

食品安全委員会動物用医薬品（第36回）・  
肥料・飼料等（第14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17年10月12日（水） 15:00～16:58

2．場所 委員会大会議室

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）

青木専門委員、井上専門委員、嶋田専門委員（兼 肥料・飼料等専門調査会）

（専門委員：肥料・飼料等専門調査会）

唐木専門委員

（専門委員：微生物専門調査会）

荒川専門委員、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、小泉委員、見上委員、本間委員

（事務局）

齊藤事務局長、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  
重要度のランク付けについて（案）

- 参考資料 1 WHO, Critically Important Antibacterial Agents for Human Medicine for Risk Management Strategies of Non-Human Use.
- 参考資料 2 アミノ配糖体系抗生物質の分類について
- 参考資料 3 セフェム系薬剤の世代分類
- 参考資料 4 国内に流通する主なヒト用抗菌性物質の例
- 参考資料 5 主なヒト用抗菌性物質のランクに関する国際機関等との比較表

## 6 . 議事内容

福田評価調整官 それでは、定刻となりましたので、ただいまから「動物用医薬品（第36回）・肥料・飼料等（第14回）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するWG）」の開催をお願いいたします。

初めに、10月1日に「食品安全委員会」の各専門調査会の専門委員が改選されておりますが、この「薬剤耐性菌に関するWG」につきましては、従前と同じメンバーで引き続きお願いいたします。

また、ワーキンググループの司会進行につきましては、前回までに引き続き、今回も唐木専門委員をお願いしたいと思います。

本日は、8名の専門委員に御出席いただきしており、岡部専門委員、中村専門委員、三森専門委員は欠席でございます。

「食品安全委員会」からは、小泉委員、見上委員、本間委員が出席されております。後ほど遅れまして、寺田委員長も出席する予定でございます。

それでは、唐木専門委員、よろしくをお願いいたします。

唐木専門委員 このワーキンググループは今、事務局から御説明がありましたように、動物用医薬品と肥料・飼料等の合同の専門調査会ですが、両方ともメンバーが改選されて、まだ座長が決まっていないということで、このワーキンググループだけは一步先にやらなくてはいけないので、私が仮にということで、司会役をさせていただくことにします。

前回、6月7日に、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を評価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のランク付けについて御審議をいただいたんですが、そのときに、WHOの最近の様子について、渡邊専門委員から新しい情報があるということで、それを取り入れて再度、御検討したということで、今日はその御審議をお願いするということになります。

そうということで、新しい情報を入れて起草委員の皆様には、前回の会合の指摘、あるいは御意見を踏まえて、ヒト用の抗菌性物質の臨床における重要度のランク案の修正をお願いをしました。今回、その案がまとまったということですので、本日は起草委員からその案や関連する科学情報の御説明をいただいた後に審議をお願いするということにさせていただきます。

それでは、審議に入ってください前に、事務局から資料の確認をよろしく申し上げます。  
福田評価調整官 資料の確認をさせていただきます。

お手元にお配りしております資料は、まず本日のワーキンググループの議事次第、座席表、ワーキンググループの名簿に続きまして、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（案）」。

参考資料としまして、参考資料1、WHOの専門家会合の報告書。

参考資料2は、荒川先生より御提出いただきました「アミノ配糖体系抗生物質の分類について」。

参考資料3は、池先生より御提出いただきました「セフェム系薬剤の世代分類」について。

参考資料4は起草委員会で使用いたしました「国内に流通する主なヒト用抗菌性物質の例」。

同じく参考資料5は「主なヒト用抗菌性物質のランクに関する国際機関等との比較表」でございます。

資料1、参考資料4及び5は事前に先生方のお手元に送付させていただいておりますが、その後、各委員からいただきました御意見等を反映させていただいたり、あるいは語句の誤り等の訂正をさせていただいておりますので、本日の審議につきましては、ただいま配付させていただきました資料をお使いくださるよう、お願いいたします。

なお、参考資料1は傍聴の方には配付しておりませんが、事務局あるいはホームページにおいて閲覧ができますので、よろしく御承知置きください。

また、各委員の先生方、お手元の紙ファイルですが、ワーキング会合で既に配付をした資料を改めて配布させていただいております。

なお、農林水産省から意見聴取の時に提出された資料については、本日は配付しておりませんが、審議の際、必要な場合には、改めて御用意させていただきますので、よろしくお願いいたします。

改めて、傍聴の方々に対しましては、参考資料等で一部配付しておりません資料がござ

いますが、これらにつきましては、事務局等で閲覧できますので、会議終了後に事務局へお越しく下さるようお願いいたします。

資料の確認は以上でございます。

唐木専門委員 先生方、資料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。まず、起草委員からランク付け案の御説明、関連情報の提供をお願いしたいと思います。

井上専門委員、よろしく申し上げます。

井上専門委員 それでは、早速でございますけれども、起草委員が実際参考にいたしました、先ほどお話がありましたように、WHOの専門家会合におけるヒト用の抗菌性物質の重要性に関する報告書の概要について、渡邊専門委員から情報を提供していただきたいと思っております。

渡邊専門委員は、3時過ぎに所用で中座することになりますので、先にお届けしたいと思います。よろしく申し上げます。

渡邊専門委員 お手元にWHOの「CRITICALLY IMPORTANT ANTIBACTERIAL AGENTS FOR HUMAN MEDICINE FOR RISK MANAGEMENT STRATEGIES OF NON-HUMAN USE」というものが配られていると思っておりますけれども、これは今年の2月15日～18日にオーストラリアのキャンベラで行われました、WHOを中心とするメンバーによる会議の結果出された報告書でありまして、これはWHOのホームページからアクセスできますので、もし先ほどの事務局から配られていない方がいらっしゃるということですので、その方はそこから取り出していただければ見られると思っております。

いわゆる動物用抗菌薬の使用と、それによって誘導される耐性菌の選択。それがヒトの健康にどのような影響を及ぼすかということに関しては、WHOを含める幾つかの国際会議が開かれてきております。

まず、1998年にキノロン剤の食用動物への使用がヒトの健康に及ぼす影響に関する会議というのが、WHOで最初に開かれました。その後、食品媒介病原菌の薬剤耐性サーベイランスに関する会議というのが99年、その後、薬剤耐性封じ込めのための世界戦略という形で2000年。家畜成長促進のための抗菌薬使用の終結に関する評価というのが2002年に開かれています。

その会議の結果を受けて、Codexが、今まではWHOだけでなく、FAO、OIE等が個々に開いていた会議を3者が合同で開いて、それなりの方針を立てるようという依頼がありまして、2003年にジュネーブでその3者会談が開かれました。そこで、ヒト

以外に抗菌薬を使用した結果出現する耐性菌が、ヒトの健康に影響を及ぼす証拠があるかという問いに対する学問的評価が行われました。その結果は、あるという結果になっております。

それに引き続いて、今度は管理者側、administrationに関係するような人たちを集めて、ジュネーブ会議の結果が支持されるのかどうかという討議が、2004年オスロで開かれました。その結果、それに賛同するというような意見で、では続いて、どういう抗菌薬がヒトの治療に使用する場合に重要なのか、それを分類する必要があるだろうというのがその時に提案されました。そして、2005年に、現在のキャンベラ会議に至ったわけです。

私は、2003年と2005年の方の会議に出席しておりましたので、その概要を今日は紹介させていただきます。

国際的な命題として挙げられているのは、食用動物に対して抗菌性物質を使用することにより、どの程度耐性菌が選択されるのか。家畜で新たに生じた耐性菌及び耐性遺伝子が食物連鎖を介してどの程度ヒトへ伝播され拡散しているのか。更に、それら耐性菌によって発生するヒトの細菌感染症の治療上の潜在的危険性を評価し、それをどの程度予測できるのかということが国際的な命題として挙げられているわけです。

その第一段階として、まずヒトの治療に使用される抗菌薬の重要度ということでの分類がなされたわけです。

資料の3ページを御覧になっていただきたいと思うんですけども、その中段辺りの下から2段目に「It is important to note」と書いてあるところがあるんですけども、同じようなリストというのは、WHOの「Essential Medicine list」というのがあります。これは、臨床的に使用する抗菌薬の重要度ということで、このものというのは、人間に抗菌薬を使用した場合の「efficacy」「safety」「cost effectiveness」これらを考えた場合のリストとなっているわけです。

それ以外に、動物に使用する抗菌薬としては、OIEが同じようなリストをつくっています。今回のWHOがつくったリストというのは、あくまで動物に抗菌薬を使用した結果、選択されてくるであろう耐性菌に対して人間がそれに暴露された場合に、健康被害が起こる可能性があるのを防ぐための治療のために、抗菌薬を使わなくてはならないわけですが、そういう観点において重要度がどうなっているかというのが、この位置づけでありまして、そういう意味では、WHOの「Essential Medicine list」で使われたものと少々違いが出てくる可能性はあるということで、その辺は分けて考えているというのが特徴であります。

その結果、どういうクライテリアというか、これはあくまで non-human usage の antimicrobials ですので、ヒト以外に使用した場合。特に家畜等の動物に使用した場合というのがこの中に入られています。それ以外に、例えば水産動物とか、愛玩動物等などいろいろなものに抗生物質が使われているわけですが、それらに対しては、現在のところデータが十分ではないということで、それらは今回のこの中の位置づけには入れておりません。

では、そのとき、どういう動物側のパソジェンとしてはどういうものを想定するかというと、2 ページの下から 2 段目辺りに書いてあると思うんですが「As outlined in the Geneva and Oslo workshops」というところで書いてあるところですが「zoonotic pathogens or commensals」ということで、大腸菌、サルモネラ、キャンピロバクター、エンテロコッカスに類して、食品等を介して「non-human sources」からトランスファーされる可能性のあるバクテリアというところを前提にしているというのがもう一つの位置づけであります。

クライテリアとしてどういうことを取ったかということ、4 ページを見ていただきますと「The Criteria」と書いてあって、その「Criterion 1」というのが「Sole therapy or one of few alternatives to treat serious human disease」ということで、重症化するようなそういう人間の疾患を治療するために使う薬剤として、それしかないのか、あったとしてもほとんどないだろう。いわゆる、その抗菌薬が非常に、今、治療する上で重要で、代替薬としてあまりないというのが1つのクライテリアです。

2 番目の Criterion としては non-human sources、ヒト以外の sources、ですから動物等を介してトランスミットされるかもしれない病原体によって生じる疾患を治療するために必要な抗菌薬であるかどうか。その場合には、ヒト以外のところからの「resistance genes」のトランスミッションというか、そういうものを受けた病原体もその中には入れられるということで、それぞれ、その1のクライテリアにイエスなら Y、ノーなら N という形で位置づけられています。

このクライテリア2つともイエスなものは「Critically Important Antimicrobials」で「1 OR 2」に合うものが「Highly Important Antimicrobials」で、1と2両方ともノーの方に位置づけられるものが「Important Antimicrobials」。ヒトに使う抗菌薬は、インポータントのものでないものはない、全部インポータントである。その中を幾つかこういうふうハイリーとか、クリティカルというふうに分けているというのがもう一つの大きな概念であります。

では、実際に見ていただくと、これが6ページ以降になるわけですが「Critically Important Antimicrobials」というのは、先ほどのクライテリア1がイエスで、クライテリア2がイエスに相応するもの。「Aminoglycosides」に相応するもの。「Ansamycins」に属するもの。これはリファンピン系統、抗結核薬ということで重要である。「Carbapenems」。「Cephalosporins」の第3ジェネレーションのもの。

次のページに「Cephalosporins」の第4ジェネレーションのもの。「lipopeptides」のもの。これは、やはりスタフィロコッカスの治療に重要である。「Glycopeptides」のもの。「Macrolides」の14~16員環のもの。これは、レジオネラとかキャンピロバクター、MDRサルモネラを治療するには、やはりエッセンシャルであるということで、この辺に位置づけられています。「linezolid」は、やはりMDRスタフィロコッカス、エンテロコッカスを治療するのに重要で、8番として8ページには「Penicillins」系が「ampicillin」やら「aminopenicillins」系が入っています。これは、リステリアとかそういう食品由来の菌の治療には耐性菌がこういうところにほとんどないということで、やはり重要なantimicrobialsであるということになっています。ペニシリンは、梅毒を使うのには依然として重要である。

では、この中に梅毒が動物由来のそういうのと関係するかということでもないわけです。WHOというのは、あくまで先進国と後進国といろんな国が交じり合っているわけです。この本文のところにも書いてあるんですけれども、やはり国の状況というものもある程度考慮しなくてはいかん。特に、後進国の場合には、安い薬ではないとなかなか使えない。それで効果のあるものがあつた場合には、やはりそれを優先的に使わざるを得ないということもあります。ですから、このクライテリアというのは、果たしてすべての国に適用できるかということ、やはりそれは国々の状況によって変えなければいけないところもあるというのは、別にこれに限らずWHOの方針というのはそういう位置づけであると思います。

「Penicillins」の次が「Quinolones」です。ニューキノロン系のもの、キノロン系のもの。あと「Streptogramins」。9ページには結核薬。この辺が「Critically important Antimicrobials」に位置づけられている。

ハイリーの方は代替薬もあり得るということで、「Cephalosporins」の1、2ジェネレーションのもの。「Cephamycins」系と「Monobactams」系のもの。これはほかの代替薬があるということが大きな理由になっています。

次10ページが「mecillinam」系のもので、ペニシリンの中でも「antipseudomonal」のものとしては、ここに挙げられているものは、やはり代替薬があるということでこの位

置づけになっております。「Polymyxins」と「Spectinomycin」と「Sulfonamides」系のものです。あと「Tetracyclines」。

「Important Antimicrobials」では、それ以外のものとして主だったものは「chloramphenicol」系のものと「bacitracin」系のもの「Fosfomycin」「Fusidic acid」「Lincosamides」系「Mupirocin」と「Nitrofurans」と「Nitroimidazoles」系と「Antistaphylococcal」の「Penicillins」系です。非常に Important Antimicrobials は数が少なくなっているというのが分類の結果であった。

大きい目的は、動物に対して治療をしなくてはならないという概念は当然ある。でもそれは、今回はあくまでヒューマンを対象にしているんで、それはあまり考慮しない。やはり、人間の治療をする上で、薬がなくなってしまうたら特に大変なことになる。

その場合に、動物からトランスミットをするようなパソジェンですね。特に、先ほど挙げていますように、キャンピロバクターとかサルモネラ、エンテロコッカスや大腸菌というものを主に対象にしているわけで、やはりそういうものに耐性菌が出た場合には、それをコントロールできるような薬剤の確保が重要である。そのうち、やはり念頭に置いているのは、第3、第4世代のセファロスポリン系及びニューキノロン系のものは絶対確保すべきであるというのが大きな概念の中に位置づけられているというところであります。

大体そのようなところですよ。

唐木専門委員 ありがとうございます。

ただいまの御説明に御質問はございますでしょうか。

どうぞ。

荒川専門委員 11ページの「Important Antimicrobials」のところ「Lincosamides」と「lincomycin」のところは、漁業領域では結構使われていると聞いていますけれども、そういう水産物を介して耐性菌がヒトに来るかどうかなんてのはあまり研究されていないとは思いますが、この「Criterion 2」のところはノーになっていますね。そういうことはあり得ないということで、これは「N」になっているわけですか。

渡邊専門委員 先ほど言いましたように、これは non-human と言っても、特にアニマルを中心で、いわゆる水産とか愛玩動物のものというものはそれほど考慮に入れていないのを最初に申し上げているわけです。そういうのが入ってくれば、これをもう一回りバイスすることは、当然、将来的にはあるんだと思います。

荒川専門委員 では、この「clindamycin」「lincomycin」、あとストレプトグラミン、ストロプロバミンというのは、大体同じ系列というか、耐性がクロスすることも多いので、

一方ではストレプトグラミン、ストロプロバミン系は、こちらの Critically Important に入ってきますので、この辺の整合性を整えた方がよいような気がしますけれども、それは感想です。

渡邊専門委員 現実に動物由来のパソジェンでは、多分代替薬、ほかのものが、特にマクロライド系で使えるものがあるんだと思います。

唐木専門委員 どうぞ。

井上専門委員 これもたたき台として発足したばかりだと思いますが例えば何年間のインターバルで見直しをするなどについて議論されているのでしょうか。

渡邊専門委員 最後の方に書いてあります。12ページの最後のところです。

唐木専門委員 ほかにございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、渡邊先生、ありがとうございました。

それでは、引き続き井上専門委員から説明をお願いします。

井上専門委員 ここで、前回のワーキンググループが起草案に対してどのような御指摘や御意見を提案したのかということに対して、起草委員がそれぞれどのように対応したかを簡単に申し上げます。

事務局に前回のワーキンググループの論点や御意見を整理していただいておりますので、先ず事務局の方からこの点について報告をお願いします。

よろしくをお願いします。

増田課長補佐 それでは、6月7日の会合の論点と、それから主な御指摘について申し上げます。

特に6月7日に開催されましたワーキンググループにおけます主な御意見、それから御指摘につきましては整理しますと、大きく5点に分かれております。

まず、1点目なのですが、ランク付けの対象となる抗菌性物質について御指摘がありました。

具体的に申しますと、起草委員案におきまして、ヒトに用いられている抗菌性物質について、医療上の重要性をランク付けしているということですが、まず、動物に用いられている物質についても対象にしてランク付けする必要があるのではないかというような御指摘がありました。

2点目でございますが、本案に記載すべき事項について御指摘がありまして、具体的に申しますと、薬剤耐性菌の評価作業におけます起草委員案の位置づけ、それから目的、こういったものが、例えば評価指針の影響評価を行う際に利用することとか、食品健康影響

評価に焦点を当てたものであり、医療分野における重要性の絶対的な評価を行うものではないということ。こういったことを一層明確に記述する必要があるのではないかという御指摘がありました。

3点目でございますが、抗菌性物質の系統分類の基準について御指摘がございました。

具体的に申しますと、抗菌性物質の系統分類につきましては、その基準が明文化されておらず、あいまいであるので、どのような基準で系統を定義するのかということを明確にしてから、重要度のランク付けをする必要があるのではないかという御意見がございました。

特に、これは第3世代セフェム系、それから第4世代セフェム系などについて議論がございました。

4点目でございますが、ランク付けを行う際の基準と、ランク付けされた抗菌性物質についての表記について御指摘がございました。

具体的に申しますと、細菌の薬剤耐性獲得メカニズム等の遺伝子レベルの知見、更に、抗菌性物質や細菌の特性を考慮して、ランク付けを行うということ。

それから、抗菌性物質の表記につきましては、個別の抗菌性物質ではなく、系統別に記載するというような御指摘がございました。

5点目ですが、国際的な整合性について御指摘がありました。具体的に申しますと、FDAだとか、WHOなどの海外の情報について、更に検討した上で国際的な整合性を考慮することというような御指摘でございます。

これらの御指摘に対応するために、2回の起草委員会を開催させていただきまして、今回、資料1にお示ししましたような案を作成したという次第でございます。

以上です。

井上専門委員 どうもありがとうございました。

ただいま、事務局からまとめていただいたように、ランク付けを修正するためには、やはり国際的なコンセンサス、あるいはそれに対するいろいろな情報を集めるということが必要であると判断いたしました。

そこで、先ほど渡邊専門委員からWHOの専門家会合の検討内容を報告いただいたわけです。同時に、アミノグリコシド系薬とか、今、セフェム系薬の話が出てきましたけれども、それぞれ種類がたくさんあるということから、荒川専門委員からアミノグリコシド系抗菌薬の特徴や分類、池専門参考人からはセフェム系薬の特徴や分類について情報を提供していただき、これを参考にしてランク付けの修正をとりまとめ、本日、提出いたしました。

た。

という訳でこれから修正の御審議をいただくわけですが、やはり重要な情報として、先ほど御報告しました渡邊専門委員と同様に、荒川専門委員と池専門参考人からそれぞれ情報を改めて提供していただき、その後で、起草委員の案の説明をしたいと考えます。よろしく願いいたします。

以上です。

唐木専門委員 それでは、ただいま御紹介があったように、最初に荒川専門委員からアミノグリコシド系抗生物質について、続いて、池専門参考人からセフェム系抗生物質について説明をお願いしたいと思います。

荒川先生、よろしく願いします。

荒川専門委員 それでは、参考資料2を御覧ください。分かりやすい印刷資料をつくっていただきましたので、スライドでは無くこれを見ていただきながら御説明させていただきます。

アミノグリコシドといいましても、いろいろ種類はございまして、しかもさまざまな用途に使われております。

1枚めくっていただいて、資料の2枚目を見ていただきますと、主なアミノグリコシドの種類とか、開発の経緯がここに書かれております。

ストレプトマイシンは、ヒトに対しては結核の治療用ということで使われておりますけれども、動物用とか、農薬としても使われております。ジヒドロ型とか、そういうものも使われております。

あと、フラジオマイシンですけれども、これは毒性が強いということもあって、主に外用に使われていたり、あるいはクリプトスポリジウム、原虫の治療薬として使われていたりしておりますけれども、あまり一般的ではないようであります。

ヒトに対して、一番よく使われているのは、カナマイシン系とゲンタマイシン系というグループに入るものでありますけれども、これもカナマイシンが最初につくられまして、グラム陽性球菌とか、あるいは一部のグラム陰性桿菌、そういうものに抗菌力を上げるために、少しそこからベカナマイシンというのが開発されたり、あるいは更にグラム陰性桿菌全般に強い抗菌活性を期待して、トブラマイシン、ジベカシンというように少しずつ修飾をしながら開発が進められてきました。

更に、ゲンタマイシン耐性を獲得したような菌に対しても効くようにアミカシンとか、あるいは更にアルベカシンというのがつくられてきております。

一方、ゲンタマイシン系の薬でありますけれども、ゲンタマイシンは腎毒性がありますけれども、それを低減化するというので、シソマイシンとか、ミクロノマイシンとか、ネチルマイシンというのが開発されて来ました。

さらに、ゲンタマイシン耐性菌が問題になってきましたので、それに対して抗菌力を上げるために、イセパマイシンというのがつくられてまいりました。

この下の方に、それぞれのカナマイシン系、ゲンタマイシン系に属する薬が記入してありますが、そこに書いてあるものが、現在、臨床現場をよく使われていると理解していただければと思います。

3ページ目でありますけれども、これはアミノグリコシド系の薬の種類と、ヒトと動物と、あとはその他です。どのような状況で使われているかということでもあります。臨床的には、ゲンタマイシン系、カナマイシン系は種類も多くて、しかもヒト用にはこの辺りが中心に使われているということです。

一方、動物用はストレプトマイシンとか、カナマイシンとか、あとスペクチノマイシン、これはヒトに対しては淋菌の治療に使われることがありますけれども、そういうものが動物によく使われていると。あと、ゲンタマイシンも動物によく使われています。そういう使い分けがされているということでもあります。

次のページを見ていただきますと、こういったアミノグリコシドに耐性を獲得する場合、菌がどういうことをしているかといいますと、この上の方に示しましたのはアミノグリコシドは基本的な骨格でありますけれども、ここの赤い で囲んだ辺りに、リン酸基とか、あるいはアセチル基とか、アデニル基とか、そういったものを付けまして、それでこの薬の標的になっている、30Sリボソームの中の16SリボソームrRNAに結合できなくしてしまうということでもあります。つまり、アミノグリコシドには、何か所も修飾不活化を受ける場所があります。

アルベカシンというカナマイシン系の一番下に書いてある薬でございますけれども、この薬はこういった修飾される部位を極力少なくして、できるだけ不活化されないようにということを期待して設計されました。アルベカシンの場合は1か所の部位の修飾だけではなかなか失活しないのですけれども、2か所、リン酸化と、さらにアセチル化、あるいはアデニル化を受けると、失活してしまうということでもあります。

この薬は、今、MRSAの治療薬としてのみ認可されています。この薬は、いろんな菌にもよく効くんですけれども、一応、日本ではMRSAの治療薬として使われている非常に重要な薬であるということでもあります。

次のページを見ていただきますと、いろいろな菌から、様々なアミノグリコシドを修飾する、あるいは不活化する酵素が報告されておりまして、一番左のカラムは酵素の種類があります。「アセチル転移酵素」「アデニリル転移酵素」「リン酸転移酵素」という3つのグループがありまして、真ん中のカラムがそれぞれの酵素によって修飾不活化をされる薬であります。

一番右のカラムが、どういう菌からそういう酵素が見つかってきているかということでもありますけれども、これらは往々にしてプラスミド性でありまして、菌から菌あるいは菌種を超えて広がることもあります。

それで、この赤い文字に、赤い印を付けた文字が、これが動物の方でもよく使われている薬であります。ですから、ヒトと動物の間で耐性機序が広く共有されているということでもあります。

それから、次は緑膿菌の世界で耐性状況はどうなっているかということですが、これは今年の2月に出た最も新しいレビューでありますけれども、90年の後半から、2002年ぐらいまで、いろんな人が調査をした結果が、ここにまとめられております。

これを見ていただくとわかりますように、アミカシンと、ゲンタマイシンと、トブラマイシン系でありますけれども、結局、国によって、あるいは調査によって、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシンそれぞれの薬の耐性度はかなり違います。ですから、一概にどの耐性菌が多いとか、少ないとか、どの機序の耐性機構が多いとか、少ないということとは言えず、かなり地域的な特徴が見られるということでもあります。

次のページの表も同じように、緑膿菌でありますけれども、修飾不活化酵素の種類と、そういうものを持っている菌の分離状況であります。酵素によっても分離されやすいものと、そうではないものがあるということです。

例えば、緑膿菌では、AAC(6′)-II というもの。これはどういうものかといいますと、3ページ目に構造が書いてありますけれども、6のプライム、右のシュガーが3つ付いていますけれども、6′の場所にアセチル基を付ける酵素であります。そう見ていただくと分かりやすいと思います。

緑膿菌でよく出るのは、やはりAAC(6′)-II というものとか、あるいはANT、AADともいいますけれども、(2′)-I というのが結構よく出てきます。

この酵素は、ゲンタマイシンとトブラマイシンとか、そういうものに耐性を付与しますし、AAC(6′)-II は、ネチルマイシンなんかに耐性を与えるという特徴があったりします。

あと、膜の透過性などが変化しますと、すべての系列が耐性になってくるということでもあります。

緑膿菌は、今、非常に多剤耐性菌が問題になっていますので、こういう菌におけるアミノグリコシド耐性の獲得というのは、臨床現場では深刻に受け止められているということでもあります。

次に腸球菌になりますけれども、次のページを見ていただきますと、VREは、本来、腸球菌でありますけれども、この腸球菌の間にもいるんな修飾不活化酵素が広くプラスミドを介して広がっておりまして、一番左のこういう酵素を持ちますと、いろんな薬に耐性になる。Rというのが耐性ということでもありますけれども、耐性になるということでもあります。

一番上の(6')と、(2')の場所を同時に不活化する二機能酵素は非常に不活化できる薬の範囲が広くて問題だと言われております。

一番上の二機能酵素の場合、これを持つ菌は、アルベカシンなどにも一部耐性を付与するということが言われております。特に黄色ブ菌ではそのような傾向があるということです。

次のページの黄色ブ菌でありますけれども、これは井上先生のグループがまとめられたものを拝借したのですけれども、これもいろんな黄色ブ菌にも同じような酵素が広く行き渡っておりまして、大体保有状況は、このような状況だということで、今回、381株調べられて、特にant(4')-Iというのがかなり広く広がっているというのがわかります。

次のページですけれども、これもそういった菌の中に酵素が、1つだけではなくて複数、プラスミド性ですので持っていたりします。それから染色体に潜り込んだりしておりますけれども、そういうものの組み合わせによって耐性度がいろいろ違ってくるというデータであります。たくさん持てば、持つほど高い耐性度を示すということは一般的な事ですが、特に二機能酵素とant(4')を持っている酵素は、ゲンタマイシンとトブラマイシンとか、そういうものに特に高い耐性を示す傾向が見られると言う事です。

以上のことを考慮しますと、次のページでありますけれども、アミノグリコシドの臨床的な重要度を評価するというときに、いろいろなことを考案しまして、FDAとか豪州とかカナダとか、いろいろ出ておりますけれども、当初ワーキンググループでお作りいただいた案でございますけれども、特にゲンタマイシン、カナマイシン系は、やはりヒトの治療目的によく使われるということですので、IIとIIIと分けずに、ゲンタマイシン、カナ

マイシン系は基本的には II として、特に M R S A の治療薬として臨床現場で非常に重要視されているアルベカシンについては、当面は I というバンコマイシンと同じような扱いにしておいた方がいいのではないかということで、私の個人的な意見を述べさせていただきました。

大体以上でございますけれども、特に次の次のページにありますように、最近、アミノグリコシドに非常に高い耐性を付与する、しかもカナマイシン系、ゲンタマイシン系すべてに非常に高い耐性を付与する、広範囲高度耐性を獲得した菌が出てまいりまして、そういう株は何を作っているかといいますと、薬の方を修飾するのではなくて、薬が標的にしている 30S リボゾームの中の 16S リボゾーム r R N A をメチル化する酵素をつくっています。この酵素を作る株が、最近、腸内細菌、グラム陰性桿菌の中で、しばしば見つかってきているということでありまして。特に注目すべきは、海外では、たしかスペインだと思っておりますけれども、下痢のブタから、やはり同じような酵素をつくる株が見つかってきております。

ですから、ヒトの世界だけではなくて、家畜の方も調べると、この種の広範囲のアミノグリコシドに高度耐性を付与する耐性遺伝子が広がっているというのが明らかになるのではないかと懸念されているということでありまして。

大体以上でございます。

唐木専門委員 ありがとうございます。ただいまの御説明に御質問はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、池先生、よろしくお願いいたします。

池専門参考人 先ほど事務局から説明がありましたが、問題点として - ラクタム剤、特にセフェム剤を評価するに当たって位置づけを明確にしてから作業を進めた方がいいだろうということで、この位置づけを試みました。ペニシリン系、セフェム系を含む - ラクタム剤は、世界中で最も臨床使用される薬で、医学的に非常に重要な薬であります。

そして、セフェム系は、いわゆる世代分類がされています。1 世代、2 世代、3 世代と、大きく 3 つの世代に分類されるわけです。

ところが、世代分類の明確な基準はありません。一般には、1 つは開発の年代順、もう一つはメーカーが開発して市場に出したときに、これは何世代であるというような形で市場に出たものが、その薬の世代となる、というのが一般的に通用するというような形になっています。

アメリカの細菌学あるいは内科の教科書を見ますと、特に 3 世代として、どのような位

置づけがされているかという点、グラム陰性菌に効く薬として3世代は分類されています。それで、セフェムを分類する基準として、まずはグラム陰性菌に効くか効かないか、グラム陰性菌にどのような効果を発揮するかということをもとに分類しますと、比較的矛盾なく分類できます。

それが、この分類でございまして、プリントにも書いてありますが、セフェム剤の1世代、2世代、3世代と、あとはカルバペネムという形で書いてあります。これらの薬の適応菌種としてグラム陽性球菌は、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌が中心になります。グラム陽性球菌は特に黄色ブドウ球菌とレンサ球菌に効果があるか否かが問題になります。それぞれのセフェムにおきまして、効果がある菌種には、菌種の中に効果のある菌もあるというのが記載されています。

これは、薬が承認されたときの効果を判定されている資料を参考にしたものでございます。グラム陰性菌では、どのような効果があるかという点、グラム陰性菌は1、2-1、2-2と分類されていますが、グラム陰性菌の1というのは、大腸菌とか変形菌、肺炎桿菌のような一般的な腸内細菌科の菌でございます。これは、尿路感染等を起こす菌でございます、臨床上分離頻度の高い菌でございます。

1世代はどうかと申しますと、この腸内細菌科を含め、グラム陰性菌にあまり効果がない。しかし、グラム陽性球菌には効果があります。

グラム陰性菌にもよく効くように開発されたのが2世代でございまして、これを見ますと、2世代は腸内細菌科に非常によく効くようになっています。それと同時に、2世代は、1世代の性質であるグラム陽性球菌にも効果を発揮する性質を残しております。ですから、2世代はグラム陽性球菌の腸内細菌科に効果を発揮する薬となります。

そして、3世代は腸内細菌科とは別に、更にサイトロバクター、エンテロバクター、セラチアのような、より日和見感染菌に対しても、更に効果を発揮するようになっているのが3世代でございます。

3世代グラム陽性球菌に少し効果が弱くなっています。2世代に比較してグラム陽性菌に効果が弱くなっているというのが3世代の特徴でございまして、3世代は、どちらかという点、非常にグラム陰性菌に広く効果がある薬です。

3世代が更に開発されたものが、これにございまして、更にグラム陰性菌に対して非常にブロードに効果があります。特徴は、緑膿菌とか、アシネトバクター、更により日和見感染菌に効くようになってきているのが、3世代の中でも、より後で開発されたものです。これを4世代として分類されることもあります。これをどちらにするかは、それぞれの捉

え方だと思いますが、3世代の1、3世代の2として、サブタイプとしてもいいわけですが、3世代は基本的にグラム陰性菌によく効く薬です。

このときに、この3世代の中でよりブロードに効果を示すものは、グラム陽性球菌にも効くようになっております。カルバペネムになりますと、更に非常にブロード、グラム陽性球菌、グラム陰性菌に広く効くというのがカルバペネムの特徴でございます。

ですから、結論から申しますと、セフェム系の分類は、グラム陰性菌にどのように効くかにおいて、比較的矛盾なく分類できるというのが結論でございます。

これは、注射剤でございまして、内服剤はどうかと申しますと、内服剤は1世代に相当するものはございません。一般的に内服剤は注射剤の2世代の特徴をもっています。内服剤は外来によく使われる薬でございますので、グラム陽性球菌に効果を発揮しないと、あまり意味がないわけでございます。

そうすると、内服剤というのは、2世代または3世代に分類されるというのが内服剤でございます。今回は、この資料の中には入っておりません。

それぞれの抗生物質の抗菌活性を示す具体的なデータをお示し致します。

(スライド)

例えば3世代のセフチゾキシム、2世代のセフォチアムでございますが、グラム陰性菌の *Haemophilus influenzae* の、臨床分離菌に対する抗菌活性です。両者とも、この菌に効果がありますが、3世代は非常によく効くというのをおわかりになると思います。

(スライド)

カルバペネムと3世代の中で緑膿菌に効く薬剤についての抗緑膿菌活性です。両者とも緑膿菌に効果があります。一方、いわゆる普通の3世代セフェムと抗緑膿菌活性を持つ3世代セフェムでは、普通の3世代セフェムの方が緑膿菌への効果は弱い。緑膿菌に効果がある3世代を4世代として分類される方もいます。

そして、カルバペネムは緑膿菌に対する薬として位置づけられます。

(スライド)

これは前のスライドのデータに基づいたデータでございます。

(スライド)

このスライドのMIC累積分布は、最近の菌のデータです。これは緑膿菌に効果があるとされて開発されたペニシリン系の薬でございますが、抗緑膿菌薬のセフェムやカルバペネムに比較して、やはり弱いということが言えるかと思えます。

(スライド)

これは先ほどのデータの基になった MIC 分布です。

(スライド)

これは、承認された 1980 年代に、緑膿菌に適応承諾されたいわゆる普通の 3 世代セフェムです。この時代に緑膿菌に効く薬はなかったのですが、3 世代のこの薬は、この時代にはまだ効果がありました。現在においては、先ほどお示しましたように、普通の 3 世代と変わらない状況になっていると言えます。

(スライド)

このスライドは各種グラム陰性菌に対する MIC<sub>90</sub> です。ペニシリン系、2 世代、3 世代、カルバペネムの比較です。これを見ますと、2 世代に比較しまして、3 世代はよりグラム陰性菌に効果があることが解ります。

以上でございます。

唐木専門委員 ありがとうございます。御質問はございますでしょうか。

よろしいですか、久しぶりに講義を聞かせていただいた気分になりました。

それでは、池先生ありがとうございました。

それでは、引き続き、井上先生、よろしく申し上げます。

井上専門委員 それでは、起草委員案の内容を説明したいと思います。

資料 1 と参考資料 4 をご覧下さい。資料、「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(案)」についてです。

説明の中で、先ほど事務局から報告がありましたように、前回のワーキンググループにおける主な御意見と御指摘に関する検討結果を申し上げてまいりたいと思います。

まず、資料 1 の 4 行目を御覧ください。

本ランク付けは「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、農林水産省から意見を求められた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を評価する際の基礎資料とするということです。8 行目から 15 行目にかけて、今までのワーキンググループその他のコメントについてのバックグラウンドを明記したということはよろしいですか。

唐木専門委員 はい。

井上専門委員 12 行目を御覧ください。「例えば、ヒトが動物用抗菌性物質に耐性化した薬剤耐性菌に食品を介して暴露されて感染症を発症した場合に治療薬はあるのか」云々というのは、先ほどのワーキンググループの御指摘の内容です。ここまでよろしいですね。

唐木専門委員 はい。

井上専門委員　そして、14行目「当該耐性菌がヒトの健康に与える影響を評価することを想定している」。そこまではよろしいですか。

唐木専門委員　はい。

井上専門委員　そのため委員会は、この重要性をランク付けすると、国内にある抗菌性物質について、医療分野についてどの程度重要かということを中心にランク付けするという方針を決めました。

その際に、前回のワーキンググループで、こういうランクを付けるときに、動物用抗菌性物質についても対象にする必要があるのではないかという御意見もありました。

しかしながら、委員会としては、動物用抗菌性物質の重要度をランク付けすることは、畜水産分野における重要性を設定することになりますので、本指針としては、食品健康影響評価になじまないと判断いたしました訳です。

もう一つは、動物用抗菌性物質を医療分野の重要性の観点からランク付けすることについて意見がありましたけれども、これも起草委員会としては必要な抗菌性物質のランク付けであって、動物用の医療分野の重要性の観点からの判断はやはりよくないだろうということになりました。

したがって、今回のランク付けをするのは、非常に限定的なものでありますけれども、これは医療分野全般を網羅したようなものであるものの、絶対的なものではないということとを十分御承知していただきたいと思います。

もう一つは、この評価は、ランク付けと評価指針で求めた関連の科学的な情報を用いて、総合的に評価することを強調しておきたいと思いますので是非とも御理解をお願いします。

この旨を、17行に「食品安全委員会は、このランク付けは薬剤耐性菌の食品健康影響評価に焦点を当てたものであり、医療分野」云々ということを総合的に行うと、20行目までに明記いたしました。

ここまでよろしいでしょうか。

引き続いて、22行目ですけれども「1.重要度のランク付けの考え方」に入りたいと思います。

この項は、前回の案にはございませんでしたけれども、ランク付けの基準を示す前に、どのような観点で基準を策定したらいいのかなどの考え方を明記することにいたしました。

ワーキンググループの御指摘で、ランク付けをするための基準は、代替薬の有無だけではなく、例えば細菌の薬剤耐性獲得のメカニズムとか、薬剤耐性の伝達性等の特徴を考慮して策定してはどうかという御意見がありました。

また、FDAやWHOの海外の情報について更に検討して、国際的な整合性を考慮すべきであろうという意見など含めまして、先ほど事務局から説明がありましたように、5点御指摘があったと思います。

この点についても、我々起草委員会で十分議論し、先ほど渡邊専門委員、荒川専門委員、池専門参考人のそれぞれからお話しいただきましたように、科学的な情報を提供していただき、それを十分加味して再検討いたしました。

これまで、収集、検討してきた情報を、26行目から31行目にかけて「学会の手引きを基に、ヒト用抗菌性物質の抗菌活性や対象病原菌等の生物学的な特性、ヒトにおける薬物動態、使用頻度、使用量等の汎用性、投与経路」云々と書いてあるようなことを十分加味し、ランク付けを行ったということを明記いたしました。それから、先ほど事務局からワーキンググループから指摘された5項目については、34行目を御覧いただきますと、少なくとも次の4点を考慮する必要があるということで、33から37行目にかけてこのことをランク付けの中で明記したということです。

これら4点のうち、39行目ですけれども、当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無に主眼を置くことにより、簡潔でわかりやすいランク付けの基準を設定することが可能であると判断しました。

ほかの3点についても、勿論総合的に考慮いたしました。

47行目「2. 重要度をランク付けするための基準」でございます。以上のことを含めまして、重要度のランク付けを49行目「I：きわめて高度に重要」と、その説明が50～51行目に書いてあります。

52行目「Ⅱ：高度の重要」とこの説明を書いておりますけれども、その数がⅡ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は「高度に重要」と定義し、次に55行目に「Ⅲ：重要」を設定し、計3つにランク付けをいたしました。

続いて59行目「3. 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」でございます。

これも前回のワーキンググループの御指摘の1つとして、系統別に記載することが適当ではないかとの御意見もありました。

議論の結果、前回案のように個々の抗菌性物質をⅠ～Ⅲのランクを付ける表記法もありますけれども、抗菌性物質の重要度は、やはり系統別にまとめて示すことが適切であろうと判断しました。

先ほど池先生の方から、セフェム系薬もそのような説明があったと思います。

62 行目「I にランク付けされるもの」。そこにずっと書いてありますが一番上の 63 行目、エリスロマイシンを除く 14 員環及び 15 員環の構造を有するマクロライド系を位置づけ、その次に、オキサゾリジノンや、フルオロキノロン系に属する合成抗菌剤。

更にずっと行きまして、71 行目、ストレプトグラミン系に属するもの、あるいは 72 行目、第 3 世代（オキサ型を含む）及び第 4 世代セフェム系に属するもの、先ほど池先生のお話があったようなことが挙げてあります。

73 行目、フルオロキノロン系に属するもの。

74 行目、ムピロシン。

75 行目、深刻な疾病の原因に対して抗菌活性を有する新しい抗菌性物質、そのようなものをランク I に付けたということでございます。

よろしいでしょうか。

引き続いて、ランク II に付けられるものです。

78 行目、β-ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの。

3 ページ目の 79 行目ですけれども、先ほどの荒川先生のお話がありましたように「カナマイシン系の耐性菌抵抗性を改良したもの（アルベカシンを除く。）」と書いてあります。アルベカシンというのは、先ほどのランク I に入っておりますので、1 ページ前の 66 行目に「カナマイシン系のアルベカシン」と書いてあるところから削除しました。

80 行目のゲンタマイシン・シソマイシン、ストレプトマイシン系に属するもの。

セフェム系薬では、第 2 世代のセフェム系（オキサ型を含む。）に属するもの、82 行目です。

83 には、テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したものが挙げてあります。

84 行目にペニシリン G（ベンジルペニシリン）、あるいはモノバクタム系、先ほどリンコマイシン系に属するもの及びエリスロマイシンなどをランク II に位置付けました。

ランク II に位置付けられたものとしては、90 行目、16 員環構造を有するマクロライド系の抗生物質。これは、比較的外国では少ないわけですが、我が国にはたくさんあるということで、ここに位置づけてあります。

93 行目、オールドキノロン系に属するものが記載してあります。

95 行目、スルホンアミド系に属するもの、あるいはテトラサイクリン系とか、第 1 世代セフェム系に属するもの等々を書いてありますが、これらをランク II に位置づけたということです。

これらの系統の抗菌性物質は、参考資料の 4 を御覧いただきますと、それぞれの名前と

ランク付けとの対応、系統別分類と抗菌性物質の名前が全部リストアップされております。このリストでは発売が中止になったものはすべて削除してあります。従ってこれが現在売られているヒト用抗菌性物質と言えます。

それから、前回から系統別の位置づけの中でいかなる変更点があったかと申し上げますと、次のようになります。

まず、アミノグリコシド系ですけれども、先ほど荒川専門委員からありました分類や抗菌活性の条件として、先ほど述べましたように、アルベカシンのランクを から I に変更したということです。

その他、系統別にまとめたものと、表の真ん中辺だと思えますけれども、アミカシン、ジベカシン、トブラマイシンと3つあると思えますけれども、ジベカシンを、前のランク付けですと、 でしたが、今回これを のランク付けに変更いたしました。

セフェム系薬はたくさんあるわけですけれども、先ほど池先生がお話したように分類や抗菌活性の情報を検討して、グラム陰性菌に対する有効性の有無を尺度として分類いたしました。

具体的に、どのようなものが対応するかは、参考資料4の1ページの中央にセフェム系薬の項をご覧ください。「第3世代（オキサ型を含む。）及び第4世代セフェム系」、これがランク I です。抗菌性物質名は右側に書いたものが対応するという事です。

したがって、この表を御覧いただきますと、前回のランク付けと若干違っているものが、幾つか移動しているものがございます。これは後でじっくりと抗菌性物質名を御参照いただきたいと思えます。それ程たくさんございません。

今度はペニシリン系薬ですけれども、耐性因子の獲得のメカニズムを考慮しまして、アスポキシシリン等のランク付けを から に変更してあります。

次の資料ナンバーの裏を御覧いただきますと、ペニシリンが書いてあります。アスポキシシリンというのは「ペニシリン系の広域型」と書いてありますように再検討の結果、これを から に格上げしました。

それから、マクロライド系薬ですけれども、ほかのマクロライド系薬に耐性化した肺炎球菌等に有効なテリスロマイシンについては、参考資料4の1ページ目を御覧ください。ランク I のところの真ん中辺の左側にケトライド系というのがあります。その右を見ていただくとテリスロマイシンがございます。これをランク から I に変更いたしました。それ以外は、前回の案と変更はございません。

次に、フルオロキノロン系合成抗菌剤については、外国と同じように、ランク I にまと

めました。

それから、一部の製品のランクがほかのところから I に変更したものがございます。結構たくさんありますが、これは日本の抗菌薬の特徴だと思いますけれども、フルオロキノロン系がたくさんあって、これを全部 I にランク付けをいたしました。

あとは、テトラサイクリン系、ペプチド系、スルホンアミド系と、ほかの抗生物質については基本的に変更点はございません。

最後になりましたけれども、先ほど渡邊専門委員から御報告がありました WHO のランクを加えて、米国 FDA、豪州、カナダと起草案を対応させた表を事務局にまとめていただきましたので、説明していただきたいと思います。

私の方からは以上です。

唐木専門委員 ありがとうございます。それでは、事務局の方からお願いします。

増田課長補佐 それでは、参考資料 5 を御覧ください。これについて御説明します。

これが「主なヒト用抗菌性物質のランクに関する国際機関等との比較表」ということとなっております。

この比較表でございますが、起草委員案として今回お示ししました資料 1。それから、カナダのガイドライン案、それから WHO の、先ほど渡邊専門委員から御説明のありました報告書、アメリカ合衆国のガイドライン、それからオーストラリアのガイドラインといったものを参考にさせて作成しております。

それぞれ表中の「ランク付け」というところの下に「WG(案)」「カナダ(案)」、それから「WHO」「アメリカ合衆国」「オーストラリア」とありますけれども、これらの欄に対して、系統ごと、あるいは抗菌性物質ごとのランクを示しております。

参考にしましたのは、WHO の渡邊専門委員の報告書なり、それから他の参加国の資料ということでございまして、机の上のファイルにその辺の資料については綴って置いてあります。

それぞれ文献に記載されておりますランク記号なんですけど、これは I、II、III であったり、C、H、I だとか、critically important とか、highly important だとか、それぞれの文献によって違った表現をしておりますので、この表におきましては、I から IV という数字で示しております。I から IV の簡単な説明につきましては、本資料の最後のページに示しておりますが、簡単に言いますと、重要度の高い方から I、II、III、IV としております。I が一番重要度が高く、IV が低くなっていると見ていただければいいと思います。

ワーキンググループ案と、カナダ案のランク付けにつきましては、このように系統別にお示ししております。

それから、WHO、アメリカ合衆国、オーストラリアのランク付けにつきましては、個別の抗生物質名が、それぞれの文献で記載されていたということもありましたので、それを活用して整理しております。

系統名と抗生物質例につきましては、先ほど井上専門委員から御説明のありました参考資料4の対比と併せて作成されております。

例えば1つ例を挙げて説明いたしますと、セフチブテンというのが参考資料5の1ページの第3世代及び第4世代セフェム系の欄がございまして、その真ん中ぐらいにセフチブテンというのがございます。

そのアメリカ合衆国のランク付けがIとしております。オーストラリア、WHOについては空白ですが、これはオーストラリア、WHOでは記載されていないということで空欄にさせていただいております。

WHO案とカナダ案につきましては、セフチブテンという名称は特にございませんが、参考資料4で第3世代、第4セフェム系に分類されているということで、第3世代及び第4世代セフェム系の欄に記載して、これについてのワーキンググループ案、カナダ案についてはランクがIというような解釈になります。

ここに書いてあります抗生物質例につきましては、参考資料4に記載してあって、かつ4つの文献のいずれかに記載されているものということで示されております。

こういったことから起草委員案に収載されていないもの、すなわち国内においてはヒト用に用いられていない抗菌性物質、例えばニトロイミダゾール系とか、ニトロフラン系とか、アンチルプロチクス系、こういったものについては収載しておりません。

それで、表を見ていきますと、まず、第2世代セフェム系の欄のセフィキシムとセフジニルというのがございまして、この評価がWHOとアメリカ合衆国の評価でIというランク付けがされております。

これは、WHOとアメリカ合衆国がこれを第3世代セフェム系と分類しているから、一応こうなっております。

カナダ案につきましては、 にランク付けされておりますが、これは参考資料4に合わせて分類したことによるものでございます。

次に2ページを御覧ください。

例えば、ペニシリン系について見ますと、各国につきましては、 または にランク付

けされていますけれども、WHOではIにランク付けされているという状況であります。

これは、先ほど渡邊専門委員が説明しておりますけれども、WHOが発展途上国を意識したものではないかと考えられます。

3ページにアミノグリコシド系とか、マクロライド系について示してありまして、特にアメリカ合衆国とオーストラリアでのランクが割れておりますが、これらの違いはそれぞれの国におけます医療分野での使用状況の違いによるものではないかと考えられます。その辺は後で委員から御意見等をいただければと思います。

5ページに、フルオロキノロンのランクが示されておりますが、これはワーキンググループ、カナダ、WHO、アメリカ、オーストラリア、すべてIにランク付けされているという状況でございます。

以上でございます。

唐木専門委員 ありがとうございます。

それでは、ただいま御説明いただいた内容について、起草委員の先生方から補足の説明がありましたらいただきたいと思いますが、何かございますでしょうか。

どうぞ。

寺門専門委員 ちょっと一点、多分事務局の方で入れ忘れたんだと思うんですけれども、資料1のランク付けの中の77行目に「IIにランク付けされるもの」というのがございます。これが、参考資料4と整合性が取れていなくて、エリスロマイシンが抜けてしまっているんですが。

増田課長補佐 エリスロマイシンですが、3ページの87行目のところに入っております。「リンコマイシン系に属するもの及びエリスロマイシン」と。

寺門専門委員 参考資料4の「IIにランク付けされるもの」の初めに14及び15員環構造でエリスロマイシンが入ったものだから、私は入れ忘れたのかと思いました。

増田課長補佐 基本的には、あいうえお順で書いてありまして、リンコマイシン系というのが先に来ておりますので、「リ」ということで最後に行ったということでもあります。

寺門専門委員 そうですか。対比しながら見ていて、ここだけぼんとなくなってしまったものだから、あれっと思って。でもわかりました。

増田課長補佐 エリスロは前にした方がよろしいでしょうか。

寺門専門委員 参考資料との対比で行くと、その方がいいんじゃないかと思ったんですけれども。

唐木専門委員 どうぞ。

井上専門委員 一般論をすると、リンコマイシン、これはよく我々はマクロライド系薬と同一のグループにする場合が多いことから、これでもいいのかなと思います。

唐木専門委員 もしそうであれば、参考資料4の方も変えないといけないですね。どちらかを変えないと整合性がなくなるように見えますね。

それでは、参考資料4の方を変えるということで、よろしいでしょうか。

寺門専門委員 はい。

唐木専門委員 ほかに、起草委員の先生方から御意見はございますか。

どうぞ。

嶋田専門委員 参考資料で、結局、Iにランク付けしたものの第3世代及び第4世代セフェム系という分類になっておりますね。

池専門参考人から参考資料3で非常に明解な世代分類をしてくださっているんですが、15番目からが、いわゆる第4世代あるいは新世代という格づけになるんだと思うんですが、どこにも世代分類の第4か、あるいは新世代かという表記がないわけですね。

池専門参考人の参考資料3が、かなり重要な世代分類の資料になると思うんですが、池先生、15番以下を第4世代という言葉で置き換えていいでしょうかね。今のところ。

池専門参考人 もし、第4世代という言葉が差し仕えなければ、先生にお任せしていいと思います。

嶋田専門委員 これは、いかがでしょうか。第4世代という言葉で、参考資料4をまとめてありますので、15番目以降、20番までを第4世代と。まずいですか。

増田課長補佐 その辺は、起草委員の先生方と相談した中で、第3世代セフェムと第4世代セフェムと言い切った場合に、いろんな人の意見があつてというか。

嶋田専門委員 明解ではないということは、何度も話してきたんですけども。

増田課長補佐 第3世代セフェムと第4世代セフェムというのは、どのみちランクがIに定義されるものであるので、1つにまとめても差し仕えないのではないかというような形で、こうなつたと記憶しております。

嶋田専門委員 だけど、今日の参考資料3で非常に明解な形で出されましたので、これは池先生が第4世代と明解に言っただけで困るというのであれば。

池専門参考人 1つの方法としましては、もし、サブタイプのやり方でもいいと思うんですが、3-1、3-2でも、その辺は先生にお任せします。

嶋田専門委員 確かに、β-ラクタム剤の開発の歴史で、緑膿菌というのは非常に大きな問題であつて、最初はペニシリンで始まったのが、カルベニシリンとか、スルベニシリ

ンとか、MICが32とか64とかべらぼうに高いものを使ってあったわけです。それが次第によくなって行って、いわゆる第3世代に入って、それより低いMICになって、それで第3世代ということを経験した人が主に言い出したんですけれども、それでも不十分だということで、ここに示されましたように だったりしたわけです。

やっとなんて、第4世代という言葉でもいいのかもしれないけれども、そのときになって初めて、常識の使用量でもって緑膿菌対策ができるようになったということなんです。

この表を見てみますと、非常に明解ですから、これを参考にするのであれば第4世代という言葉に切り換えてもいいんじゃないかと。ランク付けが第3世代、第4世代となっているわけでしょう。ですから、第4世代という言葉を使う以上は、こういうものを言いませんということを参考資料に付けておかれたらいいんじゃないかと考えるんですけれども。

増田課長補佐 その辺は、皆さんの考えにお任せいたしますので、その辺は御審議していただければと思います。

井上専門委員 私もそれに対して1つコメントします。例えばそこにセフトラジジムが第4世代になっております。モダシンが本当に第4世代セフェムとしていいのかわかりませんが、議論の分かれるところだと思います。従って全体として第3世代と第4世代セフェム系薬としてくくっておく方が混乱しないと思いますが、どうでしょうか。

嶋田専門委員 だから、くくってあってもいいんですが、ここに名づけがないということなんです。それだけなんです。

荒川専門委員 日本では、第2、第3、第4世代セフェロsporinという分類がよく使われるんですが、海外ではあまりそういう表現というのはいらない。結局、緑膿菌に対して抗菌活性を期待して開発したものを第4世代と日本では呼んでいると思うんですけれども、ただ、構造的にはセフトラジジムもセフトラキシムもよく似た構造をしていますね。だから、構造的に分けるのか、あるいは機能的に分けるのかで、そのところで、セフトラジジムがその間に入ってしまわないので、そこをあえて分けるよりは、一くくりにした方がいいのではないかというのが、私の個人的な意見なんです。その方が混乱が少ないのではないかと思います。

嶋田専門委員 ただ、言葉使いが第4世代セフェムという言葉が入っているからということだけなんです。

池専門参考人 嶋田先生がおっしゃっているのは、この案の中に4世代という言葉があるから、それをどうするんだという話ですね。

嶋田専門委員 難しいのはよくわかっています。

井上専門委員 あった方が判り易いかもかもしれません。しかし敢えて2つに分けて細分化する必要はないだろうということです。

唐木専門委員 あまりここで定義をして、それが論争を呼ぶようではまずい。それがこの目的ではないので、その辺、先生方の意見の一致するところで。

井上専門委員 セフェム系は、それだけ種類が多いから、やはり専門家での意見も微妙に違うんだろうと思います。

唐木専門委員 ここでは、3と4をまとめて取り扱うというような注釈を付けるということで、もし混乱が回避できるのであれば、それもいいのかなという気もしますが。

嶋田専門委員 要は、第4という言葉がここに入ってきていますから、では第4とはどういうものなんですかということだけなんです。

今日、参考資料で出していただいた池先生の資料がかなり明解にとがきれいに分かるものですから、これはなかなかよくまとめてくださったと思うので。

これは、委員会として第4世代がこれを参考にしてやりましたというだけで、大論争をする必要は毛頭ないんですけれども。

池専門参考人 注釈を入れればいい。

嶋田専門委員 本来、世代論争のものではないというのは、私らもよくわきまえていますから。

増田課長補佐 注釈といいますと、どのような注釈を入れればよろしいでしょうか。これはあくまでも第4世代、第3世代も一緒にしましたと。

池専門参考人 そうですね。グラム陰性菌の抗菌スペクトルの、緑膿菌に抗菌スペクトルのあるものを4世代とした、ここは4世代という言葉が入っているわけでしょう。それを嶋田先生はおっしゃっているわけですね。だから、4世代とは何ぞやということになったときに、4世代の注釈として緑膿菌に抗菌活性のあるセフェム剤を4世代としたと。

増田課長補佐 ここの表記の仕方は、このままで。

池専門参考人 今、嶋田先生が指摘されたのは、資料1の中に第4世代という言葉があるので、これに対しての何らかの区別をすべきではないかという御意見だと思うんです。

だから、4世代を入れるかどうかということになってしまうわけです。だから、3つの世代で分類するのでしたら、4世代というこの言葉は抜かなければだめだということになるわけです。だから、もし3世代に分類をする場合は、第3世代は緑膿菌を除くグラム陰性桿菌に抗菌活性があるものと、緑膿菌に抗菌活性があるものを含むという形で注釈を入れるか、4世代で分類する場合は、第4世代セフェムは、緑膿菌に抗菌活性を示すものを含

む、それを第4世代としたと、どちらかだと思います。

見上委員 167行目のところに注釈で、本当に文章の最後のところに「注」と書いて、それで、今、問題になっている72行目の第4世代のところに「注」でも書いておけば、一気に解決するのではないですか。それが一番混乱しないんじゃないかと思います。

池専門参考人 では、後で。

福田評価調整官 1つ確認をさせていただきたいんですけども、資料1の重要度のランク付けについての中に、第4世代セフェムという言葉を入れるということは、皆さんの御同意が得られていると理解してよろしいんでしょうか。それとも、第3世代セフェムとだけ書いた方がよろしいんですか。そこを、まずお決めいただいた上で、どういう注釈を付けるかと考えたいと思います。

池専門参考人 1つは、第4世代という言葉をつけることが、いろんな意見が出てくるのではないかというのが、多分委員の中でも意見が分かれているのではないかと思います。井上先生の先ほどの御意見もそうでしょう。

だから、第4世代という言葉が正式にあるかどうかという問題だと思います。

唐木専門委員 参考資料4の例が先行した方がわかりやすいと思うんです。こういうものを我々は何と呼んだということ。資料としてはこれと一緒に付いているわけですね。

ですから、注を付けるのであれば、第3世代及び第4世代セフェムというのは、この例にあるようなものを示すんだということがあれば、先生の御心配は。

嶋田専門委員 第4というのは、どこを参考にして付けたんですかという問いに対して、今の評価表ですと答えがないのです。池先生がつくってくださったのは1、2、3、そして別個で3'か、4か、新かわかりませんが、だからそこで先生が4とすると一文字入れてくだされば、あとはみんな解釈できてしまうんです。それは、あくまでもワーキンググループでの案だということです。

どっちみち、またいろんな論争があるだろうと思うんですけども、とりあえずそういう形で3、4としてIのランクにしたわけですから、あとは問題ないと思いますけれども、ランク付けというのは格差はないわけですから、3と4の世代のセフェム薬は重要な薬であるということで、我々は意見が一致しているんです。

池専門参考人 あとは、嶋田先生と荒川先生と井上先生が、何か御意見があれば。

井上専門委員 今、唐木先生がおっしゃったように、本案を提示するときに、参考資料4にコメントを付しておけば判断できると考えます。あまり詳しい点を示すと混乱をまねき、抗菌スペクトル以外の物性や外膜透過性をなども含めた議論となってしまう気がしま

す。

唐木専門委員 あまり内容の議論をせずに、こういうものを我々はやりましたというところだとどめておくというところかなという気がするんですが、その辺のところを井上先生にお願いして、事務局として詰めていただけますでしょうか。

よろしく申し上げます。

ほかに起草委員の先生方から御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本日、御欠席の委員から事前に御意見をいただいておりますら、事務局の方から紹介をしていただきたいと思います。

増田課長補佐 三森専門委員から御意見が来ております。「起草委員案の趣旨を理解いたしました。この方向でとりまとめるのがよろしいと思います。」そういう御意見でございました。

唐木専門委員 それだけですね。ありがとうございます。起草委員の先生方には、非常に御苦勞をいただきまして、ありがとうございます。起草委員以外の先生方から何か御意見、御質問はございますでしょうか。

よろしいでしょうか。どうぞ。

荒川専門委員 見ていて気が付いたのですけれども、参考資料5の2ページの「その他のペニシリン系」の下から2目にファロペネムというのがありますけれども、これはかなり新しく開発された薬で、要するにペネム系、日本で使われているのですけれども、WHOがIで、日本で というところは、かなり食い違いますがね。この食い違いについて、一応どういう理由でこういうふうになっているのだということの説明を求められた場合、説明しなければいけないのですけれども、これはどういうふうに説明されるのでしょうか。ただし、承認されて数年目の薬ですよ。

唐木専門委員 参考資料5の2ページ目の下から2行目「その他のペニシリン系」の中のペネム系が、ワーキンググループ案では になっているけれども、WHO案ではIになっていると、この違いはなぜなのかという御質問です。

嶋田専門委員 これが、世界でどのように使われているのか、ちょっと私もわかりませんが、私の記憶ですと、ファロペネムというのは、日本だけで臨床に使われた経口剤だけなんです。非常に -ラクタマーゼに安定で、経口投与をしますと、割合高頻度で下痢が起こるといふ薬なんですけれども、耐性化しにくいというウッドワードの構造相関の理論に基づいた薬で、世界で初めて臨床的に使えるものが、このファロペネムなんですけれども、これはWHOでIにランクしたということは、これはペニシリン耐性肺炎球菌な

んかにも有効であるということですかね。

だから、これが今、どこか大きな企業で買われて、発展途上国で使われているかということ、私も認識がないんです。

池専門参考人 日本ではあまり使われていないですか。

嶋田専門委員 日本でも、グラム陽性球菌に限定して使われるものですから、市場性から見たら非常に低いんです。これは、たしかサントリーがつくったんでしょう。それで山之内と一緒に売っている薬だったと思うんです。ですけれども、一般の先生方の処方は余り多くない。

ただ、これも非常に中枢神経系毒性が少なく、かつ、肺炎球菌に非常にしっかりした抗菌力を持っているので、注射剤にしたならば、非常にいいんじゃないかと。

それから、嫌気性菌にも、ペプトストレプトコッカスなんかにもとてもすばらしい抗菌力を持っています。ただ、経口剤だけですので。

荒川専門委員 結局、ここが になると、多分、では動物の方では規制が緩いだろうという話になって、動物の薬として使われる事も考えられます。これはたしか私の記憶では、まだ認可されたのが2～3年前じゃないですか。

嶋田専門委員 いや、もう6年か7年前です。

荒川専門委員 そんなに経ちますかね。でも比較的新しい薬ですよ。

嶋田専門委員 そうです。

荒川専門委員 そして、耐性肺炎球菌、ペニシリン耐性菌などによく効くと言われているようですよ。

嶋田専門委員 この間、再評価でたしかに日本の感受性分布をまとめて出したところですから、6年間まとめたのデータを出しましたから、7年目か8年目の薬ですよ。

唐木専門委員 では、その点も、また井上先生、少し御検討をいただけますでしょうか。

井上専門委員 いろいろ資料を調べてみます。

唐木専門委員 よろしく願います。

嶋田専門委員 これは、世界でどうなっているかということが一番重要になってきます。

増田課長補佐 ちなみに、参考資料1の6ページでございますが、一応WHOがクライトリオン1、クライトリオン2で両方ともイエスということで評価しております。

その後ろにコメントが付いておりますので、その辺も参考にさせていただければ、よろしいかなと。できれば、決められるんだったら、この場で決めていただければよろしいかなと思うんですが。

唐木専門委員 井上先生、すぐに御意見はまとまりますか。

井上専門委員 W H O に賛成するならランク I になってしまいますね。

唐木専門委員 I になってしまいますね。

池専門参考人 とりあえずつくったらいかがですか。嶋田先生のお話だと重要な感じがします。それを I にして悪いことはないですね。特殊な薬でしょう。では、やはり I でしょう。

嶋田専門委員 これは、非常に頭でつくられた薬で、構造相関で極めて - ラクタマーゼに安定な薬と。

池専門参考人 こうなると、非常に危険ですね。I にする。

嶋田専門委員 これに耐性化すると、ちょっとカルバペネム薬も使えなくなる。

池専門参考人 私は、I に賛成です。

唐木専門委員 それで、よろしいですか。

井上専門委員 本剤がインターナショナルな薬で、外国でも結構使われているとの仮定に加えて、セフェム耐性菌に抗菌力があるならば、嶋田先生の提案としてもよろしいのかなと考えます。外部からコメントをいただくんでしょうから、その時点でいろんな意見が出てくるかもしれませんが。

唐木専門委員 ありがとうございます。それでは、この は I に変更するというところで、原案とさせていただくことにします。

そのほかに、何か御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、いただきました御意見を参考にして、修正の箇所を直した上で、この案をワーキンググループの案とすることにします。

これに関する科学的な情報の提供を関連の学会にお願いをしたいと思います。これは前からお話をしていたとおりでございます。

前回の会合では、日本細菌学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本抗菌性物質学術協議会がその情報を提供していただく学会として名前が挙がっておりましたが、こんなところでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木専門委員 ありがとうございます。それでは、このワーキンググループ案に関する有用な科学的情報の提供を日本細菌学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本抗菌性物質学術協議会に依頼をするということにいたします。

必要な場合には、皆様に御意見とランク付け案を再度お諮りをしたいと思います。

もし、大きな修正がない場合には、事務局の協力を得まして、私と起草委員を中心として修正をし、「食品安全委員会」に御報告をしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木専門委員 ありがとうございます。現在、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思いますが、今後個別の評価を行うに当たって、皆様から何かお気づきの点がございましたら御意見をいただきたいと思いますが、何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

唐木専門委員 それでは、細かい手続につきましては、実際に農林水産省から意見を求められた際に事務局の協力を得て詰めていくことにいたします。

そのほかに、全般を通じて、委員の先生方から何かございますでしょうか。

事務局の方から何かありますか。

福田評価調整官 特にございません。

唐木専門委員 それでは、次回のワーキンググループの開催日につきましては、事務局に調整と案内をお願いします。

それでは、本日の「食品安全委員会 動物用医薬品(第36回)・肥料・飼料等(第14回)合同専門調査会(薬剤耐性菌に関するWG)」第7回会合を、これで終わらせていただきます。

どうも長い間御審議いただきまして、ありがとうございました。