

食品安全委員会

肥料・飼料等（第80回）／微生物・ウイルス（第47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12月6日（金） 10：05～12：23
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - （1）ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
 - （2）その他
4. 出席者
 - （専門委員）
荒川専門委員、池専門委員、今田専門委員、甲斐専門委員、砂川専門委員、
田村専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、吉川専門委員
 - （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、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、伴辺課長補佐、
小澤評価専門官、村山係長、秋山技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況
 - 資料2 （案）ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
 - 資料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・情報の概要及びそれらへの専門調査会の回答（案）
 - 資料4 （案）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
 - 参考資料1
 - 参考資料2

6. 議事内容

○吉川座長 定刻になりましたので、始めたいと思います。

今回、第 80 回肥料・飼料等／第 47 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）を開催したいと思います。

それでは、本日、豊福専門委員は御欠席ということで、10 名の専門委員が御出席です。

甲斐専門委員におかれましては、10 月に新たにこのワーキンググループの専門委員に就任していただきました。ありがとうございます。初めての出席ということになりますので、簡単に御挨拶をお願いします。

○甲斐専門委員 東京都健康安全研究センターの微生物部長をしております甲斐と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。私は、昭和 50 年に健康安全研究センターに、当時の東京都立衛生研究所ですが、入りまして、ずっと細菌性食中毒の原因究明といひますか、病因物質の究明にかかわってまいりました。今回、こちらの委員会に加えていただきまして、まだわからないことだらけでございますが、どうぞよろしくお願ひいたします。

○吉川座長 よろしくお願ひします。

それでは、今日の議題に入りたいと思います。事務局から議事・資料の確認をお願いします。

○伴辺課長補佐 それでは、本日の議事・資料の確認をさせていただきます。

議事は、「ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」及びその他になります。

資料を確認しますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表をお配りしております。それから資料 1 としまして、薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況。資料 2 は、（案）ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について。資料 3 は、「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・情報の概要及びそれらへの専門調査会の回答（案）。資料 4 は、（案）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でございます。

机上配付資料 1 ですが、フロモキシセフの重要度のランク付けについて、机上配付資料 2 として、ESBL 産生菌感染症治療における有効性に関する知見。机上配付資料 3 として、池先生から御提供のあったセフェム系薬の使用量等の資料をお配りしてございます。その他、参考資料 1 及び 2 をお配りしております。

不足の資料等、ございませんか。よろしいでしょうか。

○吉川座長 それでは続きまして、利益相反に関する確認をさせていただきたいと思ひます。

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について報告を行ってください。

○伴辺課長補佐 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た確認書を確認しましたが、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専門委員はいらっしゃいませんでした。

○吉川座長 専門委員の方から提出していただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

はい。ありがとうございます。

それでは、議題に入りたいと思います。ガミスロマイシンは、今回、新規治療薬の第 1 回の審議ということで、かなり説明に時間を要すると思います。今日は 2 時間で終わるという格好で進めたいと思いますので、できるだけ協力をお願いします。また、最後の 30 分はその他の議題になっている前回からの継続になっている案件に充てたいと思いますので、御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、議題 1、ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、審議したいと思います。

最初に、事務局から資料の説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは御説明いたします。本日御審議をお願いします、ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてです。本件は農林水産省から要請がありました、ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤における「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」についての食品健康影響評価ということになります。

本評価書案につきましては、「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関する評価指針」に基づき作成しております。基本的な評価書の構成としましては、現在まで答申を行っておりますツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤の評価書やピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤の評価書の構成に沿って作成しております。

それでは、資料 2 に基づき御説明させていただきます。

まず、4 ページを御覧ください。審議の経緯となりますが、このものにつきましては平成 25 年 11 月 18 日の食品安全委員会に諮問が行われております。抗菌性物質ということで、一日摂取許容量（ADI）の審議につきましては、今後、肥料・飼料等専門調査会で行われる予定となっております。今回は薬剤耐性菌に係る評価を行うこととなります。

次に、6 ページを御覧ください。評価の経緯及び範囲等ということで、経緯につきましては、先ほど御説明しましたとおり、農林水産省から要請があったということで、評価を行うこととなります。これにつきましては、「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」について、評価指針に基づき、評価を行うということとなります。

次に、評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方ですが、評価の対象としましては、このものが牛の飼養過程において使用されることから、評価の対象を「牛由来の畜産食品」が介在する場合のものとしております。

その下に薬剤耐性菌についての説明がございますが、特にブレイクポイントが問題になることがありますので、その説明を記載しております。33 行目から CLSI のブレイクポイントについて、次の 7 ページの 3 行目から日本化学療法学会のブレイクポイントについて、また、7 行目から細菌学的ブレイクポイントについて記載しております。

その次に、評価対象動物用医薬品の概要となります。有効成分はガミスロマイシンとなりまして、マクロライド系の抗生物質です。

効能・効果は、有効菌種は *Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Mycoplasma bovis* で、適応症は、牛の細菌性肺炎となります。

用法・用量等は、体重 1 kg 当たりガミスロマイシンとして 6.0 mg（力価）を単回頸部皮下注射するものとなります。対象動物は牛で、生後 13 か月を超える雌の乳牛には使用できないとなっております。ただし、その後搾乳されなくなったものについては使用できることから、「（食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。）」という形になっております。承認の際には、本剤投与後、食用に供する目的で出荷等を行ってはならない期間（使用禁止期間）が設定されることとなっております。

次に、開発の経緯についてです。ガミスロマイシンは 15 員環マクロライド系抗生物質となります。牛の細菌性呼吸器疾患の原因菌であるグラム陰性菌及びマイコプラズマに対して抗菌活性を有することが確認されたことから、動物用医薬品として開発され、2008 年に EU、2011 年に米国、そのほかにオーストラリアやカナダ等で承認されております。ガミスロマイシンは、ヒト用医薬品としては使用されておられません。今回の承認申請は、牛用の注射剤としての申請となります。

次に、有効成分であるガミスロマイシンの名称、構造式等です。一般名、化学名、分子式、分子量及び構造式は、記載したとおりとなります。

有効成分の系統としましては、15 員環マクロライド系抗生物質ということで、細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することでペプチジル tRNA の転移を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害するものになります。

日本でヒト用医薬品として承認されているマクロライド系抗生物質は、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、ジョサマイシン、ロ

キタマイシン等がございます。さらに、動物用医薬品としてもマクロライド系抗生物質は使用されておりまして、エリスロマイシン、ツラスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、タイロシン、酢酸イソ吉草酸タイロシン、チルミコシン、ミロサマイシンが承認されております。マクロライド系抗生物質は、飼料添加物としても用いられておりまして、セデカマイシンとタイロシンが現在指定されております。

次に、動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の販売量になります。表 1 にその量をまとめておりまして、牛ではマクロライド系で 1,600 kg 程度で、豚ではマクロライド系が 30,000kg 程度、リンコマイシンも 30,000kg 程度となります。

19 行目から、ガミスロマイシンの海外における評価状況等でございます。まず FDA ですが、アメリカにおきましては、既にガミスロマイシンが承認されておりますが、ガミスロマイシンの評価書は公表されておられません。ここには、参考として同じ 15 員環のマクロライドであるツラスロマイシンの注射剤の評価について記載しております。

まずハザードに関しましては、マクロライド耐性カンピロバクターが特定されております。

28 行目から発生評価ですが、カンピロバクターのマクロライド耐性は、伝達性プラスミドを介するものではないということと、ツラスロマイシン製剤は、治療用の抗生物質製剤として、動物用医薬品の適正使用の原則に基づき使用されるということと、獣医師の処方の下でのみ用いられるということと、非経口の単回投与ということから、発生評価としては、限定されて使用されているということと、「Low」と評価されております。

次に暴露評価は、牛肉の消費量と牛肉のカンピロバクターによる汚染率というものを考慮しております。まず消費量に関しては、資料中に誤記がありましたので訂正させていただいておりますが、64.5 ポンド (29.3 kg) /年で多いということと、「High」とされております。カンピロバクターによる牛のと体と挽肉の汚染率は 0~4%で「Low」とされておまして、全体の評価としては「Medium」と評価されております。

24 行目から影響評価ですが、マクロライド系の抗生物質は、カンピロバクターによる感染症の治療に用いられているということ、その他レジオネラ症や *Mycobacterium avium* Complex (MAC) 等による重篤な疾病の予防及び治療に使用されるということと、ヒト用の医薬品としての影響評価は「Critically important」とされております。

この発生、暴露、影響評価の各評価結果からリスクの推定を行っておりまして、リスクの推定では「High」とされております。この部分なのですが、アメリカでも評価指針に基づいて評価しているのですが、その指針では影響評価において「Critically important」の場合、リスクは全て「High」になるという形になっておりますので、このような結果となっております。

ただ、結論としましては、処方せん医薬品であること、単回非経口投与による限定的な使用であること、モニタリングが行われていることなどを考慮しまして、当該製剤の承認については、食品の微生物学的な安全性に関する公衆衛生上のリスクはないとされてお

ます。

次の 11 ページからは欧州医薬品審査庁 (EMA) のものです。欧州で 2008 年に製剤が承認された際、EMA より承認申請資料に関するディスカッションペーパーが公表されておりまして、申請資料に用いられた各種試験データについて考察されております。その中で、ガミスロマイシンはヒト用医薬品としては用いられていないのですが、マクロライド系抗生物質は広範に用いられていることから、獣医療でのガミスロマイシンの使用は医療で用いられているマクロライド系抗生物質との交差耐性を選択する可能性があり、ヒト及び動物に用いられているリンコマイシン系抗生物質やストレプトグラミン B との交差耐性を示す可能性についても考察されております。一部、意味が明確になるように修正させていただいております。

また、ガミスロマイシンに限ったものではないのですが、食用動物に対してマクロライド系抗生物質やリンコサミドやストレプトグラミンを使用することに関する見解が公表されております。その中では、動物由来食品は薬剤耐性カンピロバクターを動物からヒトに伝達する可能性があるとしてされております。また、欧州では、カンピロバクター感染症が最も多い人獣共通腸管感染症であるということと、ヒトのカンピロバクター感染症の 90% は *Campylobacter jejuni* が原因であるということ。カンピロバクター感染症の多くの症例は症状が限定的であるということで、侵襲性となることはまれですが、治療が必要な場合はマクロライドが用いられております。ただし、マクロライド耐性カンピロバクター感染症において、ヒト医療で治療が失敗したという報告はないということになっております。さらに、リスク分析が様々行われておりまして、その中で、鶏又は牛由来マクロライド耐性 *C. jejuni* の感染において治療が不適切となるリスクは低いとされております。そのほか、多くの公表されているリスク評価の研究結果では、食用動物に対してマクロライド系抗生物質を使用しても公衆衛生に及ぼすリスクは非常に低いと推察されております。

次に、11 ページからハザードの特定に関する知見となります。まず、牛におけるガミスロマイシンの薬物動態及び残留となります。吸収ですが、牛にガミスロマイシンを静脈注射及び皮下注射した場合の結果を次のページの表 2 にまとめております。

9 行目から分布になります。これは、牛に ³H 標識ガミスロマイシンを単回皮下注射投与した場合のものとなります。その結果を次のページの表 3 と表 4 にお示ししておりますが、総放射活性については、投与部位が最も多く、その後、肝臓、肺、腎臓の順で、最後に脂肪と筋肉は同程度という結果となっております。表 4 が未変化体の組織中濃度ですが、こちらも投与部位が最も多く、その後、肝臓、腎臓で、脂肪と筋肉は同程度という結果となっております。この結果から、肝臓での総放射残留物及び ³H 標識ガミスロマイシン濃度が最も高いことから、肝臓が標的組織であると考えられております。

28 行目からは意味が明確になるように事務局で修正させていただいておりますが、筋肉においては、総放射活性が定量限界以下となった投与 21 日後を終点と仮定し、総放射活性残留物に対する指標残留物の比率から見かけの消失半減期を算出したところ、6.1～

10.4 日となっております。

次に、13 ページの 9 行目から代謝・排泄となります。これも牛に ^3H 標識ガミスロマイシンを単回皮下注射した場合のもので、結果としましては、尿及び糞便の 70 日間総放射活性回収率は 56.5~76.3%になっておりまして、その大部分は投与後 2 週間以内に回収されております。放射性化合物の多くは糞便中で回収されておりまして、尿中への排泄は少ないという結果となっております。

その下の 24 行目からですが、肝臓での主要な放射活性残留物質は未変化体、脱クラジノース体及び脱クラジノース体がさらに脱アルキル化されたと推定される二つの化合物となっております。

14 ページの 6 行目から脱クラジノース体の抗菌活性について記載しておりまして、*Fusobacterium* 1 菌株に弱い活性を示しておりますが、ほかのヒトの腸内細菌叢 49 菌株に対しては活性を示しておりません。

9 行目から残留試験の結果になりまして、国内の 2 施設で試験が行われております。表 6 と 7 にその結果をお示ししております。表 6 では、肝臓、腎臓及び注射部位直下筋肉において、40 日まで全例でガミスロマイシンの残留が認められておりますが、小腸、脂肪、筋肉の残留は低いものとなっております。施設 2 は表 7 になりますが、こちらも肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉において、40 日まで全例でガミスロマイシンの残留が認められておりますが、脂肪及び筋肉の残留は低いという結果となっております。

以上でございます。

○吉川座長 事務局から、ガミスロマイシンの概要と欧米での評価、類似の評価例と、ハザードの特定、それから ADME と残留まで説明をしていただきました。基本的に評価書案については、食品安全委員会で定めた評価指針に基づいて、これまでのワーキンググループの審議、過去の評価書の様式に従って事務局で作成したということになります。構成がこれでよいかどうか、その他、事務局の説明について。細川先生、どうぞ。

○細川専門委員 表 2 でバイオアベイラビリティがあまりにも高かったので、計算してみました。分布容積と $T_{1/2}$ から消失速度定数を出してクリアランスを出すと、実際には $712 \text{ mL/h} \cdot \text{kg}$ が $384.3 \text{ mL/h} \cdot \text{kg}$ になって、そうすると AUC が $7,806 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ になります。大体バイオアベイラビリティが 50~60%になります。計算の根拠はわからないのですが、多分 AUC からクリアランスを出して、AUC とクリアランスの関係は合っているのですが、分布容積と $T_{1/2}$ からの消失速度定数が出せませんので、それで計算したクリアランスとがかなり 2 倍ほどずれてしまって、それがバイオアベイラビリティを高くしている原因ではないかと思われまます。多分これはもともと向こうの論文の写しだと思うので、括弧づけで、分布容積と $T_{1/2}$ からクリアランスを出して AUC を出すとバイオアベイラビリティが変わるという話をに入れておいたほうがよいと思います。皮下投与でこんなにバイオアベイラビリティが高いのは変だなと思って、計算してみたら、そんな結果になっています。

○吉川座長 事務局、よいですか。このガミスロマイシンの薬物動態及び残留のデータは農林水産省から国内の検査機関に依頼して実施したデータなのですか。それとも海外のデータですか。

○小澤評価専門官 こちらは、海外で承認申請された際のデータになります。

○吉川座長 では、そうすると農林水産省に戻らないといけないのかな。計算式の問題なので……。

○小澤評価専門官 お手元の机上にあるザクトラン参考資料①の 3 番がこの資料になります。

○吉川座長 細川専門委員の意見として、バイオアベイラビリティが皮下投与でこんなに高いのはおかしいのではないかとということで、計算式のアベイラビリティを出したときのものが、AUC とクリアランスで出しているからこうなっているので、計算式が違うと、大体 50%ぐらいになって、通常の皮下投与と排出経路になるので、そう分析したほうがよいということですか。

○細川専門委員 つけ加えて、この計算でやると矛盾する結果になるという……。

○前田上席評価調整官 先ほど細川委員から御指摘いただいた資料 3 のページ数ですが、33 ページになりまして、こちらに平均のクリアランス値が 712 というものが出されているところがございます。

○細川専門委員 kel と分布容積が記載されていますので、これは簡単に kel と分布容積を掛けるとクリアランスになるのですが、合わないですよ。この表でその計算をすると、全く合わないのです。

○小澤評価専門官 それでは、農林水産省にも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。

○細川専門委員 わかりました。

○吉川座長 では、そこは農林水産省にもう一回確認してください。基本的には海外のデータになっています。後で多分国内のものも出てくると思いますが、計算式を含めて再検討するか、あるいはその計算式でバイオアベイラビリティの率が違うのであれば、向こうのデータですから、括弧書きでも、こういう形でやるとアベイラビリティがこういう値になるということを脚注にでも、評価書の中に入れておいてくれればよいと思います。

ほかにございますか。はい。

○細川専門委員 もう 1 カ所。14 ページの「10%にも満たない」は、10%未満のことなのですか。原文を読んでいないのでわからないのですが、「10%にも満たない」という表現が科学的ではないように思います。

○吉川座長 肝臓の中の代謝物の割合で、総放射活性を測定したとき、「10%にも満たない」成分として、代謝物としてガミスロマイシンのトランスラクトン誘導体である 13 員環に変換したものが認められたという、これは 10%未満ということを日本語に訳したということですね。ここは原文に返って、正確な訳にしてください。

ほかに。はい。

○荒川専門委員 12 ページの 25 行目に、肝臓がガミスロマイシンの「標的組織」と書いてあるのですが、この「標的」は、分子標的薬などの場合は使うのですが、あまりこういう形で使うことはないので、例えば「集積組織」などではないでしょうか。

○吉川座長 そうですね。皮下投与で細菌性肺炎を治療する目的の抗菌剤ですから、血中動態の中で肝臓に集積したので肝臓の値が高かったのですが、もともと肝臓を標的とした抗生物質の投与ではないので、文言を直してください。

ほかにございますか。

それでは、何点か出てきたところは、事務局で修正あるいはチェックをお願いします。

それでは引き続き資料の説明をお願いします。

○小澤評価専門官 引き続き御説明させていただきます。15 ページの 2. ガミスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序からとなります。

作用機序はほかのマクロライド系抗生物質であるツラスロマイシン、エリスロマイシン、チルミコシン及びタイロシンと同様に、細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することでペプチジル tRNA の転移を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示すというものとなります。

次に、ガミスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布です。抗菌スペクトルとしましては、表 8 にグラム陰性菌に対する抗菌スペクトル、次の 16 ページの表 9 にグラム陽性菌に対する抗菌スペクトルをお示ししております。表 8 ですが、ガミスロマイシンとアジスロマイシンにつきましては、エリスロマイシンとは少し異なっておりまして、大腸菌などにも抗菌活性を示すという結果となっております。表 9 は、グラム陽性菌ということで、マクロライド系は基本的にグラム陽性菌に抗菌活性を示すということで、いずれの製剤もほぼ同様な抗菌活性を示すとなっております。

その下の 5 行目から、家畜の病原菌に対するガミスロマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) の分布です。米国の報告ですが、細菌性呼吸器疾患に罹患した牛の鼻腔、肺及び気管支から分離、同定した菌株に対するガミスロマイシンの感受性を調査しております。調べているのは、*Histophilus somni*、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* と *Mycoplasma bovis* ですが、これらのいずれの菌に対してもガミスロマイシンの MIC₉₀ は小さく、全ての菌種が高い感受性を示しておりました。

その下、こちらも米国の報告ですが、細菌性呼吸器疾患に罹患した牛から分離した *Pasteurella* と *Mannheimia* について、MIC 分布域と耐性遺伝子を調査しておりまして、その結果は次のページの表 10 となっております。*Pasteurella* と *Mannheimia* のいずれにおいても、耐性遺伝子を保有していない場合の MIC は低いのですが、耐性遺伝子を保有しているものについては MIC の上昇が認められている結果となっております。

11 行目からは国内の結果ですが、こちらも細菌性肺炎に罹患した牛から分離した

Pasteurella と *Mannheimia* について MIC を測定しております。MIC の分布は、*Pasteurella* については 0.063~>8 µg/mL、*Mannheimia* については 1~>2 µg/mL という結果となっております。いずれの菌に対しても、ガミスロマイシンは高い抗菌活性を示しております。

マイコプラズマにつきましては、「同様に」と記載してあったのですが、ほかの菌種と傾向が違うので、「同様に」は削除させていただいております。MIC 分布域は 16~>128 µg/mL ということで、少し高い分布となっております。

次に、指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布ということで、これも国外の報告になるのですが、大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、腸球菌についての MIC を調査しております。その結果は表 11 となります。カンピロバクターが最も高い感受性を示すという結果となっております。

次に、18 ページから、交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性です。ガミスロマイシンは、動物用医薬品として開発された 15 員環のマクロライド系抗生物質ということで、ヒトには使用されておられません。ただし、ほかのマクロライド系抗生物質と構造が類似しており、抗菌スペクトルもほぼ同じであることから、マクロライド系抗生物質間において交差耐性を示すと考えられております。

実際の試験結果でも、2001 年から 2003 年にかけてヨーロッパで牛から分離された *Enterococcus faecalis* について、ガミスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシン及びリンコマイシンの MIC を測定した結果では、9 株中 3 株がガミスロマイシンに耐性を示し、その他のマクロライド、リンコマイシンとの交差耐性が認められております。マクロライド系抗生物質に対する耐性は、薬剤の標的部位の変化、菌体内のマクロライドを不活化する酵素を産生すること等によって獲得されますが、特に薬剤の標的部位が変化した場合は、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド並びにリンコマイシン全てに交差耐性を獲得することが報告されております。

一方、ケトライド系抗生物質については、タンパク質合成阻害剤ですが、50S サブユニットの 23S rRNA に結合する点はマクロライドと同じですが、23S rRNA のドメイン V とドメイン II の 2 か所に結合する点が異なるため、ほかの抗菌薬との間に交差耐性を示さないという特徴を有しております。

また、クロラムフェニコールにつきましても、マクロライドとは結合部位が異なるため、交差耐性は示さないこととなります。さらにリネゾリドについてですが、これはユニークな結合部位を持つことと、タンパク合成の初期段階に作用することから、やはりほかのクラスの薬剤との交差耐性は示さないこととなります。ヒト用医薬品として使用されております主要なマクロライド系抗生物質とリンコマイシン、クリンダマイシン、クロラムフェニコールの構造式等を次のページからの表 12~14 にお示ししております。

次に、20 ページの 4 行目から、マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度です。エリスロマイシンを除く 14 員環及び 15 員環構造を有するマクロライド系抗生物質

は、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」の中で、「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、「I：きわめて高度に重要」とランク付けされております。このマクロライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、クラミジアによる性感染症等の治療に用いられております。なお、ヒトの臨床現場では、マクロライド系抗生物質はサルモネラ、大腸菌及び腸球菌に起因する感染症の治療には用いられておりません。

次に、マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子についてです。作用機序につきましては、先ほど御説明したとおりに、リボソームの 50S サブユニットの 23S rRNA にあるドメイン V の 2058 及び 2059 位のアデニン塩基付近に可逆的に 1:1 で結合し、タンパク合成の延長反応を阻害します。

次に、21 ページの 4 行目からは耐性の基本的機序ですが、大きく分けて三つありまして、1 番目は標的部位の修飾、2 番目は薬剤不活性化作用、3 番目は薬物の排出となります。

耐性遺伝子及び交差耐性につきましては、表 15 に耐性遺伝子についてまとめております。この中で、表 15 の一番上の *erm* 遺伝子というものを有する細菌については、マクロライド、リンコサミド、ストレプトグラミン B 群全体と交差耐性を示すということになります。

次に、22 ページの 6 行目からは耐性遺伝子についてですが、この *erm*(42)と *msr*(E)及び *mph*(E)を持つ細菌は、それぞれ rRNA メチル化酵素、薬剤排出タンパク及びマクロライドリン酸化酵素を発現して耐性を獲得することが知られております。実際に米国において牛から分離された *P. multocida* と *M. haemolytica* に対する MIC と耐性遺伝子の保有について調査されておまして、耐性遺伝子を保有する菌株群では、被験した全てのマクロライド系抗菌性物質の MIC が上昇していたという結果となっております。このマクロライド耐性遺伝子を保有することによって、マクロライド系抗菌性物質のチルジピロシン、チルミコシン、ガミスロマイシン及びツラスロマイシンで交差耐性を示しております。

26 行目からは、ハザードの特定に係る検討となります。マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質で治療可能な主要感染症ということで、次のページになりますが、まず感染症法に基づく一類から五類までの感染症と、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感染症のうち、病原体が細菌であり、マクロライド系抗生物質又はマクロライド系抗生物質と交差耐性が認められる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抽出し、その概要や発生状況等を表 16 と 17 にまとめております。これらの感染症のうち、その感染経路、発生状況等を考えたときに、国内の牛由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられました。

次に、24 ページの下の 7 行目からですが、カンピロバクター感染症につきましては、

マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされております。2011年には、カンピロバクターを原因とする感染症は336件発生して、2,341例が感染したと報告されております。

表18は、ヒトの腸疾患から分離された菌について、国立感染症研究所の感染症情報センターがまとめたものですが、2000～2009年の間に日本国内で1年間に報告された*C. jejuni*と*C. coli*の数は、2000年の798件から2003年の1,291件の範囲となっております。日本でヒトから分離されるカンピロバクターの大多数は*C. jejuni*で90～96%となっております。2004～2009年の間は、*C. coli*は1～8%となっております。

以上から、17行目でハザードの特定を行っております。まず、ハザードとして特定される感染症の原因菌は、ガミスロマイシンを有効成分とする注射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又は喪失する可能性がある感染症の原因菌となります。牛由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、ヒトの医療分野において、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている腸管感染症は、カンピロバクター感染症となります。牛は腸内にカンピロバクターを保菌している場合がありますので、牛の細菌性肺炎の治療のためにガミスロマイシンを投与しますと、カンピロバクターにおいてガミスロマイシンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられます。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛に対してマクロライド系抗生物質であるガミスロマイシンを使用することにより選択された薬剤耐性カンピロバクターを特定しております。こちらも、意味が明確になるように修文させていただいております。

説明は以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

「残留」の後から「ハザードの特定」まで、それぞれの項目について説明がありました。ハザードの特定としては、疫学その他、感染症法食品衛生法が関連してきていると思います。ファクトシートからハザードとしてはカンピロバクターを指標とするのが説明の骨子だと思います。ここまでの説明について、御異議あるいは御意見はございますか。かなりの分量だったので、フォローしていくのは結構大変だったかもしれません。どうぞ、荒川先生。

○荒川専門委員 ハザードとして、確かに、菌種というか病原体を特定するというのであれば、カンピロバクターが最も重要だと思います。しかし、21ページの(2)マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序というところで幾つか耐性機序が書かれていますが、この①も②も③もプラスミドによって媒介されるものですので、牛が腸管内その他の部位に持っている、ヒトには余り影響を及ぼさないような菌がこういう耐性機序を獲得して、それがヒトの病原菌に伝播して問題となるということは実際に起きています。カンピロバクターという菌種をハザードとして特定するのに加えて、こういうマクロライド耐性に係る因子といたしますか、耐性遺伝子や耐性機構というものもハザードとして想定する

ほうがより正確な評価につながるのではないかという気はします。

○吉川座長 事務局、今までの評価の中で、ハザードの特定のときに、この菌あるいはこのウイルスという格好で決めるのは非常にわかりやすいが、菌に耐性を引き起こすプラスミドをハザードの対象にするという方法はとられたことがありますか。

○小澤評価専門官 今までの評価の中では、ハザードとしましては、やはり菌ということで特定しております。評価指針上は、菌とその薬剤耐性決定因子も考慮するということにはなっております。

○荒川専門委員 といいますのは、実際グラム陽性菌で、ここにある①の *erm* など、そういうものは今非常に高頻度に獲得されるようになってきています。恐らくそういう原因にはヒトの世界で抗生物質を使った影響もあると思うのですが、ヒト以外の領域でマクロライド系を使って、ヒト以外の家畜動物等で発生した耐性遺伝子が、トランスポゾンやプラスミドを介してヒトの腸内細菌叢あるいはヒトに病気を起こすような菌に伝播して、現在のような状況が起きているということも指摘されています。カンピロバクターをハザードとして特定するのに加えて、こういうマクロライド耐性に影響を及ぼす遺伝子あるいはそれを運ぶトランスポゾンやプラスミドなど、そういったものもハザードとして想定するほうがより深い評価を得られるのではないかという気はします。

○山本評価第二課長 先ほど小澤から説明しましたように、伝達するような耐性因子について、評価の上で考慮していくことは可能だと思いますが、具体的にハザードとして特定する場合、耐性因子をハザードとして特定して、具体的な動きを評価することはどのような方法であれば可能なのかといったことも含めまして、ほかの専門委員の先生方の考え方などもお教えいただければと思います。

○池専門委員 荒川先生の話では、多分理解されにくいと思います。マクロライドがヒトの感染症治療薬として適用されるのは、一般的にはグラム陽性菌疾患です。では、グラム陽性菌でプラスミドやトランスポゾンを通じて、ある菌のマクロライド耐性が他の菌に伝達したという具体的な話をしないと、わからないのではないのでしょうか。そして、どのようなプラスミドがそこに関与していたのか、どのようなトランスポゾンがそこに関与していたのか、それがどのくらいの頻度で存在するのかということを中心に説明されないと、ハザードとして対応のしようがないと思うのです。

○荒川専門委員 プラスミドについては池先生が御専門ですが、肺炎球菌や腸球菌で見つかる *erm* 遺伝子などは、ヒトにはあまり病原性を示さない、主に家畜で分離される菌と非常によく似ているといった論文もあると思います。だから、その辺の比較をして、カンピロバクターのように主に 23S rRNA のミューテーションによって耐性を獲得した菌の家畜からのヒトへの伝播ということは当然大事なことなのですが、それに加えて、耐性にかかわる因子がそういう形で伝達されているという文献を少し集めて、その辺の関連をどの程度評価すべきかといった論議は必要になってくるのではないかと思います。

○池専門委員 例えば家畜にマクロライド系抗菌薬を投与したときに、腸管で腸球菌のマ

クロライド耐性が選択される可能性はあると思います。また、家畜の何らかのグラム陽性菌のマクロライド耐性がヒトの肺炎球菌に影響を及ぼすかどうか、逆に、家畜の肺炎球菌のマクロライド耐性が、選択され増加する可能性があるかどうかといった問題もあると思います。増加した耐性菌の耐性遺伝子が他の菌に伝達されるとなると伝達機構は菌によって異なると思います。肺炎球菌の場合は、接合トランスポゾンや形質転換によってほかのグラム陽性菌なりほかの肺炎球菌に伝達することは可能性としてはあると思います。しかし、それは相当具体的な例を示さないと、評価書の中に加えるのは難しいと思います。懸念はよくわかります。

腸球菌の場合は、プラスミドが耐性伝達に役割を果たすでしょう。しかし他の菌種にまで伝達となるとこれも証明が要ります。例えば腸球菌から肺炎球菌にプラスミドが伝達するということは報告されていないとも思います。ただ、その前に、日本において臨床分離肺炎球菌のマクロライド耐性分離頻度は相当高頻度です。それは医療における使用方法が問題で人の医療責任だと僕は考えています。荒川先生の指摘された問題はもう少し文献的な検討を含め今後対応するということが一つのやり方かとは思いますが、それ以上は難しいのではないかと思います。

○田村専門委員 これは、あくまで食品媒介性のリスク評価を考えて、今までその菌を対象にずっと評価してきたと思うのです。その根本的なことを変えるということになると、これまでの評価も考えなければいけなくなります。非常に大きな問題になるという気がします。以前、同系統のツラスロマイシンについて評価を実施しているのですが、そのときもカンピロバクターのみをハザードとしていたこともありますので、私はカンピロバクターでよろしいのではないかという気がします。

○池専門委員 これは牛の肺炎の治療薬ですよ。頻繁に使う薬ではないですよ。疾患にきちんと使う限りにおいてどれくらい影響を及ぼすかということも含めて考えなければいけない。先ほどのハザードについては、荒川先生が言われたようにカンピロバクターのみに限ることもないとは思いますが。ただ、そのためには相当の具体的な証明をする必要があります。多分、事務局に全部振られても僕が事務局の立場だったら、困るなと思います。

○吉川座長 多分、リスクシナリオをつくっていく中で、そういう形での伝達性因子を含めて、どういうリスクが考えられるかというシナリオと、そのシナリオに基づいてファクトシートを見たときに、現実にこの治療薬で起こる耐性のハザードとして何を選ばなければならないかは、ステップの違う問題だと思うのです。だから、最初のリスクシナリオをつくる際の因子の中から除く理由はどこにもない。しかし、実際に現場で起こる事象の中で、ファクトシートに基づいて、このリスク評価を進めるためのハザードを何にするかというときは、因子でなくて、どうしても受け取った菌によって実際に現場で起こるリスクについて、この場合だと、食品を介して人に感染したときという評価の方法になっていくと思うのです。だから、そのときのシナリオと事実の中で、実は *C. jejuni* に来るよりはニューモコッカスにバイスタンダーで耐性遺伝子が伝達されてしまうほうが、後で人間に

とってハザードとして問題であるとすれば、それを評価の指標に入れていかなければならないというのが、池先生の結論だろうと思います。

だから、ここで事務局の説明されたエビデンスの中で、ヨーロッパ、アメリカも含めて、第一義的に *C. jejuni* を挙げてきたのは、多分そういうリスクシナリオから始まってハザードの特定まで持ってくる中のデータの読み取りで識別してきたのだろうと思います。その過程にそういうシナリオの評価がなかったとは思えないのです。彼らもプロだと思うので。

最初に戻って、そういうプラスミドあるいはトランスポゾン的なものをハザードの特定に入れるのも、僕もこれはかなり難しい。実際にそれをやろうとすると、最後のハザードの特定に持っていくところをどのようにしていくかは、僕も頭の整理ができていないので……。

○池専門委員 わかりました。トランスポゾンやプラスミドはハザードとしない。荒川先生のおっしゃるように、ある菌のあるプラスミドなり、あるトランスポゾンには結構伝達されやすいものがあるのは事実です。そのような菌種に特異的なプラスミドやトランスポゾンが病原性のある菌に伝達するようでしたらそれはハザードとなるかもしれません。荒川先生の御意見をこの議論の後で評価書に記載するのは、そう簡単ではないと思いますので、少し調べてみませんか。僕も調べてみたいと思います。

○荒川専門委員 私は、ハザードとして想定した上でこういう評価をしたということが大事だと思うのです。だから、ハザードとして想定したが、総合的に判断した場合、今回はそれほど重要視する必要はないという結論になれば、それはそれでよいと思います。

○池専門委員 ではどこかにそのような文言を入れますか。

○荒川専門委員 評価書の中で、評価過程で何についてこの専門調査会は論議して、どう評価したかということがわかるように記載しておく必要があると思います。

先ほど田村先生がおっしゃったように、今まではあまりそういうものは考慮しなかった。例えばニューキノロン耐性の場合にはほぼ全て、これは DNA ジャイレース、トポイソメラーゼとも染色体性の耐性です。プラスミド性は最近報告されていますが、耐性度もそれほど高くないため、それほど問題にならない。結局、菌から菌へ耐性が移らないということで、菌のみをハザードの対象として最終的に特定したと思うのです。このマクロライド耐性は、23S のミューテーション以外に、先ほどのようなプラスミド媒介性の耐性機序はたくさん知られていますので、それも想定して評価したということ、そういうステップを踏んだということを評価書に残すということは必要ではないかと提案しているのです。

○池専門委員 では、それをどこかに入れましょうか。マクロライド耐性については、グラム陽性菌においていくつかの伝達機構又は伝達因子がそれぞれある。そのような伝達因子が病原細菌に影響を及ぼすか否かについて、あるいはヒトと家畜の細菌との関係で伝達因子については十分な調査が要るといった文言をどこかに入れるということでしょうか。

○山本評価第二課長 では事務局から、議論を踏まえまして、耐性伝達性の因子について重要な議論があったことは、まず議事録に残させていただきます。引き続き検討する課題であることについては、結論もしくはその他の事項に総合的に考慮して評価したのだといったことを記載させていただきたいと思います。

今後、では伝達因子がどう動いて、どのような因果関係でどのような影響を及ぼす可能性があるか、文献なども整理した上で、記載内容を事務局でも整理させていただきます。荒川先生や池先生にも御協力いただければと思います。

あと 1 点は補足で、この薬の用法・用量について、最初に書いてありますが、牛の細菌性の呼吸器疾患、個体治療で単回投与のものでございます。具体的には、グラム陰性菌及びマイコプラズマによる牛の一般的な肺炎の治療に使われるというものでございます。

事務局からの補足は以上です。

○荒川専門委員 あともう 1 点、これは記載の件なのですが、16 ページの 7 行目で「同定した菌株に対するガミスロマイシンの感受性を調査した」となっています。「対する」を使えば、「菌株に対するガミスロマイシンの抗菌活性を調査した」など、「対する」を使わない場合は、「菌株におけるガミスロマイシンの感受性を調査した」など、「対する」と「感受性を調査した」は文言的にしっくりしないと思うので、そのみは少し修文されたらよろしいかと思えます。

○吉川座長 わかりました。事務局、お願いします。

では、先ほどの件に関しては、先ほど提案があったように、最初のリスクシナリオをつくるときに、特にマクロライド系については、そういう伝達因子その他の問題も考慮して、その上でハザードの特定という格好に持っていく。ファクトシートを含めて検討して、もし追加するデータが必要であれば、欧米の評価の中でも多分実施されていると僕は思います。彼らがシナリオをつくっていくときに、最終的にこういうエビデンスで *C. jejuni* をハザードの特定の対象としたといった書き加えができれば、そうしてください。また、今後それぞれの抗生物質の特性について、そういう染色体的な格好でいくのか、あるいはトランスポゾンやプラスミドのような格好での伝達因子を介して耐性が移動するものについては、少し評価の仕方についても考えていきたいと思えます。

そんなところでよいですか。どうぞ。

○甲斐専門委員 24 ページの表 17 ですが、ここはずっとハザードの特定に対する検討について述べているかと思うのです。表 17 は、厚生労働省の食中毒統計からつくってきた表ではないかと思えます。だとすると、最初の疾患名、「カンピロバクター感染症」とありますが、これは「食中毒」がよいのではないかと思えます。

○吉川座長 そう思います。確かに、カンピロバクターは、疾病分類ではなくて、食中毒の届出になっています。

○甲斐専門委員 それから、もう少しこの表についてですが、「報告数」というところも「患者数」ですよね。それから、一番気になったのは、一番右のカラムですが、「感染症

の概要及び背景」となっていますが、これも「食中毒の概要及び背景」ということになるかと思えます。

それで、ここの文章なのですが、「本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるものである。*C. jejuni* の食中毒発生時における感染源の特定は、少量感染及び潜伏期間が長いこと等から、極めて困難である」。つまり、感染源の特定が困難であると書いてあるのですが、実際、カンピロバクター食中毒の場合は、鶏肉及び牛肉（内臓肉を含む）の加熱不足あるいはそれらから二次汚染された食品が原因となることが多いといったことがわかっています。特に今回は牛が問題になっているわけですから、その辺の言葉が入っていたほうがよいのではないかと思います。

○吉川座長 厚生労働省ではカンピロバクターの取り扱いが感染症法ではなくて食品衛生法の食中毒で出てくるので、その辺を引用して、今指摘がありました甲斐委員の御意見を聞いて書いてくれますか。よいですか。

○伴辺課長補佐 はい。

○吉川座長 ほかに、ここまでで、第 1 回目の審議案なので、様々な意見がございます。どうでしょうか。11 時半くらいまで審議を行って、その後は継続ということで、その他の前回の議題に移ってよいですか。

では、事務局、続きの説明をお願いします。

○小澤評価専門官 では、引き続き御説明させていただきます。26 ページの 4 行目の発生評価に関する知見となります。

まず、畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況ということで、健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査の結果となります。これは、JVARM という国内での健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査の結果となります。表 19 に結果をまとめておりますが、これは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となります。ガミスロマイシンにつきましては、まだ国内では使用されていないことから、直接ガミスロマイシン耐性を調査した結果はないのですが、同系統のマクロライドであるエリスロマイシンに対する感受性の状況をこちらにまとめております。

この表 19 の下に、*C. jejuni* と *C. coli* と記載しておりますが、*C. jejuni* につきましては、耐性率は全て 0%となっております。*C. coli* については、分離菌株数は少ないのですが、耐性株が報告されているということになります。

牛から分離された主要なカンピロバクターは、この表にありますように、*C. jejuni* ということなのですが、この *C. jejuni* においてはエリスロマイシン耐性は認められていないということになります。

次の 27 ページの表 20 から 23 までは、指標菌ということで、腸球菌におけるエリスロマイシン耐性とリンコマイシン耐性の状況を表にまとめております。腸球菌におきましては、エリスロマイシンとリンコマイシン、それぞれについてはいくらか耐性が認められている状況となっております。

28 ページからは、薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報です。耐性機序としましては、マクロライド耐性はリボソームの突然変異に起因することが多いとなっております。牛及び豚に由来するエリスロマイシン耐性の *C. coli* について試験を行ったところ、採取された全ての株で、23S rDNA の 2,230 位に突然変異が認められております。

ハザードの遺伝学的情報としましては、耐性機序としては染色体突然変異が最も一般的なのですが、それ以外の機序としては、多剤排出ポンプの制御異常があります。この制御異常は、CmeR リプレッサー結合部位の点突然変異によってリプレッサーが結合できなくなるというもので、ポンプの活性が上昇した結果 MIC が上昇します。あと、この標的部位の修飾に關与する *erm* 遺伝子につきましては、カンピロバクターにおいては報告されておられません。

耐性の獲得率についてですが、ガミスロマイシンに対する耐性株出現頻度について、黄色ブドウ球菌と *M. haemolytica* を用いて試験が行われておまして、ガミスロマイシンではないのですが、それと構造が類似したものを用いて試験を行っております。耐性を生じる自然突然変異が観察された頻度は 1.8×10^{-9} より小さいという結果となっております。

耐性決定因子の伝達の可能性について、カンピロバクターのマクロライド耐性は、基本的には染色体の突然変異の結果ということで、可動性遺伝子の伝達を通じて *erm* 遺伝子や排出ポンプ遺伝子を獲得したという報告は今まではありません。ただ、*C. coli* で 23S rRNA のポイントミューテーションが自然形質転換によって伝達されたという報告があります。

ガミスロマイシンの耐性選択圧についてですが、ガミスロマイシンは、指標細菌である腸球菌に対して抗菌活性を有しますので、牛にガミスロマイシンを使用した場合に耐性遺伝子を持った腸球菌を選択する可能性があります。ただし、ヒトの腸球菌感染症にはマクロライド系またはリンコマイシン系抗菌薬が使用されていないということで、腸球菌はハザードとして特定されておられません。

次のページの 7 行目からですが、カンピロバクターに対してガミスロマイシンは抗菌活性を有するというので、カンピロバクター感染症で第一選択薬とされているマクロライド系抗生物質と交差耐性を示すと推定されることから、ガミスロマイシンの耐性選択圧の影響を受ける重要な菌はカンピロバクターであると考えられます。

実際に牛に使用した場合、17 行目から、デンマークの報告ですが、牛から分離された *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの耐性率は 0~8% となっております。

次は米国の報告ですが、これも牛から分離されたカンピロバクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性の調査では、*C. jejuni* の分離株の 0.5%、*C. coli* の分離株の 3.0% のみにエリスロマイシン耐性が認められております。

次に、EU における結果ですが、これも牛由来の *C. jejuni* ですが、0~6.8% となっております。

国内に関しましては、先ほどのとおり、牛由来 *C. jejuni* ではエリスロマイシン耐性は認められておりませんが、*C. coli* では、株数は少ないのですが、耐性株が報告されております。

C. jejuni においてはいずれも耐性率が低いという報告になっているのですが、それに関しましては、23S rRNA における染色体突然変異によってマクロライド耐性を獲得した菌の生存性が著しく低下するという報告があります。この現象が *C. jejuni* でマクロライド耐性株がほとんど認められていない原因の一つと考えられます。また、ここは事務局で追記させていただいておりますが、今回の評価対象動物用医薬品は単回投与の注射剤であり、治療を必要とする動物に限定的に使用されるものとなります。

最終的に、ガミスロマイシンが牛に使用された場合、ハザードが選択される可能性があります。近年の国内外において、牛から分離された *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの耐性率は低いものとなっております。

発生評価は以上でございます。

○吉川座長 さきほどの話に関連するのですが、ハザードの特定としては、*C. jejuni* を選んだと。しかし、カンピロバクターとしてこの考察を見ていくと、*C. jejuni* は、最後の文章にもあるのかもしれないが、そういう特性があって、意外と耐性を獲得することと共存できないという弱みがあるのかもしれない。*C. coli* は、確かに食中毒の患者数とすれば、*C. jejuni* の10分の1ぐらいの率です。しかし、先ほど荒川先生あるいは池先生が議論した、伝達因子による抵抗性の影響をむしろ受けやすいというか、持って共存できる菌であるとする、ここではハザードの特定の指標としては、*C. jejuni* と言いつつ、*C. coli* についても考えているわけですね。最終的に、*C. jejuni* のリスク評価という格好になっているのですか。

○小澤評価専門官 ハザードとしましては、*C. jejuni* に限定しておりませんので、カンピロバクターということで、*C. jejuni* と *C. coli* を含むという形になっております。

○吉川座長 わかりました。ハザードの特定としては、カンピロバクターで、*C. coli* も *C. jejuni* も両方とも対象として評価するということですね。だから、逆に言うと、先ほど荒川先生の指摘のあった部分は、因子そのものをハザードとはしないが、ハザード評価の中のシナリオには、事務局としてはある意味では検討してきたということでのいいのですかね、*C. coli* の話を聞いてみると。

○山本評価第二課長 はい、カンピロに関しての文献の中でその伝達因子についても考察しているという形になります。

○吉川座長 だから、排除していたわけではなかったということですね。ハザード・アイデンティフィケーションに向かう中のシステムとしては、考察を見ると、そういうのを考えた上でカンピロバクターという細菌を選んだということで、その辺が先ほどの項目で書き足りなかったとすれば、その辺を先ほどの専門委員の意見を受けて十分書き込んでくれれば、多分混乱を来さないのかもしれないと思います。

説明について、御意見、ここはこう修正したほうが科学的であるなど、あるいはここは解釈が違うのではないかとといったことがあれば伺いたいと思うのですが。池先生、どうぞ。
○池専門委員 27 ページの表 20、21、22、23、このデータはどこの出典になるのでしょうか。

○小澤評価専門官 こちらは JVARМ の調査結果になります。

○池専門委員 腸球菌のマクロライド耐性は、*erm(B)* 遺伝子が一般的だと思います。その場合、マクロライドーリンコサミドーストレプトグラミン B (MLS_B) 耐性ですね。そうすると、例えば表 20 と表 22 を見ていただきますと、2003 年以降、調査菌株数と耐性率は、表 20 と 22 のデータはエリスロマイシン耐性とリンコマイシン耐性が同じです。これはほぼ正しいと思います。ところが、*E. faecium* に対して、表 21 と表 23 を比較しますと、エリスロマイシン耐性とリンコマイシン耐性の分離率が相当違ってきます。これは何か理由があるのでしょうか。エリスロマイシン耐性が高く、リンコマイシン耐性が低い、あるいはこの逆もありますが、一般に同じくらいになると思うのです。ここを確認しておいたほうがよいのではないかと思います。耐性機構から一般には同じ率になるはずですが。

○小澤評価専門官 それでは、この値については確認させていただきます。

○池専門委員 それは調べられたほうがよいと思います。

○吉川座長 では、事務局、お願いします。もし尋ねて、ここから後の検査についてずれが生じた原因がわかっているならば、脚注に記載してください。

○池専門委員 追跡できなければ、エリスロマイシン耐性のみを記載しておいてもさしつかえないと思います。

○吉川座長 ほかにございますか。よいですか。

それでは、最初の約束で、ちょうど 11 時半になりましたので、この評価書については、ここから後については次回ということにしたいと思います。そのときには、今日の意見も受けて書き直すところは新しいバージョンで、それから甲斐先生を含めて、食中毒については専門家の意見を聞いて、必要であれば書き足すなりしてください。よいですか。

○伴辺課長補佐 わかりました。修正いたします。

○吉川座長 では、途中ですみませんが、このガミスロマイシンの評価書については、修正部分を含めて、次回に最後の部分を検討するというにしたいと思います。

それでは、前回継続審議にした件に関して、セフェム系のランク付けの話になりますが、事務局から資料の説明をもう一回していただけますか。

○小澤評価専門官 次に、議事としましては 2 のその他になるのですが、前回 10 月 29 日のワーキンググループで、重要度のランク付けの見直しにつきまして、関連学会からいただいた御意見への対応案について御審議をいただいたところですが、そのうちフロモキセフのランク付けにつきましてはペンディングとなっております。今回、専門委員の皆さんの御協力をいただきながら、フロモキセフの実際の使用状況等について情報を収集し

て整理を行いましたので、それについて御説明させていただきたいと思っております。

まず、机上配付資料の 1 を御覧ください。こちらに今までの経緯をまとめております。確認させていただきますと、今年の 3 月のワーキンググループにおいて、フロモキシセフは、ESBL 産生菌感染症に用いることができる数少ない薬剤であるということから、現在のランク II から I に上げるということで意見が一致しております。その後、その案について関係学会から意見募集をした結果、日本感染症学会より、フロモキシセフは ESBL 産生菌感染症の治療にはあまり用いられていないということで、II が適当であるという意見が提出されておりました。このことについて前回 10 月のワーキンググループで御審議いただいたのですが、使用実態を調査して再検討すべきとの見解が示されたことから、関連情報を収集して整理しております。

その表がその下のものになるのですが、セフェム系とカルバペネム系ということで記載しております。上がその第 3 世代セフェム系と第 4 世代セフェム系で、オキサセフェムのフロモキシセフが今懸案となっているものとなります。

ランク付けについては、現行は II ですが、WHO でも II となっております。問題となるのは ESBL 産生菌感染症における有効性になると思っております。有効な順に○、△、×でお示しておりますが、有効性ということに関しましては、やはりカルバペネム系が一番有効であると。ただし、フロモキシセフとセフメタゾールについても、有効という報告はあるということになります。セフェピムを△から×にしておりますが、これは池先生からの御指摘で、セフェム系は使えないということですので、×としております。

次に実際の使用量についてですが、机上配付資料 3 を御覧ください。こちらは池先生から御提供いただいた資料になります。フロモキシセフはこの緑色の線になりまして、近年は量が減少しているという傾向でございます。同じように ESBL に対して有効であるという報告のあるセファマイシン系のセフメタゾールは紫色の線になりますが、こちらは 2006 年のあたりで線が二つに分かれているのですが、ここで後発品が出てきたということで、点線は先発品と後発品を合わせた量となります。全体としての使用量としては、フロモキシセフもセフメタゾールも特に少ないということはないかと思っております。

次に、机上配付資料 2 を御覧ください。こちらは ESBL 産生菌感染症治療における有効性に関する知見ということで、専門委員の皆様方から御提供いただいた資料と、事務局で収集した資料を表の形にまとめております。

まず一番上がオキサセフェム系の有効性に関する知見ということで、1 番目のものは ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* 感染症におけるフロモキシセフとカルバペネムの有効性を評価したところ、フロモキシセフはカルバペネムと同等の有効性があることが示唆されたという結果となります。

また 2 番目については、血液培養から ESBL 産生大腸菌が検出された 10 名の患者について検討した結果、フロモキシセフを使用した群では死亡は 6 例中 1 例であり、イミペネムを使用した群では 2 例中 1 例だったということで、フロモキシセフは ESBL 産生大腸菌

による敗血症治療に有効であり、カルバペネムの代替薬として有効であると考えられております。

また 3 番目は、臨床材料から分離された ESBL 産生菌の MIC の結果ですが、この中にはカルバペネムは含まれていないのですが、調べた薬剤の中ではフロモキシセフは最も良好な抗菌活性を示したという結果になっております。

4 番目についても、臨床材料株の薬剤感受性を調べたという結果ですが、フロモキシセフとセフメタゾール、カルバペネムは良好な抗菌力を示したという結果となっております。

その下の 5 番目が、セファマイシン系の有効性に関する知見ということで、これは ESBL 産生菌による尿路感染症の治療におけるセフメタゾールとカルバペネムの治療効果を比較したところ、臨床処置率、細菌処置率等には有意差はなかったという結果となっております。

次はオキサセフェム系とセファマイシン系の耐性選択に関する知見ということで、6 番目は、セファマイシンを投与したところ、セファマイシン耐性菌が分離されているという報告で、7 番目については、フロモキシセフを投与すると、やはりフロモキシセフ耐性菌が分離されるという報告となります。

次の裏側ですが、こちらはカルバペネム系の有効性に関する知見ということで、まず 8 番目の文献に関しましては、尿細菌培養検査により検出された ESBL 産生大腸菌の薬剤感受性ですが、カルバペネムは 100%、フロモキシセフは 97%、セフメタゾールは 96%が感受性を示したという結果になります。

9 番目の文献は、血液透析に関連した ESBL 産生 *Klebsiella* による菌血症におけるカルバペネムとフロモキシセフの有効性を評価したところ、フロモキシセフの投与は死亡率の増加のリスクファクターであり、カルバペネムが適切であると考えられております。

10 番目の文献ですが、これは、大学病院と一般病院で分離された ESBL 産生菌の薬剤感受性を調べた結果で、それぞれで薬剤感受性株の割合はイミペネムが一番高く、セフメタゾールとフロモキシセフは同様の傾向を示しております。

次は、ESBL 産生菌を分離した入院患者の治療に使用した抗菌薬は、カルバペネムが 52.6%、フロモキシセフは 21.1%という結果で、奏効率に関してはカルバペネムが 80%、フロモキシセフは 25%という結果となっております。

最後は、荒川先生から御提供いただいたもので、これは病院で臨床検体から分離された ESBL 産生大腸菌と *Klebsiella* の感受性を調べたところ、やはりイミペネムに対してはほぼ 100%だったのですが、フロモキシセフは 87.1~90%、セフメタゾールは 88.8~93.1%という結果となっております。

ここまでで御質問等あれば、お願いいたします。

○吉川座長 ありがとうございます。

前回、これまでのランク付けでⅡであったフロモキシセフについて、専門調査会としてはⅠに上げたかどうかというので、パブリックコメントというか、関係学会に尋ねたところ、

その回答の中で、ESBL、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌には余り使われていないのではないかという見解が来て、それであればⅡのままでもよいのかということから議論が始まっています。実際にカルバペネムというかなり強力な抗菌薬があって、全体の流れからすると、代替としてこの有効性の△になっている今回問題のフロモキシセフあるいはセフメタゾールといった抗生物質類が使われています。ただ、使用量とすると、決してフロモキシセフが現場で使われていないということはないわけで、先ほどの池先生の統計にあったように、この同じⅡ分類に入っているセフメタゾールと近い量で使われているし、有効性も、効き味の鋭さはカルバペネムが強いのかもかもしれませんが、それに準ずる有効性を持っていることが、今回の事務局で専門家から集めたデータの概要かと思うのです。

そういうわけで振り出しに戻ってしまったのですが、エビデンスとして、その使用量は池先生で調べてくれた格好ですから、決して最初の回答にあったように、そんなに臨床の現場で使われていないということではないから、有効性については、現場から見ると、第一選択薬に準ずるといえるか、そこに ESBL 産生菌に対する有効性、○に対しても△という、カルバペネム系よりは少し有効性は落ちるといえる格好になって、もう一回このランクを見ると、ⅠとⅡの違いは、机上配付資料 1 のⅠ・Ⅱ・Ⅲとランクが分かれています。Ⅰは、極めて高度に重要な治療薬で、「ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの」という定義になっていて、従来入っているⅡは、「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合」という定義になっていて、多分言い出しっぱはこの委員会で、ⅡからⅠに上げたらどうかという提案で意見を求めて、その上で現場の使用状況と現場での有効性評価というデータが、今事務局の説明にあったような形で集まってきたのですが、各専門委員の先生、新しいデータを含めて、このままⅡにとどめ置くか、あるいはⅠに上げるか。Ⅰに上げるとすると、フロモキシセフとほとんど同じ扱いのセフメタゾールをどうするかという問題もあわせて考えなければならないし、分類というか、カテゴリーをどうするか、あるいは片一方で継続しているセフェム系の世代分類をもう一回見直そうという動きもあって、その辺が全て絡んでくることになります。はい、どうぞ。

○池専門委員 余り複雑にしないほうがよいと思います。まだⅡに決定したわけではないのですよね。現行はむしろⅠですよね。

○小澤評価専門官 現行はⅡなのですが、その後の審議で、Ⅰにするということでした承されております。

○池専門委員 そうですよ。

そもそもこの議論の発端になった机上配付資料 1、日本感染症学会の意見、これはこの場で言ってよいかどうか、専門家集団としてはお粗末な意見だと思います。科学的根拠は何も示さず重要な意見を提示しています。前回は「使われていない」と言い、今回は「頻用されている」と。一体前回の意見は何だということなのです。

それともう一つ。今回の補足意見において「ESBL 産生菌がさらなる耐性を獲得する可能性が報告されています」とありますが、どのような報告がされているのか。例えば、1例報告なのか、たくさんあるのかということを含めて、何の資料も提供していない。学会として意見を述べる時は科学的根拠に基づいて述べるべきであり、専門家集団としてはお粗末なものだと思います。

議論に戻りますが、机上配付資料 2 として、「オキサセフェム系とセファマイシン系の耐性選択に関する知見」という論文を紹介してくれています。僕は、この二つの論文はむしろ、オキサセフェムが有効であるという論文と見ました。6 番の論文は、オキサセフェムが耐性菌を特異的に選択したというような誤解を与えていると思うのです。論文の患者さんは、ホモセクシャルで免疫不全で *compromised host* (易感染性) で、最終的には *cachexy* (悪液質) で死んでいるのです。その過程で薬の透過孔のポーリン孔の欠損変異株が出て、そのときにセファマイシンの MIC とオキサセフェムの MIC が上がっています。ポーリン孔の欠損ですので、ほかのセフェム系も全部上がっているわけです。ポーリン孔の欠損変異は、グラム陰性菌感染症があれば、突然変異により一定の頻度で出現する可能性があります。多分 100 万個～1,000 万個に 1 個の確率で突然変異が出ますので、そのときに使っていた薬がポーリン孔を透過するものであれば、一般には MIC が上がりませんから、使用中の薬剤によりたまたま選択されるということがおき得ると思います。このデータを見ると、同時にほかのセフェム系も全部 MIC は上がっています。カルバペネムもわずかに上がる。したがって、薬が効きづらくなるというデータであって、オキサセフェムやセファマイシンが特異的に選択したということではないと思います。

論文 7 に関しましても、この論文はむしろ、オキサセフェムがカルバペネムと同等の治療効果があったというような論文だったと思います。後で検討していただきたいと思います。

○吉川座長 池先生から、感染症学会に対する厳しい意見でしたが、事実を見るとそうかもかもしれません。

○池専門委員 この会議ではみなさん可能な限り科学的根拠に基づいて事務局も含めて議論しているのですが、何の根拠も示さずに、思いつきと思われるような意見を提示し、この会議の再議論の基になりました。今回は逆の回答をしている。こんな失礼な意見はないです。

○吉川座長 それから、6 番は、表題から見ると、確かにそうですね。ポーリン欠損ですから、この薬に特異的な耐性菌になったとは確かに思えません。もし細菌にそういう機序があったとすれば、薬剤透過性はかなり落ちますから、たまたまそのとき使った薬がこれだったというのみで、題から判断してしまうと、そういうことだろうと確かに思います。

元に戻って、事を複雑にするなど今、池先生は言われたのですが、ただ、確かに先ほど僕が来る前からこの議論になっていたオキサセフェムを含めて、第 1～第 4 世代という分類と実際の薬物構造と機能から見直してカテゴリーをセフェム系についてやったほうがよ

いのではないかということに関しては、専門委員としては特に異論はないと思うのです。
○池専門委員 世代分類についてそこまでまたやると、すごく複雑になります。むしろここでは、フロモキシセフを重要度ⅠにするかⅡにするかという議論に統一したほうがよいと思います。

○吉川座長 そうすると、先ほど、本専門委員会自身が自己評価の中でⅠに上げようと言って、それに対して外部からの意見で、いや、現場とは少し違うと言って状況を調べた段階では、有効性はⅠになっているカルバペネム系よりは落ちるが、それなりに現場では使われていて、使用量、有効性のどちらもセファマイシン系のセフメタゾールとオキサセフェム系のフロモキシセフが似たような位置にあるのが現状ですね。最初の提案どおりⅠに上げるか、Ⅱにとどめるかということですが、名指しで田村先生、私はあまりこの専門ではないので、家畜の使用も最終的にはケースになったときに評価になると思うのですが、とりあえずヒトの治療薬としてのランキングをどこに置かかという意見をお願いします。

○田村専門委員 セファマイシンもオキサセフェムも、現在は動物用医薬品としての承認もありませんし、開発もされていないという薬です。事務局の説明をお聞きしたところ、セフメタゾールとフロモキシセフは同じぐらいのランクでよいだろうということはわかりました。カルバペネムはそれより上だろうとも感じましたので、私は今お聞きした話ではⅡでとどめ置くということでもよろしいのではないかなと思いました。

○吉川座長 ほかに。池先生は。

○池専門委員 フロモキシセフは汎用薬であると思います。ここでカルバペネムと、フロモキシセフあるいはセファマイシンを比較すること自体に少し無理があると思うのです。カルバペネムの位置づけと、セファマイシンとフロモキシセフの臨床における位置づけは全く違います。フロモキシセフとセファマイシンは、免疫正常な患者さんの第一選択薬として使われるべき薬です。免疫状態が普通の患者さんにいきなりカルバペネムを使用することはまずないと思います。カルバペネムは重症感染症に対しての治療薬であるという位置づけができると思います。そういった薬と、一般的に使用される薬を、抗菌活性なり治療効果を重症感染症に対して比較すること自体に無理があると思います。日本において、事務局がつくってくれた ESBL に対しての有効性に対しての×や△、これを見てわかるように、ESBL に有効な薬はカルバペネム以外ではセフメタゾールやフロモキシセフしかなくなっているのです。恐らく外国ではフロモキシセフは使われていなくて、セフメタゾールがあると思います。しかし、セフメタゾールも ESBL に対して MIC がオキサセフェムより効きづらくなっているはずですが、ESBL 産生菌の分離頻度が増加した状況において、一般的な感染症に対しても β-lactam 薬ではカルバペネムを使用しなくてはならなくなる。そのような臨床環境においてオキサセフェムに対する耐性菌の増加を防ぐためにも我が国においてフロモキシセフを臨床においてどう位置づけていくかが大事になってくるわけです。これはⅠに位置付けたほうが安全であるということをお願いいたします。

カルバペネムと比較するのは、無理があると思います。薬の性質も違うし、使い方も違

いますから。例えば、JANIS のデータで CTX-M 型の ESBL がふえております。20% になってきているわけです。荒川先生たちが努力して実施してきたデータなのですが、20% というのは、日本においてクリティカルな頻度になっているのです。恐らく臨床の先生が感染症を治療する時には何をを使うか相当考えるはずです。A 型酵素の ESBL であれば一般的には他の cephem 剤は MIC が高いか無効ですが、フロモキシセフとセフメタゾールは対応できる例がまだ相当あると思います。

○吉川座長 すみません、事務局に聞きたいのですが、ここの専門委員会で臨床に使われる抗生物質についてのランキング付けをすることの影響というか、現場に対する、例えば今池先生の言うように、現場の治療薬として、切り札としてカルバペネムを immunocompromised host (易感染性患者) や、あるいは臓器移植などに残しておくとして、既にその前の段階で一般に使われていて、耐性菌が出てくる危険性というか、既に始めている、池先生の意見だと、クリティカルポイントにもう近いと。これをそのまま使い続けると危険だから、例えばこの中のオキサセフェムのみは、ランクを上げておいて使わせないようにしようということですね。しかし、この食品安全委員会のランクがそこまでの拘束力を現場で持つ格好になるのですか。荒川先生、この辺はどうなるのですか。

○荒川専門委員 この抗菌のランク付けについては、そういう薬を使うことによってどの程度の影響があるかということを見て資料 4 の第 1 版が過去につくられたのです。結局、これはヒトの健康あるいは感染症に用いるということを純粹に考えてつくってきたはずで、それによって家畜での使用を規制するなど、それは直接的な目的ではなくて、あくまでもランク付けです、そういう経緯でつくられてきたと私は理解しているのです。だから、家畜でこれをもとに使わせないようにしていくというところまでは、ランク付けの拘束力はないと思うのです。そのあたりの扱いをもう一回確認したほうがよいと思います。

○吉川座長 私が聞いたかったのは、家畜はそうだと、むしろ医療現場で抗生物質の使い方のプライオリティーとして、今、多分、臨床の現場としては、池先生の考えですと、最も健康なヒトで、感染したときの第一選択薬として、使いやすい薬として使っていて、それがかなりの耐性菌の限界に近いところまで上げている。だから、これはとっておくべきである。だから、I に上げるという考えで、家畜で使う、使わないは、また家畜でそういう申請というか、問題が出たときに議論するとして、ここの食品安全委員会がそういう格好で臨床現場での抗生物質の使い方についての戦略を、こういうランキングで指導するのも変ですが、それは例えば現場で議論して、ここまでは危ないから、自分たちとしては、これは常備薬ではなくてとっておきに上げようという考え方が戦略としてあるならあっても構わないと思うのだが、その辺を説明していただけますか。

○山本評価第二課長 補足します。動物用医薬品のランクはまた別途ございます。これはヒト用医薬品のランクです。ではこのランクはどういう位置づけなのかは、資料 4 の 3 ページになるのですが、17 行目から、「このことから、日本における代表的なヒト用抗菌性物質を対象として、医療分野における重要性等を考慮しランク付けた。食品安全委員

会は、このランク付けは薬剤耐性菌の健康影響評価に焦点を当てたものであり、医療分野を網羅した重要性の絶対的な尺度ではないと認識している。また、評価は、このランク付けと評価指針で求めた関連の科学的情報を用いて、総合的に行うこととしている」。これは一般的な位置づけで、あともう一つ、23 行目からです。「重要度のランク付けの考え方」で、「食品安全委員会では、薬剤耐性菌の食品健康影響評価のためのランク付けを作成するには、ヒト用抗菌性物質の重要性の程度を基準として設定することが適切であると判断した」。26 行目からなのですが、「そこで、日本化学療法学会や日本感染症学会等が示す各種治療の手引きを基に、ヒト用抗菌性物質の抗菌活性や対象病原菌等の生物学的特性、ヒトにおける薬物動態、使用頻度や使用量等の汎用性、投与経路や用法用量」など、様々に記載してあります。こういうものを含め、「さらに」ということで、OIE、WHO 等、国際的整合性もということ、間違っていたら御訂正いただきたいのですが、実際のヒト用の医療の現場での使用は、ここで言うところの「手引き」などが実際の指針になっていて、この食品安全委員会のランク付けがそもそも使用のためのものではないということとは補足しておきます。

○吉川座長 わかりました。そういう意味では、ここは食品に関係するリスクの評価のためのランクとしてつくろうという格好で、医療現場で実際に臨床で使われているものに対して、このランクだからこうすべきであるという考えではないということですね。少し整理がつかしました。では最初に戻って、どうしましょうか。とって多数決で決める問題でもないような気もするし、情報も事務局から出してもらったところで、臨床現場の事情も池先生ので大体わかりました。しかし、将来、一義的には臨床現場でどういう戦略で抗生物質のプライオリティーを決めていくかは、またそういう戦略はあるだろうと思うのですが、ここでの評価基準のためのランク付けとしてどうするかということによいすよね、ここで決めるべきこととしては。

○池専門委員 多剤耐性菌と抗菌薬研究開発の停滞は深刻です。恐らくこれから数年間は、新しい β -ラクタム剤は出てこないと思います。ヒトの感染症治療をどうするかという問題が重要な課題としてあるはず。だから、使える薬はできるだけ大事にしておいたほうがよい。ある特定の耐性菌に対して効けば、それはそれなりに大事な薬になっているということです。世界的にはカルバペネム耐性菌も増えています。

もう一つ、日本において、CTX-M タイプの ESBL がここ数年で直線的に増加し、今は 20%です。人に対する系統別抗菌薬の使用量のデータがあります。カルバペネムの使用量はここ数年ほとんど変わらないです。ペニシリン系が増えています。セフェム系は全体に減ってきている。ペニシリン系は一般的にはグラム陰性菌には抗菌活性が弱く ESBL にも無効です。しかしグラム陰性菌感染症にもペニシリン系が相当大量に使われている結果です。次にセフェム系の使用量のみをみますと、セフェム系は全体に減っているのですが、ESBL に無効な三世代のセフトリアキソンが異常に増えているわけです。世界的にこの薬が ESBL を増やしたのではないかとされている薬です。要するに耐性菌に対し

て無効な薬を使えば使うほど耐性菌が増えてくるという現状はあるわけです。だから、抗菌活性のあるものは大事にしていってほしいのではないかという意見です。

○吉川座長 結論を出さなければいけないと思うのですが。

○池専門委員 臨床の問題を戸塚先生にもお聞きしたらいかがですか。

○吉川座長 はい。

○戸塚専門委員 確かに、その時期によって考え方が変わってくるものだと思います。今後、ESBLは非常に大きな問題になっていくとは思いますが。ただ、フロモキシセフはセファマイシンと同じカテゴリーにしたほうがよいのではないかと思います。

○池専門委員 そう思います。

○戸塚専門委員 どちらにするにしても一緒にしたほうがよいのではないかなと思います。

○池専門委員 一緒にして、今大事な薬として位置づけておいたほうが安全かと思えます。

○吉川座長 荒川先生、どうですか。

○荒川専門委員 様々な状況がありますが、フロモキシセフは、日本で開発した優れた薬です。要するにESBL産生菌には効果が期待できる場合が多いので、そういう点でIにしてはいけないということではないのです。だから、私の意見としては、もしフロモキシセフをIにするのであれば、セフメタゾールも同じように重要な薬としてIにすることも一緒にやるべきです。セフメタゾールとフロモキシセフを別の扱いにした場合、その根拠は何かと言われたときに、逆に我々は根拠がないのに違うランク付けにしたということになってしまいます。セフメタゾールとフロモキシセフは同等の評価として、同じランクに位置づけたほうがよいと前から言っていることです。

○池専門委員 僕もそれは賛成ですね。

○吉川座長 それでは、食品安全委員会のこのランク付けは、そういう意味では、臨床現場で使うプライオリティーとはまた若干ずれることがあるかもしれないが、リスク評価の基準としてのランク付けという考えで、将来をにらんで、ほかのものが使えなくなるということを考えて、今から防衛に走ったほうがよいという形で、食品安全委員会としては、あるいはこの専門調査会としてはIに上げるということにしますか。あるいは、当然これは時代とともに変わってくるので、例えば、これを見ると、セフメタゾールはもう既に後発品が出て、多分大事にしるといってももはや現時的に無理だとするなら切り離して、まだ後発品の出ていない国産のフロモキシセフのみをIに上げて、セフメタゾールはもう政治的判断でIIに残すなどという、現実、多分これは、一回決めたからこのランクは永遠不変ではないと思うのです。これは実際に現場で使われてくるし、また新しいものが出ればランクも変わってくるかと思うので、そんなに一回決めたからといって法律のように金科玉条ずっと持っていくものではないから、そのときの状況に合わせて考えていってもよい気はするのです。

○池専門委員 両薬剤をIに上げたほうが安全だと思います。

○吉川座長 どうですか、専門委員の先生方は。

この際、一人ずつ意見を聞いたほうが早いですか。意見を言われた先生はよいですが、今田先生から一言。

○今田専門委員 私も、そのように、Iに上げたほうがよいと思います。

○吉川座長 よいですが、両方あわせて。

砂川先生は。

○砂川専門委員 私はこの分野は専門外ですが、お話を伺っている限りでは、Iに上げておくのがとりあえず穏当というか妥当かなと思います。

○吉川座長 津田先生は。

○津田専門委員 専門の先生の御意見に従います。

○吉川座長 細川先生は帰られてしまいましたが、甲斐先生は。

○甲斐専門委員 私も、よくわからない部分もあるのですが、専門の池先生などがおっしゃっているので、Iに上げたほうがよいのではないかと思います。

○吉川座長 では、そうするとこのランクのI・II・IIIも少し文言をいじらなければならなくなるかもしれませんが、食品安全委員会のためのランクとすれば、予防原則ではないですが、そういう点を評価して、最初の案ではフロモキシセフのみをIに上げるという考えであったが、議論の結果、セフメタゾール、フロモキシセフ、どちらもIに上げるということと、そうするとIのカテゴリーについても、どういう文言にするかをこの後少し議論していきたいと思います。よいですか、事務局としては。

○山本評価第二課長 御意見でIにするということであれば、整理しますが、資料3の感染症学会に対する回答もあわせて整理させていただきたいと思います。感染症学会からは、この補足の説明も含めまして、こういう理由でIIにランクされるものでよいと考えますという御意見です。

○姫田事務局長 すみません。これは一回各学会に提示しているものなので、今最初にお話のあった、フロモキシセフについては最終的な御結論として、とりあえず一回フロモキシセフについて整理させていただいた後、セフメタゾールについては別途検討しないといけないと思います。一度事務局としてフロモキシセフについて整理させていただいて、その後、また次の機会にセフメタゾールを御議論いただいて、その結論を学会に回答しなければいけないと思っています。ここで今一挙に結論を出してしまうと、学会との関係が厳しいので。

○吉川座長 わかりました。そうしましょう。

○姫田事務局長 それともう一つ。今、両剤とも基本的には、先ほど田村先生からお話があったように、動物用にはないものですから、出てくるかどうかは全然わかりませんが、動物等に申請が出てきたときには、そのときの状況も踏まえて、また御議論いただければと思っております。先ほど座長からお話があったように、絶対的な話ではないということも含めて考えていただければと思います。

○山本評価第二課長 それで、先ほど言おうとした、この感染症学会に対する回答も、ど

うという理由で I だということも書かなければならないものですから、その辺の理由も先生方に御相談しながら。

○吉川座長 そうですね。はい。

○山本評価第二課長 加えて、机上配付の資料 3 でも、使用量は、後発品を含めると、フロモキシセフが一番少なくなっているという中で、どういう理由で、また状況に応じて継続、「引き続き状況を踏まえながら検討します」といったことも入れつつ回答するのかなということは思っているのですが、そこをまず整理させていただいて、御相談させていただきたいと思います。

○吉川座長 同時に、学会に尋ねるときに、臨床現場での戦略とそのプライオリティーと、この食品安全委員会がリスク評価に用いるプライオリティーとの違いがあるなら、今日の議論を聞いていてもそうですが、それをはっきり言った上で問い合わせないと、現場は混乱すると思うのです。プライオリティーは I になったから絶対に使えない、いや、そんなことを言ったって、現場は今第一選択薬としてこれを使っているのです、冗談ではないという考え方も当然出てくるだろうと思います。我々が評価のために何を重要視してこういうランキングになって尋ねているのであって、もし現場でのプライオリティーはまた違う戦略で選ばれている可能性があるとするならば、それに干渉するものではないということをはっきりと伝えないと、何となくずれてくる危険性がある気がします。その辺を、こちらの審議の結果も含めて、答えをくれたところに対する回答として、必要であれば、メールでもよいから専門の委員に意見を聞くような格好でやるのと、そういう格好でここがランキング付けをしていくとすると、先ほどのランクのカテゴリーも少し中身を充実させるなら充実させる、変更するなら変更するということをしないと、対外的にもわからないことになる危険性があると思います。その部分は継続して議論していきたいと思います。それでは、今日は、総意として、フロモキシセフについては、従来この委員会がやった I にランキングを上げるという結論を得て、もう一回各学会にこちらのスタンスと結論を投げる。その上で、セフメタゾールについて、そうであれば次の議論をしていくということでもよいですか。はい。

○荒川専門委員 もしこれを I に上げるということであれば、資料 4 の 4 ページの 2 の I・II・III というものがランク付けの基準としてあるのですが、ある特定のヒトの疾患、要するに ESBL 産生菌による感染症に対する、セフェム系の中では唯一というか数少ない有効性が期待できる抗菌薬という説明づけをすれば、フロモキシセフを I にするという根拠にはなると思います。

○吉川座長 その辺の文言については、専門家の御意見を伺いたいと思います。はい。

○戸塚専門委員 やはりここでは ESBL を問題にしているわけですから、それに対するこの *in vitro* のデータから、セファマイシンとフロモキシセフの重要性を考えてという形にすると、すごくすっきりすると思うのです。一つのみ上げると、では何で一つ上げるのだという話になりますので、すっきりとした理論で話をしたほうがよいと思います。

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、そういう方針でいきたいと思います。よいですか、事務局。

○山本評価第二課長 はい。いずれにせよ、回答案もペンディングのままになっているので、そこを整理して、御指摘のあった委員、そして座長に相談させていただいて、内容についてまた議論が必要であれば議論いただくということで、いずれにせよ、この理屈を整理することが必要です。

○吉川座長 そうですね。対外的にもわかる説明をしていくということで。

事務局から何か連絡等がありますか。

○伴辺課長補佐 次回ワーキンググループ会合の開催の件でございますが、来年 1 月 22 日水曜日の午後に予定しております。また改めて御連絡を差し上げたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 次回は 1 月 22 日水曜日ということで、お忙しいと思いますが、時間をあけておいてほしいと思います。

それでは、今日の審議を終えたいと思います。どうも遅くまで、すみませんでした。ありがとうございます。