

食品安全委員会

動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会

(薬剤耐性菌に関するWG)議事録

1. 日時 平成16年2月13日(金) 15:00 ~ 16:02

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 飼料添加物又は動物用医薬品として使用される抗菌性物質により選択される薬剤耐性菌の評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員：動物用医薬品専門調査会)

井上座長代理、青木専門委員、嶋田専門委員(兼 肥料・飼料等専門調査会)

中村専門委員(兼 微生物専門調査会)

(専門委員：肥料・飼料等専門調査会)

唐木座長

(専門委員：微生物専門調査会)

渡邊座長、荒川専門委員、寺門専門委員

(専門参考人)

池専門参考人

(食品安全委員会)

寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員

(農林水産省)

消費・安全局衛生管理課 濱本飼料安全管理官、小野課長補佐

(事務局)

梅津事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、
三木課長補佐、秋元係長

5 . 配布資料

- 資料 1 : 家畜等への抗菌性飼料添加物使用が公衆衛生に及ぼす抗菌剤耐性リスクの
評価法に関する指針（農林水産省作成）
- 資料 2 : OIE 及び FDA の薬剤耐性菌に関する評価指針
・ OIE , Scientific and Technical Review
Vol.20[3] , December 2001 , 797 -870
・ FDA/CVM, Guidance for Industry #152 (October 23, 2003)
- 資料 3 : 抗菌性飼料添加物品目別概要
- 資料 4 : 耐性菌モニタリング調査結果（平成 11 年～14 年）
- 参考資料 1 : 食品健康影響評価について（平成 15 年 12 月 8 日付け 15 消安第 3979 号）
- 参考資料 2 : 薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について

6 . 議事内容

唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから「動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）」を開催いたします。

今日はお忙しいところ、お集まりいただきまして、ありがとうございます。

最初に事務局からワーキンググループの構成に関する説明と、専門参考人としてお加わりいただきましたメンバーの御紹介をお願いします。

宮寄評価調整官 それでは、御説明させていただきます。

「薬剤耐性菌に関するWG」は「動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会」のいわゆる縮小版というか、その限定されたメンバーで開催されるものでございまして、1月23日に開催されました、前回の合同調査会において設置することが決まったものでございます。

薬剤耐性菌につきましては、専門的、集中的に審議いただくために、両調査会から微生物学分野の専門委員を中心に構成されているという形になっておりまして、それから、あと前回の合同調査会の決定を受けまして、座長が必要を認める場合ということで、専門調査会運営規程第5条第3項の規定によりまして「動物用医薬品専門調査会」「肥料・飼料等専門調査会」以外の調査会の専門委員からということで「微生物専門調査会」の専門委

員と、有識者の方にも御参加いただいているところでございます。

それでは、御紹介させていただきますが「微生物専門調査会」からは、荒川専門委員、寺門専門委員、渡邊専門委員でございます。

また、専門参考人といたしまして、この薬剤耐性菌の分野に御知見の深い、池康嘉氏に御参加いただくこととなっております。

以上でございます。

唐木座長 それでは、先生方よろしく申し上げます。

今日は9名の専門委員と専門参考人に出席をしていただいております。岡部専門委員、三森専門委員は欠席ということでございます。

また、食品安全委員会からは、寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員がオブザーバーとして出席をされております。

また、参考人としまして、農水省消費安全局衛生管理課薬事・飼料安全室の濱本飼料安全管理官と、小野課長補佐に来ていただいております。

それでは、審議に入る前に、資料の確認を事務局の方からお願いいたします。

宮崎評価調整官 それでは、資料を御確認させていただきます。

お手元に本日の座席表、議事次第、先生方の名簿が、それぞれ1枚あるかと思えます。

資料1といたしまして「家畜等への抗菌性飼料添加物使用が公衆衛生に及ぼす抗菌剤耐性リスクの評価法に関する指針」というものがございます。

資料2、資料3、資料4として、それぞれ事前に先生方に送付させていただいておりますのですが、資料2、②となっているかと思えますが「OIE及びFDAの薬剤耐性菌に関する評価指針」。

資料3、③と右肩にあるかと思えますが「抗菌性飼料添加物品目別概要」。

資料4といたしまして「耐性菌モニタリング調査結果（平成11年～14年）」というものでございます。

参考資料1といたしまして「食品健康影響評価について」ということで、農林水産大臣から当委員会委員長宛てにいただいた文書。

参考資料2といたしまして「薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について」ということで、これは前回の合同調査会で御議論いただいた資料でございます。

今、申し上げました資料につきまして、委員の方々には、農林水産省より評価の要請がありましたときに、提出された資料を事前に送付させていただいているところでございます。本日、御持参いただいているかと思えますけれども、もしお手元にないようでしたら

ば、余部がありますので、事務局の方にお申し付けいただければと思います。

また、これらの資料は大部でございましたので、資料 2～4 は、傍聴の方には誠に申し訳ないのですが、お手元にはないかと思えます。専門調査会の後、事務局で自由に閲覧できるようになってございますので、必要な方は会議終了後に事務局の方へお申し付けいただければと思います。

以上でございます。

唐木座長 先生方、資料はよろしいでしょうか。

それでは、これから議事次第にしたがって、議事に入らせていただきます。最初は「飼料添加物又は動物用医薬品として使用される抗菌性物質により選択される薬剤耐性菌の評価について」ということですが、まず事務局の方から資料の説明をお願いします。

宮崎評価調整官 それでは、御説明させていただきます。

今回、農林水産省より意見聴取要請のありました内容につきましては、合同調査会あるいは事前に先生方に個別に御説明させていただいておりますので、その内容というよりは、今後、リスク評価をどのように進めていくかというのが本日の御議論の中心になるうかとも思われますので、その御参考のために本日はまず農林水産省の「農業資材審議会」の方で作成されましたガイドラインについて御説明させていただきます。

資料 1 になりますが、これを御覧いただければと思います。この指針は食品安全委員会がこの件につきまして意見を求められた際に、農林水産省より提出された資料の一部でございまして「農業資材審議会 飼料分科会 安全性部会」において審議されまして、平成 15 年の 6 月 27 日、この食品安全委員会ができる直前でございまして、そのときに決定されたものでございます。ここに 2003 年 3 月とありますが、審議会の方では 6 月 27 日に決定されたというふうに伺っております。

この指針の目的でございますが、まず最初のところで「家畜等への抗菌性飼料添加物の使用が公衆衛生に及ぼす抗菌剤耐性リスクの評価に必要な資料の準備方法について具体的に示すもの」ということで、この指針の中では定性的なアプローチ手法に主眼を置くとともに、半定量的及び定量的なアプローチの選択肢についても触れられているというものでございまして、その下のところになりますが「本指針は」ということで「国際獣疫事務局（OIE）が策定した『抗菌剤耐性に関するリスク評価指針』、米国食品医薬品局・動物用医薬品センター（FDA-CVM）が提案した『新規抗菌性動物薬申請時の安全性評価指針（案）』、欧州医薬品審査庁・動物用医薬品委員会（EMA-CVMP）が提示した『抗菌性動物薬申請時の抗菌剤耐性問題に関連した資料として添付すべき試験の指針』、

オーストラリア農薬動物薬承認審査局（NRA）が提示した『抗菌性動物薬申請時の抗菌剤耐性に関する特別要求資料の指針』」などを参考にしてつくられているというものでございます。

このうち、OIEの指針というのは事前にお送りしています、本日の資料2の2番のところが中心になっているかと思えます。FDAの指針は、昨年10月に正式な指針として出されておりまして、これは資料2の7番の資料としてお配りしているものでございます。

次のパラグラフですが、この指針は特にOIEの指針をベースに各国の指針の共通点、相違点等についても検討が加えられまして、日本における飼料添加物の法的規制等の特殊性や使用の実態も加味した上で参考となる部分を取り入れられているということでございます。

その次ですが、OIEの指針の方では、リスクアナリシスというのは、ハザードの特定、リスク評価、リスク管理及びリスクコミュニケーションからなる手順というふうに定義されているということでございます。これはコーデックスで一般に言われているリスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーションの3つとは区別して1つ、ハザードの特定というのが特に記述されているというものでございますが、これはその中で動物とかその生産物に多数の病原体のハザードの可能性があるとすれば、ハザード識別段階を別にしてある方が病原体のリスクマネジメントに適しているというような説明がOIEの指針の中でなされていて、特に出されているというようなものでございます。

下から5行目の後段からですが、本指針は、このうち、リスク評価者が適切なリスク評価を行うために必要な資料の構成とまとめ方について、一貫性のある方法論を示すものということで、必要かつ十分なリスク評価報告書を作成するための手順について定めたものという位置づけでございます。

1枚おめくりいただきまして、この指針の中でリスクの定義というのをまずなされてございますが、それはその括弧にありますように、「家畜等への抗菌性飼料添加物の使用により生じた耐性菌あるいは耐性伝達因子がもとで、ヒトの耐性菌に起因する感染症が発生し、抗菌剤治療の効果が減弱、喪失する可能性（確率）」と定義されております。

ハザードにつきましては、「家畜等に特定の抗菌性飼料添加物を使用する結果として生じた耐性菌または耐性伝達因子によりもたらされる公衆衛生上の危害や損失の発生源」というふうに定義されていまして、そのハザードのタイプとして耐性菌と耐性伝達因子というのが定義されております。

そのほかの用語についても、この指針で用いる用語ということで定義されているものが

別添 1 ということで、この同じ資料の 8 ページ～10 ページに記載されております。個別には御説明しませんが、冒頭のところで「本指針では O I E その他の指針で定めのある定義を参考に、以下のとおり、用語を定義する」というふうな記述がございますが、O I E の指針あるいは F D A の指針、コーデックス等で用語が若干表現とかニュアンスとか違う使われ方がありますので、用語を確実に定義しておくということで、この指針ではこういうふうに定義しているという形でございます。

2 ページにお戻りいただきまして、リスク評価というのは、ここでどういうふうに定義してあるかということ、先ほど申し上げましたリスクの定義ですけれども、このリスク並びその生物学的及び経済的影響の評価と定義するというところでございます。

その構成ですけれども、リスク評価の構成は、そのハザードの特定、曝露評価、影響評価及びリスクの推定の 4 つから構成されるというふうになっておりまして、ハザードの特定、曝露評価、影響評価のすべて、あるいは必要な部分というのを定性的に実施した後、それらの結果から定性的なリスクの推定を行う。更に、その評価が必要と判断されたものに限り、ハザードの特定、曝露評価、影響評価といった要素について定量的あるいは半定量的に更に評価して、リスクを定量的または半定量的に推定するという構成になるというふうなことでございます。

また、この評価は現時点で入手可能な資料に基づいて行うということで、現時点で得られる資料を基に不確実性を最小限に努力する必要があるというようなことが記載されておりまして、また更に将来的に科学的な資料がそろった段階で再度リスク評価の実施を考慮するというようなことも記載されております。

定性的な評価の手法につきましては、若干解説ということで別添 2 が添付されておりまして、これは同じ資料の 11 ページになりますが、そこに「定性的リスク評価手法の概説」というのがございます。冒頭のところだけ読み上げますと、定性的リスク評価というのは、「結果の見込みまたは結果の程度に関する確率が『高度』、『中等度』、『低度』または『無視できる程度』といった定性的用語で示される評価」と定義するというふうなこととなっております。

また、お戻りいただきまして、3 ページになりますが、この指針で「考慮すべき細菌種」ということで、以下の菌の全部または一部を対象とするということで、薬剤感受性指標細菌については腸球菌と大腸菌。食品由来病原性細菌についてはサルモネラ、カンピロバクター、病原性大腸菌で O-157 その他毒素産生菌ということでございます。また新たな知見などにより考慮すべき菌がある場合には併せて検討対象とするというようになっておりま

す。

1枚おめくりいただきまして、今、申し上げました中のリスク評価のところの具体的な手法ということでもりとめられております。このとりまとめの形式は、実際にどういう資料が必要になるか、どういうポイントについて考察しなければいけないかというのを、資料を提出するサイドに立った形でまとめられている記述になってございますが、以下、順次、御説明させていただきますと、まず基礎情報というものとしてこういうものが要るのではないかとということで、この辺はFDAのガイドラインを基につくられているというふうに理解しておりますけれども、1点としては抗菌性飼料添加物の有効成分に関する情報ということで、その物質の名称その他の情報をということで、一般名、化学名、CAS番号、構造式、分子量など。それから、対象物質の系統ということ。抗菌活性・スペクトラムということで作用機序、スペクトラム、対象家畜等病原菌、食中毒起因菌及び指標菌などに対する最小発育阻止濃度など。

製剤に関する情報としては、ア～ウにあるような情報。

2点目といたしましては、当該物質を使用した結果として、耐性を起こす可能性があるヒト感染症原因菌について特定するという点として、指標細菌とほかの食品由来病原性細菌ということがございます。

これらを明らかにというか、基礎情報として特定した菌を対象としたリスク評価ということで先ほど申し上げました、ハザードの特定、曝露評価、影響評価、リスクの推定という4つの構成要素というか、段階に従ってどういうふうなところがポイントとなって何をやっていくかというのが以下、記載されております。

「1)ハザードの特定」でございますが、ここではその耐性菌または耐性伝達因子並びにそれらが動物からヒトに至る経路を特定するという点で、そのときに関わる要素というか検討すべき事項として、当該物質の作用、スペクトラム、有効菌種、ヒトの医療での当該物質の重要度ということで、この重要度ということはその医療での有効性とか、あるいは耐性発現の程度とかというところがポイントになっているようなことでもございまして、5ページになりますが、これらについて資料を解析して、ヒト医療上の耐性菌または耐性伝達因子を特定するというようなことがポイントになってくるという点が必要になってくる。資料提出者としては、こういうところをまとめる必要があるというようなことでもございます。「2)曝露評価」につきましては、当該物質の使用により生じたハザードにより、ヒトが曝露を受けるのに必要な生物学的経路を説明し、曝露が起こる可能性を定性的または定量的に推定するという作業ということで、関わる要素というか検討すべき事項として、

1つは、物質の家畜種別、使用ステージ別の使用パターンなど、耐性菌が畜産物を汚染し、またはその他の経路でヒトに伝播する可能性というのが1点。

2点目としては、肉の処理とか、あるいは調理過程とか、いろいろなこういう過程、要因を考慮し、実際にヒトが畜産物その他食品などを介してハザードの曝露を受ける可能性。

3点目としては、対象とする菌がヒトの抗菌剤に耐性を獲得する可能性などということ、これらについて資料を準備して解析して考察するというような形が必要というまとめでございます。

6ページ目でございますが、3行目から繰り返しになりますが、ハザードの曝露の起こる可能性について、その頻度と程度を定性的または定量的に評価するというようなことになっていきます。

「3) 影響評価」につきましては、耐性菌または耐性伝達因子のヒトへの曝露と、その曝露によるヒトへの影響との関連性を説明し、影響の起こる可能性を評価していくということで、その関わる要素というか検討すべき点ということでは、①のところでございますが、代替治療の有無とか発症頻度や重篤度など、ヒトの医療における重要性とか、あるいは治療選択肢としての重要性をまず考察するということがございまして、この要因の検討の結果、ヒトの医療において重要性が高いと判断された場合には、更に②を実施するというので、曝露の程度とヒトへの耐性菌、耐性伝達因子の増減による有害作用の頻度と程度の関連性について、用量 反応関係をモデル化し、対象耐性菌によるヒトの疾病に対する抗菌剤治療の効果が減弱、喪失する可能性、確率を推定するというのでございます。

7ページにまいりますが、最終的にこれらのハザードの特定、曝露評価、影響評価のそれぞれの定性的または定量的な評価結果を考慮して、ヒトへの有害作用の頻度と程度についてリスクの推定を行うということでございます。定量的にリスクの推定を実施した場合には、発病する人数等々について、リスクの推定値について頻度と程度を提示するということ。あるいは不確実性または信頼区間についても明記するというようなことでございます。

「その他の検討・考察」とありますが、評価で留意するということになるかと思いますが、1点は「不確実性に関する考察」ということが必要ということ。

2点目は「リスク管理措置に対する考察」ということで、必要と考えられる措置がどういふものになるのかというのを視野に入れるというか、考察するというふうになっております。

ウとしては「当該物質の使用による利益」についても考えるということでございまして、

このような形で資料を準備して、その資料を解析して考察を加えて評価を求めるようにというところ、ところが農林水産省さんの方で昨年の7月以前までにとりまとめられて、実際に評価としてとりかかろうというふうに進められていたというふうに承知しておりまして、7月1日から「食品安全委員会」ができましたので、改めてどういうふうな視点、評価の進め方でこの問題を評価していくかというのを、この合同のワーキンググループで御議論いただければというような位置づけになるかと思えます。

若干、説明が長くなって恐縮なんでしょうが、ちょっとお手元の方の資料2、分厚いものでございますけれども、これについても簡単に項目だけ御説明させていただきますと、資料2の2でございますが、和文の方の1ページ目から見ていただければと思えますが、ここがリスクアナリシスの方法論ということで記述されまして、議論の中心の一つになるかと思われる資料でございます。詳細は重複する部分もありますので省略させていただきますが、19ページからの付録Aというところに「動物における抗菌剤の使用によるヒトの健康への影響のリスクアセスメント」ということで「リスクの定義」「ハザードの識別」が記載されていまして、ここでは「放出のアセスメント」という言葉が用いられていますが、これについてはどういう項目についてデータを集めて評価をするというか、ポイントになるということが記載されていまして、その次、20ページには「曝露のアセスメント」。

1枚おめくりいただきまして、21ページに「結果のアセスメント」。

22ページ目には「リスクの推定」ということで、それぞれ項目が記載されてございます。

それから、同じ資料の27ページからが付録Cということで「CODEXとOIEが使用しているシステムと用語の比較」ということで、先ほども御説明申し上げましたが、27ページの一番下の表1のところ、リスクアナリシスの構成要素としてコーデックスとOIEの対比表が書かれてございます。OIEの方にありますハザードの識別というのはコーデックスのシステムの中ではリスクアセスメントの一部ということで、28ページの表2のところにあります、リスクアセスメントの最初のところにコーデックスの方ではハザードの識別というのが入ってきているということでございます。

それから、同じ資料の32ページ目からは、横表をつづつあるものですが、OIEとコーデックスのそれぞれの用語の定義を比較して並べたものがありますので、御議論のときに御参考にしていただければと思えます。

資料7の方がFDAの方でつくられています「Guidance for Industry」ということで、申請する際のガイダンスという形でつくられているものでございますが、和訳の方を見て

いただければ。ページの方が付いていなくて申し訳ありませんが、3枚目のところに図があるかと思えますけれども、まずハザードの識別があって、それからリスクアセスメントとして発生のアセスメント、曝露のアセスメント、結果のアセスメントというのを行って、これらの因子に対しての全体的な結論としてリスクの推定というのが行われるというようなのが図で描かれているかと思えますが、こういうような構成でそれぞれ、その後の方に解説が書かれているということでございます。先ほど、御説明の中で申し上げました定性的な評価というもののイメージとして、これがいいのかどうかというのがありますけれども、FDAの方のこれでは後ろから4枚目の裏側にそれぞれ発生、曝露、結果のアセスメントについて定性的に評価して、最終的にリスクの推定ということで低いとか中位とか高いとかというようなことが行われていまして、FDAではこういうことを推奨しているとか、ガイダンスで記載しているというような形になっております。

資料につきましては、御説明は以上でございます。

唐木座長 ありがとうございます。そうすると前半の農水でつくられた評価法に関する指針はつくったところで終わっているということですね。

宮崎評価調整官 はい。

唐木座長 そうしますと、これは我々にとっても大変参考になる資料だと思いますし、これのおおもとがこの厚い資料の2番目のところOIEの指針にほとんど沿っているということだと思います。

それでは、ただいまの説明の内容あるいは記載の事項について、御質問とか御意見ございましたら、どうぞ。

リスク分析というのは、なかなか難しい用語がたくさんあって、各分野で多少違った意味にも使っているようですので、紛らわしいところもありますが、この対比表を見ていただければ大体わかると思います。しかし、OIEの基準などで書いてある、例えば2番目の資料の2番目辺り、先ほどの農水の基準になったものですが、この辺にも盛んに書いてあるのはリスクコミュニケーションをどういうふうにするのかということが、例えば16ページ辺りから書いてあります。我々もリスクコミュニケーションをどうするのかということ、これは農水の方にはあまり書いてありませんが、考えていかななくてはならないということも感じています。

何か全般的な御意見ございましたら、御自由にどうぞ。

荒川専門委員 今日いただいた資料1、先ほど御説明いただきましたけれども、その中の4ページ目辺りからですね。「リスク評価の具体的な手法」というところに関わること

なんですけれども、耐性菌が出現したり、あるいはそういったものを選択する圧力として、やはり抗菌薬の使用量とか、あるいは実際の使用実態というのがかなり影響すると思うんですね。この手法の中にはそういった量的なものとか使用実態のようなものを本当は基礎情報、化学物質の名前とかそういうことは大事なんですけれども、それと同じように実際、個々の抗菌薬が家畜にどのように使われているか。どの程度の量を使われているか。もう少しざっくりと言えば、どの程度国内で生産されているか。海外からどの程度輸入されているか。あるいは公式に輸入されている量と実際に使われている量がどうなっているかとか、そういったものについての情報がないと、例えば、量が多ければ常識的には耐性菌が選択されやすいということがありますし、耐性菌が非常にしやすいような薬であっても量的に少なければ、あまりリスクの評価としてはそう高い評価にならないというようなこともありますので、そういった個々の抗菌薬が具体的にどのようにどの程度利用されているかで、どのような形で具体的に使われているかというような、そういった情報をきちんとこの基礎情報の中に盛り込まないとリスクの評価ができないんじゃないかというふうに思うんですが、その辺りはどのように考えておられますでしょうか。

宮崎評価調整官 その辺りのところをまさにここの先生方で御議論いただいて、こういう部分も評価項目として積極的に取り上げるというお決めでいただいて、そういう資料を求めるといような段取りになろうかというふうに、事務局の方で考えております。

唐木座長 ありがとうございます。

私の司会がちょっとまずくて、細かいそれぞれの項目についてはこの後、御意見を伺うことにいたします。ここではこの説明の内容そのほかについて、もし御意見がございましたら、この説明は了解したということで、その内容についてはこれから議論をしたいと思います。

それでは、農林水産省農業資材審議会では、飼料添加物あるいは動物用医薬品として使用される抗菌性物質により選択される薬剤耐性菌の評価に当たって評価指針を策定して、それにのっとった資料を関係者から提出してもらって審議するということになっていたと思います。ここではそのような方向でやっていっていいかどうか。要するにここも評価指針をきっちりつくるところから始めるということをやっていきいたいというふうに考えておりますが、そんなことでよろしいかどうか、まずその点について御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。それでは、農水が去年つくられた指針はありますが、これはこれで参考とさせていただいて、我々は我々の新たな評価指針をつくるということで審議を進

めていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

寺門専門委員 質問させていただきたいんですけれども、国際的にはOIEまたはFDA等で評価指針が検討されているようですが、それらはオーソライズされているのでしょうか。参考資料をみるとOIEではまだ国際委員会の承認は受けていないようですが、今、どんなふうになっているんですか。そこら辺のところの情報を教えていただけますか。

それから、もう一つは、こういうふうな国際的な動きがありますが、それはそれとして参考にしながら、日本は独自のものをつくっていくんだというふうな形になるのか。それともハーモナイゼーションを重視しつつ国際的なそういう動きに合わせていくのか。そこら辺もちょっとよくわからなかったものですから。

唐木座長 私の理解している限りでは、アメリカのFDAのもOIEにのっとった指針をつくっていると。農水がつくられたのもOIEにのっとってつくっているということで、一応これは国際基準になっているということだろうと思います。ただ、各国でそれぞれ多少の事情は違うと思いますので、私たちは私たちとして、これを参考にしながら私たちが一番いいと思う指針をつくっていきたいというふうに考えておりますが、それも含めて先生方の御意見をいただきたいということでございます。そんな方向でよろしいでしょうか。

寺門専門委員 それで、OIEの指針は、まだ決定されたという話ではないんですね。

唐木座長 OIEのことについて、事務局でつかんでいらっしゃいますか。

宮崎評価調整官 ちょっと確認させていただければと思います。

唐木座長 それでは、資料2-2の一番最初に「OIE抗菌剤特別専門家グループが作成したこのガイドラインは、まだOIE国際委員会の承認を受けていない」という一文がありますので、これはいつの話なのか、今どうなっているのかというところを確認していただきたいと思います。

荒川専門委員 この資料1の、私ちょっと理解ができない点は、この農林水産省がつくられたこの指針というのは実際に今、これを使って何かそういう評価のようなことは行われているわけですか。それとも、ただこれは一応、たたき台としてつくられただけで、更にこれに肉づけをして、より実施可能なものに練り上げていくというものなんでしょうか。

唐木座長 私の理解では、リスク評価をする仕事は今年の7月以来「食品安全委員会」に移ったということで、農水が行っていたリスク評価はここまでで終わっていると。ですから、これはつくられたけれども、実際は使われていないと。ですから、我々が参考にするという出でいただいたということで、これに従って別に我々がやろうというこ

とではないというふうに理解はしております。

渡邊専門委員 1つ、情報としてですが、去年の12月にWHOとOIEとFAO共催でジュネーブで合同会議を開いているわけですね。研究者間の討議で、耐性菌が人の健康に影響を及ぼしている科学的証拠が十分にあるとの結論に達したわけです。その結論に基づいて、この3月にオスロで行政関係者を対象にした会議が開かれることになっています。是非行政部門の方誰かが参加していただきたいと思います。今までの流れからすると、その会議で何かしらの行政対応の指針が出る可能性があります。

唐木座長 大変大事な情報をありがとうございました。これは梅津事務局長の方に是非お願いをして、そういう会議にだれか行って新しい情報を仕入れてくるということにさせていただくようお願いをいたします。

梅津事務局長 3月のいつごろでございますか。

渡邊専門委員 多分、見上先生に連絡が来ているのではないのでしょうか。

見上委員 その件に関して、どういうわけか私のところに来まして、事務局の方にパスしています。

梅津事務局長 わかりました。

唐木座長 よろしく申し上げます。

それでは、このような方向で指針をつくるということで進めさせていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。

それでは、評価指針を策定するという事で御意見が一致をしましたので、次に指針の起草ということをしなくては行けないわけですが、11名の委員が全員一堂に会して指針をつくるというのも作業の効率上、問題が多少あるのではないかとということで、できれば数名の方に起草の小さなグループをつくっていただきまして、そこで精力的に起草をして、たたき台をつくっていただくという方向で進めさせていただきたいと思いますが、そんなふうにさせていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。

それでは、このことにつきまして、今日、御欠席ですが三森座長と、渡邊座長ともあらかじめ御相談をいたしまして、4人の専門委員に起草をお願いしてはどうかということになりました。それは、荒川専門委員、井上専門委員、嶋田専門委員、寺門専門委員の4名

でございます。いかがでしょうか。この4名にお願いをしてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。

それでは、4名の先生方、ぜひよろしくお願いを申し上げます。

それでは、起草のたたき台をつくっていただく専門委員が決まりましたので、その中に何を盛り込むのかということ。一応、農水のたたき台、OIEの案などがありますので、こういうものを御参考にして、我々がつくるべき指針にどういうものを盛り込んだらいいのかというようなことについて、忌憚のない御意見、情報をいただきたいと思います。

それでは、あとは自由に議論をしていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

渡邊専門委員 まず、先ほどのハザードの特定ですね。これは恐らく病原体をどれにするかということ、対象をどれにするかということからまずは考える必要があるとおもいます。農林水産省のもので挙がっているのは3ページですか。そのところに薬剤感受性指標細菌として腸球菌、大腸菌が挙がっています。それは世界的に同じであると思います。あと、食品由来病原性細菌、これをどの辺まで絞り込むかというのが一つで、例えば、サルモネラなどにしても血清型がたくさんあるわけで、サルモネラと書いただけだと恐らく何を対象にしてデータを集めたらいいかわからないと思うのですね。その中で日本では何が重要なのかということを決める必要があります。日本で一番多いのはサルモネラ エンテリティディスとサルモネラ ティフィムリウムです。特に耐性を考えた場合にはサルモネラ ティフィムリウムが非常に重要ではないかと思います。エンテリティディスは今のところそれほど耐性になっていないのですが、患者の数としてはエンテリティディスが多いので、その辺のことを考慮すべきじゃないかと思います。それ以外の血清型で何があるかというのは年ごとに非常にばらつきがあるので、何を選ぶかというのは実際に起案をするときに検討していただければと思います。

カンピロバクターも、ジェジュニとコリがあるので、両方やるべきなのか、その辺の検討も必要なのではないかと思います。

病原性大腸菌は、O-157 とその他の毒素産生菌と書いてあるんですけども、毒素産生菌が実際どんなものかという問題ですね。日本の場合、毒素性大腸菌はどちらかというと輸入感染症として重要で、いわゆる海外旅行症との関係の方が多くないかと思います。ですから、その辺の検討もやはり必要ではないかと思います。

それ以外で日本で問題なのは、リステリアとエルシニアですね。これについてもどのくらいデータが実際に集まるのかという検討も必要なのではないかと思います。

唐木座長 ありがとうございます。どの細菌種を考慮すべきかというのは非常に大きな問題で、非常に貴重な御意見をありがとうございました。

中村専門委員 今の渡邊先生の話はあれですけれども、確かに血清型、サルモネラですけれども、エンテリティディスとティフィムリウム、あと人の食中毒との関係は、私はあまり存じ上げないんですけれども、プロイラーではここ4、5年インファンティスが圧倒的に食肉検査所では取れています。サルモネラで取れたうちの9割とか10割がインファンティスという話があって、恐らく市販の肉もかなりインファンティスに汚染されている部分が多いんじゃないかと思うんです。それと食中毒との関係はちょっとあれですけれども、その点もちょっと頭に入れておいていただければと思います。

唐木座長 ほかに何かございませんか。

井上専門委員 今のお話を聞いていると、腸球菌は別として、ほとんどがグラム陰性菌ですね。そうすると、グラム陽性菌も肉その他で幾つか食中毒菌にされておりますね。そういうのを家畜、そっちの方の専門の先生方がどういうのを挙げられるか。いかがなんでしょうか。

中村専門委員 食中毒的に言うとどうなりますかね。ターゲットは食中毒の話で、どうなんですか。

渡邊専門委員 リステリアですね。リステリアは、今、医薬品食品衛生研究所の五十君先生が調べられていると思いますが、そのデータによると、髄膜炎を起こす率というのは、積極的に集めて年間10例いかないような傾向です。ですから、全体の母数がどのくらいかというデータはなかなか日本では出すのが難しいかもしれません。サーベイランスのシステムについて問題があるので、あとでそれは議論したいと思うんですけれども、実際のデータとしてはそういう感じではないかと思います。

寺門専門委員 今の井上専門委員のお話は、スタフィロコッカスなどをどうするかという話でしょう。

井上専門委員 スタフィロコッカスというのは、牛と人というのは相当違うような気がするんです。

寺門専門委員 ただ、エンテロトキシン産生のは乳房炎などからも取れてきますし、それも1つのリスクとしては考えておく必要はあるかもしれないですね。

唐木座長 ほかに何かございますでしょうか。

嶋田専門委員 毒素原性の大腸菌、これは人の常在菌になり得ない菌ですね。それだからこそハザードのマーカ細菌としては非常に価値があると思うんです。O-157 に関し

ましての日本のエピデミオロジーというのは、どの程度わかっているんですか。先ほど日本では少ない、輸入菌が多いんじゃないかというコメントがありましたけれども。

渡邊専門委員 毒素原性大腸菌のことですか。日本で分離される半分以上は海外輸入例との関係で出てきていると思います。特に東南アジアです。勿論、国内でもないわけではないので、国内で分離されているのが、本質的に国内のものから来ているのか、輸入食品から来ているのか、その辺はデータはあまりはっきりしていません。

嶋田専門委員 結局牛の腸管の中では、いわゆるペロトキシンのレセプターがないためか、サイレントな大腸菌として存在しているわけですので、抗菌薬の影響というのは割合と受けやすい、マーカーとしては取りやすい。人に入ってしまうと、人の抗菌薬による耐性化ということがあります。人の場合には幸か不幸か、とにかくペロトキシンでみんな大腸炎を起こして、下痢して出ていってしまいますから、決して常在菌になりません。そういった意味ではハザードのマーカーとしてはかなりいいんじゃないかなという感じがします。

渡邊専門委員 私が誤解していたのかもしれませんが、今、先生がおっしゃるのはペロ毒素の方ですね。ペロ毒素産生性大腸菌による下痢症は国内の患者が 3,000 ~ 4,000 人で、そのほとんどは国内由来です。輸入例はほとんどないです。私が先ほど言いましたのは、毒素原性大腸菌 ETEC の方で、ST, LT の毒素を産生しており、これは半分以上が外国由来ということです。

唐木座長 ほかに何かございますか。

1つの問題は、この厚い資料の1の日本語ページ5ページを見ていただきますと、抗菌剤耐性とは何かというOIEの定義が3つばかり書いてあります。この定義の1番目が臨床的定義として、抗菌剤による臨床的定義と薬理学的定義と微生物学的及び分子学的定義。6ページには疫学的定義と4つの定義が書いてあります。この辺の定義につきましても、少し議論をしておかないと、後で混乱するののかという気がします。この辺のところは微生物の専門委員の先生にお願いしたので、微生物学的定義ということになるのでしょうか。

井上専門委員 私も配られたこの資料の④「耐性菌モニタリング調査結果」、これをずっと拝見していたんですけれども、この中で文章で耐性菌がないということが書いてある文章があるんです。ところが、今、人には使っていないくても、同系統の比較的古い薬、そういう薬で耐性菌があるとすると、遺伝的にはもう変異していると思うんです。そうしたときに、新しい薬はまだ耐性菌はないんですけれども、間もなくその薬にも耐性化するだろうと思うんです。そういう意味で、比較的古い薬に対して耐性菌はあるかないかという

のは注意しておかないといけないのかと思いました。

唐木座長 どういった抗生物質についての耐性を調べるかということ、抗菌剤の方は農水から来ているあれを全部やらなくてはいけないということですね。先生おっしゃるのは、それ以外でしょうか。その中のものでしょうか。

井上専門委員 その中でも、人にはほとんど使っていないのはわかるんですけども、でも、構造が比較的似ているとか、そういうもののブレイク・ポイントをどこに取るかというのは非常に難しいと思うんです。だから、中等度くらいのをちゃんと我々は認識しておかないと、将来的にはこれが人の方で新しい薬だと。メディテーションが次に入ると耐性化しますので、その辺もやらないといけないというのは結構難しいなと思います。

幸いなことに、この資料ですと、使っている薬が非常に少ないので、その辺いいのかなと安心したんです。

唐木座長 そのほかに起草委員の専門委員をお願いしておくことはありませんか。

荒川専門委員 これからつくられるであろうガイドライン、指針というのは、それが適用される方というのは、動物用の抗菌薬をつくっているメーカーさんに対して、それに基づいて資料を出してください、という目的のガイドラインですか。それとも、行政がそういうことをアクティブに調査して、それで評価をすることに使われるものなんでしょうか。

唐木座長 最終的には行政がリスク管理をするときに何を考えなくてはいけないのかということについていろいろ質問がある。それに対して我々が答えるというのがリスク評価ですので、目的は行政が管理をするために必要な資料を我々が提供をするということです。

ただ、我々がその基礎になる資料を持っておりませんので、その資料はまた行政からもらったり、あるいはメーカーから提出してもらったりして判断をするということになるだろうと思います。ですから、どのような資料を提出してもらったらいいのかということも先生方にお考えいただかなくてはいけないと思います。

荒川専門委員 そうしますと、ガイドラインをつくった後に、その資料を基に個々のものについて評価をするのはこの委員会が行うことになるわけですか。

唐木座長 そうです。

荒川専門委員 大変な作業ですね。つくるだけで終わると理解していたんですが。

唐木座長 それは第一段階です。

井上専門委員 薬の耐性菌を議論するとき、動物なり人の中に入ったときに、組織の移行性というのはものすごく関係すると思うんです。その辺のデータもしっかり用意していただきませんか、非常に難しいと思います。

嶋田専門委員 今回の井上専門委員の話は体内分布ですね。

井上専門委員 体内分布です。

嶋田専門委員 今、唐木座長から指摘されました耐性菌の定義、これは本当にとらえ方によって非常に幅広くなるんですね。これは食品安全委員会ですとまとめるということになりますと、やはり第一義的には臨床的定義だと思います。ところが現実には井上専門委員が言われましたように、抗菌薬を使うということによって、さまざまな体内分布があって、抗菌薬は体内でモザイク状に分布いたしますから、薬理的定義、これは考えておかないと、これは菌交替とか菌交替症にも絡んでまいりますし、動物種によって体内分布もだいぶ違いますで、薬理的定義にのっとった動物医薬の解析というのは極めて重要なファクターになるだろうと思います。

中村専門委員 牛、豚、鶏で違うのでしょうかね。でも膨大になりますね。

池専門参考人 臨床的定義と薬理的定義を抗菌剤耐性として評価していく作業は大変だと思います。微生物学的または疫学的定義において感受性であっても、臨床的または薬理的には耐性であることが起こり得ます。抗菌剤が投与される個々の動物によって、菌に対する抗菌剤の効果が異なる可能性もあります。抗菌剤の耐性菌に与える影響、すなわち抗菌剤により耐性菌が選択的に増加し、環境に広がるということの問題にするのであれば、微生物学的あるいは疫学的定義で評価していく作業でもよいのではないのでしょうか。

唐木座長 その辺のところを、たたき台をつくっていただく先生方には是非評価ができるような基準をつくっていただく。実現不可能ではしようがないので、なるべく厳格で精密であっても、その辺の作業の実際のことを考えながらやっていただくということが大事だと思います。

ほかに御意見ございますでしょうか。これから実際にたたき台が出てきてからの方が専門委員の先生方の御意見はたくさん出てくると思いますので、作業をされる起草委員の先生方には、大変御苦労で申し訳ありませんが、今日、出ました御意見を元に、指針の策定をお願いしたいと思います。

それでは、全般を通じて結構でございますので、何かございますでしょうか。事務局の方から何かございますか。

宮崎評価調整官 特にはございません。

唐木座長 それでは、先生方、よろしければこれで本日のワーキンググループ第1回の議事を終了させていただきます。次回につきましては、事務局から日程調整の上で連絡をお願いして、お集まりいただきたいと思っております。

それでは、これで会を終わらせていただきます。どうもありがとうございました。