

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30回）

議事録

1. 日時 令和3年1月22日（金）14:00～15:55

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 家畜に使用する亜鉛バシトラ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) 家畜に使用するスルフォンアミド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

荒川専門委員、今田専門委員、岡村専門委員、菅井専門委員、田村専門委員、
豊福専門委員、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、鋤柄事務局次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、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) 家畜に使用する亜鉛バシトラシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影
響評価

資料3 (案) 家畜に使用するスルフォンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリム

の配合剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

6. 議事内容

○田村座長 定刻を少し過ぎましたけれども、ただいまから第30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、9名の専門委員が御出席予定です。

御欠席の専門委員は、浅井専門委員、甲斐専門委員、佐々木専門委員です。

また、池専門参考人にも御出席いただいております。

では、事務局は、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。

○矢野課長補佐 まず、議事の確認をいたします。本日の議事は、「家畜に使用する亜鉛バシトラ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」、「家畜に使用するスルフォアミド系合成抗菌剤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」となっております。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、それから、議事次第に記載した資料が3種類でございます。また、机上配布資料を3種類お配りしております。不足の資料等がございましたら、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きまし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。以上です。

○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。

それでは、議題「(1)家畜に使用する亜鉛バシトラ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。

○矢野課長補佐 座長、初めに簡単に本案件の背景を御説明させていただきます。亜鉛バシトラシンについて、当ワーキンググループで審議をするのは2回目となります。2回目は、昨年11月に開催いたしました、前回のワーキンググループにおける審議であり、ハザードの特定について御審議を頂きました。また、その際には、群馬大学の富田先生に、2016年～2017年にかけて実施した、バシトラシンに関連した研究事業の成果を御発表いただきました。結論といたしまして、ヒト用医薬品として承認されているバシトラシンは軟膏のみであり、バシトラシンは食品を介した感染症の推奨薬になっていないことから、ハザードの特定はなされませんでした。今回は、この審議内容で得た情報とともに記載した評価書案について御審議をお願いすることとなります。

なお、前回の審議において頂戴している宿題が2つほどございます。まず1点目は、検討対象といたしまして、*Streptococcus suis*を追記すること。もう一つは、共耐性に関するものでございまして、同一のプラスミド、あるいは菌内にバシトラシン耐性遺伝子と共存

しているほかの耐性遺伝子、特にリネゾリド耐性遺伝子について情報を集めて記載をする。この2点について宿題を頂戴しているところでございます。これらについて適切に記載がなされているかも含めて、御審議を頂ければと思っております。

では、詳細は平松のほうから御説明をさせていただきます。

○平松評価専門職 それでは、資料2を御覧ください。5ページの「評価の経緯及び範囲」を御説明します。

まず、「3. 評価の範囲」につきまして、ボックスに記載しておりますが、事前の意見照会で評価の対象を牛、豚及び鶏由来食品とすることについて追記すべきか、事務局から伺っておりました。3名の先生から、明確化のために追記すべきとコメントを頂きましたので、25行目から一文追記しております。

続いて、7ページを御覧ください。「(2) 評価対象成分の系統」を記載しております。バシトラシンは、*Bacillus*属菌が産生するポリペプチド系の抗生物質で、バシトラシンAを主成分とする混合物です。次のページの冒頭から記載しているとおり、国内では1976年に飼料添加物として指定されていますが、動物用医薬品としての承認はありません。ヒト用の医薬品としては、バシトラシンと硫酸フラジオマイシンが配合された軟膏剤として販売されています。

同じく、ポリペプチド系に含まれ、家畜に使用される抗菌性物質としては、飼料添加物のノシヘプタイド及びエンラマイシン並びに動物用医薬品の硫酸コリスチンがあります。また、ヒト用の抗菌性物質としては、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシシンB、ダブトマイシン、コリスチンメタンスルホン酸があります。

11行目～25行目にかけて、一部削除している部分がございますが、こちらは下のボックスに記載しているとおり、バシトラシンの評価書に記載するには、少し関係性が薄いような記載を削除して簡潔にしたという趣旨の修正です。

続きまして、11ページから「使用状況」について御説明します。11ページの表5にあるとおり、2004年は10トン程度、毎年検定され、製造検定が行われておりましたが、2015年にかけて次第に減少し、2016年以降は検定販売が行われていません。販売されていたころの動物種別の販売比率は、おおよそ牛が5割、豚が4割、鶏が1割程度だったと農水省から追加情報を頂きましたので、11ページの6～7行目に追記を行っております。

同じく、11ページの17行目から、海外における評価状況等を記載しております。事前照会の際にWHOの抗菌性物質の重要度別リストに分類されていないとしておりましたが、正しくは3段階中の一番下「Important」に分類されておりましたので、修正を行っております。

また、26行目から記載している米国の規制に関する情報についてですが、この規制の対象であるヒト医療において重要な抗菌性物質につきましては、24行目から記載していますが、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランクづけに含まれているものを対象に行われている規制でした。ここに記載しているように、バシトラシンは、この重要度ランク付けに、米国のものでは含まれておりませんので、26行目から次のページの4行目までの規制に

については、バシトラシンには関係のない記載でしたので、こちらは削除する予定です。

12ページに続いて、EUの状況を記載しています。EUの重要度ランクづけでは、バシトラシンは4段階中の最も下のカテゴリーの「カテゴリーD」とされております。EUでは、1999年に亜鉛バシトラシンの飼料添加物としての指定が取り消されております。

23行目から記載しておりますが、2001年にEUのScientific Steering Committeeがまとめた意見の中では、本来、バシトラシン感性を示す腸球菌でMICが256を超える耐性株の豚及び鶏における拡散が確認されていることや、飼料添加物としてのバシトラシンが鶏由来のバシトラシン耐性*Clostridium perfringens*を明確に選択しているということが記載されておりましたので、概要をこの部分にまとめております。

続いて、13ページに移っていただきまして、薬物動態についての記載です。こちらはEMAのレポートを参照しまして、経口投与時に消化管からほとんど吸収されず、臓器や組織への分布が無視できることや、約95%が糞便中に排泄されること等を記載しておりました。この部分については、ボックスにも記載していますが、甲斐先生、佐々木先生、早山先生から、現在の案で良いと御意見を頂いております。

続きまして、抗菌活性の項目に入り、まず作用機序についてです。バシトラシンは細胞壁の合成を阻害し、殺菌的な作用を示します。具体的には、C55-イソプレニルピロリン酸と複合体を形成することで、ムレイン酸を細胞壁まで輸送するキャリアーであるC55-イソプレニルリン酸の生成を阻害します。

(2)が「抗菌スペクトル」についてです。グラム陽性菌の球菌及び桿菌等に対して活性を有する一方、主なグラム陰性菌はバシトラシン耐性とされています。この部分について、14ページのボックスにございますが、甲斐先生から指摘を頂いております、*Bacillus*属菌はグラム陽性桿菌ですが、表6のMICが高い値を示していると御指摘を頂いたので、そのことを14ページの2～3行目に追記となっております。

続きまして、15ページの(3)が、家畜の病原菌に対するMICの情報です。動物用医薬品としては承認されていないため、有効菌種というものは想定されないのですが、一般的な病原菌である、*Streptococcus suis*につきまして、病豚及び健康豚由来の株の感受性が調査されておまして、全て感性であったという報告がありました。

(4)では、JVARMで収集されている国内の健康家畜由来腸球菌に関するデータをまとめています。①が2015年まで行われていた農場における牛、豚、鶏由来の腸球菌のデータベース。具体的なデータは、18～20ページの表8～表10にまとめておりますが、この表のデータから読み取れる結論として言えることについて、専門委員の先生方から御意見を頂戴しておまして、それを16ページ～17ページのボックスに記載しております。

4名の先生から御意見を頂戴しましたが、総合すると、全体を通して大きな経時的な変化はないものの、一部、牛由来の*Enterococcus faecium*でMICが低い値を示している年があるという御意見でした。また、池先生からは、医療上、重要な*Enterococcus faecalis*と*E. faecium*に絞り、MIC50ではなく、MIC90で考察するのが良いと御指摘を頂きました。

このため、頂いた御意見を総合して、16ページの2～4行目で削除している部分に代わりに入れるものの案として、17ページの29行目以降に案を2つ、お示ししています。案1が、池先生からの御指摘を踏まえて、MIC90と比較した記載になっております。こちらの内容で差し支えなければ、案1を採用させていただきたいと考えております。案2は御参考にMIC50で記載したのも一応残しておるというものですので、差し支えなければ、案1で行きたいと考えておりますが、御確認をお願いいたします。

前後して恐縮ですが、16ページの5行目以降には、EUの報告書を参考にすると、MICが256 µg/mLを超えるものを耐性と考えられるとしておりましたので、そのような耐性と考えられるような株が国内の健康家畜由来株でも確認されているという旨、記載しております。

続いて、20ページの②の部分です。こちらもJVARMのデータですが、と畜場及び食鳥処理場における牛、豚、肉用鶏由来の腸球菌のデータです。

具体的なデータとしては、21ページ～22ページにかけて、表11～表13としてまとめています。先ほどの農場由来のデータと並びを取って、具体的なMICの値を含めた傾向を本文にも追記すべきと早山先生から御指摘いただきましたので、20ページの12行目から追記を行っています。内容としては、牛、豚、肉用系由来の*Enterococcus faecalis*及び*E. faecium*の感受性は、MICが256以上の高い値で推移し、大きな経時的変化は見られないとしております。

続いて、21ページの10～13行目にかけて追記をしている部分について御説明します。前回のワーキンググループでバシトラシン耐性の使用量が減少し、2016年以降は使用されていないにもかかわらず、耐性株が依然として多いということから、使用量が減少または使用中止となった場合でも、ある程度、耐性が維持される可能性があるのではないかという御議論が研究事業の結果を踏まえたディスカッションとしてありました。主にやり取りは菅井先生と富田専門参考人の間で御議論を頂いていたのですが、その内容をこちらのJVARMのデータを記載しているこの部分にも、同じ趣旨の追記を行ったというものです。この後、耐性遺伝子に関するパートでも関連する内容がありますので、後ほど併せて御説明します。

続いて、22ページから、バシトラシンの耐性機序及び耐性遺伝子に関する情報です。主な耐性機序としては、ABCトランスポーターによる能動排出及びC55-イソプレニルピロリン酸の脱リン酸化があります。ABCトランスポーターによる能動排出については、*Bacillus*属菌でも報告に加え、15行目から記載しているとおり、*Enterococcus faecalis*において、ABCトランスポーターをコードする**bcrABD**オペロンとその調節遺伝子である**bcrR**に関する報告があります。

続いて、23ページの「(2) 耐性遺伝子の分布と伝達」です。

まず、「国内の知見」を記載しております。23行目からは、前回のワーキンググループで富田専門参考人からも御発表いただきました、国内の市販食肉から分離した腸球菌のバシトラシン耐性及び耐性遺伝子**bcrD**の保有状況を調査した研究事業の結果です。一部、株数が誤っているところがありましたので、修正をしております。

また、34行目以降は、株数ではなく、検体数で見た*bcrD*遺伝子保有株の割合について追記をしております。豚肉由来の菌種不明の腸球菌1株を除くと、全てが鶏肉検体由来株でした。全鶏肉検体のうち、バシトラシン非含有培地使用時は3.2%、バシトラシン含有培地使用時は49.1%から*bcrD*陽性*Enterococcus faecalis*または*E. faecium*が分離されています。黄色いラインを引いている部分につきまして、37行目からですね。こちらは事実関係確認中としておりましたが、富田先生に記載が問題ないことを確認いただいております。

24ページの9行目からは、先ほどJVARMの結果の部分で少し触れました、前回のワーキングの議論を踏まえた追記案です。バシトラシンの使用量が減少していますが、バシトラシン含有培地使用時には、鶏肉の約半数の検体から*bcrD*陽性腸球菌が検出されています。このことについて、EUで鶏への第三、第四セフォロスポリンの使用が禁止された後もESBLまたはAmpC産生大腸菌の分離率が高いことを例に取り、バシトラシンでも同様に使用量が減少または、なくなってもある程度耐性遺伝子保有株の割合が維持されている可能性が、前回のワーキングで言及されておりましたので、そのことを追記しているものです。こちらの追記について、評価書案にも、ここまでの考察の内容が記載可能かというところも含めて御確認をよろしくお願いいたします。

注釈の部分に少し追記をしておりますが、こちらは浅井先生から、細菌学的なブレイクポイントを記載するのであれば、MIC分布についても記載したほうが良いと御指摘を頂きまして、追記をしています。1点、注釈の最後の行で、ブレイクポイントをMIC256 µg/mLとしておりますが、こちらは正しくは本文に記載しているとおり、32の誤りです。修正をお願いいたします。

25ページには、海外の知見として、家畜またはヒト由来の腸球菌及び*Clostridium perfringens*からのバシトラシン耐性遺伝子の検出及び、その伝達に関する報告をまとめております。ここまでの御説明は以上です。

○田村座長 事務局から耐性機序と耐性決定因子まで説明がありました。何か御質問、コメントがありましたら、お願いします。まず、17ページのところのJVARMのデータについての記載のやり方なのですが、案1で、MIC90で考察したものを加えるということでしょうか。それでは、これは案1で記載するというごことをお願いいたします。

もう一つ質問があったのは、24ページの9行目～17行目のところなのですが、これは富田先生のほうで言われた話なのですが、EUで家禽に第三世代、第四世代セファロスポリンを使用して禁止された後も耐性菌が残っていたというのですが、私は、これはあまり今回の評価とは関係ないので要らないのではないかと思います。バシトラシンの評価とは関係ないので、必要はないと考えているのですが、いかがでしょうか。これを削除するというごことでしょうか。では、削除するというごこと、事務局、お願いします。

それから、それ以外に何か御質問、御意見はありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局から資料の説明をお願いいたします。

○平松評価専門職 先ほどの削除の部分で関連してなのですけれども、ちょっと確認させていただきたいのですが、24ページの部分の考察は削除するというので、同じ議論を踏まえて追記しているものが、21ページにJVARMのデータを基に、使用量は減少しているけれども、感受性の傾向は変わっていないので、ある程度の期間、耐性が維持される可能性があると考えられるという考察を追記していますが、こちらについては問題ないということで、21ページは残し、24ページの考察は9行目～17行目まで全て削除するというのでよろしいでしょうか。

○田村座長 そういうことで問題ないと思います。それでは、続けて説明をお願いします。

○平松評価専門職 承知しました。では、続きまして、資料2の25ページ、交差耐性及びヒト医療分野における重要性についての部分を御説明いたします。

①の交差耐性についてです。バシトラシンとほかの重要な抗菌性物質との交叉耐性に関する情報は確認されておられません。また、同じポリペプチド系に含まれ、ヒト用抗菌性物質として使用可能なコリスチンメタンスルホン酸、ポリミキシシンB、ダプトマイシンについては、26ページの4行目から記載していますが、抗菌スペクトルも作用機序も異なるということから、バシトラシンとの交差耐性はないと推測されると記載しております。

交差耐性については以上で、続きまして、27ページの「②共耐性等」について、です。先ほど御紹介した研究事業の結果に加え、前回のワーキンググループで荒川先生から検討するように御指摘いただいておりました、腸球菌及び*Streptococcus suis*での共耐性等に関する報告を追記しております。

まず、27ページの17行目から、次のページの表15にかけて、研究事業の結果を記載しております。概要としては、鶏肉由来の*bcrD*遺伝子陽性腸球菌を用いた伝達試験において、*bcrD*遺伝子とともにマクロライド系、テトラサイクリン系及びアミノグリコシド系の耐性が3回伝達することが確認され、バシトラシン耐性とともに共伝達することが確認されたというものです。一方で、今回の研究の調査結果では、バンコマイシンやテイコプラニンに耐性の株は検出されていません。

続きまして、28ページの5行目～20行目までが、海外で報告されている*bcrABDR*遺伝子とほかの薬剤に対する耐性遺伝子を同時に保有する腸球菌に関する報告です。一部、荒川先生に提供いただいた文献につきましては、机上配布資料1として、皆様のお手元にも配布しております。中国では、*bcrABDR*とリネゾリド耐性遺伝子が同じプラスミド上に存在しているような株の報告があります。

これらの情報を踏まえまして、28ページの21行目以降は、腸球菌における共耐性に関する検討過程として記載をしております。内容としては、腸球菌を起因菌とするヒト医療上重要な感染症としては、VRE感染症がありますが、VRE感染症の治療にはリネゾリド、またはキヌプリスチン/ダルホプリスチンが使用されるため、海外で報告されているようなバシトラシンとリネゾリドの耐性遺伝子を同時に保有するような株では、バシトラシンの使用によりVRE治療薬に対する耐性が共選択される可能性が考えられます。しかし、国内では、

両遺伝子を同時に保有するような株の分離報告はありません。また、国内の市販食肉を対象とした研究事業では、バシトラシン耐性とVREを引き起こすバンコマイシン耐性を同時に示すような株は見つかっておりません。

さらにJVARMの調査でも家畜からVREが分離されたのは、バンコマイシン非添加培地を用いて分離した2005年の牛由来*Enterococcus faecium*が1株のみ、また、バンコマイシン添加培地を用いた場合でも、2003年と2006年のブロイラー由来の4株と非常に限られているという状況です。ここまでが腸球菌に関する記載です。

続いて、29ページの*Streptococcus suis*に関する記載です。こちらも荒川先生御提供の文献を机上配布1として、お配りしております。こちらも中国で*bcrABDR*とリネゾリド耐性遺伝子を同じゲノミックアイランド上に保有する株が報告されております。しかしながら、国内の分離株については、バシトラシン感受性やバシトラシン耐性遺伝子の保有、多剤耐性に関する報告というものは、数が限られておりまして、先ほど御紹介した国内の病豚、健康豚から分離した株では、全ての株がバシトラシン感性を示したという報告がございません。加えて、*Streptococcus suis*のヒトへの主な感染経路は創傷感染でありまして、感染したヒトの治療にもペニシリンが使用される旨を記載しております。以上が、*Streptococcus suis*に関する記載です。

続きまして、次のパートに移りまして、29ページの26行目から、医療分野における重要度についてです。食品安全委員会の重要度ランク付けでは、バシトラシンが含まれるポリペプチド系に属するもののうち、コリスチン及びポリミキシンBを除くものについては、3段階中の一番下の「重要」としてしております。国内では、冒頭御紹介したように、軟膏剤としてのみ販売されておりまして、国内の感染症治療ガイドラインにおいて、バシトラシンが推奨薬とされているものではありません。

30ページは、海外での使用状況について御参考の情報を記載しております。報告の数は限られていますが、腸管内に定着したVREの除去や*Clostridium difficile*による抗菌性物質関連大腸炎の治療にバシトラシンが一定の効果を示すとする報告もありますが、日本国内では、これらの感染症に対する推奨薬とは位置づけられておりません。

12行目～14行目は削除しているのですが、ここは前回のワーキンググループで*Streptococcus pyogenes*については記載不要と結論が得られておりましたところ、事務局のミスで記載をしておりましたので、削除したものです。

続けて、「ハザードの特定に係る検討」です。国内の家畜由来の腸球菌では、MICが256 µg/mLを超える耐性と考えられる数が多く確認されており、バシトラシンに耐性を示す腸球菌が食品を介して、ヒトに伝播する可能性はあります。一方で、これらの食品を介した感染症には、ほかの系統の有効の代替薬が十分あり、バシトラシンは推奨薬とされていません。以上より前回御審議いただいたとおり、牛、豚及び鶏に亜鉛バシトラシンを使用した結果として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断したと結論づけています。

最後に31ページが、「食品健康影響評価」の結論です。(1)は、ハザードが特定されないことを再度記載しておりまして、(2)で、したがって、家畜に亜鉛バシトラシンを使用することにより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。(3)は、ほかの評価書にも記載しているものですが、モニタリング等の情報収集の必要性に関する記載です。説明は以上です。

○田村座長 それでは、何か御質問、御意見がありましたら、お願いします。早川先生。

○早川専門委員 資料を頂いたときに見ておくべきだったのですが、28ページ目のヒトのVREの治療のところなのですが、28ページ目の21行目からですね。腸球菌を起因菌とするヒト医療において重要な感染症として、VREが挙げられる。VREの治療には、リネゾリドまたはキヌプリスチン/ダルホプリスチンのところなのですが、ここは細かいことで恐縮なのですが、キヌプリスチン/ダルホプリスチンを使うことは臨床現場ではなくて、恐らくというか、ダプトマイシンもしくはリネゾリドという使用が現在標準的で、このJAIDのガイドラインを今、見てみたのですが、どこから引用してきたのか、ちょっと確認ができなかったのですけれども、かなり実態と乖離した記載なので、そこが気になったというところでは。

○田村座長 分かりました。実際だと、そのところをダプトマイシンに変えればよろしいですか。

○早川専門委員 そうですね。ダプトマイシン、今、添付文書を見ているのですが、実際の臨床現場では、こういった状況のときにダプトマイシンを使うのですが、欧米のガイドラインとかには、結構明確に記載があるのですけれども、日本の効能・効果では、適応菌種がMRSAだけなのですよね。適応外として、実際には使っているという形なのですけれども、キヌプリスチン/ダルホプリスチンに関しては、静脈の炎症とか疼痛が出ることが多くて、注射で投与というのを、わざわざこの薬を使ってやるということが、現実的には、まずあり得ない状況でして、変えるのであれば、ダプトマイシンというふうに変えれば。その引用文献のJAIDの推奨とずれてきてしまうかもしれないのですけれども。

○田村座長 それでは、事務局、訂正をお願いします。

○平松評価専門職 御指摘をありがとうございます。原案は、JAIDのガイドラインの最後のほうにある多剤耐性菌の治療をまとめて記載されている、MRFAとか、VREとか、CREの部分を参照としていました。

○早川専門委員 そうですね。確かに小さく書いてありますね。

○平松評価専門職 ただ、実態を記載することが重要と考えるので、御指摘のとおりリネゾリド、ダプトマイシンに修正いたします。

○早川専門委員 日本の添付文書からはずれてしまうのですけれども、欧米的な推奨の裏づけという点では、十二分に取れるかなと思います。

○田村座長 それでは、荒川先生から指摘があった部分を訂正しているのですけれども、荒川先生はいかがですか。

○荒川専門委員 そうですね。こういう事実があるということだけ記載していただければ、評価の前提として、情報提供ということで、こういう記載をしていただければ、これでよろしいかなと思います。

○田村座長 分かりました。ほかに何かありましたら、お願いします。進めてしまってよろしいですか。池先生、お願いします。

○池専門参考人 先ほどのダプトマイシンの指摘なのですが、腸球菌の米国の総説や欧米の一般のガイドラインには、VREの治療薬としてダプトマイシンが入っております。ただ、日本において、これが適応菌種として承認されていないのかなと思って、何も指摘していなかったのですが、ダプトマイシンを入れられるものなら、入れておいていかと思います。

○田村座長 それでは、ダプトマイシンを入れるときに、適応外であるけれども、と入れてよろしいですか。

○池専門参考人 ダプトマイシンが入っていないのは、日本の問題ですよ。日本の臨床で使っていれば、問題ないと思うのですが。

○田村座長 事務局、どうですか。ダプトマイシンが使われているけども、ダプトマイシンの対象菌種にVREが入っていないという状況のようです。

○平松評価専門職 承知しました。記載案を先生方から少し、この一文について頂けますと幸いです。

○池専門参考人 一般的にダプトマイシンも含まれる、でいかがですか。

○矢野課長補佐 事務局でドラフトをすることは可能なのですが、できれば、現場の先生方の御意見を頂戴したいと思いますので、こちらは一旦預かりにさせていただきまして、後日、担当する先生方に協議をかけさせていただきます。

○田村座長 それでは、表現の方法を検討していただければと思います。

それでは、最後の結論について説明がありましたけれども、これはこのことでよろしいですか。特にないようですので、それでは、全体を通して、何か意見、コメントがありましたら、お願いします。

ないようですので、これまでの審議を基に、本日の審議結果をまとめてみたいと思います。家畜に使用する亜鉛バシトラ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、亜鉛バシトラシンが家畜、牛、豚及び鶏に使用された結果として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。したがって、家畜に亜鉛バシトラシンを使用することにより選択された薬剤耐性菌は、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る。

なお、薬剤耐性菌に関する詳細な方法について、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によろしい

でしょうか。

ありがとうございます。それでは、事務局は作業をお願いいたします。先ほどの宿題のところもよろしくをお願いします。

○平松評価専門職 承知しました。先ほどの点も含めた確認をさせていただき、手続を進めたいと思います。修正した評価書案につきましては、最終的に先生方に御確認いただいた上で、委員会への報告、意見情報の募集等の手続を進めてまいります。

○田村座長 それでは、続いて、議題「(2) 家畜に使用するスルフォンアミド系合成抗菌剤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。

○矢野課長補佐 田村座長、ありがとうございます。

それでは、初めに簡単に本案件の背景について御説明をさせていただきます。スルフォンアミド系合成抗菌剤については、当ワーキンググループで審議するのは3回目となります。1回目は、昨年9月に開催いたしました前々回のワーキンググループでして、対象とする剤の明確化、ハザードの特定を行いました。その結果、スルフォンアミド系合成抗菌剤については、単剤とST・S0合剤、これらを分けて審議するということについて合意しております。また、それぞれ単剤をハザードの特定なし、ST・S0合剤は黄色ブドウ球菌と大腸菌をハザードとして特定することとなっております。

前回のワーキンググループは、スルフォンアミド系合成抗菌剤の単剤について審議を行いました。今回は、ST・S0の合剤に関して、その評価書の審議をお願いしたいと思います。従来の予定では、ST・S0合剤について、本日全ての審議を終わらせるという大変野心的な予定を立てていたのですが、情報が膨大であったこと、そして、ハザードが特定されたため、慎重な審議が望ましいことから審議を2回以上に分けたいと思っております。今回は第2章、ハザードの特定に関する知見まで評価書案を作成いたしましたので、時間の許す限り、そこまで御審議いただければと思います。

なお、前々回の審議におきまして、ST・S0合剤にして頂戴している宿題及び課題が3点ほどございます。まず1点目は、黄色ブドウ球菌をハザードとして特定した背景。特に家畜関連型のMRSAについて情報をきちんと追記すること。2点目が、リステリアとエルシニアに關しまして、ハザードとして特定はしないものの、その検討経緯を記載すること。そして、3点目といたしまして、STとS0の交差耐性について検討すること。この3点が宿題及び検討として残っております。これらを踏まえつつ御審議いただければ幸いです。

それでは、詳細を平松より御説明させていただきます。

○平松評価専門職 それでは、資料3を御覧ください。まず6ページの「3. 評価の範囲」を御説明します。こちらは先ほど矢野から御説明したとおり、単剤とST合剤等を別で審議することを記載している部分です。こちらについて、分けて評価を行った理由ですけれども、相乗効果を示すこと、耐性率の動向が異なることということに加え、以前のワーキングの審議の中で、ヒトの治療薬としての重要性が異なるというポイントを挙げていただい

ておりましたので、39行目に追記をしております。

続きまして、少し飛んできまして、10ページの表2に、国内におけるヒト用及び動物用医薬品としてのST合剤等の承認状況をまとめております。家畜に対しては、上から4つの組合せが承認されておりますが、ヒトで使用されるのは、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの組合せのみです。

続きまして、11ページの表3が、家畜での具体的な使用方法です。牛、豚及び鶏に経口または注射により投与され、表3に挙げているような菌種、細菌や原虫による呼吸器病、消化器病等に使用されます。

12ページの表4及び13ページの表5に移っていただきまして、こちらは推定の動物用医薬品の販売量となっております。表4が動物種別の販売量も含めている表なのですが、スルファモノメトキシシン、スルファジメトキシシンは配合剤としてだけではなく、単剤としての販売もされておまして、その量も含んだ値となっておりますので、表5で単剤と配合剤の内訳を記載しています。

販売量の概要については、13ページの6行目から記載しております。家畜において最も販売量が多いのは、スルファメトキサゾール・トリメトプリムでして、年間52.5～76.2 t、次いでスルファモノメトキシシン・オルメトプリムが年間約3.3～4.1 tであり、スルファジメトキシシン・トリメトプリムとスルファドキシシン・トリメトプリムは1 t以下となっております。スルファメトキサゾール・トリメトプリムについては、2018年で見ると、9割が豚用、残り1割が鶏用で、2010年以降は、販売量は概ね横ばいとなっております。

続いて13ページが海外における評価状況等です。WHO及び次のページのオーストラリアでは、3段階中の2番目、米国では3段階中の1番上の重要度にST合剤が分類されております。追加の情報として、ここに記載できていなかったのですが、EUの重要度ランクの情報にもST合剤は含まれておまして、こちらで御紹介するとともに、ワーキングの後に追記を行いたいと考えております。

EUでは、4段階中、最もリスクが低い「カテゴリーD」に分類されておまして、その概要として尿路感染症や呼吸器の感染症等、黄色ブドウ球菌による皮膚感染症等の治療に用いられている。また、主に耐性遺伝子の核酸により、スルフォンアミドとトリメトプリムに対する耐性が急速に広がっていることなどが、その重要度ランクの中で記載されておりました。また、そのEUの重要度ランクの中では、腸内細菌化細菌及び黄色ブドウ球菌は潜在的な人獣共通の感染症のハザードとされておりました。こちらについては、次回ワーキングまでに追記案とともに先生方にお示ししたいと思っております。

続きまして、14ページの3. 薬物動態についてです。

15ページのボックスに、佐々木先生から事前に頂いたコメントを記載しております。内容としましては、配合剤の動態について、単剤をそれぞれ投与したときと通常は違いがないという考え方が基本ということ。また、ST合剤で単独の投与と動態が変わるという話もないはずということ。これらを踏まえまして、合剤で両者の動態を追っているようなデー

タがありましたら、その記載のみで単剤のデータを記載する必要はないとコメントを頂いております。プラスで動物種による差や、単回投与した場合と持続的に飼料として投与した場合のデータの差などが分かるように、参照のS171と172というデータが文献にございまして、こちらのデータをもう少し詳細に書くと良いと御指摘を頂いておりましたので、14ページの19～27行目に、スルフアメトキサゾール・トリメトプリムの動態の情報、38行目から15ページの6行目にかけて、スルフアモノメトキシシン・オルメトプリムの薬物動態に関する情報を追記しております。

続いて、15ページの下の部分から「4. 抗菌活性」についてです。細菌の葉酸代謝経路において、スルフォンアミドはDHPS、トリメトプリム及びオルメトプリムはDHFRという酵素の競合阻害薬として作用します。配合剤として同時に投与することで、葉酸合成経路を逐次遮断し、相乗的な殺菌作用を示します。

16ページに、抗菌スペクトルに関する記載がございます。グラム陽性菌及び陰性菌に抗菌作用を示しまして、表6に参照菌株に対する具体的な抗菌スペクトルのデータを示しております。

続きまして、17ページの下の部分に（3）として、家畜の病原菌に対するMIC分布の情報を記載しております。動物用医薬品として承認されているST合剤等の有効菌種に対するMICを表7に示しています。

続いて、18ページの下の部分から、指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するMIC分布として、JVARMの健康家畜由来細菌に対するST合剤の感受性に関するデータを記載しております。概要が19ページの7行目からありまして、まず大腸菌につきましては、牛由来株の耐性率が2～5.3%と低いものに対して、豚及び肉用鶏由来株の耐性率は、牛由来株と比較すると高く、豚由来株で23.6～34.4%、肉用鶏由来株で24.8～34.7%で推移していますが、耐性率の明らかな上昇は見られないとしております。

サルモネラについては、肉用鶏由来株の耐性率が2012～2014にかけて、31.9～51.6%と上昇し、その後は50%以上の耐性率で推移しています。牛及び豚由来のサルモネラについては、2017年のみデータが公表されておまして、牛、豚ともに大腸菌のそれぞれの由来株と同程度の耐性率でした。

続きまして、少し飛んでいただいて、21ページから耐性機序及び耐性遺伝子に関する記載です。耐性機序の部分について、事前に事務局からの御質問として、スルフォンアミドとトリメトプリム、それぞれに耐性を獲得したものが、ST合剤に対して耐性を示すと考えられるかということをお伺いしておりました。これについて、田村先生と池先生から、明確に記載している文献はないものの、その考え方でいいと考えるとコメントを頂いております。

池先生からは、ボックスに記載している考察とともに、参照文献を頂いておりますので、机上配布資料2として、皆様のお手元に紙で配布しております。池先生から頂いた記載案は、スルフォンアミドとトリメトプリム、それぞれに耐性を持つものが、ST合剤に耐性を示すと考えられる根拠を詳細に記載いただいたものと理解しております。こちらの頂いた

記載案も含めまして、現在の評価書の本文で言いますと、21ページの2行目～4行目の一文に該当するような内容だと思いますが、こちらは修正か追記等が必要であれば、御意見を頂きたいと思っております。池先生の記載案で採用すべきところを本文に追記していくような形かと思いますが、御意見をお願いいたします。

同じ部分の21ページの7～8行目の部分で、括弧で囲んでいる一文ですね。「ただし、ST合剤等は、葉酸合成経路の複数の段階に作用する薬を複数同時に投与することにより、相乗的な抗菌活性を期待する製剤であることから、それぞれが耐性を獲得したとしても加算的に作用するとは限らない」という一文ですが、こちらにつきましては、当初そういう可能性もあるかと思ひ、事務局で記載を案として、していたものなのですけれども、それぞれのスルホンアミドとトリメトプリムに対する耐性を獲得することで、ST合剤耐性になるという考え方であれば、この括弧の中の記載は削除すべきかと考えておりますので、その点も含めて御確認をお願いいたします。

10行目から記載している、オルメトプリムの耐性機序については、新たな情報は得られませんでしたので、そのままトリメトプリムと同様と推察されるとして、ワーキンググループの御判断という形での残しております。

22ページから、スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性機序を5種類に大別して記載しております。このうち、「⑤薬剤耐性標的酵素による獲得耐性」について、よく調べられておまして、スルホンアミドとトリメトプリム、それぞれが標的とする酵素を代替する酵素をコードする耐性遺伝子として、スルホンアミド耐性遺伝子 *su1* と、トリメトプリム耐性遺伝子 *dfr* が知られております。

su1 と *dfr* について、23ページの22行目から、「耐性遺伝子の分布」及び伝達の項目で、各種最近のプラスミドやトランスポゾン等の可動性の遺伝因子の上から検出されている報告がございますので、その報告を中心に詳しくまとめ記載をしております。

説明は以上です。

○田村座長 事務局から、耐性機序及び耐性決定因子までの説明がありました。何か御質問、コメントがありましたらお願いします。

○田村座長 それでは、今のところ以外のところで、何かありましたらお願いします。特に最初に説明のありましたST合剤と単剤を分けて評価するという理由についてです。これでいいのではないかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。よろしいですね。

それでは、池先生、先ほどの21ページの4行目からの記載なのですけれども、いかがでしょうか。

○池専門参考人 結論は事務局の案と同じ結論かと思うのですが、ただ、ここに記載したように、データはほとんどないのが現実のようです。限られたデータから見る限りにおいては、両方の薬剤に耐性のときに相乗効果が出ないということは推測できるので、もし可能ならば、限られた情報を具体的に書いておけばいいかなと思ひまして、記載案を提示いたしました。

○田村座長 事務局案に加えるようなところがありましたら、指示をお願いしたいのですが、

○池専門参考人 21ページ目の枠内に記載案と書きましたが、具体的なデータを示しておいて記載されたほうがいいのかと思ひまして、このような記載を試してみました。

○田村座長 事務局はいかがですか。

○平松評価専門職 それでは、池先生から記載案の部分で頂いている内容ですね。ST合剤はスルファメトキサゾールに感性であれ、耐性であれ、感性レベルまで相乗効果を示すということが1点で、もう1点が、トリメトプリムに対するMICが比較的高いような菌種や、トリメトプリムが適応外の菌種においては、ST合剤のMICは相乗効果を示さないということから、それぞれ耐性の菌に対しては抗菌活性を示さないと推測されるということ。その2点を追記するという事でよろしいでしょうか。

○田村座長 では、それをお願いします。よろしいですか。

○矢野課長補佐 座長、すみません。1点だけ確認させていただいてもよろしいでしょうか。今の池先生の御意見なのですけれども、池先生のボックスの中に入っている記載案を読み上げていただいたと理解しております。こちらの記載を上に記載にかぶせる形で修正することになると思うのですが、事務局案の4行目～7行目については残して、7行目の後ろが括弧で書かれているところについては全て削除し、池先生の記載にすげ替えるという形でのよろしいでしょうか。ここの記載ぶりだけ確認をさせてください。

○池専門参考人 それでいいと思います。

○田村座長 この4行目からは全体的な総論的な話なので、それに続けていただければ、いいのではないかなと思います。

○矢野課長補佐 了解いたしました。ありがとうございます。

○田村座長 それでは、それ以外のところでもありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き、事務局から説明をお願いします。

○矢野課長補佐 田村先生、1点だけ提案でございます。本日は午後ということで、3時間の審議のお時間を頂戴しております。もしよろしければ、切りがいいここで10分程度のお休みを御提案したいと思ひているのですが、いかがでしょうか。

○田村座長 どうですか。休みを取ったほうがよろしいですか。同意という意見がありましたので、3時20分開始でよろしいですか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。では、3時20分から再開ということでよろしく願いいたします。

○田村座長 3時20分から再開します。

(休 憩)

○田村座長 それでは、説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、続きから御説明いたします。資料3の26ページの6. 関連するヒト用抗菌性物質の部分を御覧ください。

まず、26ページの(1)が交差耐性に関する記載です。事前にスルフォンアミドとトリメトプリムの配合剤であるSTと、スルフォンアミドとオルメトプリムの配合剤であるS0が交差すると考えて良いかという点について伺っておりました。田村先生と池先生からは、現在の記載で良いのではないかとコメントを頂いております。

一方で、明確にSTとS0の交差耐性について言及するような文献は、その後も見つけられませんでした。そのため、オルメトプリムがトリメトプリムの誘導体であること、また、共にDHFRという同じ交差に対する競合阻害薬として作用することから、交差耐性が生じると考えたワーキングで御判断されたという意図の文章にして、4行目～7行目の部分を少し修正しております。今回、STに加えて、S0を評価の対象に含める理由の一つともなる部分ですので、いま一度、STとS0が交差すると考えて良いか。また、この記載内容で良いかという点について御確認をお願いしたいと思います。

26ページの19行目から、共耐性に関する記載です。先ほど御紹介した*sul*遺伝子及び*dfx*遺伝子と、ほかの抗菌性物質に対する耐性遺伝子を同時に保有する大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターの報告を27ページにかけてまとめています。

28ページに移っていただきまして、ST合剤等重要度に関するパートです。食品安全委員会の作成した重要度ランクづけでは、スルファメトキサゾール・トリメトプリムを3段階中2つ目の「Ⅱ:高度に重要」に分類しています。ヒト医療におけるST合剤の適応菌種及び適応症は、表10にまとめてありますとおりです。国内の感染症治療ガイドラインでは、ST合剤はMRSAによる皮膚、尿路、呼吸器等の感染症、*Stenotrophomonas maltophilia*による肺炎、大腸菌による尿路感染症等の治療に第一選択薬、または推奨薬として用いられます。

少し短い細切れの御説明ではございますが、先ほどSTとS0の酵素の部分について、少しポイントとなるところでありますので、一度ここで御説明を区切って、先生方に御確認、御議論を頂ければと思います。よろしく御願いいたします。

○田村座長 この合剤について、S0を加えるという話になっていたのですが、このS0に関するデータがほとんどないという状況でありますので、STのデータを外挿して使っていかなければいけないという状況にあります。ですので、前提としての設定が交差しないと使えないということになりますので、この交差について御意見がありましたらお願いします。S0については、動物しか使っておりませんので、医療におけるデータがほとんどないのが現状です。交差するという前提で進めてよろしいでしょうか。

荒川先生、意見はありますでしょうか。

○荒川専門委員 特に、よく書いていただいているので、いいと思います。

○田村座長 分かりました。それでは、交差するというところで進めるということで合意が得られましたので、事務局、それでは、続けてお願いします。

○平松評価専門職 ありがとうございます。承知しました。

それでは、引き続き御説明します。28ページの「7. ハザードの特定に係る検討」の部分を御説明します。こちらは冒頭で、まず前回、ハザードの特定の作業をしていただいたときの作業のステップを説明しております。

19行目から、家畜に使用するST合剤等の有効菌種、または主要な腸管感染症のうち、病原体が細菌であり、国内の家畜から生産された畜産食品の経口摂取を介してヒトに感染し得る感染症の起因菌及び、感染症法の1～5類の感染症の起因菌のいずれかに当てはまるものをピックアップしまして、プラスして、指標菌の腸球菌、大腸菌、主要な食中毒菌であるサルモネラ、カンピロバクターを一度全てピックアップしてきた上で、29ページの5行目から記載しておりますが、発生暴露影響の観点から、ヒトに対して健康上の危害因子となる可能性があるもの、ハザードというものを特定する作業を行いましたという説明が、29ページの9行目までの記載です。

その結果を表11に記載したとして、表11をまとめておりました。ここで少し事前にお送りしているものから、先行になっている部分について御説明します。少し大きな変更に見えますが、変更の内容として、30ページの下ボックスに書いてありまして、大きな内容の変更というものではございません。

まず1つ目が、冒頭に宿題として、矢野から御説明いたしました、エルシニアとリステリアについて、前回の審議で検討過程、ハザードとしては特定しないものの、検討過程を評価書に記載するものというふうな扱いをしておりまして、明確にこのハザードとして特定しない検討過程を追記したというものです。それが29ページの11行目～16行目です。

具体的には、エルシニアにつきましては、エルシニアによるヒトの腸管感染症は自然治癒することが多く、ST合剤が推奨薬とはされていないということ。ただし、海外において重篤患者等へのST合剤の使用が有用とされているような場合もあるということで、エルシニアの表11の影響の部分を「△」にしております。その理由を記載しております。

続けて、リステリアに関する記載ですが、国内の畜産現場において、ST合剤耐性のリステリアの分離報告は見当たらず、また、ヒトのリステリア髄膜炎に対して、ST合剤は第二次選択薬として位置づけられているということで、前半の部分が表11の発生を「△」とした理由、後半の部分が、影響を「△」とした理由をそれぞれ記載しておりまして、以上より、③の影響、または①の発生の可能性が低いため、エルシニアとリステリアはハザードとして特定しなかったという部分を明確に記載したものです。

29ページの下部分の表11が移動している点につきましては、30ページのボックスの2ポツ目なのですが、全体の構成として、表11の内容に触れているのが、29ページの25行目までの内容となっております。ここまでの記載が表11でも検討について触れている記載でした。一方で、30ページの2行目～19行目まで記載しているものは、表11での検討に加えて、プラスアルファで指標細菌かつ常在菌である腸球菌や大腸菌等について、調剤菌であるがゆえに耐性遺伝子を伝達する可能性についての検討を記載してあるものでした。そのため、表11は29ページまでの内容に関連するというので、30ページから29ページに

場所を移動したというものです。

その他、明確化のための追記を少し行っておりますが、最終的な結論としましては、31ページを御覧ください。31ページの一番下の2行目から、これらを検討した結果、表11にあるとおり、黄色ブドウ球菌及び大腸菌については、発生から影響までの全てに当てはまる。これは表11で全てのステップが「○」になっているという意味ですが、全てに当てはまると考えられたことから、黄色ブドウ球菌及び大腸菌による感染症について、以下、ハザードの特定に係る検討において考慮したということで、32ページ以降に、(1)、(2)として、黄色ブドウ球菌、大腸菌の感染症に関する記載をしたというふうに整理しています。

ここに関連して、まず32ページの上のボックスの部分ですが、甲斐先生から、31ページの今、申し上げた黄色ブドウ球菌と大腸菌を特に考慮したという記載の部分について、黄色ブドウ球菌が急に言及されるような印象を受けるので、表11の内容に触れて、黄色ブドウ球菌がどうして特定されたのかということを追記すべきというふうに御意見を頂いておりました。それを踏まえて、31ページの先ほど御紹介した2行目～4行目の表11で「全ての可能性が当てはまると考えられたことから」という文章を追記しております。

もう一点、31ページに大きなボックスを作成している部分です。こちらは事前送付した際にも御確認いただいておりますが、腸球菌について、以前のワーキンググループでハザードの特定の検討を頂いた際に、腸球菌はスルホンアミド、単剤に対しては自然耐性であることから、ST合剤に対しての自然耐性を示すと、事務局案を作成する際に少し勘違いをしておりまして、発生も影響も「×」として検討表をお示ししておりました。実際には、ST合剤は腸球菌に対しても抗菌活性を示しますので、改めて検討過程を御確認いただき、結論としては変わらず、腸球菌をハザードとして特定されないという考え方で差し支えないでしょうかという御確認を頂いておりました。田村先生、池先生から、この考え方で差し支えないとコメントを頂きました。そのため、結果は変わらず、腸球菌についてはハザードとして特定しない方針で作成をしております。御確認をよろしくお願ひします。

続きまして、ここまでのステップで特定された黄色ブドウ球菌と大腸菌と大腸菌について、32ページ以降に記載している部分です。こちらは、まず黄色ブドウ球菌に関する検討ですが、ヒト医療において、ST合剤が推奨薬または第二次選択薬として使用される場合として、中等症以下の浅在性皮膚・軟部組織感染症やMRSAによる尿路感染症において感受性が確認された場合、また、MRSAによる肺炎等があると記載をしております。

32ページの18行目以降は、家畜との関連が認められるMRSAとして、国内外のヒトまたは家畜からのLA-MRSAの分離に関する報告を記載しております。田村先生から幾つか提供いただいた文献がございまして、こちらについては机上配布資料3として、皆様のお手元にも配布をしております。

33ページのボックス内に記載をしている内容についてなのですが、黄色ブドウ球菌をハザードとして特定する際に、ヒトでST合剤が治療に使われるARSAについて、食品を介して家畜からヒトへの伝播が起こるかどうかなどという点が論点になっておりました。最終

的には、海外において、LA-MRSAによる健康被害が出ており、食肉が感染に関与していることが示唆されているような報告もあるということ considering、ハザードとして特定するという結論に至っております。

32ページの28行目から、最後の一文で「食肉の感染への関与を示唆するものもある」というふうに記載しておりますが、そこまでの参照は、提供いただいたものも含めて、追記しているのですけれども、具体的に、この食肉の感染への関与を示唆するものがあるというような報告については、事務局のほうで見つけることができおりません。特定の議論の際に、豊福先生がたしかデンマークの報告をその場で、リアルタイムで参照されながら御紹介いただいたと記憶していますので、その文献について、ぜひ豊福先生から御提供いただきたいということと、また、ほかにも該当するような文献がございましたら、どなたでも御提供いただけますと大変ありがたいです。よろしくお願いたします。

続いて、(3)の大腸菌についてです。こちらは特に内容の修正等を行っておらず、大腸菌による尿路感染症に対して、ST合剤が使用される場合があります。また、海外の報告書でヒトの尿路感染症の原因菌となるExPECが食肉の摂取による腸管内への定着に引き続いて、尿路感染症を発症させることを示唆する情報や、ExPECのST合剤耐性率の上昇が問題となっているような情報がありましたので、併せて記載をしております。ここまでの情報を踏まえ、34ページで以前、御議論いただいた結論どおりのハザードの特定をしております。

ヒト医療分野でST合剤が第一選択薬または推奨薬として、MRSA感染症やExPECによる尿路感染症に対して使用されていることから、牛、豚及び鶏に対してST合剤等を使用した結果として選択されるST合剤耐性黄色ブドウ球菌及び大腸菌をハザードとして特定する案としております。

説明は以上です。

○田村座長 何か御質問、御意見がありましたら、お願いします。菅井先生。

○菅井専門委員 菅井です。これは早川先生か山岸先生にお聞きしたいのですが、尿路感染症の大腸菌の第一選択薬というふうに最初に書いてあるのですが、それは今でも間違いはないというか、それはそれでいいのですか。

○田村座長 いかがでしょうか。

○早川専門委員 第一というのは、少し言い過ぎかもしれないですね。ESBL大腸菌の場合、ST合剤に耐性を持っていることが多く、それは今2割くらい、臨床現場でかなり頻度が高く出会うことになってきており、ST合剤は感受性を見ない状況で第一選択として使うシチュエーションは、ちょっとないかもしれないですね。

○菅井専門委員 JANISでも今、ST合剤は大腸菌に入っていませんよ。

○早川専門委員 感受性があれば、大事な薬なのですけれども、耐性がそこそ少数割くらいの確率で出会うので、今、J-SIPHEのデータを見てみますが、第一選択として使うというのは、確かにおっしゃるように、少し言い過ぎなところはあるかと思えますし、実際に感

受性を見なければ、使いにくいというところはあるかと思います。

○田村座長 山岸先生、今の点について何かありますでしょうか。

○山岸専門委員 自分からは、特にありません。

○田村座長 池先生、お願いします。

○池専門参考人 多分、第一選択という言葉はやめたほうが良いと思います。一般に尿路感染症はST合剤をいきなり使うことはないと思います。副作用のある薬ですから、何かほかに使用薬がないときには使うだろうと思います。○田村座長 それでは、第一選択薬というのを外せばよろしいですか。

○池専門参考人 そう思います。選択薬の一つであるということではいかがでしょうか。

○田村座長 菅井先生、それでよろしいですか。

○菅井専門委員 ちょっと気になっていましたので、確認させていただきました。

○田村座長 それでは、よろしいですか。どうぞ。

○豊福専門委員 豊福です。今チャットのほうにデンマークのモニタリングデータのリンクを一応、貼っておきましたので、それでいいのかどうか、後で事務局のほうで確認いただきたいと思います。

あとは書きぶりの話なのですが、例えば29ページの11～16行に追記していただいたところで、最初の2行がエルシニアで、後半がリステリアなので、一応この13行目の「もある。」の後に改行をして、違うバクテリアの話をしているということで、改行をしたほうがいいのかというのが1点。

これも書きぶりの話で、31ページの3行目、「①発生から③影響までの全てに当てはまる」と、例えば①～⑩とか、すごくいっぱいあるのでしたら、こういう書き方のほうが良いと思うのですけれども、①、②、③しかないのでも、①発生、②ばく露、③影響までと書いたほうが、読む人に対しては読みやすいのではないかと思います。

○田村座長 分かりました。では、事務局、それでお願いします。

○矢野課長補佐 田村先生、ありがとうございます。今の豊福先生の修正案は了解でございます。ごめんなさい、1点だけ確認なのですけれども、菅井先生と早川先生と山岸先生のやり取りで、主に33ページの20行目の「第一選択薬とされるST合剤の有効性の低下が問題となっていること」という、この第一選択薬という言葉を外すという議論があったかと思えます。一応、第一選択薬ではなく、第二選択薬になった場合は、表の中で「△」になることが多いのですけれども、こちらは引き続き「○」の扱いでいいというか、今までのルールとは若干変わるのですが、それなりに重要なものだとして、影響の部分「○」にしてよろしいという判断でいいですか。そこだけ確認をさせていただきます。

○早川専門委員 臨床的には、外来で経口で使える大腸菌に対するお薬というのは、基本的にキノロンかST合剤になることが非常に多いので、薬剤感受性がある状態であれば、現場的には、かなり治療の優先順位が高く考慮される薬でもありますし、実際によく使われていますので、そういった点からは第二になっても外すというのは、なくてもいいのかな

とは思うのですけれども、そのこのルールのところで、これまでとパターンが違うと言われてしまうとあれなのですが、非常に頻度の多い感染症ですよ。リステリアとかと違って日常的に外来とかでよく出会う感染症で、感受性があれば、経口で重要な薬の一つであるという位置づけからは、「△」にしないでいいのではないのかなというのが、個人的な意見ではあります。

○田村座長 菅井先生どうぞ。

○菅井専門委員 *sul*はもうインテグロンの形で大腸菌には非常に入りやすいものですので、依然として「○」にしておく必要があるのではないかと思います。

○田村座長 どうもありがとうございます。山岸先生。

○山岸専門委員 自分も早川先生と似ていますが、泌尿器科では術前・処置前にST合剤を使用することはまずありませんが、外来ではしばしば使っていきますので、「△」にしない方向で、僕もいいのだと思います。

○田村座長 分かりました。それでは、事務局、それは「○」の扱いということでよろしいですか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。先生方、ありがとうございます。大変有益な情報でございましたので、それらを反映させていただきたいと思います。

○田村座長 菅井先生どうぞ。

○菅井専門委員 山岸先生は泌尿器科ですので、お聞きしたいのですが、最近、キノロンの耐性がすごく増えてきていて、そういう意味でSTが使われる頻度が上がってきているということはあるのでしょうか。

○山岸専門委員 大腸菌のキノロン耐性の増加からST合剤の処方が増えている印象は持っていません。セファロスポリン系の処方がもとより多く、比較的少数の先生がST合剤を処方している、という傾向が続いていると思います。実は内科とか開業している先生とかは結構使っていますが、大学とか大手の病院の先生は、ST合剤をほとんど使っていないです。キノロンばかりを使って、おしまいにしてしまって、あまり耐性菌を気にしない先生もいっぱいいらっしゃるのですけれども、僕などは外れていても治ってくるようなときもあるので、実際は泌尿器科の中では、あまり気にしていない治療ですね。

○菅井専門委員 ありがとうございます。

○田村座長 それでは、それ以外のところなのですか、池先生、31ページの腸球菌についての話は、これでよろしいですね。分かりました。

それでは、それ以外のところで何かありますでしょうか。最終的にハザードとしては、黄色ブドウ球菌と大腸菌を特定したという結論ですが、それでよろしいですか。

○池専門参考人 家畜由来のMRSAが食品を介して人に感染した報告はあるのですか。家畜に接触した人、家畜を取り扱っている人々に家畜から感染という論文はあるようですが、食品を介しての感染の報告は見つからないようですが

○田村座長 それはありません。ただ、肉から分離されるというだけの話です。

○池専門参考人 家畜接触者が感染したという報告はあるようですが、これを防ぐには家畜との接触を減らすというのが、一つの防御方法だと考えられます。もう一つは、家畜のMRSAなり、ブドウ球菌がヒトに感染症を起こすというのは、細菌学的にそう簡単ではないと思われま

○田村座長 食肉を生で食べることは、今、日本では法的にできないので、必ず加熱処理、調理されてから、ヒトが食べるという形になります。そこでもリスクが下がります。それと今、ヒトから分離されているLA-MRSAというのは、家畜から分離されているものと性状がえらく違いますので、家畜由来以外のルートもあるのではないかとというようなことを論文にたしか書いてありました。

○池専門参考人 ブドウ球菌は宿主又は種特異的な形質を持っていますよね。ヒト感染菌、院内感染菌、市中感染菌、家畜感染菌、それぞれ違う遺伝学的形態又は特性を持っているはず

○田村座長 事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 田村先生、すみません。1点だけ、実はこの議論はまさに前回ハザードの特定のときに行った議論と同じかと理解しております。事務局側が理解している内容といたしましては、まさに先ほど、豊福先生より提供のごさ

○田村座長 分かりました。それでは、ほかに何か御意見はありますでしょうか。全体でも構いません。

○荒川専門委員 荒川です。30ページの16行目のところから、CREとVREについての記述がありますけれども、よく分かっている人は分かるのですが、CREとVREは使う薬が全く違うので、CRE及びVRE感染症というふうに一本で書かずに、CRE感染症では、こういう薬を使っ

○田村座長 分かりました。それでは、事務局、よろしくお

○平松評価専門職 承知しました。また、ここの部分で先ほど話題になりました、キヌプリスチン/ダルホプリスチンがまた登場しているので、併せて修正したいと思います。

○田村座長 それでは、何かほかにありますでしょうか。

○菅井専門委員 今回のことに関して、さっき早川先生がおっしゃられた、ダプトマイシンの件ですけれども、化学療法学会の抗菌薬適正使用のテキストに、そのところが記載されていて、ダプトマイシンを使用するというのが書いてありますので、引用で使うのだったら、使えるかもしれません。後でメールします。

○田村座長 お願いします。それ以外のところがありますでしょうか。では、これで事務局はよろしいですね。

それでは、ありがとうございました。これは本日の審議を踏まえて、評価書案の修正・整理を行い、次回には、食品健康影響以降について審議したいと思います。その他、事務局から何かありますでしょうか。

○矢野課長補佐 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は調整でき次第、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、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)