

食品安全委員会
肥料・飼料等（第 90 回）／微生物・ウイルス（第 52 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 8 月 7 日（木）10:00～11:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 牛及び豚に使用するセフトフル製剤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、荒川専門委員、池専門委員、今田専門委員、
砂川専門委員、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）

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、山本評価第二課長、
高崎評価調整官、関口課長補佐、大倉評価専門官、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）牛及び豚に使用するセフトフル製剤に係る薬剤耐性菌
に関する食品健康影響評価

参考資料

6. 議事内容

○吉川座長 定刻を少し過ぎましたが、肥料・飼料等（第 90 回）／微生物・ウイルス（第 52 回）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関する WG）を行いたいと思います。

本日は、甲斐専門委員、田村専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員が御欠席で、7 名の専門委員が御出席です。

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いたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。

それでは、本日の議事、資料の確認の前に、先月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ます。

7月11日付の人事異動で評価第一課長の磯部にかわりまして、関野が着任いたしております。

○関野評価第一課長 関野と申します。よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 また、7月15日付の異動でございますが、評価調整官の前田にかわりまして、高崎が着任をいたしております。

○高崎評価調整官 高崎と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 引き続き、よろしくお願い申し上げます。

それでは、本日の議事資料につきまして、確認させていただきます。

本日の議事でございますが、牛及び豚に使用するセフトフル製剤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を予定しております。

資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表、こちらを綴っております2枚紙をお配りしております。

資料1として、昨日現在のリスク管理機関からの薬剤耐性菌に係る評価要請及び審議の状況をまとめたものをお配りしております。

資料2として、本日御審議いただきます、牛及び豚に使用するセフトフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の評価書(案)となっております。

参考資料として、青い紙の表紙でございますが、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ということで、こちらの剤についてメーカーで薬剤耐性菌についてまとめた資料。こちらは5分冊ございますが、こちらをお配りしております。

もう一つ、お配りしているものでございますが、肥料・飼料等(第90回)／微生物・ウイルス(第52回)合同専門調査会の追加参考資料ということでお配りしているものでございます。こちらにつきまして、3名の先生方につきまして2部ほどとしてお配りをしております。不足しております、申しわけございません。よろしくお願いいたします。

それから、机上配布資料1として、こちらはセフトフルに関しまして、本日御欠席の田村先生より、追加で御提供いただいた文献でございます。

机上配布資料2として、こちら荒川先生より追加で御提供いただいた文献でございます。

資料につきましては、以上でございます。不足等がございましたら、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 資料はお手元にありますか。よいですか。

それでは、続きまして、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。

○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に関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、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いらっしゃいませんので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○吉川座長 提出していただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

それでは、議題(1)牛及び豚に使用するセフトフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を始めたいと思います。

資料の説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、御説明いたします。資料2、牛及び豚に使用するセフトフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についてを御覧ください。

事前にお配りしていますものから、その後、事務局からの修文など、専門委員の先生からいただいた御修文について記載させていただいております。事務局からの修文につきましては、一重の取り消し線及び下線、専門委員の先生からいただいた御修文等につきましては二重下線及び二重取り消し線でお示しさせていただいております。

資料2の4ページ、審議の経緯でございます。

承認に係る案件といたしまして、セフトフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤(エクセーデC及びS)、塩酸セフトフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤(エクセネルRTU)。

再審査に係る案件といたしまして、セフトフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤(エクセネル注)の4製剤でございます。

薬剤耐性菌に係る評価の経緯等をお示しさせていただいております。

8ページ、I. 評価の経緯及び範囲等でございます。

3行目、本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するセフトフルを主成分とする動物用医薬品についての薬事法に基づく承認及び再審査に係る食品健康影響評価のうち、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を介した影響について、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針に基づいて評価を行うものでございます。

8ページの10行目、2. 経緯といたしまして、(1)評価対象動物用医薬品として、先ほど申しあげました①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品、セフトフルを有効成分とする牛又は豚の注射剤及び塩酸セフトフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤。

17行目、②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品、セフトフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤でございます。

21 行目、なお、セフトオフル、セフトオフルナトリウム及び塩酸セフトオフルは、動物体内ではセフトオフルとして吸収され、抗菌活性を示すことから、これら 4 製剤の薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価はセフトオフルに係る食品健康影響評価として評価をさせていただくところでございます。

26 行目から (2) 評価の範囲になります。

当該動物用医薬品の食品健康影響評価のうち、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生した場合に、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及びその程度について評価を行ったものでございます。

評価対象動物用医薬品は、家畜の飼養過程において使用されることから、今回評価の対象を牛及び豚由来の畜産食品が介在する場合としてございます。

34 行目、3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方として、MIC やブレイクポイントの考え方について記載をさせていただいております。

10 ページの 2 行目から II. 評価対象動物用医薬品の概要といたしまして、表 1、表 2 にセフトオフル、セフトオフル塩酸塩、セフトオフルナトリウムの化学名、構造式等をお示しさせていただいております。

11 ページの 2 行目、(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等といたしまして、表 3 及び表 4 に承認案件でございますセフトオフル、セフトオフル塩酸塩の対象家畜、投与経路、有効菌種、対象疾病等、表 4 には、セフトオフルナトリウムについて記載させていただいております。有効菌種はマンヘミア・ヘモリチカ、アクチノバチルス等、対象疾病は牛及び豚の細菌性肺炎。セフトオフルナトリウムにつきましては、牛では趾間フレグモーネ、産褥熱等がございます。

12 ページの 2 行目から (3) 有効成分の系統ということで、このセフトオフルは β -ラクタム系に属するセファロスポリン系抗生物質でございます。

7 行目から②関連する系統といたしまして、セファロスポリン系の抗生物質は、 β -ラクタム系の抗生物質のサブクラスでございます。 β -ラクタム環に二重結合を含む 6 員環が隣接した構造を母核としておりまして、抗菌スペクトルの違いから一般的に β -ラクタム系の抗生物質は 4 つの世代に分類されます。荒川専門委員から御修文をいただいておりますが、本評価書の評価対象であるセフトオフルは、オキシイミノセファロスポリンに属しているということです。

日本でヒト用医薬品として承認されているそのほかのセファロスポリン系抗生物質としては、セファレキシン、セフォチアム、セフォタキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム及びセフトジジム等がございます。

家畜で使用できるほかのセファロスポリン系のものといたしましては、セファゾリン、セファピリン、セファレキシン、セファロニウム、セフロキシムナトリウム及び硫酸セフキノムを有効成分とする製剤がございます。田村先生から、このうち第三世代に分類され

るものは、セフチオフルのほか硫酸セフキノムであるという御修文をいただいております。

12 ページの 22 行目から 2. セフチオフルの使用状況、規制等ということで、23 行目から (1) 使用状況等といたしまして、表 5 に国内における既に承認をされております牛及び豚用のセフチオフルナトリウム製剤についての販売量実績及び対象動物別の推定使用割合をお示しさせていただいております。年間約 371～537 kg が流通しております。肉用牛が 10～20%、乳用牛で 10%、豚で 70～80%で推移しております。

13 ページの 2 行目から (2) セフチオフル製剤に関する規則等ということで、既に承認されておりますセフチオフルナトリウムを有効成分とする動物用医薬品につきましては、適正使用のための規制措置が講じられており、今後、セフチオフルやセフチオフル塩酸塩を主成分とする製剤が承認された場合についても同じように取り扱われるということでございます。

セフチオフル製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品については、薬事法に基づき要指示医薬品に指定されておりますので、獣医師等の処方箋又は指示を受けたもの以外には販売してはならない。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり指示書を発行したりする際には、自ら診察を行わなければならないとされておりますので、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与を義務づけられております。さらに動物用医薬品としての承認には、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から用法・用量において投与期間を最長で 5 日以内に限定するとともに、薬事法に基づく使用上の注意事項として用法・用量を厳守することで第一次選択薬が無効の症例にのみ使用すること等が規定されております。

セフチオフルを有効成分とする動物用医薬品について共通して設定されるこれらの使用上の注意事項は、19 行目の①～⑤にお示しさせていただいている、先ほど申し上げたようなことでございます。

13 ページの 27 行目、3. 海外におけるセフチオフル製剤の評価及び使用状況等。

今般承認申請があった塩酸セフチオフル製剤、牛又は豚のセフチオフル製剤は細菌性肺炎を適用とし、米国等各国で承認をされております。

また、セフチオフルナトリウム製剤につきましても、米国等各国で牛の呼吸器病及び豚の呼吸器病を適応症として承認されているという状況でございます。

13 ページの 38 行目から (1) 米国の使用状況について記載をさせていただいております。セフチオフルナトリウムにつきましては、牛の細菌性肺炎及び趾間フレグモーネの治療、豚の細菌性肺炎の治療、羊、山羊等の治療に用いられております。塩酸セフチオフル製剤につきましても、牛の細菌性肺炎、趾間フレグモーネ、産褥熱等の治療に用いられております。

7 行目、セフチオフル製剤の 3 品目につきましては、動物用医薬品の承認審査の際に FDA の定めた企業向けガイダンスに基づいて、申請企業で薬剤耐性菌の評価資料を作成しておりますので、その概要を 15 ページの表 6 にお示しさせていただいております。なお、セ

フチオフルナトリウム製剤につきましては、当時提出が求められていなかったということで評価資料が作成されておられません。

この評価書でございますが、FDA のガイダンスでは、評価すべきハザードとして、ヒトの疾病をハザードとして指定することとなっておりますので、第三世代セファロスポリン系抗生物質によって治療される牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する第三世代セファロスポリン系抗生物質耐性のサルモネラ属菌によるサルモネラ症をハザードとしております。その要因として、薬剤耐性のサルモネラ属菌を特定しております。また、ハザードの要因としては特定しておりませんが、家畜に由来する大腸菌等における β -ラクタム耐性因子について発生及び暴露評価の中で検討しております。評価の結果につきましては、表 6 にお示しをさせていただいております。

15 ページの 5 行目からが (2) 欧州連合 (EU) での評価の状況を記載させていただいております。EU においては、第三及び第四世代セファロスポリン系抗生物質がイギリス、デンマーク、ドイツ、フランス等、25 カ国で使用されております。

9 行目からが、欧州 (EMA) においては 2009 年 3 月に、家畜に対する第三及び第四世代セファロスポリン系抗生物質の使用が、薬剤耐性並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、15 ページの下の①～⑧に示したような結論が出されております。

①につきましては、欧州において、第三世代セファロスポリン耐性の *Klebsiella pneumoniae* や大腸菌等によるヒトの感染症が増加している。

②入手可能なデータから、欧州では動物由来の大腸菌及びサルモネラ属菌での第三世代セファロスポリン耐性が増加していることが示唆される。

③第三及び第四世代セファロスポリン耐性をコードする遺伝子は伝達可能で、しばしば、ほかの耐性遺伝子とも関連づけられる。

④欧州での第三及び第四世代セファロスポリン系抗生物質の動物への使用量のデータは、暴露を適切に評価できるように示されていないといったことを評価しております。

その結果、今後における活動として、第三及び第四世代セファロスポリン系抗生物質を含有する全ての製剤について、添付文書に ESBL 等に関する耐性菌を選択し、ヒトの健康上のリスクとなる旨を明記するということが提案され、この提案を受けて、EMA では、これらの抗菌性物質の適用使用の勧告を添付文書に含めることや家さんへの誤使用の可能性に伴うリスク及びこれに対する措置の必要性について検討をして、2011 年 10 月に適正使用への注意喚起、個体への予防的使用の禁止、群単位での限定使用、対象動物種からの家さんの削除、家さんへの承認外使用の禁止等を提起し、これが 2012 年に欧州委員会で決定されております。

17 ページの 5 行目、このほかにも EFSA において 2008 年、2009 年、2011 年、2013 年にそれぞれ生物学的ハザードとしての食品を介した薬剤耐性、人獣共通感染症に関する抗菌性物質耐性菌、ESBL 及び AmpC β -ラクタマーゼがペニシリン、第二、第三、第四セファロスポリン及びモノバクタム系抗菌性物質に耐性を付与することについての公衆衛生上

のリスク、食用動物の環境生態系におけるカルバペネム耐性のリスクについて評価を行っております。

以上が海外におけるセフトロフル製剤の評価及び使用状況等を整理したところまででございます。

ここで荒川先生、田村先生、豊福先生からコメントをいただいておりますので、御紹介をさせていただきます。

12 ページの 11 行目、第三世代をオキシミノセファロスポリンと修文をすることについて、荒川先生から御修文をいただきました。あとは豊福先生から御修文をいただいております。第三世代をオキシミノセファロスポリンに修正することについて、御審議をお願いしたいと思います。

以上です。

○吉川座長 ありがとうございます。

1. はじめにから 3. 海外におけるセフトロフル製剤の評価及び使用状況等までと、専門委員におけるコメントの紹介をいただきましたが、御質問、御意見はございますか。

どうぞ。

○荒川専門委員 唐突に第三世代と出てきたので、それよりはオキシミノセファロスポリンが具体的かと思って、修文意見を出しました。下にも田村先生が第三世代と追記されていますが、この場合、第三世代ということのみでは、慣れた人はわかるのですが、一般の人にはわからないので、第三世代セファロスポリンなどと少し文章を補ったほうがよいと思います。

私の理解では、第三世代や第四世代という文類は、もともとヒトに使う薬を分類するときに最初に使い始めたので、家畜用の薬について世代分けをして分類するのが一般的に既に行われていることであれば、これでよいと思うのですが、家畜用の薬についての世代分けは今どのような状況になっているのかは私もよくわからないので、教えていただきたいです。

○吉川座長 わかりますか。

○関口課長補佐 基本的には、ヒトでの分類に沿って第一から第四世代までの分類を動物用も行っております。現在、第四世代は動物用医薬品としては承認がされていないと、事務局としては理解をしている状況でございます。

○吉川座長 どうぞ。

○山本評価第二課長 補足すると、ヒトのどの世代に当たるのかを並びで考慮しながら適正使用を実施しているので、そういうのはあわせて理解するようにということを使っているということです。

○荒川専門委員 そうすると、薬の抗菌スペクトルを考慮して、このセフトロフルは例えばセフトロキシムやセファレキシンなどと同等というように、動物用医薬品も分類されているという理解でよろしいですね。わかりました。

○吉川座長 そうすると、ここの表現ですが、荒川専門委員の意見としては、最初のセフトオフルの書き出しが第三世代となっていて、多分動物もそういう意味では準じて第三世代という扱いにはなっているだろうが、構造上のオキシミノセファロスポリンという構造名を書いた上で、もし書くなら括弧して第三世代とするか。以下、順次出てくれば、動物も同じで使えば、第三、第四という使い方でもよいですか。

○池専門委員 薬剤の抗菌域で分類していますので、第三、第四世代の分類で差し支えないと思います。一般的に化学構造的にオキシミノセファロスポリンに属する薬は第三、第四世代に分類されています。第三世代は元来の生息部位が腸内の大腸菌や肺炎桿菌の他、自然環境にも生息するセラチアやエンテロバクターなどにも、抗菌域が拡まった薬です。さらに第四世代は元来自然環境に生息する緑膿菌等にも抗菌域が拡がったものです。今、審議しているセフトオフルは、その抗菌域から第三世代に分類できると思います。事務局の意見でよいのではないのでしょうか。

○荒川専門委員 それでは、第三世代ではなく、第三世代セファロスポリンと、セファロスポリンをつけられたほうがよいと思います。第三世代のみでは唐突な感じがすると思います。

○関口課長補佐 関連する系統の部分については、また記載を検討させていただこうと思っておりますので、よろしく申し上げます。

○吉川座長 どうぞ。

○豊福専門委員 関連しまして、11行目の第三世代の後の3番の脚注も一緒に消されていますが、これも第三世代セファロスポリンとして、今、池先生がおっしゃったようなことも含めて、脚注に書いておいたほうが親切かと思います。

○吉川座長 わかりました。

○関口課長補佐 それも含めて、改めて内容について御相談をさせていただこうと思しますので、よろしく申し上げます。

○吉川座長 ここまでの説明で、ほかにございますか。

○荒川専門委員 別の箇所ですが、13ページの12行目で、「薬剤耐性菌の発現や選択等」となっていますが、発現ではなくて出現がより適切という気がします。

○吉川座長 これはそうしてください。

ほかにございますか。

○池専門委員 様々な国の現状が出ていますが、もしわかれば。例えば、日本で獣医さんが適応症の病気に対して、この薬を使ったときの効果はいかがですか。

○関口課長補佐 現状で効果がないというような情報は、こちらはとしては得ていない状況です。再審査等の中で有効菌種に対するMIC等も測定しておりますが、そちらも特に動きがないようですので、有効性は維持されているものと考えております。

○池専門委員 わかりました。

○吉川座長 ほかにございますか。よいですか。

それでは、また後の議論で戻ることがあるかもしれませんが、3 まではよいということで、引き続き説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、引き続き御説明いたします。

17 ページの III. ハザードの特定に関する知見をお願いいたします。

13 行目、評価指針の第 2 の第 1 に基づき、セフトフルに関する情報から、当該物質を牛及び豚に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能性のあるハザードを特定いたします。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮するというところでございます。

17 ページの 18 行目から、1. 対象家畜におけるセフトフル製剤の生体内薬物動態ということで、19 行目から示させていただいております。

18 ページの図 1 になりますが、セフトフルの推定代謝経路及び代謝物の化学構造をお示しさせていただいております。

前後しますが、17 ページの 20 行目からの御説明でございます。図 1 の左上のセフトフル、これが加水分解されて真ん中にありますデスフロイルセフトフル (DFC) に代謝されるものでございます。このうち一部が、Polar C、Polar A 及び B、β-ラクタム環が開環するもので、抗菌活性の失われるものが一部ございますが、DFC 等は β-ラクタム環が維持されておりますので、抗菌活性があると考えられております。

17 ページの 27 行目、この調査した 5 種類のペプチドグリカンも、ペニシリン結合タンパクは 1~4 でございまして、ペプチドグリカン生合成において、大腸菌の増殖に必須であることが知られております。また、抗菌スペクトルにも出てきますが、DFC は *in vitro* においてセフトフルとの間に抗菌作用の相乗作用が認められておりますので、*in vivo* においても、セフトフルとその代謝物による抗菌作用の増強があると考えられております。

18 ページの 6 行目から、薬物動態における各種試験において、高速液体クロマトグラフィー法を用いた試験では、セフトフル及びその代謝物が、試料の前処理によって DFC に変換され、セフトフル当量として測定されております。

細川先生からコメントをいただいております。「古いデータなので仕方がないと思いますが、セフトフルから DFC への代謝には大きな種差があると思いますので、実験動物により血漿で代謝される場合と血漿では代謝されない場合があると思います」、ということで、こちらは肥料・飼料等専門調査会でもコメントをいただいておりますので、そちらと今後記載を合わせさせていただきたいと考えております。

19 ページから、牛における吸収のデータをお示しさせていただいております。

4 行目から、牛にセフトフル関係製剤を筋肉内投与した後の薬物動態パラメータを表 7 にお示しさせていただいております。細川先生から御修文をいただいております。筋肉内注射によるセフトフルナトリウムは、 T_{max} が概ね 0.3~1.17 時間であり、投与後速やかに吸収されることが示されております。

表 7 の真ん中でございます。 T_{max} の上にセフトフル、下にセフトフル塩酸塩の薬物

動態パラメータをお示しさせていただきます。

11 行目からが皮下投与でございます。牛にセフチオフル製剤を皮下投与した後の薬物動態パラメータを表 8 にお示しさせていただきます。ここでも細川先生に御修文をいただいております。セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩はその処方が油性懸濁剤であるため、 T_{max} はセフチオフルナトリウムがおおむね 0.3~1.17 時間であるのに対し、セフチオフルが 19.0~19.8 時間で、セフチオフルと比べ T_{max} が長かったと修文をさせていただきます。

細川先生からのコメントですが、一般的には線形の範囲であれば投与方法により $T_{1/2}$ が変化することはあり得ませんので、とりあえず T_{max} のみの話としておきます、ということで修文をさせていただきました。

表 8 にセフチオフル製剤皮下投与後の薬物動態パラメータをお示しさせていただきます。

20 ページの②が牛における分布でございます。

セフチオフルナトリウムを単回筋肉投与した 1 時間後の組織分布を表 9 にお示しさせていただきます。

4 行目、特に胆汁、血漿及び腎臓に高濃度に分布したということでございます。

20 ページの 9 行目からが代謝でございます。牛に ^{14}C 標識セフチオフルナトリウムを筋肉内投与した後の代謝を表 10 にお示しさせていただきます。

事務局で修正をさせていただきました 1 行目の牛のデータでございます。中ほどから、デスフロイルセフチオフルチオラクトン (DCT) は、デスフロイルセフチオフルが酸触媒で非酵素的に生成するチオラクトン体として知られているので、牛血漿中には DFC が唯一の代謝物であると確認されたことと修文させていただきます。

その下から、尿中の代謝物、20~21 ページにかけて腎臓の代謝物についてのデータをお示しさせていただきます。

21 ページの 2 行目からが排泄でございます。牛におけるセフチオフルナトリウム筋肉内投与後の投与量に対する排泄物中の平均排泄物を表 11 に示しております。セフチオフルは尿中排泄が糞中排泄物より高い割合で認められた。しかし、 ^{14}C 標識セフチオフルを筋肉内に投与した場合は糞中でも高い放射活性を検出したと荒川先生から御修文をいただいております。これは、セフチオフル及びその代謝物が糞中の腸内細菌により分解されたためと考えられております。

表 11 にセフチオフル筋肉内投与後の排泄物中平均排泄率をお示しさせていただきます。

21 ページの 15 行目、豚の生体内薬物動態でございます。

まず初めに、吸収でございます。

17 行目から、豚にセフチオフル製剤を筋肉内投与した後の薬物動態パラメータを表 12 にお示しさせていただきます。

ります。筋肉内注射によるセフトフルナトリウムは、 T_{max} が概ね1時間であり、投与後速やかに吸収されることが示されております。セフトフル及びセフトフル塩酸塩はその処方が油性懸濁液製剤であるため、 T_{max} は、セフトフルが約1時間、セフトフル塩酸塩が約22時間と、セフトフルナトリウムと比べて T_{max} が長かったと修文させていただいております。

細川先生から、牛の場合と同じで、投与方法や製剤が変化しても、線形の範囲内であれば、 $T_{1/2}$ は変化しませんので、ここでも T_{max} のみとします、とコメントをいただいております。

22 ページの3行目からが、分布でございます。

表13にセフトフルナトリウム単回筋肉内投与1時間後の組織分布を示しております。特に胆汁、血漿及び腎臓に高濃度に分布しております。

22 ページの10行目からが、代謝でございます。表14に ^{14}C 標識セフトフルナトリウム反復筋肉内投与後の代謝をお示しさせていただきます。

22 ページの下ほどが尿中の代謝物、23 ページの上ほどが腎臓中に代謝物のデータでございます。

23 ページの④排泄でございます。豚におけるセフトフルナトリウム筋肉内投与後の投与量に対する排泄物糞尿中の平均排泄率を表15にお示しさせていただきます。

セフトフルは尿中排泄が尿中糞中排泄より高い割合で認められております。牛と同様ですが、これはセフトフル及びその代謝物が糞中の腸内細菌により分解されたためと考えられました。しかし、豚において胆汁中に高濃度で分布していることから糞中へ排泄されていると推察されております。

23 ページの14行目から、残留のデータでございます。これは以前にお示しさせていただいたものを表でお示しさせていただきましたが、事務局で記載を整理させていただきました。現在、肥料・飼料等専門調査会で御審議をいただいております。残留データに差し替えをさせていただきました。

23 ページの15行目、①牛、16行目の筋肉内投与から、表16、25ページの表17、表18、29ページの表25まで、肥料・飼料等専門調査会で現在御審議いただいている残留のデータに差し替えをさせていただきました。いずれも24時間や10日後には定量限界検出限界未満になったというデータでございます。

29 ページから、取り消し線で以前お示しさせていただいたものが記載されております。

31 ページの2行目、②豚の残留のデータでございます。こちらも今、申し上げましたとおり、肥料・飼料等専門調査会で御審議いただいているセフトフルの残留のデータと差し替えをさせていただきます。表26から34ページの表30まで差し替えをさせていただきました。こちらも肥料・飼料等専門調査会での御審議に合わせて、今後修正等がございます。

35 ページの 4 行目、2. セフチオフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプでございます。

5 行目から、セフチオフルの属する β -ラクタム系抗生物質の作用機序は、細菌の細胞壁の合成を阻害することによる殺菌作用でございます。細菌は細胞膜の外側に細胞壁を持っており、その主成分はペプチドグリカンであり、ペプチドグリカンの生合成の終盤においてペプチドの架橋を形成する架橋酵素群は、ペニシリンと結合するために PBP、ペニシリン結合タンパクと呼ばれます。 β -ラクタム系抗生物質共通の作用機序といたしまして、その部分構造である β -ラクタム環が PBP の活性中心に特異的に結合して PBP を不活化し、ペプチドグリカンの合成を阻害いたします。セファロスポリン系の抗生物質につきましては、7-アミノセファロスポラン酸を母核とし、第三世代セファロスポリンはグラム陰性菌に対する抗菌力が優れていることが特徴とされております。このような作用機序によりまして、セフチオフルの属する β -ラクタム系抗生物質は PBP に結合してペプチドグリカンの合成を阻害し、菌体の破裂を誘起することで殺菌作用を示します。したがって、 β -ラクタム系抗生物質は、菌分裂に先立つ菌細胞の伸長及び菌分裂時、すなわち、増殖中の細菌に殺菌作用を示す特徴を持ちます。

36 ページの 5 行目から、3. セフチオフルの抗菌スペクトル及び感受性分布でございます。

6 行目、(1) 抗菌スペクトルといたしまして、セフチオフルはほかの第三世代セファロスポリン系抗生物質と同様に、耐性因子を獲得していない多くのグラム陽性及びグラム陰性菌に対して広域スペクトルの *in vitro* 活性を有しますが、腸球菌、カンピロバクター属菌及び *Pseudomonas spp.* に対しては活性を示しません。

11 行目から、セフチオフルナトリウム、セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩は、溶液中でイオン化したセフチオフルとして存在していると考えられますので、本評価書の対象となるセフチオフル製剤の抗菌スペクトルは、セフチオフルナトリウムの最小発育阻止濃度 (MIC) により、評価が可能と判断されました。

15 行目から、表 31 に各菌種に対するセフチオフルの MIC をお示ししております。セフチオフルは、*Enterococcus* 属を除くグラム陽性菌、大腸菌、*Salmonella Typhimurium*、*Klebsiella* 属及び *Pasteurella multocida* 等のグラム陰性菌に対して抗菌活性力を示しております。

なお、表 31 の中ほどでございますが、大腸菌に対する薬剤感受性試験において、大腸菌の WZM120、これは *acrA/B* 欠損変異株でございますが、それが親株大腸菌 W4680 よりも感受性が高かったということがございますが、これはセフチオフルが排出タンパクによって親株である大腸菌 W4680 の菌体から排出されている可能性があると考えされております。

37 ページ、先ほども申し上げましたが、セフチオフル及びその代謝物の DFC は黄色ブドウ球菌、*Streptococcus uberis* 及び大腸菌に対して抗菌活性を示し、これらの被験菌株

に対して経時的に殺菌活性を測定したところ、セフトオフル及び DFC はそれぞれ殺菌作用が認められたのみではなく、セフトオフルと DFC を混和した場合に殺菌作用の相乗効果が認められたというデータもございます。

37 ページの 11 行目からが (2) 国内外の家畜の病原菌 (有効菌種等) に対するセフトオフルの MIC の分布でございます。

まず初めに、①国内の牛由来細菌に対するセフトオフルの MIC でございます。

今回の評価対象動物用医薬品の対象疾病である牛の細菌性肺炎、趾間フレグモーネ及び産褥熱の罹患牛から分離された細菌に対するセフトオフルの MIC を表 32 にお示しさせていただきます。

表 32 は 37 ページから 38 ページの上まで、MIC の分布域は 0.0125~0.5 µg/mL でございました。*Fusobacterium necrophorum* 及び *Porphyromonas asaccharolytica* において、明確ではないものの二峰性を示し、ブレイクポイントを 1 又は 0.5 とした場合の耐性率はそれぞれ 15 又は 30% というものがございました。38 ページの上でございます。

38 ページの 6 行目、②国内の豚由来細菌に対するセフトオフルの MIC ということで、国内の豚呼吸器病の罹患豚から分離された *Actinobacillus pleuropneumoniae*、*P. multocida*、*Haemophilus parasuis* 及び *Streptococcus suis* の MIC を表 33 にお示しさせていただきます。MIC は 0.3~0.25 µg/mL でございました。

38 ページの 14 行目からが③海外の家畜等由来細菌に対するセフトオフルの MIC ということで、豊福先生から御修文をいただいております。

16 行目から、牛由来細菌に対するセフトオフルの MIC ということで、38~39 ページにかけて、表 34 に牛呼吸器病由来細菌、趾間フレグモーネ由来細菌、産褥熱由来細菌の MIC の分布をお示しさせていただきます。一部 32 を示すものもございしますが、概ね低い値を示しております。

39 ページの 8 行目から、豚由来細菌に対するセフトオフルの MIC ということで、アメリカ、カナダ及び EU からのデータを表 35 に示しております。*A. pleuropneumoniae*、*P. multocida*、*Salmonella Choleraesuis*、*S. suis* の MIC の範囲で 0.0039~2.0 µg/mL ということでございます。

40 ページ、こちらは牛及び豚以外の動物ということで、参考データでございます。表 36 に海外における牛及び豚以外の動物から分離された細菌に対するセフトオフルの MIC をお示しさせていただきます。

41 ページの 8 行目から (3) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布ということで、今回の評価対象動物医薬品の対象家畜は牛及び豚でございます。これらに由来する食品媒介性病原細菌としては、グラム陰性菌ではカンピロバクター及びサルモネラ、薬剤感受性の指標細菌としてはグラム陰性菌である大腸菌とグラム陽性菌である腸球菌がでございます。このうち、国内では、JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査において大腸菌及びサルモネラ属菌に対するセフトオフルの MIC が調

査されておりますので、その結果を 41～43 ページの表 37、38 にお示しさせていただきました。

41 ページの 16 行目から、国内の JVARM のデータとして、2000～2011 年の各年度に牛及び豚から分離されたサルモネラ属菌に対するセフトオフル及びセフトオキシムの MIC が調査されております。MIC の最大値は 2 µg/mL でございました。

42 ページの 6 行目、豚につきましては、表 38 でございますが、大腸菌に対するセフトオフル及びセフトオキシムの耐性率についても低く推移しており、明らかな変動は見られておりません。

43 ページの 2 行目に田村先生から御修文及びコメントをいただいております。表 26 で 1999 年の豚由来大腸菌で耐性率が突出しております。1999 年につきましては、JVARM の予備的調査の段階でございまして、MIC 測定に使用したセフトオフルの溶解性に問題があった可能性があるということから、1999 年の成績は削除したほうがよいのではないかと御指摘をいただきましたので、1999 年を削除し、2000 年からのデータとしてお示しをさせていただきます。

43 ページの 5 行目から、②海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性ということで、表 39 に、米国で実施している全国抗菌性物質耐性菌モニタリングシステムで調査されたサルモネラ属菌に対するセフトオフルの MIC を 1997～2010 年までお示ししております。大腸菌については調査されておりましたが、サルモネラ属菌については 1999 年から増加し、近年では 15～20%で推移しております。豚由来につきましても、過去 10 年間は 2～4%で推移しております。

抗菌スペクトル及び感受性分布まで、以上でございます。よろしくお願いたします。
○吉川座長 ハザードの特定から体内動態、作用機序、感受性の分布の国内・国外のデータまで御紹介をいただきました。御質問、コメントはございますか。

この残留の部分は、肥料・飼料等専門調査会の解析を待って、差し替える必要のあるところは差し替えるということですか。

○山本評価第二課長 さきほど事務局の説明で、データを差し替えたと言ったので誤解をされたかと思いますが、データは差し替えていなくて、表の形式を肥料・飼料と統一したということです。

○吉川座長 わかりました。

○池専門委員 すみません。36 ページの 17 行目で、菌名が全部消してあります。例えば、*Enterobacter*、*Serratia*、これはどうして消したのですか。

○大倉評価専門官 当初記載しておりましたが、表 31 に記載がないため削除してございます。

○池専門委員 *Enterobacter* や *Serratia* はどうなっているのかを知りたかったのですが、そのデータはメーカーも出していないのでしょうか。第三世代の薬は、これらの菌にも効果があることが特徴と思います。

○大倉評価専門官 ここでは標準株及び保存株のデータを整理させていただいておりますが、提出された資料の中に、ヒトの臨床由来分離株等のデータありましたが、標準株ではございませんでしたので、ここには載せておりません。

○池専門委員 グラム陰性菌は大腸菌と *Klebsiella* のデータが示されています。セフトオフルが第三世代セファロスポリンとしての特性を示すのであれば、ヒト由来のものでもよいので、*Enterobacter* と *Serratia* に対するデータも入れておいてはいかがでしょうか。

○関口課長補佐 ヒトの分離菌のデータについては、後ほど影響評価で記載をさせていただく予定にしております。

○池専門委員 わかりました。

もう一つ、一般に第三世代はグラム陽性菌に対する抗菌活性が弱いのです。多分、ヒトに使われていて、グラム陽性菌に抗菌活性がある薬は1種類くらいですね。これを見ますと、ブドウ球菌、レンサ球菌、にも結構効いています。39 ページの表を見ても、グラム陽性菌にも効いている特徴のある薬だと思ったのです。逆にヒトになぜ使わなかったのかと。分解されるからでしょうか。第三世代のセファロスポリンにしては、非常に特徴のある薬という感じはします。

○大倉評価専門官 家畜由来菌のデータで、一般論としてどうかというと、少しわからないところはあるかと思いますが、一応、家畜由来菌の MIC ということでお示しをさせていただいております。

○池専門委員 ありがとうございます。

○今田専門委員 36 ページの 16 行目の *Salmonella* のスペルはこれでよろしいですか。イタリックになっていないのと、大文字になっているのと。それから、表 31 の下から 2 つとも同じような扱いになっていると思うのですが。

○関口課長補佐 サルモネラの表記につきましては、血清型の名称で記載するのが現在一般的となっております。通常の学名の属と種のような書きぶりではなく、サルモネラ属の中のこの *Typhimurium* については血清型として、は大文字にして、イタリックにしないという記載をさせていただいているところでございます。

○今田専門委員 わかりました。

○吉川座長 よいですか。サルモネラ属は、この記載が普通に使われているということですか。

○山本評価第二課長 現在のサルモネラの表記はこういう形です。コレラスイスの綴りが間違っているので訂正します。

○吉川座長 これまでの説明で、ほかにございますか。

どうぞ。

○熊谷委員長 38 ページの上の表 32 の産褥熱由来細菌の大腸菌ですが、37 ページの 15 行目は *F. necrophorum* 及び *P. asaccharolytica* 除く全ての菌種、とあります。これは *E. coli* も入るのではないのでしょうか。

○吉川座長 そうですね。入れてください。

○大倉評価専門官 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。

特にないようですので、次に行きましょうか。

○大倉評価専門官 それでは、引き続き御説明いたします。

44 ページの 4. セファロスポリン系抗生物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序等でございます。

6 行目の (1) 耐性の基本的機序といたしまして、セファロスポリン系抗生物質の作用機序は、ほかの β -ラクタム系抗生物質と同様で、PBP に結合して、細菌の細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示すものでございます。セフトフルもほかのセファロスポリン系抗生物質と同様の作用機序を持つことから、細菌の耐性化機序は 3 つございます。① β -ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化、②薬剤の標的となる PBP の変化 (薬剤に対する結合親和性の低下又は代替可能な新たな PBP の発現) 及び③薬剤透過性の変化の 3 つの機序により耐性化いたします。

44 ページの 14 行目から、今、申し上げました①～③について、順に御説明させていただいております。

① β -ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化による耐性発現でございます。

15 行目、 β -ラクタマーゼ産生による耐性獲得は大腸菌やサルモネラといったグラム陰性の腸内細菌科菌属で多くみられており、 β -ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において最も主要な耐性因子であると考えられております。2000 年において、約 340 種の β -ラクタマーゼが同定されております。この β -ラクタマーゼにつきましては、アミノ酸の一次配列の相同性や β -ラクタマーゼ遺伝子の塩基配列の相同性に基づいた Ambler の分子分類というもので分類されておまして、A～D の 4 つのクラスに分類されております。このうち A、C 及び D につきましては、酵素活性の中心にセリン残基を持っているということで、セリン- β -ラクタマーゼ、B につきましては酵素活性の中心にセリン残基ではなくて、亜鉛を有するためにメタロ- β -ラクタマーゼ (亜鉛- β -ラクタマーゼ) と呼ばれております。

44 ページの 29 行目から、それぞれ A～D の β -ラクタマーゼについて記載をさせていただいております。

29 行目からが a. クラス A β -ラクタマーゼでございます。このクラス A β -ラクタマーゼは、大腸菌及びサルモネラ属菌等のグラム陰性桿菌が産生する R プラスミド性のクラス A β -ラクタマーゼで、その遺伝子型から TEM 型、SHV 型等に分類されます。このクラス A β -ラクタマーゼのうち、突然変異によってアミノ酸一次配列が変異した β -ラクタマーゼは、さらに第三及び第四世代セファロスポリンも分解するため、ESBL、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼと呼ばれます。

これらに加えて、肺炎桿菌や大腸菌がプラスミド依存的に産生する、セフトキシム等の第三世代セファロスポリンを分解する CTX-M 型 β -ラクタマーゼもございます。この

CTX-M 型 β -ラクタマーゼを産生する大腸菌が牛、家きん及び食肉から分離されたという報告がございます。

45 ページの 4 行目からが b. クラス C β -ラクタマーゼでございます。B がメタロ- β -ラクタマーゼですので、セリン- β -ラクタマーゼということで、先に C を御紹介させていただきます。

腸内細菌科、*Pseudomonas aeruginosa* 等のグラム陰性桿菌が産生し、多くが染色体性でございます。多くの大腸菌は染色体上に AmpC 遺伝子を保有いたしますが、その発現量が低いためにセファロスポリンに感受性を示します。しかし、この AmpC 遺伝子のプロモーター及びアテニューエーター領域における突然変異により AmpC β -ラクタマーゼを大量に産生し、大腸菌が第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する耐性を獲得することがございますが、この突然変異の頻度は低いと報告されております。また、第三世代セファロスポリンやセファマイシンを分解する CMY 型と呼ばれる AmpC β -ラクタマーゼをプラスミド依存的に産生する大腸菌やサルモネラ属菌が報告されております。

3 つ目のもの、セリン- β -ラクタマーゼでございます c. クラス D β -ラクタマーゼ (OXA 型) でございます。

腸内細菌科、*P. aeruginosa* 等のグラム陰性桿菌が産生し、ペニシリナーゼの範疇に入るものでございますが、オキサシリンも分解するというので、OXA 型とも表記されます。

24 行目からが、d. クラス B β -ラクタマーゼ (カルバペネマーゼ)。先ほど申し上げましたとおり、酵素の活性中心に亜鉛を持つものでございます。

25 行目から、メタロ- β -ラクタマーゼとも呼ばれ、イミペネムを効率よく分解し、さらにそのほかのカルバペネム系抗生物質に対しても、中もしくは高度の耐性を示すものでございます。染色体性、プラスミド性含め、*Bacteroides fragilis*、*Serratia marcescens*、*K. pneumoniae*、大腸菌を含むグラム陰性菌等で確認されております。

46 ページの表 41 に Ambler の分子分類等によります主な β -ラクタマーゼの分類を整理させていただきました。表の中ほど、2be の A は、最初に御説明させていただいた ESBL と呼ばれるものがこの中に含まれるものでございます。

46 ページの 11 行目、②薬剤の標的となる PBP の変化でございます。

PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や肺炎球菌などのグラム陽性菌で見られるのみではなく、グラム陰性菌である大腸菌、*P. aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Nisseria* 属、*Acinetobacter* 属及び *B. fragilis* でも報告されております。

また、この PBP の変化の中には、既に発現している PBP に加えて、新たに β -ラクタム系抗生物質が結合しにくい PBP を発現してペプチドグリカンの合成を代替する耐性機序もございます。これはブドウ球菌等で知られているものでございます。

47 ページの 6 行目から③薬剤透過性の変化による耐性発現として、7 行目の a. 外膜透過性の低下、こちらは大腸菌で知られているものでございます。

12 行目から、b. 薬剤の排出亢進による耐性ということで、*P. aeruginosa* でこのような

耐性が報告されております。

19 行目から、以上のように、一部のグラム陰性桿菌にとっては薬剤透過性の変化等による耐性の発現が重要である。一方で、大腸菌やサルモネラ属菌といった腸内細菌科における耐性の発現の多くは、染色体性及び獲得性 β -ラクタマーゼによる薬剤の不活化であると考察されておまして、 β -ラクタマーゼが存在しない菌株においてはポーリンの減少又は排出ポンプの作用が変化している知見もございますが、現時点ではこれらの耐性発現の報告は少ないとなっております。

47 ページの 26 行目から、(2) 交差耐性に関する知見でございます。

①化学構造が類似するもの及び交差耐性を生ずる可能性のあるものの名称及び化学構造式ということで、48 ページの表 42 にセフトロフルと関連するヒト用第三世代セファロスポリン系抗生物質の概要をお示しさせていただきます。

セファロスポリン系抗生物質は 7-アミノセファロスポラン酸を母核としておまして、この母核は 4 員環の β -ラクタム環と隣接した 6 員環のジヒドロチアジン環からなるものでございます。セフトロフルは、セファロスポリン核の 7 β 位のアミノアシル置換基としてオキシミノ-アミノチアゾリル基を有するもので、表 42 の中に点線で囲っているところでございます。このオキシミノ-アミノチアゾリル基はヒト用の抗菌性、第三世代のセファロスポリン系物質の共通の部分構造として示しております。

37 行目になりますが、細菌が ESBL や AmpC β -ラクタマーゼなどの β -ラクタマーゼ等の耐性決定因子を獲得すると、細菌はこれら薬剤に対して交差耐性を示すというものでございます。

48 ページの 5 行目からが②ESBL 及び AmpC の β -ラクタム系抗生物質に対する交差耐性ということで、49 ページの表 43 に ESBL 及び AmpC β -ラクタマーゼの主な酵素学的特性として、ESBL がセフトロキム、セフトロジム及びほかの第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する交差耐性を付与するとともに、モノバクタム、ペニシリン、アンピシリン、第一及び第二世代セファロスポリンに対する交差耐性を付与するのですが、セファマイシンやクラブラン酸等の β -ラクタム阻害薬及びイミペネムに対する分解活性は弱い。一方で、AmpC の β -ラクタマーゼにつきましては、ペニシリン、アンピシリン、アモキシシリン等の第三世代セファロスポリン系抗生物質及び β -ラクタム阻害薬の併用に交差耐性を付与するのですが、モノバクタムに対して、さまざまな活性を示すということで整理をさせていただきます。

荒川先生から、モノバクタムの活性に関する記載について、御修文と文献をいただきました。

49 ページの 18 行目からが、「(3) ESBL 又は AmpC β -ラクタマーゼ産生サルモネラ属菌又は大腸菌における多剤耐性」ということで、20 行目から、サルモネラ属菌及び大腸菌におきましては、獲得した ESBL 又は AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子は、多剤耐性プラスミドの薬剤耐性遺伝子として伝達されることが多い。したがって、第三世代セファロスポリ

ン系抗生物質に耐性を示すサルモネラ属菌及び大腸菌は、同系統のβ-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性を示すことに加えて、β-ラクタム系抗生物質以外の抗菌性物質であるフェニコール、アミノグリコシド、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリムなどに対しても多剤耐性を示す多くの報告が多くございます。また、サルモネラでは、近年では、フルオロキノロン系のシプロフロキサシンにも耐性を示す ESBL 産生サルモネラ属菌が臨床分離されております。

これらの菌株については ESBL 産生プラスミドを保有し、*gyrA* 及び *parA* が変異した菌株、又は、プラスミド上に ESBL とシプロフロキサシンに弱い耐性を付与する *qnrB* 遺伝子を保有した菌株であったことが報告されております。

ここで田村先生からコメントをいただきまして、フルオロキノロン耐性のサルモネラ属菌について記載をしてあるのですが、ESBL 産生大腸菌の多くがフルオロキノロン耐性を示すことも記載したほうがよいと思うと、機構の 1 つとしてフルオロキノロン耐性大腸菌に CMY-2 などのセファロスポリン耐性遺伝子が導入されて多剤耐性になることが示唆されているということで、机上配布資料 1-1 の文献を御提供いただいておりますので、今後、田村先生とも御相談をさせていただきながら、事務局で記載をさせていただく予定でございます。

50 ページの 3 行目、5. セフチオフルを主成分とする抗菌性物質の医療分野における重要性として、第三世代セファロスポリン系抗生物質は、ヒトのサルモネラ感染症の抗菌性物質治療が必要であるときに、その治療に用いる薬剤の一つとして、代替薬がありますので、荒川先生から御修文をいただきました。

8 行目からが、豊福先生から御修文をいただきまして、サルモネラ感染症の治療において、第三世代セファロスポリン系抗生物質の代替治療薬としてはアンピシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質がでございます。

これは 51 ページに出てきますサルモネラ感染症にあった記載をこちらに移動してはどうかということで御修文をいただいたものでございます。この結果、5 行目からの記載と重複するものがございましたので、今、申し上げた 8~10 行目の記載に整理をさせていただきました。

12 行目、第三世代セフェム系抗菌性物質は、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おいて、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ないという理由から、ランク I（きわめて高度に重要）にランク付けされております。

50 ページの 18 行目から、6. ハザードの特定に係る検討でございます。

19 行目から、(1) 感染症病原菌についてでございます。

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症といたしまして、感染症の予防及び感染症法に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症とし

て定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌で、セファロスポリ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いたしました。このうち、国内の牛及び豚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として、チフス菌及びパラチフス菌によるものを除くサルモネラ感染症を考慮いたしました。

腸管出血性大腸菌につきましては、フルオロキノロン系、ホスホマイシン及びカナマイシンが推奨薬とされております。また、カンピロバクター感染症につきましては、セフトリオフルやほかのセファロスポリン系抗生物質はカンピロバクター属菌に対する抗菌活性が弱く、カンピロバクター感染症の治療には推奨されておられません。

50 ページの 34 行目からが (2) 常在菌による感染症の検討でございます。

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等につきましては、セフトリオフル製剤を使用した結果として耐性菌が選択される可能性はございますが、一般的にこれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられております。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合や尿路感染症に関与する場合であると考えられております。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されております。

これまでに家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得し、遺伝的性状の類似した腸内細菌が分離される等の報告がございますことから、大腸菌や腸球菌等の常在菌についても、ハザードの特定について検討する必要があるということで、6 行目から、まず初めに腸球菌についての記載をさせていただいております。

腸球菌については牛及び豚の常在菌の一種で、病原性は弱く、一般的には感染症を引き起こす原因とはなりません。バンコマイシン耐性腸球菌感染症が五類感染症とされておりますが、セフトリオフルは腸球菌に対しては抗菌活性を示しません。また、この治療には、オキサゾリジノン系抗菌性物質が用いられておりますので、セファロスポリン系抗生物質は推奨薬とはされておられません。

次に、大腸菌につきましては、牛及び豚の腸内細菌叢を構成する菌種であるということで、荒川先生から御修文をいただいております。牛及び豚の下痢症の主な原因菌とはなりません。ヒトの健康を害する O157 等の腸管出血性大腸菌を保菌していることがございます。前述させていただいたとおり、 β -ラクタマーゼ産生による耐性獲得は大腸菌等のグラム陰性の腸内細菌で多く見られておまして、 β -ラクタマーゼ産生はこれらの菌種で主な耐性因子であると考えられております。先ほどからも申し上げておりますが、健康な牛、豚及びこれらに由来する食肉等から ESBL 産生大腸菌や CMY-2 産生大腸菌が検出されておまして、分子疫学的解析からプラスミド上の耐性因子が牛及び豚の腸管内でサルモネラ属菌に水平伝達している可能性も示唆されておりますので、これらの日和見感染菌についてもモニタリングを継続して、必要に応じてハザードとして特定する必要について再検

討する必要があると考えております。

一方で、ヒトの臨床現場では、セファロスポリン系抗生物質は病原性大腸菌による腸管感染症の治療には一般的には用いられるものではございません。感染性腸炎の初診時には、フルオロキノロン系抗菌性物質かホスホマイシンが選択され、初診時から第三世代セファロスポリン系抗生物質が用いられることはございません。さらに、病原性大腸菌性腸炎ではフルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬であることから、ヒトにおける病原性大腸菌による腸炎の治療に悪影響を及ぼす可能性はないと考えられております。

荒川先生から御修文をいただいております。各種の薬剤に感受性を示す通常の大腸菌による尿路感染症や腎盂腎炎、さらに敗血症では、第三世代セファロスポリン系抗生物質が用いられることも多く、第三世代セファロスポリンに耐性を獲得した大腸菌の増加は、それらによる感染症の治療に重大な影響を及ぼすおそれがあるということでございます。

51 ページの 35 行目から、(3) サルモネラ感染症の発生状況等をお示しさせていただいております。1991～2005 年の間については、1999 年にピークで 12,000 人、その後、減少しております。2013 年では事件数 34 件、患者数 861 人ということで、52 ページの 4 行目に豊福先生からコメントをいただきました。

当初 2005 年までと記載しておりましたが、なぜこの期間に限っているのでしょうかということで、こちらで厚生労働省ムページから食中毒統計の中で 2013 年までのデータがございましたので、これを追記して修正をさせていただきました。

52 ページの 6 行目から 7. ハザードの特定でございます。

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対してセフトフルを有効成分とする動物用医薬品を使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用の第三世代セファロスポリン系抗生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でございます。

牛及び豚の腸内細菌叢には、牛及び豚に対しては下痢症の主な原因菌とはならないものの、ヒトの健康を害する O157 等の腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、又はカンピロバクターを保菌していることがございます。

ヒトの腸管出血性大腸菌感染症の治療には、通常、抗菌剤を使用しない、又は抗菌剤を使用する場合に当たっては、成人ではフルオロキノロン系抗菌性物質、小児ではホスホマイシン、カナマイシンなどの経口剤が用いられることから、大腸菌をハザードとしておりません。しかしながら、大腸菌については先ほどからも申し上げておりますとおり、家畜及びヒトの腸管内でこの耐性因子が腸内細菌間で水平伝達される可能性もあることから、大腸菌の耐性因子について発生及び暴露評価において必要に応じて検討する必要があると記載させていただきました。

また、カンピロバクターにつきましては抗菌活性が低く、カンピロバクター感染症の治療にはセファロスポリン系抗生物質を使用しないことから、ハザードとして取り扱いませんでした。

一方、ヒトのサルモネラ感染症の治療には第三世代セファロスポリン系抗生物質、又はフルオロキノロン系抗菌性物質などが使用されます。

したがって、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であり、かつヒトの医療分野において、第三世代セファロスポリン系抗生物質が治療薬として選択される可能性のある腸管感染症としては、サルモネラ感染症を考慮すべきと考えられました。

以上のことから、牛及び豚に対してセフチオフルを有効成分とする製剤を使用することにより選択される薬剤耐性菌が、牛及び豚由来の畜産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生した場合に、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を評価すべきハザードとして、薬剤耐性サルモネラを特定いたしました。なお、牛及び豚由来の大腸菌につきましては、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はないと考えられますが、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトに伝播した第三世代セファロスポリン系抗生物質に耐性の大腸菌が持つ耐性因子が、ヒトの腸管内でほかの腸内細菌科菌種に伝達される可能性があることから、牛及び豚由来の大腸菌の薬剤耐性決定因子についても発生及び暴露評価を実施するにおいて必要があると、荒川先生から御修文をいただいております。

事務局から、ハザードの特定におきまして、サルモネラ属菌のみをハザードとして特定させていただいておりますが、薬剤耐性因子の伝達の観点から大腸菌をハザードとすべきかについて御審議をお願いいたします。

田村先生から、本日御欠席ですが、ハザードとして大腸菌を入れる必要があると考えていますとコメントをいただいております。

豊福先生からも事前に、大腸菌をハザードとして入れた方がよいというコメントをいただいております。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

耐性機序から交差耐性の問題、ハザードの特定、特にハザードとして第一選択薬そのほかを考えてサルモネラは当然外せないですが、水平伝達等を考えて大腸菌もハザード対象として入れるべきかどうかということを審議してほしいということです。2人の先生はここに意見を表明されたのですが、残りの先生方、池先生、どうですか。

○池専門委員 入れたほうがよいと思います。この薬に対して、やはり一番影響を受ける菌だと思います。

もう一つ、もしハザードに入れる場合の文章で少し気になったのは、50ページの34行目、(2)常在菌による感染症の検討で、大腸菌や腸球菌についても使用した結果、耐性菌が選択される可能性がある」と記載されています。腸球菌はこの薬に対しては自然耐性だと思います。大腸菌は獲得耐性で、 β -ラクタマーゼによる耐性菌が選択される可能性がありますので、ここをもう少し変えたほうがよいと思いました。

「一般的にこれらの菌の病原性は非常に弱く」は、腸球菌は非常に弱いという表現でよいと思います。大腸菌は易感染性患者の感染症原因菌であることは間違いありませんが、病原性は弱いとは言えません。腸球菌と大腸菌の表現は少し変えたほうがよいと思いました。その上で、ハザードという方向に持っていくほうがよいのではないのでしょうか。

○吉川座長 わかりました。腸球菌と大腸菌について、それぞれ自然耐性なのか、獲得耐性なのか、感染症として見たときの病原性の強さとして、場合によっては病原性を発揮する両者の菌の違いを明確化した上で、ハザード対象としてサルモネラのほかに大腸菌を入れたほうがよいのではないかと、そういうことでよいですか。

○大倉評価専門官 はい。

○池専門委員 質問をよいですか。50 ページの 9 行目の豊福先生の修文で、サルモネラ感染症においてセファロスポリンの代替薬としてアンピシリンとありますが、もし β -ラクタマーゼ産生菌であれば、アンピシリンも効かなくなるかと思ったのです。動物の場合ではどうなっていますか。

○豊福専門委員 もともと 52 ページの 2~4 行目にあったものをそのまま、ここに記載したほうがよいのではないかと、単にコピーしてきました。薬の細かいところまでは申しわけないですが、存じ上げません。

○池専門委員 多分、 β -ラクタマーゼ産生菌にはアンピシリンはまず効かないです。荒川先生、どう思いますか。50 ページの 9 行目で、第三世代のセファロスポリンの代替薬として、第三世代が効かないということは、この薬が β -ラクタマーゼ産生菌に効かなくなったものの代替薬としては、アンピシリンは効かないと思うのです。

○荒川専門委員 一般には、アンピシリンは多分効かなくなりますね。

○池専門委員 効かないですね。豊福先生、アンピシリンは削除されたらいかがでしょうか。

○豊福専門委員 わかりました。

○吉川座長 津田先生、いかがですか。

○津田専門委員 専門の先生の御意見を伺って、大腸菌は当然入れたほうがよいということだと思います。

○吉川座長 砂川先生は。

○砂川専門委員 入れたほうがよいと思います。

○吉川座長 今田先生、よいですか。

○今田専門委員 よいと思います。

○吉川座長 別に全員一致でなければいけないということはないと思いますが、専門家の皆さんがそうおっしゃるので、それでは、ハザードとしてはサルモネラのほかに大腸菌を入れるという格好で評価を進めていきたいと思います。

○池専門委員 文章で少し細かいところで、46 ページの 12 行目、PBP の変化の話ですが、PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や肺炎球菌などのグラム陽性菌及びグラム陰性

菌の *H. influenzae* で一般的に見られる耐性機構であると記載されています。グラム陰性菌としては *H. influenzae* が一般的だと思いますが、グラム陰性菌でも報告されているとしたほうがよいと思います。PBP の変化による耐性機構はグラム陽性菌において一般的で特徴があるのですが、グラム陰性菌でも報告されているとしておいたほうがよいかと思えます。

○大倉評価専門官 また、修正して御相談をさせていただきますので、よろしくお願いたします。

○吉川座長 ここまでで、ほかにございますか。

豊福先生、どうぞ。

○豊福専門委員 細かいところですが、46 ページの 12 行目で、文章全体としてそうですが、例えば、黄色ブドウ球菌は日本語で書いてあるところと、*S. aureus* と書いてあるところと両方あったような気がしますので、統一してください。

また、50 ページの 34 行目、(2) 常在菌による感染症の検討で、この「動物の腸管に常在している大腸菌」とありますが、非病原性の大腸菌のことを言っているのですか。

○関口課長補佐 一般の大腸菌と考えております。

○池専門委員 日和見感染菌。

○豊福専門委員 ということですね。わかりました。

これも細かいところですが、51 ページの 38 行目、2013 年まで入れていただいたのであれば、38 行目の頭も 1991~2013 年ですね。

○吉川座長 表現の統一といくつかの部分の修正をお願いします。

○関口課長補佐 検討させていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 細かい点ですが、49 ページの 29 行目で、*parA* と書いてありますが、これは *parC* の間違いではないかと思いますが、*parA* でしたか。*gyrA* と *parC* が変異するとニューキノロンに耐性になるものが多いのですが、サルモネラは *parA* でしたか。

○大倉評価専門官 文献を確認して、修正を御相談させていただきます。

○荒川専門委員 それから、44 ページの 16 行目は腸内細菌科菌属になっていて、52 ページの 36 行目は腸内細菌科菌種になっています。菌種が一般的かなという気がしますので、44 ページの 16 行目の菌属を菌種にされたほうがよいかと思えます。

もう一つ、52 ページの 31 行目、「感染症を発生した」でもよいのですが、「発症した」としたほうが一般的という気がします。細かい点ですが。

○今田専門委員 45 ページの 29 行目、*Serratia* のスペルの *r* が 1 つ足りないと思います。

○大倉評価専門官 申しわけございません。修正させていただきます。

○池専門委員 44 ページの 31 行目、これは後で一緒に考えればよいのですが、クラス A β -ラクタマーゼは、広域活性の ABPC を分解する TEM-1(-2)型、SHV-1 型 β -ラクタマーゼを原型とし、さらにそれが突然変異によって云々。TEM 型、SHV 型 ESBL のもとは何か

ということを記載されたほうがよいと思いますので、後でまた。

○大倉評価専門官 よろしく願いいたします。

○吉川座長 ほかにございますか。

○荒川専門委員 これも厳密な話ですが、46 ページの 12 行目で、PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や肺炎球菌で見られるとありますが、肺炎球菌はもともと持っているものが変異しているのではなくて、黄色ブドウ球菌もそうですが、外からそういう変わった PBP を獲得して、黄色ブドウ球菌の場合は *mecA* を獲得して、 β -ラクタム耐性になる。

肺炎球菌も類似のストレプトコッカス属の菌から PBP の遺伝子の断片を取り込んで、中で相同組み換えを起こして、少し変わり種の PBP ができて耐性を獲得します。この変異はポイントミューテーション、*Haemophilus influenzae* で起きているような耐性の獲得と少しニュアンスが違うので、ここの文章はもう少し書き加えたほうがよいかと思います。

○池専門委員 肺炎球菌は他菌種の DNA の形質転換によって変異を起こしたというような表現でいいかと思います。それも後で整理してください。

○吉川座長 わかりました。ほかにございますか。 β -ラクタマーゼのみではなくて、意外と様々な方向で菌も耐性を獲得するようです。よろしいですか。

それでは、もう少し先まで行きますか。

○関口課長補佐 大腸菌が今回、ハザードに加わるということになります。大腸菌をハザードとして加える理由も含めて文言等を整理させていただきまして、御相談させていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 とりあえず、サルモネラの説明を続けてくれますか。

○大倉評価専門官 引き続き、御説明いたします。

発生評価につきましては、現在、サルモネラの知見を中心にさせていただいておりますので、大腸菌の知見に関しましては、今後追記をさせていただく予定でございます。

53 ページの 5 行目から、IV. 発生評価に関する知見でございます。

指針に基づいて、評価対象動物用医薬品が牛及び豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価するものでございます。

11 行目から、1. 畜産現場におけるセフトオフル耐性の状況ということで、表 44 に牛由来のサルモネラ大腸菌、表 45 に豚由来のサルモネラ大腸菌の薬剤感受性の 2003～2011 年までのデータをお示しさせていただいております。

ここで田村先生から、野外で牛にセフトオフルを投与した場合に、投与した牛の一部から ESBL 産生大腸菌が分離された。この大腸菌が CTX-M-2、M-14 等のプラスミド媒介性の β -ラクタマーゼ遺伝子を保有していたとの報告も引用していただければということで文献をいただきましたので、今後追記させていただく予定でございます。

54 ページから、(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査ということで、先ほどハザードの特定の前で御紹介いたしました JVARM の 2000～2011 年のデータをここで記載しております。

13 行目からが表 46 で、平成 24 年度のと畜場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリングにおけるセフトキシムに対する耐性率として、単年度でございますが、牛で 0%、豚で 1.5%ございました。

55 ページから、(3) 家畜分野におけるセファロスポリン耐性に関するその他の知見ということで、4 行目から、米国では、CTX-M 型 β -ラクタマーゼはございますが、主に牛、豚、鶏から CMY-2 型 β -ラクタマーゼを産生するサルモネラ属菌の報告が多くございます。

一方で、欧州では、CTX-M 型 β -ラクタマーゼの報告が多いという状況でございます。表 47 には、国内で牛及び豚のサルモネラ及び大腸菌から分離された主な β -ラクタマーゼといたしまして、上にサルモネラ属菌、豚で大腸菌の β -ラクタマーゼの主な報告を記載させていただいております。

56 ページから、2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性といたしまして、3 行目からの耐性機序はこれまでも申し上げてまいりましたとおり、主なものは β -ラクタマーゼ産生によるものということに記載させていただいております。

56 ページの 15 行目から、(2) ハザードの遺伝学的情報といたしまして、サルモネラと大腸菌の耐性につきましては、AmpC β -ラクタマーゼ、ESBL が自己伝達能を有するプラスミドやインテグロン等の伝達性の遺伝子上に存在することが多いということで、20 行目からは、プラスミドに関連するもので、牛由来サルモネラでプラスミド上に β -ラクタマーゼが分離された報告、日本とフランスでございます。

25 行目からは、サルモネラと大腸菌の ESBL を産生する特定のクローンについての報告を記載させていただいております。

豊福先生から、28 行目からの国内での CMY2 型 β -ラクタマーゼを染色体性で産生するサルモネラの報告を記載させていただいておりますが、これが 1 株ということなのか、1 例報告なのかがわからないということでしたので、1 報告があるということで修文をさせていただきました。

56 ページの 31 行目から、(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度ということで、まず、荒川先生から御修文をいただきました。*in vitro* の試験で、PBP の変異で耐性が出現することは 1985 年に既に報告されているということで、文献と御修文をいただきました。このサルモネラ及び大腸菌の変異につきましては、57 ページの 3 行目からでございますが、 6.6×10^{-9} ということで、耐性への獲得率は低いということが確認されております。

豊福先生から、獲得の速度に関する記述はということでコメントをいただきましたが、こちらにあります手元の資料には、獲得の速度に関するデータはございませんでしたということで、記載いたしておりません。

57 ページ、8 行目から、(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性。

10 行目からが *in vitro* 及び *in vivo* の試験ということで、AmpC β -ラクタマーゼ及び ESBL を保有するプラスミドの *in vitro*、13 行目からが *in vitro* で大腸菌、サルモネラか

ら大腸菌への接合試験。

19 行目からが、*in vivo*での CMY-2 型プラスミドが大腸菌とサルモネラ属間で伝達されておりまして、ただし、この伝達にはセフトオフルの使用は影響しないということが報告されておりまして。

57 ページの 23 行目から、②水平伝達に関する分子疫学的解析といたしまして、プラスミドや染色体異常を分子遺伝学的解析いたしまして、関連性の有無について解析がされております。

27 行目から、米国でサルモネラ属菌の CMY2 型 β -ラクタマーゼを分子遺伝学的に解析したところ、32 行目、サルモネラでは、*S. Newport* では菌株とプラスミドの間に一定の関係が見られる一方で、大腸菌では菌株の種類とプラスミドが多様であったということが報告されておりまして。

一方、スコットランドでは、*S. Typhimurium* DT104 の全遺伝子の系統解析では、ヒトと動物ではそれぞれの関連性が認められないということが報告されておりまして。関連性がないことから、ヒトと動物の間で水平伝播は起こっていないという報告がございますが、DT104 の遺伝子に ESBL や AmpC の遺伝子が乗っていたかということは、その文献上では確認できませんでした。

荒川先生から 3 行目に御修文をいただきました。ヒトから分離される大腸菌に関する ESBL 産生株の報告として、荒川先生から追記をいただいております。

58 ページの 11 行目、(5) 耐性選択圧でございます。

アメリカでは CMY2 のプラスミドであるものなので、突然変異には選択圧の必要がないだけではなくて、 β -ラクタム系抗生物質の使用以外にも選択される可能性があるということでございます。

27 行目からは、セフトオフル製剤の使用状況、1990 年代から使用されております。

29 行目からは、耐性率といたしまして、デンマークでは 0~4%、米国では牛由来のサルモネラ属菌で 15~20%、豚で 2~4%、国内の JVARМ での耐性率のデータを記載させていただきます。

田村先生からコメントをいただいております。59 ページの 6 行目でございます。「参考として、JVARМ のデータからブロイラーに対するセフトオフルの適用外使用により、ブロイラー由来セファロスポリン耐性大腸菌が急激に増加し、使用の中止によって耐性率が激減したことを記載すべきではないか。セファロスポリン耐性はプラスミドによる水平伝達により急激に拡散し、選択圧がある状態では高い耐性割合を保つ。しかし、選択圧がなくなると急激に耐性割合が減少する。同様の現象はカナダのケベックでの事例でも認められる（机上配布資料 1-4）。このような成績は、動物種は異なるもののセフトオフルの適正使用の重要性を示している」、というコメントをいただいております。

59 ページの 9 行目から、(6) 多剤耐性等に関する知見ということで、 β -ラクタマーゼを産生する遺伝子で、同じ遺伝子上にアミノグリコシド、クロラムフェニコール、スルホン

アミド、テトラサイクリン等の薬物の耐性遺伝子も同じ遺伝子上に高い頻度で認められるということで、14行目から、国内のJVARMでは、分離された*S. Typhimurium*のうちから多剤耐性のものが検出されているというデータを記載させていただいております。

23行目から、荒川先生からNDM型のカルバペネマーゼ産生大腸菌についての御修文及び文献をいただきました。

59ページの25行目からは田村先生コメントで、先ほどハザードの特定の前で御紹介いたしましたとおり、ESBL産生大腸菌につきましてもフルオロキノロン耐性を示すことを記載したほうがよいと思うというコメントをいただいております。

発生評価の知見まで、以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

今までの説明、多剤耐性に関する知見まで、御意見あるいは御質問等はございますか。

○今田専門委員 59ページの10行目の文章で「β-ラクタマーゼの遺伝子を持つをするプラスミド」、これは持つプラスミドという意味でしょうか。

○大倉専門委員 大変申しわけございません。β-ラクタマーゼの遺伝子を保有するプラスミドでございます。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 56ページの17～18行目に「自己伝達能を有するプラスミドやインテグロン等」と書いてありますが、インテグロンは自己伝達や転位はしませんので、自己伝達能を有するプラスミドや転位性を持ったトランスポゾンと、インテグロンをトランスポゾンに変えたほうがよろしいような気がします。

○吉川座長 そこは修正してください。

ほかにございますか。

○砂川専門委員 59ページの田村先生のコメントの中で、「ブロイラーに対するセフトオフルの適用外使用により」という記載があって、これはとても重要だと思ったのですが、今回の申請そのものは牛と豚であるということですね。もしこの辺の内容を生かすのであれば、括弧書きか何かで、今回の申請は牛と豚が対象であることを入れておいたほうがよいのではないかという感じがしました。

○関口課長補佐 ありがとうございます。確かに、今回の評価につきましては、牛及び豚の評価となりますので、これについては今回の評価とは直接かかわらない部分にはなりますが、内容としては非常に重要なところということで、こちらは田村先生が本日御欠席ですので、田村先生の御意見も踏まえつつ、農林水産省にも状況を確認させていただいて、こちらの評価書の中にどういう形で反映していくか。最後のその他の考察等でリスク管理機関に提言させていただく部分がございますので、そちらの中にどういう形で盛り込むかを検討させていただきたいと思っております。

○吉川座長 どうぞ。

○池専門委員 56ページの31行目の記載に関して、PBPの突然変異によるセフトオフル

耐性の獲得率は非常に少ないという文章の背景としまして、グラム陰性菌では、インフルエンザ菌がごございます。例えば、大腸菌やサルモネラ菌においては、PBPの変異によるβ-ラクタマーゼ耐性が一般的ではないが、*in vitro*の試験でという、荒川先生の文章を入れたいかがでしょうか。一般的でないという言葉を入れておいたほうがよいかと思えます。

○吉川座長 わかりました。ほかにごございますか。

豊福先生、どうぞ。

○豊福専門委員 58ページの荒川先生の修文の5行目、O104:H4ではないかと思えます。「ESBL産生株がヒトから多く分離されており」と記載されていますが、これはたしかアウトブレイクのときの株ですね。多くと言えば多くですが、アウトブレイクから分離されていて、その前者もこの株のことですか。

○荒川専門委員 「前者は」は、私が消し忘れたので、削除してください。

○豊福専門委員 おそらく、欧州でO104:H4のESBL産生株がヒトのアウトブレイクで分離されており、それは牛との関連性は少ないと報告されているということだと思います。

○吉川座長 わかりました。当然アウトブレイクなので多く分離されますが、正確な表現にしてください。

○関口課長補佐 検討させていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 ほかにございますか。

○池専門委員 59ページの田村先生のコメントで、データは後で見ればよいかと思えますが、この出来事がいつごろの出来事で、適用外使用が何年ごろに行われて、いつの分離株にこういうものがあって、使用したらいつ減ったかというような、少し詳しく書いていただけますか。これは疫学としてはおもしろいかと思ったのです。少しここを詳しく書いていただければ、ありがたいです。

○吉川座長 わかりました。先ほどのもあるので、どこにどういう形で、確かに今回の申請とは違いますし、最初を見るとアメリカは結構、家きんに使っているんですね。

○関口課長補佐 アメリカは初生ひなに対しての承認があります。

○吉川座長 ヨーロッパは禁止をしているが、アメリカは使っていたり、国によって結構違うので、いずれにせよ今回の対象ではないが、適用外使用は危険だということのコメントはどこかの形で注意書きに入れてください。

○池専門委員 これは米国の話ですか。

○吉川座長 これは日本での話です。日本の適用外使用です。

○山本評価第二課長 またデータを調べます。

○池専門委員 お願いします。

○吉川座長 ほかにございますか。ここのハザードは *E. coli*の一部が書いてありますが、今回は正規にハザード対象として入れるので、ここはサルモネラと並んで分析が加わってくる形になるかと思えます。ここまでで、ほかによいですか。

*E. coli*のこともありますから、きょうの審議はここまでということにしたいと思えます。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは、ハザードの特定で大腸菌を加えるということで、その記載や理由等も含めて整備させていただくということと、発生評価の中に大腸菌に関する知見も加えさせていただくということと、この先の暴露評価の部分についても整備させていただいて、次回以降に御審議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。

○吉川座長 それでは、きょうの審議項目に関してはここまでということで、その他、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が、次回の予定につきまして御連絡させていただきたいと思います。

次回の本ワーキンググループ会合の開催につきましては、9月1日月曜日の午前中を予定しております。また午前の開催になってしまいまして、申しわけございませんが、9月1日月曜日の午前中でございます。議題が固まりましたら、改めまして御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日は長時間ありがとうございました。

○吉川座長 *E. coli* が加わったので、多分その書き直しと委員に対する意見を聴取されると思いますので、夏休みの間になりますが、協力をよろしくお願いいたします。

それでは、きょうの審議は終わりにします。どうもありがとうございました。

(了)