

食品安全委員会

肥料・飼料等（第61回）／微生物・ウイルス（第35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10月30日（火） 10：00～11：31
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
 - ・飼料添加物センデュラマイシンナトリウム
 - （2）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
 - ・飼料添加物ラサロシドナトリウム
 - （3）その他
4. 出席者
 - （専門委員）
青木専門委員、唐木専門委員、戸塚専門委員、多田専門委員、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、三森委員
 - （事務局）
姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価課長、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1 （案）家畜等に使用するセンデュラマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌
に関する食品健康影響評価について
 - 資料2 （案）家畜等に使用するラサロシドナトリウムによる薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価について

追加資料 1

追加資料 2

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61回肥料・飼料等、それから第35回微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）を開催いたします。

本日は、池、館田、細川の3人の専門委員が欠席でございまして、6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。

議事に入ります前に、1つお願いがございます。私、所用のために本日11時前に退座をしないといけないということになってしまいましたので、恐縮でございますが、今日の座長は渡邊先生に最初からお願いをしたいと思いますのですが、よろしいでしょうか。

それでは渡邊先生、よろしく願いいたします。

○渡邊専門委員 では、まず議事、資料の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 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。

議事でございますが、本日は、家畜等に使用するセンデュラマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、それから、家畜等に使用するラサロシドナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、この2題と、その他となっております。

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ものでございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづっております3枚紙でございます。それから、資料1として家畜等に使用するセンデュラマイシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の評価書案でございます。また、資料2でございますが、家畜等に使用するラサロシドナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の評価書案となっております。また、追加資料ということで、追加資料の1でセンデュラマイシンナトリウムの資料、追加資料の2ということでラサロシドナトリウムの資料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。

すみません。その他追加の資料がございまして、本日御欠席の細川委員からセンデュラマイシンナトリウムの薬物動態の記載について修文の御意見をいただいておりますので、その2枚紙をお配りしております。そちらも不足がないか御確認いただきますようよろしくお願いいたします。

○渡邊専門委員 資料の確認についてはよろしいでしょうか。

では、続きまして利益相反に関する確認ですが、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」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等の参加に関する事項についての報告をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等の参加に関する事項について御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、専門の先生方から御提出して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の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方はいらっしゃいませんので御報告いたします。

以上でございます。

○渡邊専門委員 皆さん、よろしいでしょうか。

特に問題ないということですので、では、議題(1)の家畜等に使用するセンデュラマイシンナトリウムにおけ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いたします。

○小澤評価専門官 それでは御説明いたします。

本日御審議をお願いする家畜等に使用するセンデュラマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価につきましては、農林水産省から要請があったポリエーテル系抗生物質のセンデュラマイシンナトリウムにおける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の食品健康影響評価ということになります。

それでは、資料1に基づき説明させていただきます。資料1をごらんください。

まず、資料1は、家畜等に使用するセンデュラマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価ということですが、まず3ページに審議の経緯を記載しております。このセンデュラマイシンナトリウムにつきましては、2003年12月に、その当時飼料添加物として使用されていたすべての抗菌性物質につきまして、それらが飼料に添加され、家畜等に給与された場合に薬剤耐性菌が選択され、食品の摂取を通じてヒトに感染し、医療に影響を及ぼす可能性について、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1つとなります。

評価に当たっては指針が必要ということで、本ワーキンググループで評価指針についての検討がなされまして、2004年に「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」が決定され、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、評価指針等に基づきまして評価に必要な資料の収集、作成を順次行っておりまして、2006年には、この同じポリエーテル系飼料添加物のモネンシンというものにつきましてリスク評価が行われまして、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるということの評価されております。このセンデュラマイシンナトリウムにつきましては、本年10月5日に関係資料が提出されまして、今回御審議していただくこととなります。

次に、6ページをごらんください。

まずはハザードの特定に関する知見ということになります。

3行目から名称及び化学構造等となりますが、一般名はセンデュラマイシンナトリウムとなります。英名につままして誤記がございましたので修正させていただいております。

次に、化学名はここに記載してあるとおりとなります。

化学構造につまましても、こちらのとおりにとなります。

26 行目から有効成分の系統ということですが、センデュラマイシンは、土壌細菌の *Actinomadura roseorufa* の発酵により生産されるポリエーテル系抗生物質となります。ポリエーテル系抗生物質は金属陽イオンとの親和性が高く、イオノフォアと称されております。センデュラマイシンにつまましては、配糖体と結合したイオノフォアということになっております。

日本におきましては、飼料添加物としてはナトリウム塩であるセンデュラマイシンナトリウムが指定されております。このセンデュラマイシンにつまましては、動物用医薬品またはヒト用医薬品としては使用されておられません。

次の 7 ページの 5 行目から関連する系統ですが、国内で飼料添加物に指定されております、その他のポリエーテル系イオノフォアといたしましては、サリノマイシンナトリウム、モネンシンナトリウム、本日次に御審議いただきますがラシロシドナトリウム及びナラシンがあります。また、外国で飼料添加物として使用されているマデュラマイシンというものがございましては、これにつまましてはセンデュラマイシンと同様に配糖体を結合したイオノフォアです。

次に、11 行目から使用方法を記載しておりますが、センデュラマイシンナトリウムにつまましては、飼料安全法に基づいて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、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、飼料安全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」等について規定されております。

18 行目から、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させていただいております。センデュラマイシンにつまましては、以下の規制があるということで、34 行目以下から記載してございまして、まず対象飼料及び添加量ということで、次の 8 ページの表にございましては、センデュラマイシンナトリウムにつまましては鶏に使用されるものとなっております。うずらにも使用されることとなっておりますが、うずらにつまましては鶏用に準じて使用されることとなっております。

8 行目から、同一飼料に二つ以上用いる場合の規制ということで、これにつまましては、この表のように、抗菌性物質は 4 つのカテゴリーに分類されてございまして、この表の同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物というものは、同一飼料に併用してはならないこととなっております。以上の規制及び各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理しますと、センデュラマイシンと併用可能である抗菌性飼料添加物につまましては 9 ページの表のようにな

ります。

9 ページ 2 行目から、現在行われているリスク管理措置なのですが、この飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認につきましては、農林水産消費安全技術センターが飼料製造業者に対して行う立ち入り検査の際に行われておりました、農場におけるセンデュラマイシンナトリウム添加飼料の家畜等への使用制限（産卵中の鶏、食用にと殺する前 7 日間の鶏への使用禁止等）につきましては、各都道府県が遵守を確認することとなっております。

次に、8 行目から使用上の注意についてですが、このセンデュラマイシンナトリウムを含む製剤及び飼料が、鶏に過剰に投与または給与された場合には、鶏に発育障害等の作用が起こる可能性があることから、センデュラマイシンナトリウムを含む製剤及び飼料には対象家畜等、添加量及び給与方法等に関する使用上の注意の表示が義務づけられております。

14 行目から管理分析の実施ということで記載しておりますが、これにつきましては、先ほども御説明したとおりに、対象家畜等に過剰に給与することによって発育障害が起こる可能性があることから、このセンデュラマイシンナトリウムを含む飼料につきましては、製造業者がすべての製造ロットに対しセンデュラマイシンナトリウムの含量を分析し、定められた管理限界以内のものを販売に供することが義務づけられております。

次に、10 ページの 1 行目からはセンデュラマイシンナトリウムの使用量ですが、このセンデュラマイシンナトリウムにつきましては、1994 年に飼料添加物として指定されておりました、現在まで製造販売が行われております。1995 年から 1997 年の検定数量は 10,000 kg（力価）/年間だったのですが、その後、およそ 3,000～5,000 kg（力価）で推移しております。このセンデュラマイシンナトリウムにつきましては、製造業者は特定飼料等製造業者というものに登録されておりました、そのため、検定は現在行われておりません。それ以降のセンデュラマイシンナトリウムの製造量につきましては、年間 400～1,000 kg（力価）となっております。

9 行目から海外における評価状況ですが、センデュラマイシンにつきましては世界中で使用されております。これらの国につきましては、安全性や残留性についての評価が行われているのですが、特にセンデュラマイシンについて耐性菌に対するリスク評価というものは行われておりません。ただし、イオノフォアということで総括的な評価というものは行われておりました、例えばカナダの評価書では、イオノフォアはヒト医療で用いられないことと、ヒト用抗菌性物質と交差耐性を示さないということから、ヒト健康に与える影響は低いとされております。また、ニュージーランドの評価書につきましても、イオノフォアは公衆衛生との関連はないとしております。

米国におきましては、これもやはり特にセンデュラマイシンについての評価は行われていないのですが、リスク評価指針というものがございまして、その中でヒト用の医療上重要な抗菌性物質をランクづけしているのですが、イオノフォアはその中には含まれており

ません。

EUにおきましては、家畜の成長促進目的の抗生物質というものは既に禁止されているのですが、このイオノフォアにつきましては、抗コクシジウム剤ということで使用は継続して認められております。

次に、24行目から生体内薬物動態となります。

まずラットなのですが、こちらにつきましては追加でお配りした細川先生の修文をごらんいただきたいのですが、ラットに¹⁴C標識センデュラマイシンを投与して、最終投与後6時間の肝臓について代謝物の検討を行っております。その結果、肝臓中放射活性は、主にセンデュラマイシンの未変化体でございましたが、雄では未変化体の他に代謝物1が高い割合で検出されておまして、雌では代謝物1の割合が低かったという結果となっております。センデュラマイシンの未変化体の割合は、雄で放射活性の36.0%、雌では79.3%となり、代謝活性に雌雄間での性差が認められたということになっております。ここで誤記がございまして、「代謝活性の雌雄官」の「官」が「間」という字に、また、この「精査」が雄と雌の「性差」となりますので、修正させていただきます。

次に11ページの4行目からイヌの結果ですが、これもイヌに¹⁴C標識センデュラマイシンナトリウムの投与をしまして、最終投与後6時間の肝臓について代謝物の検討を行っております。肝臓中放射活性は主に代謝物1と未変化体で構成されるということで、ここで代謝物につきまして下に注をつけております。雌雄ともに代謝物1が最も高濃度に存在しましたが、代謝活性に性差は認められていないということで、赤字の部分について修文をいただいております。

次に、11行目から鶏の結果ですが、まず生体内分布ということで、肉用鶏にセンデュラマイシンナトリウムの50 ppm添加飼料を4週間投与しまして体内分布を検討しております。肝臓、脂肪、心臓、腎臓の組織内濃度は血漿濃度に比べ高く、他の組織は血漿とほぼ同じであったが、筋肉では血漿中濃度よりも低い結果となっております。また、投与終了後2日目には皮膚を除くすべての組織で検出されませんでした。

20行目から排泄の試験ということで、これも肉用鶏に¹⁴C標識センデュラマイシンナトリウム25 ppm添加飼料を7日間不断給餌し、投与開始後4~7日の24時間ごとの排泄物内放射活性を測定したところ、雌雄の平均で19.4~26.6 ppmで推移し、ほぼ1日に摂取した放射活性に相当する量が排泄されております。

27行目から代謝物の検討で、これも肉用鶏に¹⁴C標識センデュラマイシンナトリウム25 ppm添加飼料を7日間不断給餌し、最終投与日の排泄物、投与終了後12時間の胆汁及び投与終了後6時間の肝臓について代謝物の検討を行っております。排泄物の未変化体は投与量の3.7~7.8%と少なく、ほとんどが代謝されて排泄されております。主な代謝物は代謝物1、代謝物2及び代謝物3であり、代謝物1が最も多く（総放射活性の10%以上）存在しておりました。

胆汁中には排泄物同様に代謝物1、2、3及びセンデュラマイシン未変化体が存在し、

代謝物 1 が最も多く存在しておりました。

次に、評価書に戻りまして、11 ページの 33 行目からですが、肝臓中にはセンデュラマイシン未変化体が最も多く存在し（総放射活性の約 43%）、その他複数の代謝物が存在しましたがいずれも総放射活性の 10%以下という結果となっております。

次に、12 ページの 3 行目から、抗菌活性の作用機序及びタイプとなります。

現在の知見において、イオノフォアの作用機序につきましては、そのほとんどがモネンシンにおいて検討されております。

センデュラマイシンはモネンシンと同系統のイオノフォアでありまして、*in vitro*でのイオンの親和性データや、コクシジウムにおける交差耐性の存在などから、センデュラマイシンの作用はモネンシンと同様と考えられております。

一般に、多くの抗菌性物質は細菌細胞内の酵素やリボソーム、細胞膜や細胞壁を標的部位とします。それらの細菌の標的部位には各抗菌性物質に対するレセプターがあり、抗菌性物質は細菌の作用部位のレセプターと特異的に結合することによって細菌のさまざまな代謝を阻害することとなります。このため、細菌は生存に必須な生理活動の過程が阻害されることとなりまして、増殖できないか、あるいは死滅します。一方、細菌はこのレセプター部位の変異を獲得することによって各抗菌性物質による特異的な結合を回避することができます。これが各抗菌性物質に対する薬剤耐性菌の主要な耐性機序の一つとなっております。

しかし、イオノフォアの抗菌活性の作用機序につきましては他の系統の抗菌性物質とは異なっておりまして、前述したような標的部位となる特異的なレセプターは細菌細胞には存在しておりません。

飼料添加物に指定されておりますイオノフォアにつきましては、モノバレント（主として、一価の金属イオンのイオノフォアの性質を持つもの）、これはモネンシン、サリノマイシン、ナラシンが相当いたします。あとジバレント（主として、二価の金属イオンのイオノフォアの性質を持つもの）、これにつきましてはラサロシドが該当します。及びモノバレントの配糖体ということで、これはモノバレントで糖を分子中に持つもので、今回御審議いただきますセンデュラマイシンはこれに該当しますが、これらのものに分類されません。

ポリエーテル系イオノフォアにつきましては、球状の立体構造を示しまして、この立体構造によって内側に水溶性の金属イオンを抱き込み、一方、脂溶性の高い外部構造によって、脂溶性の高い細菌の細胞壁と細胞膜を容易に通過します。このような機序で、イオノフォアはナトリウムイオンやカリウムイオンといった金属イオンと結合しまして、これらを細胞内外に移送するための担体として作用し、細胞内外の金属イオンの輸送を促進します。

一般に、グラム陽性菌はグラム陰性菌に比べ、イオノフォアに対する感受性が高くなっております。これは、グラム陰性菌の多くが細胞壁の外側にリポポリサッカライド

(LPS) から成る外膜を有し、この外膜の存在によってイオノフォアを初めとする脂溶性物質の細胞内への移動が大幅に制限されることによります。そのため、外膜を有する大腸菌やサルモネラ、カンピロバクターを含むグラム陰性菌は、一般的にイオノフォアに対し自然耐性を示します。

次、13 ページ 2 行目からですが、通常、細菌は外部環境に対して細胞内のカリウムイオン濃度を高く、かつナトリウムイオン濃度と水素イオン濃度を低く、反対に細菌細胞内に比べて外部環境のナトリウムイオンを高く、カリウムイオンを低く保つことで恒常性を維持しております。ここで注をつけさせていただいておりますが、この場合の外部環境といえますのは、腸内細菌が宿主であるヒトや動物が摂取した栄養分の一部を利用して生活し、他の微生物との間において数のバランスを保ちながら、一種の生態系（微生物叢）を形成している微小環境のことを示しております。しかし、細胞に添加されたイオノフォアは、細菌細胞内外の陽イオンの濃度勾配にしたがってカリウムイオンを細胞外に運ぶとともに、水素イオンを細胞内に導入し、また水素イオンを細胞外に運ぶとともにナトリウムイオンを細胞内に運びます。そのため、細胞内外でカリウムイオンの濃度勾配はナトリウムイオンの濃度勾配よりも非常に大きくなるので、細胞内に多量の水素イオンが入り込んでしまい、細胞内の pH は酸性に傾くこととなります。細胞は、この異常な細胞内のイオン濃度勾配を是正するために ATP を利用する ATP 分解酵素/ATP 合成酵素を作動して、水素イオンを細胞外に排出するのみではなく、ATP を利用するナトリウム・カリウムポンプも作動し、ナトリウムイオンを細胞外に、カリウムイオンを細胞内に移送します。このようにして、細胞は生命の維持に必要な細胞内の正常なイオン濃度勾配の回復のための生命活動に必要なエネルギーである ATP を消耗、枯渇してしまいます。ATP の枯渇によって ATP を利用する細胞内の栄養成分の輸送も阻害されるのみではなく、さまざまな生理活動が阻害され、細胞活動は休止することとなります。

以上の作用につきまして、モネンシンを例にして示した図がこの図となります。

21 行目からですが、センデュラマイシンにつきましては、モネンシンと同様の作用機序で細菌細胞に作用すると考えられておりますが、唯一の違いは、センデュラマイシンが一つの糖残基を持つ配糖体の形をとっていることとなります。配糖体の形になると効力が高まることが知られておりまして、センデュラマイシンにつきましては、飼料への添加量が他のイオノフォアの 1/2~1/3 と少ないのが特徴となっております。

次の 14 ページの 1 行目からですが、イオノフォアの作用機序につきましては、前述のように細胞膜を介したイオンの輸送に関するものということで、他の系統の抗菌性物質のように細菌に対してのみ特異的に作用するものではなく、原虫や、さらには哺乳動物等の細胞膜にも作用することが知られております。このため、哺乳動物である家畜やヒトに対しても毒性が高く、安全係数（効果を示す濃度と毒性作用を示さない最大量との比）が比較的低いために、ヒト用医薬品としての応用を大きく妨げる原因となっております。

次に、8 行目から作用のタイプですが、これにつきましては、今まで御説明したとおり

に、通常の抗菌性物質とは作用機序が違うということで、細菌や原虫のイオン輸送に関与し、そのエネルギーを消耗させ、静菌的に作用するものとなります。

16 行目からコクシジウムに対する作用ということで御説明しております。このポリエーテル系イオノフォアにつきましては、抗コクシジウム作用を示すのですが、すべての *Eimeria* 属に均一な効果を示さずに、野外において数種の *Eimeria* 属に耐性株が認められたということで、新しいポリエーテル系抗生物質としてセンデュラマイシンナトリウムが開発されたという経緯になっております。

このセンデュラマイシンを初め、イオノフォアにつきましては、陽イオンと錯体を形成して、*Eimeria* 属のスポロゾイトやメロゾイトの細胞膜を自由に透過してイオンを運び、細胞内イオン平衡を崩します。無性生殖期のスポロゾイトやメロゾイトは細胞内のイオン平衡を維持するためにナトリウム・カリウムポンプを稼働させ、アミロペクチン類に含まれるエネルギーを消費します。そのエネルギーが枯渇したとき、イオン輸送ポンプは機能しなくなり、原虫の生理的活動が停止します。その結果、センデュラマイシンはイオノフォア感受性を示すスポロゾイトやメロゾイトが盲腸細胞内に侵入するのを阻害し、コクシジウム生活環の初期に抗コクシジウム効果を発現します。その後、薬剤の投与時期や濃度によっては、陽イオンの浸透圧差によって水が原虫の細胞内に流入して、スポロゾイトやメロゾイトの細胞膜を破裂させて細胞を破壊し、結果的にセンデュラマイシンは殺原虫的に作用することもあります。

33 行目から下は、センデュラマイシンのコクシジウムに対する作用についての報告ですが、センデュラマイシンはコクシジウムに効果があるということがそれぞれ報告されております。

次の 15 ページの 2 行目から、抗菌スペクトル及び感受性菌の分布ということですが、センデュラマイシンにつきましては、グラム陽性菌については抗菌力を示しますが、ほとんどのグラム陽性菌に対して抗菌力は弱いものとなっております。また、*Staphylococcus aureus* につきましては MIC が 100 µg/mL 以上となりまして抗菌力は認められませんでした。グラム陰性菌につきましては、ほとんどの菌で MIC が 100 µg/mL 以上の値となりまして、抗菌力はほとんど認められておりません。

11 行目からグラム陰性菌についてなのですが、グラム陰性菌には細胞膜の外側にグラム陽性菌にない外膜というものが存在しております。外膜は脂質二重層の外側が LPS で構成されておまして、疎水性を示すイオノフォアの透過を主に阻害しております。そのため、グラム陰性菌はグラム陽性菌に比べてイオノフォアに対して耐性を示します。また、イオノフォアの外膜透過の副経路としましては、ポーリンと呼ばれる外膜タンパク質を形成する親水性の透過孔も存在しますが、センデュラマイシンは分子量が大きいため透過孔を通過することができないと考えられております。

事務局で修正させていただいておりますが、これにつきましては、グラム陰性菌がイオノフォアに耐性を示す機構としまして外膜とポーリンというものがあるのですが、その外

膜のほうが主であるということが明確となるように修文させていただいております。

次に、16 ページは、これは実際の抗菌スペクトルで、グラム陽性菌とラセン菌の結果となっております。

17 ページの表 2 につきましては、グラム陰性菌の結果で、ほとんど抗菌力を示さないということになっております。

17 ページの 4 行目から、対象とする家畜等の病原体に対する最小発育阻止濃度の分布です。

センデュラマイシンにつきましては、日本では飼料添加物ということで対象とする家畜等の病原菌はありません。諸外国では本物質を含むイオノフォアは抗コクシジウム剤として使用されておまして、この場合、対象とする家畜等の病原体は鶏や牛等に寄生するコクシジウムとなります。

18 ページの 1 行目からですが、国内外において鶏コクシジウム野外分離株のイオノフォア耐性が報告されておりますが、センデュラマイシン耐性株についての知見は現時点ではありません。しかし、センデュラマイシンと同様に配糖体が結合したイオノフォアであるマデュラマイシンの耐性株が報告されております。

マデュラマイシンにつきましては、一般名はマデュラマイシンで、構造式はこちらにお示ししたとおりでございまして、四角で囲まれた部分のみがセンデュラマイシンと異なっております。

10 行目からは諸外国におけるコクシジウムに対する耐性状況なのですが、それぞれマデュラマイシン、その他のイオノフォアに耐性を示すコクシジウムというものが報告されております。

26 行目からは、指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布です。

センデュラマイシンナトリウムを使用できる鶏に由来する食品媒介性病原細菌としましては、カンピロバクター、サルモネラ及び *Clostridium perfringens* があります。また、薬剤感受性の指標細菌として重要なのは大腸菌及び腸球菌です。しかし、カンピロバクター、サルモネラ及び大腸菌等のグラム陰性菌につきましては、先ほども御説明しましたとおり、細胞膜の外側に外膜を持っていることによりイオノフォアには耐性を示します。一方、家畜に由来する腸球菌及び *Clostridium* 属の野外株について、センデュラマイシンに対する MIC の分布は次のとおりとなっております。

19 ページの 4 行目から腸球菌の結果ですが、これは日本における肉用鶏と採卵鶏農場の鶏糞便中から分離された腸球菌におけるセンデュラマイシンの MIC が表 3 に示されております。MIC の範囲は 6.25~50 µg/mL となっておりますが、特にブレイクポイントは設定されておられませんので、耐性は報告されておられません。

11 行目からヨーロッパの報告ですが、ヒト由来株 10 株と鶏由来 10 株の *Enterococcus faecium* に対するセンデュラマイシンの MIC の範囲は 4~32 µg/mL となっております。

16 行目から *Clostridium* の成績ですが、これもヨーロッパの報告ですが、ヒト由来 10

株と鶏由来 10 株の *Clostridium* に対するセンデューラマイシンの MIC の範囲は 2~16 µg/mL となっております。

以上でございます。

○渡邊専門委員 ありがとうございます。

今、事務局が説明した範囲内で何かコメント、質問ありますか。

○唐木座長 よろしいですか。13 ページの 2 行目以降にイオノフォアの薬理的な説明がありますが、少し詳しく書き過ぎていて、必ずしも正確ではない記載があるので、もう少し簡略化をして、後で案を差し上げたいと思いますので、少し訂正したほうがよいと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。よろしくお願いします。

○渡邊専門委員 それでは、唐木先生からのコメントを加えていただければと思います。

他にございますか。

○荒川専門参考人 確認をさせていただきたいのですが、11 ページの代謝物 2、代謝物 3、代謝物 1、この 3 種類あります。これらではもう、抗菌活性は全く消失しているのか、多少まだ抗菌活性を残した形で代謝されて排出されているのか、そこを教えていただきたいのですが。

○小澤評価専門官 この代謝物の抗菌活性につきましては、提出された資料には特に記載はございませんので、不明ですが、調べてみたいと思います。

○渡邊専門委員 他にございますか。

幾つかございます。1 つは、*Staphylococcus aureus* の MIC が、この 3 株は結構高いのですが、グラム陽性菌の中では。これは、そういう高い株を使ったのですか。それとも一般的にこういうことなのかということと、もしこれのみ高いとすれば、特別な何か耐性メカニズムがあり得るのかということはいかがでしょうか。

○小澤評価専門官 ここで用いられております *Staphylococcus aureus* につきましては、実験室内保存株ということで、恐らくヒト由来株だと思うのですが、由来につきましては資料にもきちんと記載されておられませんので、耐性を持っているかどうかということは不明でございます。

○渡邊専門委員 後で、これは耐性メカニズムがよくわからんということで説明があると思うのですが、もしこれのみ高いと、そういう特殊な何か耐性メカニズムがあるとすれば、それが後でも出てきます DNA を介して他に入ってしまうなど、様々な他の菌にも入るという可能性があるかもしれない。このメカニズムは多分調べていないかもしれないですが、その辺、確認をお願いしたいと思います。

○小澤評価専門官 耐性メカニズムについては後ほど御説明しますが、確認させていただきたいと思います。

○渡邊専門委員 それと、日本では飼料添加物として指定されているということですが、諸外国は、抗コキシジウム剤として、ある特定の疾患というか、それに対して使用すると

ということですよね。先ほど、このセンデュラマイシンは様々な動物の生育に悪影響を及ぼすという、成長を逆に促進しないというような説明があったような気がするのですが、なぜ農林水産省はこれを飼料添加物として、そういう害があるのに、指定しているのでしょうか。

○関口課長補佐 詳細は確認させていただきたいと思いますが、飼料添加物の用途ということで、余り濃度的には高くないような使用がされているということになると思います。そのため、動物自体には障害を与えずに成長促進作用があると考えております。

○渡邊専門委員 わかりました。

他に何か御質問ありますか。

○田村専門委員 9 ページの使用上の注意なのですが、ポリエーテル系は一般にチアムリンやバルネムリンと併用禁忌ですよ。そのことも記載しておいたほうがよいのではないかと思うのですがいかがでしょうか。

○小澤評価専門官 はい。この使用上の注意につきましては、飼安法や関連省令などで規定されておりますので、そこに加えるということになりますと農水省と相談という……。

○田村専門委員 医薬品としてのバルネムリン、チアムリンの使用上の注意に書いてあることですので問題ないと思います。

○関口課長補佐 わかりました。追加させていただきたいと思います。

○渡邊専門委員 他にございますか。

○荒川専門参考人 これ、11 ページのあたりを読みますと、この物質は餌に混ぜて与えて一部は吸収されて代謝される。残りは糞便の中に残って出ていくものと、あと吸収されたものは胆汁中に主に排泄されていくということで、結果的には糞の中に出ていくという、そういう理解でよろしいですね。

あと、このものが糞の中に排出されて出ていく場合に、残留している薬の活性がどのぐらいの抗菌活性を残したまま糞中に出ていくかということなのですが、糞は肥料として再利用されるというか、堆肥として使われたりしますので、抗菌活性がある一定濃度残っていると、後ろの表で、例えば *Actinomyces* なんかに対しては MIC 値がはかなり低いので、糞中に残留する抗菌活性物質が、そういう堆肥の発酵にかかわるような菌を抑えてしまい、堆肥の段階で病原菌の殺菌ができなくて、それが回り回ってヒトの健康に影響を及ぼすような可能性もあるかもしれませんので、この物質が実際糞中に出た場合に、どのぐらいの抗菌活性を残して排出されていくのかということについての情報がもしあれば教えていただきたいのですが。

○関口課長補佐 今、手元にその関係の資料がございませんので、確認させていただきたいと思います。

○渡邊専門委員 他、いかがでしょうか。

もしないようでしたら、次の 7 番以降を説明していただいて、また最後のところで戻りたいと思いますのでお願いいたします。

○小澤評価専門官 それでは、引き続き御説明させていただきます。

19 ページの 22 行目から、交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性ということですが、このセンデュラマイシン等のポリエーテル系抗生物質につきましても、これまでヒトの医療では使用されておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質及び交差耐性を示す物質はございません。

ポリエーテル系抗生物質の作用につきましては、細胞内外のイオン輸送に対するものであるために、一般の抗菌性物質のように細菌に対して特異的に作用するものではなく、哺乳動物等の細胞膜にも作用します。このため、家畜等やヒトに対しても毒性が高いことから、ヒト用に用いられる可能性は低いと考えられております。

また、ポリエーテル系抗生物質間でイオン選択性が若干異なるものの、ほぼ同様の作用機序や生物活性を示しますので、細菌において交差耐性が認められる可能性はあります。ただし、耐性遺伝子が転移するとは考えられておりません。

次に、20 ページの 1 行目から薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報で、まず交差耐性に関する試験の結果となります。

センデュラマイシン添加飼料を鶏に投与しまして、その後、糞便から大腸菌を分離し、各種抗菌性物質に対する薬剤感受性を調べたところ、センデュラマイシン添加群と無添加群に有意差はありませんでした。

また、11 行目からは別の試験になりますが、これも鶏にセンデュラマイシンを投与して、添加群と無添加群で糞から分離された大腸菌の薬剤感受性を調べておりますが、添加群と無添加群で有意差は認められないという結果となっております。

17 行目からの試験につきましては、1 日齢の鶏に腸球菌、サルモネラ、カンピロバクターを接種しまして、48 日齢時の糞便中からこれらの菌を分離して各種抗菌性物質に対する感受性を調べておりますが、これにつきましても、やはり添加群と無添加群で有意差はないという結果となっております。

これらの報告から、鶏の飼料にセンデュラマイシンを添加しても、糞便中の大腸菌、腸球菌、サルモネラ及びカンピロバクターに対してヒト医療及び獣医療で用いられる抗菌性物質に対する耐性の獲得に影響を与えないことが示唆されております。

次に、32 行目からは薬剤耐性決定因子に関する情報ということですが、センデュラマイシンにつきましては、薬剤耐性の決定因子の存在について、現在までのところ関連する知見はございません。センデュラマイシンを初めとするイオノフォアに共通する細菌への作用は、細菌の生命維持の根幹をなす細胞内外を隔てた細胞膜が形成するイオンバランスの破壊であるという点、また、特定の標的部位に対する作用でないという点から、これらの作用機構に関してセンデュラマイシン感受性菌が耐性決定因子によって耐性を獲得する可能性は低いと考えられております。

一方、同系統のモネンシンにつきましては、モネンシン産生菌であります *Streptomyces cinnamonensis* が、推定上のモネンシントランスポータータンパクをコー

ドした *monT* 遺伝子というものを有しておりまして、この耐性に関与すると考えられております。類似の自然耐性機序につきましては、他のイオノフォアであるテトロナシンというものについても明らかにされておりました、これらのトランスポーターは各イオノフォアに対して特異的に耐性を付与するのみであり、テトロナシンに耐性を付与する遺伝子はモネンシンに対する耐性は付与しないことが報告されております。センデュラマイシン産生菌につきましても同様の耐性遺伝子の保有とトランスポータータンパク発現の可能性はありますが、これらのイオノフォア排泄タンパクは、それぞれのイオノフォアに特異的で、たとえこれらの耐性遺伝子が食品由来細菌に伝達されたとしても、その遺伝子発現によってヒト用抗菌性物質に対する耐性が付与されることはないと考えられます。

次に、13 行目からですが、ヒトや動物に使われる多くの抗菌性物質の原料中に、抗菌性物質生産菌の染色体 DNA が混入することが報告されております。家畜のアボパルシンにおきましても、その中に生産菌由来の DNA の一部が混入しまして、その中にパンコマイシン耐性遺伝子のヌクレオチドが存在していたという報告があり、アボパルシンの長期使用が家畜腸内細菌の耐性遺伝子取り込みを助長し、それがヒトへと伝播していく可能性が示唆されております。センデュラマイシンにつきましても、培養後精製過程を経ておりますが、製品中への耐性遺伝子を含む生産菌由来 DNA 断片の混入の可能性は否定できません。ただし、現時点ではセンデュラマイシン耐性遺伝子は特定されておられません。

23 行目から、反すう動物のルーメン内細菌に認められる適応についてということですが、これにつきまして、ポリエーテル系抗生物質に対する耐性機序の詳細は不明ということになっておりますが、モネンシン及びラサロシドに対するルーメン内細菌に関する試験ということで幾つか検討が行われております。

反すう動物より採取されたモネンシン及びラサロシドに耐性化したルーメン内細菌は、感受性菌に比べイオノフォアの作用である細胞内カリウムイオンの流出が減少していたと報告があります。また、モネンシンに耐性化した *Prevotella bryantii* は外膜の成分が増加していたと報告があります。*Clostridium aminophilum* F は細胞壁の多糖類が増加し、増殖において誘導期がなく急激に増殖するという特徴を持っていました。しかし、この耐性は不安定であり、薬剤のない条件で数代培養すると耐性は失われたという報告があります。これに対し、28 代以上継代してもモネンシン及びラサロシドに対する耐性が維持され、両剤間に交差耐性がある可能性が考えられましたが、他の系統のほとんどの抗菌剤には耐性を示さなかったという報告もあります。

これらの現象につきましては、一般的な「耐性」というよりも「適応」と呼ぶことが提唱されておりました、一般的な薬剤耐性菌に見られる菌種の遺伝的変異による耐性の獲得とは異なると考えられておりますが、詳細な耐性機序についてはいまだ判明しておりません。

21 ページの 39 行目より、ハザードの特定に係る検討となります。

ここで、これまでの知見についてまとめておりますが、センデュラマイシンナトリウム

につきましては、1994年に飼料添加物に指定されて以来、家畜の飼料添加物としてのみ使用されている抗生物質であり、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては用いられておりません。また、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質及び交差耐性を示すヒト用抗菌性物質もありません。交差耐性に関する試験においても、センデュラマイシンを投与した鶏において、大腸菌、腸球菌、サルモネラ等における既存抗菌性物質に対する耐性の獲得に影響を及ぼさなかったということになっております。また、日本の肉用鶏農場及び採卵鶏農場の鶏糞便中から分離された腸球菌における抗菌剤感受性調査において耐性菌は報告されておられません。センデュラマイシンに関する耐性決定因子の存在について、現在までのところ関連する知見はなく、耐性機序の詳細は不明となっております。しかし、センデュラマイシンの細菌への作用は、特定の標的部位に対する作用でないという点等からセンデュラマイシン感受性菌が耐性決定因子によって耐性を獲得する可能性は低いと考えられました。

このように、センデュラマイシンは家畜のみに使用される抗生物質であり、ヒトに使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告がないこと、野外で家畜由来耐性菌がほとんど認められていないことから、センデュラマイシン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因子となる可能性のある薬剤耐性菌、つまりハザードはないと判断いたしました。

22 ページ 18 行目から、最後の結論の食品健康影響評価となりますが、センデュラマイシンの家畜等への使用によりセンデュラマイシン耐性菌が選択される可能性は否定できませんが、センデュラマイシンがヒトに使用されていないこと、センデュラマイシンがヒトに使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告がないこと等から、特定すべきハザードがないと判断されました。したがって、センデュラマイシンを家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられます。

なお、最後ですが、今回の評価は、あくまで現時点での知見に基づくものということで、耐性機構等の薬剤耐性菌に関する詳細な情報について現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考えられるという記載をしております。

以上です。

○渡邊専門委員 ありがとうございます。

今、事務局から説明がありました 7 番以降に関して、御質問等がありましたらお願いいたします。よろしいですか。

明らかな耐性のメカニズム的なものはまだわかっていないということですが。

○荒川専門参考人 22 ページ目の 10 行目ですが、「センデュラマイシン感受性菌が耐性決定因子によって耐性を獲得する可能性は低いと考えられる」というように記載がありますが、これは耐性決定因子が単一の耐性決定因子、例えば他の薬で見られるように単一の

決定因子で耐性を獲得する可能性は低いとは思いますが、4つとか3つとか、そういう幾つかの耐性決定因子が複合的に作用して耐性が獲得される可能性は残るので、ここは「感受性菌が単一の」や、あるいは「特定の」というように書かれたほうが正確かなという気はしますが、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 いかがですか。これは耐性機構に対してわかっていない、いわゆる研究がされていないということであってわかっていないのか、様々な研究がされたが特定の耐性因子が見出せていないのか、その辺、何かいかがでしょうか。

○小澤評価専門官 この耐性の機序につきましては、先ほど 21 ページの 23 行目から、反すう動物のルーメン内細菌に関しての検討というものが行われておりまして、ここでは、例えばモネンシンに耐性化した *Prevotella* という菌では外膜の成分が増加していたとか、あとは *Clostridium* につきましては細胞壁の多糖類が増加していたというような報告がありまして、こういう機序が耐性に関与している可能性が考えられると思いますが、一般的な腸球菌などにつきましては、そのような検討は余り行われていないようです。

○渡邊専門委員 細胞壁を増加するようなある種のインダクションというか、そういう遺伝子のインダクション的なものが起こって、ある環境内では一時的に耐性のように見えますが、そのまま放置しておくともたもとに戻るといって、アダプテーションというか、そんな感じのものが今のところは見つかっているということで、固定的ないわゆるフェノタイプを示す耐性遺伝子的なものは見つかっていないということですよ。

いかがいたしましょうか。「感受性菌が特定の耐性決定因子によって耐性を獲得する可能性は低い」と。見つかっていないからとは何とも言えないような気もしますが。

○荒川専門参考人 原文のままでもよいとは思いますが。あと、もう一つ教えていただきたいのですが、ヒトでは胃潰瘍の薬としてプロトンポンプ・インヒビターなど様々なものを使いますが、家畜ではそういうものを使うのかどうかわかりませんが、そういうものと、この薬の影響が多少干渉というか、お互いに影響し合うような現象があるのかないのかですね。まず家畜でそういうプロトンポンプ・インヒビターを使うことがあるのかないのかということと、そういう薬とのお互いの相互作用があるのかないのかを、教えていただきたいのですが。

○関口課長補佐 家畜では、馬でオメプラゾールが胃潰瘍の治療薬としては使用されています。それがご指摘の系統のものか確認させていただきたいと思います。

○渡邊専門委員 よろしいでしょうか。

他にございますか。

この最後のところの、現在のところは、この薬によって選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は低いか、または無視できる程度であると、こういう結論はよろしいでしょうか。もしその結論でよろしいようでしたら、結論的にはこれでよいということで、あと、唐木先生、荒川先生、何人かの先生から出ましたコメントに関して、ここに加筆または改訂できるようなところがもしありましたら、それを改訂した

文書をもって、この委員会としては承認するという事でよろしいですか。

特にそれで皆さん賛成というように受け取りましたので、それで対応させていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

荒川先生から御提案いただいたハザードの、感受性菌の耐性決定因子を獲得する可能性は低いという記載については、「単一」あるいは「特定」というような記載を加えるということではよろしいですか。

○渡邊専門委員 どうですか。加えておいたほうがよろしいですか、他の先生。

○田村専門委員 現時点では決まった耐性決定因子がないという状態ですので、このままでよいのではないかと私は思いますが。

○渡邊専門委員 もし加えるとすると「仮定の」とか何かという感じになってしまうのではないかと。今のところ、先ほど紹介がありましたように、特定の耐性遺伝子が同定されているわけではないので、私もこれでよいのではないかなと思うのですが、荒川先生、よろしいですか。

では、このままでという形で。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは、御指摘いただいたところについて確認、あるいは修正させていただきまして、先生方に御確認いただきたいと思います。

○渡邊専門委員 続きまして、資料 2 に基づきまして、家畜等に使用するラサロシドナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について審議をお願いしたいと思います。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料番号の 2 番を御用意いただきたいと思います。こちらは、家畜等に使用するラサロシドナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の評価書案となっております。

こちらの資料の 3 ページに審議の経緯がございますが、こちら先ほどのセンデュラマイシンと同様に、平成 15 年 12 月に農林水産省より薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の要請を受けたものでございます。こちらに基づきまして本日御審議いただくものでございます。

こちらにつきましても、先ほどのセンデュラマイシンと同様に、こちらの飼料添加物を使用することによって選択されます薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播いたしまして、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の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、あるいはその程度について御審議をいただくものでございます。

それでは、こちらの資料に基づきまして御説明いたします。

6 ページをお願いいたします。

まずハザードの特定に関する知見でございます。こちらに名称、化学構造等を記載して

ございますが、(4)に有効成分の検討ということで記載をしております。ラサロシドにつきましては、*Streptomyces lasaliensis*の培養によって得られますモノカルボン酸のポリエーテル系抗生物質でございます。先ほどのセンデュラマイシンと同じ系統のものでございまして、イオノフォアと称されるものでございます。日本におきましては、先ほどと同様に飼料添加物といたしましてナトリウム塩のラサロシドナトリウムが指定されておまして、動物用医薬品、あるいはヒト用医薬品としては使用されておりません。

次のページをお願いいたします。

関連する系統でございますが、これについては先ほどのセンデュラマイシンと同様の記載をさせていただいております。

また、使用方法につきましても、センデュラマイシンと同様に飼料安全法での規制の状況について記載をしておりますが、センデュラマイシンと異なる点ということで、次の8ページの表でございますが、ラサロシドにつきましては、鶏、うずらの他に牛にも使用できる飼料添加物となっております。

次に10ページをお願いいたします。

こちらに、6行目からラサロシドナトリウムの使用量がございます。こちらも1983年から飼料添加物として使用されているものでございます。こちらの国家検定合格数量でございますが、1989年に70.9 t(力価)という一番大きな量になっておまして、その後、製造量は減少しております。2011年時点での製造数量といたしましては17.8 t(力価)となっております。

また、次の海外等における評価状況等につきましては、センデュラマイシンと同様の記載とさせていただきます。

次に、対象家畜等における動物用の抗菌性物質の生体内薬物動態の資料でございます。

まず、¹⁴Cの標識をいたしましたラサロシドを用いまして、マウスと鶏における経口投与時の生体内薬物試験を実施しております。¹⁴C標識のラサロシド、またその代謝物は、いずれの動物におきましても速やかに糞尿中に排泄されまして、血液やすべての可食部位での半減期は短かったとされております。

また、次の30行目から(1)のマウスでございますが、¹⁴C標識されたラサロシドを強制経口投与しております。最終投与後4時間以内に総投与量の77.08%が糞中に、1.01%が尿中に排泄されております。また、¹⁴C標識されたラサロシドをマウスに反復投与した場合には、速やかに糞中に排泄されたことが明らかになっております。

次の11ページをお願いいたします。

次、鶏の動態試験でございます。肉用鶏にラサロシドナトリウムを含む飼料を16日間摂取させた後に、¹⁴C標識いたしましたラサロシドをカプセルで3日間経口投与しております。こちらの¹⁴C標識ラサロシドの濃度につきましては、最終投与から2時間後に最高血中濃度5.62 µg/mLに達しております。ラサロシドの血中半減期については3時間でございます。血中の¹⁴C標識ラサロシド及びその代謝物の濃度は、最終投与26時間後

に 0.1 ppm レベルまで低下しております。また、¹⁴C 標識ラサロシドの組織中濃度が 0.1 ppm レベルまで低下するのに要した時間は、脂肪で 36 時間、腎臓で 29 時間、筋肉で 28 時間、皮膚で 23 時間となっております。また、肝臓では見かけ上の濃度が 48 時間後に 0.4 ppm、72、96、120 時間後に 0.2 ppm でございました。投与した ¹⁴C 標識ラサロシド総量の 98.04%が組織及び排泄物から回収されまして、その 95.5%が排泄物からでございました。

次に、15 行目から (3) の牛の動態試験でございます。こちらにも ¹⁴C 標識いたしましたラサロシドを単回投与した結果を記載しております。24 時間後に投与した放射活性の 89%が糞便から回収されまして、尿からの回収は 0.8%でございました。糞便中の放射活性のうち 54%、こちらのほうが未変化体のラサロシドでございまして、26%は少なくとも 5 種類の代謝物を含むものでございました。ラサロシドにつきましては、一部が吸収されまして胆汁中に親化合物または代謝物の形で排出されておりました。

次に、牛に 10 日間連続投与した場合の試験が 22 行目から記載しております。初回投与後、約 144 時間に血漿中ラサロシド濃度が一定となりまして、投与中止後急速に血漿中濃度は減少しております。主な排出経路は先ほどと同じように糞便でございまして、最終投与後 1 日で平均 74%、7 日で 80%が排出されたとなっております。また、放射活性のある残留物でございしますが、肝臓にやはり多く見られまして、最終投与後 0 時間で 36 µg/kg、72 時間後に 1.1 µg/kg、7 日後に 0.4 µg/kg でございました。一方、筋肉中につきましては残留量は少なく、0.05 µg/kg 未満となっております。

また、牛にラサロシド添加飼料を 28 日間連続給与した試験につきまして、30 行目から記載をしております。こちらの筋肉中のラサロシド残留濃度につきましては、休薬 72 時間後に検出限界未満となっております。また、肝臓中のラサロシド残留濃度は休薬約 72 時間後に 101.39 µg/kg、120 時間後に 17.90 µg/kg でございまして、脂肪及び筋肉中の残留濃度は休薬 72 時間後に定量限界未満となったという成績でございました。

また、38 行目から抗菌活性の作用機序及びタイプでございしますが、こちらにも、先ほどのセンデュラマイシンとほぼ同様の記載をさせていただいておまして、ラサロシドの作用機序につきましても、細菌細胞膜のイオン輸送に関連する働きを持っております。ただ、センデュラマイシンと異なる点といたしまして、次の 12 ページの 25 行目から記載しておりますが、ラサロシドにつきましては、先ほどのモネンシン、あるいはセンデュラマイシンのようなモノバレントのイオノフォアではなくて、二価の陽イオンのマグネシウムイオンとカルシウムイオンに対しても高い結合親和性を示しますジバレントのイオノフォアの性質を有しているということがございます。

こちらの記載でございしますが、唐木委員から、先ほどのセンデュラマイシンと同様に、この機序について、こちらのラサロシドにつきましてはカルシウムイオン等についても作用があるということで、そのことに関しても記載を整備すべきではないかということ、それから、13 ページの図として、先ほどのセンデュラマイシンと同じモネンシンの作用機

序の図をつけさせていただいておりますが、こちらについてはあくまでモノバレントの図ということでございますので、ラサロシドについては適切な図ではないのではないかとこの御指摘をいただいております。こちらにつきましても、事務局で再度確認させていただきまして、適切に修正し、御確認いただきたいと思いますと考えております。

次に、14 ページでございます。こちらが一番上に作用のタイプがございまして、こちらの作用のタイプ、それから 9 行目からのコキシジウムに対する作用、こちらにつきましては先ほどのセンデュラマイシンとほぼ同様の記載となっております。

それから、次に、29 行目から、6 の抗菌スペクトル及び感受性菌の分布でございます。

ラサロシドの抗菌スペクトルにつきましては、*Staphylococcus aureus* や *Streptococcus* 等のグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性が認められまして、グラム陰性菌及び *Candida albicans* 等の真菌には活性を示さないということを記載しております。また、これ以降、事務局でグラム陰性菌に対する記載を修正しております。こちらは先ほどのセンデュラマイシンと同様の記載となっております。

次のページをお願いいたします。

こちらの表で、先ほどの抗菌スペクトルについてまとめた表を記載しておりますが、こちら事務局で修正いたしましたので、御確認いただきたいと思います。

それから、次の 15 ページの 9 行目から、対象とする家畜等の病原体に対する発育阻止濃度の分布についてでございます。こちらにつきましても、センデュラマイシンと同様にコキシジウムに関する記載をしております。

次のページの 2 行目からでございますが、1982 年から 1983 年にかけて、ポリエーテル系の抗生物質が使用されている全国 14 の養鶏場から分離されました *E. tenella* を用いて抗コキシジウム剤に対する感受性をバタリー試験で検討しております。こちらの結果でございますが、結果の評価はコキシジウム指数で行いまして、ラサロシドにつきましては極めて有効な株が 12 株、中程度有効な株が 2 株、効力の少ない株が 0 株という結果でございました。

次に、8 行目から指標細菌及び食品媒介性の細菌に対する MIC の分布でございます。

こちらにつきましても、事務局で修正をさせていただいております。牛にも使用される飼料添加物ということで、*Staphylococcus aureus* を追加をさせていただいております。こちらにつきましても、家畜に由来する腸球菌と *C. perfringens* の野外株について、ラサロシドの MIC 分布について記載をしております。

腸球菌についてが 18 行目からでございますが、ベルギーで抗コキシジウム剤としてイオノフォアを使用している養鶏場からの鶏及び成長促進剤としてイオノフォアを使用している養豚場の豚から分離いたしました *E. faecium* 32 株及び *E. faecalis* 33 株を用いましてイオノフォアに対する感受性試験を行っております。その結果、耐性は認められず、一価と二価のイオノフォアの間で交差耐性はないという成績でございました。

次に *C. perfringens* でございますが、養鶏場において壊死性腸炎で死亡した肉用鶏の

消化管内容物から *C. perfringens* を分離しております。これを用いまして 22 種類の抗菌性物質に対する感受性試験を *in vitro* で実施しております。こちらの検体の 90%は 3 種類のテトラサイクリンに対しまして高い耐性を示しましたが、ラサロシド、サリノマイシン、モネンシンなどのポリエーテル系抗生物質に関しては低濃度で抗菌効果を示しております。

以上でございます。

○渡邊専門委員 ありがとうございます。御質問等ありましたらお願いいたします。

特によろしいでしょうか。

○荒川専門委員 16 ページの 28 行目に、*perfringens* が 1 g 当たり $10^5 \sim 10^8$ 個というように書いてあるのですが、個というよりも、これは cfu ですよ。Colony forming unit という意味かなと思うのですが、実際顕微鏡で数えられたりとか、そういうわけではないと……。

○関口課長補佐 そうですね。ここは適切に修正させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○渡邊専門委員 他にございますか。よろしいですか。

○関口課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。先ほどセンデュラマイシンの際に御指摘いただいた代謝物の抗菌活性について、こちらも確認させていただくということによろしいでしょうか。

では、先ほどのセンデュラマイシンとあわせまして、同様に確認させていただきたいと思います。

○渡邊専門委員 もし特になければ、先に進んでよろしいでしょうか。

では 7 番以降、お願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、16 ページの交差耐性を生じる可能性のあるヒト用の抗菌性物質及びその重要性という部分からでございます。

こちらセンデュラマイシンと同様の記載をさせていただいておりまして、これまでヒトの医療で使用されておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用の抗菌性物質及び交差耐性を示す物質はないということを記載しております。

次のページをお願いいたします。

次に、8 番の薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報でございますが、まず *in vitro* での耐性獲得及び交差耐性に関する試験でございます。発育阻止濃度以下のラサロシド存在下で、培養後に耐性菌が出現する可能性について *in vitro* 試験を行っております。ナリジクス酸またはテトラサイクリンを対照薬といたしまして、ラサロシド存在下または非存在下で 20 回継代いたしました 3 種の細菌株 (*S. aureus*、*E. faecalis* 及び *C. perfringens*) について検討しております。対照薬で継代した各菌株の対照薬に対する MIC の値は大幅に上昇いたしました。ラサロシドで継代いたしました各菌株は、ラサロシドに対する MIC 値はほとんど変化せず、耐性菌は発生しなかったという成績になっ

ております。

次に、21 行目から *in vivo* での交差耐性に関する試験でございます。大腸菌及び腸球菌についてラサロシドを投与した鶏から分離した株と投与されなかった鶏から分離した株の 12 種類の抗菌性物質に対する感受性の比較をしております。大腸菌につきましてはテトラサイクリン、スルファジメトキシシンに対する耐性菌数及び中等度の感受性を示す菌数の合計については有意に低く、ストレプトマイシンについては耐性菌数及び中等度の感受性を示す菌数の割合が有意に高いという成績になっております。また、腸球菌におきましても、ペニシリン、セファロチン、テトラサイクリン、エリスロマイシン及びリンコマイシンにつきましては耐性菌数の有意な減少が見られておりますが、ネオマイシンにつきましては耐性菌数の有意な増加が観察されているという成績になっております。先ほどのセンデュラマイシンにつきましては交差耐性的な所見はなかったのですが、ラサロシドにつきましてはこのような所見がみられたということで、こちらに記載させていただいております。ただ、これらの耐性菌について交差耐性の可能性は否定できませんが、ラサロシド投与との関係については確認されていないということでございます。

次の薬剤耐性決定因子に関する情報につきましては、先ほどのセンデュラマイシンと同様の記載としております。

次のページの 9 行目からございますが、これらのイオノフォアの排泄タンパクにつきましては、それぞれのイオノフォアに特異的でございます。これらの耐性遺伝子が食品由来細菌に伝達されたとしても、その遺伝子発現によりヒト用の抗生物質に対する耐性が付与されることはないと考えられるという記載をしております。

また、こちらの 21 行目から、反すう動物のルーメン内細菌に認められる適応についてとして、先ほどのセンデュラマイシンと同様の記載をしております。

次に、こちらの 39 行目から次のページにかけてハザードの特定に関する検討でございます。こちらセンデュラマイシンとほぼ同様の内容になっておりまして、1983 年から添加物に指定されて以来使用されておりますが、動物用医薬品、あるいはヒト用の医薬品として用いられていないということ、また当該物質の化学構造が類似したヒト用の抗菌物質はないということ、また、耐性に関する試験におきまして、ラサロシドを投与した鶏で、先ほど申し上げたとおり大腸菌と腸球菌で一部の抗菌性物質に対する耐性の増加が認められましたが、ラサロシドとの関係は確認されていないということ、また、1998 年にベルギーでの養鶏場の鶏糞便中から分離された腸球菌における薬剤感受性の調査において耐性菌は報告されていないこと、また、ラサロシドに関する耐性決定因子の存在については、現在までのところまだ関連する知見がなく、耐性の機序が不明であるということでございます。これらをもとに、ラサロシドの細菌への作用につきましては特定の標的部位に対する作用ではないという点等から、ラサロシド感受性菌が耐性決定因子によって耐性を獲得する可能性は低いと考えられたという記載をしております。

このように、ラサロシドは家畜のみに使用される抗菌性物質であり、ヒトに使用されて

いる抗菌性物質と明確な交差耐性を示したという報告がないこと、野外で家畜由来耐性菌はほとんど認められていないということから、ラサロシドを家畜等に使用され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因子となる可能性のある薬剤耐性菌はない、ハザードについては特定できないとしております。

最後に食品健康影響評価でございますが、こちらもセンデュラマイシンと同様の記載となっております。ラサロシドにつきましては、家畜等への使用によってラサロシド耐性菌が選択される可能性は否定できませんが、ラサロシドがヒトに使用されていないということ、ラサロシドがヒトに使用されている抗菌性物質と明確に交差耐性を示したという報告がないということ等から、特定すべきハザードはないと判断されております。したがって、ラサロシドを家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられるとしております。

また、こちらにつきましても、なお書きといたしまして、リスク管理機関における引き続きの情報収集という記載を付言させていただいているところでございます。

以上でございます。

○渡邊専門委員 ありがとうございます。

この耐性菌の関係のところに関していかがでしょうか。

17 ページの交差耐性に関する試験で、これは投与をした鶏から分離した株と、投与されなかった鶏から分離した株の比較ということですが、これは意味があるのかな。といいますのは、投与前と投与後の比較ではないのですか。

○小澤評価専門官 これは投与前後ではなくて、投与群と無投与群の比較になっております。

○渡邊専門委員 個体差は、これはもちろん考慮した上での試験なのですよね。

○小澤評価専門官 投与前の菌の検出については、投与群と無投与群で差がないようにそろえていると思います。

○渡邊専門委員 ではなくて、耐性菌がふえた、ふえなかったかというような結果なので、これは動物を何匹用いたかということと、その動物が投与前にどのぐらい耐性の株を持っていたのか。投与した後に、それがふえたのか減ったのか。多分そっちのほうが重要なのではないかと思うのですが。

資料 40 の書き方が、今のような観点で書いていただいたほうが非常にわかりやすいのではないかなと思うのですね。実際にこれ、有意な減少があるのは、投与される前と投与した後での有意な減少があるのですかね。そういうように、耐性であった菌がこれを投与することによって殺されたということですか。腸球菌は、これは MIC はどのぐらいでしたっけ。MIC は、15 ページでは書いていないですか。

他に何かございますか。よろしいですか。

○小澤評価専門官 先ほどの投与前と後のことなのですが、もとの資料を見ましたところ、統計的な比較を行っているのは、やはり投与群と無投与群のみで、投与前後の比較は行っ

ていないようです。

○渡邊専門委員 個体差をそろえるのは、結構難しいような気がするのですが。

○関口課長補佐 内容を精査させていただきまして、適切に修正等をさせていただきたい
と思います。ありがとうございます。

○渡邊専門委員 他にございますか。

○荒川専門参考人 これも記載上のことなのですが、17 ページの 15、16 行目、ラサロ
シドで継代した各菌株に対する他の抗菌性物質云々かんぬんの MIC 値のというように、
MIC 値は、これは薬の菌に対する値なので、これだと逆になっているので、各菌株に対
するというのは薬の MIC という、そういうように「の」と「対する」を入れかえたほう
が科学的に正確な表現になると思うのですが。

○渡邊専門委員 「菌株の MIC」。

○荒川専門参考人 「菌株に対する」。

○渡邊専門委員 「対照薬に対する各菌株の MIC」。

○荒川専門参考人 「ラサロシドで継代した各菌株に対する他の抗菌性物質の MIC」。

○渡邊専門委員 「菌株の MIC」とかかるということによろしいですか。

○荒川専門参考人 菌株に対する薬の MIC ですね。そういうのが普通の表現で、そちら
で記載されたほうがよいかと思います。

○渡邊専門委員 言葉の使い方を検討していただければと思います。

他にございますか。

もしないようでしたら、このラサロシドナトリウムに関しても、ヒトへの健康に影響を
与える可能性は無視できる程度ということで総括的なまとめをしてよろしいでしょうか。

皆さんの総意ということで合意ということですので、幾つかのまたコメントに対して修
文をした上で、全体、これが認められたということで処理したいと思います。よろしくお
願ひいたします。

○田村専門委員 これまでイオノフォアについてモネンシン、センデュラマイシン、ラサ
ロシドと 3 つ評価してきましたね。それで内容評価は大体同じですので、カナダと同じ
ように、包括的なイオノフォアで評価するというほうが僕は効率的ではないかと思いま
す。このワーキンググループでも、今までにキノロン剤は包括的に評価しています。そう
いう包括的な形のほうがよいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 ありがとうございます。当初、そのような形で進めたいということも考
えてはいたのですが、資料の整備状況等がそろわなかったこともございまして、資料が整
備された品目からご審議いただきました。今後の 2 剤についても、恐らく評価書として
は別々に出す形になると思いますが、審議については効率的に行うよう検討したいと思
いますので、よろしく願ひいたします。

○渡邊専門委員 よろしいでしょうか。確かに包括的に評価していただいたほうがわかり
やすいですね。外に対してもわかりやすいと思うので。

よろしいでしょうか。他にございますか。

もし特にならなければ、きょうの審議はこれで終了ということで、事務局から追加することがありましたらお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局からは特にございませんが、次回の予定についてお知らせします。次回でございますが、本年、平成 24 年 12 月 4 日の火曜日を予定しております。議題等、固まりましたら、また改めて御連絡いたしますのでよろしくお願いいたします。

ありがとうございました。

○渡邊専門委員 ありがとうございます。

これで本日の審議は終了ということで、どうもありがとうございました。