

食品安全委員会
肥料・飼料等（第44回）／微生物・ウイルス（第19回）
合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）議事録

1. 日時 平成23年2月8日（火） 15:30～17:40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

唐木座長、青木専門委員、荒川専門委員、池専門委員、
田村専門委員、戸塚専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
関谷課長補佐、安河内評価専門官、島田係長

5. 配布資料

資料 鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤
耐性菌に関する知見の概要及び評価の方向性（素案）

参考資料

6. 議事内容

○関谷課長補佐 時間になりましたので、始めたいと思います。よろしくお願いたします。

○唐木座長 「第44回肥料・飼料等／第19回微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関

するWG)」を久々に開催させていただきます。お忙しいところお集まりいただきまして、ありがとうございます。

今日は、舘田先生、細川先生、多田先生の3人の専門委員が欠席ということで7人の先生方に出席をしていただいております。

それでは、議事に入る前に、事務局から配付資料の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、配付資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」と「その他」となっております。

配付資料は、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表、資料「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する知見の概要及び評価の方向性（素案）」がございます。その他として「参考資料」が2冊、1枚紙の評価のポイントというメモがございます。

以上が配付資料でございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

○唐木座長 よろしいですか。

それでは、議事に移らせていただきます。

本日の議事は「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」ということですが、審議に入る前に、薬剤耐性菌に関する情報として、昨年10月に開催されましたCodex抗菌剤耐性に関する特別部会（TFAMR）について、事務局から報告をしております。

○関谷課長補佐 それでは、第4回Codex抗菌剤耐性に関する特別部会の参加報告をさせていただきます。スライドをこちらに映写しますので、傍聴者の方々も少し席をずらして御覧いただければと思います。よろしくお願いいたします。

（P P）

今回、第4回のTFAMRに参加してきました。

これまでの経緯ということですが、TFAMRは2006年7月の第29回Codex総会で設置が決定されております。ホスト国は韓国ということでございます。

（P P）

第1回会合が2007年10月にソウルで開かれております。ここではリスク評価ガイドライン、リスクプロファイルガイドライン、リスク管理ガイドラインの3つのガイドラインについて、それぞれ作業部会を設置しまして、ガイドライン原案を作成することになりました。

実際のWGに関しては、2008年にベルギーの会合がございまして、この会合には、唐木座長も御参加されております。ここでそれぞれのガイドラインの原案がほぼ作成されておりますが、最初

は3つのガイドラインを別々にということでも検討されていたわけですが、用語や原則の部分で非常に共通部分があるということで、1つの文書としてまとめてリスク分析の全体のガイドラインということで作成をする方針が決まりました。

(P P)

特別部会の第2回会合が2008年にソウルで開かれたのですが、そこではこの3つのガイドラインを1つにするということで、統合する際の構成が検討されております。それから、それぞれのガイドラインの内容についても検討されております。

2009年には第3回が濟州島で開催されました。これはそれぞれの統合したものについて、内容の検討が行われております。

(P P)

そして今回の第4回ということで、10月に韓国の中州というところで開かれております。一応、これは部会としての最終回ということで、今までのガイドラインを基本的には文書として整合性を持たせるとか、そういう議論が中心となされました。

ステップ8で次回総会において最終採択を図ることが合意されております。

この会合の議事録、ガイドライン(案)の全文につきましては、ウェブサイトにも出ておりますし、机上にも配付させていただいておりますので、御覧いただければと思います。

(P P)

このガイドラインの構成ですが、先ほど申し上げましたように、薬剤耐性菌に関してのリスク評価だけではなくて、管理等も含めてリスク分析全体のガイドラインということで構成されております。したがって、この赤い部分につきましては Assessment、評価の部分ですが、Management、Risk Communication というところも含めてつくられたということです。

Risk Assessment のところは赤いところ、Appendix2 と 3 に関連する部分がございます。

(P P)

まず、SCOPE ということで、本ガイドラインの範囲です。

これは科学に基づいたガイダンスをということで、耐性菌、non-human ということで、ヒト以外での抗菌剤の使用に関するリスクアナリシスの手法についてのガイドラインとなっております。非常に範囲が広くされておまして、food、animal feed、これは水産養殖も含めてということになりますが、それを網羅するということで、更にはここに書いてありますように、植物に使う農薬等の plant protection、あるいは food processing、食品加工に使用されるものに関しても更に取り組んでいるのだよということが書かれております。

(P P)

非常にスライドが細かくて申し訳ございませんが、リスク分析の枠組みを図にしたもので、時系列的に上から下まで流れていくというものでございます。

これで見ますと、横に予備的なリスク管理ということで **Preliminary Risk management activities** とあります。その内容は、まず問題を同定しまして、リスクプロファイルを行う。場合によっては、緊急のリスク管理措置あるいは暫定的な措置もすることもあります。その優先順位を決めたりする、あるいはリスクマネジメントのゴールを、これも予備的にリスク管理者が策定をする。その上で、**Risk assessment policy** までが **management activities** に入るわけですが、そこまでをリスク管理者が行って、**commissioning of a risk assessment** ということ、**Risk assessment** を依頼するということになります。

ここからが **Risk assessment** になります。**Hazard identification**、**Exposure assessment**、**Hazard characterization**、**Risk characterization** ということ、リスク評価を行います。

その結果を踏まえて、リスク管理者が、まずリスク管理オプションをどうするか。あるリスク管理措置を決定して、それを実施することになります。実際にその有効性とか、そういったリスク管理措置がきちんとなされているかというモニタリングということも書かれております。それで全体を通してリスクコミュニケーションが図られる。これは一般的な **Codex** を含めたリスク分析の枠組みとなっております。

(P P)

Risk Assessment のガイドラインですが、これに関しては、こういった項目があります。

情報源、

Risk assessment の過程。

Hazard identification。

Exposure assessment。

Hazard characterization。

Risk characterization ということに進むわけです。

(P P)

まず、情報源です。

様々なデータが評価には必要ですよということなのですが、ここで書かれていることとしては、薬剤耐性菌の評価をする上で非常に悩ましい部分がここに現れていると思いますが、そのデータに限られての場合がある。そういう場合には、そういったものをどこが限定的であるか、あるいはデータのギャップがあるかということをきちんと記述しなさいということが書いています。

したがって、やはり必ずしもインフォメーションが十分でない場合も想定されているということ

になります。可能性のあるそういった情報源については、様々なサーベイランスのデータとか、情報源についての記載がされています。

(P P)

Risk assessment の過程についてです。

先ほど申し上げたように、食品安全委員会の評価指針でも発生、暴露、影響評価をまとめてリスク推定ということになりますが、この **Exposure assessment** に食品安全委員会の評価指針で言うところの発生評価と暴露評価が含まれているということになります。これは **OIE** での規定と食安委のガイドラインが同様なのですが、**Codex** では **Exposure assessment** と呼ぶものの中に、こちらで言うところの発生評価と暴露評価が入っているということになります。

そういったことでされますが、この **Appendix2** というところに、様々な考えられる要素が規定をされております。

2 つ目に書いてありますが、**quantitative** と **qualitative** ということで、定量的な評価あるいは定性的な評価、両方にこういった原則が適用されますよということで、リスク評価の成果物としてのアウトプットに関しては様々な形が考えられる。それはお互いに補足的なものになるということがされています。食安委のガイドラインでは、今のところは定性的な評価をするということになっております。

(P P)

Hazard identification、ハザードの特定ということですが。

これは懸念されるハザードを特定しましょうということなのですが、**APPENDIX2** に様々な提案される要素の記載がございます。それぞれの評価の各段階における考えられる要素は、こういうものを考慮する必要があるでしょうということが規定されています。

(P P)

図で示していますのは、暴露評価の暴露経路を想定した流れということになります。

まず、抗菌剤が使われて、**AMRM** が抗菌剤耐性の微生物、**AMRD** がその耐性因子を示しますが、そういったものが選択される。あるいはこちらに書かれているような動物や作物、その他微生物学的な要素に関しまして、それらの **AMRM** とか **AMRD** を広げていくようなファクターはないのかということ。また更に、ほかの何かそういった耐性菌あるいは因子の基となる要因はないのか。実際にそれらが影響して、**AMRM**、**AMRD** の選択がある、あるいはそれが広がっていくということになります。

まず、ここでと殺時、作物でいうと収穫時になりますが、そこでの **AMRM**、**AMRD** の頻度あるいは濃度と書いてありますが、どのぐらい耐性率があるとか、そういう話があります。

その後の要因としては、**food processing**、食品加工の中での影響、消費者側での要因といったもの、その他の微生物学的な要因が相まって、最終的に暴露の程度ということになりますので、最終的な目的としては、ハザードの暴露の程度を求めるということが **Exposure assessment** の目的ということになります。中身的には、食安委の評価指針の話と同様な流れということであると思いません。

(P P)

Hazard characterization、ハザードの特徴づけということで、ハザードによってどのぐらい人に対して影響があるのか。その蓋然性がどのぐらいあるかということの評価するという内容になります。

まず、一番上のこれが定性的な記述と書いてありますが、あるハザードに暴露したときの病気になる定性的な確率、半定量的、**Semi-quantitative** の場合もありますし、定量的なものもある。そういうことで、病原体に関連した疾病にどの程度かかるかということがまずある。

影響としてはどのぐらいかということになりますと、その影響が例えば感染あるいは疾病になる頻度が上がってしまうということ、あるいは治療が失敗をしたり、治療の選択肢が狭まってしまうということ、更には入院期間が延びるということとか、死亡率が上がってしまうといった実際の影響が出るということになります。したがって、最終的には耐性に関連して、どのような有害な影響がどの程度出るかということが、この中で評価をされるということになります。

(P P)

最終的なリスクを推定する、リスクの特徴付けですが、この中では、これまで行われたそれぞれのキーとなるような所見に関して考慮するというので、**Hazard identification**、**exposure assessment** 等、今までのものをまとめて **Risk characterization** をするということになります。

これで最終的な結果が出ることになるわけですが、それは様々なアウトプットの形があるだろうと。それはリスク管理者の要求内容によるものです。こういった評価をしてほしいとかということがありますが、そういったリスク評価側のリクエストによってもさまざまな形態でアウトプットがされるということになります。

Appendix3 には、定性的なリスクアセスメントの事例が 2 つ載っています。これは当WGでも実施しているようなマトリックスで、高い、低い、中くらいというものの一例が出ています。

こちらがまた重要なおところだと思いますが、この耐性菌のリスクアセスメントは、どういう分野、科学的な知見が足りないか、ギャップがあるかということも示す必要があるということですので、以前に評価をいただいています牛、豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する評価の中でも様々な考察をしていただいておりますが、そういったどういうところが

必要かということが評価の中で実際に特定するべきだということが書かれています。

最終的には、結論が非常にわかりやすく書いてあるべきだということで、読みやすいもの、いろんな人が見て批評ができるような内容にしてくださいということが書かれております。

(P P)

この内容につきましては、次回、恐らく今年の夏前ぐらいの Codex 総会で、Step8 ということで採択される予定となっております。

この URL で中身が確認できますので、御覧いただければと思います。

報告は以上です。

○唐木座長 今話を聞く限りでは、一般的な原則を述べているということで、我々が今まで実施していることとそれほど大きく変わらないと理解してよいでしょうか。

○関谷課長補佐 非常に範囲が広く設定をされていますので、作物とかあるいは食品加工で使うものも SCOPE の中には入っているのですが、例えば評価についてもこうやって評価をするのだという具体的な内容というよりは、今、座長がおっしゃったようにどちらかというと「原則」的なものです。どういった流れで、どのようなことを考慮してリスク分析を行うべきというガイドラインと感じております。

○唐木座長 というのですが、専門委員の先生方から何か御質問はございますか。

そうすると、今後 CODEX から最終版が出てきて、我々が今まで実施してきたことを大きく変える必要も、今のところはあまりなさそうですね。

○関谷課長補佐 そうですね。今のところ、我々の評価指針は定性的な評価ですので、定量的な評価を具体的にどうやるという話は、入っていませんが、今後どういった定量的な評価ができるのかというような一定の検討などは、必要にはなってくるかとは思っております。

○唐木座長 というのですが、よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌の食品健康影響評価の審議に移りたいと思います。事務局から資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、右肩に「資料」と書かれております資料を御覧いただきたいと思ます。これに関しましては、題名が「知見の概要と評価の方向性」とさせていただいております。まだ評価書の案というほどの内容にはなっておりませんで、以前にこちらで評価いただいた牛及び豚のフルオロキノロンの評価書を基に、鶏の知見を付け加えたという内容になっておりますので、今回のWGで御審議いただきたいところとしては、今後この内容を評価書(案)にしていくということになりますので、その際の考え方あるいは方向性について、今日は御意見、コメントをいただければと考えておりますので、よろしくお願いたします。

今回の鶏の評価でございますが、以前に牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認と再審査に伴う食品健康影響評価で評価をしていただきまして、昨年3月に農林水産省に通知しています。今回はその鶏版ということになります。鶏に使用されるフルオロキノロン剤の動物用医薬品の薬事法に基づく再審査に伴う評価依頼が農林水産省から食品安全委員会の方に来ています。

4ページを見ていただきますと「再審査に係る案件」ということで、対象になる製剤のことが書いてあります。こちらのエンロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシンは、いずれも飲水に混ぜて投与するものでございます。これらについて再審査を行うことについての評価になります。

今回、この資料を作成するに当たりまして、牛、豚の評価書の記載で共通な部分がありますので、変更していない部分に関しては、黒で網かけをさせていただいております。したがって、この4ページでいきますと、評価指針に基づいて評価を行うというところは、基本的に内容は変わらないところですので、網かけをさせていただいております。今日は、この網かけの部分以外、新しく鶏に関しての知見を加えたところを中心に御説明をさせていただきたいと思っております。

まず、4ページの下にありますのが、再審査に基づくものであるということです。

5ページに「(2) 評価の範囲」が書いてあります。先ほどから申し上げていますように、牛及び豚に関しては、既に評価をいただいております。11行目から書いてございますが、牛及び豚の飼養形態や食肉の加工工程あるいは動物用医薬品の使用方法や状況が鶏と牛、豚では違うので別途評価するというので、今回鶏用の評価ということになります。

一般的なブレイクポイントの話などに関しましては、共通事項ですので、網かけをさせていただいております。

今回、鶏用で初めて出てきたのは、オフロキサシンです。この成分に関しては、牛、豚用のものがないということですので、これは初めてでございます。ノルフロキサシンとエンロフロキサシンに関しては、豚または牛用のものもあるということです。

具体的には、8ページに製剤の使用法とか用法・用量、対象疾病等が書かれております。いずれも飲水に添加して投与するものでございます。呼吸器性マイコプラズマ病あるいは大腸菌症を効果効果としていまして、用法・用量に記載されている用量で3日から、長いもので5日間投与ということになっております。

いずれも使用禁止期間が決まっております、と殺する前何日は使用してはいけませんよというのですが、エンロフロキサシンは4日、オフロキサシンとノルフロキサシンに関しては7日となっております。

また「産卵鶏を除く」と書いてありますが、これらの薬品については、現に食用に供するための卵を産んでいる鶏には使用してはならないということになっております。

8 ページの 21 行目に、鶏用フルオロキノロン系抗菌性物質についての販売量等の記載がございます。

9 ページに表がございます。

まず、表 4 には販売開始時期が書かれております。

表 5 には、鶏用のフルオロキノロンの原体換算での流通量ということで、それぞれ書かれております。量としては、一定の傾向というものはないようですが、減ったり増えたりという形でしょうか。

表 6 には、これはリッター (L) ですが、製剤の販売量についても、一部のものについては減ってきているものもありますが、合計では 2008 年で少し前年より増えているといった状況になっております。

先ほど、卵を産んでいる鶏には使用できないと申し上げましたが、ここで採卵鶏と書いてございますのは、産卵する前、種鶏とか、そういった採卵用の系統の種類の子には使うことがあるということで、卵を産んでいなければ使えるということです。そういう意味でこの数が出ているということだそうです。

11 ページは、実際には牛、豚のときの評価書にも書いてあったので網かけをしていますが、9 行目から海外における評価状況等ということで、ここがやはり鶏のフルオロキノロン剤を考える上でひとつのポイントとなるということで、FDA での評価事例が書かれております。これに関しましては、既に牛、豚の評価書にも書いておりますが、2005 年に家禽に使用するエンロフロキサシンの飲水添加剤の承認が取り消されているということがございます。

ここに①～⑥まで理由が書かれておりますが、カンピロバクターが主な懸念の基となっております。家禽に対するエンロフロキサシンの使用が米国で承認されて以来、フルオロキノロン耐性カンピロバクターによる感染症が増加しているということ。あるいはその治療が失敗したり、罹患期間の長期化や合併症のリスクが増加する可能性があるということで、承認が取り消されたということがございます。

一方では、日本もそうですが、欧州、ヨーロッパでも同様の製剤が承認されておりますが、こちらについては引き続き使用されているという現状にございます。

とりあえず、概要で一旦切らせていただきたいと思います。

○唐木座長 ということで、前回の牛、豚の評価と内容はほとんど同じということで、これに鶏の部分をつけ加えたということですが、ここまでで何か御質問あるいは御意見ございますか。

荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 確認したいのですが、表 5 と表 6 です。これは原体、要するに原末の流通量と液状の製剤の流通量、販売量ということですが、それぞれ原体と液状のものが別々にあるという理解なのか、それとも原体がこういう形で流通していて、その原体から液状のものをつくって、それが製剤として現場で使用されているということなのか、どちらの理解でよろしいのでしょうか。

○関谷課長補佐 これは製剤の方の販売量を届けるようになっているものですので、そこから換算をしまして、パーセントで製剤の含有量がございますので、それで割り戻していると思われまして、したがって、例えば表 6 で、2008 年の NFLX で 8,910 kg となっているのが、表 5 では 891 と 10 分の 1 になっているということですので、これは 10 %の製剤ですので、そういう計算をしているものだと思います。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

池専門委員、どうぞ。

○池専門委員 キノロンは 3 種類ですね。わかりました。

○唐木座長 そうですか。よろしいでしょうか。

では、何かあったらまた戻ることにはいたしまして、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 13 ページから「Ⅲ. ハザードの特定に関する知見」が書いてございます。

一部ラット等もありますが、薬物動態に関する記載がございます。

表 7 には、エンロフロキサシンとオフロキサシンの血漿中濃度の記載がございますが、投与量も違うのですが、若干 $T_{1/2}$ とかがかなり違うというデータも出ています。

その下の 17 行目の本文に関しては、表 8 の中身と合っていない部分がありますので、削除をさせていただければと思います。

14 ページの上の本文に関しても、中身が牛、豚のものが残っているような状態です。申し訳ございません。

表 8 には、鶏での組織中濃度があります。24 時間で検出限界近くに落ちているというデータです。それぞれ組織中の濃度、あるいは一番懸念されるというか、関係すると思われるのは、やはり排泄の部分で、経口投与ですので、やはり腸管から出るということも多いということで、鶏の腸管内での耐性菌の選択は、一定量は必ずあるであろうというデータになっているかと思えます。

15 ページには残留試験が載ってございます。それぞれ休薬期間というか、使用禁止期間が決まっておりますので、その基となったデータでございます。

作用機序を書いているところですが、作用機序自体は牛、豚のときと変わらないということにはなると思うのですが、11 行目から少し加えております。場所的にこれが適切かどうかということとは

あるかもしれませんが、**qnrA** の遺伝子、**QnrA** の蛋白質の記載を書いております、**qnrA** のみでは臨床耐性とはならないが、標的酵素変異等と相加的に働いた場合、耐性株の出現を助長する危険性があるということをつけ加えております。

16 ページには、オフロキサシンの鶏由来株と標準株に対する MIC について、抗菌スペクトルについて記載を追記しております。

17 ページには、これは承認時のデータ等であると思いますが、MIC 分布のデータを加えております。

19 ページには、薬剤耐性菌のフルオロキノロン系抗菌剤での耐性機序の記載がございまして、ほとんど網かけをしてございますが、19 ページの下に一部加えさせていただいております。**QRDR**、キノロン耐性決定領域に関しての知見を入れております。

20 ページに、カンピロバクターに関しては 1 か所の変異で耐性を獲得するというを加えております。

また、ハザードを特定するに当たっての感染症についての記載が、21~24 ページまでございます。まず、検討の対象となるものは、恐らく変わらないと考えております。それは 21 ページの 8 行目ぐらいから網かけで書いてございますように、1~5 類までの感染症、あるいは国立感染研究所により主要な腸管感染症とされているようなものの中で、フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬または推奨治療薬とされているものを対象として検討するというので、基本的にはその中でハザードを決めていこうかということになっております。

カンピロバクター自体は、必ずしも推奨ではないのですが、腸管感染症の初期段階等で原因がわからない場合にも投与する可能性もあるということで、牛と豚のときも検討対象に入れて、実際にハザードとして特定をしたということになります。

24 ページに、サルモネラとカンピロバクターについての記載を少し追加しております。カンピロバクターについては、家畜に対する病原性は明らかではないが、食中毒は増加傾向にあるということ。それから、ベルギー等と比べれば、フルオロキノロン耐性は低いということですが、かなり高い耐性率を示すということ。

(3) 生体内でのキノロン耐性獲得ということで、自然発生する突然変異による耐性株ということで、フルオロキノロン剤が使用されている場合には、自然発生した少数派の耐性株が優勢になるということ。

25 ページに移ります。株によって耐性の出現頻度が変わるのではないかという知見。薬剤の排泄ポンプが機能しない株では、フルオロキノロン耐性の出現頻度が 1,000 倍低下していたということ。したがって、株によって耐性獲得頻度は変わってくる。

27行目から、ハザードの特定のところです。例えば粗々の案ですが、サルモネラとカンピロバクターとした場合のことを記載させていただいております。勿論、特定すべきハザードについて御審議いただければと思いますが、とりあえずの案として書いておりますのは、サルモネラとカンピロバクターということで、牛と豚の場合はハザードとして、サルモネラとカンピロバクターに加えて、腸管出血性大腸菌も特定していたわけですが、鶏の肉等からの感染というところを考慮しますと、サルモネラとカンピロバクターということで素案としては書いております。

サルモネラ及びカンピロバクターを保菌しているということをごさいますて、当然、経口投与する場合には、鶏の腸管内で選択される可能性はあると考えられるということです。

サルモネラ感染症に関しては、ヒトの治療でフルオロキノロン剤が推奨薬となっております。また、カンピロバクターは先ほど申し上げたように、日本では直接の推奨薬ではなくマクロライド系抗生物質などが使われるということですが、原因菌が特定されない段階で投与されることもあるということで、ハザードとしては特定すべきだという記載にしております。

ハザードの特定に関しての知見は、以上でございます。

○唐木座長 ということですが、前回、牛、豚の審査をしたときに、鶏は別にしたというところの理由から本当は考えなくてはいけないのですが、アメリカで鶏については禁止になったということが1つの大きな理由ですが、そのほかに飼養形態とか食肉の処理工程、薬剤の使用法、いろんなものが違っているということ。それがリスクにどのぐらい結びつくのか。

もう一つは、ハザードが牛、豚と鶏と大きく違うのかどうか。その辺でハザードのことの説明が今あったわけですが、一応原案としては、サルモネラ、カンピロバクターというものを考えたかどうかということですが、それも含めて御意見をいただきたいと思っております。

渡邊専門委員、どうぞ。

○渡邊専門委員 25ページの記述です。5行目の「フルオロキノロン耐性の出現頻度が1,000倍低下していた」と、その後の10行目に「このように、すべての株が同じ頻度で耐性化するわけではない」とありますが、フルオロキノロン耐性株の遺伝子型が、感受性株に比べて多様性が乏しいという原因は、耐性になったがゆえに薬剤の使用でクロナールに選択されているということであると考えられます。それが耐性菌の出現頻度に結びつくということは、科学的に考えて、そう簡単に言えないのではないかと気がします。

○関谷課長補佐 この記載では「出現の頻度」になっていますね。

○渡邊専門委員 文献18ですか。

○関谷課長補佐 はい、参照18です。

○渡邊専門委員 これは何かというと、フルオロキノロン耐性株は、ジャイレースの変異を言っ

ているのですか。それともほかのプラスミド性など、そういうもののことを言っているのですか。もし染色体性のジャイレースの変異だとすると、変異の出現頻度が 1000 倍も異なるとは一般的にはありえないと思います。例えば修復遺伝子に変異が起こっているとか、誘導変異を起こす原因があるとかの場合は例外ですが。

○関谷課長補佐 郵送させていただいた資料の 2 番にありまして、今、お持ちいたしますが、その記載は、薬物排泄ポンプの関与についての記載を引用してきたところですか。902 ページです。

○渡邊専門委員 一般的に、遺伝的多様性が耐性株の方が少ないのは、そういう耐性株が現れた場合に薬剤使用により選択されているからだと思うのです。つまり選択圧のためです。そうではない場合もあるかもしれないですが、その辺はどうでしょうか。

もともとの論文が *Journal of Applied Microbiology* の Pedersen という人のデータですね。浅井さんが書いた最近の話題の部分をそのまま引用したのですね。もとの文を見ないとわからないですね。

○関谷課長補佐 そちらはもとの論文を確認させていただいて、適切な記載を御相談させていただきます。

○渡邊専門委員 事実は正しいのだと思うのですが、このようにすべての株が同じ頻度で耐性化するわけではないと言い切ってしまうのが少し気になります。

○唐木座長 8、9 行目と、上の排泄ポンプの話とどう結びつくのか、ここのところは不思議な書き方ですね。確認してください。

荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 一般的な排泄ポンプとかプラスミド媒介性のキノロン抵抗性の因子を持っている株は、それを踏み台にして耐性株が出やすいと。そういう排泄ポンプとかプラスミド媒介性の低度耐性抵抗性の因子を持っていない株は、要するに踏み台がないので、高度耐性になるようなジャイレースとか、トポイソメラーゼの変異を一気に獲得するのは少し難しいということがあって、上の方の数行はそういう説明で、下の方は、結局カンピロバクターもいろんな遺伝子型のものがあるので、結果的には、先ほど渡邊先生がおっしゃったように、耐性株は多様性が乏しいが、それは結果的には選択されてきている影響も無視できないという理解で、上の数行と下の 3 行は指摘していることが少し違うと思います。

○唐木座長 違う話をしているわけですね。

○池専門委員 排出亢進変異株でキノロン耐性となるとの記載ですが、一般に排出亢進変異株はキノロンにより選択されやすい変異株です。キノロン使用により、排出ポンプの変異株が出現しやすくなるはずですが、また、キノロンは突然変異原性があります。そのため、キノロン使用により出現

する耐性機構は複数存在します。そのため、キノロン耐性に関連する耐性機構を詳しく記載すると、少し複雑になりますので、その必要はないのではと思います。

○唐木座長 何がわかっているかを書くのはよいのですが、あまり誤解をされないような書き方をしないとイケないですね。

○池専門委員 ここは少し整理する必要があるかと思います。

○唐木座長 その辺は、評価書にするときにまた御意見をいただいて、訂正をしたいと思います。ほかに何かございますか。荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 ハザードの特定ですが、この前の豚と牛のときも少し感じたのですが、確かにサルモネラとか O157 とかカンピロバクターとか、そういう病原性の強い菌種での特定は、当然必要だと思います。そういう病原性は特に強くないが、やはりニューキノロン耐性を獲得すると、ヒトの健康影響に大きなマイナス効果を及ぼすような菌についても想定しないと、十分な包括的な評価をしたという形にはならないのではないかと思います。例えば最近、ニューキノロン耐性の大腸菌とか、あるいは肺炎桿菌とか多剤耐性のアシネトバクターは、非常に臨床の現場で大きな問題になっていますが、そういう菌種は、必ずしも普通の人に対しては病原性を示さない。ただ、病院に入院して、治療を受けるような人にとっては命取りの原因になる。

例えばアシネトバクターの多剤耐性の場合、アミノグリコシドの多剤耐性も一緒に持っている。ニューキノロン耐性も持っている。β-ラクタムの耐性も持っている。いろんな状況を考えますと、ほかの大腸菌も同じなのですが、恐らくは一般の人には病気を起こさない菌なので、我々の監視の対象から外されているうちに、環境中あるいはそういう畜産関係も含めて、そういうところで耐性菌ができてしまって、それが人間の医療環境で顕在化をして、今のような問題を起こしていると思うのです。したがって、こういったサルモネラ、カンピロバクター、O157 のような強毒性の菌については、当然ハザードの特定の対象になるのですが、それ以外の弱毒菌あるいは日和見感染を起こすような菌についても、影響をきちんと評価していくべきではないかと思います。

したがって、少し作業が大変にはなると思うのですが、そういうサルモネラ、カンピロバクター以外の菌種も幾つか想定していくべきではないかと思います。

強毒菌については、もう一つ、クロストリジウムなども、例えば最近ここ 10 年ぐらい前から、アメリカとかヨーロッパに広がって問題となっている毒性の強いクロストリジウム—ディフィシル感染症があるのですが、通常のディフィシルはシプロフロキサシン耐性ですが、ガチフロキサシンとかモキシフロキサシンに対しては耐性ではないのです。ところが、そういう強毒型のはガチフロキサシンとかモキシフロキサシンなどにも耐性を獲得している。どこで耐性を獲得したのかよくわからないのですが、ひょっとするとそういう畜産環境。ディフィシルは、小さい子豚の腸炎

の原因菌など、そういう形でも問題となる菌ですので、そういうものにも影響を及ぼして、結果的にそういうものが出てきているのを後押ししているのではないかという可能性もありますので、この2つの菌種に特定するのは少し不十分といいますか、十分な評価とはならないような気がします。

○唐木座長 そうすると、具体的には何を加えたらよいのかということですが、クロストリジウムだけでよろしいのか、あるいは。

○荒川専門委員 したがって、普通は病原性を示さないタイプの大腸菌とか、あるいは動物のお腹に一般的にいる肺炎桿菌とか、環境菌と言われているアシネトバクターとか、今、臨床の現場で耐性菌が非常に出現してきてしまっていて問題となっているようなものも幾つか選んで加える方が、より適切な評価といいますか、文書になるのではないかという気がします。

○唐木座長 という御意見ですが、田村専門委員、どうぞ。

○田村専門委員 それでいくと、鶏との関係はどう考えたらよいのでしょうか。例えばディフィシルが鶏で分離されたとかは、私はあまり知らないです。また、ハザードとする場合には、食品で媒介して、人の健康にどう影響しているかというリスクを評価しなければならないという立場から考えると、やはりそのような観点で特定の方が評価しやすい気がいたします。

○荒川専門委員 おっしゃるとおりでありまして、私が申し上げたのは、豚とか牛なども想定した上での話なのです。鶏については、大腸菌などは普通の一般的な病原大腸菌以外のものも本当は入れるべきではないかと思えます。どういうものを入れるかは、この中で皆さんの御意見を出していただいて、決めていただければよいと思えます。

例えば鶏の腸管から出てくる大腸菌はいろんな血清型がありますが、鶏と人の大腸菌では、かなり血清型のポピュレーションは違いますが、最近ニューキノロン耐性の大腸菌として問題となっている O25:H4-ST131 などは、頻度は低いですが、結構、鶏の糞便からも出るのです。これはほとんどニューキノロン耐性を獲得していますので、そういうものに対してどういう影響を及ぼしているかということは、少なくとも評価の対象にしていくべきではないかという気がします。

○唐木座長 前回、やはり似たような議論があって、牛、豚の評価のときに皆さんの御意見をいただいて評価書をつくったと。一応、基本方針はできているので、今回はそれに沿って実施していこうということなのですが、もしその基本方針を変えとなると、また前の評価もやり直さなくてはいけないことにもなりかねないということですが、それが非常に重要なことであれば、やり直すことはやぶさかではないのですが、その辺も含めて、先生方の御意見をいただきたいと思えます。

池専門委員、どうぞ。

○池専門委員 少し鶏を別扱いしているというもう一つの要因として、鶏が原因となり得るサルモネラ、カンピロバクターのような急性疾患があるためと考えます。キノロンの薬剤耐性への影響と

いうことを鶏で調査しようということであれば、グラム陰性菌の大腸菌とグラム陽性菌の腸球菌を耐性菌に対しての指標とすることになっていると思います。したがって、それらの菌の耐性菌の出現頻度を調べることにより一つの傾向はわかるのではないかと思います。

○唐木座長 データはありますね。

○池専門委員 もう一つ質問があります。前のページに戻りますが、例えば 8 ページの表 3 に使用方法が書いてありますが、キノロンは厳密に鶏の治療だけに使用されると理解してよろしいですか。

成長促進の目的で使われる恐れはないのか。もしそうだとすると、大変危険だと思うのです。だから、この問題に対するチェックシステムはどうなっているのかということをお聞きしたかったのです。

○唐木座長 このような具体的なことは、事務局でわかりますか。

○関谷課長補佐 まず、成長促進目的は認められていないので、そういう使用はされていないと思います。

治療目的ということに関しては、資料の 52 ページに、牛及び豚のときにも書いたフルオロキノロンのリスク管理措置の一覧があります。これも網かけになっていて申し訳ございませんが、10 行目ぐらいから、フルオロキノロンの承認事項としての取扱いが書かれておりまして、11 行目から「対象菌種に起因する適応症の治療のみに限り使用すること」「用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限」、「第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること」「感受性試験により感受性を確認した上で投与すること」あるいは獣医師の関与ということ、措置されているということになります。

○唐木座長 コンプライアンスがどのぐらいあるかということですね。

○池専門委員 この問題は切りがない話ですが、例えば我々は苦い経験がありますね。グリコペプチド系のアボパルシンの低用量を家畜の成長促進に使用し、VRE を増やした例です。フルオロキノロンの場合、例えば治療に使う量でなくて、ほとんど菌の生育に影響を及ぼさない量まで希釈して、成長促進の目的で家畜に飲ますということは行われぬのか。チェックのしようがないかと思いますが、いかがでしょうか。

○唐木座長 それについては、こちらから適正使用の徹底という意見を出して、それが守られないようであれば、これはリスク管理措置として禁止すべきだという意見を付けても、それはいいわけですが、その辺は実態がよくわからないのでね。

○池専門委員 そうですね。ここで議論してもしょうがないですね。

○唐木座長 注意をすることは大事ですね。

○池専門委員 一番の問題はそこですね。特に鶏の場合は、耐性菌は選択しやすいと思うのです。

○唐木座長 荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 今の点は非常に大事だと思います。先ほどの議論に戻りますが、9ページの表で、使っているのはkgですから、例えばこれを積算しますと、全体で何トン使っているのですかね。鶏が1,000万羽単位で、28億万羽ということですか。

○関谷課長補佐 2億8,000羽です。

○荒川専門委員 2億8,000羽の鶏に対して何トンぐらい使っているかと計算すれば、これがやはり治療用に使われているものなのか、ある程度病気予防とか、成長促進的に使われているのかということとはわかると思うのですが、印象としてはかなり多いなど。本当にこれだけ鶏が病気になっているのかと不思議に思うという印象を受けます。

○唐木座長 その辺は詳しく検討してみれば、答えは出てくるだろうと思います。

○池専門委員 余談ですが、多分鶏の場合、卵からかえったときに、何日か集団で飼っていますね。だから、1羽の鶏で耐性菌が出現しますと、ヒトの院内感染に相当するようなほとんどの鶏が耐性菌を持ち得る状況ができる可能性があります。VREのときにグリコペプチド系もヨーロッパと東南アジアは相当低用量使用することにより、鶏の約80%からVREが分離されています。これを例に考えると、鶏の飼育環境から耐性菌が全体の鶏に伝播しやすいという危険性がある。そういう問題も考慮すると、使用方法をきっちり守ることが大切だと思います。

○唐木座長 田村専門委員、どうぞ。

○田村専門委員 先ほどの荒川先生の話ですが、計算してみました。動物で鶏に使われているのは1年間で2,870kg。それを頭羽数で割ると1羽当たり10mg。それに対して人体薬で使われているのは約3万30トンとされていますので、それでいくと1億3,000万と考えると、日本人1人に対して230mgは使っているということで、投与方法が経口的に飲水投与するということがありますので、どうしても全体に投与するという群単位の治療が、鶏用は注射剤がありませんので、そういうことから多いと判断されるかどうかということだと思います。

○荒川専門委員 確かに先生のおっしゃるとおりだと思います。ただ、2億8,000万羽がみんな病気になるわけではないですね。したがって、実際マイコプラズマ病とか、鶏の大腸菌の病気というのは、罹患率はどのぐらいなのか。多分1,000羽に1羽ぐらいの率であれば、これは一気に1,000倍になりますから、確かに水に入れるので、全部飲むわけではなく、多分環境中に流れていくロスもありますね。したがって、その辺の情報が私にはわからないので、もしわかれば。

○唐木座長 人間の場合も1億3,000人全部がかかるということはないと、両方とも全部ということで計算ですが、それはもう少し詳しいデータが要るかもしれませんね。

確かにリスク管理の問題はありますが、これはここは一応管理はされているという前提でどう

なるのか。されていなければ、それはまた別に注意をするということで今までできましたし、これもそう行かざるを得ないと思います。

そうすると、ハザードのところは御意見をいただきました。サルモネラ、カンピロバクターに大腸菌を加えるということ。

○池専門委員 腸球菌も加えていただければ、1つの傾向はわかるかと思えます。

○唐木座長 という御意見をいただきましたが、そのような方向でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに何かございますか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは「IV. 発生評価に関する知見」ということで、26ページから書いてございます。こちらの発生評価に関しましては、いろんな耐性率等が書かれております。

まずは、畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況ということで出ております。表16が市販前と市販後ということで、この製剤が承認されて使われるようになる前と後についての比較したものがございます。これでいきますと、ここでは大腸菌やマイコプラズマを挙げておりますが、市販後に耐性株が増えているというデータにはなっていないということになります。

27ページのオフロキサシンの市販前後の同様の試験がございしますが、若干MICの範囲としては上がっているものもあります。こういう状況になっております。

表18のノルフロキサシンに関しても、MICの範囲としては逆に狭まっているか、上が低くなっているというデータもあります。

これは承認時あるいは再審査後との比較ということですが、現状の健康家畜由来の最近の状況については、農水省で実施しておりますJVARMというモニタリングシステムがございしますが、そのデータが28ページ以降にあります。

今後、ハザードを追加していくという話もございましたが、今回はサルモネラとかカンピロバクターに関してのデータを記載してございます。

29、30ページに結果がございしますが、健康な鶏の糞便由来のものを実施しておりますが、これに関しては、サルモネラについては表19の2段目にゼロとありますが、耐性率としてはゼロということになっています。

カンピロバクターについては、耐性率がやはり鶏の採卵鶏由来のもの、あるいは*C.jejuni*か*C.coli*かということで区別をして書かれておりますが、合計で見てくださいと、表20の2段目に耐性率がありまして、このモニタリングの初年度の1999年は16%ということで、それとの比較で統計処理いたしますと、例えば2006年、2007年、2009年には有意差が認められるというデータに

なっております。やはり高くなったり、低くなったりという状況ではあります。この辺の解釈については牛、豚の評価のときにもいろいろと御議論をいただいた点でございますが、ここについても御意見をいただければと思います。

31 ページには、使用した農場における耐性の状況ということで、これはなかなか数も少ないということもありますが、まずサルモネラについては表 21 にございます。オフロキサシンとノルフロキサシンについて、データが平成 16 年から 21 年まで飛んでいますが、このような状況ということになります。

表 22 にはカンピロバクターのデータがございます。これも様々上下しております、平成 20 年のエンロフロキサシンに 100 % というのがありますが、これは株が 1 株のみで、MIC が 4 だったということです。こういう状況ですので、これらのデータの解釈ということにもなるかと思えます。

その他の知見ということで、32 ページの 5 行目から文章が書かれております。例えば *S. Typhimurium* では 8 株中 1 株が耐性であったということ、あるいはフルオロキノロン剤の使用状況とのフルオロキノロン耐性株の分布ということで、フルオロキノロンを使った 6 か月前の使用状況を確認したところ、フルオロキノロン耐性株の分布と必ずしも一致しないということ。ただ、恐らくフルオロキノロンではないものを含めた抗菌剤を使用している農場でのフルオロキノロン耐性というのは高いという知見が得られているということが書かれております。特にカンピロバクターに関しては、使用をやめた後でも継続的に分離されるということが出ています。

また、国産鶏肉の話が少し出ています。これは様々な抗菌剤で試験をしているのだと思いますが、いずれかの薬剤に耐性があったものは 235 株のうち 137 株、53.8 % ということで、そのうちのフルオロキノロンについては 31.5 % だったということ。

下のところは参考情報ということになりますが、アンピシリンの耐性についての記載がございます。

発生評価に係る知見については、今のところ以上のようなデータが付け加わったところでございます。

以上でございます。

○唐木座長 このような発生状況ということですが、何か御質問、御意見はございますか。

荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 大腸菌でキノロン耐性がヒトの臨床医学で問題となるのは 2000 年以降、かなり急激に増えてきています。表 16～18 のデータは、それ以前の 1990 年代のデータが主な感じがします。ほかの表 19、20 は 2009 年ぐらいまでありますので、特に大腸菌などについては、2000 年以降のデータがもしあれば出していただくと、差がもう少しはっきりするのではないかという気が

します。

○唐木座長 そうですね。

○関谷課長補佐 今回、サルモネラとカンピロバクターを例として出していたので、ここには書いていないですが、データがございますので、入れていきたいと思えます。

○唐木座長 そのデータでは、どんな傾向ですか。

○関谷課長補佐 先ほどのJVARMでは、大腸菌と腸球菌もされています。一般大腸菌に関しては、耐性率は最初の1999年が9.9%で、上下していますが10%台にはなっていないくて、平成21年、2009年には6.7%というデータになっています。

○唐木座長 では、それを入れるようにしてください。

ほかに何かございますか。池専門委員、どうぞ。

○池専門委員 疫学調査にしては、随分母数が少ないですね。どうしてこんなに少ないのですか。一般には数百株あるいは数千株の単位で調査を行うと思えますが。

○関谷課長補佐 表19と20でしょうか。

○池専門委員 全体です。疫学調査にしては、例えば表19についても31の1株あったのは、データにならないですね。疫学のデータとしては、母数が少ないなという感じがします。

○関谷課長補佐 今、池先生がおっしゃった表16~18は、申請者の承認時と再審査のときのデータです。

○池専門委員 申請はこれくらいでよいとされているのですか。

○渡邊専門委員 私が御報告するのも何ですが、今、厚生労働省の班会議で、この7、8年農水省と厚労省の共同で家畜の便の中と食品、ヒトから出るもののサーベイをずっとやっているのです。キノロン耐性に関しては、1990年の初めくらいのキノロンが導入される前はほとんどないのだが、導入された後から少し増えて、その後からは耐性は大体20~40%前後の比率ですね。数が少ないのは、これはメーカーが出したのですが、農水省のデータをこちらの参考資料で見てもらうと、1つは健康家畜から菌を分離しており病畜ではないのですよ。カンピロバクター、サルモネラなどにしても、なかなか健康家畜からは分離されない。

これはもともと家畜保健衛生所で健康家畜からとってきているから結構大変で、人間の場合はみんな病気の患者からとってきているから、結構検査株数が多いのです。それが1つです。

今までの結果から言えることは、キノロン系の耐性率は結構コンスタントになっていて、使っている割にはコンスタントになっていて、どうしてか理由は不明です。もう一つは、我々が少し心配していたのは、サルモネラのフルオロキノロン高度耐性株が増えるのではないかということでした。一時、2000年の中ぐらいに京都において、子どもの患者でキノロン耐性のSTが出たのです。そう

いうのが出ると、これは大変だと。WHO 等が動物由来株の耐性問題をやろうと思ったのは、やはりサルモネラの感染でニューキノロン耐性が出た場合に、特に子どもとか老人において致死になる可能性があるので、ファーストチョイス、またはセカンドチョイスとして使うニューキノロンに対して耐性が出てくると、健康被害が非常に心配されるということで始めたという経緯があるのです。それで我々もずっとサーベイをしているのですが、不思議なことに、この 2、3 年、サルモネラでフルオロキノロン高度耐性株がヒトからとれないのです。その原因が何なのか、今は、説明できていません。サルモネラの場合に、先ほどからこの表でもそうなのですが、JVARM で実施しているデータもやはりとれていないのです。農水省が出しているデータも、我々が研究班で実施しているものも、まあまあ同じような傾向なのです。

○池専門委員 サルモネラですか。

○渡邊専門委員 サルモネラもカンピロバクターも大腸菌もです。

したがって、抗菌薬の使用が適正使用になっているのかどうか問題です。現在のデータとしては耐性率が、今、動物の間で増えているという傾向ではないのです。多分ヒトの方は増えているのではないかと思うのです。特にキノロン剤の場合に、例えば動物に感染する大腸菌は、いわゆるジェノタイプ B1 が主で、ヒト由来株は B2 なのです。先ほどの O25、特に尿路感染症を起こすものは、多分ヒトの腸内にいるものの一部が尿路に行っているのです。腸管の中でどのぐらいサバイバルしているかどうかというのはなかなか難しいところだと思います。したがって、動物の大腸菌が我々人間の体の中でどのぐらいサバイバルするかということの科学的なデータがどのぐらいあるか、あまりはっきりしないと思うのです。少なくとも動物由来の大腸菌とヒトの腸管由来の大腸菌のジェノタイプは異なっています。

もう一つ、逆にこれ以上に心配なのは、キノロンよりもむしろセフェム系の薬で、それは動物由来の大腸菌の中でもセフェム系の耐性の頻度が 2004 年から上がっているのです。恐らくそれはプラスミド性の耐性、プラスミドトランスファーによるものなので、そういう大腸菌が一時的に、例えばサルモネラとか何かと共存した場合に、大腸菌からサルモネラに耐性プラスミドが移り、その耐性菌がヒトに罹患する。ヒトの体の中で家畜由来の大腸菌がもつ、特にセフェム系の耐性プラスミドが、我々の腸管内でどのぐらい他の菌に伝播するかというデータは、はっきりしないのです。その辺のデータを取るによりヒトの腸管の中で何が起きているのかがはっきりするものと思えます。動物の体の中では多分起きているのだと思うのです。今、それを証明するために、我々の研究班で実験を計画しています。

○池専門委員 わかりました。

○唐木座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、暴露評価をお願いします。

○関谷課長補佐 34 ページの下から、暴露評価に関するものがあります。

35 ページの上に、畜産食品の 1 人当たりの年間消費量がございます。

鶏の肉に関しては、1 人当たり約 10 kg を 1 年に摂取する。鶏卵に関しては 16.8 kg となっております。

この網かけがない部分について御紹介しますと、36 ページでは 26 行目から、鶏肉でカンピロバクターが高率に検出されているということ。それから、主にもその中でほとんどが *C.jejuni* だという報告が紹介されています。

33 行目から、37 ページの表 24~26 のことが書かれておりまして、鶏の農場から消費者までの経路ということがございます。牛、豚に関しては、と畜場ということになりますが、鶏に関しては、食鳥処理場で食鳥処理がされるということ、あるいは鶏卵についてのもも記載しています。ここについて、牛と豚との違いがどの程度考慮されるべきかというところも関係してくるかなと考えております。

38 ページの 5 行目から、実際の鶏由来の食品の汚染ということがございます。サルモネラについては、*Salmonella Enteritidis* の話を書いてございますが、家禽のと殺あるいは解体時での腸管内容物の暴露ということが考えられるということ。また、輸送あるいは保存中でも、冷蔵あるいは冷凍保存下でも増殖はしないが、生残するということ。飲食店の調理施設、あるいは家庭に持ち込まれた場合には、他の食材を汚染する場合もあるということが書かれております。ただ、一般に熱には弱いということが書かれております。

また、カンピロバクターについても、先ほど出てきましたが、鶏では保菌率が高いということ。それから、可食部位、肉にどういうふうにつくかということ。これは当委員会でも自ら評価ということで、カンピロバクターについての鶏の評価をしておりますので、そこからまだ引用をし切れていないので、そこからも引用していきたくと思いますが、脱毛とか湯漬等の工程によって汚染されるということが書かれております。

ハザードとなり得る細菌、ここではカンピロバクターとサルモネラということで今回は書いてございますが、それについての細菌の検出状況が 40 ページにあります。サルモネラに関しては、ミンチ肉で陽性率が 48.6 % と高いというデータがございます。カンピロバクターについてもミンチ肉ですが、30 % があります。また、別の少し前の文献等でありまして、59.4 % とかそういうものもございます。

また、食品安全委員会の調査事業で行いました結果が表 29 に載っておりますが、サルモネラに関しては、耐性の状況をエンロフロキサシンで見えていますが、サルモネラは MIC の範囲としては

最高 2 ということで、耐性率としては出せない状況です。

カンピロバクターについては、41 %が耐性だったというデータが得られております。これは 100 菌株を市販の国産鶏肉から取ったということになります。

41 ページからは、直接的ではないのですが、凍結・解凍を繰り返した場合のカンピロバクターとサルモネラの菌数の変動についての知見が書いてございます。

サルモネラに関しては、凍結・解凍を繰り返して行った場合に、減少の傾向はあるのだが、カンピロバクターに比べるとその減少はわずかだったということが書かれております。

また、カンピロバクターについては、32℃の方が 20℃で保存するよりも減少傾向が顕著であった。また、微好気条件で保存した検体の方が好気条件よりも生存菌数が多い結果となったということが書かれております。実際のデータが表 30 と 31 に書いております。

暴露評価は以上でございます。

○唐木座長 暴露のところでは何か御質問はございますか。

荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 表 23 で、大体肉で 10.8 kg、卵で 16 kg とあります。国産品と海外のものの鶏肉の比率は、今、大体どのぐらいかわかれば教えていただきたいです。

○唐木座長 データはあるはずですが、いかがですか。

○関谷課長補佐 今すぐに手元にはないので、調べたいと思います。

○唐木座長 ほかには何かございますか。

37 ページの表 24 の GP センターは何ですか。

○関谷課長補佐 鶏卵の選別、包装をする施設です。

○唐木座長 わかりやすく書いた方がよいですね。

○関谷課長補佐 Grading and Packaging Center というのですが、注意書きを入れるなどしたいと思います。

○唐木座長 そうですね。ほかに何かございますか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、影響評価に入ります。42 ページの真ん中からでございます。

これも先ほどと同じで、サルモネラとカンピロバクターということにはなっております。感染症に関しては、牛と豚のときのものとは変わらないという部分に関して、ざっと網かけの部分がございませう。

45 ページの 35 行目から、カンピロバクターについての記載がございませう。東京都内の散发下痢症患者から分離された *C.jejuni* についての薬剤感受性試験ということで、これは言葉足らずの面が

ありますが、テトラサイクリン系とキノロン系ということで調査をしているようでございます。このパーセントについては、年次別耐性菌出現率はいずれかのものに耐性だったものを表しているようです。そのうちフルオロキノロンに対する耐性は毎年 30 %前後ということで、2001 年及び 2004 年が少し高くと 39.4 %だったというデータでございます。

46 ページの 6 行目から、米国とイギリスで実施された *C.jejuni* に感染した症例の重篤度、症状の持続期間、入院期間等に対する大規模な疫学調査（約 11,000 症例）を統計学的に解析しまして、フルオロキノロン耐性カンピロバクターによる感染が感受性のカンピロバクターによる感染よりも、よりヒトに対して健康に深刻な影響を与えるということは言えないという結論が出ているという試験です。

12 行目からは、短期及び中期的な疫学調査においては、フルオロキノロン耐性カンピロバクター感染による臨床的及び公衆衛生学的な疾病の重症化や持続期間の延長を示す証拠を見出すことはできなかったということで、耐性になった場合に感受性のカンピロバクターによる感染と比べてどうかということの関連する知見でございます。この 2 つ目のものも海外のものでございます。

ヒトの臨床由来株に関する知見に関しましては、その後ろの網かけで表が付いておりますが、これは以前と変わっておりませんが、最新のものが入手可能であれば更新をしていきたいと思っております。

影響評価については、以上です。

○唐木座長 何か御質問、御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 ここまでそれぞれの知見について、ハザードの特定から発生、暴露、影響の知見ということで御紹介いたしました。これを今後評価書にしていって、各評価をしていく。発生、暴露、影響評価をして、最終的にはリスクを推定していくということになりますが、その部分については、48 ページの下に項目のみ書いております。

評価のポイントとして、今後評価書を作成していくに当たりましてどういったポイントがあるのかということで、机上配付させていただいたものにメモ書きをしております。評価のポイントとして、基本的には先ほど来出ています、牛及び豚の評価に沿ってというか、同様の考え方で行うことでよいかどうかというところです。

共通部分について、どれだけ評価書の中で書いていくかというところは、事務局でも検討させていただければと思いますが、あとは鶏の評価に必要な追記すべき知見、先ほどから幾つか御意見をいただいておりますが、そういったものを含めて評価書を作成していきたいと思っております。その辺についての御意見をいただければと思います。

また、牛及び豚の違いをどう考えるかということで、先ほど来御議論をいただいているところですが、その考え方として、評価書をつくる上での留意点等に関して御提案いただければと考えております。

また、FDA の措置が、冒頭に説明いたしましたとおり承認を取り消しているという事実があるということを御紹介いたしました。日本と米国の状況が違う部分もありますので、そういったところの考察をどのようにしていくかというところ。

あるいはハザードの特定、先ほど先生方から御意見をいただきましたが、サルモネラ、カンピロバクタープラスαということになるとと思いますが、今回の資料では、サルモネラとカンピロバクターにこちらが限定してデータを書いていますので、まず大腸菌とかに関しても、そういうデータを見ていただきながら、ハザードとして特定をするものを決めていくということで、そこについてもポイントとなるのではないかと考えています。

薬剤の使用法、飲水添加ということで、そこを注射投与等に比べてどうかということ。

それからモニタリングの耐性率ですね。先ほどのデータの解釈ですが、有意差が出ているような状況もあるという中でどうかというところ。

食肉等からの分離率ですが、サルモネラとかカンピロバクターに関しては、牛、豚よりは高いという状況がありますので、そこについても考慮した上での評価となると思います。

先ほど御説明したように、リスク管理措置がされている中で、牛、豚の評価の中でモニタリングをよりよいものにしていくべきだということを最後のところで提案として出していただいておりますので、そういったところを、勿論同様のことが考えられますが、更に追加するようなことがないか、あるいは適正使用確保のための措置、更に限定的に使用するために何らかのリスク管理措置について考察する必要はないか。

少し漠然としたような話ですが、こういった評価のポイントがあるのではないかと考えております。したがって、今回ある程度こういったところの考え方を、今までも御議論いただいていたと思いますが、各ポイントに関して御意見を少しいただければと考えております。よろしく願いいたします。

○唐木座長 ということで、基本的には 48 ページ以降に書いてあるような健康影響評価の方法ということで進めたいということですが、特に今回鶏については、評価のポイントと言えるような点が問題になるだろうと。この辺について御意見をいただきたいということです。よろしく願いします。

田村専門委員、どうぞ。

○田村専門委員 少し外れるかもしれませんが、アメリカが鶏に禁止しましたね。その一番大きな

原因がカンピロバクターの耐性化という問題だと思うのですが、あれは何年でしたか。

○関谷課長補佐 2005年です。

○田村専門委員 そうすると、もう5年ぐらい経ちますね。あれ以前ですが、アメリカではカンピロバクターの食中毒で亡くなる人は100人台いたのですが、そういった禁止措置を取って、ヒトのカンピロバクターについての状況の情報はあるのでしょうか。

○関谷課長補佐 ヒトのデータは少し把握していませんが、禁止をした後の状況に関する何かしらのデータがあったような記憶があるので、確認いたします。

○田村専門委員 非常に評価とも関係するかと思いますので、情報として出していただきたいと思えます。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 探してみてください。

ほかに何かございますか。青木専門委員、どうぞ。

○青木専門委員 渡邊先生が厚労省と農林水産省で今実施していることを紹介していただいたのですが、その中でニューキノロン剤が使われてから、20%がコンスタントに出現してくるのは豚と牛の場合ですか。それはヒトを含めてですか。

○渡邊専門委員 鶏も含めてです。

○青木専門委員 そうすると、あとは先生もおっしゃられましたが、例えば菌によって耐性遺伝子の型別は一緒なのですか。

○渡邊専門委員 大体が *gyrA*、*gyrB* and /or *parC* ですね。

○青木専門委員 ありがとうございます。

○池専門委員 ほぼ20%と理解してよいですか。

○渡邊専門委員 20~40%の間です。ヒトから出るものも大体そのぐらいで、食品の中のカンピロを調べても、耐性率は大体そのぐらいで動いています。私は90%台まで増大していくのかなと心配していたのですが。

○池専門委員 大腸菌もそんなものですか。

○渡邊専門委員 大腸菌は調べていないです。

○田村専門委員 大腸菌は10%以下、大体5%だと思います。

○池専門委員 もっと大腸菌も影響を受けるような感じがするのですが、なぜカンピロバクターの耐性が多いのでしょうか。

○荒川専門委員 ヒトからとれる大腸菌のST、ニューキノロンのSTはST131というのが一番多いのです。あと、最近インドで騒がれているNDM-1産生大腸菌はヒトからとれて、動物の方から

かわからないですが、ST101です。それ以外には、O1とかO25に属するST38というのが多いです。これも若干ニューキノロン耐性です。だから、すべての大腸菌がなるのではなくて、特定の遺伝的背景を持ったものがニューキノロン耐性になる。だから、そういうものが家畜の方になればよいのですが、O25:H4については若干鶏からも取れるので、どちらが原因かよくわからないのですが、ただ、鶏にアダプトしている大腸菌では出にくいのか、よくわかりません。

○渡邊専門委員 今のは語弊があると思います。ST131が多いのは、ST131が尿路に感染しやすい傾向があるのですよ。だから、そこで選択がかかっている。したがって、必ずしもそれに耐性が出やすいというわけではない。動物の方のSTタイプを全部実施しているわけではないから、何とも言えないが、そこは言い過ぎかもしれないですね。

○荒川専門委員 誤解があったら申し訳ないです。要するに、ヒトの方ではそういうものがニューキノロン耐性として多いと。ヒトにアダプトしている、要するにヒトの尿路感染症とか、ヒトの腸管に定着しやすいような要因を持っているものの中にそういうものがあるので、人間では増えてきているのですが、家畜ではそういう情報があまりないので、本当はその辺の情報を渡邊先生の班とかJVARMできちっと押さえていただけると、少しわかってくるのではないかなという気がするのです。

○池専門委員 家畜の大腸菌とヒトの大腸菌で系統的な違いがあっても、大腸菌のキノロン耐性への変異はたぶん同じような頻度で起きていると思います。家畜とヒトでは耐性菌に対する選択圧が異なるのでしょうか。

○荒川専門委員 大腸菌は昔、牛にニューキノロン耐性をつくらうと思ったのです。できるのですが、バイアビリティ(生育力)がかなり落ちてしまうのです。したがって、なかなかそういうものが生き延びない。ただ、特定の遺伝型ものは、結果的には選択されて生き残ってきているので、やはり大腸菌とかサルモネラとか赤痢菌の系統は、基本的にはキノロン耐性にはなりにくい傾向があるのではないかなという印象があります。ただ、その中で特定のものが少し耐性を獲得して広がる可能性があるのではと。

○渡邊専門委員 少し思い出しました。動物の大腸菌のジェノタイプをPFGE法で調べると、遺伝的多様性が非常に高い。だから1つの同じクローンが広がっているというデータではないのですよ。多分同じぐらいの頻度で耐性の出現が起こっているのではないかと推測はできますけれどもね。その辺は大変だが、今度STのタイプまで全部調べてみましょうか。

○田村専門委員 私たちはイヌはやっているのですが、イヌは明らかに血清型はO1が中心で、O25というのはキノロン耐性でないのです。そういうことからやはり大分違うのかなという気がしています。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 最初の丸も、基本的には豚と牛の効果に沿って行う方向でよいとは思いますが、やはり先ほど私が言いましたように、病原体を牛、豚のように2つ、3つぐらいに絞ってしまうと、そのバックグラウンドにある病原性はそれほど強くないが、人間が特に日和見感染を起こすと非常に問題となるような菌種についても、家畜と人間の方で関連性がありそうなものについては、ハザードの特定の中に加えて評価をしていく方がよいのではないかと。牛、豚のものはできましたが、これは最終的なものではないという理解ですので、将来的はそれを改定するときに、またハザードを少し追加して、新たな改定版のようなものをつくっていく必要があるのではないかなという気がします。

○唐木座長 渡邊専門委員、どうぞ。

○渡邊専門委員 先ほどの荒川先生の提案でハザードを加えるのは、私は賛成です。腸球菌、大腸菌をモニタリングの指標細菌として加えるとあるので、同じことを鶏でもやればよいと思うのです。

あと、ディフィシルなどは、現実的にどうなのですか。分離されるのですか。

○荒川専門委員 鶏では要らないと思います。豚の場合は要るかもしれません。

○渡邊専門委員 その対象によって使い分けた方がよいと思います。恐らくサーベイを実施している側は、健康家畜から菌を分離しているわけだから、病原菌の分離頻度は低いわけです。そのデータがどのくらい役立つかということも考慮に入れないと労多くして益少ないわけです。そのため、クロストリジウム・ディフィシルとかほかのアシネトバクターも含めてやるとすると、結構大変ではないかと思うのです。さらに、それをやることによる意義がどのくらいあるのか、例えばサルモネラとかカンピロバクターとか健康人の健康被害として問題になるものは重要性が高いと思います。そこから結局リスクアナリシスに使うときに、ほかのデータを使わないとできないのかどうか。勿論、様々加えるのは必要なのだが、ここの食品安全委員会はリスクアナリシスという概念からやるわけですので、そのときのメリット、デメリット、コストアンドベネフィットも考えておいた方がよいかなという気がします。

○池専門委員 大腸菌と腸球菌の調査は比較的簡単かと思います。

○唐木座長 データがあるものについてはよいのですが、これからやるものについては、その辺も考えないといけないだろうとは思いますが。

ほかに何かございますか。荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 アメリカでは、ニューキノロンが一応認可取り消しになったという話ですが、日本人はアメリカの人と比べて鶏肉を結構食べるような気がするのです。だから、アメリカは多分牛

の肉とかが多いような気がするのですが、鶏も最近健康によいということで、かなり食べられております。日本人は結構鶏肉を食べる機会が多いので、食べる量なども一応暴露評価で評価してもよいかという気がします。

○渡邊専門委員 食べる量に関しては、カンピロバクターのリスクアナリシスをやったときのデータの中に、喫食調査等が入っていますので、そのデータを使ってもらえればいいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですね。アメリカとの違いという点には、そういうのを充てた方がよいかもありませんね。

そのほかに何かございますか。もしなければ、引き続き後からもしお気づきのところがあったら、是非事務局にお知らせをいただきたいと思います。事務局では、今日先生方からいただきました御意見を踏まえて、次回の会合に向けて評価書（案）をこれから作成していく作業をお願いします。

池専門委員、どうぞ。

○池専門委員 家畜に対するキノロンの使用方法はアメリカと日本では同じなのですか。

○関谷課長補佐 飲水投与ということでは同じですが、細かいところで完全に一致しているかどうかはわかりませんが、大体同様の目的で同様の使用方法だと思います。

○唐木座長 渡邊専門委員、どうぞ。

○渡邊専門委員 私は感染研で厚労省の人間なのに、この質問をするのは少し場違いかもしれませんが、先ほど豚と牛について一応評価書で様々な案が出て、サーベイランスを強化すべきであるということで、各リスク管理機関に戻したと思うのですが、その答えがどうなっているのか。正式な回答が来ているのか。モニタリングとかサーベイランスの強化についてどういう答えが返ってきているのか、正式なコメントとして教えていただければありがたいです。

○関谷課長補佐 現時点では正式なものということではないですが、農林水産省に対して昨年の3月に答申しました牛、豚の評価書の記載に基づいて、農林水産省がモニタリングやサーベイランスのあり方をどうしたらよいかというところの研究を始めていると聞いておりますので、そういったところに関して、またこのワーキンググループの場で農水省から報告をしていただくことを考えております。

○唐木座長 よろしいですか。ほかに何かありますか。

それでは、先生方から大変貴重な御意見をいただきまして、ありがとうございます。

事務局で何かほかにありますか。

○関谷課長補佐 特になのですが、今後、評価書を作成していく上で、電子メール等で御意見をいただきたいと思いますので、よろしくお願いたします。

それから、次回の会合ですが、3月15日火曜日の午前中を今のところ予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 次回は3月15日火曜日の多分10時ごろとなると思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、これで本日の議事をすべて終了いたしました。どうも御協力ありがとうございました。