

食 品 安 全 委 員 会
動 物 用 医 薬 品 (第 48 回) ・ 肥 料 ・ 飼 料 等 (第 17 回)
合 同 専 門 調 査 会 (薬 剤 耐 性 菌 に 関 す る W G)
議 事 録

1 . 日 時 平 成 18 年 3 月 16 日 (木) 10:00 ~ 12:00

2 . 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3 . 議 事

(1) 家 畜 等 へ の 抗 菌 性 物 質 の 使 用 に よ り 選 択 さ れ る 薬 剤 耐 性 菌 の 食 品 健 康 影 響 評 価
に つ い て

・ 飼 料 添 加 物 モ ネ ン シ ン ナ ト リ ウ ム

(2) そ の 他

4 . 出 席 者

(専 門 委 員 : 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会)

三 森 座 長 、 青 木 専 門 委 員 、 中 村 専 門 委 員

(専 門 委 員 : 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会)

唐 木 座 長

(専 門 委 員 : 微 生 物 専 門 調 査 会)

荒 川 専 門 委 員 、 寺 門 専 門 委 員 、 渡 邊 専 門 委 員

(専 門 参 考 人)

池 専 門 参 考 人

(食 品 安 全 委 員 会 委 員)

寺 尾 委 員 、 小 泉 委 員 、 見 上 委 員 、 坂 本 委 員 、 本 間 委 員

(事 務 局)

一 色 事 務 局 次 長 、 福 田 評 価 調 整 官 、 増 田 課 長 補 佐

吉 富 課 長 補 佐 、 平 野 係 長 、 秋 元 係 長

5 . 配 布 資 料

資料1 家畜にモネンシナトリウムを給与することにより選択される
薬剤耐性菌について

資料2 日本細菌学会からの意見・情報及び回答（案）

資料3 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の
重要度のランク付けについて（案）

6．議事内容

唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから「動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）」を開催したいと思います。

今日は、8人の専門委員等に出席をしていただいています。

井上専門委員、岡部専門委員、嶋田専門委員は欠席ということでございます。

食品安全委員会から委員が出席されておりますので、審議の状況によっては、発言をしていただくこともあると思いますので、御了承いただきたいと思っております。

本日は、食品添加物であるモネンシナトリウムの使用によって選択される薬剤耐性菌の食品健康影響を御審議いただくこと。

また食品を介して、ヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて（案）についての、日本細菌学会からいただいた御意見に対してのワーキンググループの考え方や回答をとりまとめていきたいと思っております。

議事の順番ですが、お手元の議事次第では、モネンシナトリウムに関する調査審議が先になっていますが、日本細菌学会への回答については、前回の会合からの継続事項ですので、先に回答案のとりまとめを行いたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

唐木座長 それでは、会議は公開で行いますが、提出資料の一部については非公開部分がありますので、御発言のときには御注意をお願いをします。この件については、事務局から説明をお願いします。

それでは、最初に事務局から資料の確認をお願いします。

福田評価調整官 本日の配付資料について確認をさせていただきます。

お手元、議事次第と専門調査会専門委員名簿、座席表に続きまして、資料1「家畜にモネンシナトリウムを給与することにより選択される薬剤耐性菌について」。

資料2、日本細菌学会からの意見書。食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗生物質の重要度のランク付けについて（案）に関してでございます。

資料3「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗生物質の重要度のランク付けについて(案)」。2006年3月に、このワーキンググループで御検討いただいた結果でございます。

資料1及び2につきましては、事前に専門委員の方々に送付してございますが、その後委員の先生方からいただきました意見を反映しまして、若干語句等を訂正してございますので、本日の審議におきましては、ただいま配付した資料をお使いいただきますようお願いいたします。

そのほか、農林水産省より、モネンシンナトリウムに関しての資料を幾つか提出されております。これらにつきましては、机の上に御用意してございますので、必要なときに御覧ください。

一部に非公開部分がございます。該当箇所は、抄録の9、10、23、24ページ、それぞれ黄色でマークを付けているところでございます。

添付資料の6～8、35について、非公開となっております。

ただ、これらに関する審議に際しましては、先ほど座長からお話がありましたように、発言には御注意していただいて結構ですが、適宜、引用、その他していただいて結構でございます。

また、お手元のフラットファイルにも幾つか資料がございます。資料番号1～6となっております。これらにつきましては、既に以前から配付してあるものでございます。

傍聴の方におかれましては、本日配付しておりません資料につきましては、当委員会のホームページ等で御覧いただくか、あるいは本調査会終了後に事務局で閲覧できるようになっておりますので、申し訳ございませんが、必要な方は会議終了後に事務局へお越しいただくようお願いいたします。

本日の配付資料は以上でございます。

唐木座長 資料の確認はよろしいでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。最初は事務局から、前回会合から本日までの経緯。日本細菌学会からの御意見。実は、これは前に一度いただいたんですが、その後差し替えがあったということで、その経緯と御意見。

それから、新しい御意見に対するワーキンググループの回答案について報告をしていただきます。その上で、ワーキンググループの考え方や回答をとりまとめていきたいと思えます。

では、事務局から説明をよろしく申し上げます。

増田課長補佐 それでは、資料2を御覧ください。

1枚目でございますが、日本細菌学会からの御意見、情報ということでございまして、2枚目以降が、前回から御審議いただきましたワーキンググループの回答案でございます。

細菌学会からの意見でございますが、昨年12月13日付けで提出した意見について、一部適切でない記述が確認されたということで、意見書の差し替えをお願いしたいという旨の文書をいただきまして、新たな意見書を2月28日付けでいただきました。

資料2の1枚目ですが、これが新たな意見書ということでございます。本意見書でございますが、当ワーキンググループで作成いたしましたランク付けはおおむね妥当であるが、テトラサイクリン系と広域型ペニシリン系のヒト用抗菌性物質につきましては、ランクEに分類することが適切であるという御意見でございます。記述の一部について変更がございますが、テトラサイクリン系と広域型ペニシリン系のランクを上げることが適切という趣旨については、前回御審議いただきましたものと同じでございます。

2ページを御覧ください。座長と回答案を作成していただきました、井上専門委員、青木専門委員、荒川専門委員に御相談いたしまして、新たな意見書に対して回答案を作成していただきました。

1枚目の21行目の「本案」のところから33行目の「ランク付けております」という2段落にわたる部分ですけれども、ここは荒川専門委員と井上専門委員から追加の御提案がありましたランク付け（案）の作成の経緯の部分でございます。

青木専門委員から御提案のありました情報につきましては、別紙としてまとめさせていただいております。

それでは、読み上げさせていただきます。

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度ランク付けについて（案）に関するご意見及び情報の提供について

食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて（案）につきましては、お忙しいなか、貴重なご意見をいただきましてありがとうございました。動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会の薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（WG）では、貴学会のご意見の趣旨は十分理解いたしました。

WGでは、農林水産省から要請された評価は、家畜等に抗菌性物質を使用することによって選択される薬剤耐性菌が、食品を介してどの程度ヒトの健康に影響を与えるかについて評価することと認識しています。評価の一ステップである「影響評価」では、このような薬剤耐性菌に暴露されたヒトが、その耐性菌に起因する疾病に罹患した場合に、その疾

病を治療する抗菌性物質があるか否か、あるならば、その抗菌性物質は感染症を治療する上でどの程度重要なのかなどについて考察し評価していくこととなります。ここで基礎資料の一つとして必要となるものは、ヒトの治療薬としての抗菌性物質の重要度であると考えています。

本案を作成するに先立ち、WGでは、各種治療の手引き等を基にヒト用抗菌性物質の抗菌活性や対象病原菌等の生物学的特性、ヒトにおける薬物動態、使用頻度や使用量等の汎用性、投与経路や用法・用量、薬剤耐性化のメカニズム等の微生物学的な情報及び国際機関と各国が示す関連情報等を広く収集して、精査し検討してまいりました。

その結果、日本で使用されているヒト用抗菌性物質を重要度別にランク付ける際には、案の本文にも示しましたように、簡潔でわかりやすいランク付けの基準を設定するために、抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無に主眼をおいて基準を設けました。さらに、この基準を用いて実際にヒト用抗菌性物質をランク付ける際には、当該抗菌性物質の治療対象となる病原菌に対する抗菌活性及び抗菌スペクトル、この病原菌にヒトが感染した場合に引き起こされる健康被害の程度、細菌の薬剤耐性化のメカニズム等の情報についても、総合的に考慮いたしました。ご指摘のドキシサイクリン、ミノサイクリン及びペニシリン系広域型薬剤についても、同様な過程を経て、ランク付けております。

WGの示す基準に照らし合わせ、ドキシサイクリンとミノサイクリンに仮に薬剤耐性菌が選択された場合に代替抗菌性物質がないか、ヒトでの感染症の治療上決定的な影響を受けるのかを考えると、WGでは、『代替薬が存在するため決定的な影響を受けない』と判断しております。同様に、ペニシリン系広域型薬剤についても、類似薬以外にも代替可能な抗菌性物質が存在しますので、ご指摘の薬剤については、やはりランクIIに位置付けても問題ないと判断いたしました。

WGでは、評価指針に沿って動物用抗菌性物質の使用に由来する薬剤耐性菌の評価を行うことにより、将来的には、わが国における耐性菌問題の解消に寄与するものと期待しております。

なお、WGの調査審議の中でテトラサイクリン系抗菌性物質に関する情報の提供がありましたので、別紙にて紹介いたします。

最後に、本件に関するご協力につきまして、重ねてお礼申し上げます」ということで、情報の提供がありましたので、別紙ということで、3ページ目にございます。

「水産用医薬品におけるテトラサイクリン系薬剤の使用及びこれに由来する薬剤耐性遺

伝子について

1. 水産用医薬品におけるテトラサイクリン系薬剤の使用について

水産用医薬品におけるテトラサイクリン系薬剤として、塩酸オキシテトラサイクリン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン及び塩酸ドキシサイクリンがあります。これらのテトラサイクリン系薬剤は、養殖魚が疾病にかかった場合のみ、薬事法の規制の下で疾病による死亡率の低減を目的に、5～7日間の限られた期間にのみ使用することとなっており、予防効果あるいは増肉係数を高める目的で使用することはありません。限定的な使用の上、近年では、水産用ワクチンの普及に伴って抗菌性物質の使用量は減少傾向にあると聞いております。

2. テトラサイクリン系薬剤の使用に由来する薬剤耐性遺伝子について

ビブリオ属に属する細菌等の海洋性グラム陰性桿菌に見出されるテトラサイクリン耐性遺伝子を保持するRプラスミドは、試験管内では大腸菌に伝達することが確認されていますが、ほ乳類及び魚類の腸管内の観察試験では、当該耐性遺伝子を保持するRプラスミドは伝達しないという結果が複数報告されています。

また、*Photobacterium damsela* subspecies *piscicida*(*Pasteurella piscicida*)のような海産魚類に病原性のある細菌の薬剤耐性株から得られたテトラサイクリン耐性遺伝子は、ヒト及び家畜由来の細菌のテトラサイクリン耐性遺伝子との構造が異なり、現在、ヒト腸管内の大腸菌から海産魚類の病原菌のテトラサイクリン耐性遺伝子が検出された報告はありません」。

以上でございます。

唐木座長 それでは、本日は井上専門委員が御欠席ですが、補足のコメント等をいただいていたら、報告ください。

ほかに、御欠席の専門委員から事前に御意見をいただいていたら、それも願います。

増田課長補佐 井上専門委員からは、本案を御了承いただく旨、いただいております。他の御欠席の専門委員からは、特段意見はいただいております。

唐木座長 わかりました。

それでは、ただいまの説明につきまして、荒川先生、青木先生から補足の御意見ございますでしょうか。

荒川専門委員 特にございません。

青木専門委員 特にございません。

唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、ただいまの回答案につきまして、先生方から何か御質問、御意見はございませんでしょうか。

要点は、資料3にあります、ランク付けの案を少し変えてはどうかという御意見だったんですが、これは原案どおりにしたいというのが回答でございます。

もう一つは、水産用医薬品について多少誤解のあるような文章がありましたので、それについて別紙でこちらの考え方を出しているということでございますが、こんなところでよろしいでしょうか。

もしこれでお認めいただけますようでしたら、合同専門調査会の連名で、本回答を日本細菌学会にお送りする。ほかの3学会につきましては、礼状を出したいということにしたいと思います。

どうぞ。

福田評価調整官 1点、文言で確認をさせていただきたいんですが、内容については特に関係ないんですけども、別紙の方の「水産用医薬品におけるテトラサイクリン系薬剤の使用及びこれに由来する薬剤耐性遺伝子について」の12行目のところなんですが、前の行から続いて「予防効果あるいは増肉係数を高める目的で使用することはありません」という形で、他の文言が「聞いております」とか、「報告はありません」とか、「考えております」というのになっているのに、ここだけちょっと断定的な表現になっておるんですけども、この表現でよろしいかどうか、1つだけ確認させていただきたいと思います。もし、少し緩めるのであれば、「予防効果あるいは増肉係数を高める目的で使用することはありません」とか、「考えられません」とかという言い方もあり得るかとも思いますが、ここは一応「ありません」と断定してもよろしいかどうかだけ、御確認をお願いいたします。

唐木座長 これは、青木先生の専門ですね。

青木専門委員 おっしゃるとおりなんですけれども、「認められていない」でも結構ですけれども、実際にはないということで、強調させていただきました。

唐木座長 では、このままでよろしいということですか。

青木専門委員 福田さん、いかがですか。

福田評価調整官 専門調査会での御意見ですので、もし仮にまったく効果がなくても使っている人がいたりすると、調査会の事実認識が甘いとか、また御批判を受けるのかなと少し心配しただけでございます。本当に使っていないという実績があるかどうかの調査ま

ではしていません。ただ、それをちょっと心配しただけです。

青木専門委員 御心配ありがとうございます。ですけれども、今、抗菌物質を使いますと採算が合わないような現状でして、ほとんど使われなくなってきておりますので、これはこれで良いと思います。

池専門参考人 今、御議論されているのは2の方ですか。

唐木座長 別紙の方です。資料2の最後のページの別紙の12行目。使用することはありませんという断定が、これでいいかどうかということです。

ほかの先生方、これでよろしいでしょうか。どうでしょう。

渡邊専門委員 今後、これからWHO等で、アクアカルチャーについての耐性菌の問題がディスカッションされる予定です。そのときに、こういう問題が出てくるのではないかと思います。

青木専門委員 今の御質問に対してですけれども、特にノルウェーから抗菌性物質を使わない養殖をしようという運動が起こり、さらに、食品の安心、安全ということを念頭において、今は、ほとんどワクチンに切替えられました。例えば、日本の場合も1995年には動物用医薬品の水産用で14%を占めていたんですけれども、2004年には動物用医薬品はいろいろ販売されておりますけれども、水産用としては6.7%に減少しております。ということで、残り93.3%は、家畜に使われている状態で、非常に減少してきております。これは世界的傾向です。

唐木座長 どうぞ。

池専門参考人 今、水産物が問題になっておりますけれども、寺門先生、テトラサイクリンは家畜にはどうなっているんですか。

青木専門委員 テトラサイクリンにもいろいろ種類がございますので、これをちょっと説明していただければ、一応データは出ておりますけれども、今回指摘されました塩酸オキシテトラサイクリンに関しましては、水産で一番使われておりますけれども、ほかのドキシテトラサイクリンとかいろいろあるのですけれども、それについては家畜の方が多いと思います。パーセンテージも出ておりますけれども、耐性菌の出現でほとんど使われていないのが現状です。

増田課長補佐 ちなみに、平成17年1月に、我々の調査事業として行われました、薬剤耐性菌の出現等に関する文献収集整理及びその解析調査報告書によりますと、2001年では、テトラサイクリン系すべてですけれども、純末換算ですけれども、455トン全体で使われておまして、その中で水産用で使われているのは、40トンまで至っていません。37~38

トンということで、1割未満という形です。それ以外が家畜ということになっております。

2002年におきましては、大体全体では438トンということですが、水産で使われているものは25トン程度ということで、更に下がっているというような状況でございます。

寺門専門委員 家畜の方では、先ほど出たように、治療、予防用以外に、添加物的な話もあるわけです。そこはどうなっていますか。

秋元係長 今、事務局から説明しました、テトラサイクリン系の数というのは、動物薬に限った数だけ申し上げました。このほかに、飼料添加物として家畜には用いられております。ただし、飼料安全法上、養殖魚にはテトラサイクリンやほかの抗菌性物質について添加してはならないということになっていきますので、水産は使っておりません。

池専門参考人 テトラサイクリンは予想以上に多量に家畜に使われているのですね。この現実から言うと、本当にいいのかなと思います。

唐木座長 そのランク付けの問題ですか。

池専門参考人 このくらい使用されていると、恐らくテトラサイクリン耐性菌は相当選択されているだろうと推測されます。問題は水産よりむしろ家畜の方にあるわけですね。

テトラサイクリンはヒトの医薬品としては重要な薬です。飼料に添加も含めて多量に使用されると、耐性菌が選択されてヒト感染症にも影響が出るのでは。

唐木座長 ということで、御意見でございますが、いかがでしょうか。

寺門専門委員 事務局の方からデータとして、治療用ではなくて、添加物として使われている使用量がどのくらいなのかということを紹介してください。

秋元係長 報告いたします。

飼料添加物、いわゆる成長促進用として、家畜に使用されているテトラサイクリン系の薬剤というのは、今のところ2つございまして、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリンとクロルテトラサイクリンになります。最近の、例えば2002年のデータを今持っているんですが、2002年の情報ですと、純末換算といたしまして、オキシテトラサイクリンの方が3.2トン、クロルテトラサイクリンの方が4.7トンでございます。これらは、特定添加物という形になっておりまして、国家検定を経て流通されているということになっていきますので、数字は正しいものでございます。

唐木座長 どうぞ。

池専門参考人 細菌学会の意見としては、水産ということに目を奪われて、青木先生が今、指摘のように、水産領域にはそういう問題は生じていないということであった。それはいいと思うんです。ですけれども、細菌学会の指摘である、テトラサイクリンが重要で

あるということについては事実であって、それが水産以外の家畜の領域で相当使われているとなると、本当に11のランキングでいいのか疑問です。それぐらい使われるとなりますと、そんな簡単な問題ではないなという感じが今、ちょっとしたんです。

というのは、例えば、中国においてSARSが話題になったときに、あそこは相当家畜、その他でテトラサイクリン系が使われているという話は聞いておりました。SARSの初期に、マイコプラズマ肺炎と考えられ、テトラサイクリンを投与したが効果がなかった。これは、テトラサイクリン耐性マイコプラズマの感染症と考えられ、診断が遅れたと聞いています。既にマイコプラズマに相当のテトラサイクリン耐性菌が広がっているという現実があって、ウィルス感染の診断が遅れたわけです。ですから、マイコプラズマのテトラサイクリン耐性の感染症であろうという認識で、当初、進んだと言われております。ランクが家畜への抗生物質投与にどのように影響するのでしょうか。

増田課長補佐 ちょっとよろしいでしょうか。

先ほど、455トンなり438トンという御説明をしたんですけれども、それは動物用医薬品として使われたものの量でございます、これは当然、動物の疾病の治療目的で使われているものでございます。

一方で、後で秋元の方の説明にありました、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリンは3.2トンが飼料添加物として使われているというものの量でして、トータルしますと、ほとんどが治療目的に使われているという状況でございます。

唐木座長 量としては、455トンが治療用、7.9トンが飼料添加物という割合であるということですね。ですから、トータルとしては非常に使われているけれども、ほとんど医薬品として使われているということで、ここでは飼料添加物を介するという観点から言うかどうかということところが1つある。

もう一つは、この回答案にありますように、代替薬が存在するために決定的な影響を受けないと判断をしている、この判断がどうかという問題ですね。

どうぞ。

寺門専門委員 そもそも、歴史的なことから掘り返すと、家畜に抗生物質が使われ出した昭和20年代の後半だったか、一番最初に使われたのがテトラサイクリンなんです。テトラサイクリンの残渣を飼料で与えると、発育促進的な効果があるというアメリカの報告を基にして、そこから始まったわけです。

したがって、野外で使われてきた歴史が一番長いんです。かつてのスワンレポートのときにもあったわけですが、動物への使用が本当に医療の世界にどれだけ影響を及ぼ

しているかということについては、はっきりとした因果関係的なものを含めて、それが無い。

ところが、先ほどのお話でSARSの話が出ましたけれども、歴史的には、長い期間使われてきているにもかかわらず、それによって直接的な問題が生じたことがあったのか。こういうことがよく問題になるわけです。

ただ、現在使われているテトラ系はほとんどが治療用で、獣医師の処方の下に使われているのがほとんどであるという現状を御参考までに申し上げておきます。

唐木座長 どうぞ。

荒川専門委員 確かに、医薬品としてのテトラサイクリンは獣医師の処方ですけれども、餌に使われているものは、要するに飼料グレードのものですね。医薬品のものはかなりピュア化されているんですけれども、飼料グレードのテトラサイクリン系のものであるというのは、実際総量というのはどこで正確な数値が把握されているのか、されていないのか、その辺りを教えていただきたいと思います。

寺門専門委員 いわゆるフィーディングに使われているものは、肥飼料検査所の方で押さえています。医薬品の方は、動物用医薬品検査所の方で押さえている。そういう形になっていると思うんですが、事務局、どうですか。

増田課長補佐 医薬品の方は、販売量を動物用医薬品検査所の方に報告しなければならないことになっております。

秋元係長 飼料添加物の方は、肥飼料検査所というところで、国家検定になっているんですけれども、それを受けて力価を確認したものとということのみが流通しております。

中村専門委員 結局、クルードでも純末換算で換算し直してという話で、何百万トンという話が出てくる。恐らく飼料で使う話は、もう少しクルードな段階のものを、費用も安いから、使用するわけです。それを純末換算するという話だと思っております。

増田課長補佐 純末に換算しております。

今の池先生の動物用のテトラサイクリンに使われているというような話につきましては、実際にテトラサイクリンの評価をするときに、動物用で使われているものについて、ヒト用の医薬品に対して耐性を生じないかどうかということ、今後評価していくことになると思います。

今回の案として出したものは、あくまでヒト用で使われているもののランク付けなので、今、池先生の言われているようなことというのは、実際の動物用のテトラサイクリンを実際に評価するときに議論されることではないかと思っておりますが、その辺はいかがでしょうか。

唐木座長 先ほどちょっと言いましたように、ヒトの治療をするときの代替薬が存在するかどうか。この場合は、代替薬が存在するから、決定的な影響を受けないというふうに、一応ここでは判断をしたということで、今のお話のように、ヒトの方を主にしているということですので、もしこのテトラサイクリン系を飼料に添加したときに、耐性菌が出るかどうかは、また別途評価をするということになると思います。

池専門参考人 わかりました。

今の代替薬は何を想定しているんですか。これは、マクロライドを想定しているんですか。この回答に対しての、代替薬という点は、何を想定しているんですか。

唐木座長 その点、いかがでしょうか。

池専門参考人 テトラサイクリンの代替薬として考えられるようにしておいた方が良いでしょう。

荒川専門委員 私がお答えすればいいのか、ちょっとわかりませんが、クラミジアとかリケッチア、マイコプラズマについては、マクロライドでいくしかないでしょうね。あとは、ニューキノロンとかも効果が期待できると思います。

あと、グラム陽性の球菌では、マクロライドの耐性菌はかなり多いですので、それでは使えない。多分、ニューキノロンとかあるいはカルバペネムのようなものがあるかもしれない。

グラム陰性関係は、もうマクロライドが基本的にあまり効かないので、やはりニューキノロンあるいはカルバペネムか、場合によってはアミノグリコシドを使うとかという形でしのぐしかないと思うんです。

やはり多剤耐性菌がかなりグラム陰性桿菌とかグラム陽性の球菌に出てきています。ただ、そういう菌はテトラサイクリン耐性がかなり既に進んでいっていますから、やはりこれはなかなか一概には言いにくいというところがあると思うんです。

唐木座長 どうぞ。

見上委員 荒川先生にお伺いしたいんですけども、マイコプラズマによる異型性肺炎は、日本に限らずいろんなところであるんですが、あれは流行するものですか。

というのは、人から人へという感染ではないような気がするんです。それで、池先生がおっしゃったSARSのときに、異型性肺炎ではないかと思ってこれを使ったら効かなかったのがウイルスになったのではないかと。それを教えてください。

荒川専門委員 マイコプラズマは、基本的には伝染病ですので、人から人へ移るんですけども、耐性株が移るかどうかということは、まだはっきりしていません。

テトラサイクリン耐性のマイコプラズマというのは、基本的にはほとんどいません。最近、マクロライド耐性のマイコプラズマが、大体数%ぐらいあちこちで出現してきています。エリスロマイシン耐性とか、クラリスロマイシン耐性のマイコプラズマです。あるいはマイコプラズマの場合、エリスロマイシン耐性になりますと、最近開発されたケトライドも耐性になってしまうという傾向があります。

ちょっと細かい話になりますが、要するにケトライドは 23S rRNA のドメイン V と II の両方に結合しますので、ドメイン V の変異のエリスロマイシン耐性株に対しても、肺炎球菌の場合は効くんですけども、マイコプラズマの場合はドメイン II にケトライドが付きにくい構造になっているので、エリスロマイシン耐性を獲得してしまえば、そのままテリスロマイシンにも耐性になるという傾向があります。

少なくとも、テトラサイクリン耐性のマイコプラズマが、人から人へ広がるということは、今のところ臨床的にはヒトの世界では確認されていません。ただ、鳥とか豚とかいろんな種特異的に感染するマイコプラズマがありますので、そういうところでは、テトラサイクリン耐性株が出てきているかもしれません。私はその辺はよくわかりません。

見上委員 どうもありがとうございました。

獣医の世界では、マイコプラズマによる流行病が結構多いので、それは日本のように結構しっかりしている国もそうだし、ましてや中国のようなところは、あれは値段的にもそんなに高くないので、相当大量に使われているのは事実だと思うんです。

ですから、そういう意味で獣医の治療薬として相当量が使われて、添加物としてほとんど使っていないというのは、日本の正しい考えではないかなというふうに思ったもので、質問させていただきました。

唐木座長 ありがとうございました。

よろしいでしょうか。

どうぞ。

寺門専門委員 ランク I というのは、レベルとしては代替薬がほとんどない、極めて大事なドラッグであるという位置づけにしています。したがって、I にランク付けされたものは、これからいろんな個々のものについても検討はしていくわけですが、ほとんどほかの分野では使用はできないような位置づけになるということが、当然予想されるわけです。その場合に、このテトラサイクリン系が、果たしてそこまで厳しいものとして医療分野では位置づけられているのか。私は個人的には、そこまで位置づける薬剤ではないのではないか、私は II のレベルでも十分であろうと考えたわけです。

池専門参考人 それは違うと思います。先ほど事務局の方が話された、これはヒトのランク付けでだからこれでよしい。そして家畜は家畜で別だということになりますと、結局そうなるわけです。結局、ヒトではこれがランク II だから家畜はもっとここで使えるぞという議論になってくるのではないですか。

寺門専門委員 それを I にすれば、家畜にはほとんど使えなくなりますね。

池専門参考人 テトラサイクリンが世界的に容易に使われてきたのは事実ではある。それはわかっています。だからといって、テトラサイクリンを今後、これまでと同様に家畜に使っていった良いということにはならない。テトラサイクリン系をどう位置づけるかは大切なことです。相当重要な薬であるという、細菌学会の指摘は間違っていない。

今、ではこの代替薬を何にするかというマクロライドですけれども、やはりテトラサイクリンに代わるものは現実には代替薬としてないんです。特に、マイコプラズマ、その他についてはないんです。そういったときに、安易に使い続けられるということについては、相当慎重でないといけない。

もう一つ問題は、家畜からヒトへはないと言うけれども、これはあらゆる耐性菌の問題について言えることであって、それを今ここで議論してはまずいと思います。ですから、その問題というのは、テトラサイクリンについては相当慎重でないといけないと思っています。

寺門専門委員 ですから、私も II だから全部使えるとは思っていません。それは個々にこれから全部審査していくわけですから、その審査の中でまた考えていけばいいのではないかと。

ただ、I というのは、もうほとんど考えられることはないという世界ですから、そこにテトラサイクリン系を位置づけるべきかというのが、私の意見なんです。

増田課長補佐 今回のランク表というのは、影響評価をやるときの1つの指標なんです。ですから、ランク I になっているものであれば、ヒトにとっては非常に重要です。

そうなんですけれども、家畜で使われている場合に、いろんなことを総合的に評価するわけです。ほかにどうやって耐性を付与されるかとか、使用状況とかといったものすべてをひっくるめて評価するわけで、例えば I であっても、その辺のほかのところでの影響があまりなければ、もしかしたら家畜で使えるものになってくるのかもしれない。

だけれども、逆に II にランク付けしたもので、ほかの部分で重要な状況があれば、I のものでもそれなりの厳しい評価をしなければならないということはあると思います。そこら辺は、個別に評価する際に、いろんな資料を見て総合的に判断するというふう

に思います。

唐木座長 そうなんですね。このランク付けがすべてを決定するわけではない、1つの資料であるということは、前々から御了解いただいているところだろうと思います。

それに、これは我々自身が判断をしたものですから、また後の議論の中で、それがまずければまた考え直すチャンスはあるということで、具体的にそういった問題が起きたときに、もしそれが問題になれば、また考え直すということではいかがでしょうか。

池専門参考人 結構です。

唐木座長 ありがとうございます。

それでは、いろいろ御意見をいただきましたが、このランク付けの案はこのとおりでいくということにさせていただきたいと思います。

それでは、その手続きですが、前回の会合ではランク付けと併せて、学会と国民からの御意見、情報に対するワーキンググループの回答を今日、審議をしたわけですが、これについても、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会に報告をします。その後、食品安全委員会に報告をするということにします。両調査会の今後の開催予定について、事務局の方から御報告ください。

増田課長補佐 動物用医薬品専門調査会は、今月の29日に予定しております。

肥料・飼料等専門調査会の方は、現在のところ未定という状況でございます。

唐木座長 わかりました。

それでは、動物用医薬品専門調査会には、29日に報告をお願いをします。

肥料・飼料等専門調査会には、2月28日に開催された際に、ランク付けについてのみ私から報告をしております。委員会への報告を遅らせる理由もありませんので、事務局から専門委員の皆様にも、学会と国民からの御意見、情報に対するワーキンググループの回答について、送付をもって報告をしていただくと。それから、29日までに各委員から御了承やコメントを得るということにさせていただきたいと思います。

よろしいでしょうか。

増田課長補佐 承知いたしました。

唐木座長 それでは、2番目の議題に移らせていただきます。

次は、飼料添加物モネンシンナトリウムを使用することにより選択される薬剤耐性菌に関する審議です。

最初に、事務局から説明をいただいて、それから先生方からの御質問をいただいて、全体を把握するということから審議を始めさせていただきたいと思います。説明は、指針、

これはフラットファイルの6という番号のところにありますが、この6の別紙にあります整理表の項目。整理表の項目というのは、これの10、11ページにあります。この整理表の項目に照らし合わせるようにして、項目ごとに区切っていきたいと思います。

最初に、10ページにあります「動物用抗菌性物質の名称及び化学構造」「使用方法」「対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態」までの3つを説明をしていただいて、次に「抗菌活性の作用機序及びタイプ」「抗菌スペクトル及び感受性菌の分布」について説明をしていただくと。最後に「交差耐性を生じる可能性のあるヒトのヒト用抗菌性物質及びその重要性」「薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報」の2つの事項について。最後に、その他関連情報ということで審議をお願いしたいと思います。

もしよろしければ、事務局の方から最初の3つ、生体内動態までの説明をお願いをしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

増田課長補佐 はい。

唐木座長 それでは、事務局の方からよろしくをお願いします。

増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料1を中心に、農林水産省より提出されました資料、フラットファイルの先ほどの指針の6、この辺を用いまして、飼料添加物モネンシンを使用することにより選択される薬剤耐性菌、ハザードの特定について、生体内動態まで説明いたしたいと思います。

資料1の1ページ目を御覧ください。名称、化学構造ということで、これはモネンシンナトリウムということです。化学構造は(2)に示すような形をしております。

有効成分の系統ですが、モネンシンは、*Streptomyces cinnamonensis*の発酵により生産される抗生物質で、分子中にスピロケタール構造、テトラヒドロフラン環、環状ヘミケタール構造を有するモノカルボン酸であるということで、別添の厚い資料が2人に1つずつぐらいあるんですが、共同で見ていただくことになって申し訳ないんですけども、この添付資料の3を見ていただきたいんです。

添付資料3の6ページ。資料を1枚めくっていただいたところに、図1というのがあります。モネンシンの化学構造というのがあって、A～Eと書いてあるものですが、実は資料1に書いてある構造式は逆向きになっております。

スピロケタール構造とテトラヒドロフラン環と環状ヘミケタールというものについて御説明しようと思いましたが、資料を出したんですが、スピロケタール構造といいますのが、この図1のAとBの部分。ですから、資料1の構造の方では、右側の環がAになりますので、その、右側の環と隣の環がA、Bになります。これがスピロケタール構造という構造です。

真ん中の2つの五角形の構造がテトラヒドロフラン環ということだそうです。一番端っこの、OHのくっついている部分の環が、環状ヘミケタール構造ということですので。これを有するモノカルボン酸ということです。

また資料1に戻ってください。資料1の1ページです。

また、分子中に多くのエーテル結合を持つということで、ポリエーテル系化合物と称されております。飼料添加物として、モネンシンナトリウムが指定されております。

ポリエーテル系抗生物質につきましては、カリウムイオンやナトリウムイオンなどの各種金属イオンとの親和性が高いということで、イオノフォアと称されております。モネンシンは K^+ と Na^+ に強い親和性を有するということから、1価のカルボン酸イオノフォアというものに分類されております。

関連するものとしましては、サリノマイシン、センデュラマイシン、ナラシン、ラサロシドのナトリウム塩が飼料添加物として使用されているということですので。

次、使用方法ですが、これは農林水産省における管理の話でございますが、モネンシンナトリウムにつきましては「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」に基づきまして、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進の用途として昭和51年に飼料添加物に指定されております。製剤の成分規格と製造の基準、使用方法につきましては「飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令」において定められておりまして、対象飼料及び使用上の注意等については以下のとおり示されているということです。

(1)として、添加物が認められている飼料の種類と添加量ということで、モネンシンナトリウムについては、表1に掲げるブロイラーを除く鶏、ブロイラー、牛というのが、その対象家畜に挙げられております。この表以外のものとして、うずらが定められておりまして、うずらの飼料に使われております。

これらの飼料には定められた量を添加、混和して使用し、対象以外の家畜に対しての使用はできないとされております。搾乳中の牛、採卵中の鶏もしくはうずら、並びに食用を目的としてと殺する前の7日間、牛、豚、鶏またはうずらには使用できないということになっております。動物用医薬品で言います休薬期間みたいなものがちゃんと設定されているということです。

「(2)使用上の注意」としまして、モネンシンナトリウムを含む製剤及び飼料が、対象家畜に過剰に投与または給与された場合に、対象家畜に発育障害等の作用を起こす可能性があるということで、本物質につきましてはイオノフォアということで、筋肉とか心筋に作用するというので、心筋症とか、幼弱動物だと筋肉への作用があるということで、

それに伴って発育障害を起こすということでございます。

こういったことから、製剤及び飼料には対象家畜、添加量、給与方法に関する使用上の注意の表示というのが義務づけられているということでございます。

「(3)管理分析の実施」ということで、モネンシンナトリウムにつきましては、対象家畜に過剰に給与することによって発育障害が起こる可能性があるということ、当該飼料添加物を含む飼料については、製造業者がすべての製造ロットを対象にモネンシンナトリウムの含有量を分析することが義務づけられているということ、分析結果が良好な製品のみが出荷・流通されるという形になっております。

次に生体内動態についてでございます。まずラットでございますが、ラットに¹⁴Cモネンシンを経口投与し、代謝、排泄性を検討しております。これは添付資料6を見ていただきたいんですが、添付資料6の15ページに表1というのが上にございますが、排泄につきましては、3日以内にそのほとんどが糞中または尿中に排泄されるということでございます。糞中ですと91.5%、尿中ですと0.5%が排泄されるということでございます。

ここの評価書の中に、ほとんどがという表現を使っていますが、ここの数字がちょっとマスキングがあったためにこういう表現を使わせていただいております。ただ、内容として書かざるを得なければ、その辺についてはまた資料作成者と相談して、必要があれば、ここの数字は記載するという形になるかと思っております。

糞及び尿の放射活性のほとんどが代謝物に由来した。糞からはモネンシンの脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせによる代謝物が単離されたとされております。

次に、牛の試験もやられております。(2)の牛ですが、牛に¹⁴Cモネンシンを経口投与し代謝、排泄性を検討した結果、投与7~11日にほとんど糞中に排泄されということで、これは同じ表1のラットの上のsteerというところが牛になっておりまして、7、8、11に糞中の放射活性を見ております。その結果、7日目のものでは94%、8日目のものでは88%、11日目のものでは102%ということで、ほとんどが糞中に排泄されているということでございます。糞中から分離された代謝物につきましては、ラットと同様のものが分離されているということでございます。

¹⁴Cモネンシンを12時間ごとに4回経口投与した後、12時間後の各組織中の分布を確認したところ、放射活性は肝臓及び胆汁で認められ、肝臓では親化合物のモネンシン及び脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせによる代謝物が認められたというふうにされております。

次に鶏の代謝ですが、鶏にモネンシン120 ppmを含む飼料を2週間自由摂餌させ、飼料

中の濃度 117~123 ppm に相当する ^{14}C モネンシンを単回経口投与したところ、3 日以内に多くが糞便中に排出されたということで、これは添付資料 7 になりますが、7 の 6 ページに表 2 がございまして、これは 3 日目のところを見ていただきますと、これは 3 羽でやっているんですが、1 羽が 76.86、2 羽目が 84.27、3 羽目が 91.03 というような形で、75 % 以上の放射活性が糞中に排泄されているということでございます。

鶏のモネンシン 120 ppm を含む飼料を給与した後、飼料中の濃度 120 ppm に相当する ^{14}C モネンシンを 2.5 日間投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、皮膚、心臓、筋胃中の放射活性の減衰を検討しております。その結果、投与中止直後における放射活性はすべての組織で認められまして、肝臓中に数 ppm というところで、これは資料 7 の 9 ページに表 3 というのがございますが、この中の liver のところで雄が 2.3 ppm、雌が 2.8 ppm というところで、これぐらいのレベル検出されております。投与後 1 日以降におきましては、肝臓中では検出されましたが、筋肉と脂肪では検出限界以下ということでございました。これはその次の 10 ページの表 10 の部分で表になっております。

肝臓及び腎臓から親化合物のモネンシン及び脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせによる代謝物が認められたとされております。

(3) としまして、6 週齢の鶏のひなにモネンシン 134 ppm を含む飼料を 3 週間自由摂餌させた後、 ^3H モネンシン 360 ppm を含む飼料を 2 日間経口投与し、脂肪、心臓、胸筋、肝臓、腎臓、脾臓、肺、血清、すい臓、胆のうにおける分布、排泄性を検討しております。その結果、放射活性は各組織に認められております。

これは資料 8 の 25 ページの表 1 に各組織で放射活性が認められているという状況が示されております。一番上が投与中止直後で、真ん中の表が投与中止 48 時間後、一番下の表が投与中止 96 時間後という形になっております。脂肪を除く他の組織では組織水分中に広く分布したということでございます。可食組織中の放射活性につきましては、投与中止後、急速に減衰し、96 時間後には検出されなかったとされております。また、回収された放射活性、これは 67% 回収されているんですが、そのほとんどが糞中に認められたとされております。

(4) としまして、5 週齢の鶏のひなにモネンシン 110 ppm を含む飼料を 3 日間自由摂餌させた後、 ^3H モネンシン 110 ppm を含む飼料を 7 日間経口投与し排泄性を検討した結果、放射活性は最終投与後 4 日目まで主に糞中で認められたということで、92~98% 糞中に認められたとされております。

とりあえず生体内動態までは以上です。冒頭言い忘れたんですけども、今回、評価書

というのは初めてつくるもので、手探りの状態で、事務局の方で指針に基づきまして作成させていただきました。ですから、この辺はもうたたき台というようなイメージでとらえていただければよろしいのではないかと思います。一応ここまでこういう形でつくっておりますが、ここまででいかがでございましょうか。

唐木座長 以上のようにハザードの特定の一番最初の部分ですが、名称及び化学構造、使用方法、生体内の動態の3点について、まず御説明をいただきましたが、先生方から何か御質問はございますでしょうか。どうぞ。

荒川専門委員 3. の体内薬物動態なんですけれども、ラットとか牛は最初からラベルしたモノシンを投与して動態を見ていますけれども、鶏の場合は最初にフリーのものを一定期間与えた後にラベルしたものを短期間与えて、それで残留とかその他排泄等を見ていますけれども、なぜ鶏では最初にフリーのものを一旦一定期間投与してから、この実験をされたのか。そこをちょっとお伺いしたいです。

増田課長補佐 恐らく、想像も含めてになってしまうと思うんですけれども、これは鶏に使った後に結局その鶏を肉にするということになるわけです。ですから、実際の使用実態を、使用実態というのは毎日毎日あげるわけですから、そうやって最後の日に同位体でラベルしたものを使って、それが消えるかどうかというのをやはり一番主に見ているんだと思います。ですから、そういう使用実態に併せて自由摂餌させて、最後のところで¹⁴Cを入れて、それがいつ消えるかということを見ているんだと思います。

荒川専門委員 このフリーのものをあらかじめ前投与すると、それが蓄積して、後から投与したラベルしたものが結局、最初のもは飽和状態になっていると、あまり取り込まれずに見かけ上、データが低く出る可能性があるのではないかという気がしたものですから聞かせていただいたんです。

増田課長補佐 その辺は皆さんに見ていただいて、チェックしていただければと思います。

唐木座長 ほかのところでは蓄積性はないというデータが出ていますが、鶏についてはそういう問題があるということですね。

ほかに何か御質問はございますでしょうか。それでは、もしよろしければ、次の2つの項目、作用機序と抗菌スペクトルの2つの項目について、説明をお願いしたいと思います。

増田課長補佐 それでは、抗菌活性から作用機序及びタイプということで、8ページの203のところまでざっと説明させていただきます。

3ページを御覧ください。3ページの「4. 抗菌活性の作用機序及びタイプ」というこ

とで、モネンシンにつきましては、化学構造の一旦にカルボキシル基ともう一方に水酸基との間の水素結合によって、極性が高く親水性を有する構造が内側に、極性が低く疎水性を有する構造が外側に配置されるような球状の立体構造を呈するというので、1ページに構造式がありますけれども、構造式の一番右の端のCOONaの部分と左端のOHの部分。これが水素結合して丸くなると。これは平面になっていますけれども、丸くくっ付いてしまうというような形になるのではないかと思います。

本構造の内側の丸くなった環の中の部分ですが、このところに金属イオン、特にナトリウムイオンとかカリウムイオンとキレートを形成し、これらのイオンを細胞膜内外に運搬する担体として作用すると言われております。

モネンシン等のイオノフォアにつきましては、細胞膜やミトコンドリア膜に存在する K^+ などのイオン運搬に関与する担体と構造が類似していると考えられております。

モネンシンにつきましては、 Na^+ または K^+ とプロトンを交換するアンチポーターでありまして、細胞内膜に侵入して細胞内の K^+ と細胞外 H^+ を交換。また、細胞内 H^+ と細胞外 Na^+ を交換するというようなことでございます。

この辺で図をもって説明しますと、4ページに図があります。これで簡単に説明いたしますと、モネンシンというのは、外側が疎水性なので、膜に入りやすいというような構造になっておりまして、その膜の中を恐らくうろちうろちして、膜の外側に行ったときに細胞外に Na^+ が高いので Na^+ を取り込んで、細胞の中に入ったときは細胞内では Na^+ が低いので Na^+ が出ていって、 K^+ の濃度が高いので K^+ を引き連れてしまうというようなことなんだと思うんですが、そういうことで細胞内から K^+ を出して、細胞外にある H^+ を中に入れていく。一方で、細胞外のナトリウムを細胞内に取り入れ、 H^+ を細胞内から細胞外に出していくというような形で、イオンバランスが崩れていく。

そういう中で細胞の方はイオンバランスを整えよう、整えようとするために、たまってきた H^+ を外に出そうということでATPを消費してしまい、更に Na^+ がどんどん入ってきてしまうということもあって、細胞のイオン勾配を整えようとしてナトリウムポンプが働いて、ナトリウムを細胞の外に出そうとする。これもATPを使って細胞外に出そうとするということで、最終的にはATPを消費させてしまって、細胞毒性を発揮するのではないかとされています。

4ページの106行目の部分から御説明しますが、一般にグラム陽性菌についてはグラム陰性菌に比べてモネンシンに対する感受性が高いと言われています。これはグラム陰性菌の多くが細胞壁の外側にリポポリサッカライドによって構成される外膜を有し、この外膜

によりモネンシンの細胞内への侵入が制限されるためである。したがって、*E. coli* や *Salmonella* 属及び *Campylobacter* 属などのグラム陰性菌はモネンシンに対して耐性を有するということでございます。

以上のように、モネンシンの作用は細胞内外のイオン輸送に対するものであるため、一般に抗菌性物質のように細菌に対して特異的に作用するものではなく、哺乳類等の細胞膜にも作用する。このため、家畜やヒトに対しても毒性が高いことから、ヒト用に用いられる可能性は低いと考えられるとしています。

「(2)作用のタイプ」ですが、モネンシンその他のイオノフォア系物質は、細菌のエネルギーを消耗させ、細菌には静菌的に作用するとしております。

「(3)コクシジウムに対する作用」ということで、モネンシンは抗コクシジウム活性を有する物質として鶏及び牛の抗コクシジウム剤として開発され、世界的に使用されております。

コクシジウムに対するモネンシンの作用機序も、細菌に対する機序と同様に Na^+ 及び K^+ とキレートを形成することによると考えられております。特にコクシジウム原虫の無性生殖期の早期ステージであるトロフォゾイトと第一シゾント期に最も強く作用することが確認されているということです。

これは資料 16 を見ていただきたいんですが、資料 16 のめくった裏側に図 1 というのがあります。*Eimeria tenella* の生活史の図解と抗コクシジウム剤の作用する感染後の日数ということで、day 1 というのが左側の白塗りのところ。黒塗りのところは day 7 ですから、その上のスポロゾイド、スポロシスト、オーシストと書いてあるところがあると思うんですけども、ここから始まります。そして、day 2 ~ 7 と円状になっておりますが、特にこのイオノフォアが効くところというのが、この day 2 のトロフォゾイトになっているところ。この辺が一番効きのいいところ、最も強く作用することが確認されているというようなところだそうです。

また 4 ページに戻りまして、その下ですが、鶏の主要なコクシジウム原虫である *Eimeria tenella*、*acervulina*、*maxima*、*necatrix*、*burunetti*、*mivati* 及びその他のコクシジウム原虫に対する効果について、バタリー試験や平飼試験で検討されておりますが、いずれの場合も鶏の死亡率の低下、排泄オーシストの低減、増体重及び飼料要求率の改善等に有効であるということが報告されております。

次に「5. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布」でございますが、モネンシンが対象とする家畜等の病原菌の鶏のコクシジウム症に発病する原虫、牛のコクシジウム症を発病す

る原虫ということであります。

モネンシンの細菌に対する抗菌スペクトル、代表的なグラム陽性菌、陰性菌に対する最小発育阻止濃度につきましては、表 2 ~ 4 にまとめております。モネンシンにつきましては、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属、*Bacillus* 属、*Clostridium* 属等のグラム陽性菌とかミコバクテリアムなどに抗菌活性を有しますが、グラム陰性菌である大腸菌等の腸内細菌科の細菌、*Pseudomonas* 属、真菌等には活性を示さないということが示されております。

まず表 2 を見ていただきますと、*Staphylococcus* 類には一応効いている、MIC は 5 ということです。一方で *Shigella*、*Salmonella*、大腸菌、*Vibrio*、*Klebsiella*、*Pseudomonas*、*Proteus* とかについては 50 以上ということで効かない。真菌であるカンジタも 50 以上ということで効かない。

その下、*Streptococcus* から一番下から 2 行目の *Corynebacterium* まで、この辺はグラム陽性菌でして、この辺は効いている、MIC が低いということが言えております。

次にめくっていただきまして、6 ページでございますが、表 3 ~ 4 におきましても、同じようにグラム陽性菌に対しては MIC は小さいけれども、グラム陰性菌に対しては大きい値になるということでございます。

「(2) 対象とする家畜等の病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布」ということで、鶏が分離された *Eimeria* 属におきましては、イオノフォア耐性株が報告されているということで、これは最小阻止濃度という観点で、これは原虫なのでちょっと見れないので、その中から 2 つの添付資料 31 というのに実験結果が載っておりますので、ここの辺の御紹介をしております。(1) がドイツでの実験なんです、北ドイツで分離された *Eimeria tenella* 野外分離株 10 株を対象にして、抗コクシジウム剤に対する感受性をバタリー試験法で検討しております。モネンシンは 6 株の野外分離株が部分的あるいは完全耐性を示しております。マデュラマイシン、モネンシン、サリノマイシン間の交差耐性は 5 分離株で認められているということでございます。

中国におきましては、広東省南海で分離された *Eimeria* 原虫について、モネンシンに対する薬剤耐性をワイヤーケージの鶏を用いて試験をした。その結果、南海地域で分離された *Eimeria tenella*、*maxima*、*acervulina*、のオーシストはモネンシン耐性であったということでございます。

「(3) 指標細菌及び食中毒由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布」でございまして、飼料添加物モネンシンナトリウムを使用することが可能である家畜、すなわち牛

及び鶏に由来する食中毒菌としては、*Campylobacter*、*Salmonella*、*C.perfringens*並びに指標細菌として *E.coli* 及び *Enterococcus* 属が重要であるが、*Campylobacter*、*Salmonella*、*E.coli* については外膜を有し、当該物質に対して耐性である。これはもともと耐性で効かないということでございます。

一方、家畜に由来する *Enterococcus* 属と *Clostridium* 属の野外株について、モネンシンに対する最小発育阻止濃度の分布は次のとおりということで、*Enterococcus* 属については、牛、豚、鶏の糞便から分離された *E.faecium* と *E.faecalis* に対するモネンシンの M I C 分布を表 5 のとおり示しております。

牛では *E.faecium* の M I C の範囲は 0.12 ~ 8 の間、*E.faecalis* の M I C は 2 ~ 8 でありまして、すべての報告で M I C 分布は一峰性を示し、耐性率はゼロと報告されております。

豚におきましては、*E.faecium* の M I C 範囲は 0.125 ~ 128 の間で、*E.faecalis* の M I C の範囲は 0.125 ~ 16 でありまして、この 2 文献から耐性率は 2 % なり 3 % であったと報告されております。

これは表 5 の *E.faecium* の方は豚の欄がございまして、豚の一番上のところに耐性 2 % とありまして、これはブレイクポイントを 16 として見ております。*E.faecalis* の方も豚の一番上の欄に記載されているものでございまして、これも耐性率 3 ということで、ブレイクポイントは 16 と見ております。それぞれ供試分離株数は 58 であったり 225 であったりという数でやっております。

なお、これらの報告では、豚に対してモネンシンは使用していないと報告しております。鶏につきましては、*E.faecium* の M I C の範囲は 0.25 ~ 8 の間、*E.faecalis* の M I C の範囲は 0.25 ~ 8 の間で、すべての報告で M I C 分布は一峰性を示し、耐性率はゼロであったとされております。

Clostridium 属でございますが、牛、豚、鶏及び七面鳥の糞便から分離された *C.perfringens* と、牛、豚及び鶏の糞便から分離された *Clostridium* に対するモネンシンの M I C 分布でございます。これは表 6 のとおり報告されております。

C.perfringens につきましては、牛では M I C の範囲が 2 ~ 4、M I C の分布が一峰性を示して耐性率はゼロということでした。

豚につきましては、M I C の範囲が 0.5 ~ 4 で、M I C 分布は一峰性を示して耐性率はゼロでございました。

鶏につきましては、M I C の範囲が 0.12 ~ 4 の間で、すべての報告では M I C は一峰性を示し耐性率はゼロということでございます。

七面鳥におきましては、MIC 範囲は 0.5~2 であって、MIC 分布は一峰性を示したということでございます。

Clostridium spp. について、由来する畜種は不明であります。MIC の範囲は 0.25 以下~4 ということで、MIC 分布は一峰性を示し耐性率はゼロということでございます。

次に 8 ページでございますが「(4) 耐性の獲得性の観察」ということで、*in vitro* で幾つかの試験がありました。*Streptococcus aureus*、*E. coli*、*C. perfringens*、*E. faecalis* の標準株を対象に増量継代法を用いてモネンシン添加培地で 20 代継代した結果、原株に比べて MIC の上昇が認められなかったとされております。

これはここに資料は示しておりませんが、資料 18 の中にあります。資料 18 の 23 ページにテーブル 6 というのがございます。テーブル 6 の「MIC of isolate Cultured with Monensin」。モネンシン添加培地で育ったもので、継代培養したものについての結果が出ております。このモネンシンという列の表がそれに当たります。

(2) としまして、8 ページに戻っていただきたいんですが、*Streptococcus* の標準株及び *Staphylococcus* 属の野外株を対象に耐性獲得試験を実施し、モネンシン添加培地で 12 代継代した結果、原株に比べて MIC は変化しなかったとされております。これは添付資料 34 の表に示されております。

また戻っていただきたいんですが、(3) としまして *S. aureus*、*E. faecalis*、*L. bifidus*、*C. perfringens*、*B. fragilis* 及び *E. coli* を対象に耐性獲得試験を実施しまして、モネンシン添加培地で 40 代継代して、その結果、*S. aureus*、*E. faecalis*、*L. bifidus*、*E. coli* については原株に比べて MIC は変化せず、*C. perfringens*、*B. fragilis* は上昇したということで、これは資料 35 の 6~7 ページに表がございます。これの 6 ページのモネンシンの欄。これは *E. coli* を除いたものが表 2 の方、*E. coli* については表 3 に出ております。このモネンシンという一番上のところがそれに当たる部分でございます。

とりあえずここまでいかがでございますでしょうか。

唐木座長 作用機序と抗菌スペクトル、感受性菌の分布のところは以上のとおりですが、何か御質問はございますでしょうか。どうぞ。

寺門専門委員 このモネンシンのいろんな亜種から分離された菌に対する最小発育阻止濃度の分布。例えば、7 ページでいいんですが、デンマーク、ベルギーの成績が載せられていますけれども、これらの国ではモネンシンはいつごろから使われていて、何年ぐらい経ったときの野外の状況なのかというのはわかりますか。

増田課長補佐 野外の状況につきましては、発表年がそれぞれ出ていますので、たしか発表年の前だったと思います。発表年からそんなにずれない期間で、そんなに長い年代は見えていないと思います。済みません、記憶なので、実際にもう一度はっきりと見てみないと完全なお答えはできないんですけれども、記憶ではたしか近い年代で、そんなに長い年代は取っていなかったと。

寺門専門委員 というのは、野外におけるセレクションのピリオドがどのくらいあったのかということがやはり背景にあった方がいいと思います。単年度一点法で見た場合に耐性が、もっと時間が経てばそれが出てくるのか。前から使っていたけれども、ないのかということで大分見方が変わってくるものですから、そういうのがわかれば教えていただきたかったんです。

増田課長補佐 もし、そういうことについては、当然、背景というのは非常に重要な話でありますので、評価書の内容にも書く必要があるのであれば、書いた方がいいのかなと思います。

唐木座長 そうですね。いつから使い出されたか。そして、この年に調べたらこうなったという、その辺は大事なところですよ。

ほかに御質問はございますでしょうか。どうぞ。

中村専門委員 全然内容ではないのですけれども、ミスプリです。8ページの199行。「*Bacteroides*」が正しいので、iが要らない。

唐木座長 「*bacterioi*」になっていますね。

中村専門委員 194行、そのちょっと上ですけども、「*Staphylococcus aureus*」で、これは *Streptococcus*。こちらの資料も *Staphylococcus* になっていました。

唐木座長 ありがとうございます。ほかに何かございますでしょうか。

それでは、最後まで説明を聞いて、もう一度質問に戻りたいと思いますので、最後の2つの項目の説明をお願いします。

増田課長補佐 それでは「6. 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質」のところから最後までざっと御説明いたします。

「(1) 交差耐性の獲得性の観察」ということで、*in vitro*の試験が何回かやられております。まず1つ目としまして、*S. aureus*、*E. coli*、*C. perfringens*などの標準株を対象に増量継代法を用いまして、モネンシン添加培地で20代継代して、原株、1代継代後、10代継代後、20代継代後の株について、これらの8種類に対します感受性試験を実施しております。その結果、ストレプトマイシンにつきましては、*C. perfringens*では原株が64、

1代継代後が32、10代継代後が64、20代継代後が64~128ということでございます。

クリンダマイシンにつきましては、*S. aureus*では原株が0.124、1代継代が0.25、10代継代が0.125~0.25、20代継代が0.125~0.5ということでございました。他の抗菌性物質については、抗生物質と細菌の組み合わせではMICの上昇は認められなかったとされております。

2)ですが、*S. aureus*、*E. faecalis*、*L. bifidus*などの菌を対象に耐性獲得試験を実施しまして、モネンシン添加培地で40代継代して、原株、40代継代の株について、13種類の抗生物質、ここに示したものでございますが、それに対する感受性試験を実施しております。

その結果、*S. aureus*についてはアンピシリンに対する、*B. fragilis*につきましてはエリスロマイシンに対するMICが原株に比べて上昇してございました。他の抗菌性物質、細菌の組み合わせにつきましては、MICが上昇した場合は原株の2倍量濃度以下の上昇ということでございました。

「(2)交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質」でございますが、モネンシンにつきましては、これまで医療では使用されておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質、交差耐性を示す物質はないことが確認されております。

また、*S. aureus*、*E. faecalis*、*L. bifidus*などについてはモネンシンの存在下における長期間の継代によって、タイロシン及びペニシリン等を抗菌性物質に対するMICの変化は小さいとされております。

「7.薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報」でございますが、モネンシン産生菌である *Streptomyces cinnamonensis* は、産生したモネンシンを細胞膜から離れた細胞外環境に効率的に輸送することで、モネンシンに対し耐性である。これらはモネンシンを細胞外に排出するタンパク質をコードしている *monT* 遺伝子が関与すると考えられている。

Streptomyces longisporoflavus が産生するイオノフォア系抗生物質 *Tetronasin* についても同様に *S. longisporoflavus* が *Tetronasin* を細胞外に排出する能力を有しており耐性である。関与した薬剤耐性決定因子 *tnrA* 及び *tnrB* につきましては、*S. lividans*、*S. albus* のモネンシン耐性に寄与しないとされております。

また、これまでにモネンシン耐性を選択する可能性のある遺伝子は、*monT* 遺伝子のほか、確認されておりません。

モネンシンと化学構造が類似したヒト用抗菌性物質がないことから、*monT* 遺伝子による耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質はないと判断されるということです。

済みません、222 行目のところが「*E. fragilis*」ですが、これは *B. fragilis* です。訂正してください。

以上でございます。

唐木座長 交差耐性を生ずる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性と、薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報というところで説明をいただいたわけですが、何か御質問はございますでしょうか。

我々がやらなくてはいけないのは、ハザードの特定ということですが、そういう観点から、このハザードに当たるのかどうかということだろうと思います。そんなところで詳しく見ていただきたいと思いますが、何か御質問は。どうぞ。

荒川専門委員 3点ありまして、1つは餌の量ですね。表示を見ますと餌に添加する量というのが 80 g/t ですから、80 mg/kg ぐらい。これと実際に実験に使った、この ppm というのがちょっと私はあまりなじみはないんですけども、この 120 ppm とか 134 ppm とかということと大体同じような値になるのかということ。

あと、7 ページですけども、表 5 の上から 2 つ目の豚のデンマークのところ、MIC 90 は 4 ですけども、MIC の範囲が 128 ということになっていまして、前の方の実験の実験では、そういう継代培養しても高い耐性度の変化はなかったということなので、この 128 というのはかなり高いかなという気がしますので、この論文で耐性に関わる決定因子について何か情報があつたかどうかということ。

もう一つは、これは要するにイオノフォアとして機能して、メンブレンのディスラプションを起こすんですけども、ヒトの細胞で例えば、抗がん剤も同じように p 糖タンパクで抗がん剤をくみ出すポンプがあるんですけども、そのポンプがこの薬によって影響を受けて、見かけ上、例えば、抗がん剤の効果が強く真核細胞で起きてしまうというような、あるいは起きないのか。そういった情報はあつたのかということ。その 3 点をお伺いしたいんです。

唐木座長 事務局の方でおわかりになりますか。

増田課長補佐 まず用量の方なんですけど、これは 80 g/t なので、実際の使用量というのは 80 ppm という形になります。実際のこの代謝試験で 110 ppm とか使っているんですけど、実際の使用量より多い ppm を使っております。

この 80 というのは、あくまでも日本の使用でありまして、実際のこの資料というのは海外の資料ですので、海外での使用状況と日本の使用状況の違いでそうなっているかと思えます。

この 128 と大きい部分についてなんですけれども、こちら辺は論文の方をもうちょっと精査してみないと何とも我々の方では、そこまで見切れていないというのが現状でして、その辺は後でまた先生方の御意見をお聞きしたいと思えます。

抗がん剤の関係の話は、どなたかそういう情報を持っておられたら、ちょっとお願いしたいなと思えます。

唐木座長 モネンシンは、私たち生理学、薬理学の分野では、ナトリウムイオノフォアとして多用していますけれども、それは細胞レベル、組織レベルの話なんです。人間に薬として与えることはほとんどないということですが、細胞レベルの話で少なくとも P- グリコプロテインとモネンシンの関係の論文は、私は見たことがないです。

モネンシンはかなりスペシフィックな効果があって、ナトリウムをどんどん細胞の中に入れて K^+ を減らすと。ナトリウムが増えると、哺乳類の動物の場合はナトリウム・カルシウム・エクスチェンジャーが働いて、細胞内にカルシウムが入ってくる。それで真菌の運動などが随分変わってくる。そんな実験には使われてはいますが、薬物吸収、薬物動態のところではモネンシンが PGP とどうかというのは、私は見たことがありません。もし必要だったら、Medline を引いてみればその辺で出てくるかもしれませんが、ないのではないかと思います。

ほかに何か御質問はございますでしょうか。どうぞ。

寺門専門委員 1 つだけ。そもそもコクシジウムのヒトに対する病原性に関する文献的なものを含めて、あったら教えてください。

増田課長補佐 特になんてですけれども、この *Eimeria* というのが非常に種特異性の強いというのは聞いたことがあります。もし、その辺で中村先生辺りどうでしょうか。

中村専門委員 私もそういうふうに聞いています。かなり種特異性が高くて、よそにはうつらない。

見上委員 私の知っている範囲内でも、鶏のコクシジウム及びこれは牛なんですけれども、ヒトにかかるとかそういった情報は一切ございません。昔からある病気です。養鶏産業が始まって昭和 30 年代の前半ぐらいに日本でも相当コクシジウムにやられて、大変な思いをしたと。今はワクチンも開発が進んでいまして、実際にこの薬を使っているかというのはわかりませんが、相当部分ワクチンであれしているという感じです。

寺門専門委員 最近免疫機能不全だとかエイズだとかそういう宿主に対して思わぬ悪さをするような話も出てきているものですから、そういうことはないですねということをお聞きしたかったんです。

唐木座長 ほかに御質問はございますでしょうか。

増田課長補佐 一応、資料を見ますとコクシジウムではないんですけども、例えば、トキソプラズマとかクリプトスポリジウムとか、その辺の話は添付資料の中に出ている部分もあります。その辺ももし必要であれば、評価書を書くときに検討していただければと思います。

唐木座長 私も昔、自分で実験をやったころのことを思い出すと、4ページのモネンシンの作用機序の概要ですけども、確かにATP欠乏を起こすんですが、哺乳類の細胞の場合はミトコンドリアに直接効いて、その機能を抑えることによってATP欠乏を起こすという機序があったような気がするので、その辺がもしあれば、それも加えておいた方がいいと思いますが、私ももう一回見直してみます。

増田課長補佐 これはあくまでたたき台なので、その辺は先生方の情報も得ながら、いいものをつくりたいと思います。

唐木座長 ただ、私のやったのは哺乳類の細胞なので、原虫でそれがあるのかとか、ちょっと調べないとわからないです。

ほかに何か御質問は、どうぞ。

荒川専門委員 ウサギなどの草食動物の場合はセルロースを分解する原虫や細菌を持っていないと、うまく栄養が摂れなくなるというようなことをちょっと聞いたことがあるんです。ヒトには直接関係ないんですけども、そういう一部の動物に対してはこの薬が餌に混じってしまうとそのような原虫や細菌が死滅し栄養が吸収できなくなるなどの困ったことになるとか、そういうことはないんでしょうか。

秋元係長 先ほど、事務局の説明に用いておりました資料1の2ページ目に、飼料添加物モネンシンナトリウムの使用ができるものというのが表1として掲げられておりますので、これ以外のものは対象となっております。

御懸念のウサギですけども、ウサギそのものが飼料安全法上、家畜というふうになっておりませんので、もともと使えないということになります。

唐木座長 ここに書いてありますが、間違っって馬に与えると発育障害が起こるとするのは、今の先生のお話になるかもしれないですね。

どうぞ。

寺門専門委員 今日のお話とは関係ないんですけども、実は送っていただいた資料の抄録がございましたね。抄録の中にちょっと事実と反する記載がありました。

それは抄録の17ページですけども、真ん中ぐらいのところに *C. perfringens* のことが

書かれているわけです。「食中毒は食品中で増殖した菌から排泄される毒素によるもので、直接の菌の感染によるものではないため、抗菌性物質の投与対象とはならず、耐性菌自身はハザードにならないと考えられる」というのがあるんですが、*perfringens*は食品を介して、動物体内で増殖し、そこで芽胞をつくって、毒素を産生します。要するにスタフィロコッカスやボツリヌスみたいに食品の中に毒素があって、その毒素を摂取してかかるという性質のものではないわけです。

事実、ウェルシュ菌による食中毒という、これは食品安全委員会がつくっているものですが、これを見ただけであれば、そのことも書いてあります。したがって、このところは直しておいた方がいいのではないかと思います。

増田課長補佐 この資料なんですが、農林水産省の方から資料として提出されているものでして、その旨、農林水産省の方に伝えたいと思います。ありがとうございました。

唐木座長 そろそろ予定をしていた時間になりましたが、本日の資料1につきましては、委員の先生方はよく御覧になっていただきまして、次回引き続きこの資料を基にして審議を続けさせていただきたいと思っております。

最後にその他の関連情報についての御説明をお願いします。

増田課長補佐 抄録の36ページ以降を御覧ください。ここにその他の関連情報として、モネンシンを用いることの有効性に関する情報が提出されております。

資料1につきましては、ハザードの特定に関する事項をとりまとめたということで、本情報は記載しておりませんが、審議の中で記載が必要という判断があるのであれば、これは追記するものと考えております。その辺はまた評価書をつくっている段階で必要だということであれば入れていくという形になるのかと思います。

唐木座長 全体について、また先生方の詳しい御意見を伺わなくてはいけないんですが、それは時間がなくなりましたので、次回に回すということにしたいと思います。

具体的な御指摘をいただきました事項については、また事務局の方で資料を整理していただくということで、専門委員の確認を入れていくということで、引き続き審議をさせていただきたいと思っております。

そんなところで事務局の方はよろしいですか。

増田課長補佐 わかりました。

唐木座長 それでは、その他として、この御相談ですが、本日は実際に薬剤耐性菌に関する関連資料を調査審議を始めたというところですが、農水からの提出資料で今、御意見をいただきましたが、そんな資料とか、あるいは評価書の案について精査をしていただく

分野と担当の方を決めさせていただきたいと思っています。勿論、担当の方がそこだけを見るということではなくて、全員の先生方に全体を見ていただきたいんですが、特にこの分野をとこのを決めて詳しく見ていただくという方式にしたいと思います。そんなことで進めさせていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。それでは、今日の項目の中で特に私はここがやりたいというところがあったら、御意見をいただきたいと思います。もしなければ、私の方で各分野の先生方の担当について、後でお願いをさせていただくということにさせていただきたいと思いますが、御一任いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。それでは、そのようにして進めさせていただきたいと思います。

また、我々だけでは足りない、参考人として専門家の情報が必要な分野というのがあるのかもしれませんが。またその辺につきましても、先生方の御意見をいただきたいと思います。

それでは、そういうことで次回の会合までに三森座長と相談をして、事務局の協力を得て、主な担当についての案をつくりたいと思いますので、もし御希望とか、この人が是非必要だというような御推薦がありましたら、早い機会に事務局にお知らせをいただきたいと思います。

それでは、そのほかに何か先生方から御発言はございますでしょうか。もしなければ、事務局の方からそのほかに何かございますでしょうか。

増田課長補佐 特にございません。

唐木座長 それでは、次回のワーキンググループの開催日については事務局に調整と案内をお願いします。

それでは、これで本日の「動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会(薬剤耐性菌に関するWG)」第9回の会合を終了いたします。どうもありがとうございました。