

食品安全委員会

肥料・飼料等（第70回）／微生物・ウイルス（第41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25年4月23日（火） 14：00～15：07
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
 - ・飼料添加物アピラマイシン
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
青木専門委員、唐木専門委員、舘田専門委員、田村専門委員、戸塚専門委員
 - (専門参考人)
荒川専門参考人
 - (事務局)
本郷事務局次長、磯部評価課長、山本勧告広報課長、池田評価情報分析官、
前田評価調整官、関口課長補佐、小澤評価専門官、村山係長、秋山技術参与
5. 配布資料
 - 資料 (案) 家畜等に使用するアピ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について
 - 追加資料
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70回肥料・飼料等、第41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始めさせていただきます。

本日は、池、細川、多田、渡邊の4名の専門委員が欠席でございまして、5名の専門委員と専門参考人の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 本年度最初の薬剤耐性菌のワーキンググループでございます。本年度もよろしくお願いいいたします。専門委員の先生方におかれましては、お忙しいところ御出席いただきましてありがとうございます。

また、4月に入りまして事務局で人事異動がございましたので、御紹介させていただきたいと思います。

まず、事務局の勧告広報課長でございますが、北池にかわりまして山本が着任しております。

○山本勧告広報課長 山本でございます。よろしくお願いします。

○関口課長補佐 また、情報分析官でございますが、高山にかわりまして池田が着任しております。

○池田評価情報分析官 池田でございます。よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 また、本ワーキンググループの担当の係長でございますが、これまで平岡がお世話になっておりましたが、後任として村山が着任しております。

○村山係長 村山です。よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、事務局より本日の議事、資料について確認させていただきます。

本日の議事でございますが、家畜等に使用する飼料添加物アピラマイシンに係ります薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価、それから「その他」でございます。

本来であれば本日、前回御審議いただきました鶏のフルオロキノロンについて御審議をいただければと思っておりましたが、事務局の準備が整いませんで、まことに申しわけございませんでした。専門委員の先生方からもフルオロキノロンの件については集中して審議したほうがよいとの御意見もちょうだいしておりますので、次回以降、事務局の準備が整いましたら議題とさせていただきたいと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、それから座席表をつづっております2枚紙をお配りしております。また、資料といたしまして、アピラマイシンの評価書案でございます。また、その他アピラマイシン関係の追加資料を1部お配りしております。また、机上配布資料として、前回、前々回御審議をいただいております食品安全委員会の「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」の改正案をお配りしております。関連の学会等に意見照会する案でございます。資料については以上でございます。

また、アピラマイシン関係の農林水産省からの資料をお配りしておりますので御参照いただきますようお願いいたします。資料の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。

事務局から以上でございます。

○唐木座長 資料は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」、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についての報告をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加の事項、いわゆる利益相反につきまして御報告いたします。

本日の議事につきまして、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、委員会決定 2 の (1) に規定いたします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。

○唐木座長 専門委員の先生方から提出していただいた確認書には間違いがないということよろしいでしょうか。

それでは、議題 1、「(案) 家畜等に使用するアビ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について」の説明を事務局からお願いします。

○小澤評価専門官 それでは御説明いたします。資料を御覧ください。こちらがアビラマイシンについての評価書案になります。

まず、3 ページ目を御覧ください。

審議の経緯を記載しておりますが、こちらにつきましては平成 15 年に農林水産省から諮問されております飼料添加物の一つとなります。

次に、6 ページを御覧ください。こちらからハザードの特定に関する知見になります。

まず、名称及び化学構造につきましては、一般名がアビラマイシンとなります。化学名はアビラマイシン A と B について記載しております。化学構造につきましても 29 行目から記載しております。

次の 7 ページに、アビラマイシン A と B の構造式を記載しております。

5 行目から有効成分の系統となりますが、アビラマイシンは *Streptomyces viridochromogenes* の発酵によって産生されるオルトソマイシン系の抗生物質でございます。幾つかの成分の混合物となっておりまして、アビラマイシン A が 60%以上、アビラマイシン B が 18%未満及び 14 の微量因子の混合物となります。注に微量因子の名称を記載しております。

抗菌活性につきましては、アビラマイシン A、B、C 及び D について検討されておりまして、A と B は C と D に比べて活性が強いことが確認されております。

アビラマイシンは、日本においては飼料添加物として指定されておりまして、動物用医薬品又はヒト用医薬品としては使用されておられません。

アビラマイシンについてはオルトソマイシン系抗生物質となるのですが、アミノサイクリトール残基を持つ亜群と、ジクロロイソエバニノ酸エステルの亜群の 2 つの亜群に分

類されております。

アビラマイシンはエバニノマイシン類に分類されておまして、エバニミシン、エバニノマイシン A、B、C、フランバマイシン、クラマイシンなどが含まれます。

アビラマイシンとエバニミシンの両剤については、次の 8 ページになりますが、エバニミシンが追加のオルセリン酸、L-ニトロ糖群、置換デオキシ糖を保有する部分が異なっております。こちらは構造式を図 1 に示しております。

人体用には古くからエバニノマイシン類の開発が試みられてきておりますが、腎毒性の問題で開発は中断されております。また最近、1990 年代に同系統のエバニミシンの開発が試みられておりましたが、臨床試験中に開発が中止されておまして、現状ではアビラマイシン及び同系統のヒト用医薬品並びに開発途中品は存在しない状況となっております。

また、エバニノマイシン類、フランバマイシン及びクラマイシンのいずれも飼料添加物、動物用医薬品又はヒト用医薬品としては用いられておりません。

16 行目から関連する系統となりますが、オルトソマイシン系抗生物質ということで、先ほど御説明したようにアミノサイクリトール残基を持つ亜群とジクロロイソエバニノ酸エステルを持つ亜群の 2 つの亜群に分類されておまして、前者にはハイグロマイシン B、DESTマイシン類が含まれますが、後者にはフランバマイシン、エバニノマイシン、アビラマイシンが含まれます。本評価書案では専ら後者について、狭義のオルトソマイシン系抗生物質と扱うこととしております。

次に、26 行目から使用方法について記載しておりますが、次の 9 ページにかけては飼料安全法での一般的な規制について記載しております。

アビラマイシンにつきましては、原体は飼料級で、発酵培地から抽出を行わず、そのまま濃縮、乾燥させたものとして指定を受けております。

25 行目から対象飼料及び添加量として表がございますが、アビラマイシンについては鶏と豚に使用されるものとなります。うずらにも使用が認められておりますが、その場合は鶏に準じて使用されることとなっております。

次の 10 ページから、同一飼料に二つ以上の飼料添加物を用いる場合の規制となります。こちらにも以前ポリエーテル系などでお示ししている表になりますが、表の中の同一欄内の 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。

下の表には、アビラマイシンと併用可能である抗菌性飼料添加物について記載をしております。

11 ページの 10 行目からアビラマイシンの使用量を記載しております。アビラマイシンは 1992 年に飼料添加物として指定されておまして、それ以来、製造販売が行われております。

検定合格数量は数年ごとに変動が認められておまして、2004 年までピーク時は 15 トン程度、最低時は 5 トン程度の間で推移しておりましたが、2005 年以降は 17~23 トン程度で推移しております。本剤は、最初は豚用としての使用が多かったのですが、近年

は鶏向けの使用が増加する傾向となっております。

18 行目からは、海外における評価、規制の状況等でございます。

アビラマイシンは現在、オーストラリア、ニュージーランド、メキシコ、ブラジル、中国、韓国、東南アジアその他で豚又は鶏向けに使用されております。いずれの国においても獣医師による処方は不要となっております、飼料工場における添加が可能となっております。

国によりましては、成長促進目的のみではなく、疾病の治療・制御的な効能、豚では下痢症の制御、鶏では壊死性腸炎の制御などについても用いられております。このような効能が順次ふえております。

欧州連合（EU）では、飼料添加物については 2006 年から抗菌性飼料添加物は成長促進目的の使用が禁止されております。また、米国においては治療・制御的な効能を目的として現在、動物用医薬品としての承認が申請されている状況となっております。

次に、薬剤耐性に関するリスク評価についてですが、EU では抗菌性成長促進剤全般における評価というものが行われておりまして、その他の国でもやはり全般的な耐性菌リスク評価というものが行われております。ただし、アビラマイシン単独での評価というものは行われておりません。

その次の部分で、事務局で修文をさせていただいておりますが、こちらについて EU での成長促進目的の使用の禁止に関する記載が後段の記載と重複しているため削除させていただきます。

一方、オーストラリア及びニュージーランドでの評価は特段の指摘はなく、継続して使用されております。

次に、12 ページの 3 行目から対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態となります。

こちらから 15 ページにかけてアビラマイシンのラット、豚、鶏における吸収・排泄、分布・蓄積、代謝について記載しておりますが、まとめが 4 行目からの部分となります。

アビラマイシンは豚及び鶏に対して飼料添加により経口的に投与され、その後、腸管を第一の標的部位として消化管内の細菌叢に対して作用しますが、血液中への吸収はほとんど起こらず、組織の分布についても限られたものとなっております。そのため、通常の非経口投与や経口投与で求められる薬物動態パラメータについては検討されておらず、わずかに吸収されるものの分布、代謝及び排泄について検討されております。

これら一連の試験の結果、ラットでは糞中に排泄された総放射活性中の未変化のアビラマイシン割合が高いという結果となっております。これはラットの腸管が短いため、アビラマイシンが加水分解を受ける時間が短いためであると推定されました。アビラマイシンは試験したラット、豚又は鶏のいずれの動物種についても全身への吸収はほとんどないこと、代謝様式はこれらの動物種において本質的な差はないこと、各種の臓器、組織から検出されるものは代謝物のみで、未変化体は検出されないこと、消化管で広範に分解され、

糞便中への活性成分の排泄はごくわずかであること等が判明しております。

以下に具体的な試験内容を示しておりますが、本日欠席の細川先生より、これはほとんど吸収されないものであるため問題ないのではないかというコメントをいただいております。

また、事務局で修文をさせていただいている部分がございます。14 ページの 21 行目を御覧ください。分布・蓄積についての豚の試験になりますが、豚に ^{14}C 標識アビラマイシンを 4 日間、7 日間又は 10 日間投与しております。その後、豚を安楽死処置して、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び胆汁を採取して放射活性の分布を調べております。

その結果ですが、修文前は「定常状態に達しており」と記載していたのですが、意味がわかりにくいと考えられましたので「投与 4 日と投与 7 日及び 10 日で放射活性に差はなく、蓄積性はなかった。」との記載に修文をさせていただいております。

次に、15 ページの 8 行目からの鶏の試験についても同様な修文をさせていただいております。こちらにも鶏にアビラマイシンを 4 日間、7 日間又は 10 日間投与しております。4 日間、7 日間と 10 日間投与の間で組織の分布を比較しております。8 行目からですが、こちらにも「定常状態に達しており」という記載をし、「投与 4 日又は 7 日で放射活性は検出限界値付近の値を示すか検出限界以下となり、蓄積性はなかった。」という記載としております。この記載の修正については、後ほど御意見をいただければと思います。

次に、16 ページの 1 行目から抗菌活性の作用機序及びタイプとなります。

まず、作用機序についてですが、アビラマイシン及び同系統のエバニノマイシン類については、他の抗菌性物質の系統とは異なる機序で細菌のタンパク合成を阻害するものになります。

具体的な機序については、エバニノマイシンについて調べられておりましたが、7 行目からになりますが、エバニノマイシンはリボソーム 50S サブユニット中の 23S rRNA のドメイン V のヘリックス 89 及び 91 並びに近接する L16 リボソームタンパクと特異的に結合することが、耐性変異株に関する生化学的及び分子遺伝学的手法を用いた解析によって認められております。これにつきましては、アビラマイシンでも同様の作用機序であることが確認されております。

より具体的な機序については 22 行目からになりますが、アビラマイシンとエバニノマイシンは、これらの部位と結合して翻訳開始因子 2 と 23S rRNA の会合を阻害して、引き続き翻訳開始過程の 70S 開始複合体の形成を阻害して、タンパク合成の翻訳開始を阻害するというものになります。

タンパク合成阻害剤については、ここに記載してあります 14 員環や 16 員環のマクロライドやクロラムフェニコールがあるのですが、これらのタンパク合成阻害剤と異なる機序であるため、他系統の抗菌性物質の交差耐性は認められず、また他系統のタンパク合成阻害剤に対する耐性株もオルトソマイシン系抗生物質に交差耐性を示していないということになります。

37 行目から作用のタイプになりますが、*Clostridium* での検討の結果、アピラマイシンは高濃度では殺菌的に作用しますが、最小発育阻止濃度（MIC）レベルでは静菌的に作用することが認められております。

次に、17 ページ、2 行目から抗菌スペクトル及び感受性菌の分布となります。

抗菌スペクトルにつきましては、表 1 と表 2 にお示ししておりますが、基本的にはグラム陽性菌に抗菌活性を示すものとなります。

一方、ほとんどグラム陰性菌は、アピラマイシンに自然耐性を示します。グラム陰性菌には外膜があり、それを透過することができないためであると考えられております。

また、10 行目からですが、アピラマイシンは成分間で抗菌スペクトルに多少差がありまして、アピラマイシン A 及び B は *Clostridium* と *Lactobacillus*、*Streptococcus*、*Enterococcus* に対してアピラマイシン C 及び D よりも強い抗菌活性を示しております。

また、アピラマイシン A は、*Clostridium* 及び *Streptococcus* に対して B よりも強い抗菌活性を示し、アピラマイシン B は *Staphylococcus* に対して強い抗菌活性を示すというように、多少成分間で差があることが確認されております。

次の 18 ページの 3 行目から、対象とする家畜等の病原菌に対する MIC の分布ですが、日本ではアピラマイシンは飼料添加物として指定されており、対象とする家畜等の病原菌はないことを記載しております。

次に、指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布になります。

アピラマイシンを使用することが可能である家畜等、すなわち豚及び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となります。しかし、サルモネラ及び大腸菌は先ほど御説明しましたとおりグラム陰性菌であることから、アピラマイシンに対しては自然耐性を示します。

カンピロバクターにつきましても、グラム陰性菌であるため自然耐性を示すと思われませんが、その知見は現時点では見つかっていないことを記載しております。

アピラマイシンに感受性を示すのは腸球菌と *C. perfringens* ということになるのですが、これらについて家畜由来株の MIC の分布を以下に記載しております。

まず、16 行目から腸球菌になりまして、豚及び鶏由来腸球菌に対するアピラマイシンの MIC 分布をそれぞれ表 3 及び表 4 に示しております。表 3 は次の 19 ページになりますが、豚から分離された腸球菌のアピラマイシンの耐性状況となります。

表の上が *Enterococcus faecium* になりまして、半分から下からは *Enterococcus faecalis* の結果となります。耐性率を中央から右側に記載しておりますが、豚由来株については、*E. faecium*、*E. faecalis* どちらについても耐性はほとんど認められておりません。

次の 20 ページの表 4 が鶏から分離された腸球菌のアピラマイシンの耐性状況となります。こちら先ほどと同様に、上が *E. faecium*、下が *E. faecalis* になります。こちらでは *E. faecium* のデンマークの 1997 年の株で 65.4%という高い耐性率となっております。

このことについては、下にフィンランドとノルウェーの株の報告がありますが、これが同じ文献の報告となりまして、フィンランドとノルウェーでは耐性率が 0%になっております。これらの国ではアビラマイシンは使用されていないということで耐性が認められていないのではないかと考えられます。

一方、デンマークではアビラマイシンはこの当時は非常に使われておりまして、その結果を反映している可能性があると考えられます。ただし、それ以降のデンマークの耐性率を見ていただきますと、年々減少しており、2010 年には 0%となっております。

デンマークにおけるアビラマイシンの使用量につきましても、大体 1996 年がピークとなっております。それ以降減少しているという状況となっております。

次の 21 ページに表 5 がございますが、こちらは日本国内で動物から分離された腸球菌に対するアビラマイシンの耐性動向ということで、JVARM での結果となります。こちらの表につきましても、腸球菌の菌種と動物種を分けていない結果となりますが、耐性率は一番右側のカラムになります。2003 年に 18.5%と多少高い値を示しているのですが、それ以降は大体 10%程度で推移している状況となっております。

また、MIC₅₀ と MIC₉₀ につきましても、特に大きな変動はないということで、特に耐性化するような状況にはないということがわかるかと思えます。

次に、5 行目からは *Clostridium* の結果でございますが、表 6 に結果をまとめておりまして、日本での報告はないのですが、米国、スウェーデン、ノルウェー、デンマークにおける鶏と七面鳥の由来株の報告となります。こちらにつきましても、特に耐性は認められておりません。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○唐木座長 21 ページ、12 行目までの説明がありましたが、ここままで何か御質問、御意見ございますか。

12 ページの 14 行目を見ていただきますと、真ん中あたりに「消化管で広範に分解され」という文がありますが、分解が広範というのは少しわかりにくいですね。これは程度が大きいのだったら大部分が分解され、速度だしたら急速に分解され、原文は何ですか。多分程度のことだろうから「大部分が分解され」ということだろうと思いますが、事務局で調べて修文をしてください。

○関口課長補佐 わかりました、確認させていただきまして、適切に修文させていただきます。ありがとうございます。

○唐木座長 それから、17 ページの表 1 は「アビラマイシンの抗菌スペクトル」と書いてありますが、18 ページは同じものだと思いますが、対象が違うのみですが、「アビラマイシンの標準株等に対する」と記載していますね。多分、表 1 も標準株等に対するものを調べているだろうと思いますので、これも調べて、統一を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。表については整理をさせていただきます。

○唐木座長 それから 17 ページの記述で気になったのは、10 行目から、アビラマイシン

A 及び B は、C 及び D よりも *Clostridium* などに対して強い抗菌活性を示すと書いてあるのだが、表は、全部混合物のアビラマイシンで実施しているわけですか。その中から A、B を取り出せばこうだということですね。

○関口課長補佐 そうです。

○唐木座長 文章があつてすぐ表があるとわかりにくいので、その辺がわかるとよいのですが。混合物で実施したと最初から書いてあるからよいのかもしれませんが、10 行目に表 1 及び 2 はアビラマイシンの混合物についての検査結果であるが、アビラマイシン A 及び B は、C 及び D より強いことも知られているというような注釈がここに入るとよいですね。そのように考えてください。

○関口課長補佐 わかりました、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、引き続き説明をお願いします。

○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。21 ページの 13 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なります。

まず、ヒト用抗菌性物質との交差耐性になります。アビラマイシン及びエバニノマイシンが属するオルトソマイシン系抗生物質は、ヒトの医療では使用されておらず、ヒト用に使用される他の系統の抗生物質と構造的にも作用機序的にも類似性はありません。

アビラマイシンはエバニノマイシンを含む他のオルトソマイシン系抗生物質との間では交差耐性を示します。ただ、既に述べたようにアビラマイシンとエバニノマイシンの作用機序は非常に独特ということで、ヒトの医療上用いられる他のいかなる系統の抗生物質とも交差耐性を示さないということが報告されております。

また、共耐性についても現在まで知られておらず、その作用機序や周知の耐性機序や遺伝子学的検討からも、アビラマイシンを家畜に使用することによって起こり得るヒト用抗菌性物質との交差耐性や共耐性の可能性は低いと考えられております。

次に、ヒト用抗菌性物質としての重要性についてでございますが、エバニノマイシンを含むエバニノマイシンは、先ほども説明しましたが、ヒト用治療薬としての開発を検討されてきた薬剤であり、臨床的に重要な幾つかのグラム陽性菌に対する優れた抗菌活性が注目されておりました。数年前にエバニノマイシンのヒトへの応用が考慮されたときには、アビラマイシンの動物への使用について、薬剤耐性菌の観点から懸念が持ち上がっております。これにつきましては、エバニノマイシンがヒトに使用されることになった場合に、アビラマイシンの動物への使用により生じた耐性菌がヒトに移行してエバニノマイシン耐性を示すことによりヒトでの治療効果の低下、とりわけヒト医療上重要な腸球菌等のグラム陽性菌での耐性菌の出現によって、ヒトの感染症治療の治療薬として期待されるエバニノマイシンの抗菌効果の低下が起こるのではないかという懸念によるものとなっております。

ただし、初期の検討では、エバニノマイシンについて試験が行われましたが、不可逆性の腎毒性のあることが明らかになっております。その直近の開発品目であったエバニノマイシ

ンに関しましては、このような腎毒性はないと考えられまして、ヒトによる臨床試験も行われましたが、第三相臨床試験において、その効果と安全性のバランスから開発は中止されております。現在、エバニミシンの開発再開についての新しい情報はなく、また同系統の新規物質の開発についての情報もない状況です。そのため、現時点では、オルトソマイシン系抗生物質のヒトへの応用については、検討されていないと考えられます。

次に、31 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のうち、耐性獲得に関する試験になります。

まず、*in vitro* の試験でアビラマイシンの耐性獲得性について、*Staphylococcus* 及び *Streptococcus* を用いて液体培地を用いた継代培養によって試験を行っております。その結果、*Staphylococcus* については 10 代の培養で、*Streptococcus* については 4 代の培養で耐性を獲得しております。この耐性はアビラマイシンを含まない培地で 40 代まで継代しても耐性を消失することはありませんでした。

次に、*in vivo* での試験になります。これは豚を用いた試験で、アビラマイシンとタイロシンを投与して、分離される *E. faecium* の感受性について調査をしております。分離された腸球菌から *E. faecium* と同定された菌株を投与群、対照群それぞれ 40 株ずつ選出し、MIC を測定しております。その結果、投与群と対照群で *E. faecium* に対するアビラマイシンの MIC に差はみられず、これらの抗菌剤添加の影響が最小限であることが示されております。

次に、交差耐性に関する試験で、まず *in vitro* の試験になります。

動物由来の *Clostridium* と *Staphylococcus*、糞便由来レンサ球菌、*Bacteroides* を用いて寒天平板による継代培養によって試験を行っております。その結果、*Bacteroides* 及び数種の *Staphylococcus* は 2 回の二次培養後に耐性を獲得しております。残りの *Staphylococcus* とレンサ球菌は 3~5 回の二次培養後に徐々に耐性を獲得しておりますが、*Clostridium* については耐性を獲得していません。アビラマイシンに対して耐性を獲得したこれらの株について、他系統の抗菌性物質に対する感受性を調べておりますが、いずれの薬剤に対しても交差耐性は認められておりません。

次に、*in vivo* の試験で、豚と肉用鶏にアビラマイシンを添加した飼料を給与しております。経時的に直腸便から大腸菌を分離して各系統の抗菌性物質に対する耐性大腸菌数と総大腸菌数の割合を調べております。その結果、耐性割合については一定の傾向は認められておりません。アビラマイシンの投与によっても、大腸菌のこれら薬剤に対する耐性獲得に影響は認められておりません。

次の試験では、アビラマイシン製剤を豚の飼料に添加して、腸内の大腸菌、腸球菌、乳酸菌、*Clostridium* 及び *Bacteroides* について耐性状況を対照群と比較しております。その中で、腸球菌はアビラマイシンについて耐性を獲得しておりますが、他の系統の抗菌性物質に対する感受性には影響が認められていません。その他の菌種については、耐性率の上昇は認められておりません。この結果から、豚の育成期へのアビラマイシンの飼料添加

投与は、検討した 5 種のグラム陽性、陰性の腸内細菌に対して交差耐性の選択を引き起こさないと結論されております。

24 ページの 1 行目から、薬剤耐性及び耐性決定因子の機序となります。

まず、アビラマイシンとエバニミシンについては、作用機序としましては先ほど御説明したとおり、細菌細胞内の 50S リボソーム中にある 23S rRNA 及び L16 リボソームタンパク質と結合することによって生命活動に必須な細菌のタンパク合成におけるペプチド伸張過程を阻害するというものになります。耐性獲得菌では、薬剤の結合部位が変化して薬剤の結合が阻害されることによって、タンパク合成が抑制することができなくなるというものがああります。

9 行目ですが、「タンパク合成が抑制することができなくなる。」と記載しておりますが、「タンパク合成が」を「タンパク合成を」に修正させていただきたいと思ひます。

この薬剤結合部位と耐性化の詳細な機序については、まずエバニミシンについて検討されておひまして、50S サブユニット中の 23S rRNA サブユニットのヘリックス 89、91 及び L16 リボソームタンパクの関与することが示されておひます。アビラマイシンにつきましても、同様の結合部位でリボソーム 50S に結合することが確認されておひます。

以下にその詳細をまとめたということで、16 行目からですが、こちらも修正させていただいておひますが、「ヒトの」と記載しておりますが、ヒトではないものも混じっておひましたので、削除しております。

また、17 行目「大腸菌」と記載しておりますが、こちらは大腸菌ではなく *Halobacterium* という菌でありましたので、こちらも修正しております。*Streptococcus* と *Staphylococcus* 又は *Halobacterium* の薬剤耐性変異株を用いた試験の結果、耐性変異株は L16 タンパクをエンコードした遺伝子 *rplP* の変異及び/又は 23S rRNA 遺伝子の変異を保有しておひまして、そのためにリボソームのオルトソマイシン系抗生物質に対する標的部位の薬剤結合親和性が低下しておひます。

動物由来の腸球菌を用いた検討でも、*rplP* 又は 23S rRNA 遺伝子変異によるアビラマイシン及びエバニミシンへの耐性付与が示唆されておひます。

次に、もう一つの機序としましては、メチルトランスフェラーゼによる 23S rRNA のヘリックス 89 のメチル化が示されておひます。これによって、アビラマイシンとエバニミシンのリボソームへの結合親和性の低下と薬剤耐性化が起こります。このメチルトランスフェラーゼをコードする *emtA* 遺伝子というものにつきましても、トランスポゾン上に存在しておひまして、プラスミドからプラスミドへ伝達可能となります。また、メチル化についてはアビラマイシン産生菌である *Streptomyces viridochromogenes* における *aviRa*、*aviRb* 遺伝子によっても発現するということが報告されておひます。

こちらも修正させていただいておひますが、最初「*Streptomyces*」と記載していなかったのですが、こちらの記載の前に *Streptococcus* や *Staphylococcus* がございまして紛らわしいので、ここは *Streptomyces* という記載を追加しております。

次に、32 行目からは、動物から分離された株についてになりますが、動物から分離されたほとんどのアビラマイシン耐性腸球菌株は L16 遺伝子の染色体変異を保有しておりました。一方、2002 年にデンマークにおける鶏又は豚由来アビラマイシン耐性の *E. faecium* を用いた検討では、23S rRNA のメチル化に関与する *emtA* 遺伝子をプラスミド上に保有し、エバニミシン高度耐性を示す株は 304 株中 4 株、1.3%であったことから、本機序による耐性獲得頻度は低いと考えられました。

こちらも事務局で修正させていただいておりますが、「耐性獲得頻度」の「獲得」を追加しております。また、頻度ですので「少ない」というよりは「低い」という表現が適切ということで修正をさせていただいております。

39 行目から、薬剤耐性決定因子の伝達となります。

次のページになりますが、ヒト由来腸球菌について、エバニミシンの感受性が検討されております。エバニミシンはアビラマイシンと同一の系統に属するため、エバニミシン感受性株の割合からアビラマイシン感受性株の割合も類推可能であると考えられます。

次も事務局で修正させていただいておりますが、全体としての 404 株中というものを追記しております。その中で 2 株を除く全てのヒト分離腸球菌はエバニミシンに十分感受性を示しております。同様にアビラマイシンにも感受性であると推定されたと記載しております。当初「想定」と記載していたものをお送りしておりましたが、「推定」が適切ではないかと考えられましたので事務局で修正させていただいております。

「この例外となる 2 株」、こちらも「2 例」と記載していたのですが、「2 株」に修正しております。

これはデンマークで 2 例の下痢症状を示した患者から分離された株ですが、その 2 患者は入院しておらず、抗生物質治療は受けておりませんでした。

分離された腸球菌株は、いずれもアビラマイシンとエバニミシンの両薬剤に対して耐性を示すことが確認されております。両耐性株のパルスフィールドゲル電気泳動による解析の結果、両患者間で異なる菌株を保有していたこと、また、ヒトからの分離株は鶏由来のアビラマイシン耐性腸球菌との関連性がなかったことが明らかとなっております。

同じ報告で、鶏由来 4 株とヒト由来 2 株で、このヒト由来 2 株につきましても、上に記載してある株と同じということがわかるように「上述の」という記載を追加させていただいております。

鶏由来 4 株と上述のヒト由来 2 株のアビラマイシン及びエバニミシン耐性腸球菌が *emtA* 耐性決定因子を保有していることが確認されております。しかし、これらは鶏由来株とヒト由来株でサイズが異なるプラスミドに局在することが明らかになっております。本試験で検討された *emtA* 遺伝子保有エバニミシン耐性株からレシピエント株への耐性伝達性を検討した結果、6 株中 5 株で耐性が伝達されましたが、これらの株はアビラマイシンの耐性は付与されたものの、バンコマイシンやいくつかの他系統の抗生物質の耐性は付与されておりません。しかし、*emtA* 遺伝子はトランスポゾン上にあるということで、ヒ

ト及び動物由来菌は同じ耐性遺伝子を共有するため、両者間である程度の頻度で遺伝子交換の起こる可能性はあると考えられました。

23 行目から共耐性の可能性となります。

これまでの知見では、アビラマイシン耐性遺伝子と他の抗生物質に耐性を付与する遺伝子との関連性は認められておりません。先ほど述べたとおり、食用動物由来のほとんどのアビラマイシン耐性腸球菌はプラスミド介在の *emtA* 遺伝子によるものではありません。さらに、検討を行ったヒト由来の 1 株及び鶏由来株のプラスミド介在性 *emtA* 遺伝子は、他の系統の抗菌性物質耐性遺伝子と関連していないことが示されており、

また、豚における試験ではアビラマイシンを投与された豚のうち、わずかな割合の豚由来株で *emtA* 遺伝子の選択が認められておりまして、本遺伝子の選択によりアビラマイシン耐性腸球菌のポピュレーション形成が想定されました。しかし、食用動物に用いられる他系統の抗菌性物質に対する耐性化は認められておりません。

さらに、疫学調査の結果、鶏由来のバンコマイシン耐性及び感受性の腸球菌におけるアビラマイシンの耐性率は両者間で同等であり、このことからバンコマイシンとの共耐性がないことが示唆されております。

以上の知見をまとめまして、37 行目からハザードの特定に係る検討を行っております。

アビラマイシンにつきましては、1992 年に飼料添加物として指定されて以来、国内では動物用医薬品及びヒト用医薬品としては用いられておらず、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ヒト用抗菌性物質はありません。交差耐性に関する試験におきましても、アビラマイシンを投与した豚及び鶏において、大腸菌の既存抗菌性物質に対する耐性の獲得に影響を及ぼしておりません。また、2000 年から 2009 年に行われました国内での動物由来腸球菌の抗菌剤感受性調査において耐性菌が報告されておりますが、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ の値の変化は小さく、耐性率が上昇する傾向にはなっておりません。耐性決定因子につきましては、プラスミド上に存在し、他の菌に伝達可能なことが報告されておりますが、動物から分離されたアビラマイシン耐性腸球菌において、この耐性遺伝子を保有している株は少ない状況になっております。

このようにアビラマイシン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認められた報告はありますが、耐性率が上昇する傾向にはないことから、アビ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はないと判断されました。

最後に、食品健康影響評価となりますが、アビラマイシンの使用によって耐性菌が選択される可能性は否定できませんが、アビラマイシンがヒト用医薬品として使用されていないこと、アビ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、アビ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した。

なお、最後に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いうことを付記しております。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○唐木座長 21 ページ、13 行目から 26 ページまでの説明がありました。結論としては、アビラマイシンを家畜等に使用した結果、薬剤耐性菌が生ずる可能性はあるが、その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いう結論でございます。御質問、御意見ありましたら、どうぞ。

○荒川専門参考人 22 ページの 22 行目の、その前にも記載があるのですが、ヒトに対しては不可逆性の腎毒性があるということが書かれていますが、投与経路としては経口なのか、あるいは血管内に投与したのか。

今回は飼料添加物の場合、経口投与ですが、経口投与でヒトに腎毒性があったのか、あるいは血管内投与で腎毒性が見られたのか、そのあたりもしわかれば補っていただくと評価の参考になるのではないかなという気がします。

○関口課長補佐 先ほど薬物動態で申し上げたとおり、この剤につきましては実験動物、あるいは豚、鶏等のデータでは消化管から吸収されないということで、詳細についてはまた確認させていただきたいと思いますが、ヒトでの動態もおそらく同様ではないかと考えております。投与経路としては経口の可能性は低いと考えておりますが、確認をさせていただきたいと思います。必要であれば修正等させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 多分吸収されないから経口ではないでしょう。確認をしてください。

そのほかに何かございますか。

○荒川専門参考人 もう 1 点。23 ページの 15 行目あたりですが、アビラマイシンはドメイン V の 2,508 番や 2,509 番あたりと L16 リボソームプロテインに結合するということですが、同じようにドメイン V の 2,500 番あたりに結合するものとして、ここにはテトラサイクリン、ベンジルペニシリン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールが挙げられています。これ以外に例えばヒトでよく使われるものとしてリネズリドやクリンダマイシンなども 2,500 番あたりに結合すると言われていると思うのですが、そのあたりの薬との関係について、もしデータがあれば補っていただくと、特にリネズリドは結構今ヒトでよく使われている薬ですので、そういう情報があるとよろしいかなという気がします。

○唐木座長 事務局で今わかる答えはありますか。

○小澤評価専門官 今のところリネズリドやクリンダマイシンとの交差耐性についてのデータはこちらでは把握しておりませんが、調べまして何かありましたら記載を修正させていただきたいと思います。

○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。

それでは、結論の部分についてはこれでよろしいかどうか、ここについても御意見をいただきたいと思えます。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議結果を取りまとめたいと思えます。

幾つかの文言の修正はありますが、家畜等に使用するアピ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については、薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおいて審議した結果、家畜等にアピラマイシン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。なお、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るということにしたいと思えますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、事務局で作業をお願いします。

○小澤評価専門官 ありがとうございます。本日御意見いただいた内容につきましては、事務局で内容を修正いたしまして専門委員の方々に御確認いただきたいと思えますので、よろしく願いいたします。

修正した評価書案につきましては、委員会報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思えますので、よろしく願いいたします。ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、事務局からその他の説明をお願いします。

○関口課長補佐 その他についてでございます。冒頭、簡単に御説明させていただきましたが、前々回、前回、本ワーキンググループで御検討いただきました本委員会のヒトの医療上重要な抗菌性物質のランク付けにつきまして、前回までの御審議の結果、関係の学会等へ意見照会をさせていただくこととさせていただきましたので、その資料案を取りまとめました。それでは簡単に御説明させていただきたいと思えます。

資料につきましては、「机上配布資料」と左上に記載しておりますが、「「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」の見直し案に関する御意見及び情報の提供について」という肥料・飼料等専門調査会、微生物・ウイルス専門調査会の連名で発出させていただくものでございます。

通しのページ数を資料の一番下を書いてある数字で振っておりますが、5 ページ「別添」とございます、こちらに前回、前々回御審議いただきました結果を踏まえました、抗菌性物質のランク付けの改正の案を添付しております。

変更の詳細につきましては後ろから 3 枚目、35 ページでございますが、新旧対照表がございますので、改正案の内容につきましてはこちらを御参照させていただきたいと思えます。

こちらの新旧対照表でございますが、右側のカラムが現行、左側のカラムが改正案となっております。

主な改正の内容といたしまして、「3. 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ランク付け」が中心になります。

まず、新たにランクⅠ、極めて高度に重要なものがございますが、こちらに昨年、ヒト用医薬品として承認されております「グリシルサイクリン系に属するもの」を新たに追加するとしております。

また、次の 36 ページ、オキサセフェムでございますが、こちらは現行ではランクⅠとランクⅡでそれぞれの世代のセフェムごとに分けて記載をしておりました。「オキサ型」と記載しておりますが、今回オキサセフェムにつきましては全て第 3 世代、第 4 世代に含めたランクⅠとさせていただきます。なお、セフェム系の記載につきましては、現段階では現行のランク付けの記載をもとに関係学会等に意見照会をさせていただきたいと考えております。

また、ランクⅢに分類されておりましたポリペプチド系のうちコリスチン及びポリミキシン B につきまして、ランクⅠとさせていただきます。

その他、ランクⅡとなっておりましたモノバクタム系を、ランクⅠとさせていただきます。

続きまして、ランクⅡの高度に重要なものがございますが、こちらにつきましてはランクⅢに分類されておりましたクロラムフェニコール系についてランクⅡとさせていただきます。

また、ランクⅠに分類されておりましたストレプトグラミン系につきましては、ランクⅡとさせていただきます。

その他、ランクⅢに分類されておりましたペニシリン系のうちペニシリナーゼ抵抗性及び耐酸性を有するものにつきまして、こちらもランクⅡとしております。

最後のランクⅢ、重要なものがございますが、先ほどポリペプチド系のうちコリスチンとポリミキシン B についてランクⅠにさせていただいたということで、ポリペプチド系に属するもののうち、コリスチンとポリミキシン B を除いております。

また、「5. ランク付けの見直しを行った抗菌性物質とその理由」につきまして、39 ページまでございますが、追加の記載をさせていただきます。

また、39 ページの下からでございますが、「6. 主な参考文献」として、今回の見直しに当たって新たに追加した参考文献について、次の 40 ページまででございますが、追記させていただきます。

こちらのランク付けにつきましては、個別の抗菌性物質の名称ではなく、系統等によって記載をさせていただきますが、個々の系統の具体的な抗菌性物質につきましてはこちらの資料の 29 ページに「国内に流通する主なヒト用抗菌性物質の例」として個別の成分を示させていただきます。関連の学会等に意見照会させていただく際には、こ

ちらもあわせてお示しをさせていただきたいと考えております。

なお、前回の本ワーキンググループにおきまして、田村先生からこちらのランク付けの抗結核薬の記載を個別の成分としたほうがよいのではないかという御意見をいただいているところですが、事務局でこちらのランク付けの作成経緯等を確認させていただきましたが、ランク付けにつきましては先ほど申し上げましたとおり、個別の成分ではなくて系統等でまとめることとしておりますので、こちらのランク付けにつきましては現行のように抗結核薬という記載になってしまいますが、個別の抗結核薬の内容につきましてはこちらを御参照していただくようにして関連学会等には御案内をさせていただきたいと考えております。

また、セフェム系につきましても、こちらで具体的なものをお示しさせていただきたいと考えております。

資料 3 のうち、下線が引いてある成分について今回新たに見直されたものとなっております。

また、その他の参考資料ということでございますが、13 ページから 15 ページにございます平成 15 年に抗菌性の飼料添加物と、それと同系統の動物用医薬品に関しまして、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の要請を農水省から受けておりますが、その要請文でございます。

それから、17 ページから 28 ページにございます、現在、薬剤耐性菌の食品健康影響評価で使用しております評価指針につきましても、参考に添付させていただきたいと思っております。

その後 31 ページから資料 4 ということで、前々回、前回のワーキンググループで御審議いただいた際の改正案の概要資料でございますが、そちらを取りまとめたものを添付させていただきます。

今回の意見照会につきましては、先ほど申し上げましたとおり肥料・飼料等、それから微生物・ウイルス専門調査会の連名でこちらの資料 3 ページの別記にございます日本細菌学会を初めといたします、ヒト用の抗菌性物質に関連する 4 学会に意見照会をさせていただきたいと考えております。

また、こちらの学会等に意見照会を正式にさせていただく際には、先生方にも改めてお知らせさせていただきますので、よろしく願いいたします。

説明は以上でございます。御検討賜りますようよろしくお願いいたします。

○唐木座長 セフェム系の分類についてはまだ議論が続いているということで、現状のままの形でここには記載をされているということでございます。何か御質問、御意見ございますか。

○館田専門委員 前に議論されたのかもしれませんが、29 ページのケトライドでテリスロマイシンが入っていますが、たしかヒトでは内服剤ではもう使われなくなってしまった薬だと思うのですが、何かほかの用途で使われているのですか。

○関口課長補佐 用途まで細かく確認はしておりませんが、平成 18 年にこちらのランク付けを作成した際に同様の抗菌性物質の例というものを関連の学会等に示させていただいております。そのときのものを参考に作成しております。用途につきましては、またこちらで確認させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○館田専門委員 多分、使われなくなっていると思います。

○唐木座長 昔のものをそのまま出しているようですが、現在の状況に応じてこれを改訂したものを出したほうがよいかもしれないですね。

○関口課長補佐 こちらの資料 3 につきましては、今回のランク付けの変更案に基づいて、前回のものから修正したものに下線を引いた資料となっております。

ケトライド系につきましては、こちらのランク付けで現段階では記載しておりますので、また改めてこの取扱いについて御審議いただければと考えております。

○唐木座長 ということでよろしいでしょうか。

ほかに何かございますか。

○荒川専門参考人 館田先生のお話と同じように、ガチフロキサシンも今は使われていませんよね。だから、29 ページのフルオロキノロン系のガチフロキサシンなど、次の見直しのときにそこらあたりも検討課題として残しておかれたほうがよいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

○関口課長補佐 ありがとうございます。また後日、改めまして検討させていただきたいと考えております。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○館田専門委員 ガチフロキサシンと、あとスパルフロキサシンも使われなくなっていますよね、内服用は。

○関口課長補佐 今回御指摘いただいた抗菌性物質の成分については、承認が整理されているか等も含めて整理させていただきたいと思っております。

○唐木座長 それでは、この件はそれでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

事務局からほかに何かございますか。

○関口課長補佐 こちらの件については手続を進めさせていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

特段、事務局からその他ございませんが、次回の日程につきまして御連絡させていただきたいと思っております。次回の本ワーキンググループにつきましては、平成 25 年 6 月 18 日火曜日の午後を予定しております。議題等固まりましたら御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

○唐木座長 それでは、本日の議事はこれで終了させていただきます。御協力ありがとうございました。