

食品安全委員会  
肥料・飼料等（第101回）／微生物・ウイルス（第61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27年4月6日（木）14:00～16:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 豚に使用するフルオロキノロン製剤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) ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンC）の承認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）

吉川座長、荒川専門委員、池専門委員、甲斐専門委員、津田専門委員、  
戸塚専門委員

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、  
水野評価専門官、大倉評価専門官、楠井係員、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）牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌  
に関する食品健康影響評価（第2版）

資料3 （案）ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンC）の承認に  
係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

参考資料

6. 議事内容

○吉川座長 定刻になりましたので「肥料・飼料等（第101回）／微生物・ウイルス（第61

回) 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。

本日は、今田専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、豊福専門委員、細川専門委員が御欠席で、池先生は遅れていますが、6名の専門委員が御出席ということです。

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。

○高橋課長補佐 それでは、本日の議事の説明の前に、事務局の人事異動がありましたので御紹介させていただきます。

4月1日付で事務局の評価第二課長の異動がありました。山本の後任として鋤柄が着任しております。

○鋤柄評価第二課長 お疲れさまでございます。山本課長の後任で参りました鋤柄でございます。前任者同様、よろしくをお願いいたします。

○高橋課長補佐 それから、私、4月1日付で関口の後任として課長補佐として着任いたしました高橋と申します。よろしくをお願いいたします。

同じく、4月1日付で肥料・飼料等担当専門官として水野が着任しております。

○水野評価専門官 水野でございます。よろしくをお願いいたします。

○高橋課長補佐 同じく、4月1日付で肥料・飼料等担当係長の異動がありました。村山の後任として楠井が着任しております。

○楠井係員 楠井でございます。よろしくをお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

議事ですが、まず「豚に使用するフルオロキノロン製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」、次に「ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」及び「その他」になります。

次に、配布資料ですが、本日の議事次第、委員名簿、座席表。

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)牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価(第2版)」。

資料3「(案)ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤(ドラクシンC)の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」でございます。

また、参考資料としまして、「エンロフロキサシン豚用追補版」。「追加参考資料 エンロフロキサシン」。「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(ドラクシンC)」。「追加参考資料 ツラスロマイシン」。机上配布資料として、池専門委員から御提供された資料をお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○吉川座長 資料はよいですか。大丈夫です。

続きまして、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ついて報告を行ってください。

○高橋課長補佐 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(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。

○吉川座長 毎回になりますが、提出していただいた確認書について相違ございませんね。

(「はい」と声あり)

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思います。最初に言われたように、今日は継続の最後の部分の豚の使用に関するフルオロキノロンと、新しく牛の注射剤(ドラクシンC)の審議がありますが、最初に、豚に使用するフルオロキノロン製剤に関する薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価です。

事務局、資料の説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、御説明いたします。

本件につきましては、前回、2月4日のワーキンググループで全体の評価が中等度ということで確定しております。まず、資料2につきまして、前回のワーキンググループから記載を修正したところの御説明をさせていただきまして、その後、この評価結果から対応すべきであると判断したリスク管理措置について、最後のその他の考察の部分の案を事務局で追記させていただきましたので、その内容について御審議をいただければと考えております。

それでは、資料2の5ページ、6ページをお願いいたします。第1版は2010年3月に農林水産省に答申をしております。今回、第2版の審議ということで昨年11月に農水省から評価要請がございまして、12月、本年2月と2回御審議をいただいたところでございます。

23ページをお願いいたします。これはヨーロッパにおける評価事例ということで記載をさせていただいておりますが、22行目「腸内細菌科細菌」というところで、25行目からのボックスに記載をさせていただいておりますが、前回のワーキンググループで甲斐先生から、感染症法の関係で使われている単語に倣ったほうがよろしいのではないのでしょうかということで御指摘をいただきましたので、事務局で確認をさせていただいて、括弧で「Enterobacteriaceae」を記載して、評価書案の中の「腸内細菌科菌種」は「腸内細菌科細菌」に修正をさせていただいております。

続きまして、41ページをお願いいたします。ハザードの特定に係る検討に関しまして、41ページの「表21 ハザードの特定に係る検討表」として食中毒統計の患者報告数を記載している表でございます。この中、一番下になってページが切れてしまって恐縮ですが、その他の病原大腸菌のところ概要を記載しております。前回、旅行者下痢症の記載をしておりましたが、ここでは食中毒統計の発生状況を記載しているため、旅行者下痢症の記載は不要ではないかということで御指摘をいただきましたので、削除させていただいております。

続きまして、43ページ、ハザードの特定の「(2)常在菌及びそのフルオロキノロン耐性

菌による感染症の検討」でございます。こちらは15行目からの前回指摘事項に書かせていただいておりますが、常在菌が一般的には健康なヒトに感染症を起こすことはないということを先に書いたほうがわかりやすいのではないのでしょうかということでしたので、5行目から、一般に、それらの菌は健康なヒトにおいては、感染症を直接引き起こす可能性はないと。ただ、フルオロキノロン耐性を獲得した常在菌の悪影響として、易感染者からの院内感染等があると記載を修正させていただいております。

お隣の44ページでございます。腸管出血性大腸菌等の記載について、前回まで御審議をいただいております。その際に5行目からのボックスに記載をしておりますが、指摘事項といたしまして、腸管出血性大腸菌の記載はよいとして、指標細菌としての大腸菌が脚注等でわかるように記載したほうがよいのではないかとということで御指摘をいただきました。指標細菌につきましては、当ワーキングで使用している「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関する評価指針」に定義がございますので、そちらの定義を44ページの脚注に記載させていただいております。脚注の中ほどから、薬剤感受性の指標細菌であって、動物用抗菌性物質の評価において薬剤感受性の指標に広く用いられる細菌。通常、ヒトの食品由来感染症を起こさない等を記載させていただいております。ここにつきましては、この記載でよろしいかということと、脚注での記載でよろしいかということについて、あわせて御意見をいただければと考えております。

発生評価でございます。47ページをお願いいたします。20行目の「①大腸菌」と記載してあるところの脚注の5です。こちら指標細菌に関する記載ということで「JVARMでは、薬剤感受性の指標細菌としての大腸菌の薬剤耐性菌発現実況調査を実施している」と書かせていただいておりますが、田村先生から「薬剤感受性の指標細菌」ではなく「薬剤耐性モニタリング調査の指標細菌として」と御修文をいただいております。

続きまして、55ページをお願いいたします。4行目ですが、大腸菌の記載の修正に伴いまして、文献に忠実に、文献の引用をしている場合は文献の記載にするということで、「家畜の病原性大腸菌」と記載していたのですが、文献を確認したところ「*E. coli*」とございましたので、「*E. coli*」と修正をしております。

続きまして、62ページをお願いいたします。暴露評価の箇所でございます。7行目「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」としまして、24行目から豚の生食に関する記載がございます。前回まで食品安全委員会で審議中でしたが、去る2月24日に答申されましたので、時点の修正をさせていただいております。

64ページでございますが、前回まで牛、豚、乳を一つの表にして記載させていただいたのですが、64ページの25行目、前回指摘事項としまして豊福先生から、牛と豚肉、牛乳・乳製品で表を分けたほうがよいのではないかと御指摘をいただきましたので、表41、表42が牛及び豚肉、表43に牛乳・乳製品ということで整理をさせていただいております。

続きまして、82ページをお願いいたします。「食品健康影響評価」の中でございます。

82ページの31行目でございます。前回、先ほども申し上げましたとおり、牛肉の生食の規格基準等の策定がございまして、リスクはさらに低くなったと記載したのですが、83ページの2行目に前回指摘事項として記載をさせていただいておりますが、生食用の規格基準は牛肉なので「牛肉については」と記載したほうがわかりやすいということで、「牛肉については」と追記をさせていただいております。

最後になりますが、87ページをお願いいたします。食品健康影響評価のまとめでございます。7行目からの(1)に「評価対象動物用医薬品であるフルオロキノロン系抗菌性物質が」とございまして、最後の10行目「リスクの程度は中等度であると考えられた。」となっているのですが、最近の薬剤耐性菌の評価書では「中等度である。」としておりますので、そのように「と考えられた」を削除させていただければと考えております。

以上が前回までの修正点でございます。

○吉川座長 事務局から、前回までのワーキンググループの指摘への対応で、基本的には、今、説明があったように文字の修正、あるいは正確性を期した格好での表示に変わっているということで、大きく変えたところは、最後の「考えられた。」を「である。」という形にしたこと。

それから、44ページ、指標菌について定義を記載するというので、ここの下にブルーで指標細菌についての記載を、この記載でよいかということと、ここに脚注という形で入れることでよいだらうかということが事務局から尋ねられていますが、これに関して御意見ございますか。特に意見がなければこの形でよいですか。

はい。

○熊谷委員長 日本語が少し、動物由来感染症起因菌でないとしたほうがよいのではないかとことです。下から3行目「動物由来感染症でない細菌種」とあるのですが、細菌種そのものは感染症とは違いますので。

それからもう一点「フードチェーンによってヒトに伝達される」ですが、食品を介してヒトが暴露されるという言葉がよいかどうかかわからないのですが、菌自体を伝達という言葉がどうかというのが1つありますので、それらの点を工夫する必要があるのではないかと思います。

○吉川座長 今、委員長から意見がありましたが、指標細菌の最初の「動物用抗菌性物質の評価において薬剤感受性の指標に広く用いられている細菌」までは非常にわかりやすい。ああ、そうかと思うのですが、そこから後の説明「動物由来感染症でない細菌種で、動物の腸管に生息し、フードチェーンによってヒトに伝達される」が、ヒトの食品由来感染症は起こさない菌ということですかね。わかりますか。

その上までの定義はよいのですが、「動物由来感染症でない細菌種」というのは、要するに、最初の文章は、動物由来感染症を起こす原因菌ではないということですね。動物由来感染症の原因菌にはならないが、片一方で、動物の腸内にはいる。フードチェーンによってヒトに伝達される可能性があるわけですね。食物を通して来る。それでヒトの食品由来

感染症は起こさない。

○大倉評価専門官 今日はお配りさせていただいていないのですが、指針の定義をここで御紹介させていただきます。「動物用抗菌性物質の評価において薬剤感受性の指標に広く用いられている細菌。動物由来感染症でない細菌種で、動物の腸管に生息し、フードチェーンによってヒトに伝達される。通常、ヒトの食品由来感染症を起こさない」という記載でございます。確かにおかしいということであれば、今回、修正をさせていただきたいと考えております。

以上でございます。

○吉川座長 動物由来感染症の原因菌にはならないということと、ヒトの食品由来感染症を起こさないということは同義でよいと思うのです。もう片方の性格として、動物の腸管内に生息しているのもよいと思うので、フードチェーンによってヒトに伝達されるが病気にはならないということですね。そうすると、広く指標として用いられる細菌で、動物の腸管に生息し、フードチェーンによってヒトに伝達されるが、動物由来感染症の原因菌あるいはヒトの食品由来感染症を起こすものではないというほうが、それぞれの特性としてまとめたときに日本語としては多少わかりやすい気がします。同じことが分かれて書いてあるので話が何だか見えなくなっているのが、菌としてはこういうもので、生体としてはこういう状況にあって、ヒトに来ることがあるが、病原菌としての感染症は起こさないよとしてもよいのではないですか。中身を変えているわけではないから。

○大倉評価専門官 そうしますと、最初の「動物由来感染症でない細菌種」を削除して、この文が、動物の腸管に生息し、フードチェーンによってヒトに伝達されるが、通常、ヒトの食品由来感染症を起こさない細菌と。

○吉川座長 それでよいのではないですか。

○池専門委員 ヒト、動物の腸管に生息する、常在菌のことを言っているわけでしょう。

○吉川座長 指標細菌ですね。

○池専門委員 指標細菌とは何かということを説明されているわけですね。

先ほど委員長が言われたように、フードチェーンというのか、食品を介して伝播される可能性があるヒト・動物腸管常在日和見感染菌としての大腸菌などを指すのではないのでしょうか。

○大倉評価専門官 その前の文が「動物用抗菌性物質の評価において薬剤感受性の指標に広く用いられている細菌」ということですので、ヒトが入っても大丈夫なようであればということでございますが。

○吉川座長 そうですね。この場合は動物由来の耐性菌の問題としての*E. coli*の指標細菌だから、わかりやすく書けば、動物の腸管に生息して、フードチェーンによってヒトに伝達する可能性があるが、ヒトの食品由来感染症の原因とはならない細菌くらいでよいのではないですか。

○大倉評価専門官 わかりました。

では、確認のためにもう一度読み上げをさせていただきます。動物用抗菌性物質の評価において薬剤感受性の指標に広く用いられている細菌。動物の腸管に生息し、フードチェーンによってヒトに伝達される可能性があるが、通常、ヒトの食品由来感染症を起こさない細菌と、よろしいでしょうか。

○吉川座長 それでどうですか。とりあえずと言っではいけないが、それがわかりやすい気がします。よいですか。

○池専門委員 先ほど、伝達という言葉に対して熊谷先生が、ほかによい言葉はないのかとおっしゃっていたでしょう。伝達よりは伝播はいかがですか。

○吉川座長 伝播がわかりやすいかもしれないな。トランスミッション。伝達というと、私たちは別の使い方をよくするから。

○大倉評価専門官 わかりました。では、この最後の「伝達される」は「伝播される」に修正をさせていただきます。

○吉川座長 ここで、ほかによいですか。

では、そのようにしましょう。

○大倉評価専門官 場所は、こちらでよろしいですか。

○吉川座長 よいと思います。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

○吉川座長 ほかになければ先に行きたいと思いますが、よいですか。

どうぞ。

○荒川専門委員 47ページの脚注ですが、ここの赤い字に変えられて「薬剤耐性モニタリング調査の指標細菌としての大腸菌の薬剤耐性菌発現状況調査を実施している」と書かれているのですが、JVARMのホームページを見てみますと「薬剤耐性調査」ということで、「菌発現状況」というのはホームページにはないのです。発現というと、遺伝子が発現したり、そのような感じですので、この「薬剤耐性」の後の「菌発現状況」を削除されたほうがよいかなという気がします。JVARMのホームページと合わせていただいたほうが。

○大倉評価専門官 わかりました。確認をして、また修正をさせていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 わかりました。

ほかにございますか。よいですか。

どうぞ。

○姫田事務局長 62ページなのですが「牛、豚及び牛乳・乳製品が農場から出荷され」と書いてあるのですが、牛乳・乳製品は農場から出荷されないで、牛、豚及び生乳が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路だと思えます。

そうすると、64ページの経路で「牛乳」「乳製品」と上に書いてあるのが「生乳」で、下の分けてある乳業メーカーの左側は牛乳の話をしていると思うので、冷蔵保管かどこかそのあたりに括弧して、左の表41に合わせて、「部分肉」「精肉」と書いてありますので、こ

こが「牛乳」になって、右側の乳業メーカーが「加工」と書いてあるので、そこに「乳製品」をつけるということではないかと思えます。牛乳は基本的に殺菌したものでない牛乳と言いませんから、未殺菌のものは生乳。農家から出るのは生乳ですので。

○吉川座長 定義にかかわってくると思うのですが。

はい。

○熊谷委員長 この図なのですが、乳業メーカーの右側です。事務局長にも御意見いただきたいのですが、これは「検査、殺菌」「加工」となっているのですが、左に比べると大分簡略されているのです。どのように埋めたらよいのかはよくわかりません。

○姫田事務局長 簡略しているのと、あと、食品メーカーが外に出ているのは多分2次加工のことを言っているのだらうと思うのです。右側の乳業メーカーで「検査、殺菌」「加工」で処理まで持ってきて、いわゆる乳製品、バター、脱粉、チーズになるのだらうと思えます。したがって、そのときに、これは中を書いてしまって、ざくっと「加工」と書いてあるのだと思えます。というのは、発酵、加熱乾燥、チャーンなどいっぱい出てくるので、全部違うので「加工」でしようがないかと思えます。

ただ、そこに「加工」が来ていて一挙に食品メーカーに行っているのも、それで卸売、食品販売業者ということなので。多分、食品メーカーは乳製品をつくる食品メーカーではなくて、例えば、脱脂粉乳を使ってヨーグルトをつくる、ヤクルトなどですし、同じ製品をつくっているのですが、乳業メーカーだと一挙につくってしまうのです。あと、かまぼこ屋さんのチーズかまぼこになったりなど様々ですので、非常にそこは書きにくいのです。そこは多岐にわたるので、ここは「加工」とさせていただいて、あと、食品メーカーというのが少しわかるように、乳製品を最終製品としてつくりたくないようなイメージで書き直せばよいと思えます。

○熊谷委員長 多分、乳業メーカーを出て流通に乗る部分と、乳業メーカーを出て他の食品加工製造業に渡る部分、大きく分ければそのルートではないかと思うのです。

○大倉評価専門官 また御相談をさせていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 現実のルートを考えると結構複雑なので、どういう図が一番わかりやすいか。生乳から乳で流れて牛乳に出ていく部分と、加工して別の食品になって出ていくのと分けるのはよいと思うのですが、ただ、余り細かく書いても、それはそれでまたかえってわかりにくくなるので、うまく概念的にまとめてくれればよいと思えます。わかりました。

ほかにございますか。

特にないようなので、先に行ってくださいか。

○大倉評価専門官 それでは、続きまして、御説明をさせていただきます。

資料2の88ページをお願いいたします。これまでいただいた評価結果から、次に「その他の考察」として必要と判断されるリスク管理措置についての提言について御説明をさせていただきます。これは、第1版の評価書から修正をさせていただいた点について赤字の一本線で示させていただいております。また、田村先生から御修正いただきましたものを二重



下線で記載させていただいております。

まず「1. リスク管理措置の徹底について」ということで、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤につきましては、別紙参考1として付けさせていただいておりますが、現在、フルオロキノロン適正使用の確保のための措置など、情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られているところとしておりました。さらに、2012年6月に別紙参考2に示すリスク管理措置が示されたところでございます。今後も薬剤耐性菌に関する情報収集等、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠であるとしております。

なお、10行目からでございますが、発生評価におけるハザードの出現につきましては、豚における使用により速やかな耐性菌の発現が懸念されることから、今回、発生評価の中のこの項目につきまして、懸念が中程度から大きいとされておりましたので、カンピロバクターにつきましては「この懸念を低減するためにより一層の慎重使用の指導等のリスク管理措置について、リスク管理機関における検討が望まれる」と事務局案ではさせていただきましたが、田村先生から、14行目からの【事務局より】のボックスにございますが、フルオロキノロン剤を使用すれば必ず耐性菌が検出されることを考えれば「望まれる」との表現では弱く、「必要である」に変更しましたということで、「より一層の慎重使用の指導等」の中に括弧して「(第二次選択薬としての使用の徹底等)」と、あとは「望まれる」を「必要である」ということで御修文いただいております。

16行目から「2. 薬剤耐性菌に関するモニタリングについて」でございます。これまで記載をさせていただいているモニタリングについて記載しております。JVARMに関するモニタリングは21行目から説明をさせていただいておりますが、先ほど申し上げましたとおり、2012年6月の農水省のリスク管理措置の中でと畜場におけるモニタリングを開始したということがございましたので、ここに追記をさせていただいております。

また、田村先生から、29行目の後ろの「もともとの調査定点間における薬剤耐性率の差」を「もともとの調査地点間における薬剤耐性率の差」ということで御修文いただいております。

89ページの上でございます。モニタリングのシステムを構築していくことが望まれるということに加えて、今回、キノロンの使用によって耐性菌が出ることでハザードの発生評価の中の1項目が変わったということがございましたので、田村先生から、キノロンの使用歴がわかるこれまでのサンプリング方法も重要ですということで、2行目の後ろからになります。「なお、今回、豚由来カンピロバクターの発生評価において『懸念が大きい』とされた項目があることを踏まえ、引き続き、モニタリングの充実が望まれる」ということで御修文をいただいております。

5行目からは、家畜－食品－ヒトにおける全国的モニタリング体制の構築等、因果関係の解明を行うことも重要であるということから、今後もモニタリング、適切なサンプリング方法、抗菌薬等の調査範囲・内容について適切に設定することが必要であるということ記載しております。

最後に19行目からが「3. 食品健康影響評価の見直しについて」ということで、承認に係る案件の見直しにつきまして記載をさせていただいております。

23行目でございますが、これまで、医薬品医療機器等法に基づく再審査時に改めて評価を実施することが必要であると考えられるとしておりましたが、田村先生から、再審査時に固定する必要はなく、必要に応じて評価を見直せばよいのではないのでしょうかというところで、「医薬品医療機器等法に基づく再審査時に」を削除ということで御意見をいただいております。

「その他の考察」は以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

88ページ、89ページの評価の最後の「その他の考察」ということで、田村先生から幾つか修正意見をいただいております。1つは、リスク管理措置に関する提言で、懸念が大きいという結果になったことを受けて、12行目に「第二次選択薬としての使用の徹底等」ということと、「リスク管理機関における検討が望まれる」を「必要である」という表現にしたほうが適切ではないかということです。

その次は、実際に行われているので事実を追加したということ。

次のページは、先ほどと関連しますが、『懸念が大きい』とされた」ということで「モニタリングの充実が望まれる」ということ。

それから、先ほどとの整合性で「望まれる」を「必要である」という記載に変えるということ。

最後のところは、再審査時に評価するというのを、新しい状況に依れば、別に再審査時でなくても随時再評価をすべきであるという考えからここを削除ということですが、考察に関してはどうですか。特にないですか。

特にないようですので、考察はこの形でよいと思います。

はい。

○姫田事務局長 最後のところですが、田村先生の御意見からすれば「医薬品医療機器等法に基づく再審査時に」を残しておいて、再審査時に加え、必要に応じなどにするほうが、このままだとかえって後退するような感じがするので、御検討いただければと思います。

○吉川座長 どういう表現にすれば。確かに読み方によってはかえって、再審査時と書いてあれば、そのときにはやらなければならないということにはとれるが、これを削ってしまうと、いつやるのかと。常時も変だし、何か表現はありますか。「踏まえ」だと、「それらの情報に基づき改めて」ということだからいけないので、状況等も踏まえ、必要に応じて常時評価を実施することが必要であるくらいですかね。

○姫田事務局長 再審査時のみならずなどではいかがですか。

○池専門委員 田村先生は、再審査時のみではなくてもっと頻繁にやればよいということを言いたいわけです。だから、今、局長が言われたように、再審査時は最低限であってということなので、今のような形を修正しさらに、局長は何とおっしゃったのですか。

○姫田事務局長 再審査時のみならず、必要に応じ。

○池専門委員 それでよいのではないのでしょうか。

○吉川座長 そうしたら、今のところは、状況等も踏まえ、医薬品医療機器等法に基づく再審査時のみならず、必要に応じ評価を実施することが必要であると考えられる。何となく「必要」が2回出ているので格好悪いが、意味はそういうことですね。

「実施する。」でもよいのかもしれないですね。必要に応じて実施することが必要であると、必要に応じてやるのだから、2度言わなくても「実施する。」でよいような気がします。医薬品医療機器等法に基づく再審査時のみならず、必要に応じ評価を実施する。見直しですから。よいですかね。

では、3回にわたって審議をしていただきましたが、一応これで結論ということで、これは実際にはパブコメなどそういうものには出てこないのですか。

○大倉評価専門官 前回のワーキンググループで、薬剤耐性菌の食品健康影響評価におきましては、審議の結果、特定されたハザードが第1版の際と変更がなく、かつ、発生暴露及び影響の各評価区分が全て第1版と同じである場合には、既存の評価結果に影響を及ぼすものではないということで、国民からの意見・情報を改めて募集することは原則として行わないということを御説明させていただきました。今回、発生評価の中の1項目、ハザードの出現に係る懸念は変わったのですが、発生評価としては変わらなかったということですので、修正した評価書案につきましては、委員会に報告後、農林水産省への答申の手続を進めさせていただきたいということでございます。

○吉川座長 そういうことです。結構です。

それでは次に、2つ目の項目に続けて行きましょうか。

○大倉評価専門官 それでは、御説明をいたします。資料3をお願いいたします。

本日御審議をお願いするツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンC）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価（案）につきましては、農林水産省から要請がありましたツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤における当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質によ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についての食品健康影響評価でございます。

本評価書案につきましては、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に関する評価指針に基づく作成をしておりますが、基本的な評価書の構成に関しましては、2012年9月に答申をしたツラスロマイシンの評価書、また、昨年9月に答申したガミスロマイシンの牛の評価書の構成に沿って作成をしております。

それでは、資料3の4ページをお願いいたします。審議の経緯を記載しております。3月10日、農林水産省から評価要請があったものでございます。今回、第1回目の御審議でございます。

6ページをお願いいたします。「評価の経緯及び範囲等」といたしまして「1. 経緯」を記

載させていただいております。先ほど申し上げましたが、本評価は農水省から評価要請があった動物用医薬品の承認に係る食品健康影響評価のうち、薬剤耐性菌に関する評価でございます。評価指針に基づき評価を行っております。

12行目から、今、申し上げた経緯を記載しておりますが、ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品につきましては、2012年に豚の注射剤の評価を行っております。また、ツラスロマイシンと同系統の15員環マクロライド系抗生物質であるガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤につきましても、昨年、2014年に評価を行っておりますことから、基本的にはこれらの評価書における構成に沿って、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤についての知見に基づいて整理をさせていただいております。

19行目から「2. 評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方」を記載しております。評価対象の動物用医薬品は、牛の飼養過程において使用されるということで、評価の対象は牛由来の畜産食品としております。ただし、後から出てきますが、本評価対象製剤は乳牛には使用されないということで、牛乳・乳製品は評価の対象とはしてございません。

23行目から、ブレイクポイントの考え方について記載をさせていただいております。7ページにもございますが、ブレイクポイントと申しましても、CLSI、日本化学療法学会、細菌学的ブレイクポイント等様々な考え方がございますが、食品健康影響評価においては適宜必要に応じて判断して、基本的には文献に沿った記載をさせていただいております。

7ページの21行目から「評価対象動物用医薬品の概要」でございます。

「有効成分」は、ツラスロマイシン。

「効能・効果」は、マンヘミア・ヘモリチカ等の牛の細菌性肺炎の起因菌でございます。

「用法・用量等」でございますが、牛で、「除く」「除く」が重なって恐縮ですが、生後13月を超える雌の乳牛は使用対象から除きますが、ここから食用に供されなくなったものは除くということでございます。体重1kg当たりツラスロマイシンとして2.5 mgを単回皮下投与するものでございます。

7ページの38行目から「開発の経緯等」でございます。こちらは豚のツラスロマイシン製剤の評価書でも記載をさせていただいておりますが、半合成のマクロライド系抗生物質で、ツラスロマイシンAとBの混合物であるということでございます。ツラスロマイシンの牛及び豚の製剤につきましては、2003年にEU、2005年にアメリカで製剤が承認されておりまして、世界各国で承認がございます。また、日本におきましては2013年に、2012年に評価をいただきました豚の注射剤が承認されております。なお、ツラスロマイシンにつきましては、ヒト用医薬品としての使用はございません。

8ページの11行目から「有効成分であるツラスロマイシンの名称、構造式等」として、「一般名」「化学名」「分子式」「分子量」「構造式」等を9ページにかけて記載させていただいております。

9ページの3行目から「有効成分の系統」を記載しております。ツラスロマイシンは15員環マクロライド系抗生物質で、50Sサブユニット中の23S rRNAに結合することでタンパク

質の合成を阻害するものでございます。

ヒト用では、マクロライド系抗生物質として、アジスロマイシン、クラリスロマイシン等が使用されております。牛に使用されるマクロライド系抗生物質としては、エリスロマイシン、タイロシン等がございます。牛以外の動物種に使用するマクロライド系抗生物質も、豚、鶏等で各種ございます。マクロライド系抗生物質の飼料添加物として、リン酸タイロシンが豚に使用するものとして指定がございます。

9ページの22行目から「動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の販売量」ということで、10ページの上の表1に推定販売量を記載させていただいております。2005年から牛用のマクロライド系抗生物質の年間推定販売量は1,600kg程度ということで推移しております。

10ページの3行目から「ツラスロマイシンの海外における評価状況等」でございます。

7行目からアメリカの評価状況を記載させていただいております。こちらは豚のツラスロマイシンの評価の際にも記載をさせていただいておりますが、2004年にFDAの定めた企業向けガイダンスに基づきまして、動物用医薬品の承認審査の際に作成されたものでございます。評価すべきハザードといたしまして、マクロライド耐性カンピロバクターによるカンピロバクター感染症。その要因として、牛、豚にツラスロマイシンを使用した結果としてのマクロライド耐性カンピロバクターが特定されております。

16行目から「発生評価」でございますが、マクロライド耐性は染色体の突然変異であること。また、適正使用の措置等がとられていることから、マクロライド耐性カンピロバクターが発現する確率はLowとなっております。

29行目から「暴露評価」でございます。暴露評価は、牛肉、豚肉の消費量と牛肉、豚肉のカンピロバクターによる汚染率のデータから評価を行っております。アメリカの牛肉消費量は1人当たり年間30kg程度でHigh、カンピロバクターのと体の汚染率が1～4%でLowということで、牛肉の暴露評価に関しましてはMediumと評価されております。豚肉に関しましても、同じくMediumとされております。

14行目から「影響評価」でございます。カンピロバクター感染症による治療のためにマクロライドが使用されること等から、ヒト用医薬品としてのマクロライド系抗生物質の影響評価はCritically important、3段階の一番上と評価されております。

「リスクの推定」に関しましては、発生、暴露、影響評価からリスクの推定を行うのですが、影響評価でCritically importantとされているものは自動的にリスクの推定ではHighとなるということでHighになっております。

ただ、承認審査に係る「結論」といたしましては、処方箋医薬品であること、モニタリング等のリスク管理措置があるということで、当該製剤の承認に関しては公衆衛生上のリスクはないとされております。

32行目からヨーロッパの評価状況でございます。こちらもガミスロマイシン、豚のツラスロマイシンの評価書にも書かせていただいておりますが、2011年にマクロライド系抗

生物質、リンコサミド系抗生物質及びストレプトグラミン系抗生物質を使用することについての見解ということで公表されております。

各種文献等を調査した結果、ヒトのカンピロバクター感染症の多くは限定的であること等から、食用動物に対してマクロライド系抗生物質を使用しても公衆衛生に及ぼすリスクは非常に低いということになっております。

12ページの12行目から、オーストラリアでございます。こちらはリスク評価はされていないのですが、ヒトの医療において、ヒト用抗菌性物質の重要度ランクづけというものが2006年に公表されておまして、マクロライド系抗生物質は、ほかの系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるということで、重要度は3段階で一番低いLowとなっております。

12ページ、18行目から「ハザードの特定に関する知見」に入っております。指針に基づいて、ツラスロマイシンを牛に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能性のあるハザードを特定するものでございます。

初めに、薬物動態でございます。24行目から「牛におけるツラスロマイシンの薬物動態及び残留」といたしまして、まず「吸収」でございます。2.5 mg/kg体重の単回皮下投与での薬物動態について検討しております。血漿及び肺を見ております。

結果につきましては、13ページの表2に記載をさせていただいております。短時間で速やかに吸収され、半減期が58～99時間と比較的長くなっております。

表3にも肺の組織中濃度を示しておりますが、細川先生から「投与後時間」ということで、「後」が抜けておりますということで御修文をいただきました。

13ページの15行目から「分布」でございます。牛にツラスロマイシンを単回皮下投与して、48日後までの各組織中の放射活性を測定しております。

結果は14ページの表4に示しております。いずれの時点においても肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順で経時的に減少しているものでございます。

ここで細川先生から、残留マーカーについても表と文章中に記載しているのですが、14ページの2行目にコメントとして記載させていただいておりますが、「残留マーカーは未変化体と代謝物が混合されており残留マーカーについての記載は不要だと思います。総放射活性から未変化体を引いたものが代謝物と判断してもよいと思います。表4の残留マーカーも不要だと思います。」ということで御修文をいただいております。

また、5行目、表4のタイトルで「単回筋肉内投与」とありますが「単回皮下投与」の間違いでございます。大変申しわけございません。修正させていただきます。

14ページの12行目から「ツラスロマイシンの血漿タンパク結合性について」ということで、血漿タンパクの結合性が組織間に移行するときのパラメーターになるということでデータが出されております。

結果は、ページが切れまして大変恐縮ですが、15ページの「表5 ツラスロマイシンの *in vitro*での血漿タンパク結合率」ということで表を示させていただいております。ツラスロマイシンの濃度が変化しても、タンパクの結合率に変化はなかったということでござい

す。

15ページの3行目から「代謝」でございます。「分布」の際に検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定をしております。いずれの試料でも主要な残留放射活性は未変化体によるものということで、筋肉、肝臓で66%、腎臓で77%等であったというデータでございます。

11行目から「排泄」のデータでございます。こちら牛に2.5 mg/kg体重を単回皮下投与し、47日後までの尿及び糞を採取して総放射活性を測定しております。

結果は、20行目からの表6に記載をしております。47日後までで70%弱ぐらい排出されております。

15ページの23行目から「残留試験」を2つ記載させていただいております。

結果は、表7と表8に記載をしております。こちらの結果はほとんど同じ状況ですが、最も高い残留濃度は肝臓、次いで腎臓と投与部位の周辺筋肉ということで、時間の経過に伴い減少するというので、2回の結果はほとんど同じ状況でございます。

薬物動態までは以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

経緯から始めて、概要、各国で既に行ったところの評価の紹介を含めて、ハザード特定に関する知見の中の薬物動態の分布、残留まで説明を受けましたが、ただいまの内容に関して御意見、あるいは気のついた点があったらお聞きしたいと思います。

はい。

○池専門委員 10ページの表1のマクロライドの使用量に関してですが、2009年までは少し変動がある感じはするのですが、2010年から急に3万kg、2012年に4万kg、その前よりは2倍くらいにふえていますね。これは何か理由があるのでしょうか。あるいは、様々なメーカーが売り始めたのか。薬の販売環境の変化なのか、疾患が多くなったのか、何かありますか。耐性菌に対しては懸念材料かと思ったのです。

○吉川座長 指摘は表1ですね。2009年までは豚のマクロライド系2万kg前後が、2010年からふえ出して倍増に近い状況になった理由が何かありますかということなのですが。

○大倉評価専門官 確認をさせていただきます。今回は牛の評価ということですが、一応、豚についても確認して、また御報告をさせていただきたいと思います。

○吉川座長 先ほどの話だと、2012年9月に食品安全委員会で豚をやったのですか。

○大倉評価専門官 こちらで御審議いただいた豚の製剤につきましては、2013年に承認をされております。

○吉川座長 そうすると、そのころにもし何か動きがあれば、豚のほうの経緯に書いてあるかもしれない。でも、牛はあまり変わっていないのですね。豚のみが伸びているので、もしわかったら事務局で調べていただけますか。

○大倉評価専門官 はい。

○吉川座長 ほかにございますか。

大きく変わったところは、細川先生が言った、放射活性で測るところは未変化体と総量でよいだろうというので残留マーカを削除したくらいで、あとは大きく記載の変わっているところはないと思います。

はい。

○池専門委員 9ページの15行目、マクロライドは飼料添加物としても使われているのですか。

○大倉評価専門官 豚に使用するリン酸タイロシンの指定がございます。

○池専門委員 そうすると、それによって使用量がふえるということはないのでしょうか。幼若豚のときに使う飼料添加物となると、治療以外に餌にまぜるわけですね。

○大倉評価専門官 表1に関しましては動物用医薬品の推定販売量でございますので、飼料添加物の数値は入ってございません。

○池専門委員 飼料添加物はどんな形で使うのですか。後で結構ですのでわかれば教えてください。

○大倉評価専門官 また後ほど御説明させていただきます。すみません。

○吉川座長 そこは調べてくれますか。

ほかにごございますか。

特になければ先に進んでくれますか。

○大倉評価専門官 それでは、17ページをお願いいたします。

「ツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序」でございます。ツラスロマイシンの作用機序でございますが、リボソーム、50Sサブユニット中の23S rRNAに結合することでペプチジルtRNAの転移を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することによる静菌作用ということでございます。

15行目から「ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布」としまして、「抗菌スペクトル」でございますが、ツラスロマイシンは広域スペクトルの抗菌薬でございますが、牛呼吸器疾患の病原菌を含めたグラム陰性・陽性菌に対して有効であるということでございます。

また、22行目からは、アメリカにおきまして、施設保存株の中で動物の呼吸器感染症病原細菌に対するMICを調査しております。

結果は、表9と、18ページになりますが表10に記載をさせていただいております。一部、*Salmonella*等は低感受性を示しておりますが、*Mannheimia haemolytica*等では感受性を示しております。

18ページの下からは「家畜の病原菌に対するツラスロマイシンのMICの分布」ということで、こちらは国内のデータでございますが、2008年に細菌性肺炎に罹患した牛から分離、同定した菌株に対するMICを調査しております。

結果は、ページが切れて恐縮ですが、19ページの上に表で記載をしております。*Histophilus somni*、*Mannheimia haemolytica*等、MIC抗菌活性を示しております。



8行目から「指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンのMICの分布」ということで、国内における指標細菌、腸球菌、大腸菌及びサルモネラ、カンピロバクターのMICを表13に示しております。

20ページの11行目から「MICへのpH等への影響」といたしまして、牛の腸内で、ツラスロマイシンがpHの変動や糞便との結合で抗菌活性が減弱するということが報告されておりますので、こちら豚のツラスロマイシンの製剤のときに評価をしていただいた記載を記載しております。

ヒトの糞便に結合させて吸着係数を測定して、5分の1希釈での吸着係数が8.5。また、別の試験で温度を変えて吸着係数を検討したところ、20℃で37～43%、37℃でKdが32となっております。37℃でヒトの糞便溶液に対してより高い結合活性を示したということでございます。

また、牛の糞でも測定をしております。牛の糞に対する吸着係数は20℃で23.3。21ページに、この値を用いて牛の糞への結合率を測定したところ、79%が牛の糞に結合し、残りの21%が溶液中に遊離していたと考えられるということでございます。こちらは豚のツラスロマイシンの評価書の際に74%と26%と記載させていただいておりましたが、今回改めて資料を精査したところ、79%でしたということで修正をさせていただいております。

21ページの5行目から「糞便及びpHの細菌の増殖に対する影響」ということで、pHを7.1～6.5に調整した培地及び糞便懸濁培地におきまして増殖試験、細菌を培養しております。使用した細菌は、*E. coli*、*Enterococcus*、*Bifidobacterium*の各菌種、各4菌株でございます。

結果は21ページの24行目からの表15に示しております。糞便懸濁培地ですと、MICが上昇して抗菌活性が低下するということが示唆されております。

また、22ページからも、pHの変動等についての検討のデータを記載させていただいております。表16に、同じく*E. coli*、*Enterococcus faecalis*、黄色ブドウ球菌の標準株ですが、ATCC株のpHがMICに及ぼす影響ということでデータを記載させていただいております。また、ツラスロマイシンの抗菌活性が酸性寄りのpHで低下するという試験結果が、腸内での薬物活性という意味で重要ということでございます。牛の糞のpHは7.0未満ということで、重要であるということに記載させていただいております。

22ページの28行目から「ツラスロマイシンの活性が腸内で減弱することを示す*in vivo*試験」でございます。こちらは今回、牛の評価なのですが、豚のデータしかございませんで、豚のデータということで記載をさせていただいておりますが、*Salmonella Typhimurium*を豚に感染させた後に10または15mg、これは結構高用量なのですが、単回皮下投与して、その後、28日後までの糞便を採取しているというものでございます。

結果は23ページの上に記載をしておりますが、ツラスロマイシンの投与群で対照群に糞中のサルモネラの排出量に影響がなかったということで、*in vivo*においてもpHや糞便結合等の要因による抗菌活性の低下が認められることが示唆されております。

23ページの13行目から「マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について」でございます。

18行目から「ツラスロマイシンの阻害活性」としまして、*E. coli*から分離されたマクロライド感受性及び耐性の30Sリボソームサブユニットによるタンパク質合成の転写-翻訳試験を記載しております。マクロライド感受性リボソームの場合のツラスロマイシンの阻害活性が0.44  $\mu\text{mol/L}$ で、ほかのマクロライド系抗生物質と同等であったということ。また、別の試験で、 $^{14}\text{C}$ 標識エリスロマイシンのリボソームからの解離を測定した試験で、ツラスロマイシンの結合部位がエリスロマイシンの結合部位と重複しているということが示されております。

37行目からは「(2)マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序」ということで、まず最初の基本的な機序は標的部位の修飾で、23S rRNA結合部位の突然変異またはrRNAメチラーゼをコードした*erm*遺伝子の獲得によるものでございます。

2つ目の機序としましては薬剤不活化作用で、こちらは獲得するものであるということでございます。

3番目の機序は薬剤の排出ということ、薬剤排出ポンプの突然変異またはほかの微生物からの獲得で生じるものでございます。

24ページの11行目から「耐性遺伝子及び交差耐性」ということで、マクロライド耐性を発現する可能性がある獲得遺伝子について、24ページ、25ページの表17に示しております。こちらは、ガミスロマイシンの御審議の際にグラム陽性菌の*erm*遺伝子についても検討したほうがよろしいのではないかと記載をさせていただいているものでございますが、*erm*遺伝子を有する細菌は遺伝子発現によって、これらのマクロライド等の抗生物質と交差耐性を示すというものでございます。

25ページから牛の呼吸器感染症の原因菌の耐性遺伝子等を記載しております。*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*等の耐性遺伝子は、マクロライド系抗生物質の耐性遺伝子として*erm(42)*、*msr(E)*及び*mph(E)*等を記載しております。

26ページの上でございますが、これらの耐性遺伝子を持つ病原菌ではMICが上昇するという、マクロライド系抗生物質と交差耐性を示すということでございます。

26ページの13行目から「耐性遺伝子の伝達」ということで、マクロライドの耐性遺伝子は基本的には転移遺伝子上のマクロライド耐性遺伝子または遺伝子伝達機構によりほかの菌に伝達する。腸球菌等では接合伝達性プラスミドで転移することがございますが、基本的には同一菌種間、同一菌属間での伝達ということでございます。

27行目からは「交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性」としまして、まず「(1)マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性」ということでございます。ツラスロマイシンは動物用の抗菌性物質で、ヒトには使用されておませんが、ヒト用のエリスロマイシン、クラリスロマイシン等と化学構造が似ていて、交差耐性を示すと考えられております。

27ページの下、表18あたりから関連するヒト用の抗生物質の概要等を記載させていただいております。3行目から、リンコマイシン系抗生物質につきましては交差耐性を示しません。11行目からケトライド系抗生物質、17行目からクロラムフェニコール、21行目からリネゾリドがございますが、こちらはそれぞれ結合部位、タンパク質合成の作用機序の初期段階に結合するなど、作用部位が異なることから交差耐性は示さないということを記載させていただいております。

29ページの2行目「マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度」といたしまして、食品安全委員会におけるヒト用抗生物質の重要度ランク付けで、15員環のマクロライド系抗生物質は「きわめて高度に重要」とされております。マクロライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症等の治療に用いられております。

16行目から、以上の知見をもちまして「ハザードの特定に係る検討」に入っております。

「(1) マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質で治療可能な主要感染症」としまして、これまで通常の評価で書かせていただいておりますが、感染症法の一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症とされた感染症のうち、病原体が細菌で、マクロライドまたはマクロライドと交差耐性が認められるリンコマイシンが第一選択薬または推奨薬とされている感染症の中から発生状況、感染経路等を考慮して、牛由来の畜産食品から発症を考慮すべき感染症としては、カンピロバクターがございます。サルモネラにつきましては、マクロライドが使用されておられません。

「カンピロバクター感染症」の発生状況等を31行目から記載しております。

30ページの表21に国立感染症研究所感染症疫学センターにおけるヒトから分離された腸内細菌の分離株の件数等を記載しております。カンピロバクターの分離が腸内細菌分離株全体の30%弱、25%程度で、カンピロバクターの中でも上の2列が *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* と記載がございますが、*Campylobacter jejuni* が95%強程度、*Campylobacter coli* が5%前後程度ということで、多くは *Campylobacter jejuni* でございます。

30ページの16行目から「常在菌による感染症の検討」ということで、動物の腸管に大腸菌や腸球菌がありまして、これらのヒトの常在菌についても検討をしております。

ただ、ここにも記載がございますが、大腸菌、腸球菌の感染症にそれぞれマクロライド系抗生物質は用いられておりません。

31ページの上から、以上の検討をもちまして「ハザードの特定」ということでございます。ハザードとして特定される細菌は、これまでも申し上げておりますとおり、ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤を牛に使用したことにより耐性菌が選択され、ヒトの治療に影響を及ぼす可能性のある感染症の原因菌ということです。まず、医療分野においてマクロライドが第一選択薬とされているものとして、カンピロバクター感染症がございます。常在菌に関しましては、大腸菌、腸球菌はマクロライドが治療に用いられておりませ

ん。サルモネラにつきましても、マクロライドが治療に用いられておりません。

結論といたしまして、23行目でございますが、リスク評価すべきハザードとして、牛に対してマクロライド系抗生物質であるツラスロマイシンを使用することにより選択された薬剤耐性カンピロバクターを特定しております。

ハザードの特定までは以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

17ページの作用機序からずっと、スペクトル、MICの部分、pH、糞便の影響、交差耐性、阻害活性を含めてハザードの特定として、最終的に薬剤耐性カンピロバクターというところまで説明をいただきましたが、この記載に関してコメントあるいは御意見ございますか。

27ページの表18は「ヒト」だと思うのですが、題名で「ヒ」が抜けてしまって「ト用」から始まっていて、見たときにあれと思ったので、入れておいてください。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

○吉川座長 池先生、どうですか。

○池専門委員 特にございません。

○吉川座長 かなりマクロライド系は複雑だなという気がするのですが、いいですか。

荒川先生、いいですか。

かなり基本的なところにかかわる分析結果ですが、先に進んで、もし戻って検討したほうがよいというところがあれば戻りたいと思いますが、特にとりあえずなさそうなので、その先に行ってくれますか。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

それでは、続けさせていただきます。

31ページをお願いいたします。「発生評価に関する知見」に入ってまいります。発生評価では、ツラスロマイシンが牛に使用された場合にハザードが選択される可能性及びその程度を評価するものでございます。また、範囲につきましては、ツラスロマイシンを牛に使用した時点から牛が農場から出荷される時点まででございます。

31ページからが「畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況」といたしまして、JVARMのデータを記載させていただいております。

32ページに「表22 牛由来カンピロバクターにおけるエリスロマイシン耐性の状況」といたしまして、1999年からのJVARMのデータを記載しております。こちらはガミスロマイシンのときから特に更新はないのですが、下の2列が *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* でございます。*C. jejuni* に関しましては、耐性は認められておりません。また、*C. coli* につきましては、高いものはありますが、株数が少ないという状況です。もともとの株数が少なく、また、耐性株もこの中からわずかに認められるというものでございます。

32ページの14行目からが「薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報」ということで、まず「カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序」に関して記載を

しております。カンピロバクターのマクロライド耐性は、リボソームの突然変異に起因するものでございます。

21行目「ハザードの遺伝学的情報」といたしまして、マクロライド耐性の機序の最も一般的なものは染色体突然変異。それ以外の機序といたしましては、細胞壁の多剤排出ポンプの制御異常。また、33ページの4行目から標的部位に関する *erm* 遺伝子に関しまして、ガミスロマイシンの評価のときにも記載をさせていただきました中国において *C. jejuni* と *C. coli* で *erm* 遺伝子を持つものが報告されております。池先生から幾つか御修文をいただいておりますので後ほどコメントをいただければと思いますが、国内の家畜及びヒトから分離されたカンピロバクターから検出された報告はないと御修文いただいております。

10行目から「突然変異による薬剤耐性の獲得率及び獲得の速度」でございませう。カンピロバクター12株を用いて耐性発現頻度試験を実施しております。カンピロバクターの耐性発現頻度は $1 \times 10^{-8}$ ~ $1 \times 10^{-9}$ 未満と低かったということに記載しております。

18行目から「薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性」としまして、基本的には染色体の突然変異でございまして、可動性遺伝因子の伝達を通じて *erm* 遺伝子や排出ポンプを獲得したとの報告はございませう。先ほど述べた中国の報告でカンピロバクターの実験株への伝達試験が行われておりますが、プラスミドによる *erm* 遺伝子の伝達は確認されなかつたという記載がございまして、記載させていただきますので、記載させていただきます。

27行目から、カンピロバクターの遺伝子交換機構に関して記載をさせていただきます。こちらは「23S rRNAのポイントミューテーション」と記載をさせていただきますでしたが、評価書の中では基本的に「突然変異」と記載をさせていただきますので、「ポイントミューテーション」から「突然変異」に修正をさせていただきます。結果を記載しております。

また、ガミスロマイシンの御審議の際に中国の文献について御議論いただいたところですが、ガミスロマイシンの評価の後に荒川先生から中国の文献を御提供いただきまして、ヒト、豚、鶏、あひるから *C. coli* の *erm* 遺伝子が染色体上の多剤耐性遺伝子集積領域にあるということ。また、ヒトと豚の *C. coli* の MLST 解析によると、同一のクローンがヒト及び豚の間で伝播した可能性があるという考察が文献の中にございまして、記載をさせていただきます。

池先生から、このヒト、豚、鶏、あひるが、ヒトの胃腸炎患者であることをはっきり書いたほうがよいということ。あとは、豚、鶏、あひるの糞便由来であることを書いたほうがよいということで御修文いただいております。

34ページから「ツラスロマイシンの耐性選択圧」ということで、発生評価のまとめのような記載をさせていただきます。これまでも記載をさせていただきますが、マクロライドの感受性低下のメカニズムとしてリボソームのメチル化、薬剤排出亢進等がございませう。

あとは、アメリカとヨーロッパの状況を34ページ、24行目あたりから記載させていただきます。

いております。アメリカでは2005年から使用されております。

35ページの表23と24に牛由来 *C. jejuni* と *C. coli* のエリスロマイシン耐性の状況を記載しております。*C. jejuni* の耐性につきましては、0~7%未満という状況でアメリカが特に低く、ヨーロッパでも低く推移しているという状況でございます。

35ページの下から、*C. jejuni* においては、染色体突然変異によってマクロライド耐性を獲得した菌の生存性が低下するという報告もございます。続きまして、36ページになりますが、この現象、耐性を獲得した菌の生存性が低くなるということが *C. jejuni* でマクロライド耐性が認められない原因の一つと考えられております。

また、今回のツラスロマイシンの牛の注射剤は単回投与の注射剤等ございまして、カンピロバクターでマクロライド耐性を選択する可能性がございまして、基本的には治療を必要とする動物に使用されるものでございます。

9行目から、また中国の報告を書かせていただいておりますが、多剤耐性の *C. coli* の分離がございまして。続報といたしまして、2001~2012年にヒトの胃腸炎患者、豚、鶏、あひる糞便由来のカンピロバクター1,500株の解析で58株から *erm* 遺伝子が検出されたこと等を記載させていただきます。

池先生からは、33ページの繰り返しになるということで、17行目からの記載は削除したほうがよいのではないかとということで削除いただいております。

また、21行目から「中国においては、年間21,000トンの抗菌性物質が生産され、このうち半分が家畜に使用されていること及びこのような環境において、抗菌性物質を使用する豚農場由来の糞便等から薬剤耐性遺伝子が高頻度に検出されることが報告されている」ということで、机上配布資料として池専門委員御提供資料ということでお配りさせていただいております。「これらのことから、中国におけるこれらの結果は多種類の薬剤による長期かつ過剰な選択圧による」という考察を記載させていただきます。また、これらの結果から「国内への耐性菌の輸入に充分注意を払う必要がある」ということで御修文いただいております。

「発生評価に関する知見」までは以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

「発生評価に関する知見」、31~36ページですが、ほかに直っているところは、主に中国のデータをどう取り込むかというところですね。それ以外も含めて、この記載に関して。

専門の先生に聞きたいのですが、*C. jejuni* が突然変異を起こして耐性になると生存率が著しく低下するのは、そういう特性を持っているのですか。それは *C. coli* にはなくて、*C. jejuni* 独特のものなのですか。それとも、牛に特定しているものなのですか。鶏などでマクロライド系を使ったとき、食中毒の *C. jejuni* というと、むしろ牛よりも鶏がすごく気になるのですが、一般的な性格としてこういう特性があるのですか。専門の先生に聞きたいなと思ったのです。

○池専門委員 カンピロバクターは私は専門ではないので、田村先生が詳しいと思います

が、正常な遺伝子に変異を起こすことによって耐性になるような場合は細菌の生存にとってハンデになるということは一般的にはあるのでしょうか。だが、全てを一般化しなくて、ここはこの記載でよいかと思います。

○吉川座長 やはりハンデになることがある。

○池専門委員 一般論としまして、プラスミド性の耐性遺伝子を持っているような場合、生存においては持っていない菌よりはハンデになる。というのは、プラスミドを細菌が保持するためには代謝的にもエネルギー的にも多くの生存のためのコストが要りますから、そんなものはないほうが菌によってはよいわけであって、そういうことが一般的には言えるということです。正常な遺伝子の突然変異によって耐性になるような場合は、やはり正常なものが変異しますから、生存には不利になるであろうということは一般論として考えられることだと思います。

○吉川座長 もう少し直接的に聞いておきたいのですが、例えば *C. coli* と *C. jejuni* が抗生物質でポイントミューテーションを起こすときのミューテーション・サイトは同じなのですか。それとも違うのですか。

○池専門委員 そこは私は余り詳しくは知りません。

○吉川座長 リボソームを変えてしまいますから、アフィニティーが下がる、tRNAとのインタラクションがうまくいかないなど、そういう逆のハンデを負うということは何となくあってもよいのかなという気がするのですが、わかりました。また個人的に田村先生に聞いておこう。

ほかにございますか。

どうぞ。

○荒川専門委員 33ページの29行目ですが「23S rRNAの突然変異が自然形質転換によって伝達」ということではなくて、23S rRNAのDNAの遺伝子の突然変異が自然形質転換によって伝達されるということなので、rRNAが伝達されるというのは誤解を生じるのではないかという気がするのです。

○吉川座長 事務局、今のところはいいですね。

○大倉評価専門官 はい。確認して、また。

○吉川座長 はい。

○池専門委員 先ほど事務局から説明がありあましたが中国の報告の取り扱い、難しいと思います。というのは、日本の家畜環境と中国の家畜環境は異なります。中国の家畜環境で出現した非常に特異的な薬剤耐性菌を日本の評価書になんらかのコメント又は解説なしに入れることについてはど問題があるかと思います。そのため、これは中国の話だということを明確にしておいたほうがよいと思ひまして幾つかの修文をさせていただきました。

追加資料としまして、これは局長さんからいただいた資料なのですが、例えば『サイエンス』の記事を見ますと、中国の抗生物質の使用量は評価書にも書いてありますが、相当な量が使われている。そういった環境において、カンピロバクターで世界中でまだ報告

がないような多剤耐性菌が出てくるのは抗生物質の乱用が原因と考えられます。

問題になっているカンピロバクターのマクロライド耐性 *erm(B)* は、カンピロバクターは元々 *erm(B)* を保持していませんのでカンピロバクターが動物の腸管で他のグラム陽性菌の *erm(B)* を受け取ったであろうということが考えられます。*erm(B)* を持っている腸内の細菌は腸球菌と思います。腸球菌には *erm(B)* は一般的に存在します。ところが、腸球菌の *erm(B)* がカンピロバクターに伝達し得る場合腸球菌の遺伝子伝達機構は接合伝達です。カンピロバクターの遺伝子伝達機構は形質転換です。腸球菌の *erm(B)* がカンピロバクターに伝達されるためには、腸球菌が死んだ結果、そのDNAをカンピロバクターが受け取ることが考えられます。受け取る環境ができるのは、この時、腸管の中で形質転換がおきる環境がなければなりません。糞便や各種細菌が多く存在する自然の腸管環境で他の菌のDNAでカンピロバクターが簡単に形質転換を起こすことは困難と思います。腸管の環境が長期に大きな変化が生じなければならぬと思います。そういったことが起きる原因は様々な抗生物質を多量に使った結果であろうと思います。

評価書はマクロライドの評価なのですが、マクロライドのみではなくて、β-ラクタムやテトラサイクリン等々の使用も原因となります。これらの抗生物質を使用した結果腸内環境が大きく変化した結果、こういった耐性菌が進化して出てきたということが多分推測できると思うのです。だが、このような議論なしに、中国のこの論文のみ読めばすごいと思うのですが、それは抗生物質の乱用の結果であることが考えられます。様々な報告や中国の人々の報告書の中でも抗菌薬の乱用ということは述べていて、そこは明確にしておいたほうがよいと思います。国内の環境と同等に扱うのは人々に誤解を与えるために、そこは明確にしたいと思い、修文をさせていただきました。

以上でございます。

ただ、非常に危険なのは、これが国内に持ち込まれる可能性があります。日本の農場でこういったものが進化して発生してくるかどうかは別にしまして、一番危険なのは中国から持ち込まれる。恐らく人を介して来る危険があるということが考えられるかと思います。そこは明確にしておいたほうがよいと思います。

○吉川座長 わかりました。

ほかに、ここの部分に関してはいいですか。

はい。

○池専門委員 もう一つ、細かいことですが、遺伝子の記載の仕方です。24ページの「耐性遺伝子及び交差耐性」の11行目からの記載で、例えば *erm(B)*、*erm(A)*、*erm(C)* や *mef(E)*、*mef(A)* は、この括弧は取って、連続したイタリックにしておけばよいと思います。例えば *erm(B)* の括弧は取られて、Bまでイタリックにして、全部この遺伝子記載を修正していただいたらよいかと思います。

○大倉評価専門官 わかりました。ありがとうございます。



○吉川座長 わかりました。

ほかにございますか。よいですか。

どうぞ。

○荒川専門委員 少し戻りますが、23ページの一番下の記述なのですが、「最初の基本的機序は、標的部位の修飾」というよりも、やはり23S rRNAの遺伝子の変異です。rDNAの突然変異が一番基本的な機序で、それに加えて標的部位の修飾として23S rRNAをメチル化するメチラーゼをコードした*erm*遺伝子がよろしいかなという気がします。23S rRNAの結合部位の突然変異は修飾ではないので、突然変異と修飾を少し分けて書かれたほうがよろしい気がします。

○吉川座長 事務局、よいですか。基本的な機序としてrRNA結合部位の突然変異があって、そのメチル化による修飾で感受性を下げるような*erm*遺伝子の獲得があるという書きぶりがわかりやすいということです。

○大倉評価専門官 整理をして、荒川先生にもまた御相談をさせていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 文章をもう一回チェックしてもらってくれますか。

ほかにございますか。

特になければ、その先まで行きましょうか。

○大倉評価専門官 それでは、「暴露評価に関する知見」でございます。

暴露評価では、ヒトがハザードに暴露され得る経路を記載し、各経路でのハザードの増加または減弱の程度を推定して、ヒトがハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価するものでございます。

36ページから「牛由来食品の消費量」として、37ページでございますが、年間1人当たり消費量の推移を記載しております。

37ページの3行目からが生物学的特性といたしまして、一般的なカンピロバクターの生物学的特性の概要をまとめております。

「抵抗性、生残性及び増殖性」でございます。これまでも記載させていただいているものでございますが、環境中ではVBNCになるということなど、16行目からでございますが、と体の加工、流通の過程で生存できないという報告がございまして、流通中に温度等の条件で菌数が減るとい報告、または減少は認められないという報告があることをガミスロマイシンのときに御審議いただきましたので、その記載をしております。

25行目から「生存能力及び分布状況等」ということで、*C. jejuni*に関しましては、牛の常在菌として保菌されていること。また、*C. coli*は豚での保菌率が高いということを記載しております。

34行目から「ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性」ということで、ヒトで一過性にコロニーを形成することがあるのですが、カンピロバクターの特定の病原機序については解明されていないということに記載しております。また、先ほども御説明をさせていた

だきましたが、マクロライド耐性を獲得した *C. jejuni* については生存性が低下するという報告もございます。

また「ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性」を記載しております。カンピロバクターの遺伝子交換機能は自然形質転換で、先ほどから中国での報告がございますが、カンピロバクターでの伝播等がございますが、カンピロバクターのマクロライド耐性がヒトの常在菌に伝達されたという報告はございません。

19行目から「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」を記載しております。

27行目からは、生食用牛肉と牛肝臓の生食の禁止を記載しております。

すみません、ページが切れてしまったのですが、表26はガミスロマイシンのときと同じでございます。牛の経路でございまして、今回は牛乳・乳製品はございませんので、牛と牛肉の処理過程のみでございます。

40ページから「牛由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況」ということで、汚染される可能性としましては、とさつの解体時に暴露の可能性がございます。ただ、通常、食品中では増殖しないと考えられております。生存はするというところでございますが、調理前に一般的な手洗い等の食中毒対策、または調理器具・器材の洗浄、消毒、乾燥、二次汚染を防ぐ保管等で予防は可能であると考えられます。

20行目から「ハザードとなりうるカンピロバクターによる牛由来食品の汚染状況」でございまして、①といたしまして、と体における陽性率は、24行目にございますが、カンピロバクターの牛と体の陽性率は5%以下。

27行目から「市販牛肉におけるカンピロバクターの陽性率」として、研究報告でございますが、日本ではカンピロバクターの陽性率は0%であると。

32行目からは「市販牛肝臓におけるカンピロバクター陽性率」のデータを記載しております。

36行目からは、平成25年度に食品安全委員会と畜場で採取した牛肝臓からカンピロバクターを分離して薬剤耐性菌の出現実態調査をしております、21%がカンピロバクター陽性で、分離された *C. jejuni* 99株のうち2株でエリスロマイシン耐性がございましたが、いずれも23S rRNAの点変異がございました。*C. coli* 10株ではエリスロマイシン耐性は認められなかったという状況でございます。

暴露評価までが以上でございます。

○吉川座長 暴露評価のところ、ハザード、薬剤耐性カンピロバクターということで、基本的にはこれまでのハザードの暴露、牛のケースと大きくは変わっていないということですね。ここの部分に関して御意見をどうぞ。

○甲斐専門委員 これまでのときに私は見落としてしまったのですが、37ページの9行目です。「抵抗性、生残性及び増殖性」です。「カンピロバクターは、増殖に比較的高い温度である30.5～45℃を必要とし」とありますが、これは *C. jejuni* 及び *C. coli* はというほうが

よろしいかと思えます。カンピロバクターには低温のものもありますので。

○吉川座長 わかりました。

ほかに今のところはよいですか。

特にないようですので、先に進めていただけますか。

○大倉評価専門官 それでは、続けさせていただきます。

41ページをお願いいたします。「影響評価に関する知見」でございます。影響評価では、ハザードである薬剤耐性カンピロバクター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ツラスロマイシン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または喪失する可能性及びその程度を評価するものでございます。

10行目から「ハザードとなりう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」でございます。カンピロバクターの暴露により生じる可能性のある疾病としては、カンピロバクター感染症でございます。

「発生原因及び発生状況」でございます。先ほども御紹介させていただきましたが、原因菌の90～96%は*C. jejuni*で、*C. coli*はわずかであるということがございます。

発症菌量につきましては、23行目にございますが、比較的低い菌量でも発症が認められるということを記載しております。25行目から、原因食品としましては、生肉料理、鶏肉調理品等がございます。予防に関しまして、一般的な食中毒対策等で感染予防が可能であるということでございます。また、生食肉の規格基準の策定等もございます。

発生状況でございますが、33行目から、国内では代表的な食中毒で、食中毒統計におきましては、2004～2013年の10年間での事件数は4,000件、患者数は2万4,000名、死者はゼロ名。同時期の人口動態統計におきまして、死因がカンピロバクター腸炎による腸管感染症の死者は2名となっております。

42ページの6行目から「重篤度」でございます。カンピロバクター感染症の多くは自然治癒ということもございますが、一部合併症等を起こすことがあると考えられております。

19行目から「疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況」でございます。各種ヒトのデータを記載させていただいておりますが、最近のものは43ページの3行目からでございます。2005～2008年に国内で発生したカンピロバクター腸炎から分離されたカンピロバクターの耐性の調査ということで、エリスロマイシン耐性率は*C. jejuni*で0.7%、7行目に*C. coli*でエリスロマイシン耐性率は21%となっております。

11行目から「当該疾病に関する感染症対策の状況」ということで、これまでも申し上げている一般的な食中毒対策等で予防が可能であるということを記載しております。

「4. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療」としまして、まず「治療方針及び第一選択薬」。カンピロバクター感染症は、基本的には予後も良好ですが、対症療法とともに適切な化学療法が必要となります。その化学療法の場合、第一選択薬としてはマクロライドがございます。また、ほかの選択薬としてはホスホマイシンがございます。

31行目から「当該疾病の治療におけるハザードの影響」といたしまして、カンピロバ

クター感染症は基本的には予後も良好でございますが、マクロライドは第一選択薬の一つであると。ただ、ほかのオプションとしてホスホマイシンを使用することは可能という記載をしております。

影響評価までは以上でございます。

○吉川座長 影響評価に関するエビデンスというか知見をまとめて、発生状況、重篤度、耐性化の状況、ヒト疾病の治療、ハザード影響という形で書かれていますが、ここに関して御意見ございますか。よいですか。

どうぞ。

○荒川専門委員 これははっきりしないので、なかなか書き込むのは難しいかもしれませんが、つい先日、北海道でカンピロバクター感染症と思われる若い女性が1人死亡したというニュースがあります。これは本当にカンピロバクター感染症かどうか、まだはっきりしていないようなので、書き込む必要はないと思うのですが、今後の状況に応じて、この評価書が出るころまでに原因がはっきりしたのであれば、その点を書いておいてもよいかもしれません。関連性がある場合はです。なければならないということではよいと思いますが、42ページの「重篤度」の記載です。

○吉川座長 そうですね。この間、北海道の事例がニュースになっていましたので、もし因果関係が疫学的にはっきりわかれば追加記載をするということでは。

どうぞ。

○姫田事務局長 厚労省に情報提供は求めています、今のところはあまりニュース以上の情報は得られていませんので、引き続き情報を得たいと思っております。

○吉川座長 ほかに。

どうぞ。

○甲斐専門委員 41ページの発生状況なのですが、33行目、本症は国内において代表的な食中毒であり、統計における数等が入っております。あと、食中毒予防に対しては、通常の食中毒予防と同じだということが書いてあるのですが、現実的には、今、細菌性食中毒の原因菌として一番多いもので、相変わらず減らないのですね。その辺を少し入れていただいたほうがよろしいかと思えます。今、文章はさっと浮かばないのですが。

○吉川座長 そうですね。ここはざっとまとめて、経緯のところで、このくらいの件数があるという格好になっているが、時系列的な推移を見たときにどういう変動になっているということも。

○大倉評価専門官 そうですね。食中毒統計の記載が33行目からございますが、最近の推移を記載するなどして、また御相談をさせていただきたいと思っておりますので、御確認をよろしく願いいたします。

○吉川座長 ほかにございますか。よいですか。

それでは、食品健康影響評価に行きましょう。

○大倉評価専門官 それでは、44ページからの「食品健康影響評価」に移らせていただき

ます。指針に基づいた定性的な評価をしているものでございます。表28にこれまで記載をさせていただいている評価区分の考え方を記載させていただいております。

45ページから「発生評価について」のまとめでございます。

まず、発生評価の中の一番初めの項目「ハザードの出現」に係る懸念に関する考察でございます。これはガミスロマイシンのときと同じなのですが、カンピロバクターの耐性の機序の最も一般的なものがリボソーム50Sサブユニットの23S rRNAにおける染色体突然変異であること。また、変異を獲得した*C. jejuni*は著しく生存性が低下すること等を記載しております。また、牛にツラスロマイシンを投与した場合に*C. jejuni*が選択される可能性は低いということを記載しております。

11行目から、これもガミスロマイシンのときに御審議いただきまして、先ほど池先生からもコメントをいただきましたが、中国からの報告がございまして、特殊な状況であるということで、一応記載はしておりますが、懸念は中程度としております。

22行目からは「ハザードとなりうる細菌の感受性分布」でございまして、JVARMの調査結果を主に記載しておりますが、*C. jejuni*でエリスロマイシン耐性はない。*C. coli*でも、株数は少ないが、耐性率の上昇は認められていないということで、懸念は小さいとしております。

「発生評価に係るその他要因」がございまして、今回のツラスロマイシンの製剤は、リスク管理措置、適正使用の確保のための措置ですとかモニタリング等の措置がとられるものでございます。また、単回投与の注射剤で限定的に使用されるものということで、ハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないということで懸念は小さいとしております。

以上をまとめまして、「発生評価の結果」を表29に示しております。ハザードの出現に係る懸念は中程度、感受性に係る懸念は小さい、その他要因に係る懸念は小さいということで、発生評価の評価結果は低度としております。

「暴露評価について」でございまして、「ハザードを含む当該細菌の生物学的特性」でございまして。これもガミスロマイシンのときと同じ記載でございまして、カンピロバクターは牛の腸内に生存するというものでございまして。また、生物学的特性で鶏肉と比較して保存期間が長いということで、冷凍保存下で条件によっては徐々に死滅して検出できなくなることもあると考えられること。また、国内の家畜由来カンピロバクターで*erm(B)*を保有しているという報告もないということで、食品についてその可能性は低いということで、懸念は小さいとしております。

「ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況」としまして、先ほど御紹介させていただきましたが、牛肉の汚染は少なく、また、マクロライド耐性カンピロバクターによる汚染はさらに少ないということで、牛肝臓由来*C. jejuni*でマクロライド耐性が報告されておりますが、耐性率は非常に低いということで、懸念は小さいとしております。「と考える」と追記しているのは、ほかの項目との整合性をとったものでございます。

「暴露評価に係るその他の要因」でございますが、こちらも牛肉が適切に処理、保管、流通、消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないということで、懸念は小さいとしております。

以上をまとめまして、18行目から「暴露評価の結果」といたしまして、27行目からの表30に記載がございますが、生物学的特性に係る懸念は小さい、食品の汚染状況に係る懸念は小さい、その他要因に係る懸念も小さいということで、無視できる程度としております。

47ページの29行目からが「影響評価について」でございます。

まず初めに「当該疾病治療における重要度」ということで、ツラスロマイシンは15員環マクロライド系抗生物質でランク I であること。また、カンピロバクター感染症の第一選択薬であるということで、ランク I かつ推奨薬、どちらも該当ということでございます。

48ページ一番初めに「当該疾病の重要性」を記載しております。食品を介した発生件数は多くて、一部合併症もございますが、基本的には自然治癒して、重篤化する可能性が大きいとは言えないということで、懸念は中程度としております。

「影響評価に係るその他要因」としましては、マクロライド系抗生物質の医療分野における耐性率が低く抑えられていること。また、ホスホマイシン等のオプションもございまずことから、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないということで、懸念は小さいとしております。

これらをまとめあわせた結果が18行目からの「表31 影響評価の内容」でございます。重要度ランク I かつ推奨薬はどちらも該当、当該疾病の重篤性に係る懸念は中程度、その他要因に係る懸念は小さいということで、影響評価の結果は中程度としております。

「リスクの推定について」でございますが、こちらは表32、ページが切れてしまって恐縮ですが、発生評価、暴露評価、影響評価を総合的に定性評価するものということで、49ページに、それぞれ発生評価、暴露評価、影響評価のスコアをポイントで記載しております。

「リスクの推定の結果」でございますが、カンピロバクターについては、マクロライド耐性のカンピロバクターが選択される可能性があるということですが、JVARMのモニタリングでは、*C. jejuni*のマクロライド耐性は認められていないということがございます。また、暴露評価に関しましては、一般的な食中毒対策により感染予防ができるということで、無視できる程度としております。影響評価としましては、ランク I かつ推奨薬ということですが、カンピロバクター感染症が重篤化する可能性が大きいとは言えないこと。また、ヒトの医療におけるマクロライド耐性が比較的強く抑えられていること等から、影響評価は中等度としております。

以上を踏まえた「リスク推定の内容」でございます。こちらは誤記がありまして、修正をさせていただきます。表33、49ページの下から、ページが切れて恐縮ですが、発生評価は低度で1ポイント、暴露評価は無視できる程度の0ポイント、影響評価は中等度の2ポイントということで、スコア合計は3ポイントと一番下でございます。その3ポイント

の結果として、リスクの推定が49ページの表33の一番上の行でございます。評価結果は低度としております。

50ページの「食品健康影響評価について」は、この結果から、7行目でございますが、「評価対象動物用医薬品が、牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛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、リスクの程度は低度である」「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えず、また、リスク評価の手法についても国際的にも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む新たな科学的知見・情報の募集が必要である」としております。

食品健康影響評価までは以上でございます。

○吉川座長 個々の評価のまとめという格好になりますが、食品健康影響評価について説明をいただきました。ここの部分に関して、先ほどの北海道の件が、もし因果関係がはっきりすれば少し評価に影響するか、しかし、それは一例とはいえ全体から見ればそれほど影響がないと考えるかは微妙になるかもしれません。場所とすれば、48ページの「(2) 当該疾病の重篤性」というところです。ただ、この結果を答申として返す前に疫学的な答えが出るかどうかとも正直言ってわからないですね。食中毒の原因究明は戻り調査になるのでそんなに楽ではないことが多いのですが、そこは考えなければいけないかもしれません。

最後のところに関して、ほかにどこかありますか。

どうぞ。

○池専門委員 ツラスロマイシンを動物用医薬品として使うことにおける結論はよいと思います。

最初にお聞きしましたが、やはり気になるのは、マクロライド系を飼料添加物としてどの程度使っているのかということがもしわかれば教えていただきたい。というのは、医療用のマクロライドはよいのですが、医療用マクロライドも動物に対して効果を保つためには、飼料添加物として一方で使っていれば、そちらが腸内細菌あるいは耐性菌に対しての影響は非常に大きいと思うのです。だが、JVARMの調査など国内の調査を見る限り、そんなに影響は出ていないだろうということは推測できますが、もしわかれば教えていただきたいということでお願いしたい。わかればで結構でございます。どの程度か。

○大倉評価専門官 今、手元にデータがないのですが、調べてわかり次第、御報告をさせていただきます。

○池専門委員 逆にツラスロマイシンのためにも、そちらの影響が懸念される場所です。

以上です。

○吉川座長 以前にマクロライド系の飼料添加物としてのリスク評価を依頼されたことはないのですか。

○大倉評価専門官 平成15年に食品安全基本法第24条の3項による任意諮問でマクロライ

ド系の抗生物質の飼料添加物の諮問はされておりますが、当WGでマクロライド系抗生物質の飼料添加物の評価はしてございません。

○吉川座長 ほかにございますか。

はい。

○荒川専門委員 ここでの評価に先立ってガミスロマイシンの評価がありますが、これとツラスロマイシンは基本的には同じようなものだと思うのです。ガミスロマイシンとツラスロマイシンで評価が食い違うようなことがあると何で違うのだという話になるので、そこら辺の整合性はとっていかれるかと思うのです。前のガミスロマイシンの評価がどうだったか、記憶にないですが。

○大倉評価専門官 全ての項目においてガミスロマイシンの評価と同じでございます。

○荒川専門委員 特に差はないですね。

○大倉評価専門官 異なる点はございません。

○荒川専門委員 わかりました。

あと細かい点ですが、41ページの脚注12が「の。」だけが42ページにはみ出しているのですが、これは41ページの中におさめておかれたほうがよいかと思えます。どうでもよいことですが。

○大倉評価専門官 失礼しました。すみません。

○吉川座長 ほかにございますか。

特になければ一番最後まで行ってもらえますか。今日は5時までですから、まだ大丈夫ですね。途中で休んでもよかったのかもしれない。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

それでは、続けさせていただきます。

51ページをお願いいたします。「その他の考察」でございます。これも先ほど御指摘いただきましたガミスロマイシンのときとほとんど同じでございます。今回の評価結果においては、リスクの程度は低度でございますが、ツラスロマイシンの製剤につきましては、適正使用の確保のための措置等のリスク管理措置が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する情報収集をした上で必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠であると。あわせて、モニタリングにつきましては「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」の「その他の考察」の内容のとおり、その充実が望まれるということでございます。

また、先ほどもお話がございましたが「本評価対象動物用医薬品の医薬品医療機器等法に基づく再審査時には、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえてリスク評価を実施する必要もあることから、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果の検証並びに新たな科学的知見・情報等の収集及び検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、改めて評価を実施することが必要であると考え」としております。

以上でございます。



○吉川座長 先ほど少し田村先生の意見を入れて修正しましたね。あの辺との整合性も少し表現のほうでとっておいてくれますか。

○大倉評価専門官 わかりました。そろえるようにさせていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 一応、今日一日で珍しく評価を終えることになりました。字句の直し、一部資料の詳細な要求と、先ほどの北海道のケースも含めてマイナーに直さなければならないところがあるかとは思いますが、基本的にはツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤の承認に係る食品健康影響評価は、大筋では今日の討議で審議を終えるということによいですか。事務局に、今日議論できなくて、もう一回読み直して気がついたところなどがあれば連絡をいただきたいと思いますが、よいですか。

(「はい」と声あり)

○大倉評価専門官 評価書案につきましては、委員会に報告後、こちらは意見・情報募集の手続をさせていただきます。また、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いて、必要に応じて改めて調査会へお諮りさせていただきますので、その節はどうぞよろしく願いいたします。

○吉川座長 それでは、議事としては3の「その他」に入りたいと思いますが、事務局から何かございますか。

○高橋課長補佐 特にございません。

次回のワーキンググループ会合の開催は、6月15日月曜日の午前を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会にいたします。御協力どうもありがとうございました。