

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46回）

議事録

1. 日時 令和5年3月20日（月）14:42～16:02

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）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KP）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）

荒川専門委員、浅井専門委員、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、

（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

（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 （案）ツラスロマイシンを有効成分とする牛の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）

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、ただいまから第46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」を開催させていただきます。

本日は、10名の専門委員が御出席いただいております。

御欠席の専門委員は〇〇〇と〇〇〇でございます。

また、本日は専門参考人といたしまして〇〇〇も御出席をいただいております。

では、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「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KP）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。

本日のワーキンググループですが、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、議事次第に記載した資料1の1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。

以上です。

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。ありがとうございます。

それでは、相違なしということで、議題の（1）「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KP）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」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

〇〇〇 ツラスロマイシンを有効成分とする牛の抗菌性物質製剤にかかる薬剤耐性菌の食品健康影響評価について御説明いたします。

前回のワーキングのときに御紹介させていただいたとおり、昨年12月に農林水産省よりツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤、こちらは名前がドラクシンKPと申します。こちらについて評価要請がございました。評価要請に伴い提出された資料の中には薬剤耐性菌に関するものも含まれておりますので、その情報をもとにワーキングにおいても調査審議を行うこととなっております。

ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品は、既に2015年に1度評価を実施しています。補足情報ではございますが、2015年当時、評価要請を受けたのはドラクシンCという製剤でございました。今回評価要請を受けましたドラクシンKPは、このドラクシンCにケトプロフェンを追加で配合した製剤です。ツラスロマイシンの含有量などに変更はございません。いずれにせよ、薬剤耐性菌に関しましては、このドラクシンCの承認申請に際してツラスロマイシンを牛に使用した場合の評価を実施しておりまして、評価書が存在しています。また、当時の評価結果は、ハザードはカンピロバクターでリスクは低度となっております。

今回は、この2015年にドラクシンCを評価した際に作成した評価書にドラクシンKPの申請時に追加で提出されたデータを追記いたしまして、ほかのマクロライドの評価書と整合性をできるだけ図る形で改版したもの、こちらについて調査審議をお願いすることになります。

なお、さきに評価を依頼いたしましたフルオロキノロンの際にもお願いしたのですが、追加で情報がない部分に関しましては、同じデータで前回と異なる判断というのはできるだけ避けたほうが良いという注意事項だけ再度申し上げます。

では、背景説明の最後ですが、本日は時間の関係でハザードの特定まで御審議いただければと考えているところでございます。

それでは、早速、評価書案の御説明をさせていただきます。

〇〇〇 それでは、引き続き御説明いたします。お手元の評価書を使って説明を続けさせていただきます。

7ページ目を開いていただいて、下段から2. 評価の対象となる動物用医薬品から御説明させていただきます。こちらでは評価の範囲について記載しておりますが、本評価書の評価対象となっているツラスロマイシンを有効成分とする牛の抗菌性物質製剤は、搾乳の対象となる乳牛には使用されないことから、評価に当たっては、牛乳・乳製品を除いた牛由来の畜産食品を介在する場合としております。

隣のページ、8ページを御覧ください。全体、赤字で消されておりますが、こちらのハザードである薬剤耐性菌の考え方としてブレイクポイントに関する記載をまとめてございましたが、こちらについては別途ワーキンググループ決定の文書となっておりますので、重複を避けるため削除をしています。

それでは、評価対象動物用医薬品の概要について御説明いたします。8ページの36行目以降からまとめていますが、第1版ではドラクシンCの概要が記載されておりましたが、今回、承認申請のございましたドラクシンKPと併せて、次のページの表1にまとめております。

ここでドラクシンCの名称について御説明いたします。9ページの一番下に脚注として説明をつけさせていただきましたが、2015年に食品安全委員会で評価したドラクシンCは、2016年に承認されておりましたが、このとき既に承認されていたツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）に対象家畜として牛、効能・効果として細菌性肺炎を追加したため、ドラクシンCについては、2016年12月に承認が取り下げられております。このため、承認されている牛に使用される有効成分とする注射剤の名称については、これ以降の評価書の中ではドラクシンとなっています。

さて、製剤の概要ですが、ドラクシンKPは既存の製剤にケトプロフェンを追加し、解熱効果を追加した細菌性肺炎の治療薬として使用される予定の注射剤となっています。

同じページの18行目以降、開発の経緯です。ドラクシンKPについては、国外の承認実績がございまして、その旨追記しています。

続いて、10ページから12ページにかけて、ツラスロマイシンの化学名や構造式等を記載しています。化学名や構造式等は第1版とは変更ございません。

11ページを開いていただいて、7行目からの（6）有効成分の系統においては、日本で動物

用医薬品として使用されているマクロライド系抗生物質について、員環や畜種を明示的にするという記載整備をしています。また、飼料添加物については、食品安全委員会において低度と評価されたことを踏まえて、2019年5月1日付で指定が取り消されておりまして、その旨追記しています。

12ページ、隣のページに移っていただいて、動物用マクロライドの販売量と規制について記載をまとめております。第1版では牛と豚のマクロライド全体の年間推定販売量をまとめておりました。今回の改定に当たっては、肉用牛と乳用牛に分けて、また、14、15、16員環マクロライドに分けて、2008年から2020年までの推定販売量をまとめております。豚については、本評価書の評価対象動物ではないことから、今回は除いております。

年間販売量の推移について見てまいります。一番下から2行目を御覧ください。牛全体に使用されているマクロライドは、2017年までは約1.2から2トンの間で推移しております。2018年以降は約4トン前後で推移しておりますが、2020年時点で牛で使用されているマクロライド全体に占める割合を員環別に見ますと、16員環マクロライドが9割以上を占めておりまして、ツラスロマイシンが含まれる15員環マクロライドは肉用牛では6.3%、乳用牛では0.6%となっております。

次のページを御覧ください。牛に使用されるツラスロマイシン製剤のリスク管理措置について、15行目以降から記載をしています。第1版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やセファロスポリン系と同様に、二次選択薬化する等のリスク管理措置を講じています。

隣のページを見ていただいて、14ページ目以降は海外での評価状況等をまとめております。WHOや米国の評価機関においてカンピロバクター感染症の重要な治療薬であることから、ツラスロマイシンを含むマクロライドをヒト医療上重要な抗菌剤として位置づけております。他方、EMAはカンピロバクターの耐性率は比較的高いものの、治療が必要なものは重症例のみであることや、フルオロキノロン耐性菌による感染症のほうが公衆衛生上の影響が大きいとしていることから、EMAでは4段階の評価のうち2番目に低いカテゴリーに分類されているといった知見をここではまとめています。

16ページを開いていただいて、下段を御覧ください。EMAが2011年に公表した耐性菌の発現の影響に関する見解において、食用動物に対してマクロライドを使用しても公衆衛生に及ぼすリスクは非常に低いと推察している研究結果を紹介しております。その旨、第1版でも引用してこちらに記載してございましたが、原文を改めて今回確認しましたところ、リスクを低く見積もっているとの報告もあるがとの前置きがございましたので、今回追記いたしました。この追記について、〇〇〇より、参考文献を明示するようにとのコメントがございましたので、御覧のとおり追記をしております。

ハザードの特定に関する知見の手前まで御説明しましたので、ここままで一旦、御審議をお願いいたします。進行を一旦お返しします。

〇〇〇 ありがとうございました。

ただいま事務局から御説明がありましたが、これまでの記載についての修正や御意見等がご

ざいましたら、お願いいたします。どなたかございませんでしょうか。場所を移動したり、新たに追記していただいた箇所は赤く書かれております。簡潔にまとめていただいていると思うのですが、何かお気づきの点がありましたら御指摘をお願いいたします。よろしいでしょうか。

〇〇〇から御指摘いただいた箇所も反映されておりますが、この内容でよろしいでしょうか。

〇〇〇 結構です。ありがとうございました。

〇〇〇 確認ありがとうございます。ほかはいかがでしょうか。

〇〇〇 教えていただきたいのですが、2018年から16員環がかなり増えてきているのですが、何か理由等はどこかに書いてありましたか。

〇〇〇 事務局では、理由については把握してございません。

〇〇〇 補足だけさせていただきます。一応、農林水産省に、なぜ増えたのかというところについては聴取して、次回以降、回答させていただきます。

〇〇〇 それで、内容によっては15員環が使われる可能性があるような内容なのかというのは少々気になるので、ぜひよろしくをお願いいたします。

〇〇〇 承知いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 ほかにいかがでしょうか。最初から遡ってでも結構ですので、よろしいですか。

それでは、事務局から引き続き、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、ハザードの特定に関する知見について御説明いたします。18ページを御覧ください。ここから薬物動態に関する知見についてまとめています。こちらについては申請企業からツラスロマイシンにケトプロフェンを配合した場合の投与成績と組織の残留に関する知見が新たに報告されております。

20ページを開いていただいて表5を御覧ください。表の上段がツラスロマイシンのみを投与した場合、下段がツラスロマイシンとケトプロフェンの配合剤を投与した場合の血漿中の薬物動態パラメータを示しています。ツラスロマイシンとケトプロフェンの配合剤を投与した場合は、ツラスロマイシンのみを投与した場合と比較して T_{max} が大きくなっていましたが、AUCに大きな差はないという結果になっております。

組織の残留については24ページを開いてください。こちらは表11にまとめていますが、ツラスロマイシン単剤を投与した場合の残留濃度については、隣のページの表10にまとめていて、表11は配合剤を投与した場合の組織中の残留濃度についてお示ししています。投与後36日目と比較しますと、肝臓、腎臓、脂肪は同程度でしたが、投与部位の筋肉では、配合剤のほうが残留の濃度が高いという結果になっています。

24ページの23行目以降からツラスロマイシンの作用機序についてまとめています。第1版でも記載しておりましたリボソームを構成する50Sサブユニットに結合することでタンパク質合成を阻害するという記載に加えまして、1ページめくっていただいて、25ページ、赤字で追記しておりますが、マクロライドの作用が血漿中の濃度の高さよりもばく露時間に依存するという性質ですとかツラスロマイシンが牛の呼吸器病原菌に対しては濃度依存性の殺菌効果を示

すこと等をここでは追記しております。

25ページからの（１）の抗菌スペクトルについては、新たな知見はございません。

続きまして、家畜の病原菌に対するツラスロマイシンのMIC分布を御説明いたします。申請企業から新たな知見が提出されています。まず、適用菌種に対するツラスロマイシンを有効成分とする抗菌性物質製剤の市販前後におけるMICが報告されております。

26ページの表14が市販前になっておりまして、1ページめくっていただいて、27ページの表15が市販後の製剤使用農場で分離された株のMICを示しております。耐性率が取れておりませんので、MIC₉₀と比較しますと、*Histophilus somni*と*Mannheimia haemolytica*、そして*Pasteurella multocida*でややMIC₉₀が上昇しておりました。

27ページの9行目以降から32ページにかけて海外の野外株のMICや耐性率をまとめています。ここでは全ては説明いたしません、適用菌種の野外株において耐性率が上昇している国もございました。

続いて、牛由来の大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、また腸球菌のMIC分布について御紹介いたします。32ページを開いてください。これらの今申し上げた4つの菌種については、JVARMの調査結果と申請企業から提出された情報を追記しています。まずJVARMの調査結果です。32ページの11行目以降からJVARMの調査体制について記載整備をしております。フルオロキノロンの評価の際に御説明しましたので詳細は割愛させていただきますが、2000年から2015年までは農場を対象としており、2016年以降はと畜場等を対象に大腸菌、カンピロバクター、腸球菌等について調査を行っています。

18行目以降に書いていますが、大腸菌とサルモネラはマクロライド系抗生物質の耐性調査に関しては対象外となっております。また、ツラスロマイシンも調査対象の薬剤ではないことから、今回の評価に当たっては調査対象となっているエリスロマイシンといったその他のマクロライドの調査結果を用いています。このため、これ以降はカンピロバクターと腸球菌の調査結果をまとめて報告をしています。

まず、カンピロバクターです。1ページめくっていただいて、表25が2015年までの農場から分離された*Campylobacter jejuni*におけるエリスロマイシン耐性の調査結果です。ここでは耐性株は認められておりませんでした。

表26をみていただいて、こちらがと畜場での調査結果です。2016年以降は0から2.9%で推移をしておるところでございます。

表27に移っていただいて、こちらはアジスロマイシンですが、2017年以降は次のページに表がまたがっておりますが、耐性率0から2.9%で推移しているという状況になっております。

続いて、*Campylobacter coli*ですが、こちらは表28にあるように、エリスロマイシン耐性率は10%から36.4%で推移しておりました。

表29にはと畜場の結果をまとめておりますが、2016年以降は0から5.7%で推移をしているところ です。

最後に、同様にアジスロマイシンの耐性率についても調査されておりました、こちらについては0から1.5%で推移しているといった状況でございます。

以上のことから、カンピロバクターにおいてはいずれも耐性率は低く、上昇傾向は見られないものと推察をしております。

続いて、腸球菌です。1ページめくっていただいて、表31から33にかけて農場と畜場の結果をそれぞれまとめていますが、表31と32の上段のとおり、農場で分離された腸球菌のエリスロマイシン耐性率は0から33.3%で推移しています。

下段のタイロシンについては0から27.3%で推移しておりました。

と畜場の分離された腸球菌の耐性率についてですが、こちらについては3%以下で、エリスロマイシンについても、タイロシンについてもいずれも3%以下で低く維持されており、上昇傾向にはありませんでした。なお、アジスロマイシンについてはブレイクポイントが設定されておりませんので、MIC₉₀での評価になりますが、2017年以降、0.5からMICの変動はないといった状況になっています。

続いて、申請企業から提出されたツラスロマイシン製剤市販前後のカンピロバクター等の感受性に関するデータについて御紹介いたします。

1ページめくっていただいて37ページ、市販前の2002年から2007年、市販後の2017年から2018年に分離された株で比較しますと、カンピロバクターについては耐性率が〇〇〇、腸球菌については〇〇〇、大腸菌については〇〇〇となっていました。サルモネラについては牛から分離されなかったため、今回は記載してございません。

38ページからpH条件や糞便によるツラスロマイシンの活性の減弱に関する知見をまとめております。第1版から新たな知見はございませんが、41ページを開いていただいて、申請企業の資料を確認された〇〇〇から41ページのとおり修文をいただいておりますので、御確認ください。

41ページから42ページにかけてマクロライドの耐性機序について評価書の中で記載をしています。赤字で幾つか修正していますが、こちらは過去のマクロライドの評価書を踏まえて耐性機序の説明がより明確になるように記載整備をしておりますので、御確認ください。

1ページめくっていただいて、ここから耐性遺伝子のお話です。耐性遺伝子と交差耐性について記載しておりますが、隣のページに移っていただいて、表38に耐性機序と関連する遺伝子、耐性の表現型等について表でまとめております。第1版から大きな変更はございませんが、過去のマクロライド評価書において*cfi*遺伝子について記載されておりましたので、こちらの評価書にも追記をしています。

1ページめくっていただいて、表39を御覧ください。こちらは牛由来の呼吸器病と乳房炎原因菌から耐性遺伝子の検出が報告されたものを表にまとめています。海外での報告にはなりますが、ブドウ球菌や腸球菌等の可動性遺伝因子上に耐性遺伝子が報告されたとの報告が数は少ないもののなされているという状況になっております。

46ページの下段から呼吸器病原因菌における耐性遺伝子の保有についても記載しておりますが、1ページめくっていただいて、47ページに*Histophilus*においてもマクロライド耐性遺伝子が可動性遺伝因子の一種であるICEにコードされているとの報告ですとか、ウレアプラズマ等でも耐性遺伝子が検出されているとの報告を新たに赤字で追記しています。

さて、今御説明しました耐性遺伝子について、これらの伝達の有無については47ページから48ページにかけてまとめています。こちらは過去のマクロライドの評価書ですとか、新たな文献ベースの知見等を踏まえて記載整理をしました。グラム陽性菌についてはプラスミドですとか形質転換等で遺伝子の交換があることを記載しています。47ページの38行目以降は過去のマクロライドの評価書の内容を引用したものです。バンコマイシン耐性の腸球菌については、家畜由来株とは遺伝的に異なり、ヒトからヒトに伝播しているものと示唆されているとの記載をここに追記しています。

隣のページのグラム陽性菌については、自然形質転換はまれではございますが、カンピロバクターで形質転換が報告されており、カンピロバクターと近縁菌のDNAを取り込むとされているとの報告がされております。また、パスツレラとマイコプラズマにおいても接合伝達が認められるとの知見がここでは報告されています。

続いて、ツラスロマイシンとその他の抗生物質との交差耐性について説明をいたします。こちら第1版の記載にこれまでのマクロライドの評価書の記載を追記し、記載整備をしています。ツラスロマイシンは48ページの29行目以降に書いていますが、15員環マクロライドに分類されておりますが、その他の14員環、16員環マクロライドと交差耐性が認められているところでございます。

1 ページめくっていただいて、リンコマイシンについても、物質の構造は異なるものの作用機序が同一であることから交差耐性が認められていると記載しています。

17行目以降、ストレプトグラミン系抗生物質に関する知見を追記しています。こちら過去の評価書から記載を引用したものです。ストレプトグラミン系については完全な交差耐性は示さないといったことが知られているとの記載をここに追記しています。

続いて、共耐性に関する情報です。52ページを開いてください。過去のマクロライド評価書の記載をここでも追記していますが、*ermB*遺伝子を保有する腸球菌の知見がここでは詳細にまとめられております。腸球菌においては、*ermB*を保有するプラスミド上にバンコマイシンやストレプトグラミンAに関連した耐性遺伝子が検出されているとの報告がされております。国内における動物由来腸球菌において、遺伝子型ではなく表現型としての耐性による考察にはなりますが、マクロライドやストレプトグラミンの交差耐性や共耐性を裏づけるデータは得られていないとされておりまして、動物へのマクロライド使用がこれらの共耐性獲得に関連するという報告はなかったとされています。

ハザードの特定に関する知見について、最後のパートですが、ヒト医療上の重要性について御説明いたします。53ページを開いていただいて、まず、食安委におけるランクづけについてです。ツラスロマイシンはランク付けにおいて極めて高度に重要とされております。また、マクロライドはカンピロバクターといった感染症の治療薬として使用されておりまして、リンコマイシンはリンコマイシンに感受性のあるブドウ球菌ですとか、ストレプトグラミンについてはバンコマイシン耐性の腸球菌による感染症の治療薬として使用されているといった状況になっておりまして、大腸菌や腸球菌に起因する感染症の治療には使用されておりません。

また、サルモネラについてですが、一般的には抗菌薬の投与は不要であり、投与する場合で

あってもフルオロキノロン系が第一選択薬となっていて、アジスロマイシンとセフトリアキソンが第二選択薬となるといった状況になっておりまして、ここのサルモネラに関する記載については、〇〇〇の御指摘を踏まえて追記した箇所になっております。

治療薬に関する説明は以上となっております、ハザードに関する知見をここまでざっと説明いたしましたので、ここまでの内容について御審議いただければと思います。長くなりましたが、一旦座長に進行をお返しいたしますので、ここまで御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、少々長いのですが、18ページまで戻っていただいて、それぞれの項目について、ハザードの特例に関する知見というところから確認をしていきたいと思います。18ページ、19ページの下の追記ですね。19ページ、20ページの辺りの記述はいかがでしょうか。何か御意見や御質問、御指摘はございますか。〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 20ページの表5の言葉なのですが、これは配合剤も、結局、ケトプロフェンも測っていますが、ここに出ているのはツラスロマイシンのみなので、表5の表現の最後のところ、例えばツラスロマイシンの血漿中薬物動態パラメータ等、タイトルにツラスロマイシンと入れたほうがいいかなと思うので、いかがでしょうか。表現のみの話なのですが。

〇〇〇 表5のタイトルを、牛のツラスロマイシン単剤又はツラスロマイシン・ケトプロフェン配合剤単回投与試験におけるというところをもうちょっと短くするということですか。

〇〇〇 ケトプロフェンも測っているのですが、ここに載っているのはツラスロマイシンなので、血漿中薬物動態パラメータの前にツラスロマイシンのなどと、くどいですがけれども、入れたほうがタイトルとしては正しいかなと。

〇〇〇 ケトプロフェンはあくまでも補助的な作用を持っているという。

〇〇〇 多分これは残留を結局見ることになって、それでケトプロフェンの動態も当然重要なのですが、ここのワーキンググループは抗菌薬のみなので、この表5はツラスロマイシンのみをピックアップして書いているので。

〇〇〇 そうすると、2行目に、投与試験におけるツラスロマイシン血漿中薬物動態パラメータと、ツラスロマイシンを血漿中の前に挿入してはどうかという御意見。

〇〇〇 ツラスロマイシンを挿入すれば良いのではないかと思います。あと、表11も同じことです。言葉のみの問題です。

〇〇〇 そうですね。そのほうが分かりやすくなるとは確かに思います。では、その点、事務局でよろしくをお願いいたします。

〇〇〇 承知いたしました。

〇〇〇 ほかはいかがでしょうか。次の20ページ辺りまでよろしいでしょうか。表5、それからその後ずっと以前の評価書の記述が保存されていますが、新たに追記していただいたところは、23ページの残留試験から少しありますが、23ページ、24ページ辺りの記述内容についていかがでしょうか。何かお気づきの点があれば、よろしいでしょうか。

表11は、先ほどの投与後のツラスロマイシン組織中残留濃度というふうにツラスロマイシンを入れるということですね。

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、続いて、25ページ、マクロライドの作用は時間依存性が高くというところですね。その辺の記述ですが、特に御意見ないでしょうか。よろしいですか。

それでは、続きまして、26ページです。日本国内の株の情報と、新たに表15、ドラクシン使用農場のツラスロマイシンのMICの表ですが、この辺りはいかがでしょうか。海外の米国、カナダの情報、その次の表16、17辺りもいかがでしょうか。米国の表17は、年が2009年までなのですが、それ以後はデータがあまり取られていないという理解でよろしいでしょうか。表18も含めて、17、18辺りですね。

〇〇〇 表17は申請企業から提出された概要書に記載されているものですが、申請企業から提出されたデータが2006年から2009年までの調査の報告しかされていなかったということです。表18についても、こちらは概要書に記載されているものではなくて、文献の報告ですが、この文献の報告では2004年から2009年までの報告になっております。

〇〇〇 分かりました。それで、表19や20は比較的新しい2015年、16年のデータを主にここに紹介されているということですね。

この辺りはいかがでしょうか。表の記述内容等ですが、表21は2006年から18年ぐらいまでですね。全体的なデータを求めています、よろしいでしょうか。

〇〇〇 表15からずっと18、20、22、この辺まで、これは家畜における臨床的な意義というのか、どういう意義のある菌でしょうか。ヒトの感染症であまり一般的ではないのですが、どのような意味がある菌でしょうか。

〇〇〇 この*Histophilus*や*Mannheimia*という菌についてですか。

〇〇〇 はい。これは家畜における臨床的な意義はどこにあって、どういう菌でしょう。もし分かれば教えてほしいのです。

〇〇〇 〇〇〇、よろしいですか。

〇〇〇 大部分が肺炎の関係の菌です。

〇〇〇 家畜におけるですね。

〇〇〇 牛のです。

〇〇〇 分かりました。

〇〇〇 ありがとうございました。ほかはいかがでしょう。海外で、表22は米国のデータですね。その後、23は豪州のデータが紹介されていますが、あと欧州ですね。30ページから31ページにかけて、よろしいですか。

そうしますと、次に32ページ辺り、JVARMのデータの紹介です。2016年以降、より詳しく調査が進められてきているということだと思うのですが、よろしいですか。

33ページの表25ですが、カンピロバクター、これはエリスロマイシンですね。

表27はアジスロマイシンで、その後にずっとエリスロマイシンが出ていまして、アジスロマイシンも出ていますが、カンピロバクターはこの薬の適応ではないので、そういうデータはないという理解ですね。

腸球菌については34ページから記述がありますが、これもエリスロマイシン、タイロシンの

データが紹介されていますが、よろしいでしょうか。

36ページからツラスロマイシンを使用した農場における菌の感受性のデータ等が出ておりますが、表34で見るとカンピロバクター、エンテロコッカス、大腸菌、サルモネラ、2007年までと17年以降でMICがすごく大きく変化しているという印象はないのですが、よろしいですか。

それでは、37ページから38ページに移ります。38ページは前の評価書の文章を生かして紹介されていますが、新たに41ページに〇〇〇の御意見で少し修文がされていますが、よろしいですか。

そうしますと、42ページの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、ここから耐性機序の話に入りますが、いかがでしょうか。様々な耐性機序がありますから、なかなか記述も詳しくなりますが、表38の記述ですね。CFRが前の評価書には記述がなかったので、新たに加えられていますが、ほかは大体同じような内容で記入されていますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

45ページ、表39、似たような耐性遺伝子がたくさんありますから、なかなかどれがどれかというのは混乱しやすいと思うのですが、様々な菌に様々なものが見られているということですね。何かこの中で重要なものが抜けているとか、そういうことがもしあれば御指摘いただきたいと思います。

次に、47ページの*Pasteurella multocida*と*Mannheimia haemolytica*についての記述が加えられていますけれども、よろしいでしょうか。

それから、その後、グラム陽性菌の記述、グラム陰性菌の記述ですが、事務局でしっかり調べて詳しく記述していただいていますので、これは教科書よりも詳しいなという感じがしますね。学生の教育にも使えそうな詳しさを書かれています。

それでは、48ページの記述、マイコプラズマですね。この辺りはいかがでしょうか。何か追記や修正がもしあればお願いいたします。

48ページの最後、リンコマイシンの記述とか、その後、ストレプトグラミンが書かれていますが、ストレプトグラミンで今、バージニアマイシンはもう使われていないという理解でよろしいですかね。

〇〇〇 そのとおりでございます。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

49ページのその他でCFRの記述がありますが、リネゾリドやなどクロラムフェニコールにも交差耐性を示すと。よろしいですか。

51ページには化学構造等が紹介されていますが、52ページの他の系統の抗菌性物質との共耐性の記述です。よろしいですか。

53ページ、関連するヒト用抗生物質の医療分野における重要度。〇〇〇から少し御意見いただいて追記がされていますが、53ページの記述はよろしいですか。33行目辺りはエンテロコッカス・フェシウムというふうに、これは製剤の添付文書にそういうふう書いてあるので片仮名で書いてあるという理解でよろしいですね。菌名が片仮名書きであるのは、もともとの添付文書や仕様の説明書にそのような形で書かれているという理解でよろしいですね。

〇〇〇 座長の御認識のとおりです。

〇〇〇 このところに関して、〇〇〇からチフス・パラチフスと非チフス性サルモネラについての治療法に関して御指摘があって、その旨が53ページの中段に書かれていると思いますが、よろしいでしょうか。

では、53ページまでで、全体を通じて何かもしお気づきがあれば御指摘をお願いしたいと思います。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 すみません。先ほどコメントする機会を逃してしまったのですが、17ページで、本質的な話ではないのですが、5行目にチフス菌や赤痢菌等によるヒトのサルモネラ感染症の治療にと書かれているのですが、赤痢菌はサルモネラ感染症とは違うので。

それから、その下の8行目の血清型の表記のところ、*Salmonella Typhi*と*Salmonella Paratyphi*のつづりも少々違うと思うのですが、ここの血清型はイタリックではなくてブロック体ですね。それで、多分、Paratyphi Aではないかなと思うので。

〇〇〇 多分Aでしょうね。Aが多いと思いますので。

〇〇〇 それから、あとは、先ほどの5行目のチフス菌と9行目の腸チフス菌というところを統一したほうがよいかと思いました。

〇〇〇 では、その記述を少し。したがって、腸チフス、パラチフスというのもありますが、普通のチフス菌は腸チフス菌かなと思いますので、その辺の用語の統一ですね。

ほかはいかがでしょうか。最初、17ページまではあまり大きな修正がなかったので、さっと飛ばしてしまいましたが、もし何かお気づきの点がありましたら、お願いいたします。よろしいですか。

それでは、もし何かお気づきになったら、また後で結構ですので、御指摘をいただければと思います。

では、54ページに戻りまして、ハザードの特定に係る検討から、事務局、引き続き説明をお願いいたします。

〇〇〇 説明を続ける前に1点だけ補足情報をお伝えしたいと思います。先ほど〇〇〇より、ストレプトグラミン系については使用がなくなっているかという質問をいただきまして、過去の審議を思い出したのですが、重要度ランクの改正をしたときに、確かにヒト用の抗菌性物質でストレプトグラミン系の使用がなくなったというような審議をした記憶がございます。今確認しましたが、やはりキヌプリスチン、ダルホプリスチンに関しては販売が中止になっておりまして、ストレプトグラミン系そのものが現在日本では恐らく販売されていないという前提で、前回重要度ランクの改正をしたと思います。この点、もし〇〇〇などお医者様方がよく御存じだったら聞いていただきたいのですが、もしそれであった場合は、要すればストレプトグラミン系の記載については落としますが、こちらはいかがいたしましょう。維持してよろしいでしょうか。

〇〇〇 この点についていかがでしょうか。これは会社が販売を中止したということで、承認

自体は残っているのですかね。また売る会社が出てくれば使うこともあり得るということであれば、残しておいてもいいのかもしれませんが、もう完全に売るのもやめたということで、今後も売らないのであれば削除してもいいかなという気はします。家畜のバージニアマイシンはもう使用が中止になっていると理解しているのですが。

〇〇〇 ちなみに補足させていただきますと、前回の重要度ランクを改正した際には、ストレプトグラミン系とアストロマイシン系、こちらを重要度ランクから削除しております。

〇〇〇 ということは、重要度ランクから削除されているので、この評価書の中でもあえて書く必要がないのであれば、その記述を削除していただくということが妥当かなと思いますが、皆さん、御意見いかがでしょうか。削除しないほうがいいという方はおられますか。〇〇〇、手を挙げてみえますか。

〇〇〇 どちらでもいいのですが、ただ、これは全体の流れからいくと、いわゆる細菌学的な情報が出ているので、入っていても邪魔にはならないかなと思ったのです。非常に全体の流れとしては、いわゆるこの系統の薬の中でのマクロライドとほかの薬剤との関係という一つの遺伝的な関連性を記載しているということでは面白いなと思ったのです。評価書として必要なければいいのですが、細菌学的には面白いと思いました。

〇〇〇 いかがでしょうか。ほかの御意見はございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 私もあってもいいのではないかなとか、あるといいのかなと思いました。ただ、ハザードの特定に関わる部分なので、現在、承認はあるが販売されていない等、そういうことを明記していただいて、記載としては残しておいていいのではないかなと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。ほかはいかがでしょう。

そうすると、特に削除したほうがいいのかという御意見はないと思いますので、一応、評価書をつくる段階でストレプトグラミンも考慮して評価したが、現実的には使われていないということが分かるような記述で評価書に残していただくということでよろしいですか。

では、事務局でそのようにまとめていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 承知いたしました。

〇〇〇 ほかはいかがでしょう。ここまで全体を通じて、もしなければ、54ページのハザードの特定に係る検討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、これまでの情報をもとにハザードの特定を行います。ハザードの特定に当たっては、主要な食品媒介性感染症と常在菌、ツラスロマイシンやマクロライド系抗生物質によって治療され得るその他の感染症の大きく3つに分けて検討をしています。まず主要な食品媒介性感染症についてでございます。

まずハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症法に基づく1類から5類までの感染症と国立感染症研究所により主要な腸管感染症として公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、かつツラスロマイシン又はマクロライド系抗生物質と交差耐性が認められるマクロライド系抗生物質やリンコマイシン系抗生物質等が第一選択薬又は推奨薬とされている感染症から、発生状況等を踏まえて、国内の牛由来の畜産食品を介して発症する可能性を

考慮すべき感染症として、ここではカンピロバクターを選択しております。その理由については16行目以降から書いていますが、マクロライドが第一次選択薬として使われていること、第二次選択薬としてはホスホマイシンとフルオロキノロンが使用されているということが一つ。なお、第二次選択薬の記載については〇〇〇から御指摘をいただいておりますので、55ページの修正をしています。

発生状況ですが、2003年以降は細菌性食中毒の病因物資別事件数で第1位となっておりまして、人の腸疾患由来のカンピロバクターのうち9割以上は*Campylobacter jejuni*が占めているといったことを表43で示しておるところでございます。

56ページに移っていただいて、常在菌による感染症の検討です。ここでは2つ検討してございまして、1つ目は家畜の常在菌である大腸菌や腸球菌が畜産食品を介して人の腸管に到達し、当該菌によって感染症を引き起こすかということと、耐性遺伝子を持った家畜の常在菌が人の腸管内まで伝播して、その家畜由来の常在菌から人の腸管内の細菌に耐性遺伝子を渡すかといったところを2つ検討しています。

1つ目の検討については、56ページの2行目から9行目に書いていますが、家畜が常在菌として保有している大腸菌や腸球菌が人の腸管に伝播して感染症を引き起こした場合であっても、先ほど申し上げたように、大腸菌や腸球菌の感染症の治療に対しては、マクロライド系抗生物質は用いられていないので、ハザードとしては特定されないと事務局の案として考えています。

10行目以降です。こちらは耐性遺伝子の伝達の検討に関する記載になっておりまして、今回赤字で追記をしておりますので、21行目以降、黄色でハイライトしたところは、コメント紹介後にさらに事務局で修正したものになっています。

耐性遺伝子を保有している細菌の一覧は評価書の45ページと46ページの表39にお示ししておりましたが、この中でヒトの腸管内に到達しそうな細菌は腸球菌とブドウ球菌が考えられました。このうち耐性遺伝子の伝播が一般的に知られているものが腸球菌であると事務局では考えたため、腸球菌を耐性遺伝子を受け渡すドナーとして記載しています。

21行目の黄色でハイライトしているところの内容でございますが、腸球菌に関しては、伝播の可能性は否定できませんが、そもそも耐性遺伝子を保有しているとの報告が海外で数例報告されていることすや、カンピロバクターの一般的なコード耐性の獲得というのが、伝達性の耐性遺伝子というよりは染色体、DNAの突然変異によるものであること等から、現状入手可能な情報に基づくと、現時点で家畜由来の細菌から人の腸管に常在する菌に耐性遺伝子が受け渡されることによって治療効果が減弱する可能性は低いと考え、56ページのとおり事務局で案文をつくっています。こちらのような考察で問題がないか、後ほど御審議いただきたいと思います。

1ページめくっていただいて、57ページ、2行目以降のその他の感染症です。ここではリンコマイシンを治療薬として使用する感染症として黄色ブドウ球菌が考えられましたが、本菌については毒素型の食中毒であること等から、ハザードとしては特定されないものと考えていう事務局の案になっています。

もう一つ、マイコプラズマです。マイコプラズマについても検討しましたが、多くのマイコ

プラズマは種特異性が強く、牛の株が人に感染する確率は低く、食品を介して感染するものとは考えられていないことから、ハザードとしては特定されないものと考えするという事務局の案になっています。

57ページの27行目以降のハザードの特定に関する記載ですが、こちらは今申し上げたハザードの特定に係る検討に関する内容を簡単にまとめていますが、ハザードとしてはカンピロバクターが考えられ、大腸菌や腸球菌等はハザードとしては特定されないという事務局の案になっています。

今申し上げた食品媒介性の感染症と常在菌による感染症、そしてその他の感染症、それぞれについて1つずつ御審議いただきたいと思います。一旦進行をお返しいたしますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、54ページのハザードの特定に係る検討から内容を確認していただきたいと思いますが、まず54ページの3、4行目辺りからの記述です。この文章で19行目の終わりからツラスロマイシン又はツラスロマイシンと交差耐性が認められると。後ろはツラスロマイシンと交差耐性というふうにつながっているわけですね。

17行目辺りからの記述ですが、2021年にはというところですね。新しいデータが書き加えられているということだと思いますが、今でも*jejuni*が圧倒的に多いということが継続しているということですね。

〇〇〇からの御指摘で、事務局で追記していただいたところで特に問題がありますか。よろしいでしょうか。

それから、表43で新しい2014年以降のデータが書かれているということです。

それから、56ページ、常在菌による感染症の検討ですが、10行目から21行目までの記載、耐性遺伝子の伝達に関する記述ですね。

それから、21行目から36行目まで新たに事務局で、可動性遺伝因子によって起こり得る影響です。カンピロバクターの*ermB*の報告はありますが、なぜかあまり増えずにいる状況ですので、そういう報告もあるということの記述程度にとどめておくということかなと思います。

結論的には、家畜由来の腸球菌から、人の腸管内に存在するカンピロバクター特にツラスロマイシン耐性遺伝子が伝播することにより、関連するヒト用抗菌性物質による治療が減弱あるいは喪失する可能性がある可能性は、現時点で低いと考えた。したがって、ツラスロマイシン耐性遺伝子を保有する細菌はハザードとして特定されないと考えたということですが、この記述はいかがでしょうか。ここも重要なところだと思うのですが、何か御意見や文章の追加等提案がもしありましたらお願いいたします。

特にございませんか。私としても、この内容でかなり尽くされているかなという気はします。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 少々分かりにくいところがあったので、先ほど説明いただいていた56ページのカンピロバクターの部分の文章で25行目からで、国内では、健康豚より分離されたEM耐性*C.coli*（2株）で*ermB*遺伝子の保有が1例報告されたのみであるというのは、この豚が1例なのか、2株

のうちの1株が*ermB*を持っていたということを伝えたいのか。少々説明いただいてもいいかなと思います。

〇〇〇 この1例というのは、報告書の数でここは記載しておりまして、実際に見つかったのは、豚については何例か後ほど確認して御回答いたしますが、実際に耐性遺伝子を持っていたのはこの2株という報告がされております。2株のうちどちらか1つという意味ではございません。

〇〇〇 少なくとも国内でこの*ermB*を持っているのがいるということではあるので、例えば評価をするときに耐性遺伝子の保有状況等、特に牛の場合だと *Campylobacter jejuni*と *coli*を両方とも持って分布している畜種なので、そこら辺は慎重に扱ってもいいのかなという気がいたしました。*jejuni*と *coli*間での伝播のようなことが起こり得る可能性についても考慮したほうがいいのかなという気がいたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

具体的な文章は、国内では健康豚より分離されたエリスロマイシン耐性2株が報告されているということを書いて、その後、なお書きがあるので、その辺りに *Campylobacter*の *jejuni*と *coli*の間で遺伝子のやり取りが起きる可能性を考慮すべきであるような記述を追記したほうがいいという御意見でしょうか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 分かりました。具体的にどういう書きぶりにしたほうが分かりやすく誤解がないかということで、〇〇〇と事務局で文案を練ってもらうということは可能ですか。今ここですぐ決められますか。

〇〇〇 〇〇〇、御指摘ありがとうございます。事務局の理解では、こちらは今回対象となるのが牛ですので、牛でまず耐性遺伝子を持っているものの一覧を表39に入れておりまして、そこに入っているものをメインに記載しているところでございます。確かに先生御指摘のとおり、何でここで急に豚が出てきたのか等分かりにくい部分はあったと思いますので、できれば、まだこれは次回以降も評価が続きますので、〇〇〇と座長と御相談をさせていただいて、この辺りの文案を事務局でつくらせていただければと思います。

〇〇〇 よろしく願いいたします。

その他、何か御意見や御指摘はございますか。よろしいでしょうか。

では、その次の57ページ辺りのその他の感染症です。〇〇〇からの御意見で追記等がされておりますが、この内容、何かお気づきの点や御意見があれば、お願いできますでしょうか。

〇〇〇 私がコメントしたのは、以前はここがブドウ球菌という表現になっていたのですが、その後に出てきた文章は黄色ブドウ球菌の説明等が書かれていましたので、黄色ブドウ球菌と書いたほうが明確かなと思ってコメントをしたにすぎないのですが、それでよかったのですよね。ありがとうございます。

〇〇〇 ブドウ球菌にもあまり病原性のないものもあって、今回は病原性の強い黄色ブドウ球菌について考えられたということで、より明確化したということですね。

ほかはいかがでしょうか。

マイコプラズマは、人間のマイコプラズマとほかの動物のマイコプラズマは違いますし、動物由来感染症でもないのです、ここの記載はこれで、あと、食品を介しても来るということは知られていないので、この記述でいいかなと思います。

それから、次に57ページ、ハザードの特定ですが、サルモネラ、非チフス性サルモネラ等様々記述していただきました。〇〇〇の御意見で、サルモネラ感染症の治療ではマクロライドも使用されることがあるということで、その旨が追記されているということですね。ここまででいかがでしょうか。御意見はよろしいですか。

それでは、特に御意見がないようでしたらまとめに入りたいと思いますが、事務局、よろしいですか。事務局から追加で何かよろしいですか。

〇〇〇 事務局からは特段ございませんので、まとめていただければと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

それでは、本日の審議をまとめさせていただきますが、ツラスロマイシンについては、カンピロバクターをハザードとして特定するという事で、先ほど〇〇〇から御指摘いただいた文章については、事務局と〇〇〇と私で少し文章を考えさせていただきますが、カンピロバクターをハザードとして特定したということで、それに基づいて事務局は作業をお願いいたします。

〇〇〇 承知いたしました。

ワーキングの審議結果をもとに評価書案を改正いたしまして、次回御審議いただけるように準備させていただきます。

〇〇〇 それでは、その他、事務局から何かありますでしょうか。

〇〇〇 特にございません。

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。

次回のワーキング会合は、調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、これで第46回「薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。