

## 肥料・飼料等（第46回）／微生物・ウイルス（第22回）

### 合同専門調査会（薬剤耐性に関するWG）議事録

1. 日時 平成23年6月6日（月） 15：00～17：28
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - （1）塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
  - （2）その他
4. 出席者
  - （専門委員）  
青木専門委員、荒川専門委員、池専門委員、田村専門委員、唐木専門委員、  
渡邊専門委員、舘田専門委員、
  - （食品安全委員会委員）  
小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、村田委員
  - （事務局）  
栗本事務局長、中島事務局次長、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、平岡係長
5. 配布資料
  - 資料1 塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）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（案）参考資料
6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第46回の肥料・飼料等／第22回微生物・ウイルス合同専門調査会（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、戸塚先生、細川先生、多田先生の3名の専門委員が欠席でございまして、7人の先生方に出席をいただいております。

それでは、議題に入る前に事務局から議事と資料の確認をお願いします。

○関谷課長補佐

それでは、議事、それから資料の確認の前に、事務局で 4 月に人事異動がありましたので、御紹介をさせていただきたいと思います。本ワーキング担当の係長が、島田から平岡係長にかわりましたので、御紹介させていただきます。

○平岡係長 このたび着任いたしました平岡と申します。今後ともよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、本日の議事、資料の確認をさせていただきたいと思います。

議事は、塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）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、それからその他ということになります。

資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料 1 が「（案）塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」、それから参考資料が少し分厚目のものが 1 冊となっております。

不足の資料等はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

○唐木座長 よろしいですか。

それでは、資料 1、「塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）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、事務局から資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 そうでしたら、資料 1 をお願いします。

本日御審議をお願いいたします塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）に関しましては、資料 1 の 4 ページをお開きいただければと思いますが、農林水産大臣から製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請がございましたのが 2008 年の 2 月ということになります。通常、抗菌性物質の製剤に関しましては、まず ADI の設定等に係る評価ということで、こちらのほうは 2008 年の、平成 20 年の 5 月 8 日に既に ADI を設定して、答申を行っております。今回御審議いただきます薬剤耐性菌に関する評価に関しましては、ことしの 2 月に薬剤耐性菌に関する必要な資料の提出を受けまして、本日、調査会、ワーキンググループでの御審議をいただくという経緯になっております。

2 枚めくっていただきまして、評価の経緯及び範囲等ということで、まず経緯ということで、先ほど御説明した内容ですけれども、このピルスーという乳房注入剤、これは牛用ですが、この承認に伴う評価、そのうちの「当該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」ということで、こちらに記載しております食品安全委員会が決定をした評価指針、これはお手元の参考資料の束の 1 ページからございますが、これまで御審議いただいたものと同様に、この指針に基づきまして評価書案を作成しているということになります。

大まかな評価の方針としては、先ほどの参考資料の 4 ページをお開きいただきますと、

模式図が出ております。評価指針の 4 ページでございますが、こちらに図ということで進め方が載っております。ハザードの特定をして、発生、暴露、影響の各評価を行うと。それから、まとめてリスクの推定に移るということで、定性的な評価を現状では行ってきております。

評価書の案に戻っていただきまして、7 ページの 12 行目から、評価の対象とそれからハザードの考え方ということで、この動物用医薬品は牛の飼養過程において使用されるということになりますので、評価指針に基づいて、評価の対象を牛由来の畜産食品が介在する場合としております。

薬剤耐性菌とはということで、感受性に関する判断としては、ブレイクポイントよりも大きい MIC が認められるものを耐性と判断するというようなことが書かれております。

続きまして、今回の動物用医薬品の概要ですが、有効成分はピルリマイシン、これは塩酸塩の水和物ですが、これが 1 容器中に 50 mg 含まれております。

効能・効果としては、ブドウ球菌、レンサ球菌、適応症は牛の泌乳期の乳房炎ということになります。

用法・用量としては、この 1 容器を 1 日 1 回 1 分房、乳房のそれぞれの分房当たり 1 容器注入をするということをして 2 日間行います。この製剤につきましては、本剤投与後、食用に供する目的で出荷を行ってはならない期間が、今後、承認をされるとすれば、設定をされた上で承認をされるということになります。

開発の経緯でございますが、ピルリマイシンはリンコマイシン系の抗生物質ということで、乳房炎の原因菌として一般的な *Staphylococcus aureus*、それから *Streptococcus* のここに記載しているようなグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を有するということが確認をされております。動物用医薬品として開発が進められまして、米国では 1993 年に承認をされております。また、EU においても 2001 年に承認をされているというものでございます。このピルリマイシン自体はヒト用医薬品としては使用されておられません。ということで、今回、日本において承認申請があったというものでございます。

一般名と化学名等に関しては、ここの下に記載がございます。

有効成分の系統ということで、29 行目ですが、リンコマイシン系の抗生物質ということで、リボソーム 50S サブユニットに結合し、タンパク合成を阻害するというものでございます。ヒト用医薬品として承認をされています同系統のリンコマイシン系の抗生物質としては、リンコマイシン及びクリンダマイシンがございます。また、動物用医薬品としても既にリンコマイシンがここに記載されているような製剤、クリンダマイシンは犬用のみですけれども、承認がございます。

9 ページのほうに移らせていただきますが、動物用マクロライド系と書いてありますけれども、後ほど出てきますけれども、リンコマイシンと交差耐性を示すということで、マクロライドとリンコマイシンの使用量ということで、販売高を指標としていますけれども、

表 1 に記載がございます。牛ではまだリンコマイシン系は承認をされておりませんので、豚でのデータになっております。

また、乳牛の登録頭数と乳房炎と診断された頭数ということで、これは家畜の共済組合の登録頭数と乳房炎と診断された頭数の割合がこちらに出ております。

また、乳房炎で使われる抗生物質の使用の占有率というものが表 3 にありまして、セファロスポリン、アミノグリコシド、ペニシリン、マクロライド、テトラサイクリンと、各系統のものの販売高の状況が載っております。基本的に、アミノグリコシドあるいはセファロスポリンが多いということで、マクロライド系は少なくなっております。

9 ページの下に、海外における評価状況ということで FDA の状況ですが、こちらの FDA が定めた企業向けガイダンス、これは **Guidance for Industry** という 152 番のものなのですが、これは当委員会の評価指針をつくる時にも参照しているものですが、これに基づいて実施をした評価書、それが FDA によって評価が終了しているということになります。

こちらでは、評価すべきハザードとしては、マクロライド耐性のカンピロバクターによるカンピロバクター感染症、ハザードの要因は、ピルリ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特定しております。

次のページに発生、暴露、影響の各評価がございます。発生は、低い、「Low」ですね。それから、暴露に関しても「Low」。影響評価のほうに関しては、ヒト用医薬品におけるマクロライド系の抗菌薬の影響、ランクづけといたしますか、そういったものも勘案して、「Highly Important」という評価がされております。全体的なリスクの推定としては「Low」ということにされています。

まず、10 ページのⅢから、ハザードの特定に関する知見ということで、こちらからが具体的な知見の記載になります。まず、評価指針のハザードの特定に基づきまして、様々なピルリマイシンに関する情報からハザードを特定するということになります。

まず、薬物動態と残留の試験結果が載っております。これは先ほど御説明いたしましたように、ADI の設定に関して既に食品安全委員会から答申を出しておりますので、そのときに使った内容が主としてメインでございます。既に答申した評価書からの引用の部分がメインでございます。

吸収に関しましては、こちら 10 ページの 30 行目あたりですが、一部は血液／乳房を介して全身の組織循環に入るということで、2 相性の薬物動態が認められたということで、血中にも移行するというものでございます。

分布としましては、11 ページにかけてございまして、肝臓で一番高く腎臓、脂肪、筋肉の順ということで、表 4 のほうに結果が出ております。

また、代謝・排泄ということで、(3) ですが、こちら、結果が表 5 にございますが、糞中にも排泄をされるということですから、牛の腸管内の細菌叢にも影響があるだろうということがここから示されていると考えられます。主に親化合物のピルリマイシンが多い

ということで、乳汁中では 94 %、ほとんどということです。そのほか、肝臓ではピルリマイシンスルホキシドという代謝物が多いというようなこと、あるいは糞中でもピルリマイシン、親化合物が一番多いですが、極性物質 1 という未同定のものも 30 %以上見られるというようなデータが示されております。

また、排泄ですけれども、12 ページの 4 行目からですが、乳汁に 50 %、尿中に 10 %、糞中に 24 %というようなことが示されております。

また、残留試験に関しましては、21 行目から (5) ということで、国内と米国でまず乳汁中の残留試験が行われておりまして、そちらの結果が表 6 です。13 ページに移りますが、表 6 に示されております。日本でいきますと、左にあります、96 時間後には 20 例中 2 例が定量限界を示したのみで、他は定量限界未満になったということで、マイナスというふうに出ておりますが、脚注の下のほうに 4) ということで記載がございます。また、米国における試験でも、96 時間目には 16 例中 10 例で平均 0.02 µg/mL ということで、ほかは定量限界未満となっているというようなデータが得られております。

また、組織中の残留試験も国内と米国で行われておりまして、結果としては 14 ページの表 7 にございます。こちらを見ていただきますと、日本の結果では、14 日目で肝臓以外は定量限界未満となっております。また、米国の試験では、21 日目で肝臓以外は定量限界未満ということになっております。

薬物動態まで、以上でございます。

○唐木座長 薬物動態、残留までの説明がありましたが、この評価書案については、食品安全委員会が定めた評価指針に基づいて、これまでにワーキンググループで御審議をいただいた過去の評価書の構成に沿って作成をしたということです。

今までの説明に御質問あるいはコメントございましたら、お願いします。

はいどうぞ。

○田村専門委員 この代謝産物のピルリマイシンホキシドですか、これに抗菌活性はあるのですか。

○関谷課長補佐 たしかあると思います。データを探しております。済みません。参考資料の 98 ページに ADI のときの評価書が載っておりまして、そこに MIC 等が代謝物についてもはかられておりまして、抗菌活性があるということが示されております。参考資料 98 ページの表 4 に要約がございます。

○唐木座長 よろしいですか。

ほかに何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。

はいどうぞ。

○荒川専門委員 今回のハザードとなり得る病原菌、薬はこの薬でよいのですが、ハザードと考える菌としては、前のときはカンピロバクターということで評価されていますが、今回はカンピロバクター以外にも幾つかほかの菌種も含めて検討するという事……

○唐木座長 それに関する説明はこの次の部分に出てきます。

○荒川専門委員　そうですか。

○唐木座長　ハザードの同定のところですね。

○荒川専門委員　わかりました。

○唐木座長　それでは、よろしければ、引き続き2の抗菌活性の作用機序のところからハザードの特定までお願いいたします。

○関谷課長補佐　14ページの25行目から、抗菌活性の作用機序として、リンコマイシン系の抗生物質ということで、リンコマイシンとかクリンダマイシンと同様に、細菌細胞のリボソーム50Sサブユニットに結合してペプチド転移酵素反応を阻害することによるタンパク合成の阻害ということで、静菌作用を示すということが示されております。

次の15ページからは、抗菌スペクトルとして、幾つか表がございますけれども、まず動物の感染症由来の臨床的な病原性の細菌を保存菌株の中から選択しまして、ピルリマイシンに対する感受性を調査した結果が表8、それから表9ということで示されております。グラム陽性菌に関してはほとんどが感受性を示すということでございますが、*Streptococcus suis*に関しては感受性が低かったということでございます。陰性菌に関してはほとんど感受性がなかったということです。

それから、15ページの12行目から、こちらはまず国内野外分離菌、これは家畜等の病原菌ということで、有効菌種にも関係しますが、このデータが表10、16ページにあります。*Staphylococcus aureus*、それから、コアグラレーゼ陰性ブドウ球菌のCNS、それから*Streptococcus*の3種類、これらが載っておりますが、これは有効性の観点からということもありますが、国内野外分離株に対して抗菌性を示しているというデータでございます。

②のほうは、米国における未經産乳牛の乳腺由来細菌を、これは1,494株を用いたものでございます。こちらに関しては表11のほうに記載がございまして、ブドウ球菌あるいは*Streptococcus*、それから*Enterococcus*、そちらに感受性が示されております。また、腸内細菌もこの表の下にあります幾つかの属、菌種で試験がされています。

③ですけれども、16ページの18行目から、これも乳腺からですけれども、米国とカナダでのデータがございまして。こちらはブドウ球菌、同様のもので、表12、17ページに結果が載っております。結果としては同様かと思えます。

17ページの4行目から、食品由来細菌等に対する最小発育阻止濃度の分布ということで、表13、18ページのほうに載っております。リンコマイシン系ということで、大腸菌とかサルモネラ、これに対しては自然耐性であると考えられるとされています。また、腸球菌に関しましては、活性は示しているものの、このリンコマイシン及びストレプトグラミンBトランスポーターには本質的にリンコマイシンに対する耐性機構が備わっているため、自然耐性と考えられております。

また、表13の一番下のところにカンピロバクターの結果が載っておりますが、エリス

ロマイシンに感受性の株に対しましては高い活性、エリスロマイシンに低感受性、耐性株ということになります。そういう株に対しては活性が低いということで、交差耐性を示しているような結果が得られております。

また、18 ページの 5 行目以降には、交差耐性を生じる可能性と医療分野における重要性ということですが、まず交差耐性の可能性ということで、ピルリマイシンはヒトに使われないということですが、同じ系統のリンコマイシンあるいはクリンダマイシン等は広くヒトの臨床で利用されています。これらに関しては交差耐性が推察されております。

日本においては、リンコマイシンは 1965 年から、またクリンダマイシンは 1971 年からそれぞれヒト用の医薬品として使用されております。リンコマイシン及びクリンダマイシンについては、ペニシリン、その他のここに記載されているような他の抗菌薬とは交差耐性は証明されていないということです。

マクロライド系の抗生物質に関しましては、リンコマイシン系抗生物質と化学構造は異なるということですが、抗菌作用部位が類似しているということで、先ほど来出てきますようなタンパク質の合成阻害ということで、部分的な交差耐性は見られるということが書かれております。

19 ページ、20 ページには、それらリンコマイシン系の抗生物質、それからマクロライド系の抗生物質の概要が載っております。リンコマイシン、クリンダマイシンがリンコマイシン系、マクロライド系がエリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキタマイシンということで載せております。

これらリンコマイシンあるいはマクロライド系抗生物質の医療分野における重要度ということで、20 ページの 4 行目から記載がございます。こちらは、先ほどの参考資料の 13 ページ以降に、ヒト用の抗菌性物質のランク付けということで、食品安全委員会で決定をしているものがございます。こちらに基づいて記載をしておりますが、まずリンコマイシンに関しましては、ランク付けからいきますとⅡ、「高度に重要」とランク付けをされております。3 段階の 2 番目ということになります。

ただし、リンコマイシン系と部分的に交差耐性を持っているマクロライド系抗生物質のうちエリスロマイシンを除いた 14 あるいは 15 員環のマクロライド系に関しては、「極めて高度に重要」という、ランクⅠになっておりますので、その観点から、考慮が必要であらうということで記載しております。

21 ページの 6 行目から、ヒト用のリンコマイシン系の抗生物質について記載をしております。一部事務局のほうで修正をしておりますが、これは、実際にヒト用医薬品としての承認内容とかあるいは添付文書の内容と整合性をとるということで、若干修正をさせていただいておりますが、リンコマイシン、クリンダマイシンというヒト用のリンコマイシン系の抗生物質についてはブドウ球菌あるいはレンサ球菌、肺炎球菌あるいは赤痢菌、こういったものの有効菌種としております。皮膚感染症等、肺炎等にも使われておりますが、*Clostridium difficile* による偽膜性大腸炎の発生の危険性もあるということで、使用には

注意が必要であるということになっております。腸球菌の感染症に対しては、リンコマイシン系に関しては適応とされておりません。

また、嫌気性のグラム陽性菌、嫌気性のグラム陰性菌等に関しても、肺炎あるいは敗血症等の治療にクリンダマイシンが使用されているということでございます。大腸菌とか *Salmonella* 属に関しましては、抗菌活性を示さないということで使用されていないということになります。*Campylobacter jejuni* については、クリンダマイシンについては *in vitro* で感受性を示すということですが、カンピロバクター感染症の一般的治療薬としては用いられていないということでございます。

また一方、マクロライド系の抗生物質に関しては、それより古いものですが、1952年に製品化され、まず初期は、ペニシリン過敏症の方ということで代替薬として用いられていたということです。マクロライド系の抗生物質は市中肺炎あるいはレジオネラ症等に使われているということで、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いるということでございます。

21 ページの 6 番、33 行目ですが、リンコマイシンの耐性機序ということで、これは薬剤の不活化及び作用点であるリボソーム RNA の修飾によるということで、耐性遺伝子としては *Inu* 遺伝子と *erm* 遺伝子ということで、この *Inu* のほうはリンコマイシン系に特異的ということになっておりますので、マクロライドの抗菌活性は不活化されないということでございます。*erm* の遺伝子については 23SrRNA の修飾ということで見出されております。

ピルリマイシンは、リンコマイシン系抗生物質であるクリンダマイシンと完全に交差耐性を示すということですが、カンピロバクターに対しては、マクロライド系抗生物質とは交差耐性ということになります。ただ、長年、ヒトあるいは豚、鶏でリンコマイシン系抗生物質が使用されていますが、カンピロバクターにおける *Inu* 遺伝子は立証されていないというような知見が書かれております。

ハザードの特定に係る検討ということで、こちらはこれまでの御審議いただいた物質に関しても同様の記載をしておりましたが、まず感染症法の 1 類から 5 類までの感染症と、それから国立感染症研究所により主要な腸管感染症として公表されているものの中でまず考えるということにしております。病原体が細菌であって、リンコマイシン系あるいはリンコマイシン系と部分交差耐性を持つマクロライドが第一選択薬あるいは推奨治療薬とされている感染症を抽出したということで、表 16 と 17 にそれらの感染症を抽出して一覧にしております。

この中で、評価指針に基づいて牛由来の食品からヒトが感染する可能性があるものということで考えますと、この表 17 のほう、23 ページの下のもので、カンピロバクターの感染症ということになります。これに関しては、リンコマイシン自体が第一選択薬ということではないのですが、マクロライドが第一選択薬とされているということになります。

24 ページのほうにカンピロバクター感染症を取り上げております。先ほど申し上げた

ように、マクロライド系の抗生物質が第一選択薬とされているものです。ヒトの腸の疾患からもカンピロバクター分離がされております。

表 18 に関しては、これは以前に御審議いただいて、まだ修文中なのですが、ツラスロマイシンのときにも使用した表でございます。ヒトからの分離では、*jejuni* が多いということで、90 から 96 %ということになっております。

これらのデータから、24 ページの 23 行目、ハザードの特定ということで、特定される感染症の原因菌としては、塩酸ピルリマイシンを有効成分とするこの乳房注入剤を牛に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが牛由来の畜産食品を介してその薬剤耐性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または喪失する可能性がある感染症の原因菌であるということで、カンピロバクターは牛の腸内細菌に存在するというので、25 ページのほうに移りますが、牛の乳房炎治療のためにこの剤を使いますと、カンピロバクターにピルリマイシンに対する耐性菌が選択されるということで、ヒトがカンピロバクター感染症になった場合に、交差耐性のあるマクロライド系抗生物質の治療に影響があるという可能性があるということで、今回のリスク評価すべきハザードとしては、ピルリ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するという案にしております。

ハザードの特定まで、以上でございます。

○唐木座長 以上のように、ピルリマイシンを使ったことによって選択されるマクロライド系抗生物質耐性菌は幾つもあるのですが、その中で牛由来の食品を介して発症する可能性があるものというのはカンピロバクターだけだろうということで、今回はこれをハザードと特定をしたということでございます。

何か御質問あるいはコメントございますか。

よろしいでしょうか。はいどうぞ。

○荒川専門委員 大体病原菌は網羅されていると思うのですが、例えば家畜のおなかの中に一般的にいる *Clostridium perfringens* ですね、食中毒などを起こす菌については、今回はこれの表に入っていないのは何か理由があるのでしょうか。

それから、リンコマイシンの耐性については、*Inu* とか *erm* 遺伝子が紹介してありますが、23SrRNA のポイントミューテーションとかそういうものでも耐性が出てくる、この種類の薬は耐性が出てくるというように理解しているのですが。このリンコマイシンはあまりポイントミューテーションによる耐性は考えなくてよいという、そういう報告例はないという理解でよろしいのでしょうか。その 2 点、教えていただきたいのですが。

○関谷課長補佐 まず、*Clostridium perfringens* の腸管感染症に関しては、ここに出ていない理由としては、恐らくリンコマイシン系あるいはマクロライド系が第一選択薬あるいは推奨治療薬とはされていないということで、載っていないのだと思われまして。

それから、遺伝子のほうに関しては、申請者が作成した資料が農林水産省から提出されて、それを基に評価書を記載しておりますので、足りない部分があるかと思っておりますので、

そこについては御相談しながら少しつけ加えさせていただければと思います。

○唐木座長 それでよろしいでしょうか。

ほかに何かございますか。

○池専門委員 17 ページの腸球菌が自然耐性と考えられるというのは、これはないのではないのでしょうか。12 行目ですね。17 ページの 10 行目から 12 行目に、これは多分この薬に対して自然耐性ということですか。ここの表現はわかりませんね。

○関谷課長補佐 恐らく、この資料の趣旨としては、リンコマイシン系は自然耐性と言っているようなのですが。

○池専門委員 そうすると、マクロライドはどうなるのでしょうか。

○関谷課長補佐 ただ、感受性自体は確かに *in vitro* であるようなので、この表現が適切でない可能性があります。

○池専門委員 僕は初めてこういうことを聞くので、何のことかなと思って、勉強が足りないかなと思ったのですが。

例えば表 12 の腸球菌のところ、MIC が 0.12 から 64 まで分布していますから、自然耐性ということはないのですよね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○池専門委員 何か資料があれば教えてください。それから、ここの表現を少し変えたほうがよいように思いますがね。

○関谷課長補佐 これも提出された資料そのものなので、申しわけございません、御相談させていただきます。

○池専門委員 こちらも資料があれば、教えていただければ。

○唐木座長 それでは、もう少し検討して適切な表現に変えるということ。

○池専門委員 それからもう一つ、18 ページの 20 行目の、これはどうなのですかね、部分的交差耐性。23SrRNA のアニリンのメチレーションの話ならば、この表現だとマクロライドと一緒に耐性になるように思うのです。したがって、これを部分的交差耐性と表現するのは少し気になるので。これはいかがでしょうか、荒川先生。部分的というと、交差耐性があるものもあるし、ある機構によれば耐性でないことがあるという表現になりますね。そうすると、何をもって部分的ということになるかということ、これも少し検討する必要があるかなと思うのですが。

○荒川専門委員 リンコマイシンについては僕もよくわからないのですが。

○池専門委員 *erm* 遺伝子ならば同時になりますね。

○荒川専門委員 メチレースの場合はそうですね。

○池専門委員 マクロライド、リンコサミド、ストレプトグラミン B は同時に耐性になりますので、一般的な耐性機構であれば一緒になりますね。だから、これが耐性にならない機構って何だろうかなと思って。今お聞きになって。これ、僕たちのほうでも調べる必

要があるような表現だと思うので、もし資料があれば教えてください。

○関谷課長補佐 恐らくこの趣旨は、リンコマイシン、マクロライドに耐性になる耐性機構とマクロライドに耐性にならないものがある、そういう意味で部分と言っているようですね。

○池専門委員 そういふのがあるんですね。

○関谷課長補佐 適切でない表現なのかもしれないので、確認させていただきます。……

○池専門委員 そういふ耐性機構がある、リンコマイシンに特異的な耐性機構があるということなのでしょうね。

○関谷課長補佐 それが先ほど出てきたところで、私の理解が少しよくないのかもしれないですが。

○池専門委員 ですが、一般にヒトに影響を与えるのは全部交差耐性を起こすでしょうね。酵素の耐性の場合。

○関谷課長補佐 21 ページの 38 行目のところに、関係するのかなのですが、*Inu* 遺伝子はリンコマイシン系に特異的であり、マクロライドの抗菌活性は不活化されないというようなのがありまして……

○池専門委員 ありましたよね。

○関谷課長補佐 そのあたりも含めて記載の妥当性を御相談させていただければと思います。

○池専門委員 また資料を教えてください。

それから、先ほどの荒川先生のクロストリジウムに対しての影響の件ですけれども、このお薬、肝臓に代謝されるので胆汁排泄型かと思う。恐らく、腸管に結構行くので、その辺の考慮であってもよいかというのは僕も感じるのですけれども、どうなのでしょう。わかりません、この辺は。肝臓に結構行く薬ですね。そうすると、胆汁に行くから、そうすると腸管に行ってクロストリジウムに影響ないのかという問題はどのなのでしょう。かということですね。

○唐木座長 それは先生方の御意見で。

○池専門委員 ですね。だから、そこを全くほっといてよいのかと。要するに、クロストリジウムも結構重要な菌なので。肝臓に分布しますよね、この薬。

○関谷課長補佐 はい。ですので、腸管にはかなり……

○池専門委員 行くはずですね。

そうすると、カンピロバクターだけじゃなくて、ほかの病原細菌にどれくらい影響を及ぼすかという問題が残るかなと思うのです。ここもやらなくてよいのかと。

○関谷課長補佐 この今の評価書案の考え方としては、感染症法の 1 類から 5 類の感染症の中でリンコマイシンあるいは交差耐性のあるマクロライドが推奨あるいは第一選択薬とされているものをまず選択しているの、そこで、そういう意味ではここに入ってきていないということになってはいると思うのですが、何かクロストリジウムに関してうまく

盛り込める形があればと思うのですが。

○館田委員 よいですか。

○唐木座長 では、先に。

○館田委員 今までのディスカッションとも関係するのですが、ハザードの特定というところで、今回はヒトに直接的に病気を引き起こす可能性があるカンピロバクターだけに絞るような形になってくるわけですね。そのときに、直接的に病気を起こさないが、例えば自然界における交差耐性みたいな菌を異常に増加させてしまうような可能性というものをご否定しておくことも大事じゃないかなと思います。特に、ヒトでは肺炎球菌を初めとするようなレンサ球菌とか、ブドウ球菌の中で、この薬を使ってしまうと、さきほど言ったみたいに異常にそういった耐性菌を誘導してしまうということであれば、直接的な病気との関係はないですが、自然界における耐性遺伝子、耐性菌の蔓延ということにおいて、その辺については入れないというルールなのですか。

○関谷課長補佐 入れないというルールではないのですが、基本的には評価指針では、食品を介してヒトが、牛に使う薬であれば、牛に使った薬が原因で選択された耐性菌が、牛由来の食品を介して影響が出るというところを評価するとされておりまして、その先の直接的でない部分に関しては、触れないことにしているというわけではないですが、あまりデータ等もないということもあって、これまで深いところまでは検討されていないと思います。

○館田委員 結局、例えばアボパルシンで VRE というのは、直接の病気じゃないですが、自然界におけるそういった因子を増幅して、そしてそれが回り回って耐性菌感染症の増加につながってしまった、そういった前例があることを考えると、その辺を一応否定しておくというような、ほかに比べて特別な状況ではないというようなことで否定しておくというのは、何となくやっつけてもよいのかなと思いました。

○田村専門委員 間接的なものはどこまで範囲を見るかというのは、非常に難しい問題だと思うのですね。これからリスク評価を行っていくときに、そういうものが最終的にヒトにどういった影響を及ぼすかというのが非常に難しいので、どの辺までということは今後検討する必要があると思います。

その意味でいくと、先ほどの *Clostridium perfringens* の場合は、この薬はあくまで乳牛に使う薬でして、これは乳牛の治療に使う薬なので、肉を介して *Clostridium perfringens* がヒトに行くという可能性はほとんどない、少ないというふうに考えると、そういう情報はあってもよいのですけれども、評価としては切り離さなきゃいけないかなという気がします。

○荒川専門委員 乳牛は食べないのですか。乳牛はもう年をとってお乳が出なくなったら、廃棄してしまうのですか。あれは食肉に回されるということはないのですか。何かそういう回されるような話を聞いたこともあるのですが。

○関谷課長補佐 廃用にした場合は、また少し肥育してから肉にするということも行われ

ていると思います。

○唐木座長 ほかに何かございますか。様々な検討課題が出てまいりましたが。

○荒川専門委員 先ほどの 21 ページの耐性機序のところ、このリンコマイシンが、*lnu* とか *erm* とかこういう遺伝子は、それはそれで耐性に関わる遺伝子なのですが、元々この標的になっている分子のポイントミューテーションとかアミノ酸の配列が変わることによって、この場合は 23S ですからヌクレオチドのシーケンスが変わることによって結合しにくくなったりするというのが、マクロライド系とかリンコサミド系とか、こういうものが多く出てくる、そのようなポイントミューテーションが出てくる率のような表がもしあると、もう少し評価しやすくなるのではないかなという気がするのですが。

○関谷課長補佐 それは、このピルリマイシンに関してのポイントミューテーションの確率のようなものでしょうか。

○荒川専門委員 はい。恐らく、薬の開発の時点でやっていると思うので、メーカーさんはそういうデータを持っているのではないかと思います。

○関谷課長補佐 そうしましたら、そこはメーカーのほうに……

○唐木座長 そうですね。それは調べてみてください。

○関谷課長補佐 調べさせていただきます。

○唐木座長 それでは、次に進んでよろしいでしょうか。

それでは、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、25 ページの 11 行目から、発生評価に関する知見ということで、こちらは先ほどの評価指針の参考資料でいいますと 7 ページになりますが、そこから始まるところで、評価対象動物用医薬品が牛に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度ということで、発生評価は牛に使用した時点から牛が農場を出るまでとなっていますが、牛あるいは牛乳ということにはなるかと思えます。

まず、ピルリマイシンの耐性選択圧についてということで書いておりますが、サルモネラや大腸菌などのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さないと。また、指標細菌の腸球菌に関しては、ヒトの腸球菌感染症にリンコマイシン系抗菌薬は使用されないということです。

それから、ピルリマイシンはカンピロバクターに対して抗菌活性を有しているとともに、マクロライド系抗生物質と交差耐性を示すということですので、ここで重要な菌はカンピロバクターということが考えられるとしています。

カンピロバクターにおけるリンコマイシン系あるいはマクロライド系に対する耐性獲得は、23SrRNA 遺伝子における点変異ということが最も多いとしています。まれなケースとしては、排出ポンプによる細胞からの薬剤排出というものが起きるということも書かれております。*in vitro* におけるカンピロバクターのエリスロマイシン耐性出現頻度というのは、ここに記載のとおり非常に低いということで、ピルリマイシンの存在の有無にかかわらず、エリスロマイシン耐性出現頻度は同レベルと推察されるというような考察がされ

ています。

また、耐性遺伝子の *erm* 遺伝子あるいは排出ポンプを獲得したマクロライド耐性カンピロバクターの報告は確認されていないということでございます。エリスロマイシン耐性カンピロバクターが構造的に異なるリンコマイシンに耐性を伝達させたという報告もないということで、ピルリマイシンの伝達性耐性遺伝子の獲得は無視できるというような考察をしておりますが、この辺も御議論をいただければと思います。

ヒトのカンピロバクター感染症では、その多くが治療を必要としない場合が多いということですが、第一選択薬としては抗菌剤としてマクロライド系抗生物質であるということです。

ピルリマイシンは、先ほど出てきましたように、米国で 1993 年から、マクロライド系の抗生物質に関しても牛に日本、EU、米国、広く使われてきております。そういった中で、米国の健康な肥育場の牛から分離されたカンピロバクターについて発表された調査では、*jejuni* の分離株の 0.5 %、*coli* では 3.0 %のエリスロマイシン耐性が認められているということです。

続いて、26 ページに、畜産現場におけるリンコマイシンあるいはマクロライド系の耐性の状況ということで、いわゆる JVARM の健康家畜由来の抗菌性物質のモニタリング調査が行われておりますが、これの結果が出ております。1999 年から 2009 年に日本の牛から分離された *C. jejuni* と *coli* のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンに対する耐性率、これが表 19 です。それから、指標細菌の腸球菌に関してもエリスロマイシンとリンコマイシンに対する耐性率を、今のところハザードとしては特定していないのですけれども、指標細菌として示しております。

まず、表 19 の牛由来カンピロバクターにおけるエリスロマイシン耐性の状況ですけれども、こちら、牛由来の *C. jejuni* のところを見ていただきますと、2009 年までのところで、株数はそれほど多くないということで、なかなか分離も難しいということもあるのですが、耐性率としては 0%ということになっております。それから、*coli* のほうは、これはさらに分離が少ないのですが、若干の耐性菌が出ておりまして、非常に少ない分離株の中でございますが、耐性菌が分離されております。

27 ページのほうで、腸球菌のまずエリスロマイシンの耐性ということで、表 20 に *faecalis*、21 に *faecium* を示しております。これらのデータから、耐性率については、上下しておりますが、耐性率が上昇しているというような傾向は見られていないのではないかとこの結果が得られております。

また、表 22 は腸球菌のリンコマイシン耐性ということで、22 が *faecalis* で、23 が *faecium* ということで、こちらも分離数も少ないということなのですが、耐性率についても、変動はありますが、一定の傾向があるということではないのではないかとこの結果が得られております。

それから、28 ページのほうで、耐性機序及び耐性決定因子に関する情報ということで、

こちらはツラスロマイシンのときに同様の記載をしているものでございます。マクロライド耐性の機序ということで、まず 23S に突然変異が認められたというようなところ、それから、(2)としては、こちらで多剤排出ポンプの制御異常、点突然変異の結果として生じるということですが、それから *erm* 遺伝子は報告されていないというようなこと、また (3)としては、細菌間での伝達の可能性ということで、カンピロバクターにおいてはマクロライド耐性が伝達可能な遺伝的要素によるものであることは報告されていないということで、カンピロバクターにおけるマクロライド耐性の遺伝子の伝達は、無視できるほど低率であると考えられるというような考察をしております。

発生評価に関する知見については、以上でございます。

○唐木座長 それでは、発生評価に関する知見について、何か御質問あるいはコメントございますか。

はいどうぞ。

○渡邊専門委員 多分論点は、このリンコマイシン系の薬剤を牛に投与した場合に、エリスロマイシン系の薬剤に対する耐性がどのぐらい上昇する可能性があるかというポイントだと思うのですよね。前の 9 ページの表 1 を見ると、牛の場合にはマクロライド系の投与というのが 300 から 400 ぐらいですか。これはトンですかね、単位は。豚の場合には、これがマクロライド、リンコマイシン合わせて 1,500 ぐらいですか。少し多いわけですよね。カンピロバクターの場合に、牛のカンピロバクターのエリスロマイシン、牛の場合にはどっちかという *coli* よりも *C. jejuni* ですね、主に。 *jejuni* のエリスロマイシンの耐性頻度というのは非常に低いわけですよね。豚の場合にはどちらかという *C. coli* ですよ、メインは。 *coli* の場合は耐性率はデータによって違いますが、結構高いわけですよね。その高い理由が、豚の表 1 に見るマクロライド、リンコマイシン系の使われる頻度が——使われている量ですか、これが高いがゆえに豚のほうでエリスロマイシン耐性の頻度が高いのかというのが 1 つ。その解析がされているのかどうかというポイントですよ。

もし、牛のほうでリンコマイシン系がどのぐらい使われるのか、今後塩酸ピルリマイシンがもし承認されたとして、使われる量によっては、もしかすると、これ合わせた量が豚で使われるぐらいの量になるとすれば、同じように牛で分離率が高い *jejuni* のほうにエリスロマイシン耐性が付加される可能性がどのぐらいあるかというのが、多分リスク評価のキーポイントだと思うのですね。

なぜかという、人間にかかる場合には、 *C. jejuni* のほうが人間にかかりやすいし症状が強くて、 *coli* はそれほど人間にはアフィニティは高くないわけですね。ですので、 *C. jejuni* の場合、もし感染した場合の第一選択薬剤は、エリスロマイシンの耐性率が低いので、どちらかという *E. coli* が推奨されるわけで、その辺のリスク評価をどのようにするかというのが、多分このポイントだと思うのですよね。

データがないので、牛の場合にリンコマイシンがどのぐらいになっているのか——リン

コマイシンというか、今回のリンコマイシン系がどのぐらい使われるようになっていくのかがわからないから、これは今のところはリスク評価するのはなかなか難しいですが、もしかすると豚のこの例から考えた場合に、*coli*で起こったことが同じ *jejuni* で起こり得るとすれば、今回のこの薬剤が認められて、ピルリマイシンが認められて、その使われる量に多分依存するのではないかなというように、今までの結果からみると考えられるのではないかと。

そうすると、その辺のところを、例えばこれが承認されたとしても、その辺のフォローアップをきちんとして、データを蓄積していくという以外には、今のところ想像にしか過ぎないので、実際どうなっていくかというのはわからないということではないかと私は考えているのですが。

○唐木座長 ありがとうございます。

今までのもそうですけれども、最後にモニタリングをちゃんとやりなさいというのが43ページにつくことにはなっております。

○渡邊専門委員 そうしないと、現時点ではなかなかわからないのではないかと思うのです。

○唐木座長 そうですね。

○池専門委員 これはまだ使ってないのですか。

○青木専門委員 使ってないですね。これから承認されるわけですね。

○池専門委員 この薬は使ってないですね。

○関谷課長補佐 はい。

○池専門委員 しかし、豚のリンコマイシン系とは、同じリンコマイシン系ですが、今度、牛に対しては全く違う使い方ですよね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○池専門委員 豚とは違いますね。

○関谷課長補佐 はい。牛の場合は、今回のものは乳房注入ですので。

○池専門委員 それは疾患に限っているわけですよね。

○関谷課長補佐 はい。

○池専門委員 豚はまた違う使い方なわけですね。

○渡邊専門委員 多分、ウィーニングの頃に使うのでしょうかね。

○池専門委員 ですね。だから、飼料添加で使うわけですね。

○渡邊専門委員 どのぐらいそのような使い方をされているのでしょうかね。

○池専門委員 この辺が非常によくわからないのですが、どのように使われているのかによって、影響が非常に大きく出てきますので。

○関谷課長補佐 そうですね。飼料添加物のマクロライドが豚では使われているということになりますので。

○池専門委員 その影響ってものすごく大きくなるはずですね。治療に対して、この薬は、

牛に2日間、疾患に対して使うという申請で出ていますから、全く違った影響かなという感じがしますけれどもね。

○田村専門委員 これは販売高ですよ。これはやはり量を書いたほうがよいと思います。多分何年かはデータがあるはずなので。

○渡邊専門委員 そうですか。トンではないのですね。

○田村専門委員 はい。

○関谷課長補佐 済みません。単位が書かれておりませんでした。

○渡邊専門委員 田村先生、マクロライド、リンコマイシン、どちらかがグロースプロモーターリングということや、ウィーニングのときの治療用に使われているのか、どのぐらいの量をどのように使っているのですか。何日ぐらいとか。

○田村専門委員 たしか、マクロライドは、飼料添加物もありますね。

○関谷課長補佐 あります。タイロシンが飼料添加物もありますので、牛に比べればそういった広い使い方になっている現状はあると思います。

あと、申しわけございません。先程の表1の単位は100万円です。今御指摘のありました量の件についても農水省に確認をさせていただいて、トンというデータが一部出ているはずですので、依頼をしたいと思います。

また、本製剤は日本では使われておりませんが、米国とEUで既に使われていて、使われた後に関してマクロライドあるいはリンコマイシンの耐性が多くなっているというデータはないようですが、先ほど米国の肥育施設でのというのがありましたが、26ページの上にもありますが、これがいつの時点のデータかは今すぐわからないのですが、ある程度そういった米国での市販後のデータ等があれば参考になるかもしれないのではないかなと思います。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○池専門委員 細かいことですが、25ページの20行目で、ヒトの腸球菌感染症にリンコマイシン系抗菌薬が使用されていない、腸球菌感染症、事実なのですが、ただ、大事なのは、リンコマイシン系を使うことによって *erm* 遺伝子を持っている耐性菌が選択されるということが起きますので、この表現も少し気になります。ここを直されるように考えたほうがよいかなと思うのです。これは協力したいと思います。

それでもう一つは、今、青木先生からの指摘で、25ページの7行目から9行目までの表現に対してですが、ピルリマイシンを使用することによって薬剤耐性が選択されたのはカンピロバクターであるので、カンピロバクターを特定したという、そういった意味でしょうか。ここの意味するところはどのようなことでしょうか。

○青木専門委員 少し意味がわからなかったですが。

○池専門委員 これは用語のことだけなのです。

○関谷課長補佐 ここの意味は、ハザードとして特定したのは何かというと、牛に対してリンコマイシン系であるこの動物用医薬品を使用することによって、牛の中で耐性が選択

されたカンピロバクターをハザードとして特定したという。

○池専門委員 ということよろしいのですね。

○唐木座長 間違いではないので。少しわかりにくい。

○関谷課長補佐 ハザードとしてということですね。わかりやすい表現にさせていただければと思います。

○池専門委員 それから、27 ページの腸球菌のこれ指標としたときに、菌株はどうしてこれほど少ないのか。腸球菌はたくさん分離されると思いますが、どうしてでしょうか。腸管の影響を見るようでしたら、10 株というデータというのはどうもわかりません。が、もう少し何百株という数は簡単にとれると思いますけれども、腸球菌に関しましては。指標として見る限りにおきまして、やはりそのくらいのデータを出してもらったほうがよいかなと思うのです。

○関谷課長補佐 そうですね。そのなぜ少ないかというところの……

○池専門委員 これは指標として出したデータだと思うので。腸球菌が恐らく病気を起こしているということは、あり得ないですから。そうしますと、例えば、我々が行うとしても、相当 100 株、200 株、500 株のレベルで調査すると思いますが、非常に少ないですね。データにはなっていないと思うのです。

○関谷課長補佐 どのような理由で少ないかというところ、以前にキノロンの評価をいただいたときに、やはりモニタリングの内容をきちんと、数とかそういうところも含めて見直したほうがよいということで御指摘をいただいて、今、農水省のほうで検討を開始しているということですので、いずれこちらでも報告を農水省からしてもらおう必要があると思っておりますが、そういう中で少し改善がされるのかもしれないですが、その事実関係を確認させていただきたいと思います。

○唐木座長 ほかにございますか。

よろしければ、次の暴露評価の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 28 ページの下からですが、これは参考資料でいきますと 8 ページに評価指針のところにありますが、暴露評価に関する知見をまとめております。

まず、暴露評価につきましては 29 ページの上にあります。各経路におけるハザードの増加あるいは減弱を推定して、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性、程度等を評価するというものでございます。

まず、牛由来の畜産食品の消費量ということで、表 24 に乳あるいは乳製品、牛肉のものが載っております。これは畜産物の需給関係の統計データということで、そこからの引用ということでございます。

ハザードとなり得る当該細菌の生物学的な特性ということでございますが、当該感受性菌と、カンピロバクターのマクロライド感受性菌とマクロライド耐性を獲得したカンピロバクターを比べて、病原性そのものが高まるというようなことを示すデータは報告されていないということですので、一般的な生物学的特性をまとめております。

基本的には、以前に評価いただいているツラスロマイシンのときと同様な記載になっておりますが、カンピロバクターの一般的な特徴として、微好気性環境下で発育するというようなこと、あるいは比較的高い温度で発育する好熱性の細菌であるというようなことで、温血動物の腸内の温度で最もよく増殖するというようなこと、あるいは低温で保存した食品中では生存することは可能であると、増殖を支持しないというようなこと。

それから、生存能力、分布状況としては、*jejuni* は、牛、羊、鶏等の家禽の腸管内に常在菌として保菌されているということで、それから *coli* は豚での保菌率が高いとされている。鶏肉では高率に検出されているということですが、食鳥処理場あるいは市販の鶏肉からの検出率についてはさまざまな報告があるということですが、カンピロバクターが認められた市販胸肉中では、*jejuni* が 94.8 %、*coli* が 5.2%だったというようなこと、あるいは最近、健康な牛の肝臓及び胆汁からもカンピロバクターが検出されたというような報告もされております。

本菌は、発育温度が 30℃以上、乾燥にも弱いということ、酸素に暴露すると死滅しやすいというような性質上、通常の食品の中では増殖が困難であるというようなこと、ですが、大気や乾燥には極めて弱いが、湿潤な環境では長期間生存するというようなこと、低温の好気条件下では生存性が良好だというようなことが知られております。

30 ページの 10 行目には、ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性ということで、カンピロバクターはヒトの消化管内で一過性にコロニーを形成することができるとされています。ただ、ヒトの腸内に常在する細菌のほとんどは偏性嫌気性菌であり、互いに共生しながら腸内細菌叢を形成しているということですが、カンピロバクターについてはヒトに病原性を示すということで、感染防御能あるいは治療等をされて、腸内細菌叢に定着するという可能性は低いのではないかとというようなことが書かれています。

それから、薬剤耐性決定因子が伝達する可能性ということで、耐性プラスミドを含有する臨床分離株の存在は報告されていないということで、伝達する可能性についての実験的な証明もされていないということです。

それから、農場から出荷されてヒトに摂取されるまでの牛由来の畜産食品の経路ということで、31 ページと 32 ページに表が載ってございますが、表 25 が農場から出荷されて消費者までの経路です。それぞれの詳細な処理過程が表 26、32 ページのほうに載ってございます。32 ページの下のほうには、HACCP の考え方を導入したということで、と畜場での衛生管理というものが微生物汚染の防止策が措置されているというようなことを書いております。

33 ページのほうでは、ハザードの生存能力と分布の状況の変化ということで、カンピロバクターは、牛の解体処理工程において、腸内容物から枝肉、ひき肉へと感染が広がるということが考えられるということがございます。食品となる肉類や内臓は冷蔵・冷凍保存が望ましいが、そういった状態でも菌は死滅せずに生存するということです。ただ、通常の加熱調理では死滅するというようになります。

(1) として牛乳への暴露ということで、牛乳に関しては、その製造工程において殺菌が行われるということで、通常では消費者が牛乳を介してカンピロバクターに暴露されることはないものと考えerということなのです。

それから、牛のと体に関しては、陽性率ということで、16 行目のところには、カンピロバクターの多くの国で実施されているデータとしては、陽性率は 5 %以下あるいはカンピロバクターの日本の小売り牛肉ではゼロ%というような研究報告もあるというようなことで、おおむね低いということになります。

それから、消費者に対するカンピロバクターの暴露ということでございますが、27 行目からの記載が少し間違っておりまして、これは「全国的な薬剤耐性モニタリングプログラムで牛肉」と書いてありますけれども、これは恐らく牛由来の糞便由来の健康牛由来の先ほどのデータのことを言っていると思われまので、修正をさせていただきたいと思えます。これは牛肉中ではないと思われま。ただ、牛肉中に関してはこのページの方に書いてあるような研究報告があるということでございます。

それから、33 ページの 32 行目から、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、日本で分離頻度の多い *jejuni* は、牛の腸内常在菌であり、肝臓あるいは胆汁にも保菌しているということが報告されております。また、少量の 500 から 800 個／ヒトということで感染するというようなことが知られております。

そういうことで、本菌が飲食店や家庭等に取り込まれた場合には、他の食材を汚染するというような可能性も生じるということなのです。ただ、一般的には通常の食中毒対策で予防可能であるということが記載されております。

暴露評価に関しては、以上でございます。

○唐木座長 何か御質問、御意見ございますか。

○荒川専門委員 確認ですけれども、30 ページの 13 行目で、ヒトの腸内に常在する細菌のほとんどは偏性嫌気性菌であると。これは通性嫌気性菌の間違いではないのですか。大腸菌などは通性嫌気性菌だと思うのですけれども、偏性嫌気性菌がヒトの腸内の常在菌のほとんどを占めるというのは、私もあまり聞いたことがないので。

○関谷課長補佐 申しわけございません。もとの資料をそのまま引用してしまっております。確認をさせていただいて、また御相談させていただければと思えますが。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに何かございますか。どうぞ。

○池専門委員 もう少し細かく言わせていただきます。「ヒトの腸内に常在する病原細菌の多くは通性嫌気性菌であり」のほうが安全かもしれません。「病原細菌」という言葉を入れたほうが、ヒトの腸管に存在する細菌というのはとんでもない数が多いですからね。

「病原細菌」を入れたらどうでしょうか。の多くは通性嫌気性菌と。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○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、影響評価の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 34 ページの 7 行目からです。影響評価のほうは、評価指針でいきまずと参考資料の 8 ページの下のところから始まりますが、ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱または喪失する可能性及びその程度を評価するということとなります。

まず、ハザードとなり得る細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病ということで、こちらは耐性菌に限らずカンピロバクターの発生原因、発生状況、重篤度等について記載をしております。ここに関しては、以前のツラスロマイシンのときと同様な記載をさせていただいております。*C. jejuni* が原因菌の主なところであるというようなこと、あるいは重篤度でいきますと、汚染された食品の摂取後 1 から 7 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、血便等の症状が認められるということです。本症の多くの患者さんは自然治癒するということですが、一部で免疫不全患者を除いて死亡例がないということですが、合併症として敗血症あるいは肝炎、胆管炎、その他あるいはギラン・バレー症候群を起こすことがあるということで、ギラン・バレー症候群に関しては本菌の後感染性の疾患として関連性が指摘されているものでございます。

35 ページの 5 行目から、疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況ということで、実際の臨床分離株の状況が出ております。まず、1996 年から 2000 年ということですが、エリスロマイシン耐性のものが 2.5 %であったと。臨床分離株はですね。フルオロキノロンは一方で 26 %であったというふうなこと、あるいは別の報告において、カンピロバクターの腸炎患者からの *jejuni* の分離株は、いずれもマクロライド系抗生物質に対して高感受性であると報告がされております。

それから、18 行目ですが、ヒト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 %と低かったが、キノロン系に対して高かったというようなことがございます。

それから、ヒト下痢便から分離された *jejuni* と *coli* に関しては、*jejuni* では 0%で、*coli* に関しては 8 株中 5 株というようなことで耐性菌が分離されております。

全体としては耐性率は低く、現時点ではマクロライド耐性カンピロバクターが流行するというような重大な問題は発生していないのではないかと、そういった考察になっております。

32 行目からは、当該疾病に関する感染症対策の状況ということで、こちらに関しては食品衛生の面からということで、通常の食中毒対策で予防することが重要だという内容になっております。

36 ページに、ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療ということで、治療方針と第一選択薬ということでございます。通常、先ほども出てまいりましたけれども、自然治癒し、予後も良好であることが多いということですが、化学療法が必要な場合があると

ということで、マクロライド系の抗生物質（クラリスロマイシン、ロキタマイシン）が推奨されております。また、セファロスポリン系抗生物質については、自然耐性ということで治療効果は望めないとされています。

治療におけるハザードの影響としては、カンピロバクター感染症の急性下痢症に対しては原則として対症療法ということですが、原因不明の初期治療では重症度と患者背景を考慮して抗菌剤を使用するというところでございます。その場合、マクロライド系が第一選択薬として使用されるということですが、ホスホマイシンあるいはフルオロキノロンが代替の薬として存在するというところでございます。

影響評価については、以上でございます。

○唐木座長 それでは、御質問あるいは御意見をお願いします。

はいどうぞ。

○田村専門委員 ここに書いてある影響評価のことはほとんどが鶏肉の話ではないですか、ここに、牛肉からヒトへという部分についての何か項目が要るのではないのでしょうか、今回の評価に当たって。

○関谷課長補佐 そうですね。資料として提出されたものにはこの範囲でしかなかったのので、つけ加える必要があれば、少し文献等も御紹介いただければと思います。

○唐木座長 という事実を書いておくことも大事かもしれませんね。

○池専門委員 今回は、対象は牛だからということでしょう。だから、そのデータは牛の状況ではないから。これは、びっくりしますよね、そのデータだとね。

○唐木座長 では、その点は事務局で検討してください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○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、食品健康影響評価の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 36 ページの 25 行目から、食品健康影響評価ということで書かせていただいております。発生評価と暴露評価と影響評価、それぞれの知見を今まで御紹介させていただきましたが、評価指針に基づいてそれらの 3 つの評価をそれぞれの知見から、先ほど特定したハザードについて定性的に評価を行うということで、次のページの表 27 のほうに、これまでと同様ですが、それぞれの評価の考え方についてまとめております。発生評価、暴露評価、影響評価それぞれに 3 項目ずつ、①、②、③という判断項目がありまして、それぞれに大、中、小ということで懸念の程度を判断しまして、それぞれの評価の項目を右側のカラムで評価していくということになります。

まず、発生評価についてですが、38 ページのほうに記載がございます。まず、ハザードの出現ということで、発生の程度ということになりますが、薬物動態の試験から全身の組織循環に乳房注入後に入るということで、糞中にも排泄されるということで、牛の腸管内でハザードであるカンピロバクターが耐性を選択されるという可能性があるということでございます。また、リンコマイシン耐性菌の耐性機序がリボソーム RNA の修飾により

生じるということでございますが、マクロライド系抗生物質と交差耐性を持つということです。こちらが懸念されるということです。この遺伝的要素の伝達を通じた *erm* 遺伝子の伝播ということは報告されていないということですが、全体として見ますと、ハザードの出現に関する懸念は中程度ではないかということでございます。

(2) として、ハザードとなり得る細菌の感受性分布ということで、こちらは先ほどのモニタリング調査の結果ということで、現状ですが、この薬はまだ国内では使われていないですが、ほかのマクロライド系の抗生物質が牛には使われておりますけれども、その中では *jejuni* に関しては耐性菌は分離されていないというような状況がありますし、懸念は小さいとしております。

それから、発生評価に係るその他の要因として、これら以外にその他の要因として懸念があるかということですが、本動物用医薬品に関しては、動物用医薬品としていわゆる要指示医薬品として使用されるということで、必ず獣医師が関与するというようなこと、あるいは、その中身はまた改善すべきところはあると思いますが、耐性菌についてのモニタリング調査が実施されるというようなこと、それから、本剤は 1 日 1 回 2 日間の投与ということですが、2 日間乳房に注入しても組織とか乳には蓄積性はそれほどないというようなこと、全体的に見ますと、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因というのはないだろうということで、小さいということにしております。

発生評価の結果としては、それらのことを加味しまして、39 ページの表 28 に示しておりますが、①、②、③、それぞれ中、小、小ということで低度という評価結果としております。

続いて、暴露評価ですが、まずハザードを含む当該細菌の生物学的特性ということで、これは一般的なカンピロバクターの特性から見ておりますが、カンピロバクターはもともと牛の腸内に存在しておりますので、どうしてもそれがヒトへ暴露するという可能性はあるということでございます。カンピロバクターの性状からいきまして、懸念は中程度というように考えられます。

それから、(2) としては食品の汚染状況ということで、まず牛乳に関しては、殺菌ということですので問題はないだろうというようなこと、牛肉に関しましては、汚染の可能性があります。汚染の状況から見て少ないと考えられますので、この項目については懸念は小さいとしております。

それから、さらにその他の要因として何かあるかということですが、ハザードに対してカンピロバクターは一般的な食中毒の対策によって予防可能ということですので、懸念は小さいということで、以上の 3 つの各項目から次の 40 ページの表 29 に示したように、中、小、小ということで低度という評価案にしております。

それから、4 行目です。今度は影響評価ということで、まず 1 つ目の項目が、当該疾病治療における重要度ということで、今回、先ほどの食品安全委員会が決定をしております重要度ランクづけの中で、リンコマイシン系そのもの自体はランクの II ということで、高

度に重要という 2 番目のランクづけです。リンコマイシン系抗生物質そのものに関しては、カンピロバクター感染症に対して第一選択薬あるいは推奨薬とはされていないということで、まず、ランクⅡでありランクⅠには非該当、推奨薬ではないということで、どちらも非該当ということになります。しかしながら、リンコマイシン系の抗生物質と部分的——これも適切な言葉としたいと思いますが——交差耐性にあるマクロライド系抗生物質については、エリスロマイシンを除く 14 あるいは 15 員環のマクロライドが極めて高度に重要という、一番重要なものに入っているということですので、それと交差するということ。それから、当該疾病の第一選択薬となっていると、カンピロバクターの第一選択薬となっているマクロライドということですので、この点を考慮して判断をするということで、そのもの自体というよりは、マクロライドとしてのランクⅠ、推奨薬ということで、どちらも該当というような考察にしております。

それから、2 つ目の項目が重篤性です。重篤性に関しては、これまでのツラスロマイシンあるいはフルオロキノロンの評価でも同様でございますが、症状が重篤化するという可能性もあるということでありますが、多くは自然治癒するというような状況がありますので、懸念としては中程度としております。

それから、代替薬の状況等のその他の要因ですが、医療分野の臨床分離株のマクロライド耐性に関しては、フルオロキノロン等と比べれば低いということでございます。それから、ホスホマイシンというような系統の異なる代替薬は存在するというので、その他の要因としては懸念は小さいというようにしております。それらの 3 つの項目を総合して、41 ページの表 30 のほうに影響評価をまとめておりますが、これが一番上がどちらも該当となっておりますが、これが高いということになります。それから、2 つ目が中、3 つ目が小ということで、総合的には中等度というような結論にしております。

各評価については以上でございます。

○唐木座長 それでは、評価の問題ですが、まず 37 ページの表を見ていただきたいと思います。これは既に、おさらいでございますが、検討いただいたこのような方式で評価をするということですが、この点についてはよろしいでしょうか。

それでは、この表に従って、まず 38 ページから 39 ページの最初のところまでで発生評価を行っておりますが、この発生評価は各項目が中、小、小で総合的には低いということになっておりますが、これについて御意見あるいは御質問をいただきたいと思っております。

はいどうぞ。

○熊谷委員 先ほどの議論、もっともだと思われるのですが、38 ページの発生評価についての (2) のところですね。これは先ほどの議論を踏まえると、もしあればですが、むしろ米国とか EU のデータに基づいて考察したほうがこの目的に沿っているのではないかとこのように思うのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 そういう御意見をいただきましたが、委員の先生方、何かございますか。

○熊谷委員 日本の現状について踏まえるということはもちろん結構だと思いますが。

○唐木座長 基本的には、日本でのリスク評価なので日本でのデータに基づくということをやってきたわけですが、海外のデータはもちろん参考にはなりますが、それだけでというわけにはいかないですね。参考としては本文に多少書いてはありますが。

○関谷課長補佐 そうですね。あとは、これはあくまでも現状で、日本でこれから使われるので、使ったときにどうなるかという想定をしておくということも必要かと思しますので、それには熊谷委員がおっしゃったような海外での使用後のデータが必要と思われるので、そのようなデータで使えるものがあれば入れていきたいと思っております。

○唐木座長 では、そのように対応したいと思えます。

はいどうぞ。

○渡邊専門委員 2番のところで、「牛から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* におけるエリスロマイシンの耐性率は、分離株数は少数である」と書いてあるのですが、これ *C. jejuni* についてはこの表 19 に出されているデータ以外にもっとたくさんの株数をやったデータが JVARМ になかったですか。

○関谷課長補佐 牛の分離株に限定して抜き出したので、JVARМ でこの数になってしまっているのですね。全体としては牛、豚、鶏全部ですともっと多いかと思えますが。

○唐木座長 よろしいですか。

ほかに御意見ありますか。

○池専門委員 ブロイラーの耐性率というのは高くなるわけですね。ということですね。田村先生の話だと、家畜の中で。

○田村専門委員 エリスロマイシンの耐性はそれほど高くないです。キノロンは高いです。

○池専門委員 キノロンはね。エリスロマイシンは高くない。

○田村専門委員 高くないです。

○渡邊専門委員 さっき言ったことを全く繰り返すことになるのですが、豚で *coli* のエリスロマイシンの耐性率が高いという理由が、何であるかがよくわかると、今後、牛に照らし合わせた場合にどういうふうな変化が起こるかということは予想できるというか考えられるのではないかと思うのです。さきほどの話で、投与期間とかそういうものが違うがゆえという解釈でよろしいのですかね、豚の場合、*coli* がいて、耐性率が高いというのが。

○池専門委員 投与方法ですね。

○渡邊専門委員 投与方法か。投与期間ですね。

○池専門委員 両方ですね。そのように僕は話の中で解釈してきたのですけれども。

○関谷課長補佐 その理由が何かというのは私はよくわかりませんが、事実関係としては、使い方は、豚では飼料添加物としてある程度長期間使われるようなことになっていますし、動物用医薬品としても豚に飼料添加剤が使われていますので、そういうことは影響している可能性はあるかなと思えますけれども。

○池専門委員 どこか、そういう様々なデータ、違った動物におけるデータを使っておりますので、そういうことを少し記載しておいたほうがわかりやすいと思えます。今度は、

対象が牛なので、牛に対しての影響というのは、現時点でこうだということを明確にしておいたほうがわかりやすい。

○唐木座長 事務局で検討してください。

○関谷課長補佐 はい。検討して相談させていただきます。

○荒川専門委員 質問ですけれども、牛には、この表 1 では、過去からマクロライド系については一定量使われてきているのですが、リンコマイシン系とマクロライド系は確かに交差耐性は一部には認められるのですが、今回、新しいこのリンコマイシンですね、ピルリマイシンを使うことによってどの程度、マクロライドのほうとの交差耐性の出現頻度以外にリンコマイシンに特異的な遺伝子の存在も指摘されているということもあるので、これがどういうふうになっていくかというようなデータは、やはり先ほど熊谷先生がおっしゃったように、海外のこれを使っている国のデータももう少しあったほうが、発生評価を正確にできるのではないかという気はするのですが。

○関谷課長補佐 先ほどの御指示もありましたので、海外での使った後の、マクロライドだけではなくてリンコマイシンについても、まずデータがあるのかないか確認させていただきたいと思います。

○池専門委員 それについては参考資料としてということですよ。

○荒川専門委員 やっぱり影響評価というのは、現時点の影響評価だというよりも、これから使い始めてからの影響評価ということになってくると思うのです。そういうものを見据えた評価になると思うので。

それで、あと、結局このような薬というのは、要するにマクロライド系、それからリンコサミド系とかクリンダマイシンとか、あとストレプトグラミンとか、マクロライドの一種のケトライドというのも人間の世界で海外では使われる——日本では販売中止になったりして使われていないのですが、そういういろんな薬があるので、そういう似たような薬、同じようなところを標的としている薬と今回のこのピルリマイシンがどういう関係になっていくかというデータもしあれば、参考になるかなと思うのですよ。

それからもう一つ、聞きそびれたのですけれども、黄色ブドウ球菌とかその他の Stafylokokkas、Streptokokkas には、既にかなり *erm* とか *mef* とかいろんな遺伝子を持って、当然 23S の変異を獲得して耐性になったものがかなり出ていますよね。こういうものは今回の、要するにもうかなり耐性度が高いので、ハザードの特定からは外して、あえてこれ以上、もう既にベースラインが高くなっているんで、そういうハザードの対象からは外したという、そういう理解でよろしいのですかね。カンピロに限ってハザードを病原体として限定しているのは。

○関谷課長補佐 それについても先ほどと同じように、まず検討対象の感染症として 1 類から 5 類のもの及び主要な腸管感染症を抜き出してきました、その中でリンコマイシンあるいは交差耐性を持っているマクロライドが第一選択薬とか推奨薬になっているものを選択してきた上で、最終的には牛由来の食品を介して感染するかどうかというところか

ら検討しておりますので、今、先生がおっしゃったものについては、そこには該当しなかったということになると思います。

○唐木座長 よろしいでしょうか。最初にどういうものをハザードに特定するのかという検討を行った結果に沿ってということなので、その検討の結果このようになるということです。もしやってみてまた様々な問題があるようであったら、そこに戻らなくてはいけないということにはなるのですが、今回はこれでよろしいでしょうか。

○池専門委員 基本的にこれでよいと思いますが、ぜひ先ほど指摘した腸球菌の指標菌としての扱いの表であると、先ほどのデータをもう少しきちんとしてほしいと思いますが。使用前のデータとしては一つの参考になるかと思うのです。この薬は多分、嫌気性菌に影響してくると思うのです。違いますか。余り影響は及ぼさないですか。

○田村専門委員 しないです。

○池専門委員 腸管の嫌気性菌へ影響を及ぼさないでしょうか。

○田村専門委員 これは陽性菌が多いですから。

○池専門委員 ですね。そうしますと、多分、腸球菌は一つの指標菌として非常によいように思うのです。もし腸球菌のマクロライド耐性、いわゆる *erm* 遺伝子にかかわるものに対して影響を及ぼすのであれば、多分、腸球菌を見ておくと、現時点における牛なり動物の腸球菌の *erm* 遺伝子にかかわる耐性を見ておくと、今後の指標になってくるように思います、この薬に関しては、非常によい指標になると思いますので、そこをもう少しデータを充実していただければ、非常にきれいになると思うのですけれども。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き 39 ページの暴露評価ですが、40 ページの上のほうに表がございます。3 項目については中、小、小で、総合的に暴露評価の結果は低いということでございますが、この点につきまして、御意見何かございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、40 ページの 4 行目、影響評価ですが、これは 41 ページの上のほうにまとめがございます。各項目は高い、中程度、小さいということで、総合的には中程度ということになっておりますが、何か御意見ございますか。

よろしいでしょうか。

○荒川専門委員 確認なのですが。

○唐木座長 はいどうぞ。

○荒川専門委員 この影響評価というのはなかなか難しいところがあると思うのですが、例えば残留農薬とか毒素とか、そういうものは時間がたてばだんだん薄まっていくというか、調理の工程で薄まっていく可能性はあるのですが、菌というのは、最初の汚染が低くても、調理の方法とかあるいは保管の方法とか、あるいは人間に感染した場合、抗菌薬の使い方によって逆に耐性菌がふえてしまうような現象もあるので、影響評価を、食材についている菌量が少ないから影響が低いというふうにはなかなか一概には菌については言い

にくいかなという気はするのですよね。だから、そこをどういう形で評価するかですね。ほかの化学物質とか残留農薬とかかび毒とか、そういうものの残留とは少し評価の仕方を変えないと、病原体というものの影響評価が過小評価される可能性があるかなという気はするのですが。これは私の意見ですが。

○唐木座長 ありがとうございます。これも評価の方法で最初に議論をした内容ではありますが、その辺で特に問題があれば、またそこも考えなくてはいけないということだろうと思います。

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、リスクの推定についての説明をお願いします。

○関谷課長補佐 41 ページの 3 行目からになります。

まず、リスクの推定の考え方ということで、今御審議いただきました発生、暴露、影響の各評価をもとにしまして、総合的に判断をしてリスクの推定をするということになります。この評価に関しまして、リスクを推定するに当たって、表 31 に示すような、便宜上スコア化ということで数値を割り振っておりますが、これはあくまでも定性的な評価の中でわかりやすくするためということでさせていただいておりますが、41 ページの 10 行目に書いておりますが、例えば影響評価において極めて重篤性が高いというような場合でありましたら、そのときには表 31 の考え方にかかわらず重みづけを高くすることなど、総合的に推定するというようにしております。基本的にはこの表 31 の考え方に基づいて推定をするということにしております。

リスクの推定の結果ということでございますが、41 ページの下のところがございますが、評価対象動物用医薬品が牛に使用されることによりハザードが選択される可能性があるということです。JVARM によるモニタリング調査において、*jejuni* については耐性菌が分離されていないということで、*coli* についても上昇というような傾向は見られていないということです。発生の評価は低度。それぞれの評価をまとめた形にしております。

暴露評価については、暴露する可能性はあるということですが、汚染が少ないあるいは食中毒対策による予防が可能ということで、低度。

影響評価については、ランクづけのところではマクロライドのことを考慮しましてランク I、あるいは推奨薬とされているというような取り扱いにするということですが、重篤性については必ずしも大きいということではないというようなことから、中等度というような取り扱いがされたということにしております。

これらの 3 つの評価の結果から、表 32 のように、発生、暴露、影響のそれぞれの評価がされまして、低度、低度、中等度で、それぞれ 1、1、2 ということで、合計が 4 ということになりますので、先ほどの表 31 からいきますと、低度ということになります。

続いて、このリスクの推定の結果を踏まえまして食品健康影響評価についてまとめております。

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での——これ「豚」になっておりまして、失礼しました。「牛」に訂正させていただきます。——牛に使用する塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）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牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛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ないが、リスクの程度は低度であると考えられたとしております。

(2) のほうは、通常、これまでもつけておりますが、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ことを書いております。

それから、1枚めくっていただきまして43ページのほうですが、その他の考察として、こちらのほうは評価指針を見ていただきますと、参考資料の9ページをお開きいただければと思いますが、参考資料の9ページに、下のところに第3、その他の考察ということで、食品安全委員会は、得られた食品健康影響評価結果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いうことにされております。これまでも、その他の考察においては適正使用の確保あるいはモニタリング調査の充実というようなことを考察として提示してきたところでございます。

今回のものも、これまで御審議いただいたフルオロキノロン、それからツラスロマイシンと同様ということを書いてありますが、一部修正をさせていただいておりますのは、ピルリマイシンの乳房注入剤に関しては、これまで御審議いただきましたフルオロキノロン剤とかあるいはツラスロマイシン、これはそのもの自体がランクづけIのマクロライド系のもので、豚用のものでしたが、それらの製剤とはリスク管理措置が違うというようなことだそうございまして、そこについて読めるような形に修正をしております。

具体的には、こちらの参考資料の63ページをごらんいただければと思いますが、63ページに、フルオロキノロンのときのその他の考察の部分をご載せてございます。64ページに、リスク管理措置の徹底についてということで、フルオロキノロン剤のときに別紙参考を示す現在のフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用の確保のための措置等ということで記載があって、下のほうの番号でいきますと66ページに、現状のフルオロキノロン系抗菌性物質製剤における管理措置として書いております。これが一部、今回のものはリンコマイシン系ということで、対象にならない部分があるということですので、そこが完全に同様ではないということをお知らせする必要があるということですので、急遽事務局のほうで直させていただきましたが、妥当な書き方に修正をする必要があるかと思っております。

違う部分につきましては、例えば承認等の取り扱いということで、ここはフルオロキ

ノロン抗菌性物質あるいは第三世代セファロスポリン系のものについてはこういう規定がかかるということです、例えば①の第一選択が無効の症例に限り使用するというような、第二次選択薬として使いましょうというようなことは、今回の製剤には適用されておられません。また、感受性試験により感受性を確認した上でということも、入っておりません。

それから、承認後の取り扱いの方でいきますと、承認取得後のところで、販売数量、それから当該医薬品を使用した施設における薬剤耐性状況の調査というところで、これは動物から分離された有効菌種については申請者の方でとることになっておりますが、公衆衛生に関する菌種に関しての定期報告等に関しては、これはフルオロキノロンとかあるいはセファロスポリン系あるいは 14 員環、15 員環のマクロライドのみに今適用しているということです、そちらのほうはモニタリング調査、JVARM 等で対応していくということになっているということです。

以上のような違いがあるということです、評価案の 43 ページに戻っていただきまして、やはりモニタリング調査については改善の余地があると、充実が望まれるということです、これはキノロンの評価書どおりということで記載を修正しております。ただ、適正使用確保のための措置というのは、キノロン剤とまた異なる部分がありますので、こちらの 43 ページの 2 行目から 5 行目にかけては、独立した形で記載をさせていただいたという、そういう経緯でございます。

それから、17 行目からに関しましては、これは承認に係る評価を今回していただいておりますので、承認後の市販後の耐性状況のデータ等について収集をした上で、こちらはまた再審査という薬事法に基づく制度がございますので、それに基づいて再審査時にまた食品安全委員会のほうに評価依頼が来ることになります。そこで再評価をすることが必要だということを書いております。通常ですと 6 年間という再審査期間がつかますので、6 年後にはまた、もし承認をされた場合には、通常 6 年後に再審査ということで改めての評価がされるということになります。

以上でございます。

○唐木座長 まず、41 ページの表 31 ですが、これもあらかじめこういうやり方で評価をしようということで、高度、中等度、低度、無視できる程度の 4 段階評価で、それぞれスコアをつけて、こういったやり方にしようということをあらかじめ決めてありましたので、これに従って今まで御審査いただいた各項目を当てはめると、42 ページの表 32 のように、リスクの推定は低度というふうになるということでございます。それから、43 ページのその他の考察については、事務局の説明のとおり、キノロンのときの文章をこの剤に当てはめて書いてあるという、こういうことでございますが、リスクの推定につきまして、それからその他の考察につきまして御意見をいただきたいと思っております。

○田村専門委員 今、説明を聞いていると、この剤については承認後の再審査期間の調査というのには、対象菌種だけの調査をしますと。いわゆる指標菌に対する、先ほど池先生

が言っている腸球菌に対する調査というのは、JVARM の範囲内で行いますという解釈でよろしいですか。

○関谷課長補佐 今のところの農水省の予定では、そういうことだということです。

○池専門委員 その規模ってどうなのですか。きちんとしているのですか。

○田村専門委員 この腸球菌については、昔の肥飼料検査所が対応していて、動物用医薬品検査所では実施していないのですね、同じJVARM 中の組織ですが。

○池専門委員 そこをきっちり実施したほうがよいですね。

○田村専門委員 今、どのぐらいの株数で実施しているのかって、僕は知らないのですけれども。

○池専門委員 そこをメーカーにさせるわけにはいかないのですか、こういうものは。

○田村専門委員 今の説明だとそうですね。

○池専門委員 というのが、田村さん、同じ意見が出たので、ついでに。これはきちんとしておいたほうがよいと思うのですが。ここをヒトに直接疾患として影響あるのはカンピロバクターだということですね。それはそれでよいと思うのです。ただ、耐性菌全体の問題になってくると、この薬、相当な影響があると思うのです。きちんとしておかないといけないのは、乳房に注入して、胆道排泄系に行きますね。そうすると、腸管に行って、腸管細菌叢に相当影響を及ぼす薬であるというのは1つ。

そして、多分、嫌気性菌に影響を及ぼす。これはリンコマイシン、クリンダマイシン、この点はやはり嫌気性菌に相当影響します。その結果何が起きるかという、耐性菌がもしあれば、これはグラム陰性菌に影響ないですから、逆にグラム陰性菌の耐性菌に影響を及ぼすのです。というのは、グラム陰性菌は生き残ってしまうわけです。嫌気性菌がどんどん減って行ってグラム陰性菌がふえると、そうすると、そこにも耐性菌があれば、耐性菌増加につながる可能性のある薬であるというのは、相当言えると思うのです、可能性としましてね。

そうすると、調査対象としては、1つはグラム陽性菌の腸球菌、そしてそれはマクロライドで、グラム陰性菌に関しまして、βラクタム剤耐性、あるいはキノロン耐性についてきちんと、この薬に対しては自然耐性ですのでグラム陰性菌は生き残ってしまうわけですね。その結果何が生き残るかという、もし耐性菌、βラクタム耐性やキノロン耐性があれば、それは生き残ってくるわけです。これ何も関係ないかという、違うのです。この薬が選択して生き残らせてふえてくる可能性がある、指標菌としてグラム陽性菌の腸球菌とグラム陰性菌の大腸菌のβラクタム、キノロン耐性をチェックする必要があるということきちんメーカーに指示したほうがよいと思うのです。したがって、販売前にそういうデータを出していただくと。

カンピロバクターだけに目をとられると、その辺が見えてこなくなると思うのです。これは先ほどの田村先生が心配されたその内容にもつながるのですけれども、そこを見られておいたほうがよいかなと思うのです。やはり耐性菌のこの委員会としてはそこはきち

りしておいたがほうがよいかなど。データとして欲しいということですね。だから、βラクタムはペニシリンと三世代のセファロスポリンと四世代セファロスポリン、キノロン。フルオロキノロンはグラム陰性菌の大腸菌において、データとして見ておくとうよろしいということですね。

ということではいかがでしょうか。

○唐木座長 ありがとうございます。

そういう御意見をいただきましたが、専門調査会の御意見としてということではよろしいでしょうか。

○池専門委員 田村先生、よろしいでしょうか、その辺。指標菌としてはきちんとしておいたほうがよいかなど思うのです。

○田村専門委員 ええ。それはデータがあると思います。

○池専門委員 ありますか。

○田村専門委員 使用した後の調査については、先ほどのカテゴリーからいうと、国の調査のほうで対応するということでしたので。

○池専門委員 そういうことを国でするんだ。

○田村専門委員 いえ、先ほどの説明ですと、ニューキノロンと第三世代のセファロスポリン、それから 14 や 15 員環のマクロライドについては、メーカーサイドに使用後の調査成績を出させるということなんです。

○池専門委員 そうですね。

○田村専門委員 これはそのカテゴリーに入らないので、国のモニタリング調査で対応しますという説明だったと思います。

○池専門委員 その辺の制度的なところはわかりませんが。

○唐木座長 そうですね。そういった意見をここに残しておくということだとは思いますが、ほかに何かございますか。

よろしいですか。

よろしければ、本日の審査結果についての取りまとめをしたいと思います。

幾つかの文言の修正、そのほかございますけれども、塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）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、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、1、評価対象動物用医薬品が牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛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ないが、リスクの程度では低度であると考えられた。2、なお、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、国際機関において検討状況等も含め、新たな科学的知見・情報の収集が必要であるということにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局案のほうで、委員の先生方の御意見を伺いながら、修正等の作業を進めていただきたいと思います。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

非常に修正するところが結構たくさんありますので、先生方に御相談をさせていただきながら進めさせていただければと思います。修正した評価書案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたしまして、寄せられた意見への対応につきましては、事務局で取りまとめをさせていただいて、また必要に応じて先生方、調査会にお諮りするということに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 委員の先生方から何かきょうお伺いしておくこと——はいどうぞ。

○荒川専門委員 1点確認ですけれども、36ページの21行目に、マクロライド系抗生物質の代替薬として、ホスホマイシン及びフルオロキノロンがあると書いてあるのですが、これ、もしマクロライド耐性のカンピロの場合は、フルオロキノロンが感性株の場合は使えますが、耐性株が既に4割、5割という状況ですと、この「使用することは可能である」という、かなり微妙な表現なので、本当に可能であるというふうここに書いてしまってよいのかどうかというのは、少し検討の余地があるかなという気がするのですが。

○唐木座長 いかがでしょうか、この点につきましては。

それでは、どのようにすべきなのかというところを荒川先生から御意見をお送りいただいて、事務局と御相談をいただきたいと思いますと思いますが、そのようにしてよろしいでしょうか。

それでは、そのように進めさせていただきたいと思います。

そのほかに先生方から何かございますか。

○村田委員 細かいことですが、最初の8ページに名称がございましたよね。ピルリマイシンでしたっけね。これ合っていると思うのですが、ただ少しわかりにくいと思って。例えば、2*S-cis* がかかるのは、きっと6以降の、これはピペリジンにかかるので、近くに持ってきたほうがわかりやすいのではないかと思うのと、メチルもこれは多分thioにかかるのですよね。1-thioにかかるので、これもずらした方がきっと名称としてはわかりやすい気がします。

○唐木座長 これは、確か国際的に書き方は決まっているはずですよ。

○村田委員 ええ。2*S-cis* はこれでも合っているのですけれども、ずらしてもよいので、とてもわかりにくいと思うのです。離れているので、近づけてもこれはよいことになっているので、その方がわかりやすいと思います。

それから、細かいことなのですが、18ページのMICが書いてありますが、この菌名なのですが、*S. enterica* はこれはサルモネラですね。その前に *Streptococcus* とか *Staphylococcus* があるので、Sですと少しわかりにくいような気がしたのですが。

それから、20ページなのですが、構造式が書いてあるのですが、19から20ページに構造式が書いてあって、これ、クラリスロマイシン以外は全部立体が書いてあるの

ですけれども、クラリスロマイシンだけ、これは平面構造で書いてあるので、これは揃えた方がよろしいのではないかと思います。

それから、21 ページですが、14 行目にグラム陽性菌の「*Peptostreptococcus spp.*」と書いてありますが、これは、「r」が1個多いです。

それから、23 ページの5 類のマイコプラズマ肺炎のところに書いてある説明書きですが、「本症は、肺炎マイコプラズマであるが、生物学的には最近に分類される」の「最近」は、「細菌」バクテリアだと思いますので。

さらに、私が一つわからなかったのは、この表現はよいのでしょうか。29 ページのカンピロバクターの説明書きで、19 行目から 20 行目ですが、「30.5℃～45℃を必要とする好熱性細菌」と書いてあるのですが、これはやっぱり好熱性細菌に分類されるのですか。というのは、これは質問なのですが、好熱性細菌というと、もっと 50℃とか 60℃という気がするのですが。これは一般的によろしければこれでよいですが。

○唐木座長 どうでしょう。事務局調べておいてください。

○関谷課長補佐 調べます。

○村田委員 それから、31 ページの表 25 なのですが、これは牛乳の一応プロセスが左側に書いてありますけれども、食品会社の工場等で検査、処理、充填、包装と書いてあるのですが、後で加熱殺菌のことが出てくるので、殺菌とか加熱とかがあった方がわかりやすいのではないかと思います。

細かいことですが、以上、少し気になりました。

○唐木座長 細かく見ていただいて、ありがとうございます。結構間違いがあるものですね。それでは事務局、その点を直してください。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○荒川専門委員 文言で、例えば 28 ページの 12 行目に、「rRNA の 23S サブユニット」と書いてあるのですが、これは 50S リボゾームの 23SrRNA のほうがよいと思います。この記載だと rRNA に様々なサブユニットがあるようにとれてしまうので、記載を整理していただいたほうがよいと思うのですが。

○唐木座長 ありがとうございます。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○池専門委員 それから、余談ですが、治療期間は 2 日、家畜では 2 日といたら 2 日なのですか。もう 2 日投与したら打ち止めなのですか。必ず。

○田村専門委員 使用上の注意で用法・用量は厳守することとされており、残留の観点からも用法・用量は守られると思います。

○池専門委員 適正使用ですね。わかりました。

○田村専門委員 用法・用量を守らないで残留したときの責任を考えると。

○池専門委員 普通はそれ以上は絶対しない。

○田村専門委員 それで残留したときの責任。

○池専門委員 わかりました。それがずっと気になっているのです、2日というのが守られるかなって。

○唐木座長 それは獣医さんがちゃんとやっておられます。

○池専門委員 わかりました。

○唐木座長 事務局のほうから何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんですが、次回のワーキンググループについてはまだ調整中でございますので、また改めてご連絡を差し上げたいと思いますので、よろしく願いします。

○唐木座長 それでは、時間を少しだけ余して、きょうの議事はすべて終了になりました。先生方のご協力に感謝いたします。どうもありがとうございました。