御説明をさせていただきますが、77ページの表56「リスクの推定の判断の考え方」に基づいて判断をしているところでございます。具体的には、78ページの表57でございます。

サルモネラに関しましては「①発生評価」が「低度」、「②暴露評価」が「低度」、「③影響評価」が「高度」ということで、(スコア合計)といたしましては、(5)ということで、

表56の「5～7」の「中等度」ということで、ハザードによるリスクは「中等度」である。

大腸菌に関しましては、「①発生評価」が「低度」、「②暴露評価」が「低度」、「③影響評価」が「中等度」ということで、全体としては「低度」とさせていただいております。

続きまして、食品健康影響評価に入りますが、

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硫酸セキフノムを有効成分とする牛の注射の再審査及び硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射剤の事項変更承認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。

(1) 評価対象動物用医薬品である硫酸セフキノム製剤が、牛及び豚に使用された結としてハザードが選択され、牛及び豚由来の畜産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又は喪失する可能性は否定できず、総合的にリスクを推定した結果、リスクの程度は中等度であると考えた。

(2) なお、薬剤耐性菌については、現時点で詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国士的にも十分確立されていないと考えるため、国際機関における検討状況等を含めた新たな科学的知見・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。

最後のところは、それまでの発生、暴露、影響評価を足して、ポイントの合計から見てサルモネラが「中等度」、大腸菌が「低度」という評価になるということと、6. の食品健康影響評価について今、述べられた形でリスク評価の程度を「中等度」、それから今後の科学的知見に基づいて情報収集が必要であるという、ここは大体いつものパターンということで、これまでの議論を受けた最後の部分ですが、ここに関してはどうでしょうか。特に大きな書きぶりの違いはない気がするので、問題がなければ、本日の本題の審議の、最後の「その他の考察」に入りたいと思います。

お願いします。

○大倉評価専門官 御説明いたします。79ページの「Ⅷ. その他の考察」でございます。その他の考察に関しては、前回もバージニアマイシンのときに御説明をしておりますが、評価を踏まえまして、リスク管理措置についてリスク管理機関への提言としてまとめる項目でございます。

「1. リスク管理措置の徹底について」といたしまして、まず4行目から、硫酸セキフノム製剤及びこれと同系統のセフチオール製剤に関しましては、要指示医薬品ということで、第二次選択薬としての使用が義務づけられているものでございます。

また、9行目からになります。ハザードとなり得る細菌であるサルモネラ及び大腸菌に関しては、JVARMにおいて、セフォタキシムのMICですとか耐性率に大きな変動はなく、

感受性は維持されているという状況でございます。また、食品の汚染状況に関しては、牛肉、豚肉のサルモネラの陽性率は低く、食中毒統計における食中毒も減少傾向にある。また、サルモネラ及び大腸菌による感染症に対する治療薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質も使用可能であるとしております。

16行目からになりますが、一方で、浅井先生から御修文をいただいておりますが、硫酸セキフノム製剤の使用により、家畜の腸管内において耐性の選択及び維持が懸念されます。また、グラム陰性菌であるハザードにおいては、セフキノムに対する耐性化の要因としては、ESBLですとか、AmpC等のβ-ラクタマーゼの産生が重要でございます。

これらのβ-ラクタマーゼに関する薬剤耐性遺伝子は、プラスミド等の遺伝因子上に存在することが多いとしております。

さらに、これらのβ-ラクタマーゼ産生菌に対して、こちらでも浅井先生から御修文をいただいております。「全ての」とは必ずしも言い切れないということで「多くの」のほうがよろしいのではないのでしょうかということコメントをいただいておりますが、「多くの」セファロスポリン系抗生物質は無効であると。

さらに、食品安全委員会の「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、第三、第四世代セフェム系に関しては「I：きわめて高度に重要」とランクされている。

また、先ほども御議論いただきましたが、医療分野でのセフォタキシムに対する耐性率が上昇しているという状況でございます。

27行目からでございますが、硫酸セキフノム製剤は、牛及び豚の治療を目的に限定的に使用されるものであるが、医療分野での重要性等を踏まえ、現在の適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置を強化し、引き続き現場での安易な使用を避けることが必要であるとしております。

続きまして、モニタリングに関しまして、79ページの33行目からは、JVARMの概要を記載しております。38行目、2012年度からは、と畜場における薬剤耐性菌のモニタリングを開始した旨を記載しております。

80ページの6行目でございますが、今回、セキフノムがJVARMの調査対象薬剤ではないということで、セフチオフルの感受性のデータによって感受性を評価したということがございました。また、分離された薬剤耐性菌の薬剤耐性決定因子の保有状況についてのJVARMの中での検査がされていなかったということがございまして、セフキノム等のセファロスポリン系抗生物質に対する主な耐性機序はESBLやAmpC等のβ-ラクタマーゼであるということで、一連のモニタリングの調査の中で薬剤耐性遺伝子の解析等の情報が因果関係の解明に当たり有用な情報であると記載をしております。

包括的な薬剤耐性菌モニタリング体制を構築し、継続的に監視等を行うことが必要である旨を記載しております。

最後に、23行目から「3. 食品健康影響評価の見直しについて」というところで、引き続きリスク管理状況ですとか、情報の収集、検証を行った上で、必要に応じてそれらの情報

に基づいて改めて評価を実施する必要があると記載をしております。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

最後の「その他の考察」ということで、リスク管理措置の決定について、それから、薬剤耐性菌に係るモニタリングについて、食品健康影響評価の見直しについてという3項目を今、事務局から説明がありましたが、この文言について、御質問、御意見はございますか。

どうぞ。

○池専門参考人 79行目の17行目、プラスミドによる伝播は大事な点かと思えます。耐性の選択と伝達ということをやったらいかがですか。原案はプラスミドと書いていますよね。したがって「耐性菌の選択とプラスミドによる耐性の伝達」という文言に変えて、両方入れたらいかがでしょうか。薬剤の使用によってプラスミドの伝達が促進されるということです。そのようなデータも、論文もありますから、薬剤耐性菌の選択と耐性の伝達が懸念されるということはいかがでしょう。

○菅井専門委員 伝達という言葉は大事なポイントだと思いますので、ぜひ入れたほうが私もよいと思います。

○吉川座長 これは一般論を言っておいて、後ろに書いてあるから、ここにプラスミドは入れなくてもよいという意味で消えたのですかね。よくわかりませんが、「腸管内での耐性の選択及び維持が懸念される」という一般論の後、要因としてラクタマーゼ産生あるいはプラスミドでの。

○浅井専門委員 もとの文書が「プラスミド等による耐性の選択」となっていますので、プラスミド等による選択ではありませんので、表現としておかしかったというだけで、池先生が今おっしゃった部分は、プラスミドが関係した伝達の部分についても特記したほうがよいのではないかという御意見だと思うのですが、それについては、私も何もありません。

○池専門参考人 耐性菌が選択されるということと、プラスミドにより耐性が伝達されるということを書いたらいかがかと思えます。

○大倉評価専門官 わかりました。

○吉川座長 では、そこはそうに直すということです。

ほかにもございますか。

特にないようですので、ここも含めて、今日の議論の中で、細かい修正は必要ですが、再審議しなければならないというレベルの大きな項目はなかったように思います。一応今回の諮問のあった「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」ということで進めてきたわけですが、本ワーキンググループにおいては、リスクは「中等度」ということで、あとは前の発生評価から含めて、字句あるいは表の書き直し等を事務局で実施していただいて、一度専門家の先生に修文を

見ていただいた上で評価を終えるという形にしたいと思います。

よいですか。

○池専門参考人 この薬について、食品安全委員会としてモニタリングを相当徹底するような方向性を示していると理解をしてよろしいでしょうか。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 それでは、事務局はその辺の作業をよろしくお願いします。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

今、座長から御指摘いただいたとおり、修正をさせていただいて、もう一回専門委員の先生方に御確認をいただきたいと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

修正した評価書（案）につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きに入らせていただきます。また、寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めてワーキンググループにお諮りしたいと考えておりますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 それでは、「(2) その他」、事務局から何か連絡がありますか。

○高橋課長補佐 特にございませませんが、専門委員の先生方におかれては、お忙しい中ありがとうございます。

次回のワーキンググループ会合の開催は次年度になりますが、4月8日金曜日の午後を予定しております。改めて御連絡差し上げますので、よろしく願いいたします。

また、本日この後、平成27年度食品安全確保総合調査の報告会を非公開で開催いたしますので、その場でお待ちいただきますようお願いいたします。

○吉川座長 ありがとうございます。本日の審議は、これで終了としたいと思います。閉会します。どうもありがとうございました。

(以上)