

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13回）
議事録

1. 日時 平成30年2月19日（月）10:00～11:39

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 家畜に使用するマクロライド系抗生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
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

浅井専門委員、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、岡村専門委員、
甲斐専門委員、佐々木専門委員、菅井専門委員、田村専門委員、豊福専門委員

(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、山本委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、
青山評価専門官、田川技術参与

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) 家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品
健康影響評価

参考資料 (タブレット)

評価書案参照文献

その他

6. 議事内容

○田村座長 おはようございます。定刻になりましたので、ただいまから第13回「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」を開催いたします。

本日は10名の専門委員が御出席でございます。御欠席の専門委員は、砂川専門委員と筒井専門委員でございます。

また、池専門参考人にも御出席いただいております。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」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行ってください。

○大倉課長補佐 おはようございます。それでは、議事、資料の確認をいたします。

議事は、お手元に配布した議事次第のとおりでございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第の裏に記載をした資料2種類でございます。机上配布資料も紙で1種類配布をしております。参考資料はタブレットに入れて、お一人にお一つずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

それから、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。

以上です。

○田村座長 御提出いただいた確認書について、相違ございませんでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、議題(1)「家畜に使用するマクロライド系抗生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」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 それでは、御説明いたします。資料2の御用意をお願いいたします。本日は、家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価のハザードの特定まで評価書案を御用意しております。

まず、本日の評価書案は、事前送付案から修正した点は赤で見え消しにしております。大きく変わっている部分は、変更記録ではなく、赤字で差し替えている部分もございます。また、参考情報など評価書の内容に直接関らないものについては別紙の形で後ろに添付し、評価書本体は読みやすくなるように整理したいと思っております。今回、別紙参考1～4をつけております。

また、本日、時間が限られておりますので、評価書案の詳細な説明は省略させていただきます。全体の方向性やポイント、事前に送付したファイルから修正している点などに焦点を当てて御説明していきたいと思っております。

5ページですが、2003年の評価要請からの経緯でございます。まず、2003年に農林水産省から評価要請がございまして、16行目、飼料添加物と、それと同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる動物用医薬品について要請されております。別紙参考1を御覧いただくと、全体でどういったものが評価要請されているかがわかりやすくなるかと思っております。

まず2003年に「①飼料添加物」としてタイロシンとセデカマイシンが評価要請されてお

ります。また、同一又は同系統の「②動物用医薬品」としては、エリスロマイシンからテルデカマイシンにかけての8成分が評価要請されておりました。2018年2月現在までの間に指定の取り消し承認の整理が行われまして、飼料添加物では1成分、動物用医薬品では6成分が現在使用可能となっております。このうちタイロシンが重複しておりますので、全体としては6成分となっております。

また、注3)に記載しておりますが、スピラマイシンについては、家畜用の承認製剤はなく、水産動物のみの使用となっております。

評価の対象については、6ページの20行目から「(2) 評価の範囲」に整理をしております。26行目から、マクロライド6成分について、家畜及び水産動物に使用されておりますが、現在、水産動物は知見が十分に集積されていないこと及びその飼養形態等が家畜とは異なることから、本評価の対象とはしておりません。したがって、6ページの39～40行目になりますが、評価の範囲は水産動物のみに使用可能なスピラマイシンを除き、エリスロマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの5成分としております。

脚注に書いておりますが、リン酸塩等いろいろな形態がございますが、家畜の体内での状態では全て塩基の形で作用するため、この5成分を中心に記載しております。

7ページの2行目からですが、評価要請当時承認のなかった新規のマクロライド系抗生物質の15員環マクロライド、ガミスロマイシンとツラスロマイシンについては、この評価要請に含まれていないため、個別に評価を実施しております。また、蜜蜂用のタイロシンですが、タイロシン自体は承認がございましたが、当時蜜蜂に使用するものとして評価要請を受けていなかったため、こちらについても個別に2017年に評価をしております。

次がハザードの考え方ですが、こちらは今まで薬剤耐性菌の評価書に記載してきている既存のもので、御説明は省略させていただきます。

8ページから「II. ハザードの特定に関する知見」で、評価対象5成分についての記載となっております。11行目から、マクロライドはラクトン環を持つものということで、大まかに言って14、15、16員環に分類されております。ラクトン環の炭素数や世代間等で、薬物動態や細菌の耐性機序等が多少異なるものの、いずれもグラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジア等に優れた抗菌作用を発揮するほか、グラム陰性球菌や一部のグラム陰性桿菌に対しても抗菌活性を示すというものでございます。

「(1) 名称、化学構造等」は、今、ここに記載してあるとおりでございます。一部確認中となっている英名等もございますが、これは次回までに記載を整理したいと考えております。

次は11ページに行っていただきまして「(2) 有効成分の系統」でございます。今回、評価対象となっている有効成分は5成分ございますが、それを11ページの表の「①有効成分の系統」に記載しております。また、動物では使用していない、ヒトでしか使用していないもの(14員環及び16員環マクロライド)についても、国内での使用状況を比較するために一覧表として掲載しております。

12ページの「②関連する系統」で、評価対象有効成分と一般的に交差耐性を示す知見があるものについて、15員環マクロライド、リンコマイシン、ストレプトグラミンB等を記載しております。

リンコマイシンの右から2つ目の列、水産動物についてはマルがついていませんが、実際のところ承認薬がありますので、ここはマルをしていただくという形です。

全体を見ていただきまして、ヒトと家畜でともに使用可能なものは、14員環のエリスロマイシンというのが現在の状況でございます。あとはいろいろございますが、交差耐性を示すことはわかっておりますが、同じ成分を家畜とヒトの間で使っているものは、マクロライドの中ではございません。

12～13ページにかけての文章は、この表についての解説になりますので、細かい読み上げは省略させていただきます。12ページにあるように、エリスロマイシンとタイロシンは天然型でございます。21行目から、タイロシン以外のチルバロシン、チルミコシン、ミロサマイシンなど16員環は、基本的にはタイロシンと似た16員環ですので、場合によって評価書内では16員環の代表としてタイロシンについて記載することもあるかと思えます。

次はちょっと飛ばしまして、12行目の「②関連する系統」です。まずはケトライド。テリスロマイシンは14員環マクロライドではございますが、作用機序の違いにより、抗菌活性等にかなり違いがあるということでケトライド系と呼ばれておりますので、別扱いにしております。国内では、家畜及びヒトの承認製剤は現在ないと聞いています。

18行目からは15員環マクロライド、21行目からはリンコマイシンとストレプトグラミンという交差耐性を示すものの記載でございます。

29行目からは「(3)使用方法、規制等」について記載をしております。

14ページの表にかけて、評価対象成分のそれぞれの投与経路、対象動物、有効菌種などを整理しております。また、別紙参考2には、適応症と使用禁止期間を整理した表を文献から引用してございまして、別紙参考3では、現在、日本国内で承認されている製剤の名称や力価などを一覧に整理しております。

飼料添加物については15ページですが、リン酸タイロシンのみが飼料添加物として指定をされております。12行目にありますように、豚のほ乳期用飼料として、体重30kg以下の子豚に限られて使用されております。

20行目から、同一飼料に添加することのできる抗菌性物質が決まっております。15ページの下の方の表の第3欄にリン酸タイロシンが記載されていることから、第3欄の抗菌性物質は一緒には使用できないということで、同じく子豚に使用できる飼料添加物を整理すると、現在、第4欄にございますピコザマイシンと硫酸コリスチンのみ併用が可能となっております。一方で、硫酸コリスチンについては7月1日に指定を取り消すという改正省令が既に公布されておりますので、こちらはその時点で修正を行いたいと思えます。

ここで一旦切らせていただきます。

○田村座長 どうもありがとうございます。

それでは、事務局から説明がありました。何か質問、コメント等がありましたら、お

願います。

評価要請の経緯とか、対象動物、対象成分、有効成分の系統、あるいは関連する系統について御説明いただきました。よろしいでしょうか。

それでは、事務局から、引き続き、説明をお願いします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き、御説明いたします。

資料2の16ページをお願いいたします。使用方法の途中からになりますが「(4) 使用状況」について御説明いたします。

まず、動物用医薬品としての販売量でございます。細かい数字については別紙参考4に記載をしておりますが、関連する部分を中心に抜き出したものが16ページの表になっております。マクロライドと、マクロライドと交差耐性を示すリンコマイシン系について販売量を記載しております。7行目からありますように、蜜蜂については既に酒石酸タイロシン製剤の評価において使用量等を整理しておりますので、この評価書案において、これ以降の蜜蜂に関する情報の記載は省略しております。

また、表の中ほどに馬、14員環のものについてデータがございますが、2005～2015年の10年以上にわたって販売実績がないことから、これ以降、馬に関する情報の記載についても省略をしたいと考えております。

全体的に表を見ますと、まず、14員環の使用量は少ないという状況です。また、豚の16員環の使用量が比較的多くなっておりまして、別紙参考4の細かいデータを見ますと、リン酸タイロシン、リン酸チルミコシンの経口などが比較的多くなっております。

次に、17ページの12行目から飼料添加物の使用状況ですが、特定添加物としての検定合格数量を見ますと、2009～2015年の間では5～6tの間ぐらいとなっております。

次は、18～19ページにかけて、海外における評価やランク付けで、マクロライドに関係するものについて記載しております。

まず、WHOの「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」においては、エリスロマイシンやテリスロマイシン、マクロライド及びケトライドですが、こちらは「**Highest priority critically important antimicrobials**」となっております。一般的に動物からマクロライド耐性カンピロバクターが分離されることや、マクロライドがヒトにおいて重篤な感染症になる可能性があること、その場合の治療薬としてキノロン系とマクロライドが使用されるといったことから、マクロライドが重要という扱いとなっております。

FAO/WHO/OIEの合同専門家会議においては、リスク評価を高い優先度で実施すべき抗菌性物質として3系統を挙げており、その一つがマクロライドとなっております。また、マクロライドを考慮する上で優先順位の高い細菌の組合せとしては、牛、豚及び鶏に由来するカンピロバクターを例示しております。

次に、21行目から米国です。米国のヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいては、マクロライドは食中毒の原因となる腸管病原菌の治療薬、また、ヒト医療で重要な感染症の治療薬、レジオネラ症や非結核性抗酸菌症などに限定的又は必須の治療薬ということから重要度を「**Critically important**」と高くしております。

欧州においては、EUで見解を出してありまして、薬剤耐性カンピロバクターが家畜由来食品からヒトに伝播する可能性があるものの、カンピロバクター感染症がヒトでは自己限定性であることや、実際にマクロライド耐性カンピロバクターによって治療に失敗した例が見当たらないといったことから、リスクとしては低いものと考えております。

デンマークにおいては、マクロライド耐性カンピロバクターについて食肉を中心に検討した結果、豚と鶏について検討してありまして、暴露モデル等を使用した結果、輸入の食肉に起因するマクロライド耐性カンピロバクター感染症は考えられるものの、国内においてカンピロバクターを使用することにより、デンマークのヒトの健康に影響を与える可能性は低いという結論になっております。

オーストラリアにおいてもランク付けをしておりますが、こちらは代替薬があることから、重要度は低くなっております。

以上です。

○田村座長 事務局から海外における評価状況等までの説明がありましたが、何か御質問、コメントがありましたら、お願いします。

ただいままでの説明で、医薬品としての投与経路、対象動物、有効菌種、それから、添加物としては豚のほ乳期用に使われているということと、第3欄に記載された添加物であること。使用量としては、14員環が少なく、豚の16員環が比較的多い。馬については10年以上販売実績がないということです。それから、飼料添加物については、ほ乳期の豚に年間5～6t使われている。海外における評価ランク付けについては、ランクはいろいろというような話でした。何か御質問、御意見がありましたら、お願いします。

○豊福専門委員 すごくマイナーなことですが、18ページの40行目、これは「risk analysis」なのですか。

○青山評価専門官 原文は「risk analysis」でした。

○豊福専門委員 わかりました。

○田村座長 ほかに何かありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き、説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き、19ページの「3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態」から御説明いたします。

まず、食品安全委員会でADI設定に係る評価という形で、今回の評価対象マクロライド系のうち、エリスロマイシン、タイロシン及びミロサマイシンについては、既に薬物動態等を整理しておりますので、今回の評価書には1パラグラフ程度ずつ簡単な記載にまとめることを検討したいと考えております。

また、それ以外のチルバロシンとチルミコシンについては、20ページから、農林水産省提出の報告書の中から整理して記載をしております。チルバロシン及びチルミコシンについても、20ページの8行目の下のボックスに書いてありますが、現在記載している記述を御確認いただいた後は、別紙参考の形にして、本文にはエリスロマイシン等と同じように短い記載にしたいと考えております。

19ページの29行目に戻りますが、一般的にマクロライドの性質として、脂溶性が高い弱塩基性の化合物で、組織移行性が非常によいということで、肺炎に使用することが多いですが、肺等の標的組織に高い濃度で移行し、血中濃度以上に組織濃度が維持されるということが記載してあります。

また、全体的に腎臓よりも肝臓での排泄が多い、胆汁に出て糞便中へ排泄されるといったことを記載しております。一方で、移行性や動態については、各薬剤でそれぞれ異なる面もございます。

今回は時間が限られていることもございまして、また、先生方にお送りした評価書案からこのあたりの動態部分について大きく変えているところはございませんので、全体についての説明は省略させていただき、御意見があれば御指摘いただければと考えております。

少し訂正したところとしては、25ページ、14行目からですが、ここは血中動態について、チルバロシンなのか代謝物の3-ATなのかということについて追記を行って、整理しております。

薬物動態のところは説明を省略させていただき、31ページの「4. 抗菌活性」になります。

作用機序は14行目からございますように、細菌リボソームの構成ユニットの一つである50Sサブユニット中の23S rRNAのドメインVの特定部位に結合して作用します。細菌のタンパク質合成阻害ですので、静菌作用になります。また、19行目からありますように、時間依存性が高く、濃度上昇よりも暴露時間の持続による抗菌作用の発揮となっております。

23行目からは「(2) 抗菌スペクトル」について記載しております。一般的にグラム陽性菌によく効くということと、マイコプラズマに抗菌活性を示すということです。

30行目から、グラム陰性菌である大腸菌やサルモネラなどの腸内細菌科細菌や緑膿菌などは、自然耐性であるということを記載しております。

こうした情報について、36行目以下から、スペクトラムを表に示しております。

最初の32ページの表に5成分全ての抗菌活性が記載されております。先ほど申し上げたグラム陽性菌やマイコプラズマに対しては、低いMICの範囲を示しているのに対して、グラム陰性菌にはかなり高い自然耐性が見られます。

次が33ページ、ボックスの中に囲って記載をしておりますが、上の表に評価対象5成分のMICが記載されておりますので、以下の表は、先生方に数値を御確認いただいた上で削除をしたいと考えております。こちらについても、全体的に、今、申し上げたような傾向が記載されています。

36ページから家畜の病原菌、動物用医薬品マクロライドの有効菌種とされているものについて、MICの分布を記載しております。

最初に36ページの表で、馬は表にありませんが、牛、豚及び鶏の適応症と有効菌種の関係を整理しております。文章で記載していたものを表にしておりますので、文章は削除いたしました。

37ページの2行目から、5成分について、病畜由来野外分離株を中心に感受性を記載して

おります。ボックスに囲っておりますように、10株未満のデータ、MIC₅₀とMIC₉₀が記載できないものについては基本的には削除をするということで、その菌種に対してほかのデータがない場合には、記載は保存することを考えております。少し長くなっておりますので、国外のデータも、御確認いただいた後は削除をしたいと考えております。

全体的に見ますと、それぞれの成分で違いはございますが、マイコプラズマについてはMIC分布はかなり低く、感受性が維持されている状況かと思えます。一方で、グラム陰性菌の有効菌種では若干MICが高いところも見られますが、耐性まではいかないものと、耐性と言えるようなものといろいろある状況かと思えます。

次が、43ページ「(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するMIC分布」で、こちらは農林水産省のJVARMのデータを記載しております、農場由来の牛、豚及び鶏由来の、細菌としてはカンピロバクターの2菌種、*C. jejuni*と*C. coli*、また、腸球菌については*E. faecalis*と*E. faecium*のエリスロマイシンに対するMICを4つの表に分けて記載しております。表がページをまたいでしまい恐縮ですが、まず、*C. jejuni*は分離株の数も家畜種によっては少なく、耐性はみられません。次に、44ページの真ん中からの*C. coli*のエリスロマイシンのMICですが、こちらは豚と肉用鶏で、MIC分布は若干高目になっているという状況です。次が、45ページの*E. faecalis*ですが、こちらもエリスロマイシンのMICは豚と肉用鶏で高いという、*C. coli*と同じような状況になっております。最後が、46ページにかけて*E. faecium*ですが、*E. faecalis*に比べるとMICは若干低目に保たれているような状況かと思えます。

御説明は以上までです。

○田村座長 事務局から、薬物動態及び抗菌活性について説明がありました。何か質問、御意見等がありましたら、お願いします。

どうぞ。

○佐々木専門委員 ちょっと理解の確認なのですが、15員環は別に評価していて、今回の5成分はまとめて薬剤耐性菌の評価をするということで理解しているのですが、動態のところの御説明で、既にADI設定がなされている3成分は、そのADI設定のときの評価書の中から重要なところを抜粋して書いて、残り2成分はADI設定の評価書がないという理解でよろしいですか。ということは、その2つも今後、ADI設定の評価書が動物用医薬品か肥料の調査会でできてくるとなったときに、その扱いはどうするのかなと思ったのですが。

○大倉課長補佐 現時点では、評価書があるものについては簡潔に記載をさせていただいております。評価書がない残りの成分につきましては、今回、耐性菌の評価書のために農林水産省から提出されたデータをここに記載させていただいております。

ADIについては、今、手元にデータを持ってきていないのですが、製剤としては承認や再審査の諮問が来れば評価することにはなるかと思うのですが、残留基準の設定等に関する評価は既にあるかもしれません。確認をして御連絡させていただきます。

○佐々木専門委員 結構です。

○田村座長 それでは、荒川先生、お願いします。

○荒川専門委員 31ページの29行目に嫌気性菌に対しては活性を有するという記載があるのですが、その後の表の中に*Clostridium*のデータが、35ページの*Clostridium perfringens*と*sordelli*についてはありますが、3.12という値で、その下に*Fusobacterium*などもあるのですが、このぐらいのMICで効果がある、活性を有すると一般的に考えていいのでしょうか。

あと、子豚の腸炎の原因として*Clostridium difficile*が問題となるという話を聞いたことがあるのですが、*C. difficile*については一般的にこういうマクロライドは有効であると理解していいのか。子豚のディフィシル腸炎の治療薬としては一般的にどのような薬が使われているのか。そのあたりを、もしわかれば教えていただきたいと思います。

○田村座長 事務局、いいですか。

○青山評価専門官 まず、抗菌活性ですが、35ページの表は、ほかの表と異なり野外分離株になっておりますので、この数字が一般的なものかどうか、標準菌株を使ったデータがあれば、先生方に御提供したいと思います。

あと、*C. difficile*ですが、1つ目としては、マクロライドの有効菌種や適応症の中には*C. difficile*は入っていないのですが、一方で、豚の*C. difficile*にほかの薬で何を使うのかという点については、今すぐ手元ではわからないので、わかる先生がいれば御教示いただくか、あとは、また後ほど事務局から調べて御回答さしあげる形にしたいと思います。

○田村座長 *C. difficile*について、私たちは子豚の調査をしていますが、たしか6割ぐらいから分離できたと思うのですが、それはほとんどが健康で症状がないということです。多分、今の動物用抗菌薬の中に*C. difficile*が対象菌種に入っているものはないと思います。

○大倉課長補佐 そうですね。今、座長がおっしゃったとおり、*Clostridium*に関して、ここは野外分離株ということで、いわゆる一般的な抗菌スペクトラムをお示しする項目としてここにデータを載せておきまして、一般論として標準株の*Clostridium*に対するチルミコシンのMICの範囲については、事務局ではデータを持ち合わせておりませんので、もし先生方で、例えばEUCASTなりでこういうものがあるよというのがあれば、御提供いただければ大変助かります。

*Clostridium difficile*ですが、過去にバージニアマイシンの評価をしたときにも先生方に、今、田村先生がおっしゃったような文献の情報をいただいております、そのときには健康な子豚では保菌がある程度あるといったことや、一方で出荷時にはほとんど分離されないこと、子豚由来のものとヒト由来のものでリボタイプが異なるといったことを情報として整理させていただいております。

○田村座長 荒川先生、よろしいですか。

○荒川専門委員 *C. difficile*はヒトで腸炎を起こす原因菌としてヨーロッパ、アメリカでかなり警戒されている菌なので、これが食品を介してヒトに来るのかどうかというところもはっきりしないのですが、家畜とヒトで同じ菌種が病原性を持って問題となることがあるので、例えば、子豚にマクロライドを使ったときに、*C. difficile*がそのときは病原菌として問題になっていなくても、腸の中に定着している菌がマクロライド耐性を獲得して、

それで食品を介してヒトに来るような可能性もゼロではないと思うのです。実際、市販のひき肉には *C. difficile* の芽胞がかなり含まれているという文献の報告もありますので、その辺のところはリスクとして考慮する必要があるのかないのかという論議だけはして、この評価書の中に、もし情報があれば残しておいてもいい気がします。

○池専門参考人 *C. difficile* で動物が腸炎を起こしたときの治療薬は何を使いますか。

○田村座長 調査した中では、病気の豚の糞便から分離するのではなく、健康な豚から分離したものです。現時点で *C. difficile* を下痢の原因として治療するという事は考えられていない状況です。

○池専門参考人 多分、ディフィシル腸炎を起こすか否かは動物又はヒトの腸管細菌叢のバランスの問題があると思います。健康豚が保菌していても病気を起こしていないというのは、恐らく健康豚の細菌叢は相当安定しているのではないのでしょうか。ブタ腸管細菌叢において *C. difficile* は病気を起こすまで増殖していない可能性があるのでは。ヒトにおいても同様だと思います。例えば、*C. difficile* がヒト腸管にいたとしても、健康者の安定した腸管細菌叢の中では病原細菌として増殖することは余り起きず、病気を起こさない。

医療関連の下痢症として、抗生物質の投与によって腸管の細菌叢のバランスが崩れたときに *C. difficile* が増えて疾患を起こす。細菌生態系の問題があると思います。

推測なのですが、嫌気性菌に対してマクロライドのMICが低い可能性があります。例えば、*Bacteroides fragilis* などの場合、ヒトのβ-ラクタム剤は自然耐性で相当高いですね。2桁以上の場合があります。それに比べると3γというのは結構低いほうかなと。嫌気性菌は一般にMICが高い薬剤が多いですから。

○荒川専門委員 餌にチルミコシンを添加して動物に経口で与えたとき、実際に腸ではどのぐらいの濃度になるのですか。その値よりも3.12というののがかなり低ければ効果、有効性があるということかと理解できるのですが。

○田村座長 *Clostridium* 感染症のことを説明させていただくと、家畜の *Clostridium* 感染症はほとんどがガス壊疽なので、治療対象ではないということです。

それから、*C. difficile* のことを追加して説明させていただくと、どういうことかわかりませんが、豚、牛の若齢のものしか持っていないくて、肉として出荷するような年齢のものは持っていません。ただし、堆肥の中に *C. difficile* は当然存在していて、環境に放出されているということはわかっていますが、それが食品を介してどのような経路でヒトに行っているかというのはまだわかっていないのが実態かと思えます。

濃度はわかりますか。

○大倉課長補佐 30ページに豚にチルミコシンを経口投与したときの残留試験の結果が書いてあるのですが、体内での代謝のデータは、投与量の64.5%が糞便中に出るといった話は出ていますが、実際の濃度のデータは記載がございませんので、元データを確認させていただければと思います。

○田村座長 それでは、次回までに調べておいていただけますか。

それ以外のところで何かあるでしょうか。

○池専門参考人 細かいところで、例えば32ページの表とか、ほかの表も薬剤の略語を書いているのですが、これは本文でも表の中でもいいですから、フルネームをどこかで記載していただくとよいですね。

○大倉課長補佐 11ページの「有効成分の系統」で、一応、表で整理をさせていただいております。

○池専門参考人 わかりました。どうもありがとうございました。

○田村座長 私も思ったのですが、略語がいっぱい出てきて、なかなか思い出さないのので、略語表を最初かどこかに添付するようお願いします。

○大倉課長補佐 評価書の最後に「検査値等略称」という表をつくっているのですが、これとは別途、この評価書に出てくる成分の一覧表を改めて載せるなどして工夫したいと思います。ありがとうございます。

○田村座長 よろしく申し上げます。

ほかに何かありましたらお願いします。

○浅井専門委員 25ページの15行目でチルバロシンの代謝産物の3-ATという話が出てきたので、代謝産物の抗菌活性についての情報を入れておいていただいたほうがいいかと思っています。

○田村座長 それでは、情報を追加してください。

ほかに何かありますでしょうか。

○青山評価専門官 先ほどの *Clostridium difficile*に戻りますが、ヒトにおける治療への影響が今回の評価の焦点でございますので、ヒトにおける治療が実際どのようなものかということをお聞きできればと思います。我々が日本感染症学会、日本化学療法学会が出しているガイドを見ますと、池先生がおっしゃったように、抗菌剤の投与によって腸内細菌叢の乱れ等があることで発症するというところで、まず、可能な限り現行の抗菌薬投与を中止するところから始めて、軽症、中等度の場合はメトロニダゾール又はバンコマイシンの投与、重症の場合はバンコマイシンの投与となっているのですが、実際のところ、ヒトでの治療はこういう形で行われているということでしょうか。

○田村座長 医学系の先生方、追加をお願いします。

○荒川専門委員 治療にはエリスロマイシンは使わないです。ただ、*vanB*を持っている *Clostridium*属が過去に報告されているので、そういうものはバンコマイシンで治療した場合は効かないと思うのですが、池先生、どうでしょうか。

○池専門参考人 一般的に多くないですね。一般的には使わない。メトロニダゾールがありますね。どちらかでいけるかと思えます。

○菅井専門委員 バンコマイシンかメトロニダゾールが使われていて、最近、広島大学の例だとメトロニダゾールのほうが一般的に多いような気がしています。

池先生のほうが多分専門なのでしょうが、バンコマイシンの耐性遺伝子というのは腸内細菌がルミノコッカスなどを持っていますので、余りバンコマイシンを使わないほうがい

いということがあって、メトロニダゾールが割と最近によく使われています。あと、最近
は新薬も出始めているところです。

○田村座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

○大倉課長補佐 そうしましたら、先ほど申し上げたバージニアマイシンの評価書のときに
整理させていただいたような内容と、今、先生方からおっしゃっていただいたような
*Clostridium difficile*感染症のヒト医療における治療薬の状況なども追記をさせていただ
いて、ちょっと後ろのほうになります。常在菌の中にこういうものもありますよという
形で簡単に記載した案を次回お示しさせていただきたいと思います。

何か追加の情報等がありましたら、メール等でお寄せいただければ大変助かります。ど
うぞよろしくお願いたします。

○田村座長 情報等がありましたらよろしくお願いたします。

どうぞ。

○菅井専門委員 すごく基本的なことで申しわけないですが、豚と鶏にマクロライドは非
常によく使われているということなのですが、実際に豚ですごくたくさん使われていて、
一番のターゲットは子豚の腸管感染症ですか。

○田村座長 それと呼吸器感染症ですね。

○浅井専門委員 *Lawsonia*による増殖性腸炎などにも使われていると思います。腸管感染
症です。

○田村座長 ということは、呼吸器と腸管感染症に使われているということです。

ほかに何か御質問がありましたら。

○荒川専門委員 呼吸器の感染症で、餌に混ぜて有効な濃度が血中に行くという理解でよ
いのですか。

○浅井専門委員 薬剤としてですか。

○荒川専門委員 はい。

○浅井専門委員 以前は、マイコプラズマなのですが、ワクチンがなかったときにはそう
いう方法で投与してしまして、ある程度制御できていましたから、臨床的には効果があり
ました。

○田村座長 ほかに何かありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局、引き続き、説明をお願いします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き、46ページの「5. マクロライドに対する薬剤耐
性機序及び薬剤耐性決定因子について」から御説明いたします。

46～47ページにかけて、①～③で記載をしておりますが、マクロライドの耐性機序とし
て主に3つございます。「①標的部位の変化及び修飾」で、このうち特に外因性の耐性機序
と書いてある47ページの2行目、プラスミド等を介した、23S rRNAに作用するメチルトラ
ンスフェラーゼをコードしている *erm* 遺伝子が、この後の交差耐性の話においても重要に
なっていくます。

「②薬物不活性化」で、こちらは外部からの獲得遺伝子によって、突然変異によるもの

ではないという説明です。

「③薬物の排出」で、排出ポンプによる薬剤の汲み出しについて記載をしております。

14行目からは「(2) 耐性遺伝子及び交差耐性」についての記載になります。*erm*遺伝子の保有状況などについて、48ページの表に整理をしておりますが、関連した記載として47ページの18行目から少し文章での解説をしております。内容としては、48ページの表を御覧いただいて、*erm*遺伝子を持っている細菌が比較的多いということです。また、*cftr*遺伝子も同様に標的部位の修飾に関与するものです。

「③薬物の排出」のトランスポーターなども、ストレプトグラミン耐性などの交差耐性に関与します。

「②薬剤不活性化」については、遺伝子を保有する細菌も少なく、また、交差耐性も余り発現されないというものでございます。

49ページは、15員環マクロライドの評価では記載していなかった項目でございます。これ以前の遺伝子については、15員環のときに既に一度整理をしているものですが、49ページの8行目から、今回、14員環と16員環の両方の員環を含めて評価するため、マクロライドの中での交差耐性の違いなどを少し記載する必要があるかと思い、記載しているものです。11行目からございますように、MLS_B耐性、マクロライド、リンコマイシン、ストレプトグラミンBの間で起こる交差耐性の中に、誘導型と構成型があり、このうち構成型はマクロライド及びリンコマイシンの交差耐性を生じるが、誘導型ではみられないといった、構成型と誘導型の違いがあります。また、14員環マクロライドは誘導型の耐性を示すものの、16員環にはそれが認められず、構成型のみでございます。

遺伝子を保有している菌種と耐性機序、今、御説明した3つの機序と、あとは獲得耐性遺伝子、それと誘導型や構成型といった耐性の表現型について表に記載をしております、14員環又は15員環は同様の耐性を示すのに対して、16員環は感受性又は耐性が薬剤の排出などのところで異なってくるという表になっております。こちらは脚注にしているところも含め、今回初めての記載でございますので、先生方から参考文献があれば教えていただければということと、記載について何かお気づきの点があれば、御指摘いただければと思っております。

次は、50ページの「(3) 耐性遺伝子の伝達」についての記載でございます。8行目から染色体上のマクロライド耐性遺伝子等について、遺伝子伝達機構により他の菌に伝達することがあることを記載しております。また、腸球菌では接合伝達性プラスミド、*Streptococcus pneumoniae*では形質転換など、それぞれ機構を持っており、15行目から、カンピロバクターは自然形質転換を起こすことが報告されており、外部遺伝子の取り込みの可能性もあるということです。

18行目から、そうしたことから腸内において他の細菌から薬剤耐性遺伝子をカンピロバクターが自然形質転換により取り込む可能性も否定できない旨を記載しております。

23行目からは「6. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性」で、関連する系統について、どういう機構で交差耐性を生じるのか整理しております。基本的に、25

行目にございますように、タンパク質合成阻害を作用機序とする主な抗生物質を下に挙げておりました、表にも整理をしております。表については、52～53ページにございますが、こちらは御確認いただいた後、別紙参考の形で評価書本体から切り分けたいと考えております。

戻っていただきまして、50ページの33行目から、マクロライド系の中で、基本的に14、15、16員環は化学構造が類似しており、51ページの2行目になりますが、各員環の間で一定の交差耐性が認められると記載しております。ただし、16員環マクロライドと14及び15員環マクロライドの間では交差耐性は一部不完全であり、先ほど申し上げた誘導型、構成型耐性などが関与するという記載です。

8行目からは、ケトライドについてです。14員環マクロライドの誘導体ではあるものの、カルボニル基への置換によって結合などが異なり、14、15員環に耐性を示すものにも強い抗菌力を発揮し、マクロライドとケトライドの間の交差耐性は限定的でございます。

19行目からは、リンコマイシン及びストレプトグラミンについて記載をしております。

作用部位が重複するため、標的部位が変化した場合は27行目にございますように、14、15、16員環とリンコマイシンに交差耐性を獲得します。

30行目からはストレプトグラミンについてですが、B及びAのうち、Bはマクロライドが同一部位に結合するため、交差耐性も同様に示しますが、ストレプトグラミンAは結合が近隣部位でマクロライドとは異なることから、14員環、16員環マクロライドとストレプトグラミンAの間の交差耐性はまれということでした。

37行目から構造耐性。「構成型耐性」に統一しておりますので、修正いたします。構成型耐性によってMLS_B耐性を起こすものの、ストレプトグラミンAは影響を受けず、感受性のままです。ストレプトグラミンAとBの配合剤のキヌプリスチン・ダルホプリスチンは、抗菌活性が耐性腸球菌等に対して維持されるということでした。52ページの2行目まで、MLS_B耐性によってストレプトグラミンA+Bへの交差耐性は発現しないと記載しております。

3行目から、オキサゾリジノン系についてでございます。リネゾリドについても、結合部位がユニークで、タンパク質合成の初期段階に作用することから、交差耐性がないという一般論がございます。ただし、荒川先生から御指摘いただきましたが、*cfz*遺伝子はリネゾリドやその下に記載しておりますクロラムフェニコールに交差耐性を起こし、16員環マクロライドに対しても低感受性を与えることを追記したいと考えております。

次は、表を通り過ぎまして、53ページの6行目から「(2) 他の系統の抗生物質との共耐性」でございます。こちらは15員環マクロライドの評価書では記載していなかったところ、今回、14員環、16員環では少し詳細な記載のため新たに項目を増やしております。内容については、先生方からの御指摘や新たな参考文献等がございましたら、いただければと思っております。

内容としては、腸球菌で*ermB*遺伝子とともにほかの耐性遺伝子、ストレプトグラミンAに関与する*vat*やバンコマイシンに関与する*vanA*などが同一プラスミド上に存在すること

が報告されています。

また、鶏や市販家きん肉由来の腸球菌で外国のデータでございますが、プラスミド上に *ermB* と *vat* 等が近接して存在し、腸球菌間で接合伝達し得ることや、染色体上にも *ermB* と *vat* が近接して存在することなどが報告されているということを記載してございます。

一方で、54ページになりますが、それぞれの遺伝子はそれぞれプロモーターを保持しており、どのように同一のプラスミド上で一緒に発現するのか、しないのかといった詳細はわかっていないということを記載しています。

9行目から、米国における分離株を調べたところ、*vat* と *erm* をともに持つ鶏由来株が見つからなかったことや、12行目から、ストレプトグラミン耐性のもも含め、ヒト菌血症由来の腸球菌を調べたところ、*vat* 遺伝子が検出されなかったということがございまして、これらの耐性遺伝子が腸球菌で臨床上的の問題となる可能性は低いという示唆がございまして、

また、国内における表現型での検討でございますが、マクロライドとストレプトグラミン系抗生物質の感受性分布などを比較したところ、関連性はみられず、共耐性を示唆するデータは得られていないことを記載しております。

また、バンコマイシン、リネゾリドですが、こちらも動物のマクロライド系抗生物質との共耐性という報告はないことを、農林水産省報告をもとに記載しております。

54ページの26行目からが、マクロライド及び関連する系統の、国内の医療分野における重要度でございます。食品安全委員会のランク付けにおきまして、34行目からの表に整理しているランクにそれぞれなっております。まず、14員環と15員環のマクロライドは「きわめて高度に重要」となっておりますが、エリスロマイシンはこちらからは除外されております。エリスロマイシンは55ページのランクⅡ「高度に重要」で、代替薬はあるが、数がある程度限られているものとしております。こちらにストレプトグラミンやリンコマイシンも含まれます。16員環マクロライドについては、一番下のランクⅢの「重要」で、代替薬は十分にあるという整理になっております。

55ページ、3行目から、ヒトの臨床におけるマクロライドの使用ということで、カンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症、クラミジアを記載しております。また、リンコマイシンについても使用する菌種を記載しておりますが、こちらはマクロライドを使用する細菌種の重複などは余りないという状況かと思えます。

11行目は、ストレプトグラミン系抗生物質の配合剤、キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤ですが、こちらは適応症が限られておりまして、バンコマイシン耐性の *E. faecium* による感染症に限られており、それ以外の腸球菌の感染症には使用されていないという内容です。

以上でございます。

○田村座長 事務局から、マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度までの説明がありました。何か質問、御意見がありましたら、お願いします。

まず、49ページの表と脚注なのですが、これが新たな記載ということで、もし御意見が

ありましたら、お願いしたいと思います。よろしいでしょうか。もし御意見がありましたら、後ほどでもよろしいので、事務局に送っていただければと思います。

私から、51ページの上から2行目と3行目なのですが、「14員環、15員環及び16員環マクロライド間では一定の交差耐性が認められるが、タイロシン等16員環マクロライドと14員環、15員環マクロライドとの交差は不完全である」という表記なのですが、これは今回の評価に関連する事項だと思いますので、この表現でよろしいでしょうか。

はい。

○浅井専門委員 例えば*erm*は14、15、16で、*mefI*は14だけで15と16は関係ないとか、そういう具体的な記載にしたほうが、恐らく誤解がなく、わかりやすくなるのではないかと思います。

○青山評価専門官 49ページの表を使いながらそういった内容を整理できればと思っています。ストレプトグラミンについては、用いている文献1点の中に詳細な記載がなかったので、14と15、それと16、クリンダマイシンの比較となっているのですが、この表を中心に御指摘や新たな文献等をいただけましたら、わかりやすくなるように整理したいと思います。

○田村座長 ぜひわかりやすく整理してください。

ほかに何かありますでしょうか。

○池専門参考人 49ページの表は、例えば*mef(A)*や*msr(A)*とわざわざサブタイプの中の(A)を書いてありますね。これは、例えば*mefI*は(A)から幾つかあるのですが、代表的なものとして挙げただけでしょうか。どう記載すべきか後で調べてみます。

○青山評価専門官 引用した文献中で、恐らく代表的なものを書いているのかなという形だったので、そのまま転記しておりますので、そのあたりについても御教示いただけたらと思います。

○田村座長 では、よろしく申し上げます。

○荒川専門委員 50ページからの「6. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性」です。リンコマイシン、ストレプトグラミン系までは通常に言うMLSの仲間なのですが、52ページの「④オキサゾリジノン系」はそういう系統とは違うので、「⑤その他」として、オキサゾリジノンとその下のクロラムフェニコールと書いたほうがわかりやすいような気がするのですが、いかがでしょうか。

○田村座長 事務局、どうぞ。

○青山評価専門官 御指摘いただいたように「⑤その他」に2つともまとめる形にしたいと思います。

○田村座長 では、よろしく申し上げます。

それ以外はよろしいですか。

それでは、引き続き、説明をお願いします。

○青山評価専門官 それでは、引き続き、55ページの「7. ハザードの特定に係る検討」から御説明いたします。

19行目からですが、ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、ヒトの主要感染症をまず考えております。感染症予防法や国立感染症研究所のウェブサイトにおける腸管感染症を抽出いたしまして、その中でさらに家畜において耐性菌が選択されて、それが食品を介してヒトに伝達され得る感染症を絞り込んでおります。

その結果該当するものは、25行目にありますように、カンピロバクター感染症が牛、豚、鶏由来の畜産食品を介してヒトに感染・発症する可能性があるとしております。

また、28行目からは、カンピロバクター感染症の発生状況についての記載になっております。

29行目にありますように、2016年においても細菌による食中毒の発生件数としてはカンピロバクターが最も多く、患者数が3,000名を超えるという数字を記載しております。

32行目からは、感染症疫学センターにおけるヒト下痢原性病原菌の中のカンピロバクターの分離報告例を記載しております。56ページの表を御覧いただきますと、*C. jejuni*が多く、カンピロバクターのうちおよそ95%を占め、*C. coli*の割合は5%ぐらいと少ないというものでございます。腸内細菌分離全体数もこの表の一番下に記載しておりまして、それに対する割合を記載したものが下から2つ目の行の括弧内のパーセントになっております。カンピロバクターが腸内細菌分離例の20~30%近くを占め、国内での影響がみられるような数字になっております。

6行目には、カンピロバクター感染症に使用されるほかの治療薬として、ホスホマイシンの経口薬を記載しております。

56ページの20行目からは「(2) ヒトの常在菌による感染症の検討」で、21行目から記載していますように、牛、豚、鶏の腸管常在菌のうち、腸球菌等のヒトの腸管内にも常在している菌について検討をしております。マクロライドを使用した場合、動物の腸管常在菌から耐性菌が選択され、それがヒトの腸管内に定着し、直接病気を引き起こさなくても、後々、医療環境の汚染といったことが起こるのではないかという観点から検討をしております。57ページにかけて記載をしております。

9行目から、その検討に基づいて細菌を幾つか挙げておりますが、まず、グラム陰性菌である大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter*等の腸内細菌科細菌や緑膿菌は、既に申し上げたとおり、マクロライドに対して自然耐性であることから、検討からは除外されるものと考えております。

12行目からは、グラム陽性菌である腸球菌にマクロライドが抗菌活性を示すことと、マクロライド耐性腸球菌が薬剤耐性決定因子を保有している可能性があることを記載しておりますが、まず腸球菌感染症の治療にマクロライドは用いられておりません。

ただし、交差耐性などで他系統の抗生物質が治療薬として使われるときに影響する可能性があるのではないかという検討を記載しております。まず、これまで交差耐性で整理してきたとおりストレプトグラミンに対する交差耐性の報告はありますが、17行目から記載しておりますように、耐性腸球菌の感染症で重要なものとして、バンコマイシン耐性*E. faecium* (VRE) 感染症がございます。その治療薬としてストレプトグラミンA+Bのキヌ

プリスチン・ダルホプリスチン製剤がございませうが、その感受性はストレプトグラミンBに対する交差耐性が生じている場合も保持されるということがまず11つございませう。また、動物由来の腸球菌が、ヒトの腸管に定着する可能性や、ヒトの腸球菌へ可動性の耐性因子を伝達する可能性については、これまでの知見からすると比較的低いと考えられることから、ハザードとしては特定されないと考えられるということを記載してございませう。

また、VRE感染症の治療には、オキサゾリジノン系のリネゾリドも使用され、ストレプトグラミン以外の使用があるということを記載してございませう。

57ページの26行目から「6. ハザードの特定」で、今まで記載してきた事項を総括する形になってございませう。まず、ハザードとして特定される細菌は、家畜に今回評価対象となっている14員環及び16員環マクロライドを使用することによって選択される薬剤耐性菌で、さらにそれが家畜由来の畜産食品を介してヒトに感染し、その感染症を発症した場合にヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性がある細菌でございませう。

31行目から、家畜のうち、馬について、販売実績がないことを記載してございませう。販売実績がない現時点において、馬については特定すべきハザードとなるような細菌はないと判断してございませう。また、蜜蜂については、酒石酸タイロシン製剤に関する評価書を既に2017年に出しているところですが、蜜蜂とその生産物であるはちみつの特性を検討した結果、特定すべきハザードはないと判断していることから、ミロサマイシンについても、酒石酸タイロシンと同様の考え方によりハザードは特定されないと判断してございませう。

36行目から、牛、豚、鶏由来の畜産食品、今回家畜として考慮している対象動物のうち残る3畜種でございませうが、これらから伝播する可能性がある感染症のうち、マクロライドが第一選択薬とされているヒトの腸管感染症としてカンピロバクター感染症があることを記載してございませう。

39行目からは、常在菌などの検討を記載してございませうが、ハザードの特定に係る検討で行ったように、まず、サルモネラ、大腸菌などについては、58ページの3行目からございませうように自然耐性ということで、選択されず、ヒトの治療においてもマクロライドを使用しません。

5行目から、腸球菌に対してでございませうが、マクロライドは抗菌活性を示し、薬剤耐性決定因子を保有する可能性はあるものの、マクロライドがヒトの腸球菌感染症の治療に用いられないこと、また、交差耐性ではストレプトグラミンA+Bの配合剤への感受性が失われないこと、動物由来腸球菌がヒト腸内細菌叢へ定着する可能性や、ヒト腸球菌へ耐性因子を伝達する可能性が比較的低いと考えられることなどを総合して考えると、ハザードとして特定されないと判断してございませう。

一方で、カンピロバクターに対しては、マクロライドは抗菌活性を示しますし、また、牛、豚、鶏でマクロライド耐性株の報告もされてございませう。また、ヒトのカンピロバクター感染症において、マクロライドは第一選択薬として治療に用いられてございませう。

以上のことから総合して考えると、リスク評価すべきハザードとしては、牛、豚及び鶏

に対して14員環及び16員環マクロライドを使用した結果として選択される薬剤耐性カンピロバクター、このうち国内での報告例の多い*C. jejuni*及び*C. coli*を特定したとしております。

以上でございます。

○田村座長 ありがとうございます。

きょう一番重要なところかと思いますが、ハザードの特定に関して、何か質問、御意見がありましたら、お願いします。

○甲斐専門委員 カンピロバクター腸炎が非常に重要になってくるので気になるのですが、55ページの29行目、2016年におけるカンピロバクターを原因とした食中毒の数が入っていますが、もう2017年が出ていますので、新しいデータに入れかえたらいかがかと思えます。

もう一点、56ページの表ですが、この表のタイトルが「国内におけるヒト腸疾患由来カンピロバクター及び腸内細菌の分離例数」となっているのです。このタイトルがどうもよくわからないのですが、これは感染研のIDWRからとったデータでしょうか。ヒト腸疾患由来のカンピロバクター及び腸内細菌となっているのですが、ちょっと確認していただければと思います。

○田村座長 事務局、どうでしょうか。

○青山評価専門官 このタイトルの分離例数というところは、今回修正を行っておりました、もし解釈が違ふようであれば御指摘いただければと思っているのですが、全体的に前回までは分離株数にしていたのですが、中身を見ますと株ではなくて、腸管感染症が見つかったときに分離結果を報告した報告例数なのかなというところで、分離件数から分離例数にタイトルを変えております。中身としては、腸内細菌全体の分離例の数字の集計と、そのうちのカンピロバクターを抜き書いたものを表に整理しているところです。

○田村座長 甲斐先生、どうですか。

○甲斐専門委員 わかりました。

○田村座長 では、荒川先生、お願いします。

○荒川専門委員 57ページと58ページのハザードの特定ですが、ここにはサルモネラやカンピロバクターが出てきていますが、要するに、マクロライドで治療するマイコプラズマについては、ヒトと動物では感染する種が違う。宿主特異性があるので動物からヒトに来る可能性は考える必要がないので、ハザードとして特定されないという文章も入れたほうがいい気がします、いかがでしょうか。

○田村座長 必要だと思いますので、入れてください。

それ以外に何か質問、御意見は。

○池専門参考人 57ページの20行目、ヒトの腸球菌やその他の菌に耐性因子が伝達される可能性についてはこれまでの知見から比較的低いとありますが、これは前のガミスロマイシンなどのマクロライドの評価のときに同じ文章を使ったのですか。

○青山評価専門官 この文章は、参照3、農林水産省の報告書をもとにしている文章で、それまでの15員環では、文章としては若干違うものを使用していました。

○池専門参考人 一般的な認識として、低いと言わないほうがいいと思います。相当高い可能性があります。可能性があるとか、文章を少し調整されたほうがいいかなという感じがしました。ここと最後のハザードの特定のところで、これは考えさせていただければありがたいです。

○田村座長 それでは、少し確認していただいて、文章をお願いします。

今回のハザードの特定に係る検討で対象としているのは、カンピロバクターと常在性の腸球菌の2つになっていますが、これでよろしいかどうか、御意見がありましたら、お願いします。

○池専門参考人 具体的な例だと、私たちの調査だと、輸入鶏肉からVREが分離された例におきましては、輸入鶏肉のVREの耐性プラスミドがヒトの腸管の腸球菌にかなりの頻度で伝達しています。ただ、それは疾患は起こしていません。プラスミド上にマクロライド耐性因子があれば効率よく伝達する可能性は高いです。それは台湾の調査でもあります。結構な頻度で伝達するようでございますので、あとでまた整理させていただければありがたいです。

○田村座長 ほかによろしいですか。

○荒川専門委員 14ページの表に牛、馬、豚、鶏とか、菌では豚丹毒菌とかがありますが、レンサ球菌は普通のA、B、Cとか、GとかDとかいろいろありますが、そういうレンサ球菌の仲間に加えて、肺炎球菌や、先ほど話題になった腸球菌も含めてレンサ球菌という一括りの中に入れて理解していいのかどうかということです。

○青山評価専門官 有効菌種の内訳ですね。有効菌種の場合、*spp.*となっているものが結構ありますので、その中身まで定められているのかということは農水省と整理をしているところです。ただ、一方で、レンサ球菌は*Streptococcus*という整理だと認識をしております。腸球菌の場合であれば、腸球菌又は*Enterococcus*として記載されるものと考えております。

○荒川専門委員 そうすると、ここのグラム陽性菌のところレンサ球菌に加えて、腸球菌みたいな欄があってもいいという理解でいいのでしょうか。

○田村座長 これは動物医薬品の効能に書いてある有効菌種なので、腸球菌は入っていないです。

○荒川専門委員 要するに、薬の添付文書にある有効菌種でレンサ球菌と書いてある場合は、腸球菌はレンサ球菌の中には含まないという理解でよいのでしょうか。

○田村座長 動物で腸球菌を原因とする感染症がないので、入っていないということです。

○荒川専門委員 家畜では、腸球菌は病原性を示すものが余りないので、対象菌種として想定されていないという理解ですね。わかりました。

○池専門参考人 そうすると、具体的には肺炎球菌と化膿性レンサ球菌ですか。今の荒川先生の質問は。

○田村座長 一つは化膿性の細菌です。

○池専門参考人 レンサ球菌ですね。それと肺炎球菌。

○浅井専門委員 肺炎球菌は多分、家畜からとれないのではないかと思います。イメージとしては、ヒトとの関係があるとすると*Streptococcus suis*とか、ああいうものは当然、豚の病気にもなりますので。あと、ここで出ている*Streptococcus*は環境性の乳房炎を起こす類いの*Streptococcus*で、*agalactiae*とか。

○大倉課長補佐 36ページに、*Streptococcus*に関してはspp.までなのですが、適応症を表に整理しております。

○浅井専門委員 動物の病気のことについていろいろと十分説明がされていない評価書になっていますので、そここのところをどこかに表でもいいと思いますし、少し入れたほうがよいのかなと。

あと、初めのほうの薬の使用の部分、例えば16ページの「(4) 使用状況」の説明で、後ろの資料を見ると、比較的多く使われている、豚で16員環が増えている原因がタイロシンとチルミコシンで、先ほども質問があったみたいに、チルミコシンは基本的には肺炎しかないですね。タイロシンの場合は肺炎と腸管感染症と両方効能を持っていますので、そこを整理しながら、成分をちょっと加えるだけで増えている要因などのイメージが湧くと思うので、そんな感じの書きぶりにしたほうが理解しやすいのではないかと思います。

○田村座長 よろしいですか。では、事務局、それで。

○青山評価専門官 チルミコシンやタイロシンなど、使用量の多い成分については具体的に文章で本文中に記載するという形ですか。表としての大きなデータだと、今、別紙参考4には記載しているのですが。表で、数字も本文中にあったほうがよろしいですか。

○浅井専門委員 参考にあるので、興味のある人がまとめればよいという考え方もあるのかもしれないですが、特に、豚で増えているのが恐らくすごく目立っていると思いますので、そこだけは丁寧にやったらいいかなと思います。

○大倉課長補佐 別紙参考につきましても、後々評価書から落とすとかそういうものではなくて、例えば、別紙参考4のような表が評価書の中にあると、これだけで何ページもになってしまうのです。評価書全体として読みづらいということがあって、今、別紙参考という形で後ろに表は下げさせていただいておりますので、例えば「別紙参考4にも記載しているように」といった形で、具体的に16員環の豚での使用の中身がどういうものなのかということは簡単に文章で記載することはできるかと思います。また、動物の病気についての記載というお話が先ほどありましたが、その辺もどこまで記載するかということはあるかと思います。これは食品健康影響評価になりますので、動物の病気のような、若干参考データのようなところは別紙参考のような形で整理をさせていただくことで御相談させていただければと思います。

○田村座長 今回、対象の成分がたくさんあるので、頭の整理のために必要なという気がします。よろしくをお願いします。

それ以外にありませんか。

○荒川専門委員 今の16ページの表、あと別紙参考4もそうですが、馬はゼロがずっと並んでいますね。この馬は食用の馬なのかですか。それとも競馬用の馬なのかですか。全部両方

混ぜたものなのか。

あと、馬の場合、承認されていないけども、ヒト用で使う薬を現場で実際に結構使っているという話も聞くのですが、そういう量は無視できるぐらい少ないと理解してよいのでしょうか。

○田村座長 馬については、競馬、ペット、乗馬用と区別されていないのです。競馬用も、基本的に有名な馬以外はみんな最後は我々の口に入るので、食用と考えてもいいのではないかと思います。

それから、馬で人体用の医薬品の使用がどれくらいかというのは、伴侶動物と一緒にわからないです。多分、マクロライドが全く使われないということは、ちょっと考えられないので、何らかのマクロライドが使われているのだろうという気はします。

○豊福専門委員 先ほどの甲斐先生のコメントに関連して、56ページの大きな表なのですが、まず、私もタイトルに違和感があって、原文は「**Bacteria isolation from human sources**」だから、ヒト由来なのですね。全文がタブレットにも載っていないのでわかりませんが、もともとは腸管あるいは糞便由来なのですか。

○大倉課長補佐 腸疾患由来ということになっています。

○豊福専門委員 腸だけですか。下痢症なのですかね。下痢症なのか、健康な人も含めて検便したのか。

○青山評価専門官 そこは、疾患由来ということなので、健康ということではないと思いますが、採材の方法などは、元のウェブサイトを当たって書ける範囲を記載したいと思います。

○豊福専門委員 それと、もう一つすごく違和感があるのは、腸内細菌というのがフットノートの5)を見ると、大腸菌と赤痢菌とカンピロバクター属菌並びにチフス菌及びパラチフスA菌以外のサルモネラ属菌。このテーブルを見ると、ほかにも、例えば *Yersinia enterocolitica* は腸内細菌には入れていない。

○青山評価専門官 15員環マクロライドのときからの整理なので、詳しくはわからないのですが、基本的な考え方としては、動物、ヒトの腸内にいる細菌で、そのうち畜産物を介してヒトに腸疾患を起こすということが大きな絞り込みのクライテリアになっております。家畜の畜産物なので、例えばビブリオは載っていないですとか。

○豊福専門委員 *Yersinia* は動物の腸管にいないかな。

○青山評価専門官 *Yersinia* は、食品由来という点では、例えば食中毒統計で *Yersinia* の感染症を見た場合。

○豊福専門委員 確かにすごくまれです。

○青山評価専門官 まれですし、原因不明で、畜産物が原因として同定されていないようなデータになっているので、そのあたりに少し疑問の余地があるかなと。可能性としてはいろいろな可能性があるというのは、知見としてある世界だと思うのですが、食品健康影響評価をする場合には、その中でも注目すべきものを優先度高くまずやっていくということになるので、今回、こうした絞り込みでの腸内細菌という形になっていると理解していま

す。

その整理が、こういう整理をするのであれば、こういうものを追加すべきだというような御意見があれば、またもう一回仕切り直すということも検討かとは思いますが。

○豊福専門委員 ウイルスなんかも、たどっていけば肉由来というのはあるのかなとは思っています。ただ、確かに食中毒の原因を調査したときに、明らかに食肉由来だと書いている事例はないというか、どちらにしる調理の後の冷却ミスみたいなものがほとんど原因ですから、もとをたどれば肉かもしれないということです。

○青山評価専門官 あとは、リステリアやウエルシュも同じような感じになるのですが、やはり文献などを見ていく中で、二次汚染によるものが大きいのではないかと。もちろん、畜産物からも分離されますが、畜産物以外の環境ですとか、例えば調理場にもいたり、そういう二次汚染だとすると、動物における抗菌性物質の使用によって、畜産物を介して、という議論をする中で、そこに焦点を当てるべきかどうかというのは、かなり難しいところかと思っております。そういう意味では一番問題視されそうなものをピックアップしていく中で、やはりカンピロバクター。その次に考えるとすると腸球菌と、そういう形で今回は絞り込みをしています。

○豊福専門委員 そうすると、腸内細菌という言葉の定義みたいなものをつけたほうがいいと思います。

○大倉課長補佐 今、この表では、タブレットの資料に挙げられている結構な数の菌種があると思うのですが、この中の何を腸内細菌として数字を整理したかということ、脚注に5)として記載をしています。この評価書全体で腸内細菌をそういうふうに定義しているものではございません。

○豊福専門委員 ただ、そのときに、先ほどおっしゃったように、例えば動物の腸管にもいるし、さらに食中毒の原因としても、いわゆる畜肉というのでしょうか。動物性食品が明らかに原因とされているような事例が報告されている菌を入れましたと。そうしないと絶対、この表を元からたどれば、私みたいに、何で *Yersinia* は入っていないのだと言う人はいると思いますよ。

○大倉課長補佐 例えば脚注でそういった説明をするのは可能かと思いますが、腸内細菌分離菌全体の中に *Yersinia* を入れたほうがいいのか、そういうことがあれば入れたりはするのですが、これまでの15員環マクロライドの評価書の中では同じデータをずっと載せていまして、腸内細菌をこの形で整理してきているというところはあるかと思えます。

○田村座長 これまでの整理と合わせたということで、わかりやすくということです。

○豊福専門委員 別に変えろというわけではなくて、どういう整理をしたか。先ほどの御説明を聞けば何となくわかるような気がするのですが、それを一言フットノートに書いたほうが、これを初めて見る人もいいと思いますので、親切かなということです。

○田村座長 ありがとうございます。それでは、検討してください。

はい。

○荒川専門委員 この大腸菌は、一般的な大腸菌、要するに人畜無害な大腸菌も含めて病

原性大腸菌と両方あわせた意味で大腸菌ということなのか、それとも、やはり病原性のあるものについての大腸菌ということなのか。タイトルの国内におけるヒト腸疾患管由来というのが、カンピロバクターだけに係っているのか、あるいは腸内細菌のほうにも腸管疾患由来というのが係ってきているのか。

○青山評価専門官 係っています。腸疾患由来で分離されたもののうちということで、O157なども大腸菌として含まれています。

○荒川専門委員 一般の大腸菌も含まれている。

○青山評価専門官 腸疾患という由来になっているので、全く病原性がないものは入っていないのかなとも思うのですが、そこはどのような形で病気を起こすのかというところ次第かと。

○豊福専門委員 もう一つ、今の関連で聞きたかったのですが、2015年ぐらいを境にして特に*jejuni*の分離数が減っていますが、これは何かあったのですか。その辺については親文献に記載があるでしょうか。

○青山評価専門官 我々が見ているのは表を中心にしたデータなので、考察等は記載がありません。我々も、ダブルチェックなどしているのですが、この数字でした。

○田村座長 よくわかりませんが、私たちも鶏からカンピロバクターを分離していると、最近は少なくなったことを感じていますが、どうですか。

○岡村専門委員 少ないです。

○青山評価専門官 最後に1点だけ。馬についてですが、別紙参考2で馬での使用について使用禁止期間等が定められているのを御覧いただくと、生後12か月を超えない馬に使用するもので、肺炎、気管支炎、咽喉頭炎に使うということなので、基本的に、食用に供する馬にはもう使えないと御理解いただいたほうがよろしいかと思えます。

○田村座長 どうもありがとうございました。

それでは、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○菅井専門委員 48ページのマクロライドの交差耐性のまとめの表がありますが、耐性の機序が①③②になっていますが、文章のほうは①②③の流れで行っているので、差し支えなければ①②③にしたほうがいいかなと思いました。

○田村座長 ぜひ直しておいてください。

それでは、本件につきましては、次回以降、改めて審議することにして、次の予定もありますので、これで閉めさせていただきます。何かありましたら、事務局に連絡をお願いします。

○大倉課長補佐 事務局から、その他は特にございません。

先生方におかれましては、お忙しい中、ありがとうございました。

本日いただいた御意見等をまた整理して、評価書の中にどうやって書き込むかなど、また個別の先生方に御相談をさせていただくこともあろうかと思えますので、引き続き、どうぞよろしく願いいたします。

次回のワーキンググループの会合は、3月19日月曜日の午前中を予定しております。議題等につきましては、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○田村座長 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。

(以上)