

食品安全委員会
肥料・飼料等（第103回）／微生物・ウイルス（第62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6月15日（月）10:00～11:07

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 牛及び豚に使用するフロルフェニコール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) 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、
田村専門委員、津田専門委員、豊福専門委員、細川専門委員

（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ロルフェニコール製剤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

参考資料

6. 議事内容

○吉川座長 定刻となりましたので、「肥料・飼料等（第103回）/微生物・ウイルス（第62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、砂川専門委員、戸塚専門委員が御欠席でございます。9名の専門委員が御出席で、細川専門委員は少し遅れるという連絡をいただいております。

議題に入ります前に、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、議事、資料の確認をさせていただきます。

議事は「牛及び豚に使用するフロルフェニコール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」及び「その他」でございます。

資料につきましては、本日の議事次第と、その裏に記載しております資料2種類をお配りしております。

参考資料といたしまして、青いファイルになりますが、背表紙に「フロルフェニコール耐性菌概要書」と書いてあるメーカーからの資料、緑の紙ファイルで「追加参考資料フロルフェニコール」、もう一つ、左上をホチキスで綴じております「追加参考資料フロルフェニコールその2」をお二名から三名に1部ずつお配りしております。

もう一枚、机上配付資料としまして、細川先生から週末に御修文をいただきましたので、追加配付させていただいております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○吉川座長 続いて、事務局から、食品安全委員会における調査審議方法について、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の方はいらっしゃいません。

○吉川座長 提出していただいた確認書について、相違はございませんね。

(「はい」と声あり)

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入りたいと思います。

議題1「牛及び豚に使用するフロルフェニコール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」について審議したいと思います。

事務局から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。

本日、御審議をお願いいたしますのは、農林水産省から評価要請がございました牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤について、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症した場合に、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。

本案につきましては、食品安全委員会決定でございます「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」に基づき作成しております。

お手元の資料2の5ページをお願いいたします。

「I. 評価の経緯及び範囲等」でございます。先ほど申し上げましたとおり、本評価は動物用医薬品の承認、再審査及び承認事項変更に係る食品健康影響評価でございます。

12行目から「2. 経緯」を記載してございます。

今回、評価要請のあった動物用医薬品でございます。フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤と、フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤と、同じくフロルフェニコールを有効成分とする牛と豚の注射剤と、承認事項の一部変更ということで、6ページの2行目になりますが、牛の飼料添加剤及び豚の飲水添加剤に関しまして、今回、豚の飲水添加剤に対象動物として牛を追加するという承認事項の変更に係る評価要請が来ているものでございます。

なお、3行目からになりますが、既承認の動物用医薬品として、先ほど申し上げた牛及び豚に使用するフロルフェニコールを有効成分とする製剤以外にも牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤がございますが、これらは既に再審査が終了しているということで、農水省からの評価要請はございません。しかしながら、今回の評価に当たりましては、これらの動物用医薬品についても考慮するとともに、フロルフェニコールに対する薬剤耐性菌に関する一般的な知見についても含めて評価を行ったものでございます。

9行目からが「(2) 評価の範囲」でございます。

今回は、牛及び豚に使用する動物用医薬品ということで、15行目でございますが、評価の対象は「牛及び豚由来の畜産食品」でございます。ただ、今回の評価対象の製剤が搾乳牛には使用されないということでございますので、牛乳・乳製品は評価の対象としてございません。

6ページ中ほどから「3. 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。

こちらは、ブレイクポイントの考え方ということで、「CLSIのブレイクポイント」「日本化学療法学会のブレイクポイント」「細菌学的（疫学的）ブレイクポイント」等の考え方をいつも記載させていただいているものでございますが、今回もブレイクポイントの考え方ということで記載させていただいております。

続きまして7ページでございます。

「Ⅱ. 評価対象動物用医薬品の概要」でございます。

「(1) 名称等」におきまして、化学名、分子式、分子量等は表3に記載しているとおりでございます。

7ページの「(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等」でございます。今回の評価対象のフロルフェニコール製剤の使用方法を表4にまとめております。

ページが切れてしまって恐縮ですが、左から牛の皮下投与剤、「ニューフロール」、その隣が「レスフロール」といういずれも単回投与の皮下注射剤でございます。「レスフロール」に関しましては、フルニキシメグルミンとの配合剤ということで、対象疾病が発熱を伴う細菌性肺炎でございます。その隣の「フロロコール200注射液」が牛の反復筋肉内投与剤、その下が「フロロコール100注射剤」で、豚の筋肉内投与剤。最後になりますが、牛及び豚の経口投与剤「フロロコール2%液」でございます。

8ページ中ほどからが「(3) 有効成分の系統」でございます。

フロルフェニコールはチアンフェニコールと同系統ということで、チアンフェニコールに関しましてはクロラムフェニコールのニトロ基をスルホニル基に置換した構造ということで、この3つが同系統のものということでございます。

国内では牛及び豚に使用するフロルフェニコール及び同系統の製剤として牛に使用する注射剤等の承認がございます。牛及び豚以外に使用するフロルフェニコールと同系統のものとしては、フロルフェニコールに関しましては魚、鶏、チアンフェニコールに関しましては魚、鶏の承認がございます。また、クロラムフェニコールに関しましては、イヌとネコの注射剤の承認がございます。

なお、フロルフェニコール、チアンフェニコール、クロラムフェニコールに関しましては、飼料安全法に基づく飼料添加物としての指定はございません。

9ページにまいります。

「2. フロルフェニコールの使用状況、規制等」でございます。

(1)にフロルフェニコールとチアンフェニコールの使用状況等ということで、表5に2005年～2013年の原体の販売量を記載しております。真ん中の列は、経口剤は豚のみの承認がございますので豚、右が注射剤の牛と豚ということでございます。

9ページの中ほどからが「(2) フロルフェニコールに関する規制等」ということで、フロルフェニコールは動物用医薬品でございますので、適正使用のための規制措置が講じられているということでございます。

こちらは要指示医薬品ということで、獣医師の処方せん又は指示により使用すること、適応症の治療のみに使用するという使用上の注意が定められております。

10ページの中ほどになりますが、一般的な抗菌性物質の慎重使用の徹底に際して、農水省から2013年に「慎重使用に関する基本的な考え方」というものが公表されております。

11行目からでございますが「フロルフェニコールの海外における評価状況等」としまして、アメリカ、カナダ、ニュージーランド等では牛、豚、鶏、魚等に使用が認められておりますが、特段の規制措置はないということでございます。

アメリカに関しまして、FDAが定めた企業向けガイダンスに基づいた食品健康影響評価書が作成され、豚の飼料添加剤等の評価書が作成されておりますが、リスクの推定はいずれも「Medium」ということでございます。

なお、世界保健機関（WHO）のヒトの医療における極めて重要な抗菌性物質のリストには、クロラムフェニコール、チアンフェニコール、フロルフェニコールがフェニコール類として「Highly Important」にランク付けされているということでございます。

「フロルフェニコールの海外における評価状況等」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。

事務局から、IIの評価対象の動物用医薬品の概要まで、経緯から説明がございましたが、この部分に関して、御意見、コメントはございますか。

細川委員からのコメントはここの部分ではなくて後ですね。

ここまでの説明に関してはよいですか。

特に意見がないようですので、その次を引き続き説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、引き続き御説明いたします。

資料2の10ページの26行目「Ⅲ. ハザードの特定に関する知見」につきましては、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という知見を整理するものでございます。

まず、薬物動態でございます。こちらは事務局で修文をさせていただきました。ほかの評価書に倣って、「生体内薬物動態」を「薬物動態」、「対象家畜等」を「対象動物」と修文をさせていただいております。

10ページの下ほどからが「(1) 牛におけるフロルフェニコールの薬物動態」といたしまして、まず「①吸収」でございます。

最初に「a. 筋肉内投与」の10 mg/kg体重の薬物動態のパラメーターがございまして。パラメーターはめくっていただきました11ページ下の表7に整理をさせていただいております。

11ページの4行目からが「b. 皮下投与」の薬物動態でございます。こちらは単回皮下投与のものでございます。

こちらは薬物動態パラメーターとしてのデータはございませんが、表6に投与後時間と血漿中濃度を整理させていただいております。

机上配付資料をさせていただいておりますが、細川専門委員からコメントをいただいておりますので、動態が終わったところで改めてコメントをいただきたいと思っております。

11行目からがフロルフェニコールを単回皮下投与した、こちらはレスフロールになりますが、20又は40 mg/kg体重を投与した場合の薬物動態パラメーターの記載でございます。

11ページの18行目からが「c. 経口投与」の薬物動態パラメーターでございます。

12ページからが「②分布」でございます。まず「a. 筋肉内投与」の分布でございます。

表8に単回筋肉内投与後のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度ということでまとめさせていただいております。投与後2時間で腎臓、胆汁、血漿、小腸等が高くて、投与後24時間ではこれらの濃度は2分の1程度ということでございます。

13ページからが「b. 皮下投与」の分布のデータでございます。

こちらは表9に単回皮下投与後6時間のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度ということで記載をさせていただいております。こちらでも腎臓が最も高く、次いで胆汁等が高いという状況でございます。

13行目からが「c. 経口投与」のものでございます。

こちらは、投与後2時間における組織中のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度ということで、表10に記載をさせていただいております。こちらでも腎臓で最も高く、次いで胆汁という状況でございます。

14ページからが「③代謝・排泄」でございます。まず初めに「a. 筋肉内投与」でござ

います。

こちらは、単回筋肉内投与72時間後のフロルフェニコール及びその代謝物の尿中・糞中排泄率ということで、表11に記載させていただいております。ほとんどは尿中への排泄で、主要なものはフロルフェニコールであったということでございます。

14ページの16行目からが「b. 皮下投与」のものでございます。

単回皮下投与後120時間のフロルフェニコール及びその代謝物の尿中・糞中排泄率を表12に記載をしております。こちらほとんどは尿中排泄ということでございます。

15ページの7行目が「c. 経口投与」でございます。

単回経口投与後72時間のフロルフェニコールとその代謝物の尿中・糞中排泄率ということで表13に記載しております。こちら89.6%が尿中に排泄されたということでございます。

15ページからが残留試験でございます。初めに「(a) 筋肉内投与残留試験」でございます。

16ページの表14と表15に3日間連続筋肉内投与後の残留試験の結果を示しております。一番高く残るのが投与部位筋肉、次いで、投与部位周辺筋肉、腎臓という状況で、いずれも投与後10日ですとほとんどの組織で検出限界未満になるという状況でございます。

17ページからが「b. 皮下投与」の残留試験でございます。

こちらは20 mg/kg体重のニューフロールという製剤でございますが、表16と17にフロルフェニコール単回皮下投与後の組織中濃度ということで記載をしております。いずれも、30日以降でほとんどの組織で検出限界未満になるというものでございます。

18ページの20行目からが、こちらはフルニキシメグルミンとの配合剤の皮下投与残留試験の結果でございます。

19ページの表18と表19に結果をまとめさせていただいております。いずれも15日以降、ほとんどの組織で検出限界未満という状況でございます。

20ページからが「c. 経口投与」の試験の結果でございます。

表20、表21に経口投与残留試験の結果をまとめさせていただいております。いずれも最終投与2日以降でほとんどの組織で検出限界未満になるということでございます。

21ページから「豚におけるフロルフェニコールの薬物動態」のデータでございます。

脚注の5に記載させていただいておりますが、豚で承認されているのが5 mg/kg体重/日なのですが、当初、申請企業から農水省への製造承認申請の際に、5～10 mg/kg体重という用法・用量で承認申請をしたため、薬物動態試験は上限値である10 mg/kg体重で実施されたのですが、最終的には5 mg/kg体重/日として承認されたということで、5 mg/kg体重の試験が実施されなかったということで、10 mg/kg体重又は20 mg/kg体重のデータを記載しております。

まず始めに、6行目からが「① 吸収」でございます。表22に薬物動態パラメーターを記載しております。

16行目から「② 分布」のデータでございます。

こちらは10 mg/kgの単回筋肉内投与後の1時間と8時間のフロルフェニコールとその代謝物の濃度を記載しております。牛と同様で、腎臓が最も高く、次いで胆汁、肝臓、血漿、肺という状況でございます。

22ページから「③ 代謝・排泄」でございます。

表24にフロルフェニコール単回筋肉内投与後72時間の尿中、糞中排泄率を記載しております。主要な排泄経路は尿であったということでございます。

23ページから残留試験の結果を記載しております。

「(a) 筋肉内投与残留試験」の結果を表25と表26に記載をしております。

こちら最終投与後3日、7日でほとんどの組織で検出限界未満になるという結果でございます。

最後になりますが、25ページに「(3) フロルフェニコールの代謝物及び抗菌活性」として記載させていただいております。代謝等、残留試験で、フロルフェニコール及びその代謝物として表中に記載をさせていただいておりましたが、表27にございますとおり、フロルフェニコールの代謝物のフロルフェニコールアミン、フロルフェニコールアルコール及びオキサミン酸フロルフェニコールはいずれも抗菌活性がないということでございます。

このため、これ以降、抗菌活性の作用機序等ではフロルフェニコールに関してのみの記載とさせていただいております。

薬物動態試験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。

牛、豚での代謝物の吸収、分布、代謝、排泄と残留試験、代謝物の抗菌活性まで説明がりましたが、先ほど細川先生からのコメントがありましたので、11ページを細川先生から説明をお願いしますか。

○細川専門委員 11ページの「b. 皮下投与」ですが、 C_{max} がなぜ2.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下が C_{max} になっているのかということと、 C_{max} は1点であるべきで、6及び9時間に認められたのが表記としておかしいので、確かに有意差をとると余り変わらないかもしれませんが、普通に見たら6時間が C_{max} ではないかと思えます。

下の「c. 経口投与」ですが、投与量とAUCが比例する部分が線形になりますので、最近、トキシコキネティクスの概念から、投与した範囲が線形の範囲なのか、非線形に入ってしまったのかということは明確にしたほうがよいかなというのでこれを入れてみました。せっかく2段階投与していますので、投与量が2倍になってもAUCが2倍になっていないということで、そこは非線形の領域に入るということですので、それは記載した方がよいかなと思って入れています。

以上です。

○吉川座長 3つですかね。

C_{max} が2.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下という表記になる理由と、 C_{max} はポイントで見るべきで、幅とい

うよりも適切な表現にしたほうがよいのではないかとということと、経口投与のAUCから見て、非線形領域だという記載を足したほうがよいのではないかとということです。

○大倉評価専門官 それでは御説明させていただきます。

大きなファイルで恐縮なのですが、お手元にございます大きなファイルのタブ「5」とついております資料をお手元に御用意いただけますでしょうか。数が少なくすみません。三人又はお二人で1部ということでお配りをさせていただいております。

その資料の後ろになります。参照6というところから戻った方が早いのですが、後ろから5枚目ぐらいになりますTable3とTable4と書いてあるページになります。

○吉川座長 参照6はどこに。

○大倉評価専門官 タブ6とついているところからさかのぼって5枚目です。

○吉川座長 タブ6から5に戻れということですね。

わかりました。

○大倉評価専門官 はい、すみません。

5枚ほど戻っていただきますと、Table3とTable4という表がございます。

こちらの上が皮下投与のものでございます。

ごらんいただきますと、一番左のサンプルIDという列がございますが、0、0.5、1、3、6、9とございますが、II相試験を実施しております、左側のFFC (ppm) from phase one animalsと書いてありますのが、そのI相目の試験の結果、その右隣がII相目の試験の結果でございます。

2.6 µg/mLと書かせていただきましたのは、このI相目の試験のmeanのところ、6時間のところが2.522となっているということで、2.6 µg/mLと記載をしております。ただ、I相目とII相目をあわせたoverallとして一番右にあるmeanと標準偏差を表6に記載をさせていただいているということでございます。このため、C_{max}は2.6 µg/mLと記載しております。

あと、投与後6及び9時間というものにつきましては、こちらのI相目では投与後9時間がC_{max}になっていまして、II相目では投与後6時間がC_{max}ということになっておりまして、6及び9時間と書かせていただいておりますが、どちらかにしたほうがよろしいということであれば、overallをとるという記載の仕方もあるのかなとは思いますが、いかがでございましょうか。

○細川専門委員 やはり平均ではないですか。平均でないとおかしくなってしまいます。overallのmeanでよいと思います。

○大倉評価専門官 では、9時間は削除させていただきます。

○細川専門委員 C_{max}が2.6 µg/mLというのも、1頭のみ高いからそれを書くのも変な感じですね。やはり平均で見るのが科学的だと思いますので、平均でよいと思います。

○大倉評価専門官 わかりました。

では、この括弧内のものは削除させていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 皮下投与の今のところはそのようにオーバーオールのステージを。

○大倉評価専門官 もう一つ、最後の皮下投与のAUCの関係でございますが、こちらは経口投与はいかがでございますでしょうか。

この1枚紙だと表が切れてしまいますので、11ページ、12ページに表7として、皮下投与の先ほど御指摘いただきました20と40 mg/kg体重のパラメーターと、12ページの上に経口投与の5と10 mg/kg体重のパラメーターを記載しておりますが、非線形を示すのは皮下投与のみでよろしいですか。

○細川専門委員 経口もです。これは2倍になっていないので。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

この記載ですが、今、1枚紙でお配りさせていただいている場所だと経口投与のところに入ってしまうと、例えば、表の上か表の下ぐらいに記載させていただきたいと思えます。

○細川専門委員 それでよいと思います。

○大倉評価専門官 ありがとうございます。

○吉川座長 両方にかかわるなら表の下のほうが、まとめてそういうコメントになるというほうがわかりやすいかもしれません。

ありがとうございました。

荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 教えていただきたいのですが、表の8、9、10あたりを見ますと、12ページから13ページの胆汁中にはかなりこの薬剤は排泄されていくという理解なのですが、その後の表11、12、13あたりを見ますと、糞の中に出ていく量がかかなり相対的に少ないので、胆汁の中には比較的たくさん出ていくのにもかかわらず、糞では余り検出されないのは、何かこの薬の特徴なのか、糞中に出てしまうと検出がされにくくなるのか、このような差が見られる理由を教えていただきたいと思えます。

○細川専門委員 では、私が説明します。

このパターンは完全な腸管循環で、胆汁中排泄したものがもう一回吸収されてまたぐるぐる回ってしまって、結局、糞中に行かないで尿中に行く典型的なパターンだと思いますので、腸管循環のパターンだと思います。

○荒川専門委員 そうですか。余りクロラムフェニコールを使ったことがないのでどういう代謝をしているのか。今、わかりました。腸から吸収されるのですね。

○吉川座長 初回通過と、腸管循環と、ものによってはこれと違うものもあるので。

荒川先生、そこはよいですか。

ほかにもございますか。

特にないようですので、引き続き資料の説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、引き続き御説明いたします。

25ページの12行目から「2. チアンフェニコール系抗菌性物質における抗菌活性の作用

機序」としております。

こちらで「フロルフェニコールは」という書き出しをしておりましたが、一般的な抗菌活性の機序ですので、系統で記載をしておりましたが、文頭を「フロルフェニコールは」で始めるとわかりにくいということでございましたので「チアンフェニコール系抗菌性物質であるフロルフェニコールは」と修文をさせていただいております。

このものでございますが、細菌の70Sリボゾームの50Sサブユニットに結合することにより、タンパク質の合成を阻害するというものでございます。

25ページの17行目から「チアンフェニコール及びフロルフェニコールの抗菌スペクトル及び感受性分布」ということで、こちらも系統で記載しておりましたが、実際、表中ではフロルフェニコール、チアンフェニコールと記載しておりますので、わかりやすくなるようにということで記載整理をさせていただいております。

「(1) 抗菌スペクトル」についてですが、フロルフェニコールは広い抗菌スペクトルを持つということで、表28が25ページの下から27ページにかけまして、ページが切れまして恐縮ですが「グラム陽性菌」「グラム陰性菌」「偏性嫌気性菌」のMICを記載しております。

「グラム陽性菌」に関しましては、MICが0.78から6.25ということで、比較的強い抗菌力。

「グラム陰性菌」に関しましては、0.39から50 µg/mLと幅広いMIC。

「偏性嫌気性菌」に関しましては、0.39から6.25ということで、大体グラム陽性菌と同じぐらいで、比較的強い抗菌活性を示したと記載しております。

27ページから「(2) 家畜の病原菌に対するフロルフェニコールのMIC分布」ということで、まず始めに表29に、国内の細菌性肺炎の罹患牛など、呼吸器病を呈する牛から分離された *Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* のMICを記載しております。

1983年から2007年までのMICを記載させていただいております。上の行がフロルフェニコール、下の行がチアンフェニコールでございます。こちらはフロルフェニコールの抗菌活性がチアンフェニコールより優れているということで、両方のデータを記載させていただいております。

11行目から「② 国内の豚由来細菌に対するフロルフェニコールのMIC分布」ということで、表30に *Actinobacillus pleuropneumoniae* と *Pasteurella multocida* の1989年から2008年のMICを記載させていただいております。

28ページの2行目から海外のデータでございますが、古いデータなのですが、表31にイスラエルで1983年から1985年に分離されたフロルフェニコール、チアンフェニコール、クロラムフェニコールのMICを記載しております。

表32は直近のデータになります。2007年から2012年にヨーロッパにおいて分離された牛、豚由来の病原性細菌に対するフロルフェニコールのMICを記載しております。MICは大体0.5から1という状況でございます。

28ページの下から「(3) 食品媒介性病原細菌及び指標細菌に対するクロラムフェニコー

ルのMIC分布」ということで、主な食品媒介性の病原細菌としてサルモネラ、カンピロバクター、薬剤感受性の指標細菌としての大腸菌と腸球菌のMICの分布でございます。

JVARMにおいてはクロラムフェニコールのMICが調査されているということで、29ページの表33、34、35、36にそれぞれMICを2002年から2013年までのMICを記載させていただきます。

表33は左側が牛、右側が豚でございます。大体、牛のサルモネラが10%から20%程度、豚も、大体、最近ですと10%程度。

カンピロバクターにつきましては、牛は数%程度、豚で10~20%程度。

大腸菌の表35はページが切れまして恐縮ですが、牛が数%程度、豚が20%程度。

腸球菌は0%から1%程度、豚につきましては10~20%弱ぐらいという状況でございます。

30ページの下から、こちらにもまた先ほどのイスラエルの古いデータでございますが、サルモネラ、大腸菌のデータを表37に記載しております。

31ページから「4. 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、フロルフェニコールに化学構造が類似する抗菌性物質としてクロラムフェニコール、チアンフェニコールがございますということで、32ページの表38に、構造式、分子式、適応症を記載させていただきます。

フロルフェニコールは先ほど申し上げましたが、動物用医薬品ということでヒトには使用されていないということでございます。

化学構造が類似するクロラムフェニコールがございます。クロラムフェニコールアセチル転移酵素によりチアンフェニコールも不活化されるということで、クロラムフェニコールとチアンフェニコールの間には交差耐性がございます。

13行目からクロラムフェニコールに関する記載でございます。クロラムフェニコールは、こちらにも広い抗菌活性があるということで、ヒト医療において皮膚感染症、敗血症等が適応症でございます。成人細菌性髄膜炎、腸チフス・パラチフスでは推奨薬とされております。

ただ、20行目からになります。クロラムフェニコールに関しましては骨髄毒性ですとか代替抗生物質が利用可能であるということです。こちらは事務局でわかりやすくするために修文させていただきますが、耐性発現があるということで、現在においては使用量が減少していて、選択薬ではないという状況でございます。

チアンフェニコールに関しましても、国内で牛、豚等に使用されておりますが、ヒトでは現在生産が中止されているということでございます。

28行目から、食品安全委員会の重要度ランク付けに関する記載でございますが、クロラムフェニコール系に属するものとして「Ⅱ：高度に重要」としてランク付けをされているということでございます。

32ページの8行目から「5. チアンフェニコール系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、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。

フロルフェニコールに対する耐性機序は、排泄ポンプによる菌体外への能動排泄。荒川先生から御修文をいただいております23S rRNAのメチル基転移酵素をコードするもの、内因性の23S rRNAの塩基置換の報告があるということで、追加の御修文と文献をいただいております。

クロラムフェニコールの耐性の基本的機序は、クロラムフェニコールアセチル転移酵素によるアセチル化と、薬剤排泄ポンプによる排泄でございます。

32ページの中ほどから「(2) 耐性遺伝子及び交差耐性」でございます。

「①フロルフェニコール及びクロラムフェニコールの耐性遺伝子」ということで、33ページの表39にまとめて記載させていただいております。

薬剤排泄ポンプをコードする遺伝子*floR*を持つものは大腸菌、*Klebsiella*、*Pasteurella*等ではプラスミド、サルモネラDT104、*Vibrio cholerae*では染色体で報告があるものがございます。このほか、フロルフェニコールの薬剤排泄タンパクをコードする遺伝子として、こちらはドイツの報告でございますが、*Staphylococcus lentus*のプラスミド上に*fexA*、あと、こちらは中国の報告でございますが、豚から分離した腸球菌の非伝達性プラスミド上に*fexB*という遺伝子の報告がございます。

こちらはいずれもクロラムフェニコールに対しても耐性を保有することが報告されております。

33ページの上でございますが、こちらは荒川先生からブドウ球菌等のグラム陽性菌でCfrという薬剤不活化酵素の報告がある旨の追加の御修文をいただいております。

大腸菌でも*cfr*遺伝子を保有するものがございます。こちらは中国の文献でしたが、追加の御修文をいただいております。本日、追加参考資料その2としてホチキス綴じで配付させていただいている資料でございます。

6行目からがクロラムフェニコールの耐性因子。こちらはクロラムフェニコールアセチル転移酵素でございますが、大腸菌、カンピロバクター等でグラム陽性菌、陰性菌が保有しております。また、排泄ポンプに関しましても*Pseudomonas aeruginosa*と大腸菌等での報告がございます。先ほど御説明したフロルフェニコールの耐性遺伝子がクロラムフェニコールにも耐性を示す一方で、クロラムフェニコールアセチル転移酵素に関しましては、結合部位である水酸基がフロルフェニコールではフッ素に置換されているということで、クロラムフェニコールアセチル転移酵素はフロルフェニコールに対する耐性は付与しないということでございます。

交差耐性に関する記載を20行目から記載させていただいております。こちらはJVARMの報告でございますが、国内の牛、豚由来の大腸菌を調査したところ、牛由来のクロラムフェニコールの耐性株で、ほとんどがクロラムフェニコールアセチル転移酵素を持つものでした。*flo*を保有する株は少なかったということで、クロラムフェニコールは家畜での使用は中止されているのですが、クロラムフェニコールの耐性遺伝子があるということで、フロルフェニコールやチアンフェニコールの使用によりクロラムフェニコール耐性大腸菌

が選択されているという可能性が示唆されています。

また、34ページの8行目から、荒川先生から御修文をいただいております。後ほど一言いただければと思います。こちらはCfrという薬剤不活化酵素ですが、こちらはクロラムフェニコール、フロルフエニコールとの交差耐性の報告があるというものでございます。

17行目から「(3) 耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見」ということで幾つかございますので記載させていただいております。

サルモネラDT104の多剤耐性遺伝子領域等に*flo*というフロルフエニコールの排泄ポンプがのっているということでございまして、この多剤耐性がアンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルファメトキサゾール、テトラサイクリンの典型的な多剤耐性パターンを示すものがあるということで、遺伝子領域がほかの血清型でもあるということで、水平伝播の可能性が示唆されているというものでございます。

なお、国内の報告でございますが、JVARMで、北海道で2002年から2005年に分離された*S. Typhimurium*のうち、牛由来で30%、豚由来で4%がDT104だった。また、このうち31株が、今、申し上げた典型的な多剤耐性パターンを示したという報告がございます。

34ページから1997年から2005年に分離された*S. Typhimurium*のPFGE型の分子疫学的解析と薬剤耐性型の経年的な推移の検討がなされております。

PFGE型が9つのクラスターに分類されて、1つ目のものが1993年から2003年に多く分離されて、これがフロルフエニコールの耐性遺伝子を持っている、かつほとんどがサルモネラDT104の多剤耐性パターンを示しているということでございます。

ただ、このクラスターに関しましては2003年以降は少なくなってございまして、代わって2001年以降はクラスターVIIというものが増えてございまして、この中では、 β -ラクタム耐性を持つものも幾つかございましたが、*floR*を保有する株は16%程度と、クラスターIに比べて少ないということでございます。

さらに、2002年から2005年に分離されたクラスターVIIのうち病原性を持つものと薬剤耐性遺伝子を含むプラスミドを解析したところ、病原性の遺伝子解析の結果から、薬剤耐性遺伝子と病原性の遺伝子が同じプラスミド上にあるということ。そのため抗菌性物質の使用により薬剤耐性を病原性の双方が選択されるということが示唆されているという報告がございました。

35ページから、*V. cholerae*に関する記載でございます。由来不明の*V. cholerae*、呼吸器病に感染した牛由来の*Pasteurella multocida*で、排泄ポンプを含む多剤耐性を示したことが報告されております。

そのほか、グラム陰性菌に広く存在する多剤排泄ポンプに関しましては、通常は低いレベルでの耐性になるのですが、サルモネラDT104においては、これとこのAcrAB-TolCとFloRという排泄タンパクを同時に発現すると、フロルフエニコールのMICが上昇するという報告がございます。

あと、先ほど申し上げた国内の病牛、病豚由来のクロラムフェニコール耐性の腸菌に

おきましては、クラス1インテグロンを持つものが多くありまして、このクラス1インテグロンの中にストレプトマイシン、トリメトプリム系薬剤に対する耐性遺伝子があるということが報告されております。

最後に、荒川先生から先ほど追記、御修文をいただきました *cftr* 遺伝子、中国で分離された豚でございますが、こちらにβ-ラクタム耐性を示すものがあるということで文献をいただいております。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

抗菌活性の作用機序、スペクトルの分布と、交差耐性及び薬剤耐性遺伝子やその作用機序について、34ページまで説明がありました。

専門委員からの意見も様々なところに入れています。これを含めて、今、事務局のつくられた素案について御意見、コメントはございますか。

どうぞ。

○豊福専門委員 どうでもよいというか、すごく editorial なコメントなのですが、25ページの表28で、例えば、全部 *Staphylococcus* をフルで書いているのもあれば、*S.* というのもあるし、順番も *Staphylococcus* の後に、その後もアルファベット順に並べるのだったら順番も変わってくるし、それがほかのところでも、例えば、サルモネラも最初はフルネームですが、次が *S. Typhimurium* で、そのあとは *Salmonella Enteritidis* とフルネームなので、これはルールを決めて整理したほうがよいかと思ったのです。

○大倉評価専門官 表の中で一番最初に出てきたときにフルで書いて、それ以降は略すという形にさせていただいているのですが、もし、表中でも略すなり全部書いたほうがよいということであればそのように修正をさせていただきます。

○豊福専門委員 そういうルールなのですか。

○細川専門委員 よいのではないですか。

○豊福専門委員 わかりました。

○吉川座長 わかりました。

そうすると、基本はアルファベット順になっていて、その菌株グループの最初はフルで書くのですが、菌株の違いのみの同群は頭文字に省略してあるというルールであるということ。

よいですか。

○豊福専門委員 ただ、恐らく、そうすると *Staphylococcus* の場合、一番最初に来るのは *agalactiae* ではないですか。

○大倉評価専門官 はい。

○豊福専門委員 あと、*Salmonella* も恐らく *Enteritidis* が先か。

○吉川座長 そうですね。ルールを決めるならそのほうがわかりやすい。

○大倉評価専門官 *Staphylococcus agalactiae* ですので、*Staphylococcus* の後ということ

でございますが、*Staphylococcus*の一番下は*uberis*と*pyogenes*が順番が逆になっているのは修正をさせていただきます。

○荒川専門委員 よろしいですか。

例えば、*aureus*の場合は4株など、大腸菌の場合も6株。複数株で、大体MICがこの程度だというのはわかるのですが、*Acinetobacter*など、緑膿菌の*Pseudomonas*の株の場合は1株で、両方ともMICは100以上ということになっているので、表のみから見ると、*Acinetobacter*と緑膿菌はみんな耐性みたいな印象を受けるかもしれませんが、ほかにも何かデータがあれば、複数株で100なのか、1株のみ例外的にはそういうのもあるが、全体的にはもう少し低いのかという表だと、少しわかりやすいかなという気はするのですが、そういうデータは余りないのですか。

○大倉評価専門官 そうですね、抗菌スペクトルのデータ自体が、今回、古いものでいただいているのですが、これのみということではいただいております。

○池専門委員 この薬は、家畜にはかなり一般的に使う薬ですか。

田村先生、どうでしょうか。

○田村専門委員 使用量としてはそれほど多くなくて、多分、原末換算量で豚で5,000ぐらいただと思います。

○池専門委員 よく使う抗生物質から比較すると、何か特殊な疾患でない限りそんなに使わないのですか。

○田村専門委員 そうですね、ほかに様々な抗菌薬があるということもあると思います。

○池専門委員 個人的な印象ですが、もう少し、大腸菌など様々な菌のMICはもっと低いのかなと思ったのです。この薬について、余りヒトの領域ではMICをはかる機会が少ないため情報は少ないと思いますが、データを見る限りにおいて、標準株に対しても結構MICが高い印象を受けるのです。もっと抗菌活性が強いという印象を持っていたのですが、案外弱いという印象なのです。

家畜でもそういう捉え方なのでしょうか。

○大倉評価専門官 家畜でございますが、家畜の病原菌に関しましては27ページ、28ページにMICを記載させていただいておりますが、JVARMではフロルフェニコールは調べていないということで、クロラムフェニコールの記載を29、30ページに記載させていただいております。また、使用量に関しましては9ページの表5に記載させていただいておりますが、先ほど、田村先生からもコメントがありましたとおり、豚ですと大体3,000 kg程度ということでございます。

○池専門委員 各種の細菌に対してMICが余りよくないという印象ですね。

○吉川座長 先ほどの荒川先生のほうはどうでしょうか。確かに、この表のみで見ると、*Acinetobacter*、*Pseudomonas aeruginosa*、これは、菌種として、レジスタントでという意味なのか、たまたまこのデータは報告が1個しかないが、そのときのデータがこうだったのかは、確かに事実は事実なのだろうけれども、どう解釈するかというときにかなり。

○池専門委員 後で、ほかの菌の情報を集めてまた連絡を。

○吉川座長 *Pseudomonas*などは、幾つかの報告でこれ1個しかないのですか。

○池専門委員 情報はあってもかもしれませんので、後で調べてください。

○大倉評価専門官 文献等をあたりまして、あるようでしたら御報告させていただきたいと思えます。

○吉川座長 *Pseudomonas*を見るとKanagawa株になっているから、ほかでも調べたことはあるのではないかなという気はするのですが、調べてみてくれませんか。できるだけ見た人が客観的なデータとして、この程度なのか、そうでないのかがわかるほうがよいと思えます。

修正を依頼して直っているところもありますが、ほかにございますか。

特によいですか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、35ページの34行目です。「6. ハザードの特定に係る検討」でございます。

まず初めに「(1) 感染症病原菌について」ということで、いつも記載させていただいておりますが、感染症法に基づく一類から五類までの感染症と、国立感染症研究所の中で主要な腸管感染症として定義されている感染症の中で、病原体が細菌で、チアンフェニコール又はこれと同系統のものと交差耐性が認められるクロラムフェニコールが第一選択薬又は推奨薬とされる感染症は、先ほど申し上げましたが、腸チフス、パラチフスでございませぬ。

こちらに関しましては、ヒトが宿主ということで、ヒトの糞便で汚染された食物や水が本症を媒介するというでございませぬ。これらに関しまして、先ほど耐性因子の報告はございませぬが、こちらは第一選択薬又は推奨薬はフルオロキノロン系の抗菌性物質、代替薬はエリスロマイシン、トリメトプリム等が使われるということで、クロラムフェニコールは使用されないというでございませぬ。

このほか、腸管感染症であるサルモネラ、ナグビブリオ、腸管出血性大腸菌、その他の病原大腸菌に関しましてはクロラムフェニコールの耐性菌が報告されてございませぬが、第一選択薬、推奨薬はフルオロキノロン系の抗菌性物質、代替薬としてホスホマイシン、カナマイシン等がございませぬ。

また、サルモネラについて、先ほど表を御紹介させていただきましたが、フロルフェニコールは1990年ぐらいから使われ始めておりますが、JVARMでクロラムフェニコールの耐性率が上昇する傾向にはないというでございませぬ。

36ページの18行目から「(2) 常在菌及びそのフロルフェニコール耐性菌による感染症の検討」でございませぬ。

大腸菌、腸球菌に関しましてはクロラムフェニコールの抗菌活性があるということで、耐性菌、耐性遺伝子の報告がございませぬが、ヒトの大腸菌感染症、腸球菌感染症の治療に

はクロラムフェニコールは使われないということでございます。また、JVARMでも耐性率が上昇するという傾向にはないということでございます。

28行目から「7. ハザードの特定」としまして、ハザードとして特定される感染症の病原菌は、牛、豚に対するフロルフェニコール製剤の使用によって薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱、喪失する可能性がある感染症の原因菌でございます。

牛、豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、フロルフェニコールと同系統のクロラムフェニコールが第一選択薬とされている感染症は特定されませんでした。

36行目から常在菌でございますが、こちらもフロルフェニコール、クロラムフェニコールの耐性菌等がございます。又、サルモネラで多剤耐性の報告がございましたが、これらに起因するヒトの感染症に対して、クロラムフェニコールは使用されておらず、第一選択薬であるフルオロキノロン系の抗菌性物質やホスホマイシン等の代替薬が使われるという状況でございます。

腸球菌につきましても、クロラムフェニコールの耐性菌があるということでございますが、牛、豚由来の腸球菌において、クロラムフェニコールの耐性率が上昇する傾向にはないということでございます。

15行目からでございますが、このようにフロルフェニコールは家畜のみに使用される抗菌性物質であって、ヒトに使用される抗生物質と交差耐性を示し、家畜由来細菌でクロラムフェニコール耐性菌が認められております。しかしながら、食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対して、クロラムフェニコールは使用されない。

また、これらの通常の感染症に関しましては、第一選択薬であるフルオロキノロン系の抗菌性物質やホスホマイシン等の代替薬が使用されている。さらに国内の調査でございますが、耐性率が上昇する傾向にはないということで、フロルフェニコールを使用した結果として出現した食品を介してヒトの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しております。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

ハザードの特定に関する説明が37ページまでありましたが、この部分に関して、御意見、コメントはございますか。

感染症病原菌及び常在菌に関しての検討ということですが、よいですか。

特にないようです。

そうしたら、この件に関しては次回も引き続き審議するということで。

○田村専門委員 一つ質問してよいですか。

この評価書に、チアンフェニコールの話がいっぱい出てくるのですが、チアンフェニコールの評価はどうなっているのかということと、どうして同じ系統の動物用医薬品を一緒

に評価しないのかということをお教えください。

○大倉評価専門官 チアンフェニコールに関しましては評価の予定がございますが、農水省からまだ資料の提出がないということで、資料が提出され次第、評価させていただく予定でございます。少々お待ちいただけますか。

資料1がお手元にあるかと思うのですが、資料1の一番上の1番というところに「チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤」ということで、再審査の評価要請が来ているのですが、まだ農水省から資料が提出されていないということで、資料が提出され次第、評価をする予定でございます。

○吉川座長 よいですか。

農水省からまだ資料が来ないので、先に来たフロルフェニコールを先に。

○田村専門委員 内容的には一緒に評価したほうが効率的だなと思ったものですから。

○吉川座長 確かに、現実的には。

両方の資料が来ていれば多分、同時にまとめてできただろうけれども、とりあえず農水省から審議対象として送られてきた資料はフロルフェニコールのみだったので、今、そちらを実施していてチアンフェニコールの資料が来れば続けて実施していきたいということですね。

ほかにもございますか。

それでは、フロルフェニコールの審議はここまでとして、次は議事2「その他」ですけれども、事務局から何かありますか。

○大倉評価専門官 御報告が2件ございますので、簡単にさせていただきます。

本年度、食品安全委員会における調査事業及び研究課題についての御報告でございます。御報告でございますので資料はお配りしておりません。

昨年度の調査事業につきましては、去る2月に報告会をさせていただきましたが、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。本年度は鶏肉からサルモネラ、大腸菌及び腸球菌を分離いたしまして、それらの菌の耐性の状況について調査する予定でございます。

事業につきましては、昨年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ります。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、その際は、どうぞよろしくお願いたします。

次に、食品安全委員会では科学を基本とする食品健康影響評価のために、食品健康影響評価技術研究というものの公募を行っております。

薬剤耐性菌につきましては、平成27年度、28年度で、家畜とヒトとの間における薬剤耐性菌の循環に関する分子疫学及び時空間比較ゲノム解析という課題名で、当ワーキンググループの専門委員でもいらっしゃる荒川先生を主任研究者として研究を始めていただいた

ところでございます。

研究概要としましては、食用家畜、ヒト及び医療環境から分離された薬剤耐性菌の比較ゲノム解析を実施し、過去の分離株や海外分離株のゲノム情報を加味し、薬剤耐性遺伝子を担うプラスミドやインテグロン構造の詳しい比較解析をするというものになっております。

家畜とヒトの間における薬剤耐性菌の耐性遺伝子のゲノムレベルの比較解析は不明な点が多いということで、分子疫学的解析によるデータが蓄積されましたら、より客観的な評価に役立つということでございます。

説明は以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

事務局から、調査事業と研究課題について概要の説明がありましたが、何か御質問はございますか。

ほかに事務局から何かありますか。

○高橋補佐 特にございませませんが、次回のワーキンググループ会合の開催は、8月24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といたします。

どうもありがとうございました。