

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18回）  
議事録

1. 日時 平成30年10月29日（月）14:00～16:18

2. 場所 食品安全委員会 大会議室

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) 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
- (3) 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、佐々木専門委員、菅井専門委員、田村専門委員、早川専門委員

(専門参考人)

池専門参考人、藤本専門参考人

(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

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

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

参考資料

## 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18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。

2名の先生が少し遅れるということで、もうスタートしたいと思います。

本日は、2名の先生を含めて、10名の専門委員が御出席です。

御欠席の専門委員は、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。議事の（2）から藤本専門参考人にも御出席いただく予定です。

それでは、議題に入ります前に、事務局から、議事資料の確認と「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 本日の議事の確認の前に、10月1日付けで専門委員の改選がございましたので、御紹介をいたしたいと思います。10月1日付けで早川佳代子専門委員に御就任いただいておりますが、早川先生は少し到着が遅れております。

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。

（早川専門委員入室）

○大倉課長補佐 早川先生がいらっしゃったので、御到着したばかりのところですが、10月1日付けで専門委員に御就任いただいた早川佳代子先生でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、座席表、委員名簿、それから、議事次第の裏に記載をした資料の3種類でございます。

資料2及び資料3の評価書（案）は、前半の食品健康影響評価の部分と後半の別添、食品健康影響評価に当たり参照した知見がありまして、本日のご審議では並べて御覧になることも多いかと思われましたので、別冊子にしてお配りしております。

それから、机上配付資料を3種類、マクロライドの評価書（案）に関する机上配付資料が2種類、テトラサイクリンのものの机上配付資料が1種類、お配りしております。

評価書（案）に記載をした参考文献や、これまでの議論の中で使用した別紙参考等の資料は、タブレットで一人に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、事務局に随時お申し付けいただければと思います。

また、専門委員の先生方から御提出いただきまし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。よろしいですね。

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」です。

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。

まず、４ページの審議の経緯をお願いします。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、前回、９月の第１７回ワーキンググループにおきまして、一通り、最後まで御審議いただいたところでございます。

その際に、鶏の評価について御議論がありました。このため、座長と御相談しながら事務局で論点を整理させていただきました。整理した論点及び評価書（案）に対して御指摘いただいた点を踏まえ、事務局で修正を行った案を事前に先生方に送付し、御確認いただいております。

事前送付案に対して先生方からいただいた御意見は、机上配付資料に整理をいたしております。

論点となったのは、主に鶏の影響評価の②としていた、「ハザードに起因する感染症の重篤性等」の項目の懸念の程度ですので、これについて主に御説明させていただき、最後に評価書（案）の結論部分について御確認いただければと考えております。

事前に資料をお送りしていますので、論点や送付後に修正を行った点を中心に御説明させていただきます。

それでは、資料２に加えて机上配付資料１及び２をお願いいたします。

机上配付資料１については、鶏由来のハザードとして、薬剤耐性のカンピロバクターが特定された過去の評価との比較になっております。フルオロキノロン耐性カンピロバクターとマクロライド耐性カンピロバクターの比較表です。

こちらは先生方に御確認いただいております、修正点については見消しにし、青色の網かけを行っております。該当部分は後ほど御説明いたします。

また、これらの事前送付案に対する専門委員からのコメントについては、机上配付資料２で整理し、お配りしております。

薄い冊子の食品健康影響評価の８ページ、「（４）ハザードの特定」からですが、記載しておりました、馬と蜜蜂がハザードの特定から動物種として除外されるという点については、浅井先生の御指摘を踏まえまして、７ページの「（１）動物用抗菌性物質に関する情報」で、使用量や、蜜蜂の過去の評価について記載し、この段階でハザードから除外するという書き方にしております。

次が、食品健康影響評価に当たり参照した知見、厚い冊子のほうの４３ページに修正を行っております。

池先生から、MLS<sub>B</sub>耐性の誘導型と構成型など耐性の種類の違いについて脚注をいただいております。

次が知見の47～48ページです。ハザードを特定する過程で一度議論に上ってきているサルモネラについて、サルモネラ感染症の治療薬を47ページの10行目から記載をしておりますが、こちらについて、池先生から御指摘をいただいて、修正を行っております。

池先生からいただいている御意見は48ページに記載しておりまして、ボックスの白い部分までは事前送付案でお送りしているものです。10月25日と書いてあるものが事前送付案以降の御意見としていただいているもので、国内での保険適用の薬や、第二選択薬について御意見をいただいております。

次が「2. 発生評価」に戻りまして、薄い冊子の9ページをお願いいたします。

「(1) ハザードの出現」についてですが、10行目からマクロライド耐性遺伝子の*erm*について、カンピロバクターでの検出状況などについて記載をしておりましたが、どのぐらい世界的にあるのか、中国での特殊な例だと思われるといった御意見など、いろいろといただいておりますので、整理しまして、中国及びスペインの2か国のみで現在報告が認められておりますので、世界的にみて、まれという記載にしております。

後ろの知見にもこれに沿った追記をしておりますので、後ほど御説明いたします。

次が同じく*erm*についてですが、10ページに参りまして、2行目から、発生評価自体は、この上のところで、牛及び鶏では低度、豚では中等度と結論しておりますが、なお書きとして、留意すべきものとして「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、現時点では不明な点が多い」に加えて、「可動性遺伝因子上の*erm*遺伝子は、ハザード発生のリスクに影響を与える可能性もあることから、引き続き国内外での状況について情報収集を行うことが重要である」ということで、荒川先生から、今は少なくとも、今後どうなるかわからないので留意すべきではないかといった御意見をいただいていることを踏まえまして、追記を行っております。

関連する記述として、知見に文献などを追記しておりますので、御紹介します。55ページになります。

9行目から、カンピロバクターにおける*ermB*遺伝子による耐性機構として、世界的にみて長年確認されていなかったことを記載しまして、現時点では中国及びスペインの2か国において、家畜由来のカンピロバクターから*ermB*遺伝子の分離報告がある旨を記載しております。

また、30行目から米国の情報を追記しておりまして、米国では2000年から2016年のヒト、市販食肉、家きん糞便等のマクロライド耐性*C. jejuni*及び*C. coli*について、幅広に調査をしたところ、*ermB*遺伝子は検出されなかったという論文が3報ございまして、こうしたことから、米国のカンピロバクターにおける*ermB*遺伝子の獲得及び拡散は比較的遅いことが示唆されるという考察がなされております。

次が同じ発生評価で、56～57ページにかけてですが、池先生から御意見をいただいております。19行目からの1パラグラフ、(参照150)と書いてあるものですが、*ermB*遺伝子保有*C. coli*について調べた文献を記載しておりますが、野生株とは異なる突然変異やリーダーペプチドの欠失などが起きているということで、これが実際に世の中で起こる耐性

菌の一般的な懸念とは少し違うのではないかという御指摘をいただいております。今、池先生から一度いただいた修正案を記載しておりますが、削除したほうが良いのではないかという御意見もいただいておりますので、差し支えなければ、削除を考えております。

次が61ページですが、16行目から鶏由来の*C. jejuni*のフルオロキノロン及びマクロライド耐性を含む多剤耐性株で、バイオフィーム形成や細胞毒性などの病原因子の上昇を示し、著者らは複雑な機構の働きによって多剤耐性と病原性の上昇が起きた可能性を示唆しているということです。マクロライド耐性*C. jejuni*だけでみた場合と、ほかの耐性などの形質も同時に保有している株でみた場合とでは、病原性が異なる可能性があるということで追記をいたしております。

次は「3. 暴露評価」に関する新しい知見以降の追記になりますが、食品健康影響評価の薄い冊子に戻っていただきまして、まず10ページに記載しております。

甲斐先生から、牛や豚の肝臓でカンピロバクターが検出されていることが後ろの知見にあるので、こちらのまとめの食品健康影響評価にも記載したほうが良いと御指摘いただいておりますので、その記載を32行目からしております。

次が10～11ページにかけてですが、*C. jejuni*の23SrRNAの変異による耐性株については、生存性などが低下するというので、*C. jejuni*の耐性率が低いという情報を記載しております。

こうした情報を主に考慮しまして、その下の29行目からの表2の「②食品の汚染状況に係る懸念」の鶏で「中程度」であったものを「小さい」に修正しております。

同じ11ページですが、甲斐先生から御指摘をいただいております。10行目からですが、牛肉と牛肝臓について、生食の提供が禁止と、まとめるような書き方になっていたのが不正確という御指摘をいただいておりますので、牛肉については生食用の規格基準が策定されており、牛肝臓及び豚肉については生食の提供が禁止されているという記載に修正しております。

また、こちらはテトラサイクリン系の評価書案で修正があったもので、またテトラサイクリン系のときに詳しく御説明させていただきますが、鶏肉について、加熱用を生食用として流通・提供しないよう厚生労働省から通知していることで、鶏肉について全く何もやっていないわけではないですが、法規制に比べると少し程度が異なる情報です。

15行目からがカンピロバクターの二次汚染について、フルオロキノロンの評価書でも記載していたものですので、二次汚染について注意すべきということを追記しております。

次が「4. 影響評価」の12ページになります。こちらは先生方に御相談していた重篤性についての修正になりますので、机上配付資料2と机上配付資料1の3ページを御覧いただきながら御説明させていただければと思います。

まず、カンピロバクター感染症は代表的な食中毒ではありますが、10行目からですが、マクロライド耐性*C. jejuni*による発生件数は少ないと考えられたということを記載しております。こちらは浅井先生と豊福先生から御意見をいただいているのですが、そもそも、マクロライド耐性カンピロバクターが分離されていないことから、ヒトにおけるマクロラ

イド耐性カンピロバクターによる疾病の頻度が低いということで、豊福先生からも、全体としての重篤性といえますか、リスクを検討する場合には、病原性と、それが起こる頻度を考慮すべきという話をいただいています。

12行目からは、ギラン・バレー症候群との関連性が指摘されているものの、カンピロバクター感染症自体は通常下痢等の症状のみで多くは自然治癒し、症状が重篤化する可能性は大きくないと考えられたという説明です。

その後修正ですが、18行目から、「マクロライド耐性カンピロバクター感染症患者では、感性株による感染に比べて有害健康事象が増加したという報告がある一方で、耐性株と感性株で臨床的な差はみられなかったとの報告もある」ということで、どちらとも言えないような情報があるということがまず一つ。22行目からは、*in vitro*や動物における研究では、*C. jejuni*の23SrRNA変異によるマクロライド耐性を獲得している場合は感性株に比べて増殖性や定着性が低下するといった報告があることを記載しております。

25行目から、これらの現時点で利用可能な知見に基づけば、臨床においてカンピロバクター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と、また、マクロライド耐性*C. jejuni*の生物学的特性からその病原性がマクロライド感性株に比べて高くなるとはいえないと考えたという修正を行っております。

一方で、マクロライドはヒト医療でカンピロバクター感染症に対して多く使われているということから、13ページの影響評価の結果になお書きで記載してありまして、マクロライド耐性カンピロバクターの病原性に関する新たな知見や、国内の医療現場におけるマクロライド耐性率や第一選択薬の有効性等については情報収集が重要であることを記載しております。

表3の「影響評価の内容」ですが、先ほどの(2)の重篤性等で、重篤性や病原性、発生頻度などを考慮した結果、鶏での懸念も「小さい」と修正をしていますことから、鶏で判断項目の①、②、③が「中程度」「小さい」「小さい」となりまして、評価結果としては「低度」となる案になっております。

次が、知見への追記について御説明させていただきます。

まず、74ページでございます。30行目からですが、先ほど申し上げた生食の牛肉については規格基準、牛肝臓や豚肉では禁止について記載しておりますが、このほかに発生原因としての牛の肝臓について追記しております。もともと28行目に原因食品として(鶏肉の刺身やたたき、牛肝臓等)と記載しておりましたが、33行目の最後からになります。規制の前後でカンピロバクターによる食中毒件数を比較すると、牛肝臓の生食禁止前の2010年では牛肝臓を原因とする食中毒16件に対して、規制後の3年間、2013～2015年では1件だったということで、厚生労働省の公表によると、牛肝臓を原因とするカンピロバクター食中毒はかなり減っているという情報になります。

次が、77～78ページになります。デンマークの調査について補足しております。

まず、77ページの25行目から、エリスロマイシンの耐性株と感性株で比較したという情

報ですが、統計解析で調整した要因を書き出しておりまして、一方で78ページに、治療については調整が行われていない旨を追記しております。

また、3行目からですが、文献として1報追加しております、このデンマークの報告について、editorial commentaryでは、観察された有害健康事象がエリスロマイシン耐性に直接結びついていない可能性もあるということで、エリスロマイシン耐性が治療失敗に直接関係するのではなく、本報告で明らかになっていない別のリスク因子に関連している可能性もあると考察していることを留意事項として記載しております。

また、早川先生から、こちらは机上配付資料2の裏側に記載しておりますが、影響評価でほかに何か知見があればということでお伺いし、免疫不全者も含めてマクロライド耐性によるclinical impactを検索していただきましたが、明らかなヒトにおけるエビデンスはなかったということをお知らせいたします。

次が79ページですが、12行目からチリの報告について、記載をコンパクトにまとめる修正を行っています。

80～83ページは、甲斐先生から追記をしてはどうかという御指摘をいただいているものなのですが、こちらは甲斐先生に事前に御説明し、確認いただく予定になっておりますので、また甲斐先生に直接お聞きしながら、必要ない情報等の削除を行いたいと考えております。

これらの追記等を受けまして、食品健康影響評価の14ページ目ですが、「5. リスクの推定」として、最終的に表4のまとめになっておりまして、鶏では先ほど申し上げた、影響評価が「低度」になることから、全体のリスクの推定において、発生から暴露の「低度」「中等度」と合わせて、「低度」となる流れになっております。

また「Ⅲ. その他の考察」ですが、前回の案では鶏が中等度の場合のその他の考察でしたが、今回、全て畜種にかかわらず「低度」になることから、その他の考察としては、リスク管理措置の徹底や情報収集が必要という1パラグラフ目と、12行目から、フルオロキノロンの評価を受けて、農林水産省で実施いただいているモニタリングの強化も引き続きやっていただくということ。

あとは、カンピロバクターについて、食安委が2018年5月にリスクプロファイルを公表していますので、これについては引き続き記載しています。

23行目からは、国内や海外の状況を踏まえて、再評価なども検討という従来どおりの書き方になっております。

長くなりましたが、以上でございます。

○田村座長 ただいま事務局から、前回議論になった点と、これを踏まえた食品健康影響評価修正案について御説明がありました。

何か御質問、コメントがありましたら、お願いします。

14ページの「5. リスクの推定」ですが、既に15員環は評価が終わっていますので、それについて概要を説明してもらえますか。

○大倉課長補佐 御説明申し上げます。

これまで食安委では、15員環マクロライドのガミスロマイシンとツラスロマイシンの動物用医薬品の承認に当たって評価をしております、これまでに4件終了しているところでございます。

それぞれ対象動物は牛又は豚で、評価の結果を申し上げますと、牛ではガミスロマイシン、ツラスロマイシンの承認申請に係る食品健康影響評価では、発生評価は「低度」、暴露評価は「無視できる」、影響評価が「中等度」となっております、結果が足し上げると3ポイントということで「低度」。これは今回のマクロライド系での牛の評価と同じでございます。

豚のツラスロマイシンの評価に当たりましては、発生評価が同じく「中等度」、暴露評価も同じ「低度」、影響評価が「中等度」ということで、こちらは足し上げると5ポイントになりまして、「中等度」という評価がされております。

鶏に関しては、評価はされておられません。

以上です。

○田村座長 どうもありがとうございました。

既に評価が終わった15員環の結果と比較しながら御議論いただきたいと思いますが、何か御質問、御意見がありましたら、お願いします。

どうぞ。

○池専門参考人 43ページの脚注で抜けている文言があります。「(翻訳調節)がある」という次のところに「*ermC*は」と入れてください。オリジナルな論文の解析は*ermC*で行われておりますので、*ermC*を入れておいていただければありがたいです。

もう一つ、56ページの*ermB*の問題で、21行目からの文章ですが、ここの23行目からの記載の論文は多分、構成型と調節型の問題を述べた論文かと思うのです。構成型はリーダーペプチドの調節領域が欠失又は変異して構成型になって高度耐性であるという趣旨のことを述べております。

ところが、誘導型に関しまして、この論文では調節領域が一応、正常であるという記載をして、だから、誘導型であるけれども、誘導型は構成型に比べて耐性誘導が少なく、感受性のももあるから、これが見過ごされるので危ないと言っているわけです。

ところが、この2株の誘導型について、論文では野生型の、ちゃんとした遺伝子を持っているかどうかという証明はしていないのです。構造遺伝子がどうなっているかということも調べておりません。そして、サプリメントのデータがあるかと思って調べたのですが、それも記載していない。遺伝子情報のデータも添えておりません。

ですから、この2株がどんな株か、全くわからないのです。ここは誘導といっても、何が誘導かということもわからないですし、一般に誘導型である野生株は、薬に触れさえすれば構成型と同じくらいの形質発現をするのが一般的なのです。だから、耐性発現について、それを区別することは一般にはない。

この論文は十分な解析がなくてこういう議論をしていますから、ごっそり削除してもいいかなと思ったのですが、それは先生方でお考えいただければいいかと思います。



○大倉課長補佐 ありがとうございます。

特段、先生方に御意見がないようであれば削除しようかと思っておりますので、削除してはならないという御意見がございましたら、この後、終わった後でも構いませんので、事務局に御連絡いただければと思います。

○池専門参考人 サルモネラの治療に関しまして、これはやはり非常に難しいかと思うのです。ただ、ここに書いてありますように、保険適用になっているのはこれしかないとなりますと、ここに書いてある以外に、ホスホマイシンはいいとして、ペニシリン系、セフェム系というくくりでも簡単に述べてもいいかなと思ったのですが、要するにサルモネラに感受性であれば使うということだと思うのです。ですから、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系等は、そのときの状況に応じて使われているという記載でもいいかなと。

いかがでしょうか。これは先生方の御意見をお伺いすれば良いかと思うのですが、前、セフトオフルの評価書では、カルバペネムをサルモネラ治療薬として書いたということはないですか。

○大倉課長補佐 はい。セフトオフルのときは、カルバペネムは治療薬としては記載をしてございません。

○池専門参考人 外国の論文に何か、重症において使うとかというようなことが。

○大倉課長補佐 そうです。セフトオフルの評価書同様に、海外の論文等もいろいろございますが、基本的には国内のガイドラインのことを記載しつつ現場の先生方がスペクトラムを見て御判断されるということもあるかと思っておりますので、ここでは11行目に修文させていただいておりますが、基本的にはフルオロキノロン系が第一選択薬で、一方で薬剤感受性試験の結果等を考慮して、ホスホマイシンですとか、こういったものを「等」として、セファロsporin系等も含めて各種薬剤の中から現場の御判断で適切と思われるものを選択して使用するということかなと思っておりますので、ここでは例示をして、そのほかの薬剤に関しましては「等」とで読ませていただければと思っております。

○田村座長 池先生、それでよろしいですか。

○池専門参考人 はい。

○田村座長 それ以外に御質問、コメントがありましたら、お願いします。

よろしいでしょうか。

それでは、評価案の審議結果について取りまとめたいと思います。

少し文言などの修正はありますが、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は、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、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ませんが、リスクの程度は低度であると考えました。

なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要であると

いうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、事務局は作業を進めていただきたいと思います。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

きょういただいた内容の修正等につきましては、座長の御指示の下で、御担当の先生方に相談させていただき事務局で修正したいと思います。

修正した評価書(案)につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて、改めて本ワーキンググループにお諮りしたいと考えますので、その際はどうぞよろしくお願いたします。

○田村座長 これでマクロライドは終わったのですが、ちょうど区切りがいいのですが、どうでしょうか。

○大倉課長補佐 ちょっと早いのですが、区切りということで、ここで10分ほど休憩をいただければと思います。

(休 憩)

○田村座長 それでは、議題2「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」を行います。

本議題から、藤本専門参考人にも審議に御参加いただきます。藤本先生は「平成29年度食品安全確保総合調査 食品を介してヒトに伝播される薬剤耐性菌に関する文献等調査(テトラサイクリン系抗生物質等に関するヒト医療における状況)」において、荒川専門委員、砂川専門委員とともに有識者検討会委員をされ、主にヒト医療分野におけるテトラサイクリン系抗生物質の耐性率に関する知見の整理に御助言をいただいております。本日はどうぞよろしくお願いたします。

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3と机上配付資料3の御用意をお願いたします。

まず、資料3の薄いほうの冊子の4ページ「審議の経緯」をお願いたします。

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、5月の第15回ワーキンググループにおきまして、「暴露評価に関する知見」まで御審議いただきました。マクロライド系の評価書(案)と同様に、「食品健康影響評価」と「その他の考察」を冒頭に移動して追記し、こちらの薄いほうの冊子になっております。また、「影響評価に関する知見」は、厚いほうの別添「食品健康影響評価に当たり参照した知見」に追記しております。

本日は、まず「暴露評価に関する知見」まで、前回のワーキンググループを受けて整理

した部分を御確認いただき、その後、「影響評価に関する知見」、「食品健康影響評価」まで調査審議をお願いしたいと考えております。

それでは、別添の33ページからお願いいたします。

こちらは、前回ワーキンググループからの修正は赤で見消しにしております。事前送付案から修正した部分は黄色の網かけにしております、この部分を中心に御説明していきたいと思っております。

まず、33ページの4行目ですが、前回まで確認中とさせていただいておりました、農林水産省が2017年に行った家畜におけるMRSAの調査の結果ですが、こちらは公表のタイミングによって可能であれば追記ということでしたが、確認したところ、まだ公表になっていないということで、削除にしたいと思います。

次が「発生評価に関する知見」になりまして、58ページです。

前回、池先生と菅井先生が御質問等をされていたところで、事務局で原文を確認したところ、「細胞内転移」と「細胞間接合伝達」と、こちらのボックスで囲っているような原文でございましたので、それに合わせて文言を修正しております。

次が「暴露評価に関する知見」で、61ページになります。

ハザードと特定されている黄色ブドウ球菌ですが、抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性について、7行目からと表の24で記載に揺れがあると御指摘いただいております、表のほうに統一しております。豊福先生からエンテロトキシンについても記載したほうが良いという御指摘をいただいておりますので、表24の参照になっております食安委の調査事業の結果を追記しております。

次が62ページの9行目ですが、荒川先生から、腸管からも常在菌のように見つかるのではないかと御指摘をいただいております。まず、常在菌として、はっきり教科書などで書いてあるものとして「鼻前庭及び咽喉頭の常在細菌叢の一部として定着しており」と記載しております。腸管については、はっきりと常在菌と書いてあるものが見当たらなかったのですが、荒川先生から「Acton」の文献を御提供いただきまして、この内容ですと、健常者や入院患者の調査を何報かまとめておりました、MRSAを含む黄色ブドウ球菌の鼻腔保菌率40%や腸管保菌率20%という数字がございます。

鼻腔と腸管に由来する菌株が同一であることが多く、一方で腸管保菌者のうち37%は鼻腔での保菌がみられなかったということなので、鼻腔と腸管での一定の菌の共在が認められるということかと思っております。

次が65ページになりまして、先ほどマクロライドの評価書（案）の中で少し言及いたしましたが、鶏の食肉についての通知を記載しております。こちらは藤本専門参考人から御指摘をいただきまして、牛肉と豚肉については規格基準や法に基づく規制が書いてあるが、鶏の食肉についても何らかのものがあるはずということで、厚生労働省及び消費者庁の通知を記載しております。まず、食鳥処理場から出荷される鶏肉の加熱用のものについては表示等をし、伝達するように指導するということと、飲食店で加熱用鶏肉の生又は加熱不十分による状態で食中毒を発生させた場合には指導・監視を強化するといった内容でござ

います。

また、一部の自治体において、生食用食鳥肉を生産する場合の衛生対策で規格基準等を定めておきまして、その中に黄色ブドウ球菌陰性の成分規格目標などがあることを追記しております。

次が65ページの下の方、22行目から下の脚注にかけてですが、豊福専門委員から、特別牛乳という殺菌していない牛乳も日本国内にあるという御指摘をいただきまして、脚注に追記しております。2016年度ですが、全国5施設のうち1施設が未殺菌乳、残りの4施設は低温処理をした牛乳を製造と追記しております。

次が66ページ9行目ですが、未殺菌液卵を使用する場合には、食品を製造・加工する場合に一定の加熱条件が必要ということで、未殺菌液卵の場合も黄色ブドウ球菌が死ぬと考えられる加熱殺菌が調理の段階で義務であるということです。

次が14行目からですが、前回のワーキンググループで、鶏の場合の黄色ブドウ球菌の定着部位として鼻腔などもあるのかということをお豊福先生から御質問いただきまして、岡村先生から参照文献を御提供いただきまして、鶏も皮膚や鼻腔に常在しているという内容になっておりますので、追記しております。

次が67ページに参りまして、5行目からですが、牛の生乳や鶏卵の汚染の可能性と、あとは定められた衛生管理を行ってれば、黄色ブドウ球菌はこれら牛乳や鶏卵から排除されるものと考えられるということをお12行目にかけて記載しております。

前回までの部分で、修正は以上でございます。

○田村座長 事務局から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等について説明がありました。

何か御質問、御意見ありましたら、お願いします。

どうぞ。

○池専門参考人 58ページの19行目から26行目の、Tn916の細胞内転移の記載について、この意味は、一つの菌の中でTn916が別の部位に転移するということとお理解すれば良いのでしょうか。

多分、これはChopraという方の総説の中に書いているかもしれませんが、これは一般にTn916の接合転移遺伝子は細胞内転移することは多分ないと思うのです。最初に切り出されたTn916は、環状中間体になって、その一本鎖DNAがレシピエントに伝達されます。そこで正常な二重鎖DNAに合成されて受容菌のDNAに組み込まれます。一本鎖DNAになる過程がないと多分環状中間体は切り出された部位はヘテロ二重鎖になっていますから、これが同じ細胞内の別のところに組み込まれるということはないのではないかと思います。腸球菌のTn916の総説の中で一般にこういう記載は見たことはないです。そこを整理させていただければと思ったのです。

もう一つ、テトラサイクリンの少用量の暴露によって伝達頻度が高くなるという記載がありますが、それも多分、一般的ではない。Tn916の両脇に挿入部位の塩基が6個ずつあるのですが、伝達頻度に影響するのは、その挿入された場所によって決まるという論文が一

一般的に引用されます。

テトラサイクリンのサブMICが影響することは単発的に論文が出ていますが、それを確認するような実験は一般に出ていないと思います。しかも、テトラサイクリンによる頻度はワンオーダー以内ですから、これについて書かなくて良いのではないかと思うのです。

この辺を整理させていただきたいというのが願いです。

○田村座長 それでは、事務局と先生で文言の修正をお願いします。

それでは、ほかに何か御質問、御意見ありましたら、お願いします。

どうぞ。

○早川専門委員 ここで議論することではないかもしれませんが、机上配付資料3の黄色ブドウ球菌のヒト医療への悪影響で、CA-MRSAの感染症の治療はMINOだけではなくて、ドキシサイクリンを用いることが非常に多いので、書き方をTC系抗菌薬に直していただくか、いずれかで御対応いただければと思います。

○田村座長 では、よろしく願いいたします。

それ以外にありましたら、お願いします。

○池専門参考人 62ページの16行目から18行目ですが、成人は一般にブドウ球菌の感染にかなり抵抗力がある。これもどこかにもう一つあったかもしれませんが、どうなのでしょう。日和見感染症を起こすときに、健常者で自然感染防御機構に抵抗力があれば、粘膜や皮膚の傷がない限り、感染症はまず起きないはずなのです。だから、この機構はわからないという記載は要らないかと思ったのです。

○大倉課長補佐 一般論として、そもそもブドウ球菌自体は一般的にはヒトに対する病原菌ではないということを書きおくことが大事なかということで、教科書的な一般的な認識としてこの部分を書いているので、3つ目の文章だけを削除するということがございましょう。

○池専門参考人 自然抵抗性の問題と思います。

○大倉課長補佐 一般論としてはまず、こうだということを取りあえず、このパラグラフは言いたいので、例えば最初の「成人は一般に、ブドウ球菌の感染に対してかなりの抵抗力がある」というものだけ、この教科書の記載として残させていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○池専門参考人 わかりました。

○田村座長 実験動物以下のところを削除するという事でお願いします。

○大倉課長補佐 はい。

○田村座長 どうぞ。

○菅井専門委員 今の追加ですが、多分これを書いた人はブドウ球菌をやっている人で、ブドウ球菌をやっている人はみんなわかっていることなのですが、マウスの良い実験モデルがつかれないのです。とんでもない量の菌を入れないと死なないので、実験している人はみんな、ブドウ球菌はマウスの実験では高濃度で入れなくてはいけないということがわかっている。それが多分、ここの「実験動物においても」ということになっているのだと

思います。

○田村座長 残したほうが良いですか。

○菅井専門委員 いいえ。

○田村座長 わかりました。

それ以外に何かありましたら、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 引き続き、御説明いたします。

資料3の73ページ「影響評価に関する知見」から御説明します。

まず2行目ですが、評価指針に基づいて、本評価書で特定している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TC系抗生物質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という記載になっております。

2017年に食品安全委員会の調査事業において「食品を介してヒトに伝播される薬剤耐性菌に関する文献等調査報告書」として、ヒト医療におけるテトラサイクリン系抗生物質等の状況についての知見を整理しておりますので、その内容を活用する形で影響評価も記載しております。

10行目からですが「1. ハザードに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、黄色ブドウ球菌による暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病として、食中毒のほか、化膿性疾患、熱傷様皮膚症候群、毒素性ショック症候群、敗血症、術後感染性腸炎、種々の院内感染などがあることを記載しております。

15行目から「(1) 発生原因及び発生状況」です。

16行目は発生原因ですが、まず、黄色ブドウ球菌により菌血症や呼吸器感染症を起こしますが、鼻腔や鼻前庭の常在菌が手術等で皮膚や粘膜に侵入することがあり、内因性の感染が多いことが遺伝学的調査によって報告されているという記載です。

21行目から、腸管感染症として黄色ブドウ球菌腸炎がありますが、これは術後感染性腸炎の一つで、発生機序としては先ほどのように、上気道に定着している黄色ブドウ球菌が胃へ侵入し、手術などによって胃酸pHの上昇している状態で胃腸での増殖や侵入が考えられるとなっております。さらにMRSA腸炎の場合は、抗菌性物質の投与によって、腸内細菌叢の乱れや、MRSAの選択・増殖などがあるということで、菌交代性腸炎の一つとされています。また、重症化には毒素などが関係し、MRSA腸炎の報告は少数であるということも記載しております。

28行目からのMRSAの経口摂取では、先ほどの胃酸などがございますので、一般的に定着は阻止され、感染は成立しないと考えられております。また、世界的にみて、食品からのMRSAによる疾病報告は2例ありますが、1例は毒素型食中毒、もう一方の例は保菌者による汚染食品が院内感染の原因になったことから、現段階でMRSA伝播や感染症の原因として汚染食品は余り重要ではないと考えられるというレビューがございます。

35行目は、HA-MRSAの院内感染のリスクでございます。一般的なリスク因子として入

院、手術などを記載しております。

74ページで、CA-MRSAのパラグラフで、HA-MRSAのリスク因子に該当しない患者で、接触が多い集団生活などをリスク因子として挙げております。

7行目からがLA-MRSAで、ヒトに対する影響の知見は限られている一方で、ヨーロッパではST398についての報告がなされています。ST398の豚での陽性率が高い地域で、院内感染に影響を与える可能性があり、病院でのMRSA罹患率が上昇するという情報や、また、欧州においてST398による院内感染事例があり、心内膜炎など重症感染症を引き起こすという報告を記載しております。

16行目から、LA-MRSAの疫学的・遺伝学的報告から、ヒトにおけるLA-MRSA感染の主な伝播経路は動物との物理的な接触と考えられることを記載しております。また、国内においては、ヒトからのLA-MRSAの分離報告はございません。

20行目からですが、病原体の検出状況として、日本国内での調査、サーベイランスなどを記載しております。まず、MRSAを含む黄色ブドウ球菌全般の検出状況ですが、厚生労働省国立感染症研究所が行っている病原微生物検出情報（IASR）と院内感染対策サーベイランス（JANIS）を記載しております。

IASR月報における黄色ブドウ球菌検出報告数を75ページの図4に記載しております。こちらは後で数字を修正させていただきたいと思いますが、2012年310件から2013年230件で、2016年101件と検出件数は減少傾向にあります。

75ページ4行目からは、JANISの検査部門の公開情報で、2016年の年報を整理して、次のページの図5に記載をしております。また、JANISは参加機関数が2012年から2016年にかけて730から1,696とかなり増えていることを考慮する必要があると記載しております。そのため、検出検体数を検体提出患者数で割った割合として記載しておりますが、2012年から2016年までおよそ同じような黄色ブドウ球菌の検出状況かと思えます。

4行目からは、感染症の発生状況。先ほどまでは菌の検出状況で、こちらは感染症の発生状況になっております。5行目から厚生労働省の感染症発生動向調査（NESID）の年別報告数を記載しております。MRSA感染症報告数は表30でございます。定点報告でございますが、年間2万件程度が報告されており、定点当たりは年間約50件で、2013年以降減少傾向にあります。また、VRSAも感染症法に基づく五類の全数把握の届出対象でございますが、2003年11月に届出対象となって以降、2016年まで国内の発生はない旨を記載しております。

16行目からは、JANISの全入院患者部門のデータでございますが、2007年から2017年の入院患者におけるMRSA新規感染症患者数の割合は77ページの表31です。3から6%程度で、罹患率は低いということかと思えます。また、この期間において、JANISが対象とする薬剤耐性菌による新規感染症発症患者数のうち、MRSAが占める割合は90%程度で、MRSA感染症の罹患率自体は低いものの、耐性菌の中で占める重さは90%になります。

8行目からは、人口動態統計調査で黄色ブドウ球菌に関連すると思われるものを抜き出し、死亡者数を表32に記載しております。腸管感染症のMRSA腸炎で死亡者数はあります

が、23から14という若干低目の数字かと思えます。ほか、敗血症、肺炎など死亡者数はそれなりにあります。こちらに記載していないものでも熱傷様皮膚症候群等黄色ブドウ球菌によるものがあると思えますので、先生方に御意見をいただきながら追記をしたいと思えます。

次が、78ページの2行目から重篤度になります。まず、3行目から黄色ブドウ球菌感染症に関するもので、健常者に対しては一般的に無害な常在菌であることを記載しております。易感染者に対しては様々な感染症を起こすことを記載しております。

10行目からはMRSA感染症についてですが、こちらも通常の黄色ブドウ球菌と比べて病原性は同程度の各種感染症を起こすことを記載しております。一方で、院内で外科系疾患を有する患者等で問題となり、治療困難例があります。また、毒素を産生する株もあり、22行目まで記載しております。

24行目からは黄色ブドウ球菌による肺炎について記載しております。Panton-Valentine leukocidinについて、29行目から、HA-MRSAではPVLの産生株の頻度は低い旨を記載しております。

31行目からのCA-MRSAについては、海外ではPVL遺伝子を有する強毒性の株があることを記載し、79ページに移りまして、日本では国内のCA-MRSAのPVL産生株は従来まれだったが、最近増加傾向という情報を記載しております。

10行目からは、ほかの株だと余り情報がないかと思えますが、LA-MRSA ST398の文献では、病原遺伝子の保有はまれという情報です。

14行目からはVRSA感染症についてですが、症状は一般的な黄色ブドウ球菌の感染と同じ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 事務局から重篤度まで説明がありました。何か質問、コメントがありましたら、お願いします。

○早川専門委員 74ページの病原体検出状況のIASRのデータなのですが、これは食中毒として届出をされたものだと思うのですが、それがわかるようなことが少し書いてあっても良いかと思いました。

○大倉課長補佐 IASRに関しては、必ずしも食中毒の患者のみが対象にはなっておりませんので、本当にここに書いてあるとおりで、地方衛生研究所等で分離されている黄色ブドウ球菌の検出報告数になりますので、必ずしも食中毒ではないというところがございます。

○早川専門委員 ホームページだと食中毒菌のカテゴリーに入っていて、検出数がかなり少ないので、これの意味するところは何だろう、これは食中毒と思ったものを拾い上げて数えているからこういうカウントなのではないかという話が以前、別のところで出たことがあります。実際、病院では毎日のように検出される菌です。ホームページには食中毒菌というところでサルモネラなどと並んで書いてはあるのですが、集めるときの基準みたいなものが若干あったほうが、突然、検出数と出てくるよりはわかりやすいかと思えます。

○田村座長 では、確認してもらえますか。



○大倉課長補佐 ありがとうございます。

○田村座長 ほかにありますか。

発生状況で、テトラサイクリン系抗生物質の調査事業で整理した情報が使用されていますが、藤本先生、何か御意見がありましたら、お願いします。

○藤本専門参考人 特段、ございません。

○田村座長 ほかに何か質問がありましたら、お願いします。

どうぞ。

○池専門参考人 CA-MRSA感染症での問題です。78ページの31行目から下に向かって、CA-MRSAのPVL遺伝子を有する強毒性のクローンについて、PVLがCA-MRSAの病原性において強毒性に働いているかどうかはわかっていないと思います。PVLは、動物実験では余り病原性としては強くないと言われています。むしろ、溶血毒素が動物実験において病原性を示している。

イギリスにおいても市中感染MRSAでは、かなりの頻度でPVLマイナスです。ですから、ここは余りPVLを強調する必要はないのではないかと思います。

多分USA300についてだと思うのですが、日本のCA-MRSAについてはどうでしょうか。

○菅井専門委員 池先生がおっしゃるとおりで、日本で最も普通に見られるPVL陽性株はおどきの株なのです。おどきは、昔は多かったのですが、今はすごく減っているので、日本でもPVL陽性株は減っているのですが、USA300というものは、PVLもつくるのですが、ほかの病原因子も持っていて、病原性が非常に強いという意味では「USA300のような」という前置きをつけたほうがより正確だと思います。

池先生が言われたPVLが動物で効かないというのは、PVLはマウスでは感受性が全くないので、マウスの実験ではPVLの病原性を評価できないことがあって、そのために初期の論文は随分混乱していたのですが、今は余りマウスを使った実験はされていないということです。

○田村座長 それでは、記載の内容を検討してください。

○大倉課長補佐 はい。

○田村座長 それ以外で何か、御質問、御意見がありましたら、お願いします。

どうぞ。

○荒川専門委員 細かい点なのですが、79ページのVRSAのところですが、VRSAは定義がいろいろあって、海外で問題となって有名だったのは*vanA*を持っている、VREから*vanA*遺伝子をもたらしたようなものが想定されているのですが、バンコマイシンに対して*vanA*は持たないけれども、MICは少し高くなるような株のことをVISAと呼んでいる人たちがいますので、このVRSAが何を指しているのかは少し書いておいてもいいかもしれません。

○田村座長 わかりました。それでは、VRSAの意味の記載を検討してください。

それ以外、ありますでしょうか。よろしいですか。

○池専門参考人 前に返ってもよろしいのですか。

○田村座長 はい。

○池専門参考人 先ほどの院内感染のMRSAと市中感染のMRSAの性状の比較、52ページの表なのですが、例えば性状で毒素と病原性因子の発現として、多分、院内感染のものは「低い」で良いかと思うのです。そして、市中感染が難しいですが「米国の株では高い」というような表現では、院内感染MRSAは、病原性因子や毒素の発現は低いということかと思うのです。というのは、62ページの23行目から26行目にフィブロネクチンとの結合という論文が出ているのですが、院内感染MRSAは宿主定着性に関与すると考えられているフィブロネクチンへの結合能力が感受性株に比べて有意に低いと書いてある。これは病原性因子の発現が低くなっているはずですが、院内感染MRSAは高度多剤耐性である分、病原性因子や毒素産生が低くなっているという特徴があるかと思います。だから、ここをそういう形で整理されたいかがかと思いました。

○田村座長 菅井先生、いかがでしょうか。

○菅井専門委員 今の池先生が言われた62ページの23行目から26行目のお話ですが、病原因子を一般的に言うと、こういう外側に出ている、いろいろな生体の基質と結合する能力を持っているタンパク質はたくさんあって、これが低い代わりにほかが高いということも実際問題起こっていて、1990年代ですと余り、その辺の網羅的な細かい解析までされていないので、一般論として言うのはなかなか難しいかなという気はします。

分泌型の毒素に関しては、先ほどの52ページに戻って、HA-MRSAの種々の毒素というところを毒素の産生能が低いというのは、ある程度はコンセンサスを得られるかと思いますが、一般的に本当にそうかと言われると、わかりませんと言うしかない。なかなか難しい。

○田村座長 ということは、表18はそのままが良いということで良いですか。

○菅井専門委員 TSST-1に関して言えば、HA-MRSAが持っているTSST-1の産生量というのは、CA-MRSAの中でTSST-1を産生する株があるのですが、院内感染のほうはそれの10分の1ぐらいという論文が出ています。

TSST-1に関しては、そういうことはわかっていますが、いかんせん、二十何個ぐらいエンテロトキシンを持っていますので、全部調べた人は誰もいないと思います。総論で言うと、わからないので、エビデンスがない。

○池専門参考人 エビデンスはないのですね。

○菅井専門委員 何となく、そんな感じはしますが。

○池専門参考人 院内感染で毒素による症状は余り出てこないのでしょうか。

○菅井専門委員 そうですね。

○池専門参考人 薬剤耐性による症状は出てくるけれども。

○大倉課長補佐 表18なのですが、日本化学療法学会のMRSA感染症のガイドラインにある表を引用させていただいておりまして、一般論としては種々の毒素となっています。ここは一般的な記載という形で引用させていただいております。

○田村座長 引用ということでよろしいですか。PVLだけにしましょうか。

○大倉課長補佐 PVLだけに絞ってしまうと、引用文献から変わってしまいます。

○田村座長 一般の人が見たら表はわかりやすいので、文言よりは表があったほうが良いかなという気はします。例えばLA-MRSAも、日本の株は分離数も少なくほとんどわかっていないので、海外の論文の情報だけしか書けないし、その辺がどうしたら良いかという気はします。

○菅井専門委員 例えばHA-MRSAは日本では、TSST-1とSECを産生するタイプが最も多いのですが、そういうものをメジャーなものとして書くというのはあるかもしれません。

○大倉課長補佐 それでは78ページに、先ほど菅井先生と池先生から、この後、どんな記載がいかということをお相談して、CA-MRSAのパラグラフですが、例えばHA-MRSAのパラグラフについても、この表を若干補足するような形で、毒素だとか、日本では今、言っていたようなTSST-1等が多いといったような記載を追記するという形でいかがでしょうか。

○田村座長 それでは、菅井先生、少し手伝っていただいてもよろしいでしょうか。よろしくをお願いします。

ほかに何かありますでしょうか。

それでは、引き続き、お願いします。

○青山評価専門官 引き続き、御説明いたします。資料3の79ページ「2. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療」から御説明いたします。

まず、27行目「(1) 治療方針及び第一選択薬」です。28行目からは黄色ブドウ球菌感染症についてです。一般的に無害なものの、易感染者に疾病を起し、抗菌性物質を投与する場合には、感染部位や感染症起因株の薬剤感受性試験結果を考慮しつつ、第一選択薬としてはセファゾリン等の第1世代セファロスポリン、ペニシリン系とβ-ラクタマーゼ阻害剤との合剤、カルバペネム系等があり、それらの中から適切と思われる抗菌性物質を選択して使用するという事で、代替薬はある状況でございます。また、肺炎や皮膚軟部組織感染症の第二選択薬としてMINOを使用することがあると記載しております。

また、市中の非定型肺炎の経験的治療の場合、マクロライドともにMINOが第一選択薬とされています。

3行目からは、黄色ブドウ球菌が患者の便から検出されただけでは、治療対象とする状況はまれということを記載しております。

8行目からはMRSA感染症についてです。国内において認可されている抗MRSA薬として、注射薬としては4系統5種類、経口薬としては2系統2種類あることを記載しております。

また、16行目ですが、易感染患者のMRSA感染症に対して抗菌薬を使用する場合、上に記載しているような抗MRSA薬の投与が必須というわけではない旨を記載しております。ほかに多くの抗菌剤に感受性を示す場合があり、ほかに有効薬剤があれば、それが用いられるということで、特にCA-MRSAはオキサシリン以外のほとんどの抗菌剤に対して感受性を示すことを記載しております。そのため、テトラサイクリン系のMINOなども感受性を示すことが多く、その場合、治療に使用されるということです。

25行目からは、市中肺炎や皮膚軟部組織感染症でMRSAの場合、多くはCA-MRSAであ

るため、感受性が確認できればMINOも使用できるということを記載しております。

29行目からは、「当該疾病の治療におけるハザードの影響」で、MRSA感染症、特にCA-MRSA感染症の治療では、TC系のMINOが用いられることがあるため、CA-MRSAがTC耐性を獲得することによって、使用できる薬剤の選択肢が減るという影響がある可能性があります。

81ページに参りまして、MINO等の第2世代TCは脂溶性で組織浸透性が高く、第1世代のテトラサイクリンやオキシテトラサイクリン等の耐性菌に対しても有効性を示すことがあります。国内ではCA-MRSAにはMINOが有効であるほか、クリンダマイシン、キノロン系、カルバペネム系等の有効な薬があるという情報を記載しております。

7行目から、また、国内での抗MRSA薬は4系統5種類承認されております。

10行目から、グリシルサイクリン系のチゲサイクリンについて、米国や欧州では抗MRSA薬として承認されているが、国内では適応菌種となっていないことを記載しております。

15行目から「(3) ヒト臨床分野におけるTC系抗生物質耐性菌の状況等」で、まず、JANISの情報を2012年から2016年まで記載しております。こちらは調査事業で作成した表を利用しております、まずは入院患者におけるMSSAのMINOに対する耐性状況で、ほぼ感性菌となっております。

また、ページをめくりまして、外来患者ですが、MSSAのMINOに対する耐性率は、こちらも非常に低い数字となっております。

次が図6-3ですが、MRSAに対するMINOの耐性状況ですが、入院患者では耐性率は高いものの、2012年から2016年にかけては減少傾向で、43.3%から29.2%まで下がっている状況です。

また、83ページの図6-4ですが、外来患者においてMRSAにおけるMINO耐性率は、こちらも33.3%から22.1%と5年間で下がる傾向にありまして、また、入院患者由来のものに比べると外来のほうが耐性率は少し低目になっているところ です。

4行目からは、国内で分離された黄色ブドウ球菌の臨床分離株におけるテトラサイクリン系のMICを示しております。こちらは黄色ブドウ球菌一般、MSSA、MRSAが交じっていますが、MRSAに対しては下の2010年の情報で45.6%のMINO耐性率で、MICも少し高くなっておりますが、MSSAではMINO耐性は認められない状況です。

ページが変わって表の後半も、同様にMRSAではMINO耐性が30から50%ぐらいみられます。

次が84ページの4行目ですが、三次医療機関におけるMRSAのうち、SCC*mec*型とMINO耐性状況についての情報を表に記載しております。HA-MRSAに多いII型が最も多く検出されておまして、次がCA-MRSAに多いSCC*mec*のIV型が検出されております。MINO耐性率は一番下の行にございますが、73.2から、2011年から2012年の47.3%と、こちらも低下傾向にあります。また、SCC*mec*IV/VのMINO耐性率はSCC*mec* I/IIに比べて有意に低く、こちらはHA-MRSAとCA-MRSAのTC耐性の傾向と一致しているかと思えます。

85ページで、HA-MRSA及びCA-MRSAのTC系耐性を表35に示しております。こちらは分離株数が少ないので、耐性率50%や100%などをどう解釈するかということはまたあるかと思いますが、HA-MRSAやCA-MRSAで、*tet(K)*が認められる株なども検出されている状況でございます。

表が86ページまで続いておりますが、ヒト医療におけるテトラサイクリン耐性に関する情報としては以上でございます。

○田村座長 事務局から「2. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療」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。

どうぞ。

○早川専門委員 79ページの下、黄色ブドウ球菌感染症の33行目で、第一選択薬としてはセファゾリン等の第1世代セファロスポリン、ペニシリン系とβ-ラクタマーゼ阻害剤、カルバペネムとあるのですが、多分、最近のガイドラインでカルバペネムをMSSAの第一選択として挙げているものはほとんどないように思います。あとは、アクションプランでかなりカルバペネムを減らそうという動きがある中でちょっと目立つので、なくても良いかと思ったというのが1点目です。

あとは、(タブレットの)参照の139と書いてある、この文献が腸管感染症のものが入っていたようでした。

81ページ4行目のMRSA感染症、CA-MRSAの感染に係るところなのですが、国内ではCA-MRSAにはST合剤、MINOが有効であるほか、クリンダマイシン、キノロン、ここに、カルバペネム系薬、ファロペネムと書いてあるのですが、これはどこかに記載があったことでしょうか。CA-MRSAの選択薬としてカルバペネムを列挙しなくても良いのかとは思ったので、御検討いただければと思います。

以上です。

○大倉課長補佐 まず、79ページの黄色ブドウ球菌感染症のところの33行目は、選択薬としては幾つか選択肢がありますということをお願いしたいところなので、カルバペネムを「等」の中に入れるということであれば、それはそれで問題ないのかと思います。

その次の81ページのカルバペネム系薬、ファロペネムのところは、先ほど申し上げた2017年の化学療法学会のMRSAのガイドラインで、(タブレットの参照)TC-137-5の103分の42ページに、軟部組織感染症の治療の19番目などに、そういう記載があるのを引用してきています。ただしクリンダマイシンに関して、感受性試験での確認が必要であるということも記載はありますので、ここはそこまで引っ張って引用しているというところでございます。

ここも先ほどと同様に、ほかにも代替薬がありますという趣旨で引用しているので、キノロン系薬等という形にすることも問題ないかとは思いますが。

○田村座長 藤本先生、お願いします。

○藤本専門参考人 恐らく、ここは代替薬があるかどうかの評価なので、それを推奨する

かどうかではなくて、万が一、テトラサイクリンの耐性が出たとしても代替薬はたくさんありますということを書けば良いところなので、推奨という意味からはしないほうが良いと思いますが、ここに書くのは問題ないだろうと考えます。

○池専門参考人 私も、症状によってはカルバペネムを書いて良いのではないかと思います。

とにかく最初のところ、MSSAならセファゾリンなどで解決がつくと思うのですが、MRSAについてはカルバペネム薬。これは別にカルバペネム薬を毛嫌いする必要はなくて、症状によってはきちんと使わないといけないわけで、そうなるを書いて良いと思います。

○田村座長 推奨薬ではないけれども、こういう選択肢はあるという意味でよろしいですか。

○早川専門委員 そういうニュアンスであれば大丈夫だと思います。

最初のところは、推奨薬、第一選択薬という書き方だったので。

○田村座長 最初のほうは削除するというごことをお願いします。

ほかに何か質問、御意見は。

どうぞ。

○藤本専門参考人 事前に指摘できなくて申しわけなかったのですが、79ページの36行目から黄色ブドウ球菌感染症なのですが、突然、非定型肺炎が出てきまして、これは除いてよろしいかと考えます。

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、ほかには。

どうぞ。

○池専門参考人 もう一つ細かいところで、先ほど荒川先生が79ページでVRSA感染症の問題を議論されていましたが、これは*vanA*タイプのVRSAと理解して良いのでしょうか。

いずれにしても、このタイプは余りいませんね。

○荒川専門委員 *vanA*タイプは世界的にはほとんどいませんね。

○池専門参考人 多分、*vanA*タイプのVRSAは広がらないですね。そうすると、ここのVRSAの定義はどうしましょう。

○大倉課長補佐 ここは、特にタイプを指定するという趣旨ではなくて、ハザードがテトラサイクリン耐性の黄色ブドウ球菌なので、その中に薬剤耐性の黄色ブドウ球菌もあって、それによる感染症もあるというぐらいの趣旨で、MRSAもVRSAもあるということです。

特段、その定義はないのですが、何か限定したほうが良いということであれば、御知見をいただければと思います。

○田村座長 何か良いものはありますか。

○荒川専門委員 お任せします。

○池専門参考人 バンコマイシンが効かなくなった黄色ブドウ球菌の問題を議論するのだったら、バンコマイシン長期投与の患者において、時々、バンコマイシンのMICが上昇する株が出現することがあると。しかし、それは治療に難儀するかどうかというのはまた別

の問題で、どうすれば良いでしょうか。

○大倉課長補佐 ここは治療というよりは、影響評価の発生原因や発生状況という項目の次で、影響評価はハザードとなり得る細菌である黄色ブドウ球菌になりますので、その黄色ブドウ球菌に関連した感染症の重篤度を書いています。最初に耐性、感性関係なく、いわゆる黄色ブドウ球菌感染症があり、そのほかにMRSA、VRSAがあるという。ここは治療薬についてではなくて、黄色ブドウ球菌感染症のうちの一つであるVRSAについて、その発生状況や重篤度を記載するという項目でございまして、確かに重篤ではあるのですが、ほとんど検出がないところではありますので、それだけをさらっと書かせていただいているところです。

○池専門参考人 では、そういうような記載で良いのかね。

荒川先生、いかがですか。一言さらっと書く程度で良いのでしょうか。

○荒川専門委員 少し書いておいても良いと思うのですが、実際に臨床現場で*vanA*タイプのMRSAが国際的にも国内的にも問題になっているという現状はないので、万が一、そういうものが出たときには、テトラサイクリン系も使えるかもしれないというぐらいの記載で良いかもしれませんね。

○池専門参考人 多分、*vanA*タイプのMRSAはfitness costの問題で生きられないと思うのです。そこを少し整理すれば良いかと思えます。

○大倉課長補佐 少しボリューム的に多いとか、MRSA感染症の中に入れてしまったほうが良いというわけではないのですか。

○池専門参考人 今、荒川先生とも話していたことを簡単に書けば良いかと思えます。後で考えましょう。

○大倉課長補佐 わかりました。よろしくをお願いします。

○田村座長 それ以外のところをお願いします。

よろしいでしょうか。

それでは「Ⅱ．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 引き続き、資料3を御説明します。評価書（案）冒頭の「Ⅱ．食品健康影響評価」に戻っていただいて、7ページをお願いいたします。

また、机上配付資料3に食品健康影響評価の各評価項目の概要を整理した表を記載していますので、御参照ください。

まず「Ⅰ．評価要請の経緯」についてですが、こちらは省略いたします。

「Ⅱ．食品健康影響評価」で「1．ハザードの特定」でございまして。

ハザードとして特定される細菌は、評価対象テトラサイクリン系抗生物質を家畜に使用することにより選択され、家畜由来の食品を介してヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、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がある細菌ということで、その検討をしたものが机上配付資料3の表になっております。

テトラサイクリン系の動物への使用状況などを記載しておりますが、まず、対象動物は、牛、豚及び鶏について国内承認がございまして、オキシテトラサイクリンとクロルテトラ

サイクリンと、それぞれの塩などです。動物用医薬品としてはドキシサイクリンもございます。飼料添加物としてはOTCとCTCがございます。

次が32行目ですが、TC系の主な作用機序は、細菌リボソームの30Sサブユニットへの結合によるタンパク質合成阻害で、静菌作用ということに記載しております。陽性菌、陰性菌、マイコプラズマなど、幅広く抗菌スペクトラムがあるという記載をしております。

35行目からは動物用医薬品の有効菌種で、ブドウ球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌から、大腸菌、サルモネラ等のグラム陰性菌等があり、肺炎、下痢症、乳房炎、関節症等が適応症となっております。

39行目が、家畜にテトラサイクリン系抗生物質を使用した場合に選択圧を受けるものとして、こうした承認製剤の有効菌種や家畜に常在している腸内細菌のうち、本来感受性を示す菌種などが考えられる旨に記載しております。

8ページの1行目ですが、薬剤耐性決定因子に関する情報などを記載しております。TC系の主な作用機序として、細菌一般においてですが、排出ポンプによる薬剤排出、リボソーム保護タンパクによるリボソーム保護、修飾酵素による薬剤の不活化などがあることを記載しております。グラム陽性菌ではリボソーム保護、グラム陰性菌では薬剤の排出が主な耐性機構であると記載しております。いずれの場合も*tet*遺伝子が付与する耐性であり、プラスミドやトランスポゾンなどの可動性遺伝子上にも存在することを記載しております。

7行目から「関連するヒト用抗菌性物質の概要」で、これら家畜で使用するものと交差耐性を起こし得る抗生物質も考慮対象となっております。その結果、家畜で使用するものに加えて、デメチルクロルテトラサイクリンとミノサイクリンが第1、第2世代のテトラサイクリンとして挙げられています。また、グリシルサイクリン系のチゲサイクリンについても、第3世代のTC系ですので、考慮してこの段階で記載をしておりますが、*tet*遺伝子については臨床上の耐性とはならず、国内の健康家畜由来細菌でTGC耐性は報告されていないという情報を、後ろの知見で記載してきたところです。

15行目からは国内のヒト医療においてTC系がどのような治療で使用されるかというところで、細胞内寄生細菌や原虫等の治療に第一選択薬として用いられるということと、皮膚感染症や肺炎等の様々な感染症に使用されているという情報です。また、TGCはCREなどにも使用されることを記載しております。

こうした情報を踏まえまして、20行目から「ハザードの特定」ですが、抗菌スペクトルは広範囲ですので、有効菌種や適応症が多数あり、家畜の中で耐性が選択され得る細菌は多いのではないかと考えられますが、その中で、畜産物を介して医療現場で問題となる可能性がある細菌としては、最終的には黄色ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌に絞り込まれるのではないかとということで、表1に記載しております。

このうち、ヒト医療においてTC系又はTC系と交差耐性を示し得る抗菌性物質が第一選択薬として使用されている感染症として、腸球菌と大腸菌についてはヒトでテトラサイクリン系を用いませので、黄色ブドウ球菌が残ると考えられます。以上のことから、9ペ



ージに参りまして、ハザードとしてTC系耐性黄色ブドウ球菌、MRSAを含むものを特定しております。

次が「発生評価」で、まず「ハザードの出現」について、懸念があるかどうかを検討しております。黄色ブドウ球菌の主要なTC耐性機序は薬剤排出及びリボソーム保護です。薬剤排出ポンプが発現した場合は、MINOに対しては感受性、またリボソーム保護ではMINOに対して耐性となるという情報です。TC系耐性はプラスミド又はトランスポゾンによる耐性遺伝子獲得が主であり、トランスポゾン等を通じて *tet* (M) 等が伝達される可能性があることを記載しています。

16行目は、MRSAには、HA-MRSAとCA-MRSAがあることを記載しておりまして、このほか、家畜関連のLA-MRSAがあります。細菌学的等で特徴があることを記載しておりますが、ST398が欧州で多く見られ、アジアではST9が優勢です。このうち欧州のST398はよく調べられておりまして、通常多剤耐性で、*tet* (M) 遺伝子も保有するという一方で、MINO耐性にもなり得るといった情報です。そこからハザードの出現の懸念については中程度としております。

次がハザードの感受性分布ですが、JVARMで病畜由来の黄色ブドウ球菌の薬剤感受性が調査されておりまして、その概要を知見に記載しておりますが、分離株数が少ないので、耐性率の推移傾向をみることはできませんが、国内の家畜由来の黄色ブドウ球菌はテトラサイクリン耐性を持つものの、分離率が低い状況です。一方で、欧州の家畜ではST398の分離率が高く、ほぼTC耐性ですが、国内の家畜からはST398の報告がわずかで、TC耐性率を含めて不明な点が多いことを記載しております。

こうしたことから、ハザードを含む黄色ブドウ球菌の感受性分布の懸念は小さいと記載しております。

33行目からは「発生評価に係るその他要因」で、薬物動態、使用方法、使用量等で懸念されるものがある場合を記載しております。動物用医薬品として販売されるTC系は抗菌性物質全体の販売量のうち45%前後と割合が大きいことと、このうち70%が豚に使用されており、それがほぼ経口剤として投与されるということがあります。

また、飼料添加物としてのTC系の使用もございますが、こちらは動物用医薬品としてのTC系の販売量に比べて0.7%と、数値としては少なくなっております。ほぼ鶏に使用されているという情報を記載しています。

39行目からは使用方法で、家畜に使用する場合、全国規模のモニタリング等が義務づけられていること等を記載しております。これらから、経口剤で耐性菌を選択するという可能性等あるのではないかとということで、懸念は中程度にしております。

「発生評価の結果」として、表2に整理しておりますように、以上から、懸念が「中程度」「小さい」「中程度」となっておりますので、発生評価の結果は「中程度」となっております。

8行目からですが、浅井先生から御意見をいただいております。また、「なお」のところですが、国内外の家畜における黄色ブドウ球菌のTC系耐性状況については情報が限られてい

た中で、知見で輸入豚からLA-MRSA (ST398) が分離されたという情報がございました。TC系の使用量が比較的多いということもございますので、ハザード発生のリスクに影響を与える可能性もあることから、引き続き国内外の状況について情報収集を行うことが重要であると考えたと追記をしております。

15行目からは「3. 暴露評価」でございます。

まず、17行目に、黄色ブドウ球菌は乾燥、冷蔵等に抵抗力があり、環境中でも生存すると記載しております。

また、18行目から、先ほど知見のところでも御説明しましたが、腸管での保菌率も報告されているものの、鼻腔等との関連も考慮すると、食品とともに経口摂取した家畜由来黄色ブドウ球菌が腸管に入って、そのままヒトの腸管の中で定着する可能性は低いだろうということを記載しております。LA-MRSAのヒトから家畜への宿主適応の過程で、ヒトへの定着性が低下したと考えられるST398の情報もございますので、家畜由来株のヒトへの定着性は、CA-MRSAやHA-MRSAの定着とは状況が異なっている可能性があるかと思えます。家畜との接触がない場合は持続的定着性に乏しいという情報を記載しております。

25行目からは黄色ブドウ球菌からヒトの腸内細菌や病原菌に耐性遺伝子が伝達される可能性について記載していますが、黄色ブドウ球菌は教科書的にはヒト胃腸管内の常在菌とはされておりませんので、腸内にそのまま落ちついて、ほかの腸内細菌叢に可動性遺伝因子を伝達する可能性は低いと考えられたという記載で、懸念は小さいとなっております。

31行目からは、「ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況」について記載をしております。牛、豚、鶏のと体や市販食肉等から黄色ブドウ球菌は検出されますが、TC耐性の黄色ブドウ球菌の報告は少なく、またMRSAの検出率も低いということで、また、食品から分離される黄色ブドウ球菌はヒト由来のものが多いという情報がありますので、こちらの懸念は小さいとしております。

11ページですが「(3) 暴露評価に係るその他の要因」として、加工や流通の過程について記載しておりますが、牛肉や豚肉等では生食が禁止されたり、規格基準が策定されたりしておりますのと、鶏肉については知見のところでも申し上げた、加熱用を生食用として流通・提供しないような通知があるという情報を記載しております。

また、黄色ブドウ球菌自体は一般的な食中毒の対策により、感染予防可能という旨を記載しており、こうしたことから懸念は小さいとしております。

以上から、表3にございますように、生物学的特性、汚染状況、その他の懸念は全て「小さい」となっておりますので、評価結果は「無視できる程度」という案となっております。

15行目、「なお」と記載しておりますが、御議論の中で何か留意すべき事項があれば、ここに追記をしたいと思えます。

19行目からが「4. 影響評価」です。

20行目がハザードとなり得る細菌、黄色ブドウ球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です。食品安全委員会のヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、評価対象TC系のうちドキシサイクリンはⅡの「高度に重要」、OTCとCTC

はⅢで「重要」という異なるランクになっております。

ヒト医療について24行目からですが、メチシリン感性黄色ブドウ球菌による感染症に対して、抗菌性物質を投与する場合、こちらは先ほど御指摘いただいた箇所と記載を合わせたいと思いますが、第一選択薬は第1世代セファロスポリン、ペニシリン系とβ-ラクタマーゼ阻害剤との合剤で、カルバペネム系は削除して「等」でまとめたいと思います。また、MINOは肺炎等での第二選択薬と記載しております。12ページの1行目から2行目の非定型についてはこちらも削除いたします。

また、MRSA感染症の場合でも、ミノサイクリンが使用可能なことがある旨、記載しております。

こうしたことから、CA-MRSAなどを中心にミノサイクリンがヒト医療で推奨薬となっていますが、ランクⅠではないということで、懸念は中程度としております。

7行目から「ハザードに起因する感染症の重篤性等」ですが、黄色ブドウ球菌は常在菌で内因性の感染が多いことを記載しております。また、家畜由来黄色ブドウ球菌が畜産食品を介した感染事例の報告はないことを記載しております。

ヒトにおけるLA-MRSAの感染症の発生原因は、海外の情報によれば、家畜との物理的な接触によるものが主であるという記載をしております。また、ヒトにおけるLA-MRSAの分離報告が国内ではない旨を記載しております。

13行目から症状と重篤性等ですが、黄色ブドウ球菌は健常者に対しては一般的には無害で、易感染者に対しては重症感染症を起こす可能性がある旨の記載と、HA-MRSAの治療の難渋化等について言及しております。また、CA-MRSAについては、PVL等も記載しておりますが、知見での御指摘等を踏まえて記載を修正したいと思います。また、LA-MRSAの場合、海外でよく報告されているST398については、病原因子の保有はまれとの報告があることを記載しております。また、重篤性等についての懸念は小さいという案を記載しております。

「(3) 影響評価に係るその他の要因」で、代替薬の状況や医療分野における薬剤耐性の状況などを記載しておりますが、国内のヒト医療における黄色ブドウ球菌のTC耐性率は、MSSAではMINO耐性率を含めて低いという情報がございます。一方で、MRSAでは入院及び外来ともにMINO耐性率は高いものの、2010年以降は減少傾向にあるという情報でございます。また、黄色ブドウ球菌感染症やMRSA感染症については、MINO以外に系等の異なる薬が多数存在し、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないものと考えられ、懸念は小さいとしております。

以上から影響評価の結果は、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影響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、ヒトにおける治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度は「低度」という案にしております。重要度ランクが「中程度」、重篤性等に係る懸念が「小さい」、その他が「小さい」ということで、合わせると「低度」ということです。

また、12ページの34行目から「なお」として、こちらは評価外での留意事項になりま

すが、荒川先生から御指摘をいただいている海外でのLA-MRSAの報告は、ヒトでもかなり多くなっているところもございますので、海外でTC系耐性を持つLA-MRSAの伝播様式やヒト医療における影響が研究されているが、国内では不明な点が多いということに記載し、国内外の状況について情報収集を行うことが重要であると考えたと記載しております。

13ページの5行目からが「5. リスクの推定」でございます。

評価指針に基づいて、以上の発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、ハザードのリスクを推定したところ、表5のとおりです。発生評価が「中等度」、暴露評価が「無視できる程度」、影響評価が「低度」というスコアを足しまして、スコアは3で「低度」になっております。

(1)は、評価対象TC系が家畜に使用された結果として、そのリスクの程度は低度であると考えた。

なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえ、科学的知見・情報の収集が必要である旨など、マクロライドの評価書案と同様の記載ぶりとなっております。

以上でございます。

○田村座長 「Ⅱ. 食品健康影響評価」の最後までの説明がありました。

何か御質問、コメントがありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○荒川専門委員 先ほどのところと記載の統一で、11ページの27行目のカルバペネム系は取り除くということと、12ページの最初は、非定型肺炎だからクラミジアなのか。この場合も、さっき藤本先生がおっしゃったように、ここに入っているのは前後の流れから少しという話なので、ここの記載をどこか別に移すか、削除するかということでしょうか。

○田村座長 それでは、先ほどの別添と合わせて記載をお願いします。

ほかにありますでしょうか。

○大倉課長補佐 補足です。冒頭に申し上げましたとおり、本日は別にしてはいますが、最終的には1冊にして御報告するものです。

○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14ページ「Ⅲ. その他の考察」から御説明いたします。

今回の評価結果において、リスクの程度は低度としたが、評価対象TC系については、適正使用の確保のための措置等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、情報収集が必要であるといった、今までのリスク評価が低度となった場合と同等の案となっております。

6行目からも同様になっておまして、フルオロキノロンの食品健康影響評価の結果を踏まえて、農林水産省に薬剤耐性菌に係るモニタリングについて強化をお願いし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ございます。

11行目からが今後の評価に向けてですが、TC系抗生物質について、引き続き国内外の新たな情報の収集・検証等を行った上で、海外の状況等も踏まえ、必要に応じて再評価の実

施を検討することが必要であると考えたと記載しております。

以上です。

○田村座長 それでは、最後の「Ⅲ. その他の考察」について、何か御質問、御意見がありましたら、お願いします。

どうぞ。

○甲斐専門委員 細かいことですが、14ページの2行目の終わりの「評価対象TC系抗生物質については」のところで「抗生物質」を消してありますね。それで、この資料3の表題のところで「テトラサイクリン系抗生物質に係る」という表題になっているので、このところをどうするか。単に「TC系については」というのは言葉が足りないようにも思うのです。

○青山評価専門官 全体的に行っている修正は、テトラサイクリン抗生物質という言葉が非常に頻繁に出てくるので、例えばマクロライド系抗生物質をマクロライドと略したように、何らか短くできないかということで短くしてみたものですので、戻す分には問題ありません。

もう一つ、TC耐性やTC耐性遺伝子という言葉をよく使っていますが、テトラサイクリンを指しているのか、テトラサイクリン系を指しているのか、「TC耐性」と書いてしまうとよくわからないところを、「TC系」という言葉でTC系抗生物質を指すとこの評価書の中で決めてしまうと、その区別はしやすくなるかと事務局的に思ったということがありました。

ただ、そこは決めの世界ですので、通常こういう書き方はしないですとか、こうしたほうが読みやすいという御指摘をいただきました、それに合わせて修正したいと思います。

○田村座長 そういう趣旨ということでよろしいですか。

○甲斐専門委員 はい。

○田村座長 では、浅井先生。

○浅井専門委員 今までの評価ですと、いわゆる食中毒菌が対象になっていて、カンピロバクター感染症などが腸炎なのだろうというのはわかりやすかったのですが、この場合、ブドウ球菌感染症とか、そういう表現で書いてあって、どういう病気が起こるのかというのがサマリーのところでわからないので、そここのところは書き加えたほうが良いのかと。本文のほうにはいろいろ書いてあるので、そういうものを簡潔に書いたほうが良いと思います。

もう一つ、ずっと考えていたのですが、厚い冊子の影響評価のところ、例えば73ページの11行目ぐらいから病気のことが書いてあるのですが、例えば毒素性ショック症候群に関係するのはTSST-1で良いのでしょうか。

○菅井専門委員 それだけではありません。SECなどでも起こります。

○浅井専門委員 そういう病原因子との関係がある程度わかっているものについては何か整理するような場所が一つあって、その後で、例えばHA-MRSAはこういうものを持っているとか、CA-MRSAは持っていないだとか、LA-MRSAは持っているとか持っていないと

かいうふうにしていくと、表の議論がもうちょっとすっきりするのではないのかと思いました。余り直すのはやめたほうが良いと思いましたので。

○大倉課長補佐　そういう知見を整理することが可能なのであればさせていただくのですが、そこはいかがですか。

○菅井専門委員　73ページの10行目から13行目に書かれている感染症がありますが、例えば、食中毒はもちろん、熱傷様皮膚症候群、毒素性ショック症候群あたりはきっちりした毒素が言えるかと思いますが、化膿性疾患などになるといろいろなものが絡んでくるので、全部を整理するというのは難しいですが、特徴的なものについては文章に落とすことはできるかと思います。

○池専門参考人　病気を起こすことにおいて、毒素だけで整理するのは難しいかもしれません。

○藤本専門参考人　付着・侵入から毒素生産や細胞内への侵入など、複数のものが絡んで病気をつくるので、1つの毒素と1つの病気が1対1で対応することではないことが多いと思いますので、菅井先生のお墨付きがもらえるもの以外はなかなか難しいかと思います。

○浅井専門委員　HA-MRSA、CA-MRSA、LA-MRSAという比較をしている過程で、例えば毒素を持っている、持っていないという部分では関係する病気については、LA-MRSAが悪くするかもしれない病気とか、そうではないものは同じようにリスクとしてあるのだというような書き方ができないかと思ったのです。

LA-MRSA自体は輸入豚で見つかって、もう国内で開放されているという現実もありますし、ほかの調査でもST398はいるというのもある程度わかってきている。知見としては、論文になっていないだけで、出てきている部分も結構あるので、そういうものをいろいろ情報提供していく上でも、余り国内でそういうことをやっている先生はいらっしゃらないので、整理して、今後、いろいろ研究や調査するときのポイントになるような情報があるとやりやすいのではないかという気がしたもので、そういう発言をしてみました。

○池専門参考人　家畜由来のMRSAは、毒素とか酵素産生を調べたデータはあるのですか。それはないですか。

○浅井専門委員　海外ののですが、先ほどのPVLやヘモリジンなど、そういうものを調べていた論文があったような気がするのです。以前調べていた時期もあるのですが、ここ数年全くフォローしていないのでわからないのですが、先ほどのはレビューですね。あの中で見ると、PVLは少ないという報告はいろいろあったのですが。

○田村座長　浅井先生が言うのは、ヒトの黄色ブドウ球菌感染症についても少しまとめて、その後でこういう耐性の話の議論に持っていったほうがわかりやすいというような話なのです。その記載の内容については、全部一律には書けないでしょうから、少し追記できるようなところがあれば書くということはいかがでしょうか。

○大倉課長補佐　では、73ページの影響評価のところ黄色ブドウ球菌感染症の話が出てきたところもありますので、52ページの表18の補足として、黄色ブドウ球菌の感染症で特徴的な毒素がわかっているものについては、追記をするという形で、先生方には御協力を

お願いさせていただくかと思いますが、どうぞよろしく願いいたします。

○田村座長 ヒトでLA-MRSAの調査をやっていただくと一番良いのですが、大変なので直ぐには難しいと思います。

どうぞ。

○荒川専門委員 黄色ブドウ球菌については、食中毒の原因菌なので、以前それをまとめたものがありますね。黄色ブドウ球菌の、ファクトシートまではいかないのですが、それができたころは多分、LA-MRSAのことは余りそこに反映されていないので、食中毒菌と動物由来感染症になるのかもしれませんが、そのような視点を加えた黄色ブドウ球菌あるいは*Staphylococcus*属のファクトシートの的なものがあると、ほかの薬の評価をするときなどにも役に立つと思うのです。だから、黄色ブドウ球菌のそういったポイントを整理したものを菅井先生あたりにまとめてもらおうと非常に助かるかなという気がするのです。

○菅井専門委員 努力します。

○田村座長 よろしく願いします。

それでは、ほかに何かありましたら、お願いします。

○藤本専門参考人 ハザードの特定で、これは最終的に黄色ブドウ球菌と腸球菌と大腸菌の3つでよろしいということになっているのですが、最初に薬の適応症としてほかのものも挙がっているので、ここでこの3つでよかったことがもう少しわかるように、これは誰を対象にするかによるのですが、実際には例えば、リケッチアは完全に落ちていますが、リケッチアの中でもエーリキアやコクシエラは牛乳でも感染しますので、そういうものについては頻度も低いし、大体、文献でだけ検討することになっているので、この調査からは外しているというようなことを述べないと、すごく唐突な感じがしました。

○田村座長 これは、実は事前にいろいろな感染症を挙げて検討しているのです。あれはどのような段階でしたか。

○大倉課長補佐 タブレットの中に参考資料として、家畜でテトラサイクリンの有効菌種になっている細菌を畜種別に挙げ、食品で分離される菌に挙げて、あと、ヒトでTC系製剤が推奨になる感染症を全部挙げてマルバツ表をつくったのです。それは今、印刷の関係でお付けしていないのですが、知見の別紙参考とする予定です。

○田村座長 ほかに何かありましたら、お願いします。

○青山評価専門官 補足なのですが、別紙参考では大きな表をつくっているのですが、こちらの別添47ページの表17という形で、大きな表からある程度また絞り込んだものを記載しています。食品健康影響評価の3菌種はここからまた更に絞り込んだものという形になっております。

コクシエラは国内での家畜での発生がほとんどないということで△ですとか、確かに牛乳で感染するという話もありますが、日本の牛乳の殺菌条件などから考えると、ここは△かなとか、○が全て揃う細菌を3菌種抜き出して、最後にヒト治療でのTC系利用で黄色ブドウ球菌に絞り込んだという内容になっております。

○藤本専門参考人 それは私も表を見せていただいていたので存じ上げていたのですが、

そのことをわかるように書いたほうが良いのではないかということです。

○田村座長 それでは、その辺のことを加えるということをお願いします。

○大倉課長補佐 ハザードの特定の文章に言葉を足してわかりやすくなるようにさせていただきますと思います。ありがとうございます。

○田村座長 ほかに何かありますでしょうか。

もし御指摘がなければ、テトラサイクリンについてはこれで終了したいと思いますですが、よろしいでしょうか。

それでは、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は、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、評価対象テトラサイクリンが家畜に使用された結果としてハザードが選択され、家畜由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、そのリスクの程度は低度であると考えました。

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

(「はい」と声あり)

○田村座長 それでは、これでよろしいですか。

○青山評価専門官 わかりました。本日御意見をいただいた内容について、座長の指示をいただきながら事務局で評価書(案)の内容を修正し、専門委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

修正した評価書(案)につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応については事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めてワーキンググループにお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○田村座長 これで本日の議事は全て終了しました。

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)