

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17回）  
議事録

1. 日時 平成30年9月3日（月）10:00～12:32

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 家畜に使用するマクロライド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) その他

4. 出席者

(専門委員)

浅井専門委員、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、菅井専門委員、田村専門委員、筒井専門委員

(専門参考人)

池専門参考人

(食品安全委員会委員)

山本委員

(事務局)

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 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料2 (案) 家畜に使用するマクロライド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

参考資料 (タブレット)

評価書案参照文献

評価書案別紙参考

参照資料

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17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、9名の専門委員が御出席です。

御欠席の専門委員は、佐々木専門委員、砂川専門委員、豊福専門委員です。

また、池専門参考人にも御出席いただいております。

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、報告をお願いします。

○大倉課長補佐 それでは、議事資料の確認をいたします。

議事は、お手元に配付した議事次第のとおりでございます。

資料につきましては、本日の議事次第、座席表、委員名簿、議事次第の裏に記載をした資料の2種類でございます。

机上配付資料を3種類、先生方のお手元にお配りをしております。

そのほか、評価書案に記載をしてある参照文献等の参考資料は、タブレットにて、お一人に1台ずつ、お机の上に置かせていただいております。

不足の資料等がございましたら、事務局にお申しつけいただければと思います。

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、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議題「（1）家畜に使用するマクロライド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」を行います。

事務局は、資料の説明をお願いします。

○青山評価専門官 それでは、御説明いたします。

資料2の御用意をお願いいたします。

4ページの審議の経緯をお願いいたします。本件、家畜に使用するマクロライド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、7月の第16回ワーキンググループにおいて暴露評価まで御審議いただきました。

先生方には、事前送付の際に御連絡しておりますが、評価書案全体のポイントがわかりづらいとの御意見を、座長初め、複数の先生方からいただいたことから、評価書案の構成をこれまでのものから変えております。

従来の評価書の食品健康影響評価とその他の考察の部分を前に移動し、その後ろに別添として、食品健康影響評価に当たり参照した知見を添付する形式にしております。

項目立てや目次などは、追って整理させていただきたいと思っております。

本日は「Ⅳ．暴露評価に関する知見」まで整理した部分を確認いただき、その後「Ⅴ．影響評価に関する知見」及び食品健康影響評価について、調査審議をお願いしたいと考えております。

別添の42ページをお願いいたします。ハザードの特定に関する知見になります。既に御審議いただいておりますので、前回のワーキンググループ以降の修正については、赤で見直しを行っております。また、事前送付した案から更に修正している場合は、黄色で網かけをしております。

発生と暴露評価に関する知見では、前回ワーキンググループでの御指摘への対応や、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。

参考情報は、別紙参考の形で、評価書案の後ろに添付することにしておりますので、随時、タブレットに保存しているファイルを御紹介したいと思います。

42ページを御覧いただいておりますが、青のボックスで記載しておりますように、本脚注については、別紙参考への移動を考えております。

池先生から文案をいただいております、岡村先生からも御意見をいただいたりしているところですので、池先生を中心に御相談させていただきながら、別紙参考の整理にさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

48ページになります。4行目ですが、浅井先生から修正をいただいております、「本来感受性を示す菌種」と修正をしております。

51ページになります。3行目からのパラグラフですが、浅井先生から「以上の」から始まる文章は、誰の示唆なのかわかりにくいため明示的にするよう御指摘いただきましたので、参照76の著者の名前を記載して「と考察している」と、彼らの考察であることがわかるようにしております。

その下の8行目からです。前回のワーキンググループにおいて、浅井先生から、国内の農場の豚における投与試験の結果が論文公表されているはずとの御指摘で、その追記は19行目以降にしていますが、国内の論文で引用されていたフィンランドの農場における試験結果を最初に記載しております。

8行目からの主な内容は、離乳豚への飼料添加によるタイロシンの治療的投与を行った結果、投与4日目から速やかに耐性が現れたということで、その前に記載している50ページの10行目から2つ文献がありますが、低用量での長期投与によってカンピロバクター耐性株が出現するというものとは異なっております、速やかに耐性菌が出現するという内容です。一方で、選択圧不在下では、耐性率が減少する傾向が12行目にあります。著者らよりも、14行目に、実際の農場の動物には多様な *C. coli* の菌株が定着しており、タイロシンの投与によって、速やかに耐性株が選択されるという考察です。

19行目からは、国内の農場における情報で、30日齢の豚へエリスロマイシンの筋肉内又はタイロシンの飼料添加による治療的投与を行ったということです。投与後、5日目、9日目で糞便中のタイロシン耐性カンピロバクター菌数をみたところ、非投与群に比べて有意に高い結果となり、投与経路によらず、腸内で耐性カンピロバクターが選択されるという報告です。

52ページの12行目から14行目のパラグラフです。前回のワーキンググループで池先生から、MLS<sub>B</sub>耐性が *ermB* によって起こることを、どこかに情報を記載すべきではないかと

いう御指摘をいただいておりますので、こちらに「薬剤の結合が阻害され、MLS<sub>B</sub>耐性が起こる」という追記をしております。

53ページになります。37行目から、浅井先生と荒川先生から、文章がわかりにくいという御指摘をいただいておりますので、「著者らは、*C. coli*は*C. jejuni*に比べてマクロライド耐性が高いため大きな影響を受けず、一方*C. jejuni*は薬剤選択圧の存在下で耐性と適応を高めるための手段として変異*cmeABC*遺伝子を獲得するよう進化した可能性がある」と考察している」という文章に修正をしております。

54ページの18行目からですが、浅井先生から、耐性株の出現頻度について、何に比べて低いのかを記載すべきということや、池先生から、出現頻度についての記載が不正確ではないかとの御指摘をいただきましたので、追記修正を行いまして、「フルオロキノロン耐性の出現に比べて」と、変異頻度の数字を、下は $3 \times 10^{-9}$ から上まで幅があるという記載にしております。

その後は、22行目からです。まだ整理をしているところですので、現時点でこうした案になっておりますが、追って先生方に御確認させていただきます。今まで記載していたものとして、29行目にありますように「カンピロバクターでは、23S rRNA変異の獲得に先行して他の変異又は変化が必要とされる可能性がある」としておりましたが、32行目からありますように「リボソームタンパクの変異は23S rRNA変異の出現に必ずしも必要ではなく、23S rRNA変異の出現を妨げる可能性が示唆されている」という逆に読める内容に修正をしております。

55ページの1行目から6行目です。岡村先生から御指摘いただいておりますので、「マクロライド添加濃度を段階的に増加した培地に塗抹した」と文章修正を行っております。

9行目ですが、池先生から御指摘をいただいておりますので、パラグラフ全体として、耐性遺伝子の主要なもの、伝達機序の主要なものを先に記載すべきということで、「カンピロバクターにおける耐性遺伝子は染色体性のものが主要」ということと「主な伝達機序は自然形質転換と考えられている」と文章の構成を入れかえております。

55ページの17行目からですが、こちらについても修正を行っているところですが、*C. jejuni*と*C. fetus*の接合伝達の報告について記載をしております。

56ページの15行目からになります。形質導入について、バクテリオファージの関与の可能性について、前回、御紹介という形で記載をしていたのですが、役割については不明であるため、最終的な評価書からは削除したいと考えております。

同じページの31行目からですが、交差耐性の説明の中でよくMLS<sub>B</sub>耐性が出てきますが、カンピロバクターの場合は、ストレプトグラミンBに対して自然耐性を示すという記載です。引用文献では、耐性機構は明らかではないという説明になっております。

57ページです。24行目から26行目で、荒川先生から、競合不在下は、何の競合がない状態なのかということを知りやすく書いたほうがよいという御指摘をいただいております。参照文献を確認いたしまして、他のカンピロバクター感染のない状態ということで、競合が不在の場合に必ず存続が可能という試験結果ではなく、他のカンピロバクター感染のな

いことが確認された鶏で試験を行ったということですので、それに即した書き方にしております。

58ページの3行目からになります。前回のワーキンググループで、池先生や豊福先生から御指摘いただいております。マクロライドを投与することによって、通常、鶏からよく検出される *C. jejuni* よりも、*C. coli* のほうが多くなるという中国の報告は、特異な話ではないかということがありまして、長く書き過ぎているのでこれが一般的な話のように読めるという御指摘をいただきましたので、短くしまして、見消しをなくすと、4行ぐらいの記載になるように修正をしております。

「IV. 暴露評価に関する知見」に移りまして、60ページでございます。6行目から、岡村先生から御修正いただいております。前回ワーキンググループでも御議論があったところですが、カンピロバクターの増殖温度と宿主特異性、鶏における *C. jejuni* の高率な分離などを余り結びつけて記載せず、単純に事実だけを述べるような形にしてはどうかということで、修正案をいただいております。

60ページの29行目からですが、荒川先生から御指摘いただいたCO<sub>2</sub>濃度について、「混合した環境で増殖する」と記載を修正しております。

61ページの上からですが、前回、豊福先生から御指摘をいただいております。今まで、カンピロバクターの凍結における生残性については、冷凍と解凍を繰り返すことによって菌の死滅が起こるという書き方になっていたのですが、新しい知見があるということで、御提供をいただきまして、冷凍処理の時間に応じて、*C. jejuni* の生存菌数が経時的に減少することを記載しております。

62ページの30行目からですが、病原因子の記述を40行目に移動いたしまして、63ページに、胆汁酸抵抗性や、バイオフィルムの形成によっても、生残性や宿主への定着性が増すという追記をしております。

事前の評価書案の御送付のときに言及しておりますが、影響評価に関係してくることからの追記になっております。

机上配付資料でお配りしていますが、池先生から、病原因子や、病原性、宿主への定着性について、記載いただいておりますので、暴露評価や影響評価の関連するところで、池先生に御紹介いただければと思います。

63ページの15行目からですが、宿主への定着性について、多剤排出ポンプがもともとマクロライド耐性に寄与するのに加えて、胆汁酸抵抗性やバイオフィルム形成を通じて、耐性に関与することを記載しております。

19行目から、エリスロマイシン感性株で、胆汁酸などにより耐性があるという報告や、バイオフィルム形成能を持つ株で、耐性株と関連があるという情報を記載しております。

25行目からは、ガミスロマイシンの評価書などに記載をしていた、豚とヒトから分離される株で、余り関連が見られないという記述です。ヒトの腸内に動物由来の菌株が定着しているという可能性は余りないという意味での文章を記載しております。牛、鶏なども記載できる情報があれば、検討と考えております。

66ページの17行目に記載をしておりますが、前回、豊福先生から、カンピロバクターによる食肉等の汚染状況について、全国的な情報を集めたらどうかと御指摘をいただきまして、本文の記載ではなく、別紙参考ではどうかということで、岡村先生、豊福先生からいただいた参考資料を中心に、今回、別紙参考9として添付をしております。

タブレットに保存しており、「別紙参考9\_0\_食肉等カンピロバクター汚染状況」というファイル名になっております。冒頭に記載しているのですが、カンピロバクター一般の調査報告の一部を記載し、食品安全委員会の他の評価書やリスクプロファイルに記載されている豚や鶏の情報については省略しています。

こちらの下に記載している情報は、厚労省の食中毒汚染実態調査の結果に含まれるものも入っていると思われまして、別紙参考9自体を削除させていただければと思っております。場合によっては、評価書の中で、こうした参考情報が載っている他の評価書などを言及して、要すれば参照していただくという形で足りるのではないかと考えておりまして、食品安全委員会薬剤耐性菌ワーキンググループで、偏りのない情報をさらにもう一度、網羅的に集めるのは、相当に大変ですので、できれば削除のご提案を考えております。評価に必要な情報は、評価書案に記載されているもので足りるのではないかと考えてございます。

評価書案に戻っていただきまして、68ページになります。項目立てを変えまして、3行目から「a. ハザードの食肉等からの検出状況」とし、耐性菌以外の情報については、その後「b. ハザードとなり得る細菌の食肉等からの検出状況」と、章立てを変えております。

表20ですが、前回までカンピロバクター全体の数字しかなかった2006年の調査について、*C. jejuni*と*C. coli*で数字が分けられますので、詳細を記載しております。

21行目からは、地方自治体が報告しているマクロライド耐性カンピロバクターの検出情報が何報かありますので、記載しております。*C. jejuni*では、陽性率は高いものの耐性株数はゼロで、*C. coli*についても同様に、ここでの耐性率はゼロとなっております。

69ページの9行目からは「b. ハザードとなり得る細菌の食肉等からの検出状況」で、厚生労働省が実施している食中毒菌の汚染実態調査を項目の冒頭から移しております。さらに脚注のところで、調査を実施している地方自治体を記載しております。27地方自治体が記載してありますが、このうちの17～24の団体が、年によって違う構成で調査を行っています。

長くなりましたが、以上でございます。

○田村座長 事務局から「IV. 暴露評価に関する知見」まで、前回のワーキンググループからの修正点について、説明がございました。

何か質問、コメントがありましたら、お願いします。特に御指摘いただいた先生方に、この内容でよろしいかどうかを御確認していただければと思います。

御指摘いただいた先生方、よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、事務局から、きょうの審議のところ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。

資料の71ページをお願いします。「V. 影響評価に関する知見」から御説明いたします。ハザードに暴露されることにより、起こり得るヒトの健康上の影響及びマクロライドのヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価するものでございます。

7行目から、「1. ハザードとなり得る細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病」です。今回、ハザードとして特定したマクロライド耐性カンピロバクターですが、カンピロバクターの暴露によって、生じる可能性のあるヒトの疾患としては、腸管感染症の一種のカンピロバクター感染症で、日本における代表的な食中毒である旨を記載しております。

14行目からですが「(1) 発生原因及び発生状況」「① 発生原因」として、発生原因の特定が困難であることと、17行目からは、国内における原因菌として、*C. jejuni*が90～96%、*C. coli*は数パーセントという数字を記載しております。

19行目から、用量反応についての記載になっておりますが、従来から評価書に記載をしているカンピロバクターの情報は、80年代のもので古いことから、今回、24行目から、メタアナリシスの結果を追記しております。これによると、50%感染量が10の3乗です。自然集団感染では、さらにそれよりも低くなっておりますが、これは自然集団感染にはバイアスがかかっているという考察がされております。

28行目からは、原因食品として、生肉料理で特に鶏のものが多いことや、30行目から32行目にかけて、牛肝臓や豚の食肉、肝臓などの生食での提供が禁止されていることを記載しております。

35行目からは、食中毒の防止のための一般的な衛生管理をすることで、感染の予防が可能な旨を記載しております。

72ページの4行目からは「② 食中毒統計」の記載です。こちらは以前ハザードの特定のところに記載しており、それを影響評価に移動してきたものです。

3月19日のワーキンググループにおけるハザードの特定の御審議で、甲斐先生から御指摘をいただいております。表22に記載している細菌計ですが、カンピロバクターの食中毒件数と比較するための細菌性の食中毒件数として、これまで独自で集計をしていましたが、それだとわかりにくいのではないかと、統計どおりの細菌の数字をとったほうが良いのではないかと御指摘をいただきましたので、畜産物由来の食中毒以外のものも含めて、細菌性食中毒を全て含める形になっております。カンピロバクター食中毒の患者数は、2,000～3,000人くらいで、国内で第1位の細菌性食中毒という情報です。

19行目からは「③ 病原微生物検出情報 (IASR)」ですが、こちらと同じような定義で、下痢原性病原菌の中から独自の記載をしておりましたが、もとの統計の、下痢原性病原菌として括られているものを比較対象とする記載に変更しております。表の空欄のところは、表の下の73ページにあります。砂川先生に確認中です。

10行目に「④ 人口動態統計」です。従来、カンピロバクター腸炎による死亡者数は、

食中毒統計では計上されていないものの、人口動態統計では、直近10年で5名と報告されているという記載をしていますが、年齢別の情報も記載しておりまして、75歳以上での5名の死亡者となっております。

16行目からは、今回、追記をしている項目になりまして、「⑤ カンピロバクター感染症患者数実態推定」です。豊福先生から、前回のワーキンググループで御指摘いただきまして、食中毒統計で報告されている3,000人という人数よりも、毎年、国内でもっと多い人がカンピロバクター感染症に罹患していると推測されるということで、その文献を御紹介いただきまして追記しております。

150万人や160万人ぐらいという推定値が22行目にございます。

23行目からは、推定の各段階において、不確実性などが含まれる推定値ではあるが、食中毒被害実態が食中毒統計の患者数に比較して大きいことを定量的に示したものであるという考察になっております。

その後に、29行目からですが、前回のワーキンググループで砂川先生から御指摘いただきまして、日本国内での年間の推定カンピロバクター食中毒患者数が1000万人を超えるというもので、解釈などについては、少し工夫や注意が必要なのではないかという御指摘をいただいていた。

事務局案として、74ページに記載をしておりますが、「さらに」以下のパラグラフについては削除を考えており、先生方に御相談したいと考えています。「さらに」以下のパラグラフ2には、参照文献を3つ記載しておりますが、学術雑誌には未掲載の報告であることと、参照227でも、先ほど御紹介した文章ですが、推定に当たって使用したデータの不確実性や、未確認の情報が含まれているということで、推定値には、ある程度の限界があることを考慮しますと、今回の耐性菌のリスク評価に有用というよりは、実際の患者数が3,000人よりもかなり多い可能性があることを述べる17～28行目のパラグラフでよいのではないかという御提案でございます。

御説明は、以上でございます。

○田村座長 どうもありがとうございます。

ただいま事務局から、影響評価のうちの「(1) 発生原因及び発生状況」までの説明がございました。これについて、幾つか聞かれているところがありますが、甲斐先生、これでいかがでしょうか。よろしいですか。

○甲斐専門委員 はい。

○田村座長 それでは、最後に聞かれている、73ページの「さらに」のところは学術雑誌未掲載ということで、削除したいという事務局の意見でございますが、これについて、何か御意見がありましたら、お願いします。

ここで1つ留意しなければいけないのは、推定値と実際に菌分離された食中毒の数がすごく乖離していますので、その辺をきちんと読み分けていただければいいのですが。数字だけひとり歩きすると、すごいことになると思いますが、この辺も含めて、何か御意見がありましたら、お願いします。



○池専門参考人 実際はどのようなのですか。これはどちらになるのですか。

○田村座長 私たちは、普通推定値を使っていないので、こういう数字をぱっと見ると、えっとなるのではないかと思います。

○池専門参考人 実際にどのようなのですか。

○甲斐専門委員 実際はよくわからないのですが、この推定値が余りにも高いので、違和感があります。厚生労働科学研究で出されたものだと思うのですが、どういうふうに仮定するかによって、数はずいぶん違ってきてしまいますので、推定値に関しましては、もうちょっと議論する必要があるのではないかと思います。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

事務局の考えとしては、今、青山から申しましたとおり、食中毒統計で表22に記載をしている数が、**underreported**ではないかという御指摘を豊福先生などからいただきまして、厚生労働科学研究でシミュレーションをした結果だと、もっと多いということがわかるような記載が欲しいという御趣旨だと、事務局では理解しております。

73ページの17行目からのパラグラフで十分だということであれば、今、甲斐先生からも御指摘がありましたように、ちょっと大き目の数字ということで、まだピアレビューされた雑誌等には載っていない、学会抄録等からの情報に関しましては、いたずらに大きい数字を記載するよりは、29行目からのパラは削除したほうがいいのではないかという御提案でございます。

○田村座長 ありがとうございます。

○池専門参考人 10人に1人は多すぎると思います。

○田村座長 わかりました。

それでは、今の事務局案でよろしいということで、進めたいと思います。

それ以外に、御質問、御意見がありましたら、お願いします。

それでは、引き続き、説明をお願いします。

○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2の74ページをお願いいたします。「(2) 重篤度」から御説明いたします。

5行目「① カンピロバクターによる感染症」で、既存の15員環マクロライドなどの評価書と全く同じ記載になっております。カンピロバクター感染症は、食品摂取後2～5日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐などが起こることを記載しております。一般的に自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて予後良好と記載をしております。合併症を幾つか記載しております。

さらに11行目から、ギラン・バレー症候群についての記載をしております。疫学データから、ギラン・バレーの先行感染症としてカンピロバクター感染が考えられるという情報です。発症機序については、未解明な部分があり、14行目からの*C. jejuni*の感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率については「1/1,000～1/3,000と推定している疫学的データもある」と記載しております。

18行目から「② カンピロバクターの病原性におけるマクロライド耐性獲得の影響」に

なります。「事務局より」のボックスにございますようにマクロライド耐性カンピロバクターの病原性が感性株に比べて高い／低い等の情報があれば食品健康影響評価にその判断を記載したいと考えています。3種類の調査情報を①～③で、74ページ以降に記載をしております。

①及び③の調査の性質としては、野外分離株を用いております、サンプリングのバイアスや、統計手法、解析結果の解釈に当たって、判断が難しい部分等がありますので、先生方から、参照文献としての利用の適否等、御意見いただきたいということで、事前に評価書案をお送りしていた部分です。

①として、20行目からですが、カンピロバクター感染で、マクロライド耐性の場合の疾病の重篤度に関する疫学的調査は少ないということで、数報記載しておりました。

23行目からは、タイにおける調査を記載しておりましたが、筒井先生から御指摘をいただきまして、75ページにその御指摘を記載しております。

タイの論文では、エリスロマイシン投与による下痢の持続期間に差がないと記載されているのですが、エリスロマイシン耐性カンピロバクターと感性カンピロバクターとの比較は行っていません。考察で、こうした下痢の持続期間に差がないことについて、エリスロマイシン耐性の影響を推測している論文になっております。

筒井先生から代わりに御提供いただきました、台湾での調査結果について、8行目から記載をしております。*C. jejuni*感染症の小児患者から分離されたエリスロマイシン感性群と耐性群の間で比較解析をしたところ、血液生化学的検査結果や臨床症状などで、両群における有意差はみられないという情報になっております。

2行目から7行目のデンマークの調査は、それとは逆の論になっておりまして、エリスロマイシン耐性カンピロバクターは、有害健康事象のリスク上昇に関与するという調査結果になっています。

15行目からの②は、*C. jejuni*及び*C. coli*のエリスロマイシン感性株と、エリスロマイシン添加によって作出した変異耐性株を用いて、病原因子との関連を研究した報告になっています。

病原因子と耐性、感性の関連について論文が幾つかございまして、20行目からは、鶏由来の*C. jejuni*で行っていますが、ヒトの腸管上皮を想定した*in vitro*の試験で、付着能・侵入能などの低下がみられる。マウスでも、定着能の低下がみられ、また、倍加時間の延長や適応負荷がみられるという情報です。

25行目から、こちらは上記のタイの疫学的調査の部分は削除予定ですが、他の調査で観察されたエリスロマイシン耐性株の感染における有害事象は、耐性株の治療抵抗性に起因するというもので、病原性の増加ではないという考察です。

76ページの3行目からは、*C. jejuni*のエリスロマイシン耐性変異株に加えて、アジスロマイシン耐性株など、ほかの耐性株も使用しております、鞭毛形成能や運動性が、耐性株ではなくなっているという内容です。一方で、形質転換で変異遺伝子の導入を試みると、形質転換株では、鞭毛形成などがみられることから、マクロライド耐性に伴う他の遺伝子

の変異などが関与して、病原因子が発現していないことという考察です。

10行目からは、鶏由来の *C. jejuni* と *C. coli* の感性株から作出した耐性株で、腸管上皮細胞に対する性状の比較解析を行ったところ、付着能などでは、親株と変異株に差はない、運動性については、感性株に比べて、耐性株で有意な低下、侵入能では、耐性株で低下がみられる場合と上昇がみられる場合があるなど、条件によって違いがみられるところです。

19行目からは、③になっておりまして、ヒトなどの野外分離株について、耐性株と感性の病原遺伝子保有状況について統計的な関連を調査したものです。

22行目からのチリにおける調査では、26行目などにありますように、エリスロマイシン感性株のほうが、病原遺伝子を保有しているという有意な関連がみられるなどの結果があります。

32行目からは、イランにおける調査で、2つの病原遺伝子の保有状況と、耐性率の関連について記載していますが、なぜその遺伝子と耐性率との関連性を調べようとしたのかの仮説や、著者らの考察などがなく、解釈がしにくい論文になっておりますので、こちらについては、今回、御紹介だけして、削除を御提案したいと考えております。

39行目からは、仮に【その他】と書いておりますが、多剤排出ポンプやバイオフィームなどについて、次のページにかけて記載をしております。多剤排出ポンプ、胆汁酸耐性、バイオフィーム形成などが腸内への定着性に寄与するという情報を記載しております。

エリスロマイシン耐性とバイオフィーム形成能について、関連性がみられると報告されている一方で、耐性株で胆汁酸耐性が感性株に比べて上昇、又は、逆に低下しているなど、両方の報告がありまして、確立された論はないようでした。

説明は以上でございます。

○田村座長 「(2) 重篤度」についての説明がありましたが、マクロライド耐性になると、病原性がどうなるかということで、重要なところなのですが、御覧のようにデータが不足していて、はっきりした結論は難しいと思うのですが、こういう記載を提案されておりますが、御意見がありましたら、お願いします。

○浅井専門委員 76ページの「チリにおける」という22行目の記載なのですが、病原性関連遺伝子の保有状況に差があるような記載になっていますが、由来は特に関係なく、そういうことがあるのですか。文献を読んでいないので、申しわけないのですが、ちょっと教えていただけますか。

というのは、鶏など、家畜において、この辺の遺伝子は、余り関係がないので、暴露する機会にそんなに差はないのではないかと。ヒトで例えば治療を受けて、耐性化が進んでいるのであれば、関連するのかもしれないという気はしたのですが、いかがでしょうか。

○青山評価専門官 文献では、この関連性については由来別に整理はしていない情報になっております。

○田村座長 浅井先生、どうですか。余り正確な表現ではなくて、書いてある論文はこうなのかもしれませんが、この実験のやり方で適正に評価できるかどうかのところはあるような気がします。

○池専門参考人 同様の質問なのですが、チリの論文で、この文章を見る限りでは、有意な関連が見られたというのは、どのような関連なのか。どちらが多いということは、この文章には書いていないですね。

例えば28～29行目、*C. jejuni*に比べて、*C. coli*の耐性が多くて、病原性遺伝子数が少ないと書かれています。感受性と耐性それぞれと病原性の比較は、この文章の中には入っていないように見えました。

○青山評価専門官 今、記載をしている28行目までには、*C. coli*と*C. jejuni*の比較のデータは入っておりません。著者らの解析の中で、*C. jejuni*と*C. coli*を比べると、こういった結果が出たということが記載されていまして、それをなお書きの参考として、記載しております。

○池専門参考人 後ほど論文を見たいと思います。

○大倉課長補佐 事前にお送りをしていたと思うのですが、改めてこちらの参照235に関しては、池先生と浅井先生と座長の田村先生にもお送りさせていただいて、御確認をいただいて、修正をするか、試験系などが評価書に記載をするには不適切ということであるならば、削除など、そういったことを御相談させていただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○田村座長 それでは、③については、そのような扱いにさせていただきます。

筒井先生からの御指摘で、文献を入れかえたという件について、これでよろしいでしょうか。

筒井先生、何か説明がありましたら、お願いします。

○筒井専門委員 最初に出していただいたタイのものは、ここに説明に記載したとおりで、治療群、非治療群の比較のデータでしかないの、感性和耐性の比較をした台湾の論文のほうが、これも単変量解析ではあるものの、まだこちらのほうが趣旨に即していると思いました。

○田村座長 ありがとうございます。

そのような形でよろしいですか。

それでは、原案どおりということで、それ以外のところで「(2) 重篤度」について、御意見、御質問がありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

先に進めてください。

○青山評価専門官 それでは、引き続き、資料2の77ページの「2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況」から御説明いたします。

国内のヒト臨床医療分野において分離されたカンピロバクターのマクロライド等の抗生物質に対する耐性率として、主な知見を整理したいと考えています。従来、15員環マクロライドの評価書などでは、この後の78ページにあるような医療機関や地方自治体が公表している、それぞれの報告を記載していたのですが、今回の評価書では、12行目の「(1) カンピロバクター・レファレンスセンターにおける調査」の記載に変えたいと考えております。

13行目からございますように、国内の腸炎由来*C. jejuni*の血清型の動向調査として、7都府県市などのレファレンスセンターが収集している情報の中で、薬剤耐性についても、調査をしております。1997年から2008年の情報が公表されておりますので、その情報を表24として整理しております。

この中で、*C. jejuni*の、エリスロマイシン、フルオロキノロン系とキノロン、テトラサイクリンの6剤に対する耐性状況は、11年間でほぼ同程度であったという情報です。また、*C. jejuni*と比較し、*C. coli*のほうがエリスロマイシン及びフルオロキノロン系薬剤に対し、高い耐性の傾向を示したということで、エリスロマイシン耐性*C. jejuni*については、大体1～3%での推移で、*C. coli*については、20%を超える耐性率になっています。

78ページにボックスで囲っておりますが、御説明しましたように、カンピロバクター・レファレンスセンターの調査の情報で、基本的にリスク評価に足りるのではないかと考えておりますので、この後の「(2) その他の報告」については削除、又は必要があるということであれば、別紙参考への移動という形で対応できればと考えております。

こちらについても、ばらばらに情報が記載されているのですが、*C. jejuni*のエリスロマイシン耐性率は0%や、1%から3%ぐらいの間など、高くても9%ぐらいという成績になっております。

*C. coli*については、20%を超えるものなどもみられるように、レファレンスセンターの成績と同じように、違いがみられます。

79ページの18行目になりまして、カンピロバクター感染症ですが、「3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療」です。

19行目から「(1) 治療方針及び第一選択薬」について記載をしています。カンピロバクター感染症の患者の多くは、自然治癒し、対症療法が主です。重篤な場合には、化学療法が必要だということで、抗菌性物質で治療する場合の第一選択薬としては、24行目にありますように、マクロライドのうち、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシンが推奨されています。

15員環マクロライドの評価書に同様の記載がありますが、情報を更新しておりまして、最新の推奨薬にしております。セファロスポリンは使えないことや、ホスホマイシンの経口薬が使えるという情報と、ニューキノロンの使用には、耐性菌の増加を念頭に置く必要があるという記載をしています。

30行目からは、細菌性腸炎の経験的治療の場合に、第一選択薬のキノロン系が、耐性又はアレルギーの問題で使用できない場合の第二選択薬として、15員環マクロライドのアジスロマイシンが推奨されているという情報です。

33行目にありますように、16員環マクロライド自体は、推奨薬には入っていませんが、14員環及び15員環マクロライドと一定の交差耐性が認められる。完全ではないが、ある程度交差をすることを記載しております。

36行目の「(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響」ですが、37行目から、治療自体はまれですが、抗菌性物質を使用する場合は、マクロライドが第一選択薬です。

国内のヒト臨床株におけるエリスロマイシン耐性率は、この前の項目で記載をしておりますように、長年にわたり、低い値で安定しているという情報を記載しております。

また、カンピロバクター感染症で、マクロライド以外のホスホマイシンの使用も可能とすることを記載しております。

「V. 影響評価に関する知見」は、以上でございます。

○田村座長 「V. 影響評価に関する知見」の最後まで説明がございました。

の事務局からの説明で、カンピロバクター・レファレンスセンターによる調査を前面に出して、個々の報告については、ここでは削除して、違う形で残すのかどうかというところが議論だと思います。

議論を始める前に、カンピロバクター・レファレンスセンターがどういうものか、説明をお願いできますか。

○甲斐専門委員 国立感染症研究所が中心になって、地方衛生研究所と連絡協議会がありまして、その中でレファレンスセンターが設けられております。希少感染症や、これから非常に問題になる感染症に関して、発生状況、あるいは診断をどうするかということをお互いに情報交換しているものです。カンピロバクターについても、レファレンスセンターで、発生状況、薬剤耐性を長いこと調べています。

表24ですが、レファレンスセンター報告で、2008年までがまとめてIASRに書いてあったのだらうと思うのですが、2008年は少し古いのです。それ以降のものは、年ごとに入っているので、一番最後のところで、例えば2016年は出ていると思いますので、その部分だけ1行追加することをしたらいかがでしょうか。

○田村座長 どうもありがとうございます。

表24に直近のものを1行追加するというので、よろしくをお願いします。

○大倉課長補佐 追記させていただきます。ありがとうございます。

○田村座長 「(2) その他の報告」の取り扱いについては、いかがですか。評価では今の情報があれば良いということによろしいでしょうか。

特段の意見がないようですので、これを削除します。

どうぞ。

○筒井専門委員 質問なのですが「(2) その他の報告」の中の⑦の薬剤耐性ワンヘルス報告書の結果は、レファレンスセンターの結果とは違うものになりますか。ワンヘルス報告書は、割と最近の結果も入っていたと思うのですが、ここの結果も、最新の結果として参照してはどうかと思いました。

○甲斐専門委員 ワンヘルスの報告書は、レファレンスセンターの報告と厚生労働科学研究の渡邊班の結果の両方が合わさっているような恰好になっているのではないかと思います。

○青山評価専門官 薬剤耐性ワンヘルス報告書に書いてある参考文献を見ると、甲斐先生がおっしゃるとおり、渡邊班の小西先生たちの分担研究が参照とされていますので、その内容を確認して、この部分は残すということによろしいでしょうか。

○田村座長 それでは、直近のものは、レファレンスセンターのデータを表にまとめて、それ以外のところは、ワンヘルスの報告書で、どういう内容になっていたのかは覚えていないのですが、それを見ていただいて、必要があれば、追記するという事でよろしいと思います。

それ以外のところで、何かございましたら、お願いします。

○浅井専門委員 表24なのですが、1998年から2004年の菌種がカンピロバクターとなっていたので、気になって確認したら、参照文献が235-4で、ここはカンピロバクターではなくて、*C. jejuni*の結果をまとめてあるようなので、そのように修正してもらったほうがいいと思います。

○田村座長 ありがとうございます。

1998年から2004年のカンピロバクターの菌種は、*C. jejuni*であるということですので、よろしくをお願いします。

○大倉課長補佐 確認して修正いたします。ありがとうございます。

○田村座長 それでは、先に進めてよろしいですか。

食品健康影響評価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2を御説明いたします。

評価書案冒頭の食品健康影響評価に戻っていただいて、6ページをお願いいたします。

今までの知見に関する部分との重複にもなるのですが、リスク評価の結論を出すに当たって、最初から御説明をさせていただきたいと思います。

机上配付資料2にお示ししている、食品健康影響評価の評価項目ごとに概要を整理した表があります。

机上配付資料3には、これまで薬剤耐性カンピロバクターがハザードと特定された評価書のリスクの推定の概要を記載しています。具体的には、キノロン系や、15員環マクロライド、リンコマイシン系の評価書になっております。

6ページの「Ⅰ．評価要請の経緯」については、省略させていただきます。

18行目から「Ⅱ．ハザードの特定」についてです。

ハザードは、評価対象マクロライドを家畜に使用することにより選択され、家畜由来食品を通じて、ヒトに感染した場合に、ヒト用抗菌性物質の治療効果が減弱等するおそれがある細菌です。

22行目から「1．動物用抗菌性物質に関する情報」で、評価対象の抗菌性物質は、14員環のエリスロマイシン、16員環のタイロシン、チルバロシン、チルミコシン、ミロサマイシンです。

対象動物は、牛、馬、豚、鶏、蜜蜂については動物医薬品があり、豚については、飼料添加物があります。2005年以降、馬での使用実績はありません。

27行目からは、マクロライドの作用機序で、細菌リボソームの23S rRNAに結合し、タンパク質合成阻害による静菌作用を示し、主に効く細菌は、グラム陽性菌、マイコプラズマ、一部のグラム陰性菌となっております。

30行目からは、マクロライドを有効成分とする動物医薬品の適応症で、牛では、肺炎、乳房炎、豚では、肺炎、下痢症、鶏では、呼吸器病等に対して、使用されるという情報です。

32行目からは、家畜にマクロライドを使用した場合に選択圧を受ける細菌で、こうした病気の原因菌となる有効菌種や、家畜に常在している腸内細菌などで、感受性を本来示す菌種が考えられるという記載です。指標細菌として、腸球菌、大腸菌が牛、豚、鶏でみられるということと、サルモネラ、カンピロバクターなども、こうした動物が保菌していることを記載しています。ただし、マクロライドに感受性があるかどうかという話で、大腸菌、サルモネラは、自然耐性と記載しております。

37行目からは「2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報」です。

38行目から、グラム陽性菌における *erm* 遺伝子や *mef* 遺伝子などが伝達可能という情報を記載しております。

40行目にありますように、腸球菌がヒトの腸内細菌叢へ、これらの耐性遺伝子を伝達する可能性は低いと考えられるという記載です。

7ページ目の上のところですが、続いて、グラム陰性菌については、カンピロバクターの自然形質転換なども知られているという記載です。

3行目からは「3. 関連するヒト用抗菌性物質の概要」ということで、14、15、16員環の一定の交差耐性の話とともに、結合部位が重複するリンコマイシンとストレプトグラミンBの交差耐性について記載をしております。

7行目からは、国内のヒト医療において、マクロライドがどのような疾病に使われるかということで、カンピロバクター感染症などを記載しております。また、マクロライドは、腸球菌感染症に使用されていない旨を記載しております。

9行目からですが、交差耐性を生じるリンコマイシンは、*Staphylococcus*、*Streptococcus*、マイコプラズマなどに使用されるという記載をしております。

11行目から、ストレプトグラミンAとBの合剤ですが、こちらはVREの治療に使われますが、MLS<sub>B</sub>耐性菌でも、この合剤には感受性を保つという記載です。

14行目からは、ヒト医療において、マクロライド又はマクロライドと交差耐性を示す抗生物質が第一選択薬又は推奨薬とされている腸管感染症を選びますと、カンピロバクター感染症があります。その考慮の過程で、牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介した感染・発症を考慮すべきという点で、絞り込みを行っております。

18行目ですが、これらをまとめて「以上から」、評価対象マクロライドを使用することによって選択され、畜産食品を介してヒト医療に影響を及ぼす可能性がある細菌として、マクロライド耐性カンピロバクターのうち、*C. jejuni*と*C. coli*と特定しております。

22行目ですが、対象動物のうち、馬については、先ほど申し上げた販売実績が2005年以降ないということです。

23行目から、蜜蜂についてですが、酒石酸タイロシン製剤に関する評価書を、2017年に出しておりますが、蜜蜂と生産物であるはちみつの特性を検討した結果、特定すべきハザ



ードがないことから、この特性については、本評価書でも変わらず、蜜蜂に使用するミノサイシンについても、ハザードは特定されないという判断で、馬、蜜蜂は、この段階でハザードが特定されません。

28行目からですが、カンピロバクターは、畜種により分布が異なること等から、今回、畜種ごとにリスク評価を行う形にしております。

ここで、別紙参考0と記載をしておりますが、リスクの推定の考え方の整理が、別紙参考0という名前でタブレットに入っております。今までの評価書では、食品健康影響評価の冒頭に記載しておりましたが、今回から、別紙参考という形で、評価の本文から外すことを検討しているところでございます。

32行目から「Ⅲ. 発生評価」でございます。＜別添＞と書いているのは、同じ番号Ⅲで、別添に発生評価に関する知見を記載しております。暴露影響についても、同様でございます。

33行目から「1. ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）」について、34行目は、今までの知見のまとめという形で記載をしておりますが、カンピロバクターの最も一般的なマクロライド耐性機序として、染色体DNAの突然変異を記載しております。23S rRNAの構造変化であり、高度耐性に寄与します。

耐性獲得率については、フルオロキノロンに比べて低く、治療的投与量以下の低用量での長期連用によって、獲得されることが示唆されているという情報です。

39行目からは、*erm*遺伝子ですが、基本的にグラム陽性菌が保有し、また、菌間での伝達もみられます。一方で、カンピロバクターでの保有報告は、一般的にまれとなっております。中国やスペインでは、ヒトや家畜から分離された*C. coli*の染色体又はプラスミド上に存在する*ermB*遺伝子の報告がありますが、*C. jejuni*での報告は、そういった国であっても、極めてまれであります。また、国内では、*C. coli*から分離されたという情報が1件のみあるところでございます。

中国、スペインなどについては、日本とは状況が違う、特殊な事情だという考察を、評価の中で記載しております。こうしたことから、こちらのハザードの出現については、懸念は中程度としております。

5行目からは「2. ハザードを含む当該細菌の感受性分布」で、カンピロバクターは、牛及び鶏では、*C. jejuni*が多く、豚では、*C. coli*が主ということを記載しております。国内のJVARMの調査結果では、主に牛や鶏から*C. jejuni*が分離されておりますが、その中で、エリスロマイシン耐性は、ほぼみられておりません。

*C. coli*については、豚由来のものが多くですが、調査期間を通じてほぼ一定で、比較的高く推移しているということで、JVARMに幾つか調査がありますが、農場における調査の豚では、34～54.8%になっております。

*C. jejuni*の23S rRNAの構造変化によるマクロライド耐性株では、生存性が著しく低下することが報告されているということを、ここに記載しております。これが*C. jejuni*の耐性率の低さに寄与していると考えられるという記載です。

こうしたことから、感受性分布などの面では、牛、鶏では、懸念が小さく、豚では、懸念は中程度という差が出てくる記載をしております。

14行目からは「3. 発生評価に係るその他の要因（薬物動態、使用方法、使用量等）」です。

牛、豚、鶏における動物用医薬品の使用量としては、豚の16員環マクロライドが突出しており、次いで鶏に使用されています。今、割合が空欄になっておりますが、数字が入られるようでしたら、追記したいと思います。

14員環のエリスロマイシンですが、牛及び豚では、注射剤及び乳房注入剤として使用されており、使用量は少なく、鶏には使用されていない状況です。飼料添加物としては、タイロシンが豚の哺乳期用のみ、使用可能です。

20行目からですが、家畜に使用する評価対象マクロライドについては、法令により使用方法が定められており、JVARMの調査や、獣医師の関与等の適正使用の確保のための措置が講じられている旨の記載をしております。

こうしたこと結果から、牛及び鶏では、懸念は小さく、豚では、懸念は中程度という判断になっております。

26行目からは「4. 発生評価の結果」で、「以上のことから」という形で、上の記載をまとめております。

まとめの内容は、表1となっておりまして、マクロライドが家畜に使用された場合、ハザードが選択される可能性及びその程度は、牛では、低度。ハザードの出現にかかわる懸念は中程度、ハザードの感受性に係る懸念は小さい、その他の要因に係る懸念は小さいというように、上の1. ～3. の中程度、小さい、小さいという懸念の結果、発生評価の結果は低度になるという内容です。

こちらの考え方は、先ほど御案内した別紙参考0で整理されております。

同様に考えまして、豚では、全て中程度で、中等度の発生評価になります。

鶏については、牛と同様になっておりますので、低度となっております。

30行目からは、「なお」としておりまして、国内におけるカンピロバクターの*erm*遺伝子の保有状況については、不明な点が多いので、引き続き情報収集が必要と記載しております。

食品健康影響評価の「Ⅲ. 発生評価」までの御説明でございます。

○田村座長 ただいま説明がありましたのは、今回から書き方を変えて、冒頭の部分にエグゼクティブ・サマリーのような形で、全体を俯瞰して評価していく形になっております。

参考にしていただきたいのは、机上配付資料2に、判断根拠が記載されておりまして、それに基づいて、評価結果がこうなったということがございます。

もう一つは、机上配付資料3で、3ページに、既に15員環のマクロライドを評価しておりますので、鶏はありませんが、豚と牛についての評価をした概要がここに書いてあるということで、これも参考にしていただいて、御検討いただければと思います。

何か御質問、御意見がありましたら、お願いします。

どうぞ。

○浅井専門委員 影響評価で、鶏の当該疾病の重篤性にかかわる懸念という部分で、中程度になっているのです。

○大倉課長補佐 今、発生評価まで御説明させていただきましたが、影響評価のところでもよろしいですか。

○浅井専門委員 出てくる順番の部分なのですが、対象動物のうち、馬という7ページの22行目の部分なのですが、もう少し前を出して、例えば6ページの30行目ぐらいのところは、これ以降の部分は、牛、豚、鶏しか話が出てこないもので、読んでみると、最後には書いてあったのだという感じの印象を受けるので、評価は、そういうところでやったという感じにさせていただいたほうがいいと思いました。

○田村座長 それはそういうふうをお願いします。

それ以外のところで、何かございますか。「Ⅲ．発生評価」までです。

それでは、意見がありましたら、最後をお願いします。

続けて、お願いします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き、資料2の9ページの「Ⅳ．暴露評価」から御説明いたします。

2行目「1．ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）」です。カンピロバクターの一般的な生物学的特性を記載していますが、輸送中又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが、生存するという情報と、一方で、牛肉について、保存期間が比較的長いため、本菌が流通工程で徐々に死滅する可能性があることを記載しております。

7行目から、*C. jejuni*では、マクロライド耐性の獲得による適応負担が生じ、食肉での生残性やヒト腸管への定着性は低いとの示唆がある、*C. coli*では、こうした適応負担はみられないという菌種の違いを記載しております。

10行目から、ヒトの腸内細菌や病原菌にカンピロバクターからマクロライド耐性遺伝子が伝達される可能性について記載しております。カンピロバクターが耐性遺伝子である *ermB* 遺伝子を保有しているという報告はまれであり、その可能性は低いと考えられるという結論にしております。

ここは、後ほど修正しますが、懸念は牛では小で、豚、鶏では中となっております。

14行目「2．ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況」ですが、農場での分離と同じような状況になっておりまして、牛及び鶏由来の食肉等からは *C. jejuni*、豚からは *C. coli* が主に分離されるという状況です。

17行目から、食中毒菌汚染実態調査の結果では、牛及び豚由来の食肉では、カンピロバクター陽性率が低く、牛肉と牛ひき肉で見れば、0.7%以下、豚ひき肉で見ると、0.6%以下となっております。一方で、鶏由来の食肉等のカンピロバクター陽性率は高く、鶏肉と鶏ひき肉で見ると、下は0からありますが、上は62.5%という数字です。

こちらは、筒井先生から、数字の記載がなかったところについて、具体的に何パーセン

トになりますかと御指摘いただきましたので、「低く」の後などに、牛肉、豚ひき肉等について、数字を記載しております。

20行目から、食品安全委員会の調査事業の、食品安全確保総合調査で、マクロライド感受性試験をしております、鶏肉からは主に*C. jejuni*が検出され、陽性率は30%を超えることと、その分離菌株のエリスロマイシン耐性率は極めて低く、0～1.1%、一方で、*C. coil*の陽性率は3.1～15.4%ですが、エリスロマイシン耐性率は高い場合は33.3%という情報を記載しております。

この後の肝臓などの情報については、と畜場で採取された別の情報ということもありますし、暴露評価のほかのところでも記載しているように、加熱することが前提となっている牛、豚の肝臓ですので、もちろん知見の中には書き込んでおりますが、暴露評価という点では、最終的に評価に必要な主な情報を残すという観点で、削除が良いのではないかと考えております。

30行目からは「3. 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）」で、食肉処理工程や、流通経路について、特記すべきことを記載しております。

31行目から32行目に、法令に基づく食肉の処理工程における衛生管理という、そもそものと畜場等の話をしています。さらに牛及び豚の食肉等については、生食での提供が禁止されているという規制の状況を記載しております。

詳細は、64ページから、暴露評価に関する知見のところ規制状況などについて記載しております。

こうしたことから、適切に処理され、保管、流通及び消費される限りにおいて、大きな懸念を生じさせる要因はないということを記載しております。また、カンピロバクターの性状的に、一般の食中毒対策で予防が可能ということを記載しております。

総合しまして、牛や豚では生食が禁止されているということなどもございますし、特段の懸念はないということで、懸念は小さい、鶏ではそうしたものがございませんので、懸念は中程度という差になっております。

10ページの4行目「4. 暴露評価の結果」ですが、以上のことから、食品安全委員会薬剤耐性菌ワーキンググループは、ヒトが畜産食品を介してハザードによる暴露を受ける可能性及びその程度は、牛では無視できる程度、豚では低度、鶏では中等度と考えたという記載です。

表で御覧いただくと、主な違いは、生物学的特性で、牛は保存期間中にカンピロバクターが死滅する可能性があるということ、あとの違いは、鶏で汚染状況が高いということ、その他の要因は懸念が残り、中程度ということがあります。

8行目から、「ただし」ということで、マクロライド耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露に係る懸念が大きくなる可能性もあることから、情報収集が引き続き必要という記載です。

14行目から「V. 影響評価」についての記載です。

15行目「1. ハザードとなり得る細菌に起因する感染症治療における評価対象薬剤の重

要度」、食品安全委員会のヒト用抗菌性物質の重要度ランクにおきまして、評価対象マクロライドのうち、エリスロマイシンはランクⅡ（高度に重要）、そのほか4成分ある16員環マクロライドは全てランクⅢ（重要）となっております。ヒト医療において、カンピロバクター感染症を抗菌性物質で治療する場合は、第一選択薬として、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシンが推奨されているという記載です。

アジスロマイシンは、**empiric therapy**の第二選択薬であるということも記載しております。

また、14員環、15員環マクロライドと評価対象マクロライドは一定の交差耐性を示すということで、結論として、推奨薬ではあるが、ランクⅠではなく、宿主によらず懸念は中程度になるという整理です。

23行目から「2. 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）」で、原因も含めての記載となっております。

24行目ですが、カンピロバクター感染症は、鶏由来の食品を介した発生件数が多く、その原因のほとんどは*C. jejuni*です。*C. jejuni*による食中毒は、通常、下痢等の症状のみで、多くは自然治癒する。ギラン・バレー症候群との関連性が指摘されているが、症状が重篤化する可能性は大きくないと考えられると記載しております。

*in vitro*の研究では、*C. jejuni*の23S rRNA変異によるマクロライド耐性株は、感性株に比べて弱くなる、増殖速度などが落ちるといった報告がありますが、一方で、薬剤耐性株又は感性株と病原因子の保有状況については、関連の有無にばらつきがあるという状況です。したがって現時点では、マクロライド耐性カンピロバクターによる感染症患者において、マクロライド投与後の症状の遷延や有害事象の増加について報告はみられるものの、菌株がマクロライド耐性を獲得したことが主たる原因で、患者の症状がより重篤化又は予後が悪化したという報告はみられないということで、現時点の案では、耐性を獲得することによって、病原性が下がるとも、上がるともいえない、上がったという報告はないという記載にとどめる形になっております。

牛、豚では懸念は小さく、鶏は由来とする食中毒の発生件数自体が多くあり、それが重篤化する可能性は大きくないものの、ギラン・バレーなどもあり、中程度となっております。

ここで、病原性について、先生方に御意見をお伺いしていたところですので、11ページにボックスで記載をしております。豊福先生は、今回、御欠席ですが、事前に御確認いただいております。感性株について、現時点で高い、低いという判断をするデータ、情報量が不十分だと思いますという御意見をいただいております。したがって、鶏での懸念は中程度、最終的なリスクの推定での鶏でのリスクは中等度で良よいと思いますという御意見です。

11ページ目の2行目「3. 影響評価に係るその他の要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）」についての情報です。ヒト医療分野では、カンピロバクターのマクロライド耐性率は、フルオロキノロン等に比べて低く抑えられており、*C. jejuni*につ

いては、マクロライド耐性はほとんどみられないということで、1～3%程度という推移を記載しております。*C. coil*は*C. jejuni*に比べて耐性率が高い傾向がみられ、60%を超えることもあります。分離株数自体が少ないという情報です。

また、カンピロバクター感染症については、治療を行う場合、系統の異なる薬がほかにも存在するため、大きな懸念はないという記載になっております。

9行目「4. 影響評価の結果」で、以上のことから、ワーキンググループは、ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の結果及びヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度として、牛及び豚では低度、鶏では中等度と考えたとになっております。

当該疾病の重篤性に係る懸念が、鶏由来食品を介しての食中毒が多く、それによって重篤化する可能性は高くないものの、それなりの懸念があるという意味合いで中程度になっています。

20行目「VI. リスクの推定」で、今までの発生評価、暴露評価、影響評価の結果を総合して、評価指針に基づいて整理をし、12ページにまいりまして、表4になっております。

文章は、3行目から(1)として、「評価対象マクロライドが家畜に使用された結果としてハザードが選択され、家畜由来の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又は喪失する可能性は否定できないが、畜種によるカンピロバクターの分布状況や由来食品の汚染状況等から、そのリスクの程度は牛及び豚については低度、鶏については中等度であると考えた」という結論になっております。

表の一番下の行のそれぞれのリスクの推定で、低度、低度、中等度と書いておりまして、その過程での発生、暴露、影響評価について、それぞれ違いがあります。

鶏については、暴露と影響評価のところ、中等度、中等度となっていることから、最終的に中等度となる結論でございます。

8行目「なお」から、現在、15員環マクロライドの評価書などで記載している、薬剤耐性菌について、いまだ情報が不足している旨を記載しております。詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分ではないということや、リスク評価手法についても、国際的に十分確立し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た科学的知見や情報の収集が必要であるという記載です。

先生方には、事前に、現在不足している必要な知見について、特にお気づきのものがあれば、ということでお送りしております。今までの評価書に記載してきたものから、今回のマクロライド耐性カンピロバクターについて、特に記載すべきものがあれば、また御意見をいただければと思います。

最後になりますが、13ページです。「VII. その他の考察」で、リスク評価とは別に、記載をしております。

2行目から、評価結果ですが、リスクの程度は、牛、豚については低度、鶏については中等度となっております。

4行目から、評価対象マクロライドのリスク管理措置の徹底が図られるとともに、科学

的知見・情報などを収集した上で、随時、検証を行うべきという、リスク管理措置についての記載です。

7行目から、特に飼料添加物の使用については、マクロライドのヒト医療における使用状況を考慮して、リスク管理措置の強化について検討する、また、動物用医薬品としての管理措置の強化に当たっては、今までのほかの評価書でも記載をしていますが、フルオロキノロンや第3世代セファロスポリンなど、ヒト医療において重要な抗生物質等の使用量の増加につながらないように留意が必要という記載です。

12行目からは、今まで農林水産省がモニタリングなどを実施してきているところですが、引き続きその充実が望まれるという記載です。

17行目からは、鶏について、リスクの程度が中等度となったことの考察をしまして、暴露評価におけるカンピロバクター汚染率が高いこと等が挙げられるという記載をしています。したがって、カンピロバクターへの暴露は、食中毒対策を行うことにより予防できると考えられるため、2018年5月に食品安全委員会がカンピロバクターのリスクプロファイルを公表しておりますが、ここに示された、フードチェーンの各段階において、関係者がリスク管理措置や取組を引き続き実施していくことが重要であるという記載です。

23行目からは、マクロライドについて、引き続き、国内外で新たな知見を収集し、検証を行い、マクロライド製剤などの承認・再審査のときのみならず、必要に応じて再評価を実施し、本評価書を改訂していく必要があるということを記載しております。

以上でございます。

○田村座長 暴露評価から最後までを説明していただきました。

御質問、御意見がありましたら、お願いします。どうぞ。

○浅井専門委員 影響評価の鶏の当該疾病の重篤性に係る懸念という部分に関してなのですが、鶏が中になって、ほかの小であるというのが、何となく違和感を感じるところです。恐らく鶏が中になっているのは、食中毒の原因食材の話が影響していると思うのですが、これについては、暴露のところで考慮されているので、二重カウントになっているような感じがします。例えば鶏由来のカンピロバクターで、特殊なものを持っているとか、そういうことがあれば、中にするは構わないと思います。

もう一つは、フルオロキノロンのときでも、少なくとも疾病の重篤性に関しては、牛と鶏は*C. jejuni*で特に差をつけていなかったような感じなので、今回だけ特段のことがないにもかかわらず、差をつけるのは、すごく変な感じがするということです。

○田村座長 どうぞ。

○青山評価専門官 フルオロキノロンとの整合性について、御説明をさせていただくと、フルオロキノロンのときは、牛、豚、鶏の全てで影響評価での重篤性には中になっていました。今回は、鶏を上げるというよりも、牛と豚が下がる形です。

主な理由として、フルオロキノロンのときのカンピロバクターは、*C. jejuni*と*C. coil*の区別をしておらず、その宿主の区別も細かくは分けていなかったため、カンピロバクター感染症全体でどうかというところを見ていたので、全て中等度となっていました。今回、

*C. coil*と*C. jejuni*を分け、カンピロバクター食中毒の母数で見ると、鶏は発生の原因食品として母数が多いので、ギラン・バレーなどに進展する可能性も、牛や豚より高いという意味で、鶏は中等度という差になっています。

○浅井専門委員 最後のところがよくわからなかったのですが、牛由来の*C. jejuni*よりも、鶏由来の*C. jejuni*のほうが、ギラン・バレーにつながる可能性が高いのですか。

○青山評価専門官 母数という意味です。つまり絶対数が多いという意味です。日本国内でギラン・バレー患者の報告は、ほとんどないということですが、もしカンピロバクターを原因としているとすると、牛に由来する食品が原因となってカンピロバクター患者が生じる可能性と、鶏から生じる可能性に差があるという意味です。*C. jejuni*でみたときの進展に違いがあるかどうかは、知見的にはわからないところです。

○浅井専門委員 その部分については、暴露評価である程度考慮しているのではないかと思います。

○大倉課長補佐 指針と評価書の構成の話になるかと思うのですが、暴露評価では、食品の汚染状況をみていまして、影響評価では、ヒトが暴露したときの食中毒、先ほども申したとおり、発生原因を含めてヒトにおける数をみています。ヒトにおけるカンピロバクター腸炎は、発生原因、発生食品としては、鶏由来の食品が多いということで、牛豚と鶏では、差がついてしまうということだと思います。

○田村座長 あとは、牛と豚は加熱するので、生で食べられることはないが、鶏は生で食べる可能性があるという規制状況も考慮すれば、こういうことになるという説明だと思うのですが、この辺について、何か御意見がありましたら、お願いいたします。

○浅井専門委員 別のワーキンググループのぶり返しになるので、余り言いたくないのですが、鶏を生で食べるということは、東京などでは結構出てくるという話が、微生物のワーキンググループではあって、皆さんがそう言うのだったらということで、我慢したのですが、文化的に宮崎などでは生で食べられるというのは、よく知られている話なのですが、少なくとも中部地区でその話をすると、えっということが多かったので、鶏肉を生で食べるというのは、一部の地域の文化であるという考え方をしていけないといけないのではないかと思います。これは個人的な意見です。

○田村座長 発言の意味は、規制がかかっていないということです。食べるか、食べないかは、その人個人の意見でしょうから、いいのですが、そういう意味でいくと、程度は違うのではないかという意見なのです。

○荒川専門委員 確かに中部地区では、鶏肉をそのまま生で食べる人はいないのですが、鶏の専門店などへ行くと、ちょっと湯引きしたようなものを出すところがあります。鶏屋さんに行って食べ、食べた量に応じてカンピロを発症し、食べる人は食べる、発症する人は発症するということを痛感した経験があります。

○田村座長 ありがとうございます。

○池専門参考人 鶏肉はやわらかいから、肉の中まで菌が入ります。そういう危険性を人々は知らない。このようなことを人々に広く知らせることが必要だと思います。



○大倉課長補佐 ありがとうございます。

文化などはいろいろあるかと思うのですが、ここの評価では、管理措置を前提にしておりますので、規制の状況を淡々と書くという形でまとめさせていただきまして、それに基づけば、規制がないものについては、リスクの程度は高くなってしまうということになっているかと思えます。そういった観点があり、またそれも理由になっているということがございましたので、その他の考察のところ、ことしの春に食品安全委員会でもまとめられました、カンピロバクターのリスクプロファイルを引用させていただく形で、関係者の皆さんに取り組んでいただくことが重要なのではないかということ、記載させていただいているところでございます。

○田村座長 それ以外のところは、いかがでしょうか。

○池専門参考人 11ページの「事務局より」の病原性に関しての高い、低いの質問については、週末に気がついて、充分ではありませんが机上配付資料とともに、低いと言ってよろしいのではないかという意見を述べてあります。今の時点において得られる情報から述べればよいと思えます。

例として、8ページの11行目から13行目とか、あるいは9ページの7行目から9行目の記載のようにfitness costについての論文は多いです。fitness costの問題から、細菌の定着が阻害されているということが言えると思えます。in vivoの同様の報告があります。

もう一つは、荒川先生が指摘された、57ページの競合不在の性質です。これはin vivoの実験で、感受性菌と耐性菌をミックスして、鶏の腸管に入れて、どちらが生き残るかという実験をしたデータだと思うのですが、これもfitness costと関連していると思えますが、ある環境において定着するのに、耐性菌はそれに適合していないというデータが多いのです。ということは、感受性菌の定着能が耐性菌より良いということであって、耐性菌は感染力、病原性が感受性菌より弱いということが言えると思えます。

問題は、病原性因子についてですが、病原性因子は、もう少し詳しく検証したいとは思いますが、病原性は、定着因子、毒素、あるいは細胞内の侵入因子などがあるわけですが、そのような、いわゆる病原性因子と規定されるものが、感受性菌には多くて、耐性菌は少ないとか、そういうデータは今のところないように思います。耐性菌が、少ないですから、そういう検証は多分難しいかもしれません。多く論文があるfitness costの性質から今の段階で、感受性菌に比べて、耐性菌の病原性は低いという評価をしても、良いと思えます。

○田村座長 どうもありがとうございます。

そういう意見をどう反映させるかですね。

○青山評価専門官 その病原性の判断によって、鶏の評価結果が変わってきますので、先生方に御議論いただいた上で、どう判断するかということ、最終的にまとめていただき、今回、結論ができるか、できないかということになってくるかと思えます。

表でいうと、評価書案では11ページになります。今、鶏では中等度で、①②③が、中、中、小となっています。病原性の関係で、池先生から御意見をいただいているのは、②当該疾病の重篤性に係る懸念の部分で、病原性が下がると判断する場合、こちらが中程度か

ら小さいへと変更する可能性があります。

一方で、そういった知見はあるが、ここを下げるほどではないという判断もあるかと思えますので、記載はするものの、結果として、中程度というのはあるのだと思えます。先ほど申し上げた、食中毒の発生を考慮していますので、発生数がかなり多いので、病原性が下がると判断しても、ここは中のままという判断もあるとは思えます。

一方で、こちらを小さいと判断した場合、中、小、小となりますので、先ほどの別紙参考0にありますように、中、小、小の場合は、評価結果が低度になりまして、12ページの表4にいきまして、鶏の発生評価、暴露評価、影響評価が、現時点の案では、低、中、中となっているのが、病原性によってここを変えた場合、低、中、低となり、スコアは1足す2足す1の合計4となります。そうすると、豚のリスクの推定のスコアの合計4と数字が同じになりますので、鶏についても、リスクは低度となります。そういう選択肢があります。

この評価をどう考えるかというところは、御議論いただいて、本日、結論が出るかどうかというところをお願いできればと思います。

○田村座長 わかりました。

○大倉課長補佐 補足をしますと、先ほどの件で、豊福先生からは、この部分はまだ情報が不十分という御意見をいただいているところでございます。

○田村座長 マクロライドに対する耐性を持った場合、病原性にどう影響するかという評価について、池先生に御意見をいただきました。

これについて、専門委員の方からいかがでしょうか。どうぞ。

○筒井専門委員 10ページの当該疾病の重篤性の青い記載の部分が、少し影響してくるかと思うのですが、75ページのデンマークの調査で、臨床的な影響を恐らくここでまとめられているのではないかと思います。10ページの30行目から31行目にかけてですが、マクロライド投与後の症状の遷延、有害事象の増加について報告はみられるものの、菌株がマクロライド耐性を獲得したことが主たる原因で、患者の症状がより重篤化又は予後が悪化したという報告はみられないという結論になっているのですが、一方で、75ページのデンマークのほうでは、マクロライドの投与はされていない有害事象が起きた患者さんを見ていて、これは重症な有害事象、特に侵襲性疾患や死亡といったものを見ています。それにエリスロマイシン耐性カンピロバクターの感染が関与しているのではないかということなので、この記載の整合性がとれていないのではないかと思います。

10ページの31行目の記述は、どこからきたかというところ、前のタイの調査、この考察で、症状遷延があるような記載があったので、この文献を除いたからには、この記載は必要なくなるのではないかということ、主にデンマークの調査、あるいは台湾の調査の記載が本来あるべきではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山評価専門官 10ページの30行目から31行目のマクロライド投与後の症状の遷延は、タイの情報の削除によって、こちらも削除になると思います。

32行目のマクロライド耐性を獲得したことが主たる原因でのところなのですが、意図としては、病原性が強くなったことによって、患者の症状が重篤化又は予後が悪化したとい

う報告はないということで、タイの報告に反証しているAlmofitiの論文の考え方に沿うと思います。マクロライド耐性を持つことによって、適切な治療薬の選択ができなかったことによる症状の重篤化という意味で、ヒト医療における治療への影響があるとみるという話と、病原性が高くなっているかどうか、もう一つ別の話としてあると思います。

病原性と病原性以外の治療の効果は、切り分けて記載をするとよろしいですか。

○池専門参考人 75ページのデンマークの記載ですが、病原因子とは関係ないように思います。

○青山評価専門官 デンマークの調査報告自体の適切性についても、先生方に御覧いただければと思っていたのですが、有害事象が起きなかった患者について、脚注に記載していますが、エリスロマイシンを投与したかどうか、事務局でざっと読んだところ、不明だったように思います。もう一回、最終的に確認をした上で、ここの記述は確定したいと思いますが、有害事象が起きた患者はエリスロマイシンで治療していなかったから、有害事象が起きたことは病原性に関連していると言えるのか、有害事象が起きなかった患者で、エリスロマイシンで適切に治療されていたのか、内容として不明な点が残っていると思います。

○田村座長 どうぞ。

○筒井専門委員 そもそもエリスロマイシン耐性のカンピロバクターの感染であれば、エリスロマイシンを投与する妥当性はないと思いますので、治療効果を見る必要はないと思うのですが、デンマークの論文では、合併症の有無で調整をした結果、エリスロマイシン耐性群のほうが、死亡や侵襲性の感染症が多かったというのが、コホート・スタディーであるということなので、この結果をどこかに反映するのであれば、当該疾病の重篤性の部分にこの表現を入れる。病原性自身との関連は、池先生がおっしゃるように、確かにこの論文だけでは言えないところなので、書きぶりを変えていただいたほうがいいと思います。

○田村座長 そうすると、池先生の先ほどの意見で、マクロライド耐性を獲得することによって、病原性が低下すると考えるのか、病原性についてはわからないと考えるのかということで、評価が違うということです。

この辺について、御意見がありましたら、お願いします。

○荒川専門委員 カンピロのマクロライド耐性の一般的なものは、23Sの変異です。それは菌に対して負荷になるので、一般的にはほかの菌も含めて、菌の生残性が落ちる方向へ向くということで、その結果、病原性も低下するような例が多いと思います。それはそういうことで、マクロライド耐性を獲得したら、そのことが原因で、菌の病原性が上昇したり、強化されたりするということはないし、そういう報告は今のところないが、臨床研究では、マクロライド耐性カンピロ感染で、同じように重症化する事例も中にはあるというぐらいだと認識しています。

そこはそういう認識でいいと思うのですが、最近、特に中国で増えてきている*erm*、プラスミド媒介性の*erm*が増えてきた場合は、また様相が変わってくるかもしれない。つい最近の論文で、中国の上海で、548株調べて、多剤耐性と定義した151株を調べると、その

うちの20.5%は*erm*を持っていたという報告もあるので、現時点ではそういう認識でいいと思うのですが、将来的なことは、また変わってくる可能性があるかもしれません。

中国から、最近、幾つか論文が出ています。7ページの一番下の40行目で、*erm*を持った菌はまれだ、国内ではまれだということでもいいと思うのですが、特に隣の国では、かなりそれが増えてきているので、その辺も考慮して、それでも懸念は中等度ということでもいいという気がするのですが、耐性機序の違いによって、病原性など、この菌の臨床的な問題点が将来的にどちらの方向へ移っていくかは、まだ情報が不足しているので、予断はできませんが、発生評価や影響評価のところでそういうことも含めて検討したということがわかるような書きぶりにしたほうが、この評価書の将来的な価値が少し高まるという印象があります。

○田村座長 どうぞ。

○筒井専門委員 補足ですが、デンマークの調査は、エリスロで治療されていなくて、例えばカルバペネムとか、ほかの薬剤で治療されていないから、死んでしまった可能性があるわけで、そうすると、エリスロマイシン耐性は、感受性よりも病原性があるという証拠とは言えないと思います。

この論文のデータは、今、75ページで、病原性のところの記載になっているのですが、それよりも、例えば1番のカンピロバクターによる感染症という部分に記載を移すとか、そういうところで、病原性に入れたいほうがいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○田村座長 事務局、それはどうですか。

○大倉課長補佐 そういうことであれば、移動することは、全く構わないと思います。記載してみて、前後の文章の流れから余りにも浮くということがあれば、削除なども検討させていただければと思います。

ありがとうございます。

○田村座長 池先生、今の荒川先生の御意見はどうですか。

現時点の評価で、低いと明記するのか、それともその辺は、高まることはないが、情報が不足しているので、今後も収集していくという記載にするのかということです。

○池専門参考人 今、23S rRNAの変異による耐性菌の病原性を述べていると思います。荒川先生の意見は、中国で増えているとされている*ermB*耐性菌の問題かだと思います。23S rRNA変異耐性と*erm*耐性は異なると思います。国内においては、マクロライド耐性菌としては、23S rRNA変異株が問題になると思います。荒川先生がおっしゃったことは、8ページの4行目、*ermB*耐性菌ですが、この耐性菌は国内及び欧米においても、報告はほとんどないと思います。しかし、これについては、今後、警戒が必要であるという記載が要ると思います。中国以外においては、恐らくない。世界的には一般的でない。

○田村座長 池先生の意見で、現時点の論文で評価すれば、低いということを明記するということがよろしいですか。

○荒川専門委員 低いというか、現在の中程度という記載にとどめるという理解ですか。

○池専門参考人 事務局から質問を受けているのは、感受性菌と比較して低いか、高いかということなので、感受性菌と比較すれば、低いということはいかがでしょうか。

○大倉課長補佐 そこをお聞きしようと思っていたのですが、そういったところを踏まえると、10ページの23行目から始まるパラグラフのところ、重篤性というところになっていまして、前半の24行目から27行目のところは、食中毒の発生状況なのですが、27行目の後半からのパラグラフが、カンピロバクターの耐性と、病原性が強くなる、低くなるといったことを記載しておりまして、24行目からの全てのパラを踏まえた上で、33行目の後ろのほうの括弧の中「牛及び豚では懸念は小さい、鶏では懸念は中程度」となっているところが、ここで耐性を持つことによって、病原性が下がることになると、牛及び豚では、懸念は小さいのですが、鶏での懸念も小さいとなるかもしれないというところで、先生方に御判断をいただきたいというところでございます。

なお、ここで、鶏の懸念は小さいとなりますと、11ページの18行目からの表3で、推奨薬等の懸念が中程度で、重篤性に係る懸念が小さいとなりまして、その他の要因に係る懸念も小さいということで、小さいが2つになりますので、影響評価は、今の中等度から低度となります。ここが議論のポイントだと思っております、先生方に病原性のところの御判断をいただきたいと思っております。

今、池先生、荒川先生、豊福先生から御意見をいただきまして、筒井先生からも文献の記載の仕方の御示唆等をいただいておりますので、いろいろな御意見を踏まえた上で、ここは33行目のままにするか、変えるかというところなのですが、池先生の御意見は、改めてお伺いしたいと思います。

○池専門参考人 わかりました。

○青山評価専門官 豊福先生から御意見をいただいていたのですが、池先生がおっしゃるように、増殖性・生残性など、カンピロバクターの性状が弱いということと、*in vivo*でも、マウスや鶏では、かなり確立された試験結果が出ていて、病原性が落ちるのではないかと、定着性が落ちると論文数も多いと思うのですが、それをヒトでも同じように言って良いかどうかという御判断について、先生方に御教示いただけたらと思います。

○池専門参考人 病原性は、一般にヒトを使っての実験は困難です。動物実験で評価するのが一般的だと思います。

もう一つは、鶏はもともと腸管の中にカンピロバクターが存在しますね。もし耐性菌がいると、耐性菌が淘汰されてくるということが示唆されるデータがあります。耐性菌がヒトに感染したとき、ヒトには常在菌としてカンピロバクターはいません。腸管の中で定着するには、ヒト腸管の常在菌の中で増殖できる外来性細菌の生命力が要ると思います。カンピロは腸管のどこかに定着しないと、増えないはずで、そういった意味では、ヒトの細菌叢の中はカンピロバクターにとって厳しい環境であると推測されますが、これはヒトを使って実験したデータがないから、全くの推測です。

○浅井専門委員 少なくとも、カンピロバクターは、鶏の常在菌ではないです。腸管の中にいるのは汚染農場であって、陰性の農場もありますので、常在菌という表現は、余り適

切ではないと思っています。

○田村座長 3割ぐらいの鶏から検出されます。検出されない農場は少ないです。

○池専門参考人 わかりました。

○田村座長 これは菅井先生の御意見もお聞きしたいと思います。

○菅井専門委員 先ほど池先生と荒川先生が言われている、23S rRNA変異がいろいろなところに影響して、感性株と比較した場合には、病原性が低いということは、*in vivo*あるいは動物実験であるのだと思うのですが、懸念ということになると、現実問題として、鶏を食べる人がいて、食中毒が起こっているということを考えると、ここで豚や牛と同じようにしていいのかどうかということが少しあるのではないかと思います。

○浅井専門委員 ただ、今回、評価しているのは、マクロライド耐性のカンピロバクターなので、マクロライド耐性のカンピロバクターがそもそも耐性を持っていることと、病原性なりとの関連がない以上、同じレベルでいいのではないかというのが、基本的な考え方です。小で良いのではないかと思います。

○菅井専門委員 スペインの論文も読んでいるのですが、どうなのでしょう。

○浅井専門委員 特に*C. jejuni*の場合、耐性菌はほとんどいない。養鶏場レベルではない。それが病気を起こすリスクというのは、現時点ではそんなに高くないと思います。状況が変わったら、中なり、大なりというのは、いいのですが、現状を評価する限りにおいて、マクロライド耐性のカンピロバクターがヒトに病原性なり、病気を起こすリスクというのは、少ないのではないかと思います。

○田村座長 まとめるのは、なかなか難しいですね。

どうぞ。

○荒川専門委員 カンピロで死亡する人は、非常にまれです。ただ、カンピロの治療として、症状が重い場合は、一般的にマクロライドが使われていますから、カンピロのマクロライド耐性菌が増えてくることは、患者さんの予後にはそんなに影響しないかもしれませんが、マクロライドが使えなくなるということで、そういう点での影響はあると思います。病原性が云々ということよりもね。だから、患者さんの数も含めて考えたときに、マクロライド耐性のカンピロが増ふえることの影響を小と言ってしまうと、過小評価的になるのではないかという気がします。

○浅井専門委員 荒川先生がおっしゃった部分については、影響評価のハザードとなり得る細菌に起因する感染症治療における評価対象薬剤の重要度という部分で評価されているので、ダブルカウントになるのは、おかしいのではないかと思います。

○田村座長 どうぞ。

○筒井専門委員 推奨薬の部分です。今、中程度となっていますが、これはどれぐらいだと、大になるのですか。カンピロバクターの感染症で、マクロライドが経口薬として使えなくなるというのは、荒川先生がおっしゃるような大きいのです。キノロン耐性も多いです。そうすると、次は経口ではなくて、例えば注射薬とか、ほかのものになると思います。なので、影響が大になる可能性はあるのか、伺ってみたいです。

○大倉課長補佐 最初の部分の推奨薬のところは、判断項目としては、別紙参考0に書いているのですが、食品安全委員会のワーキンググループでつくっていただいたヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けで、ランク付けが極めて高度に重要であって、なおかつ、当該疾病の推奨薬である場合には、懸念が大きいになりまして、どちらか一方の場合は、中程度になりまして、どちらにも該当しないという場合は、小さいということで機械的に決まるものになります。

別紙参考0の1ページから2ページにかかってしまっていて、大変恐縮なのですが、2ページの一番上の行の①～③について、懸念の程度は、以下のとおり判断となっていて、懸念が大きいとなっているところは、①は該当するというところで、比較的機械的になっていますので、ここは先ほども御説明したとおり、重要度Ⅰ、かつ推奨薬のどちらか一方が該当というところで、中程度とさせていただきます。

○田村座長 これをまとめるのは、大変難しいですが、マクロライド耐性を獲得することで、病原性が低くなるというのが、現時点での科学的な評価だということは、明記してもらおうということでいいと思います。それを反映させる際に、浅井先生の見解もありますが、リスクの程度は定量的ではなく差がわかりにくいので、相対的に考えて、豚と一緒にいいのかという議論があると思います。私が皆さんの議論を聞いた中では、中等度のままでいいのではないかと思うのですが、それでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○筒井専門委員 ③のその他要因に係る懸念、ここは、代替薬の状況や、医療分野におけるというのが11ページの記載にあって、食中毒で、件数として鶏が多いということが、もし反映されるのであれば、これを中程度にすると、全体の評価が中等度になると思えました。

○田村座長 そういう意見も含めて、浅井先生、どうですか。

○浅井専門委員 今のことに対する回答ではないのですが、例えば耐性機序からいくと、最初の薬剤の部分、先ほどのどういうときに大きいという整理になるかという話のところで、動物薬でしかない成分が含まれている評価なので、いつまでたっても、ここは大にはなりません。ただ、それを使って出てくる耐性機序から、アジスロマイシンにも耐性になりますので、こここのところの評価の仕方は、機械的に決めているとはいえ、以前はフルオロキノロン同士であるという評価だったので、大になったりしていたのですが、今後これは考えていかなければいけない部分だと思えました。

*C. coil*による食中毒が起きないからという話は、ただ、*C. coil*はマクロライドによる耐性が多くて、確かに*C. jejuni*による食中毒は多いが、*C. jejuni*の耐性はほとんどいなくて、耐性を持つと、病原性や定着性などが下がってくるのではないかということが、この部分で反映していないような気がしてしまうのと、あと、ここが中になると、トータルで中になって、マクロライドを二次選択薬にしなければいけないということを考えると、実際、薬を使用する側の立場で考えたときに、非現実的な結果を促すような評価書になってしまうというのが、違和感の根底にあるような気がします。

○池専門参考人 おもしろいですね。確かにそういった意味では、せっかく耐性菌の問題とか、耐性菌と病原性の問題とか、いろいろ議論したのに、そこが何も反映されていないのではないかということですね。

もう一つは、今、日本で問題になるのは、23S rRNA変異による耐性菌の*C. jejuni*の感染症です。23S rRNA変異耐性は、*C. jejuni*ではそんなに増えていないと思います。この菌にとって、この耐性は生存に不利になるかもしれません。養鶏の環境において、エリスロマイシンの選択圧が相当加わらないと、増殖が困難な菌だと思います。これは農場における薬の適正使用の問題になってくると思います。浅井先生の懸念、違和感もわかります。

○田村座長 それでは、時間も大分過ぎたので、今のところは、もう一回ということはどうですか。

○池専門参考人 結論を出したいのでしょうか。事務局はどういう意見を持っているのですか。

○青山評価専門官 全体の取りまとめに関する話の前に、浅井先生からいただいた御指摘について御回答させていただければと思うのですが、動物で使う抗菌剤で、ヒトの重要度ランクに載っていないものが考慮されていないのではないかと御指摘ですが、今回、重要度ランク付けのところ、交差耐性が起きることから、全て重要度ランク I ではないが推奨薬という考え方で、考慮している状態です。例えばタイロシンなど、ヒトの医療で推奨薬とされていない16員環についても、推奨薬という整理をしています。

一方で、なぜランク I になっていないのかについては、アジスロマイシンはランク I であり、クラリスロマイシンもエリスロマイシン以外の14員環なので、ランク I なのですが、ここは全てがランク II 以下で、推奨薬であるという整理になっています。理由としては、ランク I で、エリスロマイシン以外の14員環と15員環だけをランク I に上げて、エリスロマイシンをランク II にしたときに、エリスロマイシン耐性であっても、ランク I にしているマクロライドは効力があるという判断のもとで、ランク I とランク II を分けたと、経緯を読んで理解しています。そのため、交差耐性を持っていても、ランク付けとの整合性から、全てランク I という扱いにはしなくて良いのではないかと整理になっています。

また、ピルリマイシンのときには、リンコマイシン系ですので、ヒトでのカンピロバクターへの推奨薬にはなっていないのですが、その他の要因に係る懸念を大にするというやり方で、考慮するという評価の仕方になっています。机上配付資料 3 ですと、3ページの影響評価が中等度で、一番下のその他の要因が大になっていて、マクロライドとの交差耐性が考慮されています。

○大倉課長補佐 事務局のスタンスと、きょう、終わらせたいかということについて、お答えをしますと、事務局は、事前にお配りしていた中で、明示的にここがポイントになりますという形で、先生方にお伝えをしておりました。本日は、先生方にご審議いただきたいと思っていて、ただ、判断のポイント、中とか、低に分かれるポイントは、ここになりますということを明示した上で、先生方に御判断をいただきたいということで、「事務局より」という形で、事前にお配りをしていたところでした。



事前に御意見をくださったのが、豊福先生のみという状況でございます。もちろん座長や座長代理には、事前に御相談をさせていただいておりました。

そういう状況で、今、先生方の中で、御意見が分かれている状況だと思います。もう一回やって、例えば結論が出るということであれば、本日論点を整理していただきたいということが1つです。

そういった状況なので、事務局としては、最後まで整理をしていたところでございますが、本日議論の決着がつかないということであれば、ある程度論点を整理していただいて、次回御意見を頂戴できればと思います。

○池専門参考人 もう出尽くしました。どうしますか。

○田村座長 私も今回で終わらせたかったのですが、相当時間が過ぎました。いろいろな影響もありますし、リスク管理上の問題もいろいろ出てきますので、もっと論点を整理して、継続審議にするという御意見があれば、そういうふうにしたいと思います。

○大倉課長補佐 もう一点、補足をさせていただきます。先ほど浅井先生からリスク管理の話が出たのですが、具体的なリスク管理をどうするかというのは、ここで議論する話ではなくて、ここで出る結果は、中程度とか、低度とか、高度という結論のみでございます。それについて、農林水産省がどうするかというのは、農林水産省の判断だと考えております。結果として、高度とか、中程度になった要因というのは、その他の考察のところで書かせていただいているという理解でございます。

○田村座長 原則論をありがとうございます。

何か御意見がありましたら、お願いします。どうぞ。

○筒井専門委員 机上配付資料2の影響評価で、今までの内容をまとめていただいているのだと思うのですが、鶏の②の疾病の重篤性で、鶏由来食品を原因とするカンピロバクター食中毒の発生件数は多いが、重篤化する可能性が大きいとは言えない、重篤化した報告はない。なのに、中程度というのは、この記載がすごく不自然な気がしてしまうので、浅井先生がおっしゃるように、ここは小さいになってしまう。それは豚の②でも、牛の②でも、同じような記載があるのに小さいとなっているからなので、これだけを見ると、あれっと思ってしまいます。なので、小さいになってしまうという気がしています。

○田村座長 どうですか。皆さんの御意見を聞いて、きょう、決めてしまってよろしいですか。

○青山評価専門官 筒井先生からいただいた御意見は、文章上そう読めるところなので、先生方の御判断に基づいて整理をしたいと思うのですが、重篤性が高いとは言えないが、発生件数が多いと書きかえるか、発生件数が多いものの、重篤性は高いと言えないと書くか、文章から結論を出すというよりも、結論に基づいて文章を書き直すという考え方でお願いできればと思います。

文章の原案がよくなく、ポイントが見えにくくなってしまっており申しわけありません。

○田村座長 どうぞ。

○筒井専門委員 影響評価で、疾病の重篤性と件数が多いというのは、別問題だと思います。

す。件数が多いことについては、どちらかというところ、暴露評価のほうがかかわる。そこで中程度であれば、そこで評価されたということで、もういいのではないか。疾病の重篤性に関する論文は確かにないですし、そういう意味では、小さいということになる気はしています。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

今の筒井先生の御意見なのですが、我々も重篤性と発生状況などが、必ずしもリンクしない場面があるということは、承知はしているのですが、そこは指針のたてつけ上ということと、あとは、今までのリスクの推定の考え方というところで、整理されてきた部分があります。そういった考え方で今まで整理をしているので、そこは、今、青山から申し上げましたとおり、順番を変えるなど、解決方法はあると思っております。

議論の焦点が、影響評価に絞られてきているところがございますし、きょう、御欠席の先生もいらっしゃいますので、議論のポイントを整理して、改めて何か御意見があれば、次回ということでも、事務局としては構わないと思います。

○田村座長 今の定性的なリスク評価というのは、数字を出しているわけではないので、その解釈というのは、非常に難しいと思います。今、論点が錯綜している感じがするので、その辺を整理して、もう一回ということで、山本先生、いいですか。

○山本委員 論点をちゃんと整理した上で、もう一度やっていただいて、良いのではないかと思います。

重篤性という言葉ですが、疾病が軽いか、重いかというだけではなくて、リスクという観点からの判断があるので、頻度もある程度加味しなければいけない。この部分に入ってくるものですが、重篤性としか書いていないので、判断がしにくいのだろうと思っております。リスクの中には、頻度と重篤性の両方が入ります。

○池専門参考人 影響評価だと、浅井先生が指摘されているように、耐性菌が感染する確率というのは、牛も豚も鶏も同じです。鶏は耐性菌がそんなに多いわけではないのです。私はそう思います。

○田村座長 今回の評価は、動物別でやっているというところが、今までと違うのです。動物種で、確かにカンピロバクターの検出状況が違うわけですね。例えば豚だと *C. coli* が圧倒的に多いし、鶏は *C. jejuni* が多い。ヒトの食中毒は *C. jejuni* が90%以上になっているという、いろんなファクターが入っている中で、評価をしていくということです。

○池専門参考人 もう一つは、鶏は *C. jejuni* の感染率が高い。しかし、耐性菌の感染症は、ほとんどないでしょう。そうすると、浅井先生の意見がいいのではないかと感じます。

○田村座長 どうぞ。

○甲斐専門委員 時間がないので、簡単にまいります。9ページの暴露評価ですが、17行目「カンピロバクター陽性率は低く（牛肉・牛ひき肉：0～0.7%、豚ひき肉：0～0.6%）」と記載されています。牛関係で食中毒の原因となるのは、正肉ではなくて、牛の肝臓なのです。事前に配られた資料は、牛の肝臓の汚染率が21.6%と入っていたのですが、ここが

みんな肉だけになっていて、汚染率が低いという表現になってしまっているのです、ここはどうかと思います。

それと同じことで、上から5行目「一方で、牛肉は保存期間が比較的長いため」と書いてありますが、ここは肝臓のことが考慮されていないのではないかと思います。

肝臓の件が1点です。

2点目は、32行目です。「さらに牛及び豚肉については生食の提供が禁止されている」と書いてありますが、牛の生肉に関しては、規格基準があって、単に提供が禁止されているのとは異なります。肝臓に関しては、禁止されております。だから、この表現をもうちょっと正確にする必要があるのではないかと思います。

以上です。

○田村座長 いろいろ御意見があると思いますが、本日は、私の意見として、少し論点を整理して、次回、再度審議するという事にさせていただきますので、よろしくお願ひします。

それでは、事務局、お願いします。

○大倉課長補佐 本日は、長時間の御審議、どうもありがとうございました。

今、甲斐先生からいただいた修正は、また御相談しながら、反映をさせていただきたいと思います。

論点に関しましては、ほぼ絞られていると思いますし、先生方も、今回で、論点がどこかということは、大分明確になってきたのではないかと思います。

また、次回の日程の御連絡を差し上げますので、引き続き、どうぞよろしくお願ひいたします。

○田村座長 それでは、これでワーキンググループを終わります。どうもありがとうございました。

(了)