

食 品 安 全 委 員 会
肥 料 ・ 飼 料 等 （ 第 41 回 ） ／ 微 生 物 ・ ウ イ ル ス （ 第 15 回 ）
合 同 専 門 調 査 会 （ 薬 剤 耐 性 菌 に 関 す る ワ ー キ ン グ グ ル ー
プ ） 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 9 月 29 日（水） 15:30～17:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）専門委員紹介

（2）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）の運営等について

（3）座長の選出

（4）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）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

（5）その他

4. 出席者

（専門委員）

唐木座長、青木専門委員、荒川専門委員、池専門委員、田村専門委員

戸塚専門委員、細川専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐

安河内評価専門官、福永評価専門官、島田係長

5. 配布資料

資料 1 薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について

資料 2 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）の承認に係る

薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の評価書

参考資料

6. 議事内容

○関谷課長補佐 それでは、定刻になりましたので、始めさせていただきますと思います。

ただいまより「肥料・飼料等（第 41 回）／微生物・ウイルス（第 15 回）合同専門調査会（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。

本日は大変お忙しい中、本ワーキンググループに御出席いただきまして誠にありがとうございます。食品安全委員会事務局評価課の関谷でございます。座長が選出されるまでの間、私が議事進行させていただきますので、よろしく願いいたします。

最初に本日席上に配付しています資料の確認をさせていただきますと思います。

議事次第、委員名簿、座席表がございます。

資料 1「薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について」。

資料 2「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）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価（案）」。

それから、参考資料の束が一つございます。

不足の資料等ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議事次第に従いまして議事に入らせていただきます。

まず昨年 10 月の専門委員の先生方の改選以降、ワーキンググループとしては初めてですので、先生方の御紹介をさせていただければと思います。お手元の資料 1 を御覧いただければと思いますが、資料 1 を 1 枚めくっていただきますと名簿が左右にございます。当初、左側の平成 21 年 11 月 2 日現在の名簿ですが、中村政幸委員に微生物・ウイルス専門調査会から入っていただいていたのですが、御都合により御退任の御意向がございましたので、本ワーキンググループからは御退任となりました。引き続き微生物・ウイルス専門調査会をお願いすることになっております。

したがいまして、3 ページの本日 9 月 29 日現在の 10 名の専門委員の先生方によりまして、このワーキンググループを行ってまいりたいと考えております。

今日は 10 名の専門委員の先生方のうち、8 名の専門委員の先生方に御出席いただいております。館田専門委員、多田専門委員の 2 名の先生方は御都合により御欠席ということで御連絡をいただいております。

それでは、今日御出席の先生方を私から専門調査会ごとに、五十音順にお名前だけ御紹介させていただきます。

肥料・飼料等専門調査会から青木宙専門委員。

池康嘉専門委員。

唐木英明専門委員。

戸塚恭一専門委員。

細川正清専門委員。

続きまして微生物・ウイルス専門調査会から荒川宜親専門委員。

田村豊専門委員。

渡邊治雄専門委員。

よろしく願いいたします。

それでは、次の議事に移らせていただきたいと思います。合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）の運営等についてということで、先ほどの資料1を御覧いただければと思います。

1ページですが、進め方に関しましては昨年の10月と11月に肥料・飼料等専門調査会と微生物・ウイルス専門調査会それぞれで既に御了解を得ている内容ですので、簡単に御紹介いたしますが、薬剤耐性菌の評価につきましては、二つの専門調査会の合同ワーキンググループということで進めるということで、合同専門調査会として開催することになっております。

運営としては構成するそれぞれの調査会から専門委員の先生方をお呼びしてということなのですが、座長が必要であると認めた場合には、専門委員以外の有識者の参加も必要に応じて求められるという規定がございます。

名簿ですが、先ほど御覧いただいたように本日からということになりますが、10名の専門委員の先生方で運営をさせていただくことになっております。

非常に簡単ですが、進め方については以上でございます。何かこの点について御質問、御意見等ございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、次の議題に入らせていただきます。本ワーキンググループの座長の規定というのは特に設けられてございませんが、先ほどから御紹介していますように、二つの専門調査会の合同専門調査会ということで開催しますので、それぞれの座長の先生方にメンバーになっていただいています。したがって、本ワーキンググループの座長についても唐木座長か渡邊座長どちらかにお願いをしたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 やはり、引き続き、唐木先生にお願いするのがよいのではないかと思います。

○関谷課長補佐 今、渡邊座長から唐木座長に本ワーキンググループの座長をということで御意見をいただきましたが、皆様いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○関谷課長補佐 それでは、引き続き唐木座長に本ワーキンググループについても座長をお願いすることで、よろしくお願ひしたいと思ひます。

それでは、座長が肥料・飼料等専門調査会の唐木英明座長、微生物・ウイルス専門調査会の渡邊治雄座長には、唐木座長をサポートしていただくという体制で引き続き運営していきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、唐木座長、座長席にお移りいただければと思ひます。

(唐木座長、座長席へ移動)

○関谷課長補佐 それでは、唐木座長から一言ごあいさつをいただければと思ひます。よろしくお願ひします。

○唐木座長 唐木でございます。今、関谷さんからお話があったように、渡邊先生を始め、委員の皆様のお協力をいただいて審議を進めていきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

○関谷課長補佐 それでは、議事の進行をよろしくお願ひいたします。

○唐木座長 それでは、議題に入らせていただきます。今日の議題は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）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と、いつも長いタイトルですが、お手元の資料のとおりです。

それでは、資料 2 について事務局から説明をお願ひします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 の評価書（案）を御覧いただきたいと思ひます。

4 ページ、このツラスロマイシンの豚用の注射剤の審議の経緯ということになりますが、2009 年 11 月に製造販売承認に係る食品健康影響評価についての要請があったものでございます。まず「審議の経緯」ということで今回のものは、2009 年 11 月に農林水産大臣から食品健康影響評価についての要請があったものです。これは薬事法に基づきます動物用医薬品の製造販売の承認に伴う評価依頼が来ております。

ADI の設定等の毒性の評価につきましては肥料・飼料等専門調査会で御審議いただきまして、9 月 24 日までのパブリックコメントの手続きが終わったところでございます。その評価依頼に基づいて今回は薬剤耐性菌に係る評価ということで、本ワーキンググループで御審議いただくことになっています。

6 ページ、こちらに「評価の経緯及び範囲等」ということで書かせていただいております。先ほど御説明いたしましたように、動物用医薬品の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）という製剤なのですが、この承認に係る食品健康影響評価のうち、動物用医薬品を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播し、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あるいは喪失する可能性及びその

程度について、「家畜等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関する評価指針」、これは本ワーキンググループで御審議いただき、食品安全委員会として決定したものでございますが、これに基づいて評価を行うことになります。

この評価指針については、お手元に配付させていただいております参考資料の1ページにございます。この評価指針に基づきまして、今年3月に農林水産省に答申を回答しております牛及び豚に使用されるフルオロキノロン系の抗菌性物質の評価がございましたが、今回の評価書もフルオロキノロン系の抗菌剤の評価の流れに沿って、評価指針に基づいて案を作成したものでございます。

参考資料を少し御覧いただきたいと思いますが、4ページをお開きいただけますでしょうか。図が下でございますが、食品健康影響評価の進め方として図のような流れで評価をしていくことになります。ハザードをまず特定いたします。その特定したハザードについてリスク評価をしていくことになりますが、右側の発生、暴露、影響それぞれの評価を行いまして、それら三つの評価の結果からリスクの推定をする。これは三つの発生暴露、影響評価の総合ということで評価を行って、最終的な食品健康影響評価を導く流れになっております。

それでは、評価書に戻っていただきまして、6ページですが「2. 評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方」とございます。今回の評価対象となる動物用医薬品製剤は、豚の飼養過程において使用されるということですので、評価指針に基づきまして評価の対象は「豚由来の畜産食品」が介在するときについての評価となります。

薬剤耐性菌とはMICがブレイクポイントよりも大きいことと定義しております。

今回の動物用医薬品の概要が20行目以降に示されております。有効成分はツラスロマイシン、マクロライド系の15員環のものでございます。これが1 mL中に100 mg(力価)含まれている注射剤でございます。

効能・効果は有効菌種としてアクチノバチルス プルロニューモニエ、パスツレラ ムルトシダ、マイコプラズマ ハイオニューモニエ。適応症としては、豚の細菌性肺炎が効能・効果になっております。

用法・用量としてはツラスロマイシンとして2.5 mg(力価)を単回頸部筋肉内注射するというもので、使用禁止期間は残留の観点であります。設定される予定になっております。

開発の経緯ですが、6～7ページにかけてございますが、8ページに構造式が載っておりますが、ツラスロマイシンAとBの混合ということで9対1の割合でAが9、Bが1となっております。これはもともと牛及び豚の呼吸器疾患の原因菌であるグラム陰性菌あるいはマイコプラズマに対して抗菌活性が確認されたということで、動物用として開発が進められています。EU、米国を始めオーストラリア、カナダ等で承認されているということです。

ツラスロマイシンはヒト用の医薬品としては使用されてございません。今回の日本における承認申請は、豚用の注射剤となります。

その後には有効成分のツラスロマイシンの概略が載っております。記載のと通りの分子量、構造式等です。

8 ページに有効成分の系統ということで、先ほど触れましたが、15 員環マクロライド系抗生物質でございます。細菌リボソームの構成ユニットである 50S サブユニット中の 23SrRNA に結合することで、ペプチジル tRNA の転位を阻害し、細菌の蛋白質合成阻害をするという機序です。

日本でヒト用医薬品として承認されているマクロライド系抗生物質としては、アジスロマイシン、クラリスロマイシン等があります。また、動物用医薬品としてもエリスロマイシン、ジョサマイシンその他記載のものが承認されております。「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」、飼料安全法と言いますが、この法律に基づいた飼料添加物としてもセデカマイシンとタイロシンが指定されております。各用途で使われているものとなります。

本剤につきましては 20 行目からですが、海外における評価状況等ということで、FDA でも承認がされておりますが、FDA では企業向けの耐性菌に関する評価のガイダンスが出ておりまして、それに基づいて申請する企業が実際に資料を作成して、FDA の承認審査で使うことになっております。これが FDA で公表されておりますが、その概略がここに書いております。

食品安全委員会で決めた評価指針に類似した形の評価になりますが、評価すべきハザードとしてはカンピロバクター感染症、ハザードの要因ということで、FDA では牛と豚に使うものとしての申請がされておりますので、牛、豚にツラスロマイシン製剤を使用した結果としてのマクロライド耐性カンピロバクターをハザードとしております。

発生評価については 9 ページに移りますが、経口投与でないということ、単回投与で、獣医師の処方の下で使用される。必要な動物に個々に使用されるといったことで、発生評価としては「Low」と定性的に評価されています。

暴露では米国の豚肉の消費が 1 年で 46.7 ポンドということで、これは高いということで「High」で、カンピロバクターによる豚のと体の汚染率も 32 % ということで、これも「High」ということなのですが、豚肉自体は豚肉の切り身では例えば 1 % であるという調査結果があるということで、これは「Low」にするべきということで、暴露評価全体としては「Medium」とされています。

影響評価ではマクロライド系抗生物質が非結核性の抗酸菌のようなものに使われるということ、レジオネラ症に使うといったことなどから、ヒト用医薬品としての影響評価というのは「Critically important」で、高いということで評価されています。

リスクの推定では、これらの評価結果から、アメリカの FDA の場合は「Critically important」

とされている抗菌剤の系統であれば、ほかの項目の評価結果に関わらず、リスクの推定としては「High」になるとしております。

ただ、結論としては⑤に書いてありますように、限定的に使用される、あるいはリスク管理措置を考慮すると、公衆衛生上のリスクはないという結論に至っております。これが FDA の公表されている評価でございます。

ハザードの特定に関する知見ということで、9 ページの下から始まりますが、こちらに関しては一般的なツラスロマイシンの製剤を用いたときの薬物動態あるいは残留試験の結果が出ています。こちらに関しましては ADI の評価書にも記載した内容と重複するものがほとんどですが、まず豚における吸収ということで(1)に表 1 がありますが、標的臓器の肺への分布もみておりますが、筋注した後、速やかに吸収されるということですが、 $t_{1/2}$ としては長い半減期になっております。

(2) 分布では表 2 に結果が出ております。投与 36 日後までみており、肝臓あるいは腎臓、次のページにまたがっておりますが、注射部位などに高い分布がみられております。

代謝・排泄については、11 ページ(3)になります。主要な残留、これは放射活性のもので実施していますが、未変化体が 60~95 % 占めたということが示されています。

15 行目からですが、豚に ^{14}C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与した場合ということで、尿中で投与 24 時間以内、糞中では投与 3 日以内にピークを迎える。最終的には投与 35 日までに尿と糞を合わせて 95.8 % 以上が排泄されたということが示されています。

残留試験が 11~12 ページにかけて示されています。12 ページの表 3 に結果が出ております。表 3 は投与後 20 日までみており、注射部位で 5.38 $\mu\text{g/g}$ が検出されているのですが、もう一つ試験が行われておりまして、表 4 というのが下にありますが、こちらの試験でみますとより長い期間の分析をしておりまして、36 日までみますと ppb のレベルまで落ちているという結果が得られております。

薬物動態までですが、以上でございます。

○唐木座長 薬物動態までの説明がありましたが、御質問、コメントはございますか。

○細川専門委員 前に審議したときに忘れたのですが、最初で肺の AUC が物すごく高くて発現しているのですが、それ以降のデータで肺のデータが全くないのはなぜですか。最初に表 1 では肺が AUC 749 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ とかなり高くて、薬としては理想的な動態を示しているのですが、それ以降の分布とか残留試験で肺の記載が一切なく、私も調べたのですが、肺に関してはこれ以降書いていないのですが、なぜですか。

○関谷課長補佐 恐らくこちらの表 1 の試験というのは有効性の観点で実施しておりまして、残留試験は食品としての可食部位のメインな組織ということで、試験がされているということではない

かと思いますが、詳細に関してはわかりません。

○唐木座長 ほかにございますか。荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 11 ページの代謝・排泄と残留で少し教えていただきたいのですが、このものは便と尿で 95 %以上排泄されるという記載がありますが、例えば普通の量を豚に投与した場合、特に尿中ではどのぐらいの濃度で出ていくのか。多分動物が大きいので、かなりの量を注射すると思うのですが、そういう場合に尿中の濃度はどのぐらいのものが出てくるのかということ、少し教えていただきたい。

それから、残留ですが、肉中の残留は確かに大事な問題なのですが、豚の飼育環境をみてみますと糞便中に出た場合に、豚の体から排泄された後、豚舎の環境中にどのぐらいの期間この物質が分解されずに、あるいは不活化されずに残留し続けるのかという情報がもしあれば、これも耐性菌の出現ということの評価のファクターになると思いますので、教えていただきたい。

○関谷課長補佐 まず尿中、糞中の濃度のデータがあるかどうかについては、今確認をいたします。

豚舎の環境中というものは、恐らくデータはないと思います。豚舎から採材してきているというようなことは、していないと思います。

関連するものとしては、後ほど御説明するところに関連しますが、18 ページを御覧いただけますでしょうか。ツラスロマイシンの活性が腸内で減弱するという *in vivo* の豚の試験がございまして、ここで糞中のツラスロマイシン濃度について若干書いてございます。26 行目から投与後 3 日間の豚の糞中のツラスロマイシン濃度は 2.5 mg/kg 体重、これが臨床適用用量ですが、2.5 mg/kg 体重の筋肉内投与で 10~70 µg/g であることが確認されているということで、これは目的は違う試験なのですが、このようなデータがあります。

○荒川専門委員 これは豚の消化管内で、ツラスロマイシンの耐性というのは基本的には 23S のメチル化とか、一部 23S メチル化というものなので、ツラスロマイシン自体を分解するような、エリスロマイシンの場合はエステラーゼがありますが、この豚の消化管内で著しく抗菌活性が低下するメカニズムは、どのようなことが考えられるのでしょうか。

○関谷課長補佐 このデータで示している内容としては、糞便に結合することと、pH の影響だとしています。pH が下がると 17 ページの表 11 がございますが、そこでは糞便と pH の影響がみられているのですが、ここが一番上の行は pH7 ぐらいの MIC で、それが 6.5 に下がると MIC が高くなってございます。

培地の中で糞便懸濁培地を使うと、そうでない培地に比べると MIC が上がるという、そういう試験データが提出されております。

○唐木座長 よろしいですか。それでは、尿中の濃度が見つかるまで、そのほかの御質問あるいは

御意見がありましたら。よろしいでしょうか。では尿中の濃度はわかったら紹介していただくことにしまして、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 13 ページ、まずツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序ということで、先ほども少し出てきましたが、細菌リボソームの構成ユニットの 1 つである 50S サブユニット中の 23SrRNA に結合することで、ペプチジル tRNA の転位を阻害し、細菌の蛋白質合成を阻害するものでございます。

マクロライド系抗生物質の蛋白質合成阻害は、感受性細胞上で静菌作用を示すことが一般的ですが、薬物と菌種の組み合わせによっては殺菌作用が認められていると書かれております。ツラスロマイシンの場合ですが、*Campylobacter coli* 及び *C.jejuni* に対して殺菌作用、あるいは動物からの分離株の腸球菌や黄色ブドウ球菌等に対して、静菌作用を示すということが明らかになっていると書かれております。

14 行目は田村先生から語句の修文をしていただきましたが、ここには、いくつかの動物由来病原菌について、ツラスロマイシンの殺菌作用が認められているということが書いてあります。

18 行目、ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布ということで、抗菌スペクトルですが、広域スペクトルの抗菌薬ということで、豚の呼吸器疾患の関連の *Pasteurella multocida*、*Actinobacillus pleuropneumoniae* 等、ここに記載のものを含めた特定のグラム陰性及びグラム陽性病原菌に対して有効。

(2) では米国において保存菌株中から臨床的病原性細菌を選択して、感受性の調査を実施しております。NCCLS 推奨の微量液体希釈法を用いて測定したということで、表 5 と表 6 に結果が出力されております。グラム陰性菌に関しましては *Pasteurella multocida* は感受性であったということですが、*Campylobacter*、*Enterococcus*、*Salmonella* 属菌には低感受性株が認められたということです。グラム陽性菌ではほとんどの菌種に低感受性株が認められたということで、*Streptococcus group G*、*Erysipelothrix rhusiopathiae*、*Listeria monocytogenes* 以外は MIC₉₀ が 128 µg/mL 以上となっております。

15 ページに移りますが、国内外の家畜の病原菌におけるツラスロマイシンの MIC 分布ということで、表 7 に記載がございました。やはり対象としているものに関しては抗菌活性を有するというところでございます。

表 8 は欧州 6 カ国での野外調査及び臨床試験における集団感染豚群、豚の肺から分離したものであるということです。こちらにおいても、それらの原因菌となるものに関しては感受性を持っていることとなります。

(4) では指標細菌、食品由来病原細菌の MIC ですが、国内外におけるそれらの薬剤感受性試

験が次のページの表 9 と表 10 にあります。国内のものが表 9 でございますが、*Campylobacter* 属菌あるいは *Enterococcus* 属菌に関しましては低感受性のものがあるというデータがございます。

米国における指標細菌、食品媒介性の病原菌に対するツラスロマイシンの MIC も、こちらは米国ですが、表 10 に記載されております。

最小発育阻止濃度への pH の影響ということで、先ほど若干触れたところですが、ヒトの糞便を用いまして、糞便に対するツラスロマイシン結合活性を吸着係数 K_d で算出したものがございます。糞便を希釈するというので 150 分の 1 希釈では 88 %が上清に回収されるということですが、5 分の 1 希釈では 47 %に低下したということで、より結合しているということかと思えます。

別の試験では健常男性 4 名からの糞便を用いて実施していますが、26 行目にありますが、上清に回収された放射活性は 20°C で 37~43 %で $K_d=17$ 、37°C ですとより結合が多くなり、24~28 %が上清に行くということで $K_d=32$ に上昇したというデータになっております。

17 ページの上に、ヒトの体温に近い 37°C でより温度が高くなると、高い結合活性が示されたと書かれております。

3 行目から牛の糞での測定というのもございますが、こちらも 74 %が牛の糞に結合したというように示されております。

9 行目からは糞便と pH の細菌の増殖に対する影響ということで、試験が行われております。こちらでは表 11 に示しておりますが、先ほども少し説明させていただきましたが、pH が 7.1 及び 7.4 から 6.5 まで下がると、それぞれの細菌の MIC が高くなると示されておりますし、糞便懸濁培地を用いますと MIC が上昇することが示されております。

18 ページ 4 行目から、いずれの細菌も pH の低下に伴い抗菌活性が減弱し、pH 7.2 以下における減弱が顕著であったということが書かれております。

これらのデータから、16 行目から書いてありますが、マクロライド系抗生物質は非イオン型のときに細菌細胞によく取り込まれることが知られており、一般にアルカリ性で抗菌作用が増強される。逆に酸性側の pH においては抗菌作用が低下することが知られており、ツラスロマイシンは NH 基を二つ有するため、この傾向が強いと推定されるという考察をしております。

腸内で活性が減弱するというので *in vivo* 試験、これが先ほどの豚での試験ですが、*S. enterica* serovar Typhimurium で攻撃をした豚に、これは臨床適用量よりも多い 10 又は 15 mg/kg 体重のツラスロマイシンを筋肉内投与して、28 日までの糞を採取したという試験でございますが、この *S. enterica* serovar Typhimurium の MIC が 1.56 µg/mL だったというものの株を使ったということですが、糞中のサルモネラ排出量にツラスロマイシンの影響は認められなかったということで、26 行目から別の試験ですが、通常の 2.5 mg/kg 体重の投与量では糞中の濃度が 10~70 µg/g になる

ことが確認されておりますので、更に今回の試験では 10 又は 15 mg/kg 体重というドーズで実施していますが、それでもサルモネラに影響がなかったということから、抗菌活性が低下することを示しているデータになっております。

30 行目からまとめられておりますが、pH あるいは糞便への吸着の影響ということで、抗菌活性の低下は *in vivo* で認められるということが書かれております。したがって、ツラスロマイシンの大腸内容物及び糞便中の微生物学的活性が大きく減弱するというので、消化管内で耐性選択を起こすリスクが弱まるという考察をしております。

19 ページに移りますが、交差耐性を生じる可能性と医療分野における重要性。マクロライド系抗生物質との交差耐性ということで、ツラスロマイシン自体は動物専用ということで、ヒトに使用されることはないですが、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン等と化学構造が類似しておりますので、抗菌スペクトルもほぼ同じということで、交差耐性が認められるということが考えられます。

リンコマイシン系、リンコサミドに関しても構造上は違うが、同様な機序を持つということで交差耐性が考えられると示されております。ヒト用医薬品として使用されている主要なマクロライド系抗生物質のエリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキタマイシンについて表 12 に概要を載せてございます。

それらのマクロライド系の医療分野における重要度ということで、20 ページ(2)に書いております。こちらは食品安全委員会、本ワーキンググループで御検討いただいた、「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菌性物質の重要度ランク付け」というものがございます。参考資料の 14 ページを御覧いただければと思いますが、真ん中より少し下に「I にランク付けされるもの」ということで、14 員環及び 15 員環の構造を有するマクロライド系、エリスロマイシンは除くとなっておりますが、このランク I というのは極めて高度に重要とされたものでございます。

評価書に戻っていただきまして、マクロライド系抗生物質はカンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、*Chlamydia trachomatis* 等の治療に用いられています。

田村先生から少し修文をいただいております。二重線が専門委員の先生からの修文で、事務局で少し修正させていただいたところは一重線になっております。

12 行目、ヒトの臨床現場においてマクロライド系抗生物質はサルモネラ、大腸菌、腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていないということです。

16 行目からは、マクロライド系抗生物質の耐性機序あるいは耐性の決定因子に関して記載しております。ツラスロマイシンの阻害活性ということで 20 行目から書かれております。これは蛋白合成の転写－翻訳試験の結果ということで阻害活性、これは IC₅₀ というものを測定しているものです

が、ツラスロマイシンが 0.44 μM 、エリスロマイシンが 0.57 μM 、チルミコシンが 0.39 μM 、クラリスロマイシンが 0.64 μM と同等であったということです。一方、マクロライド耐性リボソームから作製した 30S の蛋白質合成を阻害したものは、なかったということが示されています。

別の試験も行われておりますが、やはりツラスロマイシンの結合部位がエリスロマイシンの結合部位と重複していることが示されております。

21 ページ 13 行目からは耐性の基本的機序ということで、こちらも田村先生から修正をいただいておりますが、①～③ということで基本的な機序としては標的部位の修飾であり、最初の耐性の基本的機序としては 23SrRNA 結合部位の突然変異または rRNA をメチル化するリボソームメチラーゼをエンコードした *erm* 遺伝子の獲得ということです。

②としては薬物不活性化作用、③としては薬物の排出ということで、排出ポンプの獲得あるいはファシリテータートランスポーターの獲得になります。

耐性遺伝子と交差耐性ということで 22 ページに表が載っておりますが、リンコサミドとストレプトグラミン群ということで rRNA メチラーゼの耐性機序のものは、右側書いてある細菌のところで耐性がそれぞれ R となっておりますので、交差耐性があるというものでございます。

そのほかの耐性機序に関しては、下に示したような状況になるということでございます。

22 ページの 6 行目はハザードの特定の係る検討となります。まずマクロライド系抗生物質で治療可能な主要感染症ということで、23 行目以降に表が出ておりますが、感染症法に基づく 1～5 類までの感染症、それから、感染研で公表されている感染症で病原体が細菌ということ、マクロライド系抗生物質が第一推奨薬あるいは推奨治療薬となっているものを抽出してきて、それらの中から考慮すべき感染症を決定するということとなります。

23 ページの表 14 には感染症法上のもの、25 ページには表 15 として食中毒を含む腸管感染症が挙げられております。

先生方に資料を送付させていただいた以降に事務局で変更した部分がございますが、23 ページのライム病に関してはヒト用医薬品の適応症がなく、推奨されていることも確認できなかったもので、申請者の作成した資料には記載があったのですが、一応事務局では削除させていただいております。ここについては御議論いただければと思います。

カンピロバクターについても表を加えておりますが、そういうことで 22 ページに戻りますが、15 行目から考慮すべき感染症としては豚由来の畜産食品を介するということからして、表 14 のものではそういったものはございませんので、表 15 のカンピロバクター感染症が考慮すべき感染症と考えられるという案になっております。

25 ページ 6 行目からカンピロバクター感染症の説明に入っております。こちらは表 15 にも示し

てありますが、2005～2009年まで1万3,000件ぐらいということで発生がみられております。日本ではヒトから分離されるカンピロバクターは大多数が *C.jejuni* ということで、*C.coli* は1～8% であるという報告があるということでございます。

カンピロバクター感染症の治療においては、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされていますが、代替治療薬としてはホスホマイシン、フルオロキノロン系の使用が可能としております。

25 ページの下でテトラサイクリン又はゲンタマイシンの記載は、ヒト用の承認事項としては適応症がないということで、テトラサイクリンとゲンタマイシンについては削除させていただいております。

26 ページに表 16 がありますが、国内のヒトから分離されたカンピロバクター及び腸内細菌の分離株ということですが、カンピロバクターについては90%以上が *C.jejuni* ということです。一番下のところに腸内細菌の分離株の中でのカンピロバクターの割合が載っておりますが、2000年10%で若干20%を超える年もあるという状況でございます。

「8 ハザードの特定」ということで、これらのことを考慮しますとツラスロマイシンを有効成分とする注射剤を豚に使用した場合に、薬剤耐性菌が選択される可能性がある。また、豚由来の畜産食品を介して薬剤耐性菌に起因する感染症を発症することを想定した場合に、豚の腸内にカンピロバクターを保菌していることもありますので、カンピロバクターにツラスロマイシンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられるとしております。

したがって、先ほど出てきましたように、カンピロバクター感染症が考慮すべき感染症でありますので、リスク評価すべきハザードとしては豚に対してマクロライド系抗生物質であるツラスロマイシンを使用することにより、薬剤耐性が選択されたカンピロバクターを特定したということで、ハザードの特定としてはカンピロバクターの耐性菌としております。

以上でございます。

○唐木座長 ハザードの特定までの説明がありましたが、説明があったように豚にツラスロマイシンを筋注したことにより選択される、マクロライド系抗生物質耐性のカンピロバクターをハザードとして特定するというところでございますが、今までの説明に御質問あるいはコメントをいただきたいと思っております。

その前に、先ほどの宿題の答えは出ましたでしょうか。

○関谷課長補佐 これはADIの設定等に関する評価書からですが、尿中への排泄は投与後24時間までが最も高く、平均濃度は尿中が0.45 µg/mLで、糞中の排泄は投与24～48時間までが最も高く、平均濃度は68.7 µg/gとなっております。

○唐木座長 荒川先生、よろしいでしょうか。

○荒川専門委員 はい。

○唐木座長 それでは、ハザードの特定までで御質問、御意見はございますか。荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 21 ページの耐性の基本的機序の中に、23S リボソーム RNA の突然変異という、恐らくドメインVとかドメインIIの領域の突然変異によって、マクロライド耐性というのは一般的に獲得されるのですが、表13の中には突然変異の機序が耐性の機序のところにはないのですが、それはここに書かれなかったのか、理由はあるのかということを一応教えていただきたいと思います。

もう一点は同じように23S リボソームに結合する抗菌薬としては、フロルフェニコールや、最近認可が取り消されたクロラムフェニコールなど、家畜には使いませんが、人間ではリネゾリドなど、そういうものが同じような23Sに結合する抗菌薬ですが、マクロライド以外又はリンコサミド、ストレプトグラミン類以外の同じような阻害機序を持ったほかの系統の抗菌薬に対して、交差耐性を示すのか示さないのかという情報も、もしあれば入れていただくと評価の参考になると思います。

○関谷課長補佐 一点目の突然変異の耐性機序がこの表にないというのは、提出されたデータとして含まれていなかったということですので、そういうデータがあれば、もし先生方で御存じの方がいらっしゃれば、御紹介いただければありがたいと思いますし、事務局でも探してみたいと思います。

その他のクロラムフェニコール、フロルフェニコール、リネゾリドといった交差耐性に関しても同様でございまして、今のところ資料がないのですが、これも同様に調べてみたいと思いますし、もし御存じでしたら御教示いただければと思っています。

○唐木座長 ということですが、荒川先生は何かこのデータはお持ちでしょうか。

○荒川専門委員 文献的に探してみれば結構あるとは思いますが、今すぐは持ち合わせていません。

○唐木座長 そうですか。では荒川先生にサジェスションいただいて、事務局で少し探してみてください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○池専門委員 荒川先生の質問に関連します。今年になって肥料・飼料専門委員会でマクロライド系について議論したのは、この薬のみでしたか。

○関谷課長補佐 一つあったと思います。

○池専門委員 もう一つありますか。

○関谷課長補佐 先ほど出てきました飼料添加物のセデカマイシンというものを御審議いただいています。

○池専門委員 先ほどの荒川先生の質問に関連して、多分突然変異の位置によってそれぞれ耐性が付与される薬が違ってくると思います。そのような情報についてまとめたものがあつたと思います。荒川先生と連絡を取り、報告したいと思います。また連絡します。

○唐木座長 よろしくお願ひします。

○池専門委員 19 ページ 18 行目の「接触して出現する」というのは、「遺伝子に変異して出現する薬剤耐性菌は、薬剤により選択される」ということでしょうか。

○唐木座長 接触は確かに適切ではないですね。

○池専門委員 「薬剤により選択される」でいかがでしょうか。

○唐木座長 そうですね。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 ありがとうございます。

○荒川専門委員 あともう一点いいですか。今回ハザードの対象がカンピロバクターということで特定しておられますが、豚の菌で例えば *Streptococcus* 属なども人間に感染を起こすことがあるのですが、*Streptococcus* などについて今回はこの評価のハザードの対象に入れないということで、よろしいのかどうかをお伺ひしたいのですが。

○関谷課長補佐 一応こちらの考え方としては、先ほど説明させていただいたようにマクロライドで第一選択薬又は推奨薬とされていて、感染症法の 1~5 類と食中毒でふるい分けをしたつもりだったのですが、*Streptococcus* 属に関して、そこにもし該当するのであれば、それは入れていく必要があるのかもしれないですが、少しその辺を教えていただければと思います。

○荒川専門委員 既に *Streptococcus* の中には Erm や Mef などというのがかなり広がっているので、耐性菌は結構いるとは思ひのですが、ただ、豚由来の *Streptococcus* でどのぐらいあるか、私も定かではないのですが、この辺りは渡邊先生の方が詳しいと思います。

○渡邊専門委員 *Streptococcus equi* か何かはあります。それと *Streptococcus pyogenes* の間の類似点というか、豚は私も知らないです。

○田村専門委員 豚だと *Streptococcus suis* ですね。ただ、それほどの分離率ではありませんが、MIC を調べてあるようなデータはあると思います。そういうものも調べて、確か MIC を調べてあるようなデータは知っていますが、その程度だと思います。

○唐木座長 今の問題をどのように取り扱うかですが、データを調べていただいて。

○関谷課長補佐 豚由来の食品からそういう感染症が実際起こっていて、マクロライド系で治療をヒトの分野でされているという事実があれば、ハザードとして特定する必要が出てくるかと思ひますので、その辺りを御助言いただきながら確認させていただきます。

○唐木座長 今までのデータでは、そのところが確認できないというか、その可能性が少ないということで外してあるということですが、それでいいのかどうかをもう一度検討することにさせていただきます。

田村先生、どうぞ。

○田村専門委員 抗菌薬の重要度ランキングなのですが、マクロライド薬が重要度ⅠとⅢに分かれていますね。この分かれた一番大きい理由がどこにあったかを教えて下さい。

○関谷課長補佐 先生の御質問のところは参考資料 14 ページで、先ほど御覧いただきましたランキングがありまして、Ⅰにランク付けされているものが 14、15 員環のマクロライド系（エリスロマイシンを除く）となっています。そのエリスロマイシン、16 員環がⅢに入っています。

それが分かれている理由なのですが、マクロライド系でエリスロマイシンを分けて考えたというのは、議事録を調べてみますと、エリスロマイシンは 14 員環構造を有するということが、区別しています。あまり具体的ではないですが、薬剤耐性菌が選択された場合に代替薬があるということからランクⅡにしたという考えです。16 員環も即答できる確認ができていないのですが。

○田村専門委員 15 員環がⅠになった理由だけでもいいのですが。

○関谷課長補佐 アジスロマイシンはマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラに有効ということで、ランキングの基準そのままの説明になってしまうのですが、唯一の治療薬であるものがあって、代替薬がほとんどないという判断をされていると思われれます。詳細は確認できていませんが。

○唐木座長 確か、ほとんどの場合、代替薬があるかないかで分けたと思います。よろしいでしょうか。

○田村専門委員 はい。

○唐木座長 ほかに御質問、御意見はございますか。よろしければ次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 26 ページの 22 行目から、発生評価に関する知見でございます。

発生評価ということで今、御覧いただいていた参考資料の 7 ページから、リスク評価についての評価指針の記載がございます。発生評価となりますが、これはこの動物用医薬品が豚に使用されたときに、ハザードが選択される可能性、その程度を評価するというのが発生評価でございます。

畜産現場における耐性の状況ということで JVARМ、これは健康な家畜からの分離された細菌についての薬剤耐性のモニタリングシステム、我が国の家畜衛生分野におけるモニタリングシステムなのですが、そのデータがございます。

27 ページ、ツラスロマイシンに関しては新薬となりますので、経時変化というのはデータがないということになりますが、エリスロマイシンについて耐性率を調べたものがございます。表 17 ですが、ほとんど *C.jejuni* は分離されてこないということで、これはキノロンのときも同様だったの

ですが、ほとんどは、*C.coli*が分離されています。耐性率は表 17 の一番下の列ですが、1999 年で 55.3 %、その後上下しております。2009 年は 48.4 %という状況になっております。大きな変動はないということですが、比較的高い耐性率で上下していることが示されております。

17 行目から、薬剤耐性菌の耐性機序あるいは決定因子に関する情報でございます。まずカンピロバクターに限ったマクロライド耐性と書いているものですが、リボソームの突然変異に起因することが多いということでございます。ハザードの遺伝学的情報というのが 25 行目からございますが、最も一般的なものは rRNA の 23S サブユニットにおける突然変異となっております。

27 ページ 27 行目から、カンピロバクターのマクロライド耐性として発現頻度の低い機序は、通常は細菌壁に認められる *cmeB* トランスポーターの制御異常である。これは田村先生からも御指摘をいただいたのですが、意味が不明な表現だということ。これもこちらに提出されている資料の記載ということで、何か記載がより意味が通るような形をサジェスションいただければと思いますが、このような記載がございます。この排出ポンプの変異もまた、点突然変異の結果ということで、カンピロバクターのマクロライド耐性に関しては *erm* 遺伝子の介在というのは報告されていないとしています。

28 ページで突然変異による薬剤耐性の獲得率ということで、これは自然耐性発現頻度試験で、最小殺菌濃度の 1~8 倍の暴露下においてカンピロバクターの 2 株、結果としては 4 倍、8 倍濃度の暴露下において若干突然変異頻度が高くなったということですが、薬剤添加培地で継代した結果としては、耐性株の発現が認められなかったということで、耐性化したとは考えられなかったとされています。カンピロバクターの耐性発現率というのはここに記載されているように、低い発現頻度だったとしています。

薬剤耐性の決定因子の細菌間での伝達の可能性としては、先ほど出てきましたように染色体の突然変異の結果としての発現ということで、伝達可能な遺伝的要素によるものではないと考えられ、カンピロバクターにおけるマクロライド耐性遺伝子の伝達は、無視できるほど低率であると考えられると、表現が提出された資料の表現なのですが、そのようなことが考えられるとしております。

以上です。

○唐木座長 発生評価に関する知見についての説明がありましたが、御質問、御意見はございますか。27 ページの 27~29 行目は確かに日本語として非常によくはないが、これはこういうことですか。カンピロバクターのマクロライド耐性として発生頻度は低いものの、通常は細菌壁に認められる *cmeB* トランスポーターの制御異常もあるという意味ですか。そう書けばわかりますか。

○池専門委員 トランスポーターの制御異常による発現亢進ですね。その結果、たくさん薬が細菌から出ていってしまう。

○唐木座長 そうですね。制御異常がどちらの方向かを表した方がいいということですね。

○池専門委員 制御異常によって排出タンパクがたくさんできて、薬がたくさん細菌の外に出るということを簡単に言った方がいいと思います。

○唐木座長 というような、いい日本語にしてください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 池先生にお聞きして直してください。

ほかに何かこの部分で御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次は暴露評価に関する知見をお願いします。

○関谷課長補佐 28 ページ 20 行目から、今度は暴露評価になります。評価指針でいきますと参考資料 8 ページから暴露評価の内容が規定されております。この暴露評価についてはヒトがハザードに暴露される経路を明らかにして、各経路でのハザードの増加、減弱あるいは畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性あるいは程度についてです。暴露評価の範囲としては 28 ページ 24 行目の「豚及び畜産食品」という記載は卵とか乳がある場合の記載なので、単に「豚」ということに修正させていただければと思いますがヒトがこれらの畜産食品を入手し摂取する、そこまでの間の評価になります。

豚由来食品の消費量としては表 18 に示しております。10 kg、12 kg という程度で、先ほどアメリカでは 46 ポンドと出ていましたので、やはりアメリカが倍ぐらい多いという形でしょうか。これにつきましては田村先生から御指摘もいただいています、これは豚肉類全体なので輸入のものも含んでいる可能性があるということで、輸入品の肉がどのくらいの割合かというようなデータがあるのかどうかということで、今、調べておりますが、この数字の直接的な内数のデータ等については、なかなか難しいのかなと思っております。

ハザードとなり得る当該細菌の生物学的特性ということで、これはカンピロバクターの一般的な生物学的な特性ということで示しております。29 ページですが、抵抗性、生残性、増殖性、比較的高い温度で増殖をするということです。室温ですと増殖はしないですが、低温で保存して生存することにはなるということです。凍結、加熱、乾燥、pH、消毒剤、放射線照射で低下をすると示されております。

本菌がと体の加工あるいは流通の過程で遭遇する環境条件の下では、生存できないという報告は数多くあるということで、これは酸素に対して感受性であることを示しているのではないかと示していますが、強制空気による乾燥あるいは冷却、凍結にも感受性であるということで、小売り豚肉の汚染率は冷却前の段階の汚染率よりも低くなるとしています。

生存能力、分布状況でも、カンピロバクターは複雑な増殖培地を必要とするということなのです

が、環境中で3ヶ月、土壌中では1ヶ月生存できるというデータがございます。ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性、こちらはヒトの正常な腸管あるいは糞便、細菌叢から日常的に分離されることはないとされております。

ヒトのカンピロバクター感染症全体の90~96%の原因が*C.jejuni*ということですが、そういったことから*C.jejuni*に関しての研究がほとんどされているということでございます。ただ、豚から分離されるものは*C.jejuni*でなく*C.coli*が主体ということが、先ほどから出てきております。

ヒトの常在菌または病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性ということで、先ほどから出てきておりますように突然変異が主体ということですので、*erm* 遺伝子あるいは排出ポンプ遺伝子を獲得したという報告はないということで、その可能性は低いのではないかと書かれております。

家畜及び畜産食品が農場から出荷され、ヒトに摂取されるまでの経路ということで、次のページに一連の経路が載っております。これはキノロンのときにも同様の豚の経路が載っております。と畜場でのと畜場法施行規則に基づくHACCPといった取組みについて、30ページの上を書いております。衛生管理が講じられているということが書かれております。

31ページに「6. 豚由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況」ということで、豚由来食品がハザードとなり得るカンピロバクターに汚染される可能性ということで、豚の処理段階で腸内容物による暴露ということになりますが、*C.jejuni*は感染力が特に強く、少量感染が成立するということです。発育温度は高いということで、食品中では通常は増殖しないと考えられているが、生残するということですので、食肉とか内臓が十分洗浄されずに出荷されたりしますと、汚染を生じる可能性があるとしております。

ハザードとなり得るカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況ということですが、まずカンピロバクター感染症の症例から分離されるものとしては*C.jejuni*が95%以上、先ほどから幾つかデータがありますが、*C.coli*は少ないということでございます。*C.coli*は健康な豚及び小売りの豚肉切り身から分離される主な菌種ということで、*C.jejuni*の分離率はそれより低い。

別のデータでは97%が*C.coli*であったということ、それから、1993~1998年に収集された小売り豚肉の検体を評価した結果ということで、*C.jejuni*はいずれも分離されなかったということが示されております。

糞便検体では4.4%で*C.jejuni*が分離されたということですが。

ヒト及び豚由来カンピロバクターの血清型、遺伝子型が調査されているというデータがありますが、ヒトの菌株と牛の菌株との間に遺伝的関連性が明らかにされているということですが、豚由来のものとは関連性が認められないことが多いとされております。

32ページはデンマークのヒトと食用動物中のカンピロバクターのサブタイプを検討した結果と

ということで、豚に認められる主なサブタイプはヒトではほとんど認められなかったと示されております。

豚肉がヒトのカンピロバクターの汚染源として関わることは、ほとんどないということで、ヒトの感染症に認められるカンピロバクターである *C.jejuni* が、豚肉または豚の糞便中で検出されることは稀であるという考察をしております。

以上です。

○唐木座長 以上、暴露評価に関する知見ですが、何か御質問、御意見はございますか。よろしいでしょうか。よろしければ影響評価をお願いします。

○関谷課長補佐 影響評価ですが、評価指針でいきますと先ほどの参考資料 8 ページの下から始まります。影響評価についてはハザードに暴露されることによって、ヒトの健康上の影響がどう起こるか、あるいはツラスロマイシンと書いてありますが、ツラスロマイシンはヒトでは使用されていないのでマクロライド系ですが、ヒト医療における重要性ということで、ヒトにおける治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価するというのが影響評価になります。

32 ページ 14 行目からヒトの疾病でございますが、カンピロバクターの感染症ということで下痢、腹痛等の症状が認められる。発生原因及び発生状況ということで 21 行目からございますが、生肉（牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等）が発生原因として推定されている。食品以外でも井戸水等の水系感染もということですが、先ほど来出てきておりますように *C.jejuni* が主体だということで、*C.coli* は数%のみが原因となっております。

カンピロバクターの *C.jejuni* は感染力が強いということで、先ほども出てきていましたけれども、少量でも感染が起こるということがございます。国内においては非常に多い食中毒であるということです。5 年間で 1 万 3,000 件が報告されております。季節的には発生時期は 5～6 月に多く、7～8 月はやや減少、9～10 月にまた上昇という推移があるということです。

重篤度に関しましては、ここに記載されております下痢等の症状が出るということですが、通常多くは自然治癒するという、あるいは免疫不全患者を除いては死亡例もないということが知られております。予後も良好だということですが、合併症としては敗血症その他で、ギラン・バレー症候群との関連性ということで指摘されております。

この疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況です。33 ページ 8 行目からですが、こちらはエリスロマイシンの耐性率となりますが、病院でのカンピロバクターの薬剤耐性に関する調査ということで、エリスロマイシンの耐性率は 2.5 % というデータがございます。一方、フルオロキノロンに関しては 26 % という報告がございます。別の報告では *C.jejuni* が分離された腸炎患者のものに関しては、マクロライド系に高感受性であったという報告があります。また、ヒトからの分離株ではテトラサ

イクリン耐性率が低下したという報告がある。カンピロバクターはゲンタマイシンに対して耐性を持たない。マクロライドではないですが、そういったデータもございます。

ヒトの腸炎由来カンピロバクターについては、エリスロマイシンに対する耐性率は 4.0 %ということですが、キノロン系には高いということがございます。エリスロマイシンの耐性率としては低いということでありますが、27 行目からのデータではヒトの下痢便からということで、*C.coli* の場合 62.5 %、8 株中 5 株というデータもございます。

以上のように全体的に見ますと、マクロライド耐性カンピロバクターの報告がみられますが、耐性率としては低いということで、マクロライド耐性カンピロバクターが流行するような重大な問題も発生していないという考察になってございます。

治療方針及び第一選択薬として 33 ページの下からございますが、通常はあまり抗菌剤の治療をすぐにはしないのですが、カンピロバクター感染症に対しては第一選択薬として、34 ページに事務局で文章を整理しておりますが、マクロライド系抗生物質クラリスロマイシン、ロキタマイシンが推奨されているということで、自然耐性を示すためにセファロsporin系は使われないということもでございます。

そのほかにホスホマイシン、フルオロキノロン系抗菌性物質が使用できるということです。こちらでもテトラサイクリン、ゲンタマイシンについては、承認上の適応症との関係で削除をさせていただいております。

12 行目はハザードの影響ということで、第一選択薬としてカンピロバクター感染症に使用されるということですが、エリスロマイシン耐性の割合については日本及び海外で安定しているだろうと書いてあります。

重複しておりますが、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系が使用できるということで、参考としてフルオロキノロン系については耐性率が *C.jejuni* でデータがありますが、0 %又は 11.5 %という報告がございます。

影響評価については以上でございます。

○唐木座長 影響評価の知見につきまして御質問、御意見はございますか。

○荒川専門委員 27 ページ表 17 を見ますと、*C.coli* がほとんどですが、耐性率が 2009 年で 48 %とか 2008 年で 61 %で、株数が少ないので絶対とはいえませんが、かなり高いなという印象があったのです。一方、33 ページの臨床検体では比較的低い。ヒト腸炎由来については耐性率が 4 %です。この辺の食い違いについては何か理由があるのでしょうか。

○関谷課長補佐 直接的にこれを説明するようなデータは把握していません。

○田村専門委員 ヒトの分離株は *C.jejuni* も入っているのではないですか。荒川先生が先ほど言わ

れたのは *C.coli* だけです。ヒトのカンピロバクター感染症の耐性分離株は 90 数%が *C.jejuni* なので、*C.coli* と *C.jejuni* を合わせたものと考えれば、ヒト腸炎由来カンピロバクターの耐性率は下がったものと考えられます。私の経験では鶏由来 *C.jejuni* はエリスロマイシン耐性はないはずです。

○唐木座長 よろしいですか。本当は一言その説明が入った方がわかりやすいですね。

○関谷課長補佐 そうですね。先ほど私が説明させていただいた 33 ページ 28 行目に、*C.jejuni* は 0 %だったがも、*C.coli* は 62.5 %というものがございますので、田村先生がおっしゃられたとおりにかと思えます。

○唐木座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、いよいよ食品健康影響評価のうちの影響評価について説明をお願いします。

○関谷課長補佐 34 ページ 34 行目から食品健康影響評価に入ります。今まで御説明させていただいた発生評価、暴露評価、影響評価の各知見に基づいて、それぞれの評価をしていくこととなります。

35 ページに大きな表が付いておりますが、これはキノロンするときと同様な考えで作成しております。発生評価、暴露評価、影響評価それぞれ判断項目というものを①～③で設定をしまして、それぞれについてその懸念が大きいのか中くらいなのか、小さいのかそれぞれ判断をして、それらに基づきまして右側の評価区分に書いてあります。例えば「大」が 2 個以上あれば「高度」とするということのような、定性的な評価の考え方にしております。

参考資料 5 ページを御覧いただければと思います。一番上に「食品安全委員会は、原則として定性的リスク評価を行うこととするが」ということで、原則としては定性的ということでございます。なかなかデータの的にも定量的なものというのが現状としては難しい状況の中で、定性的なリスク評価となっております。

定性的なリスク評価の定義としては参考資料 3 ページに「11 定性的リスク評価」の用語が記載されていますが、最終的には「高度」、「中等度」、「低度」あるいは「無視できる程度」という評価結果として出されるものを、定性的な評価としております。

評価書に戻っていただきまして、35 ページの考え方に基づいてそれぞれの評価について説明してまいりたいと思います。

36 ページ、発生評価ですが、ハザードの出現は耐性の機序とか遺伝学的な情報等ですが、勿論テラスロマイシンを使用することによってハザードが選択されるということですが、先ほどから出てきておりますように *erm* 遺伝子等の細菌間を伝達するものが、カンピロバクターの遺伝的要素の伝達を通じて *erm* 遺伝子を獲得した報告はないことから、そういうことはないだろうということですが、使用されれば当然耐性が選択されるということで、懸念は中程度としております。

ハザードとなり得る細菌の感受性分布、先ほどの JVARМ のデータから読んでおりますが、やはり上昇ということではないのですが、比較的高い *C.coli* についての耐性率からして、懸念は中程度としています。また、発生評価に係るその他の要因としては、この製剤が使用される使用方法とか、あるいは使用量、薬物動態も含めて考察をしております。

この動物用医薬品に関しましては承認事項で使用期間や使用方法、これは単回投与なのですが、法令による獣医師の関与の義務付けあるいは適正使用確保のための措置、モニタリング調査等が措置されているということでございます。このものはフルオロキノロン製剤と同様な位置づけで、適正使用確保のための通常の抗生物質の措置に加えて、上乘せの措置をするということで、薬剤耐性に関する情報の収集等もメーカーに義務づけられるということでございます。

したがって使用方法等を考慮しますと、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因というのではないのではないかということで、その他の要因としては懸念は小さい。これらの三つの要素から表 22 に示しておりますが、中程度、中程度、小さいということで、発生評価としては中等度としております。ただ、薬剤耐性の動向については当然ですが、詳細な情報を引き続き収集する必要があるとしております。

暴露評価に関しましては 37 ページで、これも三つの項目がございまして、生物学的特性は一般的なカンピロバクターの生物学的な特性でございますが、やはり食肉で生存が可能ということで、ヒトへ暴露する可能性は当然あるということでございます。ただ、一般的な細菌と同様ということではあります、懸念は中程度となります。

食品の汚染状況に関しては豚肉に関して汚染が大きいという報告はないということで、更に耐性化したハザードとしての汚染というのは、更に少ないということで懸念は小さいとしております。

暴露評価に係るその他の要因として、特段のものはない。その理由としては通常の管理、豚肉をきちんと加熱する、通常の食中毒対策で予防が可能だということで、懸念は小さいとしております。

それら三つのものから判断するというので、表 23 の暴露評価の内容ですが、中程度、小さい、小さいということで、評価結果としては暴露評価は低度としております。

続いて影響評価ですが、まずヒト用医薬品としての重要度でございますが、これはランク I ということでございます。フルオロキノロンと同様でございます。カンピロバクターの感染症に対しては第一選択薬とされておりますので、38 ページの一番上にありますが、ランク I で、かつ、推奨薬ということで、これは懸念が高いということになります。どちらも該当となります。

疾病の重篤性に関しては、先ほどギラン・バレーということもありますが、全般的には中程度である。

影響評価に係るその他の要因としては、代替薬の状況、医療分野での薬剤耐性となりますが、そ

ここからは代替薬としても先ほどのホスホマイシンあるいはフルオロキノロンがございます。耐性率としても *C.jejuni* 等に関してエリスロマイシンの耐性はそれほど高くないということで、懸念は小さいとしております。

これら三つの要素から判断されますと、表 24 でどちらも該当。これは懸念は大きいということになりますが、その他は中程度と小さいということで、各項目から評価の結果としては中等度という判断をしております。

以上です。

○唐木座長 食品健康影響評価のうち発生評価、暴露評価、影響評価についての説明があったわけですが、評価の考え方につきましては既に先生方御存じだと思いますが、この三つの評価をした上で総合的に判断をして、最後に総合的な評価を行うというやり方をとっているわけですが、このやり方自体について何か御質問、御意見はございますか。これについてはよろしいでしょうか。

それでは、36 ページで発生評価を実施しているわけですが、発生評価の結果につきまして何か御質問あるいは御意見はございますか。その結果、発生評価としては中等度という評価結果になっておりますが、これについてもよろしいでしょうか。

次が 37 ページの暴露評価でございますが、ここについての御質問あるいは御意見、暴露評価結果が低度でございますが、この点についても御意見はございますか。よろしいでしょうか。

37 ページの 30 行目から影響評価ということでございますが、影響評価の評価結果は中等度と書いてありますが、これにつきまして御意見あるいは御質問はございますか。中等度でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では 39 ページのリスクの推定からお願いします。

○関谷課長補佐 38 ページ 22 行目から、リスクの推定に移ります。このリスクの推定の考え方なのですが、先ほどの評価指針の図にもありましたように、それぞれの評価を総合してリスクの推定をすることになります。39 ページに表 25 としてリスクの推定の判断の考え方ということで、これもキノロンのときに設けたものなのですが、あくまでもここでスコアをつくっていますが、これはマトリックスを便宜上見やすくするというで行っておりますが、あくまでも定性的な評価には変わらないということでございます。

これはあくまでも考え方の基本姿勢ということですので、38 ページ 29 行目から書いておりますが、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等、必ずしもこれだけでなく、この考え方にとらわれずにある評価の重みづけを高くするということ等の、総合的な推定が必要ということを付記しておりますので、必ずしもこれにすべて縛られるということではないのですが、一つの判断基準として表 25 を示しております。

39 ページ 3 行目からリスクの推定の結果に移ります。それぞれまず発生評価は中等度という結果が先ほど出ております。暴露評価に関しましては低度、影響評価としては中等度というそれぞれの結果をここで要約しておりますが、それらの結果を表 25 の考え方に基づいてリスクの推定をしますと、40 ページのリスクの推定の内容という表 26 に記載がございます。こちらで発生評価が中等度、暴露評価が低度、影響評価が中等度ということで、リスクの推定としては便宜上のスコアでいきますと 5 ということで、中等度と判断されます。

中等度ということで、それを踏まえて食品健康影響評価の結論ということで「6. 食品健康影響評価」に記載をさせていただいております。この記載は基本的にはキノロンの場合も、各ハザードはリスクの推定について中等度ということでしたので、ほぼ同様の評価になっておりますので、この書き方も基本的にはキノロンと同様になっております。結論としては、以上のことからこれまで得られている科学的知見に基づく現時点での、豚に使用する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）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えられたということで、評価対象動物用医薬品が豚に使用された結果としてハザードが選択され、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また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られたというのが結論でございます。

また（2）の付記もフルオロキノロンと同様ですが、薬剤耐性菌については現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とは言えず、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等も含めて新たな科学的知見・情報の収集が必要であるとしております。

定性的な評価としては中等度ということでございますが、評価指針を御覧いただければと思えますけれども、参考資料 9 ページになります。少し前後してしましますが「4 リスクの推定」ということで、リスクを推定します。その後「第 3 その他の考察」という項目がございます。食品安全委員会は得られた食品健康影響評価から対応すべきであると判断したリスク管理措置について、必要に応じて考察を行うとされております。

評価書 41 ページに、その他の考察を記載しております。ここで前回のフルオロキノロンの評価でその他の考察の御審議をいただいて、いろいろな考察をさせていただいております。参考資料の一番後ろの 115 ページから抜粋を付けさせていただいておりますが、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のその他の考察部分を抜粋で付けております。

今回中等度という評価結果を考慮しまして、ヒトの医薬品のランク付けではランク I で、評価

結果も中等度ということで、リスク管理措置がとられる内容としても、フルオロキノロンの製剤と同等のものを予定しているということですので、ここのその他の考察に関してはフルオロキノロンの評価いただいたときのその他の考察と同様な措置、あるいは措置の徹底というものを記載するべきだと考えまして、引用する形で書かせていただいております。

参考資料 115～116 ページの記載を引用する形で、今回のものに関しても適正使用の確保のための措置あるいは薬剤耐性菌の情報収集等のリスク管理措置の徹底を図ることが不可欠ということ、それから、モニタリングに関しては参考資料 116 ページに薬剤耐性菌に係るモニタリングについてのあるべき姿ということで、フルオロキノロンの評価の中で考察をしておりますので、そこも同様に引用することにしております。

この動物用医薬品が今回、承認に係る評価をしているわけですが、仮に承認をされることとなりますと、また再審査というものが薬事法上で決まっておりますので、その再審査に伴いまして食品安全委員会に評価依頼が再度必ず来ることになりますので、市販後の耐性の状況などの知見を踏まえた上での改めての評価を、本ワーキンググループでしていただくことになることも明記した上で、その他の考察としたいと考えております。

以上でございます。

○唐木座長 それでは、改めて健康影響評価でございますが、発生評価、暴露評価、影響評価を積み上げた結果、リスクの推定としては中等度であるという結論になるだろう。ただし、その際にリスク管理措置というものの徹底が非常に重要であるから、リスク管理状況、モニタリング調査結果、情報の収集、検証を行うことも付け加えて報告書を書くということでございますが、この評価につきまして御意見あるいは御質問はございますか。

○池専門委員 これはこれから承認する薬ですね。承認前の感受性のデータはどこにあるのですか。使用後に市販後調査するという場合に、使用前にこの薬に対しての感受性のデータが必要とします。それについては、14 ページのデータのみになるのでしょうか。あるいはほかに参考資料の中に含まれているのでしょうか。

○関谷課長補佐 現時点で提出されているものとしては、先生がおっしゃった 14 ページのデータとなります。

○池専門委員 これは企業側から出したデータと理解してよろしいですね。

○関谷課長補佐 そうです。

○池専門委員 そうすると、市販前のデータとしてどれくらいの耐性菌があるかというのは必要ですが、このデータでは不十分と思います。市販後調査のコントロールのために必要です。もう一つ、19 ページで交叉耐性の問題があったのですが、交叉耐性ならばカンピロバクターに対して交叉耐性

が考えられるほかの薬を調べてみれば、交叉耐性があるかどうかはわかるわけですが、そのようなデータをメーカーは出していないでしょうか。

出されているデータは、ツラスロマイシンのみの MIC であって、ツラスロマイシンを測るときにほかのマクロライドも一緒に測れば、簡単に交叉耐性があるかどうかわかるわけでございますので、その様なデータは必要と思います。

○関谷課長補佐 最終的には確認する必要がありますが、これはツラスロマイシンの承認申請に際して実施してきた試験ですので、ほかのマクロライドに関して測ってみるということはしていないのではないかと思います。

○池専門委員 この資料は例えばここで事務局が苦勞して「考えられる」と書いているのですが、データを出せば簡単なことなのでメーカーが出せばいいと思うのですがいかがでしょうか。

○関谷課長補佐 基本的には交差するのだと思われるので、例えば承認前のデータというのは、例えばエリスロマイシンの耐性をコントロールとして、例えばエリスロマイシンの耐性が非常に上がってきたということであると、やはりそれがツラスロマイシンの使用にするものかもしれないということにはなるのかなとは思いますが。

○池専門委員 例えば 14 ページ表 5 のカンピロバクターのデータを例にしますと、表 5 のカンピロバクター30 株のツラスロマイシンの MIC をはかるときに、同時にエリスロマイシンの MIC をはかったデータがあれば、簡単にわかることかなと思ったのです。19 ページの 5～11 行目に書かれていることも十分推測できますし、市販前の動向として一つの参考にはなるかなということ。そういうものが必要かどうかも含めまして、お考えいただければありがたいというところでございます。

○田村専門委員 私が農水省にいたときにカンピロバクターの MIC について調べていて、対象薬としてツラスロマイシンは入っていないのですが、そのときのデータだとエリスロマイシン、スピラマイシン、タイロシンの耐性率は一緒でした

○池専門委員 問題はツラスロマイシンの交叉耐性に関してデータとして言及もないために、事務局も非常に苦勞されているように「推測される」となっています。メーカーとしてこのようなデータは簡単に出ることですから、出せばいいかなという印象です。その必要性に関しまして、ここでどうこうということではないですが、お考えになっていただきたいと思います。

○唐木座長 データがあれば追加をしてもらうということと、なければ出すように努力をするようにということは、別途付け加えた方がよいかもしれません。

○池専門委員 かもしれません。非常に簡単なことで一つ実験をやればいいことです。

○唐木座長 評価書とは別に、そういう意見を伝えておくことは大事なことです。

○関谷課長補佐 まだ確認できていませんので、そのようなデータがあるかないかをきちんと確認をして、報告させていただければと思います。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、いくつか宿題がございます。21 ページの耐性の機序に付け加えるということと、23 ページの表から *Streptococcus* を外した理由について検討をして、もし理由があればここに記載をするなど、そのほか文言の訂正はございますが、この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）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は、本薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおいて審議をした結果、（1）評価対象動物用医薬品が豚に使用された結果としてハザードが選択され、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または喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中程度であると考えられた。

（2）薬剤耐性菌については現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とは言えず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見、情報の収集が必要であるという結論にしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○唐木座長 ありがとうございます。荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 逆に、こういうこれから扱う薬の評価については、現時点ではこういう評価でいいと思うのですが、やはり使用し始めた後にモニタリングといたしますか、市販の調査といたしますか、それをきちんと体制を整備していただいて、耐性率の動向などを把握できるような体制整備が必要だと思しますので、そこの辺りは是非よろしく願いいたします。

○唐木座長 その点については 41 ページのその他の考察の後半に記載はしてございますが、改めてこれについてもきちんとやるということを、伝えておくことにさせていただきたいと思えます。

それでは、お認めいただきましてありがとうございます。この後の作業は事務局よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、かなり修正あるいは確認事項がございますので、また先生方に御確認をさせていただきながら修正、追記等を進めていきたいと思えますので、よろしく願いいたします。

修正をして先生方に御了承を得られましたら、本案につきまして食品安全委員会に報告をさせていただいて、意見・情報の募集の手続をさせていただくこととなりますが、またその意見・情報が寄せられた段階において、必要に応じてワーキンググループにお諮りする可能性もございますので、

その際にはよろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、委員の先生方には追加の宿題の部分について、いろいろと御協力いただくことになると思いますので、よろしくお願いいたします。

そのほかに今日審議しておくことは、先生方から何かございますか。あるいは事務局から何かありますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、また本ワーキンググループとしての会合の開催については改めて調整をさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。遅くまでお付き合いいただきまして本当にありがとうございました。これで終わります。