

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34回）

議事録

1. 日時 令和3年9月17日（金）14:00～16:42

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 「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」の改訂の検討について
- (2) 「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」の改訂の検討について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

荒川専門委員、今田専門委員、甲斐専門委員、菅井専門委員、田村専門委員、
豊福専門委員、早川専門委員、早山専門委員、山岸専門委員

(専門参考人)

池専門参考人

(食品安全委員会委員)

山本委員長、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、石岡評価第二課長、高山評価調整官、矢野課長補佐、
平松評価専門職、田川技術参与

5. 配付資料

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 「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）」の改訂の検討について（2回目）

- 資料3 β ラクタマーゼ阻害薬が配合されたものの重要度ランク付けの検討について
- 資料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（改訂案）
- 資料5 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改訂の検討について（2003年以降の知見の反映）
- 資料6 評価事例の分析結果
- 資料7 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（改訂案）
- 参考資料1 評価案件一覧
- 参考資料2 ハザードが特定されなかった案件とその理由
- 参考資料3 ハザードが特定された案件とその評価結果
- 参考資料4 評価項目のスコア及びその判断基準の比較
- 参考資料5 各評価項目のリスク推定の判断基準整理表

6. 議事内容

○田村座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第34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9名の専門委員が御出席です。

御欠席の専門委員は、浅井専門委員、岡村専門委員、佐々木専門委員です。

また、池専門参考人にも御出席いただいております。

では、事務局、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」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。

○矢野課長補佐 本日の議事は「『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』の改訂の検討について」「『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』の改訂の検討について」及び「その他」となっております。

本調査会は原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のため、本日は傍聴の方においでいただくかずに開催することといたします。

また、本調査会の様子については、食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて動画配信を行っております。

次に、資料ですが、本日の議事次第、委員名簿、それから、議事次第に記載しました資料7種類、参考資料5種類でございます。また、机上配付資料を4種類お配りしております。不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

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ましたところ、平成15年

10月2日委員会決定2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。以上です。

○田村座長 御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、議題「(1)『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』の改訂の検討について」です。

事務局は資料の説明をお願いします。

○矢野課長補佐 重要度ランクについて御説明をさせていただきます。お手元に資料2、3、4、そして、机上配付資料1、2、3-1、3-2を御準備ください。

初めに、資料2に基づき、御説明をさせていただきます。

背景の説明から始めます。

重要度ランクに関しまして、審議を行うのは2回目となります。前回の審議において合意した事項について御説明いたします。こちらは(1)に記載してあります。

まず、現行の基準の変更はしないということについて合意しております。また、ランク付けは系統を基本とし、必要がある場合だけ個別剤の名称を記載いたします。WHOやその他主要国は、なぜその抗菌性物質がそのランクに入ったのかコメントを付していますが、それは今回、薬剤耐性菌ワーキンググループでは行いません。その代わりに、透明性確保のため、今回、ランクが変更になったものについて、その理由を事務局でまとめて資料いたします。

そして、ランク付けに関しまして、ストレプトグラミン系とアストロマイシン系については、市場流通していないという理由で削除に合意をいたしております。そして、具体性に乏しいという理由で「深刻な疾病の原因菌に対して抗菌活性を有する新しい抗菌性物質」という項目を削除しております。

これらが前回の審議の結果、合意された事項でございます。この点、御留意いただきながら御審議いただければと思います。

そして、(2)に書いてありますが、前回から継続審議となった点が4点ございます。こちらについては、後ほど1つずつ御審議いただきたいと思います。

次のページに行っていただきまして、留意事項を御説明いたします。3の部分でございます。

こちらは再度になりますが、あくまで今回の作業は食品健康影響評価のランク付けに使用する目的で行うものでございます。医療分野を網羅いたしました重要性の絶対的な尺度ではないということに再度御留意ください。

そして、ランク付けの対象は、ヒトの医療分野において使用される主要な抗菌性物質全般となっております。

最後に、基準には変更がございません。基準はあくまで代替薬の有無となります。基準に変更がなかったため、全体的にこのランク付けを見直す必要はございません。あくまで

2014年以降に新たに得られた知見に基づき、修正をしていただくこととなります。

最後に、スケジュールでございます。

最大であと3回、審議が可能となっております。ですが、3回全てを使用する必要はもちろんございませんので、ほかにも作業が控えていることを考慮いたしまして、可能であれば、本日中に審議を終わらせることができればと事務局としては思っているところでございます。引き続き論点にフォーカスをした円滑な審議をお願いできれば幸いです。

それでは、最初の継続審議案件について、御説明をさせていただきます。資料2の(2)の1個目の点でございます。18員環マクロライド系、フィダキソマイシンの取扱いについてです。

前回の審議におきまして、荒川先生が共耐性の有無を調べることになっておりました。これに対しまして、荒川先生、池先生から情報提供がございました。お二方からのコメントは机上配付資料1にまとめてあります。

概要を御説明いたしますと、フィダキソマイシンはRNAポリメラーゼ阻害薬であり、その耐性機序はサブユニットのアミノ酸の置換ということでございます。耐性遺伝子は知られておらず、よって、耐性遺伝子が可動性遺伝子により媒介されるということも知られていないとのことです。よって、共耐性は現時点では考慮する必要はないということでございます。したがって、交差耐性と共耐性ともに現時点では認められないという剤になります。

この場合、ランク付けからフィダキソマイシンを削除することも可能ですが、事務局から1点だけ注意をさせていただきたいと思うのですが、もし将来、このフィダキソマイシンが畜産現場で使用されることになった場合、フィダキソマイシンを重要度ランクから削除してしまっていると、不当に影響評価が低くなる可能性がございます。評価をミスリードしないためにも、抗菌性物質は重要度ランクに全て入れておいたほうがいいのではないかとというのが事務局の案でございます。

そして、もしランクにこのフィダキソマイシンを含めるということになった場合、どのランクに含めるのが適当か御検討いただくこととなります。

この点に対しまして、池先生よりコメントを頂戴しております。フィダキソマイシンはクロストリジウム・ディフィシルの治療薬であり、前回の審議の際には、バンコマイシンなどの代替薬があるとして、ランクⅡが妥当ではないかというお話がございました。

ですが、池先生より、バンコマイシンの内服が日本で認められておらず、クロストリジウムに効果的に効く薬が少ないということが分かりましたので、フィダキソマイシンについては、ランクⅠが妥当ではないかというコメントを頂戴しているところでございます。

座長、フィダキソマイシンをランクに含めるか否か、そして、含める場合はどのランクにするのか、こちらの点、御審議いただければ幸いです。お願いいたします。

○田村座長 事務局から18員環構造を有するマクロライド系について説明がありました。

まず、共耐性についてですが、前回、荒川先生が情報を収集するという事になってお

りました。事務局から簡単な説明がありましたけれども、荒川先生、何か追加がありましたら、お願いします。

○荒川専門委員 特にありませんけれども、資料でお付けしてあるのが全てです。

○田村座長 分かりました。それから、ランクⅠという提案が池先生よりあったわけですが、池先生、何か補足することはありますでしょうか。

○池専門参考人 前回、私もⅡでいいかなと思いましたが、ただ、バンコマイシンの内服薬は、日本ではVRE対策のために承認されておりません。そのために、バンコマイシンに代わるCD腸炎の薬として、ランクⅠが妥当かと思えます。

○田村座長 ありがとうございます。

このフィダキソマイシンについては、クロストリジウム・パーフリンジェンスに対しても抗菌力があるということで、家畜にはいろいろなクロストリジウム属菌の感染症もございます。将来的にこれが家畜に使われないということはなかなか言えないので、ランクに含めるということは、これでいいのではないかと考えます。

それから、ランクですが、池先生がお示しされたように、これについて重症例には代替薬がないということで、ランクⅠでいいのではないかと考えますが、皆様の御意見を願いたいと思います。特にないようですので、それでは、ランクⅠということでお願いします。

事務局から引き続き説明をお願いします。

○矢野課長補佐 田村座長、すみません、1点確認だけさせていただきます。

「フィダキソマイシン」という名称を使うか、「18員環マクロライド系」を使うかということがありますが、フィダキソマイシンしかございませんので、フィダキソマイシンをランクⅠに入れるということでよろしいでしょうか。

○田村座長 18員環マクロライドはこれ1成分ですので、18員環という系で示す必要はないということで、フィダキソマイシンをランクⅠにするということでよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○田村座長 それでは、引き続き説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、資料2の継続審議となった事項の2件目です。(2)の2ポツ目ですが、βラクタマーゼ阻害薬配合剤のランク付けについて御説明いたします。

こちらは、まず資料3を御覧いただきたいのですが、1に「背景」を記載してあります。

こちらの資料3が、前回の審議で、βラクタマーゼ阻害薬配合剤について討議文書を作成して、論点を一度整理するというで作成した討議文書になります。

まず、現在の重要度ランクでは、βラクタマーゼ阻害薬配合剤については、一律でランクⅡにランク付けされております。このランクについて、前回、新たな配合剤が2014年以降に承認されていることや、セフォペラゾンのランクよりもセフォペラゾン/スルバクタムのランクが下になっているということの2点から提起いたしまして、審議をいただいたところです。前は結論が出ず、今回、この討議文書を用いて審議いただくということになっておりました。

2が、今回、具体的に検討いただきたい事項です。ここに列挙しております、現在、国内で承認のあるβラクタマーゼ阻害薬配合剤が6剤ございますが、このランク付けの検討をお願いいたします。

その下の3は、前回の審議の中で出た関連するコメントを御紹介しています。

配合剤は阻害薬とともに配合されている抗菌性物質のランクより上でなければおかしいというような御意見や、今後、国内に導入されるような、また、新たなものが導入されることも想定して、現在のランクからIに上げるべきという御意見、また、最後は、セフォペラゾン／スルバクタムはランクIIが適切だというような御意見がございました。

ページをめくっていただきまして、今回、具体的にβラクタマーゼ阻害薬配合剤のランク付けについて、取り得るオプション1、2、3とその他を提示しておりますので、これについて御説明します。

オプション1が、配合されている抗菌性物質のランクに準拠するというものです。つまり、βラクタマーゼ阻害薬とともに配合されている抗菌性物質がランクIなのであれば、その配合剤もランクIにするという考え方です。

オプション2が、βラクタマーゼ阻害薬配合剤を一括して全て同じランクに分類するというものです。オプション2については、現在のランクのままIIを維持する、またはランクIに移動するという2つの可能性が考えられます。

オプション3は、IでもIIでもなく、6剤を個別にランク付けするという考え方です。

ここで、あくまで御参考情報ではございますが、国際機関等でどのようにランク付けをしているかについて、5にまとめておりますので、御紹介します。

結論としては、国際機関や各国ごとに様々なアプローチが用いられておりました。WHOは統一したアプローチというものは見られず、EUについては上のオプション1に類似したアプローチ、米国はオプション2、豪州はオプション3に類似したアプローチをそれぞれ取っておりました。

この資料3の3ページに、別紙1として各国のランクにおける記載ぶりを具体的に御紹介しています。

また、6ページに、別紙2として、今回、検討対象としている6剤のランク付けを表にしたものをつけております。

別紙2を用いて簡単に御説明しますと、WHOは、物によりまして、クラブラン酸／アモキシシリン、スルバクタム／アンピシリンは、アミノペニシリン＋βラクタマーゼ阻害薬という分類で、一番上のCritically Importantにしておりまして、タゾバクタム／ピペラシリンは抗緑膿菌活性のあるペニシリンということで、一番上のCritically Important。セフォペラゾン／スルバクタムとセフトロザン／タゾバクタムは、第3、第4、第5世代セファロスポリンということで、Critically Importantの分類で作成されておりました。

EUは、先ほどのオプション1、つまり、阻害薬とともに配合されている抗菌性物質のランクに合わせるというものでして、上から2つ目と3つ目のものについては、アミノペニシリ

ンとβラクタマーゼ阻害薬のコンビネーションとしてA、B、Cの上から3つ目のCautionで、タゾバクタム／ピペラシリンについては、カルボキシシルペニシリンとウレイドペニシリンのβラクタマーゼ阻害薬とのコンビネーションということで、一番上のA、セフォペラゾン／スルバクタム、セフトロザン／タゾバクタムは、セファロスポリンとβラクタマーゼ阻害薬のコンビネーションとして一番上のAとしていました。

これに対して米国は全てを一律で、βラクタム薬とβラクタマーゼ阻害薬の配合剤は一番上のCritically Importantにするというものでした。

豪州は系統ごとではなくて、系統の中でも個別の剤ごとに、Mediumであったり、Highであったりというようにランク付けているオプション2に類似したものでした。

以上が国際機関等の対応でして、資料3の2ページに戻っていただきますと、最後に、検討に当たって留意いただきたい点を6に記載しております。

セフトロザン／タゾバクタムは2014年以降に新しく承認されたものであることから、セフトロザン単剤のランク付けがなされておられません。そのため、もしオプション1、つまり、配合されている抗菌性物質のランクに準拠するという考え方を採用する場合は、セフトロザン単剤のランク付けについても確認いただく必要がございます。なお、前回の審議では、セフトロザンはランクⅡにすべきという御発言が出ておりました。

以上の討議文書の内容につきまして、荒川専門委員、菅井専門委員、早川専門委員、池専門参考人には事前に御相談をしておりまして、ここに挙げたオプションのいずれかを採用するという方針については、同意いただいているところです。

また、池専門参考人からは、文献等の詳細なデータとともに具体的な提案を机上配付資料2として頂戴しておりますので、事務局から概要を説明させていただきます。机上配付資料2を御覧ください。

これについて、まず前提として、βラクタマーゼ阻害薬配合剤は、元来のβラクタム薬の感受性域に対する抗菌域と抗菌活性を超えることはないという情報を頂いております。

その上で、クラブラン酸、スルバクタム、タゾバクタムについては、βラクタマーゼの阻害効果が主にTEM-1、SHV-1やこれらに近いものに限定されておりまして、ESBL、AmpC等には阻害活性が弱く、これらの限定的なβラクタマーゼに対しては、ほかにも安定的な薬剤が存在することから、クラブラン酸、スルバクタム、タゾバクタムが配合されているものについては、ランクⅡでよいのではないかという御意見です。

一方で、レレバクタムについては、βラクタマーゼ阻害薬として新薬であり、カルバペネマーゼのKPCに効果が見られますが、現在、KPCに有効な薬剤は存在しないということから、代替薬は存在しないと考えられ、ランクⅠという御意見でした。

先ほどのオプションでいいますと、オプション3を支持する御意見かと思えます。

資料3の2ページ目を再度御覧いただきますと、オプション3のところ、今の池先生の御提案に一致する案を記載してあります。つまり、イミペネム／レレバクタムだけランクⅠ、そのほかはⅡとするという案です。

以上の情報を踏まえまして、オプション1から3、またはその他のいずれの案を採用するかということ、具体的に採用されたそれぞれのオプションに基づいて、資料4の重要度ランクの改訂案にどのように反映するかという2点について、審議をお願いしたいと考えております。

オプション1又は2を採用した場合の改訂案については、資料4に参考例を記載しておりますので、簡単に御説明します。資料4の2ページを御覧ください。

まず、オプション1の場合は、21行目のタイトルの「ランク付け」のところに脚注をつけまして、ページの下の部分に（オプション1）として始めていますが「なお、βラクタマーゼ阻害薬との配合剤は、配合されている抗菌性物質のランク付けに準拠する。」という記載を追記しています。

これは全てをまとめて取扱いを記載する例ですが、例えば、カルバペネム系に属するものやペニシリン系に属するもののような、それぞれの重要度ランクの中で記載されている系統の後ろに、それぞれ個別に括弧書きで「（βラクタマーゼ阻害薬を含む）」と記載する、EUの例のような記載方法を取ることも可能ですので、オプション1になった場合は、その記載方法についても御検討いただければと思います。

オプション2については、全て一括でランク付けをするという案ですので、ランクⅠになった場合は、26行目にあるように「（オプション2）βラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの」、ランクⅡにする場合は、3ページの4行目にあるように「（オプション2）βラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの」とそれぞれ記載するという修正になるかと思えます。

オプション3を採用した場合は、審議結果に応じて、追って事務局で反映したいと考えておりますが、もし具体的な記載案などの御提案がありましたら、お願いいたします。

説明は以上です。

○田村座長 事務局からβラクタマーゼ阻害薬配合剤について説明がありました。オプション1から3まで提示されておりますが、どのオプションがよいのかということだと思います。

今、説明があったとおり、オプション1というのは配合されるβラクタム薬のランクに準拠するというものです。オプション2は一括してランク付けをする。その後にⅠかⅡかという議論かと思えます。オプション3というのはそれぞれの剤のランク付けをする。この3つの案でございますけれども、これについて、何か御意見がありましたらお願いします。

この内容からすると一括するのはちょっと無理かなという気がするのですが、その辺も含めて、御意見がありましたらお願いします。荒川先生、お願いします。

○荒川専門委員 例えば、オプション3にする場合ですが、一番上にイミペネム／レレバクタムという新しいものがあります。たしか国内ではまだ承認されていないのですが、例えば、アビバクタムとの合剤は、アビバクタムというKPCとかセリン型のカルバペネマーゼなどを阻害するものの合剤はアメリカなどでは承認されていると思うのですが、そういうものが国内で承認された場合、随時追加していくという理解でよろしいのでしょうか。

○田村座長 個別の話でいくとそういうことになりますし、今回決めた内容から外れるといった場合には、やはり再度審議が必要かなという気がします。今、荒川先生がおっしゃったイミペネム／レレバクタムは、まだ承認されていないのですか。

○荒川専門委員 いや、これは国内で承認されています。

○田村座長 されているのですか。

○早川専門委員 承認はされています。ただ、まだ発売はしていないのです。

○田村座長 発売はされていないという意味ですか。それでは、承認はされているということであれば、問題ないかと思うのですけれども、荒川先生はどの案がよろしいですか。

○荒川専門委員 そうですね。配合剤については、3のように個別にランク付けをするほうが実際的かなと思うのですけれども、それまで新しい阻害剤とか、いろいろ海外では既に承認されて、使用されているものもあるので、そういうものが入ってきたときに、その都度ランク付けをして、追加していくという理解でいいのかなと思います。

○田村座長 事務局、これはどうですか。3を選んだ場合には、新たなもののランク付けをしていくということによろしいですか。

○平松評価専門職 はい、3を選んでいただいた場合は、個別の剤ごとにランクが入ることになりますので、新しいものが出たら、その都度検討いただいて、更新していくということになるかなと思います。

○田村座長 分かりました。池先生、お願いします。

○池専門参考人 前回、皆さんからいろいろ御指摘があった合剤の問題で、もう一度文献をいろいろ当たってみました。一番の問題は、従来からあるスルバクタム、タゾバクタム、クラブラン酸、この3つのβラクタマーゼ阻害効果なのですが、どのようなβラクタマーゼのどの範囲まで阻害するかというのは明確ではないのです。ただ、全体として臨床分離株の疫学調査、あるいは基礎的なデータを調べた限りにおいては、多分、初期のβラクタマーゼ、TEM-1、あるいはSHV-1、あるいはそれに近いいわゆる広範囲βラクタマーゼに比較的活性がある。ただ、今、世界的に広まっているESBLには、あるいはAmpCには弱いというところまでは言えると思います。

もう一つ、非常によく使われているであろうPIPC／タゾバクタムについては、いろいろな疫学調査によると、ある報告はMICが比較的低い。それでも一般的な細菌学的な意味での感受性域よりは高い値です。他の報告の臨床分離菌はMICが高かったり、いろいろなデータがございます。臨床効果のデータがありまして、細菌学的に感受性でない細菌の場合は治療失敗例が多いというデータは複数報告されています。

この薬はブレイクポイントが非常に高いところに設定されております。感受性限界が16 μg/mlと、これは細菌学的にはもう耐性の域でございますが、一般に臨床的なデータを見る限り、MICが2 μg/mlからそれ以上の菌に対して失敗例が非常に多い。

ですから、細菌学的に感受性でなければ駄目だということは、言えると思います。やはり従来のβラクタマーゼ阻害剤の効果というのは、それほど高いものではないということ

が言えるかと思えます。

ただ、荒川先生からも指摘がありました。レレバクタムについては非常に明確です。A型のβラクタマーゼ、KPCに対して明確な活性がありますので、Iにランク付けられると思えます。

セフトロザン／タゾバクタムは、インタビューフォームを中心に調べましたが、十分な情報が示されていません。例えば、イミペネム／レレバクタムについては、イミペネムだけ、あるいはレレバクタムも加えた合剤の抗菌活性、レレバクタムがどれぐらい効くかということをしつかり情報として出ているのです。

ところが、セフトロザン／タゾバクタムについては、セフトロザンの抗菌活性だけと、タゾバクタムも加えた場合の抗菌活性、つまり、タゾバクタムにどれぐらい効果があるかというデータは示されていないのです。インタビューフォームを見る限りにおいては、タゾバクタムの効果が恐らく従来型の薬の合剤の効果を越えるものではないということと言えるのです。そういった意味で、この薬に対しては代替薬も存在するということと言えると思えますので、やはりIIでいいと思われました。以上でございます。

○田村座長 ありがとうございます。池先生が調べていただいた内容について、説明をいただきました。

今のところ、オプション3でいくという話かと思うのですが、これでよろしいでしょうか。

また、ランク付けについては、イミペネム／レレバクタムだけをランクIとして、それ以外をIIとするという案でございます。これについて御意見がありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

それでは、オプション3を採択して、ランク付けについては、先ほど言いましたように、イミペネム／レレバクタムだけをIとして、それ以外をIIとするということにしたいと思います。

それでは、これに伴って少し変えるところはいいですね。

○平松評価専門職 はい。追って事務局で今回の決定に沿った案を提示したいと思います。

○田村座長 ありがとうございます。それでは、事務局から引き続き説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、資料2の継続審議の3点目です。

現在、ガチフロキサシンが市場流通していないのではないかという可能性について、御指摘いただきまして、事務局で調べました。

具体的には資料4の4ページに詳細を記載しておりますが、ガチフロキサシンについては、点眼液のみ承認が残っているという状況でしたので、御報告します。

重要度ランクでの実際上の記載としては、ガチフロキサシンとして個別の名前が登場するわけではなく、フルオロキノロン系に属する系統としてIにランク付けをされております。そのため、ランクには影響せず、修正は不要と考えておりますが、御意見がありましたらお願いいたします。

○田村座長 それでは、修正不要ということで、何か御意見はありますでしょうか。特にないということで、それでは、修正なしということでよろしくお願ひします。それでは、事務局から引き続きお願ひします。

○矢野課長補佐 4つ目の宿題、最後の宿題になります。セフェム系の単剤の審議でございます。セフェム系単剤の審議におきましては、前回の審議におきまして、特にセフェム系について、抗菌活性が2004年から変化しており、それが代替薬の選択に影響を及ぼしている可能性があるとして、特に重要度ランクの変更を審議する必要のあるセフェム系抗菌性物質を池先生がピックアップしてくださることになっていました。

池先生より頂戴しましたコメントは、机上配付資料3-1でございます。概要だけ御説明いたします。結論といたしまして、個別に抗菌性物質を選択して審議する必要はないとの結論でございます。確かに抗菌活性に変化はありますものの、実際は個々の患者に応じて効果のある抗菌性物質を選択することになるとのこと、適正使用に努めることが重要であり、ランク付けは現行のものを維持して差し支えないというコメントでございます。

また、池先生の作業とは別に、前回審議において荒川先生より御発言がございました。特に今回の改訂の話ではなく、次回以降の改訂に向けた御提案としての御発言でしたが、セフェム系の使用量についても見ておいたほうがよいというコメントを頂戴しております。

これに関しては、早川専門委員に助けていただき、セフェム系の使用量についてもまとめてあります。座長、セフェム系に関しまして、現行のランク付けを維持してよいか、御審議をお願いいたします。以上です。

○田村座長 事務局からセフェム系単剤について説明がございました。

初めに、池先生より、個別剤の選定について、不要との結論に至った背景について、さらに追加がありましたら、説明をお願いします。

○池専門参考人 現在、セフェム系につきまして、最初に食品安全委員会で議論したときより、現在の臨床現場においては、ESBLの広がりによって、セフェム系全体の抗菌活性が落ちています。恐らく腸内細菌科細菌の20%かそれ以上の細菌が多く、セフェム系に対し耐性を持っている。セフェムに対しオキサセファマイシン以外に対して持っているということが言えるかと思うのです。

そこで、オキシミノセファロスポリン以外の古いタイプについて、もう一度見直すということもあり得るということが前回の会議であったかと思うのですが、現時点におきまして抗菌活性を見る限りにおいて、机上配付資料の3-1の資料を見ていただくと、表2「セフェム薬の抗菌域と抗菌活性による細菌学的分類」を見ていただきますと、これはASMの総説から取ったのですが、一番下の欄にβラクタマーゼに対しての安定性が書いてあります。セフェム系の中で、少なくともESBLに安定なものはオキサセファマイシンのフルモキシセフとモキサラクタムの2剤と、ある程度安定なセファマイシンでございます。オキシミノセファロスポリンもESBLには不安定になっておりますので、現状においては相当厳しいということとは言えるのです。

疫学データもあります。国立感染症研究所の柴山先生が臨時に行った平成31年度のデータでも、グラム陰性菌におきまして、調べたセフェム系に関しまして、ほぼ全て25%以上の耐性を持っているのです。大腸菌を例に取りますと、フルモキセフだけはほぼ100%感受性であるというデータも示されております。

では、残すのはセフェム系の中ではオキサセファマイシンだけかとなると、これは現実的ではない。今、臨床現場において、βラクタム剤が、セフェム系、ペニシリンも含めまして、非常に重要な、主要な抗菌薬であるということは変わらないわけでございます。先ほど事務局から説明がありましたが、臨床における全てのセフェム系が重要であるということは変わらないということであれば、これは適正使用の段階において使用すればいいわけであって、ランク I を維持するということは妥当ではないかということが考えられます。以上でございます。

○田村座長 ありがとうございます。それから、セフェム系の使用量について、荒川先生の指摘で早川先生に調べていただいたデータをつけておりますけれども、特にないでしょうか。よろしいですか。

○荒川専門委員 これは経口剤でやはり多いということと、2ページ目の経口剤の中でもセフェム系のものはよく使われていて、あと、注射剤はセフトリアキソンと、セファゾリンもMRSA関係、黄色ブドウ球菌関係でよく使われているということは、この表で確認できたかなと思います。

○田村座長 ありがとうございます。早川先生、こういうものは公表されているのですか。誰でも見られるのですか。

○早川専門委員 はい。見られるはずです。販売量と、それから、NDBを用いたデータをAMR臨床リファレンスセンターで公開しています。

○田村座長 そうですか。大変参考になるデータかなと思いました。それでは、セフェム系の単剤については、検討していただいた結果、個別に審議する必要はないという結論で、何か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、事務局、引き続き説明をお願いします。

○平松評価専門職 最後に、前回未審議のコメントについて御説明いたします。

まず、資料4の3ページを御覧いただきたいのですが、3ページの23行目に青字で「オゼノキサシン（キノロン系）」と記載しています。前回のワーキングで一度御説明したのですが、フルオロキノロン系以外のキノロン系については、現状、オゼノキサシンのみとなっている状況を踏まえまして、現在、承認があるものがオゼノキサシンだけということなので、可能であれば、系統ではなく限定した形での記載のほうがよいという御意見がありました。そのため「キノロン系に属するもの（フルオロキノロン系に属するものを除く。）」という元の記載から「オゼノキサシン（キノロン系）」という記載に修正をしております。こちらは、特段反対の御意見がなければ、この記載案を採用させていただきたいと考えておりますが、御確認をよろしく申し上げます。

あと2点ございまして、続いて、4ページを御覧ください。27行目のペニシリン系に関する荒川専門委員の御意見です。ペニシリンGなどが、A群レンサ球菌やviridans streptococciに対して現在でも強い抗菌作用を示し、劇症型溶連菌感染症や緑連菌による細菌性心内膜炎の第一選択薬として重要な位置を占めているので、ペニシリン系をⅡからⅠに変更してはどうかという御提案がありました。これについては、2004年の初版作成時のワーキングでも同様の議論があったことを確認しておりまして、その際は、類似薬以外にも代替可能な抗菌性物質が存在すること、また、非常に特定したものではありませんが、ヒトに食品を介して感染する可能性は非常に少ないという2点から、ランクⅡを維持するという結論に至っておりまして、御紹介いたします。

3点目がセフェム系の記載についてです。現在、重要度ランクの中で「セフェム系」と記載している部分について、セファロsporin系とセファマイシン系、オキサセフェム系に記載方法を分けるという御提案がありました。こちらについても、2004年の初版作成時、また、2014年の改定時に同様の議論がなされておりまして、様々な分類がある中で現在の形に落ち着いているようです。前回の7月のワーキングでも議論がありましたように、修正する場合はその理由や根拠を明確化する必要がありますので、現在の記載が適切でない理由や根拠などを明確にさせていただいた上で修正していただくようお願いいたします。

2点目、3点目については、今回の審議では2014年以降に得られた知見が修正の根拠となるということに特に御留意いただきまして、修正すべきと考えられるか御審議をお願いいたします。以上、前回未審議の3点について、御審議をお願いいたします。説明は以上です。

○田村座長 事務局からペニシリン系のランクとセフェム系の記載について説明がありました。何か御質問、コメント等がありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。それでは、特にないということで、次に進めさせていただきます。事務局、説明をお願いします。

○平松評価専門職 重要度ランクの内容については、ここまで御審議いただいたとおりなのですが、現在、評価指針の中で重要度ランクに関する記載がない状態です。評価指針の中で重要度ランクを参照するための追記を2か所しておりまして、それを資料7の評価指針（改訂案）を用いて御説明したいと思います。

実際の評価書で評価対象の抗菌性物質がどのランクに含まれるかという情報については、具体的には「ハザードの特定」と「影響評価」の22所で記載しておりますので、対応する箇所それぞれ追記をしております。1か所目が8ページの237行目です。ここはハザードの特定で用いる資料を記載しているパートなのですが、その中で「ヒト用抗菌性物質の臨床現場における有効性及び重要性」という項目の中で、①として1つ追加をしています。

もう1か所は、資料7の12ページの407行目です。影響評価に用いる情報を記載しているパートで、ハザードによって引き起こされる疾病とヒト用抗菌性物質による治療についての中で、こちらも1つ項目を追加して、重要度ランク付けに関する記載を追記しています。説明は以上です。

○田村座長 それでは、事務局の提案に対して何か御意見がありましたら、お願いいたします。また、全体を通して何か御質問、あるいはコメント等がありましたら、それも併せてお願いいたします。

○早川専門委員 田村先生、先ほど公開していると申しましたのは、今回お渡しした資料にはATCレベルの世代のところまで名前が結構細かく書いてあるのですけれども、AMR臨床リファレンスセンターで公開しているのはATCレベル4までです。ですので、例えば、第1世代セファロスポリンというところまでは見られるのですけれども、その下の各薬剤に対してはここまで細かく公開されているわけではないです。

○田村座長 分かりました。そうすると、事務局、この資料の扱いはどうなるのですか。机上配付資料というのは公開ではないのですか。

○平松評価専門職 机上配付資料は専門委員の先生方のお手元にものみ配付しておりまして、ホームページには掲載していません。ただ、今回のこの机上配付資料については、一応、早川専門委員を通じてAMR臨床リファレンスセンターの調査していただいた方から、公表しても良いという形では御確認いただいています。

○田村座長 分かりました。

○早川専門委員 確かに出しても問題ないものだと思うのですが、今、皆さんがインターネットから同じものを見られるかということ、そういう状態ではないということです。

○田村座長 分かりました。それでは、何かそれ以外に、全体で御意見、御質問、コメント等がありましたら、お願いします。事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 1点だけ、ちょっとだけ確認をさせていただきたいのですけれども、例の配合剤の中で、セフォペラゾン／スルバクタムのように、相方がランクⅠに相当するものであっても、配合剤になったらランクⅡになる。要は、セフォペラゾン／スルバクタムに関しても、ランクⅡで問題がない。この点について、相方がⅠでも配合剤はⅡになる。この考え方について、先生方は合意されているかということ、お伺いしてよろしいですか。

○田村座長 配合剤のランクの方が下になっている。先ほどの池先生の説明の中で、そのものを超えるものではないという説明もありまして、その辺の取扱いを決めた中で、また見直しが必要かなという気がしますが、今の事務局からの質問に対していかがでしょうか。池先生、これは合わせるということによろしいですね。

○池専門参考人 今の事務局の話ですが、大事なのは、原薬のセフェム薬、あるいはセファロスポリン薬の抗菌活性が重要だと思います。そして、原薬の元来のβラクタム剤の抗菌活性を合剤は超えることはないのです。合剤になれば効くように見えるのですが、そうではなくて、元来持っているはずの抗菌活性を取り戻すためのものが合剤であるわけです。

だから、大事なのは、原薬を全てⅠにしたときに、では、合剤の役割となってくると、やはりそれを超えるものではないので、あるいは原薬を不活化する他のβラクタマーゼが出たときには、抗菌活性はさらに弱くなる。だから、大事なのは原薬であって、合剤のβ

ラクタマーゼ阻害剤ではないということにおいて、現時点の抗菌活性も考慮した上で、従来の合剤はⅡでいいと思います。

○田村座長 外から見て矛盾と考えられないかどうかというのを事務局が心配しているのだと思いますけれども、特に問題ないということですね。

○池専門参考人 この疑問については、もしこのまま今まで話し合った結論で持つていくということであれば、今の事務局の疑問点をもう一度ちゃんと整理させていただきたいと思います。もっと正確に整理したいと思います。

○田村座長 事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 田村座長、池先生、ありがとうございます。大変よく分かりました。

それでは、単剤についてはランクⅠであったとしても、配合剤になった場合はランクⅡになるものもあるということで、レバクタム以外、それぞれランクⅡに入れるということで承知いたしました。以上です。

○田村座長 それ以外について、何か御質問、御意見はありますか。

それでは、無いようですので、重要度ランクの改訂については、評価指針の改訂と併せて食品安全委員会に報告します。

○池専門参考人 先ほどの荒川先生のペニシリン系の重要性についての指摘は、もっともだと思います。ペニシリン系は、今でも非常に大事な薬であることには変わらないし、治療効果も強く、特にグラム陽性菌のレンサ球菌に対しては、強い抗菌活性を持っているわけです。ランク付けを現行でということであれば、この段階での議論、ペニシリン系が大事であるということをもう一回確認する文章を加えておくといいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。以上です。

○田村座長 荒川先生、これはペニシリンGだけでよろしいですか。ペニシリン系という意味ですか。

○荒川専門委員 そうですね。要するに、殺菌力はペニシリンGが強いのですけれども、それに類似したアモキシシリンとか、いろいろありますよね。だから、実際、劇症型溶連菌感染症の場合はどういう薬が使われているのか。ペニシリンGを使っているところもあるかもしれませんが、ほかのペニシリン系を使っているところもあるかもしれませんが、ペニシリンというのは割と安い薬なので、家畜のほうでも使われたりする量が多いかなという気がするのですけれども、その辺のことを想定すると、ランクを少し高めにしておいたほうがいいかなという気がして、先ほどの指摘をしたのです。

○田村座長 そうすると、ペニシリン系というのは、今、ⅡになっているのをⅠに持つてくるということですね。

○荒川専門委員 そうですね。臨床のほうの先生の御意見をお聞きしたいと思います。

○田村座長 早川先生、いかがですか。今、ペニシリン系というのがランクⅡになっている。それをランクⅠに持つてくると。

○早川専門委員 そうですね。前回からの議論の続きにはなるのですけれども、何を基準

にランクを決めるかというところですかね。代替薬という点では、代替薬がある感染症が多いので、そこが少し悩ましいところではあります。

もちろん、非常に重要な薬剤であることは疑いようが無いのですが、例えば、セファロスポリンでカバーできなくてペニシリンでカバーできる感染症、と考えるとかなり限られます。これが臨床感染症のランクを決めるものではないというのは最初に御案内があったとおりなのですが、一方で、食品を介してヒトにうつってきたときに、どれぐらいのインパクトがあるかという臨床的な視点で考えると、先ほど申し上げたようなシチュエーションですと、かなり限られてきます。

結構限定的な菌になってくるのかなというところがありますので、非常に重要なのですが、その重要さの再現性のあるランク付けと考えたときに、代替薬がないかと言われると、そこも難しいなとは思いますが。

○田村座長 今、行われている議論は議事録に全て掲載されますので、ランクⅡのままであっても非常に重要度が高い薬だということは、記録としては残るということになります。

○早川専門委員 そうですね。ペニシリンが大事ではないと言うような臨床医は1人もいないと思いますけれども、ランクをつけるときに、代わりがあるかどうか。その薬でないといけないユニークなものがどれぐらいあるかという観点で考えていくと、ほかの薬剤とのランクの整合性と言われたときに、重要なだけけれども、ではⅠなのかと言われると、少し悩ましいなというところがございます。

○田村座長 荒川先生、いかがですか。

○荒川専門委員 そうですね。絶対Ⅰでなければいけないと言っているわけではないのですが、結局、家畜に由来して食品を介してヒトに来る病原菌としてストレプトコッカスがありますよね。ストレプトコッカスは、全般的にペニシリンF、特にFとか、そういうベリダンス連鎖球菌などに効くのですが、家畜からA群とか、ベリダンスみたいな口腔レンサ球菌なのですが、人間に由来して、それで感染症を起こす事例というのは、私は具体的にはよく分からないのですが、可能性としてはあるのではないかと。

皆さん、あまり気にしていないので、何由来かよく分からなくて、結局、レンサ球菌というのは常在菌みたいなものですから、家畜と人との間でうつすというのはあまり想定していないわけなのですが、家畜のレンサ球菌でそういうペニシリンに対して、あるいは、あれは人間にも効きますので、ああいうものがペニシリン耐性になってくると、人間のほうにも。そういうこともあって、ペニシリンについては、Ⅱのままにしておいていいのか、できればⅠにしたほうがいいのか、皆さんの御意見をお伺いしたいなと思ったのです。

○田村座長 家畜のストレプトコッカス属菌の感染症でいくと、主に豚ですよ。私はA群というのはちょっと知らないのですが、それ以外のものは豚で感染して、特にストレプトコッカス・スイスですよ。今の議論は議論として議事録で記録として残るということで、今のランク付けのⅡのままがいいということでしょうか。

池先生。

○池専門参考人 ランクの変更の話をしているのではなくて、これが重要であるということは変わらないので、今、議事録に残るということであれば、それでよろしいし、この重要性はちゃんと記載しておいたほうがいいのではないかという意見でございます。ランクはこのままでいいと思います。

○田村座長 分かりました。原則として今のままということがありましたので、このままにさせていただきます。それでは、重要度ランクの改正については、評価指針の改正と併せて食品安全委員会に報告することといたします。事務局は作業を進めてください。

続きまして、議題2に移りたいと思います。議題2は「『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』の改訂の検討について」です。では、事務局は資料の説明をお願いします。

○矢野課長補佐 それでは、資料5、6、7及び参考資料1から5をお手元に御準備ください。

まず、資料5の上から御説明をさせていただきます。

評価指針の改訂に関しましては、本年3月8日にキックオフをし、3つの観点、すなわち、国際動向、2003年以降に得られた知見、水産、この3つの観点を勘案しながら、1年かけて改正を行う旨、合意をしたところでございます。最初の国際動向の反映に関しましては、ほぼ審議完了でございます。

今回は2つの宿題を終わらせた後に、次のステップ、すなわち、2003年以降に得られた知見を反映する作業に移ります。何分17年間の知見を反映することになりますので、初回の今回は若干多めの情報を提供させていただきますので、御理解いただければ幸いです。

では、知見の反映に移る前に、前回からの宿題について御審議いただきたいと思います。資料5の2を御覧ください。

まず、1点目、共耐性の脚注の修正でございます。こちらは荒川先生が対応して下さったものになります。御説明させていただきます。

○平松評価専門職 それでは、共耐性の脚注について、資料7を用いて御説明します。7ページを御覧ください。

共耐性については、前回、共耐性の具体的な説明を専門委員の皆様から頂いておりました。その記載について、もう少し分かりやすい記載にしてはどうかという御提案があって、荒川専門委員に御検討いただいていたところです。

その具体的な内容がページの下脚注8の最初の2行です。「複数の異なる系統の薬剤に耐性を示すこと。伝達性Rプラスミド上に存在する薬剤耐性遺伝子を媒介する可動性遺伝因子などの獲得が関与している。」というものです。

これに対してもう1点御意見を頂いています。こちらの資料には反映できていないのですが、本日御欠席の浅井専門委員から、「伝達性Rプラスミド上に存在する」の記載は必要でしょうかというコメントとともに、具体的な修文の案として、2文目の「伝達性Rプラ

スミド上に」から始まっているところの文章を「薬剤耐性遺伝子を媒介する可動性遺伝因子やプラスミドなどの獲得が関与している」としてはどうかとの御提案を頂戴しています。

もう1点は、豊福専門委員から、ほかにもこのような説明ぶりがあるということで、3行目以降の文章を提供いただいております。末尾にあるとおり、2008年の動薬検年報から引用したのですが「共耐性は、プラスミドやトランスポゾンなどの単一の可動性遺伝子群上に複数の異なる耐性因子が集積されることにより発現する多剤耐性機構と位置づけられ、これにより使用された薬剤とは全く異なる系統の薬剤耐性が共選択される可能性がある」という文章です。以上を踏まえまして、適切な記載案について、御審議をお願いいたします。

ワーキングでの御判断が最優先ではございますが、もし特段の御意見がないようでしたら、今回、分かりやすい記載にするというものが宿題の趣旨でしたので、事務局の御提案としては、荒川専門委員の案をベースに、豊福専門委員の記載案の中から、特に追記したほうがより分かりやすくなるような情報があれば、追加するという方針を御提案いたします。また、荒川専門委員の記載案にする場合は、浅井専門委員の修正案を採用することが適切かどうか。つまり「複数の異なる系統の薬剤に耐性を示すこと。薬剤耐性遺伝子を媒介する可動性遺伝因子やプラスミドなどの獲得が関与している」と修正するかどうかについても、御確認をお願いいたします。説明は以上です。

○田村座長 事務局から共耐性の脚注の案について説明がありました。それでは、事務局から提案された文言なのですけれども、これについて何か御意見がありましたら、お願いします。まず、荒川先生、いかがでしょうか。

○荒川専門委員 できるだけ簡潔な表現がいいかなと思います。私の資料には事務局案というのがちょっと見当たらないのですが。

○田村座長 上の2行のところを少し修文したというのが事務局案になります。

○荒川専門委員 「複数の異なる系統の薬剤に耐性を示すこと。伝達性Rプラスミド上に存在するものを除いて、薬剤耐性遺伝子を媒介する可動性遺伝子などの獲得に関与している」と。プラスミドは、別に除外していただいても意味は通ると思います。

あと、豊福先生の案でも結構だと思うのですが、ただ、この文章が「プラスミドや」で切れれば、それでもいいのですけれども、「トラスミドやトランスポゾンなどの単一の可動性遺伝子」となると、読み方によってはプラスミドも可動性遺伝子みたいに読めてしまうので、文章の表現を誤解のないような形に変えたほうがいいかなと思います。

○田村座長 豊福先生、今の事務局案でいかがですか。

○豊福専門委員 別に事務局案でも構いませんし、それから、荒川先生のもともとの原案に対して、特にすごく強く変更したほうがいいということではなく、一応、既に動薬検年報で出ているということは、ある程度この業界、この研究分野では既にこういった表現が一般的なのかなと思って、新たに作るよりは、既にパブリッシュされている年報から持ってきたほうがいいかなと、ただそう思っただけです。

○田村座長 どうもありがとうございます。簡潔にという意味では、事務局案でいいのかなと思いますので、事務局案で行きたいと思います。それでは、事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 田村座長、ありがとうございます。

確認なのですが、先ほど荒川先生が読み上げられたときに「プラスミド」は要らないという御発言があったと思います。合意された文章がこれで正しいか、ちょっと確認をいただきたいと思います。

「複数の異なる系統の薬剤に耐性を示すこと。薬剤耐性遺伝子を媒介する可動性遺伝因子などの獲得が関与している。」この文章で間違いはございませんか。それとも、浅井先生の意見を反映させて「可動性因子やプラスミド」、この文言を入れる。どちらでも事務局は特にこだわりはないのですけれども、どちらで合意したのかだけ教えていただければと思います。

○荒川専門委員 プラスミドによらず、自然形質転換でDNAがある程度入ることになるかと思いますが、バクテリオファージなどが耐性遺伝子を運んでいるぐらいなので、プラスミドに限定しなくてもいいかなという気はします。一般的にはプラスミドが一番多いのですけれどもね。

○田村座長 それでは「プラスミドの可動性遺伝因子などの獲得が関与している」ということにしたいと思います。それでは、続いて、事務局、説明をお願いします。

○矢野課長補佐 次に、2点目の宿題、用量反応関係について御説明をさせていただきます。資料7の12ページ、(1)の青字の修正を御覧ください。

前回の審議において、用量反応関係の説明において使用されておりました「数学的」という文言が分かりにくいため、別の言葉に置き換える検討をするよう宿題が出ておりました。関係者と協議の上、2つの修正案を提示いたします。

まず、案の1ですが、こちらは「数学的」との文言を置き換えることが難しいため、例示を追記するというものでございます。こちらは豊福委員より頂戴した案になります。

例示といたしまして「Microbiological Risk Assessment Guidance for Food」のFigure 8というものを追記するものでございます。こちらは資料7の最後のページに添付してあります。豊福委員から頂戴したお言葉ですと、これを見れば一発で分かるだろうという例示でございます。

そして、もう一つ、12ページの(1)に戻っていただきまして、案の2といたしましてEUと豪州が使用している定義を訳したものを追記してあります。ちなみに、案の1はCodexを訳したものでございます。

案の2は、EUと豪州が使っている定義でして、こちらは双方同じ定義を使っております。その定義では「数学的」という文言は使用されておられません。このため、こちらを候補として訳してみました。ただ、最後に「(の記述)」という記載があると思うのですが、こちらは関係性を示したのになりますので、「(の記述)」だけ削除いただいて「関係性」で止めていただければ幸いです。

以上、案の1のCodexの定義に例示を追加したものと、案の2のEUと豪州の定義を訳したものの、この2つの案を提示いたしますので、どちらがよいか御審議をお願いいたします。以上です。

○田村座長 では、まず、豊福先生、案の1と2を事務局が提示しておりますけれども、何か御意見がありましたら、お願いします。

○豊福専門委員 前回の宿題で「Mathematical」というものをどうにか分かりやすくほかの言葉に替えられないかということで、いろいろ検討したのですが、Mathematicalを「数学的」以外に訳す方法はないというのがまず結論です。

では、Mathematicalとは一体どういうことを言っているのかというのが、恐らく最初に見たときには皆さんがぱっと分からないのではないかとということで、今、事務局から紹介いただきました、今見ていただいている資料7を数ページめくっていただきますと、「Microbiological Risk Assessment Guidance for Food」というFAOとWHOが作成したリスク評価のための表がついていると思うのですが、さらに表紙があって、69というページが下に載っているページの上に「FIGURE 8」というのが載ってまして、これはサルモネラのドーズレスポンスモデルです。

要は、この場合、X軸は \log_{10} (Dose) で用量として示されていまして、縦軸が疾病の発症確率です。ですから、ざっと見ると、例えば、3乗だから、1,000個ぐらいわく露された場合には、40%ぐらいで発症するし、例えば、これが7乗の10万個ぐらいただと、80%ぐらいの確率で発症する。実線が最も可能性が高い部分で、その前後の2.5パーセントイルと97.5パーセントイルの不確実性がその幅の中にありますよというものです。

実際、これをどうやって計算しているかということ、そこの下にTABLE 7がありまして、モデルとしては、例えば、サルモネラの場合はBeta-Poissonモデルを使っていて、パラメータとしては α と β がそこにあるような数字と。さらに、2.5パーセントイルと97.5パーセントイルだと、それぞれのパラメータが出てくる。

まさしく数学的というのは、こういうことを言っているのですけれども、「数学的な」というのを残しつつ、例示としてFAO/WHOの微生物評価指針のFIGURE 8のようなものですよというふうにするか、あるいはやはり「数学的」というのがいまいちピンとこないということであれば、EUの定義でありますような「ヒトに対するハザードの暴露の頻度及び大きさと影響の重篤度及び頻度の関係性」というのも、ここで言っていることとかなり近いということなので、2でもいいのかなということで、私としては「数学的な」「Mathematicalな」というところに対しては、そんなにこだわらなくてもいいのかなとは思っています。

なので、Mathematicalを避けるのであれば案の2、Codexにそのままできるだけ準拠したいということであれば案の1。それで、一応、脚注か何かで言っていることはFIGURE 8にあるようなものですよと説明すればいいのかなということで御提案させていただきました。以上です。

○田村座長 ぱっと見たときの理解のしやすさからいうと、案の2かなという気がします

けれども、ここのところで、ほかの先生方で何か御意見がありましたら、お願いします。
○山岸専門委員 感染研、山岸です。自分も案の2が分かりやすいかと思っています。疫学辞典というものがあって、日本の疫学会のほうが出している説明でも似たような説明になっていまして、読み上げますと「個人や集団における作用物質の与えられた量またはセットされた量と段階的な影響の大きさとの間の関連。」と終わっているのですね。2番の案に非常に近いかなと思います。

2番の案の中で、特に後半は「重篤度及び頻度」となっていますが、前半のほうは「頻度及び大きさ」と逆になっているので、そこをそろえて示しておけばいいのかなと思います。また、些末ですが、事務局とも少しやり取りがありましたけれども、「暴露」という表現は、今は漢字でなく「暴」は平仮名で「ばく露」と表現されていると聞いていますので、最後に統一して「ばく露」という表現に直していただいたほうがいいのかなと思いました。以上です。

○田村座長 どうもありがとうございます。それでは、基本的に案の2がいいのではないかという御指摘でしたけれども、案の2ということによろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○田村座長 それでは、案の2ということにしたいと思います。では、続けてお願いします。

○矢野課長補佐 座長、事務局からの御提案でございます。今、ちょうど1時間半が経過いたしました。次から少し長い説明になりますので、もしよろしければ、今のうちに休憩を取るのはいかがでしょうか。

○田村座長 どうもありがとうございます。それでは、今、24分なので、15時30分から開始したいと思います。

(休 憩)

○田村座長 それでは、引き続き説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。資料5の3を御覧ください。

ここから新たな観点、2003年以降の経験の反映について御説明をさせていただきます。

今回、事務局で行いました作業は、大きく分けて2つございます。

まず1つ目ですが、評価指針に盛り込むことができる考え方、または評価のポイントがあるかを検討しております。具体的には、最初に評価を行いましたモネンシンナトリウムから直近のスルフォンアミドまで、全ての評価結果を分析し、一貫した評価のポイント、さらに踏み込んで、共通して適用されている考え方があるか、これらを分析しております。

2004年に評価指針を作成した当時は、当然ではあるのですが、一度も評価を実施しないまま評価指針を作成しております。OIEコードより、大枠の要素、すなわちハザードの特定、発生・ばく露・影響評価、そして、リスクの推定、これらを行うことを記載するにとどめた記載になっております。それから17年が経過いたしまして、全部で32本の評価

書を完成させる工程で、このような枠組みだけではなく、それぞれの要素について、実際にどのように評価するのか、考え方が成熟しております。その考え方の多くは、評価書に含まれていたり、あるいはワーキングの資料として配られたり、各所に散らばって存在している状況でございます。その考え方を整理する作業をまず1点目として行いました。

そして、2つ目の作業ですが、こちらは単純に評価指針と現行の評価書のギャップをチェックしております。つまり、整合性です。ずれている部分はないかというところをチェックしております。分析やチェックの結果については、後ほど御説明させていただきます。

簡単に「4. 今後のスケジュール」にだけ言及させていただきます。審議に使うことができるワーキングは、本日を含めてあと3回となっております。12月までに審議を終了いたしまして、その後、パブリックコメントなどを経まして、来年3月中に食品安全委員会で改訂を決定する予定でございます。

そして、本日お願いする作業ですが、資料7の評価指針案を改定することでございます。成果物は評価指針の改訂案ですので、その点、よろしく願いいたします。

それでは、少し長くなり恐縮ですが、始めに分析結果について御説明をさせていただき、それに引き続きまして、評価書案の改訂について、推奨事項に沿って御審議いただきたいと思っております。資料6と7、そして、参考資料の1から5をお手元に準備願います。概要だけ私から御説明いたします。

2003年以降、当ワーキンググループは、全部で32本の評価書を食品安全委員会に提出しております。それらは参考資料1に列記してあります。

32本の中にスルフォンアミド系合成抗菌剤が含まれておりまして、それは単剤とST・SO配合剤で評価結果が異なるため2本と数えまして、結果数を33と数えたときに、「1. 方法」の表のところにあるのですけれども、33のうち16に関しましては、ハザードの特定がなされず、無視できるリスクとなっております。リスクが特定されたものは17ございまして、低度が8、中等度が9となっております。リスクが大きいという結果を行ったものは1つもございませんでした。では、ここから詳細な分析を御説明させていただきます。

○平松評価専門職 続けて「2. 考え方及び判断基準」を御覧ください。まず「(1) ハザードの特定」の考え方について御説明します。

少なくともマクロライド系の評価以降、資料6の5ページにつけております別紙1の「ハザードの特定に係る検討作業の手順」をワーキングの資料として整理しておりまして、ハザードの特定に関する検討を行ってきています。

つまり、まず別紙1の5ページの考え方で幅広く菌種をピックアップした上で、7ページにつけているような表を用いて、家畜で耐性が選択され、食品を介してヒトに感染し、そのヒトの治療に影響を及ぼすというところまでのストーリーが一つつながりになると考えられるものをハザードとして特定しています。再び1ページ目を御覧ください。

今の別紙1のように、ワーキングの資料として文書化されたのは最近なのですが、実際は評価開始当初から一貫してこの考え方をを用いております。

例えば、これまでの評価事例について、ハザードが特定されなかった理由について分析したところ、ここに①②と記載していますが「①評価対象抗菌性物質が、ヒトで使用されておらず、他のヒト用抗菌性物質とも交差耐性を示さない」「②評価対象抗菌性物質が、食品を介してヒトに伝達する可能性のある感染症に使用されない、又は推奨薬とされておらず代替薬が充分ある」、この①と②のいずれかに全ての事例が該当しておりました。

詳細は参考資料2にまとめておりますので、御関心がありましたら、そちらも併せて御参照ください。なお、一部の評価では、①②に加えて、具体的に家畜で耐性菌が確認されていないことや、家畜で耐性率の上昇がないことを追記していることもありました。

ここまでの考え方は、いずれも先ほど御覧いただいた別紙1に含まれる概念でありまして、一貫した考え方の下、ハザードの特定を行ってきているということが分かりました。

なお、近年はハロフジノンや亜鉛バシトラシン、スルホンアミド系の評価において、ハザードの特定の際に「共耐性」に関する検討を行っておりますが、この考え方については、前回までのワーキンググループで国際動向を踏まえた修正として「共耐性」を追記いただいたことにより、反映済みです。

続いて、2ページを御覧ください。

「(2)発生・ばく露・影響評価及びリスクの推定」については、9ページに別紙2の考え方を付しているのですが、この考え方に基づき評価を一貫して進めており、別紙2を別途文書として作成することについては、既に前回までのワーキンググループで決定いただいたところ です。

参考資料3は、これまで評価を実施したものの事例のうち、ハザードが特定され、評価結果が低度及び中等度となった17件をリスクの高い順に並べているものです。いずれの評価においても、別紙2の考え方に記載されていた3つの観点から、発生・ばく露・影響評価を一貫して行っております。改めて一覧として評価結果を御覧いただいた上で、この評価が高い順に妥当かなというような点や、評価が高い又は低い事例など、お気づきの点がありましたら、今後の評価に有用だと思しますので、御指摘をお願いいたします。

資料6の2ページ目に戻っていただきまして、評価に当たっては、先ほどご紹介した3つの観点、別紙2の表1を御覧いただきますと、発生評価については「①ハザードの出現に係る情報が懸念されるか」「②ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか」「③その他要因が懸念されるか」という3つの観点で、ばく露、影響も同様に3つの観点をを用いて、それぞれについて大・中・小を判断します。その上で、発生評価の3つの観点の大・中・小の組合せから、発生評価を高度、中等度、低度、無視できる程度と判断するという考え方をばく露、影響評価についても同様に行いまして、最終的なリスクの推定をするというものです。具体的に過去の評価事例における判断について、参考資料4と5にまとめておりますので、御覧ください。

参考資料4は、1枚目が発生評価、2枚目がばく露評価、3枚目が影響評価について、これまでに実施した17件の3つの観点の判断結果とその根拠をまとめたものです。色分けは、赤

は懸念が大のもの、オレンジは中、黄色は小のものと色分けをしております。

例えば、1枚目の一番左上のマスを見ていただくと、牛豚に用いるフルオロキノロン系の評価において、ハザードの腸管出血性大腸菌に関する遺伝的特性の観点から、懸念を「中」と判断しております、その主な理由は伝達性の耐性遺伝子が存在するためという記載がございます。

参考資料4を基に、各観点における大・中・小の判断根拠をまとめた表が参考資料5になります。

参考資料5を御覧いただきつつ、昨日、専門委員の皆様にはメールでWebexの招待メールとともに送付しております机上配付資料4に沿って、各観点において一貫して用いられている判断基準と、個別の事例に特有の判断基準がございますので、それを分析した結果について御説明をしたいと思います。

まず発生評価の遺伝的特性についてですが、こちらは伝達性の耐性遺伝子が知られていれば「中」としているというのが一貫して用いられていた判断基準です。

一方で、個別の事例特有の基準としては、フルオロキノロン系のカンピロバクターをハザードとした評価では、抗菌性物質の投与により速やかに耐性菌が選択されるという知見があったことから、この懸念を「大」としておりました。

また、コリスチンの第2版の評価の際には、判断結果は変わらず「中」でしたが、耐性菌の増殖性の低下等の適応負担を考慮したことがございます。

続いて、耐性率及び感受性の観点についてですが、一貫した基準として、こちらは菌種にもよるのですが、耐性率が0～16%程度で大きな変動が見られなければ「小」、耐性率の最大値が30～60%程度、または耐性率が増加傾向であれば「中」となります。また、健康畜由来株の耐性率が10%以下であっても、病畜由来株の耐性率の最大値が20～40%程度と高いものについては、使用実態を反映しているということを考慮し「中」とした事例もございました。

個別の事例特有な基準としては、コリスチンの第2版の評価で、リスク管理により使用量がおおむね半減したことから、耐性率が今後上がる可能性は低いということを考慮して、懸念を「小」とした事例がございます。

発生評価の最後、その他の要因につきましては、一貫して用いられている基準として、使用量が特に多いもの、テトラサイクリンやスルホンアミド系などや、飼料添加物としての使用が評価時点であったものを「中」、その他特に懸念のないものを「小」としておりました。

個別事例に特有の基準としては、使用量は多くないのですが、流通量の約6割が鶏用であり大半を占めるということと、耐性株の性質が鶏体内での定着性上昇、選択圧のない状態での長期維持が可能といった性質を踏まえて「中」とした事例や、使用量は多いものの有効菌種ではないことを考慮して「小」としたような事例もございました。

続いて、ばく露評価についてです。

この評価の1つ目の生物学的特性の観点では、一貫して家畜の腸内常在菌であり、食肉中で生存可能であれば「中」としておりましたが、牛肉とカンピロバクターの組合せでは長期の冷蔵・冷凍保存下で徐々に死滅することを考慮し「小」としております。

また、個別事例特有の判断基準としては、鶏用のフルオロキノロン系のカンピロバクターに関する評価で、食肉中で生存可能なもののヒトの腸内細菌叢として定着する可能性が低いとして「小」とした事例や、ST合剤の大腸菌に関する評価で、ヒトが食品からばく露される大腸菌のうち、尿路感染症の原因菌となるものがごく一部であるということから「小」と判断した事例がございます。

2つ目の食品の汚染状況の観点については、一貫して食肉の汚染率が10%以下と低いもの、または汚染率は60~80%と高いものの耐性率が約6%以下と低いものを「小」として、汚染率が高く、耐性率も低い10~80%のものを「中」としています。

個別事例としては、汚染率、耐性率ともに高く、食鳥処理場での検出がサルモネラより高いことから、鶏用のフルオロキノロン系のカンピロバクターに関する評価を「大」としておりました。

続いて、その他要因については、懸念されるものが特になく、十分な加熱調理等の一般的な食中毒対策により感染予防が可能なものを「小」としています。鶏とカンピロバクターの組合せについては、カンピロバクター感染症の原因食品としての割合が大きいこと等を考慮して「中」としております。

最後に、影響評価です。

影響評価の1つ目の項目は、重要度ランクがランク I であることと、ハザードによる感染症の治療の推奨薬であることの両方に当てはまれば「大」、片方のみ当てはまれば「中」、どちらでもなければ「小」と一貫して判断をしております。

2つ目の疾病の重篤性については、重篤化する可能性があれば「大」、食品を介した発生件数が不明なものは「中」、また、発生件数が多くても重症化する可能性が大きいとは言えないものも「中」としていますが、このうち、耐性株による発生件数が少ないものについては「小」と判断しておりました。

個別事例特有の判断基準としては、家畜由来のMRSAについて、主な感染経路が動物との物理的接触であることを考慮して「小」とした事例や、ST合剤の大腸菌の評価の際には、大腸菌が尿路感染症を引き起こすには、一度腸内に定着した後に泌尿器に上行感染するというワンステップが必要であるということ踏まえて「小」にした事例がございます。

影響評価のその他の要因については、代替薬がないものや、多剤耐性菌が耐性遺伝子を獲得することで代替薬がなくなると考えられるものは「大」、代替薬があるものは「中」以下として、そのうち、さらに代替薬があるものの医療分野での耐性率の最大値が約40%と比較的高い、または上昇傾向にあるものは「中」、その他は「小」としています。

個別事例としては、代替薬があるものの感受性確認前に使用されると重篤化する可能性があるものを「中」とした事例や、評価対象の抗菌性物質自体はランク I や推奨薬ではな

いものの評価対象抗菌性物質と交差耐性を示すマクロライド系がランク I かつ推奨薬であることから、この項目を「大」としている事例。また、耐性遺伝子が特に問題となる多剤耐性菌に伝達しないことや、高度耐性を付与しないことを考慮して「中」としたコリスチン（第2版）のような事例がございました。

このように一貫した考え方がある一方で、個別の事例に特有の基準を用いて判断しているというものも多くございました。そのため、耐性率が何%であれば「大」とか「中」とか、そのような各観点の具体的な判断基準については、今の段階で評価指針に盛り込むのではなく、今後とも事務局の手持ち資料として、知見を蓄積していきながら今後の評価に活用してまいりたいと考えております。

それでは、説明が長くなりましたが、一度資料6の2ページ目に戻っていただきまして「(3) 結論」の部分でここまでのまとめを説明します。

現行の評価指針には、食品健康影響評価の枠組み、すなわち「①ハザードの特定」「②発生・ばく露・影響評価」「③リスクの推定」というステップが記載されております。

評価指針が作成された2004年以降、①から③のステップを具体的にどのように進めるのか、細かな考え方について、ワーキンググループで随時整理・文書化して、一貫して評価時に適用するようになってきました。ただし、現状、その考え方は評価書内やワーキンググループの資料等に散らばって記載されておりまして、評価指針には反映されていないという状態でした。

この項目の説明はここまでで、続いて、資料6の3ページを御覧ください。

3の部分で今回検討する2点のうちの2点目です。評価書と評価指針の整合を取るという観点から分析を行った結果について、事務局として分析した結果が3つ記載してあります。

1点目、2点目は、実際の評価書で記載していない事項や重複している事項が評価指針に見られるというものです。評価指針の該当する部分と具体的な修正案については、後ほど推奨事項の部分で御説明したいと思います。

3点目は、現在は全ての評価書に別紙3の「ハザードである薬剤耐性菌の考え方」というものを、こちらはブレイクポイントをどのように考えるかという情報なのですけれども、現在は全ての評価書に記載していますが、評価指針にこの考え方は含まれていないという分析結果です。

ここまです踏まえまして、事務局からの具体的な推奨事項を4の(1)から(5)まで5点提案しています。こちらについて、1点ずつ御審議をお願いしたいと考えております。

まず、1点目の(1)です。

評価指針に記載のある枠組みの各項目について、具体的な考え方を整理した2つの紙、すなわち、別紙1の「ハザードの特定にかかる考え方」と、別紙2の「薬剤耐性菌の食品健康影響評価における発生、ばく露及び影響評価並びにリスクの推定の考え方(案)」を、現在のように様々な場所に散らばって記載するのではなく、別途文書として作成することとしたいと考えております。

別紙2については、前回までに別途文書にすることを合意いただいておりますが、これら2点を別途文書として定めることについて、御賛同いただけるか、改めて御意見をお願いいたします。

なお「ハザードの特定にかかる考え方」については、別紙1のとおりワーキングの資料として用いているのですが、確立した文書とはなっておりませんので、定めることに合意いただいた場合は、事務局にて案を作成して、次回以降に提示をしたいと考えております。

それでは、まず「4. 推奨事項」の(1)の別途文書として定めることについて、御審議をお願いいたします。

○田村座長 事務局から分析結果について説明がありました。この2つの点について、文書にまとめるとということについて、御同意いただけますでしょうか。

(首肯する委員あり)

○田村座長 よろしいですか。

それでは、資料6の「4. 推奨事項」の(1)について、何か意見がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○田村座長 それでは「ハザードの特定にかかる考え方」と「薬剤耐性菌の食品健康影響評価における発生、ばく露及び影響評価並びにリスクの推定の考え方(案)」を別途文書化して整理いたします。そして、その整理したものについては、次回、提示いたしたいと思っております。それでは、事務局から引き続き説明をお願いします。

○平松評価専門職 続けて御説明をする前に、先ほど机上配付資料4で御説明していたばく露評価の個別事例の判断基準の中で、細かいのですが1点誤りがありました。大変失礼しました。

ばく露評価の生物学的特性で、食肉中で生存可能だが、ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性が低いとして、この項目を「小」としたのは、鶏のフルオロキノロン系のカンピロバクターではなく大腸菌でした。カンピロバクターは、食肉中で生存可能で「中」となっておりました。お詫びとともに訂正いたします。

それでは、資料6の「4. 推奨事項」の(2)について、資料7と併せて御提案を説明いたします。先ほど分析結果のところ御説明した「発生評価」「ばく露評価」「影響評価」において、一貫して評価の要素としている3つの観点の評価指針の該当する項目に追記するという御提案です。

資料7の8ページ目を御覧ください。ページの一番下です。こちらは発生評価に関する記載の部分なのですが、現在の評価指針では、268行目から記載しているとおり「発生評価は、例えば次に掲げる情報等によって実施される」とだけ記載されておりまして、評価の要素や内容については、記載していないという状態です。

今、推奨事項の(1)で御確認いただいたとおり、具体的な考え方については、別途文書といたしますが、一貫してこれまで評価の要素としてきている3つの観点については、

評価指針自体にも追記をすることで、どのような観点から評価をするのかということが明確になるのではないかと考えた下、追記の御提案をしております。

具体的な追記案は、こちらの青字で記載しているとおりで、①②③の観点から実施されるというふうに追記をするというものです。同様の追記案を、ばく露評価、影響評価の該当部分にも提示しておりまして、ばく露評価については10ページ目の332行目にございます。ここにも事務局案として①②③の追記案を御提案していましたが、ここについて豊福専門委員から、青マーカーの部分のとおり修正の御提案がありました。ばく露の「経路でのハザードの増加又は減弱」と「喫食頻度と消費量」というものを観点として追記するというものです。

こちらは、追記いただいた事項がばく露評価の要素として重要であるということは御指摘のとおりだと思うのですが、評価指針への追記という観点から、事務局から補足の説明をさせていただきます。先ほど御覧いただいた資料6の9ページの別紙2をもう一度御覧いただきますと、これがここまでの評価で一貫して用いている3つの観点の詳細なのですが、表1のばく露評価の部分では「①ハザードを含む当該細菌の生物学的特性が懸念されるか」「②ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか」「③その他要因が懸念されるか」という3点について、これまでの評価で一貫して用いてきているところです。

今回、豊福専門委員から御指摘のあった、ばく露の経路でのハザードの増減や喫食頻度、消費量等の要素については、実際の評価ではばく露評価の①の生物学的特性や、③のその他要因の中で考慮されている情報でございまして、事務局から御提案している原案でも要素としては含まれていると考えております。また、評価指針にはこれまでの評価経験で確立してきた考え方を盛り込むというコンセプトで修正を行っておりますので、これまで一貫して用いてきた別紙2の3つの観点を盛り込む原案のとおりとさせていただけたらなと事務局としては考えております。

最後に、影響評価についても、資料7の11ページの一番下の部分に3つの観点を追記しております。

この推奨事項の(2)について、資料7の具体的な修正案について、御審議をお願いいたします。説明は以上です。

○田村座長 資料6の4の(2)に基づく資料7の修正案について説明がありました。豊福先生、何か御意見はありますでしょうか。

○豊福専門委員 今、事務局からありました資料7の10ページの333、334行目辺りなのですが、なぜ私がこういうことを書いたかということ、実はその次の11ページを読んだら、例えば、喫食の頻度だとか、消費量については、まさしく(3)のところに書いてあるのです。それから、ハザードの増減とかについても、同じく11ページの(2)の③の辺りに書いてあるので、であれば、最初の「2 暴露評価」の後の3つのパラグラフというのは、その後続くイントロみたいなものだと考えたら、以下のことに書いてあるのであれば、そ

れを書いておいたほうがいいのではないかなと、ただ普通にそう思っただけなのです。

確かに、今、事務局から説明があったように、テーブルのほうではそこは書いてはいないのだけれども、もともと評価書に書いてあるのだから、それは書いておいたほうがいいのではないかなと、ただ単純にそういうことです。以上です。

○田村座長 ありがとうございます。事務局、いかがですか。

○矢野課長補佐 田村座長、ありがとうございます。また、豊福先生、補足の説明をありがとうございます。よく分かりました。

一応、事務局といたしましては、先ほど平松から申し上げましたとおり、今回は2003年以降に得られた知見を反映するというので、評価のポイント、あるいは一貫して適用されている考え方をまずは評価指針に含めるということを経済目的として、今回の審議に臨んでおります。豊福先生がおっしゃるとおり、例えば、消費量であったり、喫食頻度であったり、そういったものは、考える資料としてここに記載はされてはいるのですけれども、残念ながら、評価のポイントの肝になったことが一度もないのです。

したがって、もちろん、先生がおっしゃるとおり、今後、そういうことを考える案が出てくる可能性もございますので、留意をしつつ、取り急ぎ現行の3つの観点を書くのかなというのが事務局の考えでございます。あくまで事務局の考えですので、先生方の指示に従います。以上です。

○田村座長 豊福先生、そういうことのようにすけれども、いかがですか。

○豊福専門委員 確かに事務局が言うのも、新しい知見だけをできるだけ入れようというのであれば、別に新しくはないのだけれども、ただ、リスク評価をするときの基本だと思うのです。例えば、ばく露評価の中で、喫食量あるいは頻度、それから、実際に喫食するまでの間にどのように食品がいろいろなものを通していくのか。その中でハザードがどのように増減するかというのは基本なので、2003年に作ったときは、私は委員ではなかったから分からないけれども、今、ないのが逆にすごく不思議に思ったのです。

なので、このチャンスだから、入れておいたほうがいいのではないかなと、ただ単にそういうことなのですが、ただ、今までやっていないからないというのは、それは一つの理屈としてあるのだろうけれども、今後も絶対ないかといったら、なくはないような気はします。ただ、絶対なければいけないというわけではないですが、普通はあるのではないかなとは思っています。以上です。

○田村座長 そういうことのようにすけれども、事務局、さらにどうぞ。

○矢野課長補佐 豊福先生、座長、ありがとうございます。

詳細はよく分かりました。豊福先生のおっしゃることも、全くもってそのとおりでして、うちも評価書にはきちんと記載はしておりますので、もし今後そういった点が評価のポイントになるようなことがあったら、当然、評価ポイントとして一つ立ち上げるというのは手かもしれません。ただ、先ほど申し上げましたとおり、今までの経験としましては、今のところ、この3点しか考えていないということで、3点書かせていただいて、その他の項

目で豊福先生のおっしゃることを今後はよくよく勘案すると。その上で、評価手法が適切に立ち上がったなら、次の改正のときにでも追記をするというのがよいかなと思っております。以上です。

○田村座長 豊福先生、こういうことですので、よろしくをお願いします。

○豊福専門委員 分かりました。結構です。

○田村座長 ありがとうございます。それでは、続けて説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、資料6の「4. 推奨事項」の(3)と(4)について、まとめて御説明します。(3)と(4)は、資料6の「3. 評価書と評価指針の整合」の部分の①と②に対応した修正の御提案です。

まず(3)ですが、ハザードの特定と発生・ばく露・影響の各評価及びリスクの推定に関する整理表に関する記載を削除するという御提案です。

資料7の6ページを御覧ください。ハザードの特定に関するパートなのですが、192行目から「ハザードは、例えば、次に掲げる動物用抗菌性物質に関する資料を基に特定され、その際になされた考察は、別紙に示す表にとりまとめられる」と記載があります。

続いて、8ページを御覧ください。251行目から、こちらについて、発生、ばく露、影響評価とリスクの推定についても、同様に考察を別紙の表に取りまとめられるとの記載があります。この別紙の表というのが14ページにございまして、ハザードの特定、発生評価からリスクの推定までの各ステップについて、項目ごとの検討概要をまとめる表となっております。

これについて過去の評価も含めて確認をしたのですが、実際の評価書ではこれらの検討概要というものは全て本文に記載をしておりまして、表の形式で別紙としてつけているものはございませんでした。そのため、実態に即して、今、御紹介した別紙の表と別紙に関する記載を評価指針から削除するというのが推奨事項(3)の御提案です。

続けて(4)について御説明します。資料7の9ページを御覧ください。

発生評価で考慮する情報を記載しているパートなのですが、(1)の①から⑦まで削除をする案としております。これらの情報は、考慮しないようになるという意図ではなく、7ページのハザードの特定について用いる情報の部分の「1 動物用抗菌性物質に関する情報」の(1)から(6)の辺り、こちらにもハザードの特定の部分についても用いる情報として記載をされておりますので、重複を削除するという修正となっております。実際の評価書でも、9ページの①から⑦までの情報は、ハザードの特定の部分に記載をされておりました、評価書の発生評価に関する知見のパートでは「⑧ハザードを含む当該細菌の感受性分布について」に関する情報から記載が始まっておりますので、こちら実態に合わせて評価指針の重複部分を削除するという御提案です。推奨事項(3)(4)の修正について、御審議をお願いいたします。

○田村座長 資料6の4の(3)及び(4)に基づく資料7の修正案について説明がありました。何か御意見はありますか。特にないようですので、整理表及び重複を削

除するということにいたします。引き続き事務局から説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、推奨事項の（５）について御説明します。

資料６の13ページに別紙３としてつけている「ハザードである薬剤耐性菌の考え方(案)」を評価指針に含める、または別途文書としてまとめてはいかがでしょうかという御提案です。別紙３は、耐性菌かどうかの判断に当たって基準とするブレイクポイントの考え方等を記載しているもので、少なくとも最初にハザードが特定された牛豚用のフルオロキノロンの評価書で記載されていることを確認しており、現在は全ての評価書にこの考え方を毎回記載していきまして、一貫して用いてきているものです。

これについて、毎回、評価書に書いているところですが、評価指針に含める、または別途文書として整理する等、今後どこに記載をしていくべきか、御意見を頂戴したいと考えております。説明は以上です。

○田村座長 ただいま説明がありました資料６の４（５）について、御意見はありますでしょうか。よろしいですか。

それでは「ハザードである薬剤耐性菌の考え方について（案）」について、どのような取扱いをするかということなのですのでけれども、評価指針に含めるのか、それとも別途文書で整理するのかということについて、御意見がありましたらお願いします。

○荒川専門委員 これを別途の資料としてまとめて評価書などをより簡潔にされたほうがいいかなと思います。

○田村座長 それでは、別途文書として整理するというにしたいと思えますけれども、それでよろしいですか。

（首肯する委員あり）

○田村座長 これで本日予定していた審議が全て終了となります。全体を通して何か御質問、その他コメント等がありましたら、お願いします。事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 田村座長、ありがとうございます。

今回頂戴したコメントの中に、豊福委員から何点か御意見を頂戴しております。本日残った時間で審議をするか、あるいは本日は大きな部分の修正を反映したということで、次回以降に審議するか、どちらでも大丈夫だとは思いますが、豊福先生のコメントを今日審議するか否か、いかがすればよいか御指示を頂ければと思います。

○田村座長 ぜひ今やっていただいたほうがいいのではないかと思います。

○矢野課長補佐 了解いたしました。では、初めから紹介させていただきます。資料７をお手元に御準備ください。

資料７の４ページ、116行目と118行目に「水産動物及び水」という概念を追記いただいております。こちらを追記すべきか、御審議をお願いいたします。

○豊福専門委員 よろしいでしょうか。116行目の水産動物というのは、家畜等の定義を２ページで見ると、家畜等の中には水産動物を含むと書いているので、116行目の私の指摘は取り下げます。それから、118行目になぜ「水」と書いたかということ、空気以上に、特に水

産養殖の場合には、ハザードがいろいろなところに伝播するところに「水」と書いておいたほうがいいのではないか。これから水産の議論をするので「水」を書きました。以上です。

○田村座長 水産の話を進める上では、水のデータが非常に重要で…事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 田村座長、ありがとうございます。遮ってしまい申し訳ないです。

事務局から1点だけ御提案なのですが、恐らく今、座長が言いかけたことなのですが、これから水産の評価手法について検討が始まります。その中で、水の中に浮遊している遺伝子であったり、魚から出てきた耐性菌がそのまま水の中を漂っていくといった事態であったりについて、検討することになると思います。したがって、この水に関しましては、御意見を頂戴しておきまして、その後、必要に応じて修正できればなと思っております。以上です。

○田村座長 今後議論される水産動物に関するところで再度議論するというので、豊福先生、それでよろしいですか。

○豊福専門委員 あと、もう一点、これもたしか過去、この2~3年の間に議論しているときにどなたかの先生が御発言したと思ったのですが、例えば、家畜に抗菌性物質を使って、耐性菌を含むマニユアを水の近くに堆積しておいて、大雨が降ったときにそれが流れて、畑とかに行き、それこそ野菜、果実を経由してヒトが摂取するというようなことは今後考えなくていいのですか。そのときに水も考えなければいけないのかなと思って、そうすると、空気よりも水のほうが、ハザードの伝播する頻度というか、役割が大きいのではないか。それもちょっと考えたのです。

○田村座長 これについては、今、研究課題として鋭意進めているところであります。

○豊福専門委員 たしかそうですね。

○田村座長 データが非常に少ないのです。

○豊福専門委員 そう思います。

○田村座長 今、データの蓄積を鋭意進めているところですので、多分、あと1年ぐらいするとデータも相当出てきて、このワーキンググループでも紹介されるのではないかなと思っております。環境水というのは非常に重要だと私は前から思っているところなのですが、そのときに再度議論していただければいいかなという気がします。そういうことでよろしいですか。

○豊福専門委員 分かりました。私はいなくなります、そのうちパブリックコメントを出します。

○荒川専門委員 確認ですけれども、ここに豊福先生が水を追記されたのは、その文書のあのままいくと「対象としないこととする」ということになるので、水については対象としないということを意図されて「水」を入れられたという理解でいいのですか。

○田村座長 豊福先生、そういう意味ではないですね。

○豊福専門委員 失礼しました。私、逆に読んでいましたね。水についても考えたほうが

いいのではないかという意味で「水」と書きました。さらに、121からのパラでは、現時点では蓄積していないから、水については本評価の対象としないと書いてありますが、水をこのままずっと対象にしなくていいのかなということが気になったので、水を書いたわけで、確かに場所がずれていましたね。失礼いたしました。

○田村座長 それでは、豊福先生が提案されたこの文言については、削除ということにしたいと思います。事務局、まだそれ以外にあるのですか。

○矢野課長補佐 まだ数点ございます。次は6ページになります。6ページの187行目、こちらはエディトリアルな修正でございます。「その検討過程が詳細に記述される必要」というのを「その検討過程を詳細に記述する必要」と書き換えてくださっております。一応、こちらを御審議いただけますでしょうか。

○田村座長 文章の訂正ということでもいいと思いますけれども、何か御意見はありますでしょうか。

○矢野課長補佐 事務局から補足なのですけれども、この後、この文章に関しましては、食品安全委員会事務局内での行政文書としてのチェックを受けますので、その際におかしな日本語があれば修正が入ると思います。その点だけ補足させていただきます。

次ですが、8ページの259行目でございます。こちらは1パラグラフ削除されておまして、豊福委員からは、畜水産食品が農場または養殖場を出ることはないのでは。食品を入れる必要はあるのかというような指摘がありました。ちなみに、過去の経緯で、魚がそのまま食卓に行ってしまうということと、あと、乳と卵については、直接行く可能性があるというような指摘があったというのは聞いております。この文言を消してよいか、御審議をお願いいたします。

○田村座長 8ページの259行ですよ。ここの文章を削除してよいかということですが。

○豊福専門委員 豊福ですけれども、乳と卵を考えていらっしゃるのですね。基本的に農場から、例えば、牛豚の場合だと、鶏も含めて、必ず屠畜場なり、食鳥処理場に行ってから食卓に行くので、食品が農場から直接出ることはないのではないかと思います。確かに卵はありますね。そういう意味か。分かりました。だったら、別に削除でなくてもいいです。

○田村座長 削除でなくてよろしいですか。

○豊福専門委員 なくていいです。

○田村座長 これは元に戻すと。事務局、次をお願いします。

○矢野課長補佐 同じく8ページの269行目の当該細菌のところに脚注が入っておりまして、脚注として「ハザードである薬剤耐性菌と同じ種の薬剤感受性菌をいう」という追記をしてくさっております。こちらについて、御審議をお願いいたします。

○豊福専門委員 これは、読んでいて、ハザードを含む当該細菌というのは一体何のことを言っているのかなと思ったのです。ハザードについては、定義が2ページの68行目からあって「ハザードは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、家畜等に動物用抗菌性

物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう」というのが、この部会で言うハザードであると。

そうすると、ハザードを含む当該細菌というのは、ぱっと読んだときにすぐに分かるかなど。一瞬何のことを言っているのだろうと自分自身が思ったので、正確に書くところいうことなのではないかなど、読みやすくするために考えたのですが、そんなものはなくても、当該細菌というのは自明であるというのであれば、別になくても結構です。

○田村座長 事務局、当該細菌というのは何ですか。

○矢野課長補佐 まさに豊福先生が脚注に追記いただいたものでございます。薬剤耐性菌ではなくて、薬剤に感受性の普通の菌も含まれますよということを言いたいということでございます。

○田村座長 ということは、この脚注があったほうが分かりやすいということですよ。

それでは、私もぱっと頭に思い浮かばなかったもので、これはあったほうがいいのではないかなと思います。それでよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○田村座長 それでは、この脚注を残すということでよろしく申し上げます。次をお願いします。

○矢野課長補佐 あと4つでございます。次は10ページです。326行目「家畜等及び畜水産食品」の「及び畜水産食品」を削除されております。

○豊福専門委員 先ほど畜水産食品は卵とミルクがあるということだったので、そこから先の畜水産食品は全部コメントを取り下げます。

○矢野課長補佐 了解いたしました。そうしましたら、次が329行目「ヒトがハザードに暴露される経路を明らかとするとともに」のところに「すべての」という言葉を追記されております。また「各経路」を「各段階」に修正いただきました。

こちらはボックスの中にコメントがございまして「(2段落目)『各』とあるので、ばく露経路は「すべて」明らかにすべき。また、(2)②と並びをとり、『経路』を『段階』に修正」ということで修正をいただきました。こちらを修正してよろしいか、審議をお願いいたします。

○田村座長 それでは、今の329行のところの修正はこれでよろしいでしょうか。特に意見がないようですので、修正ということでよろしく申し上げます。続けてどうぞ。

○平松評価専門職 それでは、11ページの356行目です。「②による」ですので、経路の各段階における処理によるハザードの生存能力と分布の状況の変化という部分について「生存能力」ではなく「増加又は減弱能力と分布の状況の変化」に修正すべきと御提案いただいております。これについては、ボックスで補足のコメントも記載してあります。(2)の③について「生存だけでなく条件によっては増加するため、2の2段落目を引用して修正」というものです。修正について、御審議をお願いします。

○田村座長 これについて、何か御意見がありましたら、お願いします。

○荒川専門委員 荒川ですけれども、確かに保存状況によっては、ハザードが増えたり、堆積が増殖したり、減ったりするということもあるので、生存能力というよりも、増加とか減弱と書いておいたほうが分かりやすいかなと思います。

○田村座長 分かりました。より具体的にということで、私もこちらの修正案のほうがいいかなと思います。それでよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○田村座長 それでは「増加又は減弱」ということでお願いします。

○荒川専門委員 ただ、その場合に「増加又は減弱能力」というのはあまり一般的な言葉ではないので、「増加又は減弱と分布」と「能力」まで取られたほうがいいと思います。

○田村座長 取るということですね。「増加又は減弱と分布の状況」というふうに修文をお願いします。事務局、次をお願いします。

○平松評価専門職 最後です。こちらは修正というよりも、豊福専門委員からのコメントをボックスにもう一点記載しております。11ページの369行目のところで、(3)の②について「調理等前の畜水産食品がハザードに汚染される可能性又は汚染状況」という部分ですが、なぜ「調理等前」なのか、重要なのは喫食時ではというコメントを頂いております。

事務局で1点補足しているのは、現在、評価書等で記載しているのは、確かに市販されている食肉等の汚染率や、食肉等から分離されてきた細菌の耐性率等を記載しておりますので、現状は、喫食時のデータというよりは調理等前というものになっているのかなとは思いますが、こちらのコメントについて、豊福専門委員から補足等がございましたら、お願いいたします。

○豊福専門委員 ありがとうございます。そういう意味なのですね。例えば、確かに加熱する前の鶏肉にカンピロバクターがいると。そうしたら、それを適切に調理してくれば、カンピロバクターは死滅してくれるということなので、実際、ばく露されるときに考えるのは、生の鶏肉の汚染率もそうですが、実際、加熱加工用という表示があっても、生あるいは加熱不十分で提供する飲食店がどれくらいあるかとか、そういったことにも影響してくると思ったので、調理等前のハザードも大事だけれども、調理した後に実際に喫食する直前のハザードの汚染状況も大事ではないかなと思ってクエスチョンマークをつけさせていただいたので、そうすると、もしかすると「調理等前の」というのが要らないのではないかなと思うのです。必ずしも調理等前のデータだけではなくて、実際に喫食するときどれくらい食品中に、例えば、鶏肉などの中にハザードが生残しているのかということもデータとしてはあったほうがいいのではないかなという気がいたします。以上です。

○田村座長 そうすると、(3)の②の「調理等前の」というところを削除するというところでよろしいですか。

○豊福専門委員 はい。必ずしも調理等前に限定する必要はないのではないかなと思います。

○田村座長 事務局、何かありますか。

○矢野課長補佐 田村座長、今、事務局で考えていたのですけれども、そうしますと、食品だけが対象になってしまうので、その前の原材料などが恐らく抜けてしまうのではと。もしよろしければ、御懸念点はよく分かりましたので、次回以降、どういう文言にすべきかというのを少し検討させていただければと思います。

○田村座長 分かりました。御指摘の内容が分かりましたので、次回以降に検討案を事務局から提示していただこうと思います。

○荒川専門委員 よろしいですか。確かに豊福先生の御懸念というか、御指摘はそのとおりだと思うのですが、実際、食品衛生管理の段階の場合、売られている食肉とか、あるいは流通過程での汚染状況は分かるのですけれども、当然、汚染していなければ、それにこしたことはないのですが、全く汚染がないような食品というのは基本的にはないと思うのですよね。

ですから、それを食べる前というのと、やはり調理のときにどれだけ火を通したかとか、何かそういう菌が死ぬような処理をしたかということによって大きく影響を受けるので、喫食時の菌量というのは実際的にはなかなか測定できないので、管理がなかなか難しいのかなと思うのです。喫食時を入れてしまうと、家で食べるときに一々その前に測るというわけにもいかないと思うし、やはり元で汚染状況を把握しておくということは、こういう畜水産品に関する衛生管理の基本ではないかなと思います。

○田村座長 それでは、そのことも含めて、事務局で次回までに検討した案を提示願います。

○豊福専門委員 豊福ですけれども、よろしいでしょうか。今の荒川先生の御指摘について、1つだけコメントさせていただきますと、実は日本という国は、世界で恐らく唯一なのですけれども、特に大きな食堂とか飲食店では、提供した原材料と最終製品を冷凍状態で2週間凍結保管しなさいという制度があります。

なので、実際に、先ほど御紹介しましたFAO/WHOのDose-response curveがありますが、日本の検食のデータがあったから、あのカーブが描けたのです。なので、サルモネラとSTECについては、喫食時のデータ、大規模食中毒だったら分かります。ただ、カンピロバクターは凍結している間に死んでしまうから、無理です。

○田村座長 それも踏まえて、事務局から作っていただきます。ほかに何かありますか。

○矢野課長補佐 座長、これで豊福先生より頂戴したコメントは終了でございます。

○田村座長 それでは、本日予定していた審議は全て終了いたしました。全体を通して、何か御質問、その他コメントがありましたら、お願いします。

○荒川専門委員 荒川ですけれども、ちょっとよろしいですか。蒸し返し論議になってしまって申し訳ないのですけれども、先ほどのβラクタマーゼ阻害薬の単剤と合剤の主剤が同じものであって、阻害剤を入れることによってランクが下がるという逆転現象が起きてしまうと、どうしてそのようにしたのか、もう少し分かりやすい説明を考えておかなければいけないと思うのです。

恐らく単剤で効かないので、合剤にして治療をするということで、その治療をする場合は、耐性菌による感染症の治療で合剤を使うということになるので、臨床的には重要度は合剤のほうがより高いような気がするのですが、単剤のほうがランクⅠで、合剤にするとⅡにしてしまうというのは、その辺の説明をしっかりとできるようにしておかないと、多分、疑問点というか、質問が出るのではないかなと思うのです。その点がちょっと気になったのです。

○田村座長 ありがとうございます。池先生。

○池専門参考人 先ほどの繰り返しになりますが、主剤がⅠで、合剤がⅡである理由については、改めて文章として整理したいと思います。以上です。

○田村座長 事務局、取扱いはどういたしますか。

○矢野課長補佐 田村座長、事務局も少し混乱しております、私どもの理解が正しければ、池先生の分析によりまして、タゾバクタムなどとの合剤に関しましては、効きがあまりよろしくないでランクⅡになると。他方、単剤のものについては、そのままⅠでいいだろうというお話だと理解していたのですが、ただ、問題となるのは、たしか2剤だけなのです。セフトロザン／タゾバクタムとセフォペラゾン／スルバクタム、この2剤だけですので、蒸し返しになって大変恐縮なのですが、重要度リストに関しましては、一応、あと2回審議はできますので、もしよろしければ、その2剤だけ、池先生と荒川先生に御助力いただきまして、事務局のほうで考えを再度整理することは可能でございます。

○田村座長 池先生が考えてみますという御意見ですので、今日は結論を出すのは難しいと思いますから、それでは、次回以降にこの2剤について再度検討するというので。事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 田村座長、ありがとうございます。

事務局より念押しといたしますか、正しいですかという御質問なのですが、先ほど申し上げた2剤に関しましては、主剤のほうがランクが高くなってしまいうという逆転現象が起きますので、次回以降も審議の対象にいたしますが、残りの4剤に関しましては、今回、審議が終わったとみなしまして修正案を作成いたします。これでよろしいでしょうか。

○田村座長 はい。そういうことで結構です。そういうことで進めてください。よろしいですか。それでは、今、配合剤の2剤については、次回以降ということで、それ以外については御承認いただいたということで、事務局は作業を進めていただきたいと思います。

それでは、これで議題2についての審議を終了しますが、事務局、その他で何かありますでしょうか。

○矢野課長補佐 特にございませぬ。次回以降は全体を通した評価指針の改訂の検討を進めますので、先ほど豊福委員がなさったように、御自分のコメントを全て入れていただくというような作業を続けたいと思っております。その他に関しましては、特にございませぬ。先生方におかれましては、お忙しい中、ありがとうございました。

次回のワーキング会合は、調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろし

くお願いします。また、専門委員の先生方におかれましては、この後、事務連絡がございますので、閉会后、退室せずにしばらくお待ちいただければ幸いです。

○田村座長　これで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といたします。どうもありがとうございました。

(了)