

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39回）
議事録

1. 日時 令和4年7月15日（金）14:00～17:01

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）家畜に使用するアミノグリコシド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

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

荒川専門委員、浅井専門委員、今田専門委員、岡村専門委員、木村専門委員、
小西専門委員、佐々木専門委員、早川専門委員、早山専門委員、蒔田専門委員

（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、松永委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、前間評価第二課長、寺谷評価調整官、矢野課長補佐、
門脇評価専門職、田川技術参与

5. 配付資料

資料1 令和4年度食品安全委員会運営計画

資料2 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料3 （案）家畜に使用するアミノグリコシド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

資料4 食品健康影響評価について（アミノグリコシド系抗生物質に係る評価
要請文書）

資料5 「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

参考資料1 ハザードの特定に係る検討（簡易版）

- 参考資料 2－1 アミノグリコシドの適応症及び有効菌種（簡易版）
参考資料 2－2 アミノグリコシドの適応症及び有効菌種（詳細）
参考資料 3－1 食品を介した感染症の原因菌（簡易版）
参考資料 3－2 食品を介した感染症の原因菌（詳細）
参考資料 4 医療において治療対象としている病原菌のリスト
参考資料 5 ハザードの特定において考慮する細菌一覧
参考資料 6 薬剤耐性菌の食品健康影響評価におけるハザードの特定の考え方（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より抜粋）

6. 議事内容

○荒川座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第39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。

去る4月1日付で専門委員の改選があったと伺っておりますので、事務局より御紹介をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

4月1日付で専門委員の改選があり、1名の専門委員が再任されましたので、御紹介させていただきます。

佐々木専門委員でございます。引き続きよろしくお願いいたします。

以上です。

○荒川座長 ありがとうございます。

再任されました佐々木先生におかれましては、引き続きよろしくお願いいたします。

本日は、10名の専門委員が御出席です。

御欠席の専門委員は、菅井専門委員及び山岸専門委員です。

また、本日は、専門参考人といたしまして、池専門参考人にも御出席いただいております。

それでは、事務局より議事、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、報告を行ってください。

○矢野課長補佐 それでは、本日の議事の説明の前に、事務局の人事異動がございましたので御紹介をさせていただきます。

まず、7月7日付で事務局の評価第二課長の異動がございました。石岡の後任といたしまして、前間が着任しております。

また、7月1日付で評価第一課評価調整官の高山の後任といたしまして寺谷が着任しております。

最後に、4月1日付で担当の専門職の平松の後任といたしまして門脇が着任しております。

す。

順番に簡単に御挨拶させていただきます。

○前間評価第二課長 石岡の後任で参りました前間でございます。前任者同様、よろしくお願いいたします。

○寺谷評価調整官 高山の後任の寺谷です。どうぞよろしくお願いいたします。

○門脇評価専門職 平松の後任で参りました門脇でございます。前任者同様、引き続きよろしくお願いいたします。

○矢野課長補佐 それでは、議事と資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は「家畜に使用するアミノグリコシド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」及び「その他」です。

本ワーキンググループ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かずに開催することといたします。また、本ワーキンググループの様子については、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。

それでは、資料ですが、本日の議事次第、委員名簿、議事次第に記載しました資料1～5の5種類、参考資料1～6の6種類でございます。また、机上配布資料を6種類お配りしております。

これらに関しましては、ほとんど事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。机上配布資料の一部はメールベースで送らせていただいたものもございます。

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きまし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。

○荒川座長 ありがとうございます。

御提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。皆さんよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、本日は本年度の運営計画についての説明があると聞いておりますので、事務局より説明をお願いいたします。

○前間評価第二課長 御説明申し上げます。

本日は令和4年度最初のワーキンググループですので、令和4年度の食品安全委員会運営計画について御説明いたします。

資料1を御覧ください。

時間が限られておりますので、特に本ワーキンググループと関係する部分を中心に御紹介させていただきます。

1枚おめくりいただきますと、目次が出てまいります。

全体の構成について御説明いたしますと、第1の委員会の運営の重点事項、その下の第2の委員会の運営全般で全体的な内容を記載しておりまして、第3以降に個別の内容を記載するといった構成になっております。

それでは、2ページを御覧ください。

2ページの「第1 令和4年度における委員会の運営の重点事項」でございます。

(2) 重点事項として、①から次のページの④まで4点掲げてございます。

2ページの①食品健康影響評価の着実な実施ということで、その下に特に重点的に取り組む事項といたしまして、aからcまで3点記しているところでございます。このうち、cに、これまでも先生方に御審議いただいているところですが、養殖魚に使用される抗菌性物質について、薬剤耐性菌の健康影響評価の評価手法を検討するということを記載しているところでございます。

②リスクコミュニケーションの戦略的な実施、3ページ目に、③として研究・調査事業の活用、④として海外への情報発信、国際会議への参画及び関係機関との連携強化といったものも重点事項として掲げているところでございます。

次に、その下の「第2 委員会の運営全般」を御覧ください。

(3) に食品健康影響評価に関する専門調査会の開催について記載しております。食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催することとしております。先生方におかれましては、今年度も引き続きよろしくお願いいたします。

次に、4ページの「第3 食品健康影響評価の実施」を御覧ください。

1といたしまして、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施ということで、計画的・効率的な調査審議を行うと記載しているところでございます。

このほか、飛びますけれども、6ページの第5では食品の安全性に関する研究・調査事業の推進、さらに、7ページでリスクコミュニケーションの促進として様々な手段を通じた情報の発信や、食品の安全に関する科学的な知識の普及啓発といったものも記載しているところでございます。

簡単ではございますけれども、今年度の運営計画の説明は以上でございます。

○荒川座長 ありがとうございました。

ただいまの御説明につきまして、御質問等はございますでしょうか。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。もしあれば挙手機能か何かでお知らせください。

それでは、議題「(1) 家畜に使用するアミノグリコシド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。

事務局より資料の説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

それでは、アミノグリコシド系抗生物質について御説明をさせていただきます。

初めに、こちらは評価要請を受けたものですので、背景の説明を簡単にさせていただきます。

資料4をお手元に御準備ください。

御存じのとおり、このワーキンググループでは、2003年に第3項に基づきまして農林水産省より一括して評価要請を受けました飼料添加物として使用されていた抗菌性物質26物質、それと同系統の動物用医薬品11系統について、長きにわたり評価を実施してまいりました。そして、養殖水生動物に使用するものを除き、第3項1項諮問の対象については、全ての評価を昨年終えることができました。

これを一区切りといたしまして、その後、約1年かけて評価指針の改定を行い、本年3月にこの作業についても無事完了したところでございます。

これからは、新たな評価要請を受け、改正した評価指針に基づいて食品健康影響評価を行うこととなります。言うなれば、新たなフェーズに入ったということでございます。

さきの第3項の一括諮問によりまして、飼料添加物として使用されている抗菌性物質については全て評価が完了しております。また、動物医薬品についても一部評価が完了している。これが現状でございます。

ですが、今の時点でまだ8系統ほど畜産現場で動物用医薬品として使用されている抗菌性物質がございまして、こちらについては評価要請がなされていないところでございます。農林水産省はこの8系統に関しても評価要請を行う意向がございまして、優先順位をつけて情報を収集してきたところです。

このたび、アミノグリコシド系抗生物質に関する情報収集が完了いたしまして、評価に必要な情報がそろいましたことから、本年6月15日付で農林水産省より評価要請がございました。

今、御覧いただいている資料4は、農林水産省より提出のあった評価要請文になります。全ては御説明いたしません、簡単に中身だけ御紹介いたします。

まず、資料4の4ページ目をお願いします。

5に評価要請をする抗菌性物質の詳細がございまして、こちらは、6成分ございまして、畜種や成分によって対象は異なるのですが全部で牛、馬、豚、鶏の4種となっております。

また、これから我々は評価をして評価結果を農林水産省に通知するのですが、その結果を受けまして農林水産省がどのような対処を取るのかが別紙としてまとめられております。

こちらも詳細は割愛し、概要だけ御説明いたします。

別紙の6ページ目を御覧ください。

「表3 リスクの推定区分に対応するリスク管理措置の考え方」という表があると思います。こちらは、我々がこれから評価をいたしまして、高度、中等度、低度、無視できる程度と、リスクについて答申をする見込みでございまして、その結果に応じまして、農林水産省ではこの表3に書いてあるようなリスク管理措置を考える、検討するというところでございます。

なお、御参考までなのですが、今までも動物用医薬品については評価を幾つかやっております、そのうち、フルオロキノロン、セフトリオキサム、セフトキシム、ガミシロム

イシン、硫酸コリスチンなどに関しましては中等度として答申を行っておりまして、農林水産省はこれらを第二次選択薬として使用するよう指示したほか、モニタリングを強化しているところでございます。

また、マクロライド系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、ST合剤に関しましては低度として答申をしておりまして、農林水産省はモニタリングを継続しているところでございます。

今、御紹介した薬剤と同じように、これから評価要請を受ける動物用医薬品に関しましても、答申をしたら農林水産省はそのリスク区分に応じて措置を取るということを検討しているということでございます。

以上が評価の背景になります。

続きまして、本日行う作業につきまして御説明させていただきます。

アミノグリコシドを動物用医薬品として使用した場合に選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価をこれから実施していただくのですが、今回はその前半、すなわちハザードの特定までの御審議をお願いしたいと思います。

なお、繰り返しになりますが、今回は評価指針改訂後、初めての審議となります。特にハザードの特定に関しましては、その手順を文書化、すなわち明確化してあります。今までは評価書にハザードの特定に至る過程が記載されていないものも正直あったところがございます。ですが、今後は明確化されたルールに沿って、評価書になぜそのハザードが特定されたのかという検討過程についても記載していくことになります。したがって、今回はある意味新しい様式での記載になっておりますので、記載ぶりについてもそれによりかよく御審議いただければと思います。

座長、取り急ぎ経緯と本日お願いしたい事項について御説明いたしました。一度座長にお戻しいたしますので、この時点で御質問があればお願いいたします。

○荒川座長 ただいま、事務局から今回の諮問の経緯について御説明をいただきました。

何か御質問とかコメント等がありましたらお願いいたします。

池先生、お願いいたします。

○池専門参考人 新たに審議するのですが、アミノグリコシド等は過去に一度やったことはありますか。事務局、これは初めてでしたか。

○矢野課長補佐 少なくとも事務局の履歴にはアミノグリコシドを評価したということはありません。

○池専門参考人 分かりました。どうもありがとうございます。

○荒川座長 ありがとうございます。

ほかにはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局、続けて御説明をお願いいたします。

○門脇評価専門職 それでは、評価書案の詳細について御説明させていただきます。

資料3の評価書案をお手元に御準備ください。

評価書案を幾つかパートに分けて区切って御説明して、都度先生方に御審議いただくという形で進めさせていただければと思います。

まずは評価書の6ページ目を御覧ください。

15行目からの経緯について御説明いたします。今回、農林水産省から評価要請がありましたのは、22行目から記載がございます家畜を対象に動物用医薬品として使用されているアミノグリコシド系抗生物質6成分となっております。

飼料添加物としての使用については、過去にはアミノグリコシド系抗生物質であるデストマイシンAが使用されておりましたが、2014年に飼料添加物としての指定が取り消されたため、2022年現在、飼料添加物として指定を受けているアミノグリコシド系抗生物質はございません。

続きまして、評価の範囲について御説明いたします。30行目から記載がございますが、こちらの評価書では、動物用医薬品として使用されておりますアミノグリコシド系抗生物質6成分が牛、馬、豚、鶏を対象家畜として承認されておりますことから、評価の対象を今申し上げました牛、馬、豚、鶏由来の食品が介在する場合としております。

続いて、35行目からのハザードの特定に関する知見について順に説明させていただきます。

7ページに移っていただいて、中段からアミノグリコシド系抗生物質の名称、化学構造等を記載してございます。評価に当たってはアミノグリコシド系全体を考慮しますが、現在、家畜での使用が承認されている動物用医薬品のアプラマイシン、カナマイシン、ジヒドロストレプトマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン及びフラジオマイシンについて、8ページ以降の表1-1から1-6でお示ししております。

9ページの表1-3及び表1-4について、荒川先生より御指摘がございました。事務局当初の案では、ジヒドロストレプトマイシンとストレプトマイシンについて、分子式のところになりますけれども、こちらは見え消しでお示ししております2分子の形で記載しておりましたが、ほかの成分と同様に記載ぶりを統一して1分子の形で記載するようコメントがございましたので、そのように修正をさせていただいております。

続いて、(2) 評価対象成分の系統について御説明させていただきます。評価書の11ページを開いていただけますでしょうか。

11ページ下段の表2に国内の人用と動物用アミノグリコシド系抗生物質の承認、指定状況がまとまっております。家畜で使用されている6成分、表2の右から2列目の部分について、承認状況を丸で示しておりますけれども、使われ方としては、飼料添加剤や飲水添加剤、注射剤や乳房注入材として承認がされてございます。

また、これらの成分のうち、次の12ページに移っていただいて、上から3番目のジヒドロストレプトマイシンと、そのさらに下に2つ移っていただいたアプラマイシンについては家畜でのみ承認されておるもので、その他の家畜で使用されている4成分については人用医薬品としても承認されているところでございます。

ページをもう一度戻っていただいて恐縮なのですが、人用のアミノグリコシド系抗生物質としては、アミカシン、アルベカシン、ジベカシン、また、次のページに移っていただいて、イセパマイシンがごございます。

この表の一番下ですが、アミノグリコシド系抗生物質と近縁な系統としてアミノシクリトールがございまして、こちらは国内では現在人でのみ承認されているといった状況になってございます。

使用方法と規制等について御説明いたします。隣のページに移っていただいて、13ページを開いていただけますでしょうか。

ページの中段から表3がございまして、こちらには家畜での使用方法や有効菌種等をまとめてございます。

こちらについては、まずお手元の参考資料2-1と2-2を使って御説明させていただきます。お手元に資料を御準備いただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

参考資料2-1については、動物医薬品検査所のデータベースにおいて記載されている家畜で承認されているアミノグリコシド系抗生物質の適応症及び有効菌種を畜種ごとにまとめた表になってございます。

1枚めくっていただいて、参考資料2-2は、さらに製剤ごとに適応症と有効菌種をまとめている表になってございます。

製剤によっては家畜ごとの適応症や有効菌種が明確に記載されていないものもございまして。このため、評価書の表3を作成するに当たりましては、一部の製剤については適応症から有効菌種を推察し、取りまとめております。もしここで不足していると考えられる有効菌種がございましたら、先生方から御提案をお願いしたいと思います。

家畜でのアミノグリコシド系抗生物質の使用法ですが、こちらは牛、馬、豚及び鶏の呼吸器病、細菌性の下痢、細菌性関節炎、乳房炎等の治療薬として使用されております。

その使用状況について御説明いたします。評価書に戻っていただいて、14ページを開いていただけますでしょうか。

14ページの中段から使用状況について記載してございます。

14ページの表4が動物用医薬品の販売量をまとめた表になってございます。表の上から畜種別、肉用牛から始まって、販売量と合計、あと、表の最後、15ページの一番下にアミノグリコシド系抗生物質以外にも含めた全ての動物用抗菌性物質製剤の総計をお示ししてございます。

こちらの表では販売量の推移が分かりづらいので、机上配布資料3を使って御説明いたします。

机上配布資料3をお手元に御準備いただけますでしょうか。「販売量推移(2010～2019)」というタイトルが振ってある資料になっております。

上の左からアミノグリコシド系抗生物質の成分別の合計、右は畜種別の合計、2段目以降は畜種ごとかつ成分ごとに販売量の推移を示したグラフになってございます。

グラフの一番左上の成分別合計から御説明させていただきます。縦軸は販売量、単位はkgになっておりまして、横軸は年になってございます。一番上にある黒いグラフがアミノグリコシド系抗生物質の総量の販売量の推移を示したものになってございます。その下に成分ごとの販売量の推移を示してございますが、上からストレプトマイシン、カナマイシンと続いているといった状況でございます。

一番上のアミノグリコシド系抗生物質全体の販売量について見ていただきますと、2010年から19年まで約40トンで販売量が推移しておりまして、全体としては大きな増減はないと認識してございます。アミノグリコシド系抗生物質は動物に使用されている抗生物質、合成抗菌剤の総計に対して全体の4%を占める販売量という形になってございます。

そうしましたら、右側の畜種別合計を御覧ください。こちら一番上が合計を示しておりまして、その下に豚、肉用鶏と続いております。

上から2番目の豚の販売量を御覧ください。こちらのグラフと合計のグラフの形が似通っていることからお分かりになるとおり、豚のアミノグリコシド系抗生物質の販売量の全体に占める割合というのがとても大きく、約62%となっております。

これに続くのが肉用鶏になっておりまして、約23%。その次に、グラフが少し狭くなっております、見づらいかもしれませんが、乳用牛が続いて7.6%となっております。

そうしましたら、下の畜種別のグラフについて御説明させていただきます。全体としては、各畜種ごとに見ていただいた場合、アミノグリコシド系抗生物質の販売量の大きな増減はないのですが、例えば肉用牛であればジヒドロストレプトマイシンが2014年以降増加している。また、その下に移っていただいて、馬でもジヒドロストレプトマイシンの販売量が増加、また、肉用鶏においても、ストレプトマイシンの販売量がやや上昇しているように見受けられる。ただ、先ほど申し上げましたとおり、豚の販売量が全体に占める割合が大きく、それと比べると販売量の増加というのは大きな影響はないというところになってございます。

最後、一番右下の採卵鶏でございますが、2010年、2011年はカナマイシンとストレプトマイシンが使われておりましたが、2012年以降はがくっと減りまして、2019年時点で大体100キロほどの販売量となっております。

それでは、評価書に戻っていただいて、16ページからまた説明をさせていただきます。

16ページのアミノグリコシド系抗生物質の海外における評価状況等について御説明させていただきます。

16ページからWHOと米国、EU、豪州の評価状況についてまとめてございます。

まず、WHOについて御説明させていただきます。御承知のとおり、WHOでは人医療において重要な抗菌性物質のリストを取りまとめて公表しております。アミノグリコシドは、その中で重要度を3段階に分けたうちの一番重要度が高いCritically importantに分類されている抗菌性物質になってございます。こちらは人医療でよく使用され、腸球菌を原因とする心内膜炎や多剤耐性結核、多剤耐性腸内細菌科細菌感染症の唯一、または数少ない治

療薬であるといったことなどが理由となつてございます。

続いて、（２）、（３）の米国とEUについて御説明いたします。

米国とEUにおいても、WHOと同様に人医療において腸球菌性心膜炎や結核菌感染症等の治療薬であることを理由に、その重要性を説明してございます。

米国では、その重要性を３段階評価の２番目であるHighly importantとしてございます。また、スペクチノマイシンについても、淋菌感染症の治療薬であることを理由にHighly importantに分類しております。

他方、2020年に米国で重要度の見直しを検討したコンセプトペーパーを公表してございますが、その中でその重要度を１段階引き上げ、Critically importantとしております。

一方、EUでは、家畜でのアミノグリコシド系抗生物質の重要度も踏まえ、スペクチノマイシン以外のアミノグリコシド系抗生物質については、４段階中２番目のカテゴリーCに分類しております。また、スペクチノマイシンについては重要度が最も低いカテゴリーDとしております。

ここで、米国の評価状況に関する記載ぶりについて蒔田委員より御指摘がございましたので、御覧のとおり、意味が明確になるように修文してございます。16ページの22行目の部分になってございます。

17ページに移っていただいて、上から７行目の豪州です。こちらについては、ゲンタマイシンやトブラマイシンに耐性のあるグラム陰性菌による感染症や薬剤耐性のある結核感染症の治療薬であることから、アミカシンを３段階のうち最も高いHighに分類しております。また、ゲンタマイシン、スペクチノマイシン等はMedium、ストレプトマイシン等はLowに分類しております。

ここで荒川先生より追記がございました。ネオマイシンについてですが、国内においてはフラジオマイシンという名称で日本薬局方に掲載されておりますので、同じものであるということが明確になるよう追記をさせていただいているところになります。

最後に、薬物動態について御説明いたします。17ページの15行目以降になりますが、アミノグリコシドは極性の高い陽イオン化合物であることから、消化管からはほとんど吸収されず、経口的に投与した場合は投与量の１％未満しか吸収されない物質になってございます。また、腸管で不活化されないことから、経口投与による腸管感染症の治療には有効となつてございます。他方、全身に投与する場合は非経口的に投与するのが原則となっている。

体内での動態についてですが、筋肉内投与をした場合は、投与後１時間で血中濃度が最高となつて、半減期はおおむね２～３時間となっております。その後、12時間までに大部分が尿中に排出される。

体内の各組織の分布については、腎臓では高いですが、肝臓や脳などの分布量は低いとされております。

駆け足ではございますが、ここまで薬物動態まで御説明いたしました。ここで一旦区切

らせていただきます。

座長にお返しいたしますので、御審議をお願いいたします。

○荒川座長 それでは、今、事務局より、経緯から始めまして薬物動態まで説明がありました。

ただいまの内容に関して何か御質問、その他コメント等ございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○岡村専門委員 ちょっと細かいのですが、16ページの22行目の蒔田先生が訂正されている部分は「食品を」ではなくて「食品が」ではないですか。食品が媒介しない。

○門脇評価専門職 岡村先生、ありがとうございます。

御指摘のとおり修文させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○荒川座長 ほかはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き事務局のほうから説明を続けていただきます。お願いいたします。

○門脇評価専門職 それでは、説明を続けさせていただきます。

引き続き、17ページ以降の「4. 抗菌活性」から「6. 関連する人用抗菌性物質」まで、ハザードの特定の検討の手前まで御説明させていただきたいと思います。

評価書の17ページを御覧ください。

29行目以降になりますが、アミノグリコシド系抗生物質の抗菌活性の作用機序と作用のタイプということで記載させていただいております。

アミノグリコシドは、30Sリボソームの16SリボソームRNAに結合することにより、タンパク質合成を阻害し、殺菌的に作用するものになってございます。アミノグリコシドは16SリボソームRNAに結合し、立体構造を変化させることで、アミノアシルt-RNAの配送に関するコドンの誤読を引き起こします。このため、間違ったアミノ酸配列を持つタンパク質が合成され、このタンパク質が細胞膜やその他の部位への障害を引き起こす。また、アミノグリコシドによって翻訳の伸長、翻訳そのものの阻害を引き起こすことによって、タンパク質合成を阻害することで作用するということが知られてございます。

18ページ目以降、抗菌スペクトルについて記載がございまして、こちらについて御説明させていただきます。

アミノグリコシド系抗生物質は、グラム陰性菌、ブドウ球菌、抗酸菌とレプトスピラに抗菌作用を示します。ただし、レンサ球菌や嫌気性細菌、細胞内規制菌に対する有効性は低いとされております。また、腸球菌、レンサ球菌は細胞壁の透過性が低いため、アミノグリコシドに対して自然耐性を示しますが、 β -ラクタム系抗生物質のような細胞壁合成阻害剤と併用することで抗菌スペクトルが拡大することが知られております。

11行目以降の表6に参照菌株に対するMICを示しております。

6行目の記載について荒川先生より修文がございまして、 β -ラクタムとの併用の機会については多いという形で追記されておりますので、御確認ください。

続いて、対象とする家畜の病原菌に対するMIC分布について説明させていただきます。19ページをお開きください。

こちらから26ページにかけて適応症から想定される家畜の有効菌種に対するMICを記載してございます。結果については表7-1から7-5に分けてお示ししております。

26ページに移っていただいて、指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するMIC分布及び耐性率ということで御説明をさせていただきたいと思います。

10行目から記載しておりますが、先ほども御説明したとおり、腸球菌については、アミノグリコシド系抗生物質に対し自然耐性を示します。

その他、大腸菌、腸球菌、サルモネラ、カンピロバクターと黄色ブドウ球菌について、2012年から19年までのJVARMでのデータを12行目以降から記載してございます。大腸菌、腸球菌、鶏のサルモネラとカンピロバクターについては健康家畜由来株、黄色ブドウ球菌と牛と豚のサルモネラについては病畜由来株で捕捉するといった形になってございます。

調査対象となっております抗菌性物質は、カナマイシン、ゲンタマイシン、ストレプトマイシンとジヒドロストレプトマイシンとなっております。

菌種ごと及び抗菌性物質ごとの耐性率とMICについては、28ページ目から記載されている表でまとめて記載してございます。ただ、こちらでは耐性率の推移の比較というのができないので、机上配布資料4を使って御説明させていただきます。

お手元に机上配布資料4の御準備をお願いいたします。「耐性率の推移（2012～2019）」という表題を振っておる資料になってございます。

1ページ目が牛になっていて、2ページ目が豚、3ページ目が鶏の耐性率を示したものになってございます。

資料の最初のページの牛の耐性率のデータについて御説明させていただきます。

こちらのグラフは、縦軸が耐性率、単位はパーセントになっておりまして、横軸が年になってございます。牛の健康畜由来株の耐性率の状況についてですが、左上の大腸菌におけるストレプトマイシンの耐性率ですとか、右に移っていただいて、腸球菌の2014年のストレプトマイシンの耐性率などを除いて、縦軸の耐性率の数字を見ていただければ分かるかと思うのですが、耐性率は10%以下で推移しているといった状況になってございます。

下に移っていただいて、病畜での耐性率ですが、黄色ブドウ球菌とサルモネラの結果を示しておりまして、黄色ブドウ球菌では、緑色のゲンタマイシンが、2016年以降耐性率が上昇して、サルモネラはカナマイシンの耐性率が上昇してございますが、ただ、先ほどに申し上げたとおり、耐性率は10%以下の中で推移しているといった形になってございます。

では、1ページめくっていただいて、豚の耐性率の状況について御説明いたします。

横に書いてあります耐性率を見ていただけると、牛と比較して耐性率が高いといった状況になってございます。一番上の大腸菌のストレプトマイシンの耐性率ですとか、その下に移っていただいて、カンピロバクターコリのストレプトマイシンに対する耐性率などは

高く推移してございます。

下に移っていただいて、豚の病畜由来株についてですが、2012年と2015年のゲンタマイシンとストレプトマイシンの耐性については0%で推移しているように見えますが、こちらは豚で株をそもそも分離していないということなので、2015年以降から見ていただければと思いますが、2015年以降やや上昇するような形で耐性率が推移しているといった状況になってございます。

もう一ページめくっていただいて、鶏の耐性率の状況について御説明させていただきたいと思います。

鶏については、カンピロバクタージェジュニなどでは耐性率が低くなってございますが、鶏においても耐性率はやや高いような状況になってございます。

一番左上の大腸菌の耐性率について御覧ください。オレンジ色がカナマイシンの耐性率を示しておりますが、2012年以降緩やかに上昇しているような状況になってございます。

右の列の上から2番目、カンピロバクターコリなどではストレプトマイシンの耐性率が上昇しております。

左下に移っていただいて、サルモネラのカナマイシン耐性率も2012年以降緩やかに上昇しているといった状況でございます。

耐性率の状況についての説明は以上ですが、鶏のカナマイシン耐性については、浅井委員よりコメントがございました。

こちらについては机上配布資料5を御確認ください。

机上配布資料5の1ページ目に浅井専門委員からのコメントをまとめてございます。適応外使用であるとの前置きがございしますが、既に皆様にお渡ししている参考文献の中で追加文献1というものの、こちらの文献の中で大腸菌においてセフトオフルの卵内接種禁止後にカナマイシンの耐性の増加が観察されたことの報告。

また、追加文献2では、セフトオフルの卵内接種をやめた後、ストレプトマイシンの耐性率上昇がサルモネラにおいて確認されている。これについては、卵内接種に使用する抗菌性物質をセフトオフルからストレプトマイシンに変更したことによるとの考察がされているとの紹介が浅井専門委員よりございました。

この点については、私からの説明が終わった後、孵化場における卵内接種の状況について、浅井先生に私の説明に補足する形で御説明をしていただければと思っております。

では、評価書に戻っていただいて、27ページを御確認いただけますでしょうか。

耐性率全体についてグラフを使って御説明させていただきましたが、27ページの23行目以降のところです。サルモネラの血清型別に耐性率を記載すべきと早山委員と浅井委員から御指摘がございました。こちらについては、具体的な数字はまだ記入しておりませんが、後日事務局のほうで追記して、次回のワーキンググループまでに御確認いただきたいと思いますと考えております。

続いて、机上配布資料6を御準備いただけますでしょうか。

馬のアミノグリコシド耐性とMICについて御説明いたします。

こちらは、農林水産省から追加で提出があった資料を事務局で取りまとめたものになってございます。

こちらについては、JRAの競走馬総合研究所が競走馬を対象に調査したものになってございます。こちらの資料の冒頭にも書かせていただきましたが、食用馬ではなくて競走馬を対象とした調査結果になっていることや各年度のサンプル数が少ないことなどから、評価書には書き込む必要はないと事務局では考えておりますが、参考として御紹介いたします。

こちらの机上配布資料の最後のページを開いていただけますでしょうか。

分離された緑膿菌と大腸菌と黄色ブドウ球菌の耐性率の推移を示したものをグラフにしております。一番下の黄色ブドウ球菌で耐性率が高いというような状況になってございまして、2012年は菌株が分離されていないので大きくへこんでいるようなグラフになってございますが、2011年以降等から2018年にかけて、ゲンタマイシンですけれども、耐性率が高く推移しているといった状況になってございます。

そうしましたら、評価書のほうに戻っていただいて、説明を続けさせていただきます。

評価書の35ページを開いていただけますでしょうか。

これまで国内の耐性率について御紹介いたしました、海外における動物由来の指標細菌と食品媒介性病原菌の薬剤感受性について御説明いたします。

こちらは2015年から2019年のデンマークでのサーベイランス結果が示されております。牛、豚、鶏から分離された大腸菌、腸球菌、サルモネラに対するゲンタマイシンの耐性率とカンピロバクター・ジェジュニに対するゲンタマイシン及びストレプトマイシンの耐性率が報告されておりますが、豚由来の腸球菌とサルモネラのゲンタマイシンの耐性率が10%を超える年もありますが、耐性率は総じて10%以下で低く推移しているといった状況になってございます。

そうしましたら、アミノグリコシド系抗生物質に対する薬剤耐性機序と薬剤耐性決定因子について御説明させていただきます。

評価書の37ページをお開きください。

耐性基準について御説明させていただきます。アミノグリコシド系構成物質に対する耐性機序は、薬剤の不活化、標的部位の変異・修飾と薬剤そのものの排出と透過性の低下の3つに大別して記載しております。このうち、最初に御紹介した修飾酵素による薬剤の不活化がよく調べられているというような状況になってございます。

アミノグリコシド系抗生物質の酵素による不活化は、アセチル基転移酵素、リン酸転移酵素とヌクレオチド転移酵素の3種類により生じることが知られております。これらの酵素はアミノグリコシド系抗生物質のアミノ基や水酸基を修飾し、アミノグリコシドの標的部位への親和性を低下させることで作用を阻害しております。

続いて、修飾酵素に関する耐性遺伝子の説明に移る前に、37ページの②の標的部位の変異・修飾の記載に関して、荒川委員より追記がございました。38ページを開いていただい

て、2行目以降ですが、16SrRNAメチル転移酵素により阻害される、アミノグリコシド系抗生物質について具体的に書き下すといった形で追記がございましたので、こちらを御確認ください。

また、同じページの19行目から細胞膜透過性低下についての記載がございますが、21行目のところについて、荒川専門委員から御指摘があり、ポーリンの前に「特定の」とポーリンの種類を限定する言葉が追記されているといった状況になっておりますので、御確認ください。

それでは、耐性遺伝子の分布について御説明させていただきます。ただいま御紹介した修飾酵素に関する耐性遺伝子については、38ページの31行目から表にしてまとめて記載してございます。先ほど御説明した3種類の酵素に関与する耐性遺伝子は、染色体のみならず、プラスミドやトランスポゾン、インテグロン等からも検出されてございます。

表10の右から2列目を御覧ください。こちらには各耐性遺伝子が耐性を付与するアミノグリコシド系抗生物質が記載されております。こちらを見ていただけますとお分かりになるように、一つの耐性遺伝子によって複数のアミノグリコシド系抗生物質に対する耐性が獲得されることが示されております。

他方、39ページの下から1番目と2番目の酵素などで示されますように、ストレプトマイシン、40ページに行っていただいて、下から4番目の遺伝子ですが、スペクチノマイシンです。ストレプトマイシンとスペクチノマイシンについては、ほかのアミノグリコシドとは、耐性遺伝子が異なっており、スペクチノマイシンはストレプトマイシンだけですかスペクチノマイシンと交差耐性を示すといった状況になってございます。

こちらの表の下3つですが、こちらはアミノグリコシド系抗生物質の標的部位である16SリボソームRNAのヌクレオチドをメチル化する酵素に関する耐性遺伝子を記載しております。こちらについてはプラスミド等に耐性遺伝子が確認されているというような状況になってございます。

そうしましたら、41ページを御覧ください。

今御紹介した修飾酵素について、こういった菌がその耐性遺伝子を持っているかですとか、関連する遺伝子が染色体上にあるのか可動性遺伝子上にあるのかということについて幾つか記載しております。

41ページの8行目について、アセチル転移酵素であるAAC(6')-Ib-crの記載がございます。この酵素について、当初の事務局案では、アミノグリコシド系抗生物質のみならず、フルオロキノロン系のシプロフロキサシン等の耐性を付与すると記載してございましたが、こちらについては、荒川委員より追加の文献を提出していただいております。

追加の参考文献3のほうに結果がまとまってございますが、評価書案の記載に関する部分のみかいつまんで御紹介いたしますと、このAAC(6')-Ib-crを含むフルオロキノロン耐性に関する遺伝子を持っていない大腸菌に対して、当該遺伝子を接合伝達させる実験を行って、シプロフロキサシンのMICがどのぐらい上昇したかというものを調査した結果になって

ございます。この実験から、MICは耐性遺伝子を持つ前と比べて4倍から8倍になったという結果になってございますが、MICを具体的に見ますと、0.06 µg/mLから0.12 µg/mLと低い値だったという報告になります。

こちらの結果を踏まえまして、41ページの8行目から9行目については、単独では耐性を付与するものではないという記載に修正してございます。

続いて、19行目以降は16SリボソームRNAの転移酵素、メチル化酵素についての記載になってございます。

こちらについても、何点か荒川専門委員より修文がされております。特に23行目以降のところですが、16SrリボソームRNAメチルトランスフェラーゼの遺伝子が最初に報告されたものについて、事務局案は*armA*としておりましたが、荒川専門委員より*rmtA*と修正がございました。こちらは事務局の文章が明確ではなかったことが原因かと思うのですが、日本国内で最初に報告されたものは*rmtA*になっていて、世界的には*armA*がポーランドで見つかったというのが初めての報告であったと認識しておりますので、荒川専門委員の御指摘を踏まえて修正するのであれば、「国内においては」という文章が23行のところに必要ではないかと考えておりますので、その点、御確認いただければと思います。

続きまして、耐性遺伝子の伝達について41ページの33行目以降から御説明をさせていただきたいと思います。こちらについては、可動性遺伝因子により耐性遺伝子が水平伝播する旨の記載をこちらでしておりますが、ここについても荒川専門委員より御修文をさせていただいております。インテグロンは構造自体が遺伝子上を移動する能力はないものの、プラスミドやトランスポゾン上に存在して水平伝播されるということから、より文意が明確になるように御修文をさせていただいておりますので、御確認ください。

今申し上げましたとおり、プラスミドやトランスポゾン、インテグロンから耐性遺伝子が検出されており、グラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて伝達に関する記載を41ページの40行目以降してございます。両者ともに可動性遺伝因子から耐性遺伝子の検出が報告されており、場合によっては別の系統の耐性遺伝子も一緒に検出されているとの報告を41ページ目以降に記載してございます。

続いて、43ページ目以降の「6. 関連する人用抗菌性物質」について説明を続けさせていただきます。

こちらについては、交差耐性について御説明をさせていただきます。動物と人で使用されているアミノグリコシドについては化学構造が類似しておりますので、先ほどの耐性遺伝子のところでも御説明しましたが、アミノグリコシドの系統内では交差耐性が認められており、また、交差のパターンも様々となっております。

26行目の2番目のアミノシクリトールについては、現在、動物用医薬品として承認されているものはなく、人用医薬品として淋菌感染症として使われるスペクチノマイシンがございました。

3番目ですが、先ほども御紹介しましたが、AAC(6')-Ib-crにより一部のフルオロキノロ

ン系抗生物質に対してMICを上昇させるといったことが知られているという記載をさせていただきます。

そうしましたら、次のページに移っていただいて、4行目から共耐性についての記載がございます。簡単に御説明いたしますと、ESBLやフルオロキノロン耐性、マクロライド耐性等に関する耐性遺伝子とアミノグリコシド耐性遺伝子が可動性遺伝因子から検出されていることが報告されております。

サルモネラにおいては、第3世代セファロスポリンとフルオロキノロン耐性遺伝子、そして、アミノグリコシド耐性遺伝子がプラスミド上に共存しているとの報告がございます。

続いて、カンピロバクターについては、マクロライド、テトラサイクリンとアミノグリコシド耐性遺伝子が染色体上に共存し、形質転換によって伝達され得るといったことがここでは記載されてございます。

同じ44ページの25行目以降、アミノグリコシド系及び関連する系統の医療分野における重要性について説明をさせていただきます。こちらは食品安全委員会が定めております人用抗菌剤の重要度ランクづけについて記載しております。

アミノグリコシドの系抗生物質の位置づけについては、44ページの33行目、一番下の表15を御覧ください。アミノグリコシド系抗生物質はランクⅠからランクⅢに幅広く分類されておりまして、家畜で使用されている多くのアミノグリコシド系抗生物質はランクⅡまたはランクⅢに分類されておりますが、ストレプトマイシンは抗結核薬として使用されておりますため、ランクⅠに分類されるものとしております。

45ページの事務局からのボックスのところにも記載してございますが、ストレプトマイシンとジヒドロストレプトマイシンについては抗結核薬に含まれるため、ランクⅠという形で記載してございます。

人の医療においてですが、アルベカシンは抗MRSAの治療薬として使用されております。このため、重要度ランクにおいてもランクⅠとされております。

また、その他のアミノグリコシド系抗生物質についても、感染性心内膜炎や肺炎治療等に使用されるとともに、ブルセラ症や野兎病の治療にも使用される。スペクチノマイシンについては、これまでに何度か御説明させていただきましたが、淋菌感染症の第二選択薬として使用されているといった状況になってございます。

45ページの12行目のところですが、ストレプトマイシンの人での使われ方について荒川先生より御修文いただいております。ストレプトマイシンが抗結核薬として使われていることについて文章を前に持ってきて、重要性を強調するような書き方になっていて、ストレプトマイシンが結核薬としてだけではなく、さらに非結核性の抗酸菌症の治療薬としても使われているということについても追記していただいているといった形になっておりますので、こちらは御確認ください。

ここまででハザードの特定の検討の手前まで御説明させていただきましたので、こちらで一旦区切らせていただいて、先生方に御審議いただきたいと思います。

座長に一旦お返しさせていただきます。

○荒川座長 それでは、ただいま、事務局よりアミノグリコシドの抗菌活性から交差耐性や共耐性に関する情報について御説明いただきました。

ただいま、事務局からの説明があった家畜でのアミノグリコシド抗生物質に対する耐性率に関して、浅井専門委員より、鶏の卵内接種に関する参考文献が紹介されましたけれども、鶏におけるカナマイシン耐性の上昇を考察する上で重要な情報になるかと思いたすので、その概要について浅井先生より御紹介いただきたいと思いたす。

それでは、浅井先生、よろしくお願いたします。

○浅井専門委員 御紹介させていただきましたのはワクチネーションの話なのですけれども、鶏の場合、有精卵を孵化場で孵化させるわけなのですが、卵の中で胎児が大きくなってくる過程で17～18日齢のときに卵内齢としてワクチンを接種する。そういうときに、以前はセフトオフルを混ぜてワクチン接種をしていたわけなのですけれども、それが養鶏協会が自主規制をした後に、アミノグリコシド、アメリカの場合はゲンタマイシンなどが使われているという報告があるみたいなのですが、それ以外に、日本ではカナマイシンであったり、ストレプトマイシンであったりという薬剤が使われているのではないかという話を耳にしたことがあるという中身です。

卵内接種するワクチンについては、動物医薬品検査所のデータベース数を見る限りにおいては15製剤ほど承認されているようなのですけれども、全てではないのですが、そのうちの半分以上のワクチンには、溶解溶液に抗生物質を添加すると、種類によっては大幅に低下する場合があるというような使用上の注意が書いてあるものもありますので、部分的になると思いたすが、規制はある程度しているかと思いたす。

以上です。

○荒川座長 浅井先生、どうもありがとうございます。

ただいま、浅井先生と事務局から御説明いただきましたアミノグリコシドの抗菌活性から交差耐性や共耐性に関する情報について、何か御質問、その他コメント、追加の御意見等はございますでしょうか。いかがでしょうか。どなたか御質問、御指摘はございますでしょうか。

それで、ここで結核の治療に使われているアミノグリコシドとしてのストレプトマイシンですけれども、これは硫酸塩と理解してはいたすが、ジヒドロストレプトマイシンではなくて、ストレプトマイシンの硫酸塩という理解でよろしいですか。

これは臨床の先生方に確認、今日は早川先生はおられますね。

○早川専門委員 結核のストレプトマイシンの製剤名ですか。

○荒川座長 はい。中身は。

○早川専門委員 硫酸塩だったと思うのですけれども。

○荒川座長 ジヒドロストレプトマイシンではないですよ。

○早川専門委員 違いたす。我々が使っているものは硫酸ストレプトマイシンです。

○荒川座長 その他、何か御質問はございますでしょうか。

先ほどこの評価書の中の私が少し修正をさせていただいた箇所、41ページ目です。*armA*というのは、ポーランドのサイトロバクターのESBLを担うプラスミドの上に、何の遺伝子かよく分からないけれども乗っていたというのが最初の報告です。データベース上には載っていますけれども、その内容については何も触れられていなくて、我々が緑膿菌から*rmtA*というものを見つけて、データベースサーチにかけましたら、何の機能になっているか分からない*armA*というものが、当時は*armA*という名前でもなかったのですけれども、それが引っかかってきまして、それを我々の論文の中に書いたところ、フランスのGalimandあるいはCourvalinが*armA*という名前をつけていて、それで報告したという経緯があるので、どちらが先かという争いをするつもりはないのですけれども、経緯としてはそういう感じです。

ですから、我が国で最初に*rmtA*を報告した後に遡ってデータベースを調べたら、*armA*がポーランドのサイトロバクターのESBLを担うプラスミド上にあったということで、後から*armA*という名前を彼らはつけてきたという経緯ですけれども、どちらでもいいのですが、せっかくですからできるだけ正確に思いまして書かせていただいたのです。補足です。皆さんの御意見で。

○門脇評価専門職 荒川先生、補足と御説明ありがとうございました。もし特段御意見がないようでしたらこちらで反映させていただきますが、もし後でこれはという意見がございましたら、事務局のほうに御連絡いただければ大丈夫です。

○荒川座長 よろしく願いいたします。

浅井先生、お願いいたします。

○浅井専門委員 今の荒川先生に御説明いただいたところで、23行目が「類似のフェラーゼをコードする」となっていますけれども。

○荒川座長 これはメチルトランスフェラーゼです。

○浅井専門委員 ありがとうございます。

池先生、お願いいたします。

○池専門参考人 18ページ1～7行目の記載について、アミノグリコシドの抗菌活性に関わる非常に大事な記載かと思うのですが、ここにしか記載がありません。ここで各種細菌の感受性の違いを「細胞壁の透過性が低い」とあるのですけれども、これだと説明がつかないのです。グラム陽性菌には非常に厚い細胞壁があります。ブドウ球菌には効いて腸球菌で効かないというのは説明がつかないわけです。アミノグリコシドの抗菌活性の及ぼす影響は細胞壁ではなくて細胞質膜の透過性によります。細胞壁は透過性があまり問題にならないはずで、構造的に非常にラフな構造をしていますので、物質は容易に通るわけです。問題になるのはグラム陰性菌の外膜か、グラム陽性菌、陰性菌の細胞質膜です。アミノグリコシドの場合、細胞質膜を透過するとき、酸素呼吸による酸化的リン酸化と電子伝達系から得られるエネルギーを使ってアクティブトランスポートにより細胞内に取り込ま

れるとされています。ですから、抗酸菌とか通性嫌気性菌の酸素呼吸のできる菌は抗菌活性があるけれども、酸素呼吸ができない乳酸発酵菌の腸球菌とかレンサ球菌、嫌気性菌は駄目なわけです。

だから、その視点でもう一度この部分を書き直させていただければと思います。これについては机上配布資料5に前回提示しておきました。それを見ていただければいいかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○荒川座長 それでは、池先生にそこを直していただいて、次回、皆さんの御意見をいただくということでよろしいでしょうか。

○池専門参考人 ありがとうございます。

○荒川座長 では、よろしくお願いいたします。

○池専門参考人 もう一つ、例えば28ページからずっといろいろ耐性のブレイクポイントという言葉が出てくるのですが、このデータの耐性のブレイクポイントというのは臨床的な考え方ですね。アメリカのCLSI基準では感受性のブレイクポイントとインターミディエートと耐性のブレイクポイントという分け方をしていると思います。日本化学療法学会は感受性のブレイクポイントのみだと思います。この耐性のブレイクポイントはどういう形で決められたデータなのでしょう。

というのが、例えば表8-1はブレイクポイントが64 µg/mLになっています。かなり高値です。これ以下は感受性になるのですか。腸球菌は一般に自然耐性と言われています。例えば腸球菌の心内膜炎に対してゲンタマイシンとペニシリンを併用する場合に、腸球菌のストレプトマイシンのMICは1 µg/mL以下の菌に対して適応です。2 µg/mL以上になると低感受性あるいは耐性、自然耐性なのです。これはたぶん細菌学的なブレイクポイントに基づくものだと思います。

この耐性のブレイクポイントというのはどうやって決めたデータなのかということをもっと知りたいのです。

○荒川座長 ありがとうございます。

これは、私もただ単にブレイクポイントと書いてあったので、今、池先生もお話しになったような感受性のブレイクポイント、中間のブレイクポイント、耐性のブレイクポイントがあって、問題となるのは耐性のブレイクポイントなので、機械的にそう考えて「耐性の」というのが上にあったのですけれども、この表は、元はJVARMのデータですね。このブレイクポイントはどういうブレイクポイントなのかということをお教えいただきたい。

浅井先生、お願いします。

○浅井専門委員 CLSIのブレイクポイント、腸内細菌化細菌のCLSIのブレイクポイント等を示しているはずですが、カナマイシンとかゲンタマイシンではそれぞれ64、16と以前から設定されていましたが、ストレプトマイシンについては、最新版は私も確認していないので分からないのですけれども、以前はストレプトマイシンについては大腸菌とか腸内細菌は設定されてなかったのですけれども、これらは微生物学的にブレイクポイントをJVARM

が設定でしたときのものがそのまま使われているのではないかなと想像しています。

以上です。よろしいでしょうか。

○荒川座長 ありがとうございます。

それでは、事務局のほうで耐性のブレイクポイントは何のブレイクポイントなのかというのはもう一回JVARMの報告書で確認していただいて、適切に補っていただけるとありがたいなと思いますけれども、よろしいですか。

○門脇評価専門職 承知いたしました。

○池専門参考人 よろしいですか。デンマークの家畜由来細菌のアミノ糖のMICのデータ、表9について、臨床は大腸菌のゲンタマイシンMICのブレイクポイントは2 μ g/mlです。これはたぶん細菌学的ブレイクポイントだと思います。一方日本のそれは32 μ g/mlです。これでは両データは比較ができません。本文でのアミノ糖の抗菌活性の一般的性質は細菌学的な感受性又は耐性に基づいて記載されていると思います。

○荒川座長 非常に重要な点だと思いますので、事務局のほうでもう一回確認していただいて。

どなたか御意見はありますか。よろしいですか。

耐性の推移などを見るときにブレイクポイントというのは非常にポイントになりますから、基準になりますので、そこは詳しく確認していただいたほうがいいかなと思うのですけれども。

ほかの委員の方々、この点について何か御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

○矢野課長補佐 荒川座長、事務局でございます。

作業の明確化をお願いしたいのですが、ブレイクポイントが大変重要な点であるというのは事務局も承知しておりまして、この間、1年間かけて評価指針を改訂した際に、ブレイクポイントの考え方というのをワーキング決定しているところなのです。そこにはいろいろな考え方を採用できますよということがジェネラルに書いてあるだけなのですが、今回、ワーキンググループから事務局に対して依頼された作業というのは、まずは28ページ以降、下にありますブレイクポイントの前にどのような単語を付与するのが正しいかというところを調べて確認するという作業については承知いたしました。それ以外に、何か事務局のほうでやらねばならぬ作業はございますでしょうか。その点だけ明確化をお願いいたします。

○荒川座長 この評価書の補足資料の机上配布資料4や3などで耐性率の推移と出ていますので、3のほうは販売量ですが、耐性率の推移というのは、耐性率を出すときの耐性の基準は28ページから37ページ辺りの数字を基にしてこのグラフを書きいただいているという理解でよろしいのですか。

○矢野課長補佐 おっしゃるとおりでございます。そこにある数値を単純に持ってきてグ

ラフにしたというだけでございます。

○荒川座長 分かりました。

そうしましたら、ブレイクポイントの前にこのブレイクポイントがどういうブレイクポイントなのか、どこで定めた、あるいはどういう目的のブレイクポイントなのかということと、場所を分かるようにしていただくと、より読みやすくなるかなと思います。

○矢野課長補佐 承知いたしました。明確化ありがとうございます。次回までに作業いたします。

○池専門参考人

もし細菌学的なブレイクポイントが質出できるデータがもしあれば、それも提示していただければありがたいです。そうすると、全体として感受性、耐性というのがもっと細菌学的に分かると思いますので。

○荒川座長 池先生のおっしゃる細菌的なブレイクポイントというのは、特定の耐性遺伝子とか耐性メカニズムを獲得している率という意味ですか。

○池専門参考人 そういうことです。というのは、例えば腸球菌の治療を目的とした場合には、まさにそれを使っているのです。非常に低いところの菌について可能だと言っているわけですから、それを超えるということになると効かないよということになると、かなり低いところで話をしているのです。だから、そこら辺のデータがもしあればありがたいということです。全体がストーリーとして見えてくるなと思ったのです。

○荒川座長 それは腸球菌に限っての話ですか。

○池専門参考人 いえ、今、腸球菌は例えばで言っているのです、ほかの菌も然りです。

○荒川座長 大腸菌やサルモネラなども。

○池専門参考人 もしあればですね。難しければいいですけども、もしそういうデータがあればお願いしたい。

○荒川座長 では、もしあればということで。

○池専門参考人 それで結構です。

○荒川座長 分かりました。

ほかはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局は説明を続けてください。

○矢野課長補佐 それでは、ここからハザードの特定の検討に関しまして御説明をさせていただきます。ここからエキスパートジャッジが必要な部分になりますので、先生方、よろしく願いいたします。

引き続き資料3、そして、参考資料1～6をお手元に御準備ください。あとは、詳細を見たい方は机上配布資料1も近くに置いておいていただくと助かります。

冒頭で御説明したとおり、ハザードの特定の手順に関しましては、本年3月に改正を行いました評価指針の別紙として明確化したところでございます。それを参考資料の6として御参考までつけてあります。

一から説明することはありませんが、簡単に概略だけ御説明させていただきます。

ハザードの特定は2つのステージに分かれます。まず、第一段階といたしまして、検討の対象とする細菌を全て洗い出します。そして、第二段階といたしまして、洗い出した菌全てについて格付を行いまして、全ての項目が最高ランクになったものをハザードとして特定するというのが原則でございます。もちろんこの検討過程に遺伝子の伝達であったり、交差耐性であったりといった概念を絡めて最終的なハザードを特定することになります。

それでは、まず第一段階でございます。対象菌の洗い出しについて御相談をさせていただきます。

参考資料2を御覧ください。

細菌の洗い出しは3つの観点からするのですが、まず1点目といたしまして、家畜の観点からでございます。家畜に存在いたしまして、アミノグリコシドを使用することによって選択される可能性がある菌を選択いたします。具体的には、アミノグリコシドが有効成分として含まれている動物用医薬品の適応症の原因菌になります。これは参考資料2-1のほうに畜種別の有効菌種を一覧で載せてありまして、重複がございますので、それを削除して一覧としたのが1. 対象となる菌のリストになります。したがって、家畜の観点から洗い出したのはこの1の部分になります。

引き続きまして、参考資料3を御覧ください。

次の観点ですが、今度は食品の観点から洗い出しをいたします。具体的には今回はアミノグリコシドが使用される家畜ですので、牛、馬、豚、鶏、これらの家畜に由来する食品を介して人に感染する菌を洗い出します。

具体的に行った作業なのですが、国立感染症研究所のホームページにおいて食中毒と腸管感染症として列記されている感染症の原因菌、そして、WHOとFDAのホームページにおいてFoodborne diseasesの原因菌としてファクトシートなどが作成されている細菌を洗い出してあります。

そのうち、牛、馬、豚、鶏由来の食品を介して人に感染すると我々の手元にある感染症予防必携というのを参照しながら事務局が考えたものが、参考資料3-1の太字で囲われている部分になります。魚が感染源であるもの、例えばNAGビブリオです、あとは主要の感染原菌が人間であるもの、こちらは例をとりますと細菌性赤痢です、そして、毒素型の食中毒であること、こちらはボツリヌスが該当いたしますが、これらについては対象外と考えまして、太字で囲まれていないところに落としてあります。

よって、ばく露の観点、いわゆる食品から感染するという観点から洗い出した菌の一覧は太字で囲まれている8つの細菌になります。すなわちウエルシュ菌、エルシニア、カンピロ、大腸菌、サルモネラ、セレウス、ブドウ球菌、リステリアが対象になります。

そして、最後の観点なのですが、参考資料4を御覧ください。

最後は人の医療の観点からの洗い出しになります。人でアミノグリコシドを治療に用いる感染症の原因菌でございます。こちらは、JAID/JSC感染症治療ガイドというものを見な

が事務局で洗い出したものでございます。菌のリストは右側になります。

以上、3つの観点から洗い出した菌を御紹介したのですが家畜の観点から洗い出したものが参考資料2、食品の観点から洗い出したものが参考資料3、人の治療の観点から洗い出したものが参考資料4、この3つの観点から洗い出した菌を統合いたしまして、重複を削除いたしますと参考資料の5になります。

参考資料5が洗い出された菌のリストになっております。こちらはアルファベット順で記載しております。

座長、一旦ここで説明を切ります。ハザードの特定について検討の対象とする菌がこの参考資料5のリストに含まれている菌でよろしいか、一度御審議をお願いいたします。

○荒川座長 それでは、今、事務局より、参考の1から5までの説明をいただきましたけれども、まず検討の対象とする菌の洗い出しということで、これで十分かどうかということですが、参考資料5を御覧いただきまして、もし不足している菌とか、あるいは対象から外すべき菌があるようでしたら、御指摘をお願いしたいと思います。大体網羅されているか、あるいは過不足がないかということなのですが、参考5を見ていただいているでしょうか。どなたか御意見はございますでしょうか。

家畜の視点、人の視点、いろいろな視点で絞り出してくると、参考資料5のもので大体選ばれてきているかなということですが、ABC順に並んでいますので、もし何か。よろしいでしょうか。

では、ないようですので、引き続き事務局より説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

参考資料1を御覧ください。

こちらは、先ほど参考資料5で列記いたしました細菌を左側にアルファベット順で列記していただきまして、その上で、発生、ばく露、影響についてそれぞれ表の右上にありますA、B、Cで格付したことになります。

格付をした後のルールについて簡単に御説明をさせていただきます。全てがAとなったものはハザードとして特定いたします。全てがB以上、ただし、AAAを除くのですが、B以上になった場合は、ハザードとして特定はいたしません、その検討過程を評価書に記載することになります。また、カンピロとかサルモネラが該当するのですが、主要な食中毒菌に関しましては、格付の内容にかかわらず検討過程を評価書に記載することになっております。

先生方には、もちろんこの参考資料1に記載されている格付全てについて審議をいただきたいのですが、まずは事務局が判断に迷ったところから御相談をさせていただければと思います。具体的には、セルが緑色に塗られているところになります。

座長、ここは一つ一つ御審議いただければと思いますので、説明を切らせていただきます。

まず1点目でございます。左側の通し番号で言いますと9番目、腸球菌になります。

こちらについては、まずばく露と影響なのですから、両方とも事務局のほうでどちらにすればいいか判断がつきませんでした。

初めに、ばく露について御相談をさせてください。腸球菌なのですが、一般的に食中毒や腸管感染症の原因として、いわゆる国立感染症研究所とかのホームページには掲載されておられません。一般的に食中毒菌かなと言われると若干疑問があるところでして、果たしてばく露をAとすることに違和感がないのかという質問をさせていただきました。

机上配布資料5にコメントをまとめてありまして、4ページの(3)腸球菌の部分を御覧ください。

事務局からばく露をAにすることに対して違和感ございませんかと質問させていただいたところ、荒川座長、木村専門委員、小西専門委員、池参考専門人により御意見を頂戴しております。

簡単に御説明させていただきます。

まず、荒川座長からは、家畜の腸球菌が食品を介して人の消化管に到着して一定期間定着し、薬剤耐性遺伝子を伝達する可能性は否定できないというコメントを頂戴しております。

木村専門委員からは、鶏肉由来のバンコマイシン耐性*Enterococcus faecium*がヒト由来バンコマイシン感受性*Enterococcus faecium*に遺伝子を伝達したという論文を御紹介いただきました。このような論文もあるため、ばく露はAでよいというコメントを頂戴しているところでございます。

小西先生からは、腸球菌は院内感染や日和見感染の原因菌であり、食品を介して感染するということには違和感があります。しかし、腸球菌は生の食肉から検出率が高いこと、食肉から耐性菌も検出されていること、耐性遺伝子の伝達等を考慮するとAとすることは妥当かと思えますというコメントを頂戴しております。

池専門参考人からは、腸球菌は典型的な日和見感染菌で、重度基礎疾患のある易感染患者が院内感染を起こす菌ですが、食品を介して直接感染症を起こすことはないと思えますとのコメントを頂戴しております。

いろいろな御意見があったのですけれども、ばく露の御専門である木村専門委員と小西専門委員からは明示的にAでよいというようなコメントを頂戴いたしました。

座長、まずはこの腸球菌のばく露をAとすべきか、それ以外とすべきか、御審議をお願いいたします。

○荒川座長 それでは、腸球菌について、参考1のリストの真ん中のばく露の評価ですけれども、皆さん、御意見はいかがでしょうか。

木村専門委員と小西専門委員のAがよいという御意見で、私はAよりもBぐらいでもいいのかなという気はしたのですけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

池先生、お願いいたします。

○池専門参考人 例えば発生、ばく露について、ばく露は、薬剤耐性決定因子は食品を介

して人に伝播する可能性があるということですよね。腸球菌は薬剤耐性菌のリザーバーになる。これは一般的に認めるところかと思うのです。科学的にもそれは証明されております。そのような菌が食品を介して腸管に到達して、そして、短時間のうちに人の腸管の常在菌、特にグラム陽性菌に対して伝播するということは起こり得ると思います。そういったことであればAかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○荒川座長 池先生も最初の意見はBかCかと書いてありますが。

○池専門参考人 これは影響です。影響はBくらいかなと思ったのですけれども。

○荒川座長 ばく露の評価はAでもいいということですね。

○池専門参考人 ばく露はAでもいいかな。発生、ばく露はAかなと思うのです。

○荒川座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

ばく露というのは、家畜で発生した耐性の腸球菌とか、腸球菌が人に食品を介してどの程度ばく露するかどうかということです。病気を起こすかどうかということは別にして、実際に肉類は腸球菌にかなり汚染していますから、ただ、ばく露はされると思いますけれども、池先生、鶏とか豚の腸球菌というのは、人間のお腹の中に住み着いている腸球菌とは遺伝子のタイプがかなり違いますよね。

○池専門参考人 違います。

○荒川座長 だから、ばく露はされるけれども、定着したり、あるいはそういう影響は少ないけれども、ばく露はされる。汚染率が高い。調べれば必ず鶏肉などは出てきますから、そういうことですね。

○池専門参考人 定着はしない。家畜から来たものはそう簡単に定着はしないと思います。特に人腸管のフェカーリスに体制遺伝子が伝達する可能性はあると思います。

○荒川座長 要するに、フェカーリスに耐性遺伝子を伝達するのは怖いということですね。

○池専門参考人 はい。

○荒川座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

木村先生、お願いいたします。

○木村専門委員 伝達性ということが論文であったので、Aでよいとさせていただきました。しかし、厳密に言うと、ばく露のAの基準を読んでいると、その病原菌に起因する感染症が複数例報告されているものがAであって、今、参考の表1を見ているのですけれども、Bに関してはその病原菌に起因する感染症の報告がまれにしかない病原菌ということになっています。そういった意味では、腸球菌はもちろん直接の病原菌ではありません。腸球菌が人の体の中に入った際に、私が御紹介させていただいた論文の場合は、人の常在菌のほうに実際に移ったことがあるということで、影響としては大きいだろうということで判定をAにさせていただきました。しかし、実際に直接この菌が感染を複数起こしているというわけではありません。従って、その辺りの判断、私、Aに固執するわけでもないことから、これはAかBか微妙だなと正直思っているところです。

○荒川座長 感染症を起こすというところまでいってしまうとちょっと怪しいのですけれ

ども、ばく露という、要するに食品を介して家畜由来の特定の菌、耐性菌が人間にやってくる、人間がばく露されるというふうに少し広めにとればAでもいいかなという気はしますけれども、ただ、ばく露された後の評価の影響評価のほうで具体的に本当に影響するか、あまりしないのかという論議を切り分けてしていったほうがしやすいかなという気はしますけれども、いかがでしょうか。

○早川専門委員 でも、今の考え方ですと、発生しているものはほとんどイコールばく露になる。腸球菌に限らず、そういった解釈でもよろしいのですか。先生がおっしゃるとおり、いわゆる感染、コロナイゼーションも含めた感染獲得をするか、感染症を起こすところまでばく露に含めるか。再現性のある切り分けが、ほかの菌に対しても必要かと思いました。コロナイゼーションも含めると、発生しているものはほとんどばく露することになります。逆に発生してばく露しないものというのと、例えば食べるのは筋肉だけれども、筋肉には検出されないというような形の整理になってしまうのかなと思いました。

○荒川座長 発生とばく露と影響の境界あたりのところをどのように含めていくかということだと思いますけれども、木村先生、どうぞ。

○木村専門委員 文章の段階でAでよいとしたのですけれども、感染が非常に頻繁かどうかという基準に元に戻って考えると、これはあくまでも直接食品起因で感染というエビデンスはなくて、日和見感染菌である。たまたま食品から来たフェシウムが耐性遺伝子を打つということがエビデンスであるという状況なのです。

ですから、この定義でいくと、現実ではこの病原菌に起因して感染症が複数報告されているわけではない。あくまでも可能性なわけなので、申し訳ないですが、文章の中でAでよいとしたのですが、Bでもいいのかなとちょっと思っております。

○荒川座長 蒔田先生、お願いいたします。

○蒔田専門委員 ありがとうございます。

コーデックスの考え方とOIEのタイプに日本の耐性菌の発生とばく露と影響という分け方というのは、名前は変わりましたが、OIEのフレームワークに基づいていると思います。

ばく露の定義としては、生産段階で耐性菌があつて、それがフードチェーンを通ってきて、人がばく露されるという確率のところはばく露ですので、肉がかなり耐性菌に汚染されているということは、そのフレームワークの考え方ではばく露が高いと考えられると思います。

一方で、コーデックスの考え方ですと、ばく露があつて、感染確率があつて、リスクはどうだと考えていくのですけれども、我々が元になっている考え方ではばく露と考えてよろしいと思います。

以上です。

○荒川座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

木村先生。

○木村専門委員 私、手元になくて、事務局に確認したいのですが、このばく露のガイドラインでの今回定めた定義をもう一度御教示願えますでしょうか。

○矢野課長補佐 木村先生、大変恐縮なのですけれども、ばく露の定義というのは食品安全委員会の定めている用語集の定義ですか。それとも評価指針の定義でしょうか。今、大至急確認はしていますけれども、どちらでしょうか。

○木村専門委員 評価指針でいいのかな。A、Bというランクづけをする基準です。そこを確認したいと思っているのですけれども。

○矢野課長補佐 いわゆるばく露の定義といったものはございません。少なくとも評価指針にはないです。恐らく用語集にあるので、重複したので消したのだと思うのですけれども、評価指針にはばく露評価の定義であればございます。ですが、ばく露そのものの定義については残念ながら記載がないところでございます。

○木村専門委員 確認なのですが、参考1の表です。ばく露と書いてあって、A、B、C、つまり、Aにするか、Bにするかという基準を何をもって判断するかということなのですが、参考1の表には、Aとして畜水産食品を介して人に伝播する病原菌で、その病原菌に起因する感染症が複数で報告されているものとしてあります。また、Bに関しては、同様にその病原菌に起因する感染症の報告がまれにしかない病原菌としてあります。これはどこかで文書化されたものから引っ張ってきたのではないのでしょうか。

○矢野課長補佐 その基準でございましたら、別紙にそのまま書いてあります。したがって、評価指針にこのA、B、Cの記載がそのまま記載されているところでございます。

○木村専門委員 そうしますと、今、我々がAかBかを判定していく際の一つのよりどころとして、ばく露の場合でしたら、今の感染が複数で報告されている云々というところをよりどころにすべきという理解でよろしいのですか。そこが今回の判断にも関係してくるので、お聞きしています。

○矢野課長補佐 木村先生、全くおっしゃるとおりでございます。現在ある基準は、おっしゃるとおり、このA、B、Cの記載が基準となっております。

○荒川座長 池先生、お願いします。

○池専門参考人 参考1のばく露だと、薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子が食品を介して人に伝播する可能性があるかということですね。

ただ、食品の腸球菌が直接病気を起こすかどうかは分かりません。ほとんどないと思います。ただ、それは常に問題になりますよね。あらゆる菌について家畜の細菌が人に定着するかというのは別にして、耐性は人に病気を起こす菌に伝播し得るということにおいて、それをどう解釈するか。

以上です。

○荒川座長 浅井先生、お願いいたします。

○浅井専門委員 今の議論の中で、本当に食品由来のものが病気を起こすのかとかという

いろいろな話があったわけですが、基本的にばく露の評価をするかどうかということかと思うのですが、それは先ほど蒔田先生が話された部分のとおりで、入れ込むだけ入れておいて、取りあえずその評価の中でリスクがあるかどうか、リスクというか、そのところを検討していけばいい話ではないかなと思いますので、現時点では僕もAでいいのではないかなと思っております。

以上です。

○荒川座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

私も、ここのばく露の一番上のカラムでは「薬剤耐性菌／薬剤耐性決定因子が」となっているので、下のA、Bのところも薬剤耐性菌／薬剤耐性決定因子がと読めば、動物由来、家畜由来の腸球菌がそのまま人に病気を起こすということは少ないと思うのですが、先ほどのコメントの中にも書かせていただいたように、家畜以外の腸球菌から人のほうで病原性を発揮する腸球菌に薬剤耐性決定因子を受け渡して、それで感染症を発症したと思われる例はたくさん報告がありますので、そういう観点で見ればAでもいいかなという気はします。ただ、今まで決定因子の評価までやったことがあまりないので、そこをどう考えるかということです。

事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 荒川座長、大変申し訳ございません。今、座長が読んでいただきました参考資料の一番上に記載がある「薬剤耐性菌／薬剤耐性決定因子」なのですが、こちらは評価書から抜いてきたのですが、実はここのA、B、Cの評価のところだけを考えると、薬剤耐性決定因子は対象ではないのです。遺伝子だけを考えるのであれば、Aになる菌を経由して遺伝子が移動していけばいいので、必ずしも発生、ばく露、影響がA、A、Aになる必要はないのです。したがって、こちらの事務局のミスでございます。薬剤耐性菌と薬剤耐性決定因子両方に係る項目から記載を抜いたせいで、誤解を与えてしまい、大変申し訳ございません。ここは薬剤耐性決定因子というのは消して考えていただければと思います。

○荒川座長 分かりました。

ということで、耐性決定因子を除いて考えていくと、木村専門委員は最初はAということとで、その後、Bでもいいのではないかなというような御意見でしたね。

それから、小西先生はいかがでしょうか。最初はAということで、これも耐性遺伝子の伝達を考慮するということの前提でAという御意見ですか。

○小西専門委員 薬剤耐性遺伝子の伝達ということでAにはしていたのですが、ただ、かなりばく露はされるのではないかなと思うのですが、どうなのでしょう。

○荒川座長 ばく露されること自体はされると思います。食品が汚染されていて、その食品を食べれば、通過菌としてですけれども、人の腸管に一定期間コロナイズするということはあると思います。

ほかはいかがでしょうか。

それでは、木村先生。

○木村専門委員 二転三転して申し訳ないのですが、リスクの大きさ、ばく露によって影響の大きさということをざっくり考えた場合に、直接的に感染を起こさないにしても、かなり耐性遺伝子を伝播して、それによって日和見感染というリスクはかなり考えられると思いますので、Aでも問題ないと思います。私の意見、たびたび修正して申し訳ございません。

○荒川座長 いえ、非常に重要なポイントですので、その後の評価に関わってきますので、皆さんの御意見をしっかりそれぞれ出していただいて、皆さんでコンセンサスが得られるようなことを目指したいと思います。

まだ御発言されていない先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、薬剤耐性決定因子のことは除いても、家畜由来の腸球菌が食品を介して人に来て、人がばく露されるということは十分にあり得ますので、その観点で、感染症を起こすかどうかということはなかなか微妙なところなのですけれども、ばく露の御専門の木村先生の御意見とか、腸球菌の御専門の池先生の御意見を参考にしますと、皆さん、Aでいいということでよろしいですか。Aでは困るとか、どうしてもBとかCでないといけないという方がおられましたら御意見をいただきたいと思います。

では、腸球菌については、ばく露はAということでエキスパートジャッジをさせていただくということでよろしいでしょうか。

それでは、そういうことでよろしく願いいたします。

引き続き事務局から説明をお願いいたします

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

次も腸球菌でございます。腸球菌の影響の部分について御相談をさせていただきます。

腸球菌が感染した場合、アミノグリコシドを治療に用いるのは心内膜炎や肺炎になります。果たして心内膜炎や肺炎が食品を介して感染した菌で起こるのか。まさに今やった審議ではあるのですけれども、この点判断がつかなかったというのが一点と、アミノグリコシドは副作用があるみたいで、単独で 사용되는ことが珍しくて、併用が原則だと聞いております。このような剤に関しても果たしてAとすべきなのか。使わないことはないのかCはないと思うのですけれども、AかBかだとは思いますが、どちらがいいでしょうと質問させていただいたところ、荒川座長と池専門参考人よりコメントを頂戴しております。

こちら机上演習資料の4ページからなのですけれども、読み上げさせていただきます。

まず、荒川座長のコメントでございます。家畜の腸球菌が食品を介して人に到達して直接的に心内膜炎や肺炎などを引き起こす可能性は低いと思いますが、家畜で発生した多剤耐性腸球菌が人の腸管内で人に適応した腸球菌に薬剤耐性プラスミドを伝達して多剤耐性を付与し、難治性の感染症の原因となる可能性については検討しておく価値があると思います。いかがでしょうかというコメントを頂戴しております。

また、池専門参考人からは、腸球菌感染症にはアミノグリコシドは使用されません。*Enterococcus faecalis*の心内膜炎に関してはストレプトマイシン低感受性、低度耐性の菌に対して β -ラクタム薬との併用が一般的です。*Enterococcus faecalis*の一般に起こり得る重症感染症は心膜炎、菌血症と思いますが、この治療薬は β -ラクタム薬とアミノグリコシドの併用が一時使用薬になり得ると思います。食品を介して直接発症するものではないです。ほかの腸球菌に対して薬剤耐性のレゼルボアにはなりません。影響はBかCかというようなコメントを頂戴しているところでございます。

座長、腸球菌をA、B、あるいは池先生からCというのがございましたので、AからCいずれのものにすべきかというところを御審議いただけますでしょうか。

○荒川座長 私と池先生以外に、委員の先生方で御意見はいかがでしょうか。

早川先生、お願いいたします。

○早川専門委員 臨床側からということで、私もこれはBかなと考えます。臨床で見る腸球菌の感染症に関しては、尿路感染症もしくは腹腔内感染症が多く、既にお話がありましており、重症の感染症として感染性心内膜炎などをまれに見るところです。いずれに対しても、*Enterococcus faecalis*であれば通常アミノペニシリン、アンピシリンが第一選択薬になりますし、心内膜炎に関しても、現在はアンピシリンに加えてセフトリアキソンの併用がガイドラインでは推奨されているということもあって、絶対にアミノグリコシドを使わないといけない状況ではないということで、代替薬もあるという判断になります。

*Enterococcus faecium*に関してはバンコマイシンが治療のキードラッグになってまいりまして、人工弁等の患者さんにおいてはその併用薬としてアミノグリコシドの出番がまだあるのですけれども、アミノグリコシド単剤をキードラッグとして代替薬がない状態で治療をするということは考えにくいので、Bでよろしいかなと考えました。

以上です。

○荒川座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

代替薬はあるということと、実際にアミノグリコシドを使って治療する場面というのはそれほど多くないということです。

いかがでしょうか。

池先生、もう一度、ここで書かれていることで、池先生もBかCということですか。

○池専門参考人 それでいかがですか。

というのは、家畜の菌が直接病気を起こすかということになると、それはないだろうということで、いかがですか。荒川先生もその辺かと思いますが、ただ、耐性菌に対していろいろなりザーバーになって、厄介な菌ではあると思います。

フェッカーリスはやはり病原性は強いと思います。一度重症感染症を起こすと、なかなか治療は難しいであろうという感じはいたしますが、しかし、食品の腸球菌は一般にそれは

起こさないであろうと。そして、食品は多分フェカーリスよりフェシウムのほうが多いのではないのでしょうか。

以上でございます。

○荒川座長 そうしますと、少なくともAではなくてBかCかということで、Cだとやはり過小評価になりすぎるので、Bぐらいが適切ではないかという御意見と理解しましたけれども、池先生、それでよろしいですか。

○池専門参考人 ありがとうございます。

○荒川座長 よろしいですか。

ほかはいかがでしょう。

浅井先生、それでよろしいですか。

(浅井専門委員より同意の意思表示あり)

○荒川座長 では、影響評価はBということで、エキスパートジャッジということにさせていただきますと思います。

どうもありがとうございました。

それでは、引き続き事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 続きまして、通し番号で言いますと11です。大腸菌でございます。こちらにも影響がAなのかBなのかの判断がつかなかったもので、御審議をお願いいたします。

一般的に日本で問題になる大腸菌の食中毒は、腸管出血性大腸菌の感染症と承知しております。アミノグリコシドはこの腸管出血性大腸菌感染症の治療には使用を推奨されておられません。アミノグリコシドを使用するのは、先ほどと同じく心内膜炎と肺炎、そして、追加として尿路感染症が加わります。また、腸球菌同様、併用利用が主なようです。

これに対して、荒川座長、小西専門委員、池専門参考人よりコメントを頂戴しております。同じく机上配布資料5の4ページ、(2)の記載になります。読み上げさせていただきます。

荒川座長からは、心内膜炎や尿路感染症の原因として腸球菌、尿路感染症の原因として大腸菌が想定されますが、腸球菌は基本的にアミノグリコシド系耐性であり、大腸菌による尿路感染症でもアミノグリコシドを第一選択薬として使用することが必要となる事態は少ないと思いますが、いかがでしょうか。そこで、Bでいいと思いますというコメントを頂戴しております。

小西専門委員からは、尿路感染症起因菌の多くは人の腸管由来の細菌であると言われております。人の腸管内の菌叢は多少なりとも食品の影響を受けていると考えられるので、食品の関与を無視することはできないと思いますとコメントを頂戴しております。

そして、池専門参考人からは、心内膜炎、肺炎、尿路感染症は一般に院内感染症によると思います。食品を介して直接発症することはないと思います。上記重症感染症に対して相乗効果を期待し、アミノグリコシドとβ-ラクタム等の併用はあると思います。今日はBまたはCですかというようなコメントを頂戴しております。

ここで、事務局より御参考なのですけれども、過去の評価書を事務局のほうでさらって見たところ、肺炎や心内膜炎を評価の対象にしたことは少なくとも我々が探した限りはなかったのですが、尿路感染症は過去に多くの薬剤耐性菌の評価で考慮の対象としております。直近ですとSTで大腸菌による尿路感染症を対象に審議を行ったところでございます。小西専門委員より御指摘があったとおり、食品の影響が否定できないという考えであったと理解しておりまして、一旦入って出て上行感染するというところで、関係は無視できないとして、どうやら対象にしたという経緯があるようです。

以上を踏まえまして、大腸菌の影響に関しまして、こちらも薬は使用するみたいなので、Cはないとは思いますが、AかBかなというところで御判断をいただければと思います。

座長、よろしくお願いいたします。

○荒川座長 ST合剤の評価で大腸菌についてという過去の経験があるということですが、大腸菌の影響評価についていかがでしょうか。

鶏肉についていたりする鳥病原性の大腸菌は、人のUPECに非常によく似ているというか、尿路とか膀胱の粘膜にかなり強く結合するというところで注目されていますけれども、そういうものもあるということを考えていくと、下痢原性大腸菌ということではないのですが、尿路感染を起こす大腸菌としてそういうものもあるということを考えると、それをどう考えるかというようなことも一つのポイントかなと思うのです。

○早川専門委員 以前の審議でも話題に出たところで、もう一度お教えいただければと思うのですけれども、私ども臨床医が多く診ている大腸菌感染症に関しては、たしか以前の審議でExPECが多くて、それは食品との関連はそこまで強くないというようなことをお教えいただいたように記憶しています。ExPECであってもこちらに記載もありますけれども、腸管内に定着して尿路感染の発症に至るということが示唆されているということですが、食品から入ってくるものは相当にあるという理解でよろしいでしょうか。

最後の影響のところを決めるのは臨床医としては非常に簡単で、アミノグリコシドだけが治療薬ではないので、特に肺炎を単体で治療するということはあり得ないですし、先ほどと同様の議論でBというのは間違いないかなと思うのですけれども、ExPECのところ、もう一度知識の整理をさせていただければと思いました。

○荒川座長 事務局、よろしくお願いいたします。

○矢野課長補佐 今、早川専門委員から御指摘があったExPECですが、STの評価をしたときに記載をまとめております。読み上げさせていただきます。

人の尿路感染症等の原因となるExPECは、健康な人の腸内細菌層の一部として定着しており、糞便由来定着菌の泌尿器系の上行感染によってExPECによる尿路感染症が成立すると考えられている。鶏大腸菌の原因菌である鶏病原性大腸菌APECと人のExPECの遺伝的背景、薬剤耐性パターン、耐性電子及び病原種が類似していること、APECがヒトExPEC感染モデルで病原性を示すこと、鶏に対してヒトExPECが病原性を示すこと等の理由から、ヒトExPECは鶏または鶏肉に由来することが示唆されている。一方で、人でのExPECの摂取及び腸管への

定着から発症までに時間差があるため、ExPECの由来を特定することは難しいことが指摘されている。

というわけで、示唆はしているようですが、どうやら分からないというような結論のようです。

以上です。

○早川専門委員 ありがとうございます。大変よく分かりました。

○荒川座長 そういったExPECによる尿路感染症に対して、アミノグリコシドを主要な薬剤として使うということはあまりないようには私は理解しているのですが、早川先生、それでよろしいですか。

○早川専門委員 おっしゃるとおりだと思います。あくまでセカンダリーとしての位置づけかなと思います。

○荒川座長 そうしますと、この影響評価は、Cではないけれども、Aにするのはちょっと重いので、やはりB評価ぐらいにするのが妥当かなという印象ですけれども、皆さんの御意見はいかがでしょうか。B以外の評価がやはり必要だという方がもしおられましたら、御意見をいただきたいです。

よろしいですか。

では、大腸菌については、影響評価はBということで、ワーキンググループの判断ということにさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

続きまして、事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

続きまして、通し番号で言いますと22番、黄色ブドウ球菌に関しまして、ばく露と影響について御相談をさせていただきます。

まず、ばく露なのですが、こちらは木村先生よりコメントを頂戴しております。

机上配布資料5の2ページの中ほどを御覧ください。

MRSAのST398のばく露評価をAにしている点についてということで、Bにすべきではないかという御意見を頂戴いたしました。

簡単にかいつまんで御説明させていただきます。後ほど木村専門委員から補足で説明いただければと思います。

簡単に言いますと、EFSAではMRSAの食品リスクの評価書、これは2009年なのですが、人がこの細菌の健康な保菌者になったり、感染したりするリスクの上昇につながるという証拠は現時点ではないという結論が出ているということと、それ以降、2015年と2016年に公表されている論文でも、食品経由の感染の危険要因を完全に排除することはできないが、我々のデータはこれらの感染経路はMRSA CC398の伝播にとって重要性が低いと思われるというほかの研究結果を支持しているというのと、2016年のほうからは、都市に住むデンマーク人がどのようにしてCC9/CC398に感染したかは、食中毒と人から人への感染という2つのシナリオが考えられる。感染者の履歴が家畜労働者との接触が少ないことから、

ヒトヒト感染の可能性は低いと考えられる。すなわち、消去法として食品由来の可能性が残るが、食品源を特定する試みは行われていない。また、このような調査は困難である。

したがって、都市に住むデンマーク人がどのようにしてCC9/CC398に完成したかは、エビデンスからは明確な結論を下せないというような記載ぶりになっていることから、STC398を含め、MRSAが食肉を介して消費者に感染する可能性については否定できないのだけでも、明確なエビデンスは文献上存在していませんよということで、AではなくてBがいいのではないですかというコメントを頂戴しております。

ここで、事務局から参考情報でございます。黄色ブドウ球菌は、実は過去に2回ほどハザードとして特定されております。1回目がテトラサイクリン、2回目がST・S0合剤になります。

テトラサイクリンの評価書では、LA、Livestock Assistant、MRSAの動物と人との間での伝播は一義的には物理的な接触による。また、MRSAが定着した豚農場では、MRSAに感染したほこりにより作業員への感染が起こるとの報告がある。要は食品を介したものではないですよということが書いてあるのですが、このときはどうやらエキスパートジャッジでハザードとして特定したようです。このときはまだハザードの特定の考え方が文章化されておりましたので、背景が少し分からないというところですよ。

ST・S0合剤のときは、豊福先生がおっしゃっていたのですけれども、先ほど木村先生が御指摘いただいた2016年のデンマーク人の論文を基にして、豊福先生のコメントを反映した形で、海外ではLA、MRSA、ST398の人への感染が多数報告されており、食肉の感染への関与を示唆するものもあるとの記載がございまして、これを根拠にしてハザードを特定したという背景がございまして。

したがって、過去に2回特定したときも木村先生より御指摘いただいた論文が根拠にはなっているのですが、ただ、おっしゃるとおりボーダー上に乗っかっているというものでございます。

ここをAとすべきかBとすべきか、こちらの御判断をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

○荒川座長 黄色ブドウ球菌のばく露評価をAと考えるかBと考えるかということですが、影響評価の御専門の木村先生はBが妥当ではないかという御意見ですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

食品を介してばく露されるという可能性もゼロではないのですけれども、高頻度にこれらがばく露されているというような事例はあまり私も聞いたことがないのですけれども、小西先生、お願いいたします。

○小西専門委員 私もこれは、ばく露はBでいいのかなと思います。食品を介してMRSAに感染するということはあまり考えられないかなと。どちらかといえば、MRSAは動物なら動物のほうで回っている。あるいは人は人のほうで回っていて、一部交差はあるのかもしれないけれども、それほど頻繁にばく露されるものではないのかなと考えます。そういう理

由からBでいいのかなと思います。

○荒川座長 池先生、お願いします。

○池専門参考人 家畜関連のMRSAは、多分家畜に適応し、人に対しての病原性は少なくなっていると思います。文献的にはあまり多くないはずですね。ですから、人から人への感染はまず非常に少ない。ほかの先生も御指摘のとおり、多分、家畜関連MRSAは、農場の従事者が家畜作業において感染を起こしているという論文が多いと理解しているのです。そして、それは人から人への伝播は非常に少ないはずです。

以上でございます。

○荒川座長 ということは、池先生、B評価でよろしいということですか。

○池専門参考人 家畜関連のMRSAに関しましては、獣医師の先生の御意見を尊重したいと思います。

○荒川座長 御意見いかがでしょうか。

浅井先生、お願いいたします。

○浅井専門委員 MRSAのことに関しては今までお話のあったとおりでいいかと思うのですが、黄色ブドウ球菌と考えたときには今までの議論だけでいいのかどうかというところは疑問に思いました。

今、MRSAにターゲットにした調査とかはやっているのですが、確かにその部分においてはMRSAの豚肉からの分離率とかはすごく低いのですが、ブドウ球菌と考えたときに、小西先生がこの中で一番詳しいのではないかなと思うのですが、鶏肉とか豚肉からブドウ球菌という観点からいくと、それなりに分離されるのではないのでしょうか。ただ、大腸菌だとか腸球菌に比べれば低いので、Bでいいのではないかなとは思っているのですが、そういうところの実態についても御紹介いただけるといいかなと思います。

以上です。

○荒川座長 小西先生、もし何か御意見があればお願いいたします。

○小西専門委員 鶏肉などを分離すると、黄色ブドウ球菌は確かにたくさん出てきますので、MRSAに限らずというところで考えると、黄色ブドウ球菌はばく露としてはあるのではないかなと思います。

○荒川座長 ありがとうございます。

木村先生、お願いいたします。

○木村専門委員 ただし、黄色ブドウ球菌として食品微生物で考えた場合に、エンテロトキシンで毒素型中毒になるので、そういう意味では、ほかのボツリヌス菌などと同様にこのリスク評価から外されるべきです。黄色ブドウ球菌が今かろうじてこの評価対象リストの土俵に残っているのは、いわゆるMRSAとしての感染の部分だと確かに食品を介して、ばく露する可能性が否定できないからです。しかし、黄色ブドウ球菌を、いわゆる毒素型食中毒という整理するだけなら、最初から土俵にも上がらないと私は理解しています。

○荒川座長 ありがとうございます。

木村先生としてはBかCかと。

○木村専門委員 MRSAという観点で言えば、さっきのデンマークの論文も実際に食品を介して感染した可能性については、なかなか判断が難しいことは事実です。ただ、消去法でいくと、ST398を持っている人が、過去に畜産従事者と接触した履歴もない普通の都市生活者だった。そうすると、消去法で考えると食品から感染したのではないかとこの論文では推察しているわけです。このような論文が一つ出版されているという話です。今回、事務局が根拠として挙げた論文を私はどういう根拠なのかなと読んでみたら、1本目はむしろ否定的に近い話で、2つ目が、今お話したように、確かに食品を介した感染の可能性は示唆している論文にはなるのだけど、その示唆の内容が消去法で食品の可能性もあるのではないかというぐらいなので、それではAではなくてBではないかなと思った次第です。ただし、CではなくてBでいいと私は思います。

○荒川座長 小西先生、お願いします。

○小西専門委員 人の食中毒を考えると、家畜からということはありません、人の食中毒で多いのは、人の傷とか、そういう化膿創から食品を汚染して、そこで黄色ブドウ球菌のエンテロトキシンが増えて、それを摂取してということになりますので、家畜のお肉で黄色ブドウ球菌が直接増えてということではないのかなと。食中毒の機構とはやはり違うかなと思いました。

○荒川座長 黄色ブドウ球菌は食中毒の原因にもなりますけれども、いろいろな皮膚軟部組織の感染症とか、場合によっては小さい子供とか高齢者では肺炎になったり、いろいろな病気を起こす厄介な菌ではあるのですけれども、そういうものは食品を汚染することを介して人にやってきて病気を起こしているという事例は、ST398、CC398以外も含めて考えてもあまり報告はないという印象で、あまり根拠もないということなので、ここで言うまれにしかない病原菌ということで、Bというのが我々の判断かなという気はしますけれども、Bでよろしいでしょうか。B以外がやはりいいという方がおられましたら、御意見とか挙手をお願いしたいのですけれども、よろしいですか。

では、黄色ブドウ球菌のばく露評価はBということで、ワーキンググループの評価ということにさせていただきます。

それでは、事務局、引き続きお願いいたします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

同じく黄色ブドウ球菌なのですが、影響の部分についても御審議をお願いしたいと思います。

若干重複するのですが、黄色ブドウ球菌の感染症について、アミノグリコシドを使用するのは心内膜炎とMRSAの感染症となっております。

MRSAの感染症の場合は、アミノグリコシドであるアルベカシンが使用されるのですが、こちらは第二次選択薬とのことです。

また、心内膜炎に関しても併用使用ということですが。

今までの御審議を踏まえると、こちらはBになるのかなと思いますが、念のため、黄色ブドウ球菌の影響につきまして、Aなのか、Bなのか、Cなのか御審議いただければと思います。お願いします。

○荒川座長 それでは、影響について何か御意見、御提案はありますか。

これまでの流れからいきますと、Bが適切ではないかという印象ですけれども、特にB以外としたほうがいいという方がおられましたら。

では、Bということでよろしいでしょうか。

それでは、黄色ブドウ球菌の影響はBということで、このワーキンググループの判定とさせていただきます。ありがとうございます。

続きまして、事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 最後でございます。通し番号25番、エルシニア感染症でございます。こちらは影響がBなのかCなのか事務局のほうで判断がつかなかったのもので、御審議をお願いいたします。

エルシニアはどうやら日本ではアミノグリコシドを治療に使わないみたいなのですが、米国のCDCでは一部推奨しているような記載が見られるところでございます。

日本で使用しないのでCかなと思いつつ、ただ、米国で使用する可能性もあると言われるとBなのかなというところで判断がつかなかったのもので、エルシニアの影響について御審議をお願いいたします。

荒川座長よりコメントを頂戴しておりましたので、そちらだけ読み上げさせていただきます。こちらは資料3に含まれておりますので、私のほうで読み上げさせていただきます。

エルシニア腸炎や敗血症の場合の第一選択薬は、我が国では、経口薬ではセフジトレンピボキシル、注射薬ではレボフロキサシンやシプロフロキサシンが使用されることが多いようですが、第二選択薬としてもアミノグリコシドは推奨されていないと思います。しかし、米国CDCがアミノグリコシドの使用を有用としているのであれば、Bとしておいても問題は少ないように思いますとコメントを頂戴しております。

大変失礼いたしました。御審議をお願いいたします。

○荒川座長 いかがでしょうか。

臨床の早川先生、おられますね。

○早川専門委員

私もBかと思います。CDCはたしか*Yersinia pestis*に関してはフルオロキノロン以外の治療薬として挙げていて、教科書的には*pestis*以外のエルシニアに関してはほかのものと併用療法の中や代替治療薬として言及されているような感じだったと思うのですけれども、いずれにしろ、これまでのほかのものを決めた経緯に倣えばBになるのかなと考えました。

○荒川座長 ありがとうございました。

ほかの先生方、いかがでしょうか。B以外の御意見が何かおありでしたら、ぜひお願い

したいと思います。

それでは、エルシニアについては、ペスト菌であろうが、pseudotuberculosisであろうが、enterocoliticaであろうが、一応Bということで評価させていただくということでしょうか。

それでは、エルシニアについては、影響評価はBということでお願いいたします。

以上、全体につきまして何か追加のコメントとかをお持ちでしたらお願いしたいと思います。

○矢野課長補佐 座長、申し訳ございません。1点よろしいですか。

大変申し訳ないのですが、1点だけ緑色に塗るのを失念していた箇所がございまして、そちらの御紹介だけさせていただきます。

20番の緑膿菌でございます。こちら、ばく露に関しまして荒川座長よりコメントを頂戴しております。こちら資料3に記載されておりますので、読み上げさせていただきます。

緑膿菌やその仲間の菌は、限局的な乳腺炎を持つ牛由来の乳に混入したり、野菜類の葉などに付着して、牛乳は生では飲まず殺菌してから飲みますが、特に野菜類は生で食べることも多く、その場合、人の消化管に入る可能性はあります。正常な胃の場合は酸性度が高いので、緑膿菌が胃を通過して、腸、特に大腸までどの程度到達できるかは定かではありませんが、胃酸などの低下がある患者では大腸まで届き、大腸内に一定期間定着する可能性は否定できません。野菜類の細菌汚染の背景には、家畜等の糞便に由来する肥料や家畜の糞尿により汚染された栽培用水に由来する野菜類の間接的汚染も一定あるのではと想定されるため、実態が不明ということで緑膿菌のばく露をCとしてしまうと過小評価になってしまうのではと思いますとコメントを頂戴いたしました。

事務局から提示できる情報といたしましては、机上配布資料1に記載しているのですが、緑膿菌に関しては、国内において食品からの検出報告は見当たらない。ただし、海外での分離報告はありということは記載しております。

これをもって、ばく露をCとすべきか、ほかのものにすべきか、御審議をお願いいたします。

○荒川座長 私しか意見を言っていないけれども、ほかの先生方で、緑膿菌をどう扱うか。緑膿菌は臨床の現場では非常に厄介な菌なので、あまり過小評価はよくないかなと思うのですが、確かに野菜、サラダを食べて緑膿菌に感染するという事例は、健康な人にはほとんど無害な菌なので、まず無視できる菌なのですが、高齢者とかそういう人が増えてくる時代にどう考えるかということかなと思うのですが、いかがでしょうか。

事務局提案のようにCでよいということであれば、私はあえてCではいかんと言うつもりはないのですが、緑膿菌はやはり臨床的に厄介な菌なので、実際に耐性菌も多いし、シュードモナスの仲間とかはもともとは植物につく菌ですよね。ですから、私の知っている範囲だと、植物の機構を電子顕微鏡で調べてみると、ブドウ糖非発酵菌の仲間、緑膿菌も含めていろいろなものがそこに住み着いているという報告もありましたので、今の

ようなことを書かせていただいたのですけれども、いかがでしょうか。

浅井先生。

○浅井専門委員 植物のほうまで話を広げるのであれば、以前、植物のことをやっている先生から、緑膿菌とかは根からも入りやすい菌の一つとかと聞いたことはありますので、確かに荒川座長がおっしゃるような感じで、Cだと過小評価ということもあるのかもしれないかなとは思っているのですけれども、これはあくまでも家畜に使う薬の話の評価なので、どうなのかなという気はいたします。

以上です。

○荒川座長 ありがとうございます。

池先生、お願いいたします。

○池専門参考人 家畜飼育環境には緑膿菌はいるのですか。獣医師さん、いかがですか。

緑膿菌そのものは、先ほど荒川先生が言ったように自然環境にいる菌だと思うのですけれども、家畜飼育環境にはいるのですか。

○荒川座長 浅井先生、お願いします。

○浅井専門委員 家畜の飼育環境にはある程度はいると思いますけれども、通常の場合はそんなに目立つような状態ではないと思います。

昔ですけれども、死亡した動物を放置してある農場でお腹が緑色になっているのを見たことがありますから、そういう意味では、死んだ動物とかを放置しておくで増殖するのは間違いないと思いますけれども、池先生とかが御心配されているような状態ではないと思います。

○池専門参考人 分かりました。どうもありがとう。

○荒川座長 ありがとうございます。

木村先生、お願いいたします

○木村専門委員 食品の微生物の分野で言うと、緑膿菌はほとんど出てこないというのは実態であって、これは多分そもそも最低発育温度がかなり高いですね。我々、食品微生物で出てくるシュードモナスというのは、フルオレッセンスやプティーダなど、腐敗菌としては食肉などでシュードモナスは出てくるのですけれども、アエルギノーサになると、中温菌でいわゆる人に日和見総称感染する緑膿菌なので、実際にそれを問題にしている論文というのはあまり見たことがないのは事実です。ただ、可能性としては全くないからCで割り切ってしまう方がいいかというところは、私もはっきり意見は持てないのですけれども、食品微生物の分野ではアエルギノーサというのはほとんどお目にかからないかなと。

小西先生の意見を聞いたほうがいいのかもかもしれません。

○荒川座長 小西先生、いかがでしょうか。

○小西専門委員 私も情報を持ち合わせておりません。すみません。食品の検査をしていて、特にシュードモナスを対象にしたことがそもそもないので、そういう目で見えていなか

ったというところもありますので、分らないです。

○荒川座長 緑膿菌が食中毒を起こすという話はほとんど聞いたことがないので、確かにそうですね。

池先生、お願いします。

○池専門参考人 僕も荒川先生と同じようなイメージを持つのですが、緑膿菌はあまりいい感じを持たないし、嫌な感じで、本当にそういう感覚的なものですが、そういう意味では荒川先生の気持ちは分かるなという感じはします。

以上です。

○荒川座長 私の印象としては、緑膿菌は家畜にも人間にもそんなに積極的な病気を起こすものではなくて、やはり体が弱った人で問題になる。食中毒も普通は起こさない菌だから、多分あまり問題にならないので、調べられていない。情報が少ない。

それで、緑膿菌は大腸菌などに比べるとやや低い温度に適応していて、例えば病院のシンクとか、普通の温度、20度前後の温度、25度ぐらいの気温のところでも結構長く生きていく菌で、そういうのは養豚場や養鶏場、あるいは牛を飼っている環境の特に水っぽいところにどのぐらいいるかというのは私もよく分からないのですが、そこが一番の源になって、食品を介して人間に来るという可能性はゼロではないので、先ほどのような意見を。その水が川に流れて行って、川でも生きていますから、その川の水から植物に菌が移って、それで行くという可能性はあるかなと。ただ、肉を汚染して人間に来るという可能性はないので、そこをどう考えるかです。

私はCでもいいかなとちょっと気が弱くなりましたけれども、Bというと何となくあれかなと。BかCか、いかがでしょうか。事務局の提案のとおり、Cでよいという方は。やはりBのほうがいいという人がおられましたら。

では、Cということでよろしいですか。

浅井先生、いいですか。

(浅井専門委員より同意の意思表示あり)

○荒川座長 蒔田先生とか、よろしいですか。岡村先生とか松永先生、佐々木先生、皆さん。

早川先生もCでよろしいですか。

○早川専門委員 大丈夫です。

ちなみに、基本的な話ですみません。野菜はこの審議のときは対象に。

○荒川座長 ここは、野菜は対象ではないです。

○早川専門委員 それであれば、Cでよろしいかなと思います。

○荒川座長 動物の飼育環境から水を介して野菜を汚染してくるルートはあり得ると思うのですが、今回の評価の範囲からはずれますし、肉を直接食べる、あるいは乳製品を直接食べることによって人に来るかという、そういう話はないので、私もCでいいかなと思います。

よろしいですか。

では、緑膿菌については、ばく露評価はCということでお願いいたします。

事務局、続けてお願いいたします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

これで緑色のセルの審議は全て終わりでございます。緑色以外のところで何かコメントがございましたらよろしくお願いいたします。

○荒川座長 いかがでしょうか。緑をつけた以外のところのAとかBとかCの評価で、何か御意見をお持ちの方がおられましたら。よろしいでしょうか。

では、特にないようですので、よろしくお願いいたします。

○矢野課長補佐 では、続けさせていただきます。

そうしますと、今、審議が全て終わりました、全てがAになるものがゼロでございます。全てがB以上になるものに関しましては、腸球菌、大腸菌、クレブシエラ、黄色ブドウ球菌、エルシニアの5つが該当することになります。

また、評価書に記載するに当たっては、主な食中毒菌については格付にかかわらず記載するということになっておりまして、それを考えますと、カンピロバクターとサルモネラは、発生、ばく露はA、Aなのですけれども、影響の部分が双方Cになっておりまして、B以上には該当しないのですけれども、この2つについては検討工程を評価書に記載するということになります。

以上の結論を用いて、評価書の記載を簡単に御説明させていただきます。あと10分ですので、できるところまでさせていただきますと思います。

資料3の45ページを御覧ください。

こちらの26行目、(1)から全てAとなったものについて記載いたします。こちらは該当がなくなりますので、取り急ぎ削除となります。

次に、49ページの12行目の(2)から全てB以上になったものについて記載いたしますので、先ほど申し上げた5つの菌に関しましてはこちらに記載させていただきます。審議の結果が大分動きましたので、こちらは事務局のほうで再度ドラフトさせていただきます、次回、先生方に御審議いただければと思います。

次に、50ページを御覧ください。

50ページの8行目、先ほど申し上げたカンピロバクターとサルモネラなのですけれども、こちらについては変更がございませんので、御審議をいただければと思います。

まず、カンピロバクターでございます。カンピロバクターは牛に繁殖障害を起こすのですが、関節炎の主症状ではなくて、国内で承認されているアミノグリコシドの有効成分とする動物用医薬品の適用禁止とは言い難いというところでございます。ただ、JVARMの結論を見ますと、アミノグリコシド耐性のカンピロバクターが確認されておりますので、この観点で発生がAになっております。代表的な食中毒菌なのですけれども、アミノグリコシドは治療に用いられず、第一選択薬がマクロライドとなっております。というのが①でご

ざいます。

②のサルモネラでございます。こちらは現在用いられている動物用医薬品の有効菌種になっています。また、JVARMによりますと、アミノグリコシド耐性のサルモネラが確認されております。こちらでも代表的な食中毒菌なのですが、一般的に治療にアミノグリコシドが用いられず、フルオロキノロンが第一選択薬で、第二選択薬としては第3セファロスポリンとマクロライドとなっております。

という記載につきまして、何か修正はございますでしょうか。御審議をお願いいたします。

○荒川座長 ただいまの御説明に関して御意見はございますでしょうか。

事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 大変失礼いたしました。

池先生から御意見をいただいております。サルモネラのところなのですが、アジスロマイシンは日本では適応菌種ではないと思います確認してくださいというコメントを頂戴いたしました。

こちらのほうでJAID/JSC感染症治療ガイド(2019)を確認いたしましたところ、第16章、腸管感染症、サルモネラ属におきまして、第二選択としてアジスロマイシン経口1回500mg 1日1回という記載がございましたので、こちらは間違いではないかと思います。一応情報提供いたします。

以上です。

○荒川座長 ありがとうございます。

池先生。

○池専門参考人 ガイドラインはいいのですが、インタビューフォームは承認された適応菌種を書いていると思います。インタビューフォームを見る限りにおいては、アジスロマイシンはサルモネラの適応菌種としては入っていないです。

アジスロマイシンについて、日本でサルモネラの感染症について認可されるかどうかという作業において、日本でアジスロマイシンを投与するような症例はそんなに集まらないと思うのです。

○荒川座長 ありがとうございます。

確かにそれぞれの薬の添付文書とか、インタビューフォームには適応菌種というのが書かれていまして、大体それに従って皆さんお使いになっていると思うのですけれども、ただ、それに縛られずに医師の裁量で使うということも抗生物質については緩やかにやられているかなと。ほかの薬はかなり厳しいのですけれども、抗生物質は割と緩やかにやられているので、緩く考えると日本国内のガイドラインみたいなものには往々にして適応指定されていない薬も書いてあったりすることもあるのですけれども、これをどういうふうに判断するかです。

早川先生、いかがでしょうか。

○早川専門委員 アジスロマイシンは、池先生がおっしゃるように添付文書からはなぜか抜けているのですけれども、キノロン耐性のいわゆるNon-typhoidal Salmonellaは臨床現場でも時折見かける関係で、当院では適応外使用として同意を取って使う事例がそこそこあるのは事実です。

荒川先生がおっしゃるように、添付文書と現場での運用がずれている菌種はございますのと、本検討の本来の目的は動物からの耐性菌の人への治療の影響と考えるのであれば、記載は残してあってもいいのかなと考えました。厳密に添付文書の適応に倣うと全例を確認するという形になると、またそれもそれで大変かなという感じもいたしました。

○池専門参考人 質問があるのですが、これは単剤で効きますか。効果はあるかどうか。

○早川専門委員 非常によく効きます。食品取扱いの方で定期的な検便でサルモネラが出てしまう方等を御紹介いただくこともあるのですけれども、実際に除菌に成功することも多いですし、また、臨床的に症状が出ている方でも、チフスにはもともとよく効くのですけれども、Non-typhoidalサルモネラであっても臨床的には非常に有効であるなという印象です。ただ、治療中に失敗してしまったという報告もばらばらとはあるのですけれども、それほど多くないかなという印象です。

○池専門参考人 どうもありがとうございます。

○荒川座長 私の記憶ですと、アジスロマイシンは好中球とかマクロファージの中になんかなり濃縮されて高濃度になるので、細胞内寄生細菌であっても殺菌効果が期待できるというような話を昔聞いたことがあるので、サルモネラみたいな細胞内に入っていく菌もそれでよく効くのではないかなと思うのです。

ただ、添付文書などではアジスロマイシンの適応菌種にサルモネラは入っていないということです。

ですから、記述としてはマクロライド系が使われることもあるぐらいにしておけば、そんなに大きな問題はないかなと。そこに「適応菌種でないが」なんて書いてしまうと、ちょっと問題が起きるので、それは書かずに、実臨床ではアジスロマイシンがサルモネラの治療に使われることもあるというぐらいであればいいかなと思いますけれども、そういう曖昧な書き方は事務局的にはあまりよくないですか。

○矢野課長補佐 ここで重要なのはアミノグリコシドが第一選択薬ではないという記載です。それ以降の記載に関しては、もし差し支えるのであれば消してもいいと思っています。ぐらいなので、座長より今いただきました「使われることもある」という記載にすることについては全く問題ございません。

○荒川座長 どうもありがとうございます。

もう予定時間になりましたけれども、事務局、引き続き。

○矢野課長補佐 いえ、残念ながら、これから後も遺伝子や交差耐性など長めの審議が待っておりますので、できれば一度ここで切っていただきまして、次回以降、再度ハザードの特定の御審議をいただければと思います。

○荒川座長 分かりました。

それでは、今日は最後まで行けなくて申し訳ないのですけれども、時間が来てしまいましたので、これで本日の審議は一旦終了させていただいて、次回以降に継続して残りの部分を検討していただくということでお願いしたいと思います。

全体を通じて何か御発言等がございましたら、今いただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

では、事務局のほうからよろしく願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

ちなみに、御参考まで、その他の議題はございませんので、一応申し上げておきます。

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す。

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、よろしく願いいたします。

事務局からは以上です。

○荒川座長 それでは、以上をもちまして閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。