

食品安全委員会
肥料・飼料等（第 88 回）／微生物・ウイルス（第 51 回）
合同専門調査会（薬剤耐性菌に関する WG）議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 16 日（月）14:00～16:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 家畜等に使用するエンラマイシンによる薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価について
- (2) 家畜等に使用するバージニアマイシンによ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）

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

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員

（農林水産省）

関谷課長補佐

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、
関口課長補佐、大倉評価専門官、村山係長、秋山技術参与

5. 配布資料

資料 1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料 2 （案）家畜等に使用するエンラマイシンによる薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価

資料 3 （素案）家畜等に使用するバージニアマイシンによる薬剤耐性菌に関する
知見の概要及び食品健康影響評価

参考資料

6. 議事内容

○吉川座長 定刻になりましたので、ただいまから「第 88 回肥料・飼料等/第 51 回微生物・ウイルス合同専門調査会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を開催したいと思います。

本日は戸塚専門委員、細川専門委員が御欠席ということで、9 名の専門委員が出席です。

議題に入る前に、事務局から議事、資料の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。

それでは、本日の議事、資料につきまして確認をさせていただきます。

本日の議事でございますが、前回、概要について御説明させていただいた、「家畜等に使用するエンラマイシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」について御審議をいただく予定にしております。

また、2 年ほど前に一度、評価の方向性ということで御相談させていただいた「家畜等に使用するバージニアマイシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」について、改めて御審議いただければと考えております。

そのほか、その他を予定しております。

資料の確認をお願いいたします。

資料としまして本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづった 2 枚紙をお配りしております。

資料 1「薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況」として、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請の状況と、その審議の状況について取りまとめたものでございます。

資料 2 は、エンラマイシンの評価書案となっております。

資料 3 として、バージニアマイシンの評価書の素案をお配りしております。

机上配布資料を 2 種類お配りしております。

机上配布資料 1 につきましては、エンラマイシンの使用量に関する参考資料ということで 1 枚紙をお配りしております。

机上配布資料 2 ということで、平成 24 年度のと畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果ということで、農林水産省が公表している資料をお配りしております。

そのほかエンラマイシン、バージニアマイシン関係につきまして、参考資料をお配りしております。

追加の参考資料につきましても、それぞれ 1 部ずつお配りしておりますので、御確認ください。

お配りしている資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますよう、お願いいたします。

○吉川座長 資料及び机上配布資料から参考資料について、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、利益相反に関する確認をしたいと思います。事務局から食品安

全委員会における調査審議方法等について、平成 15 年 10 月 2 日の食品安全委員会決定に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項に関して報告をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等へ参加する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 12 月 2 日の委員会決定の 2 (1) に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生方はいらっしゃいませんので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○吉川座長 提出していただいた確認書については相違ございませんでしょうか。

それでは、議題 (1) 家畜等に使用するエンラマイシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、審議を始めたいと思います。

事務局、資料の説明をお願いいたします。

○村山係長 それでは、御説明いたします。

本日、御審議をお願いする家畜等に使用するエンラマイシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、前回、5 月のワーキンググループで概要及び評価の方向性について御説明いただきました。本日はそのときにいただいた御意見に対する対応を含めまして、最終的な食品健康影響評価まで御審議をいただく予定としております。

それでは、資料 2 に基づいて御説明させていただきます。

6 ページ、ハザードの特定に関する知見としまして、エンラマイシンの名称及び化学構造、化学名エンラマイシン A、B、化学構造について記載させていただいております。

7 ページ、構造式について記載させていただいております。11 行目から (4) としまして有効成分の系統について記載しております。エンラマイシンは *Streptomyces fungicidicus* が生産する、グラム陽性菌に強い抗菌活性を有するポリペプチド系抗生物質でございます。その成分はエンラマイシン A 及びエンラマイシン B の混合物でございます。エンラマイシンは日本において鶏、うずら及び豚を対象とした飼料添加物として指定されており、動物用医薬品またはヒト用医薬品としては使用されておりません。海外では、鶏の成長促進等を目的とした飼料添加物又は動物用医薬品として使用されております。

8 ページ、②関連する系統としまして、国内で飼料添加物として指定されているポリペプチド系抗生物質としましては、亜鉛バシトラシン、ノシヘプタイド及び硫酸コリスチンがございます。動物用医薬品としましては硫酸コリスチン及び犬、猫用でございますが、チオストレプトンがございます。ヒト用のポリペプチド系抗生物質としてはバシトラシン、コリスチン及びポリミキシン B がございます。なお、エンラマイシンが属するポリペプチド系抗生物質のうち、コリスチン及びポリミキシン B を除くものにつきましては、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おきま

して、ランク III になっております。また、コリスチン及びポリミキシン B につきましては、ランク I に位置づけられてございます。

7 行目からのダプトマイシンの記載について今回、削除させていただいておりますが、ダプトマイシンにつきましてはハリポペプチド系に分類されるということで、削除させていただいております。

19 行目から「2. 使用方法」としまして「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」ということで、飼料安全法に基づく使用方法について記載させていただいております。

9 ページ、2 行目から対象飼料及び添加量としまして、鶏、ブロイラー用、豚用の添加量を記載させていただいております。

10 ページ、(3) エンラマイシンの使用量としまして、エンラマイシンにつきましては 1976 年に飼料添加物として指定され、平成 16 年から 23 年までのエンラマイシン原体の製造実量に関しましては、年間 1,270～7,200kg となっております。こちらは、前回のワーキンググループでどのくらいの割合で豚、鶏に使用されているかということで御意見をいただいております。それにつきまして机上配布資料 1 を御覧いただきたいと思っております。こちらの資料にエンラマイシン原体の使用量の畜種別割合ということで記載させていただいております。平成 20 年 10 月以前におきましてはブロイラー用が 9 割ということでしたけれども、平成 21 年 10 月以降から現在につきましては、ブロイラー用が約 65%、豚用が約 30%となっております。

また、製造量につきましては、平成 16 年が 7,200kg で平成 17 年が 1,200kg ということで大きく落ち込んでおりますけれども、こちら製造所の移転に伴いまして在庫を持つために平成 16 年に大量に生産したということで、年間の流通量としましては 4,000kg 前後でおおむね変わりはないということでございます。

15 行目から「3. 海外における評価、規制の状況等」といたしまして、海外ではブラジル、中国及びインドネシアなど約 30 カ国で使用されておりますが、米国、カナダ、欧州、オーストラリア及びニュージーランドでは使用されておられません。なお、これらの国においてエンラマイシンの耐性菌に関するリスク評価につきましては、行われておりません。

これら先進国で使用されていない理由ということで前回御指摘をいただいておりますが、メーカーに確認したところ、特に明確な理由はわからなかったのですが、以前、製造していたメーカーで欧州での使用の申請等をしなかったということは伺っております。

11 ページは「4. 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」について記載してございます。対象動物は豚と鶏ですので、豚と鶏について記載してございますが、かなり大きな分子ですので、概要としましてはいずれも吸収されないとなっております。

6 行目から ¹⁴C 標識エンラマイシンを単回又は 7 日間経口投与した試験では、単回投与及び 7 日間連続投与後の 6 時間では、血中のエンラマイシン濃度は検出限界未満であったと記載してございます。

14 行目から同様の試験で 40 又は 400mg/kg 体重を投与した試験におきましても、同じく全試料中の血漿中エンラマイシン濃度は検出限界未満であったとさせていただきます。

20 行目から分布につきましては、腸管からの吸収がないので経口投与した豚では、血液及び臓器・組織中に分布しないことが確認されております。

27 行目から代謝について記載しております。酸化クロムをインジケータとして飼料に添加して、3 日間混餌投与（混餌濃度 20mg/kg）で代謝試験が実施されております。インジケータ濃度につきましては十二指腸で 1 回 1/10 以下に希釈された後、盲腸上部から次第に上昇して、回腸あるいは盲腸で一度低くなった後、直腸まで上昇したとなっております。エンラマイシン濃度はインジケータ濃度と並行した濃度を示し、その比率はほぼ一定であったということで、エンラマイシンは抗菌活性を失わずに腸管内に分布することが確認されております。

12 ページ、排泄につきましては¹⁴C 標識エンラマイシンを投与した試験でございますが、糞尿中の放射活性濃度は 1 回目の投与後 24 時間までに投与量の 18.6 及び 22.4%が、7 回目の最終投与の 6 時間後までに 48.8 及び 61.4%が排泄されたとなっております。尿中の放射活性濃度は 0.06 及び 0.09%、7 回目の投与 6 時間後につきましては 2.26 及び 0.30% ということで、ほとんどは糞中に排泄されております。

14 行目から鶏について記載してございます。鶏につきましても豚とほぼ同様に、¹⁴C 標識エンラマイシンを投与した血中エンラマイシン濃度は、検出限界未満となっております。

30 行目から、分布につきましては経口投与では同じく腸管から吸収がないということで、血液及び臓器組織中に分布しないことが確認されてございます。

12 ページ 40 行目から排泄について記載しております。13 ページにかけまして、こちら試験では投与後に概ね 100%が排泄されたということで、豚よりは早くなっております。

残留試験につきましても、吸収されないということで検出されないというデータになってございます。

14 ページ 16 行目から「5. 抗菌活性の機序及びタイプ」を記載してございます。作用機序に関しましてはグラム陽性菌に抗菌活性を示しますが、グラム陰性菌には抗菌活性は示さないとしております。こちら作用機序に関しましては、細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカン合成過程の脂質中間体 Lipid II と結合しまして、こちらトランスグリコシラーゼの基質でございますので、こちらの基質がトランスグリコシラーゼに供給されなくなるということで、ペプチドグリカン合成を阻害すると思われるかと考えてございます。作用のタイプにつきましては細胞壁の構成を阻害するということで、殺菌的に作用するとしております。

ここまで、御審議をよろしくお願いいたします。

○吉川座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から前半、14 ページに至るまで化学構造、使用方法、海外での評価、規

制状況、体内動態等について説明を受けましたけれども、何か御質問、御意見ございますか。前回、資料を出してもらったところで幾つか委員からの質問に対して事務局からの答えも書いてあります。

成長促進用の飼料添加剤として鶏と豚に従来から使われてきて、経口投与になるが、ほとんどのものは排泄されてしまうという説明であったかと思います。先進国で使われていないことに関してはわからないが、多分、国産品なので開発したときに海外で申請していなかったことが影響しているのかもしれないということです。特によいですか。池先生、どうぞ。

○池専門委員 飼料添加物として使われている抗菌薬は減少してきていると思っています。参考までに。主に使用されている抗菌薬は何でしょうか。エンラマイシンの使用量が出ておりますが、この量が多いのか少ないのか他剤との比較のしようがないので、何が多く使われているか、わかれば教えてください。

○関口課長補佐 エンラマイシンにつきましては、抗菌性の飼料添加物の中の約 4%程度の流通ということで、量としては大きいものではないと思っております。

○吉川座長 ちなみに、何種類くらい使われているのですか。

○関口課長補佐 指定があるものは大体二十数成分くらいになると思います。多いものとしたしましては、同じポリペプチド系のコリスチンが多く使われている傾向があるようです。あとはバシトラシン、ノシヘプタイド、テトラサイクリン関係、タイロシン、また、以前評価いただいたフラボフォスフォリポールなど、ポリエーテル系のものが使われております。

○吉川座長 ということだそうです。それほどメジャーではないということらしいです。

○池専門委員 こういった抗菌薬は飼料会社のレベルにおいて出荷されるすべての飼料に添加されていると理解してよろしいのですか。

○関口課長補佐 飼料添加物につきましては、飼料会社で餌に混合しているかと思えます。

○池専門委員 少なくとも、鶏の飼料だと全て入っている。

○山本評価第二課長 何を混ぜるかは農家、生産者との話の中で決まっていくと思うのですが、均質に混ぜる必要があるので、自家配合のような仕方はせずに、飼料工場に混ぜています。

○池専門委員 大規模な飼育企業では、家畜生産者の希望または指示で添加しているという理解でよいですか。

○山本評価第二課長 そうですね。

○吉川座長 ほかにございますか。いいですか。

では、続きの説明をお願いします。

○村山係長 それでは、引き続き御説明いたします。

14 ページ 35 行目「6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布」でございます。

エンラマイシンの抗菌スペクトルにつきましては、15 ページの表 1 にまとめてございま

す。前回のワーキンググループで菌名や分類が古いものがあったことから、菌名を現在のものを記載するというのと、株名のカラムを分けるようにという御指摘をいただいておりますので、表の中ほど *Diplococcus* につきましては現在、*Streptococcus pneumoniae* ということ、また、*Salmonella typhosa* につきましては、*Salmonella Typhi* ということと整理をさせていただいております。

15 ページ、下から 3 行目から、対象とする家畜等の病原菌ということで、*Streptococcus* につきましては豚及び鶏由来株につきましては MIC が $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/mL}$ ということ、全ての被験菌がエンラマイシンに感受性を示していたとしてございます。

12 行目から、指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布について記載してございます。エンラマイシンはサルモネラ及び大腸菌に対しては抗菌作用を示さなかったとしてございます。また、カンピロバクターに対する抗菌活性については、報告はございません。

また、腸球菌に対するエンラマイシンの MIC₅₀ につきましては、 $4 \mu\text{g/mL}$ と報告されてございます。

また、国内における家畜由来の *Clostridium perfringens* の感受性につきましては、16 ページの下段の表 2 にまとめてございますが、こちら 17 ページを御覧いただきまして 1979 年から 1994 年までの肉用鶏由来の菌の MIC の分布を記載してございます。1979 年で $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/mL}$ 、1994 年で $0.012 \sim 0.2 \mu\text{g/mL}$ ということ、結論としましては 1979 年から 94 年まで大きく変化していないということを記載してございます。

17 ページ、3 行目から「7. 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性」について記載してございます。

18 ページにヒト用で用いられておりますバシトラシン、コリスチン、ポリミキシン B、バンコマイシン、ダプトマイシン及びラモプラニンの構造式を記載しております。こちらコリスチン A 及び B、ポリミキシン B につきましては、記載をアミノ酸の記載から化学構造式の記載を変更させていただいておりますので、こちらの構造式につきましては参考資料 1 としてお配りしております。

19 ページ、関連するヒト用抗菌性物質とその交差耐性について記載してございます。

エンラマイシンにつきましては、コリスチン、ポリミキシン B とは作用点が異なり、ポリミキシン B につきましては細胞外膜のリポ多糖やリン脂質と結合し、膜構造を破壊する。また、ダプトマイシンにつきましては同じくグラム陽性菌の細胞膜と結合するということで、エンラマイシンと作用点が異なるため、これらの抗生物質との間に交差耐性はないと推察されると記載しております。

バシトラシン及びバンコマイシンにつきましては、エンラマイシンと同様に細胞壁のペプチドグリカン合成に作用して、細胞壁合成を阻害することになってございますが、バシトラシンにつきましては pyrophosphate の脱リン酸化反応を阻害するという、バンコ

マイシンにつきましては同じく Lipid II に結合しますが、バンコマイシンは Lipid II のペプチド末端の D-アラニル-D-アラニンに結合することを記載してございます。

また、エンラマイシンと構造が類似するラモプラニンにつきましては、VRE や VRSA にも抗菌活性を示すということで、バンコマイシンとラモプラニンの作用点は異なっていると考えられてございます。

以上のことから、エンラマイシンについてもバンコマイシンとの間に交差耐性はないと考えられると記載しております。

28 行目から、一方でラモプラニンがバンコマイシンと交差耐性を示したが、その耐性機序は不明であるという一報告について記載してございます。こちら増量継代法により、ラモプラニン存在下で継代した黄色ブドウ球菌において、ラモプラニンの MIC が 0.75 µg/mL から 8 µg/mL まで上昇したとになってございます。また、バンコマイシン及びナイシンにつきましても、交差耐性を示したと記載しております。

この耐性株を抗菌性物質無添加で継代すると、MIC は約 1/2 に低下していたということで、交差耐性に関する遺伝的及び生化学的な機序等は不明であるとの考察がされております。

20 ページ (3) としまして、関連するヒト用抗菌性物質の有効性及び重要性として記載してございます。バシトラシン及びコリスチンにつきましては、国内において飼料添加物または動物用医薬品としても使用されてございます。ポリミキシン B、バンコマイシン及びダプトマイシンにつきましては、飼料添加物及び動物用医薬品としては使用されてございません。

21 ページ、15 行目からラモプラニンについて記載してございますが、ラモプラニンはエンラマイシンと構造が類似しており、抗菌作用の機序も同様と考えられております。こちらは現在、米国において *Clostridium difficile* の治療薬として Phase III の臨床試験が計画されている段階のため、国内外においてもヒト用の医薬品としては使用されてございません。

23 行目から「8. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報」として、耐性獲得に関する試験を記載してございます。

in vitro の試験としまして、ヒト由来の *Staphylococcus aureus* について増量継代法により耐性獲得パターンが検討されてございます。こちらでは被験菌の MIC が 0.05 µg/mL から 0.4 µg/mL に上昇してございますけれども、この耐性は不安定なものであり、無添加培地で生育させると、こちらは獲得前に戻ったということで、耐性変異株とは考えにくかったと記載しております。

36 行目から、家畜由来の株を用いた試験では、継代 10 代までに被験した全ての菌株の MIC が 1~4 倍に上昇したということを記載してございます。こちら 1~4 倍という書き方がわかりにくいという御意見がございましたので、記載を修正させていただきたいと考えております。MIC が上昇した株につきましては無添加培地で 10 代継代培養した場

合に、その耐性が変動するかということで、そのうち 5 株では耐性が保持されていたという報告となっております。

22 ページ、*in vivo* の試験ということで 2 試験行われておりますが、実験室におきましてエンラマイシンを豚の飼料に添加しまして、糞便から *Streptococcus*、*Lactobacillus*、*Clostridium* を分離して、菌数の経時的な変動が調べられてございます。こちらにつきましては *Streptococcus* でエンラマイシン 1mg 添加培地に発育する株が増加したということでございます。しかし、エンラマイシンを添加した培地から分離された *Lactobacillus* 及び *Streptococcus* につきましては、MIC を測定したところ、その分布にほとんど変化はみられなかったとなっております。

18 行目から、野外における *in vivo* 試験について記載してございます。古い試験になりますが、1978 年に国内においてエンラマイシンまたはチオペプチンの添加または無添加を 1 年以上続けている農場から鶏及び豚の糞便から腸内細菌を分離しまして、エンラマイシンの MIC が調べられてございます。こちら MIC の分布を比較したところ、エンラマイシンの有無に関係なく、ほぼ同様のパターンを示したことを記載してございます。また、この試験から 3 年後に同様の試験が行われておりますが、飼料中のエンラマイシンの添加の有無に関係なく、ほぼ同様の MIC の分布のパターンを示したと記載してございます。

38 行目から交差耐性に関する試験について記載してございます。ヒト由来のテトラサイクリン、ストレプトマイシン、ペニシリン、カナマイシン、クロラムフェニコール、マクロライド系、β-ラクタム系の抗生物質に耐性を示す黄色ブドウ球菌 100 株については、エンラマイシンに感受性を示し、それらの抗菌性物質と交差耐性を示さなかったと報告されてございます。

また、同じくヒトから分離された黄色ブドウ球菌 78 株、これらのうち 100 µg/mL 以上の高度耐性を示す株は、25 株以上含まれているということでしたが、これら 78 株全てに対するエンラマイシンの MIC 分布は 0.5~5 µg/mL であったとなっております。

「一方」という言葉が不明瞭という御意見がございましたので「しかし」という記載に変更させていただきたいと考えております。

25 行目から「9. ハザードの特定に係る検討」としてございます。エンラマイシンにつきましては 1976 年に飼料添加物に指定されて以来、家畜の飼料添加物としてのみ使用されている抗菌性物質であり、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては使用されてございません。腸球菌や黄色ブドウ球菌など、グラム陽性菌に耐性を生じさせる可能性があり、構造が類似しているラモプラニンにつきましては人工的に耐性を獲得した黄色ブドウ球菌がみられたという報告はございましたが、その機序は不明であったと記載しています。また、交差耐性に関する試験では、ヒト用抗菌性物質の間に交差耐性を示したという報告は得られておりません。

また、鶏由来の *Clostridium perfringens* につきましては、薬剤感受性試験においてエンラマイシンの MIC は低い値のままであり、大きな変化はなかったと記載してござい

す。このようにエンラマイシンは家畜のみに使用される抗菌性物質であり、現在、国内でヒトに使用されている抗菌性物質とは作用機序が異なり、交差耐性を示したという報告がないこと、野外で家畜由来耐性菌が認められていないことから、食品を介してヒトに対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断したと記載してございます。

○関口課長補佐 こちらまでで御審議をお願いいたします。

○吉川座長 ただいま事務局から評価の後半の部分のエンラマイシンの作用機序、主として細胞壁の合成阻害、また、抗菌スペクトルと感受性菌の分布ということで特に変化はしない。耐性を生じる可能性のあるヒト用の抗菌性物質またその重要性について、作用機序が近いという点ではバンコマイシンに近いが、実際に標的分子としての作用機序が違って交差を起こさないという説明です。また、薬剤耐性の決定因子、ハザードの特定に係る検討という項目について説明がありましたが、何かいくつか矛盾するというか、結果としては遺伝的な変異が起こるのか起こらないのかは、ヒトから分離したものと動物から分離したものでは少し違うような結果も出てまいりましたが、実験室での *in vivo* 実験あるいはフィールドの実験は特に感受性としてはほとんど変わらないという結果が出ているということです。

ただいまの説明について、まだアメリカで Phase III にはなっているが、最も構造上から作用機序に近いラモプラニンという抗生物質があるということのようです。

どうぞ。

○砂川専門委員 前のページになるのですが、10 ページに食用を目的としてと殺する前 7 日間の豚、鶏またはうずらへの使用禁止等ということが書かれておまして、これは恐らくかなり古い慣習というか、そういったやり方で 7 日間くらいは飼料添加物を与えない形でと殺をするということだろうと思います。その従来やり方で抗菌薬の排泄がされて十分消えているというか、なくなっているということで、その点は大丈夫だという御判断になるわけでしょうか。

○関口課長補佐 こちらについては、飼料安全法の中でこのような規制がされております。基本的には投与した後、薬剤の残留という観点から恐らくこのような使用禁止の期間を設けているかと思しますので、この期間を遵守すれば薬剤の残留については問題ない値まで下がっているかと思えます。

○吉川座長 いいですか。これは飼料安全法で一律に規定されていて、エンラマイシンそのものの先ほどの薬物動態から見れば、7 日間置かなくてもほとんど排出されていってしまっているが、飼料添加物として一般的なルールになっているということなのですか。

○関口課長補佐 そうですね。飼料安全法の中で抗菌用飼料添加物については、このように一律の休薬期間というか、使用禁止の期間が設けられているということです。

○吉川座長 わかりました。

○池専門委員 抗菌薬の 14 ページから 15 ページの表 1 のデータで、ここに嫌気性菌の感

受性、MIC は出ていないですね。嫌気性菌に対しての記載は 16 ページの文章の中にある *Clostridium perfringens* くらいでしょうか。嫌気性菌の例えば *Bacteroides* あるいは *Fusobacterium* などのデータはないでしょうか。 *Clostridium* のみでしょうか。

○大倉評価専門官 もとのデータでは、ここに記載させていただいている菌のデータしかございませんでした。

○池専門委員

推測できるようなデータが 22 ページに *in vivo* 試験という記載でございますね。これは例えば野外における *in vivo* 試験、b ですか。a でもよいですが、これはどう理解すればよいのでしょうか。この文章の流れは。例えば b の *Streptococcus*、*Lactobacillus*、*Bifidobacterium*、等の菌種が書いてあるのですが、これらの菌がこの薬に対して感受性なのか MIC が高いのか、そういう記載はこの資料にはございますか。

○大倉評価専門官 机上に置かせていただいているエンラマイシンという記載のある資料の 62 番の 3 ページなのですが、検査対象菌種ということで *Lactobacillus*、*Streptococcus*、*Clostridium* という記載のみで、これは古いデータなのですが、これのみという記載になっております。

○池専門委員 わかりました。耐性菌を選択することにおいてこの薬が何の問題もないかということ、かなりあるのではないかと。15 ページの表 1 を見ますとグラム陽性菌に非常に抗菌活性があつて、グラム陰性菌は全く効かない。例えば肺炎桿菌も自然耐性ですね。

もう一つ大事なのは、*Clostridium* に非常に感受性がある。お聞きしたかったのは嫌気性菌に対してどれぐらいの影響があるかということを知りたかったのです。

嫌気性菌は我々人間、動物の腸管細菌叢を正常に維持するのに大事な役割をしている菌属の一つです。嫌気性菌が減少して、逆にグラム陰性菌の耐性菌又は自然耐性菌を選択する可能性が高いのではないかと。一般に薬剤耐性菌が選択される一番の原因は、抗菌薬が細菌叢を相当破壊することですので、そういった意味では嫌気性菌に影響をどれくらいしているのかが、知りたいところです。

一応、参考になるのが *Clostridium* 属は相当影響を受けているだろうと推測できます。この薬が耐性菌を選択することにおいて安全かどうかは慎重であつてよいかなという感じはします。この薬そのものに対する耐性菌や、あるいは交差耐性等においては問題ないと思います。しかしながら、病原細菌のグラム陰性菌を選択するため、この薬とは直接関係のないグラム陰性菌の耐性菌、例えば β -ラクタム剤耐性菌を選択する可能性はあると思います。

○吉川座長 池先生、グラム陰性の嫌気性菌、例えば *Clostridium* 属のエンラマイシンに対する感受性を調べれば、多分もし作用機序がペプチドグライカン系のあれであれば効いてしまいますね。そうすると間接的影響としてそちらが下がって、グラム陰性菌のポピュレーションが変動するということは論理的にはあり得ることでは。

○池専門委員 大いにあると思います。もし仮定としてヒトに投与したとき症状として、

下痢が起きると思います。*Clostridium* などの嫌気性菌に影響を及ぼしますので、グラム陰性菌の病原細菌が残って選択されます。もしそれが耐性菌であればそれは恐らくふえてくる可能性があります。エンラマイシンそのものについては、この評価書案で問題ないと思うのです。しかし本当に無害かという点、表 1 を見ている限り懸念はあるだろうという意見です。

○吉川座長 でも先生、実際には何十年も添加物として使っていて、家畜だから人との感受性は違うかもしれないが、添加物として使用している濃度が例えば治療用として高濃度で投与したときには腸内フローラの変化を起こすくらいの作用機序があるとしても、ここで添加しているドーズで本当にそういうことを、逆に言うと間接的な格好でグラム陰性菌を増加させるのだとすると、むしろ成長促進剤としては使えなかったような気がするのですが。

○池専門委員 飼料添加物で一番まずいのは、非常に低用量である一定の期間使うということです。その典型がアボパルシンだったはずなのです。アボパルシンは低用量で長期に使用され耐性菌を選択しました。細菌の生育に影響がない程度の非常に小容量を長く使うということが逆に耐性菌を選択することになると思うのです。ただ、この薬の問題は、最低このような議論があったことを残しておいたほうがよいのではないかと。専門家がいて何も言わなかったかということになりますので、グラム陰性菌の各種耐性菌を選択する可能性がある薬と思われる。荒川先生、何か意見を言われたほうがよいと思うのですけれども。

○吉川座長 荒川先生、指名のようですが、何か。エンラマイシンそのものの作用というより。

○荒川専門委員 そうですね。確かに池先生の御指摘は、ある一面、注意すべき点の一つかなという感じがいたします。やはり鶏や豚を想定した投与の場面が想定されていますので、例えば表 1 にもグラム陰性菌ではカンピロバクターのデータはここにはないですね。それから、鶏で例えば病原大腸菌等、グラム陰性菌の ESBL 産生菌が海外の鶏の便あるいは鶏肉から高頻度に分離されるという報告もたくさんありますので、このエンラマイシン投与は、そういったほかの病原菌や耐性菌にどのような影響を及ぼすのか、及ぼさないのかというデータがもしあれば、評価の重要なポイントになるのかなという気はいたします。

○池専門委員 座長が話されているように、確かにデータが少ないですから、この薬が薬剤耐性菌選択にどう影響するかということは推測の域を出ないですが、一般的な抗菌薬による耐性菌の選択という機序を考えたときに、薬剤耐性菌選択の可能性は否定できないと思います。しかしこの薬の各種の常在菌に対する感受性データが少ないですからそれ以上の議論はできないかと思います。様々な薬を添加しているときに、この薬 1 つの影響を類推するのは難しいと思います。このような意見と議論があったことを議事録に記載しておいたほうが安全かと思います。

○吉川座長 多分、データはないでしょうね。一つはそういう結構腸内でメジャーである嫌気性のグラム陽性菌に対する感受性が多分あると思うのですが、それによって逆に健康体ではないですが、浮き上がってくるほうのグラム陰性菌の中にエンラマイシンではなくて必要な抗生物質に対しての抵抗性のものが優位を占めるような影響を出すかどうかという評価は、多分データはないだろうね。エンラマイシンの飼料添加に関して。

○関口課長補佐 そうですね。今はないです。

○姫田事務局長 そういうことだと、池先生がおっしゃったようにエンラマイシン単体での問題点というよりは、いわゆるポリペプチド系の抗菌性物質全体の課題として今、議事録にきちんと残しておくということによろしいですか。

○池専門委員 専門調査会としてはそれでよろしいかと思います。

○姫田事務局長 そこは議事録に残すということ。

○池専門委員 もし可能ならば。そういう意見があったということを議事録に残してください。

○荒川専門委員 議事録にそういったディスカッションが行われたということをとどめていただくのは重要だと思います。また、この薬が、エンラマイシンが承認されて使用された後に、そういう影響はないかモニタリングを並行してやられるとよろしいかなと思いますので、その辺はこういうもの書き込むのかどうかわかりませんが、そういう視点も必要かなという気がいたします。

○吉川座長 わかりました。

どうぞ。

○山本評価第二課長 制度的な整理とあわせて記載をさせていただく。これはおさらいですが、動物用の薬とヒト用の薬としては使用されていない、添加物として使用されている。今回、耐性菌のハザードとして直接のハザードに対する耐性化の影響はこうだが、フローラに対する影響など、そういうものがある。そこは抗菌性物質の適正使用、慎重使用、耐性菌のモニタリングのような話を慎重に行っていく必要がある。ほかの評価のときも書いている、そこは気をつけて今後ともというものをきちんと書いておくということで、対応させていただきたいと思います。

○吉川座長 そういうことでよいですか。

○池専門委員 結構でございます。

○吉川座長 では、今の点は切り口が違いますが、でも生物学的には確かに重要で、確かにそういう視点から分析やモニタリングをするということは余り行われなような気がしますが、そういう視点からの安全性使用、あるいは必要であればそういうモニタリングを含めて使用するに当たって検討していく必要があるのではないかと、評価のどこかに書き加えることでよいですか。

ほかにございますか。

○田村専門委員 19 ページなのですが、これは関連するヒト用抗菌性物質との交差耐性に

ついてというところなのですが、エンラマイシンについて一番注意しなければならないのは、ランク I のポリミキシン B とコリスチンのはずです。交差耐性は非常に重要だと思うのですが、これはいわゆる推定での話のみで、実際のデータはないのです。そのランク I の抗菌剤に対する交差耐性ということ推定のみで科学的評価と言えるかどうかという点、どうですか。

○吉川座長 最初に調べた報告はないと書いてあるから、確かにエビデンスではないですね。

○田村専門委員 それでよろしいでしょうか。結局、わからないような耐性が出るということは、私たちが耐性菌の調査をしているとよく出てくるわけです。それで新しい耐性機構が見つかったなど、そういうことが起こってくる中で、ほかのランク I でなければ私は大したことないかなと思うのですが、ランク I の抗菌性物質をそれと同じように扱っていかということなのです。

○吉川座長 私は専門家でないので、ここの文章のみを読むとペプチドグリカン合成系と LPS を含めた陰性菌の外膜に働くので、作用機序が違うから交差耐性は起こさないだろうと言われると、そんなものかなと素直に思ってしまうのだが、それほど単純ではないということですか。

○田村専門委員 今、医療の中でコリスチンは非常に重要な薬で、化学療法学会の適正使用のガイドラインが出ているくらいの薬です。それと関連するコリスチンについての扱いが、こういう表記でよいのかは、ぜひ池先生や荒川先生の御意見を聞きたいと思います。

○吉川座長 池先生、荒川先生、どうですか。この交差耐性。

○荒川専門委員 確かにポリミキシン B、コリスチンは膜の LPS やリン脂質にマイナスにチャージしたところに結合して、膜の機能を阻害するというので、エンラマイシンの作用機序とかなり違うので、交差耐性がないと推測されるのは、そういうメカニズムの違いということと、もう一つは実際に野外でこれまでエンラマイシンを使っていて、もしポリミキシンやコリスチン耐性のものが出てきていけば、恐らく報告があるはずなのですが、一応そういうものがこれまでないということになると、可能性はゼロではないのですが、かなり低いのかなとは思いますが。

ただ、これも先ほど同じようにこういう薬を承認した後は、そういう関連する抗菌薬の耐性に対しての変動をきちんとモニタリングしていくしかないのかなと。あるいはもし臨床的に重要だということであれば、実際にどこかでそういう交差耐性がないかどうかということの研究して、起きる頻度や程度、耐性度の変動を調べるようなデータを得てみるということが必要かなと思います。

印象としてはこれまで使ってきて、そういう影響が余らないということであれば、交差耐性がないと推定されるという記述で大きな間違いはないかなという気はします。

○吉川座長 池先生、意見はありますか。

○池専門委員 系統が違う薬なので、恐らくそういうデータはないと思います。今後の追

跡調査ということでいかがでしょうか。

○吉川座長 田村先生、よいですか。

○田村専門委員 はい。ぜひモニタリングでそういう視点での調査を続けていただければと思います。

○関口課長補佐 最後、評価のあたりで文言を加えることを検討させていただきたいと思っています。

○吉川座長 荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 このエンラマイシンなど、この類のお薬は細胞壁、ペプチドグリカンの合成等に影響するのですが、同じようなペプチドグリカンの合成にかかわるホスホマイシンは全く作用機序が違いますが、同じように細胞壁のペプチドグリカン合成の阻害薬ですので、そういうものにも交差耐性は恐らくないと思います。ホスホマイシンは家畜にもかなり使われていますので、そういう記載を少し追記しておかれるとよろしいかなという気がするのですが。

○吉川座長 では、先ほどの 2 点について評価に追加というか、書き加えるという形で、できればフィールドでのモニタリングデータのようなものが追加して出てくれば、より評価としては科学的に強くなるかと思います。そういう点でよいですか。

○田村専門委員 はい。

○吉川座長 ほかにございますか。どうぞ。

○甲斐専門委員 大変細かいことで恐縮です。15 ページの表 1 ですが、前回会議のときに菌種と菌株名を別のカラムに分けていただきましたが、この中の下の *Vibrio cholerae* の菌株名が **Inaba** になっています。**Inaba** というのは血清型で菌株名ではありませんので、この **Inaba** は削除してしまったほうがよいかと思います。

○吉川座長 修正をお願いします。

○関口課長補佐 そのように対応させていただきます。

○吉川座長 ほかにございますか。

ないようですので、評価の最後をお願いします。

○村山係長 最後の食品健康影響評価について御説明させていただきます。

24 ページの 2 行目からになります。食品健康影響評価としましては、エンラマイシンの家畜等への使用により、エンラマイシン耐性菌が選択される可能性は否定できないが、エンラマイシンがヒト用医薬品として使用されていないこと、エンラマイシンがヒトに使用されている抗菌性物質とは作用機序が異なり、交差耐性を示したという報告がないことなどから、特定すべきハザードがないと判断した。したがって、エンラマイシンを家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とは言えないので、リスク評価機関である農林水産省において、引き続き情報の収集に努めるべきと考えたと記

載しております。

また、先ほどいただきました適正使用やモニタリングに関する記載をこちらに追記することを検討させていただきたいと考えておりますので、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 文言等は事務局で整理させていただいて、御相談させていただきますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 今の議論の中で問題になった部分は、食品健康影響評価に追記するという事です。しかし、趣旨としては今まで説明のあったように、特に特定すべきハザードとなる因子がエンラマイシンの場合には現時点では科学的にみてないということで、そういう意味ではハザードとしての因子なしということで、食品健康影響評価としては無視できるという答えを返すということですが、よいですか。

特にないようですので、先ほどの点を追記するという形で評価を終えたいと思います。直したところはまた各委員に。

○関口課長補佐 先生方にまた御確認いただきますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 わかりました。

それでは、一応このエンラマイシンについての評価は終えたいと思います。どうしますか。少し休みをとりますか。続けてしまいますか。

○関口課長補佐 10分ぐらい休憩を挟ませていただけますか。

○吉川座長 では、あの時計で3時10分までお休みをとって、次のバージニアマイシンに入りたいと思います。

(休 憩)

○吉川座長 少し時間をオーバーしてしまいましたが、エンラマイシンについてはヒトに健康影響を与える可能性は無視できる。特定するハザードとして検討した結果、特にないということで評価を終えたいと思います。

それでは、次に資料3、バージニアマイシンの説明をお願いいたします。

○大倉評価専門官 御説明させていただきます。

お手元の資料3を御覧いただきます。バージニアマイシンにつきましては、おとし8月の本ワーキンググループにおいて、評価の方向性につきまして一度御相談させていただいたところです。その後、専門委員の改選やヒトの医療上重要な抗菌性物質のランクづけの見直しを行いましたことから、本日、前回御指摘いただいた事項の対応及び評価の方向性につきまして、改めて御相談させていただきたいと考えてございます。

それでは、資料3の家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する知見の概要及び評価の方向性を御覧ください。

4ページ、経緯に2012年、前回のワーキンググループですね。8月28日のワーキンググループ及び2014年3月31日の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の改正を記載しております。

6 ページ「I. 評価の経緯及び範囲等」でございますが、本評価は評価指針に基づいて行うものでございます。

18 行目、評価の範囲でございますが、バージニアマイシンは鶏及び豚に使用される飼料添加物でございますので、評価の対象は鶏及び豚由来の畜産食品とさせていただきます。

6 ページ 27 行目から「3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方」、7 ページ「1. 抗菌性飼料添加物の名称、化学構造、効能・効果等」につきましては前回御説明させていただきましたので、割愛させていただきます。

8 ページ 17 行目から有効成分の系統でございます。バージニアマイシンはストレプトグラミン系の抗生物質に分類されるということで、9 ページを御覧いただきますと 1～5 行目を削除させていただきますが、経緯につきましては 2 (1) に記載があるため削除させていただきます。この項では、日本では鶏と豚に承認されて指定されておりますが、動物用医薬品としては承認されていない。また、ヒト用医薬品としても用いられていないということに記載させていただきます。

同じく 9 ページ 11 行目から、関連する系統としてストレプトグラミン系はそのほか同じ系統で動物用医薬品、飼料添加物等では使用されておりますが、ヒト用医薬品としては 2 種類のストレプトグラミン系の抗生物質、キヌプリスチン及びダルホプリスチンの配合剤が海外及び日本で承認されております。

9 ページ 19 行目から (4) 使用方法につきましては、飼料安全法及び成分規格等省令に基づいて規定されておるものでございます。前回、御説明させていただきました。

1 か所、10 ページの②同一飼料に二つ以上の飼料添加物を用いる場合の規制という中の第 3 欄にセデカマイシンとございましたが、セデカマイシンは飼料添加物の指定が取り消されましたので削除させていただきます。

11 ページ 6 行目「2. バージニアマイシンの使用状況、規制等」でございます。こちらに先ほど申し上げました経緯を記載させていただきます。バージニアマイシンは 1976 年に飼料安全法に基づいて指定されております。1978 年から 2011 年の検定合格数量を 11 ページから 12 ページの表 1 に示させていただきます。海外ではアメリカ、ブラジル、アルゼンチン、オーストラリア、ニュージーランド、インド、マレーシア、韓国等で販売されておまして、日本におきましては 2009 年 4 月以降、バージニアマイシンの製造及び販売は行われておりません。

12 ページからバージニアマイシンに関する規制でございますが、飼料安全法に基づく規制の概要を示させていただきます。

12 ページの下から「3. バージニアマイシンの海外における評価事例、規制の状況等」ということで、まず (1) はアメリカの状況でございますが、アメリカでは牛、豚及び肉用鶏等の飼料添加物として使用されております。

13 ページから FDA が 2004 年に発表したドラフトレポートを記載させていただいております。こちらは記載がわかりにくいという御指摘もございますので、また整理してお示しさせていただきたいと思っております。

17 行目、EU の状況でございますが、1999 年に EU で評価が行われまして、結論としては 32 行目でございますが、抗菌性物質の全体的な使用量を減少させるために速やかな対応をとることが必要であると勧告したとなっております。

また、37 行目からでございますが、1999 年に EU におきましてはバージニアマイシンの使用が禁止されております。

14 ページ 2 行目 (3) はオーストラリアの状況でございます。オーストラリアは 2004 年に評価が行われまして、10 行目でございますが、適用内容から鶏及び豚の成長促進という目的を削除して、羊、牛及び鶏の疾病予防・治療目的での使用を残しております。

13 行目「II. ハザードの特定に関する知見」ということで整理をさせていただいております。

19 行目「1. 対象家畜等におけるバージニアマイシンの生体内薬物動態」ということで、20 行目 (1) 吸収排泄試験ということで、ラット及び牛の吸収排泄試験を記載させていただいております。

30 行目でございますが、84～94%が糞中に排泄されております。

34 行目からは代謝試験ということで、七面鳥とラットの代謝試験を記載させていただいております。

15 ページの 10 行目になりますが、これらの試験の結果、組織中に未変化体のバージニアマイシンは、ほとんど存在しないことが示されたとなっております。

14 行目から残留試験でございます。①鶏、31 行目の豚と、鶏で二つ、こちらはいずれも 0.00 ppm オーダーで、もう一つは検出限界未満。31 行目からは豚の試験を三つ記載させていただいております。

35 行目に 0.00 ppm とございまして、前回のワーキンググループでゼロという記載はおかしいのではないのでしょうかという御指摘をいただいたのですが、こちらその下の脚注に記載させていただきましたが、申請者に問い合わせましたところ、ゼロについては放射活性を測定する際に、測定試料よりもバックグラウンドが大きくなって測定値がマイナスになったためゼロと記載しましたということでしたので、ここではゼロとして脚注を付させていただきました。

残留につきましては、豚においてはほとんど残留しないという結果となっております。

16 ページ 20 行目から、抗菌活性の機序ということでストレプトグラミン系抗生物質(タイプ A 及びタイプ B) は、細菌リボソームのペプチジル基転移酵素領域に結合してタンパクの合成を阻害し、細菌の増殖を抑制するというもので、28 行目になりますが、タイプ A 及び B がそれぞれ単独では静菌的なのですが、組み合わせることによって殺菌的に作用するというものでございます。

16 ページの下から抗菌スペクトルでございます。めくっていただきまして 17 ページの 3 行目からサルモネラ、大腸菌、カンピロバクター等のグラム陰性菌には抗菌活性を示しません。表 2 に各菌種に対するバージニアマイシンの最小発育阻止濃度ということで前回、荒川先生に「菌に対するバージニアマイシンの発育阻止濃度」と御指摘をいただいたので、17 ページ 10 行目 (2) も修正させていただいております。「家畜の病原菌に対するバージニアマイシンの MIC 分布」ということで、飼料添加物ですので、対象とする家畜の病原菌は想定されていないのですが、アメリカでは鶏の壊死性腸炎や豚赤痢の治療、予防を目的にして使用されているということがございますので、これらの原因菌であります *Clostridium perfringens*、*Brachyspira hyodysenteriae* の我が国の家畜由来野外菌の感受性試験の報告を示しております。*Clostridium* につきましては 18 ページ 11 行目から、1999 年から 2004 年まで MIC が 0.05~0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と耐性菌は認められておりません。また、豚赤痢菌につきましても 1976 年から 1983 年の結果、0.39~3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ という状況でございます。

18 ページ 21 行目から、指標細菌及び食中毒由来最近に対するバージニアマイシンの MIC ということで、カンピロバクター、サルモネラ、大腸菌につきましては自然耐性ということで、*Clostridium* につきましては先ほど申し上げましたので、ここでは *Enterococcus* についての報告を記載してございます。

18 ページの下の表 3 は、1996 年の JVARM で日本の農場で採取された糞便から分離された腸球菌のバージニアマイシンの MIC でございます。一番上の行になりますが、ブロイラーから 27.4%の耐性菌が分離されております。

19 ページの 7 行目「4. バージニアマイシンにおける薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報」でございますが、こちらにストレプトグラミンのタイプ A 及びタイプ B の耐性機序と耐性決定因子及びその位置を示させていただいております。*vat* 遺伝子及びストレプトグラミン B に対しましては *ermB* 遺伝子などを示させていただきましたが、前回のワーキンググループで腸球菌以外のストレプトグラミン耐性機序も追記したほうがよろしいのではないかと御意見をいただきまして、現在、リスク管理機関に問い合わせ中でございますので、次回までにまた整理させていただきたいと思っております。

19 ページの下からはストレプトグラミン A 耐性ということで、*vat* 遺伝子がプラスミド上に存在するということでございます。

20 ページ 1 行目からストレプトグラミン B の耐性につきましては、最も一般的な耐性メカニズムは、メチラーゼによる rRNA のメチル化及び引き続き起こるリボソームの立体構造の変化ということで、*ermB* 遺伝子が染色体あるいはプラスミド上にも存在するというものがございます。

12 行目から「5. バージニアマイシンにおける交差耐性の可能性及び医療分野における重要性」ということで、バージニアマイシンは飼料添加用の抗菌性物質で人には使われておりませんが、同じくストレプトグラミン系の抗生物質といたしましてキヌプリスチン・

ダルホプリスチンを有効成分とする注射用シナシッドがございます。日本でも承認されておりまして、米国、英国でも承認されております。

ただ、本剤は 29 行目でございますが、用法が静脈注射に限られること、代替医薬品の利用が可能であるなどで、当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に有効な代替薬がある。また、その数が III にランクづけされる抗生物質より少ないのですが、代替薬があるということで、ランクづけの変更の際に I から II に修正されましたので、その旨を修正させていただいております。

20 ページの下からはストレプトグラミン A 及び B の耐性メカニズムを記載させていただいております。21 ページの 5 行目からのマクロライド系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン B 系の抗生物質につきましては、メチル化が生じる領域の結合部位が部分的に一致しており、その結果としてマクロライド、リンコマイシン及びストレプトグラミン B 系の抗生物質に交差耐性が生じると記載させていただいております。

21 ページ「6. ハザードの特定に係る検討」でございますが、まず感染症の病原菌でございます。感染症法で指定されている一類から五類までの感染症及び主要な腸管感染症の中で、病原体が細菌でバージニアマイシンと交差耐性を示すストレプトグラミン系の抗生物質、マクロライド系抗生物質またはリンコマイシン系抗生物質が第一選択薬または推奨治療薬とされている感染症は、バンコマイシン耐性腸球菌感染症及びカンピロバクター感染症でございます。

ただ、カンピロバクターにつきましては自然耐性を示すので、検討対象からは除外させていただいております。

22 ページから常在菌及びバージニアマイシン耐性菌による感染症の検討でございます。常在菌につきましては一般的な人に対しては問題ないのですが、5 行目でございますが、食品を介して人の腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染する場合があります。

以上より、「7. ハザードの特定」としまして 27 行目でございますが、鶏や豚の腸内細菌叢には鶏や豚の感染症の主な原因菌とはならないのですが、ヒトの健康を害する可能性のある VRE を保菌していることもございます。また、*Clostridium* 属菌も分離されます。

35 行目でございます。VRE による感染症の治療にはストレプトグラミン系の抗生物質が推奨薬とされております。また、39 行目でございますが、*C. difficile* は院内感染の起因菌として重篤なのですが、23 ページ 1 行目からストレプトグラミン系抗生物質は治療薬としては推奨されておりません。したがって、リスク評価すべきハザードとして鶏及び豚に対してバージニアマイシンを使用することにより薬剤耐性が選択され、鶏及び豚由来の畜産食品を介してヒトに伝播し、感染症の原因となる可能性のある腸球菌をハザードとして特定しております。

以上がハザードの特定まででございます。よろしくお願いたします。

○吉川座長 前回、一部評価をされたということで、その後、重要度ランクと専門委員の

改選があったことから、改めて評価をするということで、最初の経緯から 23 ページまで、6～23 ページを事務局から説明いただきました。前におられた先生は大体把握されていると思いますが、新しい専門委員は初めてということもあるかと思いますが。先ほどのエンラマイシンとは違ってかなり作用機序の似たものもあるし、耐性菌のリスクもそこそこある飼料添加物であるということですが、ただいまの説明に関して御意見、御質問ございますか。

○荒川専門委員 よろしいですか。22 ページの 36 行目なのですが、ストレプトグラミン抗菌性物質が推奨薬とされているとなっています。推奨薬といいますが、これも 1 つの選択肢、推奨薬の 1 つとされているというくらいで、VRE 感染症にはまだリネゾリドやレプトマイシンなど幾つか効果がある薬がありますので、実際、ストレプトグラミンは現状ではまだそんなに、このシナシッドですね。これは現状ではそんなに使われていないと聞いています。将来的には使われるようになるのかもしれませんが、現状では推奨薬の 1 つという位置付けかなという気がします。

あと、これは記載ですが、18 ページの 28 行目のここにも、見落としていましたが、後ろに *Enterococcus* 属に対するバージニアマイシンの MIC という記載の問題ですが、「おける」を「対する」に統一しておいていただくとよろしいかと思います。

○吉川座長 わかりました。

ほかにございますか。基本的には海外、アメリカやヨーロッパは添加物というよりはむしろ治療薬として家畜に使うという傾向なのですか。この全体の動きとしては。そうでもないのですか。

○大倉評価専門官 EU では 1999 年以降、使用が禁止されておまして、アメリカで現在、**medicated feed** として承認されておりますが、効能の目的に成長促進、鶏の壊死性腸炎や豚赤痢に対する適用がございまして、この中から成長促進を削除していこうという動きはあるようでございます。

○吉川座長 EU では添加物としては使っていないが、治療薬としては残してあるのですか。

○大倉評価専門官 使っておりません。

○吉川座長 両方使っていないのですね。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 ほかにございますか。事務局としては 23 ページのこれから分析していくハザードの特定としては、腸球菌を挙げたというところまでの説明だったわけです。

○豊福専門委員 13 ページなのですが、この FDA のドラフトレポートの部分なのですが、事務局より平均的なリスクがわかりにくいとの御指摘をいただきましたので、記載を整理しましたと書いてあるのですが、平均的なリスクではなくて、リスクの平均値ということではないのですか。

○大倉評価専門官 ここに記載してあるのは平均値というか、これは定量的評価をしてお

りますので、幅のある結果になっているのですが、原著で平均的なリスクという記載がありまして、前回、もう少し短い文章で記載させていただいたところ、わかりにくいという御指摘をいただいて、こちらで整理をまだしておるのですが、まだわかりにくいということなので、次回までにこの記載を整理させていただこうと思います。

○豊福専門委員 特に、例えば一般の米国人 10 億人に対して、という記載がありますが、アメリカの人口は 10 億人いないので。

○大倉評価専門官 申しわけございません。こちらについても整理をさせていただく予定でございます。申しわけありません。原文ですと 1 億人に対して 0.7~14 人となっております。

○豊福専門委員 そのほうがまだよい。

○池専門委員 この薬はまだアメリカ、ヨーロッパでは規制する方向というお話ですが、日本の現状はいかがでしょうか。飼料添加物として使っていますか。

○大倉評価専門官 資料の最初のほうの 11 ページ、12 ページにお示しさせていただきましたが、2009 年以降は製造販売は行われておりません。

○池専門委員 もうやめたのですか。製造販売を行っていないということは、飼料添加物としても使っていないということなのですか。

○関口課長補佐 2009 年以降、現在は流通はないという状況でございます。ただ、飼料添加物の指定は残っておりますので、まだ今後使われる可能性はあると考えております。

○池専門委員 そうですか。輸入もしていないわけですね。

○大倉評価専門官 はい。

○池専門委員 わかりました。

○吉川座長 そうすると、これはこの文章で見ると国家検定もしないし、製造販売は行われていないのは、製造販売を禁止するという措置をとったのですか。どういう格好なのですか。

○山本評価第二課長 補足しますと、指定があるので製造販売できるのですが、実態としてここ 6 年、今までのものを足すと 11 年ですから、6 年ぐらいは製造も輸入も販売もされていません。ではどうする方針なのかということになりますと、農林水産省としては今、この耐性菌の評価要請もしておりますので、まさにこの結果等も踏まえながら今後どうするのかということを考えるということになるということです。池先生のご質問については、実態上ここ数年使われていないということでございます。

○吉川座長 どうぞ。

○池専門委員 思い出しました。19 ページの表ですね。これは約 1 年前に整理して置いてありますので、差し上げます。この系統の薬の薬剤耐性の話はとてつもなく複雑で大変ですが、一応、整理はしてあります。送ってあげます。

○吉川座長 直接ここではないのですが、先ほどの話と関連して、ヨーロッパやアメリカは既にバージニアマイシンの飼料添加としてのリスク評価を終えた結果として、その規制

をしたり禁止にしたという経緯なのですか。それとも、どういう形になっているのですか。
○山本評価第二課長 EUは予防的にということで、バージニアマイシンがというよりも、成長促進目的での使用をとりやめていますので、個別の評価ではないと思います。

アメリカは評価をした。結果、こういうことで使っている。オーストラリアも今、使っていますが、評価をやった結果で使っている。オーストラリアは14ページです。

○池専門委員 多分一つはストレプトグラミンBが問題になると思います。B耐性を選択する可能性が高い。ストレプトグラミンB耐性を賦与するグラム陽性菌のマクロライド耐性の *ermB* を選択する可能性が高いと思います。

○吉川座長 先回りして、諸外国がどういう経緯なのかを聞きたかったのです。

○荒川専門委員 確かに腸球菌もハザードとして想定する必要がある菌だと思うのですが、*Clostridium* ですね。次の22ページ、感染症の検討というところに書いてありますが、*Clostridium* も *ermB* を獲得したものが既に出現して、あるいはかなりの頻度で検出されておりますので、ハザードとしては腸球菌と *Clostridium* あたりは入れるほうがよいかなという気がするのです。

○吉川座長 今、荒川専門委員から、事務局案では最終的なハザード特性として腸球菌を対象とするというあれですが、腸球菌のみではなくて *Clostridium* 属もハザードの対象とすべきではないだろうか。ハザードの特定で *Clostridium* 属も糞便から当然出ますね。バージニアマイシンを投与した場合に考慮すると、バージニアマイシンに対する耐性菌が選択する可能性があると考えられるで、その次でヒトに伝達した場合、可能性は否定できない。ストレプトグラミンが先ほどの1つとして使われていて、可能性はある。*Clostridium* の、どこで否定されて腸球菌にいくのですかね。

○関口課長補佐 そこについては22ページの一番下の行から、*C. difficile* の件で、ヒトで重篤な感染症を引き起こしますが、ストレプトグラミンはいわゆるシナシッドが今、VREの治療以外には効能がございませんので、*Clostridium* に対してはストレプトグラミンが用いられることがございません。そのためハザードとはしておりません。

○荒川専門委員 確かに適用薬ではないですが、先ほどの話と関連しますが、この薬を使うことによってほかの菌に影響を及ぼして、そういう *Clostridium* 属におけるそういう *ermB* 保有株が増加して、それで治療が困難になるというリスクも一応想定されるので、腸球菌のみを特定するのは余りにも絞り込み過ぎた特定ではないかという印象は持ちます。適用薬ではないからハザードとして外してよいというのは、論議が少し食い違うかなという気がします。

○山本評価第二課長 推奨薬ではないが、使用実態が多いなど、そう何か書けないですか。例えばですが。以前、別の例では推奨薬ではないが、一次選択薬として使用されることがあるという関係性を書いた剤もあるのですが、今回のものは例えば実際に使用されることが多いなど、何か言えると。

○荒川専門委員 シナシッドの保険適用が今は確かにVREということだと思うのですが、

家畜でバージニアマイシンを使うことによって、そこで *C. difficile*、豚なんかは子豚の腸炎の病原菌にもなっていますが、これが食肉を介してヒトに来ているという論文は幾つか出ていますので、家畜でバージニアマイシンを使うことによって *ermB* などを持った *C. difficile* が増加して、それがヒトに来る影響は考慮すべきかなという気がするのです。したがって、その辺のことをどういうふうに評価するか、あるいは記載するかというところは検討の余地があるかなという気がします。

○田村専門委員 実は豚から *C. difficile* を分離する調査は今、私たちが実施しているのですが、確かに 20 日齢以下の豚からは半分ぐらいからとれます。ただ、それ以上の豚からはほとんどとれません。それで子豚からとれた、20 日齢以下からとれた豚からとれた *C. difficile* の半分はエリスロマイシン耐性です。ただ、まだ *ermB* まで見ていないので、そこはわかりませんが、食肉からのリスクということを考えたら、私はそれほど高くはないのではないかと考えております。

○池専門委員 自然耐性を持っているのですか。

○田村専門委員 やはり何かの耐性遺伝子を持っていると思うのですが、そこまでまだ調べていないです。

○池専門委員 それがある歳以上になると *C. difficile* はいなくなるのですか。

○田村専門委員 そうです。それがどうしてかを今、調べています。

○吉川座長 どうでしょうか。前段の流れでいくと確かに *Clostridium* もリスクの中に入っていて、途中から今度は下流かわからないですが、院内感染から *C. difficile* に絞って、しかし、そのケースの組み合わせでは推奨薬でないから外そうという格好になっているが、養豚のときの新生豚か、幼若のときはいて、出荷のころにはもういないということはわかってきたということらしいのですが、1つは *C. difficile* に限って外すという考えでいくか。

○池専門委員 *C. difficile* の治療薬ではないですね。

○吉川座長 はい。そう書いてありますね。

○池専門委員 治療薬ではないことと田村先生の話も加えれば、ハザードとするのは難しいのではないですか。鶏は調べられているのですか。

○田村専門委員 実施していません。

○池専門委員 少なくとも現状で判断するしかないと思うのです。この系統の薬は *Clostridium* の治療薬でないことともしこの薬に耐性の *Clostridium* が存在した時に、他の菌への影響と広がりは少ないと思います。そのため腸球菌をハザードとして、その耐性がどうなるかという動向を見て、それがどう影響し得るかということを広げていくということによいのではないのでしょうか。

○山本評価第二課長 例えば先ほどと同じようにハザードとしての特定までは至らないが、懸念や、今後引き続きのモニタリングなど、そういう懸念として触れておくことは可能です。

○豊福専門委員 それであれば今、議論したことを素直にそのまま書いておけばよいので

はないですか。要するに例えば *C. difficile* が豚からも分離されるという論文もあるが、ただ、実際に出荷されるころにはほとんどないということと、実際に治療薬としては推奨されていないという、その2つのことからここではハザードとしては入れていなかったということ、素直にここに記述しておけばよいのではないかと思うのです。

○吉川座長 どうですか。

○池専門委員 多分ここに *Clostridium* を入れると、相当この評価書は複雑になると思います。*Clostridium* と、腸球菌をそれぞれ別に評価しなければなりません。複雑になると思います。

○砂川専門委員 私は専門外でピント外れなことを言っているかもしれませんが、お話を聞いていてわからなかったのが、腸球菌と *Clostridium* 属菌の2つが最初から挙がっているのは、これはこれでよいわけですね。今、お話の中でこれ以外の菌などについては懸念や、そういったあたりの情報としても特に挙げる必要がないのであれば、この菌の2つが対象であるということ、文章としてあったりするほうが、専門外の人には読みやすいかなという感じがしたので、コメントです。

○池専門委員 腸球菌がなぜ問題になるかということ、この薬を使うことによって耐性菌を選択する可能性のある菌で耐性菌伝播という点からも影響があると思います。この薬が影響する人感染症に関連する主要な菌は、腸球菌、A群レンサ球菌、肺炎球菌くらいになると思うのです。この薬と家畜の細菌と関係するものは腸球菌です。だから事務局の案としては腸球菌の耐性菌を議論しようということかと思えます。

Clostridium は少なくとも治療薬ではないことと田村先生の意見として、肉になって出荷される段階では問題ないということであれば、現段階においてはハザードに入れる必要はないでしょう。このような議論があったことを議事録に残しておくとういと思えます。

○吉川座長 どうですか。先例をたどるようで悪いのですが、オーストラリアなどは評価したときはリスク評価の戦略としてどういう手をとったのか。例えば幾つかのものを挙げて、そのうちこれをモデルとしてリスク評価を進めていこうかという考えなのか、あるいは絞ってきたというか、それぞれイーブンに見てきた中でこれは捨て切れないという格好で、みんな腸球菌で評価をしているのですか。

○関口課長補佐 そうですね。12～13ページに海外の評価がございますが、基本的にはアメリカも *E. faecium* を対象に評価しております。EUにつきましても腸球菌を対象にしているということです。オーストラリアにつきましてもストレプトグラミン耐性の *E. faecium* をハザードということで評価をしたということです。

○吉川座長 大体、池先生的な考えで進めているのか。

○池専門委員 この薬が最も影響を受ける菌が腸球菌だと思うのです。もしかして *Clostridium* もそうかもしれないが、そのデータは多分ないと思うのです。腸球菌の *ermB* がほかの菌にも影響する。だから腸球菌はこの薬による治療薬ではないが、腸球菌の耐性遺伝子は腸内のほかの菌のマクロライド耐性にも影響を与え得る耐性であるということに

において、この菌をハザードとして議論しているのだと思います。

この前、議論された、まさに中国の例の何とかという薬、ごめんなさい、忘れました。

○関口課長補佐 マクロライド系のガミスロマイシンでございます。

○池専門委員 あの菌の *ermB* も、可能性として腸球菌が来ている可能性があるわけです。

○吉川座長 わかりました。でも私はここはやはり科学評価ですから、田村先生の言ったようなデータがあるなら、議事録でなくてもここで最終的に腸球菌に絞り込んだ理由として、*Clostridium* 系もゼロではないし、実際にフィールドで *C. difficile* がつくことはあり得ることだが、実際にと畜場まで来る段階の中で排除されてしまうというような記述を入れた上で、腸球菌をハザードの特定対象としたというほうがよいのではないかと思うのです。

○山本評価第二課長 きょう取りまとめまでではないので、事務局で案を。田村先生のデータもどんなことをどこまで書けるのか。記述の案をつくらせていただきます。

○吉川座長 そこはある意味ではリスク評価の出発点になるわけで、なぜ科学評価として腸球菌をハザード対象にしたかというところは科学データがあるなら、あるものはしっかり書き込んだ上でやったほうがわかりやすいと思います。

ほかにごございますか。よいですか。もう少し続けて先にいきましょうか。

○大倉評価専門官 それでは、引き続き御説明をさせていただきます。

23 ページ 7 行目「IV. 発生評価に関する知見」でございます。発生評価におきましては指針に基づきまして評価対象飼料添加物を鶏及び豚に使用した時点から、鶏及び豚または鶏及び豚から生産された畜産食品が農場を出る時点までとするとさせていただいております。

なお、ストレプトグラミン系の医薬品は *E. faecium* のみを適用対象としておりまして、また、*Enterococcus faecalis* はキヌプリスチン・ダルホプリスチンに対しては通常耐性を示しますことから、発生評価の中では主に *E. faecium* についての報告を記載させていただいております。

16 行目「1. 畜産現場におけるバージニアマイシン耐性の状況といたしまして、17 行目から 1999 年から 2011 年度の JVARМ の薬剤感受性調査の結果をお示しさせていただいております。前回、23 ページの表 6、全畜種一緒に記載させていただいておりますが、今回は畜種別に整理をさせていただきまして、24 ページに肉用鶏、卵用鶏、24~25 ページにかけまして豚の調査結果を記載させていただいております。

明確な二峰性はなかったのでブレイクポイントは設定されておきませんが、国内における鶏由来株の調査では 6.25µg/mL をブレイクポイントとしておりますので、この調査におきましてもブレイクポイント 6.25 とした場合の耐性菌の割合をお示ししております。

MIC が 6.25 以上のものを低感受性菌とした場合には 21%程度検出されておりますが、低感受性菌が増加する傾向にはございません。

牛について今回の表では削除されておりますので、参考として記載させていただきます。

た。1999年から2011年において312株を分離して、低感受性菌が2%ほど出ております。

25 ページ5行目から(2) 抗菌性飼料添加物を使用した農場における薬剤耐性の状況ということで、2003年から2004年にかけてブロイラーの農場で、バージニアマイシンを使用していない農場なのですが、糞便から分離した *E. faecium* を解析しましたところ、耐性率が20.7%でございました。

16行目から、その他の知見ということで欧米での知見を26ページの表7に示させていただきます。

18行目、ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の検出率は鶏で最高98%、米国でございますが、豚では最高85%、こちら1998年のデンマークでございます。

26 ページ「2. バージニアマイシンに対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性」ということで、26ページから27ページにかけまして抗菌性飼料添加物の投与による薬剤耐性菌出現に関する調査ということで、①は豚に対する混餌投与の結果としては、バージニアマイシン耐性の *E. faecalis* 及び *E. faecium* は検出されなかったという結果でございます。

②については肉用鶏における薬剤耐性菌の発現及び消失ということで、バージニアマイシンを混餌投与した場合及びバージニアマイシン耐性 *E. faecium* を投与したブロイラー、雛にさらにバージニアマイシンを混餌投与した場合の耐性菌の出現を調べておりますが、いずれでもバージニアマイシン耐性の腸球菌の出現は示されませんでしたという結果でございます。

28ページの1行目(2) 薬剤耐性決定因子の伝達性の検討でございます。こちら前回、*E. faecalis* の伝達性試験の結果を示させていただいたのですが、*Streptococcus* 等への伝達性のデータについても追記するようという御指摘をいただきましたので、こちらについても次回までに記載を整理させていただこうと思っております。

28 ページ、薬剤耐性決定因子に関する情報ということで、14行目、国内の家畜等における薬剤耐性決定因子の保有状況についての報告がございませんので、19行目の表8から海外におけるストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の分離株における薬剤耐性決定因子の保有率を示しております。*vatD* 遺伝子、*vatE* 遺伝子、*erm* 遺伝子について鶏と豚の保有状況を示しております。ここにも記載させていただいておりますが、16行目、*ermB* 遺伝子の保有はマクロライド及びリンコマイシン耐性遺伝子と関連する可能性がございます。

関連しまして29ページ(4) バージニアマイシンの耐性選択圧ということで、9行目からになりますが、*E. faecium* についてJVARMの調査結果ではエリスロマイシンとリンコマイシンの耐性菌が59%、13行目になりますが、出ております。

15行目からは、日本の豚及び鶏由来株では低感受性 *E. faecium* の割合は0~24%程度でございますが、2007年以降は低いレベルとなっております。

30 ページ、4行目からEUにおきましては6行目になりますが、1998年は60%だったのですが、1999年には39%に減少。その後、9行目、10行目でございますが、2000年に

は 23%、その後、徐々に減少し、2006 年以降は 5%以下となっております。

続きまして暴露評価について説明させていただきます。

30 ページでございます。暴露評価におきましても指針に基づきましてヒトがハザードに暴露される経路ということで、16 行目になります。鶏及び豚または鶏及び豚から生産された畜産食品が農場から出荷され、輸送、と殺及び加工され、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとしております。

19 行目「1. 鶏及び豚由来畜産食品の 1 人当たり年間消費量」ということで、こちらもデータを更新させていただいております。豚及び鶏由来食品の年間 1 人当たり消費量ということで記載させていただいております。

30 ページ 28 行目の下から「2. ハザードとなり得る当該細菌の生物学的特性」ということで、腸球菌の一般的な特性でございますが、45℃、6.5%食塩が増殖する、比較的乾燥状態に強い、また、31 ページの上でございますが、熱水などによる消毒が有効と記載しております。

31 ページ 4 行目から、生体外におけるハザードの生存能力と分布の状況ということで、一般に腸球菌は土壌、食品、水、植物等から分離され、ヒト及び動物の腸管内にも常在しております。

8 行目 (3) から動物由来の腸球菌がヒトに定着する可能性ということで、ヒトが経口的に摂取した場合、生きたまま腸に達し、2 週間程度とどまることが示されているという実験結果を①と②にお示ししております。

18 行目 (4) ヒトの常在菌または病原菌に薬剤耐性決定遺伝子が伝達される可能性ということで、19 行目からになりますが、*in vitro*あるいはノトバイオートをを用いた試験系において、ストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性が由来の異なる *E. faecium* 間で伝達可能であることが示唆されております。一方、同時期に同地域において検出されたストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の比率は、食肉由来株と病院由来株で大きく異なっていたという結果をお示しさせていただいております。

32 ページ 1 行目「3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され、ヒトに摂取されるまでの経路」ということで、32 ページ、33 ページの表 11、表 12 でお示しさせていただいておりますが、こちらも次回までに記載を整理させていただきたいと思っております。大変申しわけございません。

34 ページ 2 行目「4. ハザードとなりうる当該細菌による鶏及び豚由来食品の汚染」ということで、(1) 鶏及び豚由来食品がハザードとなり得る当該細菌に汚染される可能性ということで、先ほどの JVARM の調査では耐性低感受性菌の検出率が 44.5～92.6%ということで、腸球菌は腸管に常在する菌でございますので、食鳥処理及び食肉処理の過程で汚染が生じる可能性がございますが、13 行目からになりますが、調理の際に十分加熱することにより死滅するというところでございます。

16 行目からハザードとなり得る当該細菌による市販の鶏及び豚由来食品の汚染状況と

いうことで、2006年、2007年、全国規模での市販の鶏肉及び豚肉の細菌による汚染状況が調査されておりますので、その結果を表14にお示ししております。腸球菌の検出率は鶏肉で60.2%、豚肉で8.4～15%でございました。

34 ページ 26 行目、東京都内で 2005 年から 2006 年に国産及び輸入食肉で行われた検査で得られた腸球菌の結果を 35 ページにお示しさせていただきます。 *E. faecalis* が高率に検出されておりますが、*E. faecium* は豚肉及び鶏肉においても国産輸入肉ともに検出はされておりますが、*E. faecalis* に比較しての検出率は低かったという状況でございます。

35 ページ 7 行目 (3) 市販の鶏肉及び豚肉から分離した腸球菌のバージニアマイシン耐性の状況ということで、先ほど申し上げました国産及び輸入食肉からの検出状況の中で、薬剤感受性に関する報告を抜粋して表 16 にお示しております。MIC に二峰性の分布がみられたため、2 つのピークの間点をブレイクポイントとした場合に、鶏由来株で 77.1% という耐性が認められております。ただ、この調査で得られたバージニアマイシン耐性株に関する薬剤耐性遺伝子に関する情報は得られておりません。

20 行目 (4) 食品を介してヒトに伝達された場合に腸球菌が医療環境を汚染する可能性についてということで、食品を介してヒトに伝達された腸球菌がヒトの腸内に定着し、直接医療環境を汚染したという知見は現在ございませんが、その可能性は否定できず、もし腸球菌によって医療環境が汚染された場合に、それらの菌が患者の腸管内に定着し、感染症の原因になる可能性があるということでございます。また、VRE の感染源は患者の便や尿路感染症の患者の尿であることから、これらの排泄された状態が生じますと、医療環境が汚染される可能性が高まるという記載をさせていただきます。

以上が発生評価、暴露評価まででございます。よろしくお願いたします。

○吉川座長 後半の部分の説明をいただきましたが、先ほどのエンラマイシンと違って、ハザードの特定したもので、耐性菌があり得る。シナリオとしてはヒトまで来て特殊な嗜好で広がる可能性も否定できないということですね。結論というか、そうですか。

今、36 ページの頭までの説明がありましたが、と畜場を含めて流通の経路に関しては書き直すということで。

○池専門委員 28 ページの 11 行目。レンサ球菌属等への伝達性のデータについて追記するよう、こんな議論があったのですか。つまり、他のレンサ球菌属へということになると、A 群や肺炎球菌が病原細菌としてあるわけですが、腸球菌と化膿性レンサ球菌や肺炎球菌は生息域が違うわけです。腸管と上気道。生体でこれらの異なる菌種へのプラスミドによる伝達が可能性はあまりないかもしれません。これについては一般的な伝達機構について整理する程度ならば、また追記しますが、多分、企業に要求してもわからないと思うのです。またそれは整理してお送りいたします。

○吉川座長 聞きたいのですが、27 ページから 28 ページ、使っている場合に耐性菌は出てくる。やめたところでは減っていく。これは素人でも理解できるのですが、肉用鶏に薬

剤耐性菌が出るか出ないかという、これは出てこなかったのは投与する期間が短かったからという考えなのですか。何となく長期間使用していて、やめて減っていくのはそうかなという気がするのだが、使ってみたが、簡単には出てこないということなのですか。このデータは、専門家から見たとき、簡単には出てこないが、使っていけば出てくる、やめれば減っていく。

○池専門委員 もともと耐性菌が存在しなければ広まってこないと思いますし、投与期間がまず短い投与期間が短くても耐性菌が存在していれば出現してくると思うのです。案外耐性率は低いという印象は、このデータを見る限り感じます。

○豊福専門委員 私も余り詳しくないのでとんちんかんな質問かもしれませんが、例えば表 6 です。表 6 は肉用鶏で、先ほどの話だと 2009 年以降、輸入も販売もないが、肉用鶏では 2009 年 4%、2011 年 3%、卵はずっとゼロですが、豚を見ると 2009 年が株数が少ないですが、5、9、7 と全くゼロではないのですが、この辺はバックグラウンドなのですか。もともと要するに薬を使わなくてもこれぐらい耐性が出てくるというふうに解釈してよいのですか。

24 ページの例えば肉用鶏の 2009 年から 2011 年のいわゆる耐性菌と考えられるパーセントが 2009 年 13%、2011 年 6%、豚が 2009 年 5%、10 年が 9%、11 年が 7%ということで、これは使っていないが、バックグラウンドとしてこれぐらい出てくるというふうに考えるのですか。これは田村先生、どうですか。

○田村専門委員 これはバージニアマイシンではなくても耐性機構を見ているように、ほかの抗菌薬でも選択されるので、選択圧はかかっている。そういう意味ではバックグラウンドとみてもよいと思います。

○豊福専門委員 もう一つよいですか。28 ページの 14 行目で国内の薬剤耐性決定因子の保有状況についての報告はないということなのですが、これは JVARM でこういう調査をずっとしているが、遺伝子レベルまでは実施していないということですか。

○田村専門委員 JVARM の中で動物用医薬品の部分は動物用医薬品検査所、飼料添加物の部分は FAMIC という別の組織が実施していて、そこは表現型のみをみている調査を実施していると思います。

○吉川座長 ほかにこれまでの説明で御意見、御質問ございますか。特になければ、その先を聞いてからもう一回、最後を聞いて議論しましょう。それとも次のものは何かありますか。ここら辺でとめておきますか。

○関口課長補佐 きょうはここまでにさせていただいて、特にハザードの部分を少し書き直しをさせていただきますので、それを含めて次回以降、御相談させていただきます。

○吉川座長 エンラマイシンほど単純にはいきそうもない感じですから、一応、事務局の報告はここまでということで、次回、最後まで含めてもう一回、評価を進めたいと思います。

それでは、議事ではその他になります。事務局から。

○関口課長補佐 その他でございますが、机上配布資料 2「平成 24 年度のと畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果」をお配りしております。こちらは農林水産省が公表している資料でございます。こちらにつきまして農林水産省から簡単に御報告をいただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課の関谷と申します。よろしく願いいたします。

きょうは今、御紹介いただきましたように、と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリングの結果を、先日の 6 月 4 日に農林水産省動物医薬品検査所のホームページに公表いたしましたので、その概略を御説明させていただければと思います。

お手元の資料配布資料 2 に沿って御説明させていただきますが、まず「はじめに」で先生方御承知のと通りの背景によりまして、薬剤耐性のモニタリングが必要だということは WHO あるいは OIE その他の国際機関あるいは諸外国、日本も含めてされております。

先ほどの評価書の案の中にも出てきましたが、JVARM と呼んでおりますが、農場における健康家畜の糞便からの分離菌の薬剤感受性のモニタリング調査、これが JVARM でございますが、これに関しましては平成 11 年度から行っております。これまでも食品安全委員会でのリスク評価に提出をさせていただきまして、評価をいただいているところでございます。

以前にこの食品安全委員会で評価をいただきました牛、豚用のフルオロキノロン製剤の評価結果を平成 22 年 3 月にいただいておりますが、その評価書の中でその他の考察というところで、モニタリングの体制の整備ということをお指摘をいただいております。これは疫学的評価、検証に堪え得る耐え包括的なモニタリング体制を構築しなさいということでの御指摘でございます。

それを受けまして農林水産省ではレギュラトリーサイエンス事業という研究事業がございますので、その中でそういったモニタリング体制はどうあるべきかということをお研究事業として研究をしたという経緯がございますが、その結果が 25 年 3 月に出しております。それも踏まえまして現在、全体的なモニタリングの体制についてどうあるべきかという検討を進めております。

その中で平成 24 年度から、これはもう既にそのような御指摘を踏まえて、できるところから始めるということで、まずと畜場及び食鳥処理場における薬剤耐性菌のモニタリングを開始いたしました。これまでの農場の JVARM のモニタリングに加えてということで、まずこのと畜場あるいは食鳥処理場、より畜産物に近い段階、農場よりもより食品に近い段階ということ。それから、効率的に分離が可能である。菌種によっては農場の糞便からの分離というものがなかなか難しい、数がそろわないということもありましたが、そういった面でも効率的に分離ができるといった採材検体数の面でも有利ではないかということで、平成 24 年から始めて、初めての結果が今回取りまとまったという経緯でございます。

24年の結果なのですが、24年度に採材をしまして、と畜場から検体を取ってきて菌を分離しまして、25年度に実際の薬剤感受性を調べて、今回取りまとまったということでございます。

2の材料、方法ということで、牛、豚、鶏、これは肉用鶏でございますが、牛、豚は直腸便、鶏、肉用鶏は盲腸便を対象としております。

対象菌種につきましては、1枚めくっていただきまして表1というものがありますが、こちらの衛生指標菌と食中毒原因菌ということで、動物種によっては食中毒の原因菌となるものが異なるということや、例えばカンピロバクターであれば豚ではジェジュニが余り分離されないという事情もありまして、カンピロバクターのコリを採材するといったようなことで実施をしております。

対象薬剤としましては、その下の表2にございますが、こちらは動物用として使用されている様々な系統の抗菌性物質がございますので、その薬剤耐性の傾向を把握するために必要な構造や作用機序も考慮して選択をしております。

1ページ目に戻っていただきまして、こちらで検体の採取、一番下でございますが、菌分離ということでございますが、こちらに書いてありますように平成24年8月から平成25年2月までに、全国の主要なと畜場及び食鳥処理場でここに記載されておりますように農場ごとに対象菌種を分離したということでございます。

めくっていただきまして表3に全体像が載っております。総検体数、分離菌株数、農場代表株数は1つの農場から複数その対象菌種が分離された場合には、その中から無作為に1菌種を選んで薬剤感受性の試験を行っているということになります。

2ページに戻っていただきまして、この中で薬剤感受性試験を実際に実施しております。この感受性の測定に関しましてはCLSIの提唱する微量液体希釈法ということで行っております。また、ブレイクポイントに関しましてはCLSIのガイドライン及びJVARMで得られた値、二峰性を示すMIC分布の中間点ということで取り扱っております。

24年度の結果でございますが、まず大腸菌の結果が表4にございます。大腸菌に関しましては12薬剤について調べております。傾向としましてはストレプトマイシン、アミノグリコシド系、それからテトラサイクリン(TC)でございますが、それらの耐性率が高いという傾向がございました。

続きまして腸球菌ですが、表5に結果が載っております。こちらは13薬剤を調べておりますが、こちらにつきましても表の中で耐性率というところがございますが、そこに下線が引いておりまして、1本線のものがその動物種、畜種の中で一番低い耐性率だった薬剤について線が引いてあります。二重の下線になっているのが、その畜種の中で一番高いものを示しておりますが、この中で2段目のDSM(ジヒドロストレプトマイシン)に関しましては、高い耐性率が牛、豚、鶏、いずれについてもみられております。また、2つ飛んでOTC(オキシテトラサイクリン)は豚、鶏において高い傾向があるということが示されております。

一番下に今日御審議いただいたバージニアマイシンとサリノマイシン、これらについてはバーになっておりますが、こういったものは二峰性が認められなかったということで、耐性率が出されておられません。

表 6-1 と表 6-2 にカンピロバクター・ジェジュニとコリの結果がございます。まずジェジュニが表 6-1 でございますが、こちら牛と鶏に関しまして 8 薬剤で調査をしております。牛に関しましてはテトラサイクリンあるいはナリジクス酸で耐性率の高いものがありました。鶏に関しましては CPMX、これはシプロフロキサシンでございますが、フルオロキノロン系ということで、このシプロフロキサシン自体は動物用として承認はないのでございますが、感受性の検査法等の都合によりまして、フルオロキノロンの代表としてシプロフロキサシンが検査に使用されておりますが、鶏で高い傾向があるという結果が得られております。

表 6-2 は豚のカンピロバクター・コリですが、これも 8 薬剤実施しておりまして、ストレプトマイシン (SM) あるいはテトラサイクリン (TC) で高い傾向が出ております。

続きまして表 7 でございますが、こちらサルモネラの結果でございます。鶏でございますが、12 薬剤調べておりますが、こちらもストレプトマイシンあるいはテトラサイクリンで高いという結果が得られております。

概略の結果はこのようになっておりまして、これまでの農場における JVARМ の結果と比べてみますと、多少の高い低いはあるとしても、全体の傾向はこのと畜場と食鳥処理場の結果と JVARМ の農場の結果は、傾向としては同様という結果になっております。詳しい統計的な処理等に関しましては、この調査は本年度も、25 年度も実施しておりますので、そういった結果も踏まえて詳しい解析等は今後させていただきたいと考えております。また、食品安全委員会でのリスク評価においては、このモニタリングの結果も含めて、これまでの JVARМ ももちろんですが、これらの結果もこちらのリスク評価に提出をさせていただくということを考えております。

全体のモニタリングの体制につきましては、今、御紹介いたしましたと畜場、食鳥処理場のモニタリングと、今、平成 11 年から行われている農場でのモニタリングを含めまして、今後こういった形が一番よいのかというところを引き続き検討させていただいて、見直しを図っていきたいと考えております。

以上で説明を終わります。ありがとうございました。

○吉川座長 どうもありがとうございました。

農水省の関谷さんから 24 年度のモニタリング結果、特にこれまで行われていなかったと畜場及び食鳥処理場でのモニタリング結果を説明いただきましたが、御質問あるいはコメント。このと畜場、食鳥処理場より下流の部分のモニタリングというのは、どこかで実施されているのですか。ここからはかなり分かれて来るので、どこでどういう網を張ればよいのかはわからないのだが。

○関口課長補佐 モニタリングということで実施されているものとしては、院内感染の薬

剤耐性菌に関するモニタリング、いわゆる JANIS というものを厚労省で行っております。

食品に関しては食品安全委員会でも調査事業等をやらせていただいて、食品中の耐性菌の状況等は確認しているところがございます。それについても暴露評価等の資料として使用しているところがございます。

○吉川座長 わかりました。

ほかにございますか。

○甲斐専門委員 1つ教えてください。

表3で例えば牛の大腸菌ですが、総検体数が602、分離菌株数が590、農場代表菌株数が248と記載してありますが、この分離菌株数はどのように数えたものなのですか。例えば総検体602頭ということになるのでしょうか。そこからとれた菌株が590株とは、1頭当たり1つ代表株をカウントしているのか、ここはどういうふうに数を読んだらよいのか教えてください。

○関谷課長補佐 総検体数はと畜場などで糞を取ってきた検体数、頭数とイコールでございますが、その中で大腸菌の場合ですと590の検体から菌が分離されたということになります。その中で総検体の中で590検体から菌が分離できたということで、その後と同じ農場から出荷されているものがありますので、それらと同じ農場から複数の分離ができたものに関しましては、農場代表菌株数として無作為に1つの農場から1つ株を選んだということになっております。

○甲斐専門委員 ということは、分離菌株数というよりも、陽性検体数というようなイメージですか。

○関谷課長補佐 そうですね。例えばカンピロバクターなどですと分離できないということがありますので、そういうことでもありますので、陽性検体数というか、そのとおりだと思います。

○甲斐専門委員 ありがとうございます。

○吉川座長 そのようですね。母集団があって、1頭ずつの糞便からやって陽性に入ってきた数があって、それをもう一回、農場の出荷に戻して、ダブっているところはどれか1個ランダムに代表に使ったということのようですね。

○豊福専門委員 まず1つは、この検体を取ったときですが、牛をと殺した後に直腸便をとっているのですか。それとも直腸検査をするみたいに生きている段階で取っているのですか。

○関谷課長補佐 少々お待ちください。鶏はと殺してからなのですが、牛も多分と殺してからだと思うのですが、手元に具体的な資料がございませんので、また後日報告させていただきたいと思います。

○豊福専門委員 あと、いっぱい聞きたいのですが、なぜ牛と豚のサルモネラの調査はしていないのですか。優先順位的なものですか。

○関谷課長補佐 そうですね。分離率などもありますので、JVARMでもサルモネラにつ

いては健康家畜ではやっておりませんで、病性鑑定由来の検体から分離を試みているという状況ですので、今回は鶏に限定して行っております。

○豊福専門委員 もう一つ。カンピロで耐性が 39.4%になっていますが、これは例えば出荷されている農場での薬剤の使用歴など、そういったデータはあるのでしょうか。

○関谷課長補佐 今回のモニタリング調査の中では、そこまでは追ってありません。

○豊福専門委員 生のデータはないわけですか。

○関谷課長補佐 そうですね。ないです。

○豊福専門委員 わかりました。

○吉川座長 ほかにございますか。

○池専門委員 お願いがあるのですが、表 5 の下から 6 行目のエリスロマイシン、リンコマイシン、最後のバージニアマイシンがありますね。どれでもよいのですが、例えば豚由来の 30 株を選んで、例えばエリスロマイシン高度耐性、リンコマイシン高度耐性のときにバージニアマイシンの MIC を知りたいと思うのです。そういうデータはあると思いますので、30 株ぐらいでよいと思うのですが、いわゆる交差耐性の有無とその MIC 値を知りたいと思ったのです。交差耐性がある場合にどれくらいの MIC をバージニアマイシンが示すか。菌株をランダムに選んでいただければよいのですが。

○関谷課長補佐 もとのデータがございましたので、また食安委の事務局とも御相談させていただいて対応を検討させていただきます。

○池専門委員 よろしく申し上げます。

○吉川座長 ほかにございますか。時間が押しているようであればですが、もう一回帰って見て、ここの、池先生みたいに交差耐性を含めて、生データはあるようなので、知りたいということがあれば事務局に連絡いただければ農水省と相談してくれると思いますので、よろしく願いいたします。

特にコメント等ないようですので、ほかに事務局からございますか。

○大倉評価専門官 本年度、食品安全委員会における調査事業についての御報告でございます、本年度も畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査を実施する予定でございます。御報告ですので資料はお配りしておりません。

本年度は牛及び豚のひき肉からサルモネラ、大腸菌及び腸球菌を分離いたしまして、これらの菌の耐性の状況について調査をする予定でございます。事業につきましては昨年度と同様に一般財団法人東京顕微鏡院を委託先として実施することといたしておまして、成果につきましては、薬剤耐性菌における暴露評価の資料として活用する予定でございます。

本年度もまた年度末に事業の成果を御報告させていただく予定でございますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

ほかに事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 それでは、次回の日程について御連絡させていただきます。

次回の本ワーキンググループ会合でございますが、8月7日の木曜日の、大変申しわけないのですが、午前中を予定しております。改めて議題等かたまりましたら御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。本日は長時間ありがとうございました。

○吉川座長 どうもありがとうございました。次回は、8月7日木曜日の午前中を予定しているということです。

それでは、本日の議事は終了いたしました。どうもありがとうございました。