

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24回）

議事録

1. 日時 令和元年12月2日（月）14:00～14:58

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 家畜に使用するビコザマイシン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)

浅井専門委員、荒川専門委員、今田専門委員、岡村専門委員、甲斐専門委員
佐々木専門委員、田村専門委員、早川専門委員、早山専門委員、山岸専門委員

(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、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) 家畜に使用するビコザマイシン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 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第24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。

事前の案内では、10名の専門委員が御出席で、御欠席の専門委員は、菅井先生と豊福先生です。

早川先生は、少し遅れているようですが、進めさせていただきます。

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 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、本日の議事次第、座席表、委員名簿、議事次第の裏に記載した資料2種類でございます。

机上配付資料を2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。

不足の資料等がありましたら、事務局にお知らせください。

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。

○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、議題「(1)家畜に使用するビコザマイシン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。

○平松評価専門職 それでは、評価書案について、御説明いたします。

資料2の御用意をお願いいたします。

3ページの「審議の経緯」をお願いいたします。本件、家畜に使用するビコザマイシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、前回10月にハザードの特定に関する知見の抗菌活性の部分まで御審議いただき、本日が2回目の御審議です。

本日は、前回のワーキンググループで御指摘いただいた事項への対応を御確認いただいた後に、食品健康影響評価まで御審議をお願いしたいと考えております。

事前に先生方に送付し、御確認いただいておりますが、前回ワーキンググループから修正した点を赤で見消しに、事前送付案から修正している点を青で見消しにしております。

8ページをお願いいたします。表1ビコザマイシンの概要についてですが、前回、浅井先生から御指摘いただいたとおり、ビシクロマイシンという呼び名で今も記載されているこ

とが文献等で見られますので、ビシクロマイシンという名前を併記しております。

6行目からなのですが、放線菌が「産生」と甲斐先生の御指摘を受けて修正しております。

9ページの表2でございます。表の有効菌種の部分が赤くなっておりますが、甲斐先生から御指摘いただいたとおり、現在承認がある経口剤の有効菌種の大腸菌とサルモネラの列を左側に寄せたものです。

12ページです。飼料添加物の使用量の部分で、特に追記等はしていないのですが、前回早山先生から御質問いただいた、使用再開した場合に主に何の畜種に使われることが想定されるかという点については、製造中止前は主に豚に使用されていたので、再開後も同様ではないかと、農水省を通じて御回答をいただいております。

13ページの「4. 抗菌活性」の作用機序の部分について、31行目のあたり、作用機序について、前回、菅井先生からいただいた御指摘を受けて、整理をしました。Rho因子の遺伝子調節機能を阻害することで、殺菌的に作用するという記載にしております。

ボックス内にも記載をしていますが、参照を確認したところ、古い文献では細胞壁に作用すると言及されているものもあったのですが、最近の文献では、Rho因子への作用に言及するものしか見つけられず、また、2005年に細胞壁関連の作用ではなく、Rho因子が標的だとしているような文献もありましたので、細胞壁に関する記載は削除しています。

14ページの2行目です。ボックスの下の安息香酸ピコザマイシンの関連の記載は、甲斐先生から御指摘いただき、今回の評価の対象としていないので、削除しました。

「(2) 抗菌スペクトル」の部分ですが、ピコザマイシンが無効なものも含めて、広くグラム陰性菌、陽性菌のデータを記載しているデータがございましたので、文章で追記するとともに、次のページに表8としてまとめております。

事前送付案で変形菌としていたものがあり、古い文献で変形菌と書いてあったのですが、プロテウス属のことを指しているようでしたので、書きかえております。

16ページの1行目です。「大腸菌群に対するMICは、12.5～50」と記載しているのですが、この記載ぶりについて御確認いただきたいことがございます。田村先生から事前に「大腸菌群」という表現で正しいかという御指摘をいただいたのですが、タブレットに入れております、ファイルの名前がBCM_04となっている三好らによる文献をもとに、そこに「大腸菌群」と記載があったので、そのようにしていたのですが、三好の文献の記載は、さらに別の参照であるBCM_15のNishidaの文献の中にあるTable 1及び7から9のものをもとにしているようでした。そのデータを見ますと、大腸菌、サルモネラ及びシゲラのMICが大まかに12.5から50という値になります。一方で、大腸菌のみに絞ってデータを見ますと、25から50とMICが読み取れましたので、この部分の記載については「大腸菌に対するMICは、25～50」とするか、もしくはサルモネラやシゲラを含んでいる原著のデータをそのまま使うのであれば「大腸菌群」という表記ではなく、「腸内細菌科細菌に対するMICは、12.5～50」という記載にするか、いずれかだと思っているのですが、こちらも御確認をお願いします。

16ページの3行目から、アンピシリンと比較して、ピコザマイシンは*in vitro*でのMICよ

りも、*in vivo*での感染予防効果のほうが優れていたとする報告を追記しています。

17ページの表10です。前回は下の削除している表をお示ししていたのですが、農水省から動物種別のデータを提供いただいたので、表10として整備しております。鶏での耐性率がほかの畜種よりも少し高いように見えますが、表11の健康家畜と比べると株数が少ないことと、肉用鶏と採卵鶏を別に分けたデータになっていないことから、傾向を見ることはできないと考えております。

18ページの20行目です。健康家畜のJVARMのデータを記載していた部分ですが、前回浅井先生から、サルモネラの血清型とビコザマイシン耐性の関連を絡めて見たほうがよいという御指摘とともに文献を提供いただきましたので、それをベースに、農水省から提出されたJVARMの結果でビコザマイシン耐性を示した株の血清型の内訳のデータも含めて、情報を記載しております。

その血清型の内訳の表は、少し飛びますが、21ページの表12の下に青字で参考として、健康肉用鶏由来サルモネラのビコザマイシン耐性率という表でお示ししています。

具体的な記載は、18ページに戻っていただきまして、20行目から、JVARMの第1クール、2000年から2003年に分離された肉用鶏由来のサルモネラでは、*Salmonella* *Infantis*が71%を占め、ビコザマイシン耐性はほとんど検出されず、陽性率は1.5%と報告されています。さらに第2クール、2004年から2007年の肉用鶏由来株では、*Salmonella* *Infantis*のビコザマイシン耐性率は、低く維持されていましたが、*Salmonella* *Schwarzengrund*が増加しており、その全てがビコザマイシン耐性でした。

27行目からですが、国内で1999年から2007年に分離された肉用鶏糞便及び市販鶏肉由来の*Salmonella* *Schwarzengrund* 29株を用いた調査では、全ての株がビコザマイシン及びスルフアジメトキシニンに耐性を示し、同時期に肉用鶏ではビコザマイシンが使用されていなかったことから、同血清型におけるビコザマイシン耐性は、肉用鶏農場でのビコザマイシンの使用に起因するものとは考えにくいと考察されています。

以上から、JVARMの肉用鶏由来サルモネラにおける第1クール及び第2クール間の耐性率の変化は、主に血清型の変化によるものと考えられると記載を追記しております。

この部分につきまして、早山先生から事前にコメントをいただきまして、*Salmonella* *Schwarzengrund*は公衆衛生上、どのようなものなのかということで、食中毒の発生状況や鶏肉での分離状況などの補足説明をお願いしたいという御指摘をいただきました。

机上配付資料として、薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2019抜粋という資料をお配りしております。

こちらを御覧いただきますと、2015年度から2017年度のデータが一番上の表59です。これを見ていただくと、一番右がヒト由来のデータで、ヒトの感染性腸炎や食中毒患者から分離されたサルモネラの血清型の内訳なのですが、*Schwarzengrund*は4.4%を占めています。

一方で、中央の食品由来では33.3%、左の食鳥処理場由来では、*Schwarzengrund*が65.5%

という割合です。

中段のグラフが円グラフで表したもののなのですが、青色がSchwarzengrundで、食鳥処理場由来では非常に多いですが、ヒト由来では少ないことがわかります。

さらにこれとは別で、資料ではお配りしていないものなのですが、食品安全委員会の調査事業で、平成18年から平成20年に調査事業をしております。食肉由来の大腸菌やサルモネラ、カンピロバクターなどの耐性率を見ているものがあるのですが、平成18年から平成20年で、大腸菌では耐性率が6%以内、サルモネラは平成18年のみ実施しているのですが、鶏肉から分離されたサルモネラで、ビコザマイシンの耐性率は11%程度であったというデータもございます。

もう一点、机上配付資料2として、先ほど申し上げたJVARMの健康家畜及び病畜由来のサルモネラの血清型の内訳を資料として配付しているので、御参照いただければと思います。

説明は以上です。

○田村座長 事務局から抗菌活性までの説明がございました。御質問、コメントがありましたら、お願いします。

まずは先ほどお話のあった大腸菌群の話です。「大腸菌群」という表現であったのですが、少し食品衛生学的な表現であり、具体的に書いたらどうかという指摘でした。甲斐先生、いかがでしょうか。

○甲斐専門委員 私も大腸菌群という言葉はあまりよろしくないと思いました。今、その代わりとして、大腸菌が一つの案です。

もう一つは、大腸菌、サルモネラ、赤痢菌に対するという3つの菌を並べるか、あるいは腸内細菌群とおっしゃったのですか。

○平松評価専門職 腸内細菌科細菌です。

○甲斐専門委員 失礼しました。腸内細菌科細菌ですね。

そういう3つの案がありましたが、最後の腸内細菌科細菌だと、ほかのものも含まれるので、適当ではないのではないかと思います。もし入れるとしたら、1番の大腸菌だけにするか、3つの菌を羅列するかだと思います。

○田村座長 ありがとうございます。

これについて、御意見がありましたら、お願いします。どうぞ。

○浅井専門委員 MICが12.5から50 μ g/mLということで、そのところを大腸菌だけにするのか、それ以外のものを入れるかというところは、どちらでも構わないと思うのですが、培地の種類とか、接種量及び血清添加による影響を受けないという情報は、どの文献にあるのでしょうか。

そもそもMICを決めるときに、現在だと、培地の種類はある程度決まっているわけですし、接種菌量とか血清を入れる、入れないも決まっているわけなのです。MICだけを書くのであれば特に問題はないと思うのですが、こういう書き方をするのはあまり良くないと思ったので、削除したらどうかと思います。

○平松評価専門職 今回の御指摘は、MICの情報以外の部分は、削除したほうがよいのではないかということですね。一応どこから取ったかという点につきましては、タブレットに入れている参照4の三好らの文献の1ページ目の右下に書いてあるのですが、2の(2)です。

「大腸菌群細菌に対するMICは大略12.5～50 μg/mLで培地の種類、接種量、血清添加で影響をほとんど受けない。」という部分をもとに記載をしていました。

もう一点、その影響を受けないという部分に関連して、参照15のNishidaらのデータのTable 7、8、9のあたりです。7が培地を変えているデータで、8がpH等の条件、9が血清添加のデータですが、そちらをもとに記載をしておりました。

○田村座長 浅井先生、どうですか。

○浅井専門委員 今、こういう試験はやらないのではないかと思うのですが、やるのですか。

○田村座長 今回のガイドライン上は、決まった方法で実施するので、こういう検討をしているものはあまりないので、この部分の表現が要らないのではないかということです。

○青山課長補佐 この記載の意図は、下のパラグラフにあります。MICを測定すると他の抗菌性物質よりも大分MICが高いのに、*in vivo*での作用が同じぐらいという部分の捕捉としての説明なのかと思い記載していたのですが、そういう意味合いでも記載の必要がないということであれば、削除かと思えます。その部分も含めて御検討いただければと思います。

○田村座長 今のことはどうでしょうか。

○浅井専門委員 もしそうであれば、パラグラフも違いますし、場所を少し動かして、優れているとされていて、*in vitro*でも、少なくともpHとか、菌量とか、有機物というか血清の影響を受けないぐらいでとどめてしまうのは、いかがでしょうか。

○田村座長 今のことはよろしいでしょうか。

○浅井専門委員 特にこの項目が*in vivo*の評価をサポートしているわけではないと思いますので、なくても良いのではないかと思います。ただ、書くのであれば、場所を動かしたほうが良いのではないかと思います。

○田村座長 私もなくても良いと思いますので、そういう方向でお願いします。どうぞ。

○甲斐専門委員 今の続きですが、16ページの4行目ですか、「アンピシリンとほぼ同等の感染予防効果(ED₅₀)を示し」とあるのですが、ここは感染予防効果でよろしいのでしょうか。本文にそう書いてあったのですか。

○平松評価専門職 そうです。先ほど御紹介した三好らの参照4の1ページ目の末尾から2ページ目にかけてですが、「マウスにおける*E. coli*の実験的感染症に対し、皮下投与でアミノベンジル-ペニシリン(AB-PC)とほぼ同等の感染予防効果(ED₅₀)を示し」となっておりました。

○甲斐専門委員 この論文をちゃんと読んでいないので、わからないのですが、確認したほうが良いのではないかと思います。

○田村座長 今回の感染予防効果という表現についてなのですが、御意見がありましたら、お願いします。どうぞ。

○甲斐専門委員 これはNishidaらの論文ですか。この論文を見ていると、ほかの他のところも少し疑問に思うところがあるのです。例えばTable 1の菌名の書き方などについても、少し疑問に思うところがあります。時間をかけてというか、改めて確認をしたほうがよろしいと思います。

○田村座長 池先生、どうですか。

○池専門参考人 感染症の治療効果という表現が妥当かということですね。

○田村座長 それでは、「治療効果」に修正ということですか。

○甲斐専門委員 あるいは効果だけでも良いのかもしれませんが。

○田村座長 「同等の効果」ですか。ここはよろしいですか。どうぞ。

○池専門参考人 例えばサルモネラ又は大腸菌に対するMIC分布を調べたデータはあるのですか。どんな分布をするのでしょうか。

○田村座長 浅井先生、やったことはありますか。

○浅井専門委員 日本製にはなりますが、参照15のTable 3で、大腸菌が上の段で、下の段にクレブシエラがありますが、サルモネラもこんな感じだったと思います。片方は、耐性がすごく高い値になります。

○池専門参考人 耐性になると、MICが相当高くなると理解しています。左側の感受性に相当する分布も、かなりMICが広く高い値に分布しています。

○浅井専門委員 この製剤は、感受性のものも結構MICが高いです。

○池専門参考人 高いですね。それに対しても効果があるということなののでしょうか。

ブレイクポイントも相当高いところにあります。評価書案で次にブレイクポイントが書いてあるのは、表10です。ブレイクポイントが128になります。これ以上は耐性菌ということですね。そうすると、相当高いところに耐性の分布はあるということなのでしょうか。

○浅井専門委員 256とか、512のところですか。

○池専門参考人 わかりました。

○田村座長 これはもともと非常にMICが高くて、それなのに治療効果があるという特徴の薬でした。

○池専門参考人 耐性獲得をした場合は、高くても治療効果があるということで良いのですか。

○田村座長 どうぞ。

○浅井専門委員 MICが高いので、治療効果はわからないのだと思います。

○田村座長 治療効果があるということですか。

○浅井専門委員 MICがいわゆる耐性域に入っている512とか、ああいうもので治療効果があるかどうかはわからないと思います。

○池専門参考人 それはわからないのですね。

○田村座長 どうぞ。

○青山課長補佐 少し戻ってしまって恐縮なのですが、感染予防効果について、1点だけ確認させていただきたいのですが、Nishidaの参照15の584ページです。ここに感染予防なのか、治療効果なのかという試験のメソッドが載っているのですが、584ページの一番上の3行を見ると、まず大腸菌を与えて、1時間後に皮下投与でビコザマイシンを与えていて、結果、発症せずに生き残った数を数えています。この場合も予防よりも治療のほうがよろしいでしょうか。それとも、他の記載を検討したほうがよろしいでしょうか。

○池専門参考人 予防ですね。

○青山課長補佐 この場合は予防ということですか。

○田村座長 予防です。

○青山課長補佐 わかりました。

○田村座長 それでは、今の件は良いですか。

次のところは、サルモネラの血清型とビコザマイシン耐性の関連について、浅井先生からいろいろデータをいただいたので、何か意見がありましたら、お願いします。

○浅井専門委員 特にないです。

○田村座長 これでよろしいですか。

○浅井専門委員 はい。

○田村座長 どうぞ。

○甲斐専門委員 18ページの34行目、今のところなのですが、「耐性率の変化は、主に血清型の変化によるものと考えられる」とこれで良いのですが「主に」の後に「対象株の」と追記した方が良いと思います。ただ血清型の変化というと、わかりづらいと思いました。「対象株の血清型の変化」です。

○田村座長 わかりました。「主に対象株の血清型の変化」という表現に変えてください。

次は、早山先生からの御指摘についてなのですが、補足確認することがありましたら、お願いします。どうぞ。

○早山専門委員 事務局と浅井先生にデータの御提供をいただき、ありがとうございました。今まで鶏から分離されるサルモネラというと、Enteritidisとか、Typhimuriumがメジャーだと思っていたのですが、ここで新しいというか、今まで聞いていなかったSchwarzengrundという株が出てきたことを確認できました。

最近のトレンドを見ると、机上配付資料を御覧いただけると、食鳥処理場由来でも、この血清型のサルモネラが増えているということが確認できました。これらについては、ビコザマイシンの耐性については調べていないと思うので、耐性率についてはわかりませんが、最近の肉用鶏から分離されるサルモネラの血清型の状況がわかったと思いました。

○田村座長 昔は、ほとんど健康な鶏から分離すると、Infantisだったのですが、どういう理由かわからないのですが、Schwarzengrundに変わってきています。牛でも主な血清型が変わると同じ傾向です。昔のものと今とでは、サルモネラの血清型は、何らかの形

で時期によって変わってきているということだと思います。ここはこれで良いですか。

山岸先生、ヒトのサルモネラのことについて、コメントがありましたら、お願いします。

○山岸専門委員 特にありませんが、感染症として、感染症法に載ってきていないので、実際に人間でEnteritidisがどのくらいかはわかりませんし、今、見ると、確かにInfantisと同じように高いのですが、幾つかアウトブレイクで、今年、Enteritidisがあったのですが、実態が把握できていないことが現状だと思います。

○田村座長 Enteritidisは、卵からだと思うのですが、Schwarzengrundは、多分肉からだと思います。

よろしいでしょうか。何か質問がありましたら、お願いします。良いですか。

それでは、事務局から引き続き説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、引き続き御説明します。

資料2の22ページをお願いします。前回のワーキンググループ以降に追記した「5. ビコザマイシンに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について」から御説明します。

3行目からです。主な耐性機序は、作用機序と関連して、Rho因子をコードする遺伝子の1塩基置換、アミノ酸置換が複数部位で報告されていると記載しております。置換されているアミノ酸は、ビコザマイシン結合部位、又は、近傍に位置しているため、変異により結合阻害が起こると考えられます。この他にMF (Major Facilitator) スーパーファミリーに属する薬剤トランスポーターBcrをコードする*bcr*遺伝子について、高コピー数プラスミドで高度発現させると、ビコザマイシンのMICが上昇することが報告されています。

11行目から、*in vitro*での耐性獲得は、ストレプトマイシンやリファンピシンのように、1回の接触で高度の耐性を示すのではなく、ナリジクス酸と同様に段階的に耐性を示すことが報告されています。

「(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性」についてです。*bcr*遺伝子について、家畜の病原菌、指標細菌、食品媒介性病原菌では、事務局で調べた限りですと、大腸菌の染色体上及び乳牛を飼養している農場の堆肥由来のサルモネラのテンプレートファージ上から検出されたという報告がございました。

ボックス内に記載しておりますが、動物用抗菌性物質の対象とする家畜の病原菌、今回ですと大腸菌及びサルモネラ、医療において治療対象としている病原菌は今回該当がありませんが、指標細菌として腸球菌及び大腸菌、また、食品由来病原菌としてサルモネラ、カンピロバクター及び病原大腸菌について、事務局で検出報告を調べた結果ですと、以上のものがありまして、カンピロバクター等については、検出情報はございませんでした。

22行目から、Bcrは、テトラサイクリンやクロラムフェニコールのトランスポーターと相溶性がみられるという報告と、*bcr*遺伝子を高コピー数プラスミドで発現させると、ビコザマイシン、テトラサイクリン、ホスホマイシン及びカナマイシンのMICが上昇するという報告がございました。

26行目からですが、スルファチアゾールの耐性にも関与しているという報告がございま

す。ただ、高度の耐性付与をするには、*bcr*遺伝子単体ではなく、ほかの機構との相乗作用が必要との情報でございました。

23ページの「(3) 耐性遺伝子の伝達」の部分です。Rプラスミドによる耐性の伝達は認められず、耐性伝播の可能性は低いとされております。

8行目から、ブラジルにおいての報告ですが、ヒト臨床流行株の緑膿菌において、ICE配列内に*Bcr*と相同性を有するトランスポーターの*bcrI*遺伝子及びメタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子の*bIa_{SPM-1}*が存在しており、これについては、大腸菌から伝達したのではないかと考察されておりました。

また、*bcr*相同遺伝子がサルモネラのテンプレートファージ上に検出されております。当該遺伝子によるピコザマイシンの耐性付与の実験的証拠は示されておきませんが、*bcr*相同遺伝子がファージにより伝達される可能性があるとしています。

説明は以上です。

○田村座長 それでは、ただいまの説明について、御質問、御意見がありましたら、お願いいたします。何かございますでしょうか。また、先生方から*bcr*遺伝子についての検出報告の情報はないでしょうか。特にないようですので、引き続きお願いします。

○平松評価専門職 引き続き御説明します。

23ページ、6の関連するヒト用抗菌性物質の部分を御覧ください。食品安全委員会で定めている重要度ランク付けでは、ピコザマイシンは、ⅠからⅢのいずれにもランク付けされておきません。また、ヒト用の医薬品としての使用はございません。

ピコザマイシンは、既存の抗菌性物質の系統に属さない特有の構造を持つことから、構造的な交差耐性を既存の抗菌性物質とは示さないとされております。

なお、(2)の部分が消えていますが、項目として(1)と(2)をまとめて、重複する情報を消したものです。

他系統の抗菌性物質では、ストレプトマイシン、カナマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、アンピシリン又はナリジクス酸に高度耐性を示す大腸菌のヒト臨床由来株等についてピコザマイシンが抗菌活性を示し、また、逆に、ピコザマイシン高度耐性誘導株に対して、これらの抗菌性物質が抗菌活性を示した報告があります。

また、ストレプトマイシン、カナマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、アンピシリンに対する高度耐性大腸菌をマウスに実験感染させた感染症にも、ピコザマイシンが有効であったと報告されております。

40行目からは、先ほども御紹介した*bcr*遺伝子の話ですが、大腸菌で*bcr*遺伝子の高度発現が起きた場合、ピコザマイシン、テトラサイクリン等の間で交差耐性が生じる可能性が考えられます。ヒト医療において、大腸菌による感染症に抗菌剤を使用する場合には、フルオノキノロン系抗生物質、ホスホマイシン、セファロスポリン系、β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン等が推奨されます。しかしながら、国内におけるヒト臨床由来株又は家畜由来株から、*bcr*遺伝子検出に関する報告はなく、家畜へのピコザマイシン使用がこれら

の抗菌性物質に対する交差耐性獲得に関連するという報告もありません。

(3)を直して「(2)多剤耐性(共耐性等)」としている部分です。先ほど御紹介した緑膿菌の報告がございますが、ビコザマイシンは緑膿菌に対して無効であることから、ビコザマイシンの使用により共耐性は選択されないものと考えられるとしています。

16行目からは、サルモネラの血清型の話ですが、国内で分離された *Salmonella* Schwarzengrund 29株では、全ての株がビコザマイシン及びスルフアジメトキシニンに耐性を示し、さらにこのうち17株は、同一のPFGEパターンを示し、ジヒドロストレプトマイシン、カナマイシン、オキシテトラサイクリン及びトリメトプリムに対しても耐性を示したとされておりますが、多剤耐性の機序については不明であり、同時期に肉用鶏では、ビコザマイシンが使用されていなかったことから、同血清型におけるビコザマイシン耐性は、肉用鶏農場でのビコザマイシンの使用に起因するものとは考えにくいと考察されています。なお、2000年から2007年に分離された肉用鶏由来の *Salmonella* Infantis では、ビコザマイシン耐性はほとんど検出されておられません。

「7. ハザードの特定に係る検討」の部分です。ビコザマイシンは、動物用医薬品として承認、飼料添加物として指定されて以降、家畜のみで使用されてきており、ヒトでの使用はなく、また、構造が類似している抗菌性物質もございません。

大腸菌において、*bcr*遺伝子による交差耐性付与の可能性が示唆されております。国内で *bcr*遺伝子の保有状況と、ビコザマイシン耐性及び多剤耐性の関連は、調査されておませんが、国内の家畜由来大腸菌のビコザマイシン耐性率は低く、上昇傾向もありません。

37行目からサルモネラに関する記載です。サルモネラでは、米国の乳牛飼養農場の堆肥由来株から、テンプレートファージ上に *bcr*遺伝子を検出したという報告がありますが、ビコザマイシン耐性付与については示されておられません。国内の家畜で肉用鶏由来のサルモネラの耐性率が比較的高いですが、ビコザマイシンの使用に起因するものとは考えにくく、*bcr*遺伝子の検出報告もございません。

ヒト由来株におけるビコザマイシン耐性及び *bcr*遺伝子の検出報告はありません。

25ページの3行目から、まとめでございますが、ビコザマイシンは、家畜のみに使用される抗菌性物質であり、ヒト用の他の抗菌性物質と構造が異なり交差耐性が起こらないこと、*bcr*遺伝子を介した交差耐性についても、ヒト及び家畜由来野外株で交差耐性を示したという報告がないことから、ハザードは特定しないという評価書案を御用意しております。

説明は以上です。

○田村座長 それでは、ただいまの説明について、質問、御意見がありましたら、お願いします。どうぞ。

○甲斐専門委員 細かいところで申しわけありませんが、24ページの22行目「ことから同血清型におけるビコザマイシン耐性は」とありますが、ここは「同血清型菌における」という「菌」を入れたほうが良いのではないかと思います。

○田村座長 それでは「同血清型菌における」に修正するというところでお願いします。

今の説明にあった食品を介して、ヒトの健康上、危害因子となる可能性となる薬剤耐性菌はないという結論について、何かございますか。

一番問題なのは、サルモネラで*bcr*遺伝子についての検討はなされてはいないところだと思うのですが、それを踏まえて、こういう結論でよろしいでしょうか。

特に意見がありませんので、引き続き、説明をお願いします。

○平松評価専門職 1点、補足で確認させていただきます。前回のワーキンググループで、甲斐先生からカンピロバクターに対するビコザマイシンの感受性の試験をやらなくてよいのかという御指摘をいただきまして、改めて確認させていただきたいのですが、今回、*bcr*遺伝子は、事務局の調べた限り、カンピロバクターからの検出報告がなかったということや、ハザードの特定に至らなかったストーリーの流れからも、ビコザマイシンの感受性試験を必ずしも実施しなくても良いのではないかと考えて案を作成させていただいたのですが、その方針で差支えないでしょうか。

○甲斐専門委員 よろしいかと思えます。ありがとうございます。

○池専門参考人 *Bcr*耐性機構とビコザマイシン耐性機構は関連していないはずで一般的な交叉耐性ではないと思えますので*Bcr*の問題を議論しなくてもよいと思えます。いかがでしょうか。

○田村座長 池先生からそういう御意見ですが、よろしいでしょうか。

特にないようですので、カンピロバクターも試験をしなくても結構ということで進めてください。

○平松評価専門職 ありがとうございます。

最後の部分の説明に移らせていただきます。「Ⅲ．食品健康影響評価」の部分です。

家畜に対してビコザマイシンを使用することにより、ビコザマイシンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性は否定できないが、ビコザマイシンがヒト用医薬品として使用されていないこと、ヒトに使用されている抗菌性物質と構造が異なることから交叉耐性が起こらないこと、耐性遺伝子を介した交叉耐性についてもヒト及び家畜由来野外株において報告がないこと等から、特定すべきハザードはないと判断した。したがって、家畜にビコザマイシンを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、としております。

18行目からは、情報収集に努めるという内容ですが、修正は、これまでのハザードが特定されなかった評価書案での書きぶりに合わせて修正したという意図です。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ことから、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用やモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える、としております。

以上です。

○田村座長 それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」の部分について、御質問、御意見がありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。どうぞ。

○浅井専門委員 ビコザマイシン以外の成分の部分との絡みなのですが、11ページの飼料添加物としての第4欄のところは、テトラサイクリンの関係が12月に指定取消しが予定されているということで、ビコザマイシンだけが残ることになります。そうすると、メーカー等からビコザマイシンを使うことが想定されるので、ここの部分に量的な変化、例えば、大量に使う可能性が出てくることも考えられるので、そういうところについても、注意喚起するような記載を加えていただくと良いということと、それに伴って、どういうことが起こるか想定できないので、監視は十分にするという中身にしたらいかかと思えます。

○田村座長 具体的な文言がありますか。

○浅井専門委員 適正使用やモニタリングのところ、具体的にというのは、考えていなかったのですが、このモニタリングは、耐性菌側の話だけになりますので「使用量についてのモニタリング」という言葉を付け加えていただければ良いと思います。具体的に書いていただければ良いと思いました。

○田村座長 「適正使用や使用量等のモニタリング等を継続して」で良いですか。

○浅井専門委員 そうです。

○田村座長 そういうように修正してください。他に何かありますでしょうか。

なければまとめたいと思うのですが、よろしいですか。

幾つかの文言の訂正がありました。それは私と事務局でさせていただくということで進めたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、家畜に使用するビコザマイシン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、家畜にビコザマイシンを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言えないことから、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用や使用量等のモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える、ということよろしいでしょうか。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、座長の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、専門委員の方々に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

修正した評価書案につきましては、委員会への報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見の対応については、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ので、よろしくお願いいたします。

○田村座長 「(2) その他」について、事務局から何かありますでしょうか。

○青山課長補佐 特にございませぬ。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、来年2月17日月曜日の午後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、よろしくお願ひいたします。

○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。ありがとうございました。

(了)