

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43回）

議事録

1. 日時 令和4年12月5日（月）16:15～16:55

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（非公開・Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）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
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

荒川座長、浅井座長代理、今田専門委員、岡村専門委員、木村専門委員、小西専門委員、佐々木専門委員、早川専門委員、早山専門委員、蒔田専門委員、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）

山本委員長、脇委員、松永委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、前間評価第二課長、寺谷評価調整官、矢野課長補佐、門脇評価専門職、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）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3版）

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、ただいまから第43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11名の専門委員が御出席です。御欠席の専門委員は〇〇です。

また、本日は専門参考人といたしまして、〇〇にも御出席をいただいております。

では、事務局のほうから、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、報告を行ってください。

〇〇〇 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は「マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）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」です。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

資料は、本日の議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1及び資料2の2種類でございます。これらの資料は、事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定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でした。

〇〇〇 ありがとうございます。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でしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速、議題の（1）「マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）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」、事務局から資料の説明をお願いいたします。

〇〇〇 承知いたしました。それでは、資料2をお手元に御準備ください。

さて、Meiji Seika ファルマ株式会社よりマルボフロキサシンを有効成分とする新たなお薬、こちらはフォーシルという名前でございます。こちらの製造販売承認申請が農林水産省になされております。それを受けまして、本年10月に農林水産省より食品安全委員会に対しまして評価要請がなされました。このため、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいても調査審議を行うところでございます。

フォーシルですが、牛の甚急性及び急性の乳房炎の治療に使用する薬となっております。既にフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品が複数市場に導入されておりますが、フォーシルは何が異なるかと申し上げますと、高用量ワンショットで投与できる点が異なると申請資料には記載がございます。

さて、フルオロキノロン系ですが、食品安全委員会では既に薬剤耐性菌の評価を行っております。鶏と牛及び豚の評価書、この2つに分けて評価をしております。今回対象となります

牛及び豚に関しましては、2010年に初回の評価を、その後、2015年に改版がなされているところでございます。特定されているハザードは腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターでありまして、結論はいずれも中等度となっております。初回の評価結果を受けまして、農林水産省は2012年に当時フルオロキノロン系抗菌性物質を含む動物用医薬品を二次選択薬とした経緯がございます。

さて、以上が背景なのですけれども、進め方について1点留意点を御説明させていただきます。アミノグリコシドや今まで第3項に基づく評価要請の下に評価を行ってきたものに関しましては、かなりデータがたくさんあったと思います。あれは農林水産省が1年あるいは数年かけて事業を活用して情報を収集しております。ですが、今回は企業から提出された資料でして、かなり情報が限定されております。具体的に申し上げますと、企業から提出された資料に追加して、農林水産省のほうからJVARMであったり、ワンヘルスの報告書であったり、そういったものをもとに評価をしていただきます。既に評価がなされているものでございますので、追加で情報提出があった部分に焦点を当てて審議をしていただきます。

1点避けていただきたいのが、追加情報がない部分で考え方も変わっていないのだけれども、前回と全く同じ情報をもとに異なる判断をするのは避けたほうが良いと思います。というのも、過去の判断の信頼を失ってしまうからです。というわけで、この点だけ御注意いただければと思います。

それでは、大分短い時間になると思うのですが、説明をさせていただきます。

〇〇〇 それでは、資料2の評価書案を使って、今回の改版に当たって追記した部分を中心に御説明いたします。

資料2の11ページをお開きください。こちらから13ページまでにかけて、この評価書案が評価対象とするフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品を表1と12ページにある表2にまとめています。表1は11ページの30行目から記載がございますが、今回承認申請のありましたマルボフロキサシンを有効成分とする牛の動物用医薬品が記載されております。

次のページに移っていただいて、表2には第1版及び第2版で既に評価されている製剤がまとめてあります。このため、今回の第3版になる本評価書においては、11ページの表1と12ページの表2に記載されている製剤が評価対象となります。

16ページをお開きください。ここから18ページまでにかけて評価対象となっている製剤の具体的な製剤名など用法・用量といった情報を成分ごとにまとめています。今回新規で評価対象となっておりますのは16ページの表5の下段、左側にあります製剤名、フォーシルです。

次のページをめくっていただいて、対象疾病の記載がございますけれども、こちらは牛の甚急性及び急性の乳房炎の高用量ワンショット製剤となっております。先発品の乳房炎治療薬が右の欄にございますが、乳房炎治療薬マルボフロキサシン2mg/kgを2日ないし3日間投与する製剤となっておりますが、このフォーシルについては10mg/kgを用量として、先発品の5倍の濃度を1回で投与するといった特徴を持っています。

表5にはそのほか赤字で修正している箇所がございますが、こちらは既に評価済みの製剤に

ついて、第2版までの評価書に書かれていなかった製剤名や用法・用量等を追記したものになっています。

19ページを開いてください。12行目以降から表7がございますけれども、ここから24ページまでにかけて家畜で使用されておりますフルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量を家畜別かつ成分ごとにまとめています。今回は2013年から2020年までの実績についてそれぞれ追記をしています。

22ページをお開きください。最下段から家畜全体で使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質の流通量を2001年から経時的にお示ししております。赤字で追記をしております2013年以降の推移について御説明しますけれども、2013年、2014年は4トン後半となっておりますけれども、次のページをめくっていただいて、2015年以降については約6トン前後で推移しているといった状況になっています。

畜種別にみていきますと、具体的な割合等はこちらの表にはお示ししておりませんが、肉用鶏が49.8%と約半分を占めていて、豚が18.1%、肉用牛が16.8%と続いていくといった状況になっています。

24ページを開いていただけますか。24ページの3行目以降からフルオロキノロン系抗菌性物質に対するリスク管理措置についてまとめております。7行目以降から記載がございますが、抗菌性物質を含む動物用医薬品については、これらに共通したリスク管理措置として薬機法に基づいて要指示医薬品等として指定されているため、獣医師等の処方箋又は指示を受けた者以外に販売してはならないといった措置が取られております。また、この要指示医薬品を投与する場合については、獣医師自ら診療しなければならないといった形で獣医師の関与についても規定がございます。

次のページをめくっていただいて、6行目以降に第1版の評価を踏まえた規制と第2版の評価を踏まえた規制、リスク管理措置について記載がございますが、2010年の食品安全委員会の評価結果を踏まえまして、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、第一選択薬が無効な症例にのみ使用するといった二次選択薬化にするといったことですか、と畜場や食鳥処理場での薬剤耐性のモニタリングを開始する等といったリスク管理措置が取られておまして、第2版の答申後もこれらのリスク管理措置を継続しているといったことを評価書の中に記載しています。

続いて、30行目以降ですが、ここから28ページまでにかけて、WHOですなど諸外国の評価機関におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の評価状況をまとめています。まず、32行目以降のWHOの評価についてですが、皆さんもよく御存じのことと思いますが、WHOは「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」というものを公表しておまして、このリストの中でフルオロキノロンを「Highest priority critically important antimicrobials」として、3段階のうち一番重要な抗菌剤の中でも特に重要なものとしてフルオロキノロンを位置づけております。

次のページに移っていただいて、26ページ目、FDAによる評価事例がございますが、一番下に追記がございますが、FDAの評価事例におきましてもフルオロキノロンはWHOと同様に重要度が一番上、critically importantといった形で評価をしています。

EMAの追記については、次のページに移っていただいて27ページ目と28ページ目に記載がございますが、EMAについては、フルオロキノロン抗菌性物質をEMAで定める重要度ランクの4段階あるうちの上から2番目にリスクが高いカテゴリーBといった形で評価をしています。

29ページをお開きください。ここから35ページ目にかけて、薬物動態に関するデータをまとめています。今回は新たに申請企業から提出されました●●が報告されておりますので、それを追記しております。

29ページの表9と表10にはマルボフロキサシンを高用量投与したときの●●の試験成績が追記されています。表9は●●に関して記載しておりますが、一番下の欄ですが、高濃度が投与されるということで先発品の試験成績と比較して●●が高く、●●も延長するといった状況になっています。こちらは表10にまとめておる●●についても同様です。

34ページを開いてください。34ページの一番下の行から次のページにかけて残留に関する試験成績をまとめています。今回の新規試験成績については、マルボフロキサシンを10mg/kg、単回静脈注射した際の乳汁中と組織中の残留について試験結果が提出されておりますので追記しております。

35ページを開いていただいて、試験結果から乳汁については投与後96時間までには定量限界未満になること。筋肉ですとか脂肪といった組織中の残留については、腎臓以外は投与後96時間までには定量限界未満となること。腎臓についても試験に供試された●●を除いて投与後120時間後までには定量限界未満となることといったことが追記されています。

一旦ここで切らせていただいて、ここまでの説明について御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、今、事務局から御説明いただきました部分について、御質問、御意見等はございますか。最初、9ページ目ぐらいからスタートしたと思いますが、9ページ、10ページ、11ページの表がかなり更新されていますが、この辺りはいかがでしょうか。御質問、御意見はありますでしょうか。よろしいでしょうか。

13ページ、14ページのところで文章の削除等がありますが、この辺りも含めて、あと17ページ、18ページ、表の中に新たに追記されている場所が何か所かありますが、御質問、御指摘、コメントがありましたらお願いできますでしょうか。

その後、表7は、最近のデータ、2013年以降のデータが各薬剤について追記されていますけれども、よろしいでしょうか。

22ページのマルボフロキサシンは2020年からのデータがありますが、2020年から実際に承認されて使用されたということでもよろしいですね。2020年からのデータがありますが、それまではあまり使われていなかったということですね。

合計も、2013年、2014年辺りは4トンぐらいでしたが、今は6トンぐらいまで上昇しているということです。この辺り、特に何か御質問、御指摘がありましたらお願いしたいと思いますけれども、よろしいですか。

それから、25ページ以降の国際機関の状況、WHO、FDA、これは追記していただいたとこ

ろで、特に御質問がありましたらどうでしょうか。よろしいですか。

次に、27、28ページのEMAの記載です。

その後、29ページです。表10、●●のデータですが、34ページの表の最後の行から35ページにかけて赤字で追記していただいたところですか。何かお気づきの点がありましたらお願いできればと思いますけれども、よろしいでしょうか。

では、特にないようですので、事務局は引き続き説明をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、説明を続けさせていただきます。

資料2の36ページをお開きください。ここから43ページにかけて、マルボフロキサシンの抗菌スペクトルに関する知見が追加されております。マルボフロキサシンの標準菌株へのMICは38ページにまとめています。38ページをお開きください。上から2段目の表にマルボフロキサシンのMICという形でこちらに記載をまとめています。MICはこれらの大腸菌といった菌に対して0.008から1の間で収まっております。

下の表15-2については、今回新たに追加されたものではなく、第2版に記載されていた成績となっております。表の形式がその前の表15-1と異なることから分割させていただいたという形になっています。

引き続き、38ページを御覧ください。こちらから43ページにかけて家畜の病原菌におけるフルオロキノロンのMIC分布というものをまとめております。

次のページをめくっていただいて、39ページと40ページを御覧ください。39ページから40ページにかけて、ページがまたがって恐縮ですが、表17にJVARMの報告ですが、国内で牛の病性鑑定材料から分離された*Pasteurella multocida*に対するシプロフロキサシンのMICを示しております。2016年から2018年までの成績ですが、2018年にはMIC₅₀が0.03以下だったものから0.12に上昇しております。MIC₉₀については、2016年の1から変わりはありません。

40ページをそのままみていただいて、表18ですけれども、こちらは企業から提出された既承認のマルボフロキサシン製剤のMICになっています。こちらは●●に対するMICをまとめております。●●年と●●年の調査結果が報告されておりますが、●●は認められておりません。

では、次のページをめくっていただいて41ページを御覧ください。表20を41ページの中段以降からまとめていますが、こちらには牛と豚由来の大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターのエンロフロキサシン又はシプロフロキサシンのMICをまとめております。今回は2014年以降のJVARMの報告を新たに追記しております。腸球菌については次のページの表21と表22でまとめております。

表20に戻っていただいて、JVARMの調査においては、2014年以降、MICの上昇は認められません。他方、カンピロバクターについては一番右側の欄ですが、大腸菌ですとかサルモネラと比較してMICの最高値が高いという状況になっております。耐性率については、評価書の先のほうにまとめてございまして、62ページをお開きください。表34以降が大腸菌とサルモネラとカンピロバクターの耐性率の推移をまとめたものですが、62ページの表34、2014年から2019年までの耐性率の推移を牛と豚に分けてお示ししております。牛由来株は右から2番目の列ですが、耐性率は1%未満で推移をしております。豚については一番右側ですが、4.4など高い年

もごさいますが、概ね5%以下で推移しているといった状況になっております。

続いて、下段の表35ですが、こちらはサルモネラにおけるエンロフロキサシンとシプロフロキサシンの耐性の状況になっておりまして、次のページをめくっていただいて、下段のほう、2014年から2019年までの耐性率を追記しています。

追記した2014年以降の耐性率ですが、2016年以降、CLSIのブレイクポイントが4から1に変更となりましたので、それ以前の2014年と2015年については括弧書きでブレイクポイントを1とした場合の耐性率も併せて示し、推移が比較できるようにしています。サルモネラについても耐性率は2%以下といった状況になっています。

続いて、カンピロバクターですが、こちらは隣のページをみていただいて、64ページです。表36を御覧ください。7行目以降ですが、こちらについては牛由来の*Campylobacter jejuni*と*Campylobacter coli*におけるエンロフロキサシンとシプロフロキサシン耐性の状況を示しています。耐性率についてですが、MICと同様に、サルモネラや大腸菌と比べると耐性率が高く、左側の*Campylobacter jejuni*であれば耐性率は30から60%、一番右側の*Campylobacter coli*であれば70から90%を超える範囲で推移しております。

それでは、評価書の42ページにお戻りください。MICの記載について説明を続けさせていただきます。42ページは牛由来の腸球菌に対するエンロフロキサシンとシプロフロキサシンのMICの分布をお示ししております。表21はJVARMによる農場での調査結果です。表22はと畜場での調査結果です。表22のMICの範囲を見ますと、腸球菌についても2012年を除けばそれ以降のMICはさほど高くないといった結果が報告されています。

次のページをめくっていただいて、表23を御覧ください。こちらについては●●の報告になっております。上段が●●、下段が●●という形で分かれています。上段の●●を御覧ください。●●が報告されております。●●でしたが、●●といった形になっています。

●●についても同様に、●●はないのですけれども、●●が見受けられるといった状況になっております。

44ページを御覧ください。こちらから47ページにかけて耐性機序ですとか耐性遺伝子に関する知見をまとめています。

45ページを御覧ください。下から3行目の39行目以降ですが、膜透過性の変化によるフルオロキノロン耐性についてまとめております。薬剤の取り込み低下による耐性については、大腸菌K-12株における取り込み低下の報告が評価書に記載されておりましたが、これに加えて、「また」以降のところですが、新たに*Haemophilus influenza*と*Actinobacillus pleuropneumoniae*におけるポーリントリキチンの変異による耐性報告を記載しております。

続いて、その下の9行目以降、②に移って薬剤の排出亢進による耐性については、緑膿菌、サルモネラや大腸菌による多剤排出ポンプに関する記載等をまとめております。

46ページの26行目以降ですが、こちらについては伝達性のキノロン耐性遺伝子についてまとめています。30行目に書かれています、これまでの*qnr*ですとか*aac(6)-Ib-cr*といった耐性遺伝子のほかに、赤字で書かれています。が、*oqxAB*、*qacA*、*qacB*といった伝達性のキノロン耐性遺伝子が新たに報告されております。

47ページに移っていただいて、新たに見つかった耐性遺伝子に関する記載をしていますが、47ページの11行目以降ですが、*oqxAB*遺伝子は大腸菌のプラスミド上やサルモネラの染色体などプラスミド上に検出されていたことが報告されておりますので、その旨、追記しています。

19行目に移っていただいて、こちらは黄色ブドウ球菌ですが、こちらについては*qacA*や*qacB*といった遺伝子が検出されていること、その下のパラグラフに移っていただいて、緑膿菌については*crpP*遺伝子が伝達性プラスミド上で検出されたといったことが報告されているという旨を追記しています。

一旦ここで切らせていただいて、先生方に御審議いただければと思います。よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、36ページ以降、確認をしたいと思いますが、36ページ、37ページ、38ページの辺りで表に追記していただいた場所ですが、それから、38ページの下のほうですね。新しく文章を更新していただいた場所ですが、この辺りはいかがでしょうか。何か御質問など御指摘はありますでしょうか。

それから、表17、18。

〇〇〇 よろしいでしょうか。38ページ、表15-2のMIC、これはメーカーからデータでしょうか。もしそうならば菌株数を書いてもらったらいかがでしょうか。

〇〇〇 コメントありがとうございます。事務局です。

御指摘のとおり、表15-2については企業から提出された資料になるのですが、原本を当たったのですが、菌株数についての記載はございませんでした。

〇〇〇 問い合わせるわけにもいかないですか。というのは、MIC₉₀が出ていれば菌株数をきちんと書くべきかなと思ったのですが、お任せいたします。

〇〇〇 〇〇、御参考までに補足させていただきます。本件は前の版のときに使った資料でして、掘り出して問い合わせても良いのですが、多分分からないと思います。御指摘があったことは承知いたしましたので、問合せだけはさせていただきます。

以上です。

〇〇〇 分かりました。ありがとう。

〇〇〇 では、続きまして、39、40ページ辺りです。こちらのほうは菌株数が18とか17などきちんと書いてありますね。

では、41、42ページ辺りです。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 質問をよろしいでしょうか。41ページ、表20の2005年から2013年の過去の表中の数字です。大腸菌とサルモネラのMICの最高値の書き換えがあるのですが、過去のデータなのに書き換える意味のがどうしてなのか、教えていただけますでしょうか。よろしく申し上げます。

〇〇〇 お願いいたします。これは事務局のほうから。

〇〇〇 お答え申し上げます。誤記だったので、こちらは記載を修正しております。

〇〇〇 承知しました。

〇〇〇 ほかはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

43ページの表も経年的に3つのグループに分けて変化を、この表で見る限りは●●も●●も、特に●●のほうは●●が広がって、●●も少々上がってきているということかなと思いますが、特に何か御質問、御指摘はよろしいでしょうか。

46ページに新たに追記していただいた箇所ですが、47ページ。

それからあとずっと表が続いていまして、新しいデータを加えていただいておりますが、よろしいでしょうか。

少々私も分からなくて、先ほど事務局のほうから説明していただいたのは60ページぐらいまでだったかなという気がするのですが、サルモネラもありましたね。カンピロもあって、64ページぐらいまで説明していただいたという理解でよろしいですか。

〇〇〇 事務局でございます。混乱を招いて申し訳ございませんでした。耐性率の説明をするために後ろのほうを補足で御説明いたしました。そちらについてはまた追って御説明いたしますので、本日御審議いただく必要はございません。

〇〇〇 分かりました。

そうしますと、取りあえず皆さんの御意見を伺うのは、この評価書で言うと、先ほどの47ページぐらいまでということでしょうか。

〇〇〇 〇〇、お時間を頂戴してありがとうございました。ちょうど、もうそろそろ55分になるところですので、ここで審議をストップして、次回以降、継続できればと思います。

〇〇〇 分かりました。

それでは、時間もたってしまいましたので、本日はここまでということですが、特にほかに何か御意見があればここまでのところでお聞きしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、本日のところはこの43回のワーキンググループの議事はこれで終わるという理解でよろしいですね。では、この議事は全てこれで終了いたしました。

以上をもちまして閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。