

食品安全委員会

肥料・飼料等（第66回）／微生物・ウイルス（第39回）

合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）議事録

1. 日時 平成25年1月22日（火） 10：01～11：25
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - （1）「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」の見直しについて
 - （2）その他
4. 出席者
 - （専門委員）
青木専門委員、池専門委員、唐木専門委員、田村専門委員、戸塚専門委員
 - （専門参考人）
荒川専門参考人
 - （食品安全委員会委員）
熊谷委員長、三森委員
 - （農林水産省）
関谷課長補佐
 - （事務局）
本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、関口課長補佐、
小澤評価専門官、平岡係長、秋山技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 「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」の見直しについて（案）
 - 資料2 「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」改正案
 - 資料3 農林水産省におけるリスク管理措置
 - 参考資料1
 - 参考資料2

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、会議を始めたいと思います。第 66 回肥料・飼料等、第 39 回微生物・ウイルス合同専門調査会薬剤耐性菌に関するワーキンググループでございます。

本日は、館田、細川、多田、渡邊の 4 名の専門委員が御欠席ですが、5 名の専門委員と、それから荒川先生に専門参考人として御出席をいただいておりますので、過半数の御出席ということでございます。

また、本日は農林水産省から畜水産安全管理課の関谷課長補佐をお呼びしています。

それでは、議題に入る前に事務局から議事、資料の確認をお願いします。

○関口課長補佐 本年最初の薬剤耐性菌ワーキンググループでございます。専門委員の先生方におかれましては、お忙しい中、また足元の悪い中御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本年もよろしく願い申し上げます。

それでは、議事、資料等の確認をさせていただきたいと思います。

本日の議事でございますが、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、こちらの見直しについてと、その他でございます。また、その他の議事でございますが、先ほど唐木座長からお話しいただきましたとおり、農林水産省より食品安全委員会の評価を受けて行いました薬剤耐性菌関係のリスク管理の御説明をいただく予定としております。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表がございました 3 枚紙をお配りしております。また、資料 1 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」の見直しについての案でございます。それから、資料 2 でございますが、「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」についての改正案、こちらはこの資料 1 をもとに現行の委員会決定のランク付けを修正したものでございます。また、資料 3 といたしまして、農林水産省におけるリスク管理措置の資料をお配りしております。

また、参考資料の 1 番でございますが、「平成 25 年 1 月 22 日開催、肥料・飼料等（第 66 回）／微生物・ウイルス（第 39 回）合同専門調査会薬剤耐性菌に関するワーキンググループの参考資料」をお配りしております。また、参考資料 2 として、「主なヒト用抗菌性物質のランクに関する国際機関等の比較表」をお配りしております。

また、机上配付資料として、これまでの薬剤耐性菌の評価書でございますが、机上配付資料 1 といたしまして、牛・豚に使用するフルオロキノロン系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の評価書をお配りしております。また、机上配付資料 2 として、ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る薬剤

耐性菌に関する食品健康影響評価の評価書をお配りしております。また、最後に机上配付資料 3 でございますが、池先生から御提供いただいた資料でございまして、ST 合剤の臨床使用報告例の資料をお配りしております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局まで御連絡いただきますようお願いいたします。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、議題に入らせていただきます。議題 1、「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」の見直しについて（案）という資料 1、2 でございますが、事務局から説明をお願いします。

○小澤評価専門官 それでは、資料 1 及び資料 2 に基づいて御説明させていただきます。

まず、資料 1 の「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」の見直しについてを御覧ください。

まず、経緯ですが、ランク付けにつきましては、当ワーキンググループで御審議いただきまして、平成 18 年にヒト用抗菌性物質をヒト医療での重要度に応じてランク付けをしたものでございます。本日お配りしております参考資料 1 にございますが、そちらの 1 ページ目からでございます。

こちらのランク付けについて、3 ページの下の方の 4 に「重要度の基準及びランク付けの目安」という記載がございまして、このランク付けにつきましては、新たな科学的知見等が明らかになったときには適宜見直すこととされております。

資料 1 に戻っていただきたいのですが、本日ご審議いただく経緯としましては、平成 18 年にランク付けが作成されておりますが、その後の状況の変化によりまして、ストレプトグラミン系とポリペプチド系に属するもののうちコリスチン及びポリミキシシン B について重要度ランクの見直しをする必要があると考えられたとしてございます。

2 番目の見直しの概要ですが、ストレプトグラミン系につきましては、現在、先ほどの重要度ランクで I とされております。このランク付けについて改めて御説明させていただきたいのですが、先ほどの参考資料 1 の 2 ページを御覧ください。

こちらに重要度をランク付けるための基準が説明されておまして、ランク I が「きわめて高度に重要」ということで、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、ランク II が「高度に重要」ということで、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 が「重要」ということで、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、同系統または異なった系統に有効な代替薬が十分にあるものとされております。

また資料 1 に戻りますが、このストレプトグラミン系につきましては、ヒト医療においてバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症を効能として承認されております。しかし、近年、この VRE 感染症におきましては、同じ重要度ランク I とされていますオキサ

ゾリジノン系の抗菌剤が使用されておりまして、ストレプトグラミン系の使用実態はほとんどないという状況でございます。これにつきましては、昨年 8 月に開催しました本ワーキンググループにおきまして、飼料添加物のバージニアマイシンについて御審議いただきましたが、その際にもご説明しております。

また、このストレプトグラミン系の使用状況につきましては、参考資料 1 の 7 ページを御覧ください。

こちらの表は非常に細かくて申しわけないのですが、厚生労働省の薬事関係の部会の資料で、各抗菌剤の出荷数量や推定使用患者数などがまとめられております。こちらの資料では見にくいので、こちらの参考資料の 9 ページに抜粋した表を添付しております。こちらを御覧ください。

こちらがストレプトグラミン系とオキサゾリジノン系の使用状況を先ほどの表からまとめたものとなります。ストレプトグラミン系につきましては、御覧いただければわかりますように、年間 1 人、2 人、3 人程度しか使用されていないのですが、オキサゾリジノン系につきましては、平成 12 年から使用されておりますが、年ごとに使用者数が増加しております。平成 17 年から 18 年にかけて使用者数が非常に増加しているのですが、これにつきましては、このオキサゾリジノン系のリネゾリドの製剤についてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症の効能が追加されたためでございます。そのため、この平成 17 年 10 月からの 5,051 人から先の使用者数につきましては、MRSA 感染症患者も含めた数字ということになります。ただし、御覧いただければわかりますように、ストレプトグラミン系はほとんど使用されていないという状況となっております。

資料 1 に戻っていただきたいのですが、このようにストレプトグラミン系の使用実態はほとんどなく、代替薬としてオキサゾリジノン系が使用されている状況になっております。したがって、ストレプトグラミン系につきましては、重要度ランク I の定義である、「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」には該当しないのではないかと考えられました。

なお、WHO でもヒト医療に用いる抗菌剤の重要度リストが作成されておりますが、これについて 2011 年に見直しが行われておりまして、ストレプトグラミン系につきましては、こちらにおきましても、一番上のランクである **Critically important** から **Highly important** にランクが下げられております。WHO では、その理由としまして、グラム陽性菌感染症に用いることができる副作用の少ないより有効な治療薬が用いられるようになってきたためとしております。

こちらにつきましては、参考資料 1 の 13 ページからがこの WHO の重要度リストになりまして、ストレプトグラミン系につきましては、35 ページでございます。

こちらの表の一番上にストレプトグラミンとありまして、上に記載がございますように「**Highly important antimicrobials**」に分類されております。

以上のような状況から、このストレプトグラミン系につきましては、ランク I からラン

クⅡにすべきではないかと考えております。

次に、資料 1 の (2) ですが、ポリペプチド系に属するもののうちコリスチン及びポリミキシン B についてでございます。

このコリスチン及びポリミキシン B につきましては、現在ポリペプチド系に属するものとしてまとめて重要度ランクⅢとされております。ただし、このコリスチンにつきましては、国内では現在ヒトの感染症の治療薬としては承認されておきませんが、多剤耐性化が進んでいるグラム陰性菌による感染症に効果が期待されておきまして、平成 22 年には厚生労働省で希少疾病用医薬品に指定されており、今後、承認申請される予定となっております。また、国内では医師の個人輸入によって使用されておきまして、一部の医療施設ではコリスチンの備蓄を行う動きもみられているという状況でございます。

このような状況を踏まえまして、日本化学療法学会では、2012 年に「コリスチンの適正使用に関する指針」を策定しております。これにつきましても、先ほどの参考資料 1 にございます。参考資料 1 の 51 ページを御覧ください。

こちらが日本化学療法学会で策定されたコリスチン適正使用のガイドラインとなりまして、先ほど御説明したような国内の状況などを踏まえまして策定されたものでございます。

それでは、また資料 1 の 2 ページ目の上からですが、このような国内の状況がございますので、コリスチンにつきましては、重要度ランクⅢの定義である「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、同系統または異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの」に該当しなくなると考えられました。また、同じポリペプチド系にポリミキシン B というものがありますが、これにつきましては、コリスチンと構造及び作用機序が類似していることから交差耐性を示すことが知られております。

さらに、このコリスチン及びポリミキシン B につきましては、先ほどの WHO の重要度リストにおきましても、Highly important という 2 番目のランクから一番高いランクの Critically important とされております。この WHO における変更理由につきましては、グラム陰性菌感染症（多剤耐性大腸菌等）の治療法がより一層限定され、ポリミキシン E が他に代替薬のない薬として用いられているためという理由となっております。こちら、ポリミキシンの後に E を追記しておりますが、こちらは荒川先生より御修文をいただいております。

以上のことから、ポリペプチド系に属するもののうちコリスチン及びポリミキシン B はランクⅢからランクⅠにする案をお示ししております。

次に、資料 2 を御覧ください。

これは重要度のランク付けについて、今般の改正案を反映した資料となります。

2 ページ目を御覧ください。

今回見直しをいたしますのは、この 2 ページ目の真ん中から下のⅠにランク付けされるもののうち、「ストレプトグラミン系に属するもの」をⅠから削除しまして、3 ページ目のⅡにランク付けされるものに追加しております。また、その下のⅢにランク付けされ

るものに「ポリペプチド系に属するもの」がございますが、こちらからコリスチン及びポリミキシシン B を除きまして、また 2 ページ目に戻っていただきまして、I にランク付けされるものの一番下に「ポリペプチド系のうちコリスチン及びポリミキシシン B」を追加しております。

その他、3 ページの一番下に 5 といたしまして、ランク付けの見直しを行った抗菌性物質とその理由ということで、ストレプトグラミン系に属するものとポリペプチド系に属するもののうちコリスチン及びポリミキシシン B について先ほど御説明した理由を記載しております。

4 ページの上から 3 行目にストレプトグラミン系についての記載がございますが、近年、VRE 感染症においては I のオキサゾリジノン系が使用されており、現時点でストレプトグラミン系の使用実態はほとんどないということで、この「現時点」という記載につきまして荒川先生から御修文をいただいております。

そのほか、5 ページの下の参考文献の 25 にございますカナダのランク付けの文献なのですが、現行のランク付けでは、2003 年のものを参照しておりましたが、2009 年に見直しが行われておりまして、新しいものに参照を変更しております。また、26 につきましては、WHO のランク付けの資料ですが、これにつきましても、2005 年のものを最新の 2011 年の資料に変更しております。

また、次のページでございますが、最後に先ほどの日本化学療法学会のコリスチンの適正使用に関する指針を参照として追加しております。

以上でございます。

○唐木座長 ということで見直しは 2 つありますが、1 番目はストレプトグラミン系を現在のランク I からランク II に変更するという点でございます。まず、この点について先生方の御意見をいただきたいと思っております。御意見ございませんか。これでよろしいということでしょうか。

資料 2 にその説明が 3 ページから 4 ページにわたって記載をしてありますが、これについてもよろしいでしょうか。

はい、どうぞ。

○荒川専門参考人 この最後の日本化学療法学会の指針について、これにも年数を入れられたほうがよいかと思いますので、ほかの資料は全部年号が入っていますので、この指針にも年号を括弧でたしか 2012 年ということに入れられたほうがよいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。そのとおりですね。

○関口課長補佐 2012 年 7 月に公表されておりますので、そちらを記載させていただきたいと思っております。ありがとうございます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、次はポリペプチド系に属するもののうちコリスチンとポリミキシシン B をランク III からランク I に変更するという案でございますが、これについて御意見

をいただきたいと思います。また、その説明が資料 2 の 4 ページ上に (2) としてありますが、これについても御意見をいただきたいと思います。何かありますか。

はい、どうぞ。

○池専門委員

余談ですが、この薬は恐らく人に投与したら相当副作用があって、そう簡単に使えない薬だと思います。研究開発の歴史は古くヒトにも使用しましたが主として家畜に使用してきた薬です。世界的な抗菌薬の研究開発の停滞があり、世界の多くの製薬メーカーが抗菌薬の研究開発に熱心でない現状があります。新薬が望めない現状で、このような薬を人に使わなければならないことは深刻です。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、ストレプトグラミン系はランク I からランク II にする、それから、ポリペプチド系に属するもののうちコリスチンとポリミキシン B はランク III からランク I とするというので、資料 2 の記載のとおりでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、この 2 点については了承したということにさせていただきます。

この修正は前回の重要度ランクを策定したときと同様に、日本細菌学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本抗生物質学術協議会にこの案に対する有用な科学的情報の提供をお願いしたいと思っております。そして、必要な場合には先生方にその御意見と本案を再度お諮りしたいと思っております。もし関連学会から大きな修正がない場合には食品安全委員会に報告をして、意見、情報の募集の手続に入りたいと思っておりますが、前回と同じような手続でよろしいでしょうか。

よろしければそのように進めさせていただきたいと思っております。事務局は作業をお願いします。

○小澤評価専門官 わかりました。どうもありがとうございました。

それでは、引き続き御説明をさせていただきます。また資料 1 の 2 ページ目の 3 を御覧ください。

この「その他 WHO 等でランクが変更されているもの」について御説明をさせていただきます。

その前に、ランクについての御説明をさせていただきたいのですが、次の 3 ページ目の注のランクの比較表を御覧ください。

こちらにつきましては、一番上が食品安全委員会のランク付けになりますが、その下が WHO のランク、一番下がカナダのランクとなっております。これにつきましては、判断基準がそれぞれ違いますので単純には比較できないのですが、機械的に当てはめるとこのようになるというもので、例えば日本で I、きわめて高度に重要とされたものにつきましては、WHO のランクでは **Critically important agents** になりまして、カナダのランクでは I の **Very High Importance** というものになります。以下、II と III についても同様に

りまして、カナダにつきましてはランクⅣまでとなっております。

また 2 ページ目の 3 に戻っていただきたいと思います。この 3 につきましては、WHO やカナダにおける重要度リストで重要度ランクを見直されておりました、今後これらの抗菌性物質についても国内の状況を踏まえて見直しを検討していく必要があるのではないかとこのものについて記載をさせていただいております。

まず、(1) ペニシリナーゼ抵抗性を有するペニシリン系で、こちらについては荒川先生から御修文をいただいておりますが、事務局で誤記がございました。こちらに WHO における変更理由を記載しているのですが、間違った部分を引用しております、それについて荒川先生から御修文をいただいております。しかし、内容が WHO の記載とは異なってしまっておりますので、こちらについては、事務局で修文をさせていただきたいと考えております。参考資料 1 の 84 ページを御覧ください。

事前にこのリストを送付できず、当日御説明することになってしまい大変申しわけございません。こちらの記載なのですが、84 ページの一番下に **The anti-staphylococcal penicillins** という記載がございます。WHO がⅢからⅡに変更している理由はここに記載されておりますので、こちらの変更理由の記載の内容としましては、この MRSA を含んだ *Staphylococcus aureus* が食用動物からヒトに伝達されるという事柄を理由にランクを変更しておりますので、こちらに基づいて記載を変更させていただきたいと考えております。

次に、資料 1 に戻っていただきまして、(2) モノバクタム系でございますが、こちらにつきましては、現在重要度ランクⅡとなっておりますが、WHO でⅡからⅠにランクが見直されております。この変更理由としましては、近年の多剤耐性グラム陰性菌感染症の増加によって、グラム陰性菌に抗菌活性を示す抗菌剤の重要度が上昇しているためとしております。

次に、(3) クロラムフェニコール系ですが、こちらは現在重要度ランクⅢとなっております。WHO ではⅢからⅡにランクが上げられております。この変更理由につきましては、フロルフェニコール耐性遺伝子及びクロラムフェニコール耐性サルモネラが動物からヒトに伝達される根拠があるためという理由となっております。

(4) ホスホマイシンにつきましては、現在重要度ランクⅡですが、WHO ではⅢからⅠにランクが上げられております。この変更理由としましては、先ほどのモノバクタム系と同様で、多剤耐性グラム陰性菌感染症についてグラム陰性菌に抗菌活性を示す抗菌剤の重要度が上昇しているためとなっております。

次に、4 番目としまして、近年国内で承認されたために今後追加を検討する必要があると考えられるものがございます。このグリシルサイクリン系のチゲサイクリンというもので、WHO とカナダでそれぞれⅠという一番高いランクとなっております。これにつきまして 2012 年に日本で承認されておりました、主に多剤耐性アシネトバクターの感染症の治療に用いられるものでございます。

5 番目としまして、専門委員から提出いただいた御意見ということで追記をさせていただいております。これらの御意見につきましては、池先生からいただいております。このうち第 2 世代セフェム系のうちオキサ型のもので、これは現在重要度ランク II とされており、WHO においても II となっております。ただし、このものにつきましては、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の治療などにも使われていることで、この第 2 世代のオキサセフェムも I が適当であるという御意見でございます。

次に、モノバクタム系に属するもので、これは先ほどの 3 の (2) にもありましたように、WHO ではランク I にされているのですが、カルバペネマーゼ産生菌に有効な唯一の β -ラクタム剤であるため、I が適当であるという御意見でございます。

次に、スルホンアミド系に属するものということで、こちらは重要度ランク III となっておりますが、WHO においてはランク II、カナダにおいてはランク III となっております。こちらにつきましては、深部 MRSA 感染症やその他の微生物感染症において最後の頼み的な薬剤であるため、I が適当であるという御意見でございます。

こちらにつきましては、池先生から追加で資料を御提出いただいております。机上配付資料 3 を御覧ください。

こちらにつきましては、スルファメトキサゾールとトリメトプリム合剤の臨床使用報告例ということで、呼吸器に関しましては、ニューモシスチス肺炎など、あと MRSA 感染、その他ということでこれらのものにつきまして、このスルファメトキサゾールとトリメトプリムが使用されていることをまとめていただいております。

説明は以上です。

○唐木座長 それでは、資料 1 の 2 ページ目の 3 と 4 と 5 について今説明がありました。これは今後ランク付けを変更すべきかどうか検討すべきものということになっています。ただし、ここの成分についてはまだ事務局で参考資料の準備ができていないということがありますので、きょうはこれらの成分について委員の先生方から御意見をいただいて、もし参考資料がなくてもこの場でランクを変更することが適当だという結論になりましたら、それはもちろんそれでも結構でございますので、これらの成分についての御意見をいただきたいと思っております。どんな順番でも結構ですが、一番御意見をいただいたのは、5 の池先生ですか。何かございましたらお願いします。

○池専門委員 5 番の意見でございますが、セフェム系抗生物質のオキサセフェムの中で医療で良く使用されている薬は日本で開発されたもので、台湾、韓国、中国、日本の東アジアではよく使われております。多分販売の問題と思いますがアメリカ、カナダ、EU では使われていないと思っております。特徴のある薬で、一般的なセフェム系の中では、唯一 ESBL に効果がある薬かと思われまます。ESBL 感染症に対して一般的には、オキサセフェムが導入されていない国ではカルバペネムが使われますが、カルバペネムを使用しなくてもオキサセフェムで対応できます。これは日本の感染症治療に対して非常によい選択薬であるということはあるかと思っております。

そのため、オキサセフェム耐性菌をつくらないように、大事にされたほうがよいと思います。

2世代のオキサセフェムは事務局の84ページの資料にありますようにMRSA以外のブドウ球菌感染症に対して有効であるということはもう一つの特徴と言えるかと思います。セフェム系の中ではブドウ球菌感染に対して有効な薬は少ないですから、そういった意味では、これは大事な薬かと思います。

モノバクタムに関しましては、カルバペネマーゼは一般的にすべてのβ-ラクタム剤が、一般的に無効でございますが、少なくともモノバクタムはカルバペネマーゼ産生菌の中にも効果のある菌が存在するという点において特徴があります、事務局からの資料の2ページのランクでもIにランクされていますから、そういう背景があるかと思います。

スルホンアミドは、これも古い薬ですが、やはり現在臨床の世界において非常に有効に利用されている薬かと思います。臨床使用例の資料を調べてみましたが、臨床において難渋した感染症において使用されているようです。ただ、昔から使われてきた薬ですが昔のように多く使われていませんので、耐性菌は比較的少なくなっているようです。使用量が増えると耐性菌が増加しますので大事な薬ということが言えるかと思います。

戸塚先生の御意見もお聞きしたいのですが。

○戸塚専門委員 先生の言われるとおりでと思います。今問題になっているESBL等もすぐにカルバペネムということではなくて、オキサセフェム、セファマイシン、これは非常に重要ですからランクを上げてよいかなと思います。

それから、モノバクタムについても多剤耐性緑膿菌ではやはりモノバクタムに少し感受性があるものもありますので、今後グラム陰性菌については非常に重要な抗菌薬になるというように思います。

それから、ホスホマイシンについても、やはりこれもESBLでの問題もありますし、非常に作用機序が違うものですから、今後そういう耐性菌の中では非常に重要な薬剤になるのではないかというように思っております。

あと、やはりこのST合剤については、海外では池先生がまとめていただきましたように、まだ尿路感染症やそういうところで重要なのですが、我が国でもやはりST合剤は仮にニューモシスチスや原虫感染症も含めて、それからMRSAも含めて非常に重要だというように思いますので、これも少しランクを上げたほうがよいのではないかなと思っております。池先生とほとんど同意見でございます。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかの先生方、何か御意見ございますか。

○荒川専門参考人 2ページのクロラムフェニコールですが、これはたしか国内では家畜用への使用は、今はされていないと理解しているのですが、家畜にクロラムフェニコールを使うのは、海外では使っている国があると思いますが、国内では使用が中止になっているのではないかと思うのですが。

○関口課長補佐 クロラムフェニコールにつきましては、現在、動物用医薬品としては犬、

猫のみの承認となっておりまして、食用動物には使用されておりません。

○荒川専門参考人 だから、動物用医薬品としては、治療薬としてはありますが、食用動物へのそういう使用は一応停止されているわけですね。

それから、5 番の池先生の御提案ですが、これは確かにこの系統の薬はいずれも臨床的に重要な薬なので、ランクを上げていくという必要があるかなという気はいたします。ただ、記載上、池先生の記載されたものにコメントするものなかなか申しわけないのですが、このオキサ型というと、オキサ型のβ-ラクタマーゼもあるので、オキサセフェム系というように変えられたほうがよろしいかなという気がします。

それから、ここの第 2 世代、その後第 4 世代、第 3 世代もこちらの参考資料 2 に出てきますが、世代がついているのはセファロsporin系でして、例えばその理由は参考資料 1 ですか、これの 86 ページの WHO の Table 1 を見ていただいても、下から 2 つ目ぐらいのカラムに Cephalosporins, (3rd and 4th generation) と書いてありますので、この世代がつけられているのはセフェムというよりもセファロsporin系で、セフェムは全体のセファマイシンも含めての呼び名ですので、この第 2 世代セフェムというように言ってしまうと、多分これは海外に翻訳されて日本に食品などを輸出する国なんかでも参考にされる資料になると思うので、この辺の記載を少し整備されたほうがよろしいのではないかなという気がします。

それからあと、2 つ目はカルバペネマーゼ産生菌にモノバクタムはききますが、ただ、メタロ型のカルバペネマーゼは比較的ききますが、細かい話になりますが、ほかの例えば KPC 型のカルバペネマーゼ、あるいはオキサ型のカルバペネマーゼ産生株にはモノバクタムがききにくい例もありますので、ここはカルバペネマーゼの前にメタロ型カルバペネマーゼ産生菌というように特定されたほうが誤解はないかなという気がします。その 2 点、池先生の御提案について補足といいますか、コメントさせていただきました。

○唐木座長 ありがとうございます。そのほかに何か御意見ございますか。

○池専門委員 セフェム系抗生物質には分子の 6 原子環の 1 番目の原子によってイオウ (S) 原子のセファロsporin、酸素原子 (O) のオキサセフェムがあります。その他メチル基 (-CH₂) のカルバセフェムがあります。いわゆるセフェム系の薬の分類ではこれらの薬剤を含めて分類されておりオキサセフェムを分類に加えないという専門書はないと思います。食品安全委員会の当初の作業でもセフェムの分類を細菌学的な活性により分類したもので他の専門書の分類と矛盾するものではありません。ただし荒川先生の指摘されるようにセフェム系薬のセファロsporin系薬の分類と限定する場合は異なってきますが、セファロsporin系の分類と限定する必要はないと思います。

○荒川専門参考人 ここで分類の論議をしてもあれなのですが、一応オキサセフェムは、これはセファロsporinではなくてセファマイシンに入るので、ですから……

○池専門委員 オキサセフェムはセファマイシンと違いますね。

○荒川専門参考人 オキサがついていますからね。だから、この薬が重要だということは

私も全然異論はありませんので、これが多分海外で読まれたときに、多分読んだ人が混乱、日本ではよく第 1 世代セフェム、第 2 世代、第 3 世代セフェムということが日本ではよく言われていますが、そういう今は国際化の時代なので、そこの名前の使い方が違うと、多分混乱を生じるので、その混乱を避けるための記載を配慮されたらよいかなど、そういう提案です。

○池専門委員 もしそれが必要とされるようでしたら後でお手伝いします。

○唐木座長 ありがとうございます。国際基準に合わせた記載法に変えるということで、記載法についてはそれでいきたいと思いますが、それでは、これらの成分につきましては、ランク付けの訂正が必要であろうということについては皆さんの御意見は一致しているということによろしいでしょうか。

それでは、事務局でこの参考資料をそろえていただいて、それが本当に適切かどうかを次回以降検討するということがよろしいでしょうか。あるいはこの場でこの成分については、もうそんなものは必要ないとすぐにここで決定してもよいというのは何かあれば、それも取り上げたいと思いますが、それはよろしいですか。次回以降ということによろしいでしょうか。よろしいですか。

それでは、そのように取り扱いさせていただきます。

それでは、引き続き議事の 2、その他に入らせていただきます。当ワーキンググループでは平成 22 年 3 月に牛、豚に用いられるフルオロキノロンについて、平成 24 年 9 月に豚に用いられるツラスロマイシンについてそれぞれ評価を行っておりますが、農林水産省ではこれらの評価結果を受けて、リスク管理措置を策定しております。本日はそれについての説明を農林水産省にお願いをしております。よろしく申し上げます。

○関谷課長補佐 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課の関谷でございます。よろしくお願ひいたします。

今日はリスク管理措置ということで御説明の機会をいただきまして、ありがとうございます。座って御説明をさせていただきます。

お手元の資料 3 を御覧いただければと思います。

まず、1 枚めくっていただきまして、動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針というものがまずございます。これに関しましては、昨年 3 月に農林水産省のホームページに公表させていただいたものでございます。動物用抗菌性物質製剤に関しましては、平成 15 年以降、食品安全委員会にリスク評価をお願いしております。その評価結果が出されてきている、順次行われてきているという状況にあります。抗菌性物質製剤は動物の健康を守り、あるいは安全な食品の安定した生産を確保するという上で重要な資材ということではありますが、薬剤耐性菌に係るリスクもあるということで、リスク評価結果に基づいて、農林水産省としましてリスク管理措置を策定する上でどういう考え方で行うかというものをまとめて指針として作成したものがこの策定指針でございます。

この 1 ページに定義等ございますが、基本的には食品安全委員会で定められている評

価指針等に準じた形で定義等がされております。

具体的な内容ですが、2 ページ目を御覧いただければと思います。まず、目的及び対象として書かせていただいておりますが、もちろん動物用の抗菌性物質製剤を使用することによりまして選択される薬剤耐性菌、これはリスクが一定程度あるということで、その低減を図るというための有効なリスク管理措置を策定することを目的とした指針ということになっております。ヒトの健康に対する悪影響を低減させることは最優先と、これはそのとおりでございますが、その上で獣医療上の治療薬としての重要性等も考慮しつつ、リスク管理措置を検討していくということが書かれております。この指針は畜水産動物用、食用動物用のものに適用するということで、愛玩動物には適用しないということにしております。

4 番にあります。基本的な進め方としては先ほども申し上げましたように、食品安全委員会で行っていただくリスク評価の結果に基づいて、リスク管理措置を策定するということなのですが、場合によってはリスク評価が行われる前に評価を行ういとまがないというような場合、緊急的な場合には暫定的なリスクの推定を農林水産省として行った上で評価指針を参考にして暫定的な対応もすることがあるということが書かれております。

リスク管理措置を策定する上で用いる資料としましては、基本的にはこちらの食品安全委員会に提出させていただいているようなリスク評価に用いた資料、あるいはいただいた評価結果等で、さらに加えて表 1 がございますが、次の 4 ページを御覧いただければと思いますが、リスク管理措置選定に当たって考えられるここに示したような判断要素に関する資料も含めて検討していくということを考えております。これは獣医療上のその製剤の重要性や代替薬があるのかどうか、あるいは二次的リスク、これは例えば抗菌剤をある程度使用しなくなった場合のそのときのリスクがどういうものがあるか、食中毒菌が増加してしまうようなことがないかどうか、そういった二次的リスク等も含めて、ここに示させていただいたような判断要素をもとに検討するということとしています。

2 ページに戻っていただきまして、リスク管理措置の策定、具体的な方法ということで 6 番に書かせていただいております。現時点で実施可能なリスク管理措置ということで、5 ページの表 2 を御覧ください。

これはリスク管理措置の具体的な内容を記載しております。一番上の製造販売承認の取り消しというのが一番厳しい管理措置となっておりますが、下のほうに行くにつれて厳しさが減るというようなことで、リスク評価を受けてこういった実施可能なリスク管理措置の中でこういった措置をとるかということを検討していくこととなります。

また 2 ページに戻っていただきまして、リスク管理措置の策定方法で、①として第 1 段階、これは食品安全委員会で評価結果をいただきますリスクの推定として高度、中等度、程度、無視できる程度ということでリスク評価結果をいただきますので、それに対応したリスク管理措置の考え方ということで、6 ページの表 3 を御覧ください。

このリスクの推定区分という真ん中のカラム、これが評価結果で示されたリスクの推定

の程度ということで、例えば高度の場合は、そこの右側に書いてございますリスク管理措置の例というところにあります一番厳しいもので承認取り消し、それから下のほうに行くにつれて緩やかなリスク管理措置ということになってございます。

2 ページにまた戻っていただきまして、今お示したようなリスクの推定区分に従って管理措置を選定していく、これが第 1 段階で、②の第 2 段階につきましては、そのリスク管理措置案について獣医療における製剤の重要性等、先ほどお示した表 1 の検討すべき判断要素に基づきまして、それぞれの適用される畜水産動物あるいは投与経路ごとに検討を行うと。そして、リスク管理措置案の採用の可否を検討していくという手順を考えております。

リスク管理措置を実際に実施するということになりますと、3 ページの 7 番に示しておりますが、実施可能で最も効果的な措置ということで、これは薬事・食品衛生審議会の動物用医薬品等部会での審議等を行って決定して、必要に応じてリスクコミュニケーションやパブリックコメント等で広く意見をいただいた上で、そういった手続を経て適用するというような流れで考えております。これがリスク管理措置の策定の指針でございます。

これまで食品安全委員会で評価をいただいたもののうち、ページがついていないのですが、7 ページの次のところで、牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置についてというものがございます。

これは、今年の 6 月にホームページに公開をさせていただいたものなのです。平成 22 年 3 月 25 日に牛と豚用のフルオロキノロン剤の評価結果の答申をいただいておりますが、その中で食品安全委員会の結果としてはリスクの推定区分は中等度と評価をいただいております。また、その中等度という評価の中で、現在のリスク管理措置の徹底あるいは情報の収集、あるいはモニタリングのやり方について充実をすべきですというような付言もいただいております。そういったことを踏まえて農林水産省としての対応ということで(2)に書いてございますが、既に一定のリスク管理措置は行われてきているところですが、それを強化するとともに、そのリスク管理措置の効果を検証するために科学的知見、情報を引き続き収集するということとしております。

①としましては、承認された適応症の治療に限定した使用あるいは第一次選択薬が無効な症例、これは第二次選択薬としての使用を徹底するということが添付文書の表記をきちんと統一しております。

それから、従来 JARM というモニタリングが行われておりますが、これは農場で採材をして、薬剤の感受性試験を行っているというものなのですが、それに加えてと畜場あるいは食鳥処理場におけるモニタリングも開始をしたところでございます。

それから、食品安全委員会からいただいた評価結果に記載されていたモニタリングの体制の充実、そこにつきましては、現在農林水産省の研究事業でモニタリングの充実に向けた研究を行っております。その研究の結果を踏まえて、また体制の充実を図っていきたくと考えております。

2 番に書いてございます現行のリスク管理措置の効果というところでございますが、農林水産省の調査結果あるいは論文等では、これは適応菌ということですが、感受性が維持されると報告されております。したがって、現行のリスク管理措置は一定の目的は果たしているという判断をさせていただいております。

今後の対応としましては、やはりモニタリング計画を見直すということで、先ほど申し上げた研究事業の結果も踏まえて体制を整備していきたいと考えております。また、ここに①から④として書いてございますが、第二次選択薬として使用することを徹底するあるいは効果判定を例えば 3 日程度で行って、獣医師の判断で薬剤を変更するというようなことを徹底するような措置をとること等も考えております。③、④に関してはモニタリングの充実というところに対応していきたいということで、今後の対応を考えてございます。

1 枚めくっていただきますと、次は豚用のツラスロマイシンの製剤のリスク管理措置についてです。これについては、昨年の 9 月に評価結果をいただいたものでございます。

これは 15 員環のマクロライド系ということで評価をいただいておりますが、リスクの推定区分は中等度と評価をされてございます。このときにもリスク管理措置として、リスク管理措置の徹底あるいは薬剤耐性菌に関するモニタリングの充実、市販後耐性状況データを踏まえた再審査時のリスク評価が必要というような付言をいただいております。

それを踏まえて農林水産省としての対応ですが、2 番の①ですが、適応症の治療に限定した使用あるいは第二次選択薬としてフルオロキノロン剤や第 3 世代セフェムと同様な厳しいリスク管理措置を採用して、さらにこれまで添付文書等に第二次選択薬ということは使用上の注意として書かれておりましたが、直接の容器にもそれを二次選択薬ということを強調するというので、そこも承認後速やかに対応するというのでメーカーを指導しております。

それから、この製剤は単回投与ということで用法・用量が決まっておりますので、その用法・用量が厳守あるいは反復する投与は避けるようにということで添付文書に明記をしたところでございます。それから、モニタリングに関しては充実を図るということで、先ほど来御説明したようなことで考えてございます。

したがって、今後の対応としましては、モニタリングの充実を図り、ツラスロマイシンの製剤につきましては、再審査の際に、また改めて市販後のデータを収集した上で食品安全委員会での御審議をいただくということになりますので、そういった対応をしていきたいと考えております。

以上でございます。

○唐木座長 ありがとうございます。動物用抗菌性物質製剤についての食品安全委員会における食品健康影響評価を受けて、農林水産省がどのような管理措置を行うのかというその策定の指針と、それから、2 つの成分についての管理の現状についての説明がありましたが、何か御質問、御意見ございますか。どうぞ。

○田村専門委員 きょうの議題にも関係ありますが、先ほど重要度のランクの変更があり

ましたね。あのときにコリスチンなのですが動物用として古い薬で、今も使われているのですが、あれが一番上のランクに入った場合のリスク管理措置ということについてどういう手順を踏んで行うのかをお聞かせください。

○関谷課長補佐 まだ具体的に検討を始めてはおりませんが、今後コリスチンについてランクが上がるということが決定されたとすれば、これから食品安全委員会で御議論いただいて評価がされると思いますので、その結果も踏まえてリスクの推定の内容に基づいて、先ほどの指針に基づいて検討していきたいと考えております。ですので、重要度がより高くなるということであれば、まだ具体的には検討が始まっていませんが、それを踏まえたリスク管理措置が必要だとは考えております。

○唐木座長 よろしいでしょうか。6 ページの表 3 の上に管理措置が厳しいほうに上がっていくということだろうと思いますが、具体的にはまた検討するということだと思います。ほかに何か御質問、御意見ございますか。はい、どうぞ。

○荒川専門参考人 今回、牛及び豚のフルオロキノロン剤のリスク管理措置なのですが、たしか豚には要するに治療用の医薬品以外に水に混ぜて飲ませるフルオロキノロン剤があったと思うのです。これは、もう今は中止になっているのでしょうか。

○関谷課長補佐 豚用のフルオロキノロンについては、もちろん治療用に限ったものであれば飲水に混ぜて投与するものは豚でもございます。それは医薬品として使用されるものです。

○荒川専門参考人 それは医薬品としてのものですか。

○関谷課長補佐 医薬品です。治療に限って二次選択薬として使うというもので、投与経路が飲水投与というものはございます。

○荒川専門参考人 動物用医薬品としては、飲むタイプのものがあると。だから、それも含めてこの管理措置でいくということですね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○荒川専門参考人 わかりました。どうもありがとうございました。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいですか。はい、どうぞ。

○池専門委員 田村先生にお聞きしたいのですが、コリスチンは家畜にどのような形で使われていますか。

○田村専門委員 治療用と、それから飼料添加物と両方ありまして、使用量はそれほどでもありません。家畜由来の一般大腸菌では、ずっと 1%以下の耐性率で推移しています。

○池専門委員 わかりました。

○唐木座長 そのほか何かございますか。よろしいですか。はい、どうぞ。

○熊谷委員長 これの 2 ページの 5 番でリスク管理措置策定に用いる資料とあって、リスク評価に関する資料に加え、リスク管理措置選定の判断要素（表 1）に関する資料とあるのですが、この表 1 の判断要素の中の 3 番目ですか。二次的リスク、それからリスク低減効果、これはこちらの食品安全委員会の資料からこれを引き出すということなんですし

ょうか。それとも新たに推定をどこかで行うと、そういうことなのでしょう。

○関谷課長補佐 ほとんどの場合が既に提出させていただいているような資料と同様のものだと思いますが、新たに例えば二次的リスクでありますと、直接的に食品健康影響評価には余り関連しないような有効性の点の資料とかがございますので、そういったものは評価のときに提出させていただいているもの以外の資料で考慮する資料がございます。

○唐木座長 よろしいですか。

○熊谷委員長 はい。

○唐木座長 そのほか。はい、どうぞ。

○青木専門委員 一つよろしいですか。非常に今回、リスク管理策定ということで大いに結構なことだと思うのですが、特にモニタリングにつきまして今後どうも我々、研究をしておりますと、東南アジアのほうで、ヒトでいろんな新しい抗菌剤を扱われてそういう耐性菌が出てきているわけですが、それがどうも家畜あるいは魚の病原菌のほうに耐性遺伝子に移っている可能性が出てきておりますので、日本はこれだけ管理状態がよいのですが、水際作戦としてやはり海外のそういうグローバルで、ひとつ耐性遺伝子の全般についても実施していただければと思います。

○唐木座長 農林水産省から何かコメントございますか。

○池専門委員 ヒトから家畜に。

○青木専門委員 もうそれは既に私、論文、**Antimicrobial agents and chemotherapy** に出ておりますので、読んでいただければと思います。

○関谷課長補佐 農林水産省としては、日本できちんと抗菌剤が使われるということでさせていただいておりますが、海外のということになりますと各関係の省庁等と連携して対応していく必要があるのかと思います。

○唐木座長 そういう御指摘がありましたので、ぜひその辺も御留意をいただきたいと思います。

そのほか何かございますか。はい、どうぞ。

○荒川専門参考人 ペット動物の治療に当然動物用医薬品が使われていますが、ヒト用の製剤も場合によっては使われているような実態もあると聞いています。このヒト用の製剤を家畜に使う場合、ペットに使う場合は、これは何かやっぱり同様にそういう規制措置、リスク管理措置のようなものがされているのかどうかということと、あと、実際にヒト用の医薬品がペット等愛玩動物でどの程度使われているかというようなデータがあるのかなのかを教えてくださいなのですが。

○関谷課長補佐 具体的なデータを持っておりませんが、ヒト用のものも獣医が診療上必要であれば使えないということにはなってございません。ですので、一定のものはペット用に関しまして使用されているという実態はございます。家畜も獣医の判断でやむを得ない場合ということであれば、使うことは禁止されてございません。獣医の責任において使用することになってございます。

○田村専門委員 追加させていただくと、実際使用の実態はよくわからないのですが、多分化学療法において 8 割から 9 割ぐらいは人体薬が使われています。それから、動物用抗菌剤研究会が調査したという成績があるのですが、それによると、ほとんどがセファロスポリンで、セファレキシンが主なものです。動物用のセファレキシンも承認されているのですが、値段は人体用がずっと安いので、人体用が使われているのが今の実態かと思えます。

○荒川専門参考人 そういうことに対して、使って治療するということは大事なことだと思うのですが、そういうことに対してのリスク管理措置は今回の管理措置の中を含めて考えられるのか、別途何かそういうものをつくっていく必要があるのか、そのあたりも聞かせてもらいたいと思います。

○関谷課長補佐 今のお話はペットの話だと思うのですが、今日御紹介させていただいたのは、食品安全委員会で評価された製剤についてのリスク管理措置ということで御説明をさせていただいたので、これはそれぞれの製剤、牛、豚用のキノロン剤、豚用のツラスロマイシンの製剤に関するリスク管理措置でございます。今御指摘のあったような内容につきましては、何か問題があるのかどうかを含めて、必要であれば別途何らかの措置も検討していく必要があるかとは思っています。

○唐木座長 ほかに。

○池専門委員 青木先生の指摘の話、確かに東南アジアや南アジアなどでは一般に健常な普通のヒトが耐性菌を持っているようですね。抗生物質を処方箋なしで普通の状態で買えることができるため乱用されることが一つの原因とされています。これらのことが青木先生の指摘のヒトから動物へ耐性菌が伝播される元になっている可能性があります。ヒトの糞便で環境汚染して、それが逆に家畜に行く可能性です。これは深刻な問題だと思います。このことは、人的交流が非常に多い中で、日本に耐性菌が持ち込まれる危険は常にあるわけですね。日本は恐らく家畜にしても人にしても耐性菌問題は世界的に比較してもまだよい環境であると思います。しかし、注意を怠ると耐性菌が外来性に必ず入ってくる危険があるという指摘だと思うのです。それと、例えば時々ニュースで話題になる臨床現場で新型耐性のアシネトバクターの発見があったという場合に、これらはアメリカから持ち込まれている例がありますね。アメリカの病院に入院した患者は、入院すればアシネトバクターの保菌状態になってくるということです。アメリカの医療環境は相当ひどいという感じですね。特に国外の外科系に入院した患者は、日本にそのまま保菌して移動してくることがこれまでの例で解ります。それで大きなニュースになっているわけですね。幸いにしてそれを水際で押さえ込んで、広まらない非常にラッキーな状況が続いておりますが、それがいつまでも続くかわからないと思います。大事な指摘で、特に水際において押さえ込むということを常にしていかないと、油断すると必ずほかの国と同じ状況になるので、ぜひこのような問題について関係省庁間で連携して対策を徹底していただければありがたいと思うのです。家畜の問題だけではなく、逆にヒトも非常に危ない状況であるということかと思

います。ぜひお願いしたいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに何かございますか。

○池専門委員 それでは、先ほど荒川先生の指摘のセフェム系の世代分類についてはもう少し検討が必要と思います。

○唐木座長 ありがとうございます。世代の問題はまた事務局に御指示をいただいて、直していただきたいと思います。

そのほか何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、これで審議を終わらせていただきますが、事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局から特段ございませんが、次回の予定について御連絡させていただきたいと思います。次回本ワーキンググループでございますが、3月26日の火曜日の午後に予定しております。また議題等固まりましたら、改めて御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

○唐木座長 それでは、これで議事をすべて終了いたしました。

以上をもちまして、閉会いたします。

御協力をいただきまして、ありがとうございました。