

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63回）

議事録

1. 日時 令和8年6月22日（月）10:55～11:55

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- （1）セフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

富田座長、秋庭専門委員、臼井専門委員、工藤専門委員、小西専門委員、中村専門委員、
早川専門委員、早山専門委員、蒔田専門委員

（専門参考人）

浅井専門参考人

（食品安全委員会委員）

祖父江委員長、春日委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、國保評価第二課長、蟹江評価調整官、五島課長補佐、

落合評価専門職、赤間技術参与、門間技術参与

5. 配付資料

資料1 (案) セフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）に係る薬剤耐性菌

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第63回「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。

専門参考人としましては、〇〇〇にも御出席をお願いしております。

お手元に第63回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ議事次第が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 本日の議事は「セフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日のワーキンググループですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、資料1は、議事次第に記載されているとおりです。これらの資料は事前にお手元に送付させていただきました。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元にご置きます紙資料については、原則、事務局にて回収させていただく予定です。本日の審議内容について、ワーキング終了後も確認したい等の御希望がある場合は持ち帰ることは可能ですが、不要になりましたら御返送くださいますよう

お願いいたします。

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でした。

〇〇〇 ありがとうございます。

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次は、議事（1）「セフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」、事務局は資料の説明をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

それでは、資料1の評価書（案）をお手元に御準備ください。セフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）の評価書（案）について、まず簡単に背景を説明させていただきます。

こちらは、2016年7月に既に薬剤耐性菌に関する評価を通知しておりまして、今年1月に農林水産省より豚の胸膜肺炎の効能追加に係る再審査申請があり、評価要請に伴い提出された資料の中には薬剤耐性菌に関するものも含まれておりますので、その情報をもとに、本ワーキングにおいても審議を行うこととなっております。

当時の評価結果は、ハザードはサルモネラと大腸菌であり、サルモネラは中等度、大腸菌は低度との評価になっております。今回は、2016年の初版通知後に企業から提出された資料と、JVARMの新たな知見や事務局にて耐性遺伝子の検出状況等を更新し、初版の構成をできるだけ維持して改版する形で準備しております。

初版の改版ですので、原則、追加情報のない部分に関しましては、同じデータで前回と異なる判断というのはできるだけ避け、初版の決断を尊重することになります。

なお、初版では、有効成分名が硫酸セフキノムとなっておりますが、その後、有効成分名

がセフキノム硫酸塩に変更され、評価要請もセフキノム硫酸塩として受けておりますので、評価書の表題含め修正をしております。

また、一部マスキング箇所がございまして、現在調整中となっております。

では、背景の最後の説明になりますが、本日は影響評価まで御審議をお願いしたいと思っておりますが、時間も限られておりますので、できるところまでの審議をお願いしたいと思います。

それでは、早速、評価書（案）の御説明に入らせていただきます。

まず8ページをお開きください。

評価の経緯や範囲に関して、先ほど御説明したとおりとなりますが、豚の注射剤（コバクタン／セファガード）の再審査申請がなされたことに伴い、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を行うものになります。

次の9ページにお進みください。

15行目以降10ページにかけて、全体が赤字で削除されておりますが、この項目はハザードである薬剤耐性菌の考え方として、ブレイクポイントに関する記載をまとめてございました。こちらについては評価指針に記載があるもので、重複を避けるため全て削除としております。近年の評価書も記載がないものとなっております。

10ページ16行目からは、評価対象の動物用医薬品の概要がまとめられております。化学名や構造式等、初版と変更ございません。

続いて、12ページにお進みください。

12ページ一番上の1行目から、関連する系統のセファロsporin系の記載になりますが、コメント照会後、再度事務局にて確認の上、ヒト用医薬品の記載を整備しております。

12ページの12行目からは使用状況等を記載しておりまして、下の表3では、セフキノム硫酸塩の販売量と対象動物別の推定割合のデータを更新しております。

次のページ、13ページにまたがっておりますが、豚での効能追加後、2018年から2023年にかけては、販売量に大きな変動はございません。

続いて、14ページ御覧ください。

14ページ以降は海外での評価状況をまとめております。

EU諸国をはじめ70か国で承認されている状況であり、WOAHでは、「獣医療上重要な抗菌性物質リスト」にて、セフキノムを含む第三及び第四世代セファロスポリンの重要性を獣医療上極めて重要な抗菌薬に分類しております。

また、WHOにおいても、重要度ランクにおいて、第三、第四セファロスポリンは極めて重要な抗菌剤として位置づけておりますので、今回、項目に（１）として記載を追加いたしました。

続いて、（２）の米国の評価書に関する記載ですが、こちらについては、〇〇〇より、34行目、大腸菌O157:17以外の大腸菌は、通常、ヒトの食品由来の感染症との関連はないという記載について、次のページのコメントボックスにて、ETECやその他下痢原性大腸菌による食中毒もあると思うのですが、米国ではこのような考え方と理解すればよいでしょうかというコメントがございました。

この点については、コメントボックスにありますとおり、参照12の10ページに記載がございまして、この記載のとおりで参照に基づいて記載しているのですが、このままの維持でよいのか御確認いただければと思います。

続いて、16ページに進んでいただき、上の6、7、8行目の青字見え消しの記載は、原著での確認ができませんでしたので、こちらは事務局にて削除しております。

続いて、16ページ15行目からになります。

EUでの取扱いを記載しております。再審査申請書で提出された知見を追記しまして、33行目から35行目になりますが、EMAはAMEGカテゴリー上、セフキノムをカテゴリーB、獣医領域で使えるが、公衆衛生上リスクが高いため、使用は強く制限されるべき抗菌薬群に分類していることを追記しております。

続いて、18ページを御覧ください。

18ページからは、ハザードの特定に関する知見の記載になります。

まず、18ページからこの後の26ページにかけまして、対象動物である牛、豚の薬物動態をま

とめております。初版からデータに更新はありませんが、〇〇〇からコメントを受けて文言の修正を加えております。

20ページにお進みください。

20ページの③になりますが、牛の標識セフキノム硫酸塩投与後の尿中及び糞中の排泄率について、4行目から9行目と表8に記載しております。この後に出てきます豚での記述と異なっている点、〇〇〇よりコメントがございまして、毒性評価に係るセフキノムの評価書を確認しましたところ、豚と同様であったことから、24又は48時間までの尿中及び糞中のセフキノム濃度をLSCにより分析したと修正しております。

また、ページ飛びまして24ページにお進みください。

24ページの③代謝・排泄を御覧ください。こちらは、豚での代謝・排泄の記載がございしますが、豚の2個体間での採尿時間が異なることから、初版の記述は誤解を与えることを〇〇〇より御指摘をいただきましたので、記載を整備しております。

続いて、27ページにお進みください。

27ページ以降は、セフキノムの抗菌活性の作用機序が記載されておりました、こちらは特段修正していませんが、セフキノムの属する β -ラクタム系抗生物質の作用機序は、細菌の細胞壁の合成を阻害することによる殺菌作用でございます。

また、抗菌スペクトルについては、新たな知見を記載はしていません。

続いて、29ページにお進みください。

家畜の病原菌に対するセフキノムのMIC分布について、データを今回追加しております。

また、次のページ、30ページの上の表22に再審査申請の追加データを赤字で追加しております。こちらを見ますと、*Actinobacillus pleuropneumoniae* I型及びII型ともにMIC₅₀は0.0625 $\mu\text{g/mL}$ 及びMIC₉₀は0.25 $\mu\text{g/mL}$ と、セフキノムのMICは初版のデータと変わらず高い感受性を示しておりました。

続きまして、33ページにお進みください。

こちらの6行目からになるのですが、指標細菌及び食品由来病原菌に対するMIC分布につい

て、国内と海外の報告をまとめております。こちらは再審査申請書のデータをもとに更新をしております。

表26を御覧ください。次のページにまたがるのですが、表最後の部分の豚の大腸菌のMICについて、1990年から2000年の分離株と、赤字で追記した2017年と2018年の分離株があるのですが、33ページに戻っていただいて17行目、事務局案で、豚由来大腸菌では、1990年から2000年分離株より、2017年から2018年分離株の感受性の僅かな低下が見られたと当初記載していましたが、34ページのコメントボックスにありますとおり、〇〇〇より、低下は変化を指すため使用しないほうがよいこと、また、〇〇〇より、MICの上昇ではないかという御指摘を受けまして、青字で修文しまして、MICが僅かに高かったという記載に修正しております。こちらは、修正案について御確認いただければと思います。

34ページ、コメントボックスの下は、海外における情報を、次のページ、35ページの表27にかけて新たな報告を追記しております。

以上、ハザードの特定に関する知見の感受性の部分まで御説明しました。

一旦〇〇〇にお返ししますので、こちらの内容について御審議をお願いいたします。

〇〇〇 事務局、説明ありがとうございました。

ただいま36ページまで、3までですが、まず「Ⅰ．評価の経緯及び範囲等」に関しまして、9ページまでですが、このところで区切りまして、何か御意見等ありますでしょうか。よろしいでしょうか。

続きまして、「Ⅱ．評価対象動物用医薬品の概要」に関して、10ページから15ページまで、〇〇〇、このところはいかがですか。コメントを事務局から用意していただきましたが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 そうですね。この英語の訳だとこのままで良いのかなという感じです。状況としては何か違うのかなと思ったりもするのですが、米国のことですし、これで良いのかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、その次の「Ⅲ. ハザードの特定に関する知見」の1と2と3です。幾つかコメントいただいて修文していますが、〇〇〇、これに関していかがですか。

〇〇〇 単なる文言の修正でございまして、本質的なものではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

最後のところ、〇〇〇、いかがですか。耐性率に関しての文言ですけれども。

〇〇〇 僕は上昇しているのではないかなと感じたのですが、逆に皆さんいかがですか。

〇〇〇 ほかの先生方、このデータに関していかがですか。

〇〇〇、御意見ありますか。

〇〇〇 修文案で〇〇〇がコメントされているとおり、MIC₅₀とMIC₉₀のことで、MIC₅₀とMIC₉₀が僅かに高かったという修文案についてどうかということですよね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 この修文案で理解しやすくなったのではないかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。よろしいでしょうか。

ここを含めて、ほかのところでもよろしいでしょうか。ここまでのところで御意見なければ。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 元に戻ってしまって申し訳ありません。

14ページ、米国の評価書に関して、〇〇〇が御指摘されたことは大変重要な、ごもっともなことだと思います。アメリカの評価書のまとめとはいえ、この食品安全委員会からの評価書に記載してしまうと、大腸菌で病原性を持つものはO157:17しかないように誤解を与えかねませんので、あえてこの一文はなくても良いのではないかと感じます。米国の評価書のサマリーとしては、ここがどうしても必要という文言ではないと思いますので、誤解を与えないように、この部分は削除することも御検討いただければと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

これに関して、〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 なくても良いかもしれないと思います。

〇〇〇 ほかの先生方、御意見いかがですか。

では、〇〇〇の御意見も含めまして、ここの部分を削除した形での御提示を次回お願いできますか。

ありがとうございます。

それ以外はいかがでしょう。よろしいでしょうか。

それでは、引き続いて評価書（案）の説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、36ページの続きからになります。

36ページの10行目からです。ここからは、セファロスポリン系に対する薬剤耐性菌の耐性機序や遺伝学的情報を記載しております。全体として初版の文章表現で御面会いただいたところを青字修正しております。

まず、36ページ下のコメントボックスに記載しておりますが、22行目の表題、 β -ラクタム系抗生物質の研究開発と β -ラクタマーゼ進化の歴史概要という表現について、〇〇〇より、「進化」の文言は適切であるかとのコメントがございましたので、事務局にて確認しましたところ、参照57にて β -ラクタマーゼの出現という表現がございましたので、「進化」ではなく「出現」に修正しました。こちらでよろしいか御確認をお願いいたします。

ページをめくっていただきまして、37ページの一番下、39行目からです。こちらからすぐに次のページの38ページになりますが、ここからは β -ラクタマーゼの分類と特性について、Amblerの分子分類、A～Dの4つのクラスがございますが、各クラスについて概要が記載されております。

なお、38ページの5行目赤字になりますが、 β -ラクタマーゼの同定が2009年時点で890種を超えております。

続いて、38ページの17行目から、クラスA β -ラクタマーゼについての記載になります。

こちらは、〇〇〇から、30行目以降の記載は文章が分かりにくくなるため削除の提案がございまして、事務局にて削除しております。

また、次のページ、39ページに移っていただきまして、39ページでは、変異体の報告やヒト由来菌において、国内では2000年代以降、CTX-M型のESBL産生大腸菌が主体となっていること、国内の家畜から分離されるセファロスポリン耐性大腸菌が産生する β -ラクタマーゼはESBLも数多く報告されていることなど、記載整備をしております。

また、31行目のセフトジジム／アピバクタムの導入後、カルバペネマーゼ酵素の一つのKPCの変異が多数報告されているという追記箇所について、〇〇〇より記載表現の御指摘を受けまして整備をしております。

続いて、40ページにお進みください。こちらはクラスC β -ラクタマーゼの概要になります。

クラスC β -ラクタマーゼは、AmpC型の β -ラクタマーゼのことになりますが、9行目の部分で、大腸菌及び赤痢菌はセファロスポリンに感受性を示すという表現になっておりましたが、〇〇〇より感受性という意味について御指摘があり、事務局にて、臨床上問題となるレベルでAmpC型 β -ラクタマーゼを発現することができないと、参照追加の上、修正をしております。

続いて、41ページを御覧ください。クラスD β -ラクタマーゼについての概要になります。

こちらは、コメントボックスに記載しておりますが、ペニシリン分解酵素でペニシリンGの相対加水分解速度を100としたとき、オキサシリンやクロキサシン等の合成ペニシリンの加水分解速度が50%以上を示す酵素であるという初版の記述について、〇〇〇より文章が分かりにくい旨、コメントいただきましたので、こちらは参照を追加しまして、ペニシリンGの加水分解速度と比較して50%以上を示す酵素であるという記載に修正をしております。

続いて、42ページに進んでいただき、42ページの18行目以降はクラスB β -ラクタマーゼの概要になります。

こちらはカルバペネム系のイミペネムを効率よく分解するメタロー β -ラクタマーゼでして、

β -ラクタマーゼデータベースでのサブクラスの登録数や、次のページ、43ページの7行目の青字ですが、こちらは〇〇〇より追記いただいたところになりますが、NDMまたはIMPを産生する腸内細菌目細菌が、豚、家禽、牛等から分離されていることが報告されております。

続いて、43ページと44ページの表28を御覧ください。

こちらは、機能と分子分類法による主な β -ラクタマーゼの分類について、初版後の新しい知見を追記しつつ、今回、基質の表現が略称ですと分かりづらいため、略称を用いない形で表を新しく作成しております。45ページ、46ページにかけてが表になります。

続いて、46ページにお進みください。

46ページの②は、耐性機序のうち薬剤耐性の標的となるPBPの変化についての記載でございます。こちらは内容の更新はございませんが、一部言い回しの御指摘がありましたので、青字修正しております。

また、③薬剤透過性の変化による耐性発現については、次のページに進んでいただきまして、海外の報告では、 β -ラクタム系に耐性を示す大腸菌及び*Klebsiella pneumoniae*の多くがESBLまたはAmpC産生能を有し、ポーリントランパク質の欠損又は構造変化を示したとされております。こちらは、〇〇〇より表現のコメントをいただき、原著を参照の上、原著の参照276の記載では、コメントボックスに記載のとおりになっておりました。青字の修正で問題ないか、御確認をお願いいたします。

続きまして、47ページの30行目から、(2)の交差耐性 についてまとめております。

一番下の行から次のページにかけまして、セフキノムでは、セファロスポリン基本構造の化学修飾により両性イオン性が付与されていることを追記しております。

続いて、48、49ページにかけて、表29を御覧ください。

セファロスポリン系の構造式を記載しておりますが、こちらは特段内容の修正はないものの、一部、心内膜症の漢字が誤っておりましたので修正しております。

続いて、50ページをお開きください。

50ページの17行目以降は共通性に関してまとめております。食品由来サルモネラにおいても、

フルオロキノロン系抗菌薬への耐性と広域セファロスポリン耐性を同時に保有したプラスミド性多剤耐性株が検出されており、1つのプラスミド上におけるESBL遺伝子とフルオロキノロン耐性遺伝子の共存が報告されております。

続いて、51ページにお進みください。

51ページでは、海外の近年の報告として、食品由来ESBL産生大腸菌において、 β -ラクタム系に対する耐性に加え、ナリジクス酸、テトラサイクリンやコリスチンに対する耐性が確認されていることや、ESBL遺伝子及びプラスミド性コリスチン耐性遺伝子を有した豚由来サルモネラ又は大腸菌株の検出事例も複数の国で報告されていることを追記しております。

続いて、51ページの14行目以降、医療分野における重要性についてですが、こちらは人用医薬品の第三、第四セファロスポリンの使用状況を追記し、記載を整備しました。人用医薬品として承認されている第三世代及び第四世代セファロスポリン系については、国内ではセフトキシム、セフトリアキソン等がございまして、次のページの52ページ、赤字の部分1行目からになりますが、セフトリアキソンはグラム陽性球菌や、各種の薬剤に感受性を示すグラム陰性桿菌による感染症に推奨される治療薬となっております。

続きまして、52ページ19行目からはハザードの特定に係る検討になります。

感染症病原菌については、感染症法に基づく一類から五類感染症と、国立感染症研究所により食中毒を含む主な腸管感染症として定義される感染症のうち、病原体が細菌であり、第三及び第四世代セファロスポリンが第一選択薬又は推奨薬とされている感染症を抽出いたします。

これらの感染症のうち、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、サルモネラ感染症であると考えられました。

ページをめくっていただきまして、53ページ以降の常在菌による感染症の検討については、次のページへ移っていただきまして、54ページの9行目以降の、第三世代セファロスポリンのセフジニルやセフカペン、第四世代セファロスポリンのセフェピムは、一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗血症の推奨薬となっておりまして、これらのセファロスポリン系に対する耐性を獲得した大腸菌の増加は、感染症の治療に影響を及ぼすおそれがございます。

(3) のサルモネラ感染症については、こちらは近年のサルモネラ食中毒の患者数が300～1,900人で推移していること、記載整備をしております。

以上からハザードの特定を行います。

こちらは初版から大きな変更はございませんが、以降、特定されたハザードについての審議になりますので、簡単に御説明いたします。

まず、〇〇〇より、33行目から36行目のリード文になりますが、文頭と文末の表現についてコメントいただいたところ、この時期に評価されたほかの評価書でも同様の記載となっておりまして、評価書間の整合性の観点から、こちらの表現については記載を維持としております。

では、ページをめくっていただいて55ページになりますが、一般の大腸菌による尿路感染症、また腎盂腎炎及び敗血症では、第三世代セファロスポリンのセフジニルやセフカペン等、また、第4世代セファロスポリンのセフェピムが用いられます。

また、ヒトのサルモネラ感染症においては、セフキノムと交差耐性を示すと考えられるセフトリアキソン等が使用されます。

さらに、牛、豚及びそれらの食肉中からESBLやCMY型のβ-ラクタマーゼを産生する大腸菌やサルモネラが検出されております。

以上から、評価すべきハザードとしてサルモネラと大腸菌を特定いたしました。

なお、56ページの一番上の行を御覧ください。

コメントボックスに記載をしているのですが、影響の観点から、病原性大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的にセファロスポリン系の抗生物質は用いられないとされておりますので、初版のリスクの推定の項目でも腸管出血性大腸菌は考慮されております。そのため、赤字の部分ですが、「腸管出血性大腸菌を含む大腸菌」の「腸管出血性大腸菌」という部分は削除する案を事務局で出しております。こちらについては、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇より賛同のコメントをいただいております。

駆け足になりましたが、ここまでがハザードの特定になります。

一旦〇〇〇にお返ししますので、内容について御審議をお願いいたします。

〇〇〇 事務局、ありがとうございました。

「Ⅲ. ハザードの特定に関する知見」、4から7のハザードの特定まで説明いただきました。

コメントいただいたところの修文やデータの追記等ありますが、これに関していかがでしょうか。

何点か〇〇〇からの御指摘がありましたが、この修文はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。ハザードの特定まで、事務局案でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ハザードはサルモネラ及び大腸菌に特定されたものとして、これ以降審議を進めたいと思います。

それでは、事務局は説明を続けてください。

〇事務局 承知いたしました。

それでは、評価書（案）の発生評価に関する知見について御説明します。

評価書の56ページをお開きください。

発生評価に関する知見について、ここでは主にJVARMの耐性率と使用量が結論に影響する新たな知見でございまして、その他、耐性遺伝子の検出状況や新たな知見などを追加し、文言調整を行ったものになっております。

では、57ページをお開きください。

（2）健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査について、ここで注意いただきたいのですが、セフキノムはJVARMの対象薬剤ではございません。そのため、セフキノムと交差耐性を示すものとして、2009年までセフチオフル、2010年からセフォタキシムについて調査がされております。また、第一世代セファロスポリンのセファゾリンについてもJVARMの対象薬剤となっております。

59ページに移ってください。

59ページの表34、セフォタキシムとセファゾリンの2014年以降の耐性率を追加しております

す。表34を見ていただきますと、牛及び豚由来大腸菌のセフトキシムに対する耐性率は、牛で0～0.4%、豚で0～2.5%と低く維持されておりまして、MIC分布域についても大きな変動は見られておりません。また、セファゾリンに対する耐性率も、牛で0～1.9%、豚で0.8～6.7%と低く維持されております。なお、サルモネラについては、この後に出てきます病性鑑定由来の報告になります。

続いて、隣の60ページにお移りください。ここからは病畜由来の耐性率になります。

表V、また次のページの表Wにまとめております。

60ページを御覧いただき、4行目、こちらは事務局案になりますが、2014年から2023年の病畜由来サルモネラのセフトキシムに対する耐性率は、牛で2020年までは0～7.9%で推移していますと記載しております。

また、この後のマーカーの部分、2021年から2023年は16.9～26.5%と、近年は上昇傾向が見られておりますという記載ですが、この「近年は上昇傾向が見られた」という記載について、下のコメントボックスにて、参照の抜粋では、セフトキシムの耐性率は、豚は2011年以降5%を維持しているが、牛で2021年に26.5%と増加し、2022年では16.9%であった。セフトキシム耐性株の血清型はDublinで11株中10株耐性を示したとありまして、マーカーで示しました「上昇傾向」という記載でよいかを後ほど御審議いただければと思います。

また、豚でのサルモネラに対するセフトキシムの耐性率は0～4.1%でございました。

大腸菌に関しては、牛では2020年に22.3%でしたが、それ以外の年は6.7～17.6%で推移しており、豚では0～8.0%でございました。

ページをめくっていただきまして62ページから、ここからは家畜分野におけるセフキノム耐性に関するその他の知見をまとめております。

ページは移って63ページ、表35になりますが、国内での牛及び豚由来サルモネラと大腸菌から分離されたβ-ラクタマーゼについて、新たに得られた情報を追記しております。なお、こちらについて〇〇〇より、表35に関して本文で言及したほうが良いのではないかというコメントをいただきまして、事務局にて、戻っていただきますが62ページ下の部分の青字のとおり、

ESBLについては、牛由来株ではTEM型、SHV型及びCTX-M型が、豚由来ではTEM型及びCTX-M型のβ-ラクタマーゼ遺伝子が検出されている。AmpC型β-ラクタマーゼについては牛及び豚由来で検出されているという案を作成しました。こちらの記載でよいか、後ほど御確認をお願いいたします。

ページは飛びまして64ページの一番下の文章からになります。次のページの65ページにかけましては、米国及びEUでの耐性率や耐性遺伝子の検出状況を追記しております。

65ページの10行目にありますとおり、欧州での2023～2024年に食用動物から分離されたサルモネラにおける第三世代セファロスポリン耐性率は低い又は非常に低い水準となっております。

65ページの35行目からは、耐性の機序と遺伝学的情報についてまとめられております。赤字で追記した部分をこの後かいつまんで御説明いたします。

まず初めに、〇〇〇より、項目名の「薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性」という表現についてコメントいただいておりますが、この時期に評価されたほかの評価書でも同様の項目名となっておりまして、薬剤耐性菌は「出現」と「選択」両方にかかっていると思われませんが、こちらの項目名は特段修正なしでよいか御検討をお願いいたします。

続きまして、67ページをお開きください。

19行目のハザードの遺伝学的情報を整備しております。

31行目では、国内の報告で、牛から $bla_{CTX-M-14}$ をコードするプラスミドを保有する第三世代セファロスポリン耐性大腸菌が分離された報告がございます。

進みまして、続いて、69ページをお開きください。

13行目からは、細胞間での伝達の可能性について、*in vitro*、*in vivo*の伝達試験と分子疫学的解析の項目に分けて記載がされております。

さらにページを進んでいただきまして、70ページの一番上の記載になりますが、Rプラスミドが牛病原大腸菌からヒト感受性大腸菌へ接合伝達された実験の報告について、〇〇〇より文章が分かりにくい旨コメントいただき、参照167を確認しまして修正いたしました。なお、修文

案については〇〇〇より御了承いただいております。

また、その下の赤字部分ですが、米国の報告で、牛のフィードヤードにおける24か月の調査です。大腸菌からサルモネラの耐性遺伝子の水平伝達を裏づける証拠は限定的であったという報告を記載しております。

続いて、水平伝達に関する分子疫学的解析ですが、こちらは初版からの内容の更新はございません。

続きまして、72ページをお開きください。

上の青字の見え消し部分、ESBLに関する記載のパラグラフだったのですが、事務局にて *bla*_{TEM-1B} について記載案を作成しておりました。ですが、こちらはそもそもESBLではないことを〇〇〇より御指摘いただき、こちらは削除いたしました。

続いて、15行目から、ここからは耐性選択圧についてまとめております。

一番下の38行目から進んで、次のページの73ページになりますが、牛の乳房炎治療におけるセフトリオフル及びセフキノム投与試験において、休薬期間中にβ-ラクタマーゼ耐性遺伝子の相対存在量が増加したとの報告や、ドイツの養豚農場にて、ほかの系統の抗菌薬の使用が *bla*_{CTX-M} 等の保有割合を増加させる主な要因であることが示唆されたことを記載しております。

20行目からは、(6)の多剤耐性についてまとめております。2002年から2016年にJVARMにおいて牛及び豚の臨床例から分離されたサルモネラの調査では、セフトタキシム及びセファゾリンを含む5剤以上に耐性を示す牛由来の多剤耐性サルモネラが検出され、そのうちESBL遺伝子又は*AmpC*遺伝子を保有する株があった報告がございます。

また、次のページの74ページの8行目以降になりますが、EFSAの報告によりますと、欧州各国の牛、豚において、*bla*_{oxa}、*bla*_{NDM}、*bla*_{VIM}といったカルバペネム耐性遺伝子を持つ腸内細菌が検出され、また、これらの耐性遺伝子がIncHI2などのプラスミドを介して水平伝播している可能性について報告がございました。

また、*AmpC*型β-ラクタマーゼがほかの薬剤耐性遺伝子と共に同一プラスミド上に存在し、細胞間で伝達することが確認されております。

発生評価の最後の知見になりますが、74ページ33行目は使用量の記載になります。こちらは初版で記載がなかったため、近年の評価書に合わせて項目を追加しております。既にハザードの特定でお示ししましたが、2018年～2023年の推定販売量については、年間69.1～90.2kgが流通しております。

発生評価に関する知見、駆け足となりましたが以上となります。

ここまでの内容について御審議をお願いいたします。

〇〇〇 事務局、ありがとうございました。

ただいま「Ⅳ．発生評価に関する知見」について説明していただきました。

御意見いただきたいと思います。まず、60ページの中頃です。最近のデータ、豚及び牛から分離された大腸菌の耐性に関するデータをもとに、赤い文が3行目から14行目までありますが、これについてまず御意見いただきたいと思います。

近年3年間程度は上昇傾向が見られたということの記載、これでよろしいかというところですが、これについて何か御意見いかがでしょうか。特に問題ないでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 上昇傾向ということなのですが、下の枠を見てみると、特定の血清型で耐性率が高かったということのようなのですが、例えば同じ農場から分離された株とか、何か由来が一緒のところなのかなと。そこはよく分からないのですが、ただ、上昇傾向というと全体的な傾向と捉えられてしまいますので、血清型のことも少し入れておいたら良いのかなと思いました。

ありがとうございます。

このところ、事務局、何か情報はありますか。特定の血清型が多く分離されて、それが耐性株が多かったというような。

〇事務局 事務局でございますが、60ページの参照294に関するコメントボックス以上の情報は参照資料にはございませんでした。

以上でございます。

〇〇〇 ここについて、〇〇〇の御意見としては、血清型のことも書き加えたらよろしいので

はないかという御意見ですが、これについていかがでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 サルモネラの血清型のことなのですが、牛から取れるサルモネラというと、ほぼ Typhimurium と Dublin で、それで全体の恐らく 6 ～ 7 割は行くのではないかなと思います。なので、どうしてもそういう偏りがありますので、なかなか血清型ごとにまとめるというのも、それはそれでまたちょっと難しいかなという気もいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、血清型と耐性頻度の記載に関して御意見ありますか。

〇〇〇 JVARM のデータで、血清型は論文にしない限りは出さないような感じだったので、もし要求するのであれば、血清型を別途要求するような形で対応するというのは、調べてはあ
るはずなので、できるとは思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、何か御意見ありますか。

〇〇〇 特にありません。

〇〇〇 御意見を含めて、事務局で少し修正した文を考えていただけますか。次回提示していただければと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○事務局 承知しました。事務局で再度修文案を作成したいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それ以外の部分で御意見等ございますか。

〇〇〇からまた何点か修文がありましたが、〇〇〇、特によろしいでしょうか。

〇〇〇 大丈夫です。

〇〇〇 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、説明をもうちょっと続けていただけますか。

○事務局 承知いたしました。

それでは、次はばく露評価に関する知見について御説明します。75ページをお開きください。

まず初めに、牛及び豚の消費量について、表42を時点更新して掲載しております。

次のページの76ページからは、サルモネラ、大腸菌の生物学的特性についてまとめている項目になります。

こちらは近年の評価書と内容が共通しておりまして、大きな修正はございませんが、77ページをお開きください。23行目のサルモネラの生存能力分布の記載になりますが、こちらは事務局にて過去のフルオロキノロンの評価書から引用した「種々の環境条件に対して抵抗性があり」という部分、意味が分かりにくい旨、〇〇〇より御指摘がございましたので、こちらは削除し、「本菌は自然環境下ではあらゆる場所に生息し、大腸菌等の腸内細菌目細菌が死滅する乾燥条件下でも長期間生存できる」という記載にしております。

その下の（２）の大腸菌に関する記載についても、初版からの内容に修正ございません。

続きまして、78ページをお開きください。

78ページの24行目から、農場から人に摂取されるまでの経路と細菌に対するリスク管理措置をまとめております。

〇〇〇より、キノロン評価書との整合性について御指摘がございましたので、項目名やリード文を修正いたしました。

また、項目名ですが、「農場から出荷された家畜が畜産食品に加工され」の「家畜が」の後ろの「及び」は、事務局にて削除漏れになりますので、申し訳ございませんが次回ワーキングまでに修正いたします。

次のページをお開きください。

79ページ、初版に記載のなかったHACCPの衛生管理や乳等命令について、赤字で追記をしております。

続いて、81ページをお開きください。ここからは食品の細菌汚染に関しての項目となります。

82ページに進んでいただき、表は牛及び豚の直腸便等のサルモネラ分離率になります。こちらは、初版から更新ございませんが、赤字部分、2行目からの追記で、牛及び豚の直腸便を対

象にした第三世代セファロスポリン耐性サルモネラの分離試験で、分離率は0%であった報告を記載しております。

また、19行目以降に、食品安全委員会の研究報告書にて、牛、豚の直腸便由来大腸菌のセファロスポリン耐性に関する内容を記載しておりますが、22行目から、食肉衛生検査所において、牛及び豚直腸便を対象にした第三世代セファロスポリン耐性大腸菌の分離率が牛で6.3%、豚で7.4%であったの牛の分離率6.3%について、マーカーが消えてしまっておりますが、次のページに進んでいただきまして、コメントボックスにありますとおり、参照資料内にてデータに齟齬があることを〇〇〇に御指摘を受けまして、現在事務局にて確認中ですので、確認でき次第、御報告させていただきます。

続いて、83ページの30行目、ここからはサルモネラ及び大腸菌の牛肉と豚肉の陽性率を時点更新しております。

サルモネラの陽性率の記述については、過去の評価書（牛豚フルオロキノロン）から引用して案文を作成しております。内容を申し上げますと、サルモネラの陽性率は、豚ひき肉では5.6%以下を維持し、牛ひき肉は2015年まで3%以下を維持しており、2016年以降は検体数が少ないため単純比較は難しくなっていますが、検体数の割には高い陽性数となっております。大腸菌は、牛ひき肉では2006年～2012年まで58.3%～65.7%、豚ひき肉では63.2%～88.4%を推移しております。

次のページ、85ページにお進みいただきまして、青字で見え消しとなっている第三世代セファロスポリン耐性サルモネラの分離率については、記載整備として87ページに移動させていただきます。

前後しますが、86ページの表Xの2014年のサルモネラのセファゾリン、セフトキシムの感受性試験、また、その上の表46になりますが、大腸菌の2014年のセファゾリン、セフトキシムの感受性試験について、こちらを見ていただきますと、セフトキシムの耐性率は、大腸菌で牛ひき肉では5.8%、豚ひき肉では0%、サルモネラは牛ひき肉4%、豚ひき肉0%と低い耐性率となっております。

続きまして、87ページにお進みください。

87ページから次のページにかけましては、人の腸内細菌叢として定着する可能性をまとめております。赤字での追記が多く見られますが、こちらは初版で大腸菌の記載が少しある程度でして、過去の評価書や審議中のキノロン評価書から引用して案を作成しております。

簡単に申しますと、①のサルモネラでは、非チフス性サルモネラは、急性胃腸炎の原因菌として知られており、感染後は平均4週間保菌が続くこと、また、一部の患者では12か月以上保菌が続く慢性保菌状態になる場合があること、健康な食品取扱従事者にも無症状の保菌者が僅かに存在することについて記載しています。

②の大腸菌に関しましては、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叢の一部として定着していること、人ExPECは鶏または鶏肉に由来することが示唆されているものの、人で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に、由来を特定することは難しいことが指摘されております。

さらに、牛及び豚は人病原性ExPECに類似の大腸菌を保菌しておらず、人のExPECとの関連性は低いと考えられています。

ここまでは、先ほど申し上げたとおり過去の評価書や審議中のキノロンの評価書を引用したものですので、内容に関して事前のコメントはございませんでしたが、何か修正等あればコメントいただければと思います。

89ページに進んでいただき、こちらも初版では項目がなかったものになりますが、人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性遺伝子が伝播する可能性について、こちらも近年の評価書や審議中のキノロン評価書から引用して案を作成しております。

ばく露評価に関する知見は以上となります。

ここまでの内容について、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 事務局、ありがとうございました。

「Ⅴ. ばく露評価に関する知見」ですが、大分赤字の追記の部分が多くなりましたが、ここまでについて御質問、御意見等ございますか。

すいません。

〇〇〇 〇〇〇ですが、よろしいですか。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 細かいことなのですが、82ページの表43のサルモネラの陽性菌数を分離菌数に修正しているのですが、これは菌数ではなくて陽性数か陽性動物数かの間違いではないでしょうか。

〇〇〇 事務局、タイトルは動物数が正しいでしょうか。サルモネラの分離菌数と分離率となっていますが、陽性は要らないですか。

〇事務局 事務局でございます。

表43のタイトルが分離率となっていたので、記載整備で単純に合わせてしまったのですが、再度、参照資料を確認いたしまして、適切な表現に修正させていただきます。申し訳ございませんでした。

〇〇〇 では、そのように確認をお願いいたします。

それ以外はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

もし何か追加の御意見等ありましたら、事務局に後で結構ですのでお願いいたします。

それでは、そろそろ時間になりましたので、議事（１）「セフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」についての審議をまとめさせていただきます。

本日の審議はここまでとします。

事務局は引き続きまして評価書（案）について作業を進めていただきたいと思います。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 それでは、セフキノム硫酸塩を有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）については、継続審議とさせていただきたいということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、引き続き、議事（２）「その他」に進みます。

事務局から何かございますか。

○事務局　事務局からはございません。

先生方におかれましては、お忙しい中、どうもありがとうございました。

次回のワーキンググループは、調整ができ次第、改めて御連絡を差しあげますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇　それでは、これで第63回「薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。

どうもありがとうございました。