

食品安全委員会

肥料・飼料等（第 51 回）／微生物・ウイルス（第 28 回）

合同専門調査会（薬剤耐性に関する WG）議事録

1. 日時 平成 24 年 1 月 17 日（火） 14：03～16：45
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - （1）専門委員紹介
 - （2）合同調査会（薬剤耐性菌に関するWG）の運営等について
 - （3）座長の選出
 - （4）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
 - （5）その他
4. 出席者
 - （専門委員）
青木専門委員、池専門委員、唐木専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員
田村専門委員、渡邊専門委員
 - （専門参考人）
荒川専門参考人
 - （食品安全委員会委員）
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、本郷事務局次長、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、小澤評価専門官、平岡係長
5. 配布資料
 - 資料 1 薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について
 - 資料 2 （素案）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参考資料

6. 議事内容

○関谷課長補佐

それでは、肥料・飼料等、第 51 回、それから、微生物・ウイルス第 28 回の合同専門調査会としての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。

私は、事務局の評価課課長補佐の関谷と申します。本ワーキンググループの座長を今日選出していただきますので、それまでの間、私が議事を進行させていただきますので、よろしく願いいたします。

まず、本日お配りしています議事、資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、それから委員名簿、座席表。

それから、資料 1 が「薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方」についてというものでございます。

資料 2 が「(素案) 鶏に使用するフルオロキノロン形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」という資料になっております。

それから、参考資料が 1 つございます。

不足の資料等ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

昨年 10 月に専門委員の先生方の改選がございまして、その後、肥料・飼料と微生物・ウイルスの各専門調査会が既に開催されておりますが、合同調査会としての薬剤耐性菌に関するワーキンググループとしての会合は初めてということになりますので、まず本日御出席の専門委員の先生方を専門調査会ごとに 50 音順でお名前のみ御紹介させていただきたいと思っております。

まず、肥料・飼料等専門調査会から、青木宙専門委員です。池康嘉専門委員です。唐木英明専門委員です。戸塚恭一専門委員です。細川正清専門委員です。

続きまして、微生物・ウイルスの専門調査会から、田村豊専門委員です。渡邊治雄専門委員です。

本日は、館田専門委員、多田専門委員は御欠席ということでございます。

そして、本日は専門参考人として、名古屋大学大学院教授の荒川宜親先生に御出席いただいております。よろしく願いいたします。

荒川先生におかれましては、昨年 10 月の専門委員の改選の際に、微生物・ウイルスの専門調査会を御退任されましたが、引き続き本ワーキンググループにおいて御専門のお立場から御意見をいただきたいということで、本合同専門調査会のそれぞれの専門調査会の唐木座長、渡邊座長に御相談させていただいて、専門参考人として御参加いただくということになっております。よろしく願いいたします。

それから、事務局にも人事異動がございまして、昨日 1 月 16 日付で事務局次長の異動がございました。中島次長の後任として本郷次長が着任しております。

○本郷事務局次長 本郷でございます。よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 それから、昨年 10 月 1 日付で本ワーキングを担当します専門官で、小

澤専門官が着任しております。

○小澤評価専門官 小澤でございます。よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 よろしくお願ひいたします。

次に、お手元の資料 1 をごらんいただきたいと思ひます。

こちらは、薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方ということで、こちらに関してはそれぞれの専門調査会、昨年 11 月 2 日の第 49 回肥料・飼料等専門調査会、それから、11 月 8 日の第 27 回微生物・ウイルス専門調査会の各専門調査会で既に内容的には御了承いただひている内容ですので、簡単に御説明させていただければと思ひます。

このワーキンググループに関しましては、評価の内容が抗菌性物質そのものが有するリスクではなくて、抗菌性物質が使用された場合に選択される薬剤耐性菌のリスクということになりますので、微生物・ウイルス専門調査会も加わった 2 つの専門調査会の合同の審議が必要ということで設けられているものでございます。

「2 運営」というところに書いてありますが、この 2 つの調査会で構成されております。

具体的に、ワーキンググループのメンバーの専門委員の先生方は、後ろに名簿が載っておりますが、肥料・飼料等専門調査会から 6 名の専門委員の先生方、それから、微生物・ウイルス専門調査会から 3 名の先生方に御参加いただくということで御承ひいただひております。

また、表の運営の「(2)」に、専門調査会委員の以外の有識者の参加を求めるということで、専門参考人として本日は荒川先生に御参加いただひているということになってございます。

説明は以上ですが、何か御質問等がございましたらお願ひいたします。よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、本ワーキンググループの座長の選出に移りたいと思ひます。

本ワーキングの座長の選出につきましては、先ほどの規定等に特に定められておりません。というのは、この合同専門調査会ということで、両専門調査会の唐木座長と渡邊座長に御参加いただひておりますので、これまでどおり唐木座長または渡邊座長どちらかにお務めいただくことになるかと思ひておりますが、いかがでございましょうか。

○渡邊専門委員 今まで唐木先生が務められてきておりますので、引き続きお願ひできればと思ひます。よろしくお願ひいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

そのほかには、よろしいでしょうか。

それでは、渡邊専門委員から唐木専門委員をワーキングの座長にということで御意見をいただきましたので、よろしいでしょうか。(拍手)

ありがとうございます。

では、専門員の皆様に御賛同いただきましたので、本ワーキングの座長につきましては、

肥料・飼料等専門調査会の唐木英明座長にお務めいただくということにしたいと思います。
それでは、唐木座長、座長席に、申し訳ございませんが、御移動いただければと思います。

(唐木座長、座長席へ移動)

○関谷課長補佐 それでは、唐木座長から一言ごあいさつをいただければと思います。よろしくお願いたします。

○唐木座長 改めまして、唐木でございます。

これまでの継続で座長を務めさせていただきます。先生方の協力をよろしくお願いたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

それでは、これ以降の議事の進行を唐木座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○唐木座長 わかりました。

それでは、議事次第にあるとおりに進めていきたいと思いますが、最初に 1 つだけ、私から先生方に提案、お願いがございます。

このワーキンググループの運営につきましては、先ほど説明がありましたように微生物・ウイルス専門調査会と、それから肥料・飼料、2 つの専門調査会の合同専門調査会とされており、渡邊座長にはこのワーキンググループのサポートをこれまでもずっとしていただいております。

実は今日、私は大変申し訳ございませんがどうしても中座しなくてはならないという事情もございまして、今まで座長代理を決めていなかったのですが、何かのために決めておこなうてはいけないということで、そうすると、当然渡邊先生に座長代理をお願いするということになると思います。そのことを専門委員の先生方に御了承いただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、渡邊先生、よろしくお願いたします。一言いただけますか。

○渡邊座長代理 唐木先生をサポートさせていただきます。よろしくお願いたします。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、今日は、鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤にかかわる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についての審議ということでございます。

前回から大分時間がたっていますので、事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 をごらんいただければと思います。

「(素案) 鶏に使用するフルオロキノロン系の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」という題名で、まだ評価書案というところまでいっていないものがございますが、これをもとに御説明させていただければと思います。

この今回の評価の経緯でございますが、この資料の 4 ページをお開きいただければと

思います。

ここに3つの再審査に係る案件ということで、3つの動物用医薬品の製剤の名前がごさいます。これらの動物用医薬品の再審査に伴う評価ということになります。したがって、これらの3つの製剤は既に承認されているものですが、これを薬事法の制度にのっとりまして再審査を行うに当たって食品健康影響評価の依頼が農林水産省からあったということで、この鶏用の製剤を使ったときの評価ということになるわけです。

この資料の中身でございしますが、一部灰色に網かけをさせていただいております、その部分は以前に評価をいただいて農林水産省に答申を出しております、牛、豚のフルオロキノロン剤の記載と一般的な共通の記載でございします。鶏に関するところ、新しく追加したようなところは網かけがないということですが、そのような仕分けになってございします。

また、前回、昨年2月に御審議を一度いただいております、その後につけ加えたところは下線が引いてある部分ということになってございします。

本件につきましては、昨年2月に一度御審議をいただきまして、その中でハザードの特定に関する御意見をいただいておりますので、今日はそのハザードをどうしていくかというところをポイントとして御審議をいただければと思ひます。

まずこちらの配布しております参考資料をごらんいただければと思ひます。少し厚目のものでございしますが、ダブルクリップでとめてございします。

まず「1」と書いてありまして、続き番号のページで1ページ、下にページがございしますが、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評価に関する評価指針ということで、これが食品安全委員会が決定した薬剤耐性菌に関する評価の指針でございします。これに基づいて今回の評価も行っていくということになります。

この4ページをごらんいただければと思ひます。

第3として、目的及び対象と書かれております。本指針は、動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに健康上の影響を与える可能性及びその程度を評価することを目的としたものであるということさいます。

家畜等の飼養及び養殖過程において動物用の抗菌性物質が使用されているということで、評価の対象を畜水産食品とし、畜水産食品が介在しない場合、例えば保菌している家畜との接触による直接的な伝播のようなもの、あるいは空気を介したようなものに関しては対象としないということで範囲が定められていします。

そのような目的でございしますが、今回のこの鶏用のフルオロキノロン剤の評価というものは、こちらの資料2に戻っていただきまして、5ページの3行目から「評価の範囲」ということで、先ほどの評価指針にも書いてございしますような内容で範囲を書いております。

ここに書いてあるのは、当該動物用医薬品、これは鶏用の製剤でございしますが、これを使用したことによって選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播して、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果、例えば今回のものでいけばフルオロキノロン剤をヒトで使った場合、感染症を治療するために抗菌性

物質をヒトで使った場合に、その治療効果が減弱または喪失する可能性及び程度というものを評価するということになります。

また、先ほども申し上げましたように、鶏由来の畜産食品が介在する場合を評価の範囲として行っていくということになります。

前回の御審議をいただいた際に、ハザードをどうしていくかという議論がございまして、前回の会議では、事務局の作成した素案でいきますと、カンピロバクターとサルモネラをハザードとして特定するということが案をつくってございました。前回の会合の中でそういった直接的に食中毒等を起こす細菌のみでなくて、いわゆる日和見感染症を起こすような細菌についてもハザードとして特定する必要があるのではないかという御意見をいただいております。そういった細菌の中には大腸菌あるいは腸球菌が含まれるというものでございます。

この資料 2 の 21 ページからがハザードに関する記載になります。21 ページの 35 行目から、「ハザードの特定に係る検討」というところからでございます。

まず、先ほど御説明いたしましたように、この網かけの部分は牛、豚のときと同様の内容ということでございますが、22 ページの 7 行目から、少し今回追記させていただいております。この部分の追記は、いわゆる日和見感染菌についてのところではないのですが、少し追記をさせていただいております。

ここの内容ですが、まず腸管出血性大腸菌、これは 7 行目に書いてございます。以前評価をいただいた牛、豚のときにはハザードとして特定していましたが、鶏や鶏由来食品からはほとんど分離されないということで、これは検討対象から除外されるのではないかと。

それから、カンピロバクターに関しましては、これは牛、豚のときもこのような考え方でしたが、そこが抜けておりましたので、フルオロキノロン系抗菌性物質が治療薬として推奨はされていないのですが、初診時に原因菌が特定されていない段階で投薬される場合があるというようなことを追記しております。

それから、新たにつけ加えさせていただいたのが、感染性の腸炎の原因菌の一つであるクロストリジウム・パーフリンジェンス、ウエルシュ菌です。これに関しては、鶏とヒトに共通する病原菌であるということですが、通常、その治療に抗菌性物質は用いられない、また、一般に症状が軽いということで、治療は対症療法の範囲で行うということなので、フルオロキノロンで治療する対象ではないということで、その有効性が落ちていくという影響がないと考えられるかと思えます。

続きまして、25 ページをごらんください。

25 ページの 4 行目から、ここが本日御審議いただきたいメインのところでございます。「日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討」ということで、先ほどの 21 ページから始まっている「(1)」との大きな違いは、25 ページの 5 行目から書いてございますが、動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等のヒトの日和見感染菌に

についても、家畜等にフルオロキノロン系の抗菌性物質を使用した結果として耐性菌が選択される可能性は有ると。ただし、一般的にそれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられると、そういったものでございます。これはサルモネラやカンピロバクターとは違うものということになります。

これらの菌の耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着するなどして、間接的に医療環境を汚染するというようなこと、疾病の治療のために医療機関に入院し手術などを受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者さん等では大腸菌や腸球菌、それらの菌が感染症の予後の悪化を招くということで、医療現場では警戒されているというようなことを書いております。

そのほかにも、鶏の腸管からはエンテロバクター属、プロテウス・ブルガリス、緑膿菌なども検出される、分離されるということになります。

これまでに家畜とヒトから同一の薬剤耐性を獲得した遺伝的性状の類似した腸内細菌が分離される等の報告が多数あるということで、大腸菌や腸球菌等についても、これらいわゆる日和見感染菌とここで呼んでおりますが、この表現についても適切かどうか御意見をいただければと思います。日和見感染菌とさせていただいておりますが、それについてハザードとして特定する必要性について検討する必要があるだろうということでございます。

19 行目から、特に鶏の知見として書かせていただいております。主に荒川先生から文献等の情報をいただいたものですが、鶏肉及びヒトの下痢症患者から、フルオロキノロン耐性かつ基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) を産生し第三世代セファロスポリンにも耐性を獲得した大腸菌が分離されるというような報告が多数あるということでございます。

ヒト由来株と鶏肉の由来との直接的な関連性を立証することは容易ではないものの、鶏、ヒト、両方の分離株の分子疫学解析によって、フルオロキノロン耐性 ESBL 産生大腸菌が鶏肉を通じてヒトに感染する可能性が最近しばしば指摘されるようになったということでございます。

ESBL 産生大腸菌であっても、このフルオロキノロンに感性を示す株は多いということで、それらの感染症が起こった場合にはフルオロキノロンもヒトの治療で選択肢の一つとなっているという状況がございます。

また、この ESBL 産生大腸菌として、近年 O25:H4-ST131 と判定される株が世界的にも流行しているというような知見がございます。鶏でもときどき検出されているというようなもの、これはヒトの腸管や尿路に定着しやすいということで、尿路感染症など、特定の感染症の起原菌として関心が持たれているというような知見がございます。

O78 株、これにつきましてもフルオロキノロン耐性を示す傾向があるということ、それからヒトからも検出されるというようなこと、これも鶏からヒトへの伝播を示唆するのではないかとというようなことを書いています。

さらに、プラスミド媒介性のフルオロキノロン耐性も出現しているということで、これが家畜、食肉、ヒト由来の大腸菌から広く検出されるという新しい事態もあるということで、伝達性の耐性因子の拡散ということも懸念されるだろうということでございます。

一方、腸球菌に関しましては、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）等で VRE に関しましては 5 類感染症とされているわけですが、これに関してもヒト由来株と鶏由来株のバンコマイシン耐性遺伝子を含んだプラスミドが同一であるというようなこと、あるいは VRE が鶏や鶏の肉から分離されるというような報告もございます。

ただ、ヒトの腸球菌による日和見感染のようなものと、フルオロキノロンは推奨薬とはされていないということで、治療には使われないというようなことかと思えます。

それから、*Clostridium difficile* につきましては院内感染の起因菌としてやはり問題となっているというようなもので、これも鶏の腸管からも分離されるということですが、治療薬としてはフルオロキノロンが推奨されていないというようなことでございます。

これらのような食用動物とヒトとの菌の類似性や、プラスミドが同一であるというようなこと、そういった知見が増加しているということで、やはりハザードについて、これらの菌についても検討するということになります。

牛と豚の評価をいただいたときには、ハザードとして特定したのはサルモネラとカンピロバクターと、それから腸管出血性の大腸菌のみでございました。そのときは、こういったいわゆる日和見感染菌に関してはハザードとして特定はしないで、ただ、評価書の中できちんと触れて、今後の知見の収集等によってはハザードとして今後特定する必要もあるかもしれないというようなことを記載していたという、そういう取り扱いをしておりました。

鶏の場合、この日和見感染菌をもし特定するというような方向性になるとすると、やはり今御説明したような、鶏ではヒトと動物の菌の類似性などという話、そういった知見が多く得られているというようなところが牛と豚との違いかと考えております。

そういった知見が得られている中で、26 ページ 25 行目から、ハザードの特定ということで、実際にハザードの何を特定するかというところでございます。

こちらは、まずサルモネラとカンピロバクターについては前回の会合で御了承いただいておりますので、これらは特定するということになります。

それから、そのほかをどうするかというところでございますが、26 ページの 37 行目から大腸菌について書いており、先ほどの ESBL 産生の大腸菌についての記載をしております。これらは ESBL 産生の大腸菌、これはフルオロキノロンの耐性を獲得した ESBL 産生大腸菌ということになりますが、これが食品を通じてヒトに感染して感染症を引き起こしたという直接的な証拠はないということですが、先ほど来出てきております遺伝子の種類や型が類似するという知見がございます。27 ページの上のところを書いてございます。

さらには、大腸菌の場合ですが、ヒトの大腸菌による感染が起こった場合にはフルオロキノロンが選択肢の一つになっているという一つの条件がございます。

一方、5行目から、VRE に関しては、先ほども出てきておりますが、日和見感染症の原因となること、あるいは鶏で耐性菌が選択される可能性もあるのですが、これについてはフルオロキノロンは推奨薬とされていないと、そこがポイントかと思えます。

それから、国内の鶏由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であるということからいきますと、先ほどもう既に御了承いただいておりますサルモネラの感染症を考慮すべきと、まずそこが1点。

それから、クロストリジウムに関しましては、やはりフルオロキノロン系抗菌性物質は推奨薬とされていないということで、ハザードとして特定する必要はないのではないかとということです。

カンピロバクターに関しては御了承いただいているように特定していくということになります。

16行目の終わりから、さらに日和見感染症の原因菌となる細菌についてはということでございますが、大腸菌に関しまして ESBL 産生の大腸菌感染症の治療においても、フルオロキノロンに感受性を示す株ではフルオロキノロンがヒトの医療で使われるということで、フルオロキノロン耐性菌が増加すると治療効果が減弱する可能性はあると考えられるということで、これまで御説明してきた内容を踏まえて、リスク評価すべきハザードとしては、鶏由来の畜産食品を介してヒトに伝播し感染症の原因となる可能性のあるサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌を特定したという結論に案としてはしております。

ここで、「日和見感染症の原因菌としての」というふうに事前に送付させていただいた資料では書いてあったのですが、これはハザードとして特定する理由ではあるのですが、大腸菌としては原因菌か原因菌でないかということは、大腸菌自体の株で区別があるわけではないので削らせていただいております。

以上がハザードの特定のところ以案になっております。

以上でございます。

○唐木座長 今日審議の中心はハザードの特定ということで、今説明をいただきました。

今説明があったように、家畜に抗菌性物質を使用した結果、選択される耐性菌は、これはたくさんあります。その中で、食品を介してヒトの健康に対するリスクになるものをまず拾い上げるという作業を今までの審議の中でもずっと実施してまいりました。

今回は、その中で鶏とフルオロキノロンという2つのキーワードがあるわけですが、特に鶏で選択される耐性菌であって、しかもヒトの治療にフルオロキノロンを使う、そして耐性菌であるために治療効果が減弱する、そういうハザードを全体のハザードの中から拾い上げるという作業を今日するというところでございます。

既にサルモネラとカンピロバクターは、これは明確にハザードであるということで今までの議論の中で取り上げられてきたわけですが、今回は、それに加えて大腸菌をハザード

として加えたほうがよいだろうというのが原案でございます。

以下、委員の先生方の御意見をいただいてこの点を確定しなくてはいけないのですが、大変申し訳ないことに私はここで時間が来てしまいましたので、これ以降の議論については渡邊先生、一番大変なところを残してしまいました。議事進行をよろしく願いいたします。

(唐木座長 退席)

○渡邊座長代理 ということで、今、唐木先生からまとめていただきましたように、大腸菌をこのハザードの中に入れ込むかどうかということの議論をこれからしたいと思っておりますが、その前に事実関係として少し確認しておきたいことがあります。

11 ページを見ていただければと思います。27 行目からの記述なのですが、カンピロバクターがハザードとして鶏の場合重要であるというのは、皆さん御存じというか、よく知られていることですが、このところで、患者数は、米国では 84 万人、死亡者が 76 人、日本では 2008 年のデータで患者数が 3,071 とばかに少ないとなっています。これは少し誤解を招くので、この統計の裏が何かということをきちんとおいたほうがよいと思います。これはあくまで 2 名以上の患者が見られる場合に、医者が食品が原因と判断した場合に報告される数なのでこのように少ないのです。

もう一つ入れておいてほしいのは、微生物・ウイルス専門調査会で 2009 年ですか、カンピロバクターの評価を行って、その評価書がもう出ていると思います。これは資料でいうと参考文献 157 です。ここの評価によりますと、日本では平均 1.5 億人/年が感染推定者として推測されている。つまりこれだけ広がりがあるわけで、これをやはり事実としてここに入れておいていただかないと、カンピロバクターのハザードとしての認識が、この文章が国民に出た場合には、国民が何でこんな大したことがないものをこれだけ一生懸命やるのだという話になってしまいます。いやいやそうではなくて、やはりカンピロバクターは、実際には患者数は非常に多いので、それによって大きな健康被害が起こっているのだということを認識していただく必要があると思うので、この事実確認はきちんとここに入れておいてほしいなと思いますので、よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○渡邊座長代理 まずそういう意味で、事実確認が間違っていないかどうかということではほかに御指摘等があれば、皆さん前もって資料が配られていると思いますので。

○細川専門委員 今回の議論とは少し違うのですが、15 ページの表 9 なのですが、これは鶏の中にラットのデータが幾つか混在しているのですが、このラットのデータが矛盾だらけなので、場合によっては省いたほうがよいのではないかと。要するにエンロフロキサシンのラットのデータで生物学的利用率が 75.3 % に対して、胆汁中排泄が 39.5 %、尿中からは 60 % と 20 % ~ 30 %、尿中からは 80 ~ 90 % 回収されているというところ、この 3 つの文章は完全に薬物動態学的に矛盾しているのです。ここでは鶏のことが論議されているので、表題も「鶏に使用する」という表題から始まっていますので、ラットの部分、これは 3

つの全然違うところからとったと思うのですが、矛盾しているようですので削除した方がよろしいのではなかろうかと思っております。

○渡邊座長代理 ありがとうございます。

これは今回鶏ということですので、これは削除するということによろしいでしょうか。もしよろしければ削除するということ。

○関谷課長補佐 すみません、ありがとうございます。

○渡邊座長代理 あともう一つ私確認したいのは、さきほどの 11 ページの 37 行目からで、米国におけるフルオロキノロンの取り消し、これは FDA のデータだと思うのですが、2004 年と 2006 年の耐性率を比較したところ有意な変化はなかったと記載されています。これは、やめてから 1 年か 2 年の評価で変化がなかったというのは、確かになかったのでしょうか、これは誤解を呼ぶ可能性があるのも、ということは余りキノロンを使っても使わなくても変わらないという意味にとられてしまうので、できれば 2010 年のデータか何かをもし FDA が出していれば、それがどうなのかということが分かるようにしていただきたいと思えます。

つまり投与されてから五、六年たってどうなのかと、これを見ないと環境汚染の問題をクリアできないのです。環境汚染がされていればこんなに二、三年でやめた後にそれが表に出てくるはずはないので、その辺がどうなっているかということを入れ込まないと、これは誤解を呼ぶデータになると思えますので、その辺を調べた形で入れるか、またはこの辺の変化がなかったということの、これはこういう書き方でよいのか、検討をしていただいたほうが無難ではないかと思えます。

○関谷課長補佐 ここは前回から、下線は引いていないのですが、プラスした部分なので、後ほど改めて御説明させていただいて、先生がおっしゃった趣旨で適切な記載にしていきたいと思えます。

○渡邊座長代理 これはデンマークで同じようなことを実施しているのではないかと思うのです。DANMAP に報告書が多分出ていると思うので、そこも見て、彼らはもう大分前からキノロン含めて様々なものをやめた場合の経過を見ていると思うので、その辺も調べていただいて、そこも加えていただいたほうが正確なこの辺のデータになるのではないかと思えますので、よろしく願いいたします。

ほかに何かございましたら。

○池専門委員 27 ページの 5 行目から 8 行目に関しまして、ここはこのような形にしていただければ。

「VRE については、鶏で選択されたフルオロキノロン耐性 VRE が食品を通じてヒトに伝播するという事」そして、「また、その耐性菌が何らかの経路で医療環境を汚染した場合」2 つのケースがあるわけです。伝播したらそれが日和見感染菌として自己感染する可能性は否定できませんので、2 つの事例を並べる形にさせていただくということと、そして、「日和見感染症の原因菌となる可能性は否定できない。」、「現時点では」からそ

の次の行の「また」までをとっていただいて、「しかし、VRE 感染症においてフルオロキノロンは推奨薬とされていない。」でいかがでしょうか。

といいますのは、「現時点ではそのような事例の報告が確認できず」というのは、ここは正確ではないところがございます。ヒトには伝播するというデータは、論文もございませし、ヒトに伝播すれば、易感染者の感染症の起因为として確率的になり得るということが日和見感染菌の考え方と思います。この部分を削除しても全体には影響は与えないと思われまますので、いかがでしょうか。

○渡邊座長代理 ありがとうございます。

御意見、いかがでしょうか。臨床の先生方、戸塚先生、よろしいでしょうか。

○戸塚専門委員 よいと思います。

○渡邊座長代理 よろしいでしょうか。

○池専門委員 いかがでしょうか。

○渡邊座長代理 よろしいでしょうか。

事務局。

○関谷課長補佐 池先生がおっしゃったところを削除しますと、「鶏で選択されたフルオロキノロン耐性 VRE が」というところを、鶏で選択されたものが日和見感染を引き起こした事例がもしあればそのようなことかとも思うのですが、「そのような事例」というのがどこにかかるかが明確ではありません。VRE のみにかかるとすれば、そのような事例は報告されているとは思いますが、鶏で選択されたものが原因となった事例とするといかがでしょうか。そういう事例は確認されているということなのでしょうか。

○池専門委員 調べていないところがありますね、キノロン耐性の、VRE について。家畜と人との関係の VRE については、多くの報告がありますが、キノロン耐性の VRE 事例が確認できているかどうかは解りません。

○渡邊座長代理 先生に確認したいのは、鶏の VRE がヒトで VRE として存在し得るかということ、これは多分違いますよね。

○池専門委員 家畜 VRE の場合、かなり長期に人の腸管に定着するというデータがございます。実験的にも外来性の VRE が 1 カ月以上定着しているという報告もあります。また、同じ VRE が家畜とヒトから分離されるということがございます。一過性に比較的長期に VRE が定着して、耐性遺伝子が伝播する。

○渡邊座長代理 例えば臨床から出た菌が、鶏と菌のジェノタイプが同じだったという例はあるのですか。

○池専門委員 患者から分離したものと家畜環境から分離されたものは同じであったというのがございます。

○渡邊座長代理 今までの概念では、どちらかということ、鶏等の VRE のプラスミドが人間のエンテロコッカスに入って、そしてそれがヒト型の VRE になるというような考えが強いのかなと思うのですが、必ずしも……

○池専門委員 定着もするようです。ただ、それはどのくらいの期間定着するかはわからない。最高1カ月以上しているというデータはございます。

○渡邊座長代理 いかがでしょうか。

○荒川専門参考人 今の点は、VREにも様々なタイプがあって、専らヒトから出るものと、専ら豚、鶏など、そういうものにアダプトとしているものと、ヒトと家畜と両方から出るのが一部のSTのタイプにありまして、そういう意味では、家畜とヒトが同じ遺伝的な背景を持ったVREを共有しているという事実はありますが、ただ、メジャーではないのですが、一部にはあるという事実は数年前に海外の調査の中で言われています。

○渡邊座長代理 そういうことを踏まえたとなると、これはなくてもよいということですかね。

○関谷課長補佐 もしよろしければ、今、荒川先生がおっしゃったような内容を詳細に書いて、可能性は否定できなくて、直接的にそれが証拠としてあるのかないのか、関連性があるとか、わかっていることは何なのかをきちんと書かせていただくというほうがよいのかなと。少し言葉足らずで、「そのような事例」というところがどこを指すのかがここで不明確になってしまっていますので。

○池専門委員 少し考えさせていただきます。

○田村専門委員 記憶が確かではないですが、JVARMで分離している腸球菌でエンロフロキサシンの耐性は少なかったように記憶しているのですが、違いましたか。

○関谷課長補佐 今確認できないのですが、すみません。

○田村専門委員 既にリスク管理されてアポバルシンは使われていませんので、VREは非常にまれにとれるだけという状況にあると思うのですね。

それで、今回のエンロフロキサシンの耐性についても、今までのデータの中では腸球菌について、VREではないですが、一般の腸内にある腸球菌では耐性は少なかったような記憶があるのですが、どうですか。

○渡邊座長代理 ここではわからないので、この辺を含めて調べた後に、池先生、案を事務局に出していただければと思います。よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 すみません、よろしくお願いいたします。

○渡邊座長代理 ほかに事実関係で何かありますでしょうか。

この25ページの9行目、「これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合である」と。これは汚染した場合と、尿路感染症はこの中に入れてよいですか。

○荒川専門参考人 最近それがかなり尿路感染症は報告がふえてきていますので、日和見感染症と尿路感染症は少し切り分けて並列して書いたほうがよいかなと思います。

○渡邊座長代理 わかりました。そうすると、ここに「汚染した場合や尿路感染症に関与する場合があると考えられる」という形で、実際日和見のみではなくて、健康時にも及ぼし得るのだということを入れておいたほうがハザードとしての認識が高まるのではないか

と思いますが、よろしいでしょうか。

ほかに何か事実関係、よろしいでしょうか。

事実関係はこれでよいとしたときに、本題のハザードとして、今までサルモネラとカンピロバクターが入ってきておりますが、そこにほかにプラスアルファとして、今回の議論の一つ大きなものはまず大腸菌を入れ込んでよいかどうかと、その辺から議論をよろしくお願いします。コメントありましたら。

ここで事務局がよくまとめられておりますので、これに事実関係を加えることがないとすると、あとはこれでよいかどうかということの議論のみになってしまうような気がするのですが、いかがでしょうか。

○田村専門委員 欧米で鶏関係のキノロン剤で食品健康影響評価は様々に実施されていると思うのですが、私はハザードとしてサルモネラとカンピロバクター以外知らないのですが、その辺の欧米の状況を教えてください。

○関谷課長補佐 完全に網羅しているかどうかわからないのですが、実際にその評価を行っているものでカンピロ、サルモネラ以外のいわゆる日和見感染のところまでハザードとして特定して評価したというものはないのかなと思います、世界的に見て今までのところは。

○田村専門委員 そうしますと、先ほどハザードの定義がありました。それに本当にフルオロキノロン耐性大腸菌が当てはまるのかどうかというのが重要だと思います。もしこれがハザードとなれば、初めてのリスク評価だと思いますので、その辺の検討は十分される必要があると思います。

○渡邊座長代理 まず一つハザードというか、耐性菌のモニタリングとしてこの大腸菌は必要なのかという、まずその議論が前提にあると思うのです。

そして、今回鶏の場合に関してこれをハザードとして入れ込むことがあるのか。モニタリング云々ということで、今 WHO 等がガイドラインとモニタリングシステムを世界の中に広めようということで、今様々なガイドラインと、あとはモニタリングのための様式等を今作成しているのです。その案が回覧されてきておりますので、多分今年中に発表されるのかなと思います。

その中の議論の一つは、もちろん大腸菌と MRSA、その辺がヒトに実際に移っているというデータはあるわけです。特に MRSA もある特定の ST 型のものが院内感染として動物等から入っているということで、その辺をひとつきちんとモニタリングしなくては行けないだろうというような話になっています。

そういうことを前提としたときに、今回鶏に関してのみ特別にハザードを、鶏用のハザードとして議論すべきなのか、それとも、そうではなくて、ハザード全般、共通の項目としてほかの動物等も含めた形でやるべきなのか、その辺のまず考え方をきちんとしておいたほうがよいと思うので、それはいかがでしょうか。

例えば、前回牛、豚をやりましたね。そのときはサルモネラとカンピロバクターがハザードの基本でしたね。

- 関谷課長補佐 プラス腸管出血性大腸菌です。
- 渡邊座長代理 腸管出血性大腸菌。今回はそれが鶏だということで、鶏に特定した考え方でハザードを分けていくのか、そうではなくて、もっと全体として網をかけてしまうのか、その辺の考え方はいかがでしょうか。御意見があれば。
- 池専門委員 先生の質問は、モニタリングの菌としての各家畜における位置づけということですか。
- 渡邊座長代理 何かというと、バッググラウンドは、やはりサーベイランスをきちんとしなければいけないというのがありますよね。そのときに……
- 池専門委員 薬剤耐性のモニタリングのための指標菌として、腸管常在菌のグラム陰性菌で大腸菌、そしてグラム陽性菌で腸球菌ということは皆さん共通の認識としてあると思います。
- 渡邊座長代理 それは多分もう出ているのだと思います。それは最初にこれのクライテリアをつけたときにありますよね。
- 池専門委員 基本的な考え方としてそうであると。
それらの菌をそれぞれの家畜におけるハザードとするかどうかということですか。
- 渡邊座長代理 そういうふうに考えるのか、それとももう網羅的に、例えば何が来たとしても……
- 池専門委員 対象となる家畜全てにおいて、それぞれの菌をハザードにしてしまうということですね。
- 渡邊座長代理 してしまうのか、そうではなくて、個別にそれぞれに 1 つずつ全部違えていくのか。そっちのほうが特定の病態と特定の菌との関係があると思うので、そっちのほうがよいのかなとは思いますが、まず考え方の整理として、網羅的に全部やれば、ある意味においてはサーベイランスとそういうことが一体化できるので、例えばあるほかの何かを評価するときに、別の菌をハザードとすると。それがサーベイランスの中に入っていないとなると、そのデータ取りをもう一回初めからやることになると思うのです。それはそれでよいというふうに考えるのか、その辺の考え方の整理を。
- 池専門委員 モニタリングの指標菌としての大腸菌、腸球菌はそれぞれの家畜において調査はされますよね。
- 渡邊座長代理 今回たまたま指標菌として大腸菌が入っているので、鶏が来た場合でもそのデータが応用できるわけです。だけれども、初めにもし大腸菌が入っていなかったとすると、これはこの鶏のためにのみデータを取り直すというか、そういうことになりかねないわけですよね。それはそれでよいというふうに考える考え方ももちろんあるのですが、大きい網をかけるという考え方もあるのではないかと。その辺、皆さんがどういうふうに考えるのか。これは JVARM をやるときはどういう考え方だったのですか。
- 田村専門委員 JVARM はモニタリングですので、あくまで指標菌として考えていたわけですが。ただ、分離菌を調べていくうちにだんだんとヒトとの関連が明らかになって、指

標菌が 2 つの違うような性質を持つようになってきたということで、多分こういうような様々な海外の論文が出ているのだと思います。

先生の先ほどの質問の関係でいくと、動物種によっての特殊性がありますよね。例えばサルモネラでも、鶏ですと *Infantis* ですし、牛では *Typhimurium* や *Dublin* だと。そういう違い、あとはカンピロバクターも鶏は *jejuni* で豚は *coli* と、全然違うような耐性を示しますので、基本はやはり動物種ごとにハザードを特定していくということになるのかと私は思います。

○渡邊座長代理 そうすると、動物種によってハザードが決まった場合には、それをサーベイランスに入れていってデータをとると。

○田村専門委員 ハザードとなればモニタリングとして実施していく必要があると思います。その中で特定の血清型だとか、そういうものが必要だということになれば、モニタリングの対象に付加してそういうものを調べていくということは多分できるのではないかと思います。

ただ、今はあくまでモニタリングで使っているのは指標菌として使っているだけです。

○池専門委員

モニタリングの指標菌は、対象となる家畜の調査対象になるということによろしいのですよね。

○田村専門委員 入っています。

○池専門委員 鶏の菌が一番抗菌薬の影響を受けているのではないかと思います。そのため、指標菌の耐性をハザードとするか否かは、家畜によって異なっても良いのではないのでしょうか。

○関谷課長補佐 事務局から申し上げさせていただきますと、26 ページの 27 行目から、ハザードとして特定されるものはどういうものですよということを書いておりますが、冒頭で御説明いたしましたように、今回のこの評価は、先ほど 3 つ製剤が今承認されているものがあって、それを使ったときにどういう影響があるかということところです。それは鶏用のフルオロキノロン剤ですので、鶏に使って、ここの 26 ページの 27 行目に書いてございますように、鶏に対してこの対象となる動物用医薬品 3 剤を使ったことによって薬剤耐性菌が選択されて、ヒトが食品を介してその菌に感染し、それに起因する感染症を発症した場合に、ヒトの治療でフルオロキノロン、交差耐性があるものがあれば別の成分もあるでしょうが、基本的にはフルオロキノロンの場合はフルオロキノロン系の抗菌性物質を使ったときに治療効果が減弱あるいは喪失する可能性のある感染症の原因菌ということで、そこは全体をハザードとして、もちろんサーベイランスやモニタリングの中では当然指標菌、あるいは指標菌プラスアルファのような理由でこういった菌種をモニタリングする必要があるということは別途あると思うのですが、評価の対象としてハザードとして特定するというのは、ここに書いてある範囲で行うのがこの評価の目的ではないかと思っております。

○渡邊座長代理 そうすると、対象とする動物種によって特定のハザードを認定すると、そういう考えで今後様々なものが来た場合にはいくということによろしいでしょうか。

○荒川専門参考人 8 ページの表 3 を見ていただきますと、今回再審査の対象になっている 3 つの製剤は、いずれもマイコプラズマに加えて鶏病原性の大腸菌症を一応想定して使用されるわけですので、やはり鶏病原性大腸菌と共存している一般の大腸菌がニューキノロン耐性を獲得してヒトにどのように影響を及ぼしていくかということを見る上では、やはり大腸菌は一つの評価対象になってもよいのではないかと、私はそういう理解でおります。

○渡邊座長代理 ありがとうございます。

それはそうなのですが、その前の議論を今していたのですが、一つ JVARM のことで教えてほしいのですが、JVARM の指標菌またはハザードとして、例えばブドウ球菌、MRSA も含めて、そういうものは徐々に入れ込んできているのですか、そのとき問題となるたびに。

○田村専門委員 ブドウ球菌については、病変部から分離されたものは入っております。

○渡邊座長代理 初めから入っている。

○田村専門委員 入っております。ただ、病気由来ですので、定期的ではないのですが、それを集めて成績を公表しています。

○渡邊座長代理 最初に決めたときと、今現在で、指標菌なり、また対象としている菌が違って来たという経緯は何かあるのですか。それは特にないのですか、社会的な様々な問題が起こることによって。

○田村専門委員 特に最初の制度設計のときと変わっていません。

○渡邊座長代理 では、また話をもとに戻して、そうすると、鶏なら鶏、そういう評価の対象とするものに対して特定のハザードを設けて検討していく、そういう考え方でいくということによろしいですね。

○池専門委員 事務局の考え方もそういう考え方ですね。

○関谷課長補佐 そうですね。今回のものはこの 3 製剤の評価になりますので、そこで鶏に使った場合にとということになります。

○池専門委員 家畜ごとで問題のあるものを決めていこうという考えですね。わかりました。

○関谷課長補佐 そういうこともあって、牛、豚との状況の違いがあるので別に評価しましょうということで、牛と豚は別途評価していただいて、今回、鶏用の製剤について評価いただくという経緯でございます。

例えば、サーベイランスの体制が例えばこういうものも、こういう菌種も調査したほうが今後のために必要だということがあるからハザードとして特定するのは少し違うのかなと思います。そこは例えば牛、豚のときもやりましたが、その評価の一番後ろに「その他の考察」としてモニタリングの体制についても言及しています。そういう考察もつけてお

りますので、そういったところでは、評価の後の考察ということにはなりますが、触れていただける部分はあると思います。

○渡邊座長代理 わかりました。

そうすると、そういうことを前提として大腸菌を入れるかどうかと。今、荒川先生の御意見は、最初の効能書きに対象疾病として大腸菌症が入っているから、大腸菌もハザードに入れ込んだほうがよいだろうという御意見だと思うのですが、いかがでしょうか。特に反対する理由はないと思うのですが、いかがでしょうか。

○池専門委員 結構です。

○渡邊座長代理 では入れ込むということで結論が皆さん一致するということによろしいでしょうか。ありがとうございます。

ということで、今日の演題はこれで終わってしまったかなと思うのですが。

続いて。

○関谷課長補佐 それでは、大腸菌もハザードとして加えると。考え方としては、確認のために、恐縮ですが、牛、豚では大腸菌までは特定していないのですが、今回は鶏の場合は特定するという事は、鶏では様々な知見がそろっていて、鶏由来株とヒトの臨床株との関連性も指摘されているような状況の中で、鶏では大腸菌を特に特定する必要があるという御判断をいただいたというような理解でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ハザードとして特定するものについてはサルモネラとカンピロバクターと大腸菌ということにさせていただきたいと思います。

今後、こちらで評価書をその特定したハザードについて作成していくということになりますが、大腸菌に関して、もし特定する場合ということで少し追記させていただいた部分がありますので、そこについて御紹介させていただければと思います。

まず 31 ページの 4 行目からになりますが、これが JVARM の健康な鶏の糞便由来の一般大腸菌についてのモニタリング調査のデータでございます。表が 2 ページにわたってしまっていて申し訳ございませんが、採卵鶏あるいはブロイラー、分けているもの、それからあわせてあるものもありますが、耐性率から見ていただきますと、若干のぶれはありますが、大きな変動は認められていないということで、10 %未満というよう耐性率になってございます。ここを加えたのが 1 点です。

それから、33 ページの 11 行目、こちらはフルオロキノロン系の抗菌性物質を使った家畜あるいは使った農場で分離された大腸菌の感受性ということでされておりまして、表の番号がついておりませんが、表と書いてありまして、そちらを見ていただきますと、34 ページの一番上のところに耐性率が記載されております。こちらではやはり先ほどの健康家畜由来のものに比べますと高いというか、耐性率としては高目ということになります。

それから、同じく 34 ページの 23 行目、24 行目には、この動物用医薬品の製剤の効能効果の一つであります鶏の大腸菌症に罹患している鶏、そこから大腸菌を分離しておりまして、これに対してはエンロフロキサシンに対する耐性率は 21.7 %ということで、や

はりフルオロキノロンを使用しているかどうかということは明確にはなっていませんが、健康家畜に比べて高いという結果が得られております。

続きまして、42 ページの 11 行目、まだ項目しか入れてございませんが、今後、こういったサルモネラとカンピロバクターとそして大腸菌ということで各項目に加えていきたいと思っております。

42 ページの下の表 27 には、市販されている鶏肉の細菌の検出状況で、大腸菌に関しては、これは耐性ということではないですが、大腸菌に関してのミンチ肉については陽性率がかなり高いというデータになっております。

それから、43 ページの 12 行目から、表 29 というものがございまして、国産の市販の鶏肉からのフルオロキノロン耐性の状況ということで、こちらでは調査した 100 株、一番下のカラムですが、耐性率としては 11 %と、そのような鶏肉のデータもございまして。

それから、45 ページの 4 行目、こちらデータは入ってございませんが、こういった知見があればここに入れるということでしていきたいと思っております。

それから、47 ページの 14 行目、こちら項目のみですが、実際にヒトへの影響ということでは、大腸菌による日和見感染症、また先ほどお話の出ました一部尿路感染等も入れるのかもしれないですが、そういったものに関しての情報を入れていきたいと考えております。

48 ページの 30 行目からも治療方針や第一選択薬について、大腸菌についての知見を入れていきたいと思っております。

49 ページの 26 行目ところでは、こちらはヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性の状況ということで少し追記させていただいておりますが、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス、JANIS の検査部門の調査結果では 2007 年以降、大腸菌における全臨床検体分離株のフルオロキノロン耐性は 24~30 %、これはヒトのデータになっております。

そのようなことで、今後、今特定していただいた大腸菌についても知見を整理していきたいと考えております。

以上でございます。

○渡邊座長代理 ありがとうございます。

皆さんからこういうデータを加えたほうがよいとか、こういう項目を入れたほうがよいというような御提案がありましたら。

○田村専門委員 フルオロキノロンの使用量の表なのですが、9 ページです。この製剤が承認されたのは 1991 年ですので、それから 2004 年までの間の成績がもしありましたら追加していただければと思います。

○関谷課長補佐 2004 年以前のデータですね。わかりました。

○田村専門委員 ヒト医療においてフルオロキノロン耐性大腸菌で注目する遺伝子型などの情報があればもう少し動物との関連がいえるかなと思うのですが。

○渡邊座長代理 これは JANIS のデータで、ありますか。

○荒川専門参考人 JANIS はそういう薬剤感受性データは集まっていますが、菌の詳しい遺伝型や血清型は集めていませんので、もし必要であればそういう調査をしなければいけないと思います。菌株を集めて詳しく解析するというような。

○渡邊座長代理 これは臨床のデータは、戸塚先生、何かそういう大腸菌の……、大腸菌ですよ。

○田村専門委員 はい。

○戸塚専門委員 化学療法学会では、3学会サーベイランスを、臨床微生物学会と感染症学会で実施していきまして、最初、呼吸器系の菌株を収集していたのですが、尿路感染症や外科系の感染症も始まっていますので、そういう中では集まっていると思います。

○渡邊座長代理 どこかにデータとして引用できるようなデータは。

○戸塚専門委員 それを使うことはできますが、まだその検討はなされていません。参加施設の方で希望があれば菌株提供ということになりますのでやれますが、現状ではまだその検討はされていないと思います。

○渡邊座長代理 ということで、ほかにこの田村先生の質問に関して何かデータ等御存じの先生がいらしたら。

もしなければ、今後の課題という形ですかね。臨床の尿路感染症の大腸菌及び、どこまでをターゲットにすればよいですかね。こういう鶏肉等の関係の大腸菌とした場合に、呼吸器系は多分違う……、違うとは言い切れないのか、私もその辺よくわからない。少なくとも鶏肉との関係の大腸菌で文献等にあるのは尿路感染症の菌だと思うのですが、敗血症か何かは関係ありますか。

○池専門委員 人が、鶏肉を介して外来性の大腸菌の保菌状態になるかどうかということですよ。家畜の菌によって保菌状態になれば日和見感染菌の原因にもなり得ると考えてよいでしょうね。一過性も含めて保菌状態になるかどうか問題になると思います。

○渡邊座長代理 ただ、少なくとも私が知っている限り、また厚労省の私の研究班で実施している限り、ヒトの大腸菌遺伝子型とほかの動物のいわゆる遺伝子型、いわゆる何グループに属するか、B1やB2、あれでいうと違うのです。

○池専門委員 大腸菌の問題ですね。

○渡邊座長代理 はい。ですので、そんなに長く定着していないのではないかと、どのぐらいという期間はいえないにしても、数年、数十年、そんなに長く定着しているというふうには思えないのですが、その辺はいかがですか。先生は動物のものを持っていると思うのですが、データを。

○田村専門委員 私たちは伴侶動物とヒト由来菌を比較しているのですが、そうすると、明らかにヒトのクラスターと動物のクラスターは分かれます。しかし、動物のフルオロキノロン耐性大腸菌の中にヒト由来菌に近いものが入っていることは確かです。

ですので、動物由来のすべてのニューキノロン耐性大腸菌がヒトで問題になっているとは私は思っていないものですから先ほどお聞きしたわけです。

○池専門委員 そうではないと思います。家畜のものがすべてヒトで問題になっているわけではありません。

○田村専門委員 これでハザードを特定すると、ヒトへのリスクをこれから調べていくわけですね。そのときに分離菌全体で見えしまうと、リスク評価は誤った形になると私は思っています。明らかにニワトリに由来するある特定の遺伝子型の耐性菌がヒトに伝播して、何か健康被害が起こっているというような遺伝子型がわかっていたら調べられるということをお話ししたのですが。

○渡邊座長代理 単純にヒトからとれる大腸菌の耐性型を調べて、それがみんな動物由来だとはいえない。動物由来で人間に病気を起こす可能性がある大腸菌は、今のところは尿路系の一部ですね。尿路系の大腸菌でヒトに病気を起こすのは、自分が持っている大腸菌で起こしている例が多分ほとんどだと思うのです。その中に動物由来の大腸菌が含まれているかということ、含まれているかもしれないというデータはあるが、その割合はどのぐらいかわかっていないというふうに思うのですが、いかがですか、その辺は。

○池専門委員 人の感染症由来の菌と動物の菌が同一であるというデータを出すことは、非常に困難と思います。

○渡邊座長代理 そうすると、田村先生が言われたのはハザードとして解析するとき非常に難しいのではないかと。つまり動物由来の大腸菌が人間に病気を起こしていて、それが例えばキノロン耐性だったから治療に抵抗性を示していて、いわゆるヒトの健康被害を起こしているということを言うためのデータづくりは大変なのではないかということだと思うのです。

○戸塚専門委員 O157 でも一定期間定着して、そこで毒素で病態を起こすということですが、今問題なのは、そういう耐性菌が定着するかどうかということ、定着というか、ある一定期間いるかどうか。そういうときに様々な医療行為によってそれが病原性を発揮するかどうかということですので、それを否定はできないのではないかというふうに思うのです。

どのくらいの期間腸管にいるのか、そしてそれが医療行為に伴ってどういう影響を与えるかというのはなかなか難しいと思いますが、一定期間定着していることは間違いないと思います。

○渡邊座長代理 ハザードとして入れるのは、これは皆さんオーケーだと思うのですが、そのハザードがどの程度で、どういうふうに影響しているかという評価をするためのデータづくりが大変だと思います。恐らくヒト由来株の遺伝子型を調べて、それが動物由来であるということを証明しないとなかなかそこまでいえないわけですね。

ただ、サルモネラなんかは非常に簡単というて怒られてしまいますが、大体ヒトがもともと持っていないし、ほとんどヒトには定着しないというか、起こすのは病気として出てくるから、因果関係は非常に証明しやすいのだと思うのです。

その辺の、今後これをここに入れたときにどういようにそれを評価として使っていく

かという課題になると、結構厄介かなという趣旨ですよ。

○田村専門委員 あと、ハザードとするということで、私はそれで賛成なのですが、ある経路をたどって人に対するリスクを評価することは非常にデータとしては不足しているということであれば、別にこれが最初で最後のリスク評価ではないわけですので、評価書の最後のところで、データが蓄積された時に評価するという手もとれるのではないかと思います。

○渡邊座長代理 それが、私が最初に言ったサーベイランスとの関係ということに結びつくのですが、なぜそういうことを最初に言ったかということ、そこまで考えないと、今後、サーベイのあり方をどういうふうにするかということが非常に大きなリスク評価のデータをつくる側で非常に問題になってくると思うのです。そこをきちんとしてないと、その評価をしたとしてもクレームが出てくる可能性は十分あるので、どういう根拠に基づいて評価したのだということを言われかねないので、ハザードとして入れ込むのは簡単なので入れ込めばよいのですが、その後が問題だということだと思っております。

です、サーベイ、モニタリングのシステムはどうあるべきかということをやったりこれからと考えていかないと、入れたのはよいですが、後が大変だということで、自分の首を絞めることになりかねないということだと思っております。

○池専門委員 人感染症由来日和見感染菌と、動物由来菌が同一であることを、データとして示すことは、一般的には難しいと思っております。ハザードのためにそのようなデータが必要とされるならば、日和見感染菌は、今後もハザードには入らない可能性があります。日和見感染菌とサルモネラやカンピロバクターでは感染様式が違います。そのため、日和見感染菌はハザードとして特定することは困難と思っております。サルモネラ、カンピロバクターは家畜の菌が原因で急性感染症を起こすという理解でよいですよ。だから解りやすい。

ところが、日和見感染菌は、家畜由来菌の健常人への一過性を含めた定着、人の病気等による易感染状態、易感染状態の保菌者の感染、院内感染等々いくつかのステップを経て確率的に動物由来の遺伝子を持った菌が感染症を起こすと考えられます。そのため感染症を起こした時は、最初に人へ伝播した耐性遺伝子のみが動物由来であることも起こります。人感染症由来日和見感染菌と、家畜の菌が細菌学的に同一であることを証明することは、非常に困難と思っております。VRE に関しては、日和見感染菌の家畜から人への一つのモデルとなります。大腸菌等の他の日和見感染菌も VRE と同様の過程をとるか否かは、異論があると思っておりますが、少なくとも似たような経過をとると思っております。しかし、家畜の日和見感染菌の人への感染を直接証明することは、今後も非常に困難と思っております。様々な状況のデータを集めて推測するという作業で日和見感染菌は考えなくてははいけないかもしれません。

○渡邊座長代理 整理しますと、大腸菌としてハザードとして入れることには皆さん賛成であると。その大腸菌が本当のリスクとして評価できるかどうかはデータが必要であると。

そのデータ取りはサーベイランスの充実、そのサーベイランスの解析の充実、そこはだれがやるかを今後どこかで考えないといけないということだと思うので、その辺までをこの中に入れ込むかどうかは少し事務局で考えていただければと思うのですが。

○関谷課長補佐 先ほども少し触れましたが、この資料 2 の骨格しか書いていないのですが、54 ページ、これは牛と豚のときの評価書の最後につけているものです。食品安全委員会が決めている評価指針にも規定されているのですが、この評価の後の「その他の考察」という項目でモニタリングなど、そういったいわゆるリスク管理措置について考察するというふうになっておりますので、例えば大腸菌をハザードとして特定して、様々な足りない部分が見えてきた場合に、こういったところにもどのような体制が必要かというところは少し反映できる部分があるのかなとは思っております。

○渡邊座長代理 ありがとうございます。

なかなか難しい問題が浮かび上がってきたかと思うのですが、ほかに何か先生方でコメントがありましたらお願いいたします。

ないようですので、事務局にお返しいたします。

○関谷課長補佐 それでは、ハザードの特定のところ以外で、前回御意見をいただいている部分について、少し追記、修正を行った部分がございますので、御紹介させていただいて御意見をいただければと思います。

11 ページの先ほど渡邊先生から御指摘のあった部分なのですが、27 行目から、前回の審議の中で、アメリカでは鶏用の飲水添加剤が承認を取り消されているということで、その関連で、米国の状況、それから承認取り消し後のカンピロバクターの食中毒の発生率あるいは耐性率の変化、そういったデータがあるかどうかという御指摘がありましたのでつけ加えさせていただいたという経緯がございます。

先ほど、渡邊先生から、適切に修正したほうがよいというところを既に御指摘いただいたところがございますが、一応案としてはここに書かせていただいたような状況になっているということで追記させていただいております。

ですので、この内容については先ほどの御指摘に沿った形できちんとしたものにしていきたいと思っております。

それから、34 ページの 12 行目から、遺伝子型の多様性というところで、この記載が前はハザードの特定のほうに入っていたのですが、場所としてはその他の知見というところに移したほうがよいのではないかということで、これは場所を移動させていただきました。10 行目から 16 行目、下線を引いていなくて申し訳ございません。移動したというところ です。

それから、35 ページで、15 行目から、カンピロバクターの薬物排泄ポンプの表現、前回の御審議の中で意味が変ではないかというような御意見がありまして、少し表現を修正した上で、記載場所もこれは別のところにあったのですが、フルオロキノロン耐性の獲得の部分ですので、ここの項目に移してきたということで、「カンピロバクターの耐性獲得

頻度を決定づける要素として、薬物排泄ポンプの関与が示されている。排泄ポンプが機能しない株を使用して、*in vitro* での耐性獲得状況を比較したとろ、排泄ポンプが機能しない株はフルオロキノロン体制の出現頻度が 1,000 分の 1 に低下していた。また、野外株ではフルオロキノロンの暴露の濃度による変異頻度の変動が小さかったが、ポンプが機能しない株では、暴露の濃度が高くなると変異頻度が 1,000 分の 1 から 10,000 分 1 に低下していた。」ということで修正させていただいております。

それから 37 ページをご覧くださいと思います。

こちらは鶏由来の食品の年間消費量ということで表がございまして、こちらに関しては国産と輸入品を分けてという御指摘をいただきましたので、分けて書かせていただいております。

また、ここには実際記載はしていないのですが、日本では非常に鶏肉の消費がアメリカなどに比べて多いのではないかとというような御意見も前回いただいていたのですが、日本が多いということではなくて、アメリカのほうが 40 kg 以上ということですので、日本の鶏肉の消費量に比べるとかなりアメリカのほうが多いということも、ここにはデータとしては載せておりませんが、調べております。

以上です。

○渡邊座長代理 ありがとうございます。

何か今の点に関してコメント等がありましたら、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、続いて。

○関谷課長補佐 それでは、本日の御審議のポイントとなる場所は以上ということになりますが、今後、今日御審議いただいて特定されたハザードについて知見を書き加えて、評価書案として最終的に提示して御審議いただくということになりますので、よろしく願いいたします。

先ほど少し触れましたが、その他の考察など、最後のところに関しても、今の素案ではまだ鶏のものではなくて牛、豚のものをそのまま書いておりますので、そこも整備していくということにいたしたいと思います。よろしく願いいたします。

また、評価書をつくっていく上で、こういう知見があるとか、そういった御紹介もしていただきながら進めていきたいと思っております。それから、この評価要請をしてきている農林水産省にも必要なデータを必要に応じて追加提出をお願いするというようなことで評価書案を作成していきたいと考えておりますので、よろしく願いいたします。

○渡邊座長代理 ありがとうございます。

先生方で、文献等で参考になるものがありましたら、事務局にお願いいたします。よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 それから、次回のワーキングの開催、今予定しておりますのは 3 月 5 日月曜日の午後を予定しておりますので、また改めて正式な御連絡をいたしますので、よ

ろしくお願いいたします。

○渡邊座長代理 ありがとうございます。

皆さんの御協力のおかげで、大分予定時間より早く終わりました。どうもありがとうございます。

これで今日の審議は終わりにいたします。