

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12回）
議事録

1. 日時 平成29年11月6日（月）14:00～16:25

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 専門委員の紹介
- (2) 専門調査会の運営等について
- (3) 座長の選出
- (4) 家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- (5) その他

4. 出席者

(専門委員)

浅井専門委員、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、岡村専門委員、
佐々木専門委員、菅井専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、筒井専門委員

(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、山本委員、吉田委員、堀口委員

(説明者)

動物医薬品検査所

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐、青山評価専門官

5. 配布資料

資料1-1 食品安全委員会専門調査会運営規程（平成15年7月9日食品安全委員会決定）

資料1-2 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）

資料1-3 「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）」に係る確認書について

- 資料 2 - 1 薬剤耐性菌ワーキンググループの設置について
 - 資料 2 - 2 薬剤耐性菌ワーキンググループの審議事項について
 - 資料 2 - 3 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針（平成16年9月30日食品安全委員会決定）
 - 資料 2 - 4 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて（平成18年4月13日食品安全委員会決定）
 - 資料 2 - 5 薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに係る食品安全委員会行動計画2016-2020（平成29年3月28日食品安全委員会決定）
 - 資料 3 食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないとき等について
 - 資料 4 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況
 - 資料 5 （案）家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価
- 参考資料（タブレット）
- 評価書案参照文献
 - その他

6. 議事内容

○吉岡評価第二課長 定刻になりましたので、ただいまから第12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。

10月1日付をもちまして、各専門調査会及びワーキンググループの専門委員の改選が行われました。本日は改選後最初の会合に当たります。座長が選出されるまでの間、暫時、私、食品安全委員会事務局評価第二課長の吉岡が議事を進行させていただきますので、よろしく願いいたします。

机上に配付させていただいております資料の一番上、議事次第を御覧ください。本日は10名の専門委員が御出席でございます。御欠席の専門委員は、甲斐専門委員、豊福専門委員でございます。

池専門参考人にも御出席いただいております。

改選に当たりまして、食品安全委員会佐藤委員長より御挨拶申し上げます。

○佐藤委員長 皆さん、こんにちは。食品安全委員会の佐藤です。

このたびは、先生方には専門委員の就任を御快諾いただき、ありがとうございます。食品安全委員会の委員長として御礼申し上げたいと思います。多くの先生方が再任ではございますが、ちょうど任期の切れ目ということで、一言御挨拶させていただきたいと思っております。

既に安倍内閣総理大臣から、平成29年10月1日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思っております。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワーキンググループについては委員長が指名することになっておりますので、先生方

を薬剤耐性菌に関するワーキンググループに所属する専門委員として指名させていただきました。

薬剤耐性は国際的な課題となっており、WHOでは一昨年、グローバル・アクション・プランが採択され、我が国では昨年、薬剤耐性対策アクションプランが決定されました。これを踏まえ、本年3月には食品安全委員会として、評価の一層の推進や向上に向けて、2020年度までに実施する行動計画を策定しました。

薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、薬剤耐性菌の専門家を中心に、獣医学、微生物学、公衆衛生、薬物代謝、感染症、疫学など計12名の専門委員の方々をお願いし、家畜に使用する抗菌性物質の薬剤耐性菌に関するリスク評価を行っていただいております。先生方にはこれまでの知識、御経験を生かしていただき、御審議をお願いしたいと思っております。

さて、食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。専門委員の先生方におかれましては、この大原則を御理解の上、それぞれ専門分野の科学的知見に基づき、会議の席で御意見を交わしていただきますようお願いいたします。

通常、私どもが考える科学は、精密なデータをもとに正確な解答、真理を求めていくものです。一方、リスク評価は多数の領域の学問が力を合わせ、判断をしていく科学、レギュラトリーサイエンスの一部であると考えられています。リスク評価において、あるときは限られたデータしかない場合でも、完璧さにこだわらずに解答を出すことが求められることもあることを御理解いただきたいと思います。

食品安全分野では、リスクアナリシス、リスク分析の考えが導入されております。この考え方では、リスク評価とリスク管理の機能は明確に区分されるべきであるとされております。我が国においては、リスク評価機関である食品安全委員会は、リスク管理機関から組織的にも切り離されております。このことは独立性と中立性を確保する意味ではよい方向に作用しておりますが、その一方で、ADIやTDIを設定したらそれでリスク評価が終了したように思ってしまうがちという弊害も生んでいるように思っております。ADIやTDIは、それを決めただけでは国民の健康を守ることにはならず、リスク管理機関がADI、TDIに基づいて最大残留値や規格基準を決定して初めて実効性を持つものです。また、適切な暴露評価が行われて、現状が安全であるのか、懸念があるのか、何か対策が必要かといったことが明らかになるわけです。そういう意味において、これまで真の意味でのコーデックスの言うリスク評価が十分に行われてきたのか、内心忸怩たる思いも持っております。

専門調査会の審議については原則公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を生かした御発言によって、また、総合的な判断に至るまでの議論を聞くことにより、傍聴者の方々にはリスク評価のプロセスや意義を御理解いただけ、情報の共有にも資するものと考えております。

食品のリスク評価は、国の内外を問わず強い関心が寄せられております。専門委員とし

ての任務は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく、適切な食品健康影響評価を科学的にかつ迅速に遂行すべく御尽力いただきますよう重ねてお願い申し上げて、挨拶といたします。どうぞよろしくお願いいたします。

○吉岡評価第二課長 委員長、ありがとうございました。

佐藤委員長は所用のため、専門委員の御紹介の後、退室されます。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。

○大倉課長補佐 本日、席上に配付しております資料は、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第の裏に記載しております資料1-1から資料5までの11種類でございます。

評価書案に記載をしているデータの参考資料は、タブレットにてお一人に1台ずつ机の上に置かせていただいております。

別途、机上配付資料として3種類、机上配付資料1、2、3を配付しております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○吉岡評価第二課長 よろしいでしょうか。

それでは、議事に入ります。まず、議事（1）専門委員の紹介です。専門委員名簿も御参照願います。

佐々木一昭専門委員以外の9名の専門委員が再任となっております。

また、新たに2名の先生に専門委員に御就任いただいておりますので、私から御紹介させていただきます。

岡村雅史専門委員です。

筒井敦子専門委員です。

また、本日は、食品安全委員会から冒頭御挨拶いただいた佐藤委員長、本専門調査会の担当委員である山本委員に御出席いただいております。また、吉田委員、堀口委員にも御出席いただいております。

次に、事務局を紹介いたします。

小平事務局次長です。

橘評価調整官です。

大倉課長補佐です。

青山専門官です。

田川技術参与です。

最後に私、評価第二課長の吉岡でございます。よろしくお願いいたします。

次に、議事（2）専門調査会の運営等についてです。お手元の資料1-1、資料1-2、資料2-1で簡単に御説明をさせていただきます。

まず、資料1-1を御覧ください。専門調査会等の運営規程です。第1条でございますように、専門調査会及びワーキンググループの設置、会議、議事録の作成等については、この規程の定めるところによるとなっております。

皆様をお願いしておりますワーキンググループにつきましては、次のページの第6条

に規定をしております。「(ワーキンググループ) 第6条 委員長は、特定の分野について集中的に審議を行う必要があると認めるときは、委員会に諮って委員会にワーキンググループを置くことができる」となっておりまして、このワーキンググループは平成27年9月29日決定、10月1日施行となっております。

資料2-1を御覧いただけますでしょうか。資料2-1「薬剤耐性菌に関するワーキンググループの設置について(平成27年9月29日食品安全委員会決定)」です。

「2 所掌事務」を御覧ください。「ワーキンググループは、飼料添加物又は動物用医薬品として使用される抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価に関する事項について調査審議を行う」ということで、この点についての調査審議をお願いするものです。

「3 構成及び運営」は、ワーキンググループに座長を置くこと、座長は専門委員の互選によること、座長に事故があるときは、座長があらかじめ指名する者がその職務を代理すること等が書かれております。

次に、資料1-2をお願いいたします。調査審議方法等についてということで、これも食品安全委員会の決定でございます。

「1 基本的な考え方」には、冒頭、佐藤委員長からお話がありましたように、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価が行われなければならないことが書かれております。そのときに当該調査審議等に用いられる資料の作成に当該学識経験者が密接に関与している場合等は、参加することが適当でない場合も想定されるということで、お願いしております専門委員の皆様方に参加を控えていただく場合があるということを書いております。

2の(1)を御覧ください。「その所属する委員又は専門委員が次に掲げる場合に該当するときは、当該委員等を調査審議等に参加させないものとする」ということで、6点書いてございます。まず①を見ていただきますと、調査審議等の対象となる企業申請品目の申請企業等から過去3年間の各年において新たに取得した金品等の企業ごとの金額が別表に掲げるものに該当する場合、②で株式の保有、③で役員等の就任等がございます。④を見ていただきますと、特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合、こういう場合も調査審議から外れていただくことをお願いすることになります。次のページ、⑤を御覧ください。リスク管理機関の審議会の長である場合も該当しています。

こういうことがございますので、(2)でございますが、委員等は、任命された日から起算して過去3年間において、今お話しいたしましたような事実の有無を記載した確認書を出していただくことになっておりますし、変更があった場合もまた確認書を出していただくことになっております。

(4)でございますが、確認書の提出があった日以後に開催する委員会等の都度、大変手間で恐縮ですが、この事実の確認を行わせていただいておりますので、よろしく願いいたします。

説明は以上でございますが、何か御質問はございますでしょうか。

では、よろしくお願いいたします。

次に、議事（3）本ワーキンググループの座長の選出に進みます。運営規程第2条第3項により、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任することとされております。いかがでございましょうか。

○今田専門委員 田村専門委員が座長に適任だと思いますので、御推薦申し上げたいと思います。よろしく御審議をお願いします。

○吉岡評価第二課長 ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。

○菅井専門委員 私も田村専門委員がよろしいかと思えます。御推薦申し上げたいと思います。

○吉岡評価第二課長 ありがとうございます。

ただいま2人の専門委員から、田村専門委員を座長にという御推薦がございました。いかがでございましょうか。

（拍手起こる）

○吉岡評価第二課長 ありがとうございます。

御賛同いただきましたので、座長に田村専門委員が互選されました。

それでは、田村専門委員、座長席にお移りいただきたいと思います。

（田村専門委員、座長席へ移動）

○吉岡評価第二課長 それでは、座長から一言、御挨拶をお願いいたします。

○田村座長 ただいまお選びいただきました、酪農学園大学の田村と申します。

私は、このワーキンググループに結構長く携わらせていただいております。当初は、医療上重要なフルオロキノロンとセファロスポリンの評価が終わったら、さっとやめようかと思っておりましたけれども、先ほど御紹介がありましたように、2016年にアクションプランが公表されまして、さらにこのワーキンググループの重要性が増したということでございます。

私は、耐性菌にかかわるようになってから大きく2つのうねりがあったと思うのですが、1つは、スワン報告というものがイギリス議会に出されました。その頃に農林水産省に奉職しました。次の大きなうねりが今でございまして、2つの大きなうねりの中に身を置くことができたということは、私の人生の中では非常に有意義なことだったと思います。

いずれにしても、私は全然慣れておりませんが、皆様の御協力で議事を進めたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

（拍手）

○吉岡評価第二課長 ありがとうございます。

次に、運営規程第2条第5項に、座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理するとありますので、座長代理の指名を座長にお願いしたいと思います。また、これ以降の議事の進行は田村座

長にお願いいたします。

○田村座長 それでは、ただいま事務局から説明がありました座長代理なのですが、私から荒川先生にお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

(拍手起こる)

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、荒川先生から一言お願いします。

○荒川専門委員 耐性菌については、私は菌が専門ですので、なかなかカバーする範囲は限られておりますが、お引き受けさせていただくということで、よろしくをお願いいたします。

○田村座長 どうもありがとうございます。

それでは、引き続き、事務局から資料の説明をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、御説明させていただきます。資料2-1から2-5を御用意いただけますでしょうか。改選後初めての議事となりますので、薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方を簡単に御説明させていただきます。

まず、資料2-1につきましては、先ほど御紹介をさせていただきましたので、割愛をさせていただきます。

資料2-2を御用意いただけますでしょうか。一番上に「薬剤耐性菌に関するワーキンググループの審議事項について」と記載してある1枚紙でございます。

当ワーキンググループでは、抗菌性物質を動物用医薬品及び飼料添加物として家畜や水産動物に使用した場合に、食品を介して人の健康に与える影響等について調査審議をいただいております。

2つ目のパラグラフですが、調査審議に当たっては、後ほど改めて御説明をしますが、平成16年9月30日に決定した「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」、それから、ヒト用抗菌性物質の重要度のランク付けを参考としております。

具体的な評価要請の内容は、農林水産省から行われるものでございますが、下ほどの2を御覧いただけますでしょうか。リスク管理機関の長が食品安全委員会に意見を聴かなければならない事項が食品安全基本法に定められておまして、農林水産省において動物用医薬品の製造販売承認や再審査を行う場合というのがこちらの2に当たるものでございます。直近ですと、エクセネル注の再審査ですとか、ザクトラン メリアル承認等に当たる調査審議がこちらに該当するものでございます。

戻って1をお願いいたします。食品安全基本法第24条第3項でリスク管理機関の必要があれば食品安全委員会に意見を聴くことができるというものでございます。こちらは平成15年に農林水産省から飼料添加物として指定されている抗菌性物質24物質、それと同系統の動物用医薬品10系統の使用により選択される薬剤耐性菌についての評価要請がございました。昨年御審議いただきました硫酸コリスチン、バージニアマイシン等は、こちらの評価要請に基づくものでございます。

②動物用医薬品の承認事項変更に関する評価要請もございます。例えば、動物用医薬品の対象動物が追加される場合などは、薬剤耐性菌に関する人へのリスクが変わる可能性があるとして、農林水産省から評価要請がございます。本年春から夏にかけて御審議いただきました「酒石酸タイロシンを有効成分とする牛、豚及び鶏の飲水添加剤並びに蜜蜂の飼料添加剤」に係る評価は、対象動物に蜜蜂を追加する承認事項変更に伴うものでございました。

同じページが一番下、「3 その他」としてありますが、先ほども委員長から御紹介がありました。食品安全委員会は政府の薬剤耐性対策アクションプランを踏まえて、本ワーキンググループで御検討いただいた2020年までの行動計画を本年3月に策定したところでございます。詳しくは後ほど御説明させていただきます。

次に、資料2-3の御用意をお願いいたします。「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」でございます。通常の薬剤耐性菌の評価は、こちらの指針に基づいて行うものでございます。

第1章の第1は評価指針を作成した背景でございますが、中段に記載がございますが、家畜に使用される抗菌性物質により選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトの健康に影響を及ぼす可能性について国際的にも関心が高まる中、平成15年の農林水産省からの評価要請をきっかけにこの指針を策定したものでございます。中ほどにございますが、この指針はOIEのコード等を参考にして策定しております。これまで評価に使用しているものでございます。

この指針の4ページを御覧ください。「第3 目的及び対象」でございますが、2パラに、評価の対象は畜水産食品としておりまして、畜水産食品が介在しない場合、例えば家畜等との接触による直接的な伝播や環境循環による伝播については評価の対象としないこととしております。

評価の基本的な進め方ですが、同じページの第4を御覧いただければと思います。その下の図にあるとおり、まず「ハザードの特定」でハザードを特定しまして、それから発生評価、暴露評価、影響評価で、これらを総合してリスクの推定を行っております。

発生評価は、ここに記載のとおり、動物用抗菌性物質が家畜に使用された場合にハザードが選択される可能性とその程度、暴露評価では、ヒトがハザードに暴露される経路の説明と暴露が起こる可能性とその程度、影響評価では、ハザードのヒトへの暴露と暴露による影響との関連性の説明と、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性とその程度について、それぞれ評価を行いまして、最終的に発生、暴露、影響を総合的に評価することとしております。

そのほか細かい指針の内容は後ほどお目通しいただければと思います。

次に、資料2-4を御用意いただけますでしょうか。「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」でございます。こちらは先ほどの評価指針に沿って評価を行う際の参考資料という位置付けになってございます。

具体的には、影響評価、つまり食品由来の薬剤耐性菌によるヒトの疾病の治療への影響

についての評価の参考資料として整理したものでございます。上から3つ目のパラグラフ、2行目でございますが、このランク付けは、薬剤耐性菌の食品健康影響評価に焦点を当てたものでありまして、医療分野を網羅した重要性の絶対的な尺度ではないということになってございます。

2ページをお願いいたします。2. に重要度をランク付けるための基準というものがございまして、重要度のランクを3つに分けており、「Ⅰ：きわめて高度に重要」というランクにつきましても、特定のヒトの疾病に対する治療薬で代替薬がほとんどないものがここに分類されております。この後は、代替薬の利用可能性に応じまして、Ⅱ、Ⅲというランク付けをされております。

ランクに分類されている具体的な抗菌性物質の名称につきましては、2ページの下から3ページに記載をしてございますので、またこちらも後ほどお目通しいただければと思います。

続きまして、資料2-5をお願いいたします。「薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに係る食品安全委員会行動計画2016-2020（2017年3月28日食品安全委員会決定）」でございます。1ページの中ほどですが、2015年5月のWHO総会でグローバル・アクション・プランが採択されたことを受けて、我が国でも2016年4月に薬剤耐性対策アクションプランが決定されております。

ページの下ほどからですが、食品安全委員会では、特にリスク評価の適切な推進と統合ワンヘルスサーベイランスの推進への積極的な協力が期待されている状況を踏まえまして、食品健康影響評価の一層の推進や向上に向け、2020年までに実施する行動計画を策定いたしました。

具体的に食品安全委員会が実施する取組としては、4ページから「4 具体的な行動」を記載しております。大きく分けて「4-1 評価の実施」は、既に平成15年に農水省からいただいている評価要請を進めていくということ。次のページ「4-2 評価の実施に必要な科学的知見・情報の収集」としまして、評価に必要な研究や調査事業の実施、ワンヘルスサーベイランスを通じた情報収集などになります。次のページの「4-3 その他」でございますが、こちらは新たな知見や課題への対応、薬剤耐性に関する知識・理解に関する普及啓発の推進などを具体的な取組としております。

最後に「5 進捗状況の確認」としまして、この行動計画につきましては、本ワーキンググループで毎年確認をして、その結果に基づき必要な対応を講じることとしております。

次に、資料3をお願いいたします。先ほど申し上げましたとおり、食品安全基本法では、リスク管理機関が食品安全委員会に評価要請をしなければならない場合を定めております。動物用医薬品の承認などが当たりますが、ここでは食品安全基本法第11条の食品健康影響評価を受ける必要がない場合に該当した事例を簡単に御紹介させていただきます。

幾つか割愛させていただきまして、最後のページをお開きいただけますでしょうか。左側のページになりますが、こちらが直近の事例となります。抗菌性飼料添加物のバージニアマイシンと硫酸コリスチンにつきましては、飼料安全法に基づいてこれらの飼料添加物

としての指定を取り消すといったケースは、法定諮問事項として評価要請が必要となっておりましたが、これらは既に（薬剤耐性菌に関する）食品健康影響評価で（リスクの程度は）中等度として答申をしていることから、取消しによって人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるとして、ワーキンググループでの議論を経ることなく、食品安全委員会での審議のみで答申をさせていただいております。

最後に、資料4でございます。「薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況（平成29年11月5日現在）」という資料です。こちらは、ワーキンググループの都度、先生方にお配りをしている意見聴取要請の現在の状況でございます。食品安全委員会で諮問を受けたものについて、これから審議予定のもの、審議を終了したものについては評価結果も併せてリストアップしたものでございます。

1ページ目のⅠ．は農林水産省からの動物用医薬品の承認や再審査に係る要請案件で、これが2ページほど続いておりました、3ページの中ほど、Ⅱ．が食品安全基本法第24条3項の規定に基づく案件として平成15年に農林水産省から一括諮問されました抗菌性物質でございます。抗菌性飼料添加物の成分を列記しておりました、4ページ中ほどから、これらと同系統で薬剤耐性の交差が認められている抗菌性物質が動物用医薬品として承認されているものについて記載しております。

以上、薬剤耐性菌ワーキンググループでの調査審議につきまして、駆け足で御説明させていただきました。お持ち帰りいただきまして、お気づきの点、御不明な点等ございましたら、いつでも事務局に御連絡くださればと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、今、事務局から説明がありました内容について、何か御質問、コメント等がありましたら、お願いします。よろしいですか。

それでは、質問がありませんので、先に進めさせていただきます。

まず、次の議事に入らせていただく前に、事務局から先ほど御紹介があった「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づ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行ってください。

○大倉課長補佐 今回、資料1-3として一部お配りしておりますが、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（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。

○田村座長 ありがとうございます。

提出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。

ありがとうございます。

それでは、本題に入りたいと思います。議題（5）家畜に使用するテトラサイクリン（TC）系抗生物質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。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 それでは、御説明いたします。資料5の御用意をお願いいたします。

まず3ページを御覧ください。TC系抗生物質につきましては、前回9月の第11回ワーキンググループにおいて、評価の方向性、特にハザードの特定、評価に必要な資料、評価書案の作成について御審議いただきました。本日が2回目の御審議です。今回は、前回の御議論を踏まえ、ハザードの特定までの評価書案を御用意しております。データ収集中となっている部分も多くありますが、全体の構成について御確認いただき、特にハザードの特定に係る検討及びハザードの特定の各セクションの記載について御確認及び御議論いただきたいと考えております。

また、データの提供等をお願いしておりますので、本日は動物医薬品検査所の方々にもお越しいただいております。

それでは、6ページをお願いいたします。現在、データを収集中、内容を整理中の部分については灰色でハイライトをかけてあります。また、先生方に事前送付している案からの修正点については赤で見消しをしております。大きく変わっている部分については、変更記録ではなく、赤字での差替えをしている部分もございます。

まず、評価の経緯から御説明いたします。3行目からですが、農林水産省から要請があった家畜に使用するTC系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行ったものでございます。

経緯でございますが、14行目から、2003年に農林水産省から、飼料安全法及び医薬品医療機器等法に基づいて、飼料添加物として指定されている抗菌性物質、それらと同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質の動物用医薬品、これらについて食品健康影響評価の要請がなされております。

25行目からの「評価の範囲」でございますが、31行目、TC系抗菌性物質は、国内において家畜（牛、豚及び鶏）の飼養及び水産動物の養殖過程において使用されております。水産動物はその飼養形態や水産食品の生産・加工工程、ハザードの検討対象となる細菌種等が家畜とは異なることから、今回、評価の対象は家畜由来の畜産食品が介在する場合のものとしております。

7ページは「3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方」でございますが、ブレイクポイントにはCLSI、日本化学療法学会、細菌学的なブレイクポイント等があることについて、今までの評価書の整理と同様に記載しておりますので、ここでの説明は省略させていただきます。

次が8ページ、「II. ハザードの特定に関する知見」で、評価対象のTC系抗生物質の名称、化学構造等の情報を記載しております。

5行目からですが、今回評価対象となっているTC系抗生物質の飼料添加物としてはアル

キルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、以下「OTC-Q」と呼ばせていただきますが、これとクロルテトラサイクリン（CTC）の2成分が指定されております。動物用医薬品としては、OTC-Q、オキシテトラサイクリン（OTC）、塩酸OTC、塩酸CTC、塩酸ドキシサイクリン（DOXY）の5成分があります。OTC-Qが重複しておりますので、全体としては6成分ということがございます。TCについては動物用での使用がございませんので、これについては後ほど別の項目で御説明します。

表1-1から1-3は、これらの6成分について整理をしたものでございます。確認中となっている点もございますが、これらについては次回までに記載をしたいと思っております。

9ページをお願いいたします。「有効成分の系統」ですが、浅井専門委員から、第1世代、第2世代というTC系の区分が後段で出てきますが、この段階で説明したほうがよいとの御指摘をいただきましたので、5行目から世代についての分類を記載しております。まず第1世代として、TC、OTC、CTC等の天然型。第2世代については、DOXYやミノサイクリン（MINO）等の半合成型であり、脂肪親和性が高いものです。第3世代は、新たに命名されたグリシルサイクリン系に分類されているもので、古い世代の第1、第2世代のTC系抗生物質に対して耐性を持つ菌株にも効果があるものでございます。

次に11行目からの「有効成分の系統」ですが、動物で使用されている第1及び第2世代TC系についての記載となっております。まず、OTC及びCTCはTC系の広域スペクトル抗生物質であり、15行目ですが、世界各国でヒト用及び動物用医薬品として長い使用経験を有するものです。18行目からDOXYですが、こちらはOTC又はTCから化学的に誘導して得られた抗生物質です。

ページをめくっていただきまして、国内でのTC系の使用は、動物用医薬品としては牛、豚、鶏、魚類等に使用するもので、先ほど御説明したOTC-Q、OTC等があり、飼料添加剤、注射剤等の承認があります。

5行目から飼料添加物ですが、OTC-Q及びCTCが指定されています。

また、ヒト用医薬品として、OTC及びDOXYの塩酸塩が外用薬、経口剤、注射剤等として使用されております。

10行目からですが、このほか動物に使用しない成分として、TCとデメチルクロルテトラサイクリン、MINOの塩酸塩がそれぞれヒトのみで使用されております。

15行目からですが、TC系抗生物質は抗菌スペクトルの広い静菌的薬剤で、リケッチア、クラミジア、マイコプラズマなどにも有効であり、第一選択薬となっております。

18行目から補足情報として、農薬としてもOTCが昔から使われていることを記載しております。

②は「関連する系統」として、第3世代TC、グリシルサイクリン系について記載しております。

24行目、MINOの誘導體であるチゲサイクリン（TGC）は、ヒト用医薬品として比較的新しく開発されており、日本では2012年に承認されております。TGCは動物用医薬品としては使用されておられません。TGCは静菌的に抗菌活性を示し、MRSAやバンコマイシン耐

性腸球菌等の多剤耐性グラム陽性菌など、幅広い抗菌スペクトルを有するという事です。

33行目から、評価対象TC系の使用方法、規制状況等を御説明しております。

①が動物用医薬品についてでございます。こちらは使用規制省令に基づいて対象動物、用法・用量、使用禁止期間等が定められているという情報を記載しております。評価対象のTC系抗生物質は、家畜では呼吸器病や下痢症等に使用されており、使用規制省令に基づく対象動物や投与経路などは表2に記載しております。詳細な情報については、先生方には机上配付資料1をお配りしております。この中に別紙参考①として、より詳細に使用禁止期間等を記載した表もございますので、必要に応じて御参照いただければと思います。

表2を見ていただきますと、幅広く抗菌活性を有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、その他マイコプラズマにも使用されております。

次は11ページの8行目でございます。動物用医薬品の使用について、獣医師による管理のもとで使用されていることを説明しております。22行目からは、農林水産省が慎重使用に関する考え方などを示して指導を行っていることを記載しております。

12ページでございます。TC系抗生物質の飼料添加物としての使用ですが、飼料安全法に基づいて、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て、1976年から飼料添加物として指定されています。成分規格や使用方法等については、成分規格等省令により規定されておまして、OTC-QやCTCの添加が認められている飼料の種類、添加量、使用できる期間等について、19行目の表3に示しております。

14行目から、こうした各規制について、FAMICや都道府県により遵守状況が確認されていることを記載しております。

表3の注ですが、27行目にうずらについての注記がございまして、抗菌性飼料添加物のうずら用飼料への使用は鶏用に準じて行われることになっておりますが、OTC-QとCTCについては、うずら用飼料への使用実態がないという情報を農林水産省からの資料でいただいております。

30行目、同一飼料に対する添加については成分規格等省令で規制されております。13ページの表4の同一欄の飼料添加物は併用できず、TC系の飼料添加物は第3欄、第4欄の両方に記載されておりますので、ここに記載されているほかの飼料添加物とは同時に使用できないことになっております。

こうした情報についてまとめて、TC系抗生物質と併用可能な抗菌性飼料添加物を整理したのが表5でございます。

次に、14ページに、「使用状況」として動物用医薬品の販売量を示しております。数字については2015年まで更新をしているところですが、2005年以来、10年間では、TC系抗生物質は抗生物質総販売量のうち45%前後を占めており、350 t程度使用しているという事でございます。

抗生物質の総販売量については、この後、海外関連情報との比較等もあるのですが、分母の部分にどのような抗菌性物質を含んでいるのかは国によって集計方法等異なると思いますので、整理をしたいと考えております。

TC系抗生物質の対象動物別の年間販売量は、15ページの図1-1に示しております。65～70%ぐらいの量が豚用に販売されている状況でございます。

また、豚用に販売されているTC系動物用医薬品のうち投与経路別に示したものが図1-2となっております。大部分が経口投与剤となっており、その他の投与経路については3%未満ぐらいという情報でございます。

次に、15ページの7行目に進んでいただいて、こちらは配合剤の情報でございます。前回のワーキンググループで動物医薬品検査所に配合剤のデータをいただくようお願いしていたところですが、アミノグリコシド系の硫酸フラジオマイシンとサルファ剤のスルファジミジンが配合剤として販売されているということで、2011から2015年までのデータをいただいております。

国内で販売されている硫酸フラジオマイシンのうち、経口用のものについては全量がTC系抗生物質との配合剤ということで、ページをめくっていただいて、肉用牛、乳用牛、豚という限定された動物種にほとんどの量が使われている状況です。スルファジミジンは全量が豚に使用する経口用配合剤として販売されている状況です。

8行目から飼料添加物としての使用量になります。特定添加物検定合格数量がほぼ飼料添加物として販売されているものの数量と考えられますので、それを表8に記載しております。2007から2016年の飼料添加物としての製造量は、全体としては2 t前後で、飼料添加物総量の2%未満となり、かなり少なくなっております。また、OTC-Q又はCTCの各成分の動物用医薬品としての販売量と比較しても10%未満と、少ない量でございます。

農林水産省からの情報によると、飼料添加物として使用されるTC系抗生物質は両方とも鶏に100%使用されているそうです。

次は20行目、海外でのTC系抗生物質の規制や評価状況でございます。

筒井専門委員から、WHOの重要度ランク付けの情報についても記載してはどうかという御指摘をいただきましたので、21行目から記載しております。CIAリストと呼んでおりますが、2011年の改訂でTC系抗生物質の重要性が「Critically Important」から「Highly Important」へと1段階引き下げられております。TC系抗生物質が動物由来ブルセラ感染症の主要な治療薬とされてきたものの、近年、ブルセラ感染症の動物レゼルボアが多くの国で撲滅されてきたことで、重要性が低くなりつつあることが理由ということです。

次が17ページ目の2行目、米国の情報ですが、FDAのランク付けにおいては、TC系抗生物質がヒトで重要な感染症、リケッチアや炭疽の治療又は予防に使えるということで、唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であることから、重要度を3段階評価の中間である「highly important」としています。

2013年のFDAの情報ですが、生産目的での飼料添加物としての使用を不適切とする見解を示しており、これに基づき、業界で自主的に飼料添加物としての使用を取り止めているということで、2017年1月に手続が終了しています。一方で、動物用医薬品としては現在も使われておりまして、治療又は予防目的でTC系が承認販売されており、米国で販売されている抗生物質全体量のうち43%程度を占めるということです。

15行目から欧州の状況ですが、EUでも2006年から飼料添加物としての抗菌性物質の使用が全面的に中止されているということです。動物用医薬品については使用でき、こちらにも抗菌性物質総販売量のうち33.4%とかなり多い量が使用されているということです。23行目ですが、プレミックス等の経口剤が主な投与経路ということです。

26行目からオーストラリアの情報ですが、重要度ランク付けについて、TC系抗生物質は代替薬が数多くあることから、重要度としては低い、「Low」となっております。

以上でございます。

○田村座長 ありがとうございます。

事務局から海外における規制・評価状況等までの説明がありました。何か御質問、コメント等がありましたら、お願いします。

今のお話の中で、評価対象については、水産は飼養形態、生産・加工工程、細菌の種類が違うということで別に評価するという。あと、有効成分の系統は第1、第2世代のTC系と、関連する系としてTGCを入れている。それから、動薬の規制と有効菌種、飼料添加物の規制と使用方法の説明があったということと、販売量については、前回のワーキンググループで議論した豚についての使用が非常に多いということで、重みをつけて評価していこうという話。配合剤については、前回のワーキンググループで動物医薬品検査所にデータの提出をお願いしたということで、成分、動物種、投与経路、販売量は限定的であります。一番多いのは動物用医薬品、豚に使うものということになります。飼料添加物についても2t前後ということで、主に鶏に使用されている。海外については、欧米での飼料添加物としては使用が中止されている。動物用医薬品としては、抗菌性物質全体に占めるTCの割合は非常に多いというところがまとめになるかと思えます。何か御質問、御意見がありましたら、お願いします。

どうぞ。

○荒川専門委員 この評価書は「家畜に使用する」ということなので、直接的には関係ないと思うのですが、10ページ、18行目に農薬として使われているという記載があるのです。イメージとしては、野菜や果物、あるいはそういった野菜の種子や苗かと思いますが、そういうところにどのぐらい使われていて、家畜の比率に比べてそれが結構無視できないほど多いのか、ほとんど無視できるほど少量なのかということも、もし資料があれば教えていただくとありがたいです。

○田村座長 それについては、机上配付資料3「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2017」の42ページを御覧ください。「(4) 農薬」を見ますと、農薬としてのOTCの国内出荷量が出ておりまして、10.52tということなので、動物用医薬品に比べれば非常に少ないということです。ただ、この資料は載せていただいたほうがいいのではないかと思いますので、よろしく申し上げます。

それ以外に何かありましたら、お願いします。

○池専門参考人 この農薬は具体的に何を対象に使うのですか。農薬として使う場合には対象の細菌は何でしょうか。

○大倉課長補佐 農薬の調査会で評価をしております、そちらに記載があるかと思しますので、確認して、また次回までに御報告させていただきたいと思います。

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、それ以外に何かありましたら、お願いします。

○池専門参考人 多分、これまで議論してきたようにTC系薬は、治療対象になる疾患の細菌に対して、比較的感受性であると思えます。しかしながらこの薬を使うことによって一般的な日和見感染菌の耐性菌を選択する可能性が問題になってくると思えます。

15ページから16ページにアミノ配糖体との配合剤がありますが、飼料添加物としてこれを使っているのでしょうか。

○青山評価専門官 配合剤は動物用医薬品としての販売になっております。飼料添加物ではありません。

○池専門参考人 各国の動向についてアメリカ、ヨーロッパにおいて、TC系薬を飼料添加物としての使用を禁止したということが論文に書かれています。ただ、実際の使用量は全然変わっていないように思えます。17ページでアメリカ、欧州で禁止していると書いていますが、実態はどうなのでしょう。

○大倉課長補佐 ヨーロッパでは飼料添加物として使用することが禁止されてはおりますが、動物用医薬品としては使い続けておりますので、それほど使用量が変わっていないのかなというところかと思えます。成長促進目的での使用は禁止されておりますが、治療目的ですとか群単位での疾病の予防には引き続き使用できますので、そういった目的で使われているということになるかと思えます。

○池専門参考人 実際はそういう名目で使っているということなのでしょう。今まで飼料添加物としてある量を使用してきた後、禁止後も、使用量が変わっていないという現状は理解できない。

○大倉課長補佐 現状はこういうこととしか申し上げられないのですが、ただ、ヨーロッパで使用を禁止したのは、病気ではない健康な家畜に投与するものですので、それは人間でも病気の人には薬を使いますので、そういうところかなと思えます。

○池専門参考人 どうもありがとうございます。

○田村座長 これは日本も医薬品としての量は物すごく大きいですね。飼料添加物としては2t前後なのです。だから、数値としては差があるのですが、図としたらそれほどの差がないので、そういうふうに見えるのではないかと思います。

○池専門参考人 わかりました。

○田村座長 ほかに何か御意見、御質問はありますか。

それでは、今のところはよろしいですか。

事務局から引き続き、説明をお願いします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き、資料5の17ページ、「3. 対象家畜におけるTC系抗生物質の生体内薬物動態」から御説明いたします。

生体内薬物動態ですが、OTCやDOXYについて、既に食安委でADIの評価書を出してお

りまして、また、書籍から情報を抜粋し、薬剤耐性の選択の観点で整理をしているところ
でございます。この部分は細かい説明は省略させていただきます。

18ページ19行目ですが、筒井先生から、半減期がわかったほうが耐性の関係を考えるの
によいのではないかと御指摘をいただきましたので、現時点で、牛のOTC及びCTCの
体内動態について、農水省が出している牛の呼吸器治療のガイドブックに記載されてい
る情報を抜粋しております。

次は、25行目「4. 抗菌活性」になりまして、まずは作用機序でございますが、27行目
からあるように、細菌の70Sリボソームの構成ユニットの一つ、30Sサブユニットと結合し、
タンパク合成過程のペプチド鎖延長反応を阻害するという、タンパク合成阻害による機序
を持っています。31行目ですが、真核生物のタンパク質合成は阻害せず、原核生物に選択
的に作用します。19ページの1行目ですが、リボソームへの結合が可逆的なため、静菌的
な作用です。

4行目から抗菌スペクトルについて記載しております。グラム陽性菌、陰性菌、抗酸菌、
マイコプラズマ、クラミジア、リケッチアなどに幅広い抗菌力を持ちますが、真菌には抗
菌作用を示しません。このあたりについては、別紙参考③に記載しているような表を別紙
の形で記載したいと考えております。

8行目ですが、第1世代のOTC、CTC及びTCについては抗菌スペクトル及び抗菌活性は
ほぼ同様です。

10行目ですが、DOXYについては、抗菌スペクトルは第1世代のものとほぼ同様ですが、
抗菌力についてはTCの2から4倍程度増強されており、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌
に対して、より強力に作用します。

14行目からは、家畜の病原菌に対するMIC分布や耐性率についての情報になります。こ
ちらについても情報を更新中ですので、概要だけ御説明いたします。

JVARMにおいて病畜由来細菌のモニタリングを行っておりまして、現時点で2000から
2007年の情報を19から26行目に記載しております。ただし、こちらは畜種別のデータには
なっておりませんので、畜種別に整理したものを30行目から改めて表に整理したいと考
えております。2000年からの少し古いデータなのですが、19行目からありますように、サル
モネラや大腸菌に対しては40%以上、70%や80%といった高い耐性率を示しています。22
行目あたり、ブドウ球菌に対しては10%台の耐性率を示しています。

次に、同じ19ページの38行目からの指標細菌や食品媒介性病原菌に対するTC系抗生物
質のMIC分布や耐性率についての記載になります。

40行目からですが、国内では牛、豚及び鶏にTC系抗生物質を使用でき、それらに由来す
る主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌の大腸菌やカンピロバクター、サルモネ
ラ。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種としては、グラム陰性菌の大腸菌及び
グラム陽性菌の腸球菌があり、こちらの菌種についてJVARMからデータを記載したいと考
えております。

2000から2015年について、農場で健康家畜由来の菌株を集めたものについて、図2-1か

ら2-4、20から21ページにかけて、グラフの形で記載しております。グラフは2013年までです。データは2015年までであると思いますので、グラフを更新したいと考えております。

10行目から、更新中ではありますが、耐性率について記載しております。ただし、こちらは畜種別のデータがわからない状態になっておりますので、畜種がわかるような書きぶりを変えたいと考えております。

14行目から、畜種を特出しにしておりまして、豚ではいずれの4菌種、サルモネラ、カンピロバクター、腸球菌、大腸菌についても高い耐性率を示し、50%後半から90%近くの耐性率です。また、肉用鶏でも大腸菌及び腸球菌に対しては高い耐性率を示し、同様に50%から80%後半ぐらいの耐性率となっています。

21ページ目の8行目、JVARMのデータですが、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングが2012年度から実施されており、同じ健康家畜由来ではございますが、と畜場等での採材となっております。データとしては、大腸菌、腸球菌、カンピロバクター及びサルモネラについての耐性率を、ページ変わって図3に示してあります。各菌種においてTC系抗生物質への耐性率、グラフで言うところの真ん中のあたりになるのですが、比較的高い耐性率を示しているが、2012年度以降の調査において明らかな増減は認められないというJVARMの報告でございます。こちらの図については、報告書からそのまま抜粋しているのですが、また改めて整理して記載したいと考えております。

次は22ページ3行目、耐性の基本的機序についてでございます。耐性機構は主に①から③まで、22から23ページにかけて記載しておりますが、順番に簡単に御説明いたします。

まず、22ページの9行目が「①薬剤の菌体外への能動的排出」で、細胞膜のタンパク質により能動的にTC分子を排出するものでございます。14行目でございますように、グラム陰性菌のTC耐性はほとんどがプラスミド性の排出ポンプ関連遺伝子によるものです。

23ページ1行目ですが、排出タンパク自体はグラム陽性菌、グラム陰性菌の双方に広く分布するという点で、*tet(B)*遺伝子が幅広く存在します。Tet(B)を除いて、基本的に排出タンパクはOTC、CTC、TC、DOXYなどを排出できるが、MINOとTGCは排出できない。一方で、Tet(B)はMINOも排出できますが、TGCは排出できないという文献の示唆がございます。

次が2つ目の機序ですが、8行目から「リボソームの保護・防御」でございます。内在性のリボソーム保護タンパク質（RPP）により、TCからリボソームのA部位を保護するものです。13行目でございますように、耐性菌が生産するRPPは30Sサブユニット上の結合部位からTCを解離させることによって耐性を獲得します。18行目、この耐性機構の主なものとしては、Tet(M)とTet(O)のタンパク質がでございます。RPPはグラム陽性菌及び陰性菌の双方に広く分布しますが、Tet(M)が最も広く分布します。RPPは、CTCや第2世代のDOXY、MINOに対して有効ですが、TGCには無効です。

24行目からは3つ目の機構として、「修飾酵素による薬剤の不活化」です。菌体内に入ったTC分子を水酸化によって抗菌活性を失わせるということで、*Bacteroides*属などが*tet(X)*遺伝子などを持っています。29行目にありますように、こうした酵素は、TGCを含むTC

系薬剤を不活化します。

32行目からはその他として、こちらは排出タンパクなのですが、TC系に特異的なものではない多剤排出タンパクで、グラム陰性菌が持つシステムです。

35行目からですが、大腸菌でこうしたタンパクが確認されておりまして、AcrAB-TolC複合体は抗生物質に限らず様々な物質を細胞膜外へ排出します。

24ページ、3行目です。「耐性遺伝子の分布と伝達」ですが、先ほど御説明した上記①から③のTC系耐性機構に関する因子を表11-1に列記しております。現在までに発見されている遺伝子の数については、確認した上で更新をしようと考えております。排出タンパク遺伝子が非常に多いという表になっております。

15行目からですが、動物用医薬品の有効菌種や、ヒト医療における適応菌種など、今回の評価に関連する細菌に絞って表11-2に遺伝子をまとめております。最も多くの菌属から発見されているのは*tet(M)*でございますが、RPP遺伝子の列を御覧いただきますと、ほとんどの菌属から*tet(M)*が検出されております。また、排出タンパクとRPP遺伝子の両方が検出されている菌属が多くなっております。一方で、修飾酵素の*tet(X)*遺伝子を保有するものは、今回関係する菌属からは報告されておられません。

次に、25ページの2行目ですが、国内における家畜由来細菌からの*tet*遺伝子の検出状況について、JVARMのデータを主に記載しております。この中では排出タンパク遺伝子の*tet(A)*などが検出されています。一部、RPP遺伝子の*tet(O)*や*tet(M)*も検出されています。

7行目からは、*tet*遺伝子が国内で様々なところに分布しているという情報になっておりまして、農業環境で家畜糞便や堆肥、土壌から様々な菌を分離して、そのうち排出遺伝子やRPP遺伝子がかかり検出されたという情報でございます。

26ページ3行目からですが、*tet*遺伝子はしばしば接合性プラスミドやトランスポゾン上に存在することから、トランスポゾンの転移によって新しい菌属への転移が起り得ることを記載しております。浅井先生から御指摘いただきまして、少し内容がわかりにくい点や不要な部分と思われるところを削除いたしております。

15行目から、TC系抗生物質の存在下において接合性転移が増加するという情報がありますが、こちらは2001年と2005年の文献が少し古い可能性があるかと浅井先生から御指摘いただいておりますので、最新の情報を確認した上で、修正や追記等を行いたいと考えております。

以上でございます。

○田村座長 どうもありがとうございます。

それでは、ただいま御説明のありました部分について、御質問、御意見がありましたら、お願いします

ただいまのところは、まだ十分にデータが整っていないところが多いのですが、生体内の薬物動態について、抗菌活性の機序及び抗菌スペクトル、あるいは有効菌種のMICと耐性率の関係、指標細菌、食品媒介性病原菌のMICと耐性率、主な耐性機構3つと多剤排出ポンプについて、あとは*tet*遺伝子の種類と検出状況、伝達性についてまとめたところです。

浅井先生、指摘はこれでよいのですか。

○浅井専門委員 よいですが、私の指摘のところではないのですが、今見ていて、23ページの20行目からの、RPPはCTC、OTCに対して有効であるが、TCGには無効であるというのは表現としてわかりにくいので、直しておいてください。

以上です。ほかに特にありません。

○田村座長 今のところ、もう少しわかりやすくということのようです。

ほかに何かありますでしょうか。

どうぞ。

○池専門参考人 26ページの3から14行目、ここで削除されているのですが、このTn916の説明は整理して残したほうが良いと思います。Tn916はいろいろな薬剤耐性を広めることに相当影響しているトランスポゾンです。最初に発見された接合転移トランスポゾンで*tet(M)*をコードしています。その後、いろいろな薬剤耐性をコードしている接合転移トランスポゾンが発見されていますが、Tn916はそれらのプロトタイプです。そして各種接合転移トランスポゾンは特にグラム陽性菌あるいはグラム陰性菌において、各種薬剤耐性を広める役割をしている重要な位置付けになっておりますので、ここは整理して残されたほうが良いと思います。細菌学的にも重要なトランスポゾンです。

○田村座長 どうもありがとうございます。

それでは、事務局と池先生で少し文章の整理をお願いします。

それ以外でもありましたらお願いします。

○佐々木専門委員 18ページの体内動態のところ、まだこれは途中なのかもしれないのですが、6行目です。体内で、肝臓で濃縮されて胆汁に出るという記述と、その後に腎臓で尿中に行くという記述があって、これだけ見ると、言っていることが違っているととられてしまうので、恐らく両方行くのだと思うのですが、多分これは出典が違うので、ちょっと整理して、総合的に考えてよい形の文章に変えたらよいかと思いました。

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、後でまた相談してください。

どうぞ。

○池専門参考人 23ページの耐性機構で13行目、保護タンパクは多分、50Sのタンパクに結合して、それから30Sに結合しているTCを解離させるという役割をしているはずですので、少し整理したいと思います。よろしくをお願いします。

○田村座長 どうもありがとうございます。

それ以外のところはありますか。

○荒川専門委員 TCは、私の知るところでは比較的脂に溶けやすい薬だと認識しているのですが、牛の乳汁中へはどの程度出ていくのか、いかないのかという情報については、これをさっと読んだ感じでは記載がないようなのですが、そういう情報はありますか。

○田村座長 事務局、お願いします。

○大倉課長補佐 タブレットに農薬の評価書を入れておりますが、資料の番号が1-1、「食安委_動薬・飼添・農薬評価書_OTC_CTC_TC」というファイルで、17ページの上から2ページの乳牛（ジャージー種、5頭）を用いたOTCの単回筋肉内投与試験が実施されたというところで、血漿及び乳汁濃度は、乳汁ですと $1.38 \pm 0.46 \text{ mg/L}$ 、 $T_{1/2}$ については 7.99 ± 2.20 時間といった記載がございます。

○荒川専門委員 わかりました。ありがとうございました。

○大倉課長補佐 これは評価書に記載したほうがよろしいですか。それとも、こちらで確認できればよろしいでしょうか。34ページなどに乳牛の残留試験もございますので、もし乳汁についてもということであれば記載しますが、いかがいたしましょうか。

○田村座長 休薬期間はどのぐらいなのですか。

○青山評価専門官 休薬期間については、机上配付資料の別紙参考①の表に記載しております。通し番号で言うと15ページでございます。このうち、乳房注入剤や注射剤などがありまして、基本的には（短いもので）搾乳前72時間が使用禁止期間となっているかと思えます。

○田村座長 では、それほど長くないということですね。

○青山評価専門官 そうですね。3日間です。

○田村座長 ほかに何かございますか。

どうぞ。

○筒井専門委員 ヒトのことしかよくわからないので、動物だとどうなのか教えていただきたいのですが、TCの耐性率はどの畜種においても、どの菌種においても高い状況で、TCの使用量を減らすと耐性率が下がっていく。どのあたりが適正な耐性率で、どれくらい下がると効果があると認められるようになるか。ヒトだと20～30%の耐性ですと治療薬が効くとは考えられないような状況なのですが、それは畜種によっても違うのかとか、そのあたりを教えていただきたいのです。

○田村座長 それでは、動薬検からお願いします。

○動物医薬品検査所 どの程度が適切かというのは非常に難しいことかと思いますが、現在、薬剤耐性アクションプランで農林水産省が2020年の時点で目標としている値としましては、健康家畜由来の大腸菌において現在45%のものを33%まで下げることにしております。こちらにつきましては、日本だけでなく欧米の状況も現在は同等レベルでございますが、現在低下している傾向から、33%まで下げるという形で目標を設定しているところであります。

○田村座長 ありがとうございます。

今、その目標を下げるために何かアクションを起こしているものがありましたら、御紹介ください。

○動物医薬品検査所 本来は農林水産省の畜水産安全管理課から紹介させていただくところですが、今回席上にいませんので、当方が把握している限りについて紹介させていただきますと、動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する考え方について通知を発出するとと

もに、現在、牛の呼吸器病における抗菌剤治療のガイドブック等を配布させていただいております。そのほか慎重使用を進めるためのガイドラインの策定や、昨年度1年間は非常に生産者の方々と協議して、こういった形で低減していくかということについても協議しております。

また、厚生労働省でも11月にAMR対策推進月間ということで様々な広報活動をしていらっしゃるのですが、農林水産省につきましても、あわせてそういった広報活動も進めているところと聞いております。

○田村座長 ありがとうございます。

適正使用だけではこの目標は非常に厳しいと思いますので、ぜひ大胆なリスク管理をお願いします。

ほかに何か御質問、御意見がありましたら、お願いします。よろしいですか。

それでは、引き続き、説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き、資料5の26ページ「6. 関連するヒト用抗菌性物質について」から最後まで通して御説明いたします。

まず、22行目、「TC系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性」ですが、①に第1及び第2世代の中でのTC系抗生物質の交差耐性について記載しております。

24行目の家畜に使用されるTC系抗生物質として6成分ございますが、これらと交差耐性が問題になり得るヒト用の抗生物質を表12にまとめて整理しております。

27行目から、OTC及びCTCは第1世代のTC系抗生物質との間に交差耐性がみとめられる。一方で、第2世代のDOXY及びMINOは脂溶性が高いため良好な組織浸透性を示し、第1世代TCの耐性菌に対しても抗菌力を持ちます。

②はグリシルサイクリン系、第3世代のTC系でもございますが、この抗生物質との交差耐性の可能性について記載しております。

33行目から、グリシルサイクリン系のTGCは、薬剤排出ポンプとRPPの両方を持つTC耐性株に対しても抗菌力を有します。しかしながら、上述のグラム陰性菌が持つ多剤排出の異物排出システムが、他のTC系抗生物質と同様にTGCの耐性にも関与していることが示されています。

39行目からは、EUの状況について、EMAが、グリシルサイクリン系の抗生物質とそれに関連する他の抗生物質が動物に使用された場合にヒトの公衆衛生にどういった影響を与えるかということについて評価を行っておりますので、その概要について27ページ1行目から簡単に記載しております。まず、プラスミドやトランスポゾン上の可動性のTC耐性遺伝子については、通常、臨床上の耐性とはならない程度にTGCのMICの上昇を起こします。一方で、臨床的なTGC耐性としては、RND型の多剤排出ポンプの制御遺伝子の染色体変異により、水平伝達は起こりません。TGC耐性は主にTGCの使用によって選択されるが、フルオロキノロンによる共耐性などの可能性もあるようです。一方で、9行目からですが、獣医領域におけるTC系やフルオロキノロン系抗生物質の使用がTGC耐性に与える影響の可能性は推定が困難ということで、理由としては、11行目からですが、動物由来株の定期

的なTGC感受性調査が行われていないことがあり、TGC耐性についてはほとんど報告がないということです。

14行目に記載しておりますように、こうした動物由来株の状況は日本国内でもわからないということから、前回のワーキンググループで動物医薬品検査所に調査をお願いしているところがございますので、TGCとOTCとDOXYの交差耐性がないかどうかというところを調べていただいた後に、ここに追記したいと考えております。

次は28ページの2行目からでございます。「他の主な抗生物質との交差耐性」ということで、主な抗生物質のペニシリン、ストレプトマイシン、バシトラシン、ポリミキシン等との交差耐性はみられないと書いておりますが、こちらは文献が古いものでございますので、最新の文献なども調査をして、ここに追記・修正等を行いたいと考えております。

浅井先生から御指摘がありましたクロラムフェニコールとの交差耐性ですが、こちらは恐らく交差耐性というよりは共耐性のような仕組みで両方に耐性を示すものではないかということですので、クロラムフェニコールについて書くことがありましたら、10行目以降の「③共耐性、多剤耐性」に記載したいと考えております。

戻って7行目ですが、TC系抗生物質の耐性遺伝子は、リネゾリドの感受性に対しては影響を与えないことを記載しております。

10行目の「③共耐性、多剤耐性」ですが、前回のワーキンググループでサルモネラの多剤耐性について影響があるか調べてはどうかと御指摘いただきましたので、事務局で整理中です。でき上がりましたら、また先生方に御相談させていただきながら追記したいと考えております。

また、動物医薬品検査所に日本国内の株の試験結果を依頼して提出いただいておりますので、こちらは表13に整理したものを記載しております。最も多かった多剤耐性パターンとしては3剤耐性、アンピシリン、ストレプトマイシン、TCで、この72.2%がO4:i:-です。一方で、TCを含む多剤耐性のうち、比較的ヒトでも重要とされている薬剤との多剤耐性ですが、豚由来株のフルオロキノロン耐性、表13で言うと4剤耐性の一番下にありますが、シプロフロキサシンとの耐性株が1株、あとは乳用牛由来株で第3世代セファロsporinのセフォタキシムに耐性を示すものが8剤耐性として3株検出されています。

多剤耐性株は分離はされているのですが、実際のTC系の使用量の多さからすると、多剤耐性にTCが影響している可能性は低いと思われる程度の分離率ではないかと思われま

す。次が29ページの2行目、医療分野における重要度ということで、日本の重要度ランク付けにおける第1から3世代のTC系の重要度について記載がございます。まず「テトラサイクリン系の天然型に属するもの」が6行目からでございます。TC、OTC及びヒトで使用されているデメチルクロルテトラサイクリンです。これらは有効な代替薬が十分にあるということで、一番ランクが低い「Ⅲ：重要」となっております。次が9行目から「テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したもの」として、第2世代のDOXY及びMINOですが、こちらは有効な代替薬があるものの、Ⅲにランク付けされているものに比べれば極めて少ないということで「Ⅱ：高度に重要」となっております。また、TGCが属するグリシルサ

イクリン系ですが、こちらは「ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無い」ものとして「I：きわめて高度に重要」にランク付けされております。

15行目からですが、TC系抗生物質はヒト医療において大きな副作用がなく、価格も安いため以前は広く使用されていましたが、現在では主に、クラミジアやリケッチアなどの限られた細菌の第一選択薬として用いられております。また、現在ヒトの臨床でよく用いられているものとしては、第2世代TC系抗生物質のDOXYとMINOが中心ということでございます。

30ページの6行目の「代替物質の有無及びその名称」ですが、TC系抗生物質に対して高い耐性率が検出されているものの、代替薬としてマクロライド系やニューキノロン系等の抗生物質が使用されています。

10行目からはTGCとの交差耐性がないと判断した場合作りになりますが、その場合はTCに対する耐性菌についても、TGCが代替薬として使用できる旨の記載になるかと考えております。国内では、TGCは多剤耐性グラム陰性菌治療薬として承認されておりまして、CRE感染症への適応を有するものです。海外では、MRSAやVREなどの陽性菌を含む他の多剤耐性菌にも使用されていることを記載しております。

16行目からはハザードの特定になりますが、17行目、「(1) TC系抗生物質で治療可能な主要感染症」で前回のワーキンググループで議論をいただいた内容をもとに記載し、絞り込みを行っております。前回のワーキンググループで使用した資料として、別紙参考①、⑦、⑧、⑨、⑩が大体同じような資料となっております。

まず、①国内の家畜に使用するTC系抗生物質の有効菌種で動物側での影響をみまして、続いて、ヒトと動物の間にある食品として、②主要な腸管感染症、食中毒を含むものとして国立感染症研究所のウェブサイトに掲載されているもののうち、で病原体が細菌であって、さらに日本国内で生産された畜産食品の経口摂取を介してヒトに感染し得る感染症を抽出しております。かつ、③で感染症法の一類から五類までの感染症のうち、TC系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症という、これらの基準に当てはまるものを絞り込んで表14に記載しております。

また、26行目からですが、国内での食中毒の原因微生物としてサルモネラやカンピロバクターの報告数がほかに比べて多いため、これらは①から③に当てはまらなくても特別に表14に記載することにしております。

29行目からは、サルモネラ及びカンピロバクターを記載はしたものの、治療薬として抗菌性物質が使われないこと、免疫不全患者や重症例に対して使う場合でも、TC系が選択薬とならないことを記載しております。

筒井先生から御指摘いただきまして、使える治療薬について、こういったものに「限られる」という表現は正確ではないという御指摘をいただきましたので、前回のワーキンググループの絞り込みに使用した「感染症治療ガイド」を一貫して参照することにし、選択薬の記載を修正しております。

表14を改めて御覧いただきまして、4列全てに○がつくものが基本的にはハザードとなり得るという考え方をしております。この段階で見ると、黄色ブドウ球菌のみが全て○です。一方、大腸菌は「ヒト治療にTC系使用」が×になっておりますが、TGCがほかのTC系と交差耐性を示す場合はCREのTGC適応が○に当たるという判断で、CREもハザードとして検討対象になるのではないかと考えております。

補足ですが、大腸菌と腸球菌については、日本国内で販売されているヒト用TC系抗生物質の適応菌種とはなっておりません。ただし、適応菌種は実際の臨床現場での使用実態とは異なっていることがあるかと思ひまして、今、抗菌物質の使用ガイドライン等をベースに記載しておりますので、ここは×になっております。使用実態があるということでしたら、○に変えるなどもあるかと思ひますので、先生方から御意見があればいただきたいと思ひます。

8行目からですが、こうした表などを使って絞り込んで検討した結果、この時点でハザードとして考慮すべき感染症としては、黄色ブドウ球菌、MRSAを含むものですが、こちらと常在菌である大腸菌及び腸球菌がある程度該当するかと考えております。

次は「(2) 黄色ブドウ球菌による感染症」ですが、まず、浅井先生から、HA-MRSAやLA-MRSAとの関連についても記述して整理したほうがよいという御指摘と参考文献の御提供をいただいておりますので、今回、記載が間に合っておりませんが、整理して追記する予定です。黄色ブドウ球菌の全体像が見えるような記述から始まって、MRSAの説明になるような構成を考えております。

32ページ1行目からですが、まず、MRSAに使われる薬として、バンコマイシン等を記載しております。日本国内では4系統5薬品がMRSAを適応症として承認されています。国内適応がないが、使用が可能なものとしては、リファンピシン、ST合剤、MINOなどがあります。

7行目から市中型のCA-MRSAですが、こちらは院内感染型のHA-MRSAとは異なり、多剤耐性化がそれほど進んでいないため、クリンダマイシンやMINOなどに感性を示す場合が多く、使用可能ということです。

11行目からはMRSA感染症に対して抗菌薬を選択する場合について、該当するヒトの感染症を記載しております。浅在性皮膚軟部組織感染症についてはCA-MRSAが原因となることが多いため、中等症以下であればMINOやST合剤を使用するというので、「中等症以下」については、筒井先生から記載を正確にという御指摘があり、もとの文献に当たって追記を行っております。また、尿路感染症にも使用することが同じ文献に書いてございましたので、こちらについても追記をしております。

次は18行目からですが、筒井先生から、事前送付いたしました評価書案にVRSAの治療薬として記載していたMINOは現在では使用しないのではないかと、参考文献が2005年発行ということで少し古いのではないかとという御指摘をいただきましたので、筒井先生から御提供いただいたIDSA（米国感染症学会）のガイドラインをもとに記載しまして、VRSAの治療にはダプトマイシンと他の抗菌性物質を併用する、ダプトマイシンにも耐性の場合

キヌプリスチン/ダルホプリスチン、ST合剤、リネゾリドなどを使用するという一方で、MINOは使用しないというのが現状の使い方ようです。VRSAについては、事前送付案ではこの後も言及されていたのですが、今回、削除した案をお配りいたしております。

次が22、23行目ですが、MRSAや黄色ブドウ球菌全般について、TC系や、特にMINOの耐性状況についてデータがあれば記載しようと考えておりますが、まずは、先ほどJVARMの試験結果について申し上げたように、検査株数が少ないもののOTC又はTCに対する耐性株がみとめられていますので、こちらを記載しております。

28行目から「常在菌による感染症の検討」ということで、大腸菌、腸球菌など、ヒトの腸管に常在している細菌が家畜の腸管からも分離されるため、家畜に対してTC系抗生物質を使用した結果として、これらの常在菌においてTC系耐性遺伝子を保有する耐性株が選択され、それらが食品を介してヒトに伝播し、ヒトの腸内細菌叢の感受性菌にTC系耐性遺伝子を伝達する可能性があると考えられます。したがって、これまで家畜及びヒトにおいて同一又は同系統の抗生物質に対する薬剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの特定において検討する必要があるだろうという記載をしております。

一般的に常在菌の病原性は非常に弱く、健康な人においては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられるものの、疾病治療のために医療機関に入院している患者など、医療現場では問題になることがあり、警戒されている。特に家畜やヒトの常在性の細菌を母体とする多剤耐性菌としてCREやVREによる感染症が問題となっていることを追記しております。

21行目ですが、TGCの交差耐性がないとした場合は、しかしながら、CREやVREの治療の際にはTC系抗生物質を使わず、CREにはコリスチンやTGC、ホスホマイシン、アミノグリコシド系、VREに対してはリネゾリドなどを使うため、TC系抗生物質の評価に当たってのハザードにはならないのではないかと記載しております。

27行目から「8. ハザードの特定」ですが、こちらはTGCとの交差耐性はないと判断した場合の記載になっておりますので、もし交差耐性があった場合には、以降の文章を修正することになりますが、現段階では、TC系抗生物質の抗菌スペクトルが広範囲であるため、その適応症は多数ありますが、家畜にTC系抗生物質を使用することにより耐性菌が選択され、それが食品を介してヒトに伝播し、重篤な問題となると考えられる疾病は、MRSA感染症があると記載しております。黄色ブドウ球菌全般がハザードの特定で検討対象になっておりましたが、重篤な問題となると考えられるということでMRSAを記載しております。

33行目からですが、最近のヒトの医療現場でOTCを用いることはほとんどなく、使用されているのは第2世代TC系抗生物質のDOXY及びMINOですが、これらはOTC又はCTCに耐性を生じた菌に対しても抗菌力を示すものの、今後、交差耐性が生じる可能性はあることを記載しております。

37行目ですが、以上より、こうした状況を勘案すると、リスクを評価すべきハザードと

しては、TC耐性を有する黄色ブドウ球菌、MRSAを含むものが現時点では該当するのではないかという記載にしております。

以上でございます。

○田村座長 どうもありがとうございます。

今、ハザードの特定までの説明がございまして、何か質問、御意見がありましたらお願いします。本日はここが一番重要なところかと思いますが、残念ながらまだ全部のデータが整っていませんので、完全ではないのですが、先ほどの説明があったように、TGCとTC系統での交差耐性についての試験がまだできていないということ。それから、サルモネラの多剤耐性については資料が提出されて、今、書いてあると。ただ、重要度のランク付けの高い系統とTC系を含む多剤耐性率は低いという状況にあります。

それから、ランク付けのⅠからⅢでは、MINOとDOXYが主にヒトの臨床で使用されているということ。ハザードの特定に関しては、先ほどの表14で、こういう細菌の絞り込み方法でいいのかどうか。今回、ハザードとしてデータは十分ではないのでまだ全部ということではないですが、MRSAを含む黄色ブドウ球菌ということによろしいのかどうか。あるいは常在菌について、CREをハザードにするかどうかというのは、TGCの交差耐性の有無を見てから判断する。

今のところ家畜由来大腸菌については、私の研究班でカルバペネムは調べました。TGCはどうでしょうか？

○動物医薬品検査所 TGCについては、現在、薬剤感受性測定用のプレートを注文しているところで、まだ確認中というところでございます。

○田村座長 研究班のデータだと、カルバペネム系の耐性はなかったということによろしいですね。

○動物医薬品検査所 健康家畜由来の大腸菌においては、カルバペネム耐性は、今回確認した限りは認められませんでした。

○田村座長 今はそういう状況にあるということです。

あと、今のところで黄色ブドウ球菌のみをハザードにするかどうかというところで何か御意見がありましたら、お願いします。

○浅井専門委員 31ページで私がコメントした趣旨について簡単に説明させていただきますと、家畜関連のLA-MRSAというタイプのものについてはSCC*mec*のタイプはⅣやⅤで、ヒトの院内感染型は、CA、市中感染型と呼ばれるものとタイプとしては一致するのかなと思います。家畜関連MRSAはほぼ100%がTCに耐性を持っていて、MINOと交差するかというのは文献をさっと当たった限りは見つけられなかったのですが、このタブレットの中で「浅井専門委員提供」の2009年のJCMの論文なのですが、この中でLA-MRSAのST9というタイプが、TGCに対する耐性率を80%示すという記載もありまして、それでちょっと気になりまして、そういうところをきちんと明記したほうがよいのではないかという趣旨でございます。

○田村座長 ありがとうございます。

LA-MRSAの論文も出ておりますので、ただ、欧州で言っているST398（の国内での分離）という論文は今のところありませんが、その辺の記載もありましたらお願いします。

ほかに。

○菅井専門委員 言葉遣いなのですが、HA-MRSAは、最初のころは「院内型」と言っていたのですが、最近は「医療施設関連型」というように病院だけではなくて療養施設なども含めた形の言い方でhealthcare-associatedという言い方になっていると思うのです。どちらかに統一したほうがいいのかもしいないかと思いました。

○田村座長 わかりました。

それ以外で何かございますか。

どうぞ。

○池専門参考人 23ページの36行目のAcrAB-TolCと、26ページの35行目の異物排出システムと、27ページの3行目のRND型多剤排出ポンプ、これは全部同じことを言っているので、言葉を統一するようにしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○田村座長 わかりました。言葉の統一をお願いします。

○池専門参考人 では、後で。

○大倉課長補佐 どれに統一するかということも含めて御指導いただければと思います。よろしくをお願いします。

○田村座長 それでは、ハザードの特定でほかに御意見がありましたら、お願いします。

○菅井専門委員 32ページの11行目で右のほうから「伝染性膿痂疹などの浅在性皮膚軟部組織感染症に対しては、CA-MRSAが原因となることが多いため」とあるのですが、伝染性膿痂疹と皮膚軟部組織感染症の場合に、伝染性膿痂疹は基本的に子供の病気なので、MINOは特に小児科では使わない。あと、TCは歯に色がつくので、TC系はできるだけ使わないようにしていると思うのです。だから、多分、現場ではゲンタマイシンやホスホマイシンやST合剤が使われていると思うのですが。

○池専門参考人 ゲンタマイシンは効かないと思います。

○菅井専門委員 ゲンタマイシンは効かないですか。

○筒井専門委員 子供でも8歳より上になれば使えます。8歳以下は使えないということで、同じ子供でも年齢に制限があります。

○荒川専門委員 皮膚に塗るのはテラマイ軟膏というのがあって、あれはTCとポリミキシンBの合剤ですね。あれは小さい子でも皮膚のそういうものに塗ることがあるので、まんざら使わないわけでもなくて、経口とか注射では確かに余り使わないですね。

○池専門参考人 皮膚感染症はTC系はよく効きますね。

○田村座長 それでは、これでよろしいですか。ほかに何かございますか。多分、次回にいろいろデータが整ってくると思いますので、またそのときにハザードの特定のところに関しては議論を行いたいと思います。

それでは、全体を通して何か御意見、御質問がありましたら、お願いします。

ないようですので、本件につきましては、次回以降改めて審議をすることにいたします。

その他、何か事務局からありましたら、お願いします。

○大倉課長補佐 本日、その他の議事として2点ございます。

まず1つ目ですが、お手元に机上配付資料2を御用意いただけますでしょうか。荒川専門委員を主任研究者としまして、平成27年度食品健康影響評価技術研究課題として「家畜とヒトとの間における薬剤耐性菌の循環に関する分子疫学および時空間比較ゲノム解析」を実施していただきました。この研究成果につきまして、先日、食品安全委員会で発表していただきましたので、本ワーキンググループの先生方とも共有させていただきたいと考えております。

荒川先生から研究成果の御説明をお願いできればと考えております。

○田村座長 それでは、荒川先生に御発表をお願いしたいと思います。私事で恐縮なのですが、所用があって4時15分にこの場を退席させていただきますので、その後、もし質問が出たら、荒川先生、よろしくお願いします。

○荒川専門委員 では、始めさせていただきます。田村先生はお忙しいようですので、早目に御紹介をさせていただきます。

机上配付資料2であります。最初のほうは、もう皆さん専門家の方々なのであえて説明するのは省略しまして、スライド番号18にあるメンバーでこの研究をさせていただきました。

やらせていただいたことは、最終目標は、ヒトと家畜あるいは食品等から分離される耐性菌の中でその関連性が追いかけられそうなものを選びまして、それでプラスミドの解析まで含めて詳しくやってみようということで、平成27年、28年の2年間やらせていただきました。

プラスミドの解析をする材料がそれほど手持ちにないので、とりあえず材料をとるところから始めまして、スライド19であります。愛知県内の施設、豚を飼っておられる農家の方々の御了解をいただいて、あと、愛知県のと畜場に隣接しているとさつする動物の健康などをチェックする機関がありまして、そこの協力もいただいて、とさつ後の豚の腸内容物をとらせていただきました。豚の腸内容物345検体、牛はなかなか手に入らなくて8検体ぐらいそこでとらせていただきまして、そこから、今、ヒトと食品、家畜の間で最も分離が高頻度に見られるものとしてESBL産生菌を選んで分離しました。

もう一方、スライド21でございますが、鶏肉からも、市販鶏肉を買いまして、長野県は150検体、愛知県内は46検体からESBL産生菌を分離しました。

豚の腸内容物については直接スクリーニング培地に塗抹して、生えてきたコロニーを5コロニーぐらい拾って調べました。鶏肉の場合は汚染率が低いことも想定されましたので、増菌培養、BGLG培地という培地で前培養しまして、それで分離をしました。

ESBL産生菌かどうかの見きわめは、その下の図にあるような方法でやりまして、陽性あるいはESBL産生菌疑いと判定されたものについては、さらに詳しい解析をしていきまして、26ページにあるような内容について詳しく調べさせていただきました。

結果でございますが、長野県内で購入した市販の豚肉50件のデータについて調べていき

ますと、豚肉については幸いなことにESBL産生株と思われるものはとれませんでした。あと、長野県の場合は腸内容物の数が少なかったのですが、10検体調べたところでもESBLは産生されなかったということです。

もう少し詳しくお話をさせていただきますと、愛知県内の豚について、全体で30農場345検体から調べた結果では、8農場でESBL産生大腸菌が22株分離されました。その内訳は、CTX-Mの1グループでCTX-M-15が12株、CTX-M-55は6株、CTX-M-3が2株、CTX-M-9のグループでCTX-M-14を産生する大腸菌が2株という内訳になりました。

それから、大腸菌のMLSTの結果は、ST117は6株、ST1706は4株。ともにこれは余りヒトから出ないのですが、次に、ST38は3株、ST10は2株。これはST38もST10もヒトからも時々出るタイプです。あと、ST354とST4684が2株ぐらいつつとか、そのように分離されました。幸いなことに、ヒトの臨床現場で広がっているST131というタイプは豚の腸内容物からは分離されませんでした。

そのような結果でありまして、これは鶏肉のレプリコンタイピングではありますが、例えば、CTX-Mグループの1ではIncNタイプが多かったとか、これはCTX-M-55というタイプのST117に属する株について詳しく調べてみたのですが、これに関して言いますと、IncNが6、IncFが3、IncI1が1という結果が出ております。

系統発生群では、ST131のB2はありませんでしたが、B1が7株、Fが8株と、菌の入れ物はそういうタイプが多かったという結果が得られている。

特にST117について言いますと、異なる愛知県の6農場からばらばらと分離されていて、特定の農家だけではなくて複数の近隣の施設からも分離されるという特徴が見られました。

細かいデータについてはもう時間がなくなってきました、あと、鶏肉についても、長野県の場合、150件調べた中で、日本産が139検体中51件でESBL産生菌が出まして36.7%、ブラジル産は数が少なかったのですが10検体中8検体、80%から出ている。アメリカ産は1検体だけしか調べていませんが、出なかったということです。

やはりCTX-M-55やCTX-M-14がかなり見つかったということです。実際、例えば150検体中、CTX-M-55は10検体から見つかって、CTX-M-14も17検体から見つかった。これは長野県のデータであります、そのような状況でございました。

あと、鶏肉から出たCTX-M-9のグループ、CTX-M-14ですが、ST型はST162というクローナルコンプレックス10に入るものですが、これが8ということで一番多かったという特徴がありました。あとはぽつぽつと1とか2とか3ということですが、ST162が多かったということです。

SHV型のESBLをつくる株も幾つか出まして、これはST38というタイプの大腸菌から見つかりまして、SHV-12というものです。このSHV-12は、ほかにもST117や156といったものからも見つかってきています。

プラスミドですが、CTX-M-1を媒介するタイプはIncI1やIncF1Bというタイプが多かったです。どちらかというとならばCTX-M-55を媒介するものもIncFタイプが多かったということ

です。

これは地理的、あるいは時系列的に詳しくネットワーク解析をしていきますと、結論として言えることは、多くのプラスミドについては、確かにヒトと家畜でクローン的に広がっているものが多いのですが、解析できたものはIncI1のプラスミドでありました。これは121個のIncI1プラスミドを解析して調べていきますと、IncI1プラスミドにも動物由来のものとヒト由来のものが分かれてくるようだという傾向がわかりまして、IncI1プラスミドでCTX-M-8を媒介するものは、ヒトから出ているものについてはほとんど鶏のタイプのものに近いということから、ブラジルで多く報告されているようなタイプのIncI1プラスミドに媒介されたCTX-M-8は、恐らく食品を介して海外、特にブラジル、南米あたりから日本に入ってきたのではないかと推測されました。

これに付随して、CTX-M-8を媒介するプラスミドについて詳しく比較してみますと、IncI1のCTX-M-8を媒介するプラスミドには2種類ありまして、CTX-M-8の上流にIS10というものがありますが、その長さが微妙に違うものが2種類に分かれる。その両方ともヒトと鶏肉から分離されていますので、IncI1のプラスミドでCTX-M-8を媒介するプラスミドについては、恐らく食品を介して海外から来たのではないかと推定しております。

この研究の途上で、長野県内の鶏肉でESBL産生菌の中にコリスチン耐性の株、MICが8の株がありましたので、これを詳しく調べてみますと、*mcr-1*を持った株でありまして、その*mcr-1*の領域等を詳しく調べてみますと、中国などで報告されている*mcr-1*を運ぶのはIncI2プラスミドが多いのですが、その場合は上流にISApl1を持っているのですが、日本でとれたものはそれがないタイプでした。

*mcr-1*のORFの中に1か所、サイレントな塩基置換が入ってまして、下流のほうの*pap2*とかその辺はずっと一緒でありまして、そこから少し離れた*topB*にアミノ酸の置換が1つ生じるような塩基の置換が入っていましたので、この種のもは中国など海外から報告されるものとして、全体的な構図は似ているのですが、そういう細かいところで違いますので、日本のほかの地域でとれた*mcr-1*保有大腸菌と比較してみると、より詳しいこれらの起源や、いつごろ日本に入ってきたのかということが推定できるのではないかと考えておりまして、そのような解析を今続行中でありまして。

大体ざっくりとしたところでございますが、以上のような内容で御報告させていただきました。詳しいデータは随時また論文等にまとめて発表させていただきたいと思っております。どうもありがとうございました。

○大倉課長補佐 ありがとうございました。

傍聴の方々、本日、机上配付資料にしておりますが、荒川先生に御発表いただいた資料は食品安全委員会のホームページに掲載をさせていただいておりますので、御覧になりたい場合はそちらを御確認いただきまして、もし探せないということがありましたら、事務局に御連絡いただければと思います。

田村先生が退席をされておりますので、荒川先生、よろしくお願ひします。

○荒川専門委員 発表は終わりましたが、田村先生がお帰りになりましたので、私が初

日から座長代理ということで務めを果たさせていただきます。

今、私の発表が終わりましたので、これについて何か御質問等がございましたら、いただけますでしょうか。

○池専門参考人 私はスライドを十分理解していないかもしれませんが、愛知県内で豚肉のサンプルをたくさん集めて、長野の鶏肉を集めて、その結果、集めたサンプルがどれくらいで、どれくらいの数の菌を調べて、その中にどれくらいの数の大腸菌のESBLがあったかという表はないのですか。そういったまとめの表がないのでフォローが非常に困難です。

○荒川専門委員 申しわけありません。一応、未発表データなので、ここに出させていたのは控えましたが、ホームページには全部出ているのですか。

○大倉課長補佐 先生から提出いただいた報告書と、今お配りしている資料は掲載をさせていただいております。

○池専門参考人 スライド30がプラスミドの解析の最終的な結果ですか。プラスミドのIncタイプを調べた、これが全てでしょうか。

○荒川専門委員 これは次世代シーケンサーを使用して解析をしたプラスミドの数が出ています。

○池専門参考人 今回の調査においてやったものということですね。わかりました。どうもありがとうございます。

○荒川専門委員 実際にIncI1プラスミドについては124個、独自でプラスミドゲノムを全部読んだのが65個で、データベースは59個、IncFについては110個で、独自解析28個、データベース82個、そういうデータを使っているいろいろな解析させていただいたということです。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、次に、事務局から2点目について御説明をお願いいたします。

○大倉課長補佐 2点目ですが、先月、薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会、こちらは厚生労働省でやっておりますが、年次報告書を取りまとめましたので、御報告させていただきます。

傍聴の方々には、こちらを配付しておりませんが、こちらが厚生労働省のホームページに掲載していますので、御興味のある方はそちらを御覧いただければと思います。また、こちらにつきましても見つけられないということなどがありましたら、事務局まで御連絡いただければと思います。

お手元に机上配付資料3を御用意いただけますでしょうか。「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2017」と記載してある資料でございます。

1ページをお願いいたします。前文を記載しておりますが、こちらは先ほどから何度も出てきていますが、2015年に決定された政府のアクションプランの中で、ヒト、動物、食品及び環境等から分離される薬剤耐性菌に関する統合的なワンヘルス動向調査を実施することが明記されています。この動向調査は、AMRの現状を把握し問題点を抽出する上で重要な戦略と位置付けられておまして、この報告書は国内のヒト、動物、農業、食品及び

環境の各分野の薬剤耐性菌及び抗菌薬の使用量の現状及び動向を把握することを目的に、調査結果を初めてまとめたものということでございます。

時間の関係もございますので、6ページの要旨に沿って手短かに御説明をさせていただきます。「4. 要旨」の上から2つ目のパラグラフに「方法」とございます。ヒト、動物、農業、食品、環境のうち、ヒト分野につきましては厚生労働省の主に院内感染対策サーベイランス事業から、動物分野につきましては農水省が実施するJVARMを主なデータソースとしております。また、既存のサーベイランスではカバーされていないものの重要と考えられるものにつきましては、個別の研究報告等の成果を記載したものとなっております。

以降、「結果」のパラグラフがございますが、今回は、こういったそれぞれのサーベイランスや研究報告の概要を記載したものとなっております。

簡単に中身をページだけ御紹介させていただきます。

9ページからヒト医療分野の耐性菌の状況。

17ページの下ほど「ii. Non-typhoidal *Salmonella* spp.」が、食品由来のサルモネラに関しての研究報告。

24ページからは、JVARMをデータソースとします動物分野の耐性率の状況。

6枚ほどめくっていただきまして、36ページの真ん中に(4)とございますが、こちらに環境分野の耐性の報告。

その右手が37ページになりますすが、ヒト医療分野における抗菌薬の使用量のデータになります。

今のページを1枚めくっていただきまして、39ページ、こちらからは動物分野の抗菌薬の使用量。

それから、先ほどもちょっと出てまいりましたが、42ページの中ほどに農薬としての使用量を記載しております。

こういったデータを全部記載した上で、今の農薬のページから2枚めくっていただいて、47ページに「9. 今後の展望」がまとめとして記載されております。こちらは、これまで各分野でばらばらに報告されていた薬剤耐性の状況や使用量について、一つの報告としてまとめたという成果について記載をしております。

中ほどから、一方で、分野によっては状況に差があることなどが明らかになっておりますので、今後、各分野で比較可能にした上で分析を行う必要があること。それから、今後の課題としまして、各分野における動向調査の代表性の検証、測定法の確立、精度管理の標準化、調査研究として行われている動向調査の継続性等々について挙げられております。

48ページからは参考資料がございまして、こちらは各分野のサーベイランスの概要を記載したものでございます。

53ページに、JVARMでのこれまでの取組として、JANISとの連携についても記載をされております。

最後になりますが、62ページに報告書作成の経緯を記載しております。本報告書は、ここに記載の検討会の委員の先生方の御議論を踏まえたものでございます。検討会には、本

ワーキンググループの田村先生、浅井先生も参加されております。それから、もちろん協力府省庁として食品安全委員会事務局も加わっております。

ちょっと駆け足ですが、ワンヘルス動向調査報告書について情報提供させていただきました。

以上でございます。

○荒川専門委員 それでは、今、御説明いただきましたが、何か御質問、コメント等がございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、その他、事務局からよろしく願いいたします。

○大倉課長補佐 本日も長時間、どうもありがとうございました。

その他は特にございませぬ。

次回のワーキンググループの会合は12月4日を予定しております。

○荒川専門委員 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。

(了)