

食 品 安 全 委 員 会
動 物 用 医 薬 品 (第 54 回) ・ 肥 料 ・ 飼 料 等 (第 19 回)
合 同 専 門 調 査 会 (薬 剤 耐 性 菌 に 関 す る W G)
議 事 録

1 . 日 時 平 成 18 年 5 月 29 日 (月) 14:00 ~ 15:52

2 . 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3 . 議 事

(1) 家 畜 等 へ の 抗 菌 性 物 質 の 使 用 に よ り 選 択 さ れ る 薬 剤 耐 性 菌 の 食 品 健 康 影 響 評 価
に つ い て

・ 飼 料 添 加 物 モ ネ ン シ ン ナ ト リ ウ ム

(2) そ の 他

4 . 出 席 者

(専 門 委 員 : 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会)

青 木 専 門 委 員 、 嶋 田 専 門 委 員 、 中 村 専 門 委 員

(専 門 委 員 : 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会)

唐 木 座 長

(専 門 委 員 : 微 生 物 専 門 調 査 会)

荒 川 専 門 委 員 、 岡 部 専 門 委 員 、 寺 門 専 門 委 員

(専 門 参 考 人)

頭 金 専 門 参 考 人

(食 品 安 全 委 員 会 委 員)

寺 田 委 員 長 、 小 泉 委 員 、 本 間 委 員 、 見 上 委 員

(事 務 局)

斉 藤 事 務 局 長 、 一 色 事 務 局 次 長 、 國 枝 評 価 課 長 、 中 山 評 価 調 整 官 、 増 田 課 長 補 佐 、

佐 藤 係 長

5 . 配 布 資 料

資料 1 家畜等に給与するモネンシナトリウムによる薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価について（案）

資料 2 薬剤耐性菌に関するWG（平成 18.3.16 開催）における指摘事項等

6．議事内容

唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから「動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）」を開催します。本日は、7人の専門委員と専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所から頭金先生に出席していただいております。井上専門委員、三森専門委員、渡邊専門委員、池専門参考人は欠席ということでございます。

頭金先生につきましては、代謝の専門家ということで参加をしていただきまして、薬物動態等に関する専門的な御意見をいただければと思っております。前回の会合で、我々以外の専門家の意見が必要であれば御意見を伺うということでしたのでお願いをいたしました。

それでは、頭金先生から、一言ごあいさつをお願いいたします。

頭金専門参考人 国立医薬品食品衛生研究所の頭金と申します。現在、先ほど御紹介いただきましたように、薬物代謝学あるいは薬物動態学を専門に研究を行っております。どうぞよろしくをお願いいたします。

唐木座長 よろしくをお願いいたします。

それから、食品安全委員会から委員が御出席されております。審議の状況によっては御発言いただくこともありますので、御了承いただきたいと思います。

本日は、前回に引き続き飼料添加物であるモネンシナトリウムの使用によって選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価を御審議いただきたいと思います。

会議は公開で行いますが、提出資料の一部については非公開部分がございますので、発言のときには御注意をお願いします。この件につきましては、事務局から説明をお願いします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

中山評価調整官 それでは、お手元にお配りしました資料の確認をさせていただければと思います。恐縮ですが、着席して御説明させていただきたいと思っております。

まず議事次第が1枚紙でございます。続いて座席表、これも1枚紙でございます。名簿も1枚紙でございます。

資料1ということで「家畜等に給与するモネンシナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について(案)」でございます。これが9ページまでございます。

資料2でございますが、これは前回の薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおける指摘事項等ということで、これは両面の1枚になっております。

添付資料53番というものがございます。これはマイコバクテリウムモネンシンに対するMICを調べた論文となっております。

そして資料1につきましては、前回事務局から評価書(案)のたたき台として作成したものを、専門委員からの指摘事項等を受けまして修正させていただいたものでございます。

資料2でございますけれども、先ほど御説明しましたとおり、前回のワーキンググループ会合における指摘事項等と、その回答を表にまとめたものでございます。そして、これらの資料のほかに、お手元に青い厚いファイルがあるかと思うんですが、委員の先生方には薄い方しかないんですけれども、食品健康影響評価に関する資料モネンシナトリウムという資料がございます。ただ、これは既に先生方に送付させていただきましたことから、本日はお二人に1冊というイメージで置かせていただいておりますので、必要な場合については御覧いただければと思っております。

また、これには一部に非公開部分がございます。それを申し上げますと、該当箇所としましては、抄録のところの9ページ、10ページ、23ページ、24ページで、こちらの黄色いマーカーでしるしが付いている部分が、まず非公開の部分でございます。

また、添付資料の6～8番と35番、これは前面マスキングという扱いになっております。ただし、御審議を妨げるものではございませんので、必要な場合には御発言いただければと思っております。

なお、お手元の添付資料53につきましては、前回の評価書(案)の修正に当たりまして、寺門専門委員からの御質問に対する関係資料として、農林水産省が用意したものでございます。

あとお手元の薄いフラットファイルがあるかと思うんですけれども、これにはこれまで御紹介しました、1～7番まで7つの資料がつづってございます。これについては、説明は割愛させていただきたいと思っております。

また、傍聴の方におかれましては、本日配付しませんでした資料につきましては、専門調査会後に事務局で閲覧できるようになってございますので、必要な方は会議終了後に事務局へお申し付けいただければと思います。資料のない場合は、お申し出いただきますよう、よろしく願いいたします。

以上でございます。

唐木座長 先生方、資料はよろしいでしょうか。それでは、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価について、モネンシンナトリウムの審議に入らせていただきます。

まず最初に、事務局から前回会合から今日までの経緯について説明をお願いします。

中山評価調整官 それでは、まず前回の会合まで御審議いただきました、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生物質の重要度ランクづけについての案、国民からの意見・情報に対するワーキンググループの回答について、これにつきましては両専門調査会に報告後、4月13日開催の食品安全委員会です承されまして委員会決定となっております。

また、意見・情報の提供をいただきました、日本細菌学会、社団法人日本感染症学会、日本科学療法学会、財団法人日本抗生物質学術協議会には、本ワーキンググループで御審議いただきました回答とお礼を、4月11日付け文書で発出させていただきましたので、この場を借りてお礼申し上げます。

それでは、家畜等に給与するモネンシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についての、前回の審議状況を御紹介します。

まず、事務局が作成しましたたたき台について御審議いただきまして、それについて資料2にございますような御指摘をいただいております。

また、項目ごとに専門の先生に御担当になっていただきまして、別添資料など関連のデータについて重点的に確認していただくとされまして、その人選につきましては、座長に相談して案を作成するとされておりました。

とりあえず、ハザードの特定に関してですが、その人選について座長と相談しまして、対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態につきましては、頭金専門参考人と嶋田専門委員をお願いしております。

抗菌活性の作用機序、タイプ及び抗菌スペクトル、感受性菌の分布につきましては、井上専門委員と青木専門委員をお願いしております。

交差耐性を生じる可能性のあるヒトのヒト用抗菌性物質、そしてその重要性につきましては、井上専門委員と嶋田専門委員をお願いしております。

薬剤耐性菌に関する情報につきましては、今回のモネンシンナトリウムについては、寺門専門委員と池専門参考人をお願いしております。

本日は、前回のたたき台につきまして、前回の指摘事項や担当の専門委員の御意見を聞

いて修文いたしましたので、この資料1を中心に御検討いただければと思っております。

以上でございます。

唐木座長 それでは、担当委員からのコメントをいただきながら、資料1「家畜等に給与するモネンシナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について(案)」を検討していきたいと思っております。

それでは、事務局から説明をお願いします。説明は指針、フラットファイルにつづったCの別紙にあります、整理表の項目に照らし合わせるようにして、項目ごとに区切っていただきたいと思っております。

最初に、動物用抗菌性物質の名称及び化学構造、使用方法、対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態までということです。

2番目に、抗菌活性の作用機序及びタイプ、抗菌スペクトル及び感受性菌の分布。

最後に交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性、薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報という順番でお願いしたいと思っております。

それでは、事務局から生体内薬物動態までの説明をよろしくお願いいたします。

増田課長補佐 それでは、資料1「家畜等に給与するモネンシナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について(案)」と資料2「薬剤耐性菌に関するWG(H18.3.16開催)における指摘事項等」を用いまして、ハザードの特定についての生体内薬物動態のところまで御説明させていただこうと思っております。

まず、資料1でございますが、前回のたたき台に修正を加えたところについては、下線を引いておるところでございます。そこが新たに修正した部分ということでお示ししております。

まず、家畜等に給与するモネンシナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価という形で、題名を変えさせていただきました。前は、選択される薬剤耐性菌についてということで、この内容が結局食品健康影響評価になっていくということで、題を食品健康影響評価についてということで書いております。

まず「1 ハザードの特定に関する知見」ということで、ここの部分もハザードの特定に関する知見ということと、後ろの9ページの一番最後に「2 食品健康影響評価について」ということで、知見を整理して最終的な結論として2番の食品健康影響評価について記載するという構成とさせていただいております。

それでは「1 ハザードの特定に関する知見」の「(1)名称及び化学構造」でございますが、これはこの前も説明しておりますので、ごくごく簡単に進めていきたいと思いま

す。名称はモネンシンナトリウム、構造式はこのような化学構造をしているということでございます。

有効成分の系統でございますが、モネンシンは *Streptomyces cinnamonensis* の醗酵により生産する抗生物質で、分子中にスピロケタール構造、テトラヒドロフラン環及び環状ヘミケタール構造を有するモノカルボン酸であるということ、このように書かせていただいております。

関連する系統でございますが、ポリエーテル系のイオノフォアとしては、国内では抗生物質であるサリノマイシン、センジュラマイシン、ナラシン、ラサロシドのナトリウム塩等が飼料添加物として使用されているということでございます。

2 ページでございます。使用方法、このところも前回からあまり変わっておりませんので、簡単に説明させていただきます。昭和 51 年に飼料添加物に指定されておりまして、製剤の成分規格及び製造の基準、使用方法等について定められているということでありま

す。
「ア 添加等が認められている飼料の種類及び添加量」ということで、ここは家畜を家畜等としておりますが、これは家きんが入っておりますので、家畜等という形にさせていただいております。

この欄では、使用対象動物と休薬期間がしっかりと示されているということを記載しております。

休薬期間は、食用を目的としてと殺する前 7 日間の牛、豚、鶏またはうずらには使用してはならないという記載になっております。

使用上の注意でございますが、モネンシンナトリウムを含む製剤及び飼料が、対象家畜等に過剰に投与された、または馬に誤って給与された場合には、対象家畜等に発育障害等の作用が起こる可能性があるとしております。このことから、製剤及び飼料には対象家畜等、添加量及び給与方法等に関する「使用上の注意」の表示が義務づけられているということでございます。

特に発育障害なんですけれども、これは筋肉や心筋に作用しまして、心筋症とか、幼若動物では、筋肉の作用で発育障害を起こすということでもあります。ここに、誤って馬に給与された場合と特定しておりますが、馬は非常に感受性が高く、青の資料があると思うんですけれども、別添資料の 15 番というのを見ていただきたいのですが、その 172 ページを見ていただきますと、テーブル 7 というのがございまして、そこにそれぞれの LD50 が書かれております。

牛がモネンシンのLD50が22mg/kg体重から80mg/kg体重ということなのですが、馬においては2mg/kg体重ということで、牛に比べて非常に低いLD50を持っているということで、馬に間違えて投与されると馬が危険だということで、このような記載がなされているということでございます。

それでは、また資料1の2ページに戻っていただきまして「ウ 管理分析の実施」でございますが、製造業者がすべての製造ロットを対象にモネンシンナトリウムの含量を分析することが義務づけられておりまして、分析結果が良好な製品のみが出荷・流通されることとされておりまして。

次に「(3)対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態」ということで、生体内動態に関する知見をここに述べさせていただきます。この部分につきましては、頭金先生からも御指摘をいただきまして修正させていただきます。

まず、アのラットですが、非放射性のモネンシンを含む飼料で予備飼育した後、ラットに¹⁴Cモネンシンを経口投与し代謝及び排泄性を検討しております。その結果、3日以内にそのほとんどが糞中及び尿中に排泄されております。糞中に91.5%、尿中に0.5%排泄されておるということです。糞及び尿中の放射活性はほとんど代謝物に由来しております。糞からは、モネンシンの脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせによる代謝物が分離されております。

イの牛でございますが、非放射性のモネンシンを含む飼料で予備飼育した後、牛(去勢雄)でやっておりますが、¹⁴Cモネンシンを経口投与し、代謝、排泄性を検討しております。投与7~11日には、ほとんどが糞中に排泄されております。データでは、94~102%ということですので。

糞中で検出された放射活性の多くは、親化合物のモネンシンに由来し、一部ラットの糞中から分離された代謝物と同様の代謝物に由来したということですので。

¹⁴Cモネンシンを12時間ごとに4回経口投与した後、12時間後の各組織中の分布を確認しておりますが、放射活性は肝臓及び胆汁で認められておりまして、親化合物のモネンシン及び脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせによる代謝物が認められております。一部の代謝物は、わずかな微生物学的活性を示しておりますが、他の主要な代謝物は活性を示しておりません。

鶏の(ア)ですが、鶏にモネンシン120ppmを含む飼料を2週間自由摂取させ、飼料中の濃度117~123ppmに相当する¹⁴Cモネンシンを単回投与させたところ、3日以内に多く、75%が排泄されたということですので。

(イ)でございますが、鶏にモネンシン 120ppm を含む飼料を2週間自由摂取させた後、飼料中の濃度 120ppm に相当する ^{14}C モネンシンを2.5日投与して、これらの臓器の放射活性の減衰を検討しております。その結果、投与中止直後における放射活性はすべての組織で認められておりました、肝臓中に数 ppm 検出されております。投与後1日以降におきましては、肝臓中に検出されておりますが、筋肉と脂肪では検出限界以下ということでございます。その後、肝臓中の放射活性は約二日の半減期で徐々に減少しております。

肝臓と腎臓からは、親化合物のモネンシンと脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせによる代謝物が認められております。

次に6週令の鶏のヒナにモネンシン 134ppm を含む飼料を3週間自由摂取させた後、トリチウムの入ったモネンシンを含む飼料を経口投与した試験で、ここに書いてある組織の分布及び排泄性を検討しております。

その結果、放射活性は各組織に認められ、脂肪を除く他の組織では組織水分中に広く分布しております。可食組織中の放射活性は投与中止後、急速に減衰し、96時間後には検出されませんでした。また、回収された放射活性のほとんどは糞中で認められております。回収された放射活性は67%で、そのほとんどは糞中、99%が認められているということです。

(エ)でございますが、5週令の鶏のヒナにモネンシン 110ppm を含む飼料を3週間自由摂取させた後、トリチウムで標識したモネンシンを110ppmを含む飼料を7日間経口投与し排泄性を検討した試験をしておりました、放射活性は最終投与後の4日目までに主に糞中に認められたということで、4日目までに総排泄量の92~98%が出ているということでございます。資料2の「薬剤耐性菌に関するWG(H18.3.16開催)における指摘事項等」の一番上の第1段目を見ていただきたいんですが、前回の検討の中で御質問がありまして、体内薬物動態の試験方法について、ラット及び牛については最初からラベルしたモネンシンを与えているが、鶏については最初にフリーのモネンシンを与えた後、ラベルしたモネンシンを与えているのはなぜか。残留値が過小評価されないかということです。

ここは、鶏の試験だけではなく、ラット、牛の試験についても非放射性的のモネンシンを予備飼育として与えた後に、放射標識されたものを入れておられるということです。放射標識された化合物を用いる取り込み実験から、組織や細胞での化合物での取り込みする用量を推定する場合、非標識化合物を前投与したり、後から投与したりすると正確には評価できない可能性があると思われるということでございます。

そういう中で、この指摘に関する回答はということなんですが、代謝についてどこ

まで正確なものが必要かとか、そういったことまで御議論いただければ幸いです。

以上でございます。

唐木座長 ただいまの説明について、御意見、御質問でございますでしょうか。前回の指摘事項の説明がありましたが、非ラベル体を最初に投与しておいて、後からラベル体を投与するとどうなるのか、残留値が過小評価されないのかという問題ですが、頭金先生にこの回答のところをお願いしたので、ちょっと解説をお願いします。

頭金専門参考人 わかりました。放射標識化合物を用いまして、組織での残留濃度を推定するような場合、いわゆる組織の取組み実験をするような場合は、あらかじめ非放射標識化合物を前投与しておきますと、その組織中にあります取組みのプールというものが、既に飽和している可能性がございます。

したがって、既に非放射標識化合物で飽和している状態で放射標識化合物を投与しても、プールのキャパシティー、容量全体を評価するということができるということは断言できないのではないかと考えております。

以上でございます。

唐木座長 ありがとうございます。

私もこの実験をずっとやっていたので、ちょっと一言付け加えますと、残留値というものが何なのかという定義によるわけです。残留値というのを、ノンイクスチェンジャブル、非交換性部分があるとしたら、こういう方法でははかれない。しかし、すべてイクスチェンジャブル、交換可能であるとすれば、前投与しておいてもある時間をかければちゃんとはかれるということで、こういうことをやると正確に評価できない場合もあるということでもよろしいでしょうか。

頭金専門参考人 それで結構です。イクスチェンジの部分で取り込まれている部分が測定されていると考えられます。

唐木座長 ありがとうございます。いずれにしろ、これは本筋にはあまり関係ないところだろうとは思いますが、こういう実験方法に対する御質問についてはそういうことで、標識化合物あるいは非標識化合物を組織に最初に投与して、その組織あるいは体内に非可逆的にその物質がくっついてしまうところがあれば、これは先に占有されてしまうから、後から放射性物質をやってもそこには入らない。ただ、非可逆性でなければ、後から与えたものもラベル体と非ラベル体がだんだん置き換わってくるので、これは時間さえかければはかることはできるという解釈でいいのではないかと思います。

御質問された先生はよろしいですか。

荒川専門委員 これは、私が御質問させていただきましたけれども、大体、今の御説明でわかりましたけれども、この物質が餌に添加した場合どの程度吸収されるのか、体内に残留するのか、そういうデータがある程度正確に測定された方が、前投与した非ラベル体の量もラットと牛については、たしか前の資料にも記載がなかったと思いますので、その辺ももし可能であれば記載していただいた方がよろしいかと思ます。

唐木座長 わかりました。多分、組織に本当に残留するかどうかは、各組織をまた別途測定した実験が必要だと思ますが、そういうデータがあるのかどうか、もしあればここに記載することにさせていただきたいと思ますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに、どうぞ。

中村専門委員 2ページの41行目で、ちょっと細かい話になってしまうのですが、牛と鶏で、例えば使用量がどちらが多いかという話にも関わってくると思うのですが、鶏なので細部のものについてすぐに出てくるんですが、ここの家畜等に鶏を含めているわけですね。そしてうずらが出てきて、表では鶏が最初に出てきて、うずらはないと。何か使う動物は決まって、鶏、うずら、牛以外で使えない話なので、どうも家畜とうずらというのが、家畜等に鶏が入ってうずら、どうも鶏、うずら、牛、これ以外はないのだからこれでいいのではないかと思ます。

恐らく、牛よりは鶏の方がモネンシンの使用量は多いと思うのです。整合性が少し、本質的な話ではないのですけれどもね。

唐木座長 確かに、表1にうずらは出てないですね。それでは、ここは鶏及び牛というふうにした方が、表1に掲げるのは鶏と牛だけですから。

中村専門委員 ついでですけれども、これで言うとうずらは産卵中のものを除くということで、家畜等に含まれる鶏は何かという話になって、これは鶏も産卵中のものは使えない話になっているので、その辺の整合性がちょっと。

唐木座長 ありがとうございます。

それでは、このアの部分の最初の文章を、表1のところまで事務局に方で修文を考えてください。

中村専門委員 ついでに、49行の後に「等」が入りますけれども、ここでこういうふうにか畜等というと、うずらは入らないことになってしまう感じですね。家畜等及びうずら、この「等」も含めた何かが必要だと思ます。

増田課長補佐 ちょっと説明させていただけますか。ここは、表1に鶏と牛しか入っていないので、表1に掲げる家畜等という書き方をして、それと表に入っていないという意味合いで書いておりました。

唐木座長 わかりました。「表1に掲げる」は家畜にしかかからない。それで文章がやっとわかったけれども、ちょっとわかりにくいですね。わかりやすいように直してください。

本間委員 私は素人ですが、どこかに1か所豚が残っていたんですが、これは正解なんですか。

唐木座長 どこが残っていましたか。

増田課長補佐 43の後から3列目ですね。対象家畜以外には使われませんので、ここに豚があるのはおかしいと思います。

中村専門委員 豚は使用できないと思いますので、書かない方がいいと思います。

唐木座長 ありがとうございます。いろいろと見落としがありました。

どうぞ。

寺門専門委員 それに関連の質問ですけれども、馬も使用対象にはなってないんですね。

増田課長補佐 なっていません。

寺門専門委員 誤って使用という言葉が出てくるんだけど、これは必要ですか。

増田課長補佐 これは、使用上の注意にこういうふうに書いてあるので、素直に書いたというだけでして、これは評価書ですのでそれをそのまま載せるというよりは、必要があればその辺は要領よく書いても構わないと思います。

唐木座長 どうでしょうか。

寺門専門委員 特に対象になってないならば、この豚も削るなら馬も削れば良いと思います。

唐木座長 そうですね。それでは、誤って馬に給与された場合というのは取りましようか。

どうぞ。

荒川専門委員 今の家畜等については、このファイルの6番の資料の定義のところの家畜等としてずらずらと書いてありますので、この家畜等はこちらの家畜等がやはり混同しないように、6-2-2に家畜等の定義が書いてありますので、やはり具体的に家畜等と書かずに鶏と牛というふうにすべて最後まで書いた方がいいと思います。

唐木座長 そうですね。表1に掲げる家畜ではなくて、表1に掲げる鶏、ブロイラー、

牛と書いた方がよくわかるということですね。ありがとうございます。

どうぞ。

中村専門委員 あといろんな外部の団体に御意見をお聞きしたという話を聞いて、私はあの当時は入院していたのですが、動物用抗菌剤研究会というのがあって、それは聞いたものの対象には入っていなかったような気がしたのですけれども、意見を聞いた細菌学会とか、その中に動物用抗菌剤研究会というのは入っていなかったと思います。

この会も30年ぐらいの歴史があって、青木先生や私も入っていて、寺門先生も前に入っていたのですけれども、一番動物用抗菌剤をやっているところに問い合わせをしなければ、むしろ細菌学会よりは動物用医薬専用の薬なのでという気もするのですけれども。

唐木座長 その点は、先生方の御意見を伺って、ここでよろしいですかということで問い合わせ、それで結構ですということでやらせていただきました。

中村専門委員 次回、問い合わせをされるときには、動物用抗菌剤研究会も入れた方がいいと思います。

唐木座長 わかりました。ありがとうございます。

増田課長補佐 先ほどの誤って馬に給与された場合という話なんですが、これは実際に表示の際にこの事項を書かなければいけないということなので、それを考えるとこの文章はそれを素直に書いている文章ですので、やはりそういう危険性があるということについては、ある意味では事実として載せる必要もあるのではないかなということ、御検討していただければよろしいかと思えます。

唐木座長 評価書ですから、評価のためにこの文章が必要かと言ったら必要ではないので、どちらでもいいんですが、寺門先生の御意見ですので。

寺門専門委員 そういう表記が決められているのであれば、それで結構です。けれども、何でここに入ったのかと思いましたから。

唐木座長 そうですか。それでは、事務局の御要望がありますので、入れておくということよろしいでしょうか。

ほかに何かございますか。どうぞ。

嶋田専門委員 体内動態は、頭金先生に修文していただいたんですが、鶏のところなんですけれども、81行目に肝臓中の放射活性の半減期は約2日という表現になっておるんですが、頭金先生、これはSDの幅が非常に広いということで、こういう日にちの単位で表現されるんですか。通常は何時間というふうに表現されますけれども。

頭金専門参考人 この表現は、資料7にございました表現をそのまま用いただけで、先

生御指摘のように、通常半減期は時間で表現いたしますので、そちらの表現の方がよろしいと思います。

嶋田専門委員 ただ、資料の表現が約2日という表現であるならば、これを48時間とかなかなか言い切れませんね。

唐木座長 約2日と48時間は実は違うんですね。だから、このままにしておくより仕方ないかもしれませんね。このぐらいの精度ではかったということなんでしょうね。

ほかに何かございますか。

嶋田専門委員 もう一つ、可食部分という表現があるんですね。これが、グルメの人ですとみんな食べてしまうということになって、この可食部分の定義というのが。

唐木座長 可食部分の定義は、ほかにありましたか。あればそれでいいんですが。

嶋田専門委員 最初は具体的に書いてあったような気がするんです。可食部分というのは可食組織ですね。87行目の「可食組織中の放射活性は投与中止後、急速に減衰し」ということになります。人はどこでも食べてしまうところがありますから。

唐木座長 その前に、各組織、脂肪から始まっているいろいろ書いてありますが、これは全部可食部分ですね。これは、原典があるので原典に何と書いてあるかですが。

中村専門委員 鶏だとどうですかね。

嶋田専門委員 これは細々と一つひとつ書いてしまうと、この部分はどうかと聞き直される場合があります。そういうところも食べますねということになったら、全部網羅する具体的な表現はないもので、たしか可食部分という形でまとめられたというお話を承ったんです。

唐木座長 測定したものが、上に書いてあるような組織であることはたしかですね。ですから、この組織のうちのどれなのかということを下に書いた方が、可食部分と書くよりは確かに話ははっきりしますね。

嶋田専門委員 可食部分でデータのないところもありますからね。

唐木座長 そうですね。それでは、事務局で可食部分を同定できるような文章を考えてください。

ほかにありますでしょうか。それでは、もしよろしければ、続いて説明をしていただいて、もしまた戻ることがあっても結構ですので、次は「(5) 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布」までの説明をお願いします。

増田課長補佐 ちょっとよろしいでしょうか。それぞれのラット、牛、鶏の書き方なんですけど、牛とラットに関しては非放射性的なモノネシンを含む飼料で予備飼育した後云々と

いう書き方であるんですが、一方で鶏の方は、鶏にモネンシン 120ppm を含む飼料を 2 週間自由摂取させという表現で(ア)(イ)(ウ)(エ)を書かせていただいているんですが、これは当初の添付資料 6 番では、非放射性モネンシンを含む飼料で予備飼育した動物という書き方をしている、別添資料 8 の方においては、例えばヒナはモネンシンを 134g/t を含む飼料を自由摂餌されたという文章が実際にあるので、その文章から恐らく取っていると思うんですけども、その辺の書き方を統一しなくてよろしいかどうかお聞きしたいのですが。

唐木座長 牛、ラットについても、投与量と投与期間がわかれば書いた方がいいと思いますが、それはわかりますか。鶏と同じように、何 ppm を含む飼料を何日間、何週間投与したとか。

増田課長補佐 書いていません。

唐木座長 書いていないんですか。

頭金専門参考人 資料 6 の方に、牛に関しては非標識のモネンシンを 14 日間と書いてあったと思います。

唐木座長 それでは、書いてあるものについては書くと。書いてないものについては、これは書きようがないので仕方ないということになりますね。

増田課長補佐 それでは、その辺また確認いたします。

唐木座長 そうですね。確認してください。

それでは、説明をお願いします。

増田課長補佐 それでは、次を御説明いたします。3 ページの「(4) 抗菌活性の作用機序及びタイプ」のところからです。

次のページに図の「モネンシンの作用機序の概要」というのがございます。これを見たいのですが、まず細胞の K^+ と細胞外の H^+ の交換、モネンシンにつきましては細胞膜に侵入しまして、ナトリウムとかカリウムイオンをプロトン H^+ を交換するというような、アンチポーターとしての役割があります。そういう中で、細胞内の K^+ と細胞外の H^+ を交換する。それから、細胞内の H^+ と細胞外の Na^+ を交換する。これに、モネンシンが作用しますと、細胞内外の K^+ 濃度勾配が Na^+ の濃度勾配に比べて大きいということで、細胞内に H^+ が蓄積して酸性側に傾くということで、細菌につきましては ATP アーゼを作用させて、細胞内の H^+ をくみ出して、細胞質の酸性化を阻止しようとする。そういう中で、更にイオンの平衡を維持するために、ATP を用いて $Na^+ - K^+$ ポンプを稼働して、ATP がどんどん消費されてしまって、細胞活動が停止してしまうというような

機序によって細菌にダメージを与えていくということでございます。

一般に、グラム陽性菌につきましては、グラム陰性菌に比べてモネンシンに対する感受性が高いとされております。したがって、*E. coli*とか、*Salmonella*属、*Campylobacter*属等のグラム陰性菌はモネンシンに対して耐性を有するということでございます。

このように、モネンシンの作用は細胞内外のイオン輸送に対するものであるため、一般の抗菌性物質のように細菌に対して特異的に作用するものではなく、哺乳類等の細胞膜にも作用する。このため、家畜等やヒトに対しても毒性が高いことから、ヒト用に用いられる可能性は低いと考えられるとされております。

作用のタイプでございますが、モネンシン、その他のイオノフォア系物質につきましては、細菌のエネルギーを消耗させ、細菌には静菌的に作用するということでございます。

ウのkokシジウムに対する作用でございますが、モネンシンは抗kokシジウム活性を有する物質として鶏及び牛の抗kokシジウム剤として開発され、世界的に使用されているということでございます。

kokシジウムに対するモネンシンの作用機序、細菌に対する機序と同様に、 Na^+ 及び K^+ とキレートを形成することによると考えられているということでございます。

5 ページですが、鶏の主要なkokシジウム原虫とか、その他のkokシジウム原虫に対する効果について検討されておまして、鶏の死亡率の低下、排泄オーシストの低減、増体重、飼料要求率の改善等に有効であると報告されております。

次に抗菌スペクトルですが、モネンシンが対象とする家畜等の病原菌の鶏のkokシジウム症を発病する原虫、*Eimeria tenella*とか、*E. acervulina*とか、*E. maxima*とか、牛のkokシジウム症を発病する原虫 *E. bovis*、*E. zuernii* 等があります。

モネンシンに対する細菌スペクトルですが、代表的なグラム陽性菌、陰性菌に対する最小発育阻止濃度は、表2～4に示しております。モネンシンにつきましては、*Staphylococcus*属、*Streptococcus*属、*Enterococcus*属、*Clostridium*属のグラム陽性菌とか、*Mycobacterium avium*に抗菌活性を有することでございますが、グラム陰性菌である大腸菌等の腸内細菌科の細菌、*Pseudomonas*属、真菌等には活性を示さないとされております。

表3に *Mycobacterium avium* がございまして、これについて寺門専門委員の方から、48時間で結果を出すのは、*Mycobacterium avium* 自体がかなり発育が悪いので難しいのではないかという御指摘がありまして、その辺原著の方はどうなっているんだという御質問がありまして、青い資料の資料2をお開きいただきたいんですが、これは基の文献、日本語で書いてある部分が日本語訳で、その後ろが基の原文なんですが、ここの2ページの右側

の in vivo での抗菌スペクトルという項目がございまして、試験としては2段階希釈のモネンシン希釈液を寒天に入れて、寒天の表面に被験細菌を摂取した。寒天平板は、37度で培養し、24~48時間観察した。供試した寒天平板は、次のような組成であるということで、このような組成でやっております。

その結果として、次の結果並びに考察のところにあるんですが、抗菌活性については in vitro で中程度の発育抑制が見られた、表1に代表的な菌種を示すということで、表1の結果が載っているということでございまして。特にそれ以上詳しいデータは、この中にはございませんでした。

添付資料の53を入手いたしまして、これは *Mycobacterium avium* sbsp *paratuberculosis* ということ、ヨーネ菌に対する感受性を見ているもので、これはMICが0.39というような結果を出しているのですが、これによりますと別添資料の3、4、5ページ当たり方法が書いてあるのですが、4ページの2段落目のところを見ていただきますと、これは30日間、37度で見えておまして、30日目にMICをはかったという記述になっております。この結果0.39というのがMICの結果ということで示されております。

次に6ページですが、今のところから御説明します。対象とする家畜等の病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布でございまして、鶏から分離された *Eimeria* 類におきましては、イオノフォア耐性株が報告されている。それについては、ドイツ、中国での実験で認められております。これは、前回も話しておりますので、簡単に済ませます。

ウでございまして、指標細菌及び食中毒由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布でございまして、飼料添加物モネンシンナトリウムを使用することが可能である家畜等、すなわち、牛及び鶏に由来する食中毒菌としては、*Campylobacter* 属、*Salmonella* 属及び *Clostridium perfringens* 並びに指標細菌としては、*E. coli* 及び *Enterococcus* 属が重要であります。が、*Campylobacter* 属、*Salmonella* 属及び *E. coli* については外膜を有し当該物質に対して耐性である。

一方、家畜に由来する *Enterococcus* 属及び *Clostridium* 属の野外株について、モネンシンに対する最小発育阻止濃度(MIC)の分布は次のとおりということでございまして。

まず *Enterococcus* ですが、*E. faecium* と *E. faecalis* の結果が表5に示されております。

牛におきましては、*E. faecium* のMICの範囲が0.12~8の間、*E. faecalis* のMICの範囲は2~8の間で、耐性率は0ということでございまして。

豚については、*E. faecium* のMICの範囲が0.125~128の間ということで、耐性率が2あるいは3%という報告があります。しかしながら、*E. faecium* のMICにつきまして

は、58 株中 1 株が 128 $\mu\text{g/ml}$ を示しただけで、その他の株は 8 $\mu\text{g/ml}$ というだけでございます。

これは、指摘の方を見ていただきたいのですが、指摘の 3 段目でございます。デンマークにおける豚由来の M I C、表 5 について M I C 範囲の幅が 1 ~ 128 となっているが、128 というのは高いと思われる。当該文献中に耐性決定因子に関する考察があったかということでございますが、これは文献の中では耐性決定因子についての記述はありません。

他の文献、添付資料 36 におきましては、決定因子について記載がございまして、モネンシンを細胞外に排出するタンパクをコードしている *monT* 遺伝子が関与しているということでございます。なお、M I C の幅が 1 ~ 128 ということなのですが、これは 58 株中 1 株が 128 のみを示しただけで、その他は 8 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったということなので、そこを示させていただきます。

鶏におきましては、*E. faecium* の M I C の範囲は 0.25 ~ 8 の間で、*E. faecalis* の M I C の範囲は 0.25 ~ 8 の間で、耐性率は 0 ということです。

Clostridium 属ですけれども、これにつきましては、牛、豚、鶏及び七面鳥の糞便から分離された *Clostridium perfringens* と牛、豚、鶏の糞便から分離された *Clostridium* 属に対するモネンシンの M I C の結果が表 6 に示しております。

Clostridium perfringens には、牛では M I C の範囲が 2 ~ 4 で耐性率は 0、豚では M I C の範囲が 0.5 ~ 4 で耐性率は 0、鶏では M I C の範囲は 0.12 ~ 4 の間で耐性率は 0、七面鳥では M I C の範囲は 0.5 ~ 2 でございました。

Clostridium 属については、由来する宿主は不明ですけれども、M I C の範囲は 0.25 ~ 4 ということで耐性率は 0 ということでした。

表 5、表 6 なのですが、一般的なこととして、モネンシンは 1970 年代から世界各国で、鶏その他の家畜に対して抗コクシジウム剤として、また 1980 年代からは肥育牛、その他の牛に対して成長目的、ルーメン醗酵の正常化とルーメン疾病の予防、更には抗コクシジウム剤として世界各国で広範に使用されてきたという状況をここで入れております。

これは、指摘事項、資料 2 の 2 段目にあります、M I C 調査について、表 5、表 6、調査時または調査前のモネンシンの使用実態を知りたいというような御指摘がございまして、これについてメーカーからの情報として、モネンシンは 1970 年代から世界各国で鶏及びその他家畜に対し抗コクシジウム剤として、また 1980 年代から肥育牛、その他の牛に対し成長目的、ルーメン醗酵の正常化とルーメン疾病の予防、更には抗コクシジウム剤として世界各国で広範に使用されてきた。

豚については、調査時期においてモネンシンはほとんど使用されていないということで回答を書かせていただいております。

次に 8 ページの工の耐性の獲得性の観察でございますが、*Staphylococcus aureus*、*E. coli*、*Clostridium perfringens*、*E. faecalis* の標準株を対象に増量継代法を用いまして、モネンシン添加培地で 20 代継代した結果、原株に比べて M I C の上昇が認められたとされております。

(イ)でございますが、*Streptococcus* 属の標準株及び *Staphylococcus* 属の野外株を対象に、耐性獲得試験を実施しまして、モネンシン添加培地で 12 代継代した結果、原株に比べて M I C は変化しなかったとしております。

S. aureus、*E. faecalis*、*Lactobacillus bifidus*、*Clostridium perfringens*、*Bacteroides fragilis* 及び *E. coli* を対象に耐性獲得試験を実施し、モネンシン添加培地で 40 代継代しております。その計画、*S. aureus*、*E. faecalis*、*Lactobacillus bifidus*、*E. coli* については、原株に比べて、M I C を変化せず、*Clostridium perfringens* 及び *Bacteroides fragilis* では上昇しているということでございます。上昇は、*Clostridium perfringens* については、当初 12.5 μ g であったものが 50 になった、17 代目で 50、40 代目で 50 ということです。

B. fragilis については、12.5 が 100 以上になったということでございます。

資料 2 の 4 段目に指摘事項として、ヒトの細胞において P - グリコプロテインで抗がん剤をくみ出すポンプが存在するが、このポンプがモネンシンから影響を受け、抗がん剤の効果が強く真核細胞で起きてしまうという情報はあるのかということと。モネンシンの作用機序について、ミトコンドリアに直接作用するのかということですが、今のところ我々の調べたところでは、そのような情報はないということでございます。

指摘事項としまして、抄録の 17 ページの(2)指標細菌及び食中毒由来病原細菌への抗菌活性という項目の下から 5 行目でございますが、ここの記載の最後の方で、食中毒は食品中で増殖した菌から排泄される毒素によるもので、直接の菌の感染によるものではないため、抗菌性物質の投与対象とはならず、耐性菌自身はハザードにならないと考えられるというところですが、ここは食品中の毒素だけではなくて、やはり腸管内で増殖して起こることも考えなければいけないのではないかとということで、ここは修正するようということでございまして、そこについてはここの新と書いてあるところのように修正させていただいております。最後のところですが、本菌による食中毒は腸管で菌が芽胞を形成する際に産生する毒素によるものであり、抗菌性物質の投与対象とはならず、薬剤耐性菌の発

生が抗菌剤治療効果に影響するものではないと考えられるということで修文させていただいております。抗菌性物質の投与対象とはならずということなのですが、結局菌が腸管内なりで増殖したとしても、これが芽胞を形成する際に毒素を出して、それで症状が出るということで、症状が出るころにはもう芽胞になっているという中で、抗菌性を投与しても効かないという意味と聞いております。

それと同じように、18ページの *Clostridium* 属菌の下から2行目のところの文を、薬剤耐性菌による感染症でというところを、薬剤耐性菌の発生がというような形で直させていただきます。

以上、ここまではいかがでしょうか。

唐木座長 ありがとうございます。ここでは、前回の御指摘があって直したところは、主に7ページの上の方の赤字と、表5、表6の注cというところでございます。それから、今、御説明がありました資料2の表の下の事項が幾つかあります。その辺のところを含めまして、御質問、御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

寺門専門委員 私の質問に対する回答の中で、*Mycobacterium avium* のMICの件ですけども、結局結論は何なんですか。

唐木座長 これしかデータがないということですね。

増田課長補佐 そうです。

寺門専門委員 要するに、48時間で判定ができるのかできないのか。ところが、確かにここには48時間のデータがあるけれども、これは正しいんですかと言っているんです。

増田課長補佐 48時間のデータについては、詳しいデータがないのでわかりません。これは、農林水産省を通して申請者の方に聞いていただきましたが、それ以上の資料はないという回答でした。

寺門専門委員 これは、トリ型結核菌の専門家に聞いたところ、48時間で菌が生えてくるような事例は一度も経験はないと。そんな短時間で菌が生えるということは考えられないというコメントもいただいております。

増田課長補佐 そうなると、この辺の資料の扱いをどうするかというのは、ちょっと御相談したいと思います。

寺門専門委員 大変不思議だということでした。

唐木座長 わかりました。これは、抗菌スペクトルの問題ですので、もし大変な疑問があればこの1行はここにはいらないということもあり得ますね。ですから、その辺のとこ

ろが寺門先生としては、あまり信用できないから削った方がよろしいという御判断でしたら、これは削らせていただきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

そのほかに何か御意見ございますか。どうぞ。

中村専門委員 5 ページの一番上の 131 行目、大したことではないのですが、コクシジウムは急性コクシジウム症ということで、*tenella* と *necatrix* があって、あとは慢性で *acervulina*、*maxima*、*burunetti* とあるので、何か *necatrix* を *tenella* の次に持ってきて、急性と急性で、あとは慢性でいいのかなと思います。

唐木座長 そうすると、どのように修文したらよろしいですか。

中村専門委員 順番が、*tenella* の後に *necatrix* を入れて、あと *acervulina*、*maxima*、*burunetti* で、*mivati* というのは要らないような気がします。

それに関係するのですが、6 行ぐらい下の 138 行目「モネンシンが対象とする家畜等の病原菌」ではなくて「病原体」です。その後の鶏のコクシジウム症を発病する原虫で、これも上と同じでいいのではないかと思います。*mivati* を除いて、*necatrix* を入れ、*burunetti* も入れるということですね。

唐木座長 ありがとうございます。病原菌は間違いですね。

中村専門委員 それから、例えば 8 ページの 226 行目、いっぱい並んでいますけれども、*B. fragilis* のところだけ間隔が大きいのです。全角というのか、*E. coli* とかの場合はカンマの後があまり開いてないのですが、こういうのが気になります。

唐木座長 スペースが入っているということですね。

中村専門委員 211 行の *L. bifidus* もそうですね。172 行の *E. faecium* も開いています。

唐木座長 わかりました。この辺はプリントの問題ですので、後でよく見直すようお願いします。

中村専門委員 あと 232 行目の *B. fragilis* も開いています。

それから、9 ページの 243 行目、*Streptomyces* というのが最初に出てきます。その後に 247 行目は *S.* でいいのではないかと思います。248 行目は *S.* になっているんです。これは間が開き過ぎています。それから、250 行目も修文された *Streptomyces* とわざわざ入れなくて、*S.* でいいと思います。

唐木座長 ここには、別に間違えそうな *S.* がないですね。

中村専門委員 *Strepto* と *Staphylo* がありますけれども、この辺は。

唐木座長 わざわざ入れたのは、何かありますか。

増田課長補佐 これは、菌種として初めて出てくるところには、*Streptomyces* と入れていて、その菌種が後で出てきたときは *S.* にしているというところです。

唐木座長 ただ、243 行に *Streptomyces* が既に出ているから、その後は全部 *S.* でいいというのが今の御意見ですね。

寺門専門委員 これは初めて出たから入れたんでしょう。

増田課長補佐 そのとおりです。ここでは、*Streptomyces lividans* は種として初めて出てきているので、ここは *Streptomyces* と書かせていただきました。

中村専門委員 それなら合っていますね。失礼しました。

唐木座長 それでは、今の御指摘をたくさんいただきましたが、5 ページの 131 行目のコクシジウム原虫については、御意見のような並び替えにする。138 行目の病原菌は病原体にし、その後のコクシジウム原虫の名前についても 131 行目と同様な並び方にするということによろしいでしょうか。

中村専門委員 はい。

唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに何か御意見ございますでしょうか。どうぞ。

寺門専門委員 これも細かいですが、4 ページの 116 行目で「グラム陰性菌はモネンシンに対して耐性を有する」、確かにそうなんですけれども、こういう場合は自然耐性にした方がいいんじゃないですか。

唐木座長 ありがとうございます。モネンシンに対して自然耐性を有する。

ほかにいかがでしょうか。私が気が付いたのが、今のページの図がありますけれども、図の M がモネンシンを表すという注釈を入れていただかないとわからないと思いますので、M はモネンシンであるということを書いておきたいと思います。

ほかに何かございますか。どうぞ。

岡部専門委員 あまり本質的ではないかもしれないんですけども、この（案）のところにある資料は、先ほどおっしゃった出さないでほしいという資料以外はオープンになるものですか。

増田課長補佐 ここの評価書は完全にオープンです。

岡部専門委員 付属資料の方です。

増田課長補佐 こちらの資料は、基本的にこれが終わりましたら、先ほど黄色で囲った

部分と別添資料で何個かマスキングがある部分がありました。その部分以外は、今日来られている方々で見たいという御希望があれば、我々のところに来て見るということになるという形になっております。著作権とかがありまして、インターネット上で公開するというわけにはいかないものですので、ただ来た人に見せるということはやるものです。

岡部専門委員 わかりました。なぜそのような質問をしたかというのは、5ページの表2「モネンシンの抗菌スペクトル」というのがあって、下の方に *Diprococcus pneumoniae* という表現がありましたが、*Diprococcus* という名称は今使われておりません。そこで何から引用したいごろの資料であろうかこの資料の19を見たら、確かにきちんとした印刷物なんですけど、何から引用してきたものかがわからない。つまりどこの雑誌の何ページからということがないので、もし公開資料だとすると、だれかが見るときにこれの原典は何だろうかというのがわからないと思ったんです。日本語の文献として幾つかのものと見ると、そういうものがちらちら見受けられたもので、引用文献としては正確ではないと思いました。

唐木座長 それでは、文献の名称、ページ、年号、必要な部分はここに記載するようしておいてください。

ほかに何かございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き最後の部分の説明をお願いします。

増田課長補佐 それでは「(6)交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質」の8ページでございます。ここから御説明させていただきます。

交差耐性獲得の観察、in vitroでの試験ということで、(ア)でございますが、*S. aureus*、*E. coli*、*C. perfringens* 及び *E. faecalis*の標準株を対象に増量継代法を用いて、モネンシン添加培地で20代継代しまして、原株、1代継代後、10代継代後、20代継代後の株について8種類の抗菌性物質に対する感受性試験を実施しております。

その結果、*Streptomyces*につきましては、*C. perfringens* においては原株が64 µg/ml、1代継代が32 µg/ml、10代継代が64 µg/ml、20代継代後が64~128 µg/ml ございました。それから、クリンダマイシンについては、*S. aureus*では原株が0.125 µg/ml、1代継代後が0.25 µg/ml、10代継代後が0.125 ~ 0.25 µg/ml、20代継代後が0.125 ~ 0.5 µg/ml ございました。

他の抗菌性物質、それから細菌の組み合わせでは、MICの上昇は認められなかったしております。

(イ)でございますが、*S. aureus*、*E. faecalis*、*L. bifidus*、*C. perfringens*、*B. fragil*

is 及び *E. coli* を対象に耐性獲得試験を実施しまして、モネンシン添加培地で 40 代継代、原株、40 代継代後の株について、13 種類の抗菌性物質に対する感受性試験を行っております。

その結果、*S. aureus* につきましてはアンピシリンに対して、*B. fragilis* につきましてはエリスロマイシンに対しての MIC が、原株に比べて上昇しておりますが、MIC は 3.125 µg/ml でした。

他の抗菌性物質、細菌の組み合わせでは、MIC が上昇した場合には、原株の 2 倍量濃度以下の上昇であったとしております。

交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質ということで、モネンシンはこれまで医療には使用されておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質及び交差耐性を示す物質はないことが確認されている。また、*S. aureus*、*E. faecalis*、*L. bifidus*、*C. perfringens*、*B. fragilis* 及び *E. coli* については、モネンシンの存在下における長期間の継代によって、タイロシン、ペニシリン等の抗菌性物質に対する MIC の変化は小さいということでございます。

(7) の薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報ですが、モネンシン産生菌であります、*Streptomyces cinnamonensis* でございますが、産生したモネンシンを細胞膜から離れた細胞外環境に効率的に輸送することで、モネンシンに対して耐性となっております。これは、モネンシンを細胞外に排出するタンパクをコードしている *monT* 遺伝子が関与していると考えられております。

Streptomyces longisporoflavus が産生するイオノフォア系抗生物質 *Tetronasin* につきましては、同様に *S. longisporoflavus* が *Tetronasin* を細胞外に排出する能力を有しており耐性である。

S. longisporoflavus におけます、薬剤耐性決定因子、*tnrA* 及び *tnrB* 遺伝子特定の実験におきまして、これらの遺伝子のクローニング用ホストに用いた *Streptomyces lividans* と *S. albus* にテトロナシン耐性は現れましたが、モネンシン耐性は現れなかったということでございます。

また、これまでにモネンシン耐性を選択する可能性がある遺伝子は、*monT* 遺伝子のほかには確認されていないということでございます。

以上が、薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報までのところでございます。

唐木座長 ありがとうございます。

今までの説明に対して、御質問、御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

寺門専門委員 9ページの249行目「*tnrA*及び*tnrB*遺伝子特定の実験において」という意味は何ですか。文章的におかしくないですか。

増田課長補佐 これは、薬剤耐性決定のテトロナシンの遺伝子を決定する、これらの遺伝子を特定するような実験を行っております。

寺門専門委員 特定する実験においてですね。

増田課長補佐 はい。

寺門専門委員 そういうふうにした方がいいですね。

唐木座長 それだとわかりますね。

中村専門委員 同定ですね。

唐木座長 遺伝子を同定ですね。

その辺は一番ふさわしい用語に書き換えることにさせていただきます。

寺門専門委員 「遺伝子を同定」にしたらいいいですね。

唐木座長 そうですね。遺伝子を同定する実験においてですね。

ほかに何かございますか。どうぞ。

荒川専門委員 この243行目以降に書いてありますけれども、普通アミノグリコシドでも、あるいはテトロナシンでも、その他エリスロマイシンみたいなマクロライドでもそうですけれども、そういう物質をつくる放線菌の仲間は、つくった抗生物質を細胞の外に送り出さなければなりませんので、そういったトランスポーターみたいなものは持っています。

あと、自分でつくった抗生物質で自殺しないようにするために、自己の標的部位をメチル化したりマスクするような機構も持っております、例えばVREの場合は、バンコマイシンをつくる、ちょっと忘れましたが、アミコラトプシとかいう菌がつけていまして、それを培養して、絞って、ヒト用に使う場合かなりピュリファイしますけれども、餌に入れる場合は絞り汁みたいなものを餌に混ぜて添加している。その絞り汁の中に、特定の抗生物質が入っていますけれども、それと一緒に菌のゲノムの断片がたくさん入っていて、それが与えられた動物、家畜の腸内共生バクテリアの中に取り込まれてVREが出現したのではないかとということがずっと言われていまして、ですから今回この餌に加えるモネンシンの純度とか、あるいはそこにこういった耐性決定因子となるDNAがどのぐらい混入しているのか、していないのかという情報は、評価をする上で重要な情報になると思うんですけれども、そういった記載がここまでのところにはほとんど出てこないの、

そういう記載、あるいは情報について求めていく必要があるのではないかと思うんですけども、その辺についてはどうでしょうか。

唐木座長 ありがとうございます。それは、モネンシン排出タンパク、*monT*遺伝子が、そのほかのものを輸送するのかどうかという問題にかかってくるわけですね。

荒川専門委員 それと同時に、モネンシンを排出するタンパクが、ほかの病原細菌のようなものに取り込まれて、それでモネンシン耐性菌が出てきて、モネンシンはヒトに使えませんから、それがヒトに影響を及ぼすということはないのかもしれませんが、家畜の病原菌の中にモネンシン耐性にかかる輸送タンパクとか、あるいはモネンシンの標的になっているような膜を安定化させるようなものがあるのかもれませんが、そういうモネンシン産生菌が生来持っているモネンシンに対する耐性機構を、ほかの家畜に病気を起こすような病原菌の中に、この餌の中に残留しているDNA断片がいろんな菌に取り込まれて、自然形質転換みたいなことが起きて、広がるようなリスクはあるのか、ないのかということを知りたいんです。

実際そういう事例は、放線菌が持っているような遺伝子がいろんなヒトの病原細菌に広がってきているという事例はたくさんあるんです。ですから、そういう情報についてももしあれば、評価の判断材料になるのではないかと思います。

唐木座長 要するに、モネンシンの純度ということですか、モネンシン産生菌の遺伝子がそこに混入していないかどうかということがわかるかどうかということですね。

荒川専門委員 そうですね。飼料グレードのモネンシン製剤というのかわかりませんが、飼料に添加するグレードのモネンシンの原末に、モネンシンを産生する *Streptomyces cinnamonensis* のDNAがどのくらい残留しているのか、していないのかという情報があるのか、ないのかということです。要するに、簡単に言えば純度ですね。

唐木座長 それは、家畜の消化管の中でほかの細菌がモネンシンに耐性を獲得するかどうか、それを知りたいということですね。

荒川専門委員 そうですね。そういうリスクがあるかどうか。例えば、ここでは陽性菌がモネンシンによってかなり抑制されますけれども、そういった菌が、例えば *monT* とか、ほかにもあるのかもしれませんが、そういうものを取り込んで耐性化する可能性があるのか、ないのか、もしそういう可能性が低いということであればそれでいいんですけども、実際その前提となる飼料グレードのモネンシンの中に、モネンシン以外の核酸とかタンパクとか、そういうものがどのくらい混入していて、モネンシンの原末の純度がどのくらいかという情報は、最初のところか、あるいはこの辺りに書かれていると判断材料

として非常に有用ではないかと思えます。

唐木座長 今の点で、事務局から何か資料はありますか。

増田課長補佐 恐らく成分規格とかそういうところで、そういうモネンシン以外のものがどのくらい混入しているのか。それから、モネンシンをつくる時どういう処理で *Streptomyces* 由来のものが除去されているかとか、そういうことがわかるようなものということです。今、規格の方はどういうふうになっているのか、そこは確認してみないと何とも言えないのですが、少なくとも製造と規格については、法律である程度義務づけられていますので、その辺の内容を見ればもしかしたらお答えできるのかもしれないと思っております。

唐木座長 それでは、この辺は事務局の方の宿題ということでよろしいでしょうか。

小泉委員 簡単に言えば、これの1ページに載っていませんか。ちょっと単純過ぎるかもしれませんが。

増田課長補佐 抄録というものです。

中山評価調整官 調査会の委員用では、厚い方です。

唐木座長 一番厚い抄録ですね。力価比率が90%以上ということですね。そのほかには書いてありませんか。

荒川専門委員 これは、力価比率というのは表示されている力価に対して90%以上が入っているということであって、成分の純度ではないですね。

唐木座長 そうですね。では、事務局の方で調べていただくことにしたいと思います。

ほかに何か御質問ございますでしょうか。どうぞ。

嶋田専門委員 今の荒川先生の御質問ですが、この *Streptomyces* というのは、我々の体内のフローラ、腸内細菌叢、あるいは我々が住んでいる環境にどの程度分布しているものが、そういったことがわかれば、*Streptomyces* の我々の持っている細菌に対しての耐性遺伝子に、どのように関与しているかというのは、ある程度類推はできるのではないですか。

今、先生がおっしゃっているのは、非常にクルードなモネンシンであるならば、DNAとかいろんな夾雑物を含んでいるだろうということが心配されるということなんです。そういったものが口から入って、腸内細菌叢で何らかの遺伝子を取り込んだ形の耐性菌が出てくる可能性があるという御懸念だと思うんです。

だけれども、細菌の生物界というのは非常に広いわけでしょう。そうする、この *Streptomyces* が、一体どの程度地球上で分布しているのか、非常に苦労してこのストレインは見つけ出したものだと思うんですが、どこにでもいる *Streptomyces* なのかどうかということ

が、もしわかっているなら聞いていただければよろしいのではないかと思います。

増田課長補佐 要は、環境中にどれぐらいこの *Streptomyces cinnamonensis* がいるかということですね。

寺門専門委員 今のは、大体この産生菌はどこから分離された菌なのかということです。土壌細菌だとは思いますが、ただ、環境中にどのぐらい分布しているのかというのは、これはちょっと難しいとは思いますが、どこから取れたものかという由来。*Streptomyces* だからいずれにしろ土壌のどこかからなんでしょうけれども、それがそこら辺の庭の土壌から取れたのか、エベレストの上から取れたのか、下から取れたのか、多分由来があるはずですから、それは抗生物質便覧を見れば載っているはずですよ。

荒川専門委員 結局、VREの出現について予測した論文の中には、アポパルシンの原末の中にPCRで *vanA* とか、*vanH* とか、*vanX* とか、そういう遺伝子が検出されるということです。ですから、餌の中にDNAがかなり残留していると。だから、それが動物のお腹の中で、例えばエンテロコッカスなどはかなりDNAを取り込みやすい菌ですので、入ってしまって、VREが出たのではないかということが言われていますので、それと同じようなリスクがこの薬にあるのか、ないのかということです。

唐木座長 モネンシンに対する耐性があることはもうたしかですね。ですから、耐性はもうあるんだという前提だから、それ以上あるのかということ調べることはあまり意味がないような気がするんですが。

荒川専門委員 確かに意味があるかないかというのは、これ以後の審査にも多分共通することだと思うので、ある特定の、特に抗菌物質ではなくて、抗生物質という特定の微生物から取った物質については、必ずその微生物は自分を守るシステムを持っていて、それが病原菌とか常在菌に入ってくる頻度が、どの程度あるのかないのかということをおおまかじめ予測する上では、そういう情報についてこういう資料に項目として、資料10とか、その中に残留している菌由来のDNAの量とか、核酸の量とか、そういう情報を書くような欄があってもいいかなと思います。

こちらの6の方のリスク評価のところには、具体的にはそういうことは書いてないんですけども、やはり耐性遺伝子、ハザードの出現に関する情報としてそういう記載を求めている項目があるので、ハザードの遺伝学的情報とか、そういう中に含まれるのかもかもしれませんけれども、抗生物質の原末の中に含まれている産生菌由来の耐性決定因子がどの程度あるのかないのかということ。このモネンシン以降の審査のときには、記載していただければいいかなという気がします。

唐木座長 わかりました。それでは、このモネンシンに関しては、そのモネンシンの純度、あるいは夾雑物の中に遺伝子が入っている可能性があるのかどうか、あるいは *monT* 遺伝子の発現というものが、モネンシンによって発現するのではなくてモネンシン耐性菌間の遺伝子から来る可能性があるのか。その辺についてデータがあればここに記載することにさせていただきたいと思います。

ほかに何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、最後の一番大事な部分ですが、ここも読んでください。

増田課長補佐 それでは、資料1の9ページの下「2 食品健康影響評価について」でございます。モネンシンにつきましては、現時点においてモネンシンの家畜等への給与によるモネンシン耐性菌が発生することは否定できないが、モネンシン及び類似の抗菌性物質がヒトで使用されていないこと。モネンシンがヒトで使用されている抗菌性物質に交差耐性を生じる可能性がないことから、モネンシン耐性菌がヒトへの影響を与える可能性はないと考えられるということでございます。

唐木座長 以上4行が、この結論ということになるわけですが、この結論の案につきまして、御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

嶋田専門委員 今、荒川先生の御質問の回答をもらってからでないと、ないということとは完全に言えないのではないかと思います。

唐木座長 荒川先生の御質問は。

嶋田専門委員 クルードなものがもしあってと。

唐木座長 あって、それは動物の消化管の中で耐性菌を生ずるということですね。それがなくても、もう耐性菌を生ずることはわかっているわけですね。ですから、そのメカニズムが何なのかということだけであって、次にそれがヒトの食品に対して、ヒトのところにくるかどうかという問題で、ヒトの健康に影響を与えるのかという問題になると、モネンシン及び類似の抗菌性物質はヒトで使用されていないということですね。

嶋田専門委員 それはもう事実なんですけれども、ただそれで可能性がない。

唐木座長 ヒトに使用されている抗菌性物質に交差耐性を生ずる可能性もない。これは、ヒトがモネンシン産生菌の破片を食べることはないわけです。そうすると、このところもよろしいのではないかと思います。

嶋田専門委員 残留という形で入る可能性はあるわけです。ないというと、全体否定になるんです。ですから、ないと言い切ってよろしいのかなという印象は持ちます。

唐木座長 あるとすると、どういう可能性があり得るのかということですが。

嶋田専門委員 そうですね。そうすると、削除になったところがございます。モネンシンと化学構造が類似したヒト用抗生物質がないことから、*monT*遺伝子による耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質はないと判断されるという言葉で、締めておいた方がいいような気がします。削除文章の方が、現時点での評価としては適切ではないかということです。

唐木座長 削除文章は、評価結果に入っていたんですか。

増田課長補佐 削除文章は、その上の遺伝子のところの内容です。*monT*遺伝子に関する内容として書かせていただきました。

唐木座長 情報として前は入れてあったということですがけれども、この情報をむしろ結論に持ってきた方がいいということでしょうか。

嶋田専門委員 判断されるという文言を入れておいた方がよろしいのではないかと印象を持ちます。

唐木座長 その辺は、結論の一番最後に「モネンシン耐性菌がヒトへの影響を与える可能性はないと考えられる」というところでニュアンスが判断されるか、考えられるかですがけれども。

荒川専門委員 これは、可能性は限りなく低いぐらいの表現ですかね。ないと言わずに、限りなく低いとしたらどうでしょうか。

唐木座長 限りなく低い、あるいはほとんどない。ほとんどないと考えられる。そんなところでしょうか。

寺門専門委員 可能性は極めて少ない。

唐木座長 これは定性的リスク評価の決まり文句がありましたね。極めて少ないとか、何段階がある。その一番低い段階であるというふうなことでよろしいでしょうか。

そうしたら、その一番低い段階の用語を使うということで、ないと断定するわけではなくて、一番低いリスクであると結論づけるということによろしいでしょうか。

最後の一番大事なところですので、ほかに何か御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

寺門専門委員 耐性菌問題での悩ましさというのは、嶋田先生おっしゃったように断定できないところがあるんです。何が起こるかかわからないところが、これまでも結構あったものですから、ただ現時点での知見はこうであるというところで、何か起こったときには当然変えていかなければいけないという姿勢で行ったらいかがでしょうか。

唐木座長 リスク評価というのは、常に現時点で最善の科学で判断したらこうだということですので、ここでも可能性は、リスクの一番小さいランクであるということで結論づけたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

どうぞ。

荒川専門委員 今、うちの若い者にメールを送り調べさせたんですが、先ほどの6ページの表3の *M. avium* は、パブメドで引いてもこういう番号は出てこないし、現在のATCCのホームページにもこの菌の番号は登録されてないです。

唐木座長 それでは、これはやはり削除ということでもよろしいですね。ありがとうございました。

寺門専門委員 文章もちょっと考えておいてください。

唐木座長 そうですね。宿題いただいたところが幾つかございますので、修文も含めて最終的には事務局と私で詰めて先生方に御承認いただくということでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに事務局から何かございますか。

増田課長補佐 その前に最終的な結論をお願いしたいと思います。

唐木座長 最終的には、ただいま申し上げましたように、今日御意見をいただいた内容につきまして、事務局と詰めていきたいと思います。この最終的な食品健康影響評価については、この最後のところの可能性はないと考えられるところを修文する。リスクが一番低い段階の定性的リスク評価の用語をここに入れるということで、適切な修文を行うことにしたいと思います。

それでよろしいでしょう。

増田課長補佐 ありがとうございました。それでは、ただいまいただきました御意見、内容につきましては、座長の指示をいただきながら事務局で評価書の内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、その際はよろしく願いいたします。

評価書につきましては、両調査会に報告した上で委員会に報告して、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見に対する対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

唐木座長 そのほかに何かありますか。

中山評価調整官 今までの話と全く別の話なんですけど、今日御欠席されております三森専門委員から御提案がございました。今後の薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおける審議体制についてなんですけれども、このワーキンググループが現在、動物用医薬品と肥料・飼料の調査会の合同調査会という体制になっております。本日、モネンシンナトリウムについて審議いただいているんですが、こういった個別の剤を審議していくに当たりましては、微生物専門調査会にも専門調査会として加わっていただく必要があるのではないかと、このワーキンググループの審議状況を微生物専門調査会においても報告しまして、このワーキンググループの評価結果を微生物専門調査会としても了承いただくべきだという御意見をお伺いしております。また、微生物専門調査会の座長として、やはり渡邊専門委員にも入っていただきたいというお話を伺っております。

唐木座長 要するに、我々は2つの専門調査会だったんですが、微生物専門調査会も加わっていただいて、3つの専門調査会の合同でやりたいということ。それから、渡邊先生には今まで専門委員としてお入りいただいたのですが、微生物専門調査会の座長という立場で改めて入っていただくと、実態は変わらないのですが名前が変わるということだと思っておりますが、そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。それでは、今後微生物、動物用医薬品、肥料・飼料等の3つの専門調査会でワーキンググループを設置することにしたいと思っております。

事務局の方から、ほかに何かございますか。

中山評価調整官 特にございません。

唐木座長 それでは、次回のワーキンググループの開催日につきましては、事務局に調整と案内をお願いをします。

それでは、本日のワーキンググループをこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。