

食品安全委員会

肥料・飼料等（第 56 回）／微生物・ウイルス（第 30 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 5 月 14 日（月） 14：00～15：15
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - （1）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評価について
 - ・飼料添加物ノシヘプタイド
 - （2）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
 - （3）その他
4. 出席者
 - （専門委員）
青木専門委員、唐木専門委員、多田専門委員、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、村田委員
 - （事務局）
栗本事務局長、本郷事務局次長、高山評価情報分析官、坂本評価課長、
前田評価調整官、関谷課長補佐、小澤評価専門官、平岡係長
5. 配布資料
 - 資料 1 （案）家畜等に使用するノシヘプタイドによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
 - 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

○唐木座長 それでは、時間が来ましたので、ただ今から第 56 回肥料・飼料等、それから第 30 回微生物・ウイルス合同専門調査会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。

本日は、池、館田、戸塚、細川の 4 人の専門委員が御欠席で、5 人の専門委員と、それから専門参考人として荒川先生に御出席をいただいております。

それでは、議事に入る前に、事務局から資料の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 資料の確認の前に、事務局で人事異動がありましたので、御紹介させていただきます。

まず、4 月 6 日付で事務局の評価情報分析官として高山分析官が着任しております。

○高山評価情報分析官 高山でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 また、4 月 1 日付で事務局の評価専門官として本河専門官が着任しております。

○本河専門官 本河です。よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 それから、5 月 1 日付で事務局の技術参与として北嶋技術参与が着任しております。

○北嶋技術参与 北嶋でございます。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。

それでは、本日の議事、資料の確認をさせていただきます。

議事は、家畜等に使用するノシヘプタイドによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、それから、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及びその他になります。

資料の確認でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、資料 1 が（案）家畜等に使用するノシヘプタイドによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、資料 2 が（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、それに参考資料 1、ノシヘプタイド関係、参考資料 2 が鶏に使用するフルオロキノロン系関係となっております。

不足の資料等ございませんでしょうか。

以上です。

○唐木座長 それでは、続いて、利益相反に関する確認を行います。

事務局から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基づいて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の報告を行ってください。

○関谷課長補佐 それでは、本日の議事に関す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いたします。

本日の議事について、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たところ、

平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 (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。

なお、本確認につきましては、今年度からの取り組みということですので、取り扱い等につきましては今後改めてまた御相談をさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○唐木座長 先生方からご提出いただいた確認書についての確認ですが、そのとおりでよろしいですね。

それでは、議題 1、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評価についてです。

事務局から資料の説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、御説明いたします。

本日御審議をお願いする家畜等に使用するノシヘプタイドによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、農林水産省から要請があった含硫ペプチド系抗生物質のノシヘプタイドにおける、当該飼料添加物を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトへ伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度についての食品健康影響評価ということになります。

それでは、資料 1 に基づき説明させていただきます。

資料 1 の (案) 家畜等に使用するノシヘプタイドによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてをご覧ください。

まず 2 ページから審議の経緯を記載しております。

このノシヘプタイドにつきましては、2003 年 12 月にその当時飼料添加物として指定されていたすべての抗菌性物質について、それらが飼料に添加され家畜等に給与された場合に薬剤耐性菌が選択され、食品の摂取を通じてヒトに感染し医療に影響を及ぼす可能性について、食品安全基本法第 24 条第 3 項に基づき、農林水産省より当委員会に評価の要請があったもののうちの一つとなります。

まず評価に当たってはその指針が必要ということで、本ワーキンググループでその評価指針についての検討がなされまして、2004 年に「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評価に関する評価指針」が決定されました。

さらに、2006 年には、評価に当たっての基礎資料としまして、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」が決定されまして、代表的なヒト用抗菌性物質について、医療分野における重要性のランクがつけられました。

農林水産省におきましては、この評価指針等に基づき評価に必要な資料の収集・作成を順次行っておりまして、2006 年には同じ飼料添加物のモネンシンのリスク評価が行われ、

食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性が無視できる程度と評価されました。

それで、このノシヘプタイドにつきましては、本年 2 月に関連資料が提出されまして、今日御審議していただくこととなります。

次に、4 ページをご覧ください。

まずハザードの特定に関する知見になります。

2 行目から、名称及び化学構造ということで、一般名はノシヘプタイドとなり、化学名はそこに記載してあるとおりとなります。また、14 行目から化学構造を記載しております。

29 行目から、有効成分の系統についてですが、このノシヘプタイドは、アルゼンチンのコリエンテス地方の土壌より分離された放線菌の *Streptomyces actuosus* が生産する抗生物質で、構造は 1 個の L-スレオニン、1 個のヒドロキシピリジン、5 個のチアゾール環及び 1 個のインドール環を有する含硫ペプチド系抗生物質となります。これはチオペプチド系抗生物質とも言われております。

ここで 35 行目に「(参照 1:資料 1)」と記載しているのですが、この参照というのは、この評価書の最後にある参照文献のリストの番号になります。それで、資料というのは、事前にお送りした資料での番号となります。

さらに、後ほど出てきますが、参照にも資料にも入っていない文献につきましては、本日お配りした参考資料の中に入っております。

次に、37 行目から、関連する系統となりますが、国内で飼料添加物に指定されているペプチド系抗生物質には、亜鉛バシトラシン、硫酸コリスチン、エンラマイシンがあり、動物用医薬品としては硫酸コリスチン、チオストレプトンがあります。その中で、ノシヘプタイドと構造が似ているチオペプチド系抗生物質としましてはチオストレプトンがあります。チオストレプトンは、抗炎症薬や抗真菌薬と配合され、複合抗生物質軟膏の形で犬及び猫の皮膚炎治療薬として使用されております。

次に、5 ページをご覧ください。

ヒト用のペプチド系抗生物質としましては、バシトラシン、コリスチンやポリミキシン B がありますが、この系統の抗生物質は難吸収性のため、国内では外用薬又は局所や腸管内の抗菌薬として承認されております。

また、重要度のランキングにおいて、ノシヘプタイドが属するペプチド系抗生物質は、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるものということで、ランク III に位置づけられております。

一方、2007 年 11 月に行われた FAO/WHO/OIE の合同専門会議の報告書では、ペプチド系抗生物質であるコリスチンとポリミキシン B は「高度に重要な抗菌性物質」とされています。

ただし、近年、コリスチンのヒトの多剤耐性菌の治療における有効性が見直されており、ランクが引き上げられるという話も聞いております。

次に、13 行目から、使用方法ですが、ノシヘプタイドは、飼料安全法に基づき、農林水産大臣による飼料添加物としての指定を受けた抗菌性物質で、その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等については同法及び同法に基づく「飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令」等に規定されております。昭和 62 年に飼料添加物に指定されて以来、製造販売を行っておりまして、ここ数年間の検定実量は、年間約 2,500～4,000 kg（力価）となっております。

その次に、抗菌性飼料添加物全般について設けられている主な規制が記載されております。

次に、ノシヘプタイドについては以下の規制があるということで、39 行目から記載しております。

次のページに表がありますが、ノシヘプタイドにつきましても対象飼料とその添加量がこの表のようになっておりまして、鶏と豚に使用されることとなっております。また、うずらにも使用できることとなっておりますが、農林水産省の調査によりますと、うずらでの使用実態はほとんどないとのことでした。

あと、産卵中の鶏またはうずら並びに食用を目的としてと殺する前 7 日間の豚、鶏またはうずらに使用してはならないこととされております。

6 ページの 8 行目からは、同一飼料に 2 つ以上用いる場合の規制となります。

抗菌性飼料添加物はこの表のように 4 つのカテゴリーに分類されておりまして、同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物は同一飼料に併用してはならないこととなっております。

この区分は、作用が類似している添加物ごとにまとめられておりまして、つまり同一飼料に 2 種類以上の抗菌性飼料添加物を用いる場合は、作用が同じ添加物が重複しないように各欄から 1 種類ずつしか用いられないということになります。

これらの表を整理しますと、7 ページの 1 行目からの表となります。

それぞれ鶏と豚について、これらの飼料添加物と併用が可能ということになります。

同じページの 7 行目から、現在行われているリスク管理措置ですが、飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は、農林水産消費安全技術センターが飼料製造業者に対して行う立入り検査の際に行われており、農場におけるノシヘプタイド添加飼料の家畜への使用制限、産卵中の鶏、食用にと殺する前 7 日間の豚又は鶏への使用禁止等については、各都道府県が遵守を確認することとなっております。

次に、8 ページをご覧ください。

4 行目からは、海外における評価状況ですが、海外では、韓国、中国及び台湾でノシヘプタイドが使用されておりますが、これらの国においてノシヘプタイドの耐性菌に対するリスク評価は行われておりません。

次に、8 行目からは、対象家畜等における生体内薬物動態についてです。

まず最初にラットですが、ここについて、使用した動物の系統や性別等の記載がないというコメントが細川委員よりありましたので、添付資料より確認して追記しております。

以下、豚と鶏についても同様です。

ラットでの結果は、大部分の放射能が糞中に排泄されたということとなっております。

次に、20 行目から、鶏ですが、鶏につきましては、推奨投与量の 2 倍の量を投与した結果、最終投与 6 時間後にと殺したところ、全組織とも検出限界以下となっております。

ここも細川先生より、「給与量とは何でしょうか、投与量ではいけないのでしょうか、また、何で通常の投与量の 2 倍を投与したのでしょうか」というコメントをいただいております。

給与量ということに関しましては、飼料添加物ということで「給与」という言葉が使われることもあるのですが、特に決まりはございませんので、ここでは「投与」とさせていただきたいと思っております。

通常の投与量の 2 倍を投与したということに関して、資料を提出した農林水産省に確認したのですが、試験した時期がかなり昔のため正確なことはわからないということだったのですが、このノシヘプタイドについては腸管吸収性が低いので、当時の予定推奨投与量では各臓器への分布が見られないと判断されたため 2 倍量を投与したのではないかということでした。

次に、34 行目から、豚の結果になります。

主要な排泄経路は糞ですが、少なくとも 50 %が投与 24 時間後にも腸管内に認められております。

次に、9 ページの 4 行目からですが、糞中と尿中の排泄をさらに調べておりますが、尿からノシヘプタイドは検出されていないという結果となっております。

次に、13 行目から、抗菌活性の作用機序及びタイプになります。

ノシヘプタイドは、主にグラム陽性菌に作用するというので、グラム陰性菌にはほとんど作用しません。これは、ノシヘプタイドの分子量が大きいため、グラム陰性菌の外膜を通過できないためと考えられております。

作用機序としましては、細菌のリボソームの 50S サブユニット内の 23s rRNA のタンパク L11 結合ドメインに結合し、伸長因子 EF-G 依存性の機能を阻害しタンパク合成を阻害すると考えられております。

作用のタイプとしましては、タンパク合成阻害による静菌性の作用となります。

次に、32 行目より、抗菌スペクトル及び感受性菌の分布です。

次の 10 ページの「表 1」をご覧くださいなのですが、この表 1 はグラム陽性菌の抗菌スペクトルを示しております。大部分の菌に抗菌作用を示しています。

その下の表 2 はグラム陰性菌についてですが、*Pasteurella* や *Neisseria* の一部の菌のみに抗菌作用を示しております。

次に、11 ページをご覧ください。

3 行目から、対象とする家畜等の病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布になります。

ここで、牛乳房炎由来株、鶏ブドウ球菌症由来株などの *Staphylococcus* 属についてノ

シヘプタイドに対する感受性を調べておりますが、耐性は認められておりません。

次に、11 行目からは *Streptococcus* についてですが、これも牛の乳房炎由来株や膿瘍由来株、豚の産褥熱由来株などについて、ノシヘプタイドに対する感受性を調べておりますが、耐性は認められておりません。

次に、17 行目からは、指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布になります。

ノシヘプタイドに関しては、これは抗菌作用を示す細菌としては *Enterococcus* と *Clostridium* になりますので、その野外株の MIC の分布を示しております。

26 行目から *Enterococcus* ですが、その結果が 12 ページの表 3 にまとめております。

これは、平成 12 年から 22 年度までの国内における家畜由来腸球菌のノシヘプタイドの感受性をまとめたものですが、平成 15 年のみブレイクポイントが設定されておりました、耐性率が算出されています。

それ以降に関しては、ブレイクポイントは設定されていないのですが、MIC の値が 16 ~ 32 $\mu\text{g/ml}$ の値を示す低感受性株が毎年検出されております。

しかし、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ の値はほとんど変化しておらず、またその低感受性菌の株数の増加傾向は認められておりません。

なお、これらの低感受性株につきましては、感受性株と比較した場合に MIC の値はかなり上昇しており、何らかの耐性機構を保有している可能性があると考えられますが、それについてはまだ調べられておりません。

25 行目から、これは別の調査結果なのですが、国産牛及び豚の消費直前の畜産物から腸球菌が分離され、薬剤感受性試験が行われております。

その結果によりますと、分離された腸球菌すべてについてノシヘプタイドの MIC が 0.049 $\mu\text{g/ml}$ 未満となっております。

次に、33 行目から *Clostridium* 属の結果になります。

これは、日本で 1989 年から 1998 年の 10 年間にわたり、野外ブロイラーの腸管における *C.perfringens* の検出状況等の調査を実施した結果です。野外株の薬剤感受性は 10 年間で大きな変化は認められておりません。ノシヘプタイドに対する MIC は 0.0063 ~ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、耐性は認められませんでした。

次に、13 ページですが、さらに 1999 年から 2004 年の調査結果でも MIC は 0.0063 ~ 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、薬剤感受性に大きな変化は認められませんでした。

以上でございます。

○唐木座長 とりあえずそこまでの説明でございますが、戻っていただいて、8 ページにコメントをいただいております。

給与量、これは飼料添加物なので給与という記載になっていましたが、これは投与量に統一するという事によろしいですね。

それから、2 倍を投与した理由はよくわからない、そういうことでございます。ここの

ところはよろしいでしょうか。

そのほかにコメントをいただいたところは今までのところはないのですが、やはり 8 ページの 9 行目からラットの ¹⁴C-標識ノシヘプタイトの記載がございます。この中を見ると、すべて「放射能」という言葉が書いてあるのですが、食品安全委員会では「放射能」を使っているのでしょうか。「放射性物質」が放射線を出す能力を「放射能」というと。だから、厳密に言うとはこれは全部間違いなのですね。ただ、メディア用語ではまとめて「放射能」と言っているところが非常に多い。しかし、やはりこれは正式に書いたほうが、科学的な用語を使ったほうがよいと思いますので、「放射能」については文言を事務局で検討していただきたいと思います。

そのほかに何か先生方からございますか。

よろしければ、引き続き 13 ページ 5 行目から説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、引き続き御説明いたします。

13 ページの「(7) 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性」からとなります。

まず 15 行目から、「①ヒト用又は動物用抗菌性物質との交差耐性」ということで、ノシヘプタイトとヒト用又は動物用として用いられているグラム陽性菌に活性を示す抗菌性物質との間に交差耐性が存在するか検討を行っております。

これらの抗菌性物質に活性を示すブドウ球菌に対するノシヘプタイトの活性は、感受性菌に対する活性と同程度でした。また、実験的につくったノシヘプタイト耐性ブドウ球菌に対し、これらの抗菌性物質の活性は親菌株に対する活性と同程度でした。

以上のように、ノシヘプタイトとこれらの抗菌性物質との間に交差耐性は認められませんでした。

その下に今回追記させていただいているのですが、ヒト用のポリペプチド系抗生物質であるバシトラシンについてですが、これにつきましては、細胞壁のペプチドグリカン合成系を阻害することにより細胞壁の合成を阻害しますが、作用機序がノシヘプタイトと異なることから交差耐性は示さないと考えられました。

また、その次にも追記しておりますが、ノシヘプタイトと同様にリボソームの 50S サブユニットに結合してタンパク合成阻害を示す、リネゾリド、キヌプリスチン/ダルフォプリスチン及びバージニアマイシンについては、ノシヘプタイトとは標的部位が異なるため、現時点では交差耐性は確認されていないという記載を追加しております。

32 行目から、コリスチンとの交差耐性について記載しております。

このノシヘプタイトと同じペプチド系抗生物質に属しているコリスチンは、多剤耐性緑膿菌や最近問題となっている NDM-1 産生株などの多剤耐性グラム陰性菌に対して抗菌力を持つということで注目されております。

それで、このコリスチンは、ノシヘプタイトと同じ系統に属するというので、その交差耐性について詳しく記載したほうがよいということで今回追記させていただいております。

す。

14 ページの表 4 をご覧ください。

ここにノシヘプタイドとコリスチンについて比較した表を載せておりますが、まず抗菌スペクトルとしましては、ノシヘプタイドはグラム陽性菌と一部のグラム陰性菌となりますが、コリスチンのほうはグラム陰性菌となります。

作用のタイプとしましては、ノシヘプタイドは静菌的なのですが、コリスチンは殺菌的となります。

作用機序に関しましては、ノシヘプタイドはリボソームの 50S サブユニット内の 23S rRNA に結合することによってタンパク合成を阻害します。

しかし、コリスチンのほうは菌細胞膜の破壊ということになります。

このように、作用機序、作用のタイプなどがノシヘプタイドとコリスチンでは異なりますので、交差耐性はないものと推察されております。

また、ヒト用でコリスチンと同系統のポリミキシン B という抗生物質があるのですが、これにつきましてもコリスチンと化学構造的に深い関連があるということで、抗菌スペクトル及び作用機序はコリスチンとほぼ同様ということで、やはりノシヘプタイドとは交差耐性はないのではないかとということとなっております。

ここにコメントとありますのは荒川先生からいただいたコメントなのですが、既に先ほど少し説明させていただいたのですが、「交差耐性について、作用機序や耐性機序の異なるコリスチンについて詳しく記述されておりますが、同じ 23S rRNA に結合してタンパク合成を阻害する抗菌薬としてエリスロマイシンやクロラムフェニコール等の記載は見られるものの、リネゾリドについての記載はなく、また、作用機序がやや異なりますが、バージニアマイシンやキヌプリスチン/ダルフォプリスチンなどのストレプトグラミン系との交差耐性の記述もなかったため追記しました」というコメントをいただきましたので、先ほどの 13 ページの 27 行目からの記載を追記させていただいております。

次に、薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報になります。

15 ページの 1 行目からですが、耐性獲得に関する試験ということで、*S. aureus* と *S. pyogenes* の標準株を用いて、増量継代法と恒量継代法によって耐性獲得パターンを検討しました。

これで、増量条件では比較的短期間に耐性化が起こることが認められたのですが、恒量条件においては 5 から 10 代継代しても MIC が原株の 2 倍程度しか増加が認められず、それで 20 代目まで推移したということで、恒量条件では両菌種とも耐性化しにくいものと思われました。

次に、12 行目から、交差耐性に関する試験、*in vitro* の試験ですが、まず飼料添加物抗生物質との交差耐性ということで、同じ飼料添加物のエンラマイシン及びチオペプチンとの間には交差耐性は成立しないと考えられております。

次に、23 行目からは、これも交差耐性に関する試験で、これは *in vivo* の試験になりま

す。

27 行目からの鶏の試験では、ノシヘプタイド添加飼料を 1 週齢の鶏に投与し、8 週間後の腸内容物より大腸菌を分離し薬剤感受性を調べたところ、無投与群と比較してノシヘプタイド投与群においてこれらの抗菌性物質に耐性を示す大腸菌の増加、耐性の度合いの増加等の影響は発現しませんでした。

同様に、4 週齢の鶏にノシヘプタイド添加飼料を 9 週間投与し、1 週間ごとに採糞して糞便中の総大腸菌数及び抗菌性物質に対する耐性大腸菌数を測定し、耐性率を調べました。

抗菌性物質試験投与開始後 3~5 週間目にノシヘプタイド 10 ppm 添加群でアンピシリン、ジヒドロストレプトマイシン、カナマイシン及びオキシテトラサイクリンに対して耐性を示す大腸菌の比率上昇が認められましたが、その後比率は減少し、7 週間目以降は他の群とほぼ同様に推移しました。

この比率上昇については、ノシヘプタイドの影響ではなく、鶏舎の環境等の影響が考えられました。

以上の結果、ノシヘプタイドを長期間鶏に投与しても、他の抗菌性物質に対する耐性菌出現頻度に影響を与えないと考えられました。

次に、16 ページ 9 行目からは豚の試験になります。

この試験においても、先ほどと同様に豚にノシヘプタイド添加飼料を投与して大腸菌を分離し、薬剤感受性を調べたところ、これらの抗菌性物質に対する薬剤感受性に変化は認められていません。

26 行目からは、鶏腸内のサルモネラに対する影響ですが、この試験においてもノシヘプタイドを投与された鶏から分離されたサルモネラにおいて、無投与鶏と比較して各種抗菌性物質に対し耐性を示すサルモネラ菌の比率、耐性の度合を増大させることはありませんでした。

次に、35 行目からは、ノシヘプタイド耐性遺伝子についてです。

このノシヘプタイド生産菌である *Streptomyces actuosus* は、自己防衛のためノシヘプタイドに耐性を示すことが知られております。

その耐性機序は、23S rRNA のメチル化によるもので、そのメチル化酵素をコードしているノシヘプタイド耐性遺伝子 *nshR* が *S. actuosus* からクローン化されております。すなわち、ノシヘプタイド耐性遺伝子を持つ菌株はメチル化酵素を産生して、23S rRNA のアデノシン残基をメチル化することにより、ノシヘプタイドと rRNA の結合を阻止し、ノシヘプタイド耐性となります。

17 ページ 3 行目からですが、このノシヘプタイド耐性遺伝子とチオストレプトン耐性遺伝子の間には、ヌクレオチド配列において相同性が見られ、交差耐性を起こすことが知られております。

また、ヒトや動物に使われる多くの抗菌性物質の原料中に抗菌性物質生産菌の染色体 DNA が混入することが報告されております。

家畜の飼料級アボパルシンにおいても、その中に生産菌由来の DNA の一部が混入し、その中にバンコマイシン耐性遺伝子のヌクレオチドが存在していたという報告があり、アボパルシンの長期使用が家畜腸内細菌の耐性遺伝子取り込みを助長し、それがヒトへと伝播していく可能性が示唆されております。

このノシヘプタイドについても、飼料級原体中に生産菌由来 DNA 混入の可能性はありますが、今のところ原体または飼料へのノシヘプタイド耐性遺伝子の混入についての調査は行われておらず、また、野外分離細菌株における耐性遺伝子の存在も調べられておりません。

17 ページ 15 行目から、ハザードの特定に係る検討ということで以上の内容をまとめております。

ノシヘプタイドは昭和 62 年に飼料添加物として指定されて以来、家畜の飼料添加物としてのみ使用されている抗生物質であり、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては用いられておりません。

ノシヘプタイドは、同じポリペプチド系抗生物質でありチオストレプトンとは、分子構造及び耐性遺伝子の研究から交差耐性が報告されておりますが、その他のヒト用医薬品・動物用医薬品として用いられているグラム陽性菌に抗菌力を有する抗菌性物質との間に交差耐性は認められておりません。耐性獲得に関する試験においても、既存抗生物質に耐性を示す大腸菌やサルモネラに対し影響を及ぼしませんでした。

また、1989 年から 2004 年まで実施されている *C. perfringens* の検出状況及び分離された *C. perfringens* に対する薬剤感受性についての野外調査においても、ノシヘプタイドに対する感受性はほとんど変化がありませんでした。

さらに、平成 12 年から 22 年度に農林水産省動物医薬品検査所及び農林水産消費安全技術センターが各都道府県協力のもとに行った家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査において、平成 15 年以降の腸球菌で少数の低感受性菌が検出されたものの、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ の値はほとんど変化がなく、低感受性が増加している傾向は認められませんでした。

ただし、これら低感受性菌の耐性遺伝子について検査されておらず、耐性遺伝子を保有している可能性は否定できません。

また、食品安全委員会により行われた平成 19 年度食品安全確保総合調査の「畜産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」においても、畜産物から分離された腸球菌に耐性は認められませんでした。

このように、ノシヘプタイドは家畜のみに使用される抗生物質であり、ヒトで使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告はないこと、野外で家畜由来耐性菌がほとんど認められていないことから、ノシヘプタイドを家畜等に使用した場合、特定すべきハザードはないと判断されました。

この最後の部分は少し修文させていただいておりますが、最初はハザードは特定できないという記載をしていたのですが、このように記載しますと、特定すべきなのにできない

というようなニュアンスが出てきてしまうかと思ひまして、このような形に修正させていただきます。

最後、18 ページ、食品健康影響評価についてになります。

ノシヘプタイトの家畜等への使用によりノシヘプタイト耐性菌が選択される可能性は否定できないが、ノシヘプタイトがヒトで使用されていないこと、ノシヘプタイトがヒトで使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告はないこと等から、特定すべきハザードがないと判断されたと書いてありますが、これは少し修正をお願いしたいのですが、「特定すべきハザードが」ではなく、「特定すべきハザードは」にさせていただきたいと思ひます。

したがって、ノシヘプタイトを家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられました。

なお、この評価については、あくまでも現時点での評価ということで、薬剤耐性菌に関する詳細な情報につきましては、現時点では十分とはいえないので、リスク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考えたとの記載をさせていただいております。

以上です。

○唐木座長 それでは、13 ページに戻っていただきまして、13 ページの 15 行目からの記載について荒川先生からコメントをいただきましたが、コメントの内容は 14 ページの 12 行目から書いてあるものでございますが、そのコメントにしたがってここは修文した、追記したということでございますが、荒川先生、よろしいでしょうか。

○荒川専門参考人 はい、結構です。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかは細かい修文がちょこちょこありましたが、最終的な食品健康影響評価ということに関しましては、特定すべきハザードはないと判断され、ノシヘプタイト耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられるとしております。

これでよろしいかどうか、何か御質問、コメントをお願いします。

○渡邊専門委員 作用機序がコリスチンやポリミキシシン B とは異なるということからすれば、これを使うことによってそういう同じペプタイト系に対しての耐性菌が出てくるとは考えにくいのだとは思ひのですが、ただ、NDM-1 などそういうものが出てきた場合に、現在コリスチン、ポリミキシシン B、チゲサイクリンですか、それぐらいしか抗菌薬がほとんどもうないような時代になってきているということを見ると、一つ質問ですが、これはグラム陰性菌にはほとんど効かないというか、自然耐性であるということを見ると、データがとりにくいのかと思ひのですが、既存のコリスチン、ポリミキシシン B に対する耐性菌がグラム陰性菌で幾つか報告されてきていると思ひのですが、それらはこのノシヘプタイトに対しての耐性値に影響はないのかという、逆のそういうデータは、恐らくない

のだと思うのですが、つくる必要があるのかどうかだと思うのです。

○唐木座長 その辺も含めて、さらに引き続き詳細な情報の収集に努めるべきだと考えるという最後の行になるのだと思いますが、事務局から何か今の点でコメントありますか。

○関谷課長補佐 今おっしゃったようなデータは恐らく今のところないと思われまので、そこをどう考えるかというところではあると思います。

○唐木座長 ということで、なかなか難しそうだということでございます。

○渡邊専門委員 これはどうせ何年かに一回見直すのですか。

○唐木座長 当然そうです。

○渡邊専門委員 できればそのときまでにそういうデータをつくるか、関心を持っていたければよいかなと思います。

○唐木座長 最後の 2 行で、情報の収集に努めるべきと考えるというコメントを農水に出すということでございます。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、よろしければ、幾つかの文言に修正はありますが、家畜等に使用するノシヘプタイトによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、家畜等にノシヘプタイトを使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報については、現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考えるということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、事務局、作業をお願いします。

○小澤評価専門官 わかりました。本日御意見をいただいた内容につきまして、座長の指示をいただきながら事務局で評価書案の内容を修正しまして、今後作業を進めていきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

修正した評価書案につきましては、委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、引き続き、「議事 2 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」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いします。

○小澤評価専門官 御説明いたします。

議事の 2 番目は、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でございます。

昨年 2 月のワーキンググループでは、今後評価書（案）を作成していく上で追加すべ

き知見、特定すべきハザード、発生、暴露、影響各評価及びリスクの推定等の方向性について御審議いただいたところです。

その際に、ハザードの特定については、サルモネラやカンピロバクターなどの病原細菌のみでなく、大腸菌や腸球菌などの日和見感染症原因菌も考慮すべきではないかという御意見をいただきました。

そこで、事務局でハザードの特定について新たに考え方を整理し、前回 1 月のワーキンググループで御審議をいただきました。

そこで、鶏にフルオロキノロンを投与することによって選択された薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝達され、腸内に定着し、それが医療環境を汚染して院内感染の起因菌となったり、尿路感染症の原因菌となる可能性が否定できないことから、サルモネラ、カンピロバクターに加えて常在菌としての大腸菌もハザードとして特定することとなりました。

ただし、ハザードとして評価するに当たっての知見が不足していると考えられたことから、各専門委員及び専門参考人の先生方から必要な知見について情報を収集し、事務局で該当部分の案を作成しました。

なお、農林水産省にも追加の資料提出を依頼しておりますが、農林水産省としては、ヒト由来株と動物由来株の関連を示す文献のみではなく、その関連の強さを推定できるような文献という観点で現在資料を検索中ということで、今回は間に合わなかったのですが、次回以降そのような知見についても考慮していきたいと考えております。

そして、事前に専門委員及び専門参考人の先生方からも御意見をいただき、今回資料 2 のとおり取りまとめました。

それでは、資料 2 に基づいて説明させていただきます。

それでは、22 ページをご覧ください。

ここからハザードの特定に係る検討になりますが、ここでまず網かけとなっているのは、既に出されている牛、豚のフルオロキノロンの評価書と共通の記載となります。今回追記あるいは修正した箇所には下線を引いております。

このハザードの特定について、その基本的な内容については前回御説明しておりますので、修正点を中心に説明させていただきます。

まず 23 ページをご覧ください。

14 行目から追記させていただいておりますが、こちらは荒川先生より感染性腸炎の起因菌である *Yersinia* についても記載を追加したほうがよいという御意見をいただいております、ここに追記しております。

内容としましては、感染性腸炎原因菌の一つであり、腸内細菌科に属する *Yersinia enterocolitica* は、ヒトにおいて重篤な感染症を引き起こすことがあるが、2005 年以降国内では食中毒としての発生は報告されていません。また、食中毒の原因食品としては主に豚肉であり、鶏由来食品から分離されるという報告はありますが、鶏からはほとんど分離されないことから、ハザードの特定に係る検討対象にならないと考えられたというものを

追記しております。

次に、26 ページの 3 行目からですが、前回こちらは「日和見感染菌」という記載をしていたのですが、これは日和見感染のみではなくて、健康時にも感染し得ることがあるということがわかるような記載としたほうがよいという御意見を前回いただきましたので、「常在菌」という記載とさせていただきます。

次に、27 ページの 34 行目からをご覧ください。

こちらはハザードの特定についての内容をまとめております。

大腸菌等の常在菌についても動物で発生した耐性菌が食品を通じてヒトに伝達され、ヒト腸内細菌叢に定着した場合に、そのヒトが医療関係者であった場合など、医療環境を汚染して院内感染等の原因となったり、あるいは健康なヒトにおいても尿路感染症の起因菌となる可能性は否定できず、大腸菌をハザードとして特定するという結論となっております。

ここまでは前回の審議内容となるのですが、大腸菌をハザードとして評価するに当たって、現時点までに収集した知見に基づいて、暴露評価と影響評価のほうに記載を追加しております。

47 ページをご覧ください。

こちらは暴露評価に関する知見ということで、食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境を汚染する可能性等についてということで記載しております。

まず、ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性ということで、鶏肉由来薬剤耐性大腸菌をボランティアが摂取した場合に、そのうち 1 人の腸内細菌叢に 10 日間定着したという報告があります。

また、株の由来は不明ですが、滅菌した食事を摂取したボランティアと通常の食事をした場合とを比較すると、滅菌した食事を摂取したほうが糞中の薬剤耐性大腸菌が減少することが報告されております。

一方、鶏糞便由来株と鶏肉由来株の血清型は類似していますが、健康ヒト糞便由来株と鶏糞便由来株の血清型は異なっていたという報告もあります。

さらに、一般的に遺伝子の変異によって耐性を獲得した株は、選択圧のない状態では感受性株より生存性が低下すると言われておりますが、耐性株は感受性株より腸内に定着しにくい可能性が示唆されております。

このように、ヒトの腸内細菌叢へ薬剤耐性大腸菌が直接定着したという報告は余りないのですが、定着を示唆するような報告があります。

ただし、ヒト糞便由来株と鶏糞便由来株の血清型が違うという報告や、あるいは耐性株は感受性株より腸内に定着しにくいという報告もありました。

次に、18 行目からですが、ヒトの腸内細菌叢として定着した大腸菌が医療環境を汚染する可能性について記載しております。

これは、食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着して、医療環境などを汚染したという直接的な知見は現在のところ得られませんでした。

ただ、由来は不明なのですが、これも病院で働く経腸栄養剤を扱うヒトから分離された大腸菌と、経腸栄養剤から分離された大腸菌の生物型が一致したというような報告がありました。

このように、大腸菌によって医療環境が汚染された場合は、それらの菌は患者の腸管内に定着し、感染症の原因となる可能性があります。入院患者の腸管内に定着した大腸菌は、腸管外への排出を余儀なくされることから、水平感染の大きなリスクファクターとなると考えられております。

次に、48 ページの 4 行目からですが、ヒトの腸内細菌叢として定着した大腸菌が尿路感染症の原因となる可能性について記載しております。

これに関しましては、分離時期や地域が同じヒトの尿路感染症由来株と鶏肉由来株の遺伝的性状が類似しているという複数の報告があります。これらの株は、マウスを用いた尿路感染症モデルで同様に病原性を示しております。また、多剤耐性大腸菌による尿路感染症が鶏肉の摂食と関連しているというような疫学的な調査結果もありました。

次に、50 ページをご覧ください。

こちらは、影響評価に関する知見ということで記載を追加しております。

食品を介してヒトに伝達され、ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に発生する可能性のある大腸菌による感染症ということで、発生原因及び発生状況としましては、食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となったという直接的な知見は現在までのところ見られておりませんが、近年、大腸菌等のグラム陰性桿菌で ESBL 等の各種 β -ラクタマーゼを産生する株が増加し、治療難渋化の原因となっているという報告が幾つかあります。

これらの ESBL 産生大腸菌のうち、CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生株が世界の主流となっておりますが、これは環境から家畜、そしてヒトまで広く分布しております。この CTX-M 産生株が他の β -ラクタマーゼ産生株と大きく異なる点は、院内のみならず市中からも分離されることとされております。

それで、このような ESBL 産生大腸菌による感染症は、尿路感染症や創傷・手術傷感染、肺炎、敗血症と多岐にわたりますが、この尿路感染症は主として細菌の上行性感染によります。この尿路感染症の起因菌のうち最も頻度が高いのが大腸菌とされております。

22 行目からは重篤度についてですが、ESBL 産生大腸菌が糞便などから検出された場合でも、まず感染防御能力の正常なヒトでは発症することはないと言われております。この ESBL 産生大腸菌の感染が問題となるのは、細菌に対する抵抗力が弱っている白血病等の血液疾患やがん等の手術後の患者さんだとか、未熟児や慢性の呼吸器疾患等で長期間入院している高齢の患者さんなどで、肺炎や敗血症などの細菌感染症を発症した場となります。

このような場合、ESBL 産生菌によって感染症にかかった場合は、これによる敗血症はエンドトキシンショックを引き起こす可能性があります。有効な抗菌薬による治療法に切り替えないと死亡につながる危険性がありますが、早期に適切な治療を行えば死亡率を減少させることが可能と言われております。

尿路感染症につきましては、通常は敗血症等の重症な感染症に至る例は少ないのですが、ただ、第一選択薬として用いられた抗菌薬が効かずに敗血症性ショックに陥ったという症例も報告されております。

次に、52 ページをご覧ください。

7 行目から、食品を介してヒトに伝達され、ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に発生する可能性がある大腸菌による感染症で、今度は治療方針及び第一選択薬ということで追記しております。

ESBL 産生大腸菌が患者から分離された場合は、それが感染症の原因となっているのか、単に定着しているのか見きわめる必要があります。その上で総合的に治療の必要性を判定します。

この ESBL 産生大腸菌による感染症治療の第一選択薬としましては、セファマイシン系やカルバペネム系抗菌性物質があります。フルオロキノロン系抗菌性物質も有用な抗菌薬ですが、ESBL 産生株はフルオロキノロン系抗菌性物質にも同時に耐性を示す菌株が多いということが報告されております。

また、尿路感染症におきましては、フルオロキノロン系抗菌性物質及び新経口セフェム系抗菌性物質が第一選択薬とされております。

次に、18 行目からは、当該疾病の治療におけるハザードの影響ということで、大腸菌による感染症の治療薬としましては、フルオロキノロン系抗菌性物質以外にも推奨薬となるものがあります。

しかし、尿路感染症の治療においては、フルオロキノロン系抗菌性物質も第一選択薬とされておきまして、起因菌の薬剤感受性が特定されていない時点でフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される可能性があります。その際、起因菌がハザードであった場合には、症状の重篤化、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定できません。

説明は以上です。

○唐木座長 今、説明がありましたように、この問題は以前からの引き続きでございますが、大腸菌をハザードとして特定して評価するに当たっての関連の箇所について今回は説明がありました。

ハザードの特定に関する知見では、基本的には前回のワーキンググループで審議した内容と同じですが、若干の修正が入っております。

23 ページには、荒川先生のコメントに基づきまして、*Yersinia* のことが記載してありますが、*Yersinia* については記載を追加した上でハザードとはしないという結論になっております。

荒川先生、この点はよろしいでしょうか。

○荒川専門参考人 はい、結構です。

○唐木座長 ありがとうございます。

それから、暴露評価、影響評価につきましても記載がございます。47 ページから後の下線の部分に様々な記載がございます。

このところの記載を見てみますと、私はこの問題はそれほど専門家ではありませんが、47 ページ、48 ページぐらいの記載を見てみますと、この辺にパブリケーションバイアスがあるのではないかと。これは、何かが出れば出版しますが、何も出なかったものについては文献がない。そうすると、出たもののみを拾い集めてこれは大変だということにはならないだろうと。そうすると、これがどのぐらいの確率で出てくるのか、まさにリスク評価の問題をここで議論しなければならないということだろうと思います。これは最後の判断のところですが、この記載についてはこういう記載があったということは事実ですので、それはそれでよいとは思いますが、その辺の判断をまた後で先生方にはお願いしなくてはいけないかもしれません。

そんなところでございますが、何か御質問あるいは御意見ございますか。

今日はこんな方向でよろしいかどうかということで御意見をいただくということでございます。さらに追加の資料が農水省から来たら、さらにここの修文は行われるということでございますが、方向としてはいかがでしょうか。

○渡邊専門委員 47 ページの「(5) ①」は、ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性ということで、定着しにくい可能性が示唆されていると。どちらかというポジティブにいわゆる鶏肉由来の大腸菌が人間の大腸菌として長期に定着するという可能性は、今のところの様々なデータからするとそんなに高くはないのだと思うのですね。全くしないかという、一時的に定着する可能性は多分あるのだと思うのですが。

そういうことを考えたときに、「③」のところ、ヒトの腸内細菌叢として定着した大腸菌がというように言い切ってしまうのかどうかというのが、尿路感染症になるのが、そのように定着してしまっているものが尿路感染症となっているのか、それとも一時的にあるものがたまたま何かの拍子に糞便として出たものが、特に女性の場合は会陰に近いので、それが尿路のほうにいつてしまっているのか、これはなかなかわかりにくいし、データも余りないのだと思うのですが、この辺の言葉の使い方ですが。

○唐木座長 確かにそのとおりですね。定着する可能性は非常に小さい。でも、もしも定着したらということにすると、定着するのだというほうが強くなってしまふ、そういう感覚にはなりますが、この辺の文言の整理はまた御意見を伺いながら実施していきたいと思えます。

ほかに何かございますか。

○田村専門委員 流れはこれでよいと思うのですが、データとして、今、大腸菌の系統分類という方法が盛んに疫学上のマーカーとして使われております。我々も様々な由来の大

腸菌に使っているのですが、非常に役に立つ手法と思います。文献で、データもたくさん集まってきています。ぜひそのデータも加えていただきたいということです。

それによると、特にヒトの尿路感染症由来のものは、B2 という型が多いのです。一方、動物由来は B2 がほとんどなくて、D 型が主体なのです。そういうデータも蓄積されておりますので、ぜひ加えていただきたいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

田村先生の御指導をいただいて、事務局で少しその辺をまとめてください。よろしくお願ひします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○荒川専門参考人 今、田村先生がおっしゃったように、やはり動物種によって腸に定着しやすいタイプが違うというのはかなりはっきりしてきておりますので、そういう記述はぜひ追加していただきたいと思うのです。

あともう一つ、タイプを超えて、実際に耐性遺伝子が乗っている様々なプラスミドなどが菌株から菌株、あるいはタイプの違う菌同士でやりとりされているということなのですが、ただし、ニューキノロンの耐性は基本的には染色体性なので接合伝達しません。しかし最近、前のところにも少し書いてありますが、プラスミド媒介性のキノロン耐性もいくつか見つかってきていますので、そういうものが菌株の遺伝型のタイプを超えて移ってヒトのハザードとして検出される可能性は残るかなという気がしますので、そういう事実をもう少し、加えて記載されたほうがより正確かなという気がいたします。

○唐木座長 ありがとうございます。その点も荒川先生の御指導をいただいて加えていきたいと思います。

そのほかはよろしいでしょうか。

もしそれ以上の御意見がなければ、この素案の内容に基づいて、今後、農林水産省から提出される予定の資料の内容も考慮して、この方向で評価書をつくっていくことにさせていただきたいと思います。

それでは、事務局でただ今いただきました御意見を加えて資料をこれからつくっていただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○小澤評価専門官 それでは、大腸菌をハザードとして評価するに当たりまして、必要とする知見をさらに収集しまして、農林水産省から提出される予定となっております資料の内容も考慮した上で、座長の指示をいただきながら事務局で素案の内容を修正しまして、専門委員の方々に再度確認いただいて御審議いただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

その必要となる知見については、今幾つか御意見をいただいたのですが、そのほかにもこのような知見が必要というものがありましたら御意見をいただければと思うのですが。

○唐木座長 今、2 つばかり御意見をいただきましたが、たまたもし追加があれば事務局に

お伝えいただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○小澤評価専門官 ありがとうございます。

次に、前回のワーキンググループで大腸菌のハザードの特定に関する事項以外についても御意見をいただいておりますので、その部分についても追記、修正等を行っておりますので、それについて御説明させていただきたいと思います。

まず資料 2 の 9 ページをご覧ください。

これは、前回のワーキンググループで鶏用フルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量ということで、最初は 2004 年からしかデータが載っていなかったのですが、それ以前のデータも必要ということで、2001 年から 2003 年のデータを追記させていただいております。

次に、11 ページの 39 行目からをご覧ください。

こちらにつきましては、フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等ということで、米国における状況について記載していますが、カンピロバクターの発生件数につきまして、日本での報告が、12 ページの 1 行目で厚生労働省の食中毒統計では 2008 年のデータで患者数が 3,071 人であるということだったのですが、これに関しましては、少な目に見積もられているのではないかとということで、以下を追記させていただいております。

その内容としましては、なお、この統計では患者 1 名及び家族のみの散発事例は食中毒事件として計上しないことが多いため、国内に多数の潜在患者が存在する可能性があります。散発性のカンピロバクター感染者数を統計学的に検討し、年間国内には少なくとも 24 万人の患者発生があるという報告もあります。さらに、定量的手法を用いた解析では、延べ年間平均患者数は 1.5 億人という報告もあるということを追記させていただいております。

次に、その下の部分なのですが、米国における家畜のフルオロキノロンの承認取り消し前後のカンピロバクターの耐性率についてですが、前回のワーキンググループでは、この 16 行目からなのですが、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。また、別の報告では、ある地域の 2006 年から 2007 年にかけての耐性率と米国での全国的な調査である NARMS における 2004 年または 2005 年の耐性率を比較したところ、*C. jejuni* では有意な変化は認められなかったと書いてあったのですが、これにつきましては、フルオロキノロン取り消し後 1 年や 2 年では、環境汚染の影響などもありますので判断できないのではないかとということで、取り消し後 5~6 年のデータで判断すべきというコメントをいただいております。

そこで、22 行目からの下線の部分について記載を追加しております。

内容としましては、NARMS での鶏由来 *C. jejuni* の CPF₂ 耐性率の 2003 年から 2009 年にかけての推移は、2005 年以前が 14.7 %~21.3 %であったのに対し、2006 年から 2009 年は 8.8~32.1 %となっております。

このように、承認取り消し後でも耐性率としては特に減少したというふうにはいえないと思うのですが、承認取り消し後もフルオロキノロンに対する耐性率が減少しない理由としましては、フルオロキノロン耐性菌は感受性菌より鶏の腸管内での定着性が高く、農場で維持されている可能性が示されております。

次に、14 ページの 6 行目からをご覧ください。

こちらは欧州医薬品庁における評価事例ということの中で、コメントとしましては、ヨーロッパでもフルオロキノロンの使用の制限を行っており、そこでの耐性率の変化についても記載すべきではないかというコメントをいただいておりますので、ここの 6 行目からの内容を追記しております。

内容としましては、デンマークでは 2002 年より家畜にフルオロキノロンを使用する際には起因菌の感受性試験を行い、その起因菌が登録されているフルオロキノロン以外のすべての抗菌性物質製剤に耐性のときのみフルオロキノロンを使用するという制限を設けております。

しかし、ブロイラー由来 *C. jejuni* の CPFIX 耐性率は、DANMAP によると 2002 年以前は 10 % 以下でしたが、2003 年以降上昇傾向を示し、2010 年は 19 % となっております。デンマークのブロイラーにおけるフルオロキノロンの使用量は、使用制限後の 2003 年に一たん減少しますが、2004 年には制限前と同水準に戻り、2006 年までその水準で推移しております。2007 年以降、テトラサイクリンその他が鶏に使える新たな製剤として承認されたため、フルオロキノロンの使用量は減少しております。

次に、16 ページの表 9 をご覧ください。

こちらに関しましては、この表の中にラットについての記載があるのですが、内容が薬物動態学的に矛盾があるために表から削除すべきというコメントをいただいておりますので、削除するという事で記載を修正しております。

以上です。

○唐木座長 大腸菌以外のところでの修正が幾つかあったので説明がありましたが、何か御意見ございますか。

○田村専門委員 12 ページのカンピロバクターの年間平均感染者数 1.5 億人というのは、これは少し説明が要るのではないかと思います。なぜかといいますと、日本の人口は 1.2 億人なのに、平均で 1.5 億人の感染者がいるということです。どのような計算で出たのか、その辺の説明が必要なのではないかと思ったのですが。

○唐木座長 これは延べですね。だから、1 人が何回かという。

○多田専門委員 延べだから。

○渡邊専門委員 1 人が何回か。

○唐木座長 そうですね。1 人が年に 2 回も 3 回もかかるということが、延べ年間で、確かにわかりにくいことはわかりにくいですね。もう少し何かよい記載の方法があったら事務局、考えてください。

○関谷課長補佐 はい。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

何か追加でありましたらまたお知らせいただきたいと思います。

本日予定していました審議は大体これで終了いたしました。事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、次回のワーキンググループの会合の開催につきましては、6月25日月曜日の午後に予定しております。また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。6月25日月曜日の午後ということで予定しております。

○唐木座長 それでは、本日の議事はこれですべて終了いたしました。

御協力ありがとうございました。