

食品安全委員会
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第15回）
議事録

1. 日時 平成30年5月17日（木）14:00～16:55

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質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) 薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに係る食品安全委員会行動計画2016-2020の2017年度進捗状況の確認について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、岡村専門委員、甲斐専門委員、佐々木専門委員、菅井専門委員、田村専門委員、筒井専門委員、豊福専門委員

（専門参考人）

池専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、山本委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、青山評価専門官、田川技術参与

5. 配布資料

資料1 平成30年度食品安全委員会運営計画

資料2 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料3 （案）家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

資料4 （案）薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに係る食品安全委員会行動計画2016-2020の2017年度進捗状況の確認について

資料5 「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）」にかかる確認書について

参考資料（タブレット）
評価書案参照文献
（その他）

6. 議事内容

○田村座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第15回「食品安全委員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、10名の専門委員が御出席でございます。

御欠席の専門委員は、浅井専門委員、砂川専門委員です。

また、池専門参考人にも御出席いただいております。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」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。

○大倉課長補佐 本日の議事の確認の前に、4月1日付けで専門委員の改選がございましたので、御紹介いたします。

佐々木一昭専門委員に引き続き専門委員に御就任いただいております。よろしくお願います。

引き続きまして、事務局の人事異動がありましたので御紹介させていただきます。

5月1日付けで評価専門官として永田が着任しております。

それでは、議事、資料の確認をいたします。

議事は、お手元に配付しております議事次第のとおりでございます。

資料に関しましては、その裏に記載がございますが、議事次第、座席表、委員名簿、それから、ここに記載のある資料1から資料5まで、5種類でございます。

参考資料に関しまして、評価書に記載をした文献は、タブレットにてお二人に1台ずつお机の上に置かせていただいております。

専門委員の先生方には、お机の上に薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書の冊子になったものが配付されております。また、昨年度食品安全委員会で実施した薬剤耐性菌に関する調査事業の報告書も置かせていただいております。

不足の資料等はありませんでしょうか。もし不足の資料等ございましたら事務局にお申しつけいただければと思います。

それから、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。

以上です。

○田村座長 提出いただいた確認書について相違はありませんでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、議題に入ります前に、本年度の運営計画についての説明があるとお聞きして

います。事務局から説明をよろしくお願ひいたします。

○吉岡評価第二課長 資料1をお願ひいたします。平成30年度、初めての専門調査会でございますので、食品安全委員会全体の運営計画につきまして、昨年度からの変更点を中心にポイントだけ御紹介をしたいと思います。

2ページをお開きください。まず第1といたしまして、「平成30年度における委員会の運営の重点事項」を定めております。

(2)重点事項の①を御覧ください。食品健康影響評価の着実な実施として、食品用器具・容器包装ポジティブリスト制度の導入等を含む食品衛生法の改正、これは現在、国会にかかっておりますが、この動向を踏まえつつ、評価を着実に実施することをまず書いております。

また、その次の行から、海外でも導入が進められている(定量的)構造活性相関((Q)SAR)について、リスク評価への活用を検討する。

また、最後の3行目でございますが、ベンチマークドーズ法について、リスク評価への活用方策の検討を進めるということに記載しております。

3ページ、第2といたしまして「委員会の運営全般」に記載しておりますが、これは昨年度と同様でございます。

4ページ「第3 食品健康影響評価の実施」、2といたしまして「評価ガイドラインの策定等」について記載をしております。

5行目から、平成30年度においては、アレルゲンを含む食品について、評価ガイドラインの検討を進めることを記載しております。また、動物用医薬品及び飼料添加物の評価ガイドラインについては、専門調査会において議論を進めるとしております。

動物用医薬品につきましては、本年4月10日に食品安全委員会で決定をいたしまして、公表しております。飼料添加物の評価ガイドラインにつきましては、今、専門調査会で審議中でございます。

少し飛んでいただきまして、5ページ、下のほう「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」の項目でございます。

次のページに行っていただきまして(3)を御覧ください。「平成30年度に実施する研究課題の中間評価の実施」ということで、30年度に実施します研究課題につきましては中間評価を行います。本ワーキンググループの関係で言いますと、コリスチン耐性菌の出現状況と特性解析に関する研究を田村座長のもとでやっていただいております、これが(3)に該当しております。

7ページ「第6 リスクコミュニケーションの促進」。

「1(1)ホームページ」を御覧ください。3行目から「特に」ということで、「委員会の活動を理解していただくため、各専門調査会等を紹介したページを設けるとともに、学校教育関係者や小さな子どもを持つ親に人気の高いキッズボックスについて、掲載頻度を増やす」としております。食品安全委員会に関するリスクコミュニケーションにつきましては、若い世代への普及啓発が大事でございますので、学校関係者、子どもたちのところ

に力を入れていくことを記載しております。

8ページ、一番上のパラグラフ「(5) 冊子等の紙媒体」につきましても、下3行でございますが、「さらに、子どもと一緒に読めるように、キッズボックスの記事をリーフレットや冊子等の印刷物とし、ニーズのある学校教育関係者、地方公共団体、図書館等に配布する」としております。

2の『『食品の安全』に関する科学的な知識の普及啓発』。このパラグラフの真ん中あたりのところ。「また」以降のところでございますが、「学校教育関係者が指導の際に活用できる食品の安全に関する教材（副読本）の作成に着手する」と記載しております。

簡単でございますが、30年度の運営計画の御紹介でした。

以上です。

○田村座長 事務局から今年度の運営計画について御説明がありました。何か御質問、コメント等がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、議題1「家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」についての審議に入ります。

事務局は、資料の説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 それでは、御説明いたします。資料3の御用意をお願いいたします。

まず3ページの審議の経緯をお願いいたします。本件、家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、昨年11月の第12回ワーキンググループにおきまして、ハザードの特定まで御審議いただきました。その後、先月の第14回ワーキンググループにおきまして、家畜由来細菌におけるチゲサイクリンと、その他のテトラサイクリン系抗生物質との耐性の交差について御報告させていただきました。これを受けまして、ハザードは黄色ブドウ球菌に絞られますので、まずハザードの特定まで整理した部分を御確認いただきます。それから、発生評価、暴露評価までの評価書案を御用意しておりますので、調査審議をお願いしたいと考えております。

8ページ、まずハザードの特定までは、前回ワーキンググループで御覧いただいた評価書案からの修正点は、赤で記録しております。また、事前送付案から修正したのについては、黄色で網掛けを行っております。別紙参考という資料は、参考情報としてタブレットに入っております。最終的には評価書案の後ろに添付する予定でございます。ハザードの特定までは、前回ワーキンググループで御指摘いただいた事項への対応や、事前送付したファイルからの修正点などを中心に御説明いたします。

まずは8ページですが、評価対象成分のIUPAC名、CAS番号等を記載し、また、構造式を整理いたしました。こちらは記載整備となっております。

10ページにまいりまして、表に国内でのヒト及び家畜等におけるテトラサイクリン系抗生物質の承認状況について整理をいたしました。

記載整備が続きます、次が11ページに使用方法、規制・使用状況等を記載しておりますが、この表、前回は承認製剤が既にあるものについても省令上記載のあるものについては記載をしておりましたが、確認をとりまして、現在、承認製剤がないものは削除する

方向で赤字の取り消し線で記載をしております。注入・挿入と書いてある行の製剤が現在なくなっております。

また、12ページ7行目からですが、前回ワーキンググループで、使用禁止期間について御質問がございましたので、全体的な使用禁止期間を大きく期間で書いております。製剤の成分、投与経路、対象動物等によって異なりますので、詳細については別紙参考①の形でタブレットに入れております。

次は同じ12ページ26行目ですが、使用規制省令に基づいて飼料添加物と動物用医薬品で同じ成分を使用する場合、定められた上限量を超えないようにという規定がありますので、その旨を追記しております。

14ページの表のブロイラー用、豚用、牛用に、TC系抗生物質を使わない後期用、子豚期用、肥育期用の記載がありましたので、削除をしております。また、表の下から3行目にありますデコキネートについては、本年7月1日に施行される改正省令によって添加物としての指定が取り消されることが予定されておりますので、その旨、注記を入れております。

12行目から使用状況に経緯を記載しております。1961年と1955年からOTCとCTCが動物用医薬品として承認され、使用されており、1975年の省令改正以降、飼料添加物として指定されている旨の記載です。

次が15ページ目の表ですが、含まれる対象動物などを確認しまして数値を修正しております。また、2016年まで更新をしております。浅井先生から御指摘いただきまして、動物用抗菌性物質製剤総計とTC系抗生物質の量の上下を入れ替えたほうがよいのではないかとのことですので、こちら入れ替えを行っております。数値を更新しておりますが、テトラサイクリン系が動物用抗菌性物質製剤全体の中で年間45%前後を占めているというところは、変更はございません。

その下の15～17ページにかけてグラフが幾つかございますが、16ページの一番上のグラフを更新し、2016年までのグラフとして記載し、その下のグラフは削除しております。17ページのグラフは豚で使用する動物用医薬品のテトラサイクリン系製剤の剤形別のグラフでしたが、こちらは発生評価に情報を移動しておりますので、削除となっております。

17ページの下15行目から飼料添加物の使用についてですが、特定添加物の検定について説明を一部追記しております。今まで検定量を飼料添加物の販売量の推計として記載しておりますが、検定を受けているもの以外、基本的に国内で販売はないということがわかるように追記を行っているところです。

18ページ目の表8も特定飼料添加物総計と、テトラサイクリン系の上下を入れ替えております。

次が18ページ18行目から、海外における規制・評価状況等です。

まず27行目から米国ですが、追記と更新をしております。前回は生産目的での使用は不適切ということで、業界への自主的な取下げの推奨を行ったことを記載しておりましたが、経口で投与される治療目的の製剤についても、獣医師の監督下での使用に全面的な切替えを行った旨の追記でございます。

19ページ5行目から、時点を更新しております。

19ページ10行目からはヨーロッパでの情報ですが、米国等と合わせてランク付けについての情報を記載しております。ブルセラ症の限定的な治療薬ではあるものの、EU域内におけるブルセラ症の発生率が低く、リスクとしては低い又は限定的なカテゴリー1という低いランクになっております。

28行目から、グリシルサイクリン系及び関連する系統の抗生物質に関する評価について追記をしております。前回ハザードの特定までで、関連する系統の情報を後ろに記載しておりましたが、テトラサイクリン系の評価を含んでおりますので、こちらにも記載をしました。

31行目からございますように、EUにおいてテトラサイクリン系の抗生物質が最も広く使用されており、動物における第一選択薬として使用されているということです。

20ページにかかりますが、そのため、テトラサイクリン系抗生物質の使用削減がマクロライド系やフルオロキノロン系等の**critically important antimicrobials**に分類されるものの使用量を増加させる可能性があるということです。また、動物におけるテトラサイクリン系の使用がチゲサイクリンに対する**pre-resistance**機構を選択する可能性はあるが、こうした耐性決定因子は既に動物及びヒトの細菌において広範に見られるものということに記載しています。この**pre-resistance**については、直ちにチゲサイクリンの臨床的に問題になるような耐性を与えるものではないが、その前段階でテトラサイクリン耐性遺伝子の選択など、何らかの懸念をもたらすものということかと解釈しておりますが、詳細についてはまた確認をさせていただいた上で、脚注などでわかるように追記をしたいと思います。

こうしたことから、テトラサイクリン系抗生物質についても慎重な使用が提言されるということで、感染症の治療に限って使用されるべきで、予防的に使用しないことを推奨するというのがEUでの評価内容です。

次が20ページの23行目からですが、前回ワーキンググループの際に、佐々木先生から同じパラグラフの中で肝臓から胆汁への排泄経路と腎臓から尿への排泄が併記されていて、わかりにくいので整理したほうがよいという御指摘でしたので、経口投与された場合と静脈内投与された場合で胆汁排泄と腎臓排泄の違いが見られるというような記載にしております。

29行目からは、農水省提出抄録に記載がありましたが、もとの文献が確認できないため、削除しております。

21ページでございます。10行目のところ、情報が詳細で評価に直接関係しないと思われるので、真核生物の情報は削除しております。

20行目からは抗菌活性についての記載にしております。テトラサイクリン系で抗菌スペクトルが類似しているものが多いという情報がございますが、抗菌活性については脂溶性の違いにより第2世代は第1世代より強いという情報がありますので、池先生からいただいた資料などをもとに追記を行っております。

21ページ28行目、対象とする家畜の病原菌に対するMICの分布ですが、こちらは情報を

更新しております。22ページから24ページにかけて表になっております。

22ページ、まず黄色ブドウ球菌ですが、牛では株数がそれなりにありますが、豚、鶏では株数が少ないため耐性率を見るのは少し困難となっております。また、大腸菌の情報についてはO-157ですとか、前回、整理の途中段階で記載していたような株、血清型等の別はわからないということなので、大腸菌にまとめております。その次はサルモネラになっておまして、大腸菌とサルモネラでは耐性率は高いとみとめられます。

24ページ5行目からですが、その他の病畜由来の菌に対するMICを記載しております。有効菌種のアクチノバチラスについては直近10年ではデータがないため、今回削除しておりますが、直近10年以前のものであればまた追記をいたします。有効菌種ではないクレブシエラも含めて表には記載をしております。耐性率はそれほど高くないというところかと思えます。

8行目から指標細菌などについてですが、こちらについては引き続き、情報を最新のものに更新したいと考えております。

あとは25ページ、浅井先生から御指摘がありまして、豚で*C. coli*が多いということについて注記したほうが良いのではないかとということで、25ページの2行目からですが、この*C. jejuni*又は*C. coli*は、牛と豚では*C. jejuni*のみ、豚では*C. coli*のみと脚注に追記しております。

以上でございます。

○田村座長 事務局から抗菌活性までの説明がありました。

何か御質問、コメントありましたらお願いします。ここの部分はよろしいでしょうか。

○筒井専門委員 些末なことなのですが、24ページの下の方の表、クレブシエラのスペリングが違います。

○田村座長 ありがとうございます。

ほかに何かありましたらお願いします。

○池専門参考人 22ページのブドウ球菌の豚由来株、鶏由来株は菌株数が少ないですね。これはしかたないのですか。調べた株数が1桁ですのでこれでMIC₅₀やMIC₉₀を出しても。

○田村座長 牛は乳房炎があるので結構集まるのですが、豚とか鶏の場合、余りそういうものがないので。

○池専門参考人 病気としてないのですね。

○田村座長 病気としての数が少ないということで、全国の家畜保健衛生所から分離した株を送ってくることになっているのですが、それが非常に少ないということで、こういう結果になってしまいます。

○池専門参考人 なるほどね。

○大倉課長補佐 例えば株数が少ないからMIC₅₀やMIC₉₀をそもそも書くことに余り意味がないということであれば、例えば株数が10株未満のものについてはMICの範囲だけを書いて、50や90は「-」にしておくなどの記載の方法もあるかなと思いますが。

○池専門参考人 そうですね。どうすればいいですかね。

○大倉課長補佐 例えば脚注を書いて、10株未満のものについてはMIC₅₀やMIC₉₀を書かず、範囲だけを書かせていただくという記載もあるのかなど。それでよろしいですか。

○青山評価専門官 このJVARMの病畜由来株とはまた別に、昨年度、農水省で調査を行ったと聞いています。その結果がまだ公表されていないそうなのですが、いつごろ出そうかなど確認をとりながら、追記できそうであれば、その情報も整理していきたいと思います。

○田村座長 わかりました。ぜひ整理していただきたいと思います。

ほかに何かありますでしょうか。どうぞ。

○菅井専門委員 質問ですが、22ページの上から6行目ですが、*Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*というのは名前が変わったということですか。*Pasteurella*が以前の呼び名で、こういう分類名に変わったということですか。

○田村座長 *Pasteurella multocida*はそのままです。*haemolytica*だけ変わりました。

○菅井専門委員 ありがとうございます。

○田村座長 ほかに何かありましたらお願いします。

○豊福専門委員 これも非常に細かい話なのですが、20ページの1～7行目で追記した部分で、2行目、4行目に動物と出てきているのですが、これは食料生産動物のことですか。それとももっと広く動物ですか。

○大倉課長補佐 food producing animalと書いてあれば家畜や食料生産動物なのですが、原著がanimalなので、動物と記載をしています。

○豊福専門委員 ただ、少なくとも4行目の「動物における適切な使用のためのガイドライン」というのは、食料生産動物なのではないですか。

○大倉課長補佐 原文ではanimalなのですが、ヨーロッパに家畜以外の動物に対してのガイドラインがあるかないかというところまでは把握しておりませんので、そこは確認して御報告をさせていただくという形でよろしいでしょうか。

○田村座長 では、よろしくお願いします。

それでは、事務局から引き続き資料の説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き御説明いたします。

資料3の27ページをお願いいたします。(1)耐性の基本的機序から御説明いたします。

修正点としては28ページになりまして、まず浅井先生から文言の修正をいただいております。わかりやすくなるよう、まずグラム陰性菌では排出タンパクが主要な耐性機構であることを記載しまして、グラム陰性菌においてTet(B)が最も幅広く存在しているという記載にしています。Tet(B)についてはOTC、CTC、TC、DOXY及びMINOを排出できるが、TGCは排出できない。さらにTet(B)以外の排出タンパクの場合はMINOもTGCも排出できないという記載に変えております。

18行目からリボソームの保護・防御についての記載になっております。こちらでは主な耐性タンパクとしてTet(M)及びTet(O)があるということの前の方に明記しまして、グラム陽性菌では前段の薬剤排出ポンプよりも、こちらのほうが広く分布している機構ということに記載しています。

28行目から、前回ワーキンググループで池先生から、50Sサブユニットに結合することによって、30Sサブユニット上の結合部位からのTCの乖離を促すという御指摘をいただいておりますので、池先生からいただいた資料をもとに追記を行っております。

荒川先生から感受性と感性について修正をいただいております。感性と感受性の使い方の違いなどについて御指摘いただいているのですが、こちらは評価書全体を通して最後に修正をさせていただくということを荒川先生にお伝えしております。

29ページ、③の修飾酵素による薬剤の不活化ですが、Tet(X)の*in vitro*などでの活性について追記しております。*in vitro*ではTGCに対する活性を持つということですが、*Bacteroides*で見つかったものであり、*Bacteroides*は偏性嫌気性であることを追記しております。そのため酸素が必要な酸化還元反応が*Bacteroides*では起こらないということで、菌体内でのTet(X)の活性は確認されていない旨の追記を行っております。

次が29ページ18行目からですが、多剤排出タンパクについて、まず全体像を記載しております。前回RND型の多剤排出タンパクだけを記載してありまして、書きぶりに揺れがあるということをお池先生から御指摘いただいております。RNDのほかに多剤排出タンパクとしてMFS型、MATE型、SMR型があることを記載しております。

23行目から、まずグラム陽性菌ではMATE型が排出にかかわるということで、タンパクとしてはTet38やMepAが関係する、特にMepAの場合はTGCを含むグリシルサイクリン系を排出可能なものが黄色ブドウ球菌で見ついているということです。

26行目からグラム陰性菌で、多剤排出タンパクとして最も一般的なRNDのAcrAB-TolC複合体の話という流れになっております。

30行目からは詳細になりますので、今回の評価書では不要かと思ひ削除しております。

次のページに荒川先生からいただいている御意見を記載しております。

1行目からですが、荒川先生から緑膿菌のABC輸送系のタンパクの話をしていただいております。「事務局より」とボックスの中に記載しているのですが、今回このあたりでは主な耐性機構を記載するという観点で、グラム陰性菌で最も一般的なRNDを記載しているところで、緑膿菌のABCトランスポーターは、その主要度でいうと今回低目かと思ひまして、記載を省略したいと考えております。記載が必要ということであれば、また追記の場合の文案など、先生方に御相談しながら追記させていただこうと考えております。

また、5行目の下からもう一つ、「事務局より」というボックスを入れておりますが、荒川先生から染色体依存性の膜透過性の低下によりTC系とほかの薬剤に同時に耐性を付与するような機構もあるという御指摘をいただいております。こちら追記の場合の文案を記載しております。細胞膜の膜透過性ということでTC系に特異的なものではなく、非特異的にいろいろなものに関与するというので、OmpF等のポリンチャンネルによる外膜の透過性が低下することにより、細菌細胞内へのTC系抗生物質の取込み等が低下するというのをまず記載しております。また、同時にMarAが多剤排出ポンプなどにも関与しますので、MarAについて、脚注に追記する案を同じボックスの中に記載しております。

次が30から31ページにかけてですが、耐性遺伝子の分布と伝達についての整理です。ま

ず記載が重複するところがありましたので、31ページの上の不要な文を削除しまして、表で整理する形にしております。現在テトラサイクリン系抗生物質の耐性遺伝子が59見つかったので、情報を更新しております。

また、表11-2に有効菌種、指標細菌などから見ついている排出タンパクやリボソーム保護タンパクの遺伝子を記載しておりますが、医療における主な適応菌種という文言については、今回、該当する菌が表になかったため削除をしております。

20行目に注記として、テトラサイクリン系抗生物質の有効菌種の家畜由来株では、*tet(X)* 遺伝子の保有は報告されていないということを追記しております。

32ページの2行目からは、国内における家畜由来株で検出された *tet* 遺伝子を記載しております。ほかの場所での追記に合わせて追記が必要かと思しますので、また次回、整理したいと思います。

33ページの上のほうで記載整備を行ってございまして、14行目からはTC耐性遺伝子がグラム陽性菌と陰性菌に広く分布していることと、グラム陰性菌の場合ほとんどはプラスミド性の排出ポンプに関連する遺伝子による耐性という旨を記載しています。*tet* 遺伝子のプラスミドやトランスポゾンでの接合等による伝達の話ですが、前回のワーキンググループで一旦、事務局案でトランスポゾンの話を削除していたのですが、池先生から *Tn916* 上の *tet(M)* はメジャーな伝達機構なので、これは残したほうが良いという御指摘をいただきましたので、元イキにしております。

23行目からは浅井先生から伝達の仕組みなどについて、もう少し新しい知見がないかという御指摘をいただきましたので、2016年の文献から大腸菌でのTC存在下でのプラスミドの水平伝達促進の情報を記載しております。

以上でございます。

○田村座長 事務局からハザードの特定まで説明がありました。何か御質問、コメントがありましたらお願いします。

30ページで荒川先生からコメントがあった緑膿菌の排出機構についての記載なのですが、事務局からは記載を省略したいという意向ですが、これについて何か御意見がありましたら、お願いします。

○荒川専門委員 削除していただいても良いと思いますが、今回は主にプラスミド媒介性のテトラサイクリン耐性の話が中心で、染色体性のは参考情報程度の扱いで良いかもしれません。

○田村座長 荒川先生からそういうコメントですので、最初の部分は事務局の考えどおりということよろしいでしょうか。

2つ目について、荒川先生からのコメントについて何か御意見がありましたらよろしくお願いします。

○荒川専門委員 これもそういうこともあるという程度のことなので、事務局の御判断にお任せしたいと思います。

○田村座長 事務局の判断ということですが。

○大倉課長補佐 青山から御説明したとおり、評価書でございますので、基本的には主なものを書くという整理で進めさせていただいておりますので、先生方でメジャーとは言えないのではないかとということであれば、削除でも良いのではないかと考えております。

○田村座長 どうぞ。

○菅井専門委員 荒川先生の2つ目のほうは一般的な話なので、入れておいても良いのではないかと思います。

○田村座長 私もこれは入れておいたほうが良いのではないかと思いますので、入れるということでもよろしいでしょうか。

あと29ページの④に多剤排出タンパクという言葉と、ポンプが混在しているようなので、それがうまく整理されているのかどうか、後で確認していただければと思います。

ほかに何かありますでしょうか。

○池専門参考人 33ページにTn916について記載されていますが、少し直させてもらいたいと思います。例えば17行目の「接合や」を「プラスミドの伝達や」とか、19行目「プラスミドより広い宿主域を持つ」と一度切る。20行目「Tn916型接合性トランスポゾン上」とする。Tn916は接合性トランスポゾンのプロトタイプです。各種グラム陽性菌ではTn916を基本にした複合トランスポゾンが発見されております。引用文献は、これは最初に発見された方の論文を引用していただきたい。それも後で御連絡いたします。

○田村座長 それでは、事務局、池先生と相談の上、修正していただければと思います。

それ以外、何か御指摘、御質問がありましたら、よろしいでしょうか。

それでは、事務局から引き続き、説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き御説明いたします。

資料3の34ページをお願いいたします。「関連するヒト用抗菌性物質について」から御説明いたします。

まず表は35ページ以降になるのですが、その説明文として34ページの5行目から10行目にかけて、今回の家畜に使用されているTC系抗生物質の6成分について、化学構造の類似などがあり、交差耐性が生じる可能性のあるヒトで使用されるTC系抗生物質及びグリシルサイクリン系抗生物質を整理しております。表に名称、化学構造式、適応症等をまとめておまして、37ページまでになっております。

次が34ページの19行目以降のグリシルサイクリン系ですが、まず①では第1世代及び第2世代のテトラサイクリン系抗生物質について、第1世代では交差耐性が見られるという一般論がございます。次が19行目からのグリシルサイクリン系になっておまして、耐性機構としては、池先生から御指摘があったところなのですが、RND型の多剤排出ポンプがあるということなので文言を統一しようかと思い、記載しております。

27行目からEMAの評価書についての記載になっております。こちら先ほどの海外の評価状況のところに追記いたしましたので、細かい修正をしております。EU内でのチゲサイクリンの適応は、複雑性皮膚・軟部組織感染症や複雑性腹腔内感染症ということ記載しております。また、32行目から不活化酵素のTet(X)は例外的に*in vitro*でTGC耐性を付与す

るが、その臨床的な意義は確認されていないことを追記しております。

また、RND型やMATE型でTGC耐性に関係するものがあることを記載しております。一方、染色体変異によって起こり、水平伝達が起こらないことを前回から記載しているところ です。

次が35ページの6行目からですが、ハザードの特定に当たって農林水産省で調査したチゲサイクリンとTC系抗生物質の交差耐性について、冒頭で御説明した内容をここに記載しております。農林水産省において家畜由来の大腸菌及び黄色ブドウ球菌について、チゲサイクリンとTC、DOXY、MINOの間での交差耐性を調査したというものです。2015年の分離株を用い、大腸菌については健康家畜由来で、テトラサイクリンに対して耐性株を中心に選択しておりますが、チゲサイクリンに対しては全て感受性があったということです。DOXY及びMINOに耐性があった場合も、チゲサイクリンは感受性だったということです。

2016年の病畜由来の黄色ブドウ球菌株では、チゲサイクリン耐性株が4株認められ、この4株の内訳でテトラサイクリン、DOXY、MINOにも耐性を示したものが3株、1株はMINOには感受性でTC、DOXY及びチゲサイクリンに耐性を示したという記載にしております。このため、大腸菌におけるチゲサイクリン感受性に影響がないことが確認できたという話がここで終わっております。

次が37ページ目の2行目からで、主な抗生物質との交差耐性を記載しております。浅井先生から以前、文献が古いことなどもありこれらと交差耐性を本当に起こさないのかという御指摘をいただきましたが、文献を検索してみたところ、交差耐性を起こすというような特段の情報はありませんでした。作用機序の観点では、交差耐性はないということかと思えます。耐性機構が非特異的なものとして多剤耐性がございしますので、それについては次のページ以降で言及することにしていきます。

38ページ、「④多剤耐性」で共耐性等について記載をしております。このあたり幾つかの paragraph に分けて追記してありまして、まずは黄色ブドウ球菌についてですが、ヒト臨床由来株でリネゾリド耐性のMRSAの耐性遺伝子を見たところ、多剤耐性を起こす *cftr* 遺伝子を持っていて、その *cftr* と同じプラスミド上に *tet(L)* が保有されていたという報告があります。

8行目からは大腸菌で、TC系の耐性遺伝子と同時にβ-ラクタマーゼ遺伝子などを保有するプラスミドが高い頻度で見つかるということを記載しております。

また、国内のサルモネラ、12行目からですが、JVARMで調べたところテトラサイクリンを含むACSSuT耐性が見ついているという記載をしております。

19行目以降は、前回既出の paragraph の記載整備です。

次が39ページ目ですが、先ほど荒川先生から御指摘のあった非特異的な膜透過性の低下を記載するというので、ほかの先生方からも御意見をいただきましたが、4行目の下から「事務局より」のボックスに記載している追記の場合の文案を使用し、膜透過性の低下により種々の抗菌性物質や有機溶媒等の幅広い薬剤に耐性となることを簡単に追記することになるかと考えております。

40ページ、12行目からは代替薬について浅井先生から御指摘いただいております、ニューキノロンをフルオロキノロンに統一しております。食安委の重要度ランク付けで、「フルオロキノロン系」という言葉を使用していることを確認しております。

次が16行目からは、TGCとテトラサイクリン系の交差耐性はないと判断しておりますので、その場合の記載をそのまま採用しております。

TGCが交差耐性を示さないことによる修正の関係で、41ページの表の上から2つ目に大腸菌がございますが、チゲサイクリンとの交差耐性がある場合はCREの感染症にチゲサイクリンが使用されるため、ヒトの治療にテトラサイクリン系を使用するかどうかのところに○がつきますが、今回、家畜由来大腸菌でチゲサイクリン耐性が見られないということで、こちらは×となっております。

41ページの下の方からハザードの検討で考慮すべき細菌感染症で、黄色ブドウ球菌と常在菌の大腸菌及び腸球菌が候補に挙がっている中で、まず16行目から一般的な黄色ブドウ球菌感染症を記載しております。このあたりは後々、影響評価に移動する情報もあるかと思えます。

まず黄色ブドウ球菌は健康なヒトでも皮膚粘膜や鼻腔などの常在細菌叢の1つとして定着していて、30%ぐらい保菌しているという情報を記載しております。

42ページの上の方から黄色ブドウ球菌による感染症で治療が必要となった場合ですが、β-ラクタム薬を使用するほか、MINO、バンコマイシン、マクロライド系等が使用されます。β-ラクタム薬が無効の場合はMRSAを疑う。MRSAの説明は5行目からですが、HA-MRSA、CA-MRSA、LA-MRSAということで、院内感染型、市中感染型、家畜関連型があるということを、まずここで簡単に記載をしており、詳しいことは後述したいと考えております。

前回、菅井先生からHA-MRSAについて御指摘をいただいております、脚注に記載していますが、最近では「医療施設関連型 (healthcare-associated)」という形で病院と療養を施設含めるという御指摘をいただいておりますが、今回、用語については日本感染症学会と化学療法学会が出しているガイドラインの定義をそのまま使用しようかと考えており、「院内感染型」がそこで使われておりますので、現在「hospital-acquired」を使用しております。

次が脚注で前回コメントいただいているところで、ミノサイクリンが子どもでは使用できないことを御指摘いただいておりますので、脚注で、8歳未満の小児には使用できないと追記しております。

43ページ、ハザードの特定で前回記載していた内容ですが、MRSAを含む黄色ブドウ球菌が候補になり、医療現場で問題になっているものとしてMRSA感染症があるということをも35行目まで記載しております。36行目から44ページの4行目までかかりますが、そのMRSAの感染症にミノサイクリンを使用するということを記載しております。また、家畜で使用するOTC、CTCとミノサイクリンの組織浸透性の違いから、OTC、CTCが効かない耐性菌に対してもミノサイクリンは使用できるという話がありますが、Tet(M)などによる

リボソーム保護が耐性機構の場合には、ミノサイクリンにも交差耐性を示すことから、今回、ミノサイクリンが治療に使用されるMRSAなども考慮対象になるという流れの記載に若干修正をしております。

5行目ですが、「以上より、リスクを評価すべきハザードは、テトラサイクリン系抗生物質耐性を有する黄色ブドウ球菌（MRSAを含む。）であると考えた」というところまで、ハザードの特定の案となっております。

以上です。

○田村座長 事務局からハザードの特定までの説明がありました。

何か御質問、御意見がありましたらお願いします。

○菅井専門委員 意見ではないのですが、41ページの下の16行目の（2）から黄色ブドウ球菌による感染症というところがありますが、その2行目で毒素ショック症候群というのは、多分、毒素性ショック症候群だと思います。

○田村座長 では、修正をお願いします。

39ページの追記のところを荒川先生、これは先ほど事務局から追記した部分ですが、何か御意見がありましたらお願いします。

○荒川専門委員 このような内容で追記していただければ、私としては結構だと思います。

○田村座長 ほかに何か御意見ありましたらお願いします。

○岡村専門委員 41ページの20行目で、先ほど説明では保菌率とおっしゃっていたのですが、「その率は」というよりは「その保菌率は」という感じで書かれたほうがわかりやすいかと思います。

○田村座長 それでは、訂正をお願いします。

それ以外に何か、どうぞ。

○甲斐専門委員 34ページの37行目に「フルオロキノロン系等の他の抗菌性物質」で抗菌性物質という言葉を使っています、そして次のページの35ページの1行目、右のほうに「フルオロキノロン系抗生物質」とあるので、言葉を統一したほうが良いと思います。

もう一点、38ページの13行目の終わりから14行目のところですが、「*S. Typhimurium* DT104であったと報告されている」と、DT104が急に出てくるので、わかりやすいように14行目の頭にフェージ型DT104と入れたほうが良いと思います。

そのページの15行目、「57株のうち45株がACSSuT耐性を示し」と記載されていますが、このDT104で問題になったのは多剤耐性菌ということであったと思うので、多剤耐性という言葉が入っていたほうがわかりやすいと思いました。入れるとしたら「57株のうち45株が多剤耐性を示し、ACSSuTに耐性を示したが」というふうに入れたらいかがでしょうか。

以上です。

○田村座長 ありがとうございます。それでは、直していただければと思います。

○荒川専門委員 今の甲斐先生の御指摘と同様に、40ページの13行目もフルオロキノロン系は抗生物質ではないので、そこも抗菌薬にしたほうが良いと思うのですが。

○田村座長 抗生物質、抗菌性物質、抗菌薬の使い分けですね。

ほかに何かありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

○大倉課長補佐 では、少し休憩を入れたらいかがかなと思います。

○田村座長 それでは3時10分から再開します。

(休 憩)

○田村座長 それでは、再開したいと思います。

事務局から引き続き、資料の説明をお願いします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き資料3の45ページ、発生評価に関する知見から御説明いたします。

評価書案で今回、新しく記載をした部分になりますので、専門委員に事前送付した評価書案から修正した部分については、赤で修正を記録しております。また、今回事務局で調べた情報を記載しておりますが、追加の知見等あれば御指摘いただき、文献等提供いただければと思います。

まず発生評価ですが、2行目からです。発生評価の範囲として、「価対象動物用医薬品及び飼料添加物を牛、豚及び鶏に使用した時点から、当該家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷される時点まで」となっております。

9行目から、畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況で、黄色ブドウ球菌におけるテトラサイクリン系耐性の発生状況を記載しております。先ほど申し上げたように、JVARMで病畜由来細菌モニタリングを行っておりますが、牛、豚、鶏由来の株からOTC又はTCに対する耐性株が検出されているものの、分離株数が少ないため、耐性率の推移傾向は見ることができない旨を記載しております。

14行目からMRSAについての概要説明をまず記載しております。HA、CA、LAの間で遺伝子型及び表現型に相違があるということで、その特徴を簡単に記載した表が46ページの上のほうにございます。基本的に日本感染症学会等のMRSAのガイドラインをもとに記載しておりますが、テトラサイクリン系感受性について追記をしております。薬剤感受性としてはHAとLAは多剤耐性、TC系感受性についてもHA、LAは耐性。特にLA-MRSA、ヨーロッパでよく調べられているST398などを見ますと、ミノサイクリンを含めて耐性になり*tet(M)*を持っているということです。一方でCA-MRSAについてはMINO感受性株が多いという旨、記載しております。

45ページ目の17行目から、そうしたHA、CAの違いなどを記載しております。一般的に、細菌学的に違いがあるということで、*SCCmec*の遺伝子型がHA-MRSAではI、II又はIII、CA-MRSAではIV又はVと定義されています。LA-MRSAについては明確な定義はないものの、家畜に関連するものということで、これらのHAやCAの遺伝子型とは区別されるということです。

23行目からLA-MRSAの遺伝学的性状で、MLSTは欧州ではST398が多く、クローナルコンプレックス398に属するというので、CC398に属するものはほぼこのST398で占め

られるということから、この後の評価書の中でST398とCC398が相互互換的に使われていることがあります。どちらを使うほうがよいかなど、何か御意見がありましたら御指摘ください。アジアではCC9に属するST9が優勢であるということに記載しております。浅井専門委員から御指摘いただいております。アジアでもST398の分離も報告されている旨を追記しております。また、*spa*型、このあたり脚注にも記載しておりますが、こういった型ですとか、SCC*mec*型もヒト由来のMRSAとLA-MRSAは区別されるという旨記載しております。

ページをめくっていただきまして、表の下の7行目からですが、まず国内の家畜におけるMRSA及びそのTC耐性の検出状況について、47ページの表に記載しております。整理中になっておりますが、お気づきの点等ございましたら御指摘いただければと思います。

46ページの8行目からは、表に整理してある情報の、文章での記載になっております。まず国内で2010年に豚からMRSAが分離されている。ただ、分離率は0.9%と低くなっております。SCC*mec*はわからないものの、ST型は221でクローナルコンプレックスは5であったという記載です。また、アンピシリン、メチシリン、ストレプトマイシン耐性ですが、TCには感受性であった旨記載しております。

2012年の豚の調査を記載しておりますが、こちら査読文献ではなく、厚労科研の報告書で公表された情報です。豚の鼻腔スワブからMRSAを分離し、ST型をみたところ398であったということです。ただし、13行目から14行目ですが、海外で報告されているSCC*mec*型とは異なる新規のものだったということが記載されております。また、耐性遺伝子の保有状況では、*mecA*のほかに*tet*も4つ、*tet*(38)、*tet*(L)、*tet*(M)、*tet*(S)を保有しており、多剤耐性を示す中でテトラサイクリンへの耐性も示したということです。

18行目からは、2013年の養豚地帯での鼻腔スワブからのMRSAの検出を記載しております。8%の陽性率で、ST型としては97や5であったということです。

また、22行目からは乳房炎罹患牛の牛乳からのMRSAの分離の情報で、こちらST5型で、上の表のHA-MRSAにあります。ヒト由来MRSAと類似するものであったということです。

25行目には他の乳房炎関連MRSAの分離株としてST5、ST8などの記載をしております。

28行目ですが、先生方にお送りした時点では、現時点で国内の家畜からMRSA ST398を確認したとの報告はないとの記載をしておりますが、査読文献の報告という形ではないものの、12行目にありますように2012年に検出されたという情報などもございますので、ここは削除をしております。

30行目からは、輸入豚の情報で、5か国から輸入される豚について検査したところ、2か国由来の豚の鼻腔スワブからMRSAが検出されたということで、陽性率は24.1%及び89.5%であったということです。ST398のSCC*mec* Vということで、ヨーロッパや北米などで流行しているLA-MRSAの型と同様ようです。

さらに47ページ目の1行目ですが、国内のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌の調査でST398が検出されたという情報もあり、40%がST398型だったという記載です。

48ページの4行目になります。「家畜分野におけるTC系抗生物質耐性に関するその他の知見」ということで、海外の家畜のMRSAについて情報を記載しております。まず6行目からですが、LA-MRSAのヨーロッパで流行しているST398については、最初2004年にオランダで養豚従事者の家族から発見されたことを記載しております。短期間に欧州の牛、家きん、ヒトでST398の検出がみられております。

11行目からは、ST398の欧州、北米における豚の保菌率は24.9～85.7と高く、養豚従事者についても9.3～64%と幅はありますが、陽性率がそれなりに高いということで、本菌が広く養豚農場に浸潤していることを記載しております。

16行目、欧州におけるヒトへのLA-MRSA感染のリスクとして、現在は豚及び肉用子牛が考えられております。

19行目ですが、さらにLA-MRSAのST398は、イラン、カナダ、米国、中国、韓国と、アジア地域でも分離が報告されていることを記載しております。ほとんどの分離株はTC系や、β-ラクタム系、MLS_Bなどに対して多剤耐性を示すということです。

一方で、日本などで見つかっているST398以外のMLSTでは多剤耐性の状況は違うかもしれないので、注意が必要かと思えます。

24行目からは、前回のワーキンググループで浅井先生から御指摘のあった文献を記載しております。マレーシアにおいて養豚場からMRSAを分離したところ、豚と養豚従事者で陽性がみられ、ST9やST1が検出されておりますが、その10株のうち8株ではチゲサイクリンに対する耐性もみられたことが報告されています。

30行目からはLA-MRSAの伝播についてですが、動物とヒトとの間での伝播は第一義的に物理的な接触によることを記載しております。また、次のページに行きまして、MRSAが定着した豚の農場では、MRSAに汚染した塵埃により作業員への感染が起こることも報告されています。ただし、LA-MRSAのヒト-ヒト伝播は極めてまれとされています。

以上です。

○田村座長 事務局からTC系抗生物質耐性の状況について説明がありました。何か質問、コメント等ありましたらお願いします。

○岡村専門委員 45ページの18行目なのですが、CA-MRSAは市中の健康人からの分離ということで良いのですか。特に皮膚の症状など何もない状態の人からとれているということなのですか。

○田村座長 これは菅井先生、どうですか。

○菅井専門委員 もともと健康な人が何か感染症を起こしたときにとれてくるというイメージです。バックグラウンドは健常者で、免疫学的な異常があったりするわけではなくて、その辺を走り回っている子どもさんとか、あるいはお年寄りの方とか、そういう方が肺炎など何か感染症を起こしたときにとれてくる。

○岡村専門委員 なるほど。では黄色ブドウ球菌とは関係ない症状でということですか。

○菅井専門委員 MRSA感染症です。多いのは皮膚軟部組織感染症ですが、ヨーロッパではそれに加えて出血性肺炎もあります。日本ではまれだと思っています。

○池専門参考人 多分広義に定義が記載されているのだと思います。一般の健常者でも鼻前庭にMRSAを保菌している方はいるでしょう。だからそれも含めて市中のMRSAというのかもしれませんが。アメリカにおいて市中感染型MRSAで、病原性因子を持った特定のクローンが広まり問題になっています。日本において、そのような病原性因子が集まった特定のクローンが市中に広まっているということは、多分、今のところないと考えて良いと思います。ですから日本においては市中感染型MRSAというものをもっと広く捉えている可能性がある。一般的には病院外で入院歴のない人がMRSA感染症を起こした時、市中感染型MRSAが良いのではないのでしょうか。

○大倉課長補佐 池先生がおっしゃるように、この文書はタブレットに137-5という番号で保存してある、先ほどから御紹介している日本感染症学会のMRSA感染症ガイドラインを引用して記載しています。そちらには健康人から分離されるとあるのですが、入院患者から分離されるHA-MRSAとの対比として書いているので、入院している人ではないという意味で健康人という表現が使われているのかなと思います。

○菅井専門委員 今の事務局のコメントに追加させていただくと、もともとMRSAというのは病院に入院している患者さんから見つかった経緯があって、一般の人たちがそんな持っていないだろうと思ったところに市中からそれが見つかったので、こういうことが出てきた経緯があります。

もとの文章では「健康人が感染し」となっているところを、「感染し」を取っ払って「健康人から分離された」というところで多分、今おっしゃられたような違和感があったかもしれないので、そこを追加されたほうが違和感はないかもしれないと思います。

○田村座長 それでは、よろしくお願いします。

○池専門参考人 46ページのこの辺の記載で質問があるのですが、家畜感染型あるいは家畜由来MRSAというのでしょうか。これはメチシリンを含めたβ-ラクタム剤に対する耐性値は一般に高いのでしょうか。というのは、いわゆる病院感染のMRSAのように、家畜におけるそういったMRSAは、β-ラクタム剤に対して高い耐性を示し、市中感染MRSAとは異なっているのかどうか。

○田村座長 TCが高かったというのは覚えているのですが、β-ラクタム剤についてはまた調べます。

○池専門参考人 9～10行目、15行目あるいは20行目、家畜由来株で、それぞれ特定のβ-ラクタム剤耐性を記載していますね。ほかのβ-ラクタム剤の耐性はどうでしょうか。多剤β-ラクタム剤耐性で高度耐性でしょうか。

○田村座長 わかりました。少し調べます。

ほかに何かありましたら。

○豊福専門委員 まず45ページの10行目から11行目にかけて、「JVARMの病畜由来細菌モニタリングにおいて」と書いてあるので、「病畜由来黄色ブドウ球菌」と2回繰り返さなくて良いのではないかと思うのが1つと、同じページの25行目で、「アジアではST9が優勢であり、ST398の分離も報告されている」と書いているのですが、先ほどの説明からすると、

アジアではST9が優勢であるが、ST398も分離されているというニュアンスなのではないかと思ったのです。そのほうが良いかなと思いました。

それから、タイトルはいつも固定されているのかなと思うのですが、例えば48ページの4行目の(2)のタイトルなのですが、(1)が我が国の畜産現場の状況だとすれば、(2)は書いていることは基本的に全部海外の話なので、海外における家畜分野におけるTC系抗生物質耐性に関する知見とか、その他の知見って一体何かなと思うので、これは決まってしまうのでしょうか。

○大倉課長補佐 動物用医薬品や飼料添加物を国内で使うことによって、国内でどういう状況になるのかという評価書なので、海外の状況についてはあくまで参考知見で、その他の知見という扱いにしています。

○豊福専門委員 なるほど。それはそういう整理だったら良いです。

あと同じページの16行目の欧州においては、豚及び肉用子牛はヒトへのLA-MRSA感染のリスクとなっていると考えられると書いているのですが、このリスクの使い方がかなり曖昧で、要は感染源だということなのですか。だったらまだ「レゼルボアとなっていると考えられる」のほうが良いのかなと思うのです。

リスクというのは要するにprobabilityとseverityの関数ですが、もしかしたら原文はそう書いているのかもしれないですが、評価書で感染リスクとなっているのは、かなりざっくり書いているような気がするので、そこに違和感がある。

○青山評価専門官 ここは急遽修正をしたので、参照文献の中身とほかの文献を確認して、書きぶりを検討して記載したいと思います。

○田村座長 先生が指摘された45ページの病畜と書いているところは、JVARMが基本的に健康家畜のデータを出しているのので、その対比がわかるように病畜とあえて書いたということだと思います。

○豊福専門委員 それは良いのですが、今この文で「JVARMの病畜由来細菌モニタリングにおいて、病畜由来黄色ブドウ球菌」と書いてあるので、1回書いてあれば良いのではないかという意味です。

○田村座長 わかりました。

ほかに何かありましたらお願いします。

○池専門参考人 豚のブドウ球菌はどこにいるのですか。

○田村座長 これは皆、鼻からです。

○池専門参考人 鼻前庭ですか。わかりました。

○筒井専門委員 また細かいところなのですが、45ページの23行目のMLST型の「型」は要らないのかなと思います。

○田村座長 わかりました。

もう一つ、45ページの19～20行なのですが、「細菌学的にはSCC_{mec}の遺伝子型がI、II及びIII型をHA-MRSA、IV及びV型をCA-MRSA」と書いてあるのですが、これは菅井先生どうですか。

○菅井専門委員 その後に「定義している」と書いてあるのですが、定義というのは言い過ぎかなと思うのです。HA-MRSAではSCC*mec*の遺伝子型がⅠ、Ⅱ、Ⅲ型が多く、CA-MRSAではⅣ、Ⅴ型が多い。化学療法学会が「定義している」と書いていますね。リファレンスにそう書いてあるのですが、もともとHA、CAという話は先ほど池先生が言われたように病院からとれたか、そうでないかということが基本になっていて、厳密に遺伝型で何型と規定するような形では記載されてこなかったのですが、化学療法学会のこれに従うならば、そうなってしまいます。

○池専門参考人 先生のおっしゃるとおりで、MLSTでもって規定することはないと思います。

○大倉課長補佐 では、例えば「されている」など、定義という言葉を使わないで記載するのはいかがでしょうか。

○田村座長 結構です。菅井先生と同じ意見なので、これを読んでみて、これは言い過ぎだなと思いました。

○大倉課長補佐 文言は修正させていただきます。ありがとうございます。

○田村座長 ほかに何かありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

○甲斐専門委員 とても細かいことですが、45ページ、今、菅井先生の御指摘のあったところで23行目「遺伝学的性状は」、次が「MLSTは」と格助詞が続くので、文章を考えていただけたらと思います。

○田村座長 よろしいでしょうか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○青山評価専門官 引き続き、資料3の49ページの「薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性」から御説明いたします。

まず、*Staphylococcus*属におけるテトラサイクリン系抗生物質耐性では、能動的薬剤排出とリボソーム保護の2種類が主な耐性機構として知られている旨記載しております。黄色ブドウ球菌において、薬剤排出ポンプが発現した場合はTCに対して耐性となるが、MINOに対しては感受性となる。一方、リボソーム保護ではTCやMINOを含む第1及び第2世代TC系抗生物質に対して耐性を付与する。これまでの耐性機序等の内容の復習となっております。ただし、グリシルサイクリン系であるTGCに対しては、いずれも耐性に寄与しない旨を記載しております。

一方で、これら以外に多剤排出ポンプのうちMFS、MATE、SMR型の3種類が黄色ブドウ球菌でも見られ、*in vitro*ではMATE型の多剤排出ポンプによって、TGCへの感受性低下がみられることを記載しております。

黄色ブドウ球菌における*tet*遺伝子の検出状況とTC耐性の表現型について21行目からの表に整理したいと考えております。表は整理中のものになっております。先生方で知見を御存じでしたらいただければと思います。報告の多い欧州のLA-MRSA ST398が中心になってしまうため、日本の株でも同じことが言えるのかどうかはわからない表になっております。

次が50ページになります。6行目から「ハザードの薬剤耐性決定因子」についての説明になります。先ほどの主な耐性機構について、関連する耐性遺伝子としては*tet(K)*が薬剤排出に関与し、*tet(M)*がリボソーム保護に関与するという、この2つが黄色ブドウ球菌では主なものとなっております。そのため*tet(K)*遺伝子のみ持つ場合は薬剤排出ポンプになりますので、ミノサイクリンに対しては感受性を示し、*tet(M)*の場合はミノサイクリンを含めてTC系抗生物質に対して耐性になるという記載でございます。

12行目からは、近年、欧州で問題となっているLA-MRSAのST398は通常、多剤耐性であり、*tet(M)*を保有し、TCやMINOに対して耐性です。このほか*tet(L)*などございますが、ST398株の報告ではプラスミド上に*tet(L)*と*cfr*遺伝子等その他の耐性遺伝子を持つことが報告されており、TC系抗生物質とリネゾリドの共耐性を起こす可能性があるという記載しております。

20行目からは、黄色ブドウ球菌のMATE型の多剤排出ポンプの制御機構について記載しております。この制御機構で*mepA*遺伝子が過剰発現して、MATE型の多剤排出タンパクMepAができる場合、チゲサイクリンの感受性が低下するという報告です。

27行目からは、耐性決定因子の国内での分離状況になります。28行目ですが、JVARMの病畜由来細菌モニタリングでは2000年度に黄色ブドウ球菌からメチシリン耐性遺伝子が検出されたという報告があります。それ以外の年度での*tet*遺伝子や*mec*遺伝子の検査は行われていないと記載しております。

一方で、先ほど申し上げたように農林水産省がMRSAの調査を昨年度行ったということですので、可能であればその情報を記載したいと思います。

また、33行目ですが、こちらは先ほどの厚労科研の報告ですが、2012年度の調査でMRSA ST398の株から*tet*遺伝子4種類が分離されています。

37行目からは、*tet*遺伝子がTC系抗生物質のMICに与える影響を記載しております。こちらは池先生から御提供いただいた文献で、51ページはTGCとTC、MINOのMICを比較した表になっております。まず一番上は*tet(K)*ですが、*tet(K)*の場合はTCのみMICが上がり、MINOとTGCではMICは変わらず、*tet(M)*を保有している場合はMINOではMICが上がっておりますが、TGCは上がらないということで、先ほどからの薬剤耐性機構の説明を反映したような結果が出ております。

9行目からは、「突然変異による薬剤耐性の獲得」ですが、10行目からありますように、テトラサイクリン系抗生物質の耐性は、プラスミドあるいはトランスポゾンによる遺伝子の獲得が主なものです。

12行目から突然変異による耐性獲得としてグラム陽性菌いくつかと、グラム陰性菌のヘリコバクターを記載しておりますが、16S rRNAの点突然変異によるTC耐性の報告があります。また、15行目の後ろのほうからですが、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌で、30Sリボソームタンパクをコードする遺伝子の点突然変異や欠失変異などによって、TCやTGCの耐性の報告もあると記載しております。

一方で、22行目ですが、耐性獲得率などの詳細については、黄色ブドウ球菌における報

告は余りなされていないと農水省抄録に記載されてございます。

24行目からは、田村先生から御提供いただいた文献で実験のデータですが、TGCと第1、第2世代間での交差耐性がないという情報ですが、*in vitro*でアミノ酸置換を人為的に起こした *tet* 遺伝子の場合、TGCでMICの増加がみられたと記載しております。まず変異Tet(A)、Tet(X)では臨床的に意義のあるMICにまで上昇したということです。ただし、変異Tet(A)、Tet(K)、Tet(M)はTGCに耐性を獲得すると、化学構造の違う第1世代及び第2世代のTCに対しては、逆にMICが低下するという感受性の回復がみられると文献には記載されております。野外株でのこうした変異の報告はございませんでした。

次が52ページでございます。「薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性を記載しております。2行目からですが、TC耐性遺伝子はヒト、動物、環境中の様々な細菌から分離され、これは *tet* 遺伝子の大部分が接合プラスミドやトランスポゾンと関連して、細菌間での伝達が起こりやすいためと記載しております。

6行目から *tet*(K)及び *tet*(L)はヒト、動物、土壌に関連するグラム陽性菌に広く分布しており、また、それまで耐性因子が報告されていなかった属菌でも、1990年代後半以降検出されてきていることから、グラム陽性細菌の間で遺伝子交換が起きた結果ではないかと示唆されています。

11行目からは *tet*(M)遺伝子と接合因子Tn916-Tn1545ファミリーとの関連を記載しております。TC存在下で培養すると環状中間体の数が増加するというところで、TCの影響を受けるという記載です。Tn916の宿主範囲は広いため、*tet*(M)がグラム陽性菌、陰性菌、マイコプラズマなどの菌に広く導入され得るという記載です。また、主な *tet* 遺伝子以外についてですが、*tet*(S)、(O)、(Q)を腸球菌やレンサ球菌、カンピロバクターなどが保有していることを記載しております。

26行目からは、TC系抗生物質の耐性選択圧や交差耐性についての記載になっております。27行目から34行目までのパラグラフ2つは、OTCを添加した培地で黄色ブドウ球菌を培養すると、MICの上昇がみられるという2つの論文を記載しております。35行目からは *tet*(M)遺伝子を保有する黄色ブドウ球菌を発育阻止濃度以下のTCで前処理をすると、*tet*(M)のmRNAの転写物量が増加してTC耐性度が上昇するという実験報告がございました。

38行目から、欧州でのLA-MRSA CC398の解析結果についてですが、系統解析によりまずと欧州でのLA-MRSA CC398は、もともとはヒト由来のMSSAを起源としていると考えられています。まず家畜へ伝播し、家畜への適応の中でTC耐性因子とメチシリン耐性因子が、それぞれ別々に選択されたのではないかと考察されています。53ページ2行目からですが、家畜生産におけるTC系の使用によって、まずはメチシリン耐性の有無に関係なく *tet*(M)を保有する黄色ブドウ球菌のCC398が選択され、また、それと別に、メチシリン耐性が、家畜生産において抗菌スペクトラムのセファロsporin系抗生物質を使用したことや、家畜に使用される亜鉛等の金属との共耐性によって獲得されたという示唆です。

8行目からは交差耐性です。OTC、CTC耐性を有する黄色ブドウ球菌は、ヒトで使われている同世代のTCやDMCTCに対して交差耐性を示す。一方、第2世代のDOXY、MINO

については、耐性機序が *tet(M)* 遺伝子によるリボソーム保護の場合は、交差耐性を示す可能性があるという記載です。

農林水産省が実施したJVARMでの病畜由来黄色ブドウ球菌株のチゲサイクリンとの交差耐性の調査で、テトラサイクリンやDOXY、MINOの耐性を調べておりますので、記載できる事項があればここに追記をしたいと考えております。

16行目からは使用量になりますが、こちらはハザードの特定で記載していた動物用医薬品及び飼料添加物の使用量のうち、特に使用量の多い豚についてこちらに移動して記載をしているものでございます。大部分は経口投与剤で、230トン前後の販売ということです。

前回、ハザードの特定ではグラフを記載していましたが、注射剤の量が大変少ないことから、表の数値にしたほうが見やすいのではないということで、表に記載しており、グラフは削除予定としております。

54ページに、飼料添加物として使用される検定合格数量は、既にハザードの特定で表に示した旨を記載しております。量は動物用医薬品に比べると少なく、飼料添加物は100%がほぼ鶏に使用されていると記載しております。

以上でございます。

○田村座長 薬剤耐性菌や耐性決定因子の選択の可能性について説明がありました。何か御質問、コメントがありましたらお願いします。

1つ、荒川先生にお聞きしたいのですが、ST398とCC398という表現が入っているのですが、これについて何か御意見がありましたら。

○荒川専門委員 CC398と言われているもののほとんどがST398であれば、ST398と書いても良いかもしれません。ST398以外にCC398に含まれるものがほかにも幾つかあって、その数が割と多いというのであればCC398とするのも良いと思います。

○田村座長 ST398という表現で何か御意見ありますでしょうか。

○菅井専門委員 荒川先生の御意見と同じで、もともとST398が問題になってきています。CC398のほかのものも同じ問題があれば大きくくりでCCを使ったほうが良いと思いますが、問題になっているのはST398なので、STで統一してよろしいのではないかと思います。

質問があるのですが、51ページの下の30行目に野外株という書き方がされていますが、これは家畜のほうでは一般的な記載の仕方なのですか。

○田村座長 これは実験株でこういう報告があったもので、それが野外から分離される株では今のところ報告がないという意味です。

○菅井専門委員 わかりました。

もう一つ、52ページの12行目なのですが、これは池先生、細胞内転移と細胞間接合転移という言葉が使われているのですが、細胞間接合転移というのはconjugal transferのことでは。

○池専門参考人 Conjugative transposonのことを言っています。

○菅井専門委員 この言い方でよろしいということですか。

○池専門参考人 良いと思います。一般的に細胞内転移は1つの細菌細胞内において1つの

レプリコンから他のレプリコンにトランスポゾンが転移することで、細胞間転移は一般的には1つの菌の染色体又はレプリコンから他の菌の染色体又はレプリコンにトランスポゾンが転移するという現象を、ここは説明しているのだと思います。

○菅井専門委員 細胞間転移の場合はconjugationして、その後、入ったものが例えばプラスミドから染色体に行く、あるいはその逆が起こるということ、その両方を合わせての意味ですか。

○池専門参考人 細胞間には染色体又はプラスミドに挿入されているトランスポゾンが一度切り出されて、プラスミド状の、非複製二本鎖環状中間体DNAになる。次に環状中間体DNAのある一点から一本鎖DNAが形成され、それが菌の接合によって別の受容菌に伝達されると同時に一本鎖DNAが二本鎖DNAに合成される。そして染色体又はプラスミドに組み込まれるということです。

○菅井専門委員 その両方を合わせて接合転移ですか。

○池専門参考人 そのこの全体を接合転移と説明されているのだと思います。ここの記載を私はそう理解したのですが、よろしいでしょうか。

○菅井専門委員 もう一つ、54ページの9行目ですが、その前の文章からの流れで「なお、そのほぼ100%が鶏に使用されている」というのがぼっと出てきて、ちょっとフォローできなかったのですが。

○青山評価専門官 前のページで、動物用医薬品と飼料添加物で使用量の多い豚について記載すると書いているのに鶏が出てきていますので、動物用医薬品と飼料添加物について特筆すべきことを記載するというので、動物用医薬品としては使用量が多い豚について記載する、飼料添加物については鶏にほぼ100%が使用されている、という流れになるかと思いますが。記載を整理して、また御確認いただければと思います。

○池専門参考人 52ページの38行目から次の53ページにかけての話ですが、おもしろいなと思ったのは、家畜由来のMRSAに関して病原性因子は喪失して、耐性を獲得したと書いてあります。ちょうどこれは、家畜由来のMRSAは院内感染型MRSAと非常に近いかなという理解をしたのです。院内感染型MRSAは、全てのβ-ラクタム剤に対して耐性であると同様に、いろいろな薬に対して多剤耐性を獲得してきたのですが、その分、病原性因子による病原性発現は低いと理解しているのですが。家畜由来MRSAもそれに近いように思われます。

○田村座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。

○荒川専門委員 細かいことですが、52ページの一番下の行でテトラサイクリン耐性因子は*tet(M)*という特定の遺伝子のことが書かれていますが、次のメチシリン耐性因子は*SCCmec*と書いてあります。*SCCmec*は*mecA*を媒介しますが、いろいろなタイプがあってマクロライド耐性やテトラサイクリン耐性などを一緒に運んでいますから、メチシリン耐性媒介因子にするか、あるいは*SCCmec*を*mecA*と特定してしまうか、そういう形で統一したほうが良いかもしれません。*SCCmec*は確かにメチシリン耐性を付与するのですが、メ

チシリン耐性以外のものも運んでいるので、耐性を媒介する因子だったらいいと思うのですが、耐性因子と言ってしまうと、何となく前の記載のテトラサイクリン耐性因子 *tet(M)* と並列で書いてしまうと違和感があるので。

○田村座長 それ以外のところがありますか。

○筒井専門委員 確認なのですが、54ページの削除された図の凡例には、「注入・挿入」があるのですが、新しくつくられた53ページの表にはありません。これはなかったということの良いのですか。

○青山評価専門官 11ページで承認製剤がないものは削除するという整理を御説明しましたが、現在、注入・挿入剤がないことが確認できましたので、販売量もありませんし、表にゼロの記載ではなく削除という形に今回修正をいたしました。

○田村座長 それでよろしいですか。

○池専門参考人 先ほどの議論で気になったのは、ST398にするかCC398にするか、もしCC398の中にほかのSTも含まれていれば、CCを使ったほうが良いかなと思ったのです。CCというのは代表的なSTがあったときに、例えばST398があったときに、それを1つのグループの中の代表としてCC398と呼ぶわけですね。

○菅井専門委員 CCの場合はバリエーションが結構多くて、あるCCの中にたくさんSTがある場合と、CCとほとんどニアリーイコールの場合と2つあるのです。CC398の場合はほとんど今、問題になっているのはST398だけなので。

○池専門参考人 多様性がなければ良いです。

○菅井専門委員 余りないので、それで実際に問題になっているのはST398なので、私の意見としては、ここはST398で良いのではないかと思って、先ほどそのようにお話ししました。

○田村座長 それでよろしいですか。

ほかにいかがでしょうか。

○甲斐専門委員 今の筒井先生の質問に関連してですが、11ページの表でOTCには注入・挿入がまだあるようなのですが。牛だけですね。失礼しました。

○田村座長 よろしいですか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○青山評価専門官 引き続き資料3の54ページ、「暴露評価に関する知見」から御説明いたします。

14行目ですが、評価指針に基づいて、暴露評価の範囲は、17行目、「牛、豚及び鶏又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷された地点から、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取する地点までとする」となっております。

20行目から「牛、豚及び鶏由来食品の消費量」の推移です。表で記載をしております、牛肉、牛乳・乳製品、豚肉、鶏肉、鶏卵の順で年間一人当たりの消費量を純食料ベースで記載しております。その下に自給率を記載しております、自給率は重量ベースになっております。10年間の経年で見て余り大きな変化はないという状況かと思えます。

55ページ3行目から、「ハザードとなり得る細菌の生物学的特性」を記載しております。ハザードであるTC耐性黄色ブドウ球菌、こちらMRSAも含まれますが、それとハザードとなり得る細菌としての黄色ブドウ球菌の生物学的特性を整理しております。一般的な生物学的特性になっておまして、TC感受性菌と耐性菌で生物学的特性が異なることを示す知見がある場合は、その点を記載したとしておりますが、現在、大きな違いがあるという報告は見当たらなかったため、記載ができていないところです。先生方で知見や文献の把握等をされているようでしたら、御提供いただければと思います。

8行目から黄色ブドウ球菌の抵抗性、生残性及び増殖性について記載をしております。文献が幾つかありますので記載が揺れているところがございますが、気になるところがございますたら御指摘いただければと思います。

9行目から、まず黄色ブドウ球菌がグラム陽性通性嫌気性球菌であり、至適温度は30～37℃ですが、増殖範囲は7～46℃と広がっております。また、酸性、アルカリ性にも強く、耐塩性もあると記載をしております。加熱では60℃の30～60分で死滅するという記載でございます。また、食中毒は毒素型ですので、エンテロトキシンは耐熱性で120℃、20分でも完全には分解できないことを記載しております。

14行目からは食品の保存、保管等の場合ですが、乾燥、冷蔵、冷凍、室温での保存に抵抗性があるということで、魚ではありますが、15行目から低温での生残性について、マイナス20℃で24時間の冷凍保存をした調査では、凍結による黄色ブドウ球菌の菌数低下は生じなかったということで、凍結にも耐性が強いという情報でございます。

18行目から、食品安全委員会の食品安全確保総合調査の報告書の中に記載されている生残性の表を22行目から記載しています。

56ページ2行目からですが、「生体外におけるハザードとなり得る細菌の生存能力と分布の状況」ということで、黄色ブドウ球菌が全ての食料生産動物や、ヒトを含むほとんどの恒温動物で、皮膚及び粘膜にみられ、広く存在するという記載をしております。生肉やバルク乳等の動物由来食品で通常検出されるものの、他菌との競争に弱く、生の食品で食中毒を起こすことはまれです。また、7行目から黄色ブドウ球菌は食品製造工場の環境中でもよく生存し、加工機械の細菌叢の一部となって汚染・再汚染源となることがあり得るということです。

11行目からは、家畜由来の黄色ブドウ球菌がヒトの腸内細菌叢として定着する可能性を記載しております。12行目から、黄色ブドウ球菌はヒトや動物の皮膚や鼻腔などの常在菌と記載しております。消化管からも見つかるとか、消化管の常在菌と記載しているようなものも、文献としてはあるようなのですが、共通して常在菌としてみられるのは皮膚、鼻腔という整理かと思えます。

14行目から、成人は一般的にブドウ球菌の感染に対してかなりの抵抗性があるということですが、こちらは黄色に限らず「ブドウ球菌」という記載でございます。実験動物においても感染成立にかなりの菌数が必要ということです。

17行目から、MRSAについても健常者の皮膚、粘膜において一過性に存在が認められま

す。そのため、MRSA保菌者に対して、広域スペクトル抗菌薬を不適切に長期投与すると正常細菌叢が乱れ、菌交代現象などが起こり、MRSAが優勢となる場合があるという記載です。

21行目からはHA-MRSAとMSSAの定着性について記載をしております。宿主の細胞への定着性などに関与するフィブロンクチンの結合能力は、MSSAに比べてHA-MRSAでは弱いという報告があります。

25行目からはLA-MRSA CC398で、ヒトから家畜への適応過程において、ヒトへの定着性、伝達性及び病原性の低下が起きたと考えられていると記載をしております。また、家畜からヒトへの感染について、第一義的には家畜との直接接触ですが、その接触のある家畜飼養従事者においても、鼻腔及び咽喉頭におけるCC398の感染持続性は、家畜等の接触期間に依存するという事で、高暴露集団であっても家畜との接触がない場合一過性の感染であり、LA-MRSAがヒトにおける持続的な定着性に乏しいと示唆されているという文献の情報を記載しております。

32行目からですが、MRSAを含む食品由来の黄色ブドウ球菌が経口摂取を通じてヒトの腸管に定着したという知見はないという記載を消去しております。事務局で調べた限りははっきりとした知見はないと思うのですが、関連する報告として、34行目から追記をしております。デンマークにおける調査で家畜との明らかな接触がない都市居住者でLA-MRSAのCC398とCC9のハイブリッド型の感染がみられ、系統解析を行ったところ家きんと家きん肉由来のクレードにヒト由来株も属するという事で、著者らは家きん肉によるヒト感染の媒介が示唆されると考察しています。ヒトのLA-MRSAの疫学における食品媒介性伝播の役割は小さいという一般的な見解を変えるのに十分な知見ではないとしつつ、LA-MRSAの幅広い宿主への高い適応性を示したのではないかとこの考察です。

6行目からは、「ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性」を記載しております。まず7行目からは*Staphylococcus*属菌で、黄色ブドウ球菌への*mecA*遺伝子の水平伝達や腸球菌から黄色ブドウ球菌へのバンコマイシン耐性決定因子の水平伝達などの情報がございます。

10行目からはバクテリオファージによる形質導入で、黄色ブドウ球菌と他の*Staphylococcus*属菌や*Listeria*等の菌種間での耐性遺伝子の伝達を記載しております。可動性遺伝子のSaPIに挿入された*tet(M)*遺伝子の伝達が確認されています。

15行目からは、ヒトと豚肉や鶏肉加工施設の食品由来*Listeria*属菌を調べた文献で、*tet(M)*遺伝子が*Listeria*と黄色ブドウ球菌、*Lactobacillus*などのグラム陽性菌で同源性グループと同一又は近傍に分類されたということで、グラム陽性菌間で遺伝子の伝達や獲得が起きていることが示唆されています。

24行目からは、自然界での薬剤耐性の伝達についての知見は限られているものの、実験感染について記載しています。ヒトや動物宿主への細菌の定着時に耐性遺伝子の伝達も起こると考えられており、27行目から黄色ブドウ球菌のCC398の豚及びヒト由来株をノトバイオート豚に接種した実験では、豚由来株からヒト由来株へ可動性因子の伝達が起こり、

様々な可動性遺伝因子を保有する菌株が豚の鼻腔や体表に定着したということで、こうした可動性遺伝因子の獲得が新たな宿主での適応に寄与している可能性が示唆されています。

34行目に、追記をしていますが、これはヒト株が豚に適応した実験ですので、本来暴露評価で考えるヒト腸内における豚由来株からヒト細菌叢への耐性決定因子の伝達やヒト腸内細菌叢への定着については、試験の報告はないという注記を記載しております。

36行目からは、黄色ブドウ球菌の感染時や埋め込み医療機器表面におけるバイオフィーム形成と遺伝因子伝達について記載しております。こちら影響評価への移動を考えていますが、バイオフィーム中で伝達が盛んという記載を次の58ページまでしております。

4行目からは、抗生物質が薬剤耐性の伝達に関与する可能性として、細菌に致死濃度以下の抗生物質を投与した場合に、SOS応答がファージを介して耐性遺伝子の伝達を引き起こす可能性というのがまず1つと、あとはβ-ラクタム薬によるリコンビナーゼ遺伝子の発現誘導が染色体からのSCC*mec*の除去を起し、そのSCC*mec*が接合プラスミドに転移する可能性が報告されているという点を記載しております。

伝達に関して以上です。

○田村座長 ハザードとなり得る細菌の生物学的特性に関する説明でした。

何か御質問、コメントありましたらお願いします。

○菅井専門委員 58ページの6行目の終わりのほうから、「リコンビナーゼ遺伝子*ccrC1*の発現誘導が染色体からのSCC*mec*の除去を起し」と書いてあるのですが、これは切れて出てきて、それが接合プラスミドに転移するという話であるならば、「切り出し」のほうが良いのではないかなと思うのです。除去と言うとなくなってしまうイメージがあります。

○池専門参考人 それで良いと思います。今の質問にも関係するのですが、動物を使った伝達の実験でプラスミドが直接移っているのですかね。ファージを介して移っているのではなくてブドウ球菌でプラスミドが直接接合で移るといふ現象が起きているのでしょうか。

○菅井専門委員 SaPIという、いわゆるファージではなくて、ファージの残骸みたいなもので切り出し酵素だけが残るといふものが常時、サーキュラーの状態で存在することは知られていて、ただ、その状態では移らないので、それはファージが感染して間違えて食べてしまって移ったのではないかというディスカッションは論文ではされています。接合ではないと思います。

○池専門参考人 伝達を媒介するのはファージかなと思ってここで質問しました。ファージだったらプラスミドも取り込みますので、1つの菌から別の菌にファージを介してプラスミドも伝達するという理解をしていました。

○大倉課長補佐 先生方に事前にお送りした参照文献がたくさんございまして、なかなか見ていただくことは難しいと思います。該当の文献をお送りしますので御確認をいただければと思います。よろしく申し上げます。

○池専門参考人 先ほどの次の58ページの8行目の論文も教えてください。

○田村座長 それでは、ほかにどうぞ。

○豊福専門委員 これもすごくマイナーな話なのですが、55ページです。まず10行目の増

殖可能温度帯ですが、下の表では5~8~47.8と書いているので上と合っていないので、これはそろえておいたほうがいいかなと思いました。

それから、11行目で、60℃で30~60分の加熱で死滅するというのは随分幅が広いのですが、これはどういう実験状態でやってこうなったのか知りたいと思いました。

○田村座長 わかりますか。

○豊福専門委員 もし、もと論文があったら見せてくれれば、そこから修正します。

○大倉課長補佐 もとはタブレットに一番上から2つ目に入っている「0_農水省_抄録_テトラサイクリン系」というファイルの50/86ページに書いてあったものでございます。

○青山評価専門官 その抄録のさらにもとの文献が何なのかという点ですが、パラグラフの上のMRSAと書いた後に数字が書いてあるのですが、この4報の中には関連する情報が入っていませんでした。そのため差し支えなければ、55ページの9行目からの1パラグラフは削除しまして、下にまとめてある表の情報に絞るといっていかげんかでしょうか。

○豊福専門委員 それで良いと思います。要は菌に関していえば62℃30分で死ぬというのが大事な情報ですから。ただ、表の中ではトキシンの不活条件が書いていないのではないですか。エンテロトキシンが120℃、20分でも失活しないというのは、これはまた非常に重要な情報なので、そこはこの表からは落ちている。

○大倉課長補佐 恐らく表の元の資料にエンテロトキシンの情報が書いてありますので、抄録の情報は削除をして、調査事業に書いてあるデータをこちらの表に転記させていただこうと思います。タブレットの170という「食安委調査事業_2009_畜産技術協会」と書いてあるファイルの3/14ページの下の方に、毒素に関する情報の記載がございますので、これを記載させていただければと思います。御確認いただいて、この内容ではということがあればまた別途御連絡なり、情報提供いただければと思います。

○田村座長 豊福先生、それでいいですか。

○豊福専門委員 結構です。

○田村座長 ほかに何かありましたらお願いします。

○甲斐専門委員 56ページの上から3行目から、生肉やバルク乳等の動物由来食品で通常、ブドウ球菌が検出されるが、他菌との競合に弱く、生の食品で食中毒を起こすことはまれであるということでFSAIの情報が書いてあるのですが、日本の現状を考えたときに少し違和感があるのですが、豊福先生、いかがでしょうか。

○豊福専門委員 生の豚肉、今は食べられないけれども、生肉で食べて黄色ブドウ球菌にかかったというレポートはありますか。

○甲斐専門委員 いえ、余り食べないと思うので。

○豊福専門委員 生の鶏肉を食べて黄色ブドウ球菌というレポートは見たことがない。

○甲斐専門委員 なので、ここのハザードとなる細菌の云々というところにこの文章が入っていたほうがいいのか否かというのは疑問に思いましたので。

○大倉課長補佐 ここは例えば環境中に起因されるという情報を記載してしまして、豚肉などを生では食べないといったことは、この後御説明する箇所に出てきますので、これは

一般的な分布の状況という意味での記載という整理でよろしければ、このまま。それでも違和感があるということであれば、また別途御検討かと思います。

○甲斐専門委員 それで結構です。

○田村座長 それでは、引き続き説明をお願いします。

○青山評価専門官 引き続き、資料3の58ページ、「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」から御説明いたします。

11行目からですが、まず農場での衛生管理についての記載になっております。家畜伝染病予防法に基づく飼養衛生管理基準と、家畜生産段階におけるHACCPの考え方が取り入れられ、ガイドライン等もあり、細菌による汚染防止対策が講じられている旨の記載です。

17行目からは、と畜場での衛生管理の記載です。と畜場法施行規則や食鳥処理法施行規則においてHACCPの考え方が取り入れられており、微生物汚染防止対策が図られている旨の記載です。

22行目からは、また、こういった考え方が2014年には衛生管理に関する基準の規定という形で、それぞれ施行規則に盛り込まれる改正も行われております。

26行目ですが、食肉の生食についての記載になります。2011年に食品衛生法の規格基準の改正が行われ、まず生食用として販売される牛の食肉（内臓を除く。）の規格基準が策定され、その後、2012年から31行目の記載になっておまして、牛肝臓についても生食用の販売・提供を禁止しています。

34行目からは、豚の内臓を含む食肉について、2015年6月に食肉販売店や飲食店での生食用の提供が禁止されたという記載です。

36行目からは、乳及び乳製品についてです。乳等省令に基づき生乳は殺菌条件が定められており、この殺菌条件によれば黄色ブドウ球菌が殺菌できるという記載です。また、加工品も加熱殺菌等が必要ということです。

59ページに行きまして1行目から鶏卵についての記載です。卵選別包装施設（GPセンター）の衛生管理要領では、次亜塩素酸ナトリウム等での消毒が定められています。また、液卵については殺菌液卵の場合はサルモネラ属菌が陰性であること、未殺菌液卵の場合は細菌数の規定がございます。

10行目からは「牛、豚及び鶏由来食品がハザードになり得る細菌に汚染される可能性及び汚染状況」ということで、まず11行目から一般論を記載し、33行目以降はそれぞれの段階における汚染状況についての情報を記載しております。

11行目からは、生肉がと畜工程におけると畜汚染によってMRSAを含む黄色ブドウ球菌に汚染される可能性があり、鼻腔が黄色ブドウ球菌の主な定着部位ではありますが、腸管にも存在する。この存在が一過性のものなのか詳しい情報はないのですが、腸管からも見つかるということで、と畜工程におけると畜汚染部位から黄色ブドウ球菌に汚染される可能性はあると記載しております。

また、と畜汚染部位からCA-MRSAと同系統の株が分離されることもあり、食肉処理工程におけるヒトからの汚染の可能性の示唆もある旨を、一般論としてまず記載しています。

19行目は鶏卵で、鶏卵の汚染の可能性として糞便等の直接又は間接的な接触が考えられるという旨を記載しておりますが、鶏卵については余り情報が見つけれず、今、参考文献が記載されていない状況でございます。先生方でお手持ちの文献等、情報等ございましたら御提供いただければと思います。

20行目から、先ほどの生残性のところでもご説明していますが、黄色ブドウ球菌は無芽胞病原菌の中では熱、乾燥、pHなどの生残性に影響を及ぼす諸因子に対して抵抗性が強く、食品中で容易に死滅しないことを記載しております。冷凍、冷蔵保存でも長期間生存しますので、ほかの細菌がハザードのときに細菌数が置いておく間に減ることを考慮していましたが、今回はそれには当てはまらないという記載でございます。

26行目から、このため、と殺解体工程で黄色ブドウ球菌に汚染された後、食肉等がトリミングや洗浄等の適切な処理がされず出荷された場合、消費段階まで汚染が運ばれる可能性はあるものの、調理の際に十分加熱することにより、黄色ブドウ球菌は排除される旨を記載しております。

また、30行目ですが、各段階におけるTC耐性黄色ブドウ球菌の報告は少なく、あった場合も検出率が低いという状況になっております。

全国的な調査は行っておりませんので、一報出ているものなどを集めて33行目から記載しております。「健康家畜における汚染状況」で、と畜場に搬入された家畜の情報を探していたのですが、農場等と一緒に報告されておりますので、まとめて記載をしております。牛や豚、ブロイラーなどの鼻腔や皮膚スワブから黄色ブドウ球菌は検出されるということで、この分離株の中ではTC、アンピシリンなどに高い耐性を示しています。60ページの表に整理しております。黄色ブドウ球菌として検出されたもののうち、さらにMRSAも調べていますが、黄色ブドウ球菌陽性率とそのTC耐性率は高いものの、MRSA分離率は低いという内容になっております。また、食肉検体由来のMRSAの中で、TC耐性は豚肉由来株のみで見られたということです。

60ページの7行目からは、と畜場、食鳥処理場等における汚染状況で、9行目から2006年のと畜場1施設での肥育豚について、搬入から各工程での汚染状況を調べております。黄色ブドウ球菌がサルモネラやカンピロバクターとともにと殺・放血直後で高率に分離されたことを11行目に記載しています。12行目からは、黄色ブドウ球菌が外皮臀部と最終枝肉の足根部で約半数の個体から分離されたということですが、足根部の汚染が高い理由としてはフットカッターによる外皮からの汚染であり、腸内細菌による汚染ではないという記載かと思えます。

19行目から、4県のと畜場4施設において、牛及び豚の枝肉又は部分肉がと畜場から搬出される工程で枝肉や周りの機械、器具、作業員などの保菌状況を調べています。黄色ブドウ球菌が枝肉及び作業従事者の使用手袋から検出され、器具等からは検出されなかったことを記載しております。表にそれぞれ牛と豚で各工程における拭き取り状況を示しております。黄色ブドウ球菌は一番右側の列です。MRSAやTC耐性に関する情報は、こちらにはございませんでした。

62ページに「食鳥処理場における汚染状況」の記載があります。こちらは全国のブロイラー処理場82施設と成鶏処理場31施設で規模は大きく調査をしています。食鳥と体や予備冷却水、本冷却水など各工程の細菌汚染状況が調査されており、食鳥と体が冷却槽から出てきた開始時間直後ではブロイラー処理場の37%で汚染がみられています。各処理場における陽性率ではなく、陽性が見つかった処理場のパーセントなので、この陽性率を比較することがほかの情報と比べてどこまで有用かはわからないところではありますが、黄色ブドウ球菌の汚染がみられるという情報にはなっております。

11行目からですが、食鳥処理場内の処理工程ごとに黄色ブドウ球菌を分離したところでは、506検体中89検体から黄色ブドウ球菌が検出され、*mecA*遺伝子の検査によるMRSAの検査では陰性になったという記載でございます。14行目、15行目あたりで生鳥やと体に共通してみられた型ということから、生きた鳥に由来する黄色ブドウ球菌であり、ヒトからの汚染ではないという考察がここではされています。

19行目から、食品及び調理施設等における汚染状況の記載になっております。食品材料や食品、施設等の由来株で、9,844検体とかなりの数があるうち、MRSAが検出されたのは19検体あり、その内訳としては総菜などで、肉類では肉類加工品1検体からMRSAが見つかっています。卵、乳製品などから黄色ブドウ球菌は検出されていますが、MRSAの陽性検体はゼロと表で整理をしております。また、食品衛生学的にみて黄色ブドウ球菌はヒト汚染によるものが考えられ、この場合も黄色ブドウ球菌及びMRSAは調理従事者由来又はその周辺の器材・器具由来という考察をしております。

次が63ページの2行目ですが、小売の畜産食品における汚染状況を調べたものでございます。一般論として幾つか記載があるものを見ると、国内では、黄色ブドウ球菌の20～40%ぐらいの汚染率が畜産食品などではみられるという記載があります。一方で6行目からですが、黄色ブドウ球菌やMRSAについて畜産食品の全国的な汚染状況調査は行われていないと記載をしました。

8行目、国内の小売食品の黄色ブドウ球菌やMRSA汚染状況に関する報告を表で示したということで、先生方にお送りした後に浅井先生から表で整理をしたほうが見やすいのではないかと御指摘をいただきましたので、64～65ページにかけて表をつくっているところでございます。

一部表と文章で合致しないところもございますが、文章での記載としては9行目から2002～2003年の47都道府県の調査結果で、このうち鶏の生肉と内臓等を調べたところ、黄色ブドウ球菌の陽性率65.8%、*mecA*遺伝子を保有するSCC*mec* IVのMRSAの分離などがあったという記載をしております。ただ、この株については13行目にありますように、ヒト由来株に特徴的なbiovarであったことから、従業員による伝播の示唆ということなのです。

16行目からは、浅井専門委員からの御指摘で、下のほうにあったパラグラフを年代順に移動しています。牛、豚、鶏由来の精肉やひき肉由来の株を調査して、黄色ブドウ球菌の検出はありますが、*mecA*遺伝子を保有するMRSAは1株だけであったという記載です。

また、20行目からは2003年の市販食肉で牛、豚、鶏、さらにしか、いのしし、かも肉、

輸入肉なども含むものとなっておりますが、黄色ブドウ球菌陽性率が22.3%で、さらにMRSAも4検体から見つかっているということです。このうち鶏肉とかも肉由来のST8は分子疫学的比較では、25行目からですが、ヒトの糞便由来とPFGEパターンが一致しているということで、著者らは一部、特定の遺伝子型のMRSAは食品を介して市中に蔓延している可能性があると考えしています。ただ、一方で、食品を介してはいるものの、由来としてMRSAが生産段階で家きんが保菌していたものなのか、あるいは食鳥処理工程でヒトから食肉に移ったものかは不明としています。

35行目からは、2008年からの牛ひき肉や豚肉等の情報でございます。こちらもST8やST59などが見つかっております。64ページの一番上になりますが、一部の株はヒト由来市中感染型MRSAや牛の乳房炎由来のMRSA株と同一のPFGEパターンを示し、疫学的関連性が示唆されたという考察をしております。

本日の暴露評価までの案はここまででございます。よろしく申し上げます。

○田村座長 ただいまの説明について、何か質問、コメントがありましたらお願いいたします。

○豊福専門委員 細かいところですが、まず58ページの19行目なのですが、これは何か見て書いていますか。19行目の「HACCPの考え方が導入された」というのは要らないのではないかと思うのです。まだこのころは一般衛生管理の世界なので、構造設備基準と衛生管理は、だからここは「HACCPの考え方が導入された」はなくてもいいのではないか。ただ、厚労省がそうやって書いている資料があるのだったらいいのですが、そう思いました。

続いて23行目で、後半のほう「改正され、」の後、改正されたのは衛生管理基準だけなので、従来の衛生管理基準に加え、新たにHACCPを用いた衛生管理を行う基準が追加されて、選択できるようになったということがポイントなのです。今までのものでも良いし、HACCP型でも良いからどちらでも選べるようになったということです。もしかしたら、これができるころにはと畜場法が改正されているかもしれない。それは後の話かなと思います。

同じページの38行目ですが、確かにほとんどの牛乳は殺菌されていますが、特別牛乳というものがありまして、私が知っている限り、1か所は全く未殺菌の牛乳を市販しているところがあります。インターネットでも売っています。だからどこかに「ほとんどの乳製品」は、全部ではないですということです。

チーズなどは、乳等省令上加熱殺菌は義務ではない。日本のチーズはほぼ全て、これももしかしたら小さいところで殺菌していない、実際に日本でも63℃30分殺菌していないチーズをつくっている人を知っていますが、それで売っている人がいますから、正確に書くのだったら先ほどの未殺菌の特別牛乳を除いて殺菌されていると書くか、ほとんどというか、パーセントで言ったら99.999ぐらいなのだろうけれども、厳密にいくとそう思いました。

○青山評価専門官 質問なのですが、殺菌しないで売られる牛乳は、都道府県の許認可の

ようなものが必要だったりしませんか。

○豊福専門委員 特別牛乳製造業だったかな。

○青山評価専門官 そういうものは代わりの手段で衛生が何らかの担保をされているから許可がおりるとか、そういうものではないのですか。同等の衛生管理が担保されているとか、そういう書き方であれば誤解なく書けるのかなと思うのですが、「ほぼ加熱殺菌が義務付けられている」となると、ほかはどうなっているのかなという疑問が生じるかなと。

○豊福専門委員 確かに特別牛乳の場合には、飼育段階から衛生管理がかなり求められているのですが、ただ、同等ではないです。絶対に同等はあり得ないというか、それこそ130℃2秒の殺菌と同等の衛生管理を殺菌しないで求めるというのは、現実的には不可能に近いというか、こう書いてしまうとそのように突っ込まれますよという話があるので。どう書くかは、後で相談しましょう。

○青山評価専門官 あと、チーズについても、リステリアの関係で、乳等省令本体ではないですが、ほかの基準なり通知なりである程度加工条件が出されているという情報を見た覚えがあるのですが、そこも含めて。

○豊福専門委員 通知はたしか殺菌しろとあったような気がするけれども、省令では要求していません。

○青山評価専門官 その全体像を、先生に御相談させていただきながら、書きぶりを検討できればと思います。

○豊福専門委員 あと59ページの11行目に、と畜過程、13行目にと畜工程、26行目にと殺解体工程と同じ言葉が3つ出てくるのです。一番恐らく正しいのはと殺解体工程だと思うので、全部と殺解体工程にしたほうが良いかなと思います。

あと、11行目で、「生肉はと殺解体工程におけると畜汚染によってMRSAに汚染されている可能性がある」だと思うのです。含むというよりも汚染されている可能性があると言うほうが正しいかなと思います。

あと、11～18行目のパラというのは恐らく牛、豚のことを考えて書いていると思うのですが、鶏についてのまとめはないのかなと思ったのです。それとも鶏を含めて11～18行目のパラを書いていますか。

○青山評価専門官 鶏も含めて、食肉はこのパラグラフで書いているつもりだったのですが、特別に書き分ける必要があれば御指導いただければと思います。

○豊福専門委員 いや、ただ単に鼻腔と書いているので鶏に鼻腔ってあるのかなと思ったのです。鼻腔が黄色ブドウ球菌の主な定着部位と書いてあるので。ただ、鶏も書き分ける必要があるかと言われると、現状では何とも言えない部分があるかなと思います。

以上です。

○田村座長 ほかに何かありましたら。それでは、よろしいですか。

これで本日のこの審議は終わります。次回以降、改めて審議することにしたいと思います。

議題2 「薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに係る食品安全委員会行動計画

2016-2020の2017年度進捗状況の確認について」を審議したいと思います。事務局は資料の説明をお願いします。

○大倉課長補佐 資料4、両面刷りの1枚紙と、タブレットに行動計画を入れさせていただいております。タブレットを開くと「食安委耐性菌行動計画2016-2020」というファイルがリストの一番上に出てくるかと思うのですが、それを御用意いただければと思います。

本行動計画につきましては、2017年3月に食品安全委員会において報告、決定されたところでございます。行動計画においては毎年の進捗状況をワーキンググループにおいて確認するとされておりますので、2年目となります2017年度の進捗について、資料4により御報告をさせていただきます。

まず項目が4-1から4-2、4-3とございます。

「4-1 評価の実施」に関しまして、一番上の行になりますが、2017年度は2本の評価書を答申しております。②の下のポツに書いておりますが、評価終了案件は現在、26物質、11系統中17物質5系統、動物用医薬品の承認・再審査の関係でございますと31件中27件が終了しております。

次に再評価の適切な実施ということで硫酸コリスチンの再評価の関係で、コリスチンの評価の際に*mcr-1*遺伝子の保有状況等の情報収集が必要とされたということで、研究を2017から2018年度に実施しております。

評価手法の見直しに関しましては、2017年度は特段の動きはございませんでした。引き続き動向を注視していく予定でございます。2つ目のポツになりますが、先生方はまだ御記憶がおありかと思いますが、昨年末、海外のリスク評価機関を招聘してのワークショップを開催。その後、海外のリスク評価機関を訪問してございまして、評価手法についての情報収集を行っております。

ページが切れますが、「4-2 評価の実施に必要な科学的知見・情報の収集」というところで、まず研究課題でございますが、2016年度、2017年度の2年間で食肉由来腸球菌の抗菌性飼料添加物に対する耐性と、多剤耐性伝達性プラスミドの研究について実施中でございます。もう一つ、田村先生の研究も先ほど申し上げたとおりです。

調査事業の関係でございます。昨年度は2件実施しております。水産の関係のプロトコール試行を実施しております。2016年度に水産関連プロトコールを作成する調査を実施しましたので、昨年度はその試行という形で調査を実施しました。こちらは今後、水産用医薬品の評価の際に活用予定でございます。2つ目のポツでございます。今回、テトラサイクリンの影響評価の関係で文献等調査を行っております。先ほど暴露評価まで御審議いただきましたが、今後、影響評価の知見のところで活用予定でございます。

「(2) ワンヘルスサーベイランスへの参画及び積極的な助言等」ということで、お手元に配付をさせていただいておりますワンヘルスの動向調査検討会での年次報告の取りまとめに食品安全委員会事務局が協力をしております。

(3) といたしまして「国内外の関係機関との連携・協力の強化」ということで、農水省の動物医薬品検査所が実施するアジア諸国向けの研修の中で、食安委で行っているリス

ク評価の仕組みなどを説明させていただいております。それから、先ほど申しあげましたとおり海外のリスク評価機関の関係者、担当者を招聘したワークショップを12月に、続いて1月に英国、デンマークの評価状況について情報収集、意見交換を行っております。

「4-3 その他」でございます。「新たな知見・情報や課題への対応」ということで、今後はワンヘルスサーベイランスの進展に応じて情報も集まってまいりますので、課題を整理して対応を検討していく予定でございます。

最後になります。知識・理解に関する普及啓発の促進というところで、食品安全委員会のホームページの薬剤耐性菌に関するページで随時、食安委の取組について情報を更新しております。そのほかFacebookを利用しまして昨年11月、薬剤耐性対策推進月間についての情報発信を行っております。

以上でございます。

○田村座長 事務局から2017年度の進捗状況について報告がありました。何か質問、コメントがありましたらお願いします。

○豊福専門委員 Codexの薬剤耐性のタスクフォースは、ここには恐らくコメント照会などが来ていて、あれもリスク評価の部分が若干入っているような記憶があるのですが、その辺の情報をたまにこういうときに簡単にでも報告してもらえると良いかなと思うのですが。

○大倉課長補佐 Codexに関しては、リスク評価の部分が直接関係するリスクアナリシスのガイドラインに関しては、今回は改正が行われておりませんで、適正使用とインテグレートッド・サーベイランスについてそれぞれガイドラインの策定作業が行われておりまして、食安委でも農水省と随時情報共有しているところでございます。今後、何か動きがありましたら、可能な範囲で情報提供を検討させていただきたいと思っております。

○田村座長 よろしく申し上げます。

それ以外に何かありましたら。よろしいですか。

それでは、本件については今後とも毎年度の報告と、本ワーキンググループでの確認をしていきたいと思っております。

その他、事務局から何かありましたらお願いします。

○大倉課長補佐 そのほか特にございませぬ。

本日も長時間の調査審議、本当にありがとうございました。

次回のワーキンググループにつきましては、改めて議題等を御連絡差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○田村座長 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といたします。どうもありがとうございました。

(了)