

バージニアマイシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 28 年 2 月 10 日～平成 28 年 3 月 10 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. 頂いた意見・情報及び薬剤耐性菌に関するワーキンググループの回答

	頂いた意見・情報	ワーキンググループの回答
1	<p>本評価は、「評価対象抗菌性飼料添加物であるバージニアマイシンが鶏及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、鶏及び豚由来食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると考えた。」と結論しています。</p> <p>私達はこの評価は、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 十分な科学的なデータに基づいていない、 2) データの考察と”リスクの推定”結果が整合していない、 3) 影響評価ではバージニアマイシンと同系統のヒト用抗菌性物質の医療分野における使用実態などの調査、考察が十分になされていない、 <p>と考えます。</p> <p>私達は本リスク評価において評価されるリスクの区分は「低度」と結論されるべきと考えます。以下、各項目ごとに、私達の考えを述べますが、貴委員会において再度審議されることを求めます。</p> <p><u>バージニアマイシンを飼料添加物として家畜等に使用することにより薬剤耐性菌が選択される可能性 (1)</u>：評価書案では、バージニアマイシンを飼料添加物として家畜に使用することによりバージニアマイシン耐性菌が選択される可能性があるとしています。しかし、評価案に記載されている以下の事例は、いずれもバージニアマイシンを家畜等に使用してもバージニアマイシン耐性菌が選択される可能性がないことを示して</p>	<p>1 バージニアマイシンの鶏又は豚への混餌投与試験においては、バージニアマイシン耐性菌が検出されていません。一方で、ご指摘の鶏の試験(参照 103)及び米国における試験(参照 68)では、肉用鶏の腸管におけるストレプトグラミン耐性菌の維持には継続的なバージニアマイシンの暴露が必要であることが報告されています。</p> <p>また、デンマークにおいては、1998 年</p>

います。

・子豚にバージニアマイシンを 10 週間混餌投与 (0、10 及び 20 g(力価)/t) し、試験開始前、試験開始後 1、3 (無添加区のみ)、5 及び 10 週後に新鮮糞便を採取し、バージニアマイシン耐性 *E. faecium* の有無を調査した。その結果、無添加区及び添加区とも、バージニアマイシン耐性 *E. faecium* は検出されなかった (32 頁、参照 92)。

・肉用鶏のヒナにバージニアマイシンを 42 日間混餌投与 (5 及び 15 mg/kg 力価) し、混餌投与前、投与中 3、6、9、14、21、28、42 日及び投与終了後 3、6、9、14 日に糞便を採取し、*E. faecium* 数及び分離菌に対する MIC を測定した。試験期間中、バージニアマイシン耐性 *E. faecium* は投与群及び非投与群いずれにおいても検出されなかった (32 頁、参照 103)。

2 バージニアマイシンを家畜等に使用することにより薬剤耐性菌が選択される可能性

(2) : 評価案に記載されている以下の事例は、バージニアマイシンの家畜等への使用の有無と薬剤耐性菌の検出には関連がないことを示しているもので、”使用することにより薬剤耐性菌が選択される可能性がある“、という根拠になり得ません。

・農林水産省が 1999 年以来毎年実施している薬剤耐性モニタリングでは、豚、肉用鶏、卵用鶏からバージニアマイシン耐性 *E. faecium* は検出されていません (30 頁、表 7)。なお、評価案では MIC が 6.25 µg/mL 以上の菌株を耐性菌/低感受性菌として扱っていますが、この濃度をブレイクポイントとする明確な根拠も示されていません。

・日本でバージニアマイシンが製造及び販売されなくなった 2009 年以降とそれ以前とで、家畜等から分離された *E. faecium* のバージニアマイシン感受性 (MIC の分布など) に顕著な差は認められません (30 頁、表 7)。

・肉用鶏から 27.4%の割合でバージニアマイシン耐性 *E. faecium* が検出されています (22 頁、参照 35) が、この肉用鶏が飼育されていた農場でバージニアマイシンが使用されていたかはどうかは不明です。

・別の農場で飼育した肉養鶏から、20.7%の

にバージニアマイシンの使用を中止し、同年の肉用鶏又は豚由来 *E. faecium* のバージニアマイシン耐性率はそれぞれ 60 又は 56%でしたが、その後は徐々に減少し、2006 年以降はそれぞれ 10%又は 5%以下で推移しています。

2 「MIC が 6.25 µg/mL 以上の菌株を耐性菌/低感受性菌」とする根拠は、1996 年に実施された国内の肉用鶏由来株の調査で MIC が二峰性の分布を示し、ブレイクポイントとして 6.25 µg/mL が設定されたためです。(参照 35)

表 7 において低感受性菌の割合が 2009 年以前は 10%以上の年がありますが、2010 年以降は 0 又は 10%未満となっています。また、MIC₉₀ が 2009 年以前は 2~16 µg/mL を示す一方で、2010 年以降は 1~4 µg/mL となっています。

デンマークにおいては、1998 年にバージニアマイシンの使用を中止し、同年の肉用鶏又は豚由来 *E. faecium* のバージニアマイシン耐性率はそれぞれ 60 又は 56%でしたが、その後は徐々に減少し、2006 年以降はそれぞれ 10%又は 5%以下で推移しています。

国内の家畜等における薬剤耐性遺伝子の保有状況については検査されていませんが、海外ではストレプトグラミン耐性遺伝子の保有についての報告がなされています。(35 頁、表 9)

これらのことから、「その他の考察」において、バージニアマイシンが使用された場合には使用農場におけるモニタリング

	<p>割合で、バージニアマイシン耐性 <i>E. faecium</i> が検出されたと報告されていますが、この農場ではバージニアマイシンが使用されていないと記載されています。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・牛からバージニアマイシン耐性が検出されています (31 頁、参照 91) が、バージニアマイシンは牛には使用されません。 ・日本で分離されたバージニアマイシン耐性菌／低感受性菌からバージニアマイシン耐性因子の検出はなされていません。 	<p>等を実施することや、一連のモニタリングにおいて分離された薬剤耐性菌の遺伝子解析等の薬剤耐性決定因子の保有状況等の詳細な情報は、因果関係の解明にあたり有用な情報であることを付言しております。</p>
3	<p><u>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する可能性</u>: 評価案に記載されている以下の事例は、<i>E. faecium</i> においては、家畜、健常者、入院患者及び院内感染者からの分離菌の遺伝学的系統が異なること、またそのために、家畜由来 <i>E. faecium</i> が長期間に亘りヒトの腸管に定着し、それらの菌が直接ヒトの感染症の原因菌となる可能性は低い (49-50 頁) ことを示しています。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・院内感染の発生の原因となった <i>E. faecium</i> の主な遺伝系統は、家畜から分離された腸球菌の系統とは異なっていた (37 頁、参照 123～126)。 ・米国における調査では、同時期に同一地域において検出されたストレプトグラミン耐性 <i>E. faecium</i> の出現率は、鶏肉由来株 (選択培地: 55%、非選択培地 93%) と病院由来株 (選択培地: 0%、非選択培地 5%) とで大きく異なっていた (37 頁、参照 122)。 ・豚由来ストレプトグラミン耐性 <i>E. faecium</i> を経口投与した実験において、この細菌は約 2 週間一時的にヒトの大便から検出されたが、それ以降は検出されなかった (38 頁、参照 135)。 	3 <i>E. faecium</i> においては、家畜、健常者、入院患者及び院内感染分離菌の遺伝学的系統が異なることから、家畜由来 <i>E. faecium</i> が長期にヒトの腸管に定着し、それらの菌が直接ヒトの感染症の原因菌となる可能性は低いとされています。しかしながら、伝達性の薬剤耐性遺伝子を保有する家畜由来 <i>E. faecium</i> が、一定期間ヒトの腸管に定着し、ヒトの <i>E. faecium</i> に薬剤耐性遺伝子を伝達することが示されており、また、国内における市販の鶏由来食品における腸球菌の陽性率は高いことから、暴露評価 (ヒトが畜水産食品を介して薬剤耐性腸球菌の暴露を受ける可能性及びその程度) を中等度と評価しました (49 頁)。
4	<p><u>人腸管内における耐性遺伝子伝達について</u>: 私達は評価書に引用されている以下の報告から、家畜由来のバージニアマイシン耐性 <i>E. faecium</i> が食品を介して人に伝播し、人腸管内に滞在する短期間の間にヒトの <i>E. faecium</i> に耐性を伝達する頻度は非常に低いものと考えます。</p> <p>このリスク評価が”可能性及びその程度”を評価の範囲としているからには、可能性の</p>	4 <i>E. faecium</i> においては、家畜、健常者、入院患者及び院内感染分離菌の遺伝学的系統が異なることから、家畜由来 <i>E. faecium</i> が長期にヒトの腸管に定着し、それらの菌が直接ヒトの感染症の原因菌となる可能性は低いとされています。しかしながら、伝達性の薬剤耐性遺伝子を保有する家畜由来 <i>E. faecium</i> が、一定期間ヒトの腸管に定着し、ヒトの <i>E. faecium</i> に薬

	<p>高い低いに付いても考察され、評価に反映されるべきと考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・鶏由来のバンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> とヒト由来のバンコマイシン感受性 <i>E. faecium</i> とをそれぞれ 10⁹ 個ヒトに飲ませ、腸管内で耐性遺伝子の伝達が生じるかどうかを実験したところ、バンコマイシン耐性遺伝子が、6 人中 3 人の腸管内で、またキヌプリスチン-ダルホプリスチン耐性遺伝子がこの 3 人中 1 人の腸管内で伝達されることが示されています (参照 138)。しかし、耐性を伝達された細菌の菌数は大便 1g 当たり 20 個未満と少なく、また耐性を伝達された細菌は検出されてから 1~2 日で腸管から検出されなくなっています。 	<p>剤耐性遺伝子を伝達することが示されており、また、市販の鶏由来食品における腸球菌の陽性率は高いことから、暴露評価 (ヒトが畜水産食品を介して薬剤耐性腸球菌の暴露を受ける可能性及びその程度) を中等度と評価しました (49 頁)。</p> <p>評価にあたっては、47 頁、表 19 に示すとおり、発生評価、暴露評価及び影響評価の各評価区分の判断の考え方に基づいて、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価しました。</p>
5	<p><u>ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度について</u> : バージニアマイシンと同系統のヒト用抗菌性物質は、キヌプリスチンとダルホプリスチンの配合剤である「注射用シナシッド」のみです。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「注射用シナシッド」は、1999 年以降、米国、カナダ、日本及び EU14 か国で承認されてきましたが、現在シナシッドが承認されているのは、米国及び日本のみであり、適応菌種にバンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> を含むのは日本のみです。 ・(独) 医薬品医療機器総合機構による調査 (2002 年 10 月~2008 年 9 月の 6 年間) では、バンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> (VREF) 感染症に対してストレプトグラミン系抗菌性物質である「注射用シナシッド」が使用された推定患者数は 6 年間で合計 10 人 (平均 1.7 人/年) と極めて少ない人数です。従って、「注射用シナシッド」の製造/販売量も極めて低いものであろうと推測します。 <p>この使用実態が“リスクの推定”の影響評価に反映されるべきと考えます。</p>	5 「注射用シナシッド」の国内における承認状況、使用頻度が低いと推定されることについては評価書案に記載しています (26 頁)。バージニアマイシンが属するストレプトグラミン系抗生物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(2006 年 4 月 13 日食品安全委員会決定(2013 年 3 月改正)) において、ストレプトグラミン系抗生物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬はあるが、その数がランクⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ないことから、「Ⅱ：高度に重要」とランク付けされています。
6	<p><u>ハザードの特定</u> : 本評価では、ハザードとして薬剤耐性腸球菌が特定されています (案 29 頁) が、私達は以下の理由から、ストレプトグラミン耐性 <i>E. faecium</i> がハザードとして特定されるべきであると考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬剤耐性腸球菌には、ストレプトグラミン 	6 <i>E. faecium</i> 以外のヒトの腸球菌による日和見感染症においてストレプトグラミン系抗生物質は推奨薬とされていませんが、これらの株においてストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性因子を保有する株が存在しています (24 頁表 4)。腸球

<p>系抗菌性物質に自然耐性である <i>E. faecalis</i> が含まれています。自然耐性菌は、バージニアマイシンの使用に関係なくバージニアマイシン耐性です。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・バージニアマイシンと同系統のヒト用抗菌性物質であるキヌプリスチンとダルホプリスチンの配合剤「注射用シナシッド」の適用菌種は、バンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> のみであり、<i>E. faecalis</i> を含む他の腸球菌属の菌種は含まれていません。したがって、バージニアマイシンを家畜等に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが食品を介してその薬剤耐性菌に感染し、それ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又は喪失する可能性がある感染症の原因菌は、ストレプトグラミン耐性 <i>E. faecium</i> のみであると考えられます。 ・海外では、米国 FDA 及びオーストラリアの APVMA がバージニアマイシンの家畜への使用に対するリスク評価を実施しており、いずれもハザードとして「ストレプトグラミン耐性 <i>E. faecium</i>」のみを特定しています。 <p>7 “可能性及びその程度”：本評価では、“バージニアマイシンを家畜等に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搬し、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又は喪失する可能性及びその程度”を評価の範囲としています(10頁)。しかし、“その程度”に付いては十分な審議が為されていないと考えます。また、“可能性は否定できない”という記述も評価書にいくつかありますが、その結論付けは慎重であるべきと考えます。再度審議されることを求めます。</p>	<p>菌の中で臨床分離菌として分離されることの多い <i>E. faecalis</i> 及び <i>E. faecium</i> はグラム陽性菌において薬剤耐性の貯蔵庫として薬剤耐性を拡散させる役割をしていると考えられています。(参照 81) 以上のことから、ハザードとして薬剤耐性腸球菌を特定しました。</p> <p>7 評価にあたっては、47 頁、表 19 に示すとおり、発生評価、暴露評価及び影響評価の各評価区分の判断の考え方に基づいて、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価した結果、「中等度」としました。</p>
--	---

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。