

食品安全委員会

動物用医薬品（第28回）・肥料・飼料等（第12回）

合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）

会合議事録

1．日時 平成17年6月7日（火） 10:00～11:50

2．場所 委員会中会議室

3．議事

（1）家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価について

（2）その他

4．出席者

（専門委員：動物用医薬品専門調査会）

三森座長、嶋田専門委員（兼 肥料・飼料等専門調査会）、中村専門委員

（専門委員：肥料・飼料等専門調査会）

唐木座長、岡部専門委員

（専門委員：微生物専門調査会）

寺門専門委員、渡邊専門委員

（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、小泉委員、見上委員、本間委員

（事務局）

一色事務局次長、村上評価課長、福田評価調整官、
増田課長補佐、吉富課長補佐、平野係長、秋元係長

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表について（案）

参考資料 1 : ヒト用抗菌性物質の重要度のランクの比較表

参考資料 2 : FDA/CVM, Guidance for Industry #152 (結果のアセスメントのランク付けに関する部分の抜粋、抄訳)

参考資料 3 : EAGAR Importance Rating and Summary of Antibiotic Use in Humans in Australia

参考資料 4 : Draft Veterinary Drugs Directorate Guidance for Industry Preparation of Veterinary New Drugs Submissions : Human Safety Requirements (抜粋)

参考資料 5 : 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針

参考資料 6 : 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 7 : 薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について (平成 16 年 1 月 23 日付け動物用医薬品専門調査会、肥料・飼料等専門調査会)

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 8 名の専門委員等に御出席をいただいております。お忙しいところを御出席いただきまして、ありがとうございます。

それから、青木専門委員、荒川専門委員、井上専門委員は欠席ということでございます。食品安全委員会からは、寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員、本間委員に出席をいただいております。

本日は、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価をする際に用いる予定の、医療で使用される抗菌剤の重要度をランクづけした表について、御審議をいただきたいと考えております。

実は、前回のこのワーキンググループは、9 月 15 日に開催して 10 か月間があって、サボっているのではないかなという御意見もございましたが、決してそういうことではございませんで、前回の 9 月には指針を御審議いただいて、これが完成したと。この指針だけでは評価ができない。この評価というのは、日本では最初の試みなので、まず指針をつくることから始めたんですが、指針に加えて、もう一つどうしても重要な資料を準備しておかなくてはならないということで、その資料について、今日御審議をいただくわけです。

その資料を準備するのに非常に長い時間がかかったということで、起草委員の先生方、事務局の方々には非常に御努力をいただいた、その水面下の努力がこの長い時間ということでございます。やっとその成果が今日出てきまして、それを今日このワーキンググループで御審議いただくということになったわけです。

起草委員からは、考察や評価に用いたために医療分野で使用されている抗菌性物質について、臨床における重要性を、重要であるとか、あるいは極めて重要であるとか、幾つかに分類した表を

つくる必要があるという御提案があったわけです。

そこで、起草委員の先生方には引き続きその表を作成していただいたということで、今日審議していただく案がお手元に出ております。今日は起草委員から、案について御説明をいただいて、その内容を御審議いただくということにしたいと思えます。

それでは、審議に入る前に、事務局からお知らせと資料の確認をお願いします。

福田評価調整官 それでは、前回から大分間が経ちまして、事務局で人事異動が少しありましたので、ごあいさつをさせていただきます。

私、評価課の評価調整官に新しく4月からまいりました、福田でございます。よろしくお願いいたします。

それから、補佐、担当が三木に代わりまして吉富でございます。

吉富課長補佐 よろしくお願いいたします。

福田評価調整官 それでは、お手元の資料の確認をさせていただきます。

まず座席表、議事次第、委員名簿、それぞれ1枚ずつでございます。

続きまして、資料1といたしまして、本日御審議いただきます「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表について(案)」となっております。本文1ページで、参考資料が付いた後、ランキング表となっております。

その後は、参考資料が1～7までございます。

参考資料1は「ヒト用抗菌性物質の重要度のランクの比較表」。今回起草委員で作成していただいた案とアメリカ、オーストラリア、カナダ等のランクづけの表を一覧表の形で比較してございます。

参考資料2は、米国のFDAのアセスメントに関する部分の抜粋でございます。

参考資料3は、これはオーストラリアのExpert Advisory Groupのレポートでございます。

参考資料4は、これはカナダのこれはまだドラフトで案の段階でございますが、カナダの保健省より入手いたしまして、本日提供しております。同じく耐性菌に関するカテゴリーライゼーションについてのドラフトです。

参考資料5は「食品安全委員会」におけます抗生物質の使用により選択される薬剤耐性菌のリスク評価に関する評価指針です。

参考資料6は、今回のリスク評価に関する農林水産省からの諮問。

最後の参考資料7は、本日のワーキンググループ設置等を定めました「食品安全委員会」の「動物医薬品専門調査会」と「肥料・飼料等専門調査会」の取り決めでございます。

資料は以上でございます。

そのほか、農林水産省から意見聴取のときに提出された資料については、既に委員の先生方には送付しておりますので、本日は特に配布しておりませんが、幾つか会場内に用意してございますので、必要な場合には御覧ください。

なお、傍聴の方々につきましては、これらの資料は専門調査会終了後、事務局で閲覧できるようになってございますので、会議終了後に事務局へお申し付けください。

以上でございます。

唐木座長 それでは、資料の確認はよろしいでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。最初に事務局から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表を作成した経緯について、報告をしていただきます。

増田課長補佐 それでは、本ランク表の作成の経緯等につきまして、簡単に後説明したいと思います。

以前、本ワーキンググループにおきまして、OIEやFDAガイドライン 152 等を調査審議していただいたことがございますが、その中でFDAガイドライン 152 の医療で使用されている抗菌剤の重要性をランクづけした表に相当するような表を作成しようということとなっております。

具体的に申しますと、今日の参考資料2というのがございますが、それを1枚めくっていただくと、表のAの1というのがございます。識別された関連因子に基づく抗菌剤。抗菌剤の系統の可能性のあるランクづけという表がございまして、抗生物質の有効成分があって、それに対して分類が書かれております。こういった表を作成するということになっておりました。

本ランク表につきましては、後ほど嶋田専門委員から御説明がありますけれども、資料1になります。

資料1がランク表ということでございまして、これは参考資料5というのがございますが、これは評価指針になります。その評価指針の8ページに「3 影響評価」という項目がございます。その影響評価の項目を読んでいきますと、9ページ目に「(2)当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療について」といった項目がありますが、ここに関する考察や評価をする予定となっております。そのための資料として、この資料1が必要だということとしております。

今回、時間が空いておりますので、動物用抗菌性物質の使用に起因いたします薬剤耐性菌の評価なのに、なぜヒト用抗菌性物質のランク表が必要なのかということを確認させていただきますと、このワーキンググループにおきましては、農林水産省から参考資料5の評価指針に基づきまして提出されます資料を精査いたしまして、当該抗菌性物質が重要なヒト抗菌性物質と化学構造が類似しているのか。あるいは交差耐性が現れるか、こういったことを検討するということとしております。

こういった際に、このランク表を用いて、当該動物用抗菌性物質が医療分野でどの程度重要なヒト用抗菌性物質と交差耐性を有する薬剤耐性菌の選択を誘因するのかといったことを確認するということになると思います。

例えば、動物用抗菌性物質が本ランク表の高いランクにあるヒトの抗菌性物質。つまり医療分野で極めて高度に重要なヒト用抗菌性物質の薬剤耐性菌を選択する可能性が高いということとされれば、影響評価のところで医療分野への影響が高いなど、必要な考察をするということとなるのではないかと思います。こういった趣旨で一応今回の資料を作成していただいたという次第です。

以上です。

唐木座長 ランク表を作成した経緯について、簡単に説明をしていただきましたが、何か御質問がございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、起草委員から、ランク表の内容について説明をしていただいて、その後でその表について検討をし、あるいはその案を修正するという作業に入りたいと思います。

それでは、嶋田専門委員から説明をよろしくお願いします。

嶋田専門委員 嶋田でございます。

ただいま、増田課長補佐の御説明がございましたような経緯がございまして、現在、日本のヒト感染症の臨床で使用されております抗菌薬への動物薬が使用された際に、生じてまいります耐性菌が、臨床にどの程度影響があるかどうかということを考慮に入れながら、本ランク表を一応案でございますけれども、つくらせていただきました。お手元の資料1を用いまして御説明をしてまいりたいと思います。

資料1のタイトルであります「食品を介してヒトの健康に及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク表」というふうな長いタイトルが付いておりますが、先ほど御説明いたしました趣旨でつくられたものであります。

本ランク表は、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針に沿って、飼料添加物及び動物用医薬品に起因する薬剤耐性菌の食品健康影響評価をする際の基礎資料であります。

先ほど御説明がありました指針、参考資料5の8ページの影響評価の考察や評価を行う際に、これを用いて一応評価していきたいと考えておるわけであります。

別紙の表であります、この資料の3ページ目になりますか。別紙の表には、現在、日本において、ヒトに使用される代表的な抗菌性物質を収載しております。これを評価するに当たりましては、日本化学療法学会及び日本感染症学会等が示す、各種感染症治療の手引きを参考にいたしまして、医療上の重要度を、疾病、抗菌性物質の抗菌活性とその作用機序、薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬のあり・なしの観点から3段階。つまりランクⅠ、ランクⅡ、ランクⅢといったような形で表しました。

資料の1枚目を見ていただいて、20行目です。ランクⅠは「きわめて高度に重要」ということをお示ししております。ある特定のヒトの疾病に対して、ランクⅠというのは唯一の治療薬であるような抗菌性物質。あるいは同系抗菌性物質で、この耐性菌になってしまうと同系の抗菌性物質で代替薬がほとんどないと思われるものを対象として、これをランクⅠといたしました。

ランクⅡでございますが、これは「重要」ということをお示ししますけれども、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じ系統内で、または異なった系統に他の有効な代替薬が十分にあるものを対象としております。

ランクⅢというのは「高度に重要」ということを意味いたしまして、ランクⅡと比較して代替薬の数が少ないものを対象としております。

以上の3つの基準に従いまして、国内で使用されているヒト用抗菌性物質をクラス分けしたものがここに別紙でございます。例えば、例を挙げて御説明させていただきます。

別紙の1ページをお開きいただけますでしょうか。例えば、アミノグリコシド薬であります、この薬剤は今から30年ほど前から盛んにいろいろな薬剤が耐性機序を解明した後に、いろいろ側鎖の変換その他をいたしまして、耐性エンザイムに対しての安定性を高めるというようなことで、これはストレプトマイシンから始まったものであります、カナマイシンといったようなものが我が国で発見されて以来、これはグラム陰性菌にも相当抗菌力と抗菌スペクトルがあるというようなことで、かつてはかなり多用された経緯がございます。

いち早く耐性というものが問題になりまして、いろいろ耐性エンザイムに対して安定なものをつくらうということで、種々構造変換が行われて、アミカシン、トブラマイシン、カナマイシン、ジベカシン。それから、ゲンタマイシン系、あるいはスペクチノマイシンといったようなところまで、いろいろなものが開発されたわけであります。しかし、現在、こういったアミノグリコシド薬は単独で感染症の治療に使われることはほとんどございません。大体、β-ラクタム系の薬剤との併用療法といったような形で使用されるという経緯がございまして、現時点ではこの薬剤というのは、ランクⅠにノミネートされる薬剤は、現在は見当たらないわけであります。

セファロスポリンであります、これは御存じのように、第1世代～第4世代まで、現在分類が行われておりますけれども、これはやはり第1世代というのは、β-ラクタマーゼ。特にセファロスポリナーゼに不安定であるということがございまして、その作用機序がはっきりしてきたところで、いろいろ側鎖の変換が行われまして、第2世代、第3世代というような形で、セファロスポリナーゼに対しての安定度を高めていって、しかも緑膿菌といったようなものまでに抗菌力が及ぶようになりました。今日の高齢化社会、あるいは医療の進歩により、コンプロマイズド・ホストが長期に延命できる世の中になってまいりましたが、そういった方たちのターミナル・インфекションの原因菌として、この緑膿菌といったような弱毒菌が重要な感染症の問題になっておるわけであります。

しかも、これは多剤耐性といったようなところまで問題が進んでおりますので、この世代が進むに従いまして、次第にこのランクが上がってまいります。

第1世代の耐性菌というものは第2世代でカバーできますし、あるいは第2世代でカバーできないところは第3世代といったような形で世代が進むに従って、極めて重篤な感染症への必須薬という形を取りますので、御覧になっておわかりいただけたと思いますが、第3世代あるいは第4世代といったようなものは、ランクⅠといったようなランクづけをさせていただきました。

テトラサイクリンでございますが、これはβとγといったような形になっておりますが、といったようなものは今日、ドキシサイクリン、ミノサイクリンで十分カバーできるといったようなところで、こういったランクづけということになります。そういったような考えをいろいろ入れまして、各種抗菌薬につきまして、評価をしておるわけであります。

キノロン薬でありますけれども、これはオールドキノロンということになりますと、御承知のように、1962年にナリジクス酸が発明されたわけでありましてけれども、この薬剤がグラム陰性桿菌だけに抗菌スペクトルを示すといったようなことで、抗菌力もそれほど強くないといったようなことでありますので、ランクはⅡということになります。

フルオロキノロンは、やはりグラム陽性菌から、緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトル、そして強い抗菌力を示すというようなことで、フルオロキノロンの多くはランクⅠとさせていただきます。

そのほか、このフルオロキノロンの中でもクラスⅠといったようなものがございしますが、これは副作用があつたりいろいろなことを含めまして、Ⅰといったようなことになっています。これは使用量とか臨床上の必須性といったようなことで、幾つかの分類がなされておるわけでありませう。

大体以上のようなことで、現時点でのランク表を案として提出させていただきました。

これは、今後いろいろな耐性菌の発現といったことが大きな問題になる可能性がございます。これは適切な間隔で基準やランク表を見直すということが必要であるというふうに、我々も考えております。

資料1ページ目の11行目に、薬剤耐性のパターンやレベルの変化、あるいは新規の抗菌性物質の開発や抗菌性物質に関する新たな科学的知見などが明らかになったときに見直す旨を付記させていただきました。ランクの基準や実際のランクづけとこれらのコメントにつきまして、皆様の御意見をいただければと思っております。

例えば、起草委員では、抗結核薬のようなものも含めて、ヒト用抗菌性物質を広く拾い上げて表を作成しました。これは拾い上げた範囲が適切かどうかといったようなことも御意見をいただければと考えております。

最後になりましたけれども、このランク表は薬剤耐性菌の食品健康影響評価に用いる資料であります。臨床現場を一層反映したものを作成するために、今後、日本細菌学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、あるいは日本抗生物質学術協議会といった財団がございしますが、そういったところで、この案についての意見を求めてはどうかと考えております。この点につきましても、御意見をいただければ幸いです。

以上です。

唐木座長 嶋田先生、ありがとうございました。

それでは、起草委員の寺門専門委員から、もし補足の説明がございましたらどうぞ。

寺門専門委員 特には、皆さんの御意見で。

唐木座長 ありがとうございました。

それでは、本日御欠席の委員から事前に意見をいただいておりますら、事務局から報告をしてください。

増田課長補佐 青木専門委員から御意見がございましたので、御紹介させていただきます。青木専門委員からの御意見ですが、お問い合わせの、医療で使用されている抗菌剤の重要性のランクづけにつきましては、特に問題ないと思われませう。なお、ワーキンググループとアメリカFDA、オーストラリア、カナダとの抗菌剤のランクづけが異なるというのも、国によって感染症の発生率、抗菌剤の使用頻度、こういったものが異なるので仕方がないと思われませうという御意見でございました。

唐木座長 それでは、ただいまの御説明につきまして、御意見あるいは御質問がございましたらどうぞ。

増田課長補佐 座長、先に参考資料1のランク比較表を事務局で御用意いたしましたので、これに関して簡単に説明します。

唐木座長 では、その比較表を説明してください。

増田課長補佐 それでは、参考資料1にございます「ヒト用抗菌性物質の重要度のランクの比較表」。これについて、簡単に御説明いたします。

これにつきましては、参考2にあります、アメリカFDAのガイダンス。参考資料3にありますオーストラリア政府のガイダンス。参考資料4にありますカナダ政府のガイダンス。こういったものを基にいたしまして、抗菌性物質の成分ごとに本ワーキンググループの案、それからこれらの国のランクづけ、これを比較した表をつくったものでございます。

まず、ランクづけの欄にワーキンググループ案というのがございますが、これはワーキンググループ案のランクづけにつきまして、先ほど、嶋田専門委員から説明がありましたように、Iが「きわめて高度に重要」、 が「高度に重要」、 が「重要」ということになっております。

この表に脚注がなく、ワーキンググループですとI、 、 。FDAですとH、Cとありますが、これは後ほど、インターネットで紹介する際には、この辺の脚注を入れたいと思います。済みません。

池専門参考人 Hが重要ということですね。

増田課長補佐 アメリカ政府のものはまた説明いたしますので、まずは我々ワーキンググループのものIが先ほど説明がありましたように「きわめて高度に重要」、 が「高度に重要」、 が「重要」ということとございます。

次が、FDAのランクづけについて。ここにはC、H、Iというのが示されております。Cにつきましては、critically importantということで、これは極めて重要ということの意味しております。Hにつきましては、highly importantの略で、高度に重要。Iにつきましては、importantということで、これは重要というふうになっております。

参考資料2を御覧いただきますと、この別添Aに重要性のランクの規定が記載されております。critically importantにつきましては、食品由来疾患の原因である腸管内病原菌の治療に使用される抗菌剤というような条件と、重大なヒト疾患を治療する唯一の治療剤、またはわずかな代替薬の1つ、あるいはヒト疾患を治療する多くの薬剤の中の必須の薬剤という条件。この2つの条件が満たされたものというふうになっております。

一方で、highly importantにつきましては、2つの条件のいずれかが満たされているものというふうになっております。

更に、重要というものにつきましては、その後ろにあります基準3及び4、または5のいずれかに該当するものということになっております。

アメリカのランクづけにつきましては、成分ごとにランクづけされているものもありますが、系統ごとになっているというものもございます。

また参考資料 1 に戻りまして、次はオーストラリアのランクづけでございます。これは H と M と L で示されております。H につきましては、これは High、高いということ。M につきましては、Medium ということで、中等度ということ。L は Low ということで、低ということとなっております。

High につきましては、代替薬がほとんどない。またはヒト感染症治療に用いる抗菌性物質として、代替薬がほとんどない、または全くないというようなものでございます。

M につきましては、代替薬はあるものの Low に分類されている薬剤に比べると、その数が少ないというもの。

L につきましては、当該薬剤の耐性菌が出現したとしても、ほとんどの感染症治療に対して異なった系統の代替薬が十分にあるというものになっております。オーストラリアのランクづけにつきましては、成分ごととなっております。

それから、カナダ案につきましては、これは現在ドラフトということで情報を入手しているところでございますが、カナダ案のランキングにつきましては、I、II、III、IV という 4 つの区分で示されております。I は Very High Importance。II は High Importance。III は Medium Importance。IV は Low Importance というふうな区分けになっております。

I の Very High Importance につきましては、高度に重要な薬剤で、致死的な細菌感染症に対して使用される抗菌性物質ということで、代替薬がないものが含まれております。

II の High Importance でございますが、これはひどい感染症に使用されるものでありますけれども、代替薬が一般的にあるものということでございます。

III の Medium Importance につきましては、致死的な感染症で使用されず、菌が耐性を持ったとしても、カテゴリー I、II の抗生物質で治療ができるものというふうになっております。

IV の Low Importance につきましては、医療分野では用いられておらず、動物にのみ使用されている系統というふうになっております。

なお、カナダにおきましては、系統別に分類されております。こういったことで、ここのランク表にありますように、抗生物質ごとにランク表に載っている物質が多いですけれども、これは同じ系統のものがあれば、それはすべて同じランクを付しておるといような状況になっているので、カナダの薬のところのランクづけが多いということになっているということでございます。

以上が、アメリカ、オーストラリア、カナダで作成されて公表されているランク表の概要でございます。

あと、参考情報としてなんですが、WHO でもランク表づけについての検討を行っているようでございますが、現在検討していることはプレスされておりますが、それ以上のことはプレスされていないということで、この辺につきましては、また情報が入手次第報告したいと思っております。

あと、EU とか EU 各国が類似したランキング表とか基準を公表をしていないか、こちらの方で調査しておるんですが、これまでのところ見当たらないというような状況でございます。

以上でございます。

唐木座長 ありがとうございます。日本以外でランクをつくっているところとの比較という

ことで説明をしていただきました。

それでは、資料1あるいは参考資料1につきまして、御質問あるいは御意見があったら、いただきたいと思います。

最初に私から、参考資料1の各国の比較。これは先ほどの青木専門委員からの御意見にもありましたように、各国で全く同じというのにはあり得ないので、違っているのは当然だと思いますが、特に違っているようなところがありますか。あるいは大体同じということでしょうか。みんなランクが違うので、急に比較するのが難しいので。

増田課長補佐 例えば、2ページ目のセファロスポリンを見ていただきますと、例えば、セファロスポリンの下の方ですね。2ページ目の下から7行目のセフロキシムなどを見ていただきますと、日本ではワーキンググループ案ではランクが なんですけれども、FDAとかカナダでは一番高いランキングになっていると。

同じことが、この辺の第3世代のセファロスポリン系のセフロキシムの下の辺りの薬も同じような形になっていると。この辺が多少違うところかなというふうに思っています。

唐木座長 しかし、日本でIを とか をIとか、これはそれほどの大きな違いはなさそうですね。

それから、もう一つは、こういった表が厚労省とか関連の学会では全くやっていなくて、これは日本で初めての試みというふうに考えていいわけですね。

増田課長補佐 厚労省の方の情報では、そういったものは作成していないというふうに聞いております。関連学会につきましては、抗菌剤の使用ガイドラインみたいなものは作成しているということなんです、こういったようなランク表は作成していないというふうに聞いております。

唐木座長 ありがとうございました。そういうことで日本では初めてと。世界でも非常に珍しいというか、ほかの国で始まったばかりのところを走っているというところがございますので、慎重に検討していきたいと思いますが、先生方からの御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

寺門専門委員 池専門参考人に御意見を求めたらいいかとも思うんですけども、実はこれをつくるに当たって、重要度の基準が、資料1のところに書いてありますように、疾病の重要性、疾病の難しさ、抗菌性物質の活性、耐性菌が選択された場合の代替薬の有無といった観点から、今回これは決めているわけなんです。

ところが、FDAとかカナダではもうちょっと細かく、そういう中に特に耐性の伝達性の話が入ってくるんです。伝達性があるものは、クロモゾーム性耐性よりは重要度を高めるような項目が、ドラフトですけれどもFDAにもカナダの方にも入っているんですが、そこら辺のところは耐性の専門家として、いかがなものでしょうか。入れる場合にどうするかという問題は出てきまされども。

池専門参考人 結局、伝達性がある薬剤耐性に対応する薬剤は重要と位置づけているわけですね。確かに、治療薬として重要な薬剤の耐性が伝達する場合、汎用される抗菌剤であれば、使用によって耐性菌が広がりやすいという問題があって、重要度を高めているんだと思います。

ある抗菌剤に対する耐性の耐性伝達がどうなっているか調べることはできると思います。

ただ、今は、とりあえず抗菌薬の重要度において作業をしてみて、それから必要ならば耐性菌がどういうものにコードされているかという作業も一応調べてみるという作業をして、それを取り入れるかどうかはそのときに考えられたらいいかと思うんですけれども、それはもう少し時間が要ると思います。

唐木座長 今の問題の1つの見方は、今回のワーキンググループ案では伝達性の有無は考えていないと。しかし、アメリカとカナダはそれを考えていると。

それで、参考資料1で先ほど質問をしましたように、それを比べてみると、それほど大きな差はないと。ですから、その要素を入れたとしても、このワーキンググループ案がそれほど変わることはないというふうに、この資料から見ると考えられるわけですね。

しかし、その伝達性の有無を入れるかどうかということについては、もう少し考えるということですが、具体的にはどういたしましょうか。

寺門専門委員 一応専門家の御意見だけを聞いておきたいと思ったものですから。

唐木座長 どうぞ。

渡邊専門委員 今、座長はあまり変わらないというふうにおっしゃったんですけれども、私は非常に変わると見ているのです。特に第3世代のセファロsporin系の扱い方とニューキノロン系の扱い方が、これは非常に世界と日本の意見が違うかと思うのです。

ちょっとお聞きしたいのは、1つは、これはいわゆる家畜等への抗菌薬の使用に云々されるというのがもともとなんです。多分この表はそうでなくて、むしろヒトを中心にしたということだと思うんですけれども、これはこのところにも書いてあるように、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表についてということをもし考えた場合には、食品を介してヒトに行く疾患としては、例えばカンピロバクターとかサルモネラとかリステリアとか、いろんなものがあると思うんですけれども、そういうものの考慮はどのぐらい入れたのかということをもしお聞きしたいんですけれども。

唐木座長 その点は嶋田先生。

嶋田専門委員 現実には、今指摘されたとおりだと思います。今先生が指摘されたパソジェンというのは、いわゆる食中毒とか、あるいは、感染性の腸炎といったような形になるわけでありまして、これに対しては臨床的にはやはりキノロン薬が治療に選択されます。動物にキノロンを使つての耐性菌というのは勿論当然のことながら、キノロンの耐性菌になるわけでありまして、臨床的には、例えばそういったもので耐性化が起こってしまったということになりますと、いわゆるフルオロキノロンに関しては、交差耐性といったような形を取る可能性も大きいわけがありますので、そういった意味でランクIという形にしてあるわけです。

たしか『Japanese Journal of Infectious Diseases』だったかな。その最新号に、今、先生の御指摘になったフルオロキノロンに関する論文が2つ出ていますね。そういったものも参考にしておりますけれども、これを区別した時点では、今の先生の御指摘も含めてランクIという形にしてあります。

渡邊専門委員 私が申し上げたのは、例えば、フルオロキノロンでエノキサシンはランク で
すね。つまり、オフロキサシンもランク で。

嶋田専門委員 先生、それは臨床の重要度であります。エノキサシンはやはりドラッグ・イン
タラクションの問題だとか、あるいは中枢神経毒性の問題だとか、現実には使用頻度が低く、重
要度が低くなっているわけです。

それから、先生も勿論御承知だと思いますが、オフロとレボというのはラセミ体とL体という
ことで、L体は抗菌力が倍強くなって、副作用の面では軽減されたとの評価がございまして、レ
ボフロキサシンの方をランクIにして、片方をそのランク以下にしたわけでありまして。

渡邊専門委員 臨床的に見たら、そうなんだと思うのです。ただ、恐らくこういう形の分類を
しようという世界の流れの目的は何かというと、やはり動物に抗菌薬を使うことに対してのヒト
への健康影響という見方なんですね。だから、ヒトに使うことに対しての云々では、ないと言っ
たらおかしいですけども、一部は交差するわけですけども、その考え方のスタンスがだいぶ
違うところがこういうところに表われているのではないかなというふうに、私は感じるのですけ
れども。

嶋田専門委員 そうですか。

池専門参考人 ちょっと複雑ですね。だけど、これはヒトの抗菌剤ですね。だからといってこ
れを動物に使うわけではないわけですね。これはどうなるんだろう。ほかの外国も、やはりヒト
に対しての重要度で分類しているのですか。動物ですか。

渡邊専門委員 両方加味しています。

池専門参考人 これらを動物に使うわけではないわけですね。

渡邊専門委員 ただ、動物の抗菌薬を評価するときには、この表が使われるわけですね。

嶋田専門委員 例えば、動物薬にエノキサシンを使うなどということは、私はまずないと思っ
たんですけども。

中村専門委員 恐らく渡邊先生と同じような考えになるかと思うのですけれども、これはヒト
用のデータがあったからヒト用のもので、膨大な作業量でしょうけれども並べていただいて、私
が質問を後でしようと思っていたのは、ではこれを動物薬にどのようにして利用するのかです。
恐らく今後の問題となると思うのですけれども、この中にはフルオロキノロンの中でもオフロは
ありますけれども、まだそのほかに動物用医薬専用でここに出ていないものがあったりとか、い
ろいろな話があって、同じように交差耐性をするなら、それはランクをしてもいいですけども、
そういう作業は、膨大な作業で、ヒトのデータを引用してきて、食品健康影響評価と動物用医薬
品、肉とかにおける残留の話になります。それらをどのような流れとか方向づけにされるのかと
いうことをお聞きしようと思って、恐らく渡邊先生の御意見と同じようなことだと思うのですけ
れども、そして次のステップへとなるのでしょうか。

でも、これはこれでこうだという話で決めて、次のステップの方がいいような気がしているの
です。これはこれで締めていかないと、次に進めなくなってしまう気がします。

池専門参考人 これら抗菌薬がどう動物に関連するかというのは、次のステップとおっしゃる

わけですね。

中村専門委員 そうなのです。

増田課長補佐 今回の指針のイメージなのかなというふうにちょっと思うんですが、今回のこの資料1という資料なんですけれども、これは先ほどの参考資料5という、これは9月30日に食品安全委員会で決定した評価指針なんです、これに基づいて農林水産省が評価するための資料をつくっていくということになるんですが、それでこれに基づいて我々が評価していくと。

その評価する際に、資料1というのが参考資料5の別添というような立場になって評価していくというようなイメージになるのかなというふうに思うんですが、その辺のイメージをしていただければと思います。

唐木座長 どうぞ。

渡邊専門委員 しつこいようなんですけれども、私の言いたいのは、一旦こういうものが表に出ると、最初の理想とは違う形でそれがどんどん動いていくということがあるということをちょっと心配しているだけです。

中村専門委員 だから、これを食品健康影響評価に参考として使うという話だけで、ここでは発信すれば。そういうことですね。

池専門参考人 このランク付けはいろんな意味で影響を及ぼすように思います。もう少し慎重に見られた方がいいように感じます。というのは、このランク付けは、ヒトへの薬の評価をしているようにも取られてしまう。だから、取扱いをどうするのかと考えていました。Iランク～ランクが表に出たときには、この委員会の目的とは異なった目的に使用される可能性があります。これは食品だけの世界では収まらないということを感じますけれども。

例えば、先ほど渡邊先生が挙げられていたんですけれども、確かに3世代の扱いが随分日本と諸外国と違うなというのが、資料を見たときに感じたところです。日本の3世代の扱いがからランクに分類されています。例えば、セフォペラゾンとセフトジジム。これは抗菌活性が違いますね。それにおいて、日本はそれぞれがランクIとなっていると。ところが、セフォペラゾンと同じような3世代薬剤が、日本でランク付けとかになってきている。分類の基準は何かかと。

ところが一方、さっと見た限り、アメリカとカナダにおいては、3世代は全体に大事な薬として位置づけられています。例えば、日本の分類ではセフォペラゾンが抗緑膿菌剤であると書いています。この薬は緑膿菌感染症に適応承認はありますが、基本的には3世代です。現在臨床現場でいわゆる抗緑膿菌として使用されている薬剤とは少し異なりますね。

一方において、資料1の2ページのラタモキセフ。これはセフォペラゾンと同じような3世代ですね。これはランク付け になっています。基準の作り方をもう一回検討する必要があるかなという感じがちょっとしたんですけれども。

嶋田専門委員 先生、これはセフォペラゾンに緑膿菌に抗菌力がないとおっしゃいますが、一応これは臨床的には治験を行って、厚労省から臨床適用を取っているものです。それは学問的にはいろいろあると思いますけれども、そういったことで割り切って評価したわけです。

池専門参考人 販売時の適用を取っているかどうかということにおいて見たということですね。
嶋田専門委員 承認時です。これは薬の質を問うものではないんです。どこの国のランクづけも life-threatening、要するにホストの条件が悪くなって、この感染症にかかると、かなり高率に死に至るという原因菌に対しての治療薬ということなわけです。だから、代替剤を使っても、あまりいい結果が出ないというような薬が、大体ランク I にみんな入っているんです。ですから、緑膿菌感染というのは健康な人には、まず起こり得る感染症ではないわけで、もう緑膿菌感染者に罹患するというので、かなりそういう life-threatening の意味があるわけです。

だから、ほかはランク だから、ランク だから、臨床的意味は低いということではなくて、ホスト条件のいい感染症の場合で感受性菌の場合にはランク 、ランク が一般的に使われている薬であるということなんです。

だから、ランクづけのときに、私らは冗談で言っておったんだけど、このランクづけで製薬会社の人々がひどくナーバスになると困るねと言ったわけです。

だけど、現実の問題としては、我々としては、そういうことではランクしていないわけです。だけど、受け取り方の問題を指摘されますと、これは際限なく、このランクづけはできなくなると。

中村専門委員 承認時ですと、例えば、動物薬のニューキノロンを使われたのが6～8年ぐらい前で、そのときの耐性と今の耐性は少し異なっているという話があって、食品健康影響評価はこちらの議題になっている、今現実にあるものをやる話で、承認時とはずれてしまう可能性があって、その辺の道のりはえらく長いなという感じはしますね。

池専門参考人 先生に同感です。承認時の適用で評価をした場合に、現実離れしているかなど。相当古い薬において、承認時の適用菌種に対して現在治療薬として適用できるかどうかという問題というのは現実にあるわけで、例えば、抗緑膿菌薬として、今これが有効かどうかという問題が生じるわけです。P I P C も緑膿菌に承認を取っているわけです。この薬は現在一般的に抗緑膿菌薬として使用されている薬とは抗菌活性が異なります。

嶋田専門委員 カルベニシリン。だから、結局これはかなりの年数のスパンでもって、やはりカルベニシリンでだめだと。M I C というのは $64 \mu\text{g/ml}$ とか $32 \mu\text{g/ml}$ なんですね。現実の治療としては、それで 10g 治療とか 20g 治療などということをやってきたわけです。その改良薬がピペラシリンだったりするわけで、これが8とか16ぐらいのところまで行ったわけです。それでやはり抗緑膿菌薬として承認されている。

それでは、今度はカルバペネムでどうかといっても、まだM I C 50 が $4 \mu\text{g/ml}$ とかそんなところでしょう。だから、本質的にやはり緑膿菌というのは非常にM I C が高いところにあって、パーフェクトの薬は現時点ではないんです。だけれども、臨床的にはやはり感受性テストというものをやって、セファロスポリンで、例えばセフォペラゾンの感受性と出れば、やはりサイクリックな形でセフォペラゾンも使われるんです。

だから、先生のところには耐性菌はたくさん集まってくるから、いろいろそういうことをナーバスに感じられるかもしれないけれども、現実の臨床の場では、やはり第3世代がだめならばカ

ルバペネム。カルバペネムがだめならばキノロン。キノロンがだめならばと、非常にショートタームで耐性菌というのは感染症として変わっていくんです。

寺門専門委員 結局、資料1の重要度の基準をどうするかですね。だから、これでよろしいのかと。そここのところでもう一回見直すにせよ、皆さんのコンセンサスを得ておかないと出しようがないというような現実になるんですけれども。

中村専門委員 今のお話ですと、これは承認時のデータを基に作成したとかいう話は絶対に入れないと、製薬会社の人から文句が来るかもしれない。

池専門参考人 適応菌種において決めたということに。

中村専門委員 それは絶対に入らないと、このままこの表だけが行ってしまうと、ちょっと。

唐木座長 どうぞ。

岡部専門委員 今の重要度をどこに置いたかというのは、やはりその承認時の問題とか明確に書いた方がいいと思うんです。

もう一つそれに関連するんですが、資料1の12行目のところで、こういうランク表ができて、これが今後薬剤耐性のパターンやレベルの変化その他に応じて、科学的知見等が明らかになったときには適宜以下の基準、ランク表を見直すというのが、当然見直しはあると思うんですけれども、これはその問題が起きたときに議論が起きるのか、ある程度のタームを持って、今のような話はもう承認したらずっと動かないわけですから、それを定期的にこの委員会が見直すかどうかというようなことも、ちょっと議論しておいた方がいいように思います。

唐木座長 その辺は起草委員の中では議論がございましたでしょうか。

嶋田専門委員 今言ったような問題は当然起こるだろうということで、いろいろな配慮をした結果がこれでありまして、現時点では案として提出させていただきました。そして、先ほどお願いしたように、やはりいろいろな不都合が起こっているだろうと思うんです。クレームも起こるだろうと思うんです。

だから、最初の見直しというのは比較的早い時期でやった方が、いいと思うんです。

もう一つは、ランキング評価に際しては抗菌力だけではなくて、安全性という問題も非常に大きなファクターになりました。

ランキング評価をフルオロキノロンと、アミノグリコシドでまとめるかということもあります。しかし、やはり日本の臨床の現状というものを見ると、同系薬の中でも評価に差が出ます。つまり、ランキングの薬剤に耐性の細菌が動物から入ってくると困るなということだけであって、それ以上の何者でもないわけです。

三森座長 今のキノロン剤のところですか。参考資料1の6ページのところを見ているのですが、動物薬のJECFAで評価されている品目がこの中に載っていないですね。例えば、エンロフロキサシンとかフルメキンは動物薬で世界的に使われているわけですが、そのようなものについては、このランクづけには入っていないのですが、ヒトでは使われていないけれども、むしろ動物薬で使われているものが全部載っていないのではないかなと。

中村専門委員 5つか6つはあるんです。ここはオフロだけなんですね。

三森座長 そちらの方からの交差耐性とか耐性菌というのも問題であります、それは今回は考慮されていなかったのでしょうか。

増田課長補佐 今回のこの表につきましては、ヒト用の抗菌性物質のランキングをつくるということでコンセンサスを得て、つくられたというふうになっていると思います。

三森座長 エンドポイントがアメリカ合衆国で出しているもの、あるいはカナダからのものにおいては、ヒトへの健康影響という面で、食品から来ているわけではないですか。そこをエンドポイントにされているわけですね。

WG案に関しては、そうではなくて、ヒトで使われるものを中心というふうな形で、そこで何かうまく合わないところが出てきているのではないかと思うのですが。

増田課長補佐 その辺も議論がもし必要であれば、また議論していただいてということになるのではないかと思います。

三森座長 FDAが今回このような形のものをリストアップされてきている原点には、畜産物からの食品を経由してヒトに健康影響がどのくらいあるかということがエンドポイントの原点ではないかと思います。今回のワーキンググループで提案されたものは、ある面でそりが合わないところが出てきてしまっているのではないかと思います。これが一人歩きすると大変だなと思いますので、その辺をもう少し考えられた方がよいのかなと思うのです。

嶋田専門委員 先生、フルメキンそのもののADIとか、そういうことですか。

三森座長 既にJECFAではエンロフロキサシンやフルメキンは既に評価が終わっています。でも、それに関して、どのくらい現在問題になっている耐性菌問題で評価されているかについては別問題だと思うのです。見逃されている可能性もあると思いますし、かなり古いときに評価されていますので、現時点での安全性評価に準拠されていないような気がいたします。しかし、そのようなものは見逃しておいてよいものかどうなのかということです。これらは、世界で非常にたくさん使われていると思います。

嶋田専門委員 今回のワーキンググループのテーマとしては、そういうことはあまり考えなかったですね。あくまでも我々が、勿論これは抗マラリア剤とか、いろいろな問題も出てくるんですけども、とにかくいわゆる抗菌性物質というふうな形で、現在、日本の感染症の治療に用いられている薬剤に対しての影響はどうかということだけで、この表はつくられたわけであります。

ですから、今、先生が御指摘された点は、勿論そういうものを入れるということであれば、やぶさかではないわけですので、そういったものが日本の感染症の治療にどう影響を及ぼすか。こういうところをやってほしいと。こういうところも入れてほしいということをお勧めいただければ検討させていただきます。

唐木座長 非常に基本的に議論のところですけども、これは評価指針に関わる問題であって、その評価指針の中のイメージがもう一つ我々の間でクリアーではないと、そんなような感じがしています。

今日の評価指針、参考資料5の8ページの影響評価ですね。その9ページの方に「ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の結果及びヒト用抗菌性物質の医療における重

要性を考慮して、治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を推定する」ということで、そのヒトの疾病を治療する、その抗菌性物質のランクをつくっておくというのが今回の目的なわけですね。

ですから、動物用の抗菌剤はまた別途そのハザードとして我々は考えると。そのハザードによって疾病が起こった、そのときにそれを治療する抗菌性物質はどういうものがあるだろうか。どうランクするだろうか。それがここですので、ちょっとその見解がずれた議論かなという気がするんですが、いかがでしょうか。

三森座長 アメリカ合衆国のランクづけに関しては、現在の起草委員会とは違う接点から話されているということですね。そのところの議論がどうしても食い違ってしまうということではないかと思えます。

唐木座長 そうですね。それは指針自体の違いというふうに言えるかもしれませんが、だから、ランクの各国の比較というのは非常に大事なんですが、その大元が違っているから、少し考え方が違っていると。これはやむを得ないところだろうと思えますので、この比較表ももうちょっと脚注が要るのかなと、そんな気もするんですが。

小泉委員 資料1についてですが、表題に「食品を介してヒトに影響を及ぼす最近に対する抗菌性物質の重要度のランク表」と書かれています。ちょっと教えてください。私は抗生剤は全然わからないんですが、実は、食品を介してとなると、こういった薬剤は経口投与の場合もありますが、注射でしか効かない、点滴とか静注でしか効かない薬も入っていますね。そういったときにヒトに対して経口的に起こる薬の耐性と静注で入れる場合と、耐性のでき方が違うでしょうが、食品を介してとなると、やはり経口で投与した薬の問題の方が大きいのではないかなと思うんですが、その辺はどういうふうにかえたらよろしいんでしょうか。

唐木座長 いかがでしょうか。

嶋田専門委員 御質問の意味がよく理解できなかったんですが。

小泉委員 このヒトに使われる薬剤で、注射でしか使えないもの。すべて経口も両方行けるんでしょうか。

嶋田専門委員 薬によって投与経路は異なります。

小泉委員 ほとんど注射ですね。そういった場合と、その食品を介してとなると、表の重要度のランクですが、やはり経口的に投与する耐性菌の方が重要ではないかと思うんですが。

嶋田専門委員 食品を通して感染する耐性菌はまず常識的に考えれば腸内細菌叢に耐性菌が入り込むというところから始まるわけですね。

小泉委員 もう動物には全く使わなくて、注射でヒトに与えている耐性というのとちょっと意味が違うのかなと私は思ったんです。ちょっとずれているかもしれないんですが。

唐木座長 要するに、ハザードとしての細菌が経口で入ってくるといえることでしょうか。それが人間に入ってきて、それを治療するときに経口もあるし注射もあるということですね。

ですけれども、そのハザードが入ってきたのは大体腸内にいるわけですね。それを経口で治療しようと注射で治療しようと、効けばいい、効かないと困るといえるのがこの表だということだと

思いますけれども。

嶋田専門委員 ハザードから入ってきた耐性菌がどこに感染病巣をつくるかということによって、静注をする、経口剤にする、あるいは塗布をするというような治療法を選択します。

池専門参考人 耐性菌を選択するという点においては、内服薬も注射薬も差がないと見てよろしいかと思うんですけれども。多分その辺の疑問でしょうか。

小泉委員 静注でしか使わないものは経口的に入った腸内での薬剤耐性とは違うのではないかと一瞬思ったんですが。

嶋田専門委員 やはりこれは物性で決まりますね。バイオアベイラビリティが高い、どちらかと言えばハイドロフォービックな薬剤というのは経口剤にも使える。それにもかかわらず、注射剤にも使えるなどというのは、キノロン薬などはそうです。ほとんどのキノロン薬は100%のバイオアベイラビリティがある。静注しても、ピーク値は違いますけれども、フェーズの血清中濃度は全く同じになってしまうというようなものが大部分です。

セフェム系の薬剤でも例えば、アンピシリンなどというのは注射もできるし経口剤にもなるということで、ただちょっと吸収率が悪いというので、プロドラッグといったようなものでエステル化剤として経口剤にしています。

小泉委員 両方に有効な場合はわかるんですけれども、全く静注でしか効かない、もう腸管から入れれば全部分解してしまうというような製剤は。

嶋田専門委員 勿論多いですね。

小泉委員 動物に、その飼料とかに混じっていた場合に。

池専門参考人 経口の方はより重要ではないのかということですね。ですから、動物に投与する場合に経口の方がより薬剤耐性菌も選択するであろうという。

小泉委員 このランクに経口投与が非常に重視される薬剤には、それなりの配慮が要るのではないかなということです。

池専門参考人 そういう疑問ですね。

嶋田専門委員 動物薬として経口剤を使ったときと。

小泉委員 ヒトです。

中村専門委員 よくわからないんですけれども、治療するときにニューキノロンを経口でやるのも動物ですよ。注射でやるのもあるし、でき上がった耐性が違うというふうには思えないんですけれども。

小泉委員 耐性は一緒なんですけれども、例えば、腸管で全部分解するのはヒトの健康影響は起こらないですね。治療上は重要であっても、食品を介してという問題にはならないのではないかなと思ったんです。

中村専門委員 それは腸管の病気で、中に入らない抗菌剤があるでしょう。それを食べるは食べるんですけれども、肉は食べないから、どうもちょっと何か。

唐木座長 多分まさにその点をこれから評価をするということになるだろうと思います。それは動物側のハザードとして、経口のとかが危険なのか注射が危険なのか、その結果、耐性菌がど

のぐらい出てくるのか、それをまさにこれからやるということで、こちらは耐性菌が人間に来たときに、その治療をする抗菌剤がどうなのかということで、そこは違う話だということだろうと思いますが、それでよろしいでしょうか。

小泉委員 はい。

唐木座長 これからのことはまた後からあれしますけれども、先生方の御意見をいただいて訂正をした上で、各学会の御意見もいただくと。その上でパブリック・コメントをするということで、最初に申し上げましたように、これはかなり慎重にやっていこうというふうに思います。

ただ、今日いろいろ御意見が出たように、これは非常にわかりにくいというところは非常に大きな問題だと思います。ですから、私は先ほど申し上げましたような参考資料5の評価指針。これの9ページのところのこういう意味なんだと。ヒトの病気を治療する上の重要性なんだという、動物薬とはかけ離れた、こういう表なんだということがわかるような説明をはっきりとこの資料1のところに再度記載をした上で、これにくっ付けると。そういうことをするというのと、もう一つは、どういう観点でこれを決めたのか。例えば、承認時の適用書であるとか、その辺がわかりやすく、もう少し説明を加えるというようなことで、もう少し丁寧な説明をしないと各学会でもパブリック・コメントでも同じような混乱をするだろうと思います。

ですから、ここは非常に慎重な説明をするということにしたいと思いますが、そんな方向でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 この件につきましては、今日、先生方にこの表をお出ししたばかりなので、まだ詳しく見ていただけていないと思いますが、この点について、まず先生方の御意見をいただかなくてはいけないので、今日すぐというわけにもいかないでしょうから、いろんな学会の御意見をいただくと同時に先生方の御意見もいただいて、ここはこういうふうに直した方がいいというところがあれば御意見をいただくと。そんなことにしたいと思いますが、そんなことでよろしいでしょうか。

それでは、いろんな御意見をいただきましたが、この案については、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御意見を求めるということにすると。

その際には、先ほど申し上げましたような十分な説明を加えた上でお送りをするということにしたいと思いますが、それから先生方からも同時に御意見をいただくということにしたいと思います。そんなことでよろしいでしょうか。

中村専門委員 そのときに、こういう前書きというのがありますね。それが「食品安全委員会」として検討した話で細菌学会とかに行かないとちょっと。これを付けていってしまったら、また同じ話になってしまうのではないかと。

唐木座長 ですから、これは付けない。これを改定した上でということにします。

中村専門委員 付けないと、それはまたここで話ししないといけないのではないかと思うんですけれども。

唐木座長 もう一回開くか、あるいは先生方にメールで御連絡をするかにしたいと思いますが。

どうぞ。

渡邊専門委員 もう一回、私は確認したいんですけども、キャンベラでWHOの会合に出て、今回話していることと同じ内容のことを討議してきました。それで今までのいろんな経緯を考えた場合に、これはあくまで家畜に抗菌薬を使った場合に、最終的に人間にどういうふうな影響を及ぼし得るかという観点で考える必要があるのです。

嶋田専門委員 この薬剤をですか。薬剤は使わないでしょう。

渡邊専門委員 いえ、WHO等の概念がです。WHOでは別な委員会で、ヒトに抗菌薬を使った場合に、ヒトの中で耐性菌はどうなるのかというのを別に討議しているのです。

ですから、今回はそれがごっちゃになっている可能性があるので、非常に混乱を及ぼしていると思われま。その辺をやはりちゃんと分けた方が誤解がないと思います。

唐木座長 どうぞ。

岡部専門委員 分けるというのは、先ほど御意見もあったんですけども、動物に使ったかどうかであるといったような議論もまだないわけで、この段階をちゃんと分けて、この次に何をやる、この次に何をやるというのがないと理解しやすくなるのではないかと思うんですけども。

唐木座長 私もそのとおりだと反省しております。

嶋田専門委員 もう一ついいですか。やはりこれはヒトのひとりよがりという感じがするんです。抗菌薬というのは人間の方にめちゃくちゃたくさん使われているんですよ。動物への影響というものもあるわけで、本来は対等でないといかぬわけで、これをやっておるときに非常にそれは感じました。

これはあくまでも、現在、動物薬として使われる抗菌薬で、動物の中にそれに対する耐性菌ができて、この耐性菌がヒトに入った場合どうなるかというだけの観点でこの表はつくられているということだけよく理解しておいていただかないといけないと思います。

唐木座長 先ほどから申し上げていますように、私たち自身のイメージがまだはっきりしていないところが大変大きな問題があるというのはよくわかりました。要するに、これからどういう作業をする、その作業の中でこれをどういうふうに使っていくという、その辺のイメージがわかるような説明書きを付けないと、外の人にはもっとわからないということになるだろうと思いますので、その辺のところを作業委員の先生方、あるいは我々が協力をしまして、この資料1の前書きのところ、今、非常に簡単に書いてありますが、これはかなり充実した案をつくって、先生方にお送りをして、それを見ていただくというような作業を1つ入れたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

池専門参考人 基本的にそれでいいと思います。現在、例えば、緑膿菌のβ-ラクタム剤耐性は薬によっては承認時と現実とは違うことが生じます。現在では、すべてのβ-ラクタム薬を分解するβ-ラクタマーゼを緑膿菌が生産するようになっている。このような例では、β-ラクタム剤のランク付けの意味があまりなくなります。

最初、渡邊先生も指摘されたんですけど、例えば、3世代我が国の案と外国とは評価が違うというのは、3世代が外国においては important になっている。ところが、日本においてはランクが

らまで分類されている。分類の基準を何に置くかというのは、かなり難しい問題が生じてくるのではないかと。

唐木座長 その点についても、私は確かに問題があると思います。この点については、基本的には承認時の適用書を基にして、これをつくると。ただし、現時点で既にもうそれが承認時とずれているものについては個別に御意見をいただいて、これを訂正していくというふうにするというのが一番現実的だろうと思いますが、嶋田先生、そんなところでよろしいでしょうか。

中村専門委員 お話ししないと申したんですけれども、資料1の11行目がありますね。「なお、食品安全委員会では、薬剤耐性のパターンやレベルの変化」、この時点で見直す話だから、承認の話よりはこっち、だから承認とこれを並列にはできないような気がして。

唐木座長 ですから、先ほど申し上げましたように、基本的には承認時のものを、どこかに基本を置かざるを得ませんから、そこに基本を置くと。それが変わっていったものについては個別に変えていくということが、この記載の内容だと思いますし、それが一番現実的だろうと思います。

ですから、ここに書いてあるように、既に薬剤耐性のパターンやレベルの変化がしているものについては個別に対応していくと。

中村専門委員 そうしないと先へ進めないですね。

唐木座長 そうですね。

渡邊専門委員 私の意見としては、あまり個々の薬剤に対して、どうこうやるのではなくて、もうちょっと大きな概念でものを見た方がいいのではないかなと思うんです。つまり、そういう抗菌薬を動物等に使用した場合に、結果的にどういう耐性菌が選択されて、それが人間の健康被害に及ぼすかと。これは何かというと、「食品安全委員会」なんですよ。食を介して我々に云々であって、「食品安全委員会」が、例えば厚労省的な意味でのクライテリアで抗菌薬の基準までやる予定なのかどうか。ちょっとその辺をお聞きしたいんですけれども。

増田課長補佐 これにつきましては参考資料の評価書の、先ほども何度か言っているのですが、評価する際の一つの我々の参考とするために、こういうランクづけをして、ある動物用医薬品が動物に使われると。そうなった場合に、ヒト用のどういう抗生物質に耐性が生じてくるんだと。その耐性が生じた抗生物質がヒトにとってどれだけ重要なのか。そこでその動物薬の評価がなされるというふうに思うんです。そのための表だということをやはり理解していただければと思うんですけれども。

池専門参考人 I、 、 とランクづけして、 は重要でない。 を例えば動物に使ったときに、このランク付けの薬に対しての耐性菌が生じたときに、Iもにも耐性となることが起きるわけです。だから、渡邊先生が言っているのは、小さく分類してもあまり意味がない。重要度においては、一つの大きな概念でとらえた方がということをお話されていると思いますが。

渡邊専門委員 そうです。このWHOを含め、米国もオーストラリアも何を考えているかというと、やはりフルオキノロン系の薬、第3世代、第4世代の薬はヒトの治療に重要である。だから、そこに対しての耐性菌を少なくとも、動物等に使うことによって、耐性菌が誘導されないよ

うにするにはどうしたらいいかということを一生涯考えているわけです。そういう概念でやはりものを見ないと、今みたいな形でやっていたら危険だと、私は思うのですけれども。

唐木座長 また一番基本的な考え方ところで、ちょっと違いが出てきた。先ほどから申し上げておりますように、この表の薬を動物に使うということは全く考えていない。これはヒトの治療の問題ですね。ですから、ランク だから動物に使っていいなどということは全くないということですね。

中村専門委員 今のお話はそうなんですけれども、実際に動物に使っている薬で、その耐性菌が肉に付いたりという話で、考え方として動物に使っている薬をターゲットにして、これは参考でヒトの薬という話の方が何かわかりやすい気がするんです。だから、動物に使っていない薬を幾ら論議したって、それは動物に責任がないというか、口から入らない話ですから、ヒトの感染症の話をするよりは、先ほどの話ですけれども、動物薬はもうこれだけあると。それをどのぐらい使っているというのは大体わかる話で、それと成分が同じものをヒトも使っていたらという話でいった方は作業が楽なような気はしますけれども。

唐木座長 どうぞ。

福田評価調整官 ちょっと事務局の方と先生方の方との認識が齟齬を来しているので、申し訳ございません、ちょっと確認をさせていただきたいんですが、ただいま起草委員におつくりいただいた表というは、これはヒトの感染症について、ヒトに対して使われる抗生物質。これを今回3段階でしたが、重要度のランキングをつくったと。食品安全委員会が何でこんなものをつくるんだと、権限外ではないかと御批判もあるうかと思いますが、とりあえず現在そういうものは存在しませんので、作成をお願いしてつくっていただいたわけです。

これについて、個々の薬剤について評価がどうのこうの、Iがどうのとか、そういったのを細かく議論するのではなくて、これがあることを前提といたしまして、重要度Iにランクされた抗生物質に対する薬剤耐性菌が動物の体内で発生しないようにしようと。そういうふうを考えるわけです。そのためには、どういう動物用の抗生物質を使うべきでないかと、それをこの専門調査会、食品安全委員会で考えましょうということになるわけでございます。

ですから、ヒトの話と動物の話と、ヒト用の抗生物質を動物に投与したときの耐性菌の発生がどうのこうのと、いろいろ議論が錯綜しているようでございますけれども、今、起草委員に作成していただいたのは、あくまでもヒトについてということでお考えいただければと思うんですが、その辺はちょっとまだ私どもの認識が誤っていれば、訂正をさせていただきたいと思いますが。

池専門参考人 今ちょうどおっしゃったように、例えばIランクが非常に重要であるから、そのような薬に対する耐性菌が動物体内で発生しないようにしようと。そういった意味で非常にはっきりわかる薬剤はあります。

ところが、渡邊先生が先ほど言っているのは、例えば ランクは代替薬があるだろうと仮定しますね。ところが、例えば -ラクタム薬の ランクのものに対しての耐性菌が生じた場合に、これに対して ランクのものも効果がなくなります。だから、 -ラクタム薬を細かく分類することに意味があるのかということです。また、このようなランク付けは、こちらの意図とは異なる

る目的にも使われます。さらに、新しいβ-ラクタマーゼができてしまうと、β-ラクムに対しての分解酵素はβ-ラクムの薬も壊してしまうということが生じるわけです。

ですから、こういったβ-ラクム付けがどのような意味があるのかというのが、渡邊先生の先ほどの指摘なんです。これは動物を使うかどうかという問題ではなくてI、II、IIIのこういった個々の薬に対してのβ-ラクム付けはどれくらいの意味づけがあるのか。

勿論、例えば、バンコマイシンのようなものについては、非常に特異な薬だから、β-ラクム付けの意味はわかります。しかしながらβ-ラクム剤については相当慎重でないともあまり意味がないことが起きる。

典型的なのは、カナダのβ-ラクム付けの例を見ますと、β-ラクム剤は全部 important になっています。3世代は全部 important にしてしまっているわけです。β-ラクムのもに耐性菌ができてしまえば、β-ラクムのももIβ-ラクムのもも全部耐性菌になるという仮定に基づいていると思います。そういった意味合いがあるのではないかということですね。

渡邊専門委員 そうです。

福田評価調整官 そうしますと、事務局の方は起草委員と協力してこのβ-ラクムをつくる時に、個々の薬剤でI、II、IIIと付けてしまったわけなんですけれども、むしろカナダのドラフトなどにあるように、同じような作用機序、あるいは同じようなメカニズムで耐性菌が発生するものについては、一くくりにしてカテゴライズした方がいいのではないかと、その中を細かく薬剤ごとにだ、だ、だと議論しても仕方がないのではないかと、そういうことで。

池専門参考人 というのが渡邊先生の意見ではないかと。

福田評価調整官 わかりました。そういった形の方がよいかどうかを含めまして、この専門調査会で御議論いただければと思います。

唐木座長 その辺は起草委員からの御意見は。

嶋田専門委員 大いに参考にはさせていただきますけれども、我々はもう一歩進んで、例えばフルオロキノロンでもいろいろありますよということで、IにしたりIIにしたりIIIにしたりしたわけです。フルオロキノロン薬も、もう20年来いろいろ改良に改良を重ねているわけでありまして、だからその辺のところは、例えば一くくりにカルバペネムはカルバペネムにしてしまおうとか、あるいはフルオロキノロンはフルオロキノロンにしてしまおうということは、やはり臨床の場では納得できません。こういったような個々の薬剤でやりましょうということで今回はこれを提出したわけです。

唐木座長 今の問題もやはり説明の問題だろうと思うんです。ですから、非常に大事なところが今回は非常に簡略になっているので、いろんな誤解を招いたということがありますので、この辺につきまして、先ほども申し上げましたように、もう一回この辺を書き直して、先生方の御意見をいただくということで進んでいきたいと思えます。

中村専門委員 参考資料6の農水からの話で、ここに書いてある場合、それをやるとか、そういう話がありますね。ここにリストアップがありますね。これを諮問されている話で、がっちり最初からという話で行っているようですけれども、基はこれではないかなと。

唐木座長 これは動物に使う方のもですね。

中村専門委員 だから、これを使ったときにどうですかという話が農水大臣から来ているという話だから、話が何かえらい大きくなっていると。これ以外の薬については、農林水産大臣は何も聞いていないわけですね。

唐木座長 この時点ではそうですね。ただ、今のお話は、我々の評価指針というのはこれからの長いスパンに役に立つようにということまで考えているということまでつくっているという意味もありますということをお聞きしたいと思っております。

それでは、今申し上げましたようなことで、説明を十分にすることで作業を進めさせていただきますようにお願いいたします。

(「はい」と声あり)

唐木座長 ありがとうございます。

それでは、議事の2の「その他」としまして、皆様に御確認をお願いしたいことを2、3申し上げておきます。

1つは、動物用医薬品や飼料添加物の動物用抗菌性物質に関わるA D Iの設定に関する評価と薬剤耐性菌に関する評価でございますが、A D Iの設定に関する調査・審議は従来どおり、それぞれの専門調査会で行うということにする。それから、薬剤耐性菌に関しては、このワーキンググループで引き続き行うというふうな仕事の分類をしたいと思っております。それはそれでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木座長 それから、平成15年12月に意見を求められた抗菌性物質、先ほどの参考資料6にございますが、これ以外のものについても本指針やランク表を準用して、原則として当該抗菌性物質に起因する薬剤耐性菌については、関係資料を求めて評価をしていくということにしたいと思っておりますが、それについても御意見をいただきたいと思っております。いかがでしょうか。

先ほど申し上げましたように、参考資料6で既にこれだけのものをいただいているんですが、そのほかのものが来たときも、やはりこの方法でやっていくということでございます。それについてもよろしいでしょうか。

それでは、現在この評価指針に沿って農林水産省で資料が作成されているというふうに思いますが、今後個別の評価を行うに当たって、何か御意見がございますでしょうか。

例えば、農林水産省からいつごろ出てくるというようなことは、事務局の方で何かつかんでいきますでしょうか。

増田課長補佐 今のところ、提出の予定は聞いておりません。

唐木座長 そうですね。いずれにしろ、こちらの方の準備が整わないと、こちらも対応できませんので、今日の審議の結果、このランクづけがきちんとできたという時点では受けられると、そんなことになるだろうと思っております。

それでは、細かい手続につきましては、農林水産省から意見を求められた際に詰めていくということにしたいと思っております。ランク表については、先ほどからお話をしていますように、説明を

十分にした上で関連学会の御意見をいただくということにしたいと思います。それから、先生方からも同時に御意見をいただきたいというふうに思います。

その結果、非常に大きな修正があれば、またワーキンググループを開催するということにいたしますが、それほど大きな修正でないということの場合は、起草委員、三森座長と私で修正をした後食品安全委員会に報告をするということにしたいと思いますが、その辺の手續についても御了承いただけますでしょうか。

寺田委員長 ちょっと確認したいんですけれども、学会に聞くのは、パブリック・コメントを求めるときに一緒に出すのかということです。というのは、ここのスタンスがまだはっきりしていませんね。この説明で本当に世の中の人々が納得してくれるのかどうか。特に学会の先生方ですね。ここのスタンスがまずはっきりしてから学会に聞かれるんだらうと、私はそう考えているんですけれども、今のお話を聞くと、ひょっとしたらワーキンググループでいろいろ検討をする途中でやってしまうということがあり得るのかどうかということなんです。

唐木座長 それは非常に大事なところですので、まず説明をきっちりをつくった上で先生方の御意見をいただき、それから、委員会の方にも見ていただいて、誤解がないような形に慎重にやっていきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

寺田委員長 結構だと思います。先生方、本当に大変ありがたいことですし、ワーキンググループの先生方は特に面倒な重要な問題をよくやっただきありがとうございます。ヒトの方、それは説明のところでもちゃんとやっていただくように、今の議論を踏まえてやっていただければと思います。

唐木座長 寺田委員長からも御意見がありましたように、かなり微妙な問題になるおそれがあると。我々の意図は全くそこにはないんですが、そういうことになるおそれがあるということです。そうならないような説明を十分にしていくということがとても大事なことだらうと思います。

そういうことで、最後にはパブリック・コメントということになるとと思いますが、その辺の手續については事務局の方で、その後の手續について御説明いただけますでしょうか。

福田評価調整官 スケジュール、手續について御説明いたします。

今、寺田委員長から御指摘もありましたように、本日の御議論を踏まえまして、ワーキンググループの先生方と御相談させていただきまして、再度ランク表案を作成させていただきます。それをこの専門調査会の先生方に御確認いただいた上で、学会等に意見を求めるという形にさせていただきます。

更に修正等、大きなものがあれば、また専門調査会を開催していただきますし、軽微で済むようであれば、座長の御足労をいただいて修正いただいて、その上で食品安全委員会の方へ報告をしていただくということになります。

その後の手續は、ホームページにランキング表の案を掲載いたしまして、国民から広く意見・情報を募ることになります。これが通常4週間要することになります。その際、さまざまな意見が寄せられると思いますが、それらを取りまとめまして、必要に応じてこのワーキンググループ

で再度御審議をいただくこととなります。

以上でございます。

唐木座長 そのほかに先生方から何か御意見ございますでしょうか。どうぞ。

池専門参考人 もう一つ、特にラクタム剤の世代分類について、何を基準に世代分類しているのかということも明確にする必要があると思います。意外なことにその基準はないんです。何を基準に世代分類しているのかということも明確にする必要があると思います。

嶋田専門委員 先生からも1つ案を出してください。

池専門参考人 わかりました。

唐木座長 よろしく申し上げます。我々の知恵を絞って、いいランク表をつくるようにしたいと思いますので、是非よろしく願いいたします。

そのほかに何かございますでしょうか。

最初に申し上げましたように、このワーキンググループ自体は10か月のブランクが空いてしまっていて、起草委員の先生方にはしょっちゅうお集まりいただいて議論をいただいたので、その間の情報のギャップがかなりできてしまったなということで、説明が不足になったということをお私は今日痛感いたしました。その辺がちゃんと説明できるような前書きを是非つくりたいというふうに思っております。

それでは、次回のワーキンググループの開催日については事務局に調整と案内をお願いいたします。

それでは、これで本日の調査会ワーキンググループの会合を終了したいと思います。どうもありがとうございました。