

## 食品安全委員会

肥料・飼料等（第75回）／微生物・ウイルス（第44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25年8月28日（火） 9：59～10：35

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（1）抗菌活性を示さない成分の薬剤耐性菌に関する評価の考え方について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

青木専門委員、唐木専門委員、館田専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、  
多田専門委員、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）

熊谷委員長、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、  
伴辺課長補佐、小澤評価専門官、村山係長、秋山技術参与

5. 配布資料

資料 抗菌活性を示さない成分の薬剤耐性菌に関する評価の考え方について  
（案）

参考資料

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、定刻になりましたので、ただ今から第75回肥料・飼料等／第44回微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）を開催いたします。

本日は、池、田村の2人の専門委員が御欠席でございまして、7人の専門委員と、専門

参考人として荒川先生に御出席をいただいています。

それでは、議事に入る前に、事務局から議事、資料の確認をお願いします。

○伴辺課長補佐 本日の議事等の確認の前に、8月1日付で事務局の人事異動がございましたので御報告させていただきます。

前田評価調整官が上席評価調整官となっております。

また、薬剤耐性菌担当の補佐が松尾から、私、伴辺となっております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

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「抗菌活性を示さない成分の薬剤耐性菌に関する評価の考え方について」及び「その他」になります。

資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料は「抗菌活性を示さない成分の薬剤耐性菌に関する評価の考え方について」、それに机上配布資料1としまして食品安全基本法の抜粋、机上配布資料2としまして「平成25年度食品安全確保総合調査及び食品健康影響評価技術研究課題について」となっております。

さらに、参考資料といたしまして、アンプロリウム、エトパペート、クエン酸モランテル、ナイカルバジンのファイルを、部数の都合で申しわけございませんが、お二方に1部ということでお配りしております。

不足の資料等ございますか。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、続いて、利益相反に関する確認でございます。

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の参加に関する事項についての報告をお願いします。

○伴辺課長補佐 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御報告いたします。

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いたしましたが、平成15年10月2日委員会決定の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。

○唐木座長 提出していただいた確認書では利益相反はないということでございますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題の(1)、「抗菌活性を示さない成分の薬剤耐性菌に関する評価の考え方について」でございますが、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。

まず、右上に資料と記載しております「抗菌活性を示さない成分の薬剤耐性菌に関する

評価の考え方について（案）」を御覧ください。

これについてですが、まず、飼料安全法上、「飼料添加物として認められる抗菌性物質製剤」につきましては、「飼料添加物の評価基準の制定について」という通達があるのですが、これについては、飼料添加物の指定等のための審議を行う際に必要な飼料添加物の効果及び安全性の評価に関する基本的な考え方を定めた通達になりますが、その中で、飼料添加物の効果及び効果としまして「特定の病原寄生生物による家畜等の幼齢期における生産性の低下の防止」と定められております。この病原寄生生物の中には、細菌のみではなく、原虫や寄生虫も含まれるということで、一般的に抗菌活性を示さない物質についても抗菌性飼料添加物として指定されております。

そのため、平成 15 年に農林水産省から薬剤耐性菌について諮問されております飼料添加物及びそれと同一または同系統の動物用医薬品の成分の中には、抗原虫剤または駆虫剤であって、薬剤耐性菌評価の対象とはならない、抗菌活性を示さないものが含まれております。

1 枚おめくりいただきまして別添 1 というものがございます。こちらが平成 15 年に農林水産省から諮問されたときの文書になります。

もう 1 枚おめくりいただきまして、4 ページ目から別紙 1 と別紙 2 がございますが、こちらの別紙 1 が飼料添加物の成分、別紙 2 が動物用医薬品の成分となります。ここに下線でお示ししておりますアンプロリウム、エトパベート、クエン酸モランテル、デコキネート、ナイカルバジンにつきましては、抗原虫薬または駆虫薬ということで、抗菌活性を示さない成分ということになります。

また 1 ページ目にお戻りいただきまして、3 番目としまして、今般、これらの駆虫剤等につきまして、リスク管理機関から抗菌スペクトル等に関する資料が提出されております。少し修文させていただいておりますが、文の意味が明確になるような形の修文をさせていただいております。

これらの資料によって、代表的な腸内細菌等に抗菌活性を示さないことが確認されまして、そのほか、家畜等にこれまで給与または投与されても薬剤耐性菌が選択されたという知見がないことから、これらがハザードとなる薬剤耐性菌を選択する可能性がないと考えられました。

ここで別添 2 を御覧いただきたいのですが、7 ページからになります。こちらが農林水産省から提出された資料の抜粋となりますが、各成分について分子式、分子量、構造式、作用機序及び抗菌スペクトルについてまとめております。

まずアンプロリウムにつきまして、作用機序ですが、こちら事務所で最初記載したもののからより詳細な内容を追記しております。作用機序としましては、アンプロリウムはチアミンの構造類似物質であるということで、チアミンと拮抗することで細胞のチアミン吸収を阻害するという作用となります。その結果、コクシジウムにおきましては虫体の発育を阻害します。

また、抗菌スペクトルについてですが、こちらにありますように、大腸菌、*Enterococcus*、*Bacteroides*、*Fusobacterium*、*Bifidobacterium*、*Eubacterium*、*Clostridium*、*Prevotella*、*Lactobacillus* 等の代表的な腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub> が 128 mg/L より大きいという結果となっております。

また、別の報告で、*Bacillus* と、*Staphylococcus aureus* 等に対する MIC が 1,000 µg/mL より大きいという結果となっております。

次のページを御覧ください。

こちらがエトパベートになりまして、こちらもまた作用機序に追記をさせていただいておりますが、パラアミノ安息香酸の構造類似物質の中から、葉酸代謝経路を標的として鶏を用いた *in vivo* での抗コクシジウム活性を指標にスクリーニングをしたところ、エトパベートに抗コクシジウム活性があることが明らかとなりました。しかし、現在までこの代謝経路の障害の詳細についての報告はされておられません。

また、細菌と異なる代謝経路を障害している可能性があると考えられており、抗菌活性も報告されておられません。

抗菌スペクトルにつきましては、先ほど同様に、代表的な腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub> が 128 mg/L より大きいという結果となっております。

こちらもまた同様に、*Bacillus* と、あと *S. aureus* 等に対する MIC が 1,000 µg/mL より大きいという結果となっております。

次にクエン酸モランテルについてです。作用機序としましては、アセチルコリンと競合的に拮抗してその作用を遮断し、脱分極神経遮断を起こして痙攣性の麻痺を生じさせるため、豚回虫は宿主から駆虫されるということになります。細菌においてはアセチルコリンレセプターの存在は知られていないということで、この作用による抗菌活性はないと考えられております。

抗菌スペクトルにつきましては、実験室保存の *Staphylococcus*、*Streptococcus*、*Bacillus*、*Micrococcus*、*Salmonella*、大腸菌、*Enterobacter*、*Pseudomonas*、*Klebsiella* 等 25 菌株に対する MIC は、いずれも 100 µg/mL 以上という結果となっております。

最後に、次のページのナイカルバジンでございます。こちらの作用機序としましては、4,4'-ジニトロカルバニリド (DNC) はコハク酸結合 NAD の還元を抑制してミトコンドリア内のカルシウムイオンの蓄積を阻害し、ミトコンドリアのエネルギー変換過程を抑制することが考えられております。ただし、この作用について、原虫においては科学的に証明されておられません。

抗菌作用についてですが、嫌気性菌についてはクエン酸回路や電子伝達系がないということで抗菌活性を示さないと推定されておりますが、好気性菌については好気性呼吸経路を持つということから、DNC が理論的に作用する可能性はあると考えられております。ただし、このものについては、1950 年代より抗コクシジウム剤として長期に使用されて

おりますが、現在に至るまで、抗菌活性の報告は 1 菌種のための弱いものしか知られておりません。

抗菌スペクトルにつきましては、同様に代表的な腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub> が 128 mg/L から 128 mg/L より大きいとなっております。

そのほか、*Salmonella*、*Staphylococcus*、*Enterococcus*、大腸菌、*Proteus*、*Lactobacillus*、*Campylobacter*、*Clostridium*、*Bacteroides* に対する MIC は、いずれも 256 mg/L より大きいものとなっております。

*Bacillus* と *S. aureus* 等に対する MIC は 1,000 µg/mL より大きかったのですが、このうち、好熱性細菌である *Bacillus stearothermophilus* というものに対する MIC が 50 mg/L ということで、これが先ほど御説明した、1 菌種となります。

以上の抗菌スペクトルの成績から、これらの駆虫剤等が代表的な腸内細菌等に抗菌活性を示さないことが確認できると考えられました。

また、これらの駆虫剤等につきましては、今まで数十年間の使用実績がございますが、家畜等に給与又は投与された場合に薬剤耐性菌が選択されたという知見は今までないということから、ハザードとなる薬剤耐性菌を選択する可能性はないと考えられました。

また、1 ページの一番下に注釈をつけておりますが、先ほど御覧いただいた別添 1 の別紙 1 と別紙 2 にデコキネートという成分が含まれております。こちらも抗原虫薬でございますが、飼料添加物と動物用医薬品で同じ成分がございますが、飼料添加物につきましては、現在、飼料添加物の指定取り消しの手続が進められております。また、動物用医薬品としてのデコキネートにつきましては、既に承認が整理されていることから、農林水産省による資料が提出されておられませんので、今回は審議の対象としておりません。

説明は以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○唐木座長 ということでございまして、本日の審議は多少今までと違ったところがございます。抗菌性物質製剤は抗菌活性を示すものと我々は思っていたのですが、飼料添加物としては、原虫及び寄生虫に対する薬剤で抗菌活性を示さないものも便宜上抗菌性物質製剤に入れてしまっております。そうすると、薬剤耐性菌のことをここで審議をしなくてはいけないということになっております。

今回は、抗菌活性を示さないことがはっきりしている抗菌性物質製剤についてどのように考えるかということで、今、参考資料の説明があつたとおりでございます。

以上の説明から、代表的な腸内細菌等に抗菌活性を示さないという簡単な資料がございますし、これまでこれらの駆虫剤等は抗菌活性を示す物質ではないということが明確になっているので、改めてこれを確認してよろしいかということと、それから、この物質を家畜等に給与、食べさせた場合に薬剤耐性菌を選択する可能性は当然ないわけですが、ないということも改めて確認してよろしいかと、この 2 点の御意見をいただきたいということでございます。何か御質問、御意見ございますか。よろしいでしょうか。

かなり自明なことでございますので、それでは、この資料のとおりとさせていただきます

して、これらの駆虫剤等については、家畜等に投与または給与した場合は薬剤耐性菌を選択する可能性がないということで御確認いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に、これらの駆虫剤等の評価の取り扱いについてですが、まず事務局から説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、引き続き御説明させていただきます。

机上配布資料1の食品安全基本法の抜粋を御覧ください。

こちらは、食品健康影響評価の実施ということで、食品の安全性の確保に関する施策の策定に当たりましては、食品健康影響評価が行われなければならないこととされておりますが、以下の3つの場合には評価を行う必要がないこととされております。

まず1つ目は、「当該施策の内容からみて食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないとき」というときで、これは、例えば飼料添加物として指定されている抗菌性物質で、現時点で使用されておらず今後の使用も見込まれないものについては基準や規格は必要ないということで、そのような基準や規格の改正または廃止の際には評価は必要ないこととされております。また、あと、動物用医薬品などで、例えばイヌやネコに使うものなどにつきましては食品とは関係がないということで、明らかに評価が必要ないということになっております。

2つ目が「人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるとき」というもので、例えば、今までそのように判断された事例といたしましては、国内外において食用に係る製造、販売、流通することのない動物用医薬品、農薬などにつきましては、食品中の残留基準を削除する場合というものがございます。この場合につきましては、残留基準が削除されましても、抗菌性物質については食品衛生法上含有してはならないとの規定が適用されます。また、その他の物質については一律基準が適用されることから、この削除に係る食品のリスクに変化を与えるものではなく、人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると考えられております。

3つ目が「人の健康に悪影響が及ぶことを防止し、又は抑制するため緊急を要する場合で、あらかじめ食品健康影響評価を行ういとまがないとき」というもので、これは、いわゆる予防原則を示しております。人の健康被害が明らかであって、その作用機序が不確定で科学的には確定していない場合に、緊急にリスク管理を行うような場合となります。ただし、この場合は事後に評価が行われることとなります。具体的には平成15年のアマメシバなどの場合で、人に実際に健康被害が起こった際に、厚生労働省がまず販売禁止をし、その後に食品安全委員会で食品健康影響評価をした例がございます。

以上が評価の必要がない場合ということになりますが、今回の駆虫剤等の評価がいずれかの評価が必要ない場合に該当するかについて御審議いただければと思います。

説明は以上でございます。

○唐木座長 もう一つ例を挙げると、福島原発事故の直後に5 mSvという暫定基準をつ

くって、その後に食品安全委員会で評価を行いました、これもこの項目に該当するわけです。ありがとうございます。

ここで御審議いただきたいのは、先ほど、この駆虫剤等については、薬剤耐性菌を選択する可能性はないと考えてもよろしいということで結論が出たわけですが、その結論からの先の話でございまして、ここの食品安全基本法の中の「人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかである」というふうに解釈をしてよろしいかどうかということでございます。ここでは、薬剤耐性菌に関しては、これを選択する可能性がないわけですから、ここの健康に及ぼす悪影響がもう明らかになっていると、そういうふうになっているということでございますが、それでよろしいかどうかということで御意見をいただきたいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、全てデータを集めて評価書を作成してというのではなくて、「人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかである」という、この項目に該当するというのを食品安全委員会に、ここの専門調査会から報告をするという、そういう手続になるということでございますが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、本日の審議結果について取りまとめをさせていただきたいと思えます。

抗菌活性を示さない成分の薬剤耐性菌に関する評価の考え方については、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議をした結果、これらの駆虫剤等を家畜等に給与または投与しても薬剤耐性菌を選択する可能性はないと考えられることから、食品安全基本法第 11 条第 1 項第 2 号の「人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるとき」に該当するというにさせていただきたいと思えますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ただ今申し上げました結論につきまして食品安全委員会に報告をさせていただきます。細かい文言につきましては御一任をさせていただきたいと思えます。

それでは、作業を事務局、よろしく願いいたします。

○小澤評価専門官 それでは作業を進めさせていただきます。ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、引き続き議題（2）、これは報告事項でございます。事務局からお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、机上配布資料 2 の「平成 25 年度食品安全確保総合調査及び食品健康影響評価技術研究課題について」を御覧ください。

まず、1 としまして食品安全確保総合調査となります。こちらにつきましては、畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査というものを現在行っております。この調査につきましては、基本的に食肉を量販店等で購入いたしまして、そこから指標菌として大腸菌及び腸球菌を、また食中毒菌としてサルモネラ及びカンピロバクターを分離しまして薬剤感受性試験を行っているものとなっております。以前にも、平成 18 年から 20 年にかけて同様の調査を行ってございましたが、カンピロバクターについては平成 19 年以降調査が

行われていないということで、今回、カンピロバクターを対象として調査を行っております。今までの調査結果につきましては、今まで御審議いただいている評価書の中で暴露評価の部分で引用させていただいております。

具体的な内容としましては、(2)の調査内容を御覧いただきたいのですが、基本的な調査方法としまして、平成17年度の調査事業でこのプロトコルを作成しております、その方法によって調査を行うこととなります。具体的には、量販店等から牛肝臓500サンプル以上、豚肝臓500サンプル以上、また鶏肉200サンプル以上を、いずれも国内産に限っておりますが、これを採取いたしまして、サンプルからカンピロバクターを速やかに分離し、牛肝臓由来カンピロバクター50株以上、豚肝臓由来カンピロバクター50株以上、鶏肉由来カンピロバクター100株以上を得ることとしております。また、そのほかに量販店等からのトレースバックが可能な食鳥処理場10か所以上から鶏肉100サンプル以上を採取し、サンプルからカンピロバクターを50株以上得ることとしております。

これらの分離したカンピロバクターにつきまして薬剤感受性試験を実施し、MICの分布や薬剤耐性率等を調査することとしております。さらに、関連する知見を踏まえながら調査データを分析いたしまして、薬剤耐性菌の出現実態を考察することとしております。さらに、得られた薬剤耐性菌につきましては遺伝子レベルの解析を行うこととしております。

得られた耐性菌につきましては、請負業者によって保管するとともに、食品安全委員会事務局の担当官の指示に従い、保管菌株を復元し、菌株の純粋性を確認後、研究機関等に菌株の提供等を行うこととしております。

これについては、既に現在調査が行われておりまして、受託事業者としては一般財団法人東京顕微鏡院となっております。

次に、食品安全委員会では科学を基本とする食品健康影響評価のために、食品健康影響評価技術研究というものの公募を行っております。薬剤耐性菌関係につきましては、平成25年度は、食用動物由来耐性菌の定量的リスク評価モデル確立に関する研究という課題名で公募が行われまして、現在、応募のあった課題について内部での評価が行われているところとなっております。

研究概要としましては、食用動物由来の薬剤耐性菌の定量的リスク評価に必要な情報の検討、収集を行い、諸外国のリスク評価手法も参考にして、定量的リスク評価モデルを構築し、定量的リスク評価指針の設定に向けて必要な情報を収集するというものになっております。

耐性菌に関する定量的なリスク評価というものは国際的にも確立されたものがないということで、このような定量的リスク評価モデルが確立されれば、より客観的な評価に役立つと思われまます。

説明は以上でございます。

○唐木座長 事務局から、調査と研究課題についての説明がありましたが、何か御質問、



コメント等ございますか。よろしいですか。

○渡邊専門委員 薬剤耐性菌の出現実態調査は、非常に重要だと思います。御存じのように、現在、G8 が薬剤耐性に対してコメントを述べまして、それに基づいて WHO が、この 9 月 19 日に、緊急に薬剤耐性菌の現状及びその調査方法、及び今後のあり方についての検討会を開きます。私も呼ばれたのですが、ほかの用があって参加できないのですが、これは、今後、非常に重要な意味合いを持ってくると思います。

この会のみではなくて、ほかの会でも情報を皆さんにお知らせしているのですが、WHO でもう一つ別に、AGISAR (Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance) という会議が、これは 2000 年くらいからずっと行われています。これのまとめについても事務局に何回かお知らせしています。それと同時に、日本の国内においてはサーベイランスシステムが結構よく実施されています。一つは御存じのように農林水産省の JVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)、もう一つは厚生労働省の JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance)。そこを今インテグレート——インテグレートと言ってもなかなか難しいのですが、その情報をシェアリングしようということを、厚生労働科学研究の研究班で、私が今行っています。その中にも、この一部、食品も入っているのですね。できれば、日本が国として一体化して実施する必要があります。農林水産省が実施して、厚生労働省が実施して、食品安全委員会が実施して、というのはあまりよいことではないので、どこかで本当にインテグレートさせていく必要があります。御存じのように薬剤耐性菌は院内感染の問題のみではなくて、環境問題、食品、動物、その全体が連動しているということになっていますので、ぜひこの成果も、お互いの研究班、またはお互いの省庁間での調整を、ぜひお願いしたいと思います。

今、国立感染症研究所としては、福島前厚生科学課長が農林水産省の審議官として出向していますので、そこを通して、農林水産省にコンタクトをとっていただくということを行って、この間 1 回目の説明を感染症研究所の企画主幹から福島審議官に行ったところですので、その辺はぜひ調整していただければと思います。こういう形で実施しているので、重要なデータになると思います。よろしく願いいたします。

○唐木座長 非常に大事な御提案をありがとうございました。

○姫田事務局長 渡邊委員の問題意識は非常によくわかっておりまして、基本的には農林水産省、厚生労働省と情報交換して、また調査自身も、きちんとそれぞれの役所の仕事に合わせて重複がないように、かつ漏れがないように、調査計画を立てていかないといけないと考えております。それぞれ情報交換しながら引き続き進めてまいりたいと思いますので、どうもありがとうございます。

○唐木座長 そのほかに何かございますか。

○荒川専門参考人 この 2 番目の研究課題で、定量的リスク評価モデルを構築するのは非常に大事なことだと思います。ただ、この食品に関連して、例えば残留農薬や添加物な

ど、そういった化学物質的なもの場合は、時間がたてば分解したり、あるいは薄まって濃度が低くなっていくという、そういうことが一般的にあるのですが、耐性菌の場合は最初の汚染量が低くても、その保管状況や、あるいは食品を食べた人に対しての、あるいは動物に対しての抗菌薬の投与によって菌量が増えたり、途中で増殖して量が増えていくという現象が起きるので、通常の残留農薬等の評価手法に加えて、菌は増殖して増える、環境によって増えていくというようなことも織り込んだリスク評価モデルをつくっていただけるとよいと思います。そこが難しいので、欧米でもリスク評価の方法がまだ十分に確立できていないと思うのです。日本で、もしこういった課題を研究される場合は、海外のお手本になるような、そういう視点も含めた指針のようなもの、あるいは評価のよいモデルをつくっ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。確かに化学物質は減るということしか考えていませんが、微生物は増えるという、それは大変難しいところですね。ありがとうございます。

ほかに何かございますか。よろしいですか。

それでは、最後に、この我々の任期は、この 9 月末で終了するということになります。したがって、このメンバーでの会合は今日が最後ということになります。

先生方には、この 2 年間大変熱心に御協力をいただきまして、無事にこのワーキンググループの任務を果たすことができました。心からお礼を申し上げます。ありがとうございました。

それでは、事務局から何かありますか。

○伴辺課長補佐 ただ今、座長から御発言がありました件でございます。10 月に委員の改選がございますが、次回以降の予定等につきましては、まだ決定はしていない状況でございます。調整させていただきまして、また後に御連絡をいたしたいというふうに考えております。

専門委員の先生方には、大変お世話になりありがとうございました。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会をいたします。どうもありがとうございました。