

食品安全委員会

肥料・飼料等（第82回）／微生物・ウイルス（第48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26年1月22日（水） 15：00～16：52
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）
吉川座長、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、豊福専門委員
 - （食品安全委員会委員）
熊谷委員長、三森委員
 - （事務局）
畑田事務局長、本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、
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
 - 資料5 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について

参考資料

6. 議事内容

○吉川座長 それでは、定刻になりましたので、第 82 回肥料・飼料等／第 48 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）を開きたいと思っております。

本日、荒川専門委員、細川専門委員、戸塚専門委員は所用により御欠席で、8 名の専門委員が御出席です。それから、豊福専門委員におかれましては、昨年 10 月、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が、今回、初めての御出席ということですので、簡単に御挨拶をお願いします。

○豊福専門委員 豊福と申します、よろしくお願ひいたします。

私は、微生物・ウイルス専門調査会は 2009 年から務めておりまして、今まではどちらかといいますと、微生物と食品の感染発症リスクにずっと携わっておりました。このたび、こちらの動物用医薬品の、特に薬剤耐性に関するリスク評価という分野に初めて参加させていただくことになりましたので、よろしく御指導のほどお願ひいたします。

○吉川座長 よろしくお願ひいたします。

また、本日は、農林水産省から畜水産安全管理課の関谷課長補佐においでいただいております。よろしくお願ひいたします。後ほど「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について」という配布資料がありますが、それについて説明をいただきたいと思っております。

それでは、議題に入ります。事務局から資料の御確認をお願ひいたします。

○関口課長補佐 本年最初の薬剤耐性菌ワーキンググループでございます。専門委員の先生方におかれましては、非常にお忙しい中、本日、御出席いただきましたことを心より感謝申し上げます。本年もどうぞよろしくお願ひ申し上げます。

本日の議事の確認の前に、本年 1 月 1 日付で事務局の人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。こちらのワーキンググループを担当させていただいておりました課長補佐の伴辺でございますが、1 月 1 日付で異動になっております。後任といたしまして、担当させていただくことになりました関口と申します。今後ともどうぞよろしくお願ひ申し上げます。

それでは、議事・資料について確認をさせていただきます。

本日の議事でございますが、前回御審議いただきましたものの続きでございます。「ガミシ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」及びその他となっております。

それでは、資料の確認をお願ひいたします。まず、資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴っております 2 枚紙をお配りしております。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」ということで、リスク管理機関等か

らの要請状況とその審議状況について取りまとめた資料でございます。資料 2 でございますが、ガミスロマイシンの評価書（案）でございます。資料 3 でございますが、前回御審議いただきました抗生物質の重要度のランク付けの各学会からの意見及びその回答案の資料でございます。資料 4 でございますが、「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」の案となっております。資料 5 でございますが、「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考えの概要」ということで、農林水産省が昨年 12 月 24 日付で都道府県等に通知したものでございます。

そのほか、机上配布資料を三つお配りしております。机上配布資料 1 としまして、前回、ガミスロマイシンの御審議の際に専門委員からいただいたコメントに対する農林水産省からの回答でございます。机上配布資料 2 につきましては、ガミスロマイシンの評価書案について池先生からいただいたコメントについて、いただいてから時間がなく本体に反映できませんでしたので、別紙として配布させていただいております。机上配布資料 3 につきましては、同様に豊福先生からいただいたコメントでございます。

また、そのほか前回ワーキングでお配りいたしました参考資料、それから追加いたしました今回の参考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。

○吉川座長 ありがとうございます。

資料の 1 から 5 まで、それから、机上配布資料の 1 から 3 がメインの資料ですが、不足等、ございませんでしょうか。よいですか。

それでは、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について、これに基づき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参加する事項につい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事前に御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 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方は本日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。

○吉川座長 ありがとうございます。

提出していただいた確認書について、特に相違ございませんでしょうか。

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が、先ほど紹介しましたが、議題 1 の前に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について」という資料があると思いますが、最初にこれを説明いただきたいと思います。

関谷補佐、よろしく申し上げます。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課の関谷と申します。よろしくお願ひいたします。

座って御説明させていただきます。資料 5 をお手元にお願ひいたします。

これまでも、食品安全委員会で薬剤耐性菌の評価をいただいた動物用医薬品につきましては、農林水産省といたしまして、その評価結果に基づいて、モニタリングの充実、あるいは第二次選択薬として使われるようなものに関しましては、第二次選択薬としての使用を徹底するというようなリスク管理措置を講じてまいりました。

これまでも、このワーキンググループの会合の中でリスク管理措置について御紹介をさせていただいた経緯がございますが、本日は、農林水産省としての取り組みの一つとしまして、慎重使用に関する基本的な考え方というものを取りまとめまして、昨年 12 月 24 日に通知して周知徹底を図りましたので、それについて御紹介させていただきます。

資料 5 の 1 枚目でございますが、ここに今回策定しました基本的な考え方の概要がございます。この概要に基づいて御説明させていただきますが、今回の考え方の通知の本体が次のページからございまして、上に「写」と四角で書いてある、これが通知の表紙になってございまして、その次のページから基本的な考え方の本文になってございます。

この基本的な考え方につきましては、農林水産省の薬事・食品衛生審議会にて御意見を伺って、関係者等にも御意見を伺った上で策定したものでございます。資料 5 の最初の概要に戻っていただきまして、まず、その背景としまして、薬剤耐性菌問題は農林水産省を初めとした規制当局、あるいは動物用医薬品の製造販売業者、店舗販売業者、これは小売の販売業者ということになりますが、あるいは獣医師、生産者、様々な関係者が関与しますが、そういった関係者が密に連携をして取り組んでいく必要があると考えております。

先ほど申し上げましたように、食品安全委員会にて御審議をいただいて評価結果が出た抗菌性物質に関しましては、農林水産省としてリスク評価の結果を踏まえて管理措置を実施してきております。リスク管理措置は様々なものがございますが、その実効性を担保する上では、やはり抗菌剤を実際に現場で使用する獣医師、あるいは生産者の果たす役割が特に重要であろうと考えられます。

また、国際的にも Codex 委員会、あるいは OIE、そういった国際機関でも「responsible and prudent use」、責任ある慎重使用というものが提唱されております。そういった中で、抗菌剤の慎重使用を啓発・推進していくということで、薬剤耐性菌対策をより効果的なものとするために、この慎重使用に関する基本的な考え方、これは本当に基本的な、これまでも当然ながら取り組んできた内容ではありますが、それを取りまとめ、改めて周知徹底を図るという目的で策定したものでございます。

今回の考え方のポイントとしまして、この 2 に書いておりますが、構成としましては、まず基本的な方針ということで、3 点挙げさせていただいております。基本的な方針の一

つ目としまして、まず、家畜での薬剤耐性菌の選択及び伝播を極力抑える。二つ目としまして、家畜から人への薬剤耐性菌、または薬剤耐性決定因子の伝播を抑える、人の医療に使用する抗菌性物質の有効性を維持する。三つ目としまして、家畜領域での抗菌剤の有効性も維持しなければならないとしております。

この三つの方針のために、抗菌剤の慎重使用が必要ということで、(2)以下に4点、①から④まで書かせていただいております。この4点を慎重使用のポイントとして挙げさせていただきます。

①ですが、適切な飼養衛生管理による感染症予防ということで、飼養衛生管理を徹底して感染症の発生を少なくすれば、抗菌剤を使う頻度が当然少なくなりますので、薬剤耐性菌を選択する機会そのものが減ることから、一つ目の重要なポイントと考えております。

飼養衛生管理水準を向上させ感染症の発生を予防するということで、耐性菌が選択されることそのものを抑えていく。そのためには飼養環境やワクチン接種等、動物の健康維持によりまして、感染症そのものを予防していこうということがポイントとして書かれております。

②としては、適切な病性把握・診断です。獣医師が、まず感染症かどうかという判断もあるかと思いますが、感染症の発生状況等疫学情報も踏まえた上で適切に診断していただいて、原因菌を的確に把握した上で治療方針を決定していただく。その際には菌分離等を行いまして、薬剤感受性試験も実施して抗菌剤を使用していただく。きちんと診断・病性把握をした上で抗菌性物質を使わなければいけないとしております。

抗菌剤を使用すべきと判断された場合には、③になりますが、抗菌剤の選択及び使用ということで、薬剤感受性試験の結果や、ここに書いてある様々な条件を考慮しまして、抗菌剤を選択していく必要がある、それには適切な抗菌剤の選択が重要です。

また、フルオロキノロン、あるいは第3世代セファロスポリン等の第二次選択薬として位置づけられている、人でも重要な抗菌性物質に関しましては、第一次選択薬が無効の場合に限って選択、使用することが重要ということを記載しております。

抗菌剤を投与した後については、その治療効果を見きわめて、必要に応じて抗菌剤を変更する、あるいは別の治療法に切りかえる、これが重要かと考えます。

そういった取り組みに加えまして、④になりますが、関係者間の情報の共有ということで、獣医師、あるいは農家の方々を含めまして、感染症の発生状況や、あるいは抗菌剤の使用状況、こういった抗菌剤の感受性が高いかというような情報を相互に交換していただく。病性把握や診断、あるいは抗菌剤の適切な選択にこういった情報の共有がつながるのではないかと、そのように考えております。

そういった内容で、非常に基本的でこれまでも言われておりますが、それを改めて徹底を図りたいということで、基本的な考え方として取りまとめさせていただきまして、次のページにありますように、昨年12月24日に生産者団体、あるいは獣医師会等の関係団体、都道府県に通知をしまして、周知徹底を図っております。

また、ここの「写」と上に書いてあるところの下に書いてございますが、農林水産省のウェブサイトはこの通知の本文、また、今回は獣医師向けのパンフレット、「動物用抗菌剤の『責任ある慎重使用』を進めるために」という冊子を作成しまして、ホームページに掲載しております。生産者の方々向けのリーフレットとしましては、「抗菌剤を慎重に使用しましょう」、これもホームページにも掲載しておりますので、御覧いただければと考えております。

今回、こういった基本的な考え方ということで、農林水産省の取り組みの一つとして行っております。引き続き農林水産省といたしましては、食品安全委員会で薬剤耐性菌の評価をいただいた抗菌性物質製剤につきまして、その評価結果を踏まえまして、リスク管理措置を検討しまして実施をしていきたいと考えております。

私からの説明は以上でございます。ありがとうございます。

○吉川座長 どうもありがとうございました。

昨年の末になりますが、12月24日に課長通知という形で出された動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する考え方という通知の概要を説明していただきました。よろしいでしょうか、特に御意見、質問ございますか、よいですか。

どうもありがとうございました。

それでは、議題の1に戻りたいと思います。前回から行っている「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」ということで、前回様々な意見が出まして、今回は前回の意見を聞いて直した部分について最初に御意見を伺って、その後、問題なければ評価を先に進めたいと思います。

また、最後に10分ほど時間をいただいて、重要度ランク付けの話をしたと思いますので、場合によっては再び進んだところで継続ということになるかもしれませんが、御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、昨年12月6日のワーキンググループで発生評価まで御審議いただきましたが、今言ったようにそれに対する御意見、対応、それから暴露評価以降の部分についての御審議をいただきたいと思います。

それでは、資料2に基づいて説明を始めていただきたいと思います。事務局から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。今、御紹介いただきましたように、本件につきましては昨年12月のワーキンググループで発生評価まで御審議をいただいております。

本日は、その際にいただきました御意見に対する対応についてまず御説明させていただきます。御審議をいただきたいと思います。その後は、暴露評価以降について御審議をいただければと思います。

それでは、まず資料2に基づきまして、前回ワーキンググループでいただいた御意見に対する対応と、その他の修正について御説明をさせていただきます。

まず、資料 2 の 8 ページを御覧ください。

こちらは化学名を修正させていただいております。前回記載していた化学名は、農林水産省から提出された資料に記載されていたものだったのですが、ガミスロマイシンにつきましては、肥料・飼料等専門調査会でも審議を行っておりまして、そちらの調査会での評価書の記載とあわせて IUPAC 名を記載しております。

次に 11 ページを御覧ください。

こちらの机上配布資料 2 を御覧いただきたいのですが、こちらは池先生からのコメントでございますが、この 13 行目に追記をしていただいております。「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耐性と、それらとの交差耐性を選択する可能性があり」という追記をしていただいております。

次に、また資料 2 にお戻りいただきまして、12 ページを御覧ください。

この表 2 につきましては、前回のワーキンググループで 18 行目の下に細川専門委員からのコメントを記載しております。内容といたしましては、消失速度定数 (k_e) と分布容積 (V_d) から計算したクリアランス (CL) と表 2 の CL が異なっている。このことにより、皮下注射でのバイオアベイラビリティが高くなっているのではないかと。また、この元資料で $V_d = MRT/CL$ となっておりますが、これは $V_d = MRT \times CL$ の間違いではないかというコメントです。

こちらにつきまして、元資料を提出していただいております農林水産省に確認しております。机上配布資料の 1 を御覧ください。

この 1 番に細川専門委員のコメントに対する回答を記載しております。まず、その計算式の誤りについてですが、これは本文中の誤記ということで、正しくは $V_d = MRT \times CL$ であると確認したということでございます。

また、参照 7 はその参考資料なのですが、ここに記載のとおり CL は、以下の計算式のように算出しているということになります。本文中には誤記が認められておりますが、表 2 における各種薬物動態パラメータは、所定のソフトを用いて算出しているということで、計算値に問題はないという回答をいただいております。

回答内容について細川先生と御相談させていただきながら検討させていただいておりますが、まず、この表 2 を御覧いただきたいのですが、 C_{max} について静脈内投与と皮下投与で、静脈内投与の 3.0 mg/kg 投与と皮下投与の 3.0 mg/kg 投与で、 C_{max} が 10 倍以上異なっているということになるのですが、それにもかかわらずその AUC がほぼ同じであるのは、矛盾しているのではないかと考えられました。

この原因としましては、ガミスロマイシンは吸収速度定数 (k_a) よりも k_e が大きいモデルに従うと推定されるということが、その原因と考えられました。現在のデータは、 k_e よりも k_a が大きいことを前提とした通常モデルに当てはめているのですが、そのモデルには従わないのではないかと考えられました。

そこで、この表の取り扱いについて検討させていただきたいと思いますが、今回細川先

生が御欠席されているということで、ここで結論を出すことは難しいかと思われます。このガミスロマイシンにつきましては、先ほども御説明したとおり肥料・飼料等専門調査会でも審議を行っておりまして、その際にも細川先生から同様の御指摘をいただいております。

そこで、次回 2 月 5 日の肥料・飼料等専門調査会には細川先生も御出席されますので、そちらで御審議をいただいて、その結果をこちらの薬剤耐性菌の評価書案に反映させていただくという形にさせていただきたいと考えております。

対応としては、いくつか案を事務局で考えておりまして、まず、一つ目としましては、表 2 から妥当性の確認ができない値、例えば皮下注射の AUC、バイオアベイラビリティ、Vd などは削除して空欄とする案。

2 番目としましては、表 2 から妥当性の確認できない値を削除するのですが、細川専門委員から御提案いただいた計算式によって計算した値を記載するという案。

3 番目の案としましては、表 2 の値は、これは通常モデルを当てはめた値としてそのまま残した上で、細川専門委員から提示された計算式によって計算した値を脚注として併記するという案。以上の 3 案を事務局としては考えております。その対応については、次回の肥料・飼料等専門調査会で御審議いただくことにしたいと思っております。

次に、動態部分で、事務局で修正させていただいたのが 12 ページの 4 行目で、単回静脈内投与というところで、最初は注射としていたのですが、ここは投与経路を示しているということで、「注射」を「投与」としております。

ただし、27 行目を御覧いただきたいのですが、この組織中濃度の「投与」部位と直していた箇所につきましては、組織をあらわす場合は「注射」がわかりやすいのではないかとということで、こちらは「注射」と、再度修正させていただいております。

次の 13 ページを御覧ください。

10 行目に肝臓が「標的組織」とあるという記載がございますが、これは前回のワーキンググループで、荒川先生から薬物動態の記載としては、標的組織であるという記載は適当ではないのではないかとというような指摘をいただきまして、ここは「集積組織」と修正させていただいております。

次に、14 ページを御覧ください。

こちらの 14 行目で、「10%にも満たない成分」と記載しておりましたが、こちらは前回、細川先生より「10%に満たない」は、科学的な記載ではないのではないかと御指摘をいただきまして、ここは、15 行目に「投与総放射活性に対して 2.69~6.75%」と具体的な数字を記載しております。

また、その下も同様で、19 行目に「投与総放射活性に対してそれぞれ 0.56~7.07%及び 1.34~6.75%」という記載を追記しております。

次に、18 ページを御覧ください。

こちらは机上配布 3 の豊福先生のコメントを御覧いただきたいのですが、机上配布資

料 3 の 18 行目で、タンパク質合成の「質」を追記していただいております。これはほかの箇所の記載と合わせた修正ということになります。

資料 2 にお戻りいただきまして、19 ページを御覧ください。

ここでまた、机上配布資料 2 の池先生からのコメントの 1 枚めくった 19 ページを御覧いただきたいのですが、こちらの (3) に、このような内容で追記いただいております。これは前回のワーキンググループで、荒川先生から耐性決定因子をハザードとすべきではないかという御意見をいただいたということで、耐性決定因子についての説明を追記していただいております。

内容としましては、資料 2 の 19 ページに表 12 がございまして、ここに耐性決定因子についてまとめた表を記載しております。それぞれについて *S. aureus* や *S. pyogenes*、*S. pneumoniae* などがこのような耐性決定因子を持っていて、それらがトランスポゾン上に存在する場合や染色体上に存在する場合、他の菌に伝達することがあるのですが、その伝達に関しましては「同一菌種間又は同一属間の伝達が効率的で、一般的である」という記載を追記していただいております。

御意見をいただいた内容につきまして、一部、事務局で修正させていただいております。最初にいただいた御意見では、マクロライド系抗生物質が腸球菌による感染症で治療に用いられているとのことでしたが、今回の評価書ではマクロライド系抗生物質は、腸球菌による感染症には使用されていないとして整理しております。事務局といたしましては、このようなことで一般的には使用されないのですが、医師の判断によって使用されることがあるということではないかということで修正させていただいておりますが、この内容につきましては、池先生に御確認いただければと思います。

次に、机上配布資料 3 の 20 ページを御覧いただきたいのですが、この 6 行目からまた追記していただいております。ここでは、牛の呼吸器感染症の主要な原因菌は *P. multocida* 及び *M. haemolytica* で、マクロライド系抗生物質は主要治療薬である。これらの細菌の主なマクロライド耐性遺伝子は *erm(42)*、*msr(E)* 及び *mph(E)* で、それぞれ rRNA メチル化酵素、薬剤排出タンパク質及びマクロライドリン酸化酵素をコードする。遺伝子発現により耐性を発現することが知られているという内容で追記していただいております。

机上配布資料 3 を御覧いただきたいのですが、これも 1 枚めくっていただいて、20 ページになりますが、同じ部分で豊福先生からコメントをいただいております。まず 4 行目では、「表 12 のうち耐性遺伝子の記述されていないものは何も書かなくてもよいのか？」ということですが、これは池先生から追記いただいておりますように、主なマクロライド耐性遺伝子ということで、この *erm*、*msr* 及び *mph* を記載しております。

その下のコメントで、その書き出しが唐突な感じがするというので、前のパラグラフとのつながりのフレーズが必要ですよということなのですが、こちらに関しましても、先ほど池先生に追記していただいた内容でよろしいかと思いますが、御意見があればいただけ

ばと思います。

次に、資料 2 に戻っていただきまして、26 ページの 7. ハザードの特定を御覧いただければと思います。

こちらのハザードの特定につきましては、前回、荒川先生から薬剤耐性決定因子をハザードとすべきでないかという御意見をいただきまして、御議論いただいたのですが、薬剤耐性決定因子そのものをハザードとするということに関しましては、現時点では難しいだろうということで御了承いただいたかと思えます。ただし、薬剤耐性決定因子についても検討したことがわかるような記載が必要という御意見をいただきましたので、それについての追記をしております。

具体的には 23 行目から、「牛の腸内細菌叢には、牛の感染症の主な原因菌とならないものの、サルモネラ及びカンピロバクターを保菌していることがある。また、大腸菌及び腸球菌も保菌している。」で、一部削除させていただいておりますが、28 行目から、「このうち、サルモネラ及び大腸菌に対しては、ガミスロマイシンの抗菌活性は比較的弱く、これらに起因する感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。」と追記しております。なお、事前に送付した資料からさらに修正した部分をわかりやすく網かけしております。

次のページですが、今回、一番問題となるのは、耐性決定因子を持っている腸球菌と思われるので、それについての記載を追記しております。「腸球菌に対してはガミスロマイシンは抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は、薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、腸球菌感染症においてもマクロライド系抗生物質は治療に用いられていない。」と記載しております。

最後に、「カンピロバクターに対してはガミスロマイシンは抗菌活性を示し、牛由来のカンピロバクターでマクロライド耐性株が報告されている。また、カンピロバクター感染症において、マクロライド系抗生物質は第一選択薬とされている。」と記載しております。

以上のことから、そのハザードとしましては、「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た」という結果となります。

この中で大腸菌、腸球菌及びサルモネラについての記載を追記しております。7. ハザードの特定は、その前の部分のまとめの部分になりますので、これらの菌についての記載をその前に記載すべきでないかと思われましたので、それを 6. ハザードの特定に係る検討に追記しております。

サルモネラにつきましては、23 ページを御覧ください。28 行目から「サルモネラ感染症について、サルモネラはマクロライド系抗生物質に対する感受性が比較的低く、サルモネラ感染症の治療にマクロライド系抗生物質が用いられていない。」という記載を追記しております。

大腸菌と腸球菌につきましては、また 26 ページを御覧ください。

この 5 行目から (3) 常在菌による感染症の検討という項を新たに設けております。内容としましては、「動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等のヒトの常在菌についても、動物にマクロライド系抗生物質が投与された場合、マイクロライド耐性菌が選択される可能性が考えられる。しかし、大腸菌はマクロライド系抗生物質に対する感受性が比較的 low、大腸菌感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。腸球菌に対してマクロライド系抗生物質は抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、腸球菌感染症においてもマクロライド系抗生物質は治療に用いられていない。」という記載を追加いたしまして、そのまとめとして 7. ハザードの特定となるという内容にしております。

次に、発生評価になりますが、資料 2 の 29 ページを御覧ください。

3 行目の下に池先生から前回いただきましたコメントを記載しております。内容としましては、*E. faecalis* では、エリスロマイシンとリンコマイシンの耐性率が一致しておりますが、*E. faecium* では 2009 年以降エリスロマイシンとリンコマイシンの耐性率が乖離している。耐性機構から考えるとこれらの耐性率はほぼ一致しているはずであるが、乖離している原因が何かあるのかというコメントをいただいております。

こちらにつきましては、前のページの表 21 と次のページの表 23 になるのですが、こちらは JVARM の成績になりますので、この内容についても農林水産省に確認をいたしまして、回答をいただいております。その内容については、机上配布資料 1 を御覧ください。

こちらの 2 番で池先生からのコメントの回答を記載しております。内容としましては、データは確認しましたが、その値には問題ないとのこと。この御指摘のエリスロマイシンとリンコマイシンの耐性率の乖離なのですが、他畜種を含む *E. faecium* 全体で見ますと、エリスロマイシンとリンコマイシンの耐性率の乖離は、牛由来 *E. faecium* のみで比較した場合ほど大きくなっておりません。この 2009 年以降の牛の耐性率でエリスロマイシンとリンコマイシンに乖離が見られる理由としましては、牛由来 *E. faecium* のエリスロマイシンに対する MIC が高濃度側にシフトし、ブレイクポイント付近の菌が増えたためであると考えられます。

なお、これまでの JVARM における調査結果（全畜種）を見ると、*E. faecium* のエリスロマイシンに対する MIC 分布は、*E. faecalis* ほど明確な二峰性を示しておらず、例年、ある程度の株がブレイクポイント付近の MIC 値をとる傾向にあります。これは、*E. faecium* と *E. faecalis* とでエリスロマイシンに対する感受性に違いがあることによると推察されますという回答をいただいております。

具体的な値として、その下に表を記載しておりますが、中央が牛由来 *E. faecium* の耐性率となりまして、2009 年以降、エリスロマイシンとリンコマイシンの耐性率に差が認められております。

一番右が全畜種をまとめたものになるのですが、耐性率の差は認められているのですが、

牛のみの場合よりもその乖離は少ないという結果となっております。

次に、資料 2 にお戻りいただきまして、30 ページを御覧ください。

ここの 6 行目からですが、荒川先生から修文をいただいております。「マクロライド耐性カンピロバクターが、可動性遺伝子の伝達を通じて *erm* 遺伝子又は排出ポンプ遺伝子を獲得したとの報告は 2012 年まではなかった。しかし、2013 年に中国で豚から分離された 2 株の *C. coli* が *erm(B)* を獲得していることが報告された。これらの株では、*erm(B)* 遺伝子は染色体異常の多剤耐性遺伝子が集積した領域 (MDRGI) に存在し、自然形質転換により *C. jejuni* の標準株に MDRGI 領域とともに伝達 (伝達率は不明) されたと報告されている。」ということを追記いただいております。

これに関しまして、池先生から、中国で *erm(B)* 遺伝子を獲得した *C. coli* が豚から分離されたという事例につきましては、各種抗菌薬の過剰投与によって耐性遺伝子が集積して耐性菌が生じるということで、基本的な使用状況が不明な状況での結果であり、例えばこのような状況で耐性を獲得した株が環境に適応できるかどうかは不明であることから、この内容を記載する妥当性について御検討いただきたいというコメントをいただいております。

事務局といたしましては、確かにおっしゃるとおりこの事例に関しましては抗菌薬の使用状況は不明であることや、このような報告はまだ 1 件しかないという状況でもありますので、取り扱いについて御審議いただきたいと考えております。しかし、基本的には報告があったということで、記載させていただきたいと考えております。

それで、机上配布資料 2 の 30 ページを御覧いただきたいのですが、ここの 25 行目にありますように、「マクロライドの使用との関係は不明であるが」という追記をした上で、このような形で記載させていただければと考えております。

○池専門委員 途中で申しわけないですが、もとの資料 2 の 5 行目から 6 行目までの記載、「可動性遺伝因子の伝達を通じて *erm* 遺伝子又は排出ポンプ遺伝子を獲得したとの報告はない」、これは正しいです。中国の報告は、可動性遺伝因子については何も記載されていません。中国の株は形質転換によって *in vitro* で伝達されたということであって、可動性遺伝因子とは関係ない。

したがって、ここは事務局の案どおり可動性遺伝因子の獲得の報告はないという記載が正しいです。私の 30 ページの修正案では、事務局の原案通りに戻したのです。

○小澤評価専門官 ありがとうございます。

○吉川座長 続けてくれますか。

○小澤評価専門官 そうしますと、次ですが、資料 2 にお戻りいただきまして、31 ページを御覧ください。

ここは、ガミスロマイシンの耐性選択圧についての記載ですが、ここの 13 行目に、また池先生から御修文をいただいております。まことに申しわけありませんが、机上配布資料 2 にお戻りいただき、31 ページを御覧ください。

31 ページの 33 行目から追記をいただいております、「また、今回の評価対象動物用医薬品は単回投与の注射剤であるが生体内薬物動態等を考慮するとカンピロバクターでマクロライド耐性菌が選択される可能性がある。しかしながら、本剤はその可能性をできるだけ抑制するために、治療を必要とする動物に限定的に使用されるものである」という追記をいただいております。

さらに 40 行目からなのですが、こちらは、先ほどの中国の報告についての記載で、先ほどの報告は、中国で分離された *C. coli* が保有していた耐性遺伝子の解析の報告だったのですが、それ以前にそういう株が分離されたという報告の論文が出ておまして、その内容を追記していただいております。

内容としましては、中国の 2 地域からの豚由来 *C. coli* 190 株の調査で、それぞれ耐性株が報告されている報告で、その中でエリスロマイシン耐性菌の 98%は 23S rRNA の変異だったのですが、この中に *ermB* 遺伝子を保持している株が存在したという内容になります。

ここから先が先ほどの解析の論文を参照しておりますが、そのうちの 1 株が、その「*ermB* 遺伝子は染色体上のアミノ配糖体耐性遺伝子とともに多剤耐性遺伝子が集積した領域 (MDRGI) に存在し、自然形質転換により *C. jejuni* の標準株に MDRGI 領域とともに伝達 (伝達率は不明) された」と報告されている。」という記載をしていただいております。

その後、「これらの結果は抗菌薬使用規制が機能していない環境で各種抗菌薬剤を長期間にわたり過剰に投与された環境における結果であり、個別の薬剤の役割は特定できないと考えられる。」というような記載をしていただいているのですが、こちらにつきましては、具体的な使用状況等については、確認できる文献はないのではないかとありますが、評価書に記載するのは適当ではないのではないかと考えられましたので、事務局で削除させていただいております。

その後、「このような細菌の生態環境において、各種耐性遺伝子が特異的に集積する機構が存在するか否かは現在のところ不明である。しかしながらこのような耐性菌が国外から食肉を介して国内への輸入それによる国内農場での耐性菌選択の危険性に十分注意を払う必要がある。」という内容を追記していただいております。

すみません、飛ばしてしまったのですが、資料 2 の 25 ページを御覧ください。

この表 17 の部分ですが、豊福先生からコメントをいただいております、机上配布資料 3 の 25 ページを御覧ください。

この表 17 に関しましては、前回、甲斐先生が御指摘のカンピロバクター「感染症」は「食中毒」と修正しております。また、豊福先生からは、この表 17 の青字の部分で、食品安全委員会が過去に出しております鶏肉のカンピロバクターの評価書の記載を反映させたという修正でございます。

その下の (2) カンピロバクター感染症の 8 行目についても、「感染症」を「食中毒」

と直していただいております、その「患者数は 2,341 と報告され」という修文をいただいております。

○関口課長補佐 説明は以上でございます。とりあえず、ここまでで一度御審議いただきたいと思っております。

○吉川座長 ありがとうございます。

なかなかフォローが難しい感じですが、前回議論した資料 2 の前半部、31 ページの暴露評価に関する知見前までの前回の議論の主要な問題点と、それから、机上配布資料 1、2、3 にあるように、細かい語句の表現とあわせて説明をいただいたのですが、語句 1 つずつを議論するのも時間的に無駄なような気がしますので、細かい語句の訂正についての意見は次回、今回の主要な議題の議論が終わった段階で、直していただいたものについて可否を問うということによいですか。

そうすると、大きな問題としては、最初が今日欠席されている細川専門委員が指摘された問題点、まずはそれに基づいて議論していったほうがわかりやすいと思っております。どのような経緯があったかは、机上配布資料 1 の説明になりますが、資料 2 に基づいて進行していきたいと思っております。12 ページのガミスロマイシン薬物動態及び残留の吸収の表について、先ほど説明のあったように、もう一回、申請者を含めて問い合わせて、先ほどの回答というか、事務局の案としては三つですか、この表 2 の中から妥当性の確認できない値を削除して空欄の格好で出すか、あるいは細川専門委員から提示された計算式によって計算した値を記載し直すか、あるいはここで最初に使った一般的なモデルで与えた値をそのまま残して、細川専門委員の計算式で値を脚注のような形で併記するかという提案がありました。もう片方で 2 月 5 日にもう一回、肥料・飼料等専門調査会でこれについて議論していただくということになるとすれば、今言ったような案を含めて審議していただいて、その結果をこちらに返してもらうという格好が効率よいかと思うのですが、どうでしょうか。

多分、一つの解釈とすると、この薬物動態のモデルが単純なモデルに相当しないのでこのずれが出てきたということらしいので、もう一回、肥料・飼料等専門調査会にこちらの意見を通して、事務局から審議を依頼するという形でよいですか。

では、この 12 ページの件に関しては、そういった対応をとりたいと思っております。

それから、次の大きな問題としては、23 ページから 26 ページにわたるハザード特定に関する検討で、基本的にはカンピロバクターをハザードの主因としてリスク評価の検討をしていくわけですが、この前の議論にあったサルモネラ、あるいは腸球菌についての取り扱いをこのハザード特定のカンピロバクターのみではなくて、そちらもリスク評価の対象として検討した上で、この主たるハザード因子としてのカンピロバクターにしたのだという、大筋は変わらないのですが、その検討をした上でこういうハザードの特定に至ったという形で、主には資料 2 でいくと 23 ページの下の部分の網かけ、それから、ハザード特定の前 26 ページの (3) 常在菌による感染症の検討という項目を追加、それから、26

ページの最後、29 行目、そして次の 27 ページの 5 行、6 行、ここまでですか、これを追加としてリスク評価の、特にこのハザードの特定に関する検討に記載するということが、前回の議論の中で、腸球菌についても議論を行いましたし、こういう形でその議論の内容についても、ここのハザード特定に入れようということですが、これに関してはどうでしょうか。よいですかね。

はい、どうぞ。

○豊福専門委員 すみません、恐らくこれは文章上のことなのであまり言わないほうがよいかもしれませんが、23 ページのライン 29 ですか、私は基本的にサルモネラと VTEC を含む *E. coli* の話は書くべきだと思います。それで、「感受性は比較的低く」の後、「サルモネラの感染症の治療に」というところで、これは牛の話をしているのかヒトの話をしているのかを明記しておいたほうがよいと思います。ずっと全体として読んでいればそう思うのですが、牛の話をしているのかヒトの話をしているのかがたまにわからなくなるところなので、それは明記しておいたほうがよいと思います。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

こちらについてはヒトの治療ということですので、明記させていただきまして、全体的に見直しさせていただいて、対応させていただきたいと思います。

○吉川座長 そうですね。普通の人を読んでわかるような形で、ヒト、牛、両方についてのケースもあるかもしれませんが、そこら辺の説明を少し全体に書き足してもらおうと。

○池専門委員 ある菌に対して抗菌活性があるかどうかという記載であれば、サルモネラは動物由来でもヒト由来でもマクロライドに感受性はありません。だから、サルモネラに対して治療薬となるかどうかという記載と理解すれば、これはこれでよいと思います。動物を特定しなくても。

○吉川座長 このみでなくて、一般的に評価書を読んだ人ができるだけわかるように対象動物、ヒト、あるいは家畜がはっきりしていれば、ここはどれについて書いているということをもう一回見直して、修飾する言葉が必要であれば、ヒト、牛、あるいはヒトと牛というような形で記載したほうが明確になると思うので、少し事務局でもう一回見直して、追記が必要であれば入れていただきたいと思います。

○池専門委員 それから、ハザードについて、表 16 のマクロライド系が治療薬となる感染症のリストなのですが、動物は肺炎球菌を保菌していませんか。田村先生、肺炎球菌は関係ないですか。

○田村専門委員 動物は関係ないです。

○池専門委員 肺炎球菌は保菌していない。

○田村専門委員 多分していないと思います。

○池専門委員 どうもありがとうございます。

○吉川座長 ほかには、ここの 23 から 26 ページに関しての追記に関して、特によいですか。はい、どうぞ。

○砂川専門委員 表 16 で記載している報告数、感染症研究所の発生動向調査の情報が引用されているのですが、実際、全数報告というものと、それから定点報告というものの両方が混在しているので、読む人にあまり知識がないと混乱してしまうところもあるかもしれません。これはメジャーなポイントではないかもしれませんが、気になったので一言コメントしておきます。

○吉川座長 そうですね。サーベランスがそうなっているから、星印を一つなら定点報告、二つなら全数報告など、わかるようにしてもらったほうがよいと思います。

○関口課長補佐 そうですね、脚注対応を検討したいと思います。

○吉川座長 お願いします。

ほかにございますか。

○甲斐専門委員 一つ細かいことですが、よろしいですか。

○吉川座長 はい、どうぞ。

○甲斐専門委員 あわせて表の 16 ですが、この表 16 の一番左側、類別、2 類、4 類と書いていますが、2 や 4 は漢数字、感染症法では漢数字になっていると思いますので、お願いします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。本文中は漢数字になっていたのですが、表が算用数字になっております、申しわけございませんでした。修正させていただきます。

○吉川座長 ほかにございますか、よいですか。

それでは、その次の問題としては、池先生からあったこの *E. faecalis* に対してのエリスロマイシンとリンコマイシンのずれについて、事務局から農林水産省に問い合わせたデータをもらって、やはり乖離が出てきていて、多少作用機序を含めて両者に家畜での違いがあるのは事実だという返事ということです。

○池専門委員 多分、この農林水産省からの回答を読みましたが、田村先生、これは CLSI のブレイクポイントを使っているわけですね。

○田村専門委員 そうです。

○池専門委員 わかりました。多分、細菌学的なブレイクポイントでやれば相関が出てくると思うのですが、CLSI の場合、細菌学的なブレイクポイントとは関係ないところとっている可能性があります。したがって、薬によって乖離が出てくる可能性はあると思います。

○田村専門委員 調査してみると *E. faecalis* と *E. faecium* は、抗菌剤によっては耐性が全然違いますよね。だから菌種によるものも影響しているのではないかなという気がします。

○吉川座長 では、この点はそれで。

○小澤評価専門官 よろしいでしょうか。

その前に、耐性遺伝子で池先生から追記いただいたところについて御審議いただきたいのですが、机上配布資料 2 の 19 ページの耐性遺伝子及び交差耐性という部分の追記内容

についてお願いいたします。

○吉川座長 机上配布資料の 19 ページ、20 ページの表の下ですかね。耐性遺伝子及びその交差耐性についてですが、これはどなたか御意見はありますか。

○池専門委員 説明させてください。資料 2 の 19 ページに相当するところに追記させていただきました。これは、前回荒川先生が、耐性伝達因子がハザードとなるべきではないかというような意見があつて、伝達因子がハザードとなり得るような、各種の菌に伝達する効率のよいようなものがあるかどうかというようなことを記載する必要があるために、どのような伝達因子があるのかここに整理させていただきました。

評価書のどこに入れるかということを考えてましたが、全体の流れだとするとこの辺かなということで、ここに入れた次第でございます。

事務局から表 12 のリスト、耐性機構と交差耐性の資料をいただいておりますが、この中で一般的なヒトの感染症原因菌と耐性、特にマクロライド耐性と関係するもののみ明記すると、*S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、腸球菌ということになるであろうかと。それに対して一般的によく解析されている各種マクロライド耐性遺伝子を記載してあります。そして、マクロライド耐性遺伝子はトランスポゾン上に存在することもあります。そして、それらの伝達機構は、プラスミドの接合伝達、ファージによる導入、あるいは形質転換によって起きます。これらの伝達機構は一般的には効率は良いですが、その中で普通の環境において極端に効率のよいもの、つまりハザードになるようなものはないであろうというような記載になっております。

以上でございます。

ここの項目表題が耐性遺伝子及び交差耐性なので、マクロライド系抗生物質の耐性が問題となるヒトの主要な感染症原因菌は、*S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、腸球菌という記載でもよいかもしれませんね。ここはまた後で修正されればいかがでしょうか。もしこの記載をここで入れるということを確認させていただければ。

○吉川座長 今、池委員から説明がありました。前回の議論の中で、菌とは別に伝達因子そのものをハザードの対象とするかという議論の中で、もう一回、その耐性の伝達機構の科学的な説明と、それに対する解説をここに付け加えたほうがよいのではないかとこの提案ということですが、どうでしょうか。

なかなか専門的で、わかる人はたくさんいないかもしれないが、でも、メカニズムを、あるいは因子を知りたいという人にとってはこういう解説というか、説明があつたほうがわかりやすいとは素人的に思います。

よいですか。では、ここは文言とつながりについては、少し池先生と事務局で相談して。

○池専門委員 多分、この事務局案の最初の方の記載の世界の流れを見ると、EU では耐性因子も議論したと書いてあるので、日本も耐性因子について議論したことを記載するのはいかがでしょうか。

事務局案の表 12 で各種の耐性遺伝子が書いてありますが、ヒトの関係では、一般的な

感染症で問題なのが最初の *erm* 遺伝子です、それと 4 番目の *mef* 遺伝子、これに加えて *msr* くらいだと思います。これを明確にしておけばよいかと思いますが、ヒトの耐性菌と関係するものでは、これらが主なものだということです。

○吉川座長 では、基本的にはそういう形で文言と、もしそういう因子についてのプライオリティーというか、考えられるなら、その辺のニュアンスも含めて表と文言をここに入れるということできたいと思います。

○池専門委員 資料 2 の 20 ページの 3 行目からの耐性遺伝子 *erm*、先ほど説明ありましたが、ここの記載については最初にヒトの感染症の説明があります。次に動物の感染症について説明する形で、そして耐性遺伝子が重要だということで、ここに追記させていただきました。それでよろしいでしょうか。

○吉川座長 ほかに。

○甲斐専門委員 また細かい文言で恐縮ですが、資料 2 の 25 ページ、(2) カンピロバクター感染症です。2 行目になりますが、「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、2,341 例が感染したと報告されている」というくだりです。ここですが、「2011 年にはカンピロバクターを原因とする感染症は」ではなく、これは食中毒ですね。「食中毒は 336 件発生し」、その次に「患者数 2,341 名が報告されている」というような文言ではいかがでしょうか。

○豊福専門委員 机上配布資料 3 で、その修正を指摘してします。

○関口課長補佐 机上配布資料 3 の 25 ページで、豊福先生から御指摘いただいております。同様の御意見をいただきましたので、こちらのように修正させていただきたいと思えます。

ありがとうございます。

○吉川座長 それでは、その次はこの資料で 29 ページ、30 ページ、中国の新規に報告されたデータの挿入に関して、専門委員の荒川先生と池先生で議論をしていただいた格好になっていますが、中国の豚で 2 株ですか、新規の株が見つかったと、そのトランスポートされた遺伝子の内容についての分析が加わったということで、これを追加するという格好になっています。事務局の案としては、事実なので加えるということと、それが起こった背景として、中国の現状を推察した過剰投与や、そういうことについては、まだこちらの推察にすぎないということはないのかもしれないが、そういった事実を明確にできていないので、そこまでは書き込むのは評価としては避けたほうがよいという考えで、淡々と報告された事実を記載するという形で、ここに追加になっていますが、これに関してはどうでしょうか。

○池専門委員 よろしいでしょうか。

中国の同一の論文内容が、この評価書の中で 3 か所から 4 か所に記載されています。難しい問題ですが、例えば、この論文をこれくらい詳しく記載した時に、日本の評価書の中でのこの論文の位置付け、評価が問題になってくると思います。このような耐性菌が海

外から輸入されることを除外すれば、いわゆる先進国における一つの規制のかかった環境でこのような現象が一般的に起きるかということです。田村先生に確認したいのですが、日本においてマクロライド系抗生物質が家畜に投与、長期にわたって治療薬として使っていて、現状において、マクロライド耐性は非常に少ないですよ。それは、相当評価されてよいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○田村専門委員 先生がおっしゃるとおり、日本では、マクロライド耐性は動物では非常に少ないということと、あとは、これは事実なので報告があるということは、それはよいのですが、あまりにも強調されると、あたかもカンピロバクターのマクロライド耐性が可動性の因子で移るととられてしまうことは、やはり問題があるかと思えます。

それは、以前もカンピロバクターで耐性を獲得していると定着性がよいという論文を引用されていたことがあって、そのときも非常にもめて、1報しかないわけですよ。その耐性を獲得することによって定着性がよい、その1報があまりにも大きく取り上げられるということは、やはり問題ではないかと思えます。

○池専門委員 私もそう思います。日本の評価書において、この報告の取り扱いは慎重であってよいのではないかと思います。

もう一つ、この論文に先行する疫学論文があります。机上配布資料の31から32ページに、先行する論文の内容を記載しています。耐性率を見れば、異常だと思うのです。カンピロバクターで、キノロン耐性は95%、アミノ配糖体が約50~70%、アンピシリンが50%ですね。日本ではこのようなことは起きてないと思えます。田村先生、いかがでしょうか。

○田村専門委員 私は、起きるわけがないと思っています。

○池専門委員 この論文の一つの菌株の解析により出た現象が今回の話なのです。日本の評価書の中では、ここに1か所にまとめて、こういう報告もあるので警戒が必要であるという形にしたらいかがかということです。

○吉川座長 はい、わかりました。

どうぞ。

○山本評価第二課長 意図はそういうことで理解しました。極端な例で参考にならないなら、二つの対応が考えられると思えます。

一つは、そもそもこういうデータは参考にならないので削るというやり方、あとは、もう一つ、バックグラウンドが記載されていないものですから、ここに補足するとすれば、我が国や欧米諸国と異なるこのような細菌の環境下においてということで、違う状況下であるというようなことを補足するか、その辺を議論いただきたいと思えます。

○池専門委員 この先行する論文の Abstract に著者らはきちんと書いてあるのです。非常に高頻度の *C.coli* の耐性菌の分離の原因として、中国において各種の抗菌薬の過剰な投与によると書いてあるのです。だから、これは引用してよいと思えます。

もう一つの問題は、この専門調査会ではマクロライド系のガミスロマイシンを議論して、

マクロライドによって何が選択されるかということを議論しているのですが、様々な抗生物質が、過剰に投与された環境で多剤耐性菌が分離された時は、例えばマクロライド耐性について使用されたどの抗生物質が耐性菌を選択したのかわからなくなるのです。いわゆる特異性がなくなるわけです。

多剤耐性が蓄積した時、マクロライドではなくても、ほかの抗菌薬だって選択するということが可能性として起きるはずなのです。

大切なのは、このような耐性菌が国内に入ってくることを阻止しなくてはだめだということに注意喚起することと、不適切な抗菌薬の使用がこのような多剤耐性菌を出現させることをどこかに書かれたらいかがでしょうか。

以上です。

○吉川座長 そうしたら、取り扱いとしては、事実であるから、こういう報告があるということは残す。その出た報告の背景として、通常の欧米を含めて先進国というか、通常の使い方では、そんなに起こることではない現象であるが、今日の農林水産省の言ったように慎重使用しないと、こういう事態も起こり得るという考察と、また、今言われたように国内で起こらないとしても、輸出入を含めて生きた豚がどの程度動くかは、中国からはわかりませんが、そういうリスクももう片方で考えておかなければならないというような一つのリスクシナリオとして項目を残しておくということはどうですか。よいですか。

では、そんなふうで。

○山本評価第二課長 細かな文言は整理して、池先生と座長にまた相談させていただきますが、今のようなトーンで整理させていただきます。

補足ですが、中国からは今、豚肉は加熱済みしか来ないということはあります。別の理由、家畜の病気によります。

○吉川座長 ただ、未来永劫というわけではないから、いつか原種豚を入れるなどという事態も考えられるわけだから、リスクの中の 1 行ぐらいに、慎重取り扱いの必要性和、そういうルートもまた考えておく必要があるというようなことをつけ加えて、3 点ぐらいつけ加えた格好で事実として取り扱うということでしょうか。

○池専門委員 ただ、人を介しても来ますよね。

○吉川座長 そうですね。

○池専門委員 人が保菌している可能性があるから、人の交流により輸入されることが非常に危ない。

○山本評価第二課長 人は行き来していますね。

○池専門委員 人が保菌しているかもしれません。

○吉川座長 これはそういうシナリオがありますが、ここは家畜を介しての話なので、そのような形で。

○山本評価第二課長 これは、後で相談させてください。

○吉川座長 はい。

私の説明と事務局からの説明の理解では、主な論点としてはそんなところだったと思います。細かい字句の問題に関しては、それぞれの委員から指摘されたので、次回見え消しが、直ってくると思うのですが、ほかに事務局から……

○池専門委員 一つだけよろしいでしょうか。

実はそのもとの資料 2 の 26 ページの 26 行目に、「生体内薬物動態を考慮すると、カンピロバクターに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る」と、動態を考慮すると耐性菌がある、この記載は結構、私は正しいと思ったのです。この薬、実はこれと同類のヒトに使っているアジスロマイシンについてこの前の議論にあったのですが、アジスロマイシンとこの薬との相同性とは、まさに薬物動態を考えますとアジスロマイシンと全く同じなのです。

薬物動態からすると、これは結構生体から排出されるのに時間がかかる薬かと理解しているのです。すると、アジスロマイシンも同じで、1日1回投与です。すると、1日1回投与が果たして耐性菌選択において危険性はないかという、これもまだ結論はないのですが、ただ便利であると。便利であるからよく使われる危険がある。そして、もう一つ、薬物動態両方のファクターがあると思うのですが、それで逆に耐性菌を選択しやすい可能性もある。これを世の中に出す場合において、ぜひ適正使用を慎重に、徹底してほしいのです。

これはアジスロマイシンの使用によって、肺炎球菌のマクロライド耐性菌が増えたという報告がヒトの領域において、イスラエル、ドイツ、スペインなどで報告されているのです。それは、アジスロマイシンの使用と非常に関連があると言われているのです。

そこで私は机上配布資料の 31 ページに、この文章を使わせていただいたのです。31 ページの 33 行目から 35 行目、ここに「今回の評価対象動物用医薬品は単回投与の注射剤であるが」としまして、「生体内薬物動態等を考慮するとカンピロバクターでマクロライド耐性菌が選択される可能性がある」と、しかしながら適正使用するのだという形で、ここに少し追記させていただいたのが私の意図でございます。

○吉川座長 今、本文というか、資料 2 でいうと 26 ページの下ですね。25 行目以下の削除部分に対して、提案としては 31 ページですか、池先生の 34、35 に少しモディファイした形で、評価のリスクとして残したらどうかという提案でした。専門委員の先生方、御意見ございますか、あるいは事務局から何かありますか。

○関口課長補佐 26 ページの削除部分については、また戻しても差し支えないと思いますので、それも含めてまた文章の記載については御相談させていただきたいと思います。

○吉川座長 わかりました。

そのほかに関して、特に今大きな問題として議論してきた件に関して、ございますか。よいですか。

○砂川専門委員 先ほどのアジスロマイシンの件は、すみません、私は勉強不足でよく知らなかったのですが、これはコンセンサスがかなり得られているようなことだというふう

に理解していてよろしいですか。

○池専門委員 使用量のことですか。

○砂川専門委員 肺炎球菌の耐性に関する試験の……

○池専門委員 論文として存在するということで、イスラエル、ドイツ、スペイン、あとフィンランドの報告にあります。特にイスラエルとドイツの報告ではアジスロマイシンの使用が急激に増えて、それとマクロライド耐性菌の増加に相関があるという論文が出ております。必要ならお送りしてもよいかと思えます。

ただ、それがアジスロマイシンの特性によるのか、使用量が増えたがためなのかわかりません。ただ、はっきりしているのは使用量が増えているのです。1日1回投与は非常に便利なので、結構使用量は増える危険があることがもう一つの原因としてあるかと思えます。

排泄が遅いという代謝の特性によるものか、使用量が単純に増えた結果なのか、そちらはどちらか結論はわかりません。

○吉川座長 よいですか。

その辺は事実、あるいは疫学的な調査も含めて事務局と先生の間で、少し文言をどういうふうな表現が適切か検討していただきたいと思えます。

そのほかございますか。よいですか。

それでは、大分時間をいただいて議論してきましたが、一応、事務局の提案と前回の審議とあわせて再び資料2に戻ると、31ページの暴露評価に関する知見の前までの議論を終えたという形で、今日の意見も反映して、また2月5日の肥料・飼料等専門調査会の審議の結果もあわせて、次回見え消しを含めて事務局で整理して出していただければと思えます。

最初の約束で、最後の10分を重要度ランクへ取るとすると、あと10分くらいしかありませんが、事務局どうでしょうか。

○関口課長補佐 それでは、ガミスロマイシンについては、継続審議ということにさせていただきます。

○吉川座長 大事なところだったので、多分後半はリスク評価の、これまでもやられたものと近い格好になるので、前半の部分は一番、ガミスロマイシン自身の独特の分があったので、かなり審議をしていただきました。では、すみません、事務局は、また次回後半の部分の説明と審議をしていただくということで、最初の約束の重要度ランクに戻りたいと思えます。よいですか。

○関口課長補佐 はい、ありがとうございます。

それでは、資料の3と4を御用意いただきたいと思えます。

こちらは、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ということで、耐性菌の評価の影響評価の参考に使うものとして食品安全委員会で決定したものでございます。

こちらの改正について、これまでのこのワーキンググループで様々な御議論いただきまして、関係の 4 学会にも意見照会をさせていただいたところでございます。

前回、こちらの資料 3 にごございます関係学会からの意見に対する回答案ということでお示しさせていただきまして、特に資料 3 の 2 ページ目でございます、日本感染症学会から 2 番目のフロモキシセフ、オキサセフェム系のものでございますが、こちらは感染症学会からはⅡのままでよいのではないかという御意見でございましたが、この取り扱いについてどうするか前回御審議をいただいたところでございます。

それにつきまして、前回では、基本的にフロモキシセフについても、Ⅰに上げるという御結論をいただきましたので、こちらの右側からの回答の欄にごございますとおり、フロモキシセフにつきましてはⅠとさせていただくという回答とさせていただきたいと考えております。

また、感染症学会からこのセフメタゾールの取り扱いにつきましても御意見がございしますが、こちらにつきましては、セフェム全体の取り扱いを今後検討していくということでしておりますので、それに併せて検討していくということで回答させていただきたいと考えております。

また、こちらの 2 番の回答案の内容につきまして、この「カルバペネム耐性菌」という記載を「CTX-M 型 ESBL 産生菌」という記載に修正するようとの御意見を池先生からいただいております。こちらについては、この内容で差し支えないかどうかにつきまして、御検討いただければと考えております。

また、この感染症学会からは 2 ページ目の 1 番の質問、また、次の 3 ページ目の 4 番の質問の中で、現行のランク付けの中のセフェム系の抗生物質の取り扱いについての御意見をいただいております。これにつきましては、回答といたしまして、こちらにごございますとおり今後検討していくとの内容で回答させていただきたいと思っております。現行のランクづけの中で、なぜこのような取り扱いをしているのかということにつきましては、感染症学会に回答を送る際に、最初のランクづけを検討した際の当時の資料や議事録等の経緯がわかるような資料を併せてお示しをしたいと考えているところでございます。

こちらの回答案につきましては以上でございまして、その他、こちらの資料の 4 にごございますとおり、今までの御検討、あるいは学会等からの御意見を含めたランク付けとして、こちらの案を作成しております。こちらの資料 4 の本体が 7 ページまでございまして、その次に新旧対照表をつけさせていただいております。こちらを御覧いただくと、どこが今回変更されるかがわかりやすくなるかと思っておりますので、こちらで説明させていただきます。新旧対照表の右側のカラムが現行のランク付け、左が改正案となります。

この参考の 1 ページ目の改正案の 3 のランク付けの内容を中心に御説明させていただきます。まず、ランクⅠの極めて高度に重要なものの取り扱いでございますが、次の 2 ページ目にごございます左側の改正案のカラムにごございますとおり、チゲサイクリンが新しく承認されたということで、グリシルサイクリン系についてはⅠとして新たに加えるとい

うこと、それから右側の現行のケトライドについては、専門委員の先生、また学会からあまり使われていないので削除してもよいのではとの御意見をいただきましたので、削除させていただくことにしております。

それから、今ありましたフロモキセフを含むオキサセフェムでございますが、そちらについては先ほど御説明したとおりⅠとして取り扱わせていただきたいと思いますと考えております。

また、今までⅢに分類しておりましたポリペプチド系のうち、コリスチンとポリミキシンBについては、Ⅰに上げていくことにしたいと思っております。

それから、モノバクタム系についてはⅡからⅠに上げる、それからリポペプチド系については、こちらもダプトマイシンが新しく承認されたとの御意見が学会からありましたので、こちらのⅠに入れさせていただくとしております。

それから、ランクのⅡの高度に重要なものでございますが、クロラムフェニコールについてはⅢからⅡに上げるということ、ストレプトグラミンについては、これはこれまでⅠだったものをⅡに落とすこととしております。それから、スペクチノマイシンについても、ⅢからⅡに上げるというものでございます。スルファメトキサゾール／トリメトプリムについては、従来スルホンアミド系のトリメトプリムが配合されたものという記載でございましたが、具体的な成分名に修正させていただいております。

それから、オキサセフェムのⅡに入っていたものについてはⅠに上げております。それからペニシリン系についてはⅡとⅢに入っておりましたが、に一括してⅡとしております。

次の3ページ目、ランクⅢ、重要なものの取り扱いでございますが、こちらもオールドキノロンという記載についてはキノロン系という記載に改めております。また、学会からの御意見で、メトロニダゾールについてⅢに入れたほうがということで、このニトロイミダゾール系に属するものを追加させていただいております。ポリペプチド系については、コリスチンとポリミキシンを除くという修正をさせていただいております。

大まかな変更点は以上でございます。事務局といたしましては、回答案につきましては先ほどお示しした内容で関係の学会等に回答させていただきたいと考えております。また、ランク付けの改正案につきましては、こちらの内容でパブリックコメント等の所定の手続に入らせていただきたいと思いますと考えております。

説明は以上でございます。御意見等賜りますようよろしくお願いいたします。

○吉川座長 ありがとうございます。

重要度ランクの見直しについて、今事務局から説明をいただきましたが、一つは、その回答のあった学会に対する回答と、もう一つは、ランク見直しの今説明のありました形で、まとめてパブリックコメントに了承されるなら入りたいという提案でございました。御意見ございますか。よいですか。

特に意見がないようなので、では、そのように事務局、進んでくれますか。

○関口課長補佐 はい、ありがとうございます。それでは、所定の手続等をとらせていただきたいと思います。

○田村専門委員 一つ質問、よいですか。

○吉川座長 はい、どうぞ。

○田村専門委員 コリスチンなのですが、コリスチンは動物で非常に長い歴史のある薬で、最近の医療上の問題から、これはランク I にされたのですが、その辺についての対応、今後の使用、今でも動物で使用しているのですが、その辺のことで何か考えがあったら教えてください。

○吉川座長 これは、私はまだ参加して短いのですが、リスク評価をしていくときに最初の考察というか、考えとして、どこのランクに入っているかを考慮するのであって、その後のリスク評価で使用禁止になるかどうかは、実際のリスク評価を進めた上で判断することだったのですか。

I になったら自動的に動物で使ってはいけないなど、そういうことではないというふう
に私としては理解したのですが。

○山本評価第二課長 今おっしゃったとおり、これはヒトにおける重要度のランクという位置付けですので、評価に際して、そこを十分考慮していくということです。

一方で、コリスチンは動物でも使われていまして、農林水産省にも当然ながらこういう管理措置について、我々は今回の関連の中でも聞いております。引き続き適正使用で耐性の生じないようにリスク管理を行っていきたいということで、ここについては管理機関も十分承知した上での内容になっております。

○吉川座長 田村先生、よいですか。

○田村専門委員 特にリスク評価をするということではない、リスク管理で対応するという
ことでよろしいですか。

○山本評価第二課長 そうです。

○田村専門委員 了解しました。

○吉川座長 ほかにございますか。よいですか。

特になければ、本件については食品安全委員会に報告して、意見、情報募集の手続に入
りたいと思います。

ほかに事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございません。長時間御審議いただきまして、まこと
にありがとうございました。

次回の日程について御連絡させていただきます。

次回でございますが、2月25日火曜日の午後を予定しております。今回継続となりま
したが、そちらの評価を進めていくことになるかと思いますが、また議題等具体的に固ま
りましたら御連絡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。

本日はどうもありがとうございました。

○吉川座長 今日の意見書を見ますと、豊福先生、最後まで全部見ていただいて、文言を
含めて事務局に提出されたので、できればほかの先生も、忙しいとは思いますが、審議を

円滑に進めるためにも後半の部分、暴露評価から後を、もし時間があれば見て、御意見等があれば事務局に前もって出していただけるとありがたいと思います。お忙しいところすみませんが、よろしくお願いします。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして、閉会といたします。どうもありがとうございました。