

食品安全委員会
肥料・飼料等（第 94 回）／微生物・ウイルス（第 56 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 26 年 10 月 20 日（木）14:00～15:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 牛及び豚に使用するセフトフル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）

津田座長代理、池専門委員、今田専門委員、甲斐専門委員、田村専門委員

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員

（説明者）

農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課 西田専門官

農林水産省動物医薬品検査所 比企検査員

（事務局）

東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、関口課長補佐、

大倉評価専門官、村山係長、秋山技術参与

5. 配布資料

資料 1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料 2 （案）牛及び豚に使用するセフトフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

参考資料

6. 議事内容

○津田座長代理 本日は、吉川座長が御都合により欠席ということですので、規定により、座長代理の私が議事進行を務めさせていただきます。御協力のほどよろしくお願いいたします。

それでは、定刻となりましたので、ただいまより肥料・飼料等（第 94 回）/微生物・ウイルス（第 56 回）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関する WG）を開催いたします。

本日は、先ほど申しあげました吉川専門委員のほか、荒川、砂川、戸塚、豊福、細川の 6 名の専門委員が御欠席でございまして、5 名の専門委員が御出席です。

それでは、議題に入ります前に、事務局から、議事、資料の確認をお願いいたします。
○関口課長補佐 事務局でございまして。

それでは、本日の議事、資料等について御説明をいたします。本日の議事は、牛及び豚に使用するセフトフル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いうことで 3 回目の審議になります。それから、その他を予定しております。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表がございまして 2 枚紙をお配りしております。

資料 1 でございます。昨日現在の薬剤耐性菌に関するリスク管理機関からの評価要請の状況と審議の状況についてまとめた資料でございます。

資料 2 でございます。「牛及び豚に使用するセフトフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」の評価書（案）でございます。

参考資料でございます。少し厚い冊子でございますが、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ということで、セフトフルのメーカー資料でございます。こちらは 5 分冊でございますが、お配りしております。

それから、前回以降追加された資料を紙のファイルにまとめてございます。追加の参考資料ということで先生方お 1 人に 1 冊ずつお配りしております。

そのほか、机上配布資料をお配りしております。机上配布資料 1「JVARM の試験薬剤に関する資料」ということで、後ほど、JVARM の対象の薬剤がセフトフルからセフトタキシムに変更された件につきまして、田村先生から御説明いただく際の資料ということでお配りしております。

机上配布資料 2「食品健康影響評価について」という厚生労働省からの諮問の文書、ロメフロキサシンの諮問でございますが、こちらをお配りしております。

机上配付資料 3「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤のリスク管理措置について」という農林水産省の畜水産安全管理課長通知でございますが、そちらについてお配りしております。

お配りしている資料につきましては、以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○津田座長代理 よろしいでしょうか。

続きまして、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き、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報告を行ってください。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方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。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生方はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

以上でございます。

○津田座長代理 よろしいでしょうか。相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、議題(1)牛及び豚に使用するセフトフル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す。

事務局は資料の説明をお願いいたします。

○大倉評価専門官 それでは、御説明いたします。資料2「牛及び豚に使用するセフトフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」を御覧ください。前回、暴露評価までで御指摘いただいた箇所と、事務局で記載等を整理させていただいたものについて、まず御説明をさせていただきます。

資料の12ページをお願いいたします。(3)有効成分の系統でございます。

20行目でございますが、前回のワーキンググループで、「第三世代」は系統名ではないので「系」を削除すべきという御指摘をいただきましたので、脚注を修正するとともに、評価書(案)全体で「第三世代セファロsporin系抗生物質」を「第三世代セファロsporin」に修正させていただいております。

また、池専門委員から、脚注の第三世代セファロsporinの説明について御修文をいただきましたので、後ほどコメントをいただきたいと思いますと考えております。

続きまして、14ページ、15ページでございますが、今申し上げた「第三世代セファロsporin」の修正等でございます。

17ページでございますが、21行目の「ペニシリン結合蛋白」という記載につきまして、荒川専門委員から、「(PBP)」のみではなく「penicillin binding protein」という表記があったほうがよいのではないかということで御修文をいただいております。

飛びまして、32ページをお願いいたします。8行目にセフトフルの抗菌スペクトル及び感受性分布という項目がございます。

18行目から、セフトフルの表記を修正させていただいております。これは、26行目の【事務局より】に記載させていただきましたが、前々回のワーキンググループで豊福専門員から、評価書(案)の中で「黄色ブドウ球菌」や「*Staphylococcus aureus*」など、記載がばらばらのものがあるということで、整理をしたほうがよいのではないかという御指摘をいただきましたので、事務局で、その菌名の表記について①～④の記載の整理をさせ

ていただきました。基本的には、その耐性菌の評価書の中での記載頻度が高いもの、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、大腸菌につきましては、1 回目には和名、英名を併記して、以降は和名で表記する、食中毒統計に記載のあるものにつきましては、④になりますが、1 回目には和名、英名を併記して、以降はその食中毒統計の記載に沿ったものにするといった整理をさせていただいておりますので、御確認、御意見をいただければと考えております。

続きまして、33 ページの表 31、セフトオフルの抗菌スペクトルの表でございます。これまでアルファベット順にさせていただいておりますが、池専門委員から、第三世代セファロsporinの抗菌スペクトルの特徴がよくわかるようにということで並べかえの修文をいただいておりますので、表記を変えさせていただいております。

続きまして、36 ページ、37 ページは、記載の整備の関係で荒川専門員から御意見をいただいております。

37 ページの 3 行目、牛及び豚以外の動物から分離された細菌に対するセフトオフルの MIC ということで、前回、参考とさせていただいておりますが、脚注を欄外に記載させていただいております。

41 ページになりますが、2 行目からのセファロsporin系抗生物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序等、11 行目からの β -ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化による耐性発現について、池専門員から、先ほどの 12 ページの御修文と同じで、 β -ラクタマーゼの分類に関する記載を、続く 42 ページから a. ~d. の記載をさせていただいております。どういう経緯や開発の歴史があって、この a. ~d. があるのかがわかりやすいほうがよいということで御修文をいただきまして、また後ほど、あわせてコメントをいただきたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

42 ページでございます。こちらも池専門委員から、クラス C の β -ラクタマーゼにつきまして、御修文をいただいております。

45 ページ、3 行目になりますが、「*Enterococcus faecium* においては PBP の変異によること」ということで、付加的に発現するものとは別に PBP の変異による耐性の発現もあるということで御修文をいただいております。

めくっていただいて、47 ページも、交差耐性に関する池専門委員の御修文をいただいております。

48 ページになりますが、前回まで、イヌ由来の大腸菌について、染色体性のフルオロキノロン耐性菌にプラスミド性のセファロsporin耐性が入って多剤耐性となるという機構について記載をさせていただいておりますが、田村専門委員から短く整理していただいた修文をいただきましたので、そちらに記載を修正させていただいております。

続いて、50 ページをお願いいたします。3 行目になりますが、VRE 感染症の治療ということで、前回のワーキンググループでオキサゾリジノン系抗菌性物質のみではなく、ストレプトグラミン系のもも使われているということでしたので、「ストレプトグラミン系抗生物質」の追記をさせていただいております。

同じく 50 ページの 29 行目からでございます。第三世代セファロスポリンのサルモネラ感染症への使用について、前回、第三世代セファロスポリンそのものが承認されていないような記載となっておりますので、事務局で整理をさせていただいております。

続きまして、発生評価になりますが、53 ページ、3 行目の表 46 のタイトルでございます。と畜場における牛及び豚由来大腸菌の薬剤感受性試験結果、前回年度が入っておりますでしたが、年度が入っているほうがわかりやすいということでしたので、追記をさせていただいております。

続きまして、55 ページ、薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性の項でございます。36 行目ですが、サルモネラ属菌の「サブタイプ」というところを「血清型」に田村専門委員から御修文をいただいております。

続きまして、56 ページですが、こちらも 28 行目、田村専門委員から御修文をいただいております。

また、ここまではセフトオフルを投与した豚で選択されたという報告を載せておりましたが、セフトオフル投与群からセフトオフル耐性菌が検出されなかったという追加資料が提出されましたので、その旨追記をさせていただいております。

続きまして、57 ページの 25 行目、肉用鶏に対するセフトオフルの使用についての項でございます。前回まで「(参考)」をつけさせていただいておりましたが、前回のワーキンググループで、参考ではなく本文のデータとして扱うべきではないかという御意見をいただきましたので、「(参考)」を削除させていただいております。

また、先ほども机上配布資料の御説明をさせていただきましたが、表 48 に関しまして、後ほど田村専門員から、2010 年に試験薬剤がセフトオフルからセフトオタキシムに替わり、これに伴ってブレイクポイントが変更された件について御説明をいただく予定でございます。

次に、60 ページをお願いいたします。ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性の項目の中のヒトの腸内細菌叢として定着する可能性でございます。その 32 行目にも④としてヒトの常在菌または病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性がございます。また、61 ページの 23～24 行目にもこの項目がございましたが、余りデータがなかったということで、後ろに大腸菌とサルモネラ菌とあわせて移動させていただいております関係で、ここでは削除させていただいております。

続きまして、61 ページ、62 ページの家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路でございます。

62 ページの表 50 でございますが、下半分、「牛乳・乳製品」の農場から出荷されて摂取されるまでの経路に「乳製品」を追記いたしました。また、表 51 も若干記載を事務局で整理させていただきました。

これに伴いまして、63 ページの 9 行目からですが、牛乳の殺菌条件を御指摘いただきましたので、「62～65℃」も「63～65℃で 30 分間」と、「又はこれと同等以上の殺菌効果

を有する方法での加熱処理（国内では 120～150℃で 1～3 秒が主流）」という追記をさせていただきます。また、表 50 に「乳製品」を追記しましたことに伴い、乳製品についても同等の加熱殺菌されたものが使われているということで追記をさせていただきます。

続きまして、64 ページの 16 行目、表 53 のタイトルでございます。こちらも「(参考)」を削除し、検査年度の追記をさせていただきます。

めくっていただいて、65 ページの 24 行目、表 54 でございます。こちらは厚生労働省の食中毒菌の汚染実態調査によるデータでございます。前回のワーキンググループで、2013 年の大腸菌の牛ひき肉、豚ひき肉の陽性率が低いということでデータを確認させていただきましたところ、牛ひき肉につきましては検体数が 55 から 10、豚ひき肉につきましては検体数が 119 から 15 でしたということで、陽性検体数は変わらないのですが、検体数に修正がございまして、陽性率を、牛ひき肉で 70.0%、豚ひき肉で 66.7%と修正をさせていただきます。

66 ページの下の 16 行目、表 57 のタイトルでございます。こちらも「(参考)」を削除させていただきます。

67 ページの 13 行目がヒトの腸内細菌叢として定着する可能性ということで、①サルモネラ属菌、これは前回お示しさせていただいた記載でございますが、参考とするということで前回御指摘をいただきましたので、記載を整理させていただきました。

また、68 ページの 3 行目からが大腸菌の記載でございます。これは前回、荒川専門員から文献の提供をいただきまして、事務局で追記をさせていただきました。この文献が、スウェーデン等の報告で、長期療養施設で ESBL 産生大腸菌のアウトブレイクがございまして、このアウトブレイクの患者の追跡調査を 4 年、5 年したところ、4 年以上ずっと患者の糞便から ESBL 産生菌が検出され続けるというものでございましたので、事務局で追記をしております。

また、8 行目からでございますが、「鶏肉由来 ESBL 産生大腸菌とヒト由来 ESBL 産生大腸菌の関連性は示されていない。」旨の記載もさせていただきます。

以上が暴露評価までの記載で前回までに御指摘いただいた点、事務局で修正をさせていただきます。よろしくお願いたします。

○津田座長代理 どうもありがとうございます。

最初から、今、御説明していただいたことに従って確認をしていきたいと思っております。

12 ページ、「第三世代セファロスポリン」に修正したということですが、これについてはよろしいでしょうか。御意見はありませんか。では、どうもありがとうございます。

あと、池先生から 12 ページ、修文をいただいておりますので、池先生、御説明いただけますでしょうか。

○池専門委員 第三世代セファロスポリンに関しまして、元の文章はオキシイミノ基を保有しない云々という文章があったのですが、セファロスポリンの分類ということを整

ておいたほうがよいかと思ひまして、このような記載にさせていただきました。世代分類はグラム陰性菌に対する抗菌活性で分類するという事でございます。第一世代はグラム陰性菌、特に大腸菌に効く。第二世代は大腸菌、肺炎桿菌、場合によってはプロテウスにも効く。第三世代は、さらに抗菌域が広まり、セラチア、エンテロバクター、サイトロバクター、これらはヒトに対しては典型的な日和見感染を起こす、大腸菌に比べるとより易感染者に対する日和見感染菌でございますから、ここにまで抗菌活性が広まる。第四世代は、それに加えて緑膿菌にも抗菌活性が加わるというような分類が一般的でございますので、そういう形で整理させていただきました。

第三世代、第四世代は、セファロスポリンの中で広域活性 β -ラクタマーゼに安定であると言われていたオキシイミノ基を側鎖に持つセファロスポリンがここに含まれるということ、一応記載させていただきました。

以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

ほかの先生方、何かこれに対して御意見はありますでしょうか。どうもありがとうございました。

それでは、そういうことに従って名称も事務局で修正をしてくださっているということで、進んでいきたいと思ひます。

17 ページ、荒川先生の修文がありますが、これでよろしいですね。

次に行きまして、32 ページに豊福先生から名称の整理ということで御提案があつて、それに対して事務局が、この四角で囲ったように直しましたということですが、御意見ございますか。これでよろしいですか。どうもありがとうございます。

どうぞ。

○甲斐専門委員 32 ページの 20 行目、「サルモネラ属菌 (*Salmonella* Typhimurium 及び *Salmonella* Choleraesuis)」となっておりますが、ここは最後に「等」と入れたほうがよろしいのか。ここの「サルモネラ属菌」が、いわゆる腸管感染などを起こす *Salmonella* を意味しているのだと、*Salmonella* の呼び方は非常に難しい部分があるのですが、*Salmonella enterica* になるのかなとも思ふのです。私もきちんと確認したほうがよろしいかと思ひますので、ここは確認が必要かと思ひます。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

こちらの記載なのですが、もともとは 33 ページの表 31 の内容を説明するものとして記載をさせていただいておりましたので、*Salmonella* については *S. Typhimurium* と *S. Choleraesuis* という 2 つを記載させていただいておりました。その後、池先生から、こちらの「腸球菌」という記載について「*faecium* 等」という記載を追加していただきまして若干内容が変わってきていますので、こちらの *Salmonella* につきましても、表現について検討させていただきたいと思ひます。ありがとうございます。

○津田座長代理 では、それは表記を検討してください。

あと、池先生、33 ページを並べかえていただいたので、御説明いただけますでしょうか。

○池専門委員 セフチオフルの第三世代セファロスポリンとしての扱いが問題になっておりますので、それがわかりやすいような並びかえが可能ならばお願いしますということを経理局にお願いいたしました。グラム陰性菌を見ていただきますと、大腸菌、*E. coli*、*Klebsiella*、*Enterobacter* がずっとありまして、それから *Serratia* がありますね。*Serratia* までを見ますと、第三世代の特徴がわかります。大腸菌、*Klebsiella*、これは腸内細菌で病原性が比較的あるものですね。それから、日和見感染菌として *Serratia* や *Enterobacter* がきます。対照の *Enterobacter cloacae* が MIC 0.39、これは感受性である。だから、大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter*、そして次に *Serratia* が MIC 0.78 で感受性があるということで、第三世代の特徴が出ているということかと思えます。あとは *Acinetobacter* など様々なことが書いてありますが、これは一つのグループになるかと思えます。したがって、第三世代あるいは第四世代ということ进行分类するには、その特徴がわかればよいように並びかえればよいかと思ったのでございます。

あとは、グラム陽性菌に対する抗菌活性は薬によってそれぞれ違ってまいります。例えば三代でも、グラム陽性菌に有効なものもあれば効かないものもございませぬ。

以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございます。

ほかの先生方は何か御意見、御質問等はございませぬか。

はい。

○甲斐専門委員 *Salmonella* は最後でよろしいですか。

○池専門委員 これは先生にお任せします。これは大事ですので、むしろ上げたほうがよいかと思えます。

○大倉評価専門官 そうしますと、*Salmonella* は *Klebsiella* と大腸菌の間ぐらいということでもよろしいでしょうか。

○池専門委員 *S. marcescens* の下。日和見感染菌の下でいかがでしょうか。*Salmonella* は一応病原細菌、急性疾患の可能性がありますので、日和見感染菌の *Serratia* の次がよいかと思えます。

○大倉評価専門官 わかりました。では、*Serratia* の下に *Salmonella* の 2 菌種を入れさせていただきます。ありがとうございます。

○津田座長代理 甲斐先生、それでよろしいですか。

○甲斐専門委員 はい。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

ここまで、ほかの先生方は何か御意見ございませぬか。なければ先に進みたいと思えます。

○大倉評価専門官 すみませぬ、1 つよろしいでしょうか。

池先生、32 ページの 19 行目なのですが、このパラグラフは表 31 の説明でして、表 31 に *Enterococcus faecium* が入っておりませぬので、大変申しわけないのですが、よろしい

でしょうか。こちらは表 31 の記載に合わせさせていただきたいと思います。

○池専門委員 わかりました。

○津田座長代理 では、表との整合性をとっていただくということです。

それでは、次が 40 ページです。池先生に歴史的な概要について記載していただいておりますが、先生、説明していただけますか。

○池専門委員 今回のこの評価書、様々な薬と β -ラクタマーゼがたくさん出ておりますので、一体この背景は何かと、全体像が見えないとこれは大変だと思ひまして、このように歴史的な β -ラクタム剤の開発と、それに対しての β -ラクタマーゼの進化の歴史を、非常に簡単でございますが、概要としてまとめておきます。これでも不十分かと思ひますが、全体像が少しは理解できるかなと思ひ次第でございます。以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

あと、ほかの先生方はよろしいでしょうか。

それから、42 ページも池先生から修文をいただいております。

○池専門委員 42 ページはお願いがございます。 β -ラクタマーゼの分類と特性、ここには例えばクラス A β -ラクタマーゼ、クラス C β -ラクタマーゼ、OXA 型と全部書いてありますが、もう少し文章を整理させていただきたい。少し時間がなくてまだ全部できておりませんが、例えば A 型の β -ラクタマーゼに関しましては、まずは A 型の β -ラクタマーゼには何が属するかという記載から始められたほうがよいかと思ひます。例えば A 型は TEM-1、SHV-1 から始まりまして、その変異株の TEM-1、SHV-1 の変異株としての ESBL、もう一つは CTX-M タイプ、そして A 型のカルバペネマーゼが、ここに属します。そして、それに対しての TEM-1、SHV-1、CTX-M タイプ、あるいはカルバペネマーゼの特性を記載するという形で整理させていただきたいと思ひます。これは後で整理してお送りいたします。

あとはクラス C に関して、あるいは OXA 型に関しましても、OXA 型はもともとオキサシリンをよく分解するペニシリナーゼとして発見されて、そのもとの酵素はオキサシリンと第一世代のセファロスポリンをよく分解します。その中で変異株としてセフェム系をよく分解するものと、そして、カルバペネマーゼの活性を持つものが現在問題になっているという形でまた整理して送らせてください。

以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

クラス A、C 等の全体像がわかるように、まずどういうものがあって、それがどうかということ。では、池先生と事務局で文言については御検討いただくということで、またよろしく願ひします。

○池専門委員 はい。では、そのように。

○津田座長代理 ほかの先生もそれでよろしいですね。

それでは、次に進めさせていただきます。

池先生から、45 ページも修文をいただいています。

47 ページもありますが、大きなものが 48 ページ、田村先生に簡潔にまとめていただいたということだと思います。御説明はよろしいですか。よくわかる気がするのですが。

○田村専門委員 特にありません。少し詳しく書き過ぎているので簡潔にまとめたということです。

以上です。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

ほかの先生方、特別ありませんね。

では、先に進めさせていただいて、50 ページ等は、事務局で前回の意見に従って書きかえていただいているということになると思いますが、問題ありませんね。

55 ページ、田村先生からの修文、「サブタイプ」を「血清型」に変えていただくなど文章を直していただいて、あと、先ほど検出されなかった例も田村先生から追記していただいております。

この件に関して、ほかの先生から何か御質問は。

はい。

○甲斐専門委員 1 カ所ですが、55 ページの 37 行目です。「*S. Typhimurium*、*S. Typhimurium* subsp. Copenhagen」となっていますが、そこは単に「*S. Copenhagen*」でよろしいのではないのでしょうか。この「*Typhimurium* subsp.」というところは消して。

○津田座長代理 要らないということですね。

○甲斐専門委員 はい。

○津田座長代理 よろしいですか。どうもありがとうございました。では、そのようにしていただきたいと思います。

あと、56 ページは先生から追記されて、よろしいですね。

あと、58 ページの前回少し問題になった、セフチオフルからセフォタキシムに変わって、ブレイクポイントが変わったということで、田村先生、御説明いただけますでしょうか。

○田村専門委員 それでは、58 ページの表 48 なのですが、この JVARМ の使用薬が 2010 年にセフチオフルからセフォタキシムにかわって、ブレイクポイントも違いますので、両薬の相関性について荒川先生から御質問をいただきました。そのことについて JVARМ から資料をいただいたのが、きょうの机上配布資料 1 でございます。それを御覧ください。

これは、セフォタキシムとセフチオフルの相関性を検討した図です。前回もお話ししましたが、標準品はセフチオフルなのですが、そのものの溶解性が非常に悪くて、この範囲が 8 µg/mL とそれ以上という表記になっています。そのこともありまして、セフチオフルからセフォタキシムに切りかえたと聞いています。そのときに、セフチオフルのブレイクポイントは 8 µg/mL で、セフォタキシムは 4 µg/mL でした。103 株についてこの相関性を見たのが、この表になります。

そうしますと、セフトフルで耐性とされた株は全てセフトキシムのブレイクポイント 4 µg/mL 以上で耐性として判定されます。ただ、セフトフルで MIC が 4 µg/mL の 3 株については、セフトキシムで耐性と出ました。ただ、前回の表 48 の意味は、養鶏業者の自主的であります。使用規制をかけたときに耐性率が非常に下がったということの根拠をもう少し明確にしたほうがよいという荒川先生からの御指摘でした。この相関の表から見ると、両薬剤に相関性があるということですので、この表は十分使えるという判断になったということです。

以上です。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

ほかの先生方、何か御質問ありますでしょうか。非常によい相関が出ていて十分に使えるということ、説明にはなっているということだと思います。どうもありがとうございました。

では、先に進めさせていただきます。

あとは 62 ページ、先ほど説明がありましたように「乳製品」を入れて、それに対する記述を加えたのが 63 ページですが、これについて何か先生方、御意見、御質問等はございますか。よろしいですね。

次に進みまして、65 ページの表 54 ですが、母数がかかなり変わってしまっているという話ですが、数字としては合ってきたということですかね。この件についてはよろしゅうございますか。では、それはそれということで。

はい。

○山本評価第二課長 事務局から 1 点訂正をお願いしたいのですが、63 ページの 9 行目に「63～65℃で 30 分」という記載があるのですが、低温殺菌の条件としては一般にこの記載のとおりでよいのですが、ここの文章自体が、この文章を読みますと、「牛乳の殺菌条件である 63～65℃で 30 分、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法での加熱処理（国内では 120～150℃で 1～3 秒が主流）」という、この括弧の前段の文章が、下の囲みにありますように乳等省令の文章を引用する形になっています。そうすると、省令自体は 63℃30 分となっていて、先ほどの 9 行目の「63～65℃」という幅の記載ではないので、省令を正しく引用するというので「63℃30 分」と修正させていただきたいと思います。細かい点で済みません。

○津田座長代理 9 行目の「～65℃」を切るということで、きちんと根拠に基づいてということですね。わかりました。

そして、今、進んでいきまして、68 ページが、荒川先生からいただいた資料をもとに事務局がスウェーデンの報告の部分をつけ足したということです。それから、その前もそうです。多少文言が整理されていますが、67 ページの整理された文言及び荒川先生からの資料に基づいて事務局が作成していただきましたこれについて、何か御意見、御質問等はございますか。

なければ、今までを通して何か御意見、御質問等がございますか。

ありがとうございました。先に進んでいただきたいと思います。

○大倉評価専門官 それでは、御説明いたします。

68 ページの 12 行目、「影響評価に関する知見」でございます。

影響評価では、薬剤耐性のサルモネラ属菌や大腸菌に暴露されることにより起こるヒトの健康上の影響や、ヒトにおける治療効果が減弱または喪失する可能性及びその程度を評価しております。

18 行目からヒトの疾病に関する記載でございます。

(1) サルモネラ感染症でございます。発生原因及び発生状況に関しましては、サルモネラ感染症については、国内における代表的な食中毒の病原菌ということで、通常は無治療で治癒するものでございます。

発生状況といたしましては、29 行目から記載がございますが、1991～2013 年においては 1999 年がピークで減少を続けており、2013 年には事件数が 34 件、患者数が 861 名という状況でございます。

重篤度に関しましては、34 行目からでございますが、通常は患者の症状が消失する日数は 7.6 日程度であることが報告されております。また、重篤度に関しまして、小児や高齢者については、菌血症などを起こして回復が遅れる傾向がある。また、近年では死亡例等はないのですが、2000～2011 年の間では 10 例の死亡例も報告されているというところでございます。

69 ページの 8 行目から大腸菌感染症の発生原因及び発生状況でございます。食品を介してヒトに伝達された大腸菌が直接医療環境等を汚染して感染症の原因となったという知見は現在まではないのですが、ESBL 等の産生大腸菌が感染症の原因になると、治療の難渋化の原因となるというところでございます。

発生状況といたしましては、15 行目からでございますが、ヒトの医療分野における国際的な薬剤耐性菌サーベイランスでは、ESBL 産生大腸菌の占める割合が日本の臨床現場では 2.4%であったという報告がございました。

大腸菌による感染症といたしましては、尿路感染症、創傷・手術創感染症等がございます。また、尿路感染症は主に細菌の上行性感染によるものでございまして、全体としては女性の頻度が高いということや、あとは、尿路感染症の起因菌のうち、最も頻度が高いのが大腸菌であるといった記載をさせていただいております。

69 ページの 28 行目から「重篤度」でございます。大腸菌の感染症に関しましては、通常、感染防御能力の正常なヒトでは腸炎などを発症することはございませんが、抵抗力が弱っているヒトですと重篤になることがあるということに記載させていただいておりますが、早期に適切な治療を行えば死亡率を減少させることも可能であるとしております。

また、尿路感染症に関しましても、38 行目からでございますが、腎盂腎炎などを続発しない限り通常は重篤な病態に至ることもございませんが、国内では、第一選択薬として用

いられたものが効かずに重篤に陥ったという報告もございましたので、記載をさせていただいております。

続きまして、70 ページからがハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロスポリン系抗生物質による治療でございます。

(1) サルモネラ感染症の治療方針及び第一選択薬でございます。サルモネラ感染症につきましては、先ほども申し上げましたとおり、通常は無治療で治癒することから抗菌剤の投与は推奨されてございませんが、必要とする場合には、ここに記載させていただいておりますフルオロキノロン系や第三世代セファロスポリンが処方されるということでございます。

12 行目からがハザードの影響でございます。ハザードである薬剤耐性サルモネラ属菌によって発症したものについては、基本的には対症療法が優先されておりますし、また、先ほど申し上げました 8 行目から記載しておりますものは系統が違うということで、代替治療薬として補完し合うので治療は可能であるということでございます。ただし、*Salmonella Typhimurium* においては、フルオロキノロン系抗生物質や第三世代セファロスポリンに高度耐性を示すものが分離されているという懸念もございました。

また、70 ページの 23 行目からが大腸菌感染症に関する記載でございます。治療方針としましては、基本的には ESBL 産生菌が分離された場合でも、それが本当の原因菌なのか見きわめる必要があること、ESBL 産生菌による感染症治療の第一選択薬はキノロン系などがございます。また、尿路感染症ではキノロン系やセフェム系の抗生物質が第一選択薬となっている文献がございました。

70 ページの 33 行目がハザードの影響でございます。大腸菌の感染症はセファロスポリン以外にも推奨薬がございますが、尿路感染症では第一選択薬となっておりますので、尿路感染症の起因菌が薬剤耐性の的大腸菌であった場合には、治療への悪影響は否定できないということでございます。

70 ページの下から 71 ページからがヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等でございます。6 行目からがサルモネラ属菌でございます。表 58 に、1994～2007 年のヒトから分離されたサルモネラ属菌のセファロスポリン系抗生物質の耐性率をお示ししております。この期間で耐性率は 0～3.7%と報告がございました。

18 行目からが大腸菌でございます。26 行目の表 59 で、先ほど申し上げました同じ期間、1994～2007 年で耐性率は 0.3～39.9%でございました。

続きまして、72 ページの上の表 60 が厚生労働省の実施する院内感染対策サーベイランスの検査部門の耐性率の結果でございます。耐性率は 2008～2013 年の間が 3～26.9%ということで、若干上昇している傾向がございました。

影響評価までが以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

今、影響評価まで御説明いただきましたが、先生方、何か御意見、御質問等はございま

すか。

○池専門委員 細かいことですが、70 ページの 27 行目、セファマイシン系に対してオキサセフェム系も加えておいたほうがよいかと思えます。以前に議論になった特性でございますので。

○津田座長代理 では、それはよろしいですね。事務局、お願いいたします。

ほかに何かございますか。

なければ、次に進んでください。

○大倉評価専門官 それでは、続けさせていただきます。

72 ページの 6 行目から食品健康影響評価でございます。

7 行目からが発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方として、表 61 にそれぞれの評価区分の判断の考え方を示させていただいております。

73 ページの 2 行目からが発生評価についてでございます。

ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）に関しましては、サルモネラ属菌、大腸菌、それぞれで耐性に大きく影響するのはプラスミド上の β -ラクタマーゼ遺伝子で、これらが細菌間で伝達されて選択を助長するというので、それぞれ懸念は中程度としております。

細菌の感受性分布でございますが、牛及び豚由来サルモネラ属菌、大腸菌につきましては、耐性率や MIC の範囲に大きな変動はないということで、それぞれ懸念は小さいとしております。

13 行目からが、薬物動態や使用方法、使用量等のその他の要因でございます。牛及び豚に使用するセフトフル製剤に関しましては、適正使用のための措置や、市販後における耐性菌の状況に関する調査や、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング等が措置されておりますことから、それぞれ懸念は小さいとさせていただいております。

21 行目からですが、「なお」といたしまして、発生評価で記載をさせていただきました肉用鶏の種卵へのワクチン接種時に使用されているセフトフルナトリウム製剤に関する記載をさせていただいております。めくっていただいた 74 ページの 1 行目からでございますが、2011 年をピークとして以降減少はしているというのですが、このような使用が薬剤耐性大腸菌の選択について懸念を生じさせる要因となる可能性があるという記載をさせていただいております。

5 行目からが発生評価の結果でございます。表 62 にまとめを記載させていただいております。①ハザードの出現に係る懸念、②、③、それぞれサルモネラ属菌、大腸菌が中程度、小さい、小さいということで、発生評価の結果は低度としております。

12 行目からが暴露評価についてのまとめでございます。

ハザードの生物学的特性に関しましては、サルモネラ属菌、大腸菌は、それぞれ生残性、抵抗性等は一般的な細菌の範囲であるとして、それぞれ懸念は中程度としております。

19 行目からがハザードによる食品の汚染状況でございます。サルモネラ属菌につきまし

ては、牛肉及び豚肉での陽性率が低く、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合も低いものでございました。また、大腸菌につきましては、陽性率が60%と比較的高かったのですが、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合が低いということで、それぞれ懸念は小さいとしております。

食肉処理工程、流通経路等、その他の要因でございますが、サルモネラ属菌、大腸菌が原因となるような食中毒につきましては、一般的な食中毒対策により感染が予防できるものということで、31行目ですが、それぞれ懸念は小さいとしております。

また、発生評価と同様ですが、32行目から、鶏肉に関しまして、鶏由来食品に関する薬剤耐性大腸菌の耐性率が高かったということで、その旨、さらに注意が必要であると記載をさせていただいております。

75ページの3行目からが、これらをまとめた暴露評価の結果でございます。11行目に表にしております。サルモネラ属菌、大腸菌、それぞれ中程度、小さい、小さいということで、評価結果は低度となっております。

75ページの13行目からが「影響評価について」でございます。

14行目からが重要度でございますが、サルモネラ属菌は、食品安全委員会が決定した重要度のランク付けでランクⅠとなっております。また、第三世代セファロスポリンは、サルモネラ感染症に対して用いられることが多いということで、ランクⅠかつ推奨薬、どちらも該当としております。大腸菌感染症に関しましては、尿路感染症の場合は推奨薬ということで、ランクⅠかつ推奨薬、どちらも該当（尿路感染症のみ）としております。

21行目からが重篤性でございます。サルモネラに関しましては、食品を介した発生数が多く、また死亡例もあるということで、懸念は大きいとしております。24行目からが大腸菌感染症ですが、食品を介した感染症の明確な感染の発生件数は不明ですが、薬剤耐性の大腸菌が感染症の起原菌となった場合の治療の難渋化があるということで、懸念は中程度としております。

代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等のその他の要因ですが、サルモネラにつきましては、代替薬もございます。また、医療分野における第三世代セファロスポリンに対する耐性率も低く維持されているということで、懸念は小さいとしております。大腸菌につきましては、こちらも系統の異なる代替薬等も存在しております。あと、牛や豚に使用された場合に選択される薬剤耐性大腸菌がヒトの臨床分野における耐性菌の発現に関する影響は不明ですが、医療分野における第三世代セファロスポリンの耐性率が上昇しているということで、懸念は中程度としております。

この結果を示したものが、12行目の表64でございます。サルモネラ属菌につきましては、重要度ランクⅠかつ推奨薬はどちらも該当、重篤性が大きい、その他の要因が小さいということで、評価結果は高度。大腸菌につきましては、重要度ランクⅠかつ推奨薬はどちらも該当で、重篤性が中程度、その他の要因の懸念が中程度ということで、影響評価の結果は「中等度」としております。

以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

影響評価の結果まで御説明いただきましたが、何か御意見、御質問等がございますか。
はい。

○田村専門委員 発生評価なのですが、サルモネラの発生評価の根拠になっているデータは入っているのでしょうか。大腸菌は見たのですが、サルモネラはありますか。

○大倉評価専門官 耐性率のデータ。

○田村専門委員 ええ。

○大倉評価専門官 52 ページの表 44、表 45 です。それと、40～41 ページの表 40 がそれぞれ JVARM のデータでございます。

○田村専門委員 このデータでハザードの出現の懸念が中等度とは、どういうことでしょうか。

○大倉評価専門官 中等度は、 β -ラクタマーゼに関する懸念として中等度としております。プラスミドによってサルモネラにも β -ラクタマーゼの遺伝子が伝達されるということで、懸念を中等度としております。

○田村専門委員 実際のセファロスポリン耐性は非常に低いですね。

○大倉評価専門官 そうですね。耐性率のデータとしては低いということで、それは発生評価の(2)感受性の分布で小さいとしているものです。

○田村専門委員 了解です。

○津田座長代理 メカニズムとしてはあるが、実際は低いということだと思います。よろしいでしょうか。

○田村専門委員 はい。

○津田座長代理 ほかに何かございますか。

池先生。

○池専門委員 田村先生、これは今気がついたのでですが、40 ページの表 39 は、例えば 2010 年、21%、耐性ということですか。

○田村専門委員 これはアメリカです。

○大倉評価専門官 表 39 はアメリカです。日本ではございません。

○池専門委員 わかりました。

○津田座長代理 よろしいですか。

○池専門委員 それから、75 ページの 33 行目、「尿路感染症を除く大腸菌感染症については、一般的には抗菌剤による治療は用いられず」と、これはどういう意味でしょうか。

○大倉評価専門官 通常、大腸菌感染症なので、一般の健康なヒトでは問題にならないといえますか、腸炎等を起こしても通常は自然治癒するなど、そういったことでございます。

○池専門委員 これは誤解されるのではないかな。例えば、腸炎を起こす大腸菌は日和見感染菌の大腸菌とまた違いますね。例えば大腸菌は尿路感染症から菌血症、又は敗血症と

というような、いわゆる大腸菌感染症は様々な病態がありますので、これは誤解されるかと思えます。

○山本評価第二課長 池先生が今おっしゃっているのは、もとの文章が 69 ページの 23～26 行目に大腸菌感染症が様々書いてあるので、だから、腸管感染のみではないということですね。切ってしまったほうがよいですか。

○池専門委員 ここは言わなくてよいのではないですか。ここは誤解される可能性がございます。だから、「大腸菌感染症については」で、「尿路感染症を除く」と「一般的には抗菌剤による治療は用いられず」は取ったらいかがでしょうか。それでも差し支えない。大腸菌感染症については、抗菌剤が使用される場合も第三世代セファロスポリンとは系統の異なる抗菌性物質も使用可能であるというような表記にされたほうが安全かなと。推奨されるのではないが、使用可能であると。ここは代替薬があるということ言うわけですね。

○大倉評価専門官 確認させていただきます。尿路感染症を除く大腸菌感染症については、抗菌剤が使用される場合も第三世代セファロスポリンとは系統の異なる抗菌性物質が使用可能であるということでしょうか。

○池専門委員 抗生物質も使用可能であると、いかがでしょうか。推奨というよりは、使用可能であるという表記にしたほうが。あるいは思い切って、大腸菌感染症については、抗菌剤が使用される場合も第三世代セファロスポリンとは系統の異なる抗菌薬も使用可能であると、「大腸菌感染症」を主語にして感染症一般にしてしまう。

○大倉評価専門官 「尿路感染症を除く」を削除してということですか。

○池専門委員 ええ。

○大倉評価専門官 わかりました。大腸菌感染症については、ここで飛びまして、抗菌剤が使用される場合も第三世代セファロスポリンとは系統の異なる抗菌性物質も使用可能であると。

○池専門委員 いかがでしょうか。

○大倉評価専門官 わかりました。

○山本評価第二課長 「も」ではなくて「が」ではないの。

○大倉評価専門官 そうですね。系統の異なる抗菌性物質が使用可能であると。

○山本評価第二課長 「推奨薬」ではないの。そこは変えるの。

○大倉評価専門官 「推奨薬」も修正するという事ですか。

○津田座長代理 「推奨」は要るのですかという、今、その話だと思うのですが。

○池専門委員 「推奨」は要らないかな。代替薬があるということが言えればよいことでしょうか。

○大倉評価専門官 はい。

○池専門委員 そうすると、代替薬があるということの表記に変えたら。だめですか。

○山本評価第二課長 もとを確認した上で正しく書くように、また相談させていただきます。

す。

○池専門委員 お願いします。

○津田座長代理 では、事務局と池先生、御相談して、「尿路感染症」は除くということで、一般に大腸菌感染症については治療薬が必要な場合でもほかの抗菌剤が使えると、それについて誤解のないことを書くということですね。

○池専門委員 そうですね。

田村先生、どうですか。そのほうが。

○田村専門委員 影響評価なのですが、人体用の第三代セファロスポリンの適応症にはサルモネラ症が入っていないと思うのです。承認にないような感染症の評価についてどう考えるかをお聞かせください。

○津田座長代理 事務局、いかがですか。

○関口課長補佐 ヒトの場合ですと、承認以外にも臨床研究として使われるケースがあるかと思います。あと、学会等でこういう薬、承認はないが、この疾病の原因菌に有効であるとして推奨する、推奨薬として使われている状況もあるかと思います。基本的には、今までの評価ですと、推奨薬という取り扱いも含めて使用されているものということで影響評価の中では対象にしてきたかと思います。

○田村専門委員 一つ懸念があるのは、承認薬で、承認されている効能や対象菌種であればわかりやすいのですね。しかし、それ以外となると、経験的な治療ということで使われるようなものを含めると、非常に複雑になるのではないかと私は思うのです。その辺を整理されたほうがよいかと思ったのです。

○津田座長代理 どうでしょうか。現状に即して、今はこの危険性があるとしながら、田村先生の御意見で、承認あるいは実際使われているものの関係をどのようにするかということも厚生労働省とも少し御検討いただくということで、今回は実情使われているということからの危険性を判断するというところでよろしいですか。

池先生、どうでしょうか。

○池専門委員 よいと思います。

○津田座長代理 よろしいですか。

○田村専門委員 はい。

○津田座長代理 では、そのことも含めて、先ほどの文章も誤解のないようにということで、よろしく願いいたします。

これは前から決まっていることだと思いますが、76 ページの表を見ると、サルモネラが最終的には評価結果が高度ですね。それは、大、大、小となって、高度ですね。大腸菌は、大、中、中で、中等度ですね。これはこれでよいのですね。大が1つしかないということでよいのですね。

○関口課長補佐 それにつきましては、72～73 ページに続きます表 61 でこちらの評価の個別の発生、暴露、影響評価のときの目安ということで、お示ししております。大が2個

以上あった場合には高度、大が1個あるいは中が2個以上の場合には中等度とすることとしております。今回の大腸菌につきましても、影響評価の部分で大が1、中が2ということで、こちらの中等度として取りまとめをさせていただいているところでございます。

○津田座長代理 あと、すごく細かいことですが、74ページの22～23行目の表現です。「牛肉及び豚肉が適切に管理される限りにおいては、薬剤耐性のサルモネラ属菌及び大腸菌による汚染はさらに少ないと考えた」ではなくて、もう少なく、この「さらに」は要らないのではないかと思います。必要ですか。

事務局、どうですか。やはり置いたほうがよいですか。何か今まで余り低くないようなことがありますか。

○山本評価第二課長 この場の結論で削っても構わないかと思います。少ないということですから。

○関口課長補佐 こちらについては、従前、鶏用フルオロキノロン等の記載を参考にさせていただいていますが、特に必要がないということであれば、削除しても差し支えないと思っております。

○津田座長代理 では、事務局で検討してください。

それでは、ほかに先生方から何か御意見、御質問等はございますか。

では、次を説明してください。

○大倉評価専門官 それでは、76ページの14行目、リスクの推定についてでございます。

リスクの推定の考え方につきましては、表65にリスクの推定の判断の考え方の表をお示しさせていただいております。

77ページの2行目からがリスクの推定の結果でございます。

3行目からがサルモネラ属菌でございます。サルモネラ属菌につきましては、先ほど申し上げましたとおり、β-ラクタマーゼ産生菌が報告されているということと、全体的にはMIC分布に大きな変動はないということと、セフトオフル製剤が適正に使用される限りにおいては発生評価としては低度と判断しております。

暴露評価につきましては、先ほど申し上げましたとおり、薬剤耐性サルモネラ属菌が食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられますが、薬剤耐性サルモネラ属菌の牛及び豚由来食品における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること等から低度と判断しております。

影響評価としましては、重要度のランクがIであること、また、系統の異なる代替薬は存在するものの、サルモネラ感染症に用いられることが多いこと等から、影響評価としては高度としております。

この3つの評価結果から、薬剤耐性サルモネラ属菌によるリスクは中等度と判断しております。

77ページの20行目からが大腸菌でございます。まとめの表を次の78ページの表66にお示しさせていただいております。大腸菌の発生評価に関しましては、サルモネラと同じ

く低度、暴露評価に関しましては、サルモネラと同じく低度、影響評価といたしましては、先ほども御審議いただきましたが、中等度と判断しております。結果といたしまして、サルモネラ属菌に関しましては、発生評価が低度、暴露評価が低度、影響評価が高度で、評価結果は、リスクの推定の結果は中等度、大腸菌に関しましては、発生評価が低度、暴露評価が低度、影響評価が中等度ということで、リスクの推定の結果は低度としております。

78 ページの 4 行目から「食品健康影響評価について」でございます。

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での牛及び豚に使用するセフトフル製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果は、まず(1)といたしまして、評価対象動物用医薬品であるセフトフル製剤が、牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱または喪失する可能性は否定できず、総合的にリスクを推定した結果、リスクの程度は中等度であると考えております。

また、(2)といたしましては、なお、現時点では情報が十分にあるとは言えないということで、国際機関における検討状況等を含めた新たな科学的知見・情報の収集が必要であるとしております。

以上でございます。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

ただいま御説明いただきましたように、リスクの推定としては、サルモネラ属菌が中等度、大腸菌が低度として、総合的にはリスク程度は中等度であるという御説明をいただきましたが、先生方から御意見、御質問等はございますか。

○大倉評価専門官 すみません、1 か所、事務局から細かい修正です。35 行目ですが、「以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、薬剤耐性大腸菌によるリスクは」と、18 行目のサルモネラ属菌の記載と異なっておりますので、そろえるように修正をさせていただきたいと思っております。

○津田座長代理 よろしく申し上げます。

御説明でよろしいでしょうか。

では、それを踏まえて考察をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、78 ページの 19 行目から「その他の考察」でございます。

「リスク管理措置の徹底について」ということで、牛及び豚に使用するセフトフル製剤に関しましては、別紙参考でお配りさせていただいております現在の適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られる必要があると。

「なお」といたしまして、24 行目から、肉用鶏におきましては、セフトフルナトリウム製剤が種卵に使用され、肉用鶏由来大腸菌に耐性菌が選択された懸念があるということで、このような使用は既に中止されているものでございますが、承認された対象動物以外

への使用は厳に慎むべきであるとしまして、引き続き、第三世代セファロスポリンに対する耐性菌の動向についてモニタリングを行うとともに、このような使用を防ぐような措置が行われる必要があるとさせていただいております。

78 ページの下から「薬剤耐性菌に係るモニタリングについて」ということで、これまでも記載をさせていただいておりますが、試験方法の変更があった場合の変動率の検討が必要であるなど、耐性率の上昇があった場合には、その因果関係を解明することができるようなシステムが必要であるといったことなど、使用量のモニタリングデータが把握できるような方策が講じられることが望ましいといった記載をさせていただいております。

80 ページから「食品健康影響評価の見直しについて」ということで、これも、これまでも記載させていただいておりますが、承認に係る案件については、今後も耐性率の状況を踏まえてリスク評価を実施する必要もあることから、承認後も改めてモニタリング等を行った上で、再審査時に改めて評価を実施する必要があると考えるということ。

再審査に係る案件につきましては、必要に応じて薬事法に基づく再評価等により、改めて評価を実施することが必要であると考えたとの記載をさせていただいております。

以上でございます。

○津田座長代理 ありがとうございます。

御説明に何か御意見、御質問等はございますか。

それでは、本日の審議結果について取りまとめたいと思います。

若干の文言の修正はありますが、牛及び豚に使用するセフトフル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は、薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおいて審議した結果、評価対象動物用医薬品が牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱または喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は中等度であると考えられた。

なお、薬剤耐性菌については現時点では詳細な科学的知見や情報は必ずしも十分とは言えず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されてはいないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含め、新たな科学的知見、情報の収集が必要であるということよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、事務局は作業をお願いいたします。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

本日、御意見をいただいた内容については、池先生や座長の先生の御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、専門委員の先生方にまた御確認をいただきたいと思っておりますので、どうぞよろしくをお願いいたします。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

応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めてワーキンググループにお諮りさせていただきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○津田座長代理 それでは、次の議題の(2) その他ですが、事務局からお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、その他でございます。

机上配布資料 2 ということでお配りしている資料を御用意いただきたいと思います。こちらの厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛ての諮問の文書でございます。ロメフロキサシンというフルオロキノロン系の抗菌性物質につきまして、今年の 9 月 9 日付で評価要請があった件について御報告させていただきます。

詳細につきましては、資料の裏側にその剤の諮問の概要がございますので、そちらを御覧いただきたいと思います。こちらの表がございますが、ロメフロキサシンにつきましては、現在、犬の点眼及び点耳薬ということで承認されているものでございます。これにつきまして、今般、馬の点眼薬ということで適用拡大する事項変更の承認が申請されたということでございまして、厚生労働省から残留基準の設定に係る評価要請を受けているものでございます。

通常、この抗菌性物質の食品健康影響評価につきましては、ADI、一日摂取許容量の評価にあわせまして薬剤耐性菌の評価も行っているところでございますが、本剤につきましては、使用上の注意の中で、こちらの製剤を食用に供する目的で飼養されている馬には使用しないということが定められていることであるなど、また、こちらは点眼薬でございまして、ほとんど血中にも移行しないことが確認されているということから、農林水産省からの薬剤耐性菌に係る評価要請は行わず、ADI の評価について肥料・飼料等専門調査会において審議する予定になっておりますので、御報告させていただきたいと思います。

以上でございます。

○津田座長代理 何か御質問ございますか。よろしいですね。

それ以外に何かございますか。

○関口課長補佐 それでは、あともう一つでございます。

机上配布資料 3 ということでお配りしているものでございます。こちらにつきましては、昨年 11 月に鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質につきまして薬剤耐性菌の食品健康影響評価を農林水産省に通知いたしております。この評価結果を受けましたリスク管理措置につきまして、農林水産省で方針が固まったということで、農林水産省の担当に来ていただいておりますので、御報告させていただきたいと思います。

○西田専門官 農林水産省畜水産安全管理課の西田と申します。本日は、去る 8 月 4 日に発出しました「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤のリスク管理措置について」という畜水産安全管理課長通知の内容について簡単に御説明させていただきたいと思います。

お手元の机上配布資料 3 を御覧ください。「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物

質のリスク管理措置について（通知）」と書いてございますが、平成 26 年 8 月 4 日付で各都道府県、動物用医薬品関係団体、養鶏関係団体等に発出しております。具体的な内容につきましては、この通知にも経過等が載っておりますので、御覧いただきながら御説明させていただきたいと思っております。

抗菌性物質製剤のリスク管理措置については、食品安全委員会の評価結果を踏まえ、ヒトの医療や獣医療への影響のリスクについて十分考慮した上で検討しているところでございます。

3 パラ目から見ていただきたいと思います。鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤（鶏用フルオロキノロン剤）については、先ほど事務局からも御紹介いただきましたが、昨年 11 月にリスク評価が行われまして、ハザードとして特定されたサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌のリスクの推定区分は、いずれも中等度と判断されたところでございます。また、その他の考察において、特にカンピロバクターについては、鶏にフルオロキノロン剤を投与すると耐性菌が速やかに選択される可能性が高いことなどを御指摘いただいたところでございます。

以前このワーキングでも御説明はしておりますが、昨年 12 月に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」という畜水産安全管理課長通知を発出しております。こちらは特にフルオロキノロンに特化した内容というわけではなく、抗菌性物質製剤全般に関する慎重使用に関する通知でございますが、関係者、特に獣医師や生産者、使用する現場の皆さんへの注意喚起、指導をお願いするという出ささせていただいております。

今回、鶏用フルオロキノロン剤について、その使用によってフルオロキノロン耐性カンピロバクターが選択されるリスクの懸念が大きいとされたことを踏まえまして、このリスクを低減させるために、慎重使用をより一層徹底する必要があるということで、昨年 12 月に「慎重使用に関する基本的な考え方」をお示ししておりますが、特に鶏用フルオロキノロン剤については再度この慎重使用について周知するため、今年の 8 月 4 日付でこの通知を出させていただいております。

めくっていただきまして、特にこのフルオロキノロン剤について注意すべき点ということで「記」以降に示してございます。大きく 2 点ございますが、いずれも既に慎重使用の考え方、昨年 12 月の通知にも書かれておりますし、基本的な抗菌剤に関する一般的な対策ではあるのですが、この点を注意することによってフルオロキノロン耐性カンピロバクターを選択するリスクを低減することにもつながるということで、特出しして 2 点書かせていただいております。

記の 1 ですが、「農場における飼養衛生管理の徹底」ということで、当然飼養衛生管理基準の遵守、鶏を飼養する上で衛生管理を徹底するということは基本的なことではあります。これを再度徹底することによって、病気の蔓延、カンピロバクターの農場への侵入など、そういったリスクを低減させることにもなりますし、疾病、感染症の発生も抑える

ことにつながり、ひいては抗菌剤そのものを使用する機会を減らすことができるということで、注意喚起ということで記載しております。

具体的には、2 ペラ目以降に書いてございますが、家畜伝染病予防法に基づき策定された飼養衛生管理基準の遵守の徹底など、別途消費・安全局から出しております「鶏肉の生産衛生管理ハンドブック」といったものを活用しながら、飼養衛生管理の一層の徹底を図ることが必要ですということを注意しております。

なお、カンピロバクターについては、鶏に感染しても症状を示さないことも多いことから、定期的にカンピロバクターの検査をする必要があるということを記載してございます。

また、ここに書いてございますが、農林水産省の別の事業で、こういったカンピロバクターをできるだけ簡易に検査できるような仕組みも検討してございまして、そちらが確立した際にはまた関係者の皆さんにも周知し、カンピロバクターの検査をより徹底して実施していただけるように措置を講じてまいりたいと考えているところでございます。

続きまして、記の 2 ですが、「鶏用フルオロキノロン剤の慎重使用のより一層の徹底」を改めて徹底するということです。特に (1) ～ (4)、これも当たり前のことではあります。 (1) 第一次選択薬が無効の場合のみに限ってフルオロキノロン剤の使用を検討すること、 (2) 薬剤感受性試験を実施した上で使用を検討すること、 (3) 承認された用法・用量等に基づきまして、必要最小限の期間の投与とすること、 (4) 投与後一定期間内にきちんと効果を判定して、必要に応じて薬剤の変更を検討することということを注意喚起しております。

これらの内容につきまして、獣医師や生産者など現場の皆さんに理解をより深めていただくため、A4、1 枚、裏表のリーフレット、カラーのものを別途配布いたしまして、特に鶏用フルオロキノロン剤の慎重使用と有効性を確保するというところでお配りしているところでございます。

こういった慎重使用を我々としましてもきちんと徹底することで、適宜、フルオロキノロン耐性カンピロバクターの発生を抑えつつも、フルオロキノロン剤につきましては獣医療上も非常に重要な資材の一つでございますので、この有効性確保にもつなげたいと考えているところでございます。

簡単ですが、説明は以上で終わらせていただきます。

○津田座長代理 どうもありがとうございました。

御説明いただきましたが、何か御質問等はございますか。

先生、どうぞ。

○熊谷委員長 一つお伺いしたいのですが、都道府県への通知ということで、これは例えば、このパンフレットに書かれていたことが、どの程度実効性が上がっているのかというようなことのフィードバックはあるものなのでしょうか。

○西田専門官 今の段階で、この対策の実効性を確認する手だてを具体的に想定しているものはございませんが、こういった慎重使用について、今回のセフチオフル製剤やその他

の製剤の評価が出た際など、機会を捉えて、慎重使用は一般的な抗菌性物質製剤にも共通して言えることですので、注意喚起を繰り返し行っていくことで実効性を担保していきたいと考えております。

○熊谷委員長 ぜひよろしくをお願いします。

○山本評価第二課長 関連するので質問させていただきたいのですが、「鶏肉の生産衛生管理ハンドブック（第2版）」が25年11月ということなので、第1版からどういうところを改訂、強化したのかが1点目。

もう一つは、口頭で説明がございました農場でできる簡易検査法の開発ということで、これはどういうスケジュールで、差し支えない範囲で、どんな開発をされているのか教えていただければ。

○西田専門官 「鶏肉の生産衛生管理ハンドブック」の改訂の具体的な内容ですが、こちらは消費・安全政策課が作成、配布しておりますので確認の上、また御連絡させていただきたいと思いますが、基本的に、新しい知見が入ってきたものについてそれを追加したり、よりわかりやすい表現に変えたりというようなことをしていると理解しております。

あと、御質問のありましたカンピロバクターの検査法につきましてですが、現在、食品由来のカンピロバクターのイムノクロマトキットが出ております。それは、食品由来の検体からカンピロバクターを検出するものですが、鶏の糞便由来の検体からも検出できるよう、糞便を前処理する手法を検討し、そのキットを使って鶏糞便中のカンピロバクターの有無を検査できるよう検討しているところでございます。

スケジュールに関しては、できるだけ早くそういったものを市場にといいますか、現場に出して行って、よりよい管理措置につなげていきたいと考えております。

○津田座長代理 ほかに何かありますか。

どうぞ。

○甲斐専門委員 今、御説明になったのは、鶏の農場でのカンピロバクター汚染の低減につなげるための方法でしょうか。その簡易キットは、カンピロバクター菌そのものを検出するキットという御説明だったのでしょうか。つまり、フルオロキノロン耐性菌が非常にふえてきている、*Campylobacter jejuni*、*coli*ともに随分ふえてきていますが、それに対する対応ではなくて、農場そのもの、鶏のカンピロバクター汚染といいますか、感染といいますか、それを低減するための方法の一つとして簡易キットを開発しているという御説明だったのでしょうか。

○西田専門官 キット自体はカンピロバクター菌そのものを検出するためのキットですが、このWGの結論、評価として、ハザードの発生に関する懸念が大きいとされておりますので、やはりカンピロバクターがいるところではなるべくフルオロキノロン剤を使わないような、その暴露を抑える必要があるだろうということで検討しているところです。薬剤耐性カンピロバクターに対する直接的な対策ではありませんが、カンピロバクターの汚染を把握し、そういったところではできるだけフルオロキノロン剤を使わないようにすること

で、そのリスクを下げたいこうというための手段です。

衛生管理、慎重使用の考え方も御説明しておりますが、カンピロバクターの汚染そのものを減らすのも一方では重要なことではありますが、カンピロバクターの汚染も減らすと同時に、それがひいてはフルオロキノロン耐性カンピロバクターの発生を抑えることにもつながると考えております。

○甲斐専門委員 ずれるかもしれませんが、今、カンピロバクターの食中毒は細菌性食中毒の中でも最も多い、それから、鶏の3分の2、70%ぐらいがカンピロバクターを持っているという現状があるわけですね。したがって、今おっしゃったように、鶏のカンピロバクター保菌率を下げるのは本当に重要な問題だと思うのです。保菌率が下がれば当然耐性菌も少なくなってくると思うのですが、それはそんなに簡単な問題では、解決策として簡単なものではないと思うのですが、本当にぜひともやらなければならないことだろうと思いますので、よろしくお願ひしたいと思います。

○西田専門官 フルオロキノロン耐性カンピロバクターに対する対策ではありますが、それがひいてはカンピロバクターそのものの汚染の低減にもつながると思います。慎重使用の考え方も繰り返し言っていますが、まずは衛生的な管理をすれば、感染症もそうですし、そういった食中毒由来菌の汚染も下げることができるだろうと思いますので、衛生管理の徹底をまず一生懸命取り組んでいく必要があると思っております。御指摘ありがとうございました。

○津田座長代理 せっかくの機会ですので、ありましたら何でもと思いますが、よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

そうしますと、その次。

○関口課長補佐 それでは、次回の本ワーキンググループの予定について御連絡をいたします。次回のワーキンググループでございますが、12月15日月曜日の午前中を予定しております。また議題が固まりましたら改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願ひいたします。

本日はまことにありがとうございました。

○津田座長代理 では、どうもありがとうございました。これで終わります。

(了)