

食品安全委員会

肥料・飼料等（第58回）／微生物・ウイルス（第33回）

合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）議事録

1. 日時 平成24年8月28日（火） 15：00～16：43
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
 - ・飼料添加物バージニアマイシン
 - （2）その他
4. 出席者
 - （専門委員）
青木専門委員、池専門委員、唐木専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、
田村専門委員、渡邊専門委員
 - （専門参考人）
荒川専門参考人
 - （食品安全委員会委員）
熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員
 - （事務局）
栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
関口課長補佐、小澤評価専門官、平岡係長、秋山技術参与
5. 配布資料
 - 資料 （素案）家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する
知見の概要及び評価の方向性について
 - 参考資料
6. 議事内容

○唐木座長 それでは、第58回肥料・飼料等、第33回微生物・ウイルス合同専門調査会の薬剤耐性菌に関するワーキンググループを始めさせていただきます。

本日は、舘田、多田のお二人の専門委員が御欠席で、7人の専門委員と専門参考人として荒川先生に御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、資料の確認をお願いします。

○関口課長補佐 本日、議事の説明の前に、事務局に人事異動がございましたので御紹介をさせていただきたいと思っております。

まず、私でございますが、7月1日付で農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課よりこちらのワーキング担当の課長補佐に着任いたしました関口と申します。不慣れでございまして、皆様方には御迷惑をおかけするかと思っておりますが、何卒よろしく願い申し上げます。

また、7月1日付で事務局の技術参与として、秋山技術参与が着任しております。

事務局の異動の紹介については以上でございます。

それでは、本日の議事、資料について確認をさせていただきたいと思っております。

議事につきましては、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、飼料添加物バージニアマイシン及びその他でございます。

資料の確認をお願いいたします。資料としてお配りしておりますのは、本日の議事次第、委員名簿、それから座席表でございます。それから、資料といたしまして、素案と書かれております、家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する知見の概要及び評価の方向性でございます。また、参考資料として別の冊子をお配りしております。

不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、続いて、利益相反に関する確認でございます。

事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項の報告をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定いたしません調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生方はいらっしゃらないということでございますので、御報告いたします。

○唐木座長 委員の先生方全員が利益相反関係はないということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次は議題1、家畜等に使用するバージニアマイシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてです。

事務局から資料の説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、御説明させていただきます。

資料の（素案）家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する知見の概要及び評価の方向性をごらんください

まず、3ページの1行目から審議の経緯を記載しております。

このバージニアマイシンにつきましては、2003年12月にその当時飼料添加物として指定されていた全ての抗菌性物質につきまして、食品安全基本法第24条第3項に基づき、農林水産省より当委員会に評価の要請があったもののうちの一つとなります。

評価に当たりましては指針が必要ということで、本ワーキンググループで検討が行われまして、2004年9月30日に「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に関する評価指針」が決定されました。

さらに、2006年には、評価に当たっての基礎資料としまして、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」というものが決定されまして、代表的なヒト用抗菌性物質について、医療分野における重要性のランクをつけました。

農林水産省におきましては、この評価指針等に基づき評価に必要な資料の収集・作成を順次行っており、今年8月にバージニアマイシンに関する関係資料が提出されたことから、今回御審議していただくこととなります。

4行目から「評価の経緯及び範囲等」ですが、本評価はバージニアマイシンに係る食品健康影響評価について、「当該飼料添加物を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」を先ほどの評価指針に基づき評価を行うものとなります。

20行目からは「評価の範囲」ですが、バージニアマイシンは家畜等の飼養過程において使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「鶏及び豚由来の畜産食品」が介在する場合のものとししました。

次に、4ページの1行目からですが、ハザードである薬剤耐性菌の考え方ですが、下の脚注にありますとおり、ハザードといいますのはヒトに対する危害因子であり、本評価ではバージニアマイシンを家畜等に使用した結果として選択される薬剤耐性菌となります。

6行目からブレイクポイントについての説明ですが、各知見によってブレイクポイントの判断基準が異なっていることから、本素案では評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとしたいと考えております。

20行目からはそれぞれのブレイクポイントの説明ですが、これにつきましては過去のワーキンググループでも御説明させていただいておりますので、今回は説明を省略させていただきます。

次に、5ページをごらんください。

「評価対象飼料添加物の概要」となります。

3行目から、評価対象飼料添加物の名称等ですが、こちらの後に [2, 5] とありますの

は、評価書の最後にある参照文献リストの番号となります。その後（資料1、73）とありますのは、事前にお送りした資料での番号となります。さらに、後ほど出てくるのですが、参照にも資料にも入っていない文献につきましては、追加資料ということで、本日お配りした参考資料の中に入っております。

4行目から名称、化学名及び構造式となりますが、一般名はバージニアマイシンとなりまして、化学名はそこに記載されているとおりとなります。

バージニアマイシンはタイプA（バージニアマイシンM₁）及びタイプB（バージニアマイシンS₁）の2種類のストレプトグラミン系抗生物質の混合物となります。

次に、6ページの5行目から「有効成分の系統」ということですが、バージニアマイシンは*Streptomyces virginiae*が産生する含ラクトンペプタイドで、ストレプトグラミン系抗生物質に分類されます。

なお、事前にお送りした素案から記載を修正させていただいた箇所につきましては、この次のように赤字で記載しております。

バージニアマイシンは、動物用医薬品としては1971年に承認され、その後、飼料添加物として1976年に指定されました。動物用医薬品としましては、成長促進の効能で承認されていたのですが、1982年に動物用医薬品としての再評価が行われまして、動物用医薬品としての有用性が認められないということから、1986年には承認が整理されております。

なお、バージニアマイシンは、ヒト用医薬品としては用いられておりません。

19行目から「関連する系統」となりますが、ヒト用医薬品としましては、2種類のストレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン及びダルホプリスチンの配合剤、商品名はシナシッドというものですが、バンコマイシン耐性*Enterococcus faecium*を有効菌種とする抗生物質として開発され、海外及び日本で承認されております。

27行目から「使用方法」ですが、バージニアマイシンは飼料安全法に基づき、農林水産大臣による飼料添加物としての指定を受けた抗菌性物質でありまして、その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等については同法及び同法に基づく飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令等により規定されております。

7ページの7行目からの表にありますように、主に豚と鶏に使用されることとなっております。

13行目からは「同一飼料に2つ以上用いる場合の規制」となりますが、この表のように4つのカテゴリーに分類されておまして、同一欄内の2つ以上の飼料添加物は同一飼料に併用してはならないこととなっております。

これらの規制を整理しますと、21行目からの表となりまして、それぞれ鶏、豚についてこれらの飼料添加物と併用が可能ということになります。

8ページの2行目からは、豚についての表となります。

次に、9ページの1行目からは「バージニアマイシンの使用状況、規制等」ということ

ですが、まず使用状況としましては、バージニアマイシンは1976年に飼料添加物として指定されておりまして、1978年から検定が行われております。それ以降、毎年検定が行われていたのですが、2008年以降、検定は行われておりません。また、2009年4月以降、バージニアマイシンの製造及び販売は行われておりません。現在使用されていない原因については明確な理由は不明なのですが、恐らくEUにおいて抗菌性飼料添加物の使用が規制されたことの影響が考えられます。

13行目から「バージニアマイシンに関する規制等」ということですが、こちらに関しましては抗菌性飼料添加物全般について設けられている主な規制を記載しております。説明は省略させていただきます。

次に、10ページの12行目からは「バージニアマイシンの海外における評価事例、規制の状況等」ですが、バージニアマイシンにつきまして海外で評価が行われておりまして、まず13行目から米国食品医薬品庁（FDA）での評価になります。

FDAでは2004年に食品に存在するバージニアマイシン耐性*E.faecium*を摂取することによって耐性を獲得した*E.faecium*に感染した場合に、シナシッドの治療が奏功しないリスクを評価して、ドラフトという形で公表しております。

その結論によりまして、病院におけるストレプトグラミン耐性*E.faecium*の10%が食品に由来すると仮定した場合、平均的なリスクは1年間に米国の人口1億人に対して入院患者6～120人であると推定されるとしております。

このような形で評価は行われているのですが、この評価書につきましては現在においてもドラフトのままという状況で、この評価に基づいて特に規制は行われていないようです。

26行目からはEUでの評価になります。

EUでは科学運営委員会において、1999年に抗菌性物質全般に対する耐性の程度及び広がり、抗菌性物質の人と動物の健康、特に感染症の発生及び防除に及ぼす影響を科学的に評価しております。

結論としましては、医学・獣医学・畜産・植物防疫のすべての分野においてバランスのとれた方法で、抗菌性物質の全般的な使用量を減少させるために、速やかな対応をとることが必要という勧告をしております。

次の11ページの3行目からですが、恐らくこの勧告を受けまして、EUとしましては、当時、ヒト用医薬品として承認が予定されておりましたストレプトグラミン系の抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチンの治療効果が交差耐性により減じられることを防ぐため、予防原則により1999年にバージニアマイシンの使用禁止を決定しております。また、2006年までに抗菌性物質の成長促進目的での使用を全面的に禁止しております。

記載を訂正させていただきたいのですが、ここで「予防原則」と記載しているのですが、原文を見たところ「予防原則」とは記載されておりませんでしたので、ここは「予防的に」という形に訂正させていただきたいと思っております。

9行目からオーストラリアの評価ですが、オーストラリアにおきましても2004年にバー

ジニアマイシンにつきまして、人の医療に及ぼす影響に関する公衆衛生学的な評価と、あとは動物における治療効果に関する評価を行っております。

その結果、動物由来ストレプトグラミン耐性*E.faecium*の暴露による、感受性があるヒトの感染により疾病が起こる可能性は低いですが、影響は大きいと評価されております。一方、一般人の感染により疾病が起こる可能性は低く、影響も小さいと評価されております。

また、動物の治療効果に関しては、効果が十分でないということで、適用内容から鶏及び豚の成長促進を削除し、羊と豚と鶏の疾病の予防・治療目的のみの使用としております。

次に、21行目からは「ハザードの特定に関する知見」となります。

これは評価指針に基づきまして、バージニアマイシンに関する情報から、当該物質を家畜等に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能性のあるハザードを特定することとなります。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮することとなります。

27行目から生体内薬物動態です。まず吸収排泄試験ですが、こちらにつきましては細川委員より修文をいただいております。

ラットと牛において、¹⁴C標識バージニアマイシンを投与し、糞及び尿中の放射活性を測定しております。いずれの試験でも投与した放射活性の84～94 %が糞中に排泄され、尿中に排泄された放射活性は投与量の1.3～2.4 %という結果になっております。残留放射活性は、ラットの肝臓で投与放射活性の0.08～0.12 %、ラットの腎臓中で0.014～0.015 %となっております。

ここで血中濃度パラメータについての資料がないのですが、農水省に確認したところ動物用医薬品ではなく飼料添加物として開発されたということで、その過程で難吸収性であるということがわかったことから、詳しい体内動態まで調べられていないとのことでした。

次に、12ページの2行目からは「代謝試験」ですが、こちらも細川委員より修文をいただいております。

七面鳥、ラット、肉牛に¹⁴C標識バージニアマイシンを経口投与し、投与終了後、肝臓を摘出し抽出しております。これらの試験の結果、バージニアマイシンは水溶性、脂溶性の多くの代謝物に代謝されたが、肝臓中の総残留物の3.5 %を超える代謝物は存在しないことが示されました。しかし、試料の量に制限があったため、代謝物の同定は行われておりません。添加試験の結果、組織中に未変化体のバージニアマイシンはほとんど存在しないことが示されております。

18行目から「残留試験」となります。

鶏の試験ですが、バージニアマイシンを混餌投与し、組織中の残留放射活性濃度を測定した結果、平均残留放射活性濃度は肝臓0.06 ppm、腎臓0.04 ppm、筋肉0.005 ppm、皮膚脂肪0.013 ppm、血液0.07 ppm及び血漿0.01 ppmとなりました。

26行目からは、ブロイラーにバージニアマイシンを56日間混餌投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血清中の濃度をバイオアッセイで測定した結果となります。バージ

ニアマイシンの濃度は、いずれの組織においても検出限界未満となっております。

34行目から豚の試験となります。豚に¹⁴C標識バージニアマイシンを5日間混餌投与した後、組織中の放射活性濃度を測定しております。平均総残留放射活性濃度は、肝臓0.12 ppm、腎臓0.06 ppm、筋肉0.00 ppm、腎脂肪0.04 ppm、腸間膜脂肪0.03 ppm、皮下脂肪0.02 ppm、全血0.00 ppm及び血漿0.01 ppmとなっております。

次に、子豚の試験ですが、バージニアマイシンを単回強制経口投与しまして、血清中のバージニアマイシン濃度を測定しております。また、尿中のバージニアマイシン濃度を測定しております。バージニアマイシンの濃度はバイオアッセイで測定しております。血清においては、いずれの測定時点においてもバージニアマイシンは検出されておられません。尿においては、投与7時間後では投与量の平均約0.04 %で、24～48時間後では2頭からは検出されず1頭から検出されましたが、その量は微量でした。

次も子豚の試験ですが、バージニアマイシンを18週間混餌投与して、休薬期間を置かずに筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚における残留濃度を測定しております。バージニアマイシンの濃度はバイオアッセイで測定しております。残留濃度はいずれも0.1 ppm未満となっております。以上により、バージニアマイシンは腸管からはほとんど吸収されないと考えられました。

17行目から抗菌活性の作用機序になりますが、ストレプトグラミン系抗生物質につきましては、細菌リボゾームのペプチジル基転移酵素領域に結合してタンパク合成を阻害し、細菌の増殖を抑制するということとなります。

タイプAとタイプBにつきましては相乗効果を発揮するというので、それぞれ単独では静菌的ですが、これらを組み合わせると静菌作用が強くなり、しばしば殺菌的に作用することが報告されております。

29行目より抗菌スペクトル及び感受性分布となります。

バージニアマイシンは、主にグラム陽性菌に作用します。

ここで荒川先生から修文をいただいているのですが、本日の資料に反映できませんでしたので、口頭で御説明させていただきます。

31行目の「*Staphylococcus*属」の後に「*Streptococcus*属」を追記していただければと思います。以下何か所か修文いただいておりますが、その都度、口頭で説明させていただきます。

バージニアマイシンにつきましては主にグラム陽性菌に作用するというので、*Salmonella*や大腸菌、*Campylobacter*などグラム陰性菌には抗菌活性を示さないこととなっております。各菌種に対するバージニアマイシンのMICを表2に示しております。

14ページの4行目から「家畜の病原菌におけるバージニアマイシンのMIC分布」ということですが、こちらにも修文をいただいております。「病原菌における」を「病原菌に対する」と修正していただきたいと思っております。

我が国では、バージニアマイシンは飼料添加物として指定されておまして、対象とす

る家畜の病原菌はありません。

また修文をいただいております、「家畜の病原菌はない。」というところを「家畜の病原菌は想定されていない。」と修正していただきたいと思います。

このように家畜の病原菌というものは想定されていないのですが、我が国におきまして、15ページの1行目からですが、*C.perfringens*、豚赤痢菌についてのMIC調査結果がございます。ただし、ともに耐性は認められていないという結果となっております。

次に、15行目から「指標細菌及び食中毒菌由来細菌におけるバージニアマイシンのMIC分布」ですが、こちらにつきましても「食中毒菌由来細菌における」というところを「対する」と修正していただければと思います。

内容としてですが、食中毒菌としては*Campylobacter*、*Salmonella*、*C.perfringens*が知られており、指標細菌としては大腸菌、腸球菌があるのですが、バージニアマイシンは先ほども御説明しましたとおりグラム陰性菌の*Campylobacter*や*Salmonella*、大腸菌には抗菌作用がほとんどないということと、*C.perfringens*につきましては前項で記載しているということから、ここでは*Enterococcus*についての報告を記載いたします。

1996年に日本全国の農場で採取された鶏の糞便から分離された*Enterococcus*属におけるバージニアマイシンのMICは、表3のとおりとなっております。

表3の表題ですが、「*Enterococcus*属のバージニアマイシンに対するMIC」となっておりますが、こちらも「*Enterococcus*属に対するバージニアマイシンのMIC」に修正していただければと思います。

この結果におきまして、ブロイラー由来の*E.faecium*はMICのピークが二峰性の分布を示して、ブレイクポイントは6.25 µg/mLとされておりまして、耐性率が27.4 %となっております。

度々申し訳ないのですが、「ブロイラー由来の*E.faecium*は」の前に「に対して」と、29行目の「鶏由来の*E.faecium*」と「は」の間に「に対して」を追記していただければと思います。

○唐木座長 少し戻って表3のタイトルですが「*Enterococcus*属に対するバージニアマイシンに対する」と「に対する」を2つつけるということですか。

○小澤評価専門官 「に対するバージニアマイシンの」に変えていただければ。

○唐木座長 「の」ですね、後のほうは。わかりました。

○小澤評価専門官 申し訳ありません。

次に、31行目からは「バージニアマイシンにおける交差耐性の可能性及び医療分野における重要性」ということですが、バージニアマイシンは、飼料添加物に用いられる抗菌性物質でありヒトに使用されることはないのですが、ヒト用医薬品としては同系統の抗生物質があります。

これにつきましては、先ほどから御説明しているとおり、キヌプリスチンとダルホプリスチンの配合剤で、販売名は注射用シナシッドとなります。日本におきましては、2002

年に「バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウムのうち本剤感受性菌による感染症」を効能・効果として承認が得られております。また、ストレプトグラミン系抗生物質につきましては、先ほど御紹介した「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菌性物質の重要度のランク付けについて」におきまして、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどないという理由から、「きわめて高度に重要」とランク付けされております。

しかし、注射用シナシッドにつきましては、用法が静脈注射に限られるということ、代替医薬品がほかにもあるということから実際はほとんど使用されていないと推定されております。

また、カナダにおきましては、2008年に承認が失効してありまして、米国におきましてはバンコマイシン耐性*E.faecium*感染症が適用内容から削除されているという状況でございます。

次に、交差耐性につきましてはですが、18行目からですが、ストレプトグラミンAとストレプトグラミンBのそれぞれに関連する薬剤耐性遺伝子が存在しております。これらの耐性のメカニズムは、すべてのストレプトグラミン系抗生物質に共通するというので、ストレプトグラミン系抗生物質であるバージニアマイシンとキヌプリスチン・ダルホプリスチンとの間には交差耐性が生じることとなります。

なお、マクロライド系、リンコマイシン系及びストレプトグラミンB系の抗生物質につきましては、メチル化が生じる領域の結合部位が部分的に一致しているということで、その結果、これらのマクロライド系、リンコマイシン系及びストレプトグラミンB系の抗生物質には交差耐性が生じることとなります。

次に、17ページの表4には、ヒト用ストレプトグラミン系抗生物質の概要を記載しております。

次に、3行目からは「薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報」ということですが、表5に耐性機序、耐性決定因子等について示しております。

18ページが一番上から説明ですが、まずストレプトグラミンA耐性につきましては、アセチルトランスフェラーゼによる不活化とABCトランスポーターが報告されております。

次に、ストレプトグラミンB耐性については、メチラーゼによるrRNAのメチル化、ラクトナーゼによる加水分解、ABCトランスポーターが報告されております。

以上の知見から、19行目から「ハザードの特定に関する検討」ということとなります。

まず、感染症病原菌についてですが、ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症としましては、感染症法に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症とされている感染症のうち、病原体が細菌であり、バージニアマイシンと交差耐性を示すストレプトグラミン系抗生物質、マクロライド系抗生物質又はリンコマイシン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を考慮することとなります。

その結果、バンコマイシン耐性腸球菌感染症及びカンピロバクター感染症が検討対象と

なります。

しかし、カンピロバクターにつきましては、先ほども御説明しましたとおりストレプトグラミン系抗生物質には感受性は示さないと考えられておりますので、検討対象から除外すべきと考えられました。

次に、32行目から常在菌についての検討ですが、一般的に常在菌につきましては病原性が非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられております。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合であると考えられます。

常在菌として考慮すべき菌としましては、腸球菌についてはVRE感染症が五類感染症とされていることと、あとはそれ以外のヒトの腸球菌による日和見感染症においてストレプトグラミン系抗生物質は推奨薬とされていないのですが、これらの株においてストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性因子を保有していると考えられる株が存在します。

あと、*Clostridium difficile*についてですが、これにつきましては近年、院内感染の起原菌として、特にヒトで重篤な感染症を引き起こす株の広がりが問題となっております。しかし、*Clostridium difficile*の感染症につきましては、ストレプトグラミン系抗生物質は治療薬としては推奨されておられません。一般的には、バンコマイシンやメトロニダゾールが用いられております。

以上の内容をまとめまして、13行目から「ハザードの特定」ということになるのですが、感染症の原因菌であり、バージニアマイシンと同系統のストレプトグラミン系抗生物質又はそれと交差耐性を示すマクロライド系、リンコマイシン系が第一選択薬又は推奨薬とされている感染症の起原菌ということで、VREとVRE以外の腸球菌について、ストレプトグラミン系抗生物質は推奨薬とはされておられません、耐性因子を保有している可能性があるということで、リスク評価すべきハザードとして、鶏及び豚に対してバージニアマイシンを使用することにより薬剤耐性が選択され、鶏及び豚由来の畜産食品を介してヒトに伝播し、感染症の原因となる可能性のある腸球菌を特定しました。

以上でございます。

○唐木座長 以上、19ページまでの説明があったわけですが、まず、6ページから始まっているところでは、バージニアマイシンはヒトのVREの治療に用いられるキヌプリスチン・ダルホプリスチンと同系統の抗生物質で、それと交差耐性を示すということで今回問題になったということです。ただし、2008年以降、日本では製造も販売も行われていないということなので、ここでなぜ今評価をしなくてはいけないか、問題はどうか、疑問はあります。

それから、生体内薬物動態、吸収をしないということなので、血漿中の薬物動態のパラメータのデータはないということです。そのほかのデータから、18、19ページではハザードの特定ですが、腸球菌ということになっております。

というところで、19ページまでで御質問あるいは御意見ございますか。どうぞ。

○細川専門委員 細かい点ですが、12ページの下から2行目と最後の行で0.00 ppmは、記述としておかしいので、何 ppm以下とか、検出限界以下であったとか、私、原本をたどっていないのであれですが、ここは訂正したほうがよいのではないですか。

○唐木座長 そのとおりですね。これは、この桁以下の数字があるのですか、それとも。

○関口課長補佐 こちらのほうは、原本の資料をそのまま記載したものになります。0.00 ppmという記載については、「検出限界以下」等適切な用語に修正して御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○唐木座長 訂正してください。

ほかに何かございますか。どうぞ。

○荒川専門参考人 17ページのバンコマイシンの耐性機序の記載ですが、その前のページからも書かれています。この表に出ているのは、主に腸球菌における、あるいは腸球菌で確認された耐性機序です。しかし、腸球菌以外の菌では、例えばリボソームの中のL22というペプチドの変異など、そういうものなんかもストレプトグラミン系の抗生物質に対する耐性に関わるというようなことが幾つか報告されていますので、16ページのあたりの記載をもう少し追記されたほうがよいかないという気がするのですが。

○池専門委員 17ページの表5は腸球菌の耐性のみですね。*Staphylococcus*、肺炎球菌なども含めて詳しく記載すべきということでしょうか。

○荒川専門参考人 16ページの18行目ですか、ストレプトグラミンの耐性機序については、主にトランスポーターの話、あと薬の修飾、メチラーゼの話など書いてありますが、他にリボソームの中のL22やL4など、L22が多いと思いますが、そういう *ribosomal protein* の変異によってバージニアマイシンやストレプトグラミン系の、キヌプリスチン・ダルホプリスチンもそうですが、耐性になるという報告が *Staphylococcus aureus*、肺炎球菌では確かあるはずなので、それもここに紹介されたほうがよいのではないかなという気がするのです。

○池専門委員 グラム陽性菌のブドウ球菌や肺炎球菌の耐性機構を含めて表5を詳しくつくればよいことだと思います。

○荒川専門参考人 一応今回はハザードとして腸球菌が想定されているので、そういうことで表5には腸球菌について多分記載がされていると思うのですが、腸球菌に限らず、他のグラム陽性菌でもこういう系統の薬に対する耐性機序は少し解析がされていますから、それを少し書かれたほうがよいかないという気がします。

○池専門委員 よろしければ、整理してまとめましょうか。

○唐木座長 それでは、池先生の御指導で表5を腸球菌以外の耐性の機序も入れると。ただ、その中で腸球菌に関係するのはどれであるということも一緒に書いておかないといけないことだろうと思います。よろしく願いします。

そのほかに何か。どうぞ。

○田村専門委員 10ページのFDAの評価について、「食品に由来すると仮定すれ

ば・・・入院患者6～120人である・・・」という意味が不明瞭です。その意味は、入院患者がどうしたかが記載されていません。

○小澤評価専門官 これは、1年間に米国の人口1億人に対して入院患者が6～120人発生するという推定だと思います。

○田村専門委員 普通ですと、治療に反応しなかったなどという意味かなと思ったのですが、そうではないのですか。

○唐木座長 その上の段落の一番下、「シナシッドの治療が奏功しないリスクを評価した。」ということなので、私はその数かなと思ったのですが、そういうことでよいわけですね。リスク評価だったらそのはずですね。もしわかりにくければ、その辺を少し書き足しますが、いかがでしょうか。「平均的なリスクは」と、その「リスク」は何だというのが上のほうの「シナシッドの治療が奏功しないリスク」その「リスク」だということが、これでわかりますか。では、このままにしておきます。

ほかに何か。どうぞ。

○渡邊専門委員 教えてほしいのですが、動物に使う抗菌薬の場合には、検定に合格していないと市場には出回らないのですか。聞くとってはおかしいのですが、そういうのはほとんどないと考えてよろしいですか。

つまり、先ほど委員長がなぜこれを評価するのかということと言われたので、農林省がこれを出してくる意図は、どこかで使われる可能性があるということを想定しての評価を我々がさせられるのか、その辺のバックグラウンドを教えてほしいのですが。

○関口課長補佐 飼料添加物については検定を行わないと流通はしないと思います。

こちらの添加物ですが、現時点で2008年以降検定がない、2009年以降販売の実態もないということですが、まだ指定自体は残っておりますので、もし検定が実施された場合には今後も使用される可能性は当然あるということがございますので、今回評価をお願いしているものでございます。

○渡邊専門委員 ただ、EUでは全面的に禁止になったということだとすると、アメリカで作っているのですか、どこでこれを作っているのですか。多分EUは禁止になったから作っていないのもう売れていないと思うのですが、どこかで作っているのですか、現実的に。

○唐木座長 アメリカで使っているのだから、当然アメリカで作っているでしょうね。

○渡邊専門委員 アメリカも規制がされていないのですか。

○唐木座長 規制はされていないというのが。

○池専門委員 日本では使っているのですか。

○関口課長補佐 日本は、飼料添加物としての指定は残っていますので使える状況ではあるのですが、実態的に使用されていないということです。恐らくアメリカ、オーストラリアではまだ、オーストラリアでも治療目的では使われているということがございますので、海外で製造等はされているかと思えます。

○荒川専門参考人 18ページのハザードの特定に係る検討というところで、感染症法など、そういうものを一応基準にしてVREとカンピロバクターが一応検討の対象になっているのですが、国内では確かに今、キヌプリスチン・ダルホプリスチンはVREの治療薬として承認されています。海外ではMRSAの治療薬としても承認されている国がありまして、日本でこの先、それがそういう形で承認されるかどうかわかりません。一応黄色ブドウ球菌はバンコマイシン耐性菌はほとんどおりませんが、低感受性菌が出現したり、MICが2 µg/mLとか4 µg/mLぐらいのものが出てきておりますし、あとリネゾリド耐性菌もぽつぽつ出てきていますので、こういうストレプトグラミン系が必要になるような事態も想定されると思うのです。したがって、ハザードとしての病原菌については黄色ブドウ球菌、あるいはMRSAも入れたほうがよいのではないかと個人的には思うのですが、そのあたりの皆さんの御意見をお聞かせいただきたいと思います。

○唐木座長 ということで、現在、MRSAはストレプトグラミン系抗生物質の治療の対象にはなっていないが、どのぐらい可能性があるかですね。日本でその可能性が近々あるのであれば評価しておかなくてはいけないと思いますが、委員の先生方の御意見何かございますか。

どうぞ。

○田村専門委員 MRSAでは豚から分離されたという報告があるのですが、僕が知っている範囲ではわが国では1例しかありません。非常に頻度が低くて、多分データとしてはとれないだろうと思われま。

○唐木座長 そうすると、ハザードと特定しても評価はできないと、データがないと、こちらも重要な要因ですね。

ほかに何か御意見ございますか。

○荒川専門参考人 そうしますと、あと豚でよく問題となる*Streptococcus suis*が1点、これはヒトでも感染症を起こす事例が中国などでは一時期かなり増えまして、日本でも散発事例のようなものはときどきあるのですが、そういう家畜から人間に感染する可能性がある*Streptococcus*属における耐性菌の出現についての評価といたしますか、検討を書類の中にはそういうものもして、それを評価の対象とするかどうかは別にして、検討したというような記載は残しておいてもよいかなという気がするのですが、その点についての御意見はいかがでしょう。

○唐木座長 それは食品を介してということですね。という御意見ですが、いかがでしょう。

○池専門委員 ストレプトグラミン系抗生物質を使うことによって選択される耐性、例えばストレプトグラミン耐性の場合、一つはマクロライド耐性を選択するということが問題になるのではないのでしょうか、問題にされているMRSAの他、グラム陽性菌の肺炎球菌、腸球菌等は、マクロライド、リンコマイシン、ストレプトグラミンB (MLS_B) 耐性として交差耐性を示しますから、ストレプトグラミン系抗生物質を家畜に使用することにより、

このような菌のマクロライド耐性を選択していく可能性があるということにおいて、注意が必要だと言うことかと思いましたがいかがでしょうか。

○荒川専門参考人 肺炎球菌については、マクロライド耐性が一つの懸念事項にはなると思います。ただ将来的に、現時点ではストレプトグラミン系は*Streptococcus*属の治療薬としては海外でも承認されているという話を聞かないので、それ自体はあえて評価の対象にはならないと思います。ストレプトグラミンとマクロライドとリンコサミド系統、こういうものの交差耐性の影響は一応検討してみる価値はあるかなという気はするのですが。

○池専門委員 ハザードに入れてしまうのですか。

○荒川専門参考人 入れるかどうかも含めて、この委員会で皆さんが議論されたということがどこかに、議事録などに残ればよいかなと思います。

○池専門委員 この薬を家畜に使うことによってどのような耐性菌が選択される可能性があるかということ整理しておけばよいかもしれないですね。

○唐木座長 MRSA、*Streptococcus suis*についてもここで検討した結果、直接のハザードには当たらないだろうということで、ここには入れないということを議論したと、そんな議事録に載せておくと、そういうことでしょうか。

○池専門委員 ということですか。

○荒川専門参考人 一応広く検討したということですね、後々の人が議事録を見たときに、そういう検討をされていなかったではないかということになるとやはりちょっとものたりないのでないかなと思います。

○池専門委員 この系統の薬剤の中では、キヌプリスチン、ダルホプリスチンはMRSA、*E. faecium* VREに抗菌活性があります。MLS_B耐性はキヌプリスチン、ダルホプリスチン耐性を賦与しないようです。例えば、*E. faecium*(VRE)のエリスロマイシンのMIC₉₀は、>256 µg/mlで、キヌプリスチン、ダルホプリスチンのMIC₉₀は16 µg/mlで、バンコマイシン感受性菌の、エリスロマイシンのMIC₉₀は、>256 µg/mlで、キヌプリスチン、ダルホプリスチンのMIC₉₀は1 µg/mlという報告があります。一方バージニアマイシンは、キヌプリスチン、ダルホプリスチン耐性に影響を与えるという報告があります。これらのことから、ハザードとしての腸球菌の*E. faecium*のキヌプリスチン、ダルホプリスチンに対する感受性を調査することで薬の影響を調べることが可能と思います。ということで、いかがでしょうか。

○唐木座長 そうですね、池先生、よろしく申し上げます。外す根拠を議論したということで、それを少しまとめていただければと思います。よろしく申し上げます。

ほかに何かございますか。どうぞ。

○田村専門委員 16ページで、先ほどバージニアマイシンのリスク評価をするに当たっては、シナシッドの使用量が重要だと思うのですが、この文言だと実際の使用頻度は低いというのみで、どのくらい使われているのかは全く触れていません。その辺のデータは多分取れると思いますので、ぜひシナシッドが今どのくらい使われているのかという具体的

な数字を入れていただきたいと思います。

○唐木座長 事務局、いかがでしょうか。

○小澤評価専門官 それにつきましては、事前にお配りした資料の抄録には記載されているのですが、ちょっとそれがマスクング対象箇所となっております、評価書には具体的な値は記載できないことになっております。

○唐木座長 使用量自体がマスクングなのですか。

○小澤評価専門官 使用量データが公表されているデータではなくて、農水省からメーカーに直接問い合わせたもので、公表はできないということでマスクングの対象箇所となっております。

○唐木座長 「少ない」ということは、マスクングではないわけですね。

○関口課長補佐 現時点でそのデータのみですと、この評価書に書けるのはこの程度の記載までということかと思えます。あとヒトの医薬品ですと厚生労働省の医政局から工業動態データを公表しておりますが、そちらも販売高のみが公表されていると思えます。

販売高についても例えば1社しか製造販売していない製剤ですとどのぐらい売れているかわかってしまうので、複数社販売しているような製品でないとデータとして公表していないということもあるようですので、この製品について公表ベースでどの程度のデータが取れるのか確認させていただきますが、現時点のデータでは、現在評価書案に記載できるのはこの程度の記載と考えております。

○唐木座長 ということだそうです。

○田村専門委員 バージニアマイシンを評価するときには必要なデータだと僕は思います。ヒトでシナシッドがどのぐらい使われていてどういう耐性が出ているのかは、バージニアマイシンの評価に影響することですので、ぜひ載せてほしいと思えます。

○唐木座長 したがって、ここの議論ではデータは出してもらおうと。ただ、議事録には載せない、あるいは評価書には載せないと、そういう取り扱いでよいわけですね。

○小澤評価専門官 先ほど申し上げたデータのほかに、PMDAが調査した出荷数量及び推定使用患者の表というものがあまして、こちらは一応公表データになるのですが、それによりますと大体年間の出荷数量が、例えば2007年から2008年だと84 gで、推定使用患者数は3人というようなデータがございます。

○唐木座長 そんなものですか。

ということだそうですが、よろしいでしょうか。

○小澤評価専門官 こちらは2002年からのデータがございますので、これに関しては評価書に記載することもできますが。

○唐木座長 低いといっても様々な低さがあるから、できれば定量的に出せるものは出したほうがよいだろうと思えますが。

○関口課長補佐 それでは、今お話ししたPMDAのデータを参考に記載を整備し、先生方に御確認いただくことにしたいと思います。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、続けて説明をお願いします。

○小澤評価専門官 続きを御説明させていただきます。

19ページの37行目から「発生評価に関する知見」となります。

発生評価につきましては、評価指針に基づきまして、評価対象飼料添加物が鶏及び豚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を評価することとなります。

また、発生評価の範囲としましては、評価対象飼料添加物を鶏及び豚に使用した時点から、鶏及び豚又は鶏及び豚から生産された畜産食品が農場を出る時点までといたします。

なお、ストレプトグラミン系のヒト用医薬品につきましては、*E.faecium*のみを適用対象としていることと、あと *Enterococcus faecalis* につきましては、キヌプリスチン・ダルホプリスチンに通常耐性を示すということですので、以下は主に *E.faecium* についての報告を記載することとしたいと考えております。

20ページの6行目から、「畜産現場におけるバージニアマイシン耐性の状況」ということで、JVARMにおける健康家畜由来腸球菌の感受性調査結果を表6にまとめております。

それぞれの年度におきまして、MICの分布が明確な二峰性を示していなかったために、ブレイクポイントは設定されておりません。したがって、その耐性率も算出されていないのですが、ただしMICの範囲を御覧いただくとわかりますが、MICが16 µg/mL、32 µg/mL、64 µg/mLといったような高いMICを示す株が毎年検出されております。これらの株については、耐性遺伝子の検出は行われていないのですが、恐らく何らかの遺伝子は保有している可能性が考えられます。

そこで、ブレイクポイントは設定されていないのですが、MICが6.25又は8 µg/mL以上の値を示す菌について低感受性菌としまして、それがどれぐらい存在するかパーセントで示しております。その場合に、そのような低感受性菌が0.9～14.1 %検出されております。ただし、MIC₅₀及びMIC₉₀の値はほとんど変化しておりませんので、低感受性菌が増加する傾向にはないと考えられました。

20行目からは「抗菌性飼料添加物を使用した農場における薬剤耐性の状況」ということですが、実際に抗菌性飼料添加物が使用されているブロイラー、豚の農場から腸球菌を分離しまして薬剤感受性調査を行ったところ、ブロイラー由来 *E.faecium* のみで解析すると、MICの分布は二峰性を示しており、ブレイクポイントを16 µg/mLとした場合、耐性率は20.7 %となっておりました。

9行目から「家畜分野におけるバージニアマイシン耐性に関するその他の知見」ということですが、これにつきましては海外における耐性菌の出現状況を表7にまとめております。

鶏につきましては、キヌプリスチン・ダルホプリスチンのデータになりますが、デンマークで1998年に70 %以上と高くなっておりませんが、2002年には28 %と減少しております。豚においても、デンマークで1998年にはバージニアマイシンで85 %、キヌプリスチン・

ダルホプリスチンで60 %と高い耐性率となっておりますが、2002年にはキヌプリスチン・ダルホプリスチンで13 %となっております。これは、先ほど御説明したとおりにバージニアマイシンの使用を1999年に禁止した結果ということが考えられます。

このようにデンマークでは耐性率の低下が認められているのですが、その他のフィンランドとノルウェーなどにつきましては、参照文献からこのようなことが確認できませんでしたので、文章を一部削除させていただいております。

なお、これらの報告におきましては、分布が二峰性でない場合であっても、それぞれ一定のMIC以上を耐性菌としております。

次に、22ページの7行目からですが、「薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性」についてですが、10行目から豚の試験で、豚にバージニアマイシンを10週間混餌投与してバージニアマイシン耐性*E.faecalis*及び*E.faecium*の有無を調査しております。その結果、無添加区及び添加区ともバージニアマイシン耐性*E.faecalis*及び*E.faecium*は検出されておられません。

18行目からブロイラーの試験になりますが、ヒナにバージニアマイシンを混餌投与することによって、腸管内の*E.faecium*は容易に排除されます。ただし、休薬後3日目より*E.faecium*が再び検出され始めて、休薬後14日目には対照区と有意差のないレベルまで菌数を回復しました。この時点での*E.faecium*のバージニアマイシンのMICは4 µg/mL以下でした。

また、42日間の混餌投与においても、バージニアマイシン耐性*E.faecium*は出現しませんでした。

次に、26行目からはヒナのそ嚢内にバージニアマイシン耐性*E.faecium*を強制経口投与しまして、バージニアマイシンを2週間混餌投与し、その後2週間休薬しました。耐性菌の値を経時的に検出しているのですが、耐性菌投与後3日、6日目にはバージニアマイシン耐性腸球菌の値は 10^6 cfu/gに達し、その後 10^4 cfu/gまで低下し、休薬後3日目には 10^3 cfu/gまで低下しております。さらに、休薬後14日目に分離された*E.faecium*中、耐性菌の割合は12 %になっておりまして、あと1週間程度休薬期間を延長すればバージニアマイシン耐性*E.faecium*は消失していた可能性があるとしております。

次に、23ページの5行目からですが、薬剤耐性決定因子の伝達性の検討がされております。

野外で分離された耐性因子を保有すると思われる株を供与菌、感受性株を受容菌として伝達試験を行った結果、*E.faecalis*と*faecium*の両方で耐性因子が伝達されたと考えられました。

17行目から「薬剤耐性決定因子に関する情報」ということですが、国内の家畜由来腸球菌の薬剤耐性決定因子の保有状況についての報告はありませんでした。ここでは、諸外国の報告について、その結果を表8にまとめております。

それぞれ鶏と豚で、諸外国ではストレプトグラミン耐性*E.faecium*で耐性因子が検出さ

れているのですが、その分布状況は地域によって異なっておりました。

次に、24ページの2行目からは「バージニアマイシンの耐性選択圧」ということでまとめております。

家畜等にバージニアマイシンを使用しますと、*E.faecium*において耐性が選択される可能性があります。この*E.faecium*につきましては、JVARMの調査結果では、50 %程度の株がエリスロマイシン、リンコマイシンと交差耐性を示しております。また、この調査におきましては、バージニアマイシン低感受性*E.faecium*の割合が1999年以降0.9～14.1 %で推移しておりますが、2007年以降は低いレベルとなっております。これにつきましては、バージニアマイシンの検定合格数量が1999年以降減少していることと関係している可能性が考えられます。

ただし、バージニアマイシンが飼料添加物として使用されていない牛からも低感受性菌が分離されておまして、このことからバージニアマイシン低感受性*E.faecium*がバージニアマイシンの家畜への使用以外の要因により選択される可能性も示唆されております。

25ページの5行目からはEUにおいての話ですが、先ほど申し上げたとおり1999年にバージニアマイシンは使用禁止とされております。デンマークのDANMAPという調査によりますと、ブロイラー由来*E.faecium*のストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性率は1998年には60 %でしたが、1999年には39 %に減少し、その後も減少を続けまして、2006年以降は10 %以下で推移しております。豚由来の*E.faecium*につきましては、耐性率が1998年には56 %だったのですが、1999年には8 %に減少しております。2000年には23 %に増加しているのですが、この原因については特に記載されておりました。ただし、その後、やはり徐々に減少し、2006年以降5 %以下で推移しております。

以上が発生評価に関する知見となります。

○唐木座長 発生評価の案を今説明してもらいましたが、何か御質問あるいは御意見ございますか。どうぞ。

○細川専門委員 22ページの下から4行目で、あと1週間休薬していればというところは科学的ではないので削除したほうがよいのではないですか。

○唐木座長 ありがとうございます。私もそう思います。あと1週間程度休薬期間を延長すれば消失していた可能性があるというのは、これは単なる推測にすぎないということで、削除しましょう。

○関口課長補佐 削除させていただきます。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。どうぞ。

○荒川専門参考人 少し教えていただきたいのですが、22ページの15行目に日本の調査では無添加区、添加区ともバージニアマイシン耐性*E.faecalis*及び*faecium*は検出されなかったとあります。バージニアマイシンとキヌプリスチン・ダルホプリスチンは非常によく耐性機序が似ているのですが、その前の20ページには*E.faecalis*はキヌプリスチン・ダルホプリスチンに通常耐性を示すというように記載されているので、国内ではキヌプリス

チン・ダルホプリスチンは動物には使いませんが、バージニアマイシン耐性の *E.faecalis* はいなくて、ただ *E.faecalis* は一般的にはキヌプリスチン・ダルホプリスチン耐性だとい
うところの記載が統一されていないかなと思うのです。この辺の背景を、もしこの調査さ
れた方がおられれば教えていただきたいのですが。

○唐木座長 事務局、いかがですか。

○小澤評価専門官 *E.faecalis* については、キヌプリスチン・ダルホプリスチンが通常耐
性を示すということですが、これに関しましては *E.faecalis* が耐性因子を通常持っており
まして、それで耐性を示すというように書かれている文献はあるのですが、すべてではな
いようで、中には感受性を示す株も存在するという事になっております。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

○荒川専門参考人 この調査した農場では耐性の *E.faecalis* はいなかったと、そういう事
実をここに書かれているということですね。わかりました。

○唐木座長 どうぞ。

○池専門委員 20ページのキヌプリスチンは、通常というのが獲得耐性として記載され
ているわけですね。

○唐木座長 20ページの3行目ですね。

○荒川専門参考人 *E.faecalis* についてはキヌプリスチン・ダルホプリスチンに対しては
耐性を与えるが、バージニアマイシンには耐性を与えない特定の耐性決定因子があるのか、
それともそうではなくてたまたま調査した農場ではバージニアマイシン耐性 *E.faecalis* が
いなかったのですが、通常はバージニアマイシンに対して耐性を示す *E.faecalis* が多いと
いう理解でよいのかですね。生来耐性なのか獲得型の耐性なのか、私も余りバージニアマ
イシンを調べたことがないのでよくわかりませんが。

○小澤評価専門官 資料の中の参考文献にあるのですが、*E.faecalis* については *Isa* という
遺伝子がありまして、それを持っているとキヌプリスチン・ダルホプリスチンに耐性とな
るとい報告があります。

この遺伝子につきましては、腸球菌の論文で調査されているのですが、調査したすべて
の *E.faecalis* で持っているという報告ですが、ただ実際には設定されたブレイクポイント
によっては全ての *E.faecalis* が耐性を示すわけではなくて、感受性と判断される株も存在
するという事になっております。

この *Isa* がキヌプリスチン・ダルホプリスチンには耐性を示すのですが、バージニアマ
イシンには耐性を示さないのかということについては不明ということになります。

○唐木座長 それでよろしいでしょうか。

○池専門委員 キヌプリスチン、ダルホプリスチンは、腸球菌のVREを含め *E.faecium* に
抗菌活性はありますが、*E.faecalis* はこの薬に自然耐性で抗菌活性がないとされています。
MIC₅₀とMIC₉₀は、*E.faecium* に対して1 µg/ml、1 µg/ml、*E.faecalis* に対しては16 µg/ml、
32 µg/mlという報告があります。又別の報告では、*E.faecium* に対しては0.5 µg/ml、1

μg/ml、*E.faecalis*に対しては8.0 μg/ml、32 μg/mlというデータが示されています。*E.faecalis*の中に感受性菌が存在するときは、菌の同定を再確認する必要があると思います。自然耐性の機構は、薬剤の細菌の膜の透過性等の菌の性質によるものかと思います。

○唐木座長 ほかに何か御質問、御意見ございますか。

○荒川専門参考人 もう1点。すみません、私ばかり質問して。

23ページの伝達性の検討が5行目からですね。あと、耐性決定因子に関する情報が17行目からあります、伝達性の検討は腸球菌に関して一応調査されていますが、腸球菌から近縁の*Streptococcus*などへの伝達性のデータがもしあれば、そういうものも少しここに書かれるとよろしいかなと思うのですが。

○唐木座長 という御意見ですが、何かそういうデータはあるでしょうか。

○小澤評価専門官 今現在のところございませんが、調べて、もしありましたら記載させていただきたいと思います。

○唐木座長 それでは、次回までにあるかどうかを調べていただくということによろしいでしょうか。

○池専門委員 多分、他菌種には移っていないと思います。

○荒川専門参考人 *erm*遺伝子は*Streptococcus*と*E.faecium*で共有されていますよね。ただ、それが移ったのか、元々持っていたのかよくわかりませんが。

○池専門委員 腸球菌の伝達性と関連する遺伝子として、*erm*遺伝子はTn917上に存在します。Tn917は伝達性プラスミド上に存在することが多いです。そのためプラスミドを介して広がることはあると思いますが、同一菌種間の伝達は容易に起こると思いますが、異菌種間の伝達はプラスミドの種類と伝達能によると思います。

○小澤評価専門官 この実験におきましては、耐性遺伝子の決定がされておりませんので、ただ表現型で耐性を示す株を供与菌として、感受性株を受容菌として伝達試験を行った結果、耐性の表現型が伝達されたということで耐性因子も伝達されたのだろうという推測をされているのみの実験になります。

○池専門委員 この実験では、多分プラスミド上の耐性が、移っていると推測されると思います。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

それでは、続けて説明をお願いします。

○小澤評価専門官 引き続きまして、25ページの14行目から「暴露評価に関する知見」となります。

暴露評価につきましては、評価指針に基づきまして、ヒトがハザードに暴露され得る経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱を推定し、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価することとなります。暴露評価の範囲としましては、鶏及び豚又は鶏及び豚から生産された畜産食品が農場から出荷され、輸送、と殺及び加工等され、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとします。

21行目から「鶏及び豚由来畜産食品の1人当たりの年間消費量」ということで、表9は鶏由来食品の1人1年消費量となります。

鶏肉につきまして、生産量、輸入量を記載しておりますが、2005年から2009年まで特に大きな変化はございません。鶏卵につきましても、同様な値で推移しております。

表10は、豚由来食品の1人1年消費量になりますが、こちらにつきましても特に経時的な変化は認められておりません。

26ページの2行目からですが、「ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性」ということで、腸球菌の一般的な性状などを記載しております。

一般の腸球菌は10℃から45℃、6.5 %食塩存在下で増殖し、比較的乾燥状態に強いということになっております。ただ、塩化ベンザルコニウムや塩酸アルキルジアミノエチルグリシンなどの低水準消毒薬、アルコール、次亜塩素酸ナトリウム、熱水などによる消毒が有効とされております。

「生体外におけるハザードの生存能力と分布の状況」ということで、一般的に腸球菌は土壌、食品、水、植物、鳥類、昆虫類から分離されます。ヒト及び動物の腸管内に常在しております。

次に、13行目から「動物由来の腸球菌がヒトに定着する可能性」ということで、2つの実験結果を紹介しております。

まず、①としましては、6人のボランティアに10⁷個の豚由来ストレプトグラミン耐性 *E.faecium* を経口的に投与したところ、この細菌は約2週間一時的にヒトの大便から検出されましたが、それ以降は検出されませんでした。

また、2番目はヒト由来の *E.faecium* を含む健康食品、これは発酵乳ですが、これを経口的に投与した実験では、投与した細菌は10日目に大便中から検出されましたが、31日目には検出されませんでした。

このようにヒトの腸管内に約2週間程度留まるとことが示されております。

次に、「ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定遺伝子が伝達される可能性」ということですが、以下幾つか試験結果があるのですが、まず29行目の①につきましては、*in vitro* の系で耐性遺伝子が *E.faecium* 間で伝達されることが示されております。

②では、ノトバイオート・ラットの腸管内で耐性遺伝子が *E.faecium* 間で水平的に伝達されることが示されております。

③では、ノトバイオート・マウスの腸管内で豚由来の *E.faecium* からヒトの *E.faecium* に *vanA* 及び *ermB* 遺伝子が伝達されることが示されております。

④では、郊外に住む健康なヒト、畜産業従事者、鶏及び豚由来のストレプトグラミン耐性 *E.faecium* の遺伝子型をPFGEで調べた結果、1人の養鶏家とその飼育する鶏から遺伝子的に同一の *vatD* 遺伝子を有する分離菌株が検出されております。ただし、これにつきましては、養鶏家とその飼育する鶏ということ、食品を介してというよりは、直接接触による伝達という可能性が考えられております。

最後に、39行目からですが、米国の食肉店26店舗から407サンプルの鶏肉を採取して、*E.faecium*を分離してストレプトグラミン耐性*E.faecium*の出現率を調査しておりますが、非選択培地を用いた場合で2.7%、選択培地を用いた場合で58%となっております。同時期に同じ地域の病院から検便サンプルを検査したところ、こちらにつきましてはストレプトグラミン耐性*E.faecium*の出現率は非選択培地を用いた場合で0.9%、選択培地を用いた場合で0%ということで、食肉由来株とヒト由来株で*E.faecium*の出現率が非常に異なるという結果となっております。

次に、6行目から「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」ということですが、これにつきましては家畜等が農場から出荷され、ヒトに摂取されるまでの経路の一例を表11に、と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例を表12に示しております。また、鶏卵の主な処理過程の一例を表13に示しております。こちらにつきましても、詳細についての説明は省略させていただきます。

次に、29ページの2行目から「ハザードとなりうる当該細菌による鶏及び豚由来食品の汚染」ということですが、まず「鶏及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性」ということで、先ほどのJVARMの調査結果からは、家畜由来の腸球菌につきましては検出率は44.5～92.6%となっております。

次に、16行目から「ハザードとなりうる当該細菌による市販の鶏及び豚由来食品の汚染状況」ですが、2006年及び2007年に全国規模で市販の鶏肉及び豚肉の細菌による汚染状況が調査されております。表14ですが、腸球菌の検出率は鶏肉で60.2%、豚肉で8.4～15.0%となっております。また、バンコマイシン耐性腸球菌が2006年に鶏肉から2株分離されております。

次に、30ページの2行目から、これは東京都内の調査ですが、国産及び輸入食肉について検査が行われておりまして、その結果は表15に示されております。*E.faecalis*は、国産及び輸入の豚肉及び鶏肉から高率に検出されておりますが、*E.faecium*につきましては*E.faecalis*よりも検出率は低いという結果となっております。

次に、10行目からは「市販の鶏肉及び豚肉から分離した腸球菌のバージニアマイシン耐性の状況」ということで、これにつきましても市販されている国産の豚肉及び鶏肉から検出した細菌の薬剤感受性に関する報告の中から、腸球菌及びバージニアマイシンの部分を抜粋して表16に示しております。こちらにつきましては、豚肉と鶏肉からバージニアマイシン耐性腸球菌がどれぐらい検出されたかという結果になります。

表16ですが、2006年度には豚肉において9株中3株で耐性株が検出されております。鶏肉につきましては、48株中37株ということで、77.1%という結果となっております。

次に、23行目からは「食品を介してヒトに伝達された場合に腸球菌が医療環境等を汚染する可能性について」ということで記載しております。

食品を介してヒトに伝達された腸球菌がヒト腸内に定着し、直接医療環境を汚染したという報告は現在のところありません。しかし、その可能性は否定できないということで、

もし腸球菌によって医療環境が汚染された場合は、それらの菌は患者の腸管内に定着し、感染症の原因となる可能性があります。VREの場合は感染源が患者の便や尿路感染症の患者の尿であることが多く、便や尿からVREが繰り返し排泄される状態が生じると、それにより医療環境が広範囲に汚染される可能性が高まるとされております。

以上です。

○唐木座長 ということ、鶏肉からはかなり高率に分離されると。今のところそれで医療環境の汚染は見つかってはいないですが、可能性はあるということでございますが、何か御質問、御意見ございますか。どうぞ。

○荒川専門参考人 近年、バージニアマイシンは余り使われていないということですが、これでこういう耐性菌が見つかるのは、バージニアマイシン以外のものを使うことによってそういうものが残っているという理解でよろしいですか。交差耐性として、結果的にバージニアマイシンに耐性を示す株が残っている。例えばマクロライド系のものなど、そういうものの影響がそういう耐性菌がある程度の頻度で出るといふことの背景になっているという理解でよろしいのかどうかということですが。

○唐木座長 事務局、何かお答えありますか。

○小澤評価専門官 今までも御説明していますが、やはり腸球菌においてバージニアマイシンなどのストレプトグラミン系と、あとマクロライド系とリンコマイシン系につきましては、やはり交差耐性を生じるということになりますので、バージニアマイシン以外のマクロライド系やリンコマイシン系の使用によってバージニアマイシン耐性が選択される可能性はあると思います。

○池専門委員 家畜に飼料添加物としてリンコマイシン系やマクロライドを使っていますか。

○小澤評価専門官 飼料添加物としては、タイロシンというものが使われております。

○池専門委員 30ページの19行目のデータで77.1%の耐性率とあります。多分これはマクロライド耐性でもあると思います。タイロシンにより選択され増える可能性はあると思います。ヒト由来の腸球菌はほとんどマクロライド耐性菌です。

原因がヒトのグラム陽性菌のマクロライド耐性の場合、単純に家畜が原因だとはわからないと思います。腸球菌の場合、マクロライド高度耐性を持っています。耐性遺伝子がトランスポゾン上に存在し非常に容易に腸球菌間で伝達するだろうということが推測されます。

家畜、およびヒトそれぞれの環境における選択薬が何かということになってきますと、家畜のみならず、ヒトのほうにも相当の要因があると思います。ヒトにおいても、マクロライド系抗生物質が感染症治療以外の目的で長年、不適切に相当使用されているため各種のグラム陽性菌やマイコプラズマ等でマクロライド耐性が選択されて増加しているのではないかと推測されます。

○唐木座長 そうすると、この記載はそういう可能性を書く必要がありますか、このまま

でよろしいですか。

○池専門委員 どうでしょう。推測の域を出ないですね。荒川先生の御指摘に答えるために、様々な推測を専門家として議論したということであれば、可能な推測は全部書いておくというのはいかがでしょうか。

○唐木座長 先ほどと同じあれでいけば、ここで議論をしてということですね。必要な部分はこの評価書に入れていくということだろうと思いますが。

○池専門委員 では、一応可能性のあるものは整理してみるということでしょうか。例えば、今話した内容を加えておくことでよいと思いますが。

○唐木座長 それでよろしいのではないのでしょうか。荒川先生、いかがでしょうか。

○荒川専門参考人 そうですね、ここは高いという状況なのかという。

○池専門委員 高いですね。

○唐木座長 そうですね、かなり高いですね。

では、それはそのように措置をさせていただきたいと思います。

そのほかに何か御意見、御質問ございますか。

それでは、続けて影響評価をお願いします。

○小澤評価専門官 続きまして、31ページの8行目から影響評価に関する知見となります。

影響評価におきましては、評価指針に基づきまして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ストレプトグラミン系抗生物質のヒト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又は喪失する可能性及びその程度を評価することとなります。

14行目から「ハザードとなりう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」ということとなります。

まず、「発生原因及び発生状況」ということですが、腸球菌は菌血症とともに心内膜炎、尿路感染症、腹腔内感染、蜂窩織炎及び創傷感染を引き起こします。

本来、腸球菌はヒト及び動物の腸内に常在する細菌であり、病原性は低いのですが、高齢者や消耗性疾患の患者あるいは感染防御能が低下している患者に対しては血流感染、尿路感染等によりさまざまな感染症が起こることが懸念されております。

感染症法に基づく報告では、発生状況ということでVREの発生状況ですが、1999年から2001年までは年間40件以下の報告数でしたが、2006年から2008年には年間80件以上となり、最近では2009年には116件、2010年には119件の発生が報告されております。ただし、我が国において、ストレプトグラミン系抗生物質に耐性を示す腸球菌による感染症についての知見はありませんでした。

33行目から重篤度についてですが、ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* がバンコマイシンなど他の抗生物質に対しても耐性を示す場合には、その感染症の治療に影響を与えると考えられます。腸球菌による感染症は多岐にわたりますが、その中で臨床上影響が大きいのはVREによる感染症であると考えられます。

VREにつきましては、院内感染起因菌としてさまざまな臨床材料や病院内の環境から分離されますが、このVREが血液などから分離されるような感染防御能が全般的に低下した状態の患者ではMRSA、緑膿菌、大腸菌など病原性の強い他の細菌が同時に混合感染を起こしていることも多く、それらの菌により症状が前面に出る場合が多いとされております。

このVREによって術創感染症や膿瘍、腹膜炎、敗血症などを生じた症例におきましては、一般的な細菌感染症の症状が見られ、重篤な例では発熱やショックなどの症状で死亡することもあります。

次に、「ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するストレプトグラミン系抗生物質による治療」ということで、「治療方針及び第一選択薬」ということですが、VREによる術創感染症や腹膜炎などの治療は、抗菌薬の投与とともに感染巣の洗浄やドレナージなどを適宜組み合わせることで行われることとなります。

抗菌薬の選択に関しましては、薬剤感受性試験の結果を参考に、国内で入手が可能で有効性が期待できる抗菌薬の中から患者の症状や基礎疾患などを考慮し、最も適切な薬剤を選択することとなります。

実際に治療の際に原因菌がバンコマイシンを含むすべての一般的な抗菌性物質に感受性を示さない場合は、現時点では既承認のオキサゾリジノン系抗生物質であるリネゾリド製剤又はストレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤が第一選択薬になる可能性が高いと考えられます。

25行目から「当該疾病の治療におけるハザードの影響」ということですが、ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてストレプトグラミン系抗生物質が投与された場合は治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できません。

ただし、ストレプトグラミン系抗生物質と交差耐性を示さないオキサゾリジノン系抗生物質を使用することができ、またフルオロキノロン系抗菌性物質であるシタフロキサシンもVREに対して良好な抗菌力を示すことが報告されております。

ただし、シタフロキサシンにつきましては、実際に日本の臨床でVREの治療に用いられているかどうかは、資料がありませんでした。ただ、海外につきましては、実際にVREの患者に使用されて有効だったという報告がありました。

次に、33行目から「ヒト臨床分野におけるストレプトグラミン系抗生物質耐性菌の状況等」ということで、「ヒト臨床分野におけるストレプトグラミン系抗生物質耐性菌等の検出状況」についてです。

39行目からですが、キヌプリスチン・ダルホプリスチンに対する感受性に関しましては、2000年に日本国内の16医療施設で分離された*E.faecium*79株について調べられておまして、MICが0.39 µg/mLから3.13 µg/mLの範囲となっております。良好な抗菌力を示したということで、耐性については報告されておられません。

2006年にも同様の調査が行われておまして、この調査の場合はMICが0.25 µg/mLか

ら4 µg/mLの範囲で、低感受性及び耐性株は21株、24%と報告されております。

次に、諸外国のヒト由来株におけるストレプトグラミン系抗生物質に対する薬剤耐性の状況を表17にまとめております。

この表におきましては、由来や年、菌種などがばらばらで非常に見にくい表ですが、この中で菌種でVREFがVREになるのですが、VREを見ますと次の34ページで南米で88%、台湾で66%というような高い値が出ているのですが、それ以外の国では大体0~20%という値となっております。

説明は以上です。

○唐木座長 以上が影響評価ですが、何か御質問、御意見ございますか。

きょうの実質の審査は、実はここまでです。そこから後の影響評価については、考え方ということを御説明するのみでございますので、そこから後は次回以降ということになります。

ここまでで、全体を通じて何か御質問、御意見がございましたらどうぞ。よろしいでしょうか。

○池専門委員 31ページの21行から22行目の文章、ここを少し直されたいかがでしょうか。

腸管常在菌であるということが20行目にあって、「したがってVRE保菌者が入院患者として存在した場合」というような表現を加えてはいかがでしょうか。「したがって、無症状のVREの腸管保菌者が入院患者として存在した場合、長期間にわたってVREを排出し続け」というようなことになるのでしょうか。

VREの保菌者がいた場合、長期にわたってVREを排出し続けるということが起きるよというような表現に変えたいかがでしょうか。

○唐木座長 それでは、後で文章の訂正をお願いします。

○関口課長補佐 修正して御確認をお願いしたいと思います。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。

それではよろしければ、最後の「評価の方向性」というところの説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、35ページの1行目から「食品健康影響評価の方向性」ということですが、これは特に新しいことではないのですが、評価指針に基づいて発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特定したハザードの定性的な評価を実施することとなります。

その評価に当たっては、原則として表18に示した考え方に基づき、主に3つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえて総合的に評価することとなります。

36ページの3行目からは項目のほうに示しておりますが、この具体的内容につきましては次回までに事務局で案を作成し、そのときに御審議いただくという形になります。

36ページの30行目から「リスクの推定について」ですが、これにつきましても37ページの表19の考え方ということで、発生評価、暴露評価、影響評価のそれぞれについてス

コアをつけて最終的に高度、中等度、低度、無視できる程度のいずれかに評価を行うこととなります。

資料の説明としては以上ですが、本日御説明した内容について、そのほかにこのような知見が足りないということなどありましたら、また御意見をいただければと思います。

以上です。

○唐木座長 ということ、結局37ページの表19で評価をするということ、そのために今までの資料で十分かどうか、何か足りないものがないかどうか、その辺のところの御意見を伺いたいということでございます。何かございますか。

今すぐ言われてもというのがあるかもしれませんが、表19を眺めながら前を見返していただいて、もし何かありましたら事務局に御連絡をいただきたいと思います。事務局、それでよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 よろしくお願ひいたします。

○唐木座長 それでは、そのほか事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局から特にございませんが、今回は、9月25日に本ワーキンググループの開催を予定しております。また議題等決まりましたら改めて御連絡いたしますので、よろしくお願ひいたします。

以上でございます。

○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。

御協力どうもありがとうございました。