

食品安全委員会
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第1回）
議事録

1. 日時 平成27年10月26日（月）14:00～16:55

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 専門委員の紹介
- (2) 専門調査会の運営等について
- (3) 座長の選出
- (4) 硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射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
- (5) 家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- (6) その他

4. 出席者

(専門委員)

浅井専門委員、荒川専門委員、植田専門委員、甲斐専門委員、菅井専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、戸塚専門委員、豊福専門委員、吉川専門委員

(専門参考人)

池専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、熊谷委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、水野評価専門官、大倉評価専門官、林評価専門官、秋山技術参与

5. 配布資料

資料1-1 食品安全委員会専門調査会運営規程（平成15年7月9日食品安全委員会決定）

資料1-2 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)

- 資料1-3 「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）」に係る確認書について
- 資料2-1 薬剤耐性菌に関するワーキンググループの設置について
- 資料2-2 薬剤耐性菌に関するワーキンググループの審議事項について
- 資料2-3 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（平成16年9月30日食品安全委員会決定）
- 資料2-4 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（第2版）
- 資料2-5 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況
- 資料3 （案）硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価
- 資料4 （案）家畜等に使用するバージニアマイシン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

○鋤柄評価第二課長 定刻でございますので、ただいまから第1回「薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を開催いたします。

私は、事務局、評価第二課長の鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

本日は第1回目ということで、座長が選出されるまでの間、暫時、私が議事を進行いたしますので、よろしくお願いいたします。

このたび10月1日付をもちまして、各専門調査会の専門委員の先生方の改選が行われましたが、本日は改選後の最初の会合に当たります。まず初めに当たりまして、佐藤食品安全委員会委員長より御挨拶申し上げます。

○佐藤委員長 食品安全委員会の佐藤でございます。

このたびは、先生方にはお忙しい中、専門委員の御就任を御快諾いただき、どうもありがとうございました。食品安全委員会の委員長として一言、御礼と御挨拶を申し上げたいと思います。座って失礼します。

既に安倍内閣総理大臣から平成27年10月1日付で、食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思っております。専門委員の先生方が所属される専門調査会につきましては、委員長が指名するという事になっており、先生方を「薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」に所属する専門委員として指名させていただきました。

食品安全委員会がリスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見

に基づき客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことは非常に重要なことと存じております。専門委員の先生方におかれましては、レギュラトリーサイエンスの専門家も含め、それぞれの分野の最新の科学的知見に基づき、リスクアナリシスの考え方にのっとり、総合的な判断に基づき調査審議していただきたいと考えております。

さて、薬剤耐性菌に関するワーキンググループと先ほど申し上げましたけれども、これは、これまで肥料・飼料等、微生物・ウイルスの合同専門調査会でありましたが、10月1日付で食品安全委員会、私どもはいわゆる親委員会と申しておりますけれども、そこに設置したワーキンググループとなり、薬剤耐性菌の専門家を中心に微生物、公衆衛生、薬物代謝、感染症、疫学等の専門家を中心に計12名の専門委員の方々をお願いし、家畜に使用する抗菌性物質の薬剤耐性菌に関するリスク評価を行っていただくワーキンググループとなりました。

なお、専門調査会の審議につきましては原則公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を生かした御発言によって、傍聴者の方々は先生方の科学的な議論を聞くことができますし、情報の共有に資するものと考えております。

食品のリスク評価は国の内外を問わず、強い関心が寄せられています。専門委員のお仕事は食品の安全を支える重要かつ意義深いものです。専門委員の先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく適切な食品健康影響評価を科学的に、かつ迅速に遂行すべく御尽力をいただきますようお願い申し上げます。どうぞありがとうございます。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。

次に、本日の議事でございますが、席上に配付しております議事次第のとおりでございます。

まず、資料の確認をお願いいたします。本日の資料でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、その他の資料につきましては、一番最初の議事次第の資料の裏面に配布資料として一覧がございます。資料1-1～資料4及び参考資料となっております。そのほか、関係の資料につきましては机上にファイルといったような形で配付しております。不足の資料等はありませんでしょうか。よろしいようでしたら、早速議事に入ります。

まず、議事（1）「専門委員の紹介」でございます。薬剤耐性ワーキンググループは12名の専門委員から構成されております。私のほうからお手元の名簿に従って、お名前の五十音順に紹介いたしますので、新任の専門委員の先生方におかれましては、簡単に御挨拶をお願いできればと存じます。それでは、御紹介いたします。

浅井鉄夫専門委員です。

○浅井専門委員 岐阜大学の浅井でございます。よろしくをお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 荒川宜親専門委員でございます。

○荒川専門委員 荒川でございます。引き続き、委員を仰せつかりました。よろしくをお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 植田富貴子専門委員でございます。植田専門委員も新任でございます。

○植田専門委員 日獣大の植田でございます。よろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 甲斐明美専門委員でございます。

○甲斐専門委員 甲斐でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 菅井基行専門委員でございます。菅井専門委員も新任でございます。

○菅井専門委員 広島大学の菅井でございます。

院内感染症プロジェクト研究センターを2004年からやっています、専ら人のほうの感染症をやってきていますけれども、いろいろな分野の人と意見交換ができるということで楽しみにしております。ありがとうございます。

○鋤柄評価第二課長 砂川富正専門委員でございます。

○砂川専門委員 国立感染症研究所感染症疫学センターの砂川です。よろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 田村豊専門委員でございます。

○田村専門委員 酪農学園大学の田村です。よろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 戸塚恭一専門委員でございます。

○戸塚専門委員 北多摩病院の戸塚でございます。よろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 豊福肇専門委員でございます。

○豊福専門委員 山口大学の豊福と申します。よろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 吉川泰弘専門委員でございます。

○吉川専門委員 千葉科学大学の吉川です。よろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 専門参考人でございますが、池康嘉専門参考人でございます。

○池専門参考人 よろしくよろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 どうもありがとうございました。なお、本日は今田専門委員、細川専門委員が御都合により欠席となっております。

また、本日は食品安全委員会から、佐藤委員長、熊谷委員に御出席いただいております。本ワーキンググループの主担当は熊谷委員、副担当は佐藤委員長と、本日は欠席しておりますが、村田委員となっております。

最後に事務局を紹介いたします。

姫田事務局長でございます。

東條事務局次長でございます。

高橋課長補佐でございます。

水野評価専門官でございます。

大倉評価専門官でございます。

林評価専門官は今、席を外しております。

秋山技術参与でございます。

私は評価第二課長の鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、次に議題（２）「専門調査会の運営等について」でございます。

その前に、先般10月1日で食品安全委員会の体制整備を行いましたので、あわせて御報告させていただきたいと思っております。参考資料として右肩に参考と書いた1枚紙、「食品安全委員会の体制整備について」という紙がお配りしてあると思っておりますので、御参照いただければと思います。よろしゅうございますでしょうか。

御報告事項につきまして、まず1点は事務局の体制整備でございます。近年の技術革新の中で*in Silico*評価方法を初めとする新たなリスク評価手法の導入に向けて、ハザード横断的あるいは組織横断的に検討する必要性が高まっていると考えております。また、近年、再生医療技術などを応用した食品の評価方法の企画立案機能の強化、さらには食品中のアレルギーなど、新たなハザードに対応したリスク評価への社会要請も強まっております。こうした状況に対応するため、本年4月に食品安全委員会事務局では、評価技術企画室が設置されました。この評価技術企画室について、このたび10月1日付で専任のスタッフも配属されるなど、その機能が拡充され、本格的に業務を始動することとなりましたので、御報告いたします。あわせまして、専門委員の先生方の御指導、御支援をよろしくお願いいたします。

次に2点目でございますが、資料の裏面をご覧ください。ワーキンググループの位置づけの整理とその設置についてでございます。食品安全委員会では、これまで既存の専門調査会の範囲を超えた特定の分野に関する審議を行う場合には、必要に応じて専門調査会の下にワーキンググループを設置し、分野ごとに高い専門性を有する科学者の先生方により審議を行ってまいりました。一方で、審議内容の専門性、複雑性がますます高まる中、より一層適切かつ迅速な評価が必要となっており、ワーキンググループでの評価結果を重視することが必要となっております。

このため、既存の専門調査会の範囲を超えた分野に関するワーキンググループについては、原則として食品安全委員会の直下に配置することとし、専門調査会と同等の位置づけとすることといたしました。これに伴いまして、表中、※のある3つのワーキンググループ、すなわち栄養成分関連添加物ワーキンググループ、加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ及び本ワーキンググループでございますが、薬剤耐性菌に関するWGにつきましては、食品安全委員会のもとに設置されることというように変わりましたので、あわせて御報告いたします。御報告は以上でございます。

続きまして、お手元の資料1-1～1-3、専門調査会等の運営規程、その他でございますが、こちらにつきまして御説明いたします。

資料1-1でございますけれども、運営規程でございます。運営規程の第2条に、「委員会に、別表の左欄に掲げる専門調査会を置き、これらの専門調査会の所掌事務は、委員会の所掌事務のうち、それぞれ同表の右欄に掲げるとおりとする」とございます。それぞれの調査会の項目が別途書いてございます。

第2条の3でございますが、「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する」。

5でございますが、「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とございます。

第4条「専門調査会の会議」でございますけれども、「座長は専門調査会の会議を招集し、その議長となる」。

3として、「座長は、必要により、当該専門調査会に属さない専門委員あるいは外部の者に対し、専門調査会に出席を求めることができる」となっております。

第6条に「ワーキンググループ」について書いてございます。第6条は先ほど御説明しましたとおり、「委員長は、特定の分野について集中的に審議を行う必要があると認めるときは、委員会にワーキンググループを置くことができる」ということで、本ワーキンググループにつきましても、設置されているという形になります。

次に、資料1-2をお願いいたします。「食品安全委員会における調査審議方法等について」でございます。

「1 基本的な考え方」でございます。食品安全委員会が行う食品健康影響評価は、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に行われなければならない旨が規定されております。ただし、当該調査審議等に用いられている資料の作成に当該学識経験者が密接に関与している場合等、中立公正な評価の確保の観点から、委員会における当該調査審議に当該学識経験者が参加することが適当な場合、適当でない場合も想定されるということで、そのような場合について、調査審議への参加について、以下、2番の各項目に決められております。

(1)でございますが、次に掲げる場合に該当するときは、当該委員を調査審議等に参加させないということで、①、②、③、④、⑤、⑥とございます。

(2)でございますが、委員等は、任命された日から起算して過去3年間において、(1)に掲げる場合に該当されると思われる事実の有無を記載した確認書を、当該任命された日以降、初めて開催される自らが所属する委員会の開催日の1週間前までに委員会の委員長に提出するものとするということで、既に資料1-3の確認書を各専門委員から提出いただいているところでございます。

(3)でございますが、今後(1)に掲げる場合に該当することとなったと思われる場合には、速やかに委員長あてにその旨を記載した確認書を提出いただくということになっておりますので、あわせてよろしくをお願いいたします。

以上でございますけれども、本件につきまして、何か御意見あるいは御質問等はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、説明いたしました内容について御確認いただき、御留意いただいて、専門委員をお務めいただきたいとお願いいたします。

続きまして、議事(3)「座長の選出」でございます。座長の選出につきましては、先ほ

ど御説明しました運営規程第2条第3項により、ワーキンググループに座長を置き、ワーキンググループに属する専門委員の互選により選任することとされております。座長の互選につきまして、いかがでございましょうか。御意見はどなたかございますでしょうか。

荒川先生。

○荒川専門委員 吉川先生にさせていただくのが適当ではないかと思えます。

○鋤柄評価第二課長 そのほかに御意見はございますでしょうか。

甲斐先生。

○甲斐専門委員 私も吉川先生が適任だと思いますので、先生を御推薦させていただきたいと思えます。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。

ただいま、荒川専門委員、甲斐専門委員から、吉川専門委員を座長にという御推薦がございました。いかがでございましょうか。御賛同される方は拍手をいただければと思います。

(拍手起こる)

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。

それでは、御賛同いただきましたので、座長に吉川専門委員が選出されました。

それでは、吉川専門委員、座長席にお移りいただきたいと思えます。

(吉川専門委員、座長席へ移動)

○鋤柄評価第二課長 それでは、吉川座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○吉川座長 吉川でございます。座らせていただきます。

前回から、合同でしたけれども、このワーキンググループの座長をやれと言われて、実は正直なところ、私は多少はウイルスとかプリオンとかはかじってきたのですけれども、耐性菌はそれまで全く素人で、たしか最初の挨拶のときも、プリオンのときも、えらい師匠を含めた先生の中で何で一番若手の自分が座長をやるのかという話をしたのですけれども、専門委員の先生方が自由に発言できて、かつ消費者目線で素人が見て、わかる評価書ができるということのために、きっと座長をやれと言われたのだろうなと思って2年務めてきたのですけれども、今後も委員会直属という形にはなりましたが、基本姿勢は特に変わるわけではないので、このワーキンググループは知れば知るほど複雑で、一番上流に家畜があって、途中で食品が入って、最後は院内感染を含めて、ヒトのほうに来て、かつ間を取り持つのが細菌であり、また、耐性の遺伝子で、その機序も専門家でないとなかなかわからない非常に複雑系で勉強することが多いのですけれども、皆さんの御協力を得て、速やかに評価書をつくって、社会に発信していきたいと思えますので、御協力のほど、よろしくをお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 どうもありがとうございました。

続きまして、食品安全委員会専門調査会運営規程第2条の5に「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職

務を代理する」とありますので、吉川座長には座長代理の指名をお願いいたします。また、これ以降の議事の進行は、吉川座長をお願いいたします。

○吉川座長 それでは、議事の進行を引き継がせていただきたいと思います。事務局から説明がありましたように、最初に座長の代理を指名するというので、私から座長代理として、田村専門委員を推薦したいと思います。いかがでしょうか。

(拍手起こる)

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、田村座長代理から一言挨拶をお願いいたします。

○田村専門委員 ただいま御推薦いただきました酪農学園大学の田村と申します。

私はこのワーキンググループにかかわって多分5～6年になるかと思いますが、今後も吉川座長をサポートして、円滑な議事の運営に努めたいと思います。よろしく願いいたします。

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、議事を進めたいと思います。事務局は資料の説明をお願いします。

○高橋課長補佐 それでは、今回は改選後、初めての議事となりますので、資料2-1～2-4に関して御説明させていただきます。薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方でございます。資料2-1から御説明させていただきます。

資料2-1の2枚目に参考として平成16年のペーパーをおつけしているのですが、**「薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について」**をご覧ください。ワーキングの設置体制の変更については、先ほども委員長及び鋤柄のほうから説明がありましたけれども、少し詳しく御説明させていただきます。

当ワーキンググループにつきましては、これまで肥料・飼料等専門調査会と微生物・ウイルス専門調査会の合同専門調査会によるワーキンググループとして審議を行って来ました。

これは「1 背景」の(2)にありますけれども、抗菌性物質そのものが有するリスクではなくて、抗菌性物質が使用された場合に選択される薬剤耐性菌のリスクについて審議するために合同で行うことが適当と判断されたからです。なお、抗菌性物質そのもののリスク、つまりADIの設定等につきましては、肥料・飼料等専門調査会で審議を行っております。

1ページ戻っていただきまして、資料2-1の最初のページをご覧ください。先ほども説明がありましたけれども、本年10月1日付で当ワーキンググループが専門調査会の下ではなく、食品安全委員会の直下に設置されることとなりました。

3の(1)にありますように、ワーキンググループを担当する専門委員については、これまでは肥料・飼料等専門調査会、微生物・ウイルス専門調査会において互選により決めておりましたけれども、10月1日以降は委員長の指名となりました。なお、調査審議内容やそのほかの運営に関しては、これまでと特段の変更はございません。

次に、資料2-2をご覧ください。当ワーキンググループの審議事項等についてです。当ワーキンググループでは、動物用医薬品及び飼料添加物の抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について調査審議を行っております。

2パラグラフ目ですけれども、調査審議に当たっては後ほど改めて御説明しますが、評価指針に基づいて評価を行い、また、参考として「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」を参考として評価を行うことにしています。

具体的な評価要請は農林水産省から行われておりますが、飛んで申し訳ないのですが、まずは下の段の2をごらんいただけますでしょうか。リスク管理機関の長が食品安全委員会に意見を聞かなければならない事項が食品安全基本法に定められていますが、農林水産省において、例えば動物用医薬品の製造販売承認や再審査を行う場合というのがこれに当たります。

順番が戻って恐縮ですけれども、1をご覧ください。食品安全基本法第24条3項で、リスク管理機関の必要があれば、食品安全委員会に意見を聞くことができるとされておりますが、その事項に基づく要請として①にありますように、平成15年に農林水産省から飼料添加物として指定されている抗菌性物質24物質、同系統の動物用医薬品10系統の使用により選択される薬剤耐性菌についての評価要請がございました。

また、②にありますけれども、動物用医薬品の承認事項変更に関する評価要請もございます。例えば、対象動物が追加される場合などは、薬剤耐性菌に関する評価も変わってまいりますので、農林水産省から評価要請がございました。

本日、後ほど御審議いただく予定の硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射剤に係る評価は、例えば、牛の注射剤の再審査、つまり先ほどの②に基づく評価要請と、対象動物に豚を追加する承認事項変更もございますので、1の②に基づく評価要請になります。また、もう一つの剤であるバージニアマイシンにつきましては、1の①に係る農林水産省からの評価要請でございます。

次に、資料2-3をご覧ください。「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」について簡単に御説明します。評価はこの指針に基づいて行うこととしています。

第1章の第1に評価指針を作成した背景がございましたけれども、中段に記載があるのですが、家畜に使用される抗菌性物質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、ヒトの健康に影響を及ぼす可能性について、国際的にも関心が高まる中、先ほど申し上げた平成15年12月に農林水産省から薬剤耐性菌に係る評価を求められたことをきっかけに、この指針を策定したものでございます。この評価指針はOIEの「抗菌剤耐性に関する国際基準」等を参考にして策定しておりまして、これまでこの指針に沿って評価を行っております。

4ページをご覧ください。「第3 目的及び対象」について、2パラグラフ目にありますよ

うに、評価の対象を畜水産食品とし、畜水産食品が介在しない場合、例えば家畜等の摂食による直接的な伝播や循環環境による伝播等については、評価の対象としないことにしています。また、水については、現時点では評価を行うのに十分な情報や知見は集積されていないことから、評価が困難であるため、評価の対象としておりません。

評価の基本的な進め方については、第4をご覧ください。第4の図にあるとおりなのですが、ハザードを特定して活性評価、影響評価、暴露評価及びこれらを総合してリスクの推定を行います。

発生評価はそこに記載のあるとおり、「動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性と程度」。暴露評価につきましては、「ヒトがハザードに暴露される経路の説明と暴露の起こる可能性と程度」。影響評価につきましては、「ハザードのヒトへの暴露と暴露による影響との関連性の説明と、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と程度」。これらの評価を行って最終的にリスクの推定、総合的に評価をすることとしています。

次に、資料2-4をご覧ください。「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」です。これは先ほどの評価指針に沿って評価を行う際の基礎資料という位置づけになっています。具体的には暴露評価、つまり食品由来の薬剤耐性菌によるヒトの疾病の治療への影響についての評価の参考資料として整理したものです。

3パラグラフの2行目にありますが、このランク付けは薬剤耐性菌の食品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ありません。評価に当たっては、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ます。

2ページをご覧ください。「2. 重要度をランク付けるための基準」がございまして、3つの段階に分けておりますけれども、「Ⅰ：きわめて高度に重要」というランクについては、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、または代替薬がほとんどないもの。

「Ⅱ：高度の重要」、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。

「Ⅲ：重要」、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も、同形態または異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの。この3つにランク付けをしております。具体的なランク付けの説明は省略いたしますが、以下のページに具体的に記載されておりますので、御確認いただきたいと思います。

続きまして、資料2-5をご覧ください。これまでもワーキンググループの開催ごとにお配りしている意見聴取要請の現在の状況でございまして、食品安全委員会として諮問を受けたもので、まだ答申が行われていないものをリストアップしたものでございまして、Ⅰが、先ほど御説明した農林水産省における承認や再審査に係る案件で、3ページ目のⅡが、先

ほど御説明した平成15年の農林水産省からの諮問の案件でございます。

駆け足で説明させていただきましたけれども、以上でございます。

○吉川座長 ただいま事務局から説明がありましたけれども、多岐にわたっていましたが、内容について御質問、御意見はございますか。初めての参加委員は、いろいろな問題で一遍に理解をするのは難しいところがあったかと思えますけれども、いいですか。

それでは、議題に沿ってきょうのメーンの1つの「硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射剤（コバクタン／セファガード）」について審議をしたいと思います。

その前に事務局から、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、先ほど説明がありましたけれども、これ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。

○高橋課長補佐 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たところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○吉川座長 ということですけれども、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ね。ありがとうございます。

それでは、硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射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、審議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、評価書案の御説明の前に、本日使用させていただくタブレットの説明をさせていただきたいと思います。御存じのとおり、これまで調査会では審議していただくに当たり、毎回、参考文献等を紙媒体で準備させていただいておりました。今年度より食品安全委員会としてタブレットを使用したペーパーレス会議の実施に取り組むということになりまして、試行的ではありますが、まずは事務局で追加した文献等の資料をタブレットにて、ごらんいただくことにさせていただきました。本日、先生方にも御使用いただきまして、何か御意見がございましたら、またお聞かせいただければと思います。

まず、今のタブレットの状態では一台一台が独立した形になっておりますが、今後はそのシステムの導入によりまして、会議室内のタブレット全てで同じ画面を見ることができるような利便性の向上にも取り組んでいく予定でございます。

今回、タブレットをお一人に各一台、お手元に御用意させていただいております。右上のボタンを押していただきますと起動いたします。右下のほうでスライドでロックを解除していただきまして、出てきた画面の右下、iBooksと表示されたオレンジ色のボタンをクリックしていただきますと、資料のほうが出てまいります。

追加資料のリスト、ここに表示されているものにつきましては、紙でタブレットの下のほうに追加資料のリストとして、お配りさせていただいております。セフキノムの追加資料に関しましてはCQN、追加資料1ですとか追2という番号が振ってあるもの。バージニアマイシンの追加資料に関しましては、ずっと下のほうに行きますけれども、VGNの追加

資料何番という形で整理をさせていただいております。今、申し上げましたが、リストに関しましては、紙でそれぞれお手元にタブレットと一緒にお配りさせていただいております。何か御不明な点はございませんでしょうか。

なお、従来どおり、紙媒体も御用意がございますので、もし必要であれば、お申しつけいただければと思います。よろしいでしょうか。

それでは、資料の説明をさせていただきます。まず、右肩に資料3と記載されている資料の御用意をお願いいたします。今回、御審議をお願いいたしますのは、先ほど高橋補佐から説明をさせていただきましたが、農林水産省から再審査及び事項変更承認に係る評価要請がございました、牛及び豚に使用する硫酸セフキノム製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価でございます。

硫酸セフキノムにつきましては、同系統のセフチオフルについて、昨年、当ワーキンググループで御審議をいただきまして、本年4月に結果を通知したところでございます。本評価書につきましては、基本的にはセフチオフルの評価書の構成等に倣いつつ、硫酸セフキノムに関する知見として整理をしております。また、本日はハザードの特定までの御審議をお願いしたいと考えております。

それでは、資料の4ページをお願いいたします。先ほど申しましたとおり再審査、一番上の○でございます。硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤（コバクタン／セファガード）の再審査。2つ目の○でございますが、24条3項の規定に基づく牛の注射剤に豚を追加するという承認事項変更に係る評価要請でございます。10月26日、本日が第1回目の御審議でございます。

7ページ、「I. 評価の経緯及び範囲等」を記載しております。先ほど申し上げましたとおり、薬剤耐性菌の評価に関しましては「家畜等への抗菌性物質の使用に選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する指針」に基づいて評価を行っております。

11行目、先ほど申しましたとおり、セフチオフルについて既に評価を行っているということで、この知見に基づいて今回の評価書を整理させていただいた旨を記載しております。

経緯としましては先ほど申しましたとおり、再審査と事項変更承認に係る評価要請のあった動物用医薬品を記載しております。評価の範囲に関しましては、今回の硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品は、牛及び豚に使用されるものということですので、8ページの上になりますけれども、評価の対象は牛及び豚由来の畜産食品が介在する場合でございます。

8ページの「3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方」を記載しております。これは通常、評価書に記載をさせていただいておりますが、ブレイクポイントの考え方を記載させていただいております。ブレイクポイントの設定によって、その耐性率が変わってくるということで、また、ブレイクポイントの考え方は米国の臨床検査標準協会ですとか、あるいは日本化学療法会で定められたブレイクポイント等がございますので、どのブレイクポイントということの評価書内で明示していくことを記載しております。ここで荒川先生か

ら、ブレイクポイントを最近では「ブレイクポイント」と書くことが多いので、記載を「ブレイクポイント」と統一されたほうがよろしいのではないのでしょうかという御意見をいただいております。最近ではどのような状況なのか、専門の先生方の御意見をいただければと思います。後ほどよろしく願いいたします。

9ページから「Ⅱ. 評価対象動物用医薬品の概要」を記載しております。

化学構造、一般式、化学名等はここに記載しているとおりでございます。細川先生から脱字があるということで御指摘をいただきました。

9ページの16行目から、動物用医薬品の使用方法等は表2に整理させていただいております。それぞれ有効菌種、対象疾病、用法・用量等を整理させていただいております。

10ページの1行目から「(3) 有効成分の系統」として、セフキノムはβ-ラクタム系のセファロsporinの抗生物質ということで、7位側鎖のオキシミノ基と3位側鎖のC-3'位の四級アンモニウムカチオンを特徴とする動物用のセファロsporin系抗生物質ということで記載をさせていただきました。

細川先生から、3位の複素環またはキノリニウム環が正しいと思いますということでコメントをいただきました。今回ここに追加資料を記載させていただきましたが、セファロsporin系の抗生物質の特徴として3位のC-3'位の四級アンモニウムカチオンとして記載をさせていただいております。専門の先生方から御意見をいただければと考えております。よろしく願いいたします。

10ページの下の方に「②関連する系統」といたしまして、セフキノムと関連する系統について記載をさせていただいております。セファロsporin系ということで4つの世代に分類されておりますが、いわゆる第三世代、第四世代のものの中には、オキシミノイ基を7位側鎖に保有する薬剤のグループが含まれる。この辺はセフチオフルの記載で使用させていただいておりますものをそのまま使わせていただいております。

国内でヒト用医薬品として承認されているセファロsporin系としては、セファレキシン、セフォタキシナトリウム、セフェピム、セフピロム等が関連する系統となっております。

11ページの上のほうになります。国内ではほかのセファロsporin系としては、もっと古いタイプのセファゾリン、セファピリン等、昨年御審議いただきましたセフチオフルナトリウムがございます。

11ページからが使用状況、規制等を記載しております。こちらは事務局で事前にお配りしたのから追加をさせていただいております。開発のメーカーや経緯を詳しく書いたほうが良いということで、硫酸セフキノムはドイツのヘキスト社、現インターベトインターナショナルでございますが、こちらが開発したものであるということでございます。動物用医薬品としての承認申請に関しましては、セフピロムの再審査期間が終了した後に承認申請が行われ、2000年、2001年にコバクタン、セファガードとして輸入承認を取得されたものでございます。再審査につきましては、共立製薬株式会社から再審査申請等が行われてい

るものでございます。

使用量につきましては、表3のほうに整理をさせていただいております。2005年から直近8年のデータを記載させていただいております。年間で大体27～42 kgが流通しているということでございます。

11ページの下の方から、「(2) 硫酸セフキノム製剤に関する規制等」として、動物用医薬品の適正使用のための規制措置を記載させていただいております。硫酸セフキノムに関しましては、要指示医薬品ということで処方箋が必要ですか、薬剤耐性菌の発現を防止する観点から、最長で5日間以内に限定することですか、第一次選択薬が無効の症例に限り使用すること等が規定されております。これが豚に関しまして、今後承認された場合も適用されるということでございます。

12ページから「3. 海外における硫酸セフキノム製剤の評価及び使用状況等」を記載させていただいております。

21行目、これは11行目の記載と重複するというので削除させていただきました。1993年にイギリスで動物用医薬品として承認された後にヨーロッパで承認されておまして、世界約60カ国で承認されているということでございます。

12ページからは米国の評価状況を記載しております。米国ではFDAの定めた企業向けガイダンスに基づいて申請企業が薬剤耐性菌の食品健康影響評価書を作成しております。

38行目、その結果は「medium」ということで、その理由は13ページの①、FDAのガイダンスでも発生評価、暴露評価、影響評価がございまして、それぞれガイダンスに基づいて評価を行って「medium」となっております。

26行目、現時点では、硫酸セフキノムはアメリカでは承認をされていないという状況でございます。

13ページからヨーロッパの状況を記載させていただいております。ヨーロッパでは、先ほど申しましたとおり、1993年にイギリスで承認されてから、現在に至っても使われているということでございます。第三、第四世代のセファロスポリンの使用に関するリスク評価は2009年3月にEMAで行われておまして、この際に14ページの①～⑧に記載されているような結論が出ております。これに対して、今後の活動における提案として、第三、第四世代のセファロスポリンについては、ESBL産生等のリスクがあるということですか記載されておまして、承認外使用については厳に慎むべきであるということ等が記載されておまして、2011年に欧州委員会では、これらのリスク評価に基づく勧告が決定されております。

15ページ、このほかにもEFSAにおいて2008年、2009年、2011年、2013年にそれぞれリスク評価がございまして、ここに追加文献を記載させていただいております。

概要につきましては以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

ただいま事務局のほうから、これまでの経緯及び範囲等について、評価対象動物用医薬品の概要について、国内外、海外で行われた評価も含めて説明がありましたけれども、御質問あるいはコメント、御意見等はございますか。どうぞ。

○菅井専門委員 大したことではないのですが、11ページの左上の「2. 硫酸セフキノム使用状況、規制等」で、使用状況なので「硫酸セフキノムは」となって、その後に *Pasteurella* が出てきていますけれども、「*mutocida*」で「I」が抜けています。

○吉川座長 スペルミスで直しておいてください。ほかに最初の字句では「ブレイク」、音だけを聞くと余り変わらないのですけれども、書き言葉として、荒川先生、こちらのほうが普通になっているということですか。

○荒川専門委員 そうですね。日本化学療法学会のいろいろな文書は「ブレイクポイント」と書く場合が多いようですけれども、どちらでもいいのですが、ちょっと気がついたものですから。

○吉川座長 専門のほうでそう使うとするなら、ここもあえて旧態である必要はないと思うので、今後は「ブレイク」という形に改めさせていただきます。

もう一つ、10ページのところでしたか。細川専門委員のコメントがありまして、9ページのキノリニウムはそれで正しいですね。英語もほうもそうなっているので、ここはいいですね。

もう一つは、セフキノムの概要としての記載でよろしいか、メーカー資料が3位の複素環としていますが、3位のC-3'位の四級アンモニウムカチオンでいいのですかということで、3位の複素環またはキノリニウム環が正しいと思いますということです。特徴として、3位のC-3'位の四級アンモニウムカチオンと記載しているのを、3位の複素環あるいはキノリニウム環としたほうがいいのではないかということですね。

これはこの辺の薬剤の立体構造がわかる方。私も専門外なのでラクタム環のこちらにキノリニウムが1個くっついているという意味はわかるのですけれども、その程度しか私にはわかりません。

○大倉評価専門官 ここに記載をさせていただいておりますが、追加資料4というタブレットのほうに入っております資料で、CQNの追4と書いてある資料のほうに、セファロsporinの新しいタイプのもの、1997年の資料でございますが、こういう特徴的な構造を持ったものということで記載がございましたので、このように記載をさせていただいております。複素環がいいのか、例えば抗生物質の特徴として3位のC-3'位の四級アンモニウムカチオンと書いたほうがよろしいのかなと思っておりますが、いかがでございましょうか。

○吉川座長 この辺はむしろ薬学の先生になりますかね。記載としてはどちらも間違いではないということですね。この抗生物質の立体構造の特徴は、どちらのほうのほうのわかりやすくなっているかという意味ですね。どうですか。

全くの素人でわかりませんが、構造としては四級アンモニウムカチオンだろうかかもしれ

ないけれども、何となく構造的に学生に教えるときにはキノロン環のほうがわかりやすいような気がするので、また細かい意見は細川専門委員に薬理のほうで聞くとして、彼の提案したキノリニウム環にとりあえずしておきましょうか。

ほかに経緯のところでも前に評価したセフトロフルと構造的には似ているけれども、ヨーロッパ、アメリカのそれぞれのリスク評価の違いと最終的なそれぞれの評価の説明がありまして、どうぞ。

○田村専門委員 質問があるのですけれども、15ページの上から5～10行目のところです。今は「評価を行っている」で終わってしまっているのですが、もし今回の審議に関係するような結論が出ているのであれば、その結論も書いていただきたいと思います。

○大倉評価専門官 ここではリスク評価が行われたという、管理措置に反映されているものとしては13ページ、14ページに記載されているものでございます。

○吉川座長 田村先生、いいですか。

○田村専門委員 ここで書いてあるとおおり、前段に書いてあることだということですね。場所を移動した方が良いかもしれないです。

○吉川座長 どうぞ。

○池専門参考人 13ページの38行目に、欧州の抗菌性物質全体の販売量の0.1及び0.2%と記載があるのですけれども、これと同じような情報が日本にありますか。11ページの表3に関して、セフキノムの販売量は、家畜に使う抗菌薬全体の何%か。あるいはセフェム系の中でどれくらいを占めるのかというのがもしわかれば、2013年だけでもよいかと思うのですが。それによりセフキノムが家畜でどの程度使われていて、どの程度の影響が出るのかなという推測が成り立つかと思うのですが、いかがでしょうか。わかれば教えてください。

○大倉評価専門官 わかる範囲でセフェム系なり全体なりで調べさせていただいて、また御報告させていただきます。

○池専門参考人 全部である必要はないと思いますので。

○田村専門委員 私もそれが気になって見てみたら、セフトロフルの評価で、2013年度は450 kg程度です。動物全体で使われているのは1,000トンと言われてますから、ヨーロッパの5分の1以下だろうと思います。

○池専門参考人 1,000トンというのは抗菌薬全体ですか。

○田村専門委員 そうです。抗菌薬全体で大体500kg、0.5トンです。そうすると5分の1くらいになるかと思えます。

○池専門参考人 わかりました。アメリカ中心ですね。

○吉川座長 池先生、いいですか。

○池専門参考人 はい。

○吉川座長 豚に使い出せば、またどのくらい使われるかはわからないけれども、という問題はあるわけです。ヨーロッパの場合は両方使っていますね。

ほかにございますか。

○植田専門委員 質問なのですけれども、15ページの表4ですが、ここだけ経緯の $T_{1/2\alpha}$ 、 $T_{1/2\beta}$ というのが出てくるのですが、これはよくわからなかったのです。

○吉川座長 表4のところですね。

○大倉評価専門官 今、御説明したのは15ページの10行目のところで切らせていただいているので、この次のところになります。15ページの28行目の表4のところ、 $T_{1/2\alpha}$ 相と $T_{1/2\beta}$ 相ですね。

○水野評価専門官 これから御説明させていただくところです。

○吉川座長 そうしたら、また評価が進んでいって、評価していく中で海外のところの評価も含めて入ってくる可能性はあるので、今、意見がなければ、とりあえず先に進めてもらいましょうか。

それでは、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「Ⅲ. ハザードの特定に関する知見」に入らせていただきます。ハザードの特定に関する知見におきましては、「評価指針」に基づきまして、硫酸セフキノムに関する情報から、この動物用医薬品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するものでございます。なお、薬剤耐性菌決定因子によって薬剤耐性菌形質を獲得した薬剤耐性菌につきましても、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。

まず初めに薬物動態に関する知見から整理をさせていただいております。【事務局より】と記載をさせていただいておりますが、硫酸セフキノムに関しましては、2008年にADIの設定等に関する評価結果が通知されております。このことから薬物動態に関しましては、提出されている資料が同じということで、申請者から同じ当該動物用医薬品の評価書の記載を使用できるものは使用させていただいております。わかりやすい記載となるための表の追加等の記載の整備はさせていただいております。

薬物動態に関しましては、牛の薬物動態、豚の薬物動態と畜種ごとに整理をさせていただいております。牛に関しましては、まず吸収、分布、代謝、排泄、残留の順に整理をさせていただいております。

(1)の牛の薬物動態でございます。こちらは吸収としまして、表4のほうに、牛における硫酸セフキノムの単回筋肉内投与。製剤として承認される用法・用量での使用での動態を記載しております。こちらは製剤ではございませんが、硫酸セフキノムを単回筋肉内投与した場合の薬物動態パラメーターを記載しております。投与量は1 mg/kg体重としてAUCですとか、 $T_{1/2\alpha}$ 相と $T_{1/2\beta}$ 相、 C_{max} 、最高血中濃度、後ろのほうに記載がございしますが、最高濃度到達時間等を記載させていただいております。

15ページに牛、表5に子牛及び泌乳牛の薬物動態パラメーターをそれぞれ記載しております。

10行目からは、牛の今度は製剤になりますけれども、筋肉内投与した場合の薬物動態パ

ラメーターを記載しております。

16ページから分布としまして、牛に硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与した場合の組織中濃度を表7のほうに整理しております。この試験では2頭を使っておりまして、それぞれ投与後24時間と48時間の組織中のセフキノム濃度をはかっております。投与部位の筋肉が最も高く、次いで腎臓、肝臓という状況でございます。

17ページには、代謝と排泄を記載しております。硫酸セフキノムについては、ほとんどが尿中排泄ということで、表8に記載しておりますが、ほとんどが尿から糞中に排泄されるのはわずかであるということを記載しております。また、排泄されるのは未変化体のセフキノムということでございます。

17ページの中ほどから、残留試験を記載しております。残留試験は2回実施されますので、表9と表10とそれぞれ別の試験でございますが、記載をしております。最終投与後6日以降、それぞれ全例で検出限界未満となっているものでございます。

19ページには、乳汁のこちらは泌乳牛にも使用されるということで、乳汁の残留試験も表11と表12に記載をしております。15行目に記載をしておりますが、最終投与後24時間、36時間後では検出限界未満となっております。

20ページからは、豚の薬物動態を記載しております。表13に豚における薬物動態パラメーター、 T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ を記載しております。

20ページの中ほどからは分布としまして、同じく筋肉内投与、24時間、48時間後の硫酸セフキノム濃度を表14に記載しております。こちらも腎臓、肝臓、肺の順番ということでございます。

21ページからが、代謝・排泄でございます。こちらも豚においても尿中排泄がほとんどということで、総投与量の70～80%が尿から排泄されるということでございます。最終投与後の親化合物の割合を調べてございます。一部、分解物ということでございましたが、それ以上のことはわからなかったということでございます。

22行目から、豚での尿排泄で、豚の場合は長時間、尿中に滞留するというので、分解が起こるのではないかとということが報告されているということを記載させていただいておりますが、細川専門委員から22行目と25行目、8～48時間というのは幅が大きいので変えたほうがいいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。こちらは8～48という幅が大きいということで、48時間にならないと大部分が排泄されないということなので、「8～」というのは特に不要だということであれば、削除させていただきたいと考えております。

22ページからが、残留試験を記載しております。こちらも表17と表18にそれぞれ残留試験の結果を記載させていただいております。いずれも最終投与後4日では定量限界未満ということでございます。

23ページの9行目から、抗菌活性の作用機序及びタイプということで、こちらはセフチオフルが同じ β -ラクタム系ということで、セフチオフルの記載をそのまま使用させていた

だいております。β-ラクタム系の作用機序は細胞壁の合成阻害による殺菌作用ということで、その成分はPBPs、ペプチド、ペニシリン結合タンパクということでございます。

23ページの下からが抗菌スペクトルということで、表が大きくて大変恐縮ですが、24ページの表19にセフキノムの抗菌スペクトルとして、上のほうにグラム陽性菌、中ほどからグラム陰性菌を25ページまで記載をさせていただいております。通常、薬剤耐性菌の評価書でアルファベット順に書いてあることもございますけれども、セフェム系の重要度ランク付けをしたときに、セファロスポリンの分類をする際に黄色ブドウ球菌が上にあったり、大腸菌が先に来たり、グラム陰性菌では大腸菌があつて、*Klebsiella*があつて、*Enterobacter*ですとか*Serratia*がその後に来て、一番最後に緑膿菌があるほうが見やすいという御意見もございましたので、今回はこの順番にさせていただいております。

25ページの中ほどからは、家畜の病原菌に対するセフキノムのMICの分布を記載しております。先ほど評価対象動物用医薬品の概要でございましたけれども、今回のセフキノムの有効菌種が*Pasteurella multocida*と*Mannheimia haemolytica*ということで、国内、海外それぞれ牛から分離されたこれらの細菌に対する硫酸セフキノムのMICを整理させていただいております。分離年はそれぞれ1990年代前半から後半というところでございます。

26ページの中ほどからが、豚由来病原菌に対するセフキノムのMICということで、表22、豚の病原菌は*Actinobacillus pleuropneumoniae*と*Pasteurella multocida*ということで、それぞれ菌種のMICを整理させていただいております。先ほど申しましたように、ヨーロッパで使われるということで、ヨーロッパのデータが結構多くなっております。

27ページからは、その他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムのMICということで、黄色ブドウ球菌や肺炎桿菌のデータを記載させていただいております。表24が国内、表25が海外でございます。

29ページからが、指標細菌及び食品由来病原細菌に対するMICということで、今回の対象家畜は牛及び豚で、これらに由来する食品媒介性の病原細菌としては、グラム陰性菌ではカンピロバクター及びサルモネラと大腸菌です。薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性の大腸菌、グラム陽性菌では腸球菌ということでございますので、それぞれ30ページからデータを整理させていただいております。

表26には、国内のデータとして通常JVARM、国内の薬剤耐性菌のモニタリングのデータを使用させていただいておりますが、セフキノムに関しは調査薬剤ではないということで、文献のデータがございましたので、1999年～2000年のデータを記載させていただいております。

30ページからが、海外の、同じくサルモネラ、大腸菌、腸球菌のMICを記載しております。

感受性の分布のところまでは以上でございます。先ほど植田先生から御質問をいただきました、15ページの表4の $T_{1/2\alpha}$ と β は、 α は分布相、 β は消失相ということでございます。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

ハザードの特定に関する知見ということで、薬物動態から作用機序、抗菌スペクトル、感受性、国内外を含めて、あるデータを表で説明していただきました。この部分に関して、細川専門委員の22ページのものは、事務局案では8ないし48時間という幅をとっていたけれども、委員からの指摘では長過ぎるということで、「8～」を削除して、投与後48時間経過しないと豚の場合には尿中に出ないという、牛との違いですけれども、前のほうの「8～」をとるということで、これはいいですね。そのほうが適切だと思います。

そのほかについて御意見はございますか。どうぞ。

○池専門参考人 この前に評価を行ったセフトロムがありますね。牛と豚の感染症に関してセフトロムでカバーできなく、セフキノムでカバーできる細菌の特徴がもしわかれば、教えていただければと思います。

○大倉評価専門官 今回の硫酸セフキノムの製剤の適応菌種と対象疾病は細菌性肺炎で肺炎の薬でございます。有効菌種は*Mannheimia haemolytica*とか*Pasteurella multocida*、豚に関しては*Actinobacillus pleuropneumoniae*ということでございます。セフトロムの場合は、追加資料のほうにセフトロムの評価書をご載せておりますけれども、セフトロムは肺炎、再審査の関係で対象になっておりますのが、趾間フレグモネ、産褥熱とかでして、セフトロムの方が有効菌種が多くて、*Streptococcus suis*、大腸菌、*Arcanobacterium pyogenes*、*Fusobacterium necrophorum*が対象菌種ということでございます。

○池専門参考人 そうすると、動物に関してセフキノムがカバーできる菌種は、一般にはセフトロムでカバーし切れるのですか。

○田村専門委員 できます。ですので、先ほど説明があったように、セフトロムのほうが広い適用範囲になっていきますので、現在、農業共済組合で使用されているのはほとんどがセフトロムです。

○池専門参考人 そうすると、この薬の必要性はどういうことになってきますか。それは難しい問題かと思うのですが、セフトロムで動物感染症原因菌のほぼ全部カバーできれば、この第四世代に属する薬の必要性についていかがでしょうか。

○吉川座長 畜産分野でどうなのですかね。農水省のほうに新しいというか、適用拡大も含めて、豚注射剤として、この薬をあえてスペクトルの広いセフトロムの代替とは言わないにしても、追加する必要性のようなことは申請するときの経緯には、あるいは豚の中での流行で何か、価格も含めてかはわからないですけれども、確かに不思議と言えば、不思議かもしれないです。

○池専門参考人 第四世代のヒトの感染症原因菌に関しては一般の大腸菌等の腸内細菌に加えセラチアとかサイトロバクター、エンテロバクター、緑膿菌に抗菌活性があります。セフトロムとの違いは緑膿菌に抗菌活性があるという特徴があるわけですね。家畜に関しても緑膿菌を除けば、セフトロムで十分ということになってくると思います。緑膿菌は

家畜に感染症を起こさないですか。

○田村専門委員 あります。

○吉川座長 *Pseudomonas*は家畜でもありますよね。

○大倉評価専門官 必要性というところまでは伺っていないのですが、農水省のほうで承認をしていて再審査があるということで、再審査に係る評価要請と、あとは豚を追加することで農水省のほうから評価要請をいただいたということが、今回の評価をしているという経緯でございます。

○池専門参考人 わかりました。このオキシミノセファロスポリンは今、世界的に問題になっているし、そういった意味では非常に重要な薬である分、質問をさせていただきました。結構でございます。

○吉川座長 でも、もっともな疑問のように私も思うので、事務局のほうで、農水のほうの評価になったのだらうと思うのでけれども、もし経緯が何かわかれば、次回に少し説明していただけますか。

○大倉評価専門官 わかりました。問い合わせをしてみて、わかるようでしたら、次回に御報告をさせていただければと思います。

○吉川座長 ほかにございますか。どうぞ。

○田村専門委員 表23がありますね。豚由来病原菌となっていて、*Mannheimia haemolytica*とありますが牛由来だと思えます。この下の*Pasteurella*は牛でどちらも分離されますけれども、これの文献を私は見ていないので、豚由来か確認をしていただければと思います。

○大倉評価専門官 確認します。

○吉川座長 そこは確認をお願いします。

ほかにございますか。どうぞ。

○菅井専門委員 くだらないことですが、23ページの「2. セフキノムにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ」のパラグラフの中で、PBPで「penicillin binding」となっています。

○吉川座長 わかりました。ここのスペルミスをお願いします。

ほかにございますか。いいですか。

では、先の説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、資料の31ページをお願いいたします。セファロスポリン系抗生物質に対する薬剤耐性菌、薬剤決定因子の耐性機序等として、耐性機序の整理をさせていただいております。こちらも先ほどから申しておりますが、セフトオフルの評価書の記載を利用させていただいております。

まず、耐性の基本的機序に関しましては、ほかのβ-ラクタム系と同様で、細菌の細胞壁合成阻害ということですので、12行目でございますが、①として、β-ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化。それと標的となるPBPの変化。③が透過性の変化。3つが主な耐性機

序でございます。

主なものとして最初に挙げさせていただいた 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ということで、 β -ラクタマーゼの概要といたしまして、31～32ページにかけて記載をさせていただいております。池先生から御修文をいただいております、修正をさせていただいております。

ここで6ページの広域活性 β -ラクタマーゼが後ほど出てくるESBLと紛らわしくならないうようにということで、こちらは広域活性の β -ラクタマーゼ、broad-spectrumの β -ラクタマーゼ。20行目に出てくるESBLはextended spectrum β -lactamaseということで、括弧書きにさせていただいております。

26行目、カルバペネムの耐性の経緯ということで、まず緑膿菌で報告されたこと、*Serratia*で報告されたこと、それぞれ記載を荒川先生と池先生から御修文をいただいて、修正をさせていただいております。

荒川先生から、27行目からの文章につきまして、33ページの荒川先生の御修文と記載をさせていただいておりますが、緑膿菌の報告のところでEDTAの存在下でイミペネム分解活性が阻害されること等の記載をいただいたのですが、ここは概要ということで、評価書の中で β -ラクタマーゼの概要についての記載が①の中でだんだん大きくなってしまいうことで、できれば整理をさせていただきたいと思います。

33ページの中ほどにございますが、事務局修文案としまして、1988年に国内で分離されたイミペネム耐性緑膿菌はプラスミド性のメタロ- β -ラクタマーゼの産生がイミペネム耐性に関与している可能性が1991年に報告された。また、1991年に国内で分離されたイミペネム耐性のセラチアからイミペネムを分解するIMP-1が発見されたと修正させていただければと考えております。

33ページからが β -ラクタマーゼの分類と特性といたしまして、 β -ラクタマーゼ分類の仕方がいろいろございますが、主なものは遺伝子の塩基配列に基づいたAmblerの分子分類と、酵素活性の基質特異性に基づいた機能分類がございます。それぞれございますが、ここではAmblerの分子分類で β -ラクタマーゼがA～Dの4つのクラスに分類されておまして、A、C、Dは酵素活性の中心にセリン残基。Bに関しましては亜鉛があるということで、メタロと呼ばれることで、それぞれ34ページからその概要を記載させていただいております。

全体に関しましては、37ページの表28に各種分類を記載させていただいております。セフトフルのときもそうでしたが、今回の評価で主体となってきますのは、34ページのクラスA β -ラクタマーゼ。これは大腸菌とグラム陰性桿菌が産生するTEM-1とかSHV-1型の酵素、CTXと呼ばれる β -ラクタマーゼ等の酵素。それぞれプラスミド上に存在するものということでございます。それぞれ経緯をここに記載させていただいております。

35ページのほうに、クラスC β -ラクタマーゼを記載しております。これも腸内細菌科の多くの細菌が染色体上に誘導性の $ampC$ 遺伝子が存在するものがあるということです。大腸菌、赤痢菌に関しましては染色体上に $ampC$ がございますけれども、プロモーター領域

が欠失していることとか、あとは染色体性の *ampC* 遺伝子がプラスミドに転移したもの、*ampC* 型 β -ラクタマーゼのオーバープロデュースがあるということで、第一から第四世代のセファロスポリンやセファマイシンを分解する MIR、MOX、BIL、CMY 等があるということが報告をされていることを記載しております。

あとは、クラス D β -ラクタマーゼ、クラス B β -ラクタマーゼをそれぞれ記載をさせていただいております。荒川先生から、それぞれ御修文をいただいております。

20行目から、クラス C β -ラクタマーゼの順番を修正したらどうかということで御修文をいただきました。こちらでどういう順番がいいのだろうということで文献を確認させていただきました。追加資料のほうに発見の順番で整理しているものがございましたので、こちらを参考に MIR、CMY、BIL、FOX、MOX、DHA、LAT の順番で記載をしたいと考えておりますが、いかがでございましょうかと考えております。

クラス B β -ラクタマーゼのほうは、荒川先生から18行目に、*Klebsiella* というのは OXA-48 や OXA-181 が問題になっているという指摘をいただいたのですが、23行目、*Klebsiella* の OXA-48 がプラスミド上に存在するとかいう記載がございますので、ここと重複するのかなと思ひまして、できれば整理をさせていただきたいと考えております。

36ページの下から、クラス B β -ラクタマーゼを記載しております。こちらは先ほど御紹介をさせていただきましたが、カルバペネム代謝の緑膿菌、イミペネム耐性、カルバペネム耐性の *Serratia* の発見に関しまして、池先生、荒川先生から御修文をいただきまして、修正をさせていただいております。

荒川先生から追記をいただきまして、37ページの4行目になりますが、その後、国内で緑膿菌等のグラム陰性菌においては IMP-1 が検出されるようになったという追記をさせていただいております。

38ページからが薬剤の標的部位でございますが、PBP の変化による耐性について記載しております。こちらは主にグラム陽性菌で見られる耐性機構でございます。ただ、近年、ヒトや家畜の病原菌としても知られる B 群連鎖球菌においてもこういうものが発見されているということで、文献と一緒に提供いただきました。こちらもタブレットでご覧いただけます。

38ページの中ほどから、透過性の変化による耐性の発現といたしまして、外膜の透過性の低下による耐性と、薬剤の排泄亢進による耐性ということで、それぞれの機構がございます。これもセフトロフルのときに記載させていただいたものを記載しております。

38ページの下になりますけれども、以上のように、緑膿菌やグラム陰性桿菌にとっては、薬剤透過性の変化による耐性発現は重要なのですけれども、大腸菌やサルモネラといった腸内細菌では主に β -ラクタマーゼによる薬剤の不活化が主な耐性機序ということで、 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欠乏や薬剤排泄ポンプ等の報告もございまして、現時点では、これらの機構による臨床的な耐性発現の報告は余りないということでございます。

39ページから、交差耐性の関係を記載させていただいております。セファロスポリン系ということで、セフキノムはオキシイミノアミノチアゾリル基を持つということで、40ページの表29に関連する抗生物質の概要を記載させていただいております。先ほどから何度も申し上げておりますけれども、セフトオフルを参考にしておりますので、ここにもセフトオフルの化学構造式と一緒に記載させていただきました。

ここで関連するヒト用のセファロスポリンは何にするかということで、ここにセフトオフルのときに記載した関連する抗菌性物質として、セフトリアキソン、セフトキシム、セフトゾキシム、セフトドキシム、セフトジジウム、セフトメノキシムがございました。今回はセフキノムがセフエピム、セフピロムと構造が類似しているということで、これらも加えたのですけれども、例えばセフキノムと構造が類似しているものに絞った方がいいのか、それともセフトオフル、セフキノムはオキシイミノセファロスポリンということで、これらをまとめて関連する抗生物質とした方がよろしいのか、記載について御検討をいただければと思います。

19行目からが交差耐性試験の関係を記載しております。セフキノムはセファロスポリン系ですので、セフキノム耐性の*大腸菌*はもちろん、セフキノム、セフトアゾリン、セフトオフルと交差耐性を示す。一方で、テトラサイクリン、エンロフロキサシン、キノロン系のものには交差耐性を示さないということを記載しております。

41ページからがESBL及びAmpC β -ラクタマーゼの交差耐性ということで、表30のほうにESBLとAmpC β -ラクタマーゼの酵素学的特性を記載しております。

(3) からが、多剤耐性に関する知見を記載しております。こちらもセフトオフルのときに記載しているサルモネラや大腸菌でESBLとかAmpCの β -ラクタマーゼを持っている遺伝子は、多剤耐性プラスミド上に複数の薬剤耐性遺伝子があるということを記載させていただいております。これらの文献はほとんどESBLとかAmpCの β -ラクタマーゼについてはかったもので、調査薬剤としてはほとんどセフトオフルやセフトキシムを使ったものでございますが、これらのESBLとかAmpCの β -ラクタマーゼに対する安定性については、セフトオフルとセフキノムですごく違いがあるという文献も特にないということで、セフトオフルの記載をこのまま使わせていただいておりますが、よろしいでしょうか。御確認をいただければと思います。

42ページには、交差耐性の可能性及び医療分野における重要性として、交差耐性は先ほどから申しておりますけれども、あとは医療分野における重要性として、セフトリアキソンがサルモネラ感染症の治療で、通常は対症療法ですけれども、抗菌性物質が治療として使われる場合には、薬剤として使われる。このセフトリアキソンはヒトでは、いわゆる第三世代と呼ばれるものでございます。

セフキノムに関しましては、これはセフトオフルと同じく、「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」、食品安全委員会の決定でございますが、これは第三、第四世代、セフェム系の抗菌性物質として、セフトオ

フルもセフキノムも「I：きわめて高度に重要」にランク付けされるものということがあります。

42ページからが、ハザードの特定に関する検討といたしまして、まずは感染症の病原菌について検討をしております。ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症としましては、感染症法に基づく一類～五類までの感染症。国立感染症研究所により主要な腸管感染症と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の抗生物質が第一選択薬、または推奨治療薬とされている感染症がございます。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がサルモネラ感染症であることと考えられました。

そのほかの除外するものについても記載するというようになっておりますので、カンピロバクター、感染性腸炎、病原大腸菌について記載しております。カンピロバクターについてはもともと抗菌活性が弱い、カンピロバクター感染症の治療にセファロスポリン系は推奨されていない。例えば病原菌が特定されていない場合の段階でも、通常はフルオロキノロンやホスホマイシンが使われるため、セファロスポリンは推奨されていないということに記載させていただいております。

ハザードの特定に関する2つ目の検討といたしまして、常在菌による感染症を検討しております。動物の腸管には大腸菌や腸球菌等があるということで、これらが通常病気を引き起こすことはございませんが、食品を介してヒトの腸管の細菌叢に定着し、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がございます。こういう細菌による感染症に関しましては、高齢者や抵抗力が低下した患者さんに感染するということが、医療現場では警戒されているということがございます。

これまで家畜及びヒトから同一の薬剤耐性や遺伝的性状の類似した菌が分離されるということがございますので、こういう常在菌についても検討しております。腸球菌に関しましてはもともと病原性が弱く、バンコマイシン耐性腸球菌等もセファロスポリンは推奨薬とはされていないということも43ページの中ほどに書いております。

大腸菌に関しましては、これは牛及び豚の腸内細菌叢を構成する菌種ということで、 β -ラクタマーゼ等を産生する腸管の出血性大腸菌も分離の報告がございます。 β -ラクタマーゼの産生は、これらの菌種においては主な耐性因子である。

44ページになりますが、プラスミド上にESBL産生大腸菌やCMY-2型- β -ラクタマーゼ産生大腸菌があるということで、ヒトの医療現場においては一般的にはセファロスポリン系の抗生物質は使われないのですけれども、腎盂腎炎や尿路感染症、大腸菌によるものについては、セフジニル、セフカペン、これはヒトではいわゆる第三世代と言われるものですが、あとはセフェピム、今回セフキノムとヒトで同等とされるものですが、こちらも推奨薬の一つということがございます。これらの常在菌の大腸菌に耐性があると、治療の場合に影響を及ぼすおそれがあるということがございます。

サルモネラの感染症について簡単に記載をしております。これは先ほど申しましたよう

に、セフトリアキソンはヒトでは第三世代と言われるものが、承認はないということなのですが、抗菌活性が強く抗菌力があるということで、選択薬として用いられるということがございます。

サルモネラ感染症の患者数につきまして、2013年では34件、患者数は861人ということでございます。

44ページ、ハザードの特定として、今まで申し上げた感染症と常在菌のまとめを記載しております。ハザードとして特定される感染症の病原菌は、牛及び豚に対して硫酸セフキノム製剤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、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱また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大腸菌ですとかサルモネラがあるということで、先ほどから申しておりますが、病原大腸菌等に関しましてはフルオロキノロン、一方で食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いのですけれども、一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎等ではセフジニル、セフカペン、セフェピム等が用いられるということでございます。

カンピロバクターに関しては、抗菌活性がない。カンピロバクターの感染症にはセファロスポリンを使用しないということで、カンピロバクターはハザードとして特定はしませんでした。

ヒトのサルモネラ感染症においては抗菌療法を使用する場合には、フルオロキノロン、第三世代のセファロスポリンが使用されるということでございます。大腸菌においてはAmpCや染色体性のサルモネラがあるということで、まとめさせていただいております。先ほどから申し上げておりますが、セフキノムに関しましては、セフェピムはサルモネラ感染症に使用されていないということで、ここではセフチオフルの記載を45ページの9行目から、セフチオフルの記載をそのまま使わせていただいておりますが、サルモネラは治療薬にセフェピムやセフピロムが使われないということで、ハザードの特定についても御審議をいただければと考えております。

ハザードの特定までは以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

かなり長い部分と同時に、事務局から審議の過程で決定して行ってほしいという項目がここのところはかなり多いので、一つずつやっていった方が早いですかね。事務局からの問い合わせ、今のハザードの特定に関する知見。

31ページからになります。最初は修文で特にあれですが、33ページの荒川専門委員から細かい記載についてのコメントがあって、ここは事務局とすれば、概要の部分なので、詳細は後で述べるという形で、主要な部分だけを修正文として載せたいということですが、荒川先生。

○荒川専門委員 私もそれで結構だと思います。β-ラクタマーゼの発見の時期とか、特性

に関しての記載がかなり詳しく書いてあるので、詳し過ぎるくらい詳しいかなという気がしますけれども、詳しく書けばそういうことなのだけれども、ということで、事務局のほうに書いてみたのですが、事務局のほうでつくっていただいた4行の文章で、ここの箇所は大丈夫だと思います。十分だと思います。

○吉川座長 わかりました。では、ここのところは概要ということで、事務局案で書かせてもらいます。

その後、35ページのクラスCのところで、これは基本的な並び順をどうするかということで、アルファベット順ではないけれども、発見順にしたということで、これはいいですか。

○荒川専門委員 このβ-ラクタマーゼの命名とか発見の順番も当初は酵素を生成して、その酵素の基質特異性とか、等電点とか、そういうもので名前がつけられていて、後からアミノ酸配列とか遺伝子の構造がわかって名前がつけ直されたり、整理されたりしたものがたくさんありまして、非常に混沌としているのです。

ですから、どういう順番がいいかということですが、このMRI、CMI、BILを最初のほうに持っていけば、これは構造的な特性に応じて命名をされた順番ということで、これはこれでいいと思いますので、事務局のほうでつくられた、この順番で結構だと思います。

○吉川座長 わかりました。そういう事情があるのですね。最初は現象論からつかまえてくるだろうから、後でゲノムのほうに入ったり、構造に入ったりという。では、一応この順番でいいですかね。

36ページは、追記で下のパラグラフと同様の記載があるので整理するというので、これはいいですか。

39ページ、交差耐性のところで、ここについては後で意見をいただきたいと思いますが、とりあえず事務局の困ったところをやってしまいたいと思います。事務局からは、交差耐性の化学構造式を示した表29のβ-ラクタム環を挟んで、基本的には左側にオキシイミノ基があって、右側にいろいろな修飾体があって、どこまで入れるかということですかね。関連するとされた抗菌性物質について、交差耐性の可能性の重要性において検討するというので、関連するヒト用抗生物質としてどこまで入れるかということですね。どうでしょうか。

私は、これはほとんどわからないので、すみませんけれども、抗生物質及び耐性菌のほうの常識として、新しくセフキノムをメインに交差耐性という構造で考えたとき、どこら辺まで入れるか。前はセフトロラムの構造式と現場での耐性から選んだものになっているけれども、今回はセフキノムの評価という中でどこまで入れておこうかということですが、池先生、何かございますか。

○池専門参考人 事務局のこの案でいいと思います。同じオキシイミノセファロsporinを網羅しているということにおいて。

○吉川座長 荒川先生はどうですか。

○荒川専門委員 メトキシイミノ基を持っているという、この左のほうですね。基本的にはβ-ラクタム環を中心にして、左のほうは非常によく似た構造をしていて、右のほうについている側鎖がいろいろと変わることによって、いろいろなタイプのものがあるということが、この図があるとわかりやすいということで、代表的なものをここに挙げていただいているので、これで結構だと思います。

○吉川座長 では、そういうことでいきましょう。

42ページのサルモネラ大腸菌における多剤耐性について、ESBLあるいはAmpC型β-ラクタマーゼ、多剤耐性について記載していると。前回やったセフトオフルのセフキノムで違いがあるという知見がないということですが、前回のセフトオフルを今回のセフキノムの評価書にそのまま採用して書いてあるけれども、これでいいですか。

○池専門参考人 いいと思います。

○吉川座長 下のところが、サルモネラの治療薬、セファロスポリン系、抗生物質、セフトリアキソン。セフキノムと最も構造が違い、先ほどの構造式がありましたけれども、セフピロムですね。セフェピム、セフピロム、これはヒトのほうで腸管感染症の治療には使用していないようだということで、それを考慮した上でサルモネラハザードとするかどうかというハザードの特定のところですけども、これは実際の臨床の場を含めて、菅井先生、どうですか。

○菅井専門委員 いいと思います。

○吉川座長 では、それでいいですかね。

○大倉評価専門官 確認ですが、ハザードとして特定しないということによろしいということでしょうか。

○吉川座長 臨床の現場で使わないのなら、ハザードから外してもいいのかということで、カンピロとか、あちらのほうは別ですけども、前回対象にしたサルモネラを今回外していいか。事務局としては、そういう質問ですよ。

○浅井専門委員 39ページのところで、これら全てのものを入れた段階で、ここはハザードとして成立するのではないかと思います。ですから、ハザードとして特定するべきだと思います。

○吉川座長 大体そうですね。

○浅井専門委員 事務局の質問は、セフェピム、セフピロムというものに限定したときに外れるということになるのかなと思います。

○吉川座長 わかりました。そうすると、この2つの薬剤についてはそうかもしれないけれども、基本的にほかの交差耐性を含めたものから考えれば、サルモネラをこのハザード対象から外すということにはならないという考えでいいですね。

最後に、特定すべきハザードのところは、今も含めて御審議を願いますということですけども、その前の段階でサルモネラは別として、大腸菌、カンピロ、その他の菌が腸球菌を含めて上がってきて、その中でハザードとして進めていく中で、どれを対象とする

かということですね。事務局からの質問とすれば、最終的なハザードは、どれと、どれと、どれにするかということですね。御意見をいただきたいと思います。

田村先生、どうぞ。

○田村専門委員 これはセフルチオフルの同じカテゴリーに入っている抗菌薬ですので、同じで、サルモネラと大腸菌でいいのではないかと思います。

○吉川座長 今、田村専門委員のほうから、サルモネラ及び大腸菌ということですが、ヒトのほうからは第四世代のセフェムということで、一番下流のほうから見たリスクも考えて、この2つでいいか、少し意見をいただきたいと思います。

菅井専門委員、どうでしょうか。いいですか。

○菅井専門委員 はい。

○吉川座長 荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 大腸菌とサルモネラがヒトのほうで懸念される病原体ということで、ヒトのほうでは大腸菌とサルモネラ、腸内細菌科の2菌種が入っていれば、かなり尽くされていると思いますけれども、確かに例えばAmpCをつくるような菌の場合は、第四世代セファロsporinは基本的には余り効果が期待できない場合もありますけれども、大腸菌とサルモネラが入っていれば、現状では、大体は尽くされているかなという気がします。将来的にどう変わっていくかはわかりません。

○吉川座長 ほかに御意見、どうぞ。

○砂川専門委員 すごくマイナーな点なのですが、44ページの(3)のサルモネラ感染症の「1991～2013年の、国内におけるサルモネラ食中毒の」というところですが、その前のページに感染症発生動向調査に準じた説明となっているのですが、ここは食中毒統計の数字を引っ張ってきていると思うので、それがわかるように、例えば、国内の食中毒統計におけるサルモネラ食中毒の患者数は、みたいにするのが、より正確ではないかと思いました。

○吉川座長 わかりました。そこはわかるように説明をお願いします。

ほかに、どうぞ。

○菅井専門委員 37ページの上から2行目の赤のところ、「IPM」になっているので「IMP」に直してください。

○大倉評価専門官 失礼しました。修正させていただきます。

○吉川座長 ほかにございますか。どうぞ。

○甲斐専門委員 細かいことになりますが、サルモネラという言葉を使うか、サルモネラ属菌とするかというのが、この中で混在しているように思います。ここも悩ましい点なのですが、例えば35ページの23行目は「赤痢菌、サルモネラ等においても報告されている」と記載されてまして、38ページの38行目は「一方、大腸菌やサルモネラ属菌といった」という属菌という言葉が使われています。後ろのほうでも41ページの25行目「β-ラクタマーゼ産生サルモネラ又は大腸菌における」という、菌のところをどうするかというの

を整理されたほうがいいかなと思います。

○大倉評価専門官 片仮名で書く場合はどうするとか、また整理をさせていただいて、基本的には文献のものを引いておりますが、なるべく表記は統一されるようにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○吉川座長 専門家のほうのルールは、例えばサルモネラと書くときに、サルモネラ菌と書くとき、サルモネラ属菌と書くとき、こういうシチュエーションはこうだよというのは当然ありますか。

○甲斐専門委員 横文字で書くときは*Salmonella*と書くのですが、厚生労働省が片仮名で書くときはサルモネラ属菌としたのです。それでいろいろなところで紛らわしくはなっていると思います。

○荒川専門委員 少なくともサルモネラ菌というのは学術的ではないので、それはないと思います。

○吉川座長 属菌か、サルモネラで終わるか。属菌と書くときと、属菌を外してサルモネラと書くときの違いは。

○大倉評価専門官 前にもそのような話があったのですが、例えばサルモネラの場合はサルモネラ属菌という言い方があるのですが、カンピロバクターの場合はカンピロバクター属菌という言い方はないという御指摘を以前に頂きまして、属菌とつけた場合に全てに属菌がつくわけではなくて、カンピロバクターの場合はつかない。そういったときにサルモネラ属菌、カンピロバクターと書いたときに、何でサルモネラは属菌がついて、カンピロバクターにはつかないのかといったことがございましたので、また甲斐先生や豊福先生に相談させていただければと思います。

○吉川座長 そうですね。お願いします。

ここまでのところで、ほかにございますか。どうぞ。

○田村専門委員 評価とは関係ないのですが、この製剤が承認されたときに私は農林水産省にいて、今回の評価書でこの製剤が第四世代セファロsporinに分類されているのですが、当時の考え方だと第三世代という考え方で承認審査をしていました。セフトオフルのときは、それに構造的な類似性のある製剤というのが人体薬ではないという判断で、抗菌スペクトルだとか、その他、海外での審査の中で第三世代ということをやっていたので、日本も第三世代としたわけです。

今回のセフキノムの場合は、セフピロムと非常に構造的な類似性があるので、人体薬の再審査が終わらないと動物薬の承認審査はスタートしないとされておりました。いわゆる構造的な類似性というのは、セフキノムの承認審査ときにはっきり決められたと認識しています。当時もそのときは第三世代という認識だったので、いろいろと見ていると第四世代という製剤のようなので、当時はそういう認識で承認審査が進められたということだけ御紹介したいと思います。

○吉川座長 わかりました。抗生物質も当然、感染症との動きの中でいろいろと現場も含

めて変わってくるので、必要であれば、どこかに一言書いておいてもいいのかもしれないけれども、そういう経緯だということです。わかりました。

ほかにいいですか。どうぞ。

○浅井専門委員 戻っていいですか。11ページなのですからけれども、セフキノムの販売量の実績で、動物比の中で足すと100にならなくなっているのですけれども、参考資料の2011年の分は馬という比率ができていたので、そういうことで、ここは100にならないのでしようけれども、その馬というのが食用に供されないという部分だけは何か担保できるような情報をお集めになったほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○吉川座長 馬に使っているということですか。

○浅井専門委員 メーカーからの報告が、馬というカテゴリーに何%かを出しているような報告書になっています。

○吉川座長 それは事務局わかりますか。

○大倉評価専門官 一応、承認をされている動物としては牛ということでございますが、詳細についてはリスク管理機関のほうに問い合わせをして、御報告を次回させていただきたいと思います。

○吉川座長 お願いします。そこはまだ継続に審議の際に。

○姫田事務局長 獣医師の場合、法律違反でなくて、獣医師の承認外使用がありますので、その可能性があるということだと思います。

○浅井専門委員 この健康影響評価の資料、共立さんから出されているものの110番の資料の2011年度分のところですか。2011年度版の2ページです。系統名の2つ上の段です。

○姫田事務局長 承認薬でなくても獣医師の裁量権で扱えるということだから、ということですか。

○吉川座長 事情はわかりました。別に違法ではないし、それは獣医師が必要と認めて治療用に使うということはあるということ、その場合はどうすればいいのだろう。そういう例外使用というか、医薬品適用でないけれども、使うとしたときに、それもリスクのシナリオの中に入れる必要はあるのかという問題になるのですか。

○鋤柄評価第二課長 獣医師の承認外使用につきましては、リスク管理機関のほうで、例えば、食品には使わないというような指導を、それぞれの獣医師が使うときに、獣医師の責任においてやりなさいというようなことをやっておりますので、それは管理機関の話として整理すればよろしいのかなと思っております。

○吉川座長 ありがとうございます。治療用に使うときに、そういう指導がいつているということだそうですね。いいですか。

○浅井専門委員 はい。

○吉川座長 ほかにございますか。それでは、これから先のところはまた次の審議になっていくので、きょうのところはこれに関しての審議は終わりますけれども、もう一回、冷静

に考えてみて、また疑問とか修正があれば、次回にお願いしたいと思います。

○大倉評価専門官 1点よろしいでしょうか。セフキノムに関しましては、先ほどから田村先生がおっしゃっていますけれども、余り使用されていないということもございまして、セフチオフルについては調査薬剤として、先ほど申しましたとおり、JVARMで調査されているということもあって、データが割と豊富だったのですが、セフキノムに関しては余りデータがないということで、そのことも含めて整理しながら、また専門の先生にこれから御相談をさせていただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○吉川座長 評価は結構難しいことになるのかもしれませんが、お願いします。海外のデータがあれば、それもできるだけ利用する形でやってください。

それでは、次に移りたいと思います。家畜に使用する飼料添加物のバージニアマイシンの件について、審議を進めたいと思います。家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価ですが、事務局から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。右上に資料4と記載させていただいている資料の御用意をお願いいたします。飼料添加物バージニアマイシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価でございます。

本件につきましては、2012年から御審議をいただいております。最後に御審議をいただいたのが昨年でございます。その際、記載の不足している点等の御指摘をいただきましたので、専門委員の先生から御修文をいただき、御相談をさせていただきながら、追記をしたところでございます。

この間、動物用医薬品の承認申請に係る評価要請等がありまして、時間があいてしまいました。今回は御修文が大量になるということで、御修文をいただいた箇所を中心に、若干復習という形ではございますが、影響評価のところまで簡単な御確認をいただきたいと考えております。

5ページ、審議の経緯でございます。会議の冒頭に高橋のほうから説明がありましたとおり、2003年に農林水産大臣から飼料添加物に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の要請があったものでございます。

その後、2012年と2014年に御審議をいただきまして、今回が3回目の審議でございます。

8ページ、経緯がございます。こちらも先ほどのセフキノムと同じで、評価指針に基づいた評価でございます。

18ページに範囲がございますが、このバージニアマイシンについては鶏と豚の飼養過程において使われるということで、評価の対象は鶏及び豚由来の畜産食品となっております。ハザードである薬剤耐性菌の考え方は、ブレイクポイントの考え方でございます。先ほど荒川先生から御指摘をいただきましたので、こちらについても「ブレイクポイント」と今後修文をさせていただきたいと思います。

9ページの下から「Ⅱ．評価対象飼料添加物の概要」でございます。名称等、バージニアマイシンでございます。

10ページに、化学式、化学名、構造式を記載させていただいております。今回、バージニアマイシンはバージニアマイシンM₁（ストレプトグラミンA）とバージニアマイシンS₁（ストレプトグラミンB）の2種類の化学物質が構成されるものということで、化学物質等を記載させていただいております。ここでストレプトグラミンAとBで、略称をS_AとS_Bということで記載をさせていただきますので、評価書の中はそれで統一させていただきたいと思って修正をさせていただきます。

11ページから、有効成分の系統として、池先生、荒川先生から御修文をいただいております。ストレプトグラミンはAとBで構成される抗生物質ということで、13行目になりますが、それぞれ70：30の割合で、荒川先生から「おおよそ」7：3程度ということで、ヒト用のストレプトグラミンである注射用シナシッドが後で出てきますが、これに関しましてはきっちり7：3と決まっていますが、その他のプリスチナマイシンですとかを含めると幅があるということで、全体としてはおおよそ7：3という割合の混合物ということで修正をさせていただきます。

これは50Sリボソームに結合する作用でございまして、それぞれ合わさると相乗効果が発揮されるということでございます。当初、「ベルギーと」と記載をさせていただいておりましたが、その後に池先生からいただいた別の文献には、バージニア州という記載がございまして、どちらか確認ができなかったということで、「ベルギー」というのは削除させていただきます。

11ページの下の方でございますが、国内では動物用医薬品としての承認はございません。バージニアマイシン自体はヒト用医薬品としては用いられておりません。

12ページ、関連する系統でございます。国内ではストレプトグラミン系抗生物質として家畜に飼養されるのはバージニアマイシンのみでございます。動物用医薬品としての指定もございません。ヒト用医薬品としてはプリスチナマイシンが50年前から、ブドウ球菌とか連鎖球菌の治療薬として使用されております。ヒト用といたしましては、16行目でございますが、ダルホプリスチン／キヌプリスチンの配合剤が1990年以降に使用されているという状況でございます。

使用方法に関しましては、抗菌性飼料添加物ということで、飼料安全法に基づいた使用方法が定められておまして、ブロイラーは幼すう、中すう、前期、後期、豚は哺乳期と子豚に使用されるものでございます。

混ぜてはいけない飼料や添加量の規制がございます。

使用状況につきましては、15ページの表1に記載がございます。国内では1971年に承認があったというものでございますが、国内では2008年以降、検定実績がないということで、国内では現時点では使用されていないということでございます。

バージニアマイシンに関する規制等でございますが、こちらは先ほどのセフキノムとは異なりまして、飼料添加物ということでございますので、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令により規定をされておまして、飼料添加物には抗菌性物質を含んではなら

ないですとか、定められた量で添加することですとかが定められております。あとは指定された畜種以外には使用してならないということがございます。

16ページからが海外の評価事例を記載しております。米国に関しましては、3回目の審議で大変恐縮ですが、アメリカの評価書を記載しておりますが、長く、わかりにくいということで、全体に整理をさせていただきました。2004年の評価書でございます。アメリカでは食品に由来するストレプトグラミン耐性*Enterococcus faecium*を摂取することによって、ストレプトグラミン耐性*E. faecium*に感染した場合に、ヒトにおいてキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤の治療が奏功しないリスクを評価して、その結果をドラフトレポートとして発表しているものでございます。

結果としては22行目からになります。入院患者において、動物にバージニアマイシンを使用することにより、ストレプトグラミン耐性*E. faecium*に感染し、キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤の治療効果に影響を与える平均的なリスクは1年間で1億人に対して6~120人、一般の米国人に対しては7~140人と推定されるということでございます。豊福先生から、以前、わかりにくいというご指摘を頂きましたので、このように整理をさせていただきました。

ヨーロッパに関しましては、16ページの下から記載をさせていただいております。ヨーロッパに関しては、成長促進剤としてのバージニアマイシンの使用はリスクがあるということで、17ページの10行目になります。EUでは1999年にバージニアマイシンの使用禁止が決定されております。

オーストラリアでございますが、こちらは2004年にリスク評価をして、21行目になりますけれども、適用内容から成長促進は削除しておりますが、治療の羊、牛、鶏の疾病予防・治療目的での使用は残されているという状況でございます。

「Ⅲ. ハザードの特定に関する知見」でございます。こちらは生体内薬物動態がございしますが、こちらでも3回目の御審議ということで、これまで特に御意見をいただいておりますので、割愛させていただきたいと思っております。単位の修正をしております。

細川先生から、「tという表記はなかなか見たことがないのですが」ということでコメントをいただいていたのですが、飼料の添加量としてはg/tと記載するのが一般的ということで、mg/kgのほうがいいのではないかとコメントをいただいたのですが、投与量とわかりにくくなってしまっているのではないかなと思っておりまして、できれば50 g/tということで、細川先生に御相談をさせていただいております。

19ページの下の方からが、抗菌活性の作用機序を記載しております。こちらは池先生から御修文をいただいております。先ほど申しましたように、バージニアマイシンはS_AとS_B、それぞれ化学物質というので、それぞれが50Sサブユニットの違う場所に結合してタンパク質の合成を阻害して増殖を抑制すると。タイプAに関しましてはタンパク質伸長の前期過程、S_Bに関しましては後期過程でそれぞれペプチドの形成を阻害するというところでございます。それぞれ異なる結合部位なので、これを合わせると単独よりも抗菌活性が強

なるということに記載しております。

抗菌スペクトルに関しましては、データの追記ではございませんが、池先生のからグラム陰性菌の追加をいただきましたので、表にも追記をさせていただきました。

21ページからは、家畜の病原菌に対するバージニアマイシンのMIC分布ということで、本剤は飼料添加物ということで病原菌は想定されておりません。ただ、アメリカでは、*Clostridium perfringens*ですとか、豚赤痢菌の治療として適応があるということで、これらの菌に対する国内のバージニアマイシンに対する薬剤感受性の報告がございます。特に耐性菌は見られていないという状況でございます。

22ページからが、指標細菌及び食中毒由来細菌に対するバージニアマイシンのMICということで、カンピロバクター、サルモネラ、クロストリジウム等がございます。また、大腸菌、エンテロコッカス等がございますが、グラム陰性菌に対しては抗菌作用がほとんどないということで、ここでは腸球菌のMICを記載させていただいております。荒川先生から「エンテロコッカス属に対する」ということで御修文を以前いただいておりましたので、修正させていただいております。

22ページからが、ストレプトグラミン系抗生物質に対する薬剤耐性菌、耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報ということで、前回ご審議頂いた際には23ページの13行目に3行くらいしか書いていなかったということがございまして、荒川先生から、腸球菌だけでなくその他のグラム陽性菌についても書いたほうがいいのではないかとのご指摘を頂き、池先生から御修文をいただきました。

まず、耐性の基本的機序に関しましては、22ページの下から23ページに上のほうになりますが、腸球菌のグラム陽性菌の一般的な耐性機序としては標的部位の修飾。2つ目の機序は薬剤の不活化、3つ目の基本的な機序は排泄ということで、それぞれバージニアマイシンのS_A、S_B、それぞれに対して、これらの機序が作用するということでございます。

8行目から記載をさせていただいておりますが、グラム陽性菌の耐性はブドウ腸球菌とブドウ球菌において解析をされておまして、これらのグラム陽性菌の耐性遺伝子は一般的にはプラスミド上に存在するというので、「(2) 耐性遺伝子及び交差耐性」の中では、もう少し詳しくS_A耐性とS_B耐性について記載をしております。

これをまとめたのが25ページの表4でございます。ストレプトグラミンのA、ストレプトグラミンのB、それぞれに対する各菌種で報告のある薬剤耐性決定遺伝子、その所在、染色体なのか、プラスミドなのか。耐性機序としては、不活化なのか薬剤排泄なのか、標的部位の修飾なのかを記載しております。*Enterococcus faecalis*に関しましては、表の上段のストレプトグラミンAの中ほどにIsaという遺伝子が染色体上にございまして、これにより染色体性の耐性とされておりますが、この他プラスミド性の薬剤不活化に関する遺伝子の報告もございます。

24ページの24行目、関連性として、これらはプラスミド上にS_A、S_Bの耐性がそれぞれ存在する。例えばvatB、vgbA、vatA、ermB遺伝子という報告がございます。ただ、これら

はそれぞれ独立したプロモーターがあるということで、この複数の遺伝子が同一プラスミド上に存在する意義というのはわかっていないということでございます。ただ、27ページの表5に、ストレプトグラミンのA、Bそれぞれの耐性遺伝子を腸球菌のプラスミドに挿入して形質転換した場合のMICの変化を分析した文献が1報ございましたので、それを記載させていただきます。

27ページからが、交差耐性の可能性及び医療分野における重要性として、バージニアマイシンの記載をさせていただきます。

16行目、キヌプリスチン・ダルホプリスチンは注射用シナシッドということで、AとBが逆でございました。荒川先生から御修文をいただきました。それぞれを3：7で配合する剤でございます。

22行目、日本においてはバンコマイシン耐性、先ほど申しましたように *Enterococcus faecalis* については内因性の耐性ということなので、2002年にバンコマイシン耐性 *Enterococcus faecalis* のうち、本剤感受性菌による感染症が効能・効果として承認されております。また、先ほど高橋からご紹介した、食品安全委員会のヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおきまして、ストレプトグラミン系については「Ⅱ：高度に重要」とランク付けされているものでございます。

ヒトにおいて、注射用シナシッドでございますが、使用は静脈用注射に限られるですとか、代替医薬品の利用が可能であるということで、実際に使用頻度は低いのではないかとということでございます。また、現在ではカナダ、アメリカではバンコマイシン耐性 *E. faecium* 感染症は適用から削除されているということでございます。

交差耐性としては、バージニアマイシンに関しましてもAとBがあるということで、それぞれストレプトグラミンでキヌプリスチン・ダルホプリスチンとの間には交差耐性が生じる。また、マクロライド、リンコマイシンとストレプトグラミンBについてはメチル化が生じる結合部位が部分的に一致しているということで、部分的に交差耐性が生じるということでございます。

「6. ハザードの特定に係る検討」でございます。

感染症病原菌につきましては、感染症法で一類～五類までの感染症と、主要な腸管感染症のうち、病原体が細菌で感染、バージニアマイシンと交差耐性を示すストレプトグラミン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、またはリンコマイシン系抗生物質が第一選択薬、または推奨薬とされている感染症はバンコマイシン耐性腸球菌感染症及びカンピロバクター感染症でございます。ただ、カンピロバクターは先ほど申し上げましたが、自然耐性があるということで検討対象から除外しております。

常在菌に関しましては、大腸菌と腸球菌が検討対象となっております。いずれも先ほども申しましたが、直接的な食中毒を引き起こすということではございませんが、間接的に医療環境を汚染した場合等で、予後の悪化を招くということでございます。腸球菌に関しましては、VRE感染症が五類感染症として指定されております。

ヒト用のストレプトグラミンの抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチンの適応菌種は*E. faecium*でございます。ただ、先ほど申しましたが、腸球菌ではプラスミド性の耐性因子があって、多くの耐性はプラスミドによる獲得性ということでございます。*E. faecium*に関しては、このため、ストレプトグラミン系の抗生物質は使用されないのですけれども、腸球菌においてはプラスミド性の薬剤耐性決定因子が頻繁に水平伝播するということがございます。大腸菌に関しましては、グラム陰性菌で自然耐性を示すということで、検討対象から除外ということでございます。

30ページから、前回、吉川先生、荒川先生、田村先生から*Clostridium difficile*についても検討対象としたことを記載すべきということで、昨年のWGの後に田村先生から文献をいただきましたので、追記をしております。*Clostridium difficile*は鶏や豚からも分離されるのですけれども、出荷直前の豚では分離されなくなる。また、ヒトの*Clostridium difficile*感染症ではバンコマイシンが第一選択薬、メトロニダゾールも使用可能ということで、ストレプトグラミン系抗生物質は治療薬ではございません。

ハザードの特定においては以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、鶏及び豚に対してバージニアマイシンを使用することによる薬剤耐性が選択され、鶏及び豚由来の畜産食品を介してヒトに伝播し、感染症の原因となる可能性のある腸球菌を特定しております。

以上でございます。

○吉川座長 説明をありがとうございます。ちょっと間があきましたけれども、前回の審議の後、専門委員からの意見を入れて、表現をあちこち書き直したということですのでけれども、ハザードの特定に関する知見まで、31ページまで説明をいただきました。

先ほどのものと違ってバージニアマイシンの場合は飼料添加という形で使用するということなのですが、主に前回の意見を受けて直したところを中心に説明をいただきました。これに関して御意見、質問はございますか。少し間があいてしまったので、記憶を巻き戻していただきたいと思います。

甲斐先生、どうぞ。

○甲斐専門委員 細かいことですが、11ページの18行目に荒川先生のコメントで、「混合比率も70：30と厳密ではなく、『おおよそ7：3』程度」とコメントをされていて、それを反映させた文章が13行目になると思うのですが、「おおよそ $S_A : S_B = 70 : 30$ の割合の混合物である」とあるので、これは7：3でよろしいのではないのでしょうか。

○吉川座長 わかりました。

今回から参加された専門委員には、今までの経過がわかりにくいかもしれませんけれども、今日の説明を聞いて、もしわかりにくければ、次回に意見をいただくということで、今までのところで特にいいですか。どうぞ。

○豊福専門委員 ありがとうございます。16ページの私が前に平均的なリスクがわかりにくいと言っていたところなのですが、これはアメリカのリスク評価書に書いてあるのは

meanなので、平均値です。平均値が例えば、10%が食品由来と仮定したときに患者の平均発生数は2～39人とか、下のほうの平均的なリスクも、平均的なリスクというのは1年間で1億人に対して、平均として6～120なので、これは平均値なのです。それを何と書いたらいいかなというのがちょっと。平均的なリスクと平均値は違いますね。テーブルを見たら、さらに5パーセンタイルから95パーセンタイルまであって、medianとmeanはまた違うので、ここで書いてあるのはあくまでもmeanだということを明らかにしていただければいいということです。

○吉川座長 そこを明確に平均であるということで、今までのところで他にございますか。いいですか。

それでは、引き続き、説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、31ページをお願いいたします。「Ⅳ．発生評価に関する知見」でございます。これも復習になるのですが、発生評価については評価対象飼料添加物を鶏及び豚に使用した時点から、鶏及び豚または鶏及び豚から生産された畜産食品が農場を出る時点までとしております。なお、先ほどから申し上げておりますが、ヒト用のストレプトグラミン系の医薬品が*E. faecium*のみを適用対象としていることから、基本的には主に*E. faecium*についての報告を記載しております。

31ページの下から、健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査。こちらはJVARMのデータでございます。ただ、JVARMでは明確な二峰性を示さなかったためブレイクポイントが設定されておりませんで、耐性率は算出されておりませんが、国内での鶏由来株の調査ではブレイクポイントが6.25 µg/mLとされていることから、それを耐性率として、そのブレイクポイントの指標として、表6のほうで耐性率を括弧書きの中で記載をさせていただいております。2011年までのデータを記載しております。上が肉用鶏、下が豚でございます。こちらは特段追記はございません。

33ページからが、抗菌性飼料添加物を使用した農場における薬剤耐性の状況。こちらも特段の追記はございません。

その他の知見でございますが、各国、欧米の報告書の成績を表7に記載しております。デンマークでは禁止される前、1997年では、ブロイラーでは69.5%と報告されておまして、33ページの表の下のほうになります。2002年には28%程度になっているというようなことを記載しております。

34ページからが、薬剤耐性菌及び薬剤耐性菌因子の出現並びに選択の可能性ということで、「(1) 抗菌性飼料添加物の投与による薬剤耐性菌出現に関する調査」として、混餌投与試験の記載をしております。

この試験ですけれども、15行目から【事務局より】と記載させていただいておりますが、14行目にその結果、無添加区及び添加区とも、バージニアマイシン耐性*E. faecalis*及び*E. faecium*で検出されなかったとして、先ほどから*E. faecium*については内因性の耐性と申しているのですが、この報告書ではバージニアマイシン耐性に*E. faecalis*が検出されなか

ったと報告されております。この試験は試験が古いということもございまして、継続で3回目の審議で大変恐縮なのですが、この試験を参考データにさせていただければと考えております。御検討をお願いいたします。

34ページ、肉用鶏における薬剤耐性菌の発現及び消失の試験がございまして、こちらもバージニアマイシンを混餌投与して、その後、糞中の*E. faecalis*、*E. faecium*のMICをはかっているというのでございまして。その後、バージニアマイシンの耐性菌がその後で検出されなかったということで、今度はバージニアマイシン耐性の*E. faecium*を投与した上でバージニアマイシンを混餌投与したという試験でございまして。これは投与終了後も耐性菌の割合が12%程度検出されるというものでございまして。

13行目から、*E. faecalis*についての試験を記載しているのですが、こちらでも*E. faecalis*については内因性の耐性ということなので、参考又は削除とさせていただきたいと考えております。

21行目、こちらは前回記載していなかったのですが、文献データがございましたので、記載をさせていただいております。米国でブロイラーのひなに対して混餌投与試験が実施されておりまして、バージニアマイシンを混餌投与した群の排泄物が存在する飼養環境では、バージニアマイシン、ストレプトグラミン耐性の腸球菌が検出されるということで、この試験では*vat*遺伝子が検出されるという報告がございました。

35ページ、今度は耐性菌ではなく、耐性決定因子の出現並びに選択の可能性ということで、さっきハザードの特定の前のところで池先生から御修文をいただいたとおり、各種耐性の機序がございまして。*E. faecalis*についてはそれぞれ、染色体プラスミド上の耐性因子の報告がございまして。ただ、それぞれの遺伝子の連関性はわかっていないということでございまして。

伝達性の検討でございまして。こちらでも池先生から御修文をいただきました、グラム陽性菌の接合伝達性プラスミドにおいては、腸球菌において詳しく解析されているということで、液体培地上で接合するもの、実験的には固形培地上でのフィルターメイティングにより伝達するもの、それぞれあるということでございまして。いずれの場合も腸球菌の中で臨床分離菌として特異的な*E. faecalis*、*E. faecium*は薬剤耐性の貯蔵庫として考えられているということでございまして。

9行目から*in vivo*の試験を、その下に伝達試験を記載しております。

9～12行目、こちらでも耐性遺伝子のデータがございませんでした。

18行目からは、事務局で追記をさせていただいた文献でございまして。*in vitro*での耐性遺伝子の伝達試験、*in vivo*での*vatD*、*ermB*遺伝子の腸管内での伝達試験を記載しております。

37ページの下、薬剤耐性決定因子に関する情報ということでございまして、これまで各種、薬剤決定因子の記載をいろいろさせていただいておりますが、26行目にございまして、国内の家畜では薬剤耐性決定因子の保有状況についての報告はございません。表8には、

海外のプロイラーですとか、豚から分離された薬剤耐性決定因子の状況を記載しております。

耐性選択圧、こちらも使用したことによって、バージニアマイシンの耐性遺伝子を持った *E. faecium* を選択する可能性があるですとか、国内のJVARMのエリスロマイシンのブレイクポイントを128 µg/mLとした場合のバージニアマイシン低感受性菌の割合を記載しております。

EUにおいては1999年にバージニアマイシンの使用が禁止されておまして、1998年に60%だったものが、2006年以降は5%以下となっております。ただ、2012年の報告では、2012年の耐性率が2011年から増加していること、使用していないにもかかわらず、増加するということの報告がございます。詳細については、特に記載がございませんでした。ただ単に増加しているという報告のみがございました。

39ページからが「V. 暴露評価に関する知見」ということで、鶏及び豚、または畜産食品が農場から出荷され、輸送、と殺及び加工等をされ、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでのことを記載しております。

鶏及び豚由来畜産食品の1人当たり年間消費量は表9及び10に記載しております。特段の追記はございません。ほぼ横ばいで推移しているということがございます。

40ページからは、生物学的特性といたしまして、腸球菌の一般的な生物学的特性を記載しております。こちらも常在菌であるとか、熱水などによる消毒が有効ですとか、一般的なことを書いておまして、特段の追記はしていません。常在菌でもともと病原性はないけれども、腸管内で伝達される可能性があるということについても40ページの下のように、実験データを記載しております。

41ページからは、家畜及び畜産食品が農場から出荷され、ヒトに摂取されるまでの経路を記載しております。こちらも特段の修正等はございません。

44ページからが、当該細菌による鶏及び豚由来食品の汚染としまして、汚染される可能性ということで、まずJVARMでは、一般腸球菌の検出率は44.5～92%である。また、腸球菌は動物の腸管の常在菌であるということで、処理の過程で汚染される可能性もございますが、一般的には、調理の際に十分加熱することにより死滅するというのを記載しております。

食品の汚染状況でございます。表14には、鶏肉、豚肉からの腸球菌の検出状況を記載しております。こちらは食品安全委員会の畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査で、2014年に豚ひき肉を行いましたので、そのデータを追記しております。

45ページの「(3) 市販の鶏肉及び豚肉から分離した腸球菌のバージニアマイシン耐性の状況」ということで、表16に耐性率を記載しております。2010年のデータを記載しております。こちらもブレイクポイントが設定されていないということで、耐性率は記載していません。

46ページの上のほうに「(4) 食品を介してヒトに伝達された場合に腸球菌が医療環境

を汚染する可能性について」ということで、直接医療環境を汚染したという知見は現在のところはございません。ただ、可能性としてはあると、VREの場合もヒトで繰り返し排泄が生じると、医療環境が汚染される可能性があるということでございます。

「VI. 影響評価に関する知見」でございます。こちらはハザードに暴露されることにより、起こり得るヒトの健康上の影響及びストレプトグラミン系抗生物質のヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱または喪失する可能性及びその程度を評価するものでございます。

まず初めに「1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病」でございます。今回、ハザードは腸球菌でございますので、可能性のあるヒトの疾病は日和見感染症、院内感染症でございます。

腸球菌によるこれらの感染症は、腸球菌は常在菌ですので、病原性は低い。ただ、高齢者ですとか消耗性疾患の患者さんでは、さまざまな感染が起こることが懸念されております。感染症法に基づく報告による発生状況でございますが、2010年には119件の発生の報告がございます。ただ、我が国では、ストレプトグラミン系抗生物質に耐性を示す腸球菌についての感染症の報告はございません。

「(2) 重篤度」でございますが、VREに関しましては、47ページの7行目からになりますが、一般的な細菌感染の症状が見られ、重篤な例では死亡することもあるということでございます。

47ページの11行目から「2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するストレプトグラミン系抗生物質による治療」ということで、治療方針、第一選択薬。VREに関しましては現時点では、25行目になりますが、既承認のオキサゾリジノン系抗生物質であるリネゾリド製剤またはストレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤が第一選択薬になる可能性が高いということでございます。

その疾病の治療におけるハザードの影響ということで、ストレプトグラミン耐性腸球菌によって発症した場合に、その起因菌がストレプトグラミン耐性を持っていると、治療期間が長引いたり、重症化する可能性が否定できないということでございますが、オキサゾリジノン系の抗生物質やフルオロキノロン、あとは荒川先生から追記をいただきましたが、ダプトマイシン等もVREに関しては良好な抗菌力を示すということでございます。

最後に、ヒトの耐性菌の状況を表17に整理しております。国内では2006年に報告がございますが、低感受性の割合は24%程度と報告をされております。

影響評価までは以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

発生評価から影響評価まで、前回の評価に必要な資料の追加と一部、実験データを前回入れたけれども、評価の流れとして余り適切な実験の格好でないので、参考資料あるいは削除に持っていきたいということが少し大きな事務局からの変更点の提案ですけれども、コメント、御意見はございますか。

今のところは主に34ページ、35ページあたりのデータの取り扱いで、事務局から委員に対して、34ページのところは*E. faecalis*についてのバージニアマイシン耐性菌の検出がなかったということになっているということですが、内因性の耐性があるということから、正規に取り上げるというよりは、参考資料にしたいということです。

○池専門参考人 33ページの10行目、*E. faecalis*と*E. faecium*の両方でMICを調べたが二峰性を示さないというのは、この下で*E. faecium*はブレイクポイントが16 µg/mLと設定されているわけです。そうすると恐らく*E. faecalis*は長い間、一峰性のMIC分布を示しているのだと思います。*E. faecium*のMIC分布と重なって、きれいな二峰性を示していないということだと思います。*E. faecalis*の自然耐性はそんなに高くないのだと思います。

例えば、22ページの表3を見ますと、*E. faecalis*はMIC₅₀が6.25 µg/mL、MIC₉₀が12.5 µg/mL、6.25 µg/mLからから、12.5~25 µg/mLあたりまでで一峰性を示しているのだと思います。それが自然耐性であると思います。そうしますと34ページの「検出されなかった」という、これは削除していいのではないのでしょうか。

○吉川座長 その文章をね。

○池専門参考人 これはどうでしょうか。1~12.5 µg/mLのあたりに一峰性の山があり、効きが悪くない薬であるということであって、これは記載を削除したほうがきれいではないのでしょうか。*E. faecium*の話だけ記載したらいかがでしょうか。

もう一つは、33ページの10行目の2菌種をまとめてMICを見たという、これも削除していいと思います。違った菌種を一緒にしてMICを見るということはあまりないので、これも削除したらいかがでしょうか。

○吉川座長 池先生のほうからそういう意見で、事務局のほうも載せたけれども、そういう内因性の耐性の問題があって、余りここで載せるのは適当でないので、分けて書くか削除するかということですかね。

○池専門参考人 内因性によるMICと記載して、*E. faecium*のデータと記載するとよいと思います。もし*E. faecalis*のことをお書きになるのだったら、先ほど言ったMIC₉₀で自然耐性とされているということを記載し、*E. faecium*のデータという書き方でいかがでしょうか。

○吉川座長 いいですかね。では、そのところは、そういうふうに事務局で処理をしていただきたいと思います。

他には、追記その他で特に事務局として審議をして決着をつけておかなければならないところは、47ページの最後のところ荒川専門委員からのコメントで、上は上として、MRSAについて感染に適応になっています。他に有効な薬がない場合は、医師の裁量権で使われる可能性がある。VRE感染症にも適応されてしまうかもしれないと。

○大倉評価専門官 補足をさせていただきます。VREに対して承認があるのがオキサゾリジノン系ですが、ダプトマイシンに関しましてはVREには適応がないということで、事務局のほうから質問をさせていただきました。それに対して荒川先生から、現在適応が

ないのですけれども、将来的には、VREに対して抗菌力があるので、使われる可能性があるということでコメントをいただいています。

○吉川座長 それは、そういう可能性があるとするならば、そういう書きぶりにしておいていただければいいかなと思います。

事務局からの疑問はそんなところですが、今までの影響評価まで通して、どうぞ。

○砂川専門委員 46ページの(4)の「食品を介してヒトに伝達された場合に」というところですが、ヒトに伝達された腸球菌がヒト腸内に定着して直接医療環境を汚染したということはあるのだと思います。ただし、それが食品を介してかどうかというのはわかっていない。その可能性は否定できないというのが、より正確ではないかと思って、この書きぶりが気になりました。

○吉川座長 具体的には、どんな文言にしたらいですか。3～4行目のところですね。

○砂川専門委員 よくVREのときとかに環境調査をして、菌の検出が見られることは時々ありますので、それでいくと、ヒトに伝達された腸球菌がヒトの腸内に定着し、直接医療環境を汚染したということが時々見られるとか、知られることがあるくらいの感じにして、しかし、それらが食品を介してもたらされたことは今まで知られていないとかですね。

○池専門参考人 先生の御意見はもっともだと思うので賛成ですが、余りこういうことはないと言ってしまうと誤解が生ずる可能性があります。ヨーロッパは相当の頻度で家畜関連のものがヒトに伝播していると思います。日本においてもVREにより汚染された輸入鶏肉のVREがヒトから分離されています。だけれども、それを直接証明する方法はないわけです。この鶏を食べたからこうなったということは証明できません。後から調査して、海外から来る食品に付着していたVREと同じものが人から発見されることにより解ります。ヨーロッパも同じようなことです。家畜でアボパルシン使用をやめたら一斉にヒトからも家畜からもVREが少なくなったという経緯があるわけです。ここの部分はもう少し上手に書いたほうがいいかなと思います。

○吉川座長 わかりました。そうすると、断定のところを少し緩めて、しかし、現実に対一の形で因果関係のところにはないけれども、というようなコメントを入れて、そのニュアンスを書き直すということで、次回に事務局案を示してもらいたいと思います。

他にございますか。どうぞ。

○豊福専門委員 37ページの25行目は、(3)ではなくて、(4)ではないかと思います。その前に36ページに(3)があるので。

もう一つ、これも前に何かの議論をしたときに同じようなことを言った記憶があるのですけれども、41ページの27の後に、去年の4月にと畜場法と食鳥検査法の省令改正をしてHACCP基準ができたというのを、前はどちらかという通知レベルだったけれども、去年の4月に省令改正して、と畜場法も食鳥検査法もHACCP基準ができたというのを書いておいたら、いかがかと思います。

○吉川座長 それは追記をお願いします。

他にございますか。いいですか。

それでは、続きは次回以降ということで、審議したいと思います。事務局のから、何か連絡はありますか。

○高橋課長補佐 特にございませんですが、次回のワーキンググループの会合は、11月30日月曜日の午後に予定しております。後日御連絡差し上げますので、どうぞよろしくお願ひします。

○吉川座長 本日の議事は全て終了ということです。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(以上)