

# 食品安全委員会

## 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第22回）

### 議事録

1. 日時 令和元年9月2日（月）14:00～15:10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

#### 3. 議事

- (1) 家畜に使用するハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム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) 養殖水産動物に使用する抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の進め方について
- (3) その他

#### 4. 出席者

(専門委員)

浅井専門委員、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、岡村専門委員、  
甲斐専門委員、菅井専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、早川専門委員

(専門参考人)

池専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山本委員

(事務局)

小川事務局長、小平事務局次長、箆島評価第二課長、青山課長補佐、平松評価専門職、  
田川技術参与

#### 5. 配付資料

資料1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料2 (案) 家畜に使用するハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウムに係る  
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

参考資料 (タブレット)

評価書案参照文献  
その他

6. 議事内容

○田村座長 定刻になりましたので、ただいまから第22回「食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を開催いたします。

本日は、10名の専門委員が御出席です。

御欠席の専門委員は、佐々木専門委員、豊福専門委員です。

また、池専門参考人にも御出席いただいております。

それでは、議題に入ります前に、事務局から、議事・資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いします。

○青山課長補佐 議事等の確認の前に、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。7月9日付けで、事務局長として、川島に代わりまして、小川が着任しております。

○小川事務局長 小川と申します。よろしくお願いいたします。

○青山課長補佐 それでは、議事・資料の確認をいたします。

議事は、お手元に配付した議事次第のとおりでございます。

資料については、大き目のクリップでとめて一番上に置いてある資料、次に小さいクリップでとめてある机上配付資料と書いた資料、この2つのつづりを、使用いたします。上の資料については、本日の議事次第、座席表、専門委員名簿、それから、議事次第の裏に記載した資料2種類がございます。また、机上配付資料を5種類、お配りしております。参考資料は、タブレットにて、お一人に1台ずつお配りしております。不足の資料等ありましたら、事務局にお申しつけください。

また、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たところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○田村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議事「（1）家畜に使用するハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウムに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」です。

事務局は、資料の説明をお願いします。

○青山課長補佐 それでは、審議の経緯について、御説明します。

机上配付資料5の御用意をお願いいたします。

今回は、ハロフジノンについての評価となりますが、お示ししている評価書案の中で、抗菌活性が余りないと記載しております。

このため、御参考として、最初に、抗菌活性を示さない成分の薬剤耐性菌に関する評価の考え方を御紹介させていただきます。

机上配付資料5の1ページ目の下から7行目から、アンプロリウム、エトパベート、1行飛ばしてクエン酸モランテル、1行飛ばしてナイカルバジンがございまして、2013年9月9日に答申されております。これら4成分については、抗菌活性がないものということで、評価結果は程度明らかとして答申をしているものです。

考え方は、飼料安全法上、飼料添加物として認められる抗菌性物質製剤について、「飼料添加物の評価基準の制定について」という農林水産省の通達の中で、特定の病原寄生生物による家畜等の幼齢期における生産低下の防止という効果があります。この病原寄生生物には、細菌、原虫及び寄生虫が含まれているため、一般的に抗菌活性を示さない物質についても抗菌性飼料添加物として指定されております。そのため、この表の一番上に書いてありますが、平成15年12月8日に食品安全基本法第24条第3項の規定に基づく評価要請を受けたときに、細菌に対して抗菌活性を示すものではない抗菌性飼料添加物についても一括で諮問されております。

一方で、抗菌活性を明らかに示さないものについては、その後農林水産省から資料の提供がありまして、こちらのワーキンググループの前身である、肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会の場で、この4成分について御審議いただいた結果、抗菌活性が認められないという結論をもって、食品安全委員会に御報告いたしまして、程度明らかという評価結果を通知しております。

今回のハロフジノンの抗菌活性については、明らかに認められないものではなく、精査をした上で評価をし、農林水産省に回答するという整理になっております。

評価書案については、平松から御説明いたします。

○平松評価専門職 それでは、評価書案について御説明します。資料2の御用意をお願いいたします。

本日は、農林水産省から要請がありました、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウムに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、評価書案を御用意しております。事前に先生方に送付し、御確認いただいておりますが、事前送付案から修正した点は赤で見消しにしております。

2ページの「審議の経緯」をお願いいたします。本件は、2003年に農林水産省から評価要請があり、2019年6月に関係資料が提出されたため、本日御審議いただくものです。

5ページの「2. 経緯」から御説明いたします。20行目から「(2) 評価の範囲」と記載をしているのですが、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、以下、HPSとします。HPSは、鶏に使用される飼料添加物であり、本評価はHPSを家畜等に使用することにより選択される薬剤耐性菌に関する評価を行うものです。

27行目以降に赤字で記載している部分ですが、HPSは、ハロフジノンとポリスチレンスルホン酸カルシウム、以下、PSとします。この2つの重合体です。PSは陽イオン交換樹脂

であり、抗菌活性はほとんど持たないと推察されるため、抗菌活性についての評価はハロフジノンについて行う旨この部分で整理しております。「事務局より」と記載していますが、この記載や整理について、差し支えないか御確認をお願いいたします。

続いて6ページを御覧ください。HPSの概要について、表1にまとめています。一部の項目は、重合体を構成するハロフジノン及びPSに関する記載をしております。

11行目から「(2) 有効成分の系統等」について、具体的には17行目からですが、ハロフジノンは、ジョウザンアジサイの根に含まれる抗マラリア原虫作用を持つキナゾリンアルカロイドのフェブリフジンの合成誘導体です。海外では、臭化水素酸ハロフジノンが抗コクシジウム剤として開発され、1984年にEU、1985年に米国で飼料添加物として登録されました。HPSは、国内においてハロフジノンの安全な誘導体として開発され、1987年に飼料添加物として登録されましたが、動物用医薬品としての承認はありません。

7ページの2行目から「②関連する系統」の記載をしております。国内において、飼料添加物、動物用医薬品に指定・承認されているハロフジノンに関連する系統のその他抗菌性物質はありません。なお、海外では、ヒト用の医薬品として、臭化水素酸ハロフジノンが全身性強皮症等の希少疾病用医薬品として、米国、EUにおいて指定されていますが、いずれも抗菌性物質としての使用はされていません。

16行目からは「(3) 使用方法、規制等」について記載しております。鶏用の飼料として、表2に記載しているように使用することが、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令で規定されています。また、同省令で、同一飼料に併用してはならない抗菌性飼料添加物について、8ページの表3、表4のとおり、定められています。本件とは直接関連ありませんが、食品安全委員会の評価を踏まえまして、テトラサイクリン系の飼料添加物については、農林水産省で指定の取消しを予定しているため、その旨、脚注で記載しています。

9ページを御覧ください。「(4) 使用状況」について、表5に示しています。製造量、販売量、ハロフジノン原体輸入量について、2000年以降のデータを記載しておりますが、2001年以降減少し、2012年以降、HPSの製造、販売はありません。

9行目から「2. HPSの海外における評価、使用状況等」について、記載しています。HPSを主成分とした製剤は、海外では使用されていませんが、臭化水素酸ハロフジノン又は乳酸ハロフジノンが使用されています。「(1) 米国」では、臭化水素酸ハロフジノンが肉用鶏等の飼料添加物として使用されておりますが、薬剤耐性菌に関する評価は行われておりません。「(2) EU」では、臭化水素酸ハロフジノンが肉用鶏等の飼料添加物として、乳酸ハロフジノンが子牛の下痢症の飼料添加物として使用されています。10ページの一番上の部分ですが、1998年のEMAによる評価では、ヒトと子牛の腸内細菌叢への有意な影響は認められなかったとの記載があります。また、2003年のEFSAによる評価では、特定のグラム陽性菌に活性を有するが、腸内細菌科細菌を含む多くのグラム陰性菌は、自然耐性との記載があります。しかしながら、耐性菌選択の可能性及びほかの抗菌性物質と

交差耐性が生じる可能性については、データ不足のため、評価されておられません。

以上です。

○田村座長 事務局から、海外における評価、使用状況等まで説明がございました。

何か質問がございましたら、お願いします。

1つ事務局から聞かれているのは、先ほど説明があったとおり、HPSの抗菌性物質の評価をハロフジノンについて行うということ、差し支えないかということについて、御意見がありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

それでは、それ以外で、何か御質問がありましたら、お願いします。

○荒川専門委員 重合体という言葉が使われているのですが、一番一般的なものは、縮合重合とあって、脱水重合みたいなものを考えるのですが、この場合、表1を見ると、ポリスチレンのポリマーに、ハロフジノンのプラスのチャージとスルホン酸のマイナスチャージが引き合っくっついているのか、それとも共有結合的にくっついているのか、そこを教えてもらえるとありがたいです。

○青山課長補佐 資料には、共重合と記載されています。スチレンとジビニルベンゼンとの共重合体に、スルホン酸基を結合させ、とあります。

○荒川専門委員 イオン結合のように例えば周りのイオン強度が変わると離れたりするようなものではなくて、比較的強く結合しているという理解でよろしいですか。

○青山課長補佐 手元の資料では、比較的強い、弱いということをお答えできるものを持っていないのですが、体内に入ると、これらは分解されて、ハロフジノンとして作用するという記載はございます。

○荒川専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○田村座長 それでよろしいですか。

○荒川専門委員 はい。

○田村座長 それ以外に何かございましたら、お願いします。

○浅井専門委員 8ページの表4なのですが、これは第2欄のクエン酸モランテルについて、書かなくていいのでしょうか。ハロフジノンは、第1欄に入りますね。

○平松評価専門職 はい。

○浅井専門委員 同じ欄が使えないだけで、第1欄と第2欄という使い方は、できないのですか。

○平松評価専門職 表4で、第3欄、第4欄のみが残っているのは、対象の家畜についても整理をしているためです。御指摘のとおり、第1欄と第2欄が同時に使えないというものではありません。

○浅井専門委員 わかりました。

○田村座長 そのほかにありますでしょうか。ないですか。それでは、引き続き説明をお願いします。

○平松評価専門職 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「3. 対

象家畜（鶏）における薬物動態」から御説明いたします。ここから13ページまで、鶏における薬物動態について記載しています。

「（１）吸収」の部分をご覧ください。肉用鶏にHPSを経口投与して薬物動態を検討したものです。HPSは、先ほどの話にもありましたように、鶏の消化管内でハロフジノンとPSに速やかに解離し、PSは血中に移行しないと考えられていることから、ハロフジノン濃度を測定しています。表6が結果ですが、それぞれの投与量について、投与4時間又は2～12時間で最高濃度に達し、6.8時間又は27時間後には半減しています。

「（２）分布」についてです。肉用鶏に<sup>14</sup>C標識臭化水素酸ハロフジノンレジネートで14日間連続経口投与し、体内分布を検討しています。11ページの表7に結果を示しておりますが、胆汁、肝臓、腎臓に高く分布しています。

11ページ「（３）①代謝試験」についてです。（２）で高い分布がみられた肝臓と腎臓由来の試料について、ハロフジノンとその代謝物の存在比を検討しています。結果は表8にまとめていますが、ハロフジノン未変化体濃度の変動は、ハロフジノン当量の変動と類似する結果でした。

12ページをご覧ください。「（３）② 代謝・排泄試験」です。卵用鶏に<sup>14</sup>C標識臭化水素酸ハロフジノンを経口投与し、投与5日後まで1日ごとに採取した尿及び糞と、投与5日後の組織及び残りのと体について分析しています。5日以内に投与した総放射活性の56.3%が糞尿中に排せつされ、残り36.9%はと体に残存しています。

18行目から「（４）残留試験」です。肉用鶏にHPSを初生ヒナから10週齢まで連続混餌投与し、残留試験を実施しています。結果は表10のとおり、投与35日後及び休薬0日において、組織中のハロフジノン濃度は肝臓、腎臓、皮膚の順で高く、脂肪及び血液ではそれ以下を示しました。

13ページに移っていただきまして、5行目から、②として、卵用鶏における残留試験について記載しています。<sup>14</sup>C標識臭化水素酸ハロフジノンを経口投与し、投与24時間ごとに産出された卵の卵黄及び卵白中のハロフジノン当量を調べています。投与3日後の産出卵で最高の平均放射活性が見られ、投与15日後には検出限界以下になっております。

以上です。

○田村座長 事務局から、薬物動態について説明がありました。

御質問、コメント等がありましたら、お願いします。

卵用鶏と言っている意味はあるのですか。普通、採卵鶏と言うのではないかと思います。

○青山課長補佐 採卵鶏と記載する場合は産卵中のものですが、実際に卵をとっているかわからないこともありますので、品種で卵用、肉用と一般的に言われているものを卵用鶏、肉用鶏と書き分けています。

○田村座長 わかりました。ほかに御質問、御意見がありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、引き続き、御説明いたします。

資料2の13ページをお願いいたします。「4. ハロフジノンの抗菌活性」から御説明します。「(1) 作用機序」についてです。ハロフジノンは、哺乳動物では、アミノアシル-tRNA合成酵素 (aaRS) の1種であるグルタミル-プロリル-rRNA合成酵素のプロリン-tRNA合成活性部位に特異的に結合することにより、タンパク合成を阻害すると考えられています。マラリア原虫に対しては、ハロフジノン及びフェブリフジンは、プロリル-tRNA合成酵素 (ProRS) に作用して、抗マラリア活性を示すと報告されています。

28行目からですが、一方、ハロフジノンの細菌に対する作用機序に関する報告は見当たりません。ProRSには、推定アミノ酸配列の違いに基づいて、原核生物型及び真核生物型の2種類が存在し、細菌が保有する原核生物型のProRSではハロフジノンに非感受性ですが、幾つかの細菌では、真核生物型のProRSを保有していることが報告されています。

14ページを御覧ください。3行目から「なお」として、aaRSの機能阻害については、抗菌性物質の新たな標的として着目されており、イソロイシル-tRNA合成酵素 (IleRS) 阻害活性を有するムピロシンが、黄色ブドウ球菌に対する外用薬として臨床応用されています。

「(2) 抗菌スペクトル」です。14ページの7行目から、各種細菌に対するMICについて記載しております。なお、HPSの薬剤感受性試験に関する報告はございません。HPSへの細菌の感受性は、臭化水素酸ハロフジノンと同等か、それ以下と推察され、これ以降は、臭化水素酸ハロフジノンのMICについて記載しております。

冒頭に全体的な傾向として、臭化水素酸ハロフジノンは、特定のグラム陽性菌に対して活性を有しますが、腸内細菌科細菌を含む多くのグラム陰性菌では、MICが $>128 \mu\text{g/mL}$ を示した、と記載しております。詳細な結果については、以下で御説明いたします。

これ以降の記載に関連しまして、荒川先生からいただいた御指摘を、ボックスで紹介しております。内容としては、事前送付案でMICの値をもとにハロフジノンに対する耐性や感性、感受性などの記載をしておりましたが、ハロフジノンはヒト用の抗菌薬として承認はされておらず、ブレイクポイントが定められていないため、耐性等の記載の判断基準について、コメントをいただいたものです。

「【事務局より】」の部分に記載しておりますが、御指摘を受けて、MICの値から耐性や感性と判断するような記載は削除し、MICの値をそのまま記載するように修正しております。一方で、一般論として自然耐性と記載しているような部分につきましては、そのまま残す形で整備しておりますので、記載について、御確認をよろしくをお願いいたします。

それでは、具体的なMICの結果について、御説明いたします。「① 精度管理用菌株に対するMIC」の結果を表11に示しております。 $>128 \mu\text{g/mL}$ のMICを示すものが多いですが、グラム陰性菌の*Bacteroides fragilis*が最も高い感受性を示し、MICは $8\sim 16 \mu\text{g/mL}$ 、 $16\sim 32 \mu\text{g/mL}$ となっております。15ページ「② 家きん由来の腸内細菌に対するMIC」で

す。結果を15ページの表12に示しております。グラム陰性菌に対するMICは全て>128 µg/mLでしたが、グラム陽性菌では、*Clostridium perfringens*、*Enterococcus faecium*で、MICが8~16 µg/mL及び4 µg/mLのサブポピュレーションと、MICが>128 µg/mLのサブポピュレーションがみられました。提出されている報告書では、この二峰性は菌株の多様性によるものとして、抗菌活性は無視できる程度と考察をしております。この部分につきまして、表の下に注釈1~6で記載しておりますが、今、二峰性と御紹介したものについて、10株中1株が>128 µg/mLを示して、残りの9株は32 µg/mLを示したり、10株中9株が>128 µg/mLを示し、残り1株が64 µg/mLのMICを示したり、偏りがあり、二峰性という表現が適切かにつきましても、御確認をいただければと思います。13行目から、この結果に関連して、*C. perfringens*及び*E. faecium*は、原核生物型のProRSを有しており、ハロフジノンに感受性を示す機序は不明であると記載しております。

16ページから17ページにかけて「③ ヒト由来の腸内細菌に対するMIC」に関する記載です。結果を表13にまとめていますが、グラム陽性菌では、大腸菌及び*Proteus*属は>128 µg/mLのMICを示しましたが、*Bacteroides*属は16~>128 µg/mLと菌株間で差がみられました。グラム陽性菌では、多くの菌種が>128 µg/mLを示しましたが、*Enterococcus casseliflavus*、*Collinsella aerofaciens*、*Eubacterium callanderi*等の6菌種では、4 µg/mL以下のMICを示しました。

11行目からの記載ですが、以上の①~③で、ハロフジノンのMICに関する情報が示されたグラム陰性菌及びグラム陽性菌のうち、GenBankに登録されている18菌種及びマラリア原虫*P. falciparum*のProRS推定アミノ酸配列について、事務局で確認を行いました。その結果については、御参考に、机上配付資料1として配付しておりますので、あわせて御覧ください。結果としましては、*E. casseliflavus*、*E. callanderi*及び*B. fragilis*は、マラリア原虫*P. falciparum*と共通の配列を持つ真核生物型のProRSを有しており、ハロフジノンのProRS阻害作用によって発育が阻害されるものと推察されます。また、*Clostridioides difficile*は、原核生物型及び真核生物型、両方のProRSをコードする遺伝子を保有しています。一方で、原核生物型のProRSを有する*C. aerofaciens*が1~2 µg/mLのMIC値を示していますが、これについては、作用の機序は不明です。

以上です。

○田村座長 どうもありがとうございます。事務局から、抗菌スペクトルまでの説明がございました。

1つ、事務局からこちらに聞かれていることは、菌株数が非常に少ないのに、二峰性という表現が適切かどうかという話なのですけれども、この辺について、御意見がありましたら、お願いいたします。菌株数が少ないので、二峰性というのは、言い過ぎのような気がしますので、何か表現を考えていただければと思います。

○浅井専門委員 ハロフジノンは、農水省では調べていませんでしたか。

○田村座長 調べていないです。

○浅井専門委員 表11なのですが、表12のように複数株をやっていてレンジを示すのは理解できます。一方で、例えばATCC25923の場合、1株の測定1回目で64～>128 µg/mLという結果になっているものについて、これはどういう測定系でしょうか。全て1株でやっているにもかかわらず、MIC値として決められていないので、すごく違和感を覚えます。

○青山課長補佐 資料を見ると、6株使用していると思います。本文も「精度管理用6菌種6菌株」と書いていまして、1菌種1菌株で計6菌株のことなのか、各菌種について6菌株使っているのかというのは、確認した上で、後ほど記載を整理させていただきたいと思います。

○浅井専門委員 菌株名で決められるはずですが。例えばラボによって違いがある株を集めてやったら、こういうふうになってしまったということなのか、よくわからないのですけれども、そこら辺は調べておいてください。

○田村座長 それでは、調べておいてください。

○青山課長補佐 はい。

○田村座長 それから、荒川先生から御指摘のあったブレイクポイントの件なのですけれども、こういう表現でよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 これでよろしいとは思いますが、細かいことを言うと、例えば7行目は「*Enterococcus faecium*に対しては」とか、16ページ目の19行目も「*C. aerofaciens*に対しては」とか、そういうほうが一般的だと思います。細かい「てにをは」の問題です。

○平松評価専門職 記載を修正いたします。

○田村座長 それ以外に何かありましたら、お願いします。

○池専門参考人 先ほどの質問の表11の件ですけれども、例えば表11のATCC29212の株について、先ほどの説明だと6コロニーを使ったということですか。複数のコロニーをピックアップして検査したという意味なのでしょうか。菌種は1つで、クローンを複数調べたという意味でしょうか。

○青山課長補佐 詳細については、資料を確認したいと思っているのですが、資料番号でいうと、タブレットの中にHPS33というものがございます。そこの20ページ分の12ページあたりに、家さんの腸内細菌に対するMICと精度管理用菌株に対するMICがあるのですが、レンジの理由は今確認できておりませんので、後ほど確認がとれましたら、御報告したいと思います。

○池専門参考人 ありがとうございます。

○田村座長 それでは、確認していただければと思います。

ほかに御質問、御意見がありましたら、お願いします。どうぞ。

○今田専門委員 表13なのですが、グラム陰性の下の「*Bacteroides copagulans*」は「*Bacteroides coagulans*」ではないですか。訂正していただければと思います。

○平松評価専門職 ありがとうございます。訂正いたします。

○田村座長 ほかに何かありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、続けてお願いします。

○平松評価専門職 それでは、引き続き、御説明いたします。

18ページをお願いいたします。「5. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報」から御説明いたします。

2行目から、細菌におけるハロフジノン耐性決定因子の存在に関する知見は、現在のところありません。

原虫では、マラリア原虫のハロフジノン耐性クローンでは、ProRSをコードする遺伝子に点突然変異が確認されています。

7行目からですが、aaRSの阻害作用を持つ抗菌性物質であるムピロシンでは、細菌においてIleRSをコードする遺伝子の点突然変異及びムピロシン非感受性のIleRSをコードするプラスミド上の*mup*遺伝子の伝達によって、耐性が付与されることが報告されています。

11行目からですが、細菌は一般にハロフジノン非感受性の原核生物型のProRSを持ちますが、一部の細菌では、真核生物型のProRSを持ちます。

真核生物型のProRSを持つ*B. fragilis*に対して、128以上のMICを示す株が検出されたこと等から、ProRSをコードする遺伝子の点突然変異や、原核生物型等のハロフジノン非感受性のProRSをコードする遺伝子の伝達等により、ハロフジノン耐性を獲得する可能性があると考えられます。

一方で、原核生物型のProRSを保有する*C. perfringens*及び*E. faecium*の家きん腸管由来株に対するハロフジノンのMIC値が菌株によって異なることや、ヒト腸管由来細菌の極めて少数の菌株間でハロフジノン感受性に違いがみられるなど、細菌における耐性機序及び耐性状況については、不明な点が多い状況です。

25行目から「6. 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、記載しております。

ハロフジノンは、食品安全委員会の重要度ランク付けでは、ランク外となっています。

国内でヒト用医薬品としての承認はなく、また、他のキナゾリンアルカロイドについても、ヒト医療で抗菌性物質として使用されるものではありません。

海外において、ハロフジノンは、ヒト医療における全身性強皮症等の希少疾病用医薬品としての指定がありますが、いずれも抗菌性物質としての使用を目的としたものではありません。

35行目から、なお、ハロフジノンと同様に、aaRSの機能阻害をもたらすヒト用抗菌性物質として、ムピロシンがメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の除菌を目的とした鼻腔内塗布薬として国内で承認されておりますが、ハロフジノン及びムピロシンは、それぞれProRS及びIleRSの特異的な阻害剤であり、両者の間に構造の類似性はみられません。また、ヒトに使用されている他の抗菌性物質とは構造が異なるため、交差耐性が起こる可能性は低いと考えられます。

19ページに続きます。さらにハロフジノンとヒトに使用されているほかの抗菌性物質の

共耐性に関する報告はありません。

以上のことから、現時点において、HPSを鶏に使用することによって、ヒト用抗菌性物質との間に交差耐性又は共耐性が生じる可能性は低いと考えられます。

6行目から、これまでの情報をまとめて「7. ハザードの特定に係る検討」を記載しております。

HPSは、国内において、鶏の飼料添加物としてのみ使用されており、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては使用されていません。また、HPSと化学構造が類似し、交差耐性を示すヒト用抗菌性物質はありません。

ハロフジノン、ProRS阻害作用による抗コクシジウム活性を持ちますが、細菌のProRSに対するハロフジノンの作用についての知見はありません。

細菌は、一般にハロフジノン非感受性の原核生物型ProRSを保有しますが、ハロフジノンに対する感受性がみられた菌種では、真核生物型ProRSを保有しているものもあり、ハロフジノンのProRS阻害作用によって発育が阻害されるものと推察されました。

これらの細菌において、ProRSをコードする遺伝子の点突然変異や、原核生物型等のハロフジノン非感受性のProRSをコードする遺伝子の伝達等により、ハロフジノン耐性を獲得する可能性は考えられますが、細菌におけるハロフジノン耐性決定因子の存在については、現在までのところ知見がなく、耐性機序及び耐性状況については不明な点が多いです。

19行目からまとめてございますが、以上のように、ハロフジノンに対して感受性を示す細菌では、耐性菌が選択される可能性は否定できませんが、一方で、ハロフジノンは、ヒト用抗菌性物質として使用されていないこと、ヒトに使用されている他の抗菌性物質と構造が異なるため、交差耐性が起こる可能性が低いこと、共耐性に関する報告がないことから、特定すべきハザードがないと判断したとしております。

25行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価について」です。31行目の「したがって」以降に記載しておりますが、HPSを鶏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た。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いえないので、リスク管理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しております。

以上です。

○田村座長 食品健康影響評価まで説明がございました。

御質問、御意見がありましたら、お願いします。

○砂川専門委員 大変初歩的な質問で恐縮なのですが、全体を読んで、鶏の飼料添加物というのはわかるのですが、それが産業に与えるメリットというのは、結局、成長促進につながるということがあるから、投与されているという理解でよろしいですか。

○青山課長補佐 ページでいうと、7ページです。17行目から「① 対象飼料及び添加量」とあるのですが、使用の目的については、18行目から「飼料安全法第2条第3項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として」ということで、ひ

いては成長促進につながるという考え方だと思います。

○田村座長 よろしいですか。

○砂川専門委員 はい。

○田村座長 ほかに何かございませんでしょうか。結論について、何か御意見がありましたら、お願いします。

○菅井専門委員 ProRSの話のところで、机上配付資料というのは、こちらには関係ないのですか。

○田村座長 関係あります。

○菅井専門委員 20番、AKP41061.1というのは、同じものが上下にあって、真核生物型で128 µg/mLより大きい、原核生物型で128 µg/mLより大きいと書いてあるのですけれども、これは両方を持っているのですね。2つの種類があるということですか。同じ番号なので、どういうふうになっているのでしょうか。

○平松評価専門職 *Clostridioides difficile*につきましては、本文でも16ページで御紹介しているのですけれども、16行目です。おっしゃったとおり、原核生物型と真核生物型のProRSをコードする遺伝子が両方存在しているという結果でした。

○菅井専門委員 そうだとすると、これは2段にするのではなくて、原核生物型、真核生物型、両方を持っていて、その結果、128 µg/mLということを書けばいいのではないかと思います。

○平松評価専門職 おっしゃるとおりです。表の意図としては、菅井先生がおっしゃったとおりなので、記載がわかりづらかったと思います。御指摘ありがとうございます。

○田村座長 ほかにございますか。どうぞ。

○池専門参考人 鶏に対しての有害作用はないのですか。

○田村座長 特にないと思います。

○浅井専門委員 これは水禽に対して、毒性があったかもしれないので、そのような報告がないか念のため確認していただいたほうが良いと思います。鶏にはないです。

○池専門参考人 哺乳動物にはあるのですか。

○浅井専門委員 哺乳動物にもないはずです。

○池専門参考人 ありがとうございます。

○田村座長 ほかに何かありますでしょうか。どうぞ。

○浅井専門委員 最初のほうで、耐性とか、感性、感受性という表現について、整理されているのですけれども、ハザードの特定に係る検討のところで、今度、非感受性とか、いろんなタイプの言葉が出てきてしまっているのので、整理していただいたほうが良いと思います。

○平松評価専門職 ハザードの特定に係る検討のところで、12行目以降に記載しているのですけれども、事務局案の整理としては、MICの値が4 µg/mLなどについては、耐性、感性という記載は削除したのですが、一般論としての非感受性等の記載は残して整理してお

ります。ただし、ここの記載は適切ではないという御指摘がありましたら、記載を直したいと思います。もし修正をしたほうがよろしい部分などがありましたら、御指摘いただくと大変ありがたいです。

○田村座長 何かございますか。一般的な意味として、非感受性という使い方をしたということなのですかけれども、浅井先生、何かありますか。

どうぞ。

○菅井専門委員 浅井先生が言われたことは、感受性、非感受性、菌に効くか、効かないかということではなくて、ProRSの阻害活性があるか、ないかとごっちゃになってしまっている可能性があるのです、そこを整理するということですね。違いますか。

○浅井専門委員 そういう考え方もいいですね。

○青山課長補佐 菅井先生に御指摘いただいたのですが、その場合、今、ProRSのところなどは、非感受性という言葉ですとか、感受性がある、ないにしているのですが、全般的に阻害活性が認められないとか、阻害活性に焦点を絞るような書き方にかえれば大丈夫でしょうか。

○浅井専門委員 耐性、感受性という言葉を使うときに、ブレイクポイントの話とか、そういう話があったので、どの立場で書くかなのです。ちょっと考えさせていただいていいですか。

○田村座長 それでは、それ以外について、何かありましたら、お願いします。

○荒川専門委員 表13は*Bacteroides*がたくさん書いてあるのですけれども、下から2つ目の「*B. uerolyticus*」の「e」と「r」は反対ではないかと思えます。「*B. uerolyticus*」ではなくて「*B. ureolyticus*」だと思えます。確認していただきたいと思えます。

○平松評価専門職 承知しました。ありがとうございます。

○田村座長 それでは、訂正をお願いします。ほかによろしいでしょうか。

そうしますと、今、幾つか宿題がありましたけれども、評価には関係ないということで、進めてよろしいでしょうか。

それでは、幾つかの確認事項及び文言の修正はありますけれども、家畜に使用するハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウムに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、HPSを鶏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ました。

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いえないので、リスク管理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であると考えます。

そういうことで、よろしいでしょうか。御了解いただいたということで、ありがとうございました。

それでは、事務局は作業をお願いいたします。

○平松評価専門職 承知しました。

本日御意見をいただいた内容について、座長に指示をいただきながら、事務局で評価書案の内容を修正して、専門委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いたします。

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

○田村座長 それでは、議事（２）に移りたいと思います。「（２）養殖水産動物に使用する抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の進め方について」です。

事務局は、資料の説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、御説明いたします。

机上配付資料２及び机上配付資料３、机上配付資料４まで御準備願います。

本年２月のワーキンググループで、養殖水産動物に使用する抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の進め方について、御議論いただきました。

その後、事務局で論点を整理し、専門委員、専門参考人の皆様に事前にお送りさせていただいた方針について、机上配付資料２としてお配りしております。

本日は、方針について、ワーキンググループの場で御確認いただき、御了承いただけましたら、次回以降、方針に沿って具体的な評価書案等について、御議論いただきたいと考えております。

それでは、机上配付資料２を御覧ください。

上から３つ、項目として、対象魚種及び菌種、リスクのシナリオ、耐性遺伝子の扱いを並べております。

左側に評価に当たっての留意点、右側にそれを受けた評価の進め方について、これまで御議論いただいた内容をまとめております。

まず、対象魚種及び菌種についてです。生息環境や水産動物の種類によって特異的な細菌が異なるため、検討対象とする魚種や菌種を限定する必要があるという留意点が挙げられました。

評価の進め方としては、魚種別の漁獲量、抗菌性物質の使用量等を考慮して、評価対象魚種をブリ類に限定し、その場合にどのような細菌を対象にハザードの検討を行うべきか、ブリ類の病原細菌やビブリオ等の指標となる菌について、検討を進めるとの方針をいただいております。

続いて、リスクのシナリオについてです。水産動物の生産、加工、流通等やヒトへの暴露経路が家畜と異なるとの御議論がありました。また、家畜の飼養環境と異なり、水産動物の養殖環境は海洋等の水圏環境と連続しているとの御指摘がありました。

評価の進め方としては、水産動物特有のリスクシナリオを検討すること。また、環境に

については、国際的にも知見が乏しい分野であることから、現行の評価指針に基づき、家畜の評価でも同様の対応をしておりますが、評価の対象とはしないとしております。

リスクシナリオの検討に関連して、机上配付資料3をお配りしておりますので、あわせて御紹介します。

以前、英国で作成された、家畜における薬剤耐性菌のリスクのシナリオマップというものを御紹介しましたが、豊福専門委員から、水産動物のバージョンのシナリオマップを作成してみてもどうかというコメントをいただいたことを受けて、事務局で作成したものです。

食品安全委員会の評価対象に当たると考えられる部分を緑色の四角及び太い矢印で表わしており、水産動物に特に特徴的だと考えられる部分を水色の四角で表わしております。

机上配付資料2に戻っていただきまして、最後に耐性遺伝子の扱いについてです。海洋中には、抗菌性物質の使用にかかわらず、耐性遺伝子がバックグラウンドとして存在しているというデータが報告されておりますが、実際に耐性遺伝子が水産動物を介してヒトの常在菌等に伝達される可能性についての知見は乏しい状況です。

そのため、まずは薬剤耐性菌について評価を行い、耐性遺伝子に関する知見はどの程度活用可能なものがあるかに応じて、追記等を検討すべきではないかと御議論いただきました。

以上が、これまでに御議論いただいた論点を整理したものです。

2枚目は、荒川専門委員から、実際に評価を行う際の留意点に関する御意見をいただいておりますので、御紹介しております。留意点として4点いただいておりますが、評価を進めるに当たっては、こちらの御意見も踏まえて進めてまいりたいと思います。

また、どのような菌を検討すべきかということに関する記載に関連して、机上配付資料4は、ハザード検討資料のイメージ図なのですけれども、今後、作成・精査をこのようなイメージで進めてまいりたいと考えているものです。現段階で、このようなものについても検討すべきという御意見、御指摘等がありましたら、いただけますと幸いです。

資料の説明としては以上ですが、これまでに御議論いただいた内容について、本日、御了解いただけたら、実際に次回以降のワーキンググループで、資料等を準備して、御審議いただけたらと思っております。以上です。

○田村座長 ただいまの説明について、御意見、御質問がありましたら、お願いします。

荒川先生、何か説明はございますか。

○荒川専門委員 検討が難しい課題だと感じたので、4点ほど御指摘をさせていただきましたけれども、例えば机上配付資料2は、耐性遺伝子の扱いとなっていて、2行目から、耐性遺伝子がバックグラウンドとして常に存在していると書いてあるのですけれども、必ずしも常に存在していないこともあります。特に化学合成した抗菌性物質の場合は、自然界に耐性遺伝子がない場合もあって、ただ、使っている途中で、標的分子に変異が獲得されたりして、耐性化してくる場合もあるのですけれども、抗生物質の場合は、自然環境中

で抗生物質の産生菌がもともと持っているような、自己防衛酵素みたいなものがあったりして、そういうものが往々にして、耐性因子として病原菌に移ったりするのですが、化学合成したものというのは、自然界にはもともと存在していないので、「常に」があると混乱というか、誤解を招くという気がします。

○平松評価専門職 御指摘のとおり、表現が適切ではなかったと思います。意図していたこととしては、全ての抗菌性物質に対して、常に存在しているというよりは、ある種のものに対して存在しているというものでした。

○荒川専門委員 海洋中には確かにそうですけれども、抗菌性物質の使用にかかわらず、耐性株がバックグラウンドとして出現する可能性が常に存在しているとか、耐性株というのは、要するに抗菌性物質が原因で出現するわけではなくて、自然界で突然変異が一定頻度で起きている中に、たまたま耐性を獲得した株が出てきて、それが結果的に選択されて顕在化してくるので、抗菌性物質を使うと、やがて耐性株が選択されてくるという意味であれば、いいと思います。どうでしょうか。

○青山課長補佐 3つ目の耐性遺伝子の扱いを記載した意図は、耐性菌の存在はわからないけれども、遺伝子はメタゲノムなどで調べると出てくるといってお話が、2月の鈴木専門参考人のプレゼンテーションの中などでございまして、遺伝子だけに特化して考え始めると、何の菌が持っているのかもわからない中で、抗菌性物質などは使用していないような状況でも、遺伝子はとれてしまう。そういう遺伝子も細かく考慮していくとなると、もともと何の菌が持っていたのかもわからないし、それがヒトや魚に伝播し得る細菌にどのように取り込まれるのかもわからないということで、お話が茫漠とし過ぎてしまうため、バックグラウンドに常にあるので、考慮しなければいけないかもしれないけれども、まずは耐性菌に絞り込んでいかかというような進め方案となっております。

○池専門参考人 この記載は、環境汚染の話を書いているように理解しました。海での養殖魚により何らかの耐性菌が選択されることではなくて、ヒトあるいは家畜のいるような環境から河川に流入し、海に至り海洋汚染がおこる。その結果、特定のものではないが、耐性菌が存在するという記載だと理解したのですけれども、いかがでしょうか。この前、セミナーをしていただいたときの話のように思いました。事務局の説明は、そういうことでしょうか。

○青山課長補佐 何が原因かがわからない中で、恐らくいろいろな細菌が持っていると思います。

○池専門参考人 細菌のDNAが海に存在する。その中には、耐性遺伝子もあるだろうという話であって、特定のものではないということですね。

○青山課長補佐 そうです。

○池専門参考人 それであれば、これでもいいと思いました。

○田村座長 これは鈴木先生の話ですね。

○池専門参考人 耐性菌の遺伝子が存在するということですね。

○田村座長 農場とか、医療サイドから流れていたものが、河川に全部集まってきて、いつも存在しているという状況の話ではないかと思います。

荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 「常に」を除いてしまえば良いのではないのでしょうか。バックグラウンドとして存在しているがということ。

○池専門参考人 「常に」をとりましょう。

○荒川専門委員 全てという感じになるので。「常に」がなければいいと思います。

○田村座長 それでは「常に」をとりましょう。

○平松評価専門職 「常に」をとるようにいたします。ありがとうございます。

○田村座長 ほかに御質問、御意見がありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

それでは、事務局は、本日確認した方針に沿って、次回以降のワーキンググループに向けて作業をお願いします。

○池専門参考人 これでいいと思うのですけれども、荒川先生が指摘された、2番目のどんな菌を選ぶかというのは重要ですが難しいと思います。抗菌薬を使った結果の影響をみるということであれば、とりあえず魚に最も存在しているような菌を指標として、その影響をみるということでもいいと思ったのですけれども、いかがでしょうか。養殖魚に抗菌薬を使った結果、それが細菌の耐性に影響しているということであれば、むしろ魚に常にいそうな菌を選んだほうが解りやすいと思います。ヒトに影響を与えるような病原細菌への影響は、次のステップに持っていったほうがいいと思います。非常に膨大な仕事になると思います。そこも考慮に入れていただければいいと思います。

○田村座長 ぜひそういう点も考慮していただければと思います。

○青山課長補佐 ありがとうございます。

○田村座長 ほかに特にないでしょうか。よろしいですか。

○青山課長補佐 「(3) その他」は、特にございません。

専門委員の先生方におかれましては、お忙しい中、ありがとうございました。

次回のワーキンググループ会合の開催は、10月28日月曜日午前を予定しております。調整ができ次第、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。

○田村座長 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。