

## 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 21 回）

#### 議事録

1. 日時 令和元年6月20日（木）14:00～15:07

2. 場所 食品安全委員会 大会議室

#### 3. 議事

- (1) フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- (2) その他

#### 4. 出席者

(専門委員)

荒川専門委員、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、箆島評価第二課長、入江調整官、青山課長補佐、平松評価専門職、  
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) 牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価（第 2 版）

参考資料（タブレット）

評価書案参照文献

その他

## 【機密性2情報】

### 6. 議事内容

○田村座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第21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、9名の専門委員が御出席です。

御欠席の専門委員は、浅井専門委員、砂川専門委員、早川専門委員です。

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、報告をお願いします。

○青山課長補佐 それでは、議事・資料の確認をいたします。

議事は、お手元に配付した議事次第のとおりでございます。

資料については、本日の議事次第、座席表、委員名簿、それから、議事次第の裏に記載した資料2種類でございます。

また、机上配付資料を3種類お配りしております。

参考資料は、タブレットにて、お一人に1台ずつお配りしております。

不足の資料等ございましたら、事務局にお申しつけください。

また、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（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。

○田村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議題「（1）フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」です。

事務局は、資料の説明をお願いします。

○平松評価専門職 事務局の平松でございます。よろしく申し上げます。

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。

本件は、農林水産省から要請がありました、フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）の承認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。

お手元には、牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価（第2版）の案を御用意しております。

4ページの審議の経緯をお願いいたします。本評価書の第1版は、2015年に御審議いただき、2016年1月に農林水産省に評価結果を通知したところです。

今般、牛に使用する新たなフロルフェニコール製剤（フロルガン）について、2019年5月に農林水産省から評価要請がありました。事務局案を事前に先生方に送付し、御確認いただいておりますが、有効成分は同じフロルフェニコールであるため、本評価書に、評価要請製剤に関する情報や、2016年以降に報告された新たな知見の追記等を行い、改版する形で評価書案を御

## 【機密性 2 情報】

用意しております。

まず第1版の食品健康影響評価の結果について御説明させていただき、その後、評価書案の冒頭から、主な追記、修正部分について、御確認いただければと考えております。

それでは、51ページから始まる「7. ハザードの特定」について、御覧ください。52ページの1行目から記載があるように、フロルフェニコールは、家畜のみに使用されますが、ヒトに使用される抗菌性物質であるクロラムフェニコールと交差耐性を示すことから、第1版では、クロラムフェニコールを治療に使用するヒトの感染症について、検討いただきました。

検討の結果、家畜由来の細菌でクロラムフェニコール耐性菌が認められておりますが、食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールが使用されないこと、クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜の常在菌によるヒトの感染症に対して、クロラムフェニコールは用いられず、第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質や代替薬であるホスホマイシン等が使用されていること、さらに、国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査では、クロラムフェニコールに対する耐性率が上昇する傾向はないことから、牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として薬剤耐性菌が選択される可能性はあるが、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断されています。そのため、ハザードは特定されませんでした。

19行目に移っていただき、したがって、フロルフェニコール製剤を牛及び豚に使用することによって、選択された薬剤耐性菌が食品を介して、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた、というのが、第1版での食品健康影響評価の結果でございます。

それでは、冒頭に戻っていただき、第2版で追記、更新をした箇所について、御説明いたします。

8ページを御覧ください。第1版からの修正は、赤で見え消しの記載をしており、事前に送付させていただいた資料からの修正は、さらに青の見え消しで表記してあります。また、第1版に掲載していた情報で、場所だけ移動している等の部分には、グレーの網かけをしています。

参照文献については、タブレットを御参照ください。

8ページの表1でございます。これまでに評価要請を受けた剤を一覧表にしています。今回要請があったものは、「①承認」の上から3つ目でございますフロルガンです。

11ページを御覧ください。表3として、評価対象フロルフェニコール製剤の使用方法をまとめてあります。フロルガンについては、表の右上に記載しています。対象疾病は牛の細菌性肺炎、有効菌種はパスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ、ヒストフィルス・ソムニ、マイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバーサムで、単回投与の注射剤でございます。

12ページから13ページにかけて、フロルフェニコール等の推定年間販売量を表に記載しております。ページがまたがっており、御覧いただきにくく、申し訳ございませんが、13ページに、フロルフェニコール、チアンフェニコールのそれぞれについて、2014年から2017年の情報を時点更新として追記しております。フロルフェニコールの販売量が増加している傾向がみられます。特に豚の経口剤において、その傾向が強くみられます。

## 【機密性 2 情報】

14ページ以降の「Ⅲ. ハザードの特定に関する知見」を御覧ください。34行目から、対象動物におけるフロルフェニコールの薬物動態についての記載が始まっております。この部分について、第1版で記載している情報に加え、今般の評価要請に伴い提出された情報がございます。

具体的な情報については、お手元に配布している机上配付資料3の13ページから14ページ、また、17ページから18ページにかけて、牛における筋肉内投与、皮下投与等による薬物動態試験と、筋肉内投与による残留試験の結果が記載されております。こちらの情報について、肥料・飼料等専門調査会でも御審議いただく予定ですので、その審議結果も踏まえまして、当ワーキンググループの評価書にも追記したいと考えております。

資料2に戻っていただき、少し飛んで、32ページを御覧ください。こちらでは、国内の家畜の病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布を記載しております。今回の評価要請に伴い提出された資料から、2004年から2012年に臨床的に健康な牛の鼻汁から分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを表29として示しております。フロルガンの有効菌種として、パスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカに加え、マイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバーサムについてのMICの情報が記載されています。全体的に有効菌種に対して、低いMICを示しています。

34ページから36ページにかけては、「(3) 食品媒介性病原菌及び指標細菌に対するクロラムフェニコールのMIC分布」を記載しております。第1版の際にも記載しておりましたが、JVARMにおける家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査において、国内の家畜由来細菌に対するクロラムフェニコールのMIC分布が調べられておりますので、今回、2014年、2015年のデータを時点更新として追記しています。表33がサルモネラ、表34がカンピロバクター、表35が大腸菌、表36が腸球菌に対するMIC及び耐性率です。いずれの菌種に対しても、耐性率が上昇しているような傾向はみられておりません。

36ページの表37には、同じく動物医薬品検査所の調査で、病畜由来の黄色ブドウ球菌に対するクロラムフェニコールのMIC及び耐性率が調べられておりますので、追記しております。2015年、2016年のデータで、牛においては耐性率が1%程度、豚においては2015年の調査株数が少ないため、2016年の結果を御覧いただきたいのですが、耐性率が22.2%となっています。

37ページから「(4) フロルフェニコールの使用に伴うMIC分布の変化」として、情報を追記しております。こちらは今般の評価要請に伴い提出された情報を追記しているもので、表39については、国内で実施した臨床試験の結果です。2015年から2016年に発熱を伴う細菌性肺炎に罹患した牛から、フロルフェニコールの投与開始日及び投与後4日に分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを示したものです。また、15行目から、こちらは海外の情報でございますが、2001年から2008年に欧州において、牛から分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを表40に示しております。いずれの結果においても、フロルフェニコールの使用に伴うMICの上昇はみられず、低いMICが維持されています。説明は以上です。

○田村座長 事務局からフロルフェニコール等のMIC分布までの説明がありました。質問、コメントがありましたら、お願いします。

表37に黄色ブドウ球菌のMICがありますが、2015年以前にも黄色ブドウ球菌に対して調査し

## 【機密性 2 情報】

ていたと思うのですが、いかがでしょうか。

○平松評価専門職 調査株数が確保できているものとして、2015年、2016年の情報について提供いただいています。

○田村座長 わかりました。

御質問がありましたら、お願いします。よろしいですか。

それでは、事務局から、引き続き、説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、引き続き御説明いたします。

資料2の40ページをお願いいたします。「4. クロラムフェニコール系抗菌性物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子」について記載しています。

なお、39ページに記載している情報については、構成の変更に伴い、記載場所を後ろに移しております。

40ページの「4. (1) 耐性の基本的機序」について、第1版で記載しておりました排出ポンプによる菌体外への能動排出や、外因性の23S rRNAのメチル基転移酵素をコードする*cfr*遺伝子の獲得、内因性の23S rRNAの塩基置換に加えて、新たな知見として、外因性のリボソーム保護作用を持つ遺伝子*optrA*及び*poxtA*遺伝子に関する報告を追記しております。こちらの遺伝子に関する詳細は、後ろの部分で記載しておりますので、後ほど御説明いたします。

40ページの27行目、薬剤排出ポンプによる耐性をもたらす*floR*遺伝子と高い相動性を示すタンパク質をコードする*floRv*遺伝子が、豚から分離された多剤耐性の*Stenotrophomonas maltophilia*から検出された旨の報告がございますので、追記しています。

36行目からです。こちらでは、*cfr*遺伝子について記載しております。第1版でも記載しておりましたクロラムフェニコール、フロルフエニコール及びリネゾリドに対する耐性を付与する遺伝子として、*Staphylococcus aureus*、大腸菌等のプラスミド上に検出されている旨の情報に加え、Cfrは、リネゾリドと同じオキサゾリジノン系抗菌薬であるデジゾリドに対する耐性は付与しない旨の報告の追記、また、41ページの1行目に移っていただいて、Cfrには2種類のバリエーションが見出されており、*cfr(B)*遺伝子は、*Clostridioides difficile*、*Enterococcus faecalis*及び*Enterococcus faecium*のプラスミドまたは染色体上に、*cfr(C)*遺伝子は、*Clostridioides difficile*では染色体上のIntegrative Conjugative Element (ICE) 配列内に、*Campylobacter coli*では接合伝達性プラスミド上に分布している旨の報告について追記しています。

8行目からは、*optrA*遺伝子及び*poxtA*遺伝子に関する記載です。リボソーム保護作用によりオキサゾリジノン系及びクロラムフェニコール系抗菌性物質に対する耐性を付与する新たな薬剤耐性遺伝子として*optrA*が、ヒト及び家畜由来の*Enterococcus spp.*のプラスミド又は染色体上、*Streptococcus suis*の染色体上等から検出されており、また、*poxtA*遺伝子が、ヒト臨床由来の黄色ブドウ球菌や腸球菌のプラスミド上等から検出された情報を追記しています。

41ページから42ページにかけて、表41としてフロルフエニコールに対する耐性遺伝子の概要を記載しています。こちらに、御紹介した*cfr*、*optrA*、*poxtA*に関して、報告された細菌や検出された所在に関する情報を追記しております。

43ページを御覧ください。表42としてクロラムフェニコール系抗菌性物質であるフロルフエ

## 【機密性 2 情報】

ニコール、クロラムフェニコール、チアンフェニコールについて、交差耐性の情報を耐性遺伝子ごとにまとめています。フロルフエニコール、クロラムフェニコール、チアンフェニコールに対しては交差耐性を示すものが多いですが、一部、*cmlA*や*cat*は、フロルフエニコールへの耐性はもたらさないことが報告されております。

そのため、11行目から、*cat*及び*cmlA*遺伝子はフロルフエニコール耐性に関与しないことから、フロルフエニコールの使用による*cat*及び*cmlA*遺伝子の選択は考えにくい旨追記しております。

続いて、44ページ以降に「(3) 耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見」を追記しております。

45ページの34行目です。下痢を呈した豚の糞便由来の*Proteus mirabilis*から、*floR*及び*cfi*遺伝子に加え、20種類の薬剤耐性遺伝子を組み込んだICEが検出された報告がございますので、追記しています。

これに関連して、机上配付資料1として、フロルフエニコール耐性に関連する耐性遺伝子に関する報告をまとめた資料をお配りしております。

机上配付資料1の表1には、牛及び豚由来細菌から検出された*floR*及び*cfi*遺伝子を保有するICEについて、検出された薬剤耐性遺伝子に関する報告をまとめて記載しておりますので、こちらもあわせて御覧ください。

45ページの38行目以降は、新たな知見として「② *cfi*、*optrA*及び*poxtA*遺伝子による交差耐性」に関する追記を行っております。

まず「a. 海外における検出状況」について御紹介します。46ページの3行目から、*cfi*遺伝子は、ヒト臨床、家畜及び環境由来の細菌に広く分布していることが知られておりますが、その理由についての記載をしております。

1つ目の理由としては、*cfi*遺伝子の獲得による適応負荷が、グラム陽性菌では小さく、*cfi*遺伝子によって耐性が付与される抗菌性物質による選択圧のもとでの遺伝子獲得と拡散に、*cfi*遺伝子の獲得が影響を与えないと考えられることです。2つ目の理由として、*cfi*遺伝子を保有する多くのプラスミドや染色体上のICEには、他の耐性遺伝子が共存しており、直接的な選択圧がない状況においても、*cfi*遺伝子の共選択が生じると考えられることが指摘されています。また、その他の理由として、*cfi*遺伝子保有プラスミドが同一菌種間、他菌種間においても伝達されることや、*cfi*遺伝子の可動性に、グラム陽性菌や陰性菌に広く分布する挿入配列 (IS) が関与し、異なるプラスミド間での*cfi*遺伝子の転移や、染色体DNAへの組込みを可能としていることが指摘されています。

18行目からは、*optrA*遺伝子に関する知見でございます。*optrA*遺伝子は、ヒト臨床由来 *Enterococcus faecalis*において初めて検出され、その後、ヒト及び動物由来の *Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Streptococcus suis*等で検出が報告されております。

21行目からは、2008年から2016年に行われた臨床由来の *Enterococcus spp.*約2万6000株を用いた国際的な大規模調査の結果について、御紹介しております。リネゾリド耐性が認められた株が *Enterococcus faecalis*で36株、*Enterococcus faecium*で66株と、耐性率は極めて低い結

## 【機密性2情報】

果でございます。耐性を示した株のうち、*Enterococcus faecalis*では、36株中26株、72.2%で *optrA* 遺伝子が検出されております。

また、別の調査として、27行目から、ドイツにおける調査の結果を御紹介しております。2007年から2017年のリネゾリド耐性 *Enterococcus spp.* 698株のうち、*Enterococcus faecalis*が51株、*Enterococcus faecium*が647株と、*E. faecium*が大部分を占めておりますが、*Enterococcus faecium*の *optrA* 陽性率は、32行目から記載しているように、最も高い2017年でも、143株中10株、7.0%と低い陽性率であったことが報告されております。一方で、*Enterococcus faecalis*については、*optrA* 陽性率が上昇しているような傾向もありますが、そもそもリネゾリド耐性株が少ない結果でございます。

40行目以降は、*poxtA* 遺伝子に関する記載でございます。*poxtA* 遺伝子は、リネゾリド耐性 MRSA のゲノム配列中に、新規のフェニコール-オキサゾリジノン-テトラサイクリン耐性遺伝子として発見されております。中国の豚由来のフロルフェニコール耐性腸球菌に *poxtA* 遺伝子が高率に検出され、*poxtA* 及び *optrA* の両遺伝子を保有する接合伝達性多剤耐性プラスミドが認められた報告がございます。

また、先ほど *optrA* 遺伝子の部分で御紹介したドイツのリネゾリド耐性腸球菌に関する調査では、*poxtA* 遺伝子は主に *Enterococcus faecalis* に検出されておりますが、その耐性遺伝子保有率は10%以下と低い結果が報告されております。

続いて、47ページ12行目以降の「b. 国内における検出状況」を御覧ください。国内においては、2017年の免疫不全患者の尿材料から分離された多剤耐性 *Enterococcus faecalis* 1株で、染色体上に *cfi(B)* 遺伝子を、プラスミド上に *optrA* 及び *fexA* 遺伝子を保有していたことが報告されております。しかしながら、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス (JANIS) における2017年のMRSAのリネゾリド感率率はほぼ100%であり、また、*Enterococcus faecalis* 及び *E. faecium* のバンコマイシン感率率及びリネゾリド感率率も100%近く、いずれの菌種においても、リネゾリドへの感受性が高く維持されていることが報告されております。

家畜由来の細菌における *cfi*、*optrA* 及び *poxtA* 遺伝子の保有状況及びリネゾリド耐性状況に関する報告はございません。説明は以上です。

○田村座長 それでは、ただいま御説明のあったところで、質問、御意見がありましたら、お願いします。

46ページの21行目の、2008年から2016年の国際的な大規模調査に日本の株が含まれているのでしょうか。

○平松評価専門職 日本の株も含まれております。

○田村座長 日本の株も含まれた調査とのこと。他に御質問、御意見はありませんでしょうか。どうぞ。

○豊福専門委員 41ページの11行目で「プラスミド等のプラスミド等から検出されている」という文章は、変だと思えます。

○平松評価専門職 ありがとうございます。「*E. faecalis*等のプラスミド等から検出されている」が正しく、「プラスミド等」が重複しておりました。

## 【機密性 2 情報】

○豊福専門委員 プラスミド等の「等」とは何ですか。

○青山課長補佐 確認して修正いたしますが、恐らく染色体などが含まれているのではないかと思います。例えば、「主にプラスミド」と報告されている場合には、「プラスミド又は染色体」と記載していない可能性があります。一方で、10行目に「プラスミド又は染色体」と記載している部分もありますので、パラグラフ全体の並びがとれるように、確認の上、記載いたします。

○田村座長 よろしくお願ひします。ほかにございませんでしょうか。池先生、どうぞ。

○池専門参考人 46ページの4行目からの*cfi*遺伝子が非常に広く分布している理由として、適応負荷が小さいためと記載している部分がわかりづらいのですが、この文章でなぜ、適応負荷が小さいことを以下の文章で説明していることになるのでしょうか。

○平松評価専門職 この段落では、1行目でまず*cfi*遺伝子が広く分布していることを紹介しておりまして、2行目以降は*cfi*遺伝子が広範に分布することができる理由を並べて記載しております。適応負荷が小さいことは、*cfi*遺伝子の広範な分布の理由の1つとして挙げているものです。

○池専門参考人 広く分布しているから、適応負荷が小さいであろうということでしょうか。適応負荷が大きいなら、広く分布していないだろうということですか。

○平松評価専門職 そうです。適応負荷が小さいので、広く分布することができるのだろうということですか。

○池専門参考人 バンコマイシン耐性MRSA (MRSA (*mecA*, *vanA*)) のような複雑な耐性機構を保持するような例を除いて一般的に適応負荷が大きくても、耐性遺伝子を保持する細菌は抗菌薬の選択圧がかかると細菌叢で感受性菌が淘汰され耐性菌が生存増殖し広まります。この論文に記載されているのでしょうか。論文の68、127、134です。後で教えてもらえるのでしょうか。

○平松評価専門職 確認し、追ってお伝えします。

○田村座長 確認をお願いします。それ以外にありますでしょうか。どうぞ。

○池専門参考人 細かいことなので検討いただければ良いのですが、46ページの30行目、*optrA* 陽性率が年代とともに著しく上昇している旨の記載について、「年代とともに」と入れても良いと思います。

○平松評価専門職 ありがとうございます。追記いたします。

○池専門参考人 それから、中国のデータと説明されていたように、45ページの34行目から36行目についても「中国の報告では」と一言入れてはいかがでしょうか。今回まとめていただいた内容は、特に多剤耐性のデータは、中国の環境中で非常に選択されているようにみえます。

○平松評価専門職 わかりました。

○池専門参考人 41ページの8行目、「クロラムフェニコール系」が良いかもしれませんが、フェニコール系の中にクロラムフェニコールがあるので、「フェニコール系」でも良いのではないのでしょうか。

同様に、10ページ、11ページのフロルフェニコールの概要のところ、後で相談させていた

## 【機密性2情報】

だければと思いますが、可能ならば、フェニコール系全体の中のチアンフェニコール、フロルフエニコール、クロラムフェニコールという形でまとめるのもいかがかと思ったのです。

○平松評価専門職 御指摘ありがとうございます。この分類については、海外の機関でも、例えばWHOのリストですと、アンフェニコールと分類が記載されているなど、揺れがある状況でして、今回の評価書案でクロラムフェニコール系とした理由としては、食品安全委員会の重要度ランク付けでクロラムフェニコール系と分類しておりますので、それに合わせて「クロラムフェニコール系」と記載いたしました。もしより良い記載がありましたらアドバイスをいただきたくと思いますが、意図としては、そういうことです。

○池専門参考人 わかりました。クロラムフェニコールとして良いと思うのですが、もし可能ならば、この系統の中に薬が4種類くらいあると思うので、それらの化学構造も記載して、図をまとめられたらと思います。それも後で相談させてください。クロラムフェニコールで通すのであれば、それでも良いと思います。その中で記載の仕方を考えれば良いと思います。

○平松評価専門職 ありがとうございます。48ページにクロラムフェニコールとチアンフェニコールの構造式等の記載はしているのですが、クロラムフェニコール系に含まれるものは、フロルフエニコールとの並びで記載したほうがわかりやすいでしょうか。

○池専門参考人 どこかにまとめたほうがわかりやすいかもしれません。どうもありがとうございました。

○田村座長 ほかにありますでしょうか。どうぞ。

○豊福専門委員 細かいことですが、40ページの39行目から40行目に、「*cfr*遺伝子が報告されている」となっていて「なお、*Cfr*はリネゾリドと同じ」と書いてあるのですが、イタリックでない*Cfr*は、何を意味するのですか。

○平松評価専門職 タンパク質です。

○豊福専門委員 タンパク質のことを言うときは、立っているわけですね。それと、これも恐らくそうだと思うのですが、次の41ページの一番上のところで「*Cfr*には配列の相動性に基いて2種のバリエントが見いだされている」という2種は、*cfr*(B)遺伝子と*cfr*(C)遺伝子を指すのですか。

○平松評価専門職 そのとおりです。

○豊福専門委員 それにさらに次の42ページの表だけを見ると、この*cfr*(B)と*cfr*(C)は全く別みたいな印象を持つのですが、バリエントはどれくらい違うものですか。

○平松評価専門職 *cfr*と*cfr*(B)と*cfr*(C)がそれぞれの列に分かれて記載されており、全く別のようにも見えるかもしれないので、参照を確認した上で表の記載方法を検討したいと思います。

○豊福専門委員 もう一つ、47ページの8行目の「*E. faecium*」が、ここだけイタリックではありません。最後ですが、47ページの17行目以降に「感性率」という言葉が出てきますが、これは一般的に使うものでしょうか。

○田村座長 これは医学系の先生に聞いたほうが良いと思います。荒川先生、いかがでしょうか。47ページの17行目です。

○荒川専門委員 耐性の反対語が感性なので、耐性率に対して、感性率と一般的には使われて

## 【機密性 2 情報】

いますが、感受性はまた別の言葉であり、そこはわかりにくいです。

○豊福専門委員 感受性はよく聞くとと思うのですが、また違う概念ですね。

○荒川専門委員 感受性が示すところは、例えば *Enterococcus faecium* がバンコマイシンに感受性を示すという場合に使いますが、最近では、感受性率というのは余り使わなくて、感性率は一般的に使われています。

○豊福専門委員 ありがとうございます。

○田村座長 岡村専門委員、どうぞ。

○岡村専門委員 あまり本質的ではないのかもしれませんが、40ページの5行目で「排泄ポンプ」と書いてあるのですが「排出ポンプ」のほうが正しいと思います。17行目や、41ページ18行目にも「排泄ポンプ」という言葉が出てくるので、「排出ポンプ」に訂正したほうが良いです。あと、43ページの表42で、RとSの説明がないので、入れていただければと思います。

○平松評価専門職 ありがとうございます。入れるようにいたします。

○田村座長 そのほか、ありますでしょうか。よろしいですか。

○池専門参考人 遺伝子の説明について、例えば *cfr* のような3文字の遺伝子の名前がある時に、一般的な人々が読んだときにすぐに入っていけるように、名前に何の意味があるのか、括弧してこの遺伝子の3文字の由来した意味を書き添えておくと、親切になるかもしれません。

○平松評価専門職 追記いたします。

○池専門参考人 もう一つは、46ページの適応負荷のところ、括弧して、*fitness cost* と追記いただければと思います。ここの委員会では適応負荷と説明していますが、一般に英語で *fitness cost* と使っているためです。

○平松評価専門職 御指摘ありがとうございます。こちらも追記いたします。

○田村座長 よろしく願います。ほかはないでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き、説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、御説明いたします。

47ページの37行目から「5. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）」について記載をしております。

48ページを御覧ください。27行目から「(2) その他抗菌性物質」として、クロラムフェニコール系以外の抗菌性物質に関する記載をしております。28行目から、メチル基転移酵素 *Cfr* によって交差耐性を生じ得るヒト用医薬品として、リンコマイシン系、オキサゾリジノン系、ストレプトグラミンA及び16員環マクロライドの一部がある旨の報告を追記しています。

49ページを御覧ください。2行目から *optrA* と *poxA* に関する記載ですが、ABCスーパーファミリーに属する *OptrA* 及び *PoxA* のリボソーム保護作用により、フロルフェニコールと交差耐性を生じる抗菌性物質として、オキサゾリジノン系及びテトラサイクリン系が挙げられると情報を追記してあります。

11行目から、オキサゾリジノン系に含まれるリネゾリドは、ヒト用医薬品としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 及びバンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* (VREF) による感染症に使用されています。一方で、リネゾリドは家畜に使用されないことから、*cfr*、*optrA*

## 【機密性2情報】

や*poxtA*遺伝子を保有する家畜由来のリネゾリド耐性*Enterococcus spp.*と*Staphylococcus spp.*等の出現には、家畜へのフロルフェニコール及びチアンフェニコールを含む抗菌性物質の使用による多剤耐性株の選択が関与している可能性が考えられるとする報告がございます。

21行目からは「6. ハザードの特定に係る検討」についての記載でございます。

50ページの5行目以降は、「(2) 家畜及びヒトの常在菌及びそのフロルフェニコール耐性菌によるヒトの食品媒介性感染症」として、「① 交差耐性を示すクロラムフェニコール系抗菌性物質を治療に用いる感染症の検討」に関する記載をしております。

16行目から、クロラムフェニコール耐性株は、保有する耐性遺伝子によって、フロルフェニコールに対しては感性を示すことがあり、国内の家畜由来細菌におけるフロルフェニコール耐性率はクロラムフェニコール耐性率より低い可能性があります。クロラムフェニコール耐性株の耐性遺伝子の保有状況及びフロルフェニコール耐性の状況は、調査されていないと追記しております。

続いて、22行目から「② 交差耐性を示すその他系統の抗菌性物質を治療に用いる感染症の検討」として、牛及び豚の腸管に常在している腸球菌や、豚の鼻腔等に保菌されているブドウ球菌等は、フロルフェニコール投与の結果として、*cfr*、*optrA*又は*poxtA*遺伝子を保有するフェニコール・オキサゾリジノン耐性株が選択される可能性があるとして記載しています。

なお、国内の家畜由来細菌における*cfr*、*optrA*及び*poxtA*遺伝子の保有状況並びにフロルフェニコール耐性との関連は、調査されていません。

28行目から、MRSA感染症の治療薬としては、グリコペプチド系、アミノグリコシド系、オキサゾリジノン系及び環状ペプチド系が使用されている旨追記しております。また、32行目から、JVARMにおける黄色ブドウ球菌のクロラムフェニコール耐性率が、2016年時点で、牛で0%、豚で22.2%であったという結果を改めて記載しています。

35行目からは、VREF感染症に関する記載です。治療薬としては、オキサゾリジノン系及びストレプトグラミン系等が使用されております。JVARMにおける農場の健康家畜由来細菌のモニタリングにおいて、*Enterococcus faecium*のクロラムフェニコール耐性菌は認められていますが、耐性率が上昇する傾向はございません。

41行目から、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス (JANIS) における2017年のMRSAのリネゾリド感性率はほぼ100%であり、また、*Enterococcus faecium*のバンコマイシン感性率、リネゾリド感性率についても、100%に近い値であり、これらのリネゾリド感受性は、高く維持されている旨再度記載しております。

51ページの5行目からは「7. ハザードの特定」に関する記載でございます。追記している部分としては、34行目以降です。これまでの情報をまとめると、フロルフェニコールは、*cfr*、*optrA*又は*poxtA*遺伝子により、ヒトでMRSA感染症及びVREF感染症に使用されるリネゾリドと交差耐性を示すことが報告されています。国内家畜由来腸球菌におけるこれらの耐性遺伝子の保有状況及びフロルフェニコール耐性との関連は、調査されていないものの、国内の家畜由来株におけるクロラムフェニコール耐性率が上昇する傾向はなく、また、国内のヒト臨床由来株のMRSA及び*E. faecium*ではリネゾリド感受性が高く維持されており、牛及び豚におけるフロル

## 【機密性 2 情報】

フェニコールの使用とこれらの耐性遺伝子獲得によるリネゾリド耐性菌の選択との関連を示唆する報告はない、としております。

以上のことから、事務局案としては、第1版と同様に、ハザードが特定されない形で評価書案を作成しております。したがって、食品健康影響評価の結果につきましても、第1版と同様、リスクは無視できる程度として、事務局案を提案しております。以上です。

○田村座長 ただいまの説明について、御質問、御意見がありましたら、お願いします。第1版と同じ結論という事務局案です。よろしいですか。では、続けてお願いします。

○青山課長補佐 食品健康影響評価が第1版と変わらず、ハザードが特定されないため、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたという結論が御提案ですので、先生方にこの案で御了承いただけましたら、取りまとめに進んでいく形になるかと思えます。

○田村座長 それでは、取りまとめでよろしいですか。一部、文言の訂正がありました。フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて審議した結果、既に審議した牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価と同様、牛及び豚にフロルフェニコール製剤を使用することにより選択される薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において、引き続き情報の収集に努めるべきと考える、ということでしょうか。ありがとうございます。それでは、事務局は、作業を進めていただきたいと思います。

○平松評価専門職 承知しました。本日、御意見をいただいた内容について、座長の指示をいただきながら、事務局で評価書案の内容を修正し、専門委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

なお、今回のフロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）の評価につきましては、机上配付資料2としてお配りしております。平成21年10月8日付けの委員会決定「食品安全委員会が既に評価を有している評価対象について、食品安全基本法第24条の規定に基づき、意見を求められた場合の取り扱いについて」の適用を受けるものでございます。

同委員会決定では、調査審議の結果、既存の評価結果に影響を及ぼすものではないとの結論を得たときは、国民からの意見・情報を改めて募集することは、原則として行わないとしております。

薬剤耐性菌の食品健康影響評価においては、審議の結果、特定されたハザードが第1版と変更がなく、かつ発生、暴露及び影響の各評価区分が全て第1版と同じ結果である場合、既存の評価結果に影響を及ぼすものではないとして、国民からの意見・情報を改めて募集することは、原則として行わないことと考えております。

今般の牛のフロルフェニコールの注射剤につきましては、今回確定した評価結果は、第1版と同様、ハザードが特定されず、評価結果も変わらないことから、国民からの意見・情報の募

## 【機密性 2 情報】

集は行わないこととさせていただきたいと考えております。

○田村座長 ただいま事務局から説明したとおり、これについては、国民からの意見は求めないということで進める方針です。それでよろしいですか。

それでは、議題「(2) その他」をお願いしたいと思っております。説明をお願いします。

○青山課長補佐 その他案件は、WHOの重要度ランク付けの改定の公表に関するものでございます。

タブレットの資料を御覧ください。最初に、数字で143番まで、フロルフェニコールの参照文献が並んでおりまして、その下に「その他」で始まるものが3点ございます。その上から2つ目、WHOの2018と書いてあるものが、今回改定された資料でございますので、こちらを中心に御説明いたします。

本年5月にWHOの、ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト（CIAリスト）の改定が行われ、第6版が公表されました。その概要を御報告いたします。

主な変更点の前に、これを御報告する経緯を簡単に御説明いたしますと、まず食品安全委員会で定めております薬剤耐性菌の評価指針において、食品健康影響評価の基礎資料として、食品安全委員会の重要度ランク付けが策定されております。この中で、新たな科学的知見等が明らかになった場合は、適宜、重要度の基準及びランク付けを国内でも見直すこととされておりました、2014年にも改定をしています。

また、食品安全委員会で薬剤耐性菌に関する行動計画を定めておりますが、その中で、WHOにおけるCIAリストが改正された場合等の動向を踏まえ、重要度ランク付けの適切な見直しを行うこととされておりますので、今回、このワーキンググループにおいて、第6版の内容について、御報告を行うものでございます。

主な変更点ですが、資料の中に変更点をまとめて記載しているページがございまして、ページで申し上げますと5ページと書いてあるところ、52分の11ページです。

このページの下の部分に2018年の主な変更点がございまして、ワーキンググループに関係する主なところだけ御紹介すると、最初のポツに、ペニシリン系を6グループに分割した旨の情報がございます。分割のポイントとしては、耐性機構及び代替薬の有無に基づき分割したと記載されております。

分割した内容については、ペニシリン系とアミノペニシリン系を分割していて、最後、6番目にあるのが、狭域スペクトラム型のペニシリン系で、ベンジルペニシリンという記載がございました。

こちらが次のページに関係しまして、最初のポツ、上から3行目にあるin the case ofから始まるシンプルペニシリンが、狭域のペニシリンを指しており、ベンジルペニシリンは梅毒に対する代替薬などがほかに開発されて存在することから、一番上のランクのCritically Importantから上から2番目のHighly Importantにランクを1つ下げる内容です。

参考情報として、国内の重要ランク付けですが、6つに分割されたものは全てランク付け「Ⅱ：高度に重要」にランク付けされておりました、特段、今回の変更による食安委の重要度ランク付けへの影響はないと考えております。この2点が主な変更点でございます。

## 【機密性2情報】

その他の参考情報としては、6ページと書いてあるところの3の上の параグラフです。グループの分割の方針について記載がされておりまして、分割は、耐性機構及び代替薬の有無に基づくため、化学構造や、修飾が加わったこと等による分割は行わないということで、食安委の重要度ランク付けで分割しているマクロライド系などは、分割しない方針をWHOの中では起用されています。

以上から、今回の改定は食安委の重要度ランク付けに影響するものではないと事務局では考えておりますので、今後も引き続き、国内外の薬剤耐性の状況や、抗菌性物質の開発等の情報を収集しながら、必要に応じて食安委の重要度ランク付けの見直しを検討するという状況でございます。以上です。

○田村座長 ただいま説明のあったところで質問はありますか。マクロライドは、日本とWHOの考え方が違うというのは、それはそのまま良いということですか。

○青山課長補佐 耐性機構をどう捉えるかと、交差耐性をどう捉えるかというところで、少し考え方が異なるということだと思います。また、どのような病気に使うかということについて、員環によって使い道が違う点を、食安委の重要度ランク付けを決める時にはかなり考慮したと思いますので、そのあたりが、WHOが考慮している点とは違うということだと思います。

○田村座長 マクロライドはそのままということによろしいでしょうか。質問がありましたら、お願いします。それでは、事務局から、何かありましたら、お願いします。

○青山課長補佐 特にございませませんが、専門委員の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。次回のワーキンググループ会合の開催は、9月2日月曜日の午後を予定しております。こちらについては、調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

(了)