

食品安全委員会
肥料・飼料等（第107回）／微生物・ウイルス（第64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27年8月24日（月）10:00～11:56

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フロルフェニコー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）

吉川座長、荒川専門委員、池専門委員、今田専門委員、甲斐専門委員、
砂川専門委員、田村専門委員、津田専門委員、豊福専門委員、細川専門委員

（専門参考人）

鈴木専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、熊谷委員、堀口委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、
水野評価専門官、大倉評価専門官、楠井係員、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フロルフェニコー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

○吉川座長 それでは、定刻を過ぎましたが、ただいまから「肥料・飼料等（第107回）
／微生物・ウイルス（第64回）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）」を開催したい
と思います。

本日、審議の後、専門参考人として鈴木専門参考人をお呼びしております。審議が終わった後、少し時間を挟んだ後、鈴木先生からお話を聞きたいと思っております。

10名の専門委員が出席ということで、戸塚専門委員が欠席ということですが。

それでは、議題に入ります前に事務局から議事、資料確認、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報告を行ってください。

○高橋課長補佐 議事、資料の確認の前に1つ御報告がございます。

7月1日付の食品安全委員会の委員の改選につきましては、既に肥料・飼料等及び微生物・ウイルスの各専門調査会で御報告させていただきましたが、改選に伴いまして当薬剤耐性菌に関するワーキンググループの担当に一部変更がございますので、御報告します。

主担当は引き続き熊谷委員でございます。

副担当は佐藤委員長となりました。

また、本日は御欠席ですが、非常勤の村田委員が引き続き出席委員となっております。

なお、本日は新任の堀口委員に御出席いただいております。

それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

議事は、「牛及び豚に使用するフロルフェニコー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」及び「その他」になります。

資料につきましては、本日の議事次第、座席表、それから、議事次第の裏に記載した資料2種類でございます。

また、参考資料として申請者からの資料でございますが、背表紙にフロルフェニコール耐性菌概要書と記載のある青いファイルと、緑の紙ファイル、左上をホチキスでとじた追加資料フロルフェニコール、また、鈴木専門参考人の御講演の資料をお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

また、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ましたところ、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。

以上です。

○吉川座長 ありがとうございます。

提出いただいた確認書について、いま一度確かめることとなりますが、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議題（1）「牛及び豚に使用するフロルフェニコー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」の審議を行いたいと思います。

事務局は資料の説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、御説明いたします。資料2をお手元をお願いいたします。

3ページ、審議の経緯を記載させていただいております。一番下になりますが、前回御審議いただきましたのが6月15日で、本日が2回目の御審議でございます。前回のワーキン

グループでハザードの特定に関する知見まで御審議いただきまして、特定すべきハザードはなしとなったところでございますが、前回御指摘をいただいた箇所と最後の結論の部分について、本日は御審議をいただきたいと考えてございます。

6ページ、細かい修正で大変申し訳ないのですが、フロルフェニコールに関しましては評価要請があったのが薬事法のときだったということで、薬事法に関しましては下の脚注に記載をさせていただいておりますが、平成26年11月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に改正されたということで、脚注に記載をさせていただいております。

7ページ17行目、「家畜の飼養過程において」とありましたが、今回のフロルフェニコールの製剤が牛及び豚に対して使用されているものですので、修正をさせていただいております。

9ページ、「牛及び豚に使用するフロルフェニコール及び同系統の抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品として」ということで、この下は製剤の御紹介をさせていただいておりますので、正確を期すためにということで追記をさせていただいております。

11ページ、こちら参照が抜けていたということで、24行目に参照を追記させていただいております。文字が青くなっているところがございますが、同じ赤ということで色が変わっているのは特に意味はありません。

12ページからが薬物動態に関する記載でございます。細かい修正が多くて本当に大変申し訳ないのですが、評価書の中で「投与後○時間」と「投与○時間後」ということで使い分けがあるということでございますので、資料を改めて見直して修正をさせていただいております。

表の脚注も全体的に記載の統一を図るということで、内容の修正ではございません。表記上の修正をさせていただいております。細かい修正が多くて大変申し訳ございません。

前回御指摘をいただいた箇所を御説明させていただきます。ページが飛びまして恐縮ですが、28ページをお願いいたします。20行目からチアンフェニコール及びフロルフェニコールの抗菌スペクトル及び感受性分布でございます。

めくっていただいた29ページに表28がございます。さらにページが切れて恐縮ですが、31ページ一番上、5行目から「6/15WG指摘事項」とボックスに記載をさせていただきます。前回のワーキンググループで荒川専門委員と吉川座長から、*Pseudomonas*と*Acinetobacter*について菌株が1つしかないのも、この菌株のみがたまたまそうだったのか、それともほかの*Acinetobacter*ですとか*Pseudomonas*もそういう傾向にあるのかがわかりにくいということで、ほかの株についても調べて報告することという御指摘をいただきました。

事務局で調べたものと申請者から提供された文献がございましたので、追記をさせていただきました。事前に評価書案をお送りした際に併せてお送りした文献を、追加資料としてお手元に配布しております。24～28番の5つの文献がございます。既にメールで御説明

をさせていただいておりますが、24番と25番の文献につきましては、*Acinetobacter*が耐性だったという記載はあったのですが、由来の菌株がどのようなものだったのか、あと、耐性の判定に用いたブレイクポイントが何だったのかなど、そういう詳細な情報がなかったということで、今回は評価書（案）には採用しておりません。26～28番の文献について表28に追記をさせていただきました。

なお、28番の文献になりますが、こちらは文献の中ではフロルフェニコールとチアンフェニコールという記載がございまして、そのほかはSCH25298といった、申請者の開発番号について記載がありまして、フロルフェニコールという記載がないのですが、申請者から提出いただいている資料の中に同じ番号のものがありましたこと、また、ChemSpiderのような、データベースの中でSCH25298がフロルフェニコールであるということが確認できましたので、今回この文献の28番の中にあるMICのデータを、フロルフェニコールのMICとして表28に記載をさせていただきました。

30ページの下の方の脚注に記載をさせていただいておりますが、MICの範囲が1.0～64 µg/mLですとか12.5～200 µg/mLとなっておりますが、MIC₅₀とかMIC₉₀でも64µg/mLより大きいですとか、200 µg/mLより大きいという状況になっておりますので、御確認いただければと思います。

前回、御指摘いただいた件に関する御報告は以上でございます。

続きまして、31ページからは病原細菌ですとか病原性細菌ですとか統一がないということで、改めて細かい修正をさせていただいております。

33ページの表33、34、35につきましても、若干細かい修正をさせていただいております。

36ページからでございますが、交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性として、こちらも主語がない文章があったりということがございましたので、フロルフェニコールですとかクロラムフェニコールという主語を追記させていただいております。

38ページ、耐性遺伝子及び交差耐性でございます。こちらは耐性菌の評価書では前回、イタリックで書いた場合は遺伝子で、イタリックでない普通の立てた文字で書いている場合はタンパク質としていたのですが、やはり「遺伝子」があったほうがわかりやすいということで、イタリックの例えば*fexA*ですとか*fexB*というものには「遺伝子」という言葉を追記させていただいております。

39ページも同様の修正をさせていただいております。一部、遺伝子の表記に誤記がございましたので、修正をさせていただいております。申し訳ございません。

40ページからが耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見でございます。こちらも遺伝子の追記、あとは多剤耐性パターンというところで前回、ACSSuTなど書いていたのですが、普通に見て一般の方が読んでわかりやすい書き方をした。後の脚注に記載をさせていただいたのですが、今回、ページの下の方の脚注にそれぞれ何を示すものかということを追記させていただいております。

41ページから、ハザードの特定に係る検討という項になります。フロルフェニコールは

チアンフェニコール系の抗菌性物質ということでわかりやすくなるような記載を追記しております。

42ページの1行目が常在菌及びそのフロルフェニコール耐性菌による感染症の検討というところで、常在菌の検討でございまして、牛及び豚の腸管に常在している大腸菌、腸球菌等。ヒトの常在菌というものが入ると文章がわかりにくいということで、牛及び豚の腸管に常在している大腸菌、腸球菌ということがはっきりするように、ヒトの常在菌という記載は削除させていただきました。

42ページの11行目からがハザードの特定でございしますが、フロルフェニコールとクロラムフェニコールに関しましては、一応、化学構造が類似していて交差耐性が認められるという記載をこれまで評価書案の中ではしてございまして、同系統と前回まで書いていたのですが、正確に交差耐性が認められるというように記載を修正させていただいております。ただ、先生方の中で別に同系統でもよいではないかということであれば戻させていただきますが、評価書案の中ではクロラムフェニコールは抗生物質で、チアンフェニコールとフロルフェニコールは合成抗菌剤ということで書き分けをしておりますので、今回正確にということで交差耐性が認められるということで修正をさせていただいております。この後、何か所か同じような修正が出てまいります、同様の修正をさせていただいております。

最後のハザードの特定の部分のまとめの部分40行目からでございまして。「このように、フロルフェニコールは家畜のみに使用される抗菌性物質であるが、ヒトに使用される抗生物質であるクロラムフェニコールと交差耐性を示し、家畜由来細菌であるクロラムフェニコール耐性菌が認められている。しかしながらこの先、文章が長いということで①、②、③に分けたところ、主語がわかりにくくなっているということで追記をさせていただいております。

「①食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールが使用されないこと、②クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜由来細菌による感染症に対して、第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質や代替薬であるホスホマイシン等が使用されていること、更に③として国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査ではクロラムフェニコールに対する耐性率が上昇する傾向にはないことから、牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した」というところまで前回御審議をいただいたところでございます。御確認をお願いいたします。

以上です。

○吉川座長 ありがとうございます。

字句を正確に修正する、あるいは統一するという形で前回までの評価のところを直していただきました。大きくというか、追加があったのが *Acinetobacter* と *P. aeruginosa* の一般化というか、追加データがあれば、それを記載するよということによって表の中に追加されたということです。

何か御質問あるいはコメント、ただいまの説明についてございますか。

○豊福専門委員 16ページの5行目で、先ほどの説明で投与X時間後と書くのだったら、ここも投与72時間後ではないですか。

○大倉評価専門官 投与○時間後と投与後○時間で使い分けがございまして、例えば薬物動態パラメーターみたいなものと、投与○時間後に採取した血液の○時間後の時点のものを見ていて、投与後○時間ですと、投与後から○時間までの時点ということで書き分けをさせていただいております。

○豊福専門委員 わかりました。

あと、33ページで、これもそんなに大したことではないのですが、例えば31ページの8行目では病原細菌の「細」を消して病原菌と言っているのです。33ページは食品媒介性病原細菌と言っているのです。これは何か意図があるのですか。

○大倉評価専門官 逆にお伺いしたいのですが、評価書案に「病原細菌」、「病原菌」、「病原性細菌」との記載がありますため、どれかに統一をと考えまして、もし御専門の先生方に「食品媒介性病原菌」ということで違和感がないということであればそうさせていただきますが。

○吉川座長 病原菌、病原細菌。どこかで徐々にルール化して統一化していったほうがよいとは思いますが、でもここは別に食品媒介性病原菌でも悪くはない気がします。ほかもそうしていくなら、ここだけ違うニュアンスを伝えたいというならあれだけども、そうでなければ病原菌でよいのではないですか。

○大倉評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○吉川座長 ほかにございますか。先ほどのものはそういうことなのですね。投与後○時間というのは、投与からピンポイントでこうなるし、投与した後、継続して追っているとすればという、そういう使い分けをするということですね。わかりました。

○甲斐専門委員 私も細かいところで申し訳ないのですが、30ページの菌の名前を羅列しているところです。その菌名の偏性嫌気性菌のところでは、*Bacteroides fragilis ss fragilis*と書いているのですが、これはsspとするか、原文にssと書いているのですか。

○大倉評価専門官 はい。

○甲斐専門委員 そうですか。わかりました。少し違和感があります。細菌学で余り使わないかなという感じがしています。

○大倉評価専門官 おっしゃるとおり、「ss」と原著に書いてございすことから「ss」としてございまして、例えば耐性菌の評価書でも昔の菌名で書いているものは、昔の菌名で書いて現在はこのように呼んでいるという書き分けをしていますので、例えば原著だったらこうなっているというものを、例えば現在の書き方だとsspと書くみたいなことを書いてもよいかと思えます。この場合は、例えば現在の違和感のない書き方だとどのようになるというのが何かございましたら、それで原著のものを採用しつつ、こういう書き方を今ではするということのように、括弧書きなのでつけ加えさせていただきますが。

- 甲斐専門委員 この株はATCCのリストでも「ss」と書いてありますか。
- 大倉評価専門官 ATCCのリストまでは確認しておりません。申し訳ございません。
- 甲斐専門委員 もし確認できましたら、私のほうで確認してみます。
- 吉川座長 そのところは、それでお願いします。
- 甲斐専門委員 あと、もう少し細かいところ、よろしいでしょうか。40ページです。まず7行目です。「変異型は*S. Agona*、*S. Paratyphi*等の血清型で確認されており」と、これは血清型菌で「菌」という言葉があったほうがよいのではないかと思います。
- 大倉評価専門官 では、「型」の後に「菌」を追記させていただきます。
- 甲斐専門委員 それから、その下なのですが、12行目、前回の指摘で変えられたのだと思うのですが、典型的な多剤耐性パターンというところですか。耐性のところに文献番号というか注の10をつけて、その後の(ACSSuT)という耐性のところを消しましたでしょうか。この多剤のところには10とついているのが何か違和感があるかなと思っております。だとすると10を今、消した括弧内、(ACSSuT)の上に持っていかれたらどうでしょうか。といいますのが、その後、22行目に同じような表記法が11で出てくるので、かえてこの略語は生かしておいて、略語に10番、そして19行目のところも11番、多剤を外して耐性パターンの略語の括弧閉じのところには11をつけられたほうがよろしいのではないかと思います。
- 吉川座長 そのほうがわかりやすいと思うので、そうしてください。
- ほかにございますか。どうぞ。
- 甲斐専門委員 もう少しよろしいですか。今のページですが、35行目「*V. cholerae* (由来不明) 及び呼吸器感染症に罹患した牛由来の*Pasteurella multocida*においては」とあるのですが、ここは*V. cholerae* (由来不明) と呼吸器感染症に罹患した牛という意味なのですか。
- 大倉評価専門官 これはそれぞれ文献を2つつけさせていただいているのですが、1つ目の文献が*V. cholerae*関連の文献で、もう一つが呼吸器感染症に罹患した牛由来の*Pasteurella multocida*でございますので、この*Pasteurella*のほうに由来を割と細かく書いておりますので、では*V. cholerae*は何だろうということになるので、由来不明ということを含弧書きでつけ加えさせていただきます。
- 吉川座長 多分、今の質問は、同じ牛がこの両方に感染しているという意味なのか、1頭ずつ違うもの、そういうことですね。多分質問は。今の答えだとそれぞれ別の牛ということですか。
- 大倉評価専門官 別です。
- 甲斐専門委員 それぞれ別の牛ということですか。
- 大倉評価専門官 牛ではなくて、牛かどうかもわからない*Vibrio*です。
- 甲斐専門委員 そういう意味ですか。
- 大倉評価専門官 *Vibrio*と*Pasteurella*においてこういうものがあつたという報告で、*Vibrio*については牛かどうかもわからないものです。

○甲斐専門委員 そうしたら *V. cholerae* (由来不明) の後、カンマをつけたほうがよいかもしれないです。あと「V」は *Vibrio* とフルで書いたほうがよいのではないのでしょうか。

○大倉評価専門官 わかりました。修正をさせていただきます。

38ページに *Vibrio cholerae* が6行目に出てきていますので、ここでは「V」にさせていただきます。

○吉川座長 わかりました。

どうぞ。

○砂川専門委員 43ページなのですが、単に読みにくいところがあるのでというニュアンスなのですが、6行目から「耐性率が上昇する傾向はないことから、牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として出現し、食品を介して」とあるのが、「出現し」が読みにくい感じがあったので、同じニュアンスだったら変更したほうがよいと思ったのですが、「牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として、食品を介してヒトの健康上の危害被害となる可能性のある薬剤耐性菌が出現することはないと判断した」としたほうが、文章としては読みやすいかなと思ったのですが、もしかしたらこれは意図的にそういう書きぶりになっているのかなとも思ったので、1つ案として提案をしたいと思います。

○大倉評価専門官 一応、今回は動物に対してフロルフェニコール製剤を使用した結果として耐性菌が出て、その耐性菌がフードチェーンを伝ってヒトに伝播した。食品を介してヒトの健康上というところにつながるの、ここは出現というところは前半部分で動詞としてはかかるという感じで整理をさせていただいておりますので、差し支えなければこのままで思っておりますが、いかがでしょうか。

○吉川座長 すっと読んだときに、ニュアンスが違ってくことになると思うのですが、結論として言っていることが、この3つのことから牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として出現しないということと同時に、食品を介して薬剤耐性菌が出ないという2つのことを言っているのか。でも結論としてはそういうことですね。だとすると、結果として食品を介して、今までのでもよいような気がします。

○豊福専門委員 7ページの下の方の脚注の表現を使うと、牛、豚にフロルフェニコールを使用した結果として選択され、食品を介してヒトの健康上の健康被害となる可能性のある薬剤耐性菌はないとしたほうがよいのではないのか。そのほうが言いたいことがはっきりするのではないですか。

○大倉評価専門官 確認ですが、牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として選択され、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないということですか。

○吉川座長 そうですね。意味合いとして選択される可能性はあるけれども、食品を介して来ることはあり得ないと言いたいのか、選択されることもないし、したがって、食品を介して来ることもないという二重の前半の部分と後半の部分の文章の関係が両否定になっているのか、前半肯定、最終結論としての後半否定という意味なのかということの違いが

ニュアンスの違いになってくるような気がするのです。だから両方否定することが趣旨であるとするなら、それだとどちらでも、先ほど豊福専門委員が言った形でもそのままになるし、ただ、確かに文章としては並列されているためにわかりにくくなっているの、趣旨が両方否定することであるなら、そのようにはっきり書いてしまったほうがよい気がする。選択される可能性は残るが、食品を介してこないというように考えているのか、それとも選択される可能性もないし、したがって、食品を介してくることはあり得ないんだということ結論づけているのか。

○豊福専門委員 今のですと、座長の最初におっしゃったステートメントがこの趣旨なのではないですか。選択される可能性はある。ただし、この3つの理由から食品を介してくることはあり得ない。そういうことなのではないですか。

○吉川座長 だとすると、やはりそれがはっきりわかるように書いたほうがよいですね。

○大倉評価専門官 一応、趣旨はそういうことで、可能性はあるけれども、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないということなのですが、前半部分は例えば牛及び豚にフロルフェニコールを使用された結果として、薬剤耐性菌が選択される可能性があるなど、もう一回、豊福専門委員から御提案をもう一度いただければと思います。済みません。

○豊福専門委員 「牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として、薬剤耐性菌が選択される可能性はあるが、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。」趣旨としてはそういうことです。

○吉川座長 そのほうが明瞭にはなっている。

○豊福専門委員 明瞭ではないかと思えます。

○大倉評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○吉川座長 ほかにありますか。細川専門委員、どうぞ。

○細川専門委員 たまたま目についてしまったので。12ページ14行目と17行目、血清中濃度の C_{max} というのはおかしな話で、 C_{max} というと血中最高濃度なので、血漿中濃度というのは両方とも前に要らなくて、「 C_{max} は」でよいと思うのですが、ただ、略語を見ると C_{max} が血中最高濃度ではなくて最高濃度になっているのです。これはどこかにほかの組織の C_{max} があるということですか。

一般的な薬物動態でいくと C_{max} と言えば血中最高濃度なのですが、略語がわざわざ、 T_{max} は血漿中または血中になっているのですが、 C_{max} は血中が入っていないので何か意図があるのかなと思って。特になければ略語も血中か血漿中、血清中と血漿中があるから両方やって、ここの血清中濃度の C_{max} というのは2つの意味が重なっているの、血清中濃度は省略したほうがよいと思えます。

○大倉評価専門官 確認して修正をさせていただきます。申し訳ありません。

○吉川座長 池専門委員、どうぞ。

○池専門委員 29ページの表28は、申請者から出してきた表なのでしょうか。

○大倉評価専門官 追加させていただいた文献の24～27番は申請者からいただいた文献、28番が事務局で検索をさせていただいた文献でございます。

○池専門委員 表28全体は。

○大倉評価専門官 全体は申請者からいただいたものです。

○池専門委員 これについては前回も荒川先生からも指摘がありました。それはこの薬の緑膿菌のMICが100 µg/mLかということでした。一般に表28はこの薬の抗菌活性の特性を示すために一番大事な表です。この薬の抗菌スペクトルが一目でわかるようなデータを出してはくはずです。例えばこの薬は大腸菌等の腸内細菌にはよく効くと思います。表28には一般にはもっと効くデータを出してはくはずです。表28を見たときに、この薬は腸内細菌を含め余り効果がないということを示しています。表28を見る限りは。申請者がどうしてこういうデータを出してきたのかが非常に疑問です。

例えば大腸菌のMICは6.25～12.5 µg/mLです。この薬は大腸菌には最も効果があると思います。大腸菌にこれくらい効かないのはグラム陰性菌全体に効かない薬だという印象を持つわけです。ところが、36ページの表37、大腸菌のMICの分布を見ると0.78 µg/mLから出ています。これは正しいと思うのです。この系統の薬は大腸菌に効果があると思います。

もう一つ、33ページの表33のサルモネラに対するMICは4～128 µg/mLと分布があるわけです。感受性菌もある。34ページの表35でもMICが低いところから高いところまで分布している。そして1 µg/mL前後の菌がいるわけです。感受性菌がいるわけです。一般にはここの表28には一番よいデータを出してきて、議論しているうちに耐性菌もあるではないのかというのが一般的な書き方だと思います。表28を見たときに代表的な菌にこの薬は全く効かないではないかという印象をもちます。これは前回の議論を踏まえて、荒川先生が緑膿菌に効かないのはあり得ないのではないのかということから議論を始めているのですが、やはり表28がおかしいのです。申請者が本気ならば、もっときちんとしたものを出してくる。耐性菌もあってよいけれども、この薬の特性が分かるようなデータを示すべきです。

○大倉評価専門官 一応申請者からいただいているのは、お手元の青い大きなファイルの21というタグがついている資料なのですが、フロルフェニコールの抗菌スペクトルとしていただいているのが21というタグのついている、まさにこのタイトルがフロルフェニコールの抗菌スペクトラムという資料なのですが、これしかいただいていたということ。

○池専門委員 申請者が申請書のスタイルとして何でこんなものを出してくるのかなと思ったのです。

○大倉評価専門官 一応こちらでは提出いただいた資料に基づいて評価書も書かせていただいておりますので、申し訳ございません。

○池専門委員 事務局でも我々の責任でもないと思いますが、申請者の考えを知りたいものです。

○吉川座長 その点よいですか。食品安全委員会とすれば、むしろ耐性菌の問題なので表

28の重要性はあれですが、確かに申請者からすると副作用ばかりで有効性がスペクトラムに載っていないではないかというのが確かに不思議な気がします、評価書とすれば申請者もこれを出してきているし、我々としても議論の趣旨はこちらになるから、このままの形でよいですか。

ほかに、では先に豊福専門委員から。

○豊福専門委員 また先ほどの43ページなのですが、1行目「食品を介して」の「食品」なのですが、どこかで既に牛及び豚由来の畜産食品を後で食品と呼びますとしていましたか。だったらよいのです。

○大倉評価専門官 7ページの評価の範囲で、17行目になりますが、「評価対象動物用医薬品は、牛及び豚の飼養過程において使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を『牛及び豚由来の畜産食品』が介在する場合とした」としております。

○豊福専門委員 だったらそこに、以下、それを食品と言うんだと言えば、例えば43ページの1行目もそうですし、13行目もそうなのですが、ここで食品と言うと全部入ってしまうわけです。ただ、この7ページ以降、後で食品と言った場合には牛及び豚由来の畜産食品を言うのですよと定義してしまえば、それでよいと思うというのが1つです。

それと、これまた気になるのですが、食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症とは、サルモネラとカンピロバクターのことを言っているのですか。

○大倉評価専門官 一応、カンピロバクターに関しましてはここでは言うておりませんで、最初の41ページにハザードの特定に係る検討というところで、各種の感染症として、感染症法に基づく1類から5類までの感染症及び国立感染症研究所によりというところで、一応感染症はチフス、パラチフスですとかコレラなど食品を介して伝播する可能性のある感染症についての議論をさせていただいておりますので、これを受けているものでございます。

○豊福専門委員 だけれども、牛、豚由来だと、それこそ33ページの6行目にあるように、一番考えられるのはサルモネラとカンピロバクターだと思うのです。それと牛の場合だったらVTEC、豚だったらサルモネラとカンピロのコリぐらいかなということなので、逆にコレラなどは牛、豚から来ることはほとんどあり得ないと思うのです。ヒトしかかからないわけなので。だから何て書くのか。あくまで食中毒のことを書かれているのだったら、これらの食品から伝播する可能性がある食中毒菌と書いたほうがはっきりするし、その次の②はどちらかというとき常在菌のことを言っているのです。クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜由来細菌とは大腸菌とか腸球菌のことを言っているのです。読みなれている人が見ればわかるけれども、そうでない人を見るとこれはどちらがどうなっているのかなとなかなか、家畜由来細菌と言ったときに、ではサルモネラとかカンピロは違うのかと言われると、それも家畜由来細菌ではないのですかと言われてしまうのだと思うのです。だからそこを常在菌と書いたほうがよいのか、そこを注意しなければいけないかなというのが1つ。

もう一つ、②は、言いたいことはこれを直すときに第一選択薬であるフルオロキノロン

系とホスホマイシン系が使用されて、クロラムフェニコールは用いられないということが言いたいわけですね。そういうものがないから②の結論としてクロラムフェニコール耐性菌が認められる、それこそ大腸菌などがあるかもしれないけれども、その治療にはフルオロキノロン系とホスホマイシン系が使用されて、クロラムフェニコール系は用いられない。

○大倉評価専門官 それは①にクロラムフェニコールは使用されないと書いています。

○豊福専門委員 ②もそれを引っ張っているわけですか。

○大倉評価専門官 はい。当初これが全部1つの文章だったのですが、長くなっていてわかりにくいので、それぞれを①、②、③にしたほうがわかりやすい。まずクロラムフェニコールがまず使われないことが①にあって、でもクロラムフェニコールが使用されない、さらにこういう感染症に対してはフルオロキノロン、ホスホマイシンが使われているということが②にあって、さらに耐性率に上昇がないというのが③にございまして、それが最初の1つの文章だったものがわかりにくいということで、①、②、③にしたときにわかりにくいということで、主語等を追記させていただいたのですが、かえってこれがわかりにくいということであれば、これはなくてもよいということをございますか。

○豊福専門委員 逆に言うと①、②、③と分けたのだったら、くどいかもしれないけれども、①では、でもクロラムフェニコールは使われない。②でも使われないと言ったほうが誤解は少なくなるのではないかと思ったのです。

○大倉評価専門官 そうすると②ですが、クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜由来細菌による感染症に対して、クロラムフェニコールが使用されず第一選択薬であるフルオロキノロン等が使用されるということですか。

○豊福専門委員 そうです。あと、最初に私が問題提起した、そもそも①は何のことを言っているかというところは、例を書いたほうがよいのではないですか。要するに畜産食品を介して伝播される可能性のある細菌感染症と言っているのは、感染症なのか食中毒なのかは、例えばサルモネラなどというようにしておいて、次に②は家畜由来細菌（大腸菌、腸球菌等）としておいたら、それぞれはそういうことを話しているのですよというのはわかるかなと思うのですが。

○池専門委員 これは②ではないですか。要するにクロラムフェニコールはヒトに全く使わないので、余り具体化しないほうがむしろよいかもしれない。このままでよいかもしれないですね。クロラムフェニコールはヒトに使わないということをここで言っているわけです。

例えば③については、家畜由来抗菌性物質感受性調査、これは指標菌の大腸菌や腸球菌を調べて耐性率は上昇していないから、今この薬を使ったことによって影響は出ていないですよということで、多分病原性の菌においてもないであろう。これはあくまで指標菌の話をしていて、家畜において指標菌のデータが問題ないので、病原細菌はまず心配はないですよということをここで多分言いたいわけだと思うのです。③は、家畜由来の。様々なことを結構丁寧に書いているなという感じはします。多分相当なことがない限り、ヒトに

この系統の薬を使うことはないと思うのです。

○荒川専門委員 食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールは使用されない。ただ、クロラムフェニコールも確か適用は赤痢とかチフスです。こういうものは一応クロラムフェニコールは今でも使おうと思えば使える。適用があると思うのです。だから使用されないことと言うと、通常は使用されないということであればよいのですが。

○大倉評価専門官 腸チフス、パラチフスに対しては適用がございます。ただ、腸チフス、パラチフスに関しまして牛及び豚由来食品からヒトには伝播しないということとございます。

○荒川専門委員 もう一点教えてもらいたいののですが、先ほどの表28なのですが、あるいはその後の表も幾つかありますが、牛、豚から来る可能性のあるものとしてリステリアとかブルセラとか炭疽、余り私も経験がないのでわからないのですが、そういう菌は表28など、その後の幾つかの菌のMICの分布が示されている表にはないのですが、そういうもののデータも例えば先ほどの *Vibrio* とか緑膿菌を入れるのであれば、ヒトに対しても病原性が強い菌もまじっていたほうがよいかないという気がするのですが、そういう菌がこの表には、申請者の申請の書類にはないのですが、そういうデータはないという理解でよいのですか。

○大倉評価専門官 一応申請者からいただいた資料をもとにしているのですが、明示的にこれとこれとこれについてはありませんかという確認は、今おっしゃっていただいたような菌についてはございませぬが、一応一通り出していただいていると理解しております。

○吉川座長 2つの問題が出されているのですが、1つは先ほどの池先生とも関連するかもしれないけれども、もともとフロルフェニコールがどういう目的で、どういう抗菌剤として有効性で使われているのかは、こちらで調べてその表に入れるか、あるいはこれは申請書にそのように書いてきて一覧表になっていて、一般性を求めてアシネトバクターとシェードモナスは足したけれども、特にここでバシラス・アンストラシスとかリステリア等をこちらで調べて、これには効くのか効かないのかということを入れる必要が本当にあるかどうかという問題と。

もう一つは最後のまとめの書きぶりですが、一文よりは①、②、③が私はわかりやすいと思うのです。ヒトではこうなっている、家畜ではこういう使われ方をしている、その組み合わせとして可能性はほとんどないんだという3段論法をここで展開しているのです、①、②、③として「また」を入れようと「さらに」でもよいのですが、したほうがわかりやすいと思うので、ただ、少ししつこくてもここはヒトの食品について、あるいはここは家畜の治療について、これは総合評価として足していつているんだということがわかるように少し丁寧に表示すればそれでよいのではないかと思うのですが、よいですか。表28は特にとりあえず、申請者からなければ表に足さなくてもよいと思います。ただ、確かにそういう疑問を持たれるかもしれないですね。本当に問題のあるものに効くという形でやってい

るのか、そういうことは無視して家畜の感染症のコントロールという意味でこの治療薬を使っているのか。それだと余り食品由来ということ考えた表にならないことになるという気はするのです。だからもし書く必要があるなら調べて、これには効いている効かないということをご欄外に書いてもよいのかもしれないけれども、表には足さなくてもよいのではないかという気がするのですが、それでよいですか。御意見があれば。

○津田専門委員 難しくてわからないのですが、議論を聞いていると、ほとんど大丈夫なのですが、43ページの①の表現だけのような気がしているので、ここがヒトに伝播する可能性のある感染症に罹患した家畜にクロラムフェニコールが使用されていないとすれば、そこで全てが解決してしまいそうな気がするのですが、違うのですか。

○豊福専門委員 このセンテンスはそうではないと思います。畜産食品を介して伝播する可能性があるサルモネラとかカンピロに対して、ヒトの治療としてクロラムフェニコールは使用しないということだと思ふのです。正確に書くと、そうですね。

○吉川座長 そうなのですか。だから①はヒトで、②は家畜という書き方ですね。

○豊福専門委員 ②もヒトだと思ふのです。②も牛、豚の常在菌にクロラムフェニコール耐性が認められて、それを要するに結局ヒトが食べたときに、そのヒトの治療として。

○津田専門委員 そうか。そうしたらそのように書けばよいではないですか。

○豊福専門委員 そうです。だから私はもっともっと細かく書いて、ただ、そうすると池先生がおっしゃるようによくないのかなという気もするし。

○池専門委員 私が言っているのは、菌種はここであえて入れないほうがよいかなと。それは余り。

○豊福専門委員 わかりました。ただ、恐らく議論で明確になったのは、読んだ人によって違うように捉えるのです。だからそのように書いたほうがよいのです。

○吉川座長 わかりました。勘違いしていました。①と②はヒトに対して書いてあって、③は家畜のデータについて書いたのですね。

○池専門委員 ③も家畜のデータからヒト。

○吉川座長 結論はそうですが、最後はヒトになりますが、わかりました。ではそこは。

○大倉評価専門官 感染症はヒトに伝播する可能性のある感染症なので、使うのはヒトなのですが、②も例えばヒトの感染症とかしたほうがよければ。

○豊福専門委員 ②は恐らく「クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜由来細菌によるヒトの感染症に対し」と書くのです。

○吉川座長 そうですね。そのほうがわかりやすいです。

貴重な意見ありがとうございました。そのほうがわかりやすい。誤解を招かないと思うので、そのように書き直してもらいます。

ほかにございますか。今までの説明のところ、よいですか。先に進めてよいですか。

では、引き続き資料の説明をお願いします。

○大倉評価専門官 最後の結論、10行目からになりますが、結論部分になりますので読み

上げさせていただきます。

牛及び豚に対してフロルフェニコール製剤を使用することにより、フロルフェニコール及びこれと交差耐性が認められるクロラムフェニコールに対する薬剤耐性菌が選択される可能性は否定できないが、食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールは使用されないこと、クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜由来細菌によるヒトの感染症に対して第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質等が使用されること等から、特定するハザードはないと判断した。したがって、フロルフェニコール製剤を牛及び豚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た。

19行目から通常書かせていただいております、なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、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、適正使用やモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考えます。

以上でございます。

○吉川座長 今、ヒトを入れてくれましたが、先ほどずっと議論してきたことの結論ということで、語句の訂正を一部するというので結論はこれでよいですか。

それでは、その他コメント、御質問が十分できていないというところがありましたら、事務局に連絡をしていただければと思います。

一応、今、議論した部分を修正して、もう一回読み直してもらって意見があれば事務局に知らせてもらって、それを受けて最終版という形でよいですか。

○大倉評価専門官 そうですね。本日いただいた御修正を含めたものを改めて先生方にメールでお送りいたしますので、御確認をいただいて、御意見がございましたら御連絡いただきますよう、お願いいたします。

○吉川座長 よろしいでしょうか。

その他、事務局から何かありますか。

○高橋課長補佐 その他としまして、本日、専門参考人としてお越しいただいている国立感染症研究所の鈴木里和細菌第2部第1室長から、薬剤耐性菌に関する最近の情報としてJANISとJVARMの連携について御講演をお願いしております。スライドの準備を二、三分いただきまして、準備でき次第、始めさせていただきますと思います。

○吉川座長 それでは、準備をする間、休憩ということで。

(休 憩)

○吉川座長 準備はよいですか。それでは、鈴木専門参考人、よろしく申し上げます。

○鈴木専門参考人 国立感染症研究所の鈴木と申します。よろしく申し上げます。

私からは、食品班と研究班で実施した厚生労働省院内感染対策サーベイランスという事

業がありまして、JANISと呼んでおりますが、それと家畜抗菌薬モニタリング事業（JVARM）の連携ということについてお話させていただきます。

（PP）

連携といいましても、具体的にどのようなことをしたかといいますと、少し冒頭でJANISについて詳しくお話させていただきますが、JANISのシステムをそのままコピーして、それにJVARMのデータを入れることで、2つのデータを直接比較可能な形にしましょうというのが今回の連携の意味になります。

（PP）

JVARMについては恐らく皆さんのほうがよく御存じだと思いますが、農林水産省の事業でして、こちらで実際に菌株を農場から採取して、実際に動物医薬品検査所で株を集めて株の検査をしている。

（PP）

JVARMのデータのうちに何の動物種から採ったのか、それから、株、MICのデータ、菌種といったものを今回JANISに入れていただきました。

（PP）

JANISについては、少しこちらで詳しく説明させていただきます。JANISは厚生労働省医政局というところの事業でして、院内感染対策を主な対策の対象としたサーベイランスです。目的としては主に薬剤耐性菌の分離状況ですとか、薬剤耐性菌による感染症、そして手術部位感染ですとかNICUにおける感染など、院内感染の発生状況を全国の医療機関からデータを出してもらって調べることによって、対策に役立ててもらいましょうという形になっています。

主に検査部門が薬剤耐性菌のサーベイランスとなっています。

（PP）

具体的にどのぐらいの医療機関が日本で入っているかなのですが、JANIS自体は任意参加のサーベイランスシステムです。毎年1年に1回、参加医療機関を募集しています。2013年までは200床未満の医療機関は対象外でしたので、比較的大きな医療機関が中心となっていました。2014年以降は小さい病院、200床以上という病床条件を撤廃していますので、急速に参加医療機関も増えています。現在、日本全国で約1,500の医療機関がJANISのサーベイランスに、特に検査部門にデータを出していただいています。

（PP）

その1,500という医療機関がどのぐらいの代表性かなのですが、今日お見せするデータは2014年以前、2013年までのデータですので、参加医療機関数が少し少なくて1,000弱で700～800のときのデータですが、先ほど申し上げましたようにJANISのデータはもともと200床以上の医療機関を対象にしていたので、200床未満の医療機関は非常に少ないです。

大体1,000がどのぐらいの代表性を持つかなのですが、日本は病院が約7,500あります。

500以上の大規模病院が400、2,000～499、つまり大体この2つを合わせた2,000ぐらいの病院がずっとJANISのターゲットだったのです。そのうちの約半分がJANISにデータを提供していただいたということで、恐らく日本の急性期医療機関の薬剤耐性菌の分離状況については、非常によく反映しているのではないかと思います。

ただ、1つリミテーションはありまして、どうしても200床未満の小規模病院が日本は非常に多いのです。病院数で言うところらが大体3分の2以上を占めております。そちらのデータについては、まだ今日のデータには反映されておられません。

(PP)

運営体制なのですが、先ほども申し上げましたように、これはどちらかというと医療安全の一環としての院内感染対策という意味で、厚生労働省の医政局の事業となっています。事務局が感染研の細菌第2部にありまして、運営に関してはこちらの荒川先生なども運営委員でいらっしゃいますが、運営体制の大きな枠組みなどは運営委員の先生方に指示を受けております。病院は、参加医療機関は自分のデータを出します。そうしますと、自動的に自分の医療機関のデータのみを集計したものをもらって、自分の医療機関を全国と比較することができます。一方で、公開情報といひまして、全部の医療機関のデータを集計したものをホームページでも公開しています。

(PP)

これは政府統計の1つですので、e-Statという政府統計の総合窓口でもこちらは公開していますが、実際はJANISのホームページでもこういった形で公開情報を見ていただくと、2000年から全ての日本国内の主要な薬剤耐性菌の分離率などをこういった形で公開しておりますので、ぜひご覧いただければと思います。

(PP)

実際、JANISの検査部門のデータはどのようなデータでできているのかなのですが、こちらはあくまでも通常診療中に提出された細菌検査データを全て集めております。実際に病院でどういう検査、特に患者さんに行われるかといひますと、例えば患者さんで感染症が疑われると、感染症が一体どこの、肺炎なのか、尿路感染症なのか、それとも別の感染症なのかということで検体をいろいろ出します。その臨床検体から一般細菌ですとか真菌などは分離しますが、例えば嫌気性菌ですとか抗酸菌といったものは、それを狙った培養しませんが、余りJANISにはそのデータは入ってきません。それから、病院の検査で食中毒の菌は余り分離されませんので、食中毒菌に関しても食中毒の例えばサルモネラなど、そういったデータについてもやや弱いです。一方、一般細菌の大腸菌ですとか肺炎桿菌、緑膿菌、アシネトバクターといった、いわゆる院内感染に関するような細菌に関しては非常に多くデータが集まっていると思います。

このように単離された菌に対しては、今ほとんどの病院が同定・薬剤感受性の自動測定機器を持っていますので、それにかけて、その結果を電子データで報告していただいています。ですので、病院にある細菌検査のデータに関しては、ほぼ網羅的に集めていますが、

逆に言えば病院で一般的に検査しないようなデータ、例えばサルモネラの細かい血清型ですとか、ウイルス検査といったものに関しては実際はJANISには一切入っておりません。

(PP)

具体的にデータがどう集められているかなのですが、自動検査機器というものは大体そこから電子データで病院の検査システムにその情報を吐き出して、患者さんごとにこういった形で結果をつくるのですが、この病院検査システムに入っている病院の全データをJANISデータフォーマットという特定の形式に変換してもらっています。そのデータフォーマットは後ほどお見せしますが、それで統一しているので全国のさまざまな病院のさまざまなフォーマットを全部統一したデータフォーマットに変換してもらうことで、共通のデータベースに格納できているという形になっています。

(PP)

JANISデータフォーマットの簡単なメーンをお見せしますが、まず1つは患者さんの基本データです。どの病院の患者さんのID、これは一応、変換してもらって病院で本来使っているIDとは違うものにしてもらっています。性別とか生年月日とか、どこの診療科、どの病棟だということは必ず入力してもらって、検体データ、いつ、どの検査材料、呼吸器なのか、尿路なのか、それとも血液なのか、髄液なのかということを入れてもらっています。

一番大事な菌名とか薬剤耐性率ですが、菌名は統一した菌名コードというもので入れてもらっていますし、薬剤感受性試験もある一定のルールにのっとって、基本的にはMIC値を入れてもらっています。JANISではディスク法による判定は現時点では集計しておりません。

(PP)

この薬剤感受性のデータなのですが、御存じのように薬剤感受性のブレイクポイントは、日本ではCLSIというアメリカの基準を多くの病院が採用しているのですが、これが毎年毎年少しずつ変わっていくのです。とにかく全部の病院を同じ基準で比較しようというのが1つのJANISの考え方ですので、同じ基準を用いるためにはJANIS側でSなのか、Iなのか、Rなのかを判定するようにしています。そのためには病院側からもらうのは、病院で判定したSとかIとかRというデータではなくて、病院で測定したMIC値そのものを提出してもらっています。そうしますと、こちらで全部同じ方法で集計できるのが1つの大きなメリットとなります。

具体的にどうしているかといいますと、菌名、どの抗菌薬かはコードで決めていまして、検査法はどの検査機器を使っているかを入れるのですが、その後にMIC値と仕切法、病院によっては全てのMIC値をしっかり幅広くレンジをはかっているわけではなくて、ブレイクポイント、判定が必要な濃度のみをはかっている場合がありますので、MIC値と、それより小なのか大なのかイコールなのかという情報をつけることで、この組み合わせでSかIかRかということを判定します。ごく一部のMRSAとかVREのような非常にすぐれた選択

培地があるものに関しては、それはVREというコード名を集計できますが、基本的にはMIC値と菌種によって感受性、耐性をセンター側で、JANIS側で再判定することで、全ての病院のデータを統一した基準で集計することが強みとなっています。

(PP)

なぜブレイクポイントの影響というものが大事なのかなのですが、近年、特にグラム陰性菌のβ-ラクタム剤に対するブレイクポイントが大幅に引き下げられました。その影響がどのくらいあるかを少しお見せするのですが、これはJANISの運営会議のときに公開した資料なのですが、同じ2013年の大腸菌のデータです。セフトキシム、セフトジジムの感受性データを見ていただくとわかるのですが、この2つの抗菌薬は2010年に大幅にブレイクポイントが引き下げられて、現在JANISでは主にCLSI2007で判定しているのですが、そのときに比べると3ぐらい下がっているのです。これで全く同じデータをCLSI2007で集計した場合、大体薬剤耐性率が20%ぐらいのものが、2012で集計してしまうと半分以上が耐性になってしまう。これだけブレイクポイントが大きく変わってくると耐性率が変わるということで、とにかく全てのデータを同じ基準で判定しなければ比較はできないだろうということで、現在そのような形でシステムを組んでいます。

(PP)

実はMIC値とブレイクポイントで集計して、なおかつ実は重複検体などの処理をするというこのプログラム自体は、JANISが2000年にできたのですが、その後、ベースとなる形をつくったのが5年、その後も運営しながら10年近くかけて整備した非常に手の入ったプログラムです。このプログラムが非常に私たちとしてはすぐれているところで、このプログラムをそのままコピーして、少しJVARMのデータが使えるように編集してJVARMのデータを入れることで、同じブレイクポイント、同じ集計方法でそれぞれの薬剤耐性率が比較できるだろうと考えました。

(PP)

JANISとJVARMのデータフォーマットは幾つか修正することが必要でした。菌名などそういったことは基本的には一緒なのですが、主にデータが患者さんと家畜ですので、例えば性別など言えばJANISは男性か女性しかありませんが、JVARMでは雄とか雌、去勢とか避妊など、そういったちょっとした追加コードがあったりなど、畜種として人間の場合はヒトのデータしか入っていませんが、JVARMでは牛なのか豚なのか肉用鶏なのか、そういった形で動物の種類を入れるようにしました。

(PP)

こちらを幾つかデータの整理をした上で、実際にデータを入れました。

(PP)

JVARMでは幾つかの菌種を調べておりますが、どの菌種をまず比較しようかといったときに、やはりヒトで今、一番耐性化が深刻なのが大腸菌だと思います。これはJANISの2001年から2013年の薬剤耐性率を示した大腸菌の薬剤耐性率ですが、レボフロキサシン、セフ

オタキシム、セフトジジム、特にこの2つはご覧のようにほぼ直線的に過去10年で耐性化が非常に進行します。一番下のカルバペネムはかろうじて横ばいです。

(PP)

この2つの耐性菌が、耐性化と動物由来の耐性菌とどのような関係があるかを比べましようということで、JVARMから大腸菌の過去10年間のデータをいただきました。それを先ほどお示ししたJANISのプログラムを少し改変したサーバーに入れまして、薬剤耐性率などを比較しました。

データの概要ですが、大体1年に400～500株、後半は少し多いですかね。畜種で見ると牛と豚と肉用鶏と採卵鶏がそれぞれ4分の1ぐらいずつ、こういった割合のデータを集計しています。ですので大体1年の1つの畜種は100～150ぐらいの菌株数があると思います。一方、JANISは何万という検体の結果となっています。

(PP)

比較するときに幾つか問題がありました。1つはJANISで集計している抗菌薬の耐性率は、ヒトで主に治療に使う抗菌薬なのです。一方、JVARMはそれとは異なり少し測定する薬剤が違うというのがありました。例えばこちらのアンピシリンとかセファゾリンは共通していたのですが、済みません、ここでJVARMとJANISがそれぞれ2つの枠に分かれています。JVARMもJANISも過去10年間で少し測定方法がいろいろ変わったことがあるので分けていますが、JVARMは2009年まで、2010年まで測定薬剤を少し変えています。

例えばセフトキシムは2009年までははかっていませんでしたが、2010年からはかり出しています。逆にセフトフルは2009年までしかはかっていなかったりとか、はかっていなかったりとかあります。JANISも実は2007年に大きなシステム更新をしておまして、2006年までは実は病院が出したSIRを使っていたのです。2007年以降、先ほど説明したようなMIC値をもとに判定しています。そのシステム更新の際に幾つか集計する抗菌薬も変更しています。

例えばJVARMで測っているけれども、JANISでデータがとれないのはカナマイシンなどがあります。大腸菌の治療にカナマイシンを用いることはヒトではまずありませんので、JANISではデータそのものがありません。あと、テトラサイクリンもヒトでは今、日本ではほとんどミノマイシンをはかっていますので、このデータもなかったりします。もう一つは動物用抗菌薬です。これに関しては当然JANISでは全くデータがありません。もう一つ、例えばシプロフロキサシンはヒトでも使っているのですが、JANISでは実はヒトではレボフロキサシンが薬剤感受性をはかられていますので、そういったときにはどうしてもシプロフロキサシンの集計値がなかったりします。こういった形で幾つか実際にデータを見てみてわかったのは、直接は比較できない。実際に動物用抗菌薬として重要だけれども、ヒトでは全く同じような抗菌薬がなかったりですとか、同じ系統の薬はあるけれども、同じ抗菌薬ではかっていないのもありました。

(PP)

もう一つがSIRの判定基準も幾つか問題がありました。というのも、こちら例えば同じセフトフルは第三世代の動物用なのですが、こちらがJVARMでは2と8の基準なのですが、ヒトでは一応2007年までの基準なので8と64と少し乖離した基準で集計していたりします。こういった形で少しヒトと動物との薬剤耐性率を直接比較するには少し抗菌薬をそろえたりなど、そういった調整が今後は必要になっていくのかなと思いました。

(PP)

ただ、今回、主要な系統の抗菌薬、全く同じ抗菌薬はなかなかなかったので、似たような同じ系統、恐らく薬剤耐性機序の同じものに関しては、それを直接比較しましょうということをやりました。

先ほど申しましたが、まずJANISのデータですが、2007年以降はCLSI2007を使ったSIR判定で全てきれいに整っています。ただ、2006年以前に関しては医療機関が報告したSIR値というものをやっています。医療機関のときはIORという耐性と中等度耐性とどちらとも判定がつかないようなデータもあつたりしたので、それは全て耐性とカウントしました。

もう一つ、実際に事業として集計していないものについては、研究ベースで少し追加で集計したものもあります。一方、JVARMは測定抗菌薬が変更となった場合は、同系統の抗菌薬の結果をグラフに入れました。例えばセフトフルは、その後セフトキシムに変わっていますので、それをつなげました。それから、キノロン系のエンロフロキサシンはシプロフロキサシンに変わりますので、これも同じ場合にして示しています。

もう一つ、JANISとJVARMで共通の抗菌薬がなかった場合は、それをJANISで同じ系統の抗菌薬でその傾向を示すことにしました。

(PP)

グラフなのですが、いろいろ凡例が複雑で申し訳ありませんが、まずJANISは2007年で大きく集計方法が変わりましたので、ここで色を変えています。あとはJVARMももし抗菌薬が変わった場合、セフトフルからセフトキシムに変わった場合、こういった形で実線を点線みたいな形にしまして、こうやって線の形がJVARMデータで変わった場合には、抗菌薬が同系統のものに変わったというように見ていただければと思います。

それから、JANISとJVARMで全く同じ抗菌薬でデータがなくて、一応これはシプロフロキサシンとレボフロキサシンのような形に変えた場合には、ここにJANIS側でどの抗菌薬の集計をしたかで書いています。

動物の種類なのですが、黄色が採卵鶏、オレンジが肉用鶏、豚が緑、牛が青です。色が変わってしまったのですが、JANISのデータは赤で全部統一してグラフをつくりました。この形で少し見ていきたいと思います。

(PP)

まずはフルオロキノロン系です。ご覧いただいたように、JANISでは本当にヒトの大腸菌、特に腸管外感染症を起こすような感染症のキノロン耐性のこの10年の伸びは3倍です。これは臨床でも気づかれて大きな問題となっています。

一方、肉用鶏に関しては、少し過去9年ぐらい前は上昇傾向があったような気がするのですが、これは明らかでないです。その後、抗菌薬が変わっていますので、少しこの辺は評価しづらいと思います。ほかの動物由来ではほぼ横ばいになっています。これを見る限り、ヒトでの耐性化はかなり著名ですが、動物ではそれほどでもないのかなと思います。

(PP)

セファロsporin系です。これも非常にこの10年でみるみる耐性になってしまったものですが、まず第三世代、セフトキシム、セフトフルですが、ご覧いただいたようにヒトでもこれは本当に10倍ぐらい、2001年、2002年のころはほとんどなかったのですが、今や10%を超える勢いで耐性化になっています。セフトフルとセフトキシムでJVARM側ははかっているのですが、セフトキシムとセフトフルのブレイクポイントがかなり違うので、判断が難しく、恐らくここで耐性率がかくんと下がっているのは、ここまではセフトフル、ここからはセフトキシムを使っているのでSとRの判定基準が違うせいだと思いますので、これはセファゾリンがより正確に系統をあらわしていると思います。

(PP)

こちら見ていただくように、肉用鶏では2012年を境に急落しますが、JANIS、ヒトのデータはずっと上がり続けています。

(PP)

こちらは動医検の比企先生の論文からとりましたが、実際にセフトキシム、セファゾリンのブレイクポイントを2010年以降のものにそろえると、きれいに2012年以降下がっているのです。これはセフトフルの卵内注射を自主規制したことによる影響と伺っておりますが、それがこの時期だと。ただ、それはヒトの薬剤耐性率には何の影響も及ぼさなかったのかなと思われました。

(PP)

そのほかの抗菌薬なのですが、先ほど入ったクロラムフェニコールの話題が非常にあってびっくりしたのですが、クロラムフェニコールは過去10年間、各動物種で横ばいですが、ヒトではほぼ横ばいです。これを最初見たときにヒトも5%ぐらいずっとあるのですが、豚などの耐性率ってすごいのだなと思いました。

ゲンタマイシンに関しては、動物でほぼ横ばいなのですが、ゲンタマイシンを大腸菌の治療に使うことはそんなにはないため、現在集計していないのでわからず、2013年にワンポイントのみ集計したのですが、これを見ると若干上昇している可能性はあります。これは後ほど説明しますが、大腸菌の耐性化に関しているクローンがゲンタマイシンの耐性に関する遺伝子を一緒に持っていることが多いので、その影響ではないかと思います。

ミノサイクリンに関してはJVARM側のデータも少ないのですが、ヒトよりも全体的に動物のほうが耐性率が高く、その傾向はここ10年変わっていないのではないかと思います。

(PP)

このデータが出たときに、実際に食品班の班会議で、この結果をどのように解釈するかがすごい議論になりました。私もいろいろ、これは結局関係があるのかなのか、どのように考えたらよいのか悩んだのですが、1つ、食用動物由来耐性菌がヒトに定着・蔓延する過程は多分3つの経路が考えられるのではないかと。

1つはHuman population、いわゆるヒト-ヒト感染を起こさない。ピュアに食中毒菌みたいなものが1つ。それは完全に動物からヒトに来て、それがダイレクトにヒトで感染症を起こす。

もう一つはHuman populationで維持され得る耐性菌。つまり動物から来て、さらにそれがヒトの中で院内感染みたいな感じでヒト-ヒトで広まっていく。

そしてもう一つは、耐性菌自体はヒトの中で維持されているクローンだけれども、耐性遺伝子が動物から来ている。こういった考え方ができるのではないかと考えます。

(PP)

それぞれの場合、ヒトと動物との耐性率がどう相関するかなのですが、多分一番シンプルなのは、動物から来た菌がヒトに感染症を起こす場合。そして、それが基本的にはヒト-ヒト感染は余り起こさないような、多くの食中毒菌なんかが対応すると思うので、これはヒトの臨床分離株と動物の分離株が基本的には同じものを見ているわけですので、同じようにもし動物が上がればヒトも上がるだろう。こういう場合はこんなパターンが想定できるだろう。

残りの2つ目、3つ目の考えの場合、どのようにこの推移になるかという、これは全く想像がそのパターンによって様々な可能性が考えられます。これはどういうことかという、もともと食べ物で何らかの耐性菌がヒトの中で食べ物を介して広まった。それが食中毒ではなくて医療環境なんかで起きるような日和見感染症の原因になっているということは、普通は病院の中でヒト-ヒト感染が起きることが多いですので、このアビリティを獲得したような菌だった場合、ここでの感染のパターンと、ここでどのぐらいよく感染するかでほぼ並行なのか、ヒトのほうが増えるのか、場合によっては1回家畜でおさまっても、一度ここに入ってしまったら、ここでサーキュレートしてしまったらヒトのみではこういうように可能性もあるだろう。

もっと厄介なのが、耐性遺伝子のみがヒトに行った場合。ヒトの中にも流行するクローンというものがあるので、それにたまたま動物由来の耐性遺伝子がぼんと移ってしまって、そうするとこのクローンはヒトで維持されやすいわけですから、そうするとこの耐性遺伝子がこの中で広まってしまうと、そのタイミングですとか伝播力によって様々なパターンが描けてしまうのではないかとこのように思います。

(PP)

では、その大腸菌のデータはどのように読むかなのですが、幸いではないのかもしれませんが、大腸菌の多剤耐性化は実は特定のクローン、大腸菌O25:ST131がかなり影響しているということが過去10年ぐらいの研究で明らかになっています。一番最初にそれが指摘

されたのは2008年の論文で、血清型O25:ST131というクローンがCTX-M-15というESBL遺伝子を持っていて、それが世界中で広まっていますよという報告がありました。ただ、日本で私は調べたのですが、実は日本ではCTX-M-15ではなかったのですが、やはり同じST131というものが非常に多かったです。その後、このST131はサクシーディングクローンという形で非常に研究が盛んに行われていますが、恐らく世界中でこの現象、この株はとれていて、非常にクローナルな株、そしてヒト臨床由来大腸菌の多剤耐性化は、大腸菌のクローンST131とそれが高率に保有しているCTX-M型のESBL産生菌が影響しているだろう。ST131はほぼ8割ぐらいキノロン耐性だというデータがあります。

(PP)

少し前に調べたことなのですが、2008年ぐらいの日本の下痢症患者由来の大腸菌、血清型O25を50株ほどもらいました。なぜもらえたかといいますと、日本は世界でも非常に珍しいのですが、下痢症患者の大腸菌の血清型を全部調べている国なのです。特に病院なんかで。そのデータがコマーシャルラボなんかで蓄積されています。血清型O25は実は1990年代末ぐらいにぼつぼつと報告が、少し変わった下痢症患者で国内で増えていて、紺なのですが、見ていただくようにこの期間をかけてじわじわ全体の中での分離率が増えているのです。もちろん一番多いのはO1なのですが、O25も増えている。このO25ももしかしたらST131なのではないかと思ったので50株ほどいただいて、中には小児とか子供もいました。子供由来の便なども含めた50株のSTタイプを全部決めると、そのうちの約7割がST131でした。さらにST131、子供由来もあったのですが、キノロン80%耐性。小児に対して普通キノロンは使いませんので、これは恐らくその子がキノロンを処方されたわけではなくて、既にキノロンに耐性があった大腸菌にこの子が感染したのだろうなと考えました。

もう一つおもしろかったのは、ST131のキノロン耐性だったのですが、このST131のうちのESBL、CTX-M遺伝子を持っているのは15%しかなかった。すなわちCTX-M遺伝子自体持っていない空のST131というものが実は既にある程度あったのではないかと考えました。

もう一つ、先ほど世界ではCTX-M-15というものが主流だ、ST131によって広まっているという論文がかなりたくさん出ているのですが、実は日本はCTX-M-15は2002年から2003年で調べたときにはほぼゼロだったのです。2008年以降少しずつ入ってきた。日本はCTX-M-9が主流だったのです。M-9、M-2、M-1はかなり遺伝子型としては変異なんかで移り変わるタイプではないので、そうするとこういうものを全部合わせてみると恐らく大腸菌のO25:ST131がもともとヒトの中で広まっていた。それが恐らくそれぞれの国と地域で流行している、もしくはエンデミックな耐性遺伝子を獲得することによって、それぞれの地域で独特の多剤耐性化が進んでいるのではないかと思います。

(PP)

一応こういったベースのヒトの分析をもとに、もし鶏肉が大腸菌の耐性化に寄与しているのであれば、鶏などの食品から大腸菌のST131がとれるはず。それもある程度のポピュ

レーションで。もしくはCTX-M遺伝子が鶏肉とかそういうところからとれるはず。どちらかがあれば一応、今、ヒトでCTX-Mを持っているST131が広まっていることが、ある程度鶏が原因であるというように考えられるのではないかと思います。

(PP)

実際に鶏のデータをいろいろ見て、こちら川西先生からいただいたのですが、実際、確かにそういった仮説のもと、多くの研究がなされています。JANISは日本のデータなので日本のデータを見たのですが、まず鶏肉とか家畜からの大腸菌ST131は決してドミナントな株ではありません。非常にまれに、特に2000年代前半はほとんどなかったのですが、2000年代後半になってようやくぽつぽつそういった報告が出るぐらいでした。

耐性遺伝子なのですが、肉用鶏の耐性遺伝子はオレンジが実はCMY型といいまして、CTX-Mとは全く違うクラスC β -ラクタマーゼの遺伝子ですが、鶏肉由来の第三世代セファロスポリン耐性の大腸菌でドミナントなCMY型であるというのは実は世界共通です。一方、ヒトでCMYはほとんど出ません。調べてないからではないかというような御意見もいただくのですが、実際にセファマイシン系がCMYでは耐性になりますので、それを見るとこちらのヒト由来の大腸菌ではセファマイシン系は感性ですので、その可能性もごくごくまれに分離されますが、実際その大腸菌の中でも0.00何%ぐらいしかCMYはとれません。

もう一つ、CTX-M-2型という赤いバーなのですが、これはヒトと鶏肉で共通なのですが、水色のこれを見ていただくとわかるように、水色のM-1グループは日本では2005年以前ほとんどなかったのです。特にCTX-M-15は世界では特に欧米、ヨーロッパなどでは、インドで最初報告があった遺伝子なのですが、ヨーロッパなんかは非常にドミナントなのですが、日本はずっとM-9で2008年以降ようやく入ってきたのです。JVARMのデータを見ると、やはりこれはずっと入っていないで、ようやく2010年から入ってきた。こういった形で見ると遺伝子型も結構違うのではないか。

(PP)

これを見てみると、先ほどの絵に入れてみると、まず大腸菌のST131は鶏であるけれども、ごくまれだ。そうすると、これがこのように行ったのは、可能性としてももちろんこれが一気に広まったという可能性もありますが、難しい、否定的かなど。耐性遺伝子自体も実は鶏肉はCMY型がメインで、もちろん少数ではCTX-Mがあるけれども、ヒトではCMY型が出ない。そうするとなかなか鶏肉からヒトに行ったことが原因だという仮説を固めるには、少しデータが相反するのではないかと感じました。

これをじっくり見ていて、あとこのデータを見てみると、鶏からヒトよりも、むしろヒトから鶏に行ったのではないかというように感じることもあります。実際、毎年学会報告なんかを見ていくと、どちらかという鶏、家畜由来の株の遺伝子型がヒトからとれる遺伝子型の二、三年後を追いかけてきているのが正直な感想ではあります。ただ、どうしても少しとれたものがこれ全部を説明できるのかできないかは、どんなにサンプル数をふやしてもなかなか難しい部分もあります。それから、遺伝子型のデータはどうしても割と端切

れ、端切れになってしまいますので、こういった話をもう少ししっかり詰めるには、恐らく今、ゲノムデータベース構築によってもう少し網羅的にトレースすること、それから、こういった動態をきちんと解析するには、少し数理モデルという別の手法を使わないとなかなか示せないのではないかと思います。

(PP)

ここまでで一応、鶏肉は余り関係ないのではないかという話だったのですが、もう一つ気をつけなければいけないかなというのがあります。これは2014年、去年に大阪の病院でカルバペネム耐性の腸内細菌科細菌の大きなアウトブレイクがありました。今、実はヒトの臨床サイドでは第三世代耐性の*E. coli*は大腸菌は余り注目されていなくて、専らカルバペネム耐性菌がホットトピックとなっています。

(PP)

このアウトブレイク、実は多菌種だったのですが、様々な菌種があって、その中の原因が実はIncNのプラスミドに乗った、こういったプラスミドが全部の菌種に共通していたのです。IncNのプラスミドでCTX-M-2とIMP-6というカルバペネマーゼ遺伝子を持っていました。

(PP)

CTX-M-2ってヒトの株をずっと見ている人間からすると、動物のCTX-Mなのです。薬剤感受性パターンをこのアウトブレイクのときにずっと見ていて、ふと思ったのが、この株はどこかで見たことがあるなと思って、実はこれ2004年にEIDに報告された牛からとれたCTX-M-2の株、それが少しこの株はすごく耐性が高いなという記憶があったので、これを起こし直して調べてみたら、CTX-M-2とIMP-1はカルバペネマーゼ遺伝子を持っていたのです。プラスミドをゲノムセンターにお願いして読んでみたら、かなり類似したIncNプラスミドを保有していました。

となると実は牛では使っていない、カルバペネマーゼ遺伝子を持っている株が牛から1株とれていたということがわかりました。ただ、その後、幾つか今の共同研究者の人から、CTX-M-2を持ったこのプラスミドは特にクレブシエラによく出るのですが、クレブシエラが牛の乳房炎の原因菌としてよくとれるので、それをいろいろ調べていただいたのですが、確かにCTX-M-2は持っているのですが、この株以外に同様の株は一切見つけれません。

(PP)

先ほどIMP-6というカルバペネマーゼ遺伝子があったのですが、日本ではIMP-1型という別のフェノタイプの遺伝子型のほうが優位です。その分布を見ると、先ほどのアウトブレイクがあった病院はここなのです。これは2010年当時の分布なのですが、そのときにこの分布を見たときに、やはりこれはどこかの病院がソースになっていて、それが周辺の医療機関に患者さんの転院なんかを介して広めているのではないかということにすごく疑っているのは、その4年後にアウトブレイクが明らかになっていて、食品というより患者さんの移動によって、こういった耐性菌というものはヒトの臨床ですごく広まっていく可能

性が高いのではないかと考えています。

(PP)

これは最後のスライドになるのですが、動物の耐性菌がヒトに来て、それがヒトの臨床でどのくらいリスクになっているかは、非常に難しい問題だと思います。私もふだんはいつもヒトの臨床側で感染対策を実施していますと、時々食肉の話が出るのですが、少なくとも今わかっていることで、なかなかダイレクトにこれをやめたら、動物でこれをやめたらすぐヒトの耐性菌がなくなるなど、そういった問題ではない。やはりヒトの臨床で問題になっている耐性菌は、往々にしてヒトのほうでも広めているのがあると思いますので、ヒトの臨床現場で今、過去ここ五、六年で病院における感染対策は物すごいよくなっているのです。世界ですごく蔓延してしまった耐性菌の多くが結構日本では非常によく抑えられている。それは病院での感染対策がうまくいっていることも要因ではないか。

1つは病院での感染対策です。接触感染予防はきちんとやりましょう。そのために必要な検査やサーベイランスもしっかりやりましょう。それから、抗菌薬の適正使用です。これはヒト臨床でも難しく、どうしても少しスペクトラムの狭い抗菌薬を初診の患者さんで処方するのは少し勇気の要ることであったり、患者さんによっては抗菌薬を出してくださいという要望が非常に強い場合、なかなかそれは要らないと断ることも難しい場合もある。それでも、そういった文化を育てていくことが耐性菌の対策にはヒト側としては非常に重要なので、これは進めていきたい。

そして、今のところ確実にこれが原因だとか、そういったことはなかなかないのだと思いますが、それでもやはりリスクはリスクとして、こちらでできることを、不要な抗菌薬をいかんせんでどこであれ使うことは、どこかで耐性菌を生み出すことになってしまうわけですので、それはやってもらう。なるべくコントロールしていただく。

そして、相互に今回のJANIS、JVARMの連携のようにデータを比較することで、今まで気づけなかった、様々なことに気づくことができたりもしますし、今後はもう少し網羅的に実は別の厚生労働省、AMEDの研究費でもう少し遺伝子型をトレースすることによって伝播の経路を明らかにしようというような研究班もありますので、こちらを充実していくことで、包括的な薬剤耐性菌対策に貢献できたらなと思っています。

(PP)

今回、JVARMとの連携に当たっては本当に動薬検の、特に川西先生、比企先生に全てデータのことに 대해서는いただきまして、本当に感謝申し上げます。また、今回のスライドデータの多くが感染研の前所長の渡邊先生の研究班でやらせていただきました。また、細菌第二部の柴山部長や松井さんなんかにディスカッションいただきましたし、特に最後にお出したプラスミドのデータに関しては、病原体ゲノムセンターにデータの解析等はお願いたしました。

以上となります。

○吉川座長 済みません、何か急がしてしまった気がするのですが、ただいまの鈴木先生

のお話について、何か御質問ございますか。

聞きたいのですが、JVARMのデータベースと互換性を持っているのですが、あの中には分類には犬とか猫は登録されていたけれども、結構データとしてはあるのですか。

○鈴木専門参考人 まだないです。将来的に動物の株もここで管理できるようにということで、コードのみつくったという形です。

○吉川座長 わかりました。

ほかはよいですか。では、どうもありがとうございました。

それでは、最後に事務局から何かございますか。

○高橋課長補佐 特にございませませんが、次回のワーキンググループの会合の開催は、10月26日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 それでは、本日の議事は全て終了しました。以上をもちまして閉会いたします。御協力どうもありがとうございました。