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 29 回）

議事録（案）

1. 日時 令和2年11月9日（月）13:59～16:04

2. 場所 食品安全委員会 会議室

3. 議事

- (1) 家畜に使用する亜鉛バシトラ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
- (2) 家畜に使用するスルフォナムイド系合成抗菌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
- (3) 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、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、早川専門委員、早山専門委員

(専門参考人)

池専門参考人、富田専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山本委員

(事務局)

小川事務局長、鋤柄事務局次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、平松評価専門職、田川技術参与

5. 配付資料

- 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 ハザードの特定に係る検討の作業の手順
- 資料 3 (案) ハザードの特定に係る検討において考慮する細菌（亜鉛バシトラシン・簡易表）

資料4 (案) ハザードの特定に係る検討において考慮する細菌(亜鉛バシトラシン・詳細)

資料5 (案) 家畜に使用するスルフォナムド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

参考資料(配付)

参考資料1 食中毒と腸管感染症

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29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す。なお、早川先生は少し遅れてウェブでの参加となります。

御欠席の専門委員は、岡村専門委員、山岸専門委員です。また、池専門参考人、富田専門参考人にも御出席いただいております。

では、事務局は、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。

○矢野課長補佐 田村座長、ありがとうございます。事務局の矢野でございます。よろしくお願いたします。

初めに、今年4月以降、3回にわたりまして、オンラインで薬剤耐性菌のワーキンググループを開催してきたところですが、9月14日付の食品安全委員会事務局長からの事務連絡においてお知らせしましたとおり、10月12日から感染防止策を徹底しながら対面での専門調査会の開催に戻す運びとなりました。対面会議の開催に際しましては、新型コロナウイルス感染症の防止策を事務局としてしっかりと講じていく所存です。

それでは、議事の確認に移らせていただきます。

本日の議事は「家畜に使用する亜鉛バシトラ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」「家畜に使用するスルフォナムド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」及び「その他」となっております。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、それから、議事次第に記載しております資料5種類、参考資料1種類となっております。また、机上配付資料を6種類お配りしております。不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

また、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認しましたところ、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、相違はございませんでしょうか。

それでは、ないということで、議題「(1) 家畜に使用する亜鉛バシトラシンに係る薬

剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」です。

事務局は、資料の説明をお願いします。

○矢野課長補佐 田村座長、ありがとうございます。

本日御審議いただく案件の背景につきまして、簡単に御説明をさせていただきます。

初めに御審議いただきますのは、亜鉛バシトラシンでございます。こちらについては、平成15年に農林水産省より一括して諮問されたものの一部であり、水産動物に関する審議を除けば、平成15年の一括諮問案件のうち、審議に着手をしていない最後の案件となります。

今回初めて議論をお願いする案件ですので、いつもどおり、今回はハザードの特定をお願いしたいと思います。次回以降、評価書案を御審議いただく予定となっております。

なお、亜鉛バシトラシンの審議に際しまして、専門参考人をお呼びしております。群馬大学大学院医学系研究科細菌学/薬剤耐性菌実験施設教授の富田治芳先生です。富田先生には、2015年から2016年にかけて、亜鉛バシトラシンに関連した研究事業を実施いただきましたので、その研究事業に関するプレゼンをお願いするとともに、審議に加わっていただきます。

では、早速審議に入りたいと思うのですが、最初に事務局のほうから亜鉛バシトラシンに関する基礎情報について御説明をさせていただきます。その後、富田参考人に関連する研究事業の結果について御報告いただきます。そして最後に、ハザードの特定について審議をお願いしたいと思います。

では、事務局の平松から詳しく説明させていただきます。

○平松評価専門職 それでは、机上配付資料1を御覧ください。

こちらは、農林水産省から提出された資料を抜粋したものです。こちらを用いてバシトラシンの概要について御説明いたします。

まず、1ページ目ですが、亜鉛バシトラシンの化学名、化学構造等を表1に示しております。バシトラシンは、*Bacillus subtilis*が産生する環状ペプチドからなる抗菌性物質です。バシトラシンAを主成分とし、少なくとも9種類のバシトラシンを含む混合物です。

続きまして、2ページ目ですが、バシトラシンはポリペプチド系抗生物質の系統に含まれます。国内では、家畜用に飼料添加物として1976年に指定されておりますが、動物用医薬品としての承認、使用はございません。また、ヒトの医療用薬品としては、フラジオマイシンとの配合で軟膏剤が承認されております。

②の部分にありますとおり、ほかのポリペプチド系抗菌性物質には、家畜用の飼料添加物としてのノシヘプタイド、エンラマイシンがあるほか、動物用医薬品としては硫酸コリスチン、チオストレプトンがあります。また、ヒト用の医薬品としては、コリスチン、ポリミキシンB、ダプトマイシンがあります。

食品安全委員会の重要度ランク付けでは、コリスチンとポリミキシンB以外のポリペプチド系抗生物質は3段階中一番下のランクⅢに位置づけており、バシトラシンもここに含ま

れます。なお、コリスチン、ポリミキシンBは一番上のランク I としております。

3ページは、表2に飼料安全法により許可されている添加量をお示ししていますが、こちらにあるとおり、牛、豚及び鶏を飼料に添加することができます。

ここで一度、机上配付資料2を御覧ください。机上配付資料の2は、亜鉛バシトラシンの製造または販売量として、農水省から提出された資料をお示ししています。平成19年には、実量力価換算で6,850kgが製造されておりましたが少しずつ減少し、平成28年度以降は製造されていないという状況です。

現在は、過去に製造していたメーカーから別のメーカーに権利が譲渡されておりまして、製造されなくなった理由の詳細についてはお伝えすることができないのですが、食品安全委員会での評価後、引き続き使用が可能になるのであれば、現在権利を所有しているメーカーは製造を再開したいという意向があるように農林水産省から伺っております。なので、現時点では製造されていないのですが、評価後、製造が再開される可能性はございます。

机上配付資料の1に戻っていただきまして、先ほどのページから1枚めくって、下に記載しているページ数で9ページから10ページにかけて、作用機序に関する情報がございます。作用機序としては、細胞壁の合成阻害作用を持ち、作用のタイプは殺菌的に作用いたします。具体的には、C₅₅-イソプレニルピロリン酸と複合体を形成することで、C₅₅-イソプレニルリン酸の生成を阻害し、結果としてペプチドグリカン構成するムレイン酸の細胞壁への輸送が阻害されます。

10ページの下③から抗菌スペクトルと国内の家畜由来株の感受性についての情報を御説明します。

バシトラシンはグラム陽性菌に対して抗菌活性を持ちますが、大腸菌、サルモネラ等の主なグラム陰性菌に対しては抗菌活性を持ちません。11ページの表8、表9に具体的な抗菌スペクトルを示しております。

少し飛んでいただきまして、13ページから国内の家畜由来細菌の感受性について御説明します。JVARMでは、健康家畜由来の腸球菌に対するバシトラシンのMICが報告されています。こちらにも記載がありますが、JVARMのデータではMIC値の分布が明確な二峰性を示さず、ブレイクポイントが設定されておられません。そのため、耐性率というものは算出されていないです。なお、EC科学運営委員会のレポートでは、腸球菌は本来バシトラシンに感受性を有し、MIC₅₀は32~64 mg/Lであり、MICが256 mg/Lを超える分離株は耐性とするとして記載されています。

JVARMの詳細な結果について、机上配付資料3をお配りしていますので、そちらを御覧ください。机上配付資料3の1枚目の表面が*Enterococcus faecalis*で、裏面が*Enterococcus faecium*のデータになっています。耐性率としてはお示ししていないのですが、MICの分布をグラフにして、縦軸が株数となっております。いずれも、MICが256 µg/mLの株がピークとなっております。ブレイクポイントは設定されていませんが、ECのレポートの記載などを参考にすると、耐性株に分類されるようなMICが256µg/mLを超える株も分離されている

という状況です。

再び机上配付資料の1に戻っていただき、16ページを御覧ください。バシトラシンと関連するヒト用抗菌性物質の概要についてです。バシトラシンと同じポリペプチド系に含まれる抗菌性物質として、コリスチン、ポリミキシンB、アクチノマイシンD、ダプトマイシンがありますが、このうち、アクチノマイシンDは抗腫瘍薬として使われるとのことですので。

18ページの中ほどは、重要度ランク付けについてですが、こちらは先ほど御説明したとおり、重要度の3段階中3番目の重要度Ⅲにランク付けされています。

18ページの一番下の部分から医薬品としてのバシトラシンについての情報があります。過去の古い文献では、傾向的にバンコマイシン耐性の腸球菌感染症やクロストリジウム・ディフィシル誘発性下痢に適応したという事例の報告が幾つか見られてはおるのですが、数は限定的でありまして、評価に当たって通常参照しているような感染症の治療ガイドラインにおいては、これらの感染症の推奨薬には位置づけられておりません。

冒頭申し上げたように、現在、日本国内のヒト用医薬品でバシトラシンはフラジオマイシンとの配合で軟膏剤としてのみ承認されておりまして、感染症の治療ガイドラインでバシトラシンが推奨薬とされている感染症は見当たりませんでした。

続きまして、下のページ数で31ページとしている次のページで、耐性機序について御説明します。

耐性遺伝子としては、*bacA*遺伝子の関与が報告されておりまして、バシトラシンが結合するC₅₅-PPの脱リン酸化酵素の濃度を高めることで、バシトラシンが結合した状態でもC₅₅-PPの脱リン酸化を亢進することができ、耐性を与えると考えられています。そのほか、BCRタンパクによるバシトラシンの菌体外への能動流出などが耐性機序として報告されています。

次の32ページの一番下の部分から交差耐性についてです。結論としては、ヒトの医療上、重要な薬品との交差耐性は示さないと思われまます。32ページに記載されているとおり、ほかの抗菌性物質等の交差耐性は知られていないとするような報告があります。また、特に同じポリペプチド系のコリスチン、ポリミキシンBとの交差耐性については、次の33ページの中ほどに幾つか記載があるのですが、1950年代の文献ではございますが、*Bacillus megaterium*、大腸菌、*Micrococcus pyogenes* var. *aureus*、今でいう黄色ブドウ球菌を用いて、ポリミキシンBとバシトラシンの交差耐性についても調べられておりますが、交差耐性は示さなかったと報告されております。

コリスチン、ポリミキシンBとの交差耐性につきましては、補足の情報を机上配付資料6としてお配りしております。1ポツとしているところに、過去に評価をしているエンラマイシンという抗菌性物質がございます。そのエンラマイシンの評価書において、エンラマイシンとポリペプチド系に含まれるコリスチン、ポリミキシン、バシトラシンとの交差耐性について検討がされているのですが、いずれも作用点異なるため、交差耐性は無いと

結論付けていました。

後ろに別添として、実際の評価書の抜粋も添付しておりますが、コリスチン、ポリミキシンBについては、細菌外膜のリポ多糖や内膜のリン脂質と結合し、膜構造を破壊して膜透過性を変える。主に、グラム陰性菌に抗菌作用を示す。

バシトラシンについては、先ほど申し上げた機序で、グラム陽性菌に抗菌作用を示すということで、エンラマイシンと同じような議論であれば、コリスチン、ポリミキシンBとバシトラシンの間の交差耐性もないと考えられるかと考えております。

また、2ポツで御紹介していますが、2018年の文献として、硫酸コリスチンとの交差耐性を示唆するようなものもございます。これについては、前々回のコリスチンの審議の際に内容を御確認いただいております。2倍程度のMICの上昇であったことなどから、交差耐性とは扱っておらず、コリスチンの評価書では、「実験的には*mcr-1*遺伝子を導入した大腸菌で各種ペプチド系抗菌性物質性への感受性を調査した結果、バシトラシンのMICがわずかに上昇（2倍）したことが報告されている」という記載にとどめております。

少し長くなりましたが、亜鉛バシトラシンの概要に関する御説明は以上です。

○田村座長 事務局から亜鉛バシトラシンの概要について説明がありました。何か御質問、コメントがありましたらお願いします。

交差耐性について説明があったのですが、バシトラシンとコリスチンとポリミキシンBについて交差耐性がないという説明で、よろしいでしょうか。

それでは、ここで2015年、16年の食品健康影響評価技術研究「食肉由来腸球菌の抗菌性飼料添加物に対する耐性と多剤耐性伝達性プラスミドとの関係についての調査・研究」の主任研究者である富田専門参考人から、研究結果について御発表いただきたいと思っております。それでは、富田先生、よろしく申し上げます。

○富田専門参考人 それでは、よろしくお願ひいたします。

平成28年、29年度の2年間、バシトラシン耐性腸球菌について解析を行いました。その後、1年ちょっと研究を継続しておりますので、その結果も含めて、こちらで御報告させていただきます。

バシトラシンですけれども、先ほど事務局のほうからお話がありましたように、いわゆる高度耐性バシトラシンの機序としましては、本来持つバシトラシンに対する耐性遺伝子の*bcrRAB*及び*bcrD*を獲得することによって、高度耐性化すると考えられております。

今回の私たちの研究に先立ちまして、2000年代初期に台湾のVREの解析を行う機会がありました。その中で、ヒトと家畜の両方に、非常に同一の株がVREとして広がっているということ、そして、このVREに、バシトラシン耐性をコードするバンコマイシン耐性を含めた多剤耐性プラスミドが非常に広く、家畜環境とヒトの臨床株に広がっていることを明らかにしました。さらにはこのプラスミドは非常に高頻度で伝達する、いわゆるフェロモンプラスミドと呼ばれるプラスミドが腸球菌の特に*E. faecalis*株に広がっていることを明らかにしております。

このプラスミド上には、バンコマイシン耐性遺伝子と、先ほど申しました *bcr* 遺伝子群が同一プラスミド上に乗っており、これが環境中及びヒトの中に広がっていることを明らかとしました。この先行研究に基づきまして、平成28年、29年度に国内で流通する食肉について、腸球菌のバシトラシン耐性及びプラスミドの解析の調査を行いました。

2016年、国内の3つの県から、これは食肉検査処理場の食肉検体ですけれども、110検体及び2017年にやはり110検体を用いました。また、輸入鶏肉としまして、ミンチ肉を2016年に約80検体、2017年も88検体収集しまして解析を行いました。また、2017年には、鶏肉だけでなく豚肉及び牛肉についても解析を行いました。

解析方法としましては、食肉及びそのスワブサンプルに関しまして、腸球菌の選択培地であるエンテロココセルを使いまして培養を行いました。この検出のときに、バシトラシンを含む培地及び含まない培地を用意しまして、それぞれに塗布し、得られた腸球菌について解析を行っております。

まず、薬剤を含まない培地上で選択したもののデータになります。これは2016年に収集したものになります。ちょっと細かいのですが、17年、16年の2年間はこのような結果となりました。

食肉から腸球菌の検出におきましては、鶏肉において約8割の検体から腸球菌種が分離されます。主に *E. faecalis* 及び *E. faecium* が主な菌種でありました。また、豚肉においては約半分から腸球菌を分離しました。また、牛肉に関しましては3割ほどから腸球菌を分離しました。

これらの腸球菌について、バシトラシン耐性及びバシトラシン耐性遺伝子の有無を確認しました。用いた方法としましては、バシトラシンの *bcrD* 遺伝子をPCRで検出する方法を用いました。

私たちの研究を行うに当たりまして、バシトラシンのブレイクポイントが明らかではなかったために、まずは、非選択培地、いわゆる抗菌薬を含まない培地で得られた腸球菌について、バシトラシンのMICを測定しました。

そうしますと、ここに示しますように、約16 U/mlあるいは32 U/mlを谷としまして、二峰性の分布となりました。恐らくこのことから、いわゆる微生物学的なブレイクポイントとしては32 U/mlが適当であろうということでこの解析の継続を行いました。また、同時に *bcr* 遺伝子の有無をPCRで確認をしまして、このブレイクポイントよりもMICが高い株について、*bcr* 遺伝子を保有する株の割合が非常に高いということが分かりました。

このように、ほぼ32 U/ml以上のものは *bcr* 遺伝子を保持している。特に、*E. faecalis* においてはこの傾向が顕著でありました。

これが、抗菌薬、バシトラシンを含まない選択培地で選択して得られた菌の結果になります。いわゆる定量的な検出法です。

国内の鶏肉からは約3%前後の *bcr* 遺伝子保持腸球菌株が分離されました。また、輸入鶏肉からは約3割から4割が陽性となりました。一方、国内のみですけれども、牛肉あるいは

豚肉からは、バシトラシン耐性遺伝子を保持する腸球菌は分離されませんでした。

これはヨーロッパから報告されました2016年の大腸菌で、第三セフェム抗菌薬に対して耐性を持ちますESBLあるいはAmpC産生遺伝子の保有状況を示したのですが、これは定量的な方法のデータとなりますけれども、約2.2%がブロイラーから検出されたというデータになります。バシトラシン耐性腸球菌に関しましても、これとほぼ同等の分離頻度だったと考えられます。

一方で、培地にバシトラシンを添加してスクリーニングをしました結果がこれになります。実際には、バシトラシンを10 U/mlの濃度で加えて選択をしております。16年度、17年度の結果になりますけれども、合わせますとこのようになっております。

*bcr*耐性遺伝子を保持する鶏肉としましては、50%から60%の陽性率であったということ、また、そのほとんどが*E. faecalis*株であったことが分かりました。一方、豚肉では1.7%、牛肉では0%の検出率であり、非常に低いことが分かりました。

これがまとめになりますけれども、定性的な検出法によりますと、2016年、17年度ともに40から60%の鶏肉からバシトラシン耐性腸球菌株が検出されました。一方、輸入鶏肉からは、58%から65%のバシトラシン耐性腸球菌が検出されたことになります。

この値は、先ほどの2016年にヨーロッパから出されました大腸菌における、いわゆる広域βラクタム系薬耐性大腸菌の頻度とほぼ同じぐらいで、ここでは57.4%であります、これと同じような結果ということが分かりました。

さらに、このバシトラシン耐性遺伝子がプラスミド上にあるかどうかというのを、伝達を見ましたところ、ここにありますように半数ほど、特に*E. faecalis*株の半数以上のもので固形培地上での伝達が認められました。恐らく、プラスミド上に存在すると考えられます。特に*E. faecalis*株のバシトラシン耐性遺伝子保持株で高頻度で伝達が認められました。

台湾の我々の以前のデータからは、液体培地中でも高頻度で伝達するフェロモンプラスミド上にこのバシトラシン耐性がありましたので、今回も液体培地中での伝達の解析を行いましたところ、やはりフェカーリスにおいて*bcr*遺伝子が高頻度に伝達する株が2割から3割ほど検出されました。このフェロモンプラスミドは培養上清中に腸球菌の*E. faecalis*株が分泌しますフェロモンによって高頻度に伝達が誘導されます。複数のフェロモンが報告されており、今回確認したところでは、c0B1というフェロモンに反応して高頻度で伝達するプラスミドが多く存在しました。これは同じプラスミド上でほかの耐性遺伝子が乗っているかどうかの伝達性を見たものですけれども、バシトラシン耐性のほかにエリスロマイシン耐性、一部テトラサイクリン、さらにカナマイシン、ストレプトマイシンなどの耐性が同時に伝達しました。17年度も同じような傾向でありました。いわゆるバシトラシンだけではなく、多剤耐性プラスミドが存在して、これが腸球菌の*E. faecalis*株で広がっているということが示されました。

このフェロモンプラスミドを持つ株を集めまして、腸球菌の染色体の遺伝子型をパルスフィールド電気泳動ゲルで調べましたところ、一部はクローナルでありましたけれども、

多くが異なるクローンであることが分かりました。また後で御説明しますが、国内で分離されたバシトラシン耐性腸球菌もここに加えておりますが、ヒトから分離されましたバシトラシン耐性腸球菌と同一のものは、環境中からは認められませんでした。

染色体型を調べるMLST解析によりまして、これらの株を調べましたところ、ほとんどが異なるタイプに分けられまして、異なる遺伝子背景を持った腸球菌株が耐性化しているということが分かりました。

バシトラシン耐性がフェロモンプラスミドにコードされる株からプラスミドのDNAを抽出してそのパターンを比べてみました。ここに示しますように、一部、同一のものがありますが、多くは異なるパターンとなりました。

これらのフェロモンプラスミド上には、先ほど示しましたようにエリスロマイシンあるいはテトラサイクリンあるいはカナマイシン、ストレプトマイシンなどがコードされているものがあり、ここの中からここに示しますような一部の多剤耐性でかつフェロモンプラスミドで同定されたものを集めて、プロファイルを解析したものがこれになります。一部似ていますが、異なるパターンということが分かりました。

こちらの左側の6株が国内分離株、右の4株が国外の鶏肉からの分離株になります。あとで示しますが、国内からの2つのプラスミド、あるいは国外からの3つのプラスミドについて、研究終了後に、我々の研究でプラスミドのDNA配列の解析を継続しております。

これは2年間の総括になります。今、データでお示したとおりになります。この後、1、2年研究を継続しまして、ヒトからのバシトラシン耐性腸球菌株の分離と解析を行っております。

材料としましては2011年から16年までに分離されたヒト由来の臨床分離株、このうち腸球菌のフェカリス株を1,708株の解析を行いました。バシトラシン耐性と考えられます株を選びまして、菌種の同定及びPCRによる *bcr* 遺伝子の確認、さらにはフェロモンプラスミドの有無、さらに解析を行っております。

1,708株のうち9株が高度バシトラシン株であり、そのうち7株について *E. faecalis* 株でかつ、*bcr* 耐性遺伝子を保持している株でありました。約0.4から0.5%ということが分かりました。家畜から分類される頻度に比べると、はるかに低いと一応考えております。

この9株のうち、バシトラシン耐性が高頻度に伝達するものを確認しましたところ、このうち2株について高度伝達性が認められ、それぞれフェロモンのcAM373あるいはcCF10というフェロモンに反応して伝達することが明らかとなりました。

さらに、このフェロモンプラスミド上にはバシトラシン耐性のほかにエリスロマイシン、クロラムフェニコール、カナマイシン、ストレプトマイシンをコードすることが分かりまして、いわゆる多剤耐性フェロモンプラスミドであることが分かりました。このうち2つのプラスミドについて、プラスミドのDNA配列の解析をしております。

先ほど示しましたいわゆる、環境、鶏肉から分離されましたフェロモンプラスミド5個及びヒトから分離されました2つについて、プラスミド全体の解析を行っておりますけれども、

ここでは分かりました一部の配列を示します。

赤い領域がBCR遺伝子領域になります。いわゆるバシトラシン耐性領域になります。そのほかがプラスミド全体の配列になっております。この上のCBの株に関しましては、いわゆる鶏肉由来です。上2つに関しましては国内産の鶏肉、このCB58、62、70に関しては国外の鶏肉由来、下の2つに関しましては国内の臨床株になります。

ここで示しますように、鶏肉から分離されたものは一部プラスミドの構造に類似性が認められますが、ヒトから分離されたものに関しましては、かなり違っているということが分かっております。

バシトラシン耐性をコードする周辺構造をより詳しく見たものがこの図になります。ここで示しますように、家畜由来とヒト由来では、バシトラシン耐性遺伝子は類似してはいますが、周辺構造に関しましてはやや異なる顔をしていることが分かりました。

一応論文上、この周辺構造を基にタイピングがされておまして、ⅠからⅢに分かれておりますが、ヒトから分離されたものに関しましては、Ⅰ型と分類されるようです。また、家畜からに関しましては主にⅢ型、あるいは不明のものが1株ありました。

さらに、*bcx*遺伝子領域のそれぞれの配列をデータベース上にあるものと比較をしました。細かいのですが、上の2つがヒト由来の*bcx*遺伝子、下の5個の赤い領域が家畜由来の耐性遺伝子になります。見て分かりますように、この系統樹からは随分離した領域にあるということが分かりました。恐らくはそれぞれ異なる時期やイベントで耐性遺伝子が獲得されたと推定されます。

今回、私たちの追加したデータをまとめたものがこれになります。

ヒト臨床由来株の高度バシトラシン耐性腸球菌、フェカーリスというものは、分離頻度としては、非常に低く0.4%であったということ。また、その宿主型も鶏肉由来の腸球菌とは異なっていました。また、*bcx*耐性遺伝子がフェロモンプラスミドにコードされるものは9株中2株ありまして、それらは多剤耐性プラスミドであり、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、カナマイシン、ストレプトマイシンをコードするものでありました。それぞれcCF10、cAM373に反応性を示しました。

また、プラスミドの塩基配列の決定は一部になりますけれども、これまで解析したところでは、食肉由来の株に合ったフェロモンプラスミドとヒト由来のプラスミドでは構造がやや異なっていて、関連性が高いとは言えない状況だと考えます。簡単ではございますが、以上になります。

○田村座長 富田先生、どうもありがとうございます。ただいまの御発表について、何か御質問がありましたらお願いいたします。

○荒川専門委員 よろしいですか。

今の富田先生の御発表ですと、この*bcx*の遺伝子を持っているのは、そんなに頻度としては多くないという理解でいいのですよね。

○富田専門参考人 ヒトから分離されたものに関しては低いということですよ。

○荒川専門委員 豚とか、動物から出たものは、今回は。

○富田専門参考人 分離頻度からしますと、食肉にいる腸球菌が非常に高い頻度で持っていることが分かりました。

○荒川専門委員 今日の資料4の3ページには、バシトラシン耐性の腸球菌がブレイクポイント128 µg/mLで判定すると44.3%あると書いてあるのですが、この44.3%に相当するものは、ほぼ全て*bcr*を持っているという理解でいいですか。

○富田専門参考人 我々の解析からしますと、今回、ブレイクポイントは32 U/mlで切っていますが、それよりも高い腸球菌、特に*E. faecalis*に関してはほぼ全部がBCR遺伝子を持っていました。

○荒川専門委員 このバシトラシン耐性は*bcr*の遺伝子で説明はつくという理解でよろしいですか。

○富田専門参考人 はい、そうです。

○荒川専門委員 分かりました。この*bcr*以外の何か耐性機序で耐性になるということは、腸球菌ではまだ言われていないですね。

○富田専門参考人 論文上は、言われてはいませんが、*E. faecalis*に関しては恐らく*bcr*遺伝子がメインだと思われそうですが、ここで示したように*E. faecium*に関しましては、やや高いものであっても、32 U/ml以上であっても*bcr*遺伝子を持たないものが一部見られています。この図の右側になります。

なので、*E. faecium*に関しては、高度といっても64 U/mlあるいは128 U/mlのMICになるのですが、そこのところで、恐らく別の耐性機序があると考えます。ただ、同定はされていません。

○荒川専門委員 どうもありがとうございました。

○田村座長 ほかに何かありましたら、お願いします。どうぞ。

○池専門参考人 2016年のバシトラシンの伝達を見た*E. faecium*の36株、*E. faecalis* 133株、これらの由来はどこから来たのですか。各県のもの全部集めた日本の株ですか。

○富田専門参考人 いえ、国外と国内を交ぜた両方があります。

○池専門参考人 分離した株を全部見ているわけ。

○富田専門参考人 はい。

○池専門参考人 分かりました。

それから、STタイプを見ているのですが、STのこれは*E. faecalis*のクローナルコンプレックスの中でどこに属するかは検索していないですか。

○富田専門参考人 これでは見ておりませんが、それぞれの遺伝子パターンというか数字を見ていただくと分かりますけれども、それぞれ番号が随分離れていますので、近いというわけではなさそうです。

○浅井専門委員 最後のほうの表で、ヒトの臨床由来株の伝達性の薬剤感受性試験というスライドで、エリスロマイシンの耐性が比較的多く存在しているのかなと思うのですけれど

ども、食肉だとかそういうものはどんな感じだったのかなというのと、ほかの共耐性を示すものにどういふものか考えありそうかという話と、あとその耐性機序というのは、そのプラスミドと一緒に乗っかっているのかどうかというのを教えてください。

○富田専門参考人　こちらは2016年のデータを示していますがけれども、エリスロマイシンのほかに、テトラサイクリン、カナマイシン、ストレプトマイシンが、同時に耐性が移るということから同じプラスミド上に存在していると考えております。今回、たまたま2株臨床から分離された株に関しては、同一の耐性ではないのですが、クロラムフェニコールをヒトのほうは持っている、家畜のほうは持っていないということが分かっております。

ここでは示しておりませんが、耐性遺伝子の解析もこれと同時に進めていて、一部構造は分かっていますが、ヒトで広く広がっているもののセットというよりは、家畜で分離されたもので報告されたものと類似した構造が食肉から見られるということが分かっております。

これはほかの報告になりますけれども、今のところ、恐らくこれと類似の構造だろうと予想しております。

○田村座長　ほかによろしいでしょうか。

○菅井専門委員　バシトラシンの耐性が食肉とかですと、50%ぐらいあるということだったと思うのですが、現在は、バシトラシンは使われていないのですよね。でも、これだけあるというのは、ほかの薬剤で留め置かれているのか、何かその辺の考察というのがありますか。

○富田専門参考人　こちら辺はちょっと分からないのですが、今回、2016年と17年に集めた株であるということと、さっきヨーロッパのデータを示しましたが、恐らくヨーロッパでも、いわゆる第三セフェム系抗菌薬を使うことはしなくなったはずだと思うのですが、ヨーロッパにおいてもやはりブロイラーからは高頻度というか、今回と同じぐらいの頻度で、大腸菌の耐性株が得られるということで、すぐに使用を止めたとしても、環境中にはある程度、継続して存在するのかなとは予想しております。

今後、例えば、バシトラシンを使わなくなった場合にこれがどうなるかというのは、やはり見ないといけないかなと思っているのですが、現時点の分はこの2年間のデータになります。

○浅井専門委員　プラスミド上に、トキシンアンチトキシンみたいな保持されないといけないような仕組みというのは見つかっていないのですか。

○富田専門参考人　フェロモンプラスミドは、比較的大きいのですが、比較的維持されやすいというか、安定だと思います。非常にコピー数が少なく、なかなかキュアリングで落とすのは難しく、一般には維持されていくものだと思います。

もちろん多剤耐性ですので、バシトラシン以外の抗菌薬が投与されれば、恐らく選択圧としては働き得ると思います。

○池専門参考人 評価の問題で参考になると思うのですが、台湾の株から分離されたpTW9の図にはβ-ラクタマーゼのペニシリン分解酵素の遺伝子が存在しますよね。今回、日本の国内の株の耐性を見たときに、ペニシリン耐性は持っていない。少なくとも高い耐性はないようですね。

○富田専門参考人 データとしては、ここのアンピシリンのところがありますけれども、2～4 U/mlと低い値ということでした。

○池専門参考人 分かりました。

○田村座長 よろしいでしょうか。それでは、再び事務局から資料の説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、今までの情報を基にハザードの特定に関する検討について御説明いたします。

まず、資料2を御覧ください。

こちらは前回、サルファ剤について検討いただいたときの手順と同様のものなのですが、簡単に概要と、サルファ剤と異なっている点について御説明します。

まず、こちらの資料2の1から裏面にかけて5まであるのですけれども、1～5に該当する細菌を検討対象としてピックアップいたします。

サルファ剤と異なる点としては、バシトラシンは動物用医薬品としての承認がありませんので、1の適応症の有効菌種に該当するものがないという部分です。

資料3が、こちらの考え方に基づいて、家畜の病原菌はあまり該当がないですが、資料3の左側の検討対象となる理由の部分で、2の食品由来病原菌は、国立感染症研究所のウェブサイトで、食中毒と腸管感染症として挙げている感染症のうち、細菌以外のものなどを除いたものについてピックアップをしております。

3の医療において治療対象としている病原菌については、先ほど申し上げたように、バシトラシンを推奨薬としているものはございませんので、今回は該当なしで丸がついておりません。

4の指標細菌については、腸球菌と大腸菌をピックアップしております。

以上の過程で通し番号1から9まで、9菌種をピックアップしてきておまして、これらについて、資料3の真ん中の上部に【発生】【暴露】【影響】という3段階の検討を行いました。全てに丸がついたものをハザードとして特定するという流れで検討いただいております。

つまり家畜で亜鉛バシトラシンを使用することで耐性菌が選択され、その耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、その結果、当該耐性菌が原因となる感染症の人の治療に影響を及ぼす可能性があるものがハザードとして特定されます。

まず、通し番号5番以降の大腸菌、病原大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、エルシニアについてなのですが、バシトラシンが抗菌活性を示さないグラム陰性菌のものなので、バシトラシンを使用することによる選択は起こらないとして、発生の部分にバツがついております。【発生】【暴露】【影響】全てに丸がついたものが一番右側の評価書のハザー

ドの特定に係る検討で、ハザードとして特定されてくるものですので、発生にバツがついたものについては特定されないとして、一番右側もバツにしております。

また、1から4番の菌種については、亜鉛バシトラシンに対する耐性が家畜の由来の株で認められておまして、また、食品を介してヒトに伝播する可能性があるということで暴露まで丸がついておりますが、最終的にヒトの医療用医薬品として承認されているものは軟膏のみであり、推奨薬とされている感染症がないため、影響の部分がバツとなり、全体を通してハザードとして特定をされるものはないという案になっております。

1点ポイントとして、腸球菌については、先ほど富田先生の御発表も踏まえまして、特に御確認をいただきたいと考えております。

資料3の丸、三角、バツの理由を詳しく記載している資料が、資料4に当たるのですが、こちらの腸球菌の部分を用いて御説明いたします。

3ページ目を御覧ください。

まず、腸球菌の発生の部分についてですが、動物の腸管内に常在する細菌ということと、先ほど御紹介したように、JVARMの結果でもMICが高い株が見られておりますので、亜鉛バシトラシンの使用により耐性菌が選択される可能性はあるとして、発生は丸としております。

次に暴露についてですが、1ポツ目は食品安全委員会の調査事業です。こちらは平成18年から19年に食肉由来の細菌の感受性調査を行っているものなわけですが、こちらの結果で市販食肉からバシトラシン耐性の腸球菌が分離されております。また、バンコマイシン3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を添加した培地でスクリーニングした豚肉及び鶏肉由来腸球菌からバシトラシン耐性株が確認されているという結果を御紹介しております。

2ポツ目は、富田先生から先ほど御発表いただいた研究課題の概要を記載しているものですので、詳細は割愛させていただきますが、バシトラシン耐性ととともに、他のマクロライド、テトラサイクリン、アミノグリコシド系薬剤などに対して耐性を示すものがあり、同時に伝達するものもあったということを記載しております。

以上から、バシトラシンの耐性を持った腸球菌が、食品を介してヒトに伝播する可能性はあるということで丸にしております。

最終的に一番右の影響の部分なのですが、腸球菌を起因菌とする感染症のうち、この影響の部分では、ヒトの主要な感染症が網羅されているという考えから、1類から5類感染症について通常検討をしています。腸球菌による感染症としては、VRE、つまりバンコマイシン耐性腸球菌の感染症が5類感染症に分類されております。VREの治療にはリネゾリド又はキヌプリスチン/ダルホプリスチンが使用されておまして、バシトラシンは使用されないということで、影響の部分はバツとしています。

先ほどの富田先生の研究の内容も踏まえまして、バシトラシンと同一のプラスミド上に、複数の耐性遺伝子がコードされ、同時に伝達されることが報告されておりました。これは、バシトラシンを使用することによってほかの薬剤耐性を同時に選択する可能性について示

唆する御報告ですが、共耐性の可能性について、考慮を検討していくべきなのかというところが、1点御確認いただきたいところです。また、こちらはあくまで事務局案なのですが、もし共耐性を考慮したとしても、これらのアミノグリコシドやテトラサイクリン、マクロライド系の薬剤をVREの治療に用いることは現時点ではないということから、影響の部分は変わらずバツになるのではないかなと考えておりますが、この考え方についても併せて御確認をお願いしたいと思っております。

先ほど富田先生の御発表の中で、食肉由来のものとヒト由来のプラスミドは傾向が異なっているようだという発表などもありましたが、今、申し上げた2点について先生方に御審議をお願いしたいと考えております。以上です。

○田村座長 ただいま事務局から説明があったとおりなのですが、まずは、共耐性についての御意見が何かありましたらお願いします。

○荒川専門委員 富田先生に教えていただきたいのですけれども、一応、今のところはVREを運んでいるプラスミド上には*bcr*遺伝子を持ったものではなくて、別々のプラスミドに載って動いているという理解でいいのでしょうか。

○富田専門参考人 今回報告させていただいた株は、いわゆるバンコマイシン耐性腸球菌ではない株です。我々が集めた食肉検体からはVREは1株も分離されておりませんし、また臨床株でVREは幾つかありましたけれども、この中でバシトラシン耐性を持つバンコマイシン耐性腸球菌も存在しませんでした。なので、台湾では同一にプラスミド上に両方載っていましたが、我々の解析した株の中ではそういうものは1つもございませんでした。

○荒川専門委員 データベース上に載っているいろいろなプラスミド、VREを持っているプラスミドの解析をしても、*bcr*を持っているのは少ないという理解でいいのでしょうか。

○富田専門参考人 全てのデータを解析していないのでちょっと分かりませんが、多分そういう報告は多くはなかったと思います。

○池専門参考人 今、事務局から少し問題点が指摘されたのだけれども、そのアミノ配糖体耐性について、バシトラシンを持っている株におけるゲンタマイシン耐性株の比率はどれくらいあるのですか。JVARMかJANISでもいいけれども、あるいは、そうでないものについての比率というのはどれくらいあるのかなと。

というのは、このバシトラシン耐性プラスミドがあればアミノ配糖体耐性率が高いのか知りたいのだけれども、一般的な分離株との比較というデータはないのかな。

○平松評価専門職 JVARMのデータでバシトラシン耐性を持っているものと持っていないもので、ゲンタマイシンの耐性がどう違うかというデータは、現時点では手元になくて分からない状況です。

○池専門参考人 バシトラシンの解析の中でのゲンタマイシン耐性の比率はどれくらいありますか。パーセンテージでおおよそ。

○富田専門参考人 手元にはないのですけれども、今回解析した中では、一部ゲンタマイシンがリンクしているものもありましたが、頻度的には多くはなかったと思います。実際

に、今回選んだ株は多剤耐性株を選んでいますが、アミノグリコシド系に関しては、カナマイシンとストレプトマイシンはリンクしているのですが、ゲンタが同時期に載っているものというのは、多分1、2割だったと思います。

○池専門参考人 分かりました。

○富田専門参考人 データはここにありますが、一部のものはゲンタが乗っかっていますけれども、頻度的には低かったと思います。

○池専門参考人 高いものではない。

○富田専門参考人 はい。

○田村座長 ほかに何かありますでしょうか。鶏だとすると、カナマイシンに対する耐性がほかの菌種でも非常に高いというのが今の状況ではあります。よろしいでしょうか。

事務局の案で、ハザードとしての考え方について何か御意見ありましたら、お願いいたします。

○池専門参考人 今回の研究の結果も踏まえますと、バシトラシン耐性とペニシリン耐性についても家畜の菌がヒトに伝達し感染症をおこしたとしても、先ほどのお話の中でも、ペニシリン耐性はほとんどないということにおいて、*E. faecalis*の治療にはペニシリンが適応されますので、治療としては問題ないと思います。

もう一つは、*E. faecalis*が心内膜炎の原因菌になります。治療にはペニシリンとゲンタマイシンの併用があります。

ゲンタマイシン耐性の頻度は、大体今の話だと10%そこそこだということであれば、一般的なJANISのデータはでもそんなものかと思います。ですから、家畜由来のバシトラシン耐性株だから問題というものではないであろうと思います。

○田村座長 どうぞ。

○荒川専門委員 池先生の御質問に対してではないのですが、バシトラシンというと、ヒトの医療では治療には使わないけれども、検査に、A群レンサ球菌かそれ以外のものか、β溶血とかα溶血を起こすものが*Streptococcus pyogenes*かどうかということを見るために、バシトラシンテストというものが臨床の検査室では結構やられている検査手法なのです。

*S. pyogenes*自体は、人間からは出ますが、これは家畜から出るのですか。

もう一つ、A群の*S. pyogenes*以外に、*S. suis*というものがありますよね。これはバシトラシン感受性なので、バシトラシンテストをやったときは、*S. pyogenes*と判別をしなければいけないことがあるのですが、*S. suis*は豚にいるものですよ。豚がヒトに来て、敗血症や髄膜炎を起こすことは時々あるので、一応、*S. suis*についてもバシトラシンの評価も最終的にはあまり影響がないと思うのですが、評価の過程で触れておいたほうがいいのかという気はします。

○田村座長 ただいま、荒川先生のほうから、*S. suis*についてのバシトラシン耐性についても、この評価書に触れておいたほうがいいのかという御意見なのですが、

○荒川専門委員 評価したという痕跡を評価書に残しておけばいいかなと思うのです。

○田村座長 *S. suis*について私はあまり情報を持っていないのですけれども、浅井先生、何かありますか。

○浅井専門委員 動物の治療薬として承認がないので、*S. suis*の薬剤感受性を調べるときとかに、バシトラシンを入れてやることは、国内の報告では多分ないような気がします。

それで、ストレプトコッカス自体は、動物のほうだと豚、あとは牛からも分離されたりする事例はあったかと思います。ちなみにプラスミドは、ストレプトコッカスに伝達したりするタイプのものなのではないでしょうか。

○富田専門参考人 今、実際にほかの菌種に動かしたことはないですが、*E. faecium*には行かないので、推定ですけれども恐らく*E. faecalis*のみで他菌種には行かないものと考えます。見つかったという報告も多分ないと思います。

○浅井専門委員 分かりました。

○池専門参考人 もう一つ、評価の問題に関連して、*E. faecium*の問題が残っていると思います。*E. faecium*は、全身疾患の敗血症等の感染症に影響するVREが問題になると思います。VREが広まった原因はアメリカとヨーロッパで違います。アメリカにおいては、*Clostridium difficile*腸炎に内服のバンコマイシンを多く使った結果、臨床の現場でVREが広まり、いろいろな抗菌剤を使う過程において、病原性の高い遺伝系統の株がアメリカの病院に広まったとされています。

一方、ヨーロッパは全く違った原因で広がっています。アメリカはアボパルシンを使ったことないけれども、EUではアボパルシンを使った結果、家畜に広まってそれがヒトに伝播した。ところが、家畜のVREは院内感染菌として広がっていないのです。これはヨーロッパの特徴です。最初VREはヨーロッパで見つかったのだけれども、家畜からヒトに伝播した菌が、病院で発見されましたが、それが結果的に院内感染としては広まらなかったと言われています。ですから、EUのVREはアメリカのタイプと違った株でした。

日本においては、家畜でもほとんど分離されていません。病原性の高い遺伝系統の株も日本の病院には広がっていません。ですから、家畜からヒトにバシトラシン耐性に関連するVREが人に伝播するというのはないことをまとめておけばよいかと思います。

○田村座長 ありがとうございます。それと、JVARMで今のところ、VREは家畜からもう何年も見つかっておりませんので、その辺も記載するというところでよければ。

○浅井専門委員 JVARMはたしか2009年とかそこから、バンコマイシンを調べていないと思います。

○田村座長 いや、調べているでしょう。

○浅井専門委員 いや、以前は調べて、どこかの段階で、今は調べるのをやめてしまっていると思います。

○田村座長 ワンヘルス動向調査検討会の年次報告書にバンコマイシンのデータがついていたような気がしたのだけれども。

○浅井専門委員 2010年ぐらい、途中まででしたよね。違いましたか。最近はやっていないはずです。

○田村座長 2015から2017年度で調べています。今、厚生労働省でやっているワンヘルス動向調査検討会の資料でも、と畜場由来*E. faecalis*、*E. faecium*の感受性試験の資料があると思います。2014年までは調べていないのですが、2015年度から復活して2017年度まで調べて全く検出されていないというものです。

ほかに事務局のハザードの特定がされないということでよろしいでしょうか。今のVREの情報についても追加するという事です。

○矢野課長補佐 申し訳ないです、事務局のほうでもう少し頭の整理をしてから発言しようと思っていたのですが、基本的に今回はバシトラシンの話をする事になっております。バシトラシンに関連してハザードが特定されるか否かという話なのですが、バンコマイシンとバシトラシンの関係と申しますか、それは今回の富田先生の事業で、少なくとも台湾において同じ遺伝子の上に耐性遺伝子が乗っていたと。だから考えるべきだというトーンで評価書に書き込むということでしょうか。その辺りを少し明確化いただければと思います。

○田村座長 そういうことで私はいいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○矢野課長補佐 申し訳ございません。もう1点だけ結論といたしましては、台湾のほうでは確かにそういう事例が見られましたが、日本においてはそういう事例はまだまれである。ですので、今回についてはハザードの特定に関与しなかったというトーンで記載する方向でよろしいでしょうか。

○田村座長 富田先生、何か御意見ありましたら、ぜひ。

○富田専門参考人 大分前のデータなので、今はどうか分かりませんが、2000年当初は、東南アジアは非常にひどい状況だったのですが、その後多分、アボパルシンを中止してVRE自体が環境中から減ってきて輸入鶏肉も大分減っていると思いますので、現時点ではそういう結論でいいのかとは思いますが。

○矢野課長補佐 了解いたしました。では、先生から今、頂戴したトーンで次回評価書案に盛り込ませていただきます。

また座長、事務局から確認がございます。今、何点か先生方から御発言が出まして、例えば*S. pyogenes*であるか否かを定めるためにバシトラシンを検査で使うので、その影響があるのではないかと、あるいは*S. suis*は人間の話ではないのですが、一応検討しましたということで、残したほうがいいのではないかと。この辺りについても次回の評価書案で触れたほうがいいのかどうか。この辺りをちょっと教えていただければと思います。

○田村座長 そういうことで、評価書の中の文章の中に入れる。特に*S. suis*というのはヒトに感染するので、その文言も入れて、最終的な評価書にそれを入れるということで理解しました。よろしいですか。

○荒川専門委員 一応バシトラシンを使った影響がヒトから分離される*S. pyogenes*に影響しているという印象とかエビデンスは今のところないかなと思うのですよね。

だから、*S. pyogenes*は家畜ではあまり出ないのですよね。だから、あまり影響はないというそういう理解で。

○浅井専門委員 あまり出ないと思います。

○荒川専門委員 そうですよね。人間のほうで治療として使っていないので、少なくとも、*S. pyogenes*におけるバシトラシンの耐性株は今のところいない。もしいたら、研究論文発表する価値があるぐらいのものかなと思うのです。

*S. pyogenes*よりも、*S. suis*のほうを評価書の中で検討した結果、ハザードとして加えないというようなものは残しておいてもいいかなという気は個人的には思うのです。

○矢野課長補佐 座長、ありがとうございます。明確化の関係で発言させていただきます。

では、*S. suis*に関しましては、検討したが、ハザードの特定に至らなかったという経緯を評価書案のほうに盛り込ませていただきます。

*S. pyogenes*に関しましては、私のすごくさびついた昔の記憶によると、たしか牛の流産か何かを起こすような気がするのですが、これについては特段残す必要もないということで、今回は記載しない方向にさせていただきたいと思います。座長よろしいでしょうか。

○平松評価専門職 1点追加で失礼します。家畜からのVREということで、農林水産省に確認をしていたのですけれども、ホームページに公開されている平成15年、17年、18年の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査で、バンコマイシン添加培地を用いて腸球菌を選択したのについて、バンコマイシン耐性遺伝子の保有を調査されていて、ホームページ上の公表資料ですと、平成15年はブロイラー由来の1検体から出た2株がバンコマイシン耐性遺伝子の*vanA*を保有する*E. faecium*で、バンコマイシン高度耐性のVREであったという記載がありまして、17年、18年についても、17年が牛由来で*vanA*を持っている*E. faecium*で、平成18年がブロイラー由来で*vanA*を持っている*E. durans*というものが1株、2株報告はされていて、その後、27年から29年度の最近の報告では、見つからなかったというような報告が中心で、まれではあるのですけれども、数株見つかったような状況のようです。念のため補足させていただきます。

○田村座長 先ほど言ったJVARMのデータというのは、薬剤は無添加の培地で調べた結果ということです。それも加えて書いていったらいいのではないのでしょうか。

○平松評価専門職 分かりました。ありがとうございます。

○田村座長 よろしいでしょうか。

○荒川専門委員 この前論議した*optr*というリネゾリド耐性のものがありますよね。フェニコール耐性とか。あれと、*bcrABDR*の遺伝子は、腸球菌とか黄色ブドウ球菌とかブドウ球菌の中に、別のプラスミドとしても共存することはほとんどないという理解でいいのでしょうか。リネゾリド耐性、*optr*のフェニコール耐性。

○平松評価専門職 荒川先生がおっしゃっているのは、クロラムフェニコールの評価書な

どで議論した際の、リネゾリド耐性遺伝子の*optr*が今回、バシトラシン耐性の遺伝子と共存することがないかということですか。

○荒川専門委員 そうですね、同じプラスミド上とか、同じ菌の中に、別のプラスミドの中に載っていて、バシトラシンの選択圧で選択されてくるという可能性と一応評価の中でちょっとしておいたほうがいいのかもかもしれません。

○平松評価専門職 その情報については、もし、先生方の中で御存じの方がいらっしゃったら、ぜひ教えていただきたいです。

○富田専門参考人 3、4年ぐらい前から食肉由来の腸球菌で、先ほどの*optr*とかフロルフェニコール耐性遺伝子なのですが、これの解析をしまして、頻度としては非常に低いレベルだと思います。数%以下の検出率です。これは抗菌薬を入れて検出しているので、定性的ですけれども、非常に低いということと、伝達を見ているのですが、多くの遺伝子はプラスミド性で伝達性はあるといわれていますが、調べる限りでは、いわゆる液体培地中フェロモンプラスミドでコードされているような感じではありませんので、今回、御報告したバシトラシン遺伝子と共存して同時に耐性が移るとするのは、この3、4年間では確認しておりませんというデータを持っております。

○田村座長 どうもありがとうございます。荒川先生、よろしいですか。

○荒川専門委員 今、データベースで調べてみますと、中国の去年の論文で*optrA*と*bcrABDR*を両方持っている。*S. suis*がいるという論文が中国からは出ていますけれども、腸球菌では*poxtA*と。これもフェニコール耐性のもので、幾つか文献があるみたいなので、帰ってから整理してみます。

○矢野課長補佐 了解いたしました。まだ検討しなければいけない共耐性があるということで、幾つか耐性遺伝子の名前を挙げていただきましたので、この後、事務局のほうから情報募集をかけさせていただきますので、そのときに挙げてきたものを評価書に盛り込みまして、次回御検討いただければと思います。

○田村座長 そういう流れということで、バシトラシンはこれでよろしいですか。それでは、富田先生、どうもありがとうございます。

ここで、5分ぐらい休憩を取ってから、3時半からスタートしたいと思います。よろしくお願ひします。

(休 憩)

○田村座長 それでは、再開させていただきます。

次は議題「(2) 家畜に使用するスルホンアミド系合成抗菌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」です。事務局は資料の説明をお願いします。

○矢野課長補佐 座長、ありがとうございます。

その前に、御参考まで早川先生がWebexで参加されておりますので御紹介いたします。

さて、スルホンアミド系合成抗菌剤につきましては、前回ハザードの特定を行っていただきまして、2回目の審議となります。単剤に加えまして、トリメトプリム、オルメトプリムの合剤についても評価を行うことについて、前回のワーキングにおいて合意が得られております。

今回は単剤の評価書案について御審議いただきます。

なお、前回のワーキングにおいて、単剤については、主にヒトの医療分野において食品を介した感染症の推奨薬とされていないことを理由にハザードが特定されませんでした。この審議結果に沿った形で評価書案を作成してあります。

なお、残るトリメトプリム、オルメトプリムの合剤の評価書案につきましては、次回以降、審議をお願いする予定ですが、単剤と合剤の書きぶりを調整する必要があることから、単剤と合剤の審議、双方が完了してから、親委員会のほうに報告をするスケジュールということで考えております。

それでは、詳細につきまして、平松のほうから御説明させていただきます。

○平松評価専門職 それでは、資料5を御覧ください。5ページから御説明いたします。

2の経緯の23行目から説明します。農林水産省からの評価要請には、飼料添加物としてスルファキノキサリン及び動物用医薬品としてスルホンアミド系合成抗菌剤、これは評価要請当時、11成分が該当していましたが、その後、一部成分の動物用医薬品としての承認が整理されたこと、また、一部成分については対象動物が犬、猫や愛玩用の鳥など、食料生産動物ではないということから、現時点で家畜及び水産動物に使用可能なスルホンアミドは33行目から記載しているとおり、7成分がございます。

続いて、38行目から評価の範囲について記載しております。こちらの評価書では、飼料添加物のスルファキノキサリン及び動物用医薬品の主成分であるスルホンアミド系を系統として評価を行います。

ただし、6ページの1段落目に記載がありますが、水産動物に使用するものは別途評価を行うことを記載しています。

また2段落目で、今、矢野からも御説明しましたが前回御確認いただいたとおり、トリメトプリム、オルメトプリム配合剤である、ST合剤等については別途評価を行うことを記載しています。

このため、ここから先の記載については、トリメトプリム、オルメトプリムとの配合剤としてのみ承認されている成分については、基本的には、承認状況などは記載しておりません。

少し飛んでいただきまして、7ページから、スルホンアミド系合成抗菌剤の名称、化学構造等を記載しております。評価の対象は、スルホンアミド系全体であります。例として、現在、家畜に使用できるもの、つまり飼料添加物のスルファキノキサリン、並びに動物用医薬品のスルファジメトキシム、スルファモノメトキシム及びスルファジミジンについて、表の1-1から1-5に示しております。

なお、スルファジミジンについては、クロルテトラサイクリン塩酸塩との配合剤としてのみ承認されておりますが、ST合剤ではないのでこの評価書案に記載しておりません。

続いて、9ページの表2は、国内のヒト用、家畜用スルフォンアミド系合成抗菌剤の承認、指定状況をまとめております。ヒト用の医薬品につきましても、ST合剤については除外をしています。ヒト用医薬品には、スルファジアジン、スルファジアジン銀、サラゾスルファピリジンがありますが、いずれも家畜では使用されておりません。

続いて、10ページの表3に家畜での使用方法、有効菌種等をまとめております。牛、馬、豚及び鶏の呼吸器病、消化器病等に経口または注射剤として使用されます。また、細菌感染症だけでなく、原虫病に対しても使用されています。

この表3について、1点修正がありまして、スルファジメトキシンの経口投与剤の対象動物が鶏のみになっておりますが、豚も対象となっておりますので、豚の部分にも丸をつけるように修正いたします。申し訳ございません。

10ページの25行目からは飼料添加物に関する記載です。アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンとして、1979年に飼料添加物として指定されております。

11ページの8行目から記載がありますが、こちらは鶏用の飼料に60ppmの添加量で使用することと定められております。また、表4にあるとおり、飼料添加物は第1欄、第2欄、第3欄と区分なしのものに分類されておりますが、スルファキノキサリンを含むアンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンは第1欄に分類されておりまして、同一欄内の飼料添加物とは併用することができません。対象家畜を整理しますと、表5に掲げた第3欄のいずれか1成分及びビコザマイシンと併用することができます。

続いて、12ページの使用状況について、13ページの表6が動物用医薬品の販売量です。上から畜種別の販売量とその合計したもの、また、一番下にサルファ剤以外も含めた全ての動物用保菌生物製剤の総計を御参考に示しています。

表6の値は、配合剤として販売されている量も含めた合算値を記載しておりますので、各成分、スルファジメトキシンの場合、スルファモノメトキシンの場合、単剤と配合剤どの程度の割合で販売されているかという御参考に表7をお示ししております。

スルファジメトキシンの場合は7から9割程度、スルファモノメトキシンの場合は8から9割程度が単剤として販売されておりまして、単剤としての販売が中心です。

こちらの表6と表7について先ほど浅井先生から御指摘いただきまして、表6のスルファモノメトキシンの場合、スルファジメトキシンの合計の部分の値と、表7のスルファジメトキシンの場合、スルファモノメトキシンの場合を全て足し合わせた値が一致しないという御指摘をいただいております。現時点で明確な理由は分からなかったのですが、確認して修正をしたいと思っております。

表6については動物医薬品検査所で公表されている公表資料から記載を取ってきているのですが、表7については農林水産省に依頼をして製品別の販売を総計して出していただいたものを記載しておりまして、出典が違うことが、合計が一致しない理由かもしれないの

ですが、表6の中で比較をする分、また表7の中で比較をする分にはデータについては問題ないと考えております。そのため、大きな影響はないと考えておりますが、確認いたします。

続きまして、14ページの上半分に販売量の傾向をまとめております。スルファジメトキシシン、スルファモノメトキシシンともに全体としての使用料は2009年時点と比較すると減少傾向です。スルファジメトキシシンは、約6割が豚用に販売され、スルファモノメトキシシンは約4割が豚用、次いで肉用牛、乳用牛に2割ずつ販売されているような状況です。

14ページの15行目からは飼料添加物に関する記載です。こちらは、事前確認時点から削除している部分がありますが、こちらはアンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンについては、飼料安全法に基づく特定飼料に指定されておりましたので、その関連の記載を削除して、表8についても、特定添加物の総計にスルファキノキサリンの量が含まれてこないのので、比較するような意味合いで記載していたのですが、そぐわないため削除しました。

飼料添加物としての流通量は、動物用医薬品と比較すると少なく、2018年で言うと540 kgとなっておりまして、2009年と比較すると、やや減少傾向が見られます。

続きまして、15ページは海外における評価状況等の部分ですが、こちらサルファ剤の薬剤耐性菌に関する評価事例を見つけることができませんでしたので、ここには海外の重要度ランク付けにおけるサルファ剤の位置づけについて記載しております。

詳しくは後述しているのですが、日本のランク付けでは、まずST合剤は3段階中2番目のⅡに、その他のスルフォンアミド系合成抗菌剤は3段階中一番下のⅢに分類されております。

一方、海外では、WHOはサルファ剤単剤とST合剤をまとめて3段階中2番目の「Highly important」に、米国ではサルファ剤単剤はランク付けの対象になっておらず、ST合剤については3段階中一番上に、オーストラリアについてはサルファ剤単剤を「Low」ST合剤を「Medium」に分類しているという状況です。

15ページの28行目からは薬物動態についてです。スルフォンアミドが経口投与された場合は、大部分が小腸から吸収されます。吸収は良好で、最高血中濃度に達する時間は、牛以外の動物では4から6時間、牛では12から20時間とされています。

注射後の血中濃度の持続性は、一部を除き24時間以上と長く、体内の各組織への部分も良好です。乳汁中への移行も認められます。

一般的にスルフォンアミドは体内への吸収と分布度が高く、持続性がよいため注射後の残留期間が比較的長くなるとされています。排せつについては、大部分が尿に排せつされます。スルファジメトキシシン及びスルファモノメトキシシンは血中半減期が長い長時間作用型、スルファジミジンは吸収や排せつの早い短時間作用型に分類されています。

続きまして、16ページの25行目から抗菌活性について記載しております。スルフォンアミドは葉酸合成系のジヒドロプロテイン酸合成酵素(DHPS)に対する競合阻害作用があり、細菌が葉酸を合成する過程におけるパラアミノ安息香酸(PABA)の正常な利用を阻害する

ことで、DNA合成を阻害します。

17ページの1行目にありますが作用のタイプは静菌的な作用です。葉酸代謝拮抗薬のトリメトプリム、オルメトプリムと同時にST合剤として投与することで、微生物の葉酸合成過程が連続して二重に遮断され、相乗的な抗菌活性が得られます。抗菌スペクトルについては、サルファ剤はグラム陽性菌、陰性菌に抗菌作用を示しますが、抗酸菌、トレポネーマ、コクシエラ、マイコプラズマ、レプトスピラ及び腸球菌はサルファ剤に耐性を示します。表9には参照菌株に対するMICを示しています。

続いて18ページの4行目から、家畜の適応症から想定される有効菌種に対するMICの記載です。結果を表10としてまとめております。こちらが病原菌のデータでして、20ページの6行目あたりからが食品媒介性病原菌及び指標細菌に対するMIC分布の記載です。

10行目から記載しておりますが、腸球菌はサルファ剤に耐性です。その他、大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターについてはJVARMのデータを13行目から記載をしております。具体的なデータについては、21ページから22ページにかけて、大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターの表を表11、12、13として掲載しております。

大腸菌、サルモネラは2004年から2007年、カンピロバクターは2003年から2007年のデータを示しています。特に大腸菌、サルモネラでは、MIC50、MIC90が測定範囲の最大値である512 µg/mL以上を示しています。ブレイクポイントは二峰性を示さないため、設定ができず、耐性率は示されていないのですが、少し後ろの23ページに参考に海外のデンマークの情報を掲載しており、こちらでは大腸菌がブレイクポイントを64µg/mLに設定をして、牛では5～11.8%、豚では29.5～42.1%、肉用鶏では13.1～28.4%という耐性率になっております。また、サルモネラでは、ブレイクポイントを256µg/mLと設定して鶏で52.4～83%の耐性率となっています。

このデータを参考にしますと、日本の大腸菌、サルモネラでは、ほぼ全て耐性と考えることもできるのかなと思います。このような状況もあり、2008年以降はJVARMについてはST合剤の感受性試験に切り換えられたと伺っております。そのため、サルファ剤単剤の感受性については、2007年までのデータのみがありまして、こちらにも掲載しているというものです。

20ページで青くマーカしているJVARMの結果概要につきましては、事前の意見照会の際にも伺ったのですが、少しブレイクポイントが設定できないということもありましてJVARM耐性率を何%でしたと明確に記載するような、耐性が高かった低かったという記載ができておらず、純粹にMICの分布について言及するような記載にとどまっております、もう少しこういう表現ができるのではないかという御意見がありましたら、ぜひお願いしたいと思っております。

ここの部分について最後の1点、早山先生から事前にサルモネラの血清型について、デンマークのデータは*Salmonella* Typhimuriumということですが、国内の株は血清型に偏りがあるかという御質問をいただいております、結論から申し上げますと、2000年から2007

年時点の分離されたサルモネラについて見ますと、ブロイラーではInfantisが多く、牛と豚ではTyphimuriumが多いという状況で、それが2000年から2003年。2004年から2007年については、鶏ではInfantisがやはり多いのですが、Schwarzengrundが次点で多くなっていて、豚ではTyphimuriumが多いという状況で、それらの株が全て含めてこの表12の結果となっている状況ですので、Typhimuriumだけというものではありませんでした。説明は以上です。

○田村座長 事務局から抗菌活性まで説明がありました。

何か御質問、御意見がありましたらお願いします。

先ほど説明があったように、2007年以降はもうサルファ剤単剤でのMICの試験はやっておりません。当時は指標菌の大腸菌と腸球菌とサルモネラとカンピロバクターを調べていたのですけれども、MICが完全に振り切れて、全て耐性であったということで、以降、調べておりません。よろしいでしょうか。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、引き続き資料5の24ページをお願いいたします。

ここから耐性機序について御説明します。スルホンアミド耐性の主な機序は、スルホンアミドが競合阻害作用を示すDHPSをコードする*folP*遺伝子の変異、またはDHPS代替酵素をコードする*suI1*から*suI4*遺伝子の獲得によって生じ、これらの遺伝子の産物はスルホンアミドに対する親和性の低下が見られることが知られています。

その他、スルホンアミド耐性を付与するものとして、8行目から記載していますが、*suIX*や*suLR*遺伝子の報告や、19行目から記載しておりますが、膜透過性バリアや薬剤排出ポンプによる耐性付与の報告もございます。

また、*folP*遺伝子の変異については、12行目から記載していますが、各菌種で具体的にアミノ酸置換とどのような変異が起こるかというところも報告がございますので、それについて記載をしております。

27行目から耐性遺伝子の分布についてです。今、御紹介した*suI1*から*suI4*の遺伝子が様々なグラム陰性菌のプラスミド、トランスポゾン、インテグロン等の可動性の遺伝因子、MGEから検出されております。

25ページの1行目から各遺伝子が主に検出される遺伝インテグロン、プラスミド等に関する報告を記載しております。例えば、*suI1*であればクラス1インテグロンの構成遺伝子としてほかの薬剤耐性遺伝子とともに見いだされることは多いと記載しています。

続きまして、16行目から伝達についての記載です。これまで記載しているとおり、MGE上から*suI*遺伝子が検出されておまして、21行目以降は各MGE、プラスミドやインテグロンについて、伝達に関する情報を記載しております。

26ページの15行目から、交差耐性についてです。スルホンアミドの系統内では交差耐性が認められる一方で、ほかの系統との交差耐性はないとされております。なお、薬剤トランスポーター等がほかの薬剤とともにスルホンアミドへの耐性付与に関与する報告はあるため、18行目以降に記載をしています。

26ページ25行目からが共耐性に関する記載です。前述の*suI*遺伝子がほかの抗菌性物質

に対する耐性遺伝子と同じMGE上に検出される報告が海外のものを中心に多く見られますので、以下、菌種別にまとめて記載をしています。

国内の分離株での報告は限られておりましたので、以下国内の報告を中心に御説明をします。大腸菌では国内の肺炎の患者さんの喀痰由来大腸菌で*su11*及び*su12*とカルバペネム耐性遺伝子を同一または別のプラスミド上に保有する株が報告されているほか、海外での報告になりますが、キノロン耐性遺伝子、ESBL遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子等を保有する家畜食肉及びヒト臨床由来株の報告があります。

次のページのサルモネラについて、国内の家畜及びヒト由来*Salmonella* Typhimuriumでは、スルホンアミド耐性を付与するインテグロンを保有するとともに、キノロン耐性決定領域の変異またはキノロン耐性遺伝子の保有によるフルオロキノロン高度耐性株が報告されています。海外の家畜及びヒト由来*Salmonella* Typhimuriumでは、合計16種類の薬剤耐性遺伝子をコードする多剤耐性プラスミドの検出報告もあります。

10行目からは、多剤耐性*Salmonella* Typhimuriumのファージ型DT104に関する記述です。アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド及びテトラサイクリンに耐性を示す多剤耐性*Salmonella* Typhimurium DT104について、これらの耐性遺伝子が複雑な構造のクラス1インテグロン内にコードされ、サルモネラゲノミックアイランド1（SGI1）の多剤耐性遺伝子領域を形成することが知られており、変異型も含めて各種細菌からの検出が報告されております。

その他、26行目以降は、海外の報告ではございますが、カンピロバクター及びエルシニアについても、*su1*遺伝子またはクラス1インテグロン等ほかの耐性遺伝子を複数同時に保有する株について、報告がありましたので、記載しております。

続いて28ページは、スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度についてです。冒頭御説明したとおり、国内のヒト用医薬品としては、表16のとおり承認があります。このうち、抗菌作用を目的として使用されているものとして、スルファジアジン及びスルファジアジン銀の軟膏がありますが、国内及び米国の感染症治療ガイドラインでは、ST合剤は推奨薬とされている感染症がありますが、スルホンアミド系合成抗菌剤の単剤が推奨薬とされているものはございません。

重要度ランクについては、最初に御説明したので割愛いたします。

ここまでの情報を踏まえまして、29ページがハザードの特定に係る検討です。こちらは、結論として、スルホンアミド系合成抗菌剤の単剤が1960年に動物用医薬品として承認され、1976年に飼料添加物として指定されて以来、畜産現場において使用されてきました。また、ヒト用の医薬品としてもスルホンアミド系合成抗菌剤の単剤が使用されておりますが、ヒトの医療分野において、単剤が推奨薬とされている畜産食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症は特定されませんでした。

国内の家畜由来大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターでは、スルホンアミド系合成抗菌剤に対する耐性が認められておまして、耐性を獲得したこれらの細菌が食品を介し

てヒトに伝播する可能性はあります。しかし、これらの食品を介した感染症には、他系統の有効な代替薬が十分にあり、スルフォアミド系合成抗菌剤は推奨薬とされておりません。

したがって、牛、馬、豚及び鶏にスルフォアミド系合成抗菌剤単剤を使用した結果として出現し、食品を介した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しました。

ここまでがハザードの特定に係る検討ですが、これは過去の評価書でハザードを特定しない場合の記載を踏襲しつつ作成したものになっておりまして、ハザードを特定する場合に掲載するようなハザードの検討表などにはここには載せておらず、結論を淡々と記載するような形にしております。少しすっきりし過ぎているかもしれないのですが、ほかに追記すべき事項等がありましたら、ぜひ御指摘をお願いしたいと思います。

ここまでのハザードを特定しないという結論の記載について御了承いただいた場合は、結論として、15行目以降の食品健康影響評価のとおりまとめております。

内容としては、スルフォアミド系合成抗菌剤単剤が家畜に使用された結果として出現し、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した。したがって、家畜にスルフォアミド系合成抗菌剤単剤を使用することにより、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。

(3)の「なお」はいつも記載しているものですが、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分と言えないことから、リスク管理機関である農林水産省において適正使用や使用量等のモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考えるとしております。説明は以上です。

○田村座長 今、事務局から説明のあったとおり、ハザードは特定しないということで、最後の食品健康影響評価まで説明していただきました。

何か御質問、御意見がありましたらお願いします。特に共耐性のところについて御意見がありましたらよろしくお願いします。

あとは、先ほど事務局からありましたように、ハザードの特定に関わる検討というところの文章について何か追記することがありましたら、御提示いただきたいということなのですが、この文章でよろしいでしょうか。特にないということでもよろしいですか。

それでは、全体を通して何か意見、コメント等ありましたらお願いします。

これまでの審議を基に本日の審議結果をまとめたいと思います。

家畜に使用するスルフォアミド系合成抗菌剤に関わ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、スルフォアミド系合成抗菌剤単剤が家畜、牛、馬、豚、鶏に使用された結果として出現し、食品を介してヒトの健康上危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断しました。したがって、家畜にスルフォアミド系合成抗菌剤を使用することにより、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。

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ことから、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用や使用量等のモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考えるということによろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○田村座長 ありがとうございます。

それでは、事務局は作業をお願いします。

○平松評価専門職 承知しました。

本日、御意見いただいた内容について修正をしまして、次回、御審議いただく予定のST合剤等の評価書案と併せて、今後の委員会への報告、意見情報の募集の手續等については進めさせていただきたいと思えます。以上です。

○田村座長 その他、事務局から何かありますでしょうか。

○矢野課長補佐 特にございません。

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。

○田村座長 これで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。

(了)