

食品安全委員会
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第5回）
議事録

1. 日時 平成28年7月15日（金）14:00～16:20

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- (2) 薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに係る食品安全委員会行動計画の策定について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

吉川座長、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、甲斐専門委員、佐々木専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、

（専門参考人）

池専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員

（事務局）

川島事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、高橋課長補佐、水野評価専門官、大倉評価専門官、秋山技術参与

5. 配布資料

- 資料1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況
- 資料2 （案）家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する知見の概要と評価の方向性について
- 資料3-1 薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの決定について
- 資料3-2 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（概要）
- 資料3-3 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020
- 資料3-4 薬剤耐性菌のリスク評価について

資料4 動物用医薬品の承認審査等手続の見直しについて
参考資料（評価書案参照文献）

6. 議事内容

○吉川座長 定刻になりましたので、第5回「食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を開催したいと思います。

本日、浅井専門委員、菅井専門委員、戸塚専門委員、豊福専門委員が御欠席ということで、8名の専門委員が出席ということになっています。

池専門参考人も出席いただいております。

それでは、議題に入ります前に事務局から議事・資料の確認、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加等についての報告を行ってください。

○高橋課長補佐 議事等の確認の前に、4月1日付で専門委員の改選がございましたので御紹介をさせていただきます。細川専門委員に代わりまして、佐々木専門委員に御就任をいただいております。一言御挨拶をお願いいたします。

○佐々木専門委員 東京農工大学獣医学科獣医薬理学研究室の佐々木でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

また、事務局の人事異動がございましたので御報告申し上げます。6月17日付で事務局長が姫田に代わりまして、川島が着任しております。所用で遅れておりますので、到着次第、御挨拶を申し上げたいと思います。なお、前任の姫田から専門委員、専門参考人の先生方へ御挨拶状を預かっておりますので、机の上に置かせていただきました。

また、7月4日付で評価調整官が高崎にかわりまして、橘が着任しております。

○橘評価調整官 橘でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、議事・資料の確認をいたします。

議事は、お手元に配付した議事次第のとおりでございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表。それから、議事次第の裏に記載した資料7種類でございます。

参考資料はタブレットにて、お一人にお一つずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

それでは、事務局長の川島が参りましたので、挨拶を申し上げます。

○川島事務局長 遅れて申しわけございません。6月17日付で前任の姫田から引き継ぎまして、事務局長を拝命しました川島でございます。よろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○吉川座長 提出していただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、議題(1)「家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」を審議したいと思います。

資料の説明を事務局、お願いします。

○大倉評価専門官 それでは、御説明いたします。資料2の御用意をお願いいたします。家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価でございます。

本件は2003年、平成15年ですが、農林水産省から、飼料安全法に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質について、これらが飼料に添加され家畜に使用された場合及び医薬品医療機器等法に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち、飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一または同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が動物用医薬品として家畜に投与された場合に、選択される薬剤耐性菌について評価要請がなされたもののうち、硫酸コリスチンについての評価でございます。専門委員、専門参考人の先生方には事前に御連絡をさせていただいておりますが、今回はハザードの特定までを御審議頂きたいと考えております。

それでは、資料2の6ページをお願いします。「I. 評価の経緯及び範囲等」です。

「1. はじめに」ですが、本評価は食品安全委員会で決定しております「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」、「評価指針」と呼んでおりますが、これに基づいて評価を行うものでございます。

「2. 経緯」でございます。

「(2) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品」でございますが、今、申し上げたとおり、飼料安全法に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質と動物用医薬品の主成分のうち飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一または同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が動物用医薬品として家畜に投与された場合に、選択される薬剤耐性菌について、平成15年に26成分の諮問があったものでございます。

「(2) 評価の範囲」でございますが、この評価はこの26成分のうち、「硫酸コリスチンを家畜に使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったものでございます。

今回の硫酸コリスチンですが、牛、豚、鶏の飼養過程において使用されるということで、評価の対象は牛、豚及び鶏由来の畜産食品が介在する場合のものとしております。

6ページの32行目「3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方」でございます。これは、薬剤耐性菌の評価書にいつも記載をさせていただいておりますが、薬剤耐性菌は抗菌性物質に対して感受性を示さない菌であるということで、その感受性の判断は薬剤に対して発

育できるかどうかを判断するMICがブレイクポイントよりも大きいものは耐性であると判断されるということで、このブレイクポイントの考え方が国等によって幾つか設定されておりますので、7ページの3行目でございますが、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であるということで、耐性率を記載する場合にはブレイクポイントを明記した上で薬剤耐性菌のリスク評価をするということを記載しております。ブレイクポイントの考え方ですが、アメリカのCLSIですとか、日本では化学療法学会で設定されるブレイクポイントがあります。また、この他細菌学的ブレイクポイント等の考え方がございます。

参考といたしまして、30行目の下から、コリスチンに関しまして、アメリカでは緑膿菌に対して8 µg/mL以上が耐性、アシネトバクター属に対しては4 µg/mL以上が耐性と定義されておまして、ヨーロッパでは緑膿菌では8 µg/mL以上が耐性、腸内細菌科細菌とアシネトバクターについては4 µg/mL以上が耐性と定義されているということを記載しております。

8ページ「Ⅱ. ハザードの特定に関する知見」です。

「1. 名称及び化学構造」等に関しては、ここに記載してあるとおりでございます。コリスチンはコリスチンAとBの混合物でございます。

9ページ「(4) 有効成分の系統」でございます。すみません、ここに「1950年に」とあるのですが、6行目にまた「1950年に」と出てきますので、この「1950年に」は削除させていただきたいと思っております。

コリスチンは*Bacillus polymyxa* var. *colistinus*の培養により得られるポリペプチド系の化合物とで、コリスチンAとBが主成分の混合物の硫酸塩でございます。ここで、事務局で「ポリミキシンEと同一である」と記載しておりましたが、荒川先生から「別名としてポリミキシンEとも記述される」ということで御修文をいただいております。

コリスチンは1950年に日本で抗菌活性について報告があったものでございます。

日本では動物用医薬品、飼料添加物として硫酸コリスチンが承認、指定されております。

12行目ですが、動物用医薬品としては、大体1958年ごろから家畜に使用されたとの文献がございます。国内で飼料添加物として指定されているその他のポリペプチド系抗生物質としては、亜鉛バシトラシン、エンラマイシン、ノシヘプタイド、硫酸コリスチンがございまして、動物用医薬品としては、硫酸コリスチンとチオストレプトンがございます。浅井先生から「動物用医薬品の硫酸コリスチン製剤の使用にあたっては、月齢制限（豚：4か月齢以下、牛：6か月齢以下）が定められている」という追記をいただいております。

19行目から、ヒト用のポリペプチド系の抗生物質に関する系統の概要の記載をさせていただいております。バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンB、ダプトマイシン及び注射用コリスチンメタンスルホン酸がございます。ダプトマイシンは抗MRSA薬として菌血症に使われております。

また、注射用コリスチンメタンスルホン酸に関しては、荒川先生から御修文をいただい

ておりますが、腎機能障害の発現頻度が高いといったこと、代替薬があったということで、1970年以降は国内ではほとんど使用されておりませんで、主に軟膏剤等の剤系で承認があったと。近年、多剤耐性を獲得したグラム陰性桿菌の治療薬として昨年3月にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの製造販売が再承認されたという経緯がございます。ヒトにおける注射用コリスチンメタンスルホン酸はコリスチンに感性を示して、かつ、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系の3剤に耐性を示す大腸菌等の菌種が適用ということで、荒川先生から御修文をいただいております。

10ページの「2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況」等でございます。

「(1) 硫酸コリスチンの使用方法」を記載しております。表1、対象家畜ごとに使用方法を整理しております。一番上が牛です。牛の左側が動物用医薬品、右側が飼料添加物です。動物用医薬品の有効菌種は大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、緑膿菌で、適応症は細菌性下痢症となっております。豚も同様です。いずれもそれぞれ6か月齢以下、4か月齢以下の子豚に使用されるというものです。

一番下、ページが切れて恐縮ですが、鶏です。鶏に関しては動物用医薬品としての承認はありませんで、飼料添加物としての指定がございます。植田先生から豚の動物用医薬品の飲水添加と飼料添加を逆にしたほうが見やすいのではないのでしょうかというコメントをいただいていたので、修正しています。

11ページの2行目の「牛用」のところですが、牛用はもともと幼齢期等の指定がありませんので削除をさせていただいております。

「(2) 動物用医薬品に関する規制等」を記載しております。動物用医薬品は医薬品医療機器等法に基づく要指示医薬品ということで、獣医師の処方せんや指示を受けた者以外には販売してはならない。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、使用したりする場合には、自ら診察するということが、専門家としての獣医師の関与が義務づけられているものでございます。

使用上の注意としては、獣医師の処方せん・指示により使用することですとか、用法・用量を厳守すること等が義務づけられているという状況です。

11ページの32行目ですが、農林水産省において「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する考え方について」が2013年に公表されております。

12ページ「(3) 飼料添加物に関する規制等」でございます。硫酸コリスチンは先ほど申し上げましたとおり、飼料安全法に基づく指定されているものでございます。使用法は先ほど表1のところ記載をしたとおりでございますが、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令において使用方法が定められております。

12ページの13行目「②同一飼料に添加することのできる抗菌性飼料添加物及び添加量」ということで、抗菌性物質はこの第1欄～第4欄のカテゴリーに分類されておまして、同じ欄の中にある抗菌性物質、飼料添加物は同一飼料に使用してはならないということで、コリスチンは第4欄にございますので、この第4欄にあるアルキルトリメチルアンモニウ

ムカルシウムオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ビコザマイシンとは併用はできないということで、13ページに、そのほか、第1欄、第2欄、第3欄と併用できる飼料添加物の種類とその使用量を記載しております。

13ページの下の方から「(4) 硫酸コリスチンの使用状況」ということで記載をしております。農水省から随時新しいデータをいただいておりますので、事前に専門委員の先生方に御確認をいただいたものから少々修正がされております。

「① 動物用医薬品販売量」でございます。表2に「硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品の推定販売量」を記載しております。2005年～2014年です。動物用医薬品に対しては、ほぼ全てが豚に対して使用されているという状況です。

10行目からの【事務局より】に、2005年、2006年に鶏の数値が資料に載っているということで、事務局から確認したところ、農水省から当時の販売業者が既に販売を行っておらず、当時の担当者もいなくなってしまったということで、どうして承認のない鶏が計上されているのかはわからなかったという回答をいただいております。

「② 飼料添加物使用量」を次のページに記載しております。15行目に記載しておりますが、農林水産省からの報告によると、硫酸コリスチンは飼料添加物に推計として、豚に7割、鶏に2割、牛に1割程度使用されているという状況でございます。表3にその数値を記載しております。硫酸コリスチンの特定添加物合格数量及び登録特定飼料製造業者による特定添加物の製造収量として記載しております。

脚注を訂正させていただきたいと思っております。畜種別数量は今回、農水省で直近の畜種別推定割合を2005年～2014年の合計の数量に当てはめて算出をしております。注のところは2014年とございますが、2015年～2016年の誤りでした。失礼いたしました。訂正させていただきます。

「③ 対象家畜への使用量」を記載しております。今回、海外と比較をするために農林水産省において、今、御紹介した①と②の使用量を、ヨーロッパで使用されている畜種別に設定された生体重またはと畜時体重等を用いて算出した個体数調整単位、これはPCU、**population correction unit**と呼んでおりますが、ここから推計した硫酸コリスチンの使用量を表5に示しております。まず、その**population correction unit**を表4に記載しております。これはここに記載をしておりますが、ヨーロッパで使用されている畜種別に設定された体重等を用いて算出したものでございます。

次のページになりますが、表5に「硫酸コリスチンの使用量としてkg力価/PCU(1,000t)」として、2005年～2014年の全畜種の使用量を記載しております。

16ページ、4行目から「3. コリスチンの海外における評価状況等」を記載しております。

まず「(1) 米国」でございます。米国においては、家畜に対するコリスチン製剤は使用されていないと報告をされております。なお、ヒトの医療において重要な抗菌性物質についての成長促進を目的とした使用については2016年末に禁止をするということになって

おります。

ヨーロッパです。「(2) 欧州 (EU)」では、2006年から抗菌性飼料添加物の成長促進目的での使用は禁止されております。硫酸コリスチンについては15行目になりますが、牛、豚、鶏の消化器疾患の治療予防のための経口投与剤と消化器疾患の治療のための飲水投与剤の承認販売がございます。

18行目ですが、ヨーロッパでは2013年に一度、EU委員会からの評価要請に基づきまして、コリスチンの評価を行っております。その後、2015年にプラスミド介在性の*mcr-1*遺伝子の報告が中国でございましたので、これを受けて、今年再評価を行っております。その概要を25行目以下に記載しております。

EUの獣医領域では、1950年代から使用されているといったこと。コリスチンは豚又は子牛の飼養に使用される抗菌性物質の30%又は15%であること。2013年に動物用医薬品の販売量の報告によりますと、コリスチンは大体6番目という状況で、販売されるコリスチンの99%以上が経口投与、また、10%未満ですけれども、一部は配合剤もあるという状況だそうです。

EUでは、2014年から動物のサルモネラと指標細菌としての大腸菌の義務的なモニタリングが行われているということですが、報告書ではサルモネラの判定を2 mg/Lより大きいもの、すなわち、4 mg/L以上を耐性とする、ブロイラーまたは七面鳥由来大腸菌の耐性率は0.9又は7.4%、サルモネラは8.3又は2%ということがございます。

ページが切れてしまいましたが、植田先生から「鶏だけならば、動物（鶏）とする必要はないのでは？」というコメントをいただいていたのですが、原文がanimalとなっております。記載されているデータがブロイラーまたは七面鳥のデータですので、事務局で「(鶏)」を追加しておりましたが、「(鶏及び七面鳥)」とさせていただければと考えております。

17ページ、3行目でございます。コリスチンの使用量は、ヨーロッパでは国ごとに大分違っている。非常に少ない国、1 mg/PCUの国がある一方で、非常に多い20~25mg/PCUの国があるという状況で、ヒトにおけるコリスチンの重要度を考慮すると、全ての加盟国が使用を減らす方向に進むべきであるとしております。11行目には、理想的には5 mg/PCUより低い、例えば望ましいものとして1 mg/PCUとの勧告があります。

もう一つ勧告されていることとしては、コリスチンの使用の低減を他の抗菌性物質の使用増加によって補うべきではないということが強調されております。コリスチンの使用の低減は、バイオセキュリティの向上やワクチン接種の改善によって低減すべきであるとしております。

さらにほかの勧告として、コリスチンを再分類して、WHOがヒトの健康にとって非常に重要と記載しているクラスの抗菌性物質にコリスチンを加えるべきであるとしております。

17ページ、20行目から「4. 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態」

を記載しております。コリスチンにつきましては、2008年に食品安全委員会においてADIの設定に係る食品健康影響評価が行われております。そのほかにデータがございまして、それによりますと、硫酸コリスチン製剤を使用対象動物である牛、豚、鶏に経口投与したときは、消化管からの吸収は極めて低くて、生体内に蓄積されることなく、短時間に速やかに消失されると報告されております。

今回提出された資料の中に2008年の評価に使ったデータ以降のデータがございませんでしたので、今回の評価書では、過去の評価書の中から経口投与における消化管内へのコリスチンの分布等に関する試験を抜粋して記載しております。豚の試験と鶏の試験がございまして。豚の試験が3つです。子豚の試験がございまして。子豚に経口投与して2、4、8、16時間後に消化器内容物を採取して分析しております。

18ページになりますが、胃、十二指腸では投与2時間後に最高濃度、16時間後に検出限界未満。下部消化管、盲腸、結腸、直腸では時間とともに増加し、16時間後に最高値となったとしております。

5行目、植田先生から、3行目の「その内容物は時間の経過とともに増加し」というのが、内容物の濃度が高いのか、内容物が増えるのか、どちらでしょうかとコメントをいただきました。

原文を確認しましたが、内容物が多くなるというデータが記載されておらず、消化器内容物中の濃度は原文にグラフにありまして、意味としては濃度が時間とともに増加しているということですので、3行目の「その内容物の濃度は時間とともに経過し」と修正させていただきたいと考えております。

2つ目の子豚の試験です。子豚にコリスチンを飼料添加して飼養し、16週後に消化管内容物を採取して分析しております。結果は消化管内容物から痕跡程度ということで、その他の消化管内容物からの検出量は1.2 µg（力価）/g以下であったと報告されております。

3つ目が、ノトバイオの子豚にコリスチン添加ミルクを給与して、経時的に消化管内容物を採取しております。胃、十二指腸で投与2時間後に最高値、盲腸、結腸、直腸では16時間後でございました。

18ページの下、「(2) 鶏」の試験がございまして。鶏は試験が1つです。卵用鶏に蒸留水で溶解した硫酸コリスチンを食道内に投与しております。筋胃では1時間後、小腸、盲腸、直腸では8～16時間後で最高濃度でございまして。

19ページ「5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ」を記載しております。抗菌活性の作用機序に関しては2015年にヒトのコリスチン製剤が承認された際に、日本化学療法学会においてコリスチンの適用使用に関する指針が作成されまして、その中でコリスチンの作用機序が整理されておりますので、その概要を記載しております。

コリスチンは陽性荷電と疎水性を示す抗菌薬で、細菌の外膜に作用して抗菌活性を発揮する。濃度依存的かつ強力な殺菌作用ということで、グラム陰性菌に対して抗菌活性を有する。また、ポリミキシンBについてはコリスチンとアミノ酸が1分子違うということで、

基本的には作用機序は同じと考えられております。

19ページの14行目から「6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布」を記載しております。表5に記載をしておりますが、大腸菌、サルモネラ、ボルデテラ、緑膿菌等のグラム陰性菌に強い抗菌活性を示すものです。なお、同じグラム陰性菌でもプロテウスやブルセラには抗菌力はない。また、グラム陽性菌に対しても効果を示さないということでございます。

20ページ、2行目から「(2) 家畜の病原体におけるコリスチンの薬剤感受性」のデータを示しております。硫酸コリスチン製剤に関しては適応症が細菌性下痢症ということで、有効菌種がサルモネラ、カンピロバクター、大腸菌、緑膿菌ということで、その有効菌種と有効菌種でないものとして整理をしています。また、文献ベースのデータを整理しています。

10行目になりますが、JVARMでは、野外流行株のモニタリング調査をしておりますので、そちらのデータをこちらに記載しております。

まず初めに牛でございます。国内の病牛由来の病原菌（有効菌種）に対するMICを表6に示しています。上が大腸菌、次のページにサルモネラ等を記載しております。次のページのサルモネラになりますが、2008年～2014年の野外流行株の薬剤耐性モニタリングで分離されたサルモネラに対するコリスチンのMIC範囲、MIC₅₀、MIC₉₀に大きな変動はないと記載をしております。

21ページの下から、有効菌種以外の病牛から分離された有効菌種以外の病原菌のコリスチンの薬剤感受性を22ページの表7に整理しております。クレブシエラと *Mannheimia haemolytica* でございます。クレブシエラの34株の中でMICが32 µg/mLのものが1株、それと *Mannheimia* の中でMICが16より大きい株が1株ございましたが、ほぼ感受性はおおむね維持されていると考えられるとしております。

22ページが豚由来病原菌に対するコリスチンのMICを記載しています。またサルモネラでございますが、次にページになります。2008年～2014年の病性鑑定材料由来のサルモネラのMICを記載しておりますが、コリスチンのMIC範囲、MIC₅₀及びMIC₉₀に大きな変動は認められないとしています。

なお、近年から浮腫病等の病豚から分離された志賀毒素産生大腸菌の一部でMICが4 µg/mL以上を示すものがあったという報告がございます。また、1991年～2014年に収集された病豚由来の大腸菌でもMICが4 µg/mL以上を示す株がありまして、その割合が年ごとには異なることが報告されています。

23ページの5行目からが有効菌種以外の病豚由来の細菌ということで、23ページの表9から、*Actinobacillus pleuropneumoniae* ですとか、ボルデテラ等のMICを記載しております。ここにも記載しておりますが、2000年以降の報告はございませんでした。

24ページからが「③鶏由来病原菌に対するコリスチンのMIC」ということですが、鶏については飼料添加物としての指定のみということで、対象とする病原菌は想定されておられません。病気の鶏から分離された大腸菌、サルモネラに対するコリスチンのMICを表10に

示しております。大腸菌が2012年と2013年、サルモネラが2008～2014年のものを示しておりますが、こちらもMIC範囲、MIC₅₀、MIC₉₀に大きな変動はないとしております。

25ページの「(3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対するMICの分布」でございます。

「① 国内における健康家畜由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性」として、表11にJVARMの健康家畜・家禽の糞便由来のデータを表11、それから、表12には、と畜場及び食鳥処理場における家畜由来大腸菌のコリスチンのMICを整理しております。サルモネラに関しましては2008年以降、2000年～2007年までのデータを記載しております。2008年以降は病性鑑定材料由来ということで、その結果は先ほど申し上げたとおりでございます。

17行目でございますが、EU、先ほど欧州の評価のところ記載をしておりましたヨーロッパでのコリスチンの評価では、大腸菌のコリスチンのMICが4 µg/mL以上のものを耐性に行っているということをご参考をしますと、2000年～2014年は大腸菌に対するコリスチンのMICがその耐性と判定されるものの数は0.2～4.5%と書いてありますが、計算間違いがございました。失礼しました。2.1～4.5%でございました。MIC範囲、MIC₅₀、MIC₉₀に関しましては大きな変動はないということで、コリスチンに対する感受性は概ね維持されていると考えられる、としております。

サルモネラについては2000年～2007年で4 µg/mL以上のものの割合が0～4.5%としております。こちらもMIC範囲、MIC₅₀、MIC₉₀に大きな変動はなく、コリスチンに対する感受性はおおむね維持されているとしております。

28ページの②に海外のデータを記載しております。こちらはスウェーデン、デンマークの2013年と2014年の大腸菌のデータでございます。先ほどヨーロッパの評価のところでは、コリスチンの耐性率は七面鳥及びブロイラーでは0.9及び7.4%、サルモネラは8.3及び2%ということが報告されております。

抗菌スペクトルまでは以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

かなり長い、経緯から薬剤感受性まで一気に紹介されました。個々の御意見のあったところとそれに対しての事務局の訂正は、今、紹介されましたが、ここまでのところで御質問、御意見はございますか。今までの抗生物質とは少し違うタイプの抗生物質で、家畜は動物薬、飼料用にそれなりに使ってきて、人間がしばらく使うのをやめていたけれども、いろいろな多剤耐性が出てくる中で一つの切り札として、作用機序はかなり細胞膜という特殊なところなので見直されて、多剤耐性菌に対しての最後の切り札的に使おうということになってきているということで、もう一回、家畜のほうから食品を介してヒトのほうの危害に問題があるかどうかを評価してくれということで、今の薬剤感受性まで、あるデータを整理して示してくれたということになると思います。

どうぞ。

○甲斐専門委員 1点教えてください。14ページの表2です。硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品の推定販売量の豚を見ますと、2005年が3,000kgに対して、どんどんふえてきているといたしますか、2009年あたりから随分ふえてきていますが、これは何か理由があるのですか。もしわかりましたら教えてください。

○吉川座長 どうぞ。

○田村専門委員 豚におけるコリスチンの使用というのは、コリスチンはもともと細菌性の下痢という効能なのですけれども、豚の大腸菌種の中で浮腫病というのがあります。それは毒素原性大腸菌が腸管内でふえて、それによって神経症状や眼瞼の浮腫を起こす。これの治療に使うので、この病気がふえてきて使用量がふえたと認識しています。

○吉川座長 いいですか。

○甲斐専門委員 ありがとうございます。

○池専門参考人 その病気に対して、コリスチンは結構、特効薬的なのですか。ほかに代替薬は。

○田村専門委員 これは実際に実験的ではないのですけれども、コリスチンがグラム陽性菌には効かないので、フローラに影響しないということです。それともう一つは、ほかの抗菌薬ですと腸管内で大腸菌が破裂することによって毒素がさらに出てくるということを懸念するという声も聞きました。これはそういうことが起こらない。

○池専門参考人 コリスチンは嫌気性菌に対しては抗菌活性はどうなっていますか。特にデータはないでしょうか。今、田村先生は常在細菌叢に対しての影響は少ないとおっしゃいましたよね。

○田村専門委員 いや、グラム陽性菌に対しては影響しないです。

○池専門参考人 抗菌薬により耐性菌が選択される一つの要因として、嫌気性菌に対する影響は相当大きくなってくると思うのです。

○田村専門委員 多分、腸管内にはクロストリジウムとかが生息していますので、それに対しては影響しないということで、グラム陽性菌は外膜が標的なので、やはり陰性菌だけ特異的に効く抗生物質だということです。

○池専門参考人 事務局から示されたデータを見ると、世界的に見て、ヨーロッパと日本も分離率は似た感じですよ。長年使っている割には、そんなに突出して異常なことは起きていないという感じがするのですけれども、田村先生はいかがでしょう。

○田村専門委員 先ほども説明があったように、この抗菌薬を使われるようになって半世紀、動物で使われていますけれども、その耐性率の変動はほとんどない。ですので、獣医領域から見ると、これはよく管理された薬という位置づけです。

○吉川座長 池先生、いいですか。

○池専門参考人 ありがとうございます。

○吉川座長 ほかにございますか。どうぞ。

○荒川専門委員 1点、19ページの18行目です。「同じグラム陰性菌であるプロテウス属菌

及びブルセラ属菌に対する抗菌力はない」は、このとおりなのですが、動物とか、昆虫、みつばちなどに影響を及ぼすと言われるセラチアも基本的にはコリスチンが効かない菌のたぐいなので、セラチアもこのところに入れておかれたほうがいいかなという気がします。

○大倉評価専門官 セラチアも自然耐性を示す菌ということですので、追記をさせていただきます。なお、嫌気性菌ですけれども、化学療法学会で出ているコリスチンのガイドラインを今、見たところ、嫌気性菌もコリスチンに自然耐性を示す細菌としてリストとされています。

ガイドラインが参照の9番です。タブレットを開いていただくと、009という上から9番目のファイルの日本化学療法学会コリスチン適正使用指針2015と書かれている資料の296ページでございまして、ここの表1に各種細菌に対するコリスチンの抗菌・効果として、上のところにコリスチンの抗菌活性が期待できる細菌として緑膿菌、アシネトバクター、大腸菌、シトロバクターがございまして、その下にコリスチンに自然耐性を示す細菌として、これらの菌種が記載されています。

○吉川座長 ほかにいいですか。それでは、特にないということで、今のセラチアを入れてもらうということ。

では、また先に行って、振り返って今までのところで問題があれば、議論をしたいと思います。次のところの説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、29ページの5行目「7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について」から御説明をさせていただきます。

グラム陰性菌のコリスチンを含むポリミキシン類に対する耐性機構は、先ほどちょっと出ましたけれども、作用点が外膜やリポ多糖ということで、これの変異によるものということで、緑膿菌、アシネトバクター、大腸菌、サルモネラ、肺炎桿菌での耐性は、LPSのリン脂質のリン酸基の化学修飾及びLPS構造の変異が考えられておりまして、これらの耐性はこれまで染色体性の変異によるものということでございました。

29ページ、13行目からですが、2015年、昨年末ですが、LPSを修飾する酵素をコードするプラスミド介在性の*mcr-1*遺伝子が、家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌から中国で初めて報告がございまして、国内、世界各地においても、この遺伝子の分離が報告されております。

また、今週の頭になりますが、ベルギーの病牛、病豚から*mcr-2*遺伝子の分離の報告がございました。この*mcr-2*がコードされる酵素が、MCR-1とアミノ酸相同性が80.65%と報告をされております。

アシネトバクターでは、コリスチンに対してヘテロ耐性を示す可能性があるということが、先ほどのコリスチンのガイドラインでございまして、報告されております。

30ページから「8. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性」を記載しております。交差耐性を生じる可能性のあるものを、ページが切れますが、表17にまとめて

おります。

コリスチンはペプチド系の抗生物質ということで、17行目ですが、ポリミキシンBと交差耐性を示すということで、ポリミキシンBの使用方法も表17に記載をしております。ポリミキシンBは抗菌スペクトル及び作用機序もほぼ同様ということで、医薬品として腸管内殺菌とか皮膚感染症の適応症とした軟膏剤の承認がございます。ポリミキシンB以外の交差耐性の報告は現在までのところはございません。

海外でヒト用医薬品として硫酸コリスチン、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの酸剤、点眼剤、吸入剤等の使用があるということを記載しております。

31ページの2行目「(2) 医療分野における重要性」を記載しております。先ほど有効成分の系統のところ概要を御説明させていただきましたが、日本においては1960年代、1970年代にかけて、グラム陰性桿菌感染症の治療薬として使用されておりましたが、腎機能障害や神経毒性の発現頻度が高いといったこと。ほかの系統、β-ラクタム系やアミノ配糖体系のほかの優れた抗菌薬の開発があったということで使用頻度が減少し、発売が中止されておりました。しかしながら、種々の多剤耐性グラム陰性菌による感染症が近年臨床的な問題となったということで、これに効果的な治療薬がないということを背景に、2015年3月にコリスチン注射薬が承認され、再発売されております。

コリスチン注射薬に関しましては、こういった背景で承認されたものということで、適正な使用方法等の情報が必要だということで、日本化学療法学会でコリスチンの適正使用に関する指針が作成、公表されております。このガイドラインにおいては、適応症は各種感染症としておりますが、適応菌種に関しましては、コリスチンに感性の各種大腸菌等の細菌、ただし、ほかの抗菌薬に耐性を示した菌株に限るということが記載されておりました。添付文書には耐性菌の発現を防ぐための使用上の注意を熟読するべしといったことが記載をされております。また、日本感染症学会と化学療法学会で作成している感染症治療ガイドにおいては、多剤耐性緑膿菌感染症、多剤耐性アシネトバクター感染症及びカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の治療薬としてコリスチンが推奨されております。

食品安全委員会におきましては、「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」以下、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」と呼んでおりますが、これを2006年に作成しております。その後、WHOの重要度ランク付けの見直し等がございましたので、2014年に見直しを行っております。この2014年の見直しの際にコリスチンとポリミキシンに関しましては、ランクが当初はⅢだったので「Ⅲ：重要」だったのですけれども、こういった多剤耐性のものに対する治療薬ということで、特定のヒトの疾病に対する代替薬がほとんどないものとして、「Ⅰ：きわめて高度に重要」とされております。

19行目から「9. ハザードの特定に係る検討」に入っております。

33ページの「(1) 感染症病原菌（ヒト腸管非常在性細菌）について」と34ページの「(2) 常在菌（ヒト腸管常在性細菌）について」という記載をしております。当初、事務局で記

載していたものから、荒川先生から、アシネトバクターですとか緑膿菌は常在菌のところ
で記載したほうがいいのではないのでしょうかというコメントをいただきましたので、事務
局で修正をさせていただきますして、荒川先生からはこの修正については確認をさせてい
ただきましたということで、事前に送付させていただいたものから記載の順番が変わって
おります。

「(1) 感染症病原菌（ヒト腸管非常在性細菌）について」ということで、荒川先生から
は、ここにはヒトの腸管の非常在性細菌ということで整理してくださいといただしていま
す。この感染症病原菌には、感染症法に基づく一から五類までの感染症と国立感染症によ
る主要な腸管感染症として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌で、コリス
チンが推奨薬とされている感染症は多剤耐性のアシネトバクター感染症、多剤耐性緑膿菌
感染症、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症のこの3つでございます。

ここで定義をまず記載をさせていただきます。多剤耐性のアシネトバクター、多
剤耐性の緑膿菌は感染症法において広域β-ラクタム剤、アミノ配糖体、フルオロキノロン
の3剤、3系統に耐性を示すものと定義されておりました、カルバペネム耐性腸内細菌科細
菌はメロペネムなどのカルバペネム系薬剤と広域β-ラクタム剤に対して耐性を示す腸内細
菌科細菌と定義されておりました、この腸内細菌科細菌というのが感染症の治療ガイドに
おいては *Klebsiella pneumoniae*、肺炎桿菌でございますが、肺炎桿菌と大腸菌が主流。
ほかに *Klebsiella oxytoca* とか *Serratia* 属菌、*Enterobacter* 属菌及び *Citrobacter* 属菌とさ
れております。

荒川先生から、これらの多剤耐性アシネトバクター、多剤耐性緑膿菌、カルバペネム耐
性腸内細菌科細菌は常在菌的な性格の強い細菌を発生母体とする多剤耐性菌による感染症
であるということで、(2) において検討するとしております。

そのカルバペネム耐性腸内細菌のうち、ヒトの腸管に非常在性の細菌として *Shigella*、
Salmonella、*Yersinia* 等が想定されるということでございます。海外では、このカルバペ
ネム耐性となる *Salmonella* の出現が、家畜ですとかペット等の報告がございます。
Salmonella enterica に関しましてはカルバペネム耐性を獲得している状況でないものの、
今回問題となっておりますプラスミド媒介性のコリスチンの *mcr-1* 遺伝子を保有する株が
中国、欧州等から報告がございます。*Shigella* に関しましては、ヒト由来の *Shigella* で *mcr-1*
遺伝子の保有がベトナムから報告されております。

そこで、これらの *mcr-1* を持っている薬剤耐性菌が食品を介してカルバペネム耐性腸内
科細菌感染症の患者に伝達することによって、*mcr-1* 遺伝子を持つカルバペネム耐性腸内
細菌科細菌の出現を促し、治療に影響を与える可能性について考慮する必要がある。一方
で、これらの *Salmonella* ですとか *Shigella* におきましては、フルオロキノロン耐性株は現
時点では比較的まれということで、コリスチンが最終的な選択薬になる可能性は、現状で
は低いということでございます。

なお、これは事務局でもともと書いているものでございますが、牛、豚、鶏由来食品を

介して発症する可能性がある感染症、すなわち腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、エルシニアに関しては、化学療法学会で作成している腸管感染症の治療ガイドでは、コリスチンの使用は推奨されていないという状況でございます。

34ページの5行目の「(2) 常在菌（ヒト腸管常在性細菌）について」でございます。これはヒトの腸管の常在性細菌ということでございます。家畜の腸管に常在している大腸菌、腸球菌についても使用によって耐性菌が選択される可能性はあるのですが、これらの一般的な常在菌の病原性は低くて、一般的には感染症を直接、食品を介して引き起こす可能性は低い。こういうのが問題になるのは、医療機関に入院して手術を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では予後の悪化を招くということで、医療分野では警戒されている。特に先ほどから申し上げておりますが、多剤耐性菌の感染症が問題となっていて、その治療薬としてコリスチンが使用されるということで、コリスチンの耐性菌の出現は問題ということでございます。また、この耐性に関しまして、2015年にプラスミド介在性の *mcr-1* 遺伝子が家畜、食肉、ヒトから検出されて、食品を通じた拡散が懸念されているという状況でございます。

植田先生から、読みづらいのものでということで修文をいただいておりますので、反映させていただきます。

大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌等のヒトの腸管にも常在し、ヒトにおいて日和見感染症の原因となる菌が、家畜の腸管からも分離される。このうち、これまでに同一の薬剤耐性が獲得されて、遺伝的性状が類似している菌株が、家畜とヒトから分離される報告がある常在菌については、ハザードの特定について検討する必要があるとしております。

24行目からでございます。コリスチンによる治療が必要となる感染症で、常在菌を発生源とする感染症は先ほど申し上げたとおり、多剤耐性アシネトバクター、多剤耐性緑膿菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌がございまして。これらは院内感染の原因菌であるということで、これまでは牛、豚、鶏を食品を介して感染する発症の可能性を考慮すべき病原菌ではないと考えられておりましたが、多剤耐性緑膿菌のもととなる緑膿菌は牛の乳房炎の起原菌の一つである。また、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌のもととなる大腸菌も牛、豚、鶏で病原性を示す常在菌でもございまして。家畜にコリスチンを使用することにより、これらの菌種においてコリスチン耐性遺伝子が保有する株が選択されて、食品を介して伝播し、ヒトの感染症の起原菌であるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌にコリスチン耐性遺伝子を伝達して、コリスチン耐性カルバペネム耐性菌を出現させる可能性も考慮すべき時期に来ているとしております。なお、由来は不明なのですが、既にもう *mcr-1* を持つカルバペネム耐性菌がヒトの臨床分離株から分離されていることが報告されております。

家畜由来の大腸菌におけるコリスチン耐性に関しましては、先ほど御紹介をさせていただきましたが、病畜、健康家畜における感受性の報告がございまして、健康家畜由来大腸

菌では感受性はおおむね維持されている。一方で病畜由来のものについてはコリスチンに対する感受性の低下したものがございます。また、昨年の*mcr-1*遺伝子の報告を受けて国内で行われた調査の結果、乳房炎に罹患した牛ですとか、JVARMで収集された健康豚の由来大腸菌から*mcr-1*が分離されたとの報告がされております。1991年～2010年に収集された病豚由来の大腸菌からは*mcr-1*遺伝子が最初に検出された2007年以降、分離株中の*mcr-1*遺伝子の検出量が上昇しているといったことが報告されております。このほか、*mcr-1*遺伝子は世界各地で家畜、食品、ヒトから分離された報告がございました。

なお、家畜由来大腸菌におけるカルバペネム耐性に関しましては、国内の家畜ではJVARMでは健康ブロイラー由来大腸菌からカルバペネムに耐性を示す株が分離された報告はなく、国内の家畜にはカルバペネム系薬剤は承認または指定されていないという状況です。ただ、ドイツではカルバペネム耐性腸内細菌の分離の報告が1例ございました。

そのほかの常在菌ですね。クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌に関しましては、先ほど御報告した中に感受性の低下した株は1株ございましたが、これ以外に報告はございませんでした。*mcr-1*遺伝子に関しましても、この常在菌、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌については国内の家畜由来細菌からの報告はございません。海外でも、これらの菌からの*mcr-1*遺伝子の検出の報告はございません。ただ、クレブシエラに関しましては、中国でヒト由来の肺炎桿菌の中で*mcr-1*遺伝子の報告がございました。

最後、腸球菌でございますが、最初に抗菌活性のところでは話がありましたが、コリスチンに対しての抗菌活性は示さないということでございます。

ここまでの御議論を踏まえて、ハザードの特定を後ほど御議論いただきたいと思います。現時点では事務局案を記載しております。

36ページ、ハザードとして特定される細菌は、硫酸コリスチンを牛、豚、鶏に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、ヒトが牛、豚、鶏由来の畜産食品を介して、その薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱または喪失する可能性がある感染症の原因菌ということで、コリスチンが大腸菌とかサルモネラ、カンピロバクター、緑膿菌による治療を目的として使用されたり、あとは成長促進を目的として飼料添加物として使用されるということで、これらの家畜の腸内細菌叢の細菌や病原菌にコリスチンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性があるとしております。

植田先生から、意味がわからないので、はっきり書いたほうがいいのでは、ということで修正をさせていただいております。

感染症病原菌については、多剤耐性のアシネトバクター、緑膿菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌が検出されておりますが、これらについては日和見感染菌であることですか、あとはカルバペネム耐性については家畜では報告がないということで検討対象から除外すべきと考えておりましたが、荒川先生からはカルバペネムの報告が最近ふえているということで、必要に応じて、また、野生のギンガモメですとかのサルモネラからはカルバ

ペネム耐性の報告があるということで、引き続き家畜等からのCREの分離動向を監視しつつ、状況に応じて検討対象への追加を考慮する必要があるという御修文をいただいております。

常在菌に関しましては、病原性は低いということですが、ヒトの腸管内に定着して、医療環境を汚染するという可能性が考えられます。また、多剤耐性菌については、その治療薬としてコリスチンが使用されるということで、コリスチンの耐性菌の出現が問題となっております。特に、プラスミド介在性の*mcr-1*遺伝子が報告されているという状況でございます。

国内の家畜では、硫酸コリスチンが1950年代から使用されて、健康家畜由来大腸菌では感受性が調査され、その感受性は維持されている。一方で、牛、豚由来大腸菌から*mcr-1*遺伝子が検出されたとの報告もございます。コリスチンはヒトにおいて多剤耐性菌の感染症の治療薬として使用されておりますので、数少ない治療薬ということで、コリスチン耐性大腸菌の増加は治療効果が減弱する可能性があるということで、リスク評価すべきハザードとして、食品を介して直接感染症を引き起こす可能性は低いが、ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に、薬剤耐性菌を伝達、または医療環境を汚染することにより感染症の原因となる可能性のある薬剤耐性菌、薬剤耐性大腸菌を特定したとしております。

16行目から、荒川先生から、鶏等の指標菌であるサルモネラ属菌でもプラスミド媒介性のカルバペネマーゼ遺伝子ですとか、コリスチン耐性の*mcr-1*遺伝子の保有株が、件数は少ないものの家畜及びヒトからも分離され始めていることから、ハザードに加える必要があるように思いますというコメントをいただいております。

浅井専門委員は本日御欠席ですが、ハザードとしては動物用医薬品の有効菌種に緑膿菌があるということで、家畜の有効菌種であるサルモネラと緑膿菌は入れるべきと考えます。ただ、現時点では、評価に必要なデータはかなり少ないと思われまます。今回、評価は大腸菌で行って、データがなく評価ができないことから、ハザードとして検討しなかったとして、データが蓄積されるまでの課題としてはいかがでしょうかということでコメントをいただいております。

今回はここまで御審議をいただければと思います。よろしく申し上げます。

○吉川座長 ありがとうございます。

リスク評価をしていくに当たって、ハザードアイデンティフィケーションから始めなければならないので、そこに至るまでのところのデータと考え方について、この37ページまで紹介をしていただきました。ヒトのほうで見ついているケース、または家畜のほうで見ついているケース、あるいは新しく見つかった*mcr-2*ですか。これまでの*mcr-1*に対して、また新しいのが出てきているとか、使い続けていて、耐性率としては家畜のほうは先ほど説明があったように、それほど上昇して選ばれてくるという形ではないけれども、遺伝子だけから見れば、やはりそれなりに世界的に上がってきているという問題があって、その受け取る側として、大腸菌、サルモネラ、緑膿菌。

事務局案としては、とりあえず大腸菌で進めていく中で、また問題であれば、サルモネラ、緑膿菌を含めていくか。あるいは委員の中の意見では、大腸菌、サルモネラをハザードとすべき、あるいは緑膿菌も入れたほうがいいのではないかというような意見があるということが最後のところで書かれていますけれども、御意見、お考えがございましたら聞きたいと思います。

○池専門参考人 事務局にお聞きしますが、コリスチンをほかの薬と比較したときに、飼料添加の薬としての使用量は多いほうですか。飼料添加として使っている代表的な薬が幾つかあるかと思えますけれども、すべて等しく入れているのでしょうか。事務局から示された飼料添加の量、15ページを見ますと、結構使っているなという感じがしたのです。この量というのは、ほかの薬と比較したときに多いのか、少ないのかという比較ですけれども、もしわかれば。

こんなに長期に使っていて、中国は別にして、耐性菌がヨーロッパや日本では比較的少ないと思われるこの薬だけの場合、耐性菌を選択するという点においては特殊な薬のような感じがするのです。むしろ中国の状況を見たときに、あそこはコリスチンだけではなくて、いろいろなその他の抗菌薬をたくさん使っているのだと思います。だから、コリスチン耐性を選択しているのはコリスチンだけでなく、むしろ他の各種の抗菌薬を使用した結果腸内細菌叢に影響しコリスチン耐性を選択している可能性がある。

先ほどお聞きしたのは、嫌気性菌に対する影響とか、あるいはこれは飼料添加物としての量的にほかの薬に対しての比較として多いのか、あるいは普通なのかというようなことが一つの参考になるかなと思ったのです。

○大倉評価専門官 コリスチンの特定添加物の検定合格数量を表3に記載させていただいております。ここでコリスチンの2014年が16,000 kgということで報告がございまして。同じ年の抗菌性飼料添加物の合格数量の全体の15%でございまして。このほかにテトラサイクリンが2,240 kg、そのほか、ポリエーテルが58,000 kgという状況でして、その他のアビラマイシンですとかビコザマイシンといったものが、その他のアビラマイシンのみでございまして、これが18,000 kgです。

○池専門参考人 全体の15%くらいということですね。相対的には多い感じがします。VREの場合にアボパルシンを飼料添加物としてヨーロッパでは相当使いました。そしてVREを選択的に増やすことに影響しました。コリスチンの飼料添加物としての使用量は多い割には耐性菌の選択が少ないかなという感じは受けるのです。むしろβ-ラクタム剤、テトラサイクリン等の嫌気性菌に影響するほかの薬も影響する可能性があると思います。

○田村専門委員 16ページの26行目「近年の報告によると」がありますね。これでいくと、日本だと大体10分の1くらいです。ですので、そういう意味でいくと全体からの使用量は、コリスチンは多いというほどではないということとは言えると思います。

先ほどの御意見は、私たちもわからないのですけれども、多分、今まで、染色体性の変異だけの耐性が出ていたのだらうと思います。5%以下でずっと。mcr-1が報告されたとい

うのが2008年ですけれども、それで2008年以後、その変動もないのです。そういうことからすると、それほど影響はしていないと考えています。

○池専門参考人 わかりました。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 恐らく、染色体性の要するにLipidAの糖の末端のリン酸基を修飾するメカニズムを獲得すると、外膜のチャージがプラス方向に変わってしまって、菌にとっては余りメリットがないので、そういうコリスチン耐性の株が出てても自然に淘汰されて消えていったりして、この間、余り広がらなかったのではないかと思います。

中国でどのくらいかは忘れましたが、過去の動物由来の株を調べたところ、1980年代に*mcr-1*を産生する株が見つかっていて、その後はしばらくいなかったのですが、2000年、1990年代くらいかな。そのあたりから、またぽつぽつ出始めて、中国では急にここ数年前から、調べた株の数はそんなに多くないのですけれども、*mcr-1*を持っている比率が徐々に上昇しているという論文がたしかことしの3月くらいに出ているので、*mcr-1*が出現する前と後では、ちょっと状況が変わってきているのではないかという気がします。*mcr-1*がなければ、そんなに使っても、耐性菌はそんなにはふえなかったのですけれども、*mcr-1*が出てきたことによって、そういうものが選択されて、しかも菌株から菌株へ移っていくので、ちょっと前の状況とは変わってきているかなという印象はあります。

だから、中国における今後の動向がどうなるかというのが一番知りたいところですが、これは話題になって、まだ1年たっていない耐性機構なので、我々が評価するのは難しいかなという気がします。

○池専門参考人 これを見ていると、以前にここで評価したガミスロマイシンに関して中国で世界的にまれなカンピロバクターでマクロライド耐性が発見されていました。中国では家畜にどのような薬剤が使用されているか不明です。コリスチン耐性だからと言ってコリスチンが選択するのではなくて、各種抗菌薬を多量に使用することによりそれらが相乗的に選択圧になっている可能性が非常に高いというような感じを受けたのです。

○田村専門委員 実際のところ、中国で公的にどういう抗菌薬が動物に使われているというデータは、公的なものがないのです。ですので、わからない。たくさん使っているだろうというのは想定できるのですけれども、発表したのは多分ないと思います。ヨーロッパの先生から、中国の情報がありますかとよく聞かれますけれども、私は今まで見ていて、中国でどのくらいの使用量があるかというデータを見たことがないです。

○池専門参考人 公式もないですね。論文を読んでも、これはこうだったというのは、何でこうなっているのかという説明は全くないです。とりあえず日本の現状から踏まえれば、今、小倉さんが示されたように、大腸菌を一つのハザードとして見ていくというのでも妥当かなという感じがします。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 細菌学的に興味があるのは、例えば、23ページの表8の下のほうに、2013

年にサルモネラですけれども、コリスチンのMICの分布が0.25～32 µg/mLで、MIC₉₀は1 µg/mLですが、32 µg/mLという株があるので、こういう株が*mcr-1*を持っているのか、あるいは*mcr-1*はないのだけれども、LPSの構造変化でコリスチン耐性になっている株なのか。もしこういう株を保存してあれば、調べてみる価値はあるかと思えますけれども、これは保存してあるのですか。

○大倉評価専門官 農水省のほうに確認を依頼することは、もちろん可能です。

○池専門参考人 結構いろいろな株において、ぼっぼっと出ていますね。MIC₉₀、MIC₅₀から見ると、これは1株くらい出るという理解でいいのでしょうか。MIC₉₀などは低いですからね。

○大倉評価専門官 そうですね。タブレットの029-1というもので、机上配布資料1・1ということで、JVARMの病性鑑定由来の畜種別のMICのデータを事務局で整理をさせていただいた表をタブレットに入れさせていただいています。これを見ると、今、荒川先生がおっしゃったのが豚なので、29-1という資料を開いていただくと、2013年の32 µg/mLというのが1株です。これは合計株数が60株、そのうちMICが32 µg/mL、要は測定範囲を超えるものですが、測定範囲を超えるものが1株という状況でございます。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 次のハザードの特定のときに大腸菌に絞るのか、ほかの菌種も考慮するのかという話の前段階のディスカッションだと思います。大腸菌は当然、例えば、37番目の論文の楠本先生たちの論文を見ますと、やはり大腸菌で分離率がすごく上がってきています。

○大倉評価専門官 タブレットの中で、037のKusumoto Mという2016年の文献でございます。これの2ページ目のFigureのことかと思えます。

○荒川専門委員 これを見ると、大腸菌で国内でも2010年くらいから、かなり*mcr-1*ポジティブのパーセントが5割とかで、これは下痢などを起こした豚のコリスチン耐性株に占める*mcr-1*の陽性株が5割ということですね。このグラフを見ると上がってきているので、大腸菌はハザードには入れないといけないなという気はします。

サルモネラをどうするか。海外からはぼっぼつとあるので、先ほど国内の報告にも32 µg/mLとかいうのがあるので、今後そういうのが出たときは積極的に調べるようなこともしながら、ハザードに入れるのか。入れないけれども、監視対象の菌として、研究対象として注意して動向を見ていくのかという、その辺の判断だと思います。

緑膿菌は確かに今のところ、緑膿菌から*mcr-1*が出るという話は文献的にはないような気がします。ただ、緑膿菌は家畜の乳腺炎とか問題のある菌なので、獣医学領域でも恐らく注目されるべき菌かなと思うのですけれども、その判断はどうかなというところです。

○吉川座長 どうぞ。

○田村専門委員 先ほど浅井専門委員からの意見があったとおりで、ハザードに特定してもデータがほとんどないということもありますので、評価の最後のところにコメントを入

れることが可能だと思うので、その辺で調査をサルモネラ。緑膿菌については、動物由来の緑膿菌というのは家畜あるいは伴侶動物、いずれも非常に感受性の変化は人間ほどにはないのです。今でもゲンタマイシンが効きますので、そういうような状況にあります。かと言ってあれなので、最後のところにそういう文言で入れるということで、大腸菌だけでハザードにすれば、私はいいのではないかと思います。

○池専門参考人 大腸菌をハザードにして、サルモネラは監視継続というような文言で、緑膿菌は自然界の菌ですね。今は必要はないかなという感じがします。

○吉川座長 わかりました。緑膿菌はとりあえず対象にしなくていいだろうと。大腸菌は今までの経緯から見てもハザード対象にして、これをメインに解析をしていくということになると思うのですが、サルモネラは、要するに50年来も使ってきて、そういう意味では目立った耐性菌を選択するという形にはなっていないけれども、ひょっとした状況が変わったとすれば、2007年か2008年くらいのプラスミド経緯の*mcr-1*が明らかにある種の選択圧に対抗して出てきていて、大腸菌は少なくとも菌のほうとすれば、有効に使っていて、サルモネラにそれが飛び火するのかどうかは、現状ではたまに高いのが出てきているけれども、それが*mcr-1*によるのか、ゲノム変化によるのかは当然データもない、例数も少ないという状況だということですね。多分、サルモネラで進めていっても評価は難しいのではないかとというのが浅井さんの一つの意見で、確かに現状では難しいかもしれないですね。

一つの考えとしては、とりあえず大腸菌をハザードとして分析をしていって、必要に応じて、日進月歩ですから、やっている間にサルモネラのデータが出てくるかもしれないし、含み置いて、とりあえずハザードアイデンティフィケーションとしては大腸菌で進めていくということでしょうか。いいですか。

(「はい」と声あり)

○吉川座長 では、そういう方向で行きたいと思います。これからの評価は次回からですね。では、きょうのコリスチンに関しては、そういうことで進めていきたいと思います。

それでは、続いて(2)「薬剤耐性(AMR)対策アクションプランに係る食品安全委員会行動計画の策定について」に移りたいと思います。事務局、資料説明をお願いします。

○大倉評価専門官 それでは、お手元に資料3-1を御用意いただきたいと思います。薬剤耐性対策アクションプランの決定ということで、薬剤耐性対策アクションプランについては何回かこのワーキンググループでも御報告をさせていただいておりますので、簡単に御説明をさせていただきます。

2015年のWHO総会でグローバルアクションプランが採択された。これを受けて我が国で4月5日に薬剤耐性対策アクションプランが決定されたということでございます。一方で、畜産分野における薬剤耐性菌に関しましては食品安全委員会におきまして、農水省からの評価要請を受けまして、食品安全委員会において先ほどから申し上げている評価指針ですとか、ヒト用抗菌性物質の重要度ランクづけを策定しながら計画的に評価を進めていると

ころでございます。

薬剤耐性対策アクションプランの概要はここに記載しているとおりで、今後5年間に集中的に取り組むべき対策をまとめたものとして、この6つの分野ごとに目標や戦略、具体的な取り組み等を盛り込んでいるものでございます。薬剤耐性対策アクションプランに関しましては、資料3-2、3-4として、お配りをさせていただいております。

裏面にまいりまして「3 食品安全委員会に期待される役割」ということで、目標4「医療、畜水産等の分野における抗微生物薬の適正な使用を推進する」という中で、リスクアナリシスの考え方に沿って、食品安全委員会が行う薬剤耐性菌の食品を介したヒトの健康への影響に関するリスク評価の結果を踏まえて、引き続き、動物用抗菌性物質についてリスクの程度に応じたリスク管理措置を策定し、適確に実施するとしております。

このため、食品安全委員会では、評価指針等ですとか重要度ランク付けを必要に応じて見直していくということが規定されているという状況でございます。

もう一つ、目標2のサーベイランスですとかモニタリングのところ、これをヒトにおいて院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）ですとか、動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）がございまして、これを統合した体制があるということで、食品安全委員会でもワンヘルス動向調査の推進に積極的に協力をしていくことが期待されるということ、6月14日の食品安全委員会に事務局から、こういうアクションプランが策定されましたということで御報告をさせていただきました。

こうしたところ、食品安全委員会から薬剤耐性菌ワーキンググループに対しまして、今後5年間における行動計画の案を策定することが依頼されているという状況でございます。事務局としましては、可能であれば、年度内に食品安全委員会の行動計画を策定したいと考えておりまして、先生方から今回御意見をいただいて、事務局でたたき台等を作成して、次回以降に御審議をいただきたいと考えております。

以上でございます。

○吉川座長 事務局から薬剤耐性菌のアクションプランに関して、特に食品安全委員会に期待される役割ということで、1つが6項目の目標4「医療、畜水産等の分野における抗微生物薬の適正な使用を推進する」という部分と、目標2のサーベイランスを含めた「薬剤耐性及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握する」という、このあたりに協力して進めていこうということですのでけれども、御質問、コメントはございますか。

○荒川専門委員 この目標2ですけれども、JVARMというのは非常に重要だと思います。今はどのくらいの予算規模でやっているのかは私もよくわかりませんが、もう少したくさん家畜、たくさん農場のサンプルを使って、もう少し全体的な北海道から九州まで定期的にサンプリングみたいな形で、日常的に毎日というわけにはいかないと思いますが、年に1回とか、もう少し数をふやしてやれるようなサーベイランス、モニタリングにできるといいかなという気がします。だから、予算規模をもうちょっとふやした

ほうがいいのではないかと思います。

○吉川座長 どうぞ。

○田村専門委員 このアクションプランが出てから、やはりJVARMの体制を見直さなければいけないということで、少なくともモニタリングの中に伴侶動物を入れる。あとは水産ですかね。それと先生がおっしゃるように、もっと頻度を高くというのはあるのですけれども、なかなか限られた人数でやっていますので、私はもっと大きくしたほうが良いと、同じ意見です。

○吉川座長 どうぞ。

○鋤柄評価第二課長 今、両先生のほうからお話がありましたように、このモニタリングが非常に重要な点だと思っております。実はきょうのコリスチンの資料の中にも26ページのところにJVARMのデータがございますけれども、従来は農場におけるデータということで、26ページだと表11という部分がございます。この部分でずっとやってきたということでございますが、さらに2012年からは下の表12でございますけれども、農場だけではなくて、もっと効率的にデータを集めるために畜場、食鳥処理場ですね。こういったところで計画的にやることによって、いわゆるカバー率を上げていこうというような努力をまさに始めたところだというように思っております。さらに予算を頑張って、しっかりやっていただきたいというのは、農林水産省のほうにも伝えていきたいと思っております。

○吉川座長 ぜひ伝えていただきたいと思えます。

ほかにどうぞ。

○荒川専門委員 私ばかりで申しわけないですが、先ほど田村先生がおっしゃったように、ペット動物の調査もJVARMというお話ですが、ペットはたしか環境省かな。農水省でしたか。

○吉川座長 微妙なのですよね。

○荒川専門委員 環境省のほうにも少し声をかけて予算を回してもらおうとか、その辺も大事かなという気はするのですが、やはりペットは人間といつも一緒に生活していますから、その辺の状況を散発的な研究で補足するのではなくて、事業的に継続的にやっていく必要があるかなと。そういう時期に来ているのではないかという気がします。

○吉川座長 法律的には動物愛護関連のほうに入るかもしれないけれども、実際の治療行為としては獣医療法のほうに入ってきているので、どちらかと言うと本当は農水省が責任を持って、今のJANISとJVARMのほうに相乗りできるような形でやる責任を持っているように、私は個人的には思います。少し農水省にプレッシャーをかけておいてくれれば良いのかなという気もします。

目標4に「畜水産等の分野における」と書いてあるのですが、いろいろと歴史上もあるのかはわかりませんが、水産分野及び水産品が本当にどうなっているのかというのは今までのデータにも出てこないし、でも、これも農水省に関連するのかもしれないけれども、食品安全委員会としても、どこかに取っかかりだけでもつくっておいたほうが

いのかなという気はしています。

○鋤柄評価第二課長 まさに吉川先生がおっしゃるとおりでございまして、今回から始まるワンヘルスのサーベイランスのシステムということは、ペットは食べないので食品安全委員会がどの程度かというのはあれですけども、魚を含めまして、そのワンヘルスのサーベイランスのデータが出てくるということは、私どもの評価の質を高めるという意味で非常に重要なところだと思っています。そういった意味で、ワンヘルスサーベイランスの設計、実際のデータが出てくる場所にも食品安全委員会が積極的に参加すべきだろうというようなプランになっているのかなと思っています。

ペット、水産につきましても、農林水産省のほうでしっかりやりたいというようなことを今回プランの中で申しておりますので、さらに食品安全委員会からも頑張れというような応援をしていきたいと思っています。

○吉川座長 わかりました。

ほかにございますか。どうぞ。

○砂川専門委員 2番のほうですけども、ワンヘルス構想の中で、こちらの特に大きなポンチ絵のほうを見ますと、いろいろな国として見ていく非常に複数のデータベースの中に、感染症発生動向調査（NESID）も書かれているわけです。私が国立感染症研究所の中でヒトと病原体のサーベイランス、これは一部、動物も含まれますけれども、こういったあたりも入ってくるというところもありますので、ワンヘルスという大きな概念の中で既存の感染症法に基づいて行われているサーベイランスの有効活用とか、そういったあたりもこういったところの概念の中に、より入ってくるというのかなと思っています。

○吉川座長 わかりました。

○池専門参考人 食品安全委員会は食品安全という観点でヒトと動物に使用するいろいろな抗菌薬から耐性菌の問題を、日本の中で専門的に科学的に議論をしている場所だと思います。多くの情報を集めて、耐性菌増加の原因まで含めて議論しているところは、恐らく日本ではほかにはないです。だから、相当ここは発言権があつていいと思います。関連学会だって、ここまでの議論をする場ではないですから。

もう一つ、このアクションプランを見て気になるのは、例えばヒトの例を取りますと、欧米においては1990年代中ごろから2000年代にかけて耐性菌の中でESBLがふえてきました。その時代、日本はほとんどESBLは分離されていません。日本の抗菌薬の使い方は、過去においては比較的よかつたはずですが、ところが2000年代になり抗菌薬の使い方が薬の種類、使用量等を含め欧米化されるに従って、日本のESBL分離頻度は増加し、今、ヒトの領域では相当高頻度になってきているはずですが、カルバペネム耐性菌も高頻度になっている。

ここで気をつけないといけないのは、世界中が一斉に同じような偏った使用をすると、耐性菌はふえてくるのです。そこに影響してくるのは、適正使用の名のもとに作られるガイドラインです。ガイドラインはメーカーの影響を受けます。下手にガイドラインを作る

と抗菌薬の使用方法がある種の薬に偏ってかえって耐性菌を増やします。アクションプランの中にほかの国はこうだからこのような作り方をしましょうというような文章が見えます。日本独自で、これまでの抗菌薬の使用を検証し耐性菌を選択するのは何かというようなことを議論しながら、相当慎重に対応しないとかえって危ないことが起きる可能性があると思います。

耐性菌がふえている時期は何か抗菌薬の偏った使用が起きているのです。ある特定の薬が多く使われているとかが起きています。そのようなことを検証する必要があります食品安全委員会でもこのような問題について情報発信をしていただきたいと思います。

○吉川座長 わかりました。確かに畜産現場もだんだんメガファームというか多頭飼育になって、感染症のコントロールも含めて、どうしても手近なところに頼るということをやりがちになる部分もあるので、確かに適正使用を厳守すると同時に、ワクチンとか別途の予防薬の開発とか、そういうものも含めて検討していかないとならないところに来ているとは思いますが。その辺も伝える必要というか、伝える機会があれば、食品安全委員会のほうから伝えていってほしいと思います。

ほかにございますか。いいですか。では、多分進行していくと思うので、時々進行についての報告もしていただければ、ありがたいと思います。

それでは、最後になりますけれども、農林水産省から動物用医薬品の承認審査手続の見直しについて説明があるということなので、そちらのほうをいいですか。時間が押しているようで、もう私のほうで先に言ってしまいましたけれども、お願いします。

○高橋課長補佐 今、座長から御紹介がありましたが、農林水産省から動物用医薬品の承認審査等手続の見直しについて説明がございます。

○農林水産省 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課の岡村と申します。

本日少しだけお時間をいただきまして、動物用医薬品の承認審査等手続の見直しということで、これは先日も肥料・飼料等専門調査会においても御説明した内容なのですが、本ワーキンググループにおいても御説明させていただきます。よろしく申し上げます。

資料4をお手元に御用意いただければと思います。承認審査等手続の見直しということで、大きく分けて2点ございます。

まず、「1 3府省の承認審査等手続の並行化等」ということとございます。

「(1) 現状と課題」を順番に御説明します。先生方、皆様は御存じのとおり、動物用医薬品を製造販売するためには、医薬品医療機器等法に基づきまして、品目ごとに農林水産大臣の承認を受ける必要がございます。そのため、農林水産省のほうでは、申請のあった品目の品質、有効性及び安全性に関する審査を行っております。その中で、薬事・食品衛生審議会においても審議をいただいております。さらに平成15年に食品安全基本法等が施行されまして、承認に当たって食品安全委員会の食品健康影響評価を受ける。また、厚生労働省に残留性に関する意見聴取をするという手続が導入されております。

現在これらの3府省の審議、評価等は、まず、農林水産省が審議を行いまして、おおむ

ね終了した段階で、次に食品安全委員会と厚生労働省に意見聴取を行うということで、3府省のよる手続がリレー的に直線的に進められておりまして、承認までに要するに時間が長期化する要因の一つにもなっておったということでございます。このような現状を踏まえまして、これら3府省の手続をより迅速化、効率化するというを目的として、3府省が連携をしまして、手続を見直すこととしたところではあります。

具体的な見直しの概要がその下の「(2) 手続の見直しの概要」になります。

まず①が、農林水産省は承認申請を受けてから資料が整備されたと判断される品目に関して、可能な限り速やかに食品安全委員会、厚生労働大臣に意見聴取を行うということで、直線的にではなく、3府省が並行して審査等を行うということでございます。

②ですが、動物用医薬品の承認申請の際に申請者の方に提出していただく資料の中に臨床試験、いわゆる治験の試験成績に関する資料がございます。これまでは、この承認申請のときに全ての資料を一式そろえてから申請を行うようにという決まりでした。これを、臨床試験、知見の試験成績に関する資料については承認申請後に提出することも可能にするということでございます。これによりまして、臨床試験部分以外の資料の審査を先行して行うことができますので、これによっても審査の効率化につながるものと考えております。

ここで2枚ほどめくっていただいて、別紙1という横のポンチ絵をごらんいただければと思います。今、申し上げた2点の見直しについて図示しておるものです。

まず、1点目の3府省の審査等のプロセスの並行化についてですが、現行の手続が上にありますように、3府省での審査、評価等を直線的に行うというものです。見直し後は下になりますが、このように重なる部分を設けまして、つまり、農林水産省での審議が完全に終わる前に食品安全委員会での評価を始めていただく。厚生労働省においては本格的な検討はADIが決まってからになります、あらかじめ準備をしていただくということで、このように並行化をすることで承認までの期間を短くするという狙いがございます。

2点目の治験の件ですが、見直し後のイメージの下のほうに緑色の矢印が書いております。このような形で承認申請をした後に治験データを提出してもよいですよという見直しになります。

以上が、主にその審査等の迅速化、効率化を目的とした見直しになります。

戻っていただいて、資料の2ページ目で「2 動物用医薬品等の治験における休薬期間の確認手続の見直し」について御説明します。

まず、「(1) 現行の取扱い」ですが、そもそも治験というのは臨床試験以外の試験、すなわち毒性試験とか薬理試験、品質に関する試験とか、そういったものの基本的な試験が終わりまして、そこで安全性、有効性を確認した上で、さらに臨床の現場でもそれらの有効性、安全性がちゃんと得られるかということを経験的開発の最終段階で確認するという試験でございます。

この臨床試験、治験に関しましては、GCP省令という法令で、治験に管理に関して基準

をつくっております。具体的には、知見に当たっては計画書を作成して、そのとおりにや
りなさいよとか、治験薬の管理とか、そういったことが決まっております。

その一つとして、知見に使用した動物に由来する肉とか乳とかの生産物の安全性確保に
ついての規定がございまして、現行ですと、「治験に使用する薬物等が残留している生産物
が食用に供されることにならないよう必要な措置を講じなければならない」と、このように規
定されております。この規定に基づきまして、主に製薬会社でございまして、そこが適切
な休薬期間を設定した上で治験を実施するというようになっております。

その設定をした休薬期間については、治験で使用する薬物が新しい成分を含むもの、あ
るいは新しい動物に使うものといった、そういった新規性の高い治験に関しては農林水産
省への治験前の事前の届け出を義務づけておりまして、農林水産省におきまして、その休
薬期間の妥当性も含めて、その届け出内容の確認を行っております。

そこで「(2) 見直しの概要」ですが、治験における生産物の安全性の確保のための措置
として、この規定をより明確化しまして、管理措置をより一層徹底するということで、こ
の以下の見直しを行っております。

①でございまして、食品衛生法でポジティブリスト制度が現状は導入されております。
ただ、現行は、ただいま御紹介しましたGCP省令の規定ぶりというのが、残留しているも
のは食用に供さないよということ、ポジティブリスト制度導入以前の形になってお
ります。これをポジティブリスト制度の考え方にに基づきまして、「人の健康を損なうおそれ
のある生産物が食用に供されないよう必要な措置を講じる」という規定に変更したいと考
えております。これはすなわち食品衛生法に基づく残留基準等の規格基準に適合するよう
に適切な休薬期間を設定しましょうねと、そういう考え方になります。

見直しの②でございまして、先ほど御説明しましたように、新規性の高い治験につきま
しては、現在も農林水産省のほうに事前の届け出をしていただいております。治
験に供した動物に由来する生産物を食用に供しようとする場合について、この届け出の対
象を拡大しまして、治験の際の休薬期間の妥当性を農林水産省が確認できるようにしたい
と、このように考えています。

ここで別紙2をごらんいただけますでしょうか。先ほどのポンチ絵の次のペーパーです。
「動物用医薬品等の治験における休薬期間の設定の考え方」ということで、この資料でも
う少し具体的に御説明します。

まず、一番上のところで、治験に供した動物の生産物を食用に利用する場合と利用しな
い場合に分かれておりまして、利用する場合のほうの流れを追って見ていただきたいと思います。
まずは食品衛生法の規格基準に適合するよということ、製薬メーカー等が
この表に考え方に基づいて、適切な休薬期間を設定するということになります。

例えば、①のところに残留基準、すなわちMRLが決まっている薬物とありますが、これ
については当然、規格基準としてMRLがございまして、それを超えないように休薬期間
を設定するということになります。

続いて⑤、①の残留基準、つまりMRLが定められていない抗菌性物質を有効成分とする薬物ですが、これは食品衛生法上、含有してはならないという規格基準がございます。ですので、組織中で検出されなくなるまでの期間に基づきまして、十分な休薬期間を設定するということとなります。

さらに⑥としまして、①の残留基準が定められていない抗菌性物質以外のものに関しましては、これは食品衛生法の規格基準上、一律基準として0.01ppmがございます。それが規格基準となります。これに関しては少し厳しめに、基本的には組織中で検出されなくなるまでの期間に基づき設定すると。ただ、この括弧内で書いているところですが、こういった要件を満たす場合には、一律基準である0.01ppmを下回るまでの期間に基づいて設定すると、こういうことを考えています。

このような考え方にに基づきまして、製薬メーカー等が休薬期間を設定します。農林水産省のほうに治験の届け出が出てきますので、ちゃんと休薬期間がこの表の考え方に基づいて設定されているかを確認するという。そのような手続になります。その後で治験の開始を認めると、そういう手続になります。

以上、大きく2点、3府省の承認審査等手続の並行化等によります手続の効率化、迅速化の件と、治験における休薬期間の確認手続の見直しの件について御説明しました。

3 ページ目に「3 今後のスケジュール」とあります。本日御説明しました内容につきましては、既に農林水産省の薬事・食品衛生審議会のほうでも御説明をしております、了承をいただいております。今後はパブリックコメントの募集で、これについては既に7月6日～8月4日までの予定で募集を開始しております。こういった必要な手続を行いました後で、関係省令とか関係通知を改正していきたいと考えております。

説明は以上でございます。

○高橋課長補佐 ただいま農林水産省より報告のありましたリスク管理措置の運用の見直しに当たりまして、食品安全委員会での評価に係る影響について補足いたします。3府省の承認審査等手続の並行化等のほうに関しまして、2点ございます。

1点目は、審議等を並行化することで、農林水産省での審議途中で評価用資料として食品安全委員会に提出されている資料が差しかわるという可能性が生じてまいります。差しかえのタイミングや内容に応じて食品安全委員会での審議に影響してまいります。可能性は低いと思いますが、一度審議した後に、重要な評価結果に係るようなところが差しかわった場合は、審議をやり直す可能性があるということです。農水省から諮問を受ける時期等については、現在、担当者間で調整を図っておりますので、評価に直接関係する資料の差しかえが頻繁に行われることがないように十分調整を図っていきたくと考えております。

2点目ですが、これまで承認申請資料の一部として、治験に係るデータが提出されていましたが、今回の運用の変更に当たって、今後提出されない場合があります。ただし、治験に係るデータは、これまでも必ずしも評価に必要な資料という位置づけではありませんので、評価に直接的に影響を及ぼすものではないと考えています。

事務局のほうからは以上です。

○吉川座長 今、説明のありましたように、動物用医薬品の審査の迅速化ということで、従来、縦一列で農水省が終わってから順次持ってくるというものを、申請があったときに同時に関連する主務官庁というか、省である農水と同時に食品安全委員会あるいは残留基準を決めている厚労省と並行で走らせるという、新しい考え方でいきたいということと、その中で今2点、食品安全委員会で同時並行的に進めていく中で起こる問題点をどう解決していくかという提案がありました。

実際に治験に使った動物を食用に使うというところで問題があるのに対して、別紙2でその残留基準に合致する場合、しない場合、それぞれどういう手続で行っていくかという説明がありました。基本的には従来の考えでやっていくけれども、残留基準が定められていないうちで抗菌性を含有してはならないものについては検出できなくなるまで、それ以外の抗生物質以外のものについてはポジティブリストの一律基準に従うという方法でやっていきたいということでしたけれども、何か御意見、御質問はございますか。どうぞ。

○荒川専門委員 この1つ目の迅速審査のための並行審査というのは、非常に必要なことだと思います。当然、治験の有効性の評価は、食品安全委員会の安全の評価は余り必要ないと思うので、そういうデータは後から来てもいいと思いますけれども、これは私も非常にいいことだと思います。

2つ目の食品中に治験で使った薬剤が残留しないようにということで、休薬期間のきちんとした定めをもう一回設定するということですが、日本は海外からかなり食品、特に肉とかを買っています。これは要するに日本に輸出する相手国の生産品あるいは生産現場でも適用されるのですか。

○農林水産省 これはあくまでも日本の中の話で、海外から輸入されてくる生産物については普通の食品の規格基準に基づいて、厚生労働省の検疫所のほうでその基準に合致するかどうかということで検査を実施してということで監視をしていると。

○荒川専門委員 これは国内で治験をやる場合の基準で、海外から輸入しているものに対しては適用されないという理解でいいわけですね。そうすると、海外はよくわかりませんが、国内ものは非常に安心できていいのですが、そこら辺のギャップが生じてくる可能性があるかなという気がするのですが、その辺はレギュレーションとして、うまくやっていただくのが必要かなという気がします。

○吉川座長 そうですね。よく考えてみると、国内はいいだろうで、これで行ったとしても、そういうことがわかっていくというか、あるいは海外に通知をするかどうかはわかりませんが、こういうふうに変えたいと言ったときにSPSみたいなので、日本がそうするなら、うちがこうするのを止める理由はないだろうというようなことを二国間協定で言ってくる国がないとは限らないので、少し理論武装をしておいたほうがいいかもしれませんね。二国間であれば、それぞれの国との交渉ですから、国内をこうする、海外は従来どおりとかいうこともあり得るかもしれないけれども、場合によっては同等という形で、

そういう新しい日本の考え方を向こうもとりたいというような国が出てきたときにどうするかということも、場合によったら考えておかないといけないのかもしれない。

○高橋課長補佐 補足ですが、別紙2の表の真ん中のカラムの有効成分の食品の成分規格というのが日本の食品衛生法の規格基準になっていまして、海外から輸入されるものも含めて、国内に流通しているものにこの基準が適用されているということです。今回の治験の休業期間の設定の考え方は、むしろ食品衛生法に基づく規格基準よりも厳しい条件になっているということです。

○吉川座長 そうですか。わかりました。では、余り向こうは言ってこないのかもしれないです。

○荒川専門委員 もう一点、ここの⑤の残留基準が定められていない抗菌性物質ですけれども、これは含有してはならないと言ってしまうと、今は非常に高感度の質量分析装置とか、いろいろなものができていて、調べようと思えば、本当に痕跡量まで調べられるような検査法もあるのでありますが、この含有してはならないと言ってしまうと、絶対的にゼロを要求しているように感じるのですが、要するに試験法をある程度設定して、その試験法では検出してはならないということなのか。もう絶対的なゼロを求めているのか。その辺はどういうふう考えたらいいでしょうか。

○吉川座長 そうですね。確かに時代がそうですから、組織中で検出されなくなるまでの期間に基づき設定という、検出する方法論が何なのかというものによっては当然、検出限界以下というものの出てくるあれが違ってくる。含有してはならないというのは、確かにちょっと現実的ではないのかもしれないですね。

○水野評価専門官 こちらの規格の「含有してはならない」という文言なのですが、食品衛生法の下にぶら下がっています、MRL等が決められている告示におきまして、抗菌性物質を含有してはならないと、告示の本文中に書いてある文言になっております。具体的にその検査方法等は特に本文自体には記載されておりません。その本文中の文言をこちらの表に引用しているということになっております。

○荒川専門委員 時代の変化に基づいて、もともとの告示の中身も必要に応じて変えていかないと、非常に高感度の検出ができる時代になってきていますから、食品安全委員会で検討することではないかもしれませんが、その辺のところでそごが出てくるかなという気がしたものですから伺ったのです。

○吉川座長 少し配慮する必要があるかもしれません。告示自身を変えるのが難しいとすれば、告示の解釈のところ、いい検出方法でも検出できないところをもって、この含有してはならないと考えるというような解釈をつけるか、あるいはもう少し告示そのものを検討する必要があるのかもしれない。確かにそういう時代になってきた気はします。

抗生物質に限らず、特に最近は微生物のほうでも物すごい感度になって、それで1個見つかったら、本当にそれは感染症のもとになるのかとか、がんの診断もそうかもしれませんけれども、細胞が1個狂った段階でそれをがんと言うかとか、いろいろと微妙なところ

に来ているから、確かに少し時代に合わせて、この辺の基準も検討することを考えたほうがいいのかもかもしれません。

ほかにございますか。いいですか。では、今の説明については特に、今、言ったようなコメントがありましたけれども、そのように解釈して伝えていただければと思います。

さっき私は飛ばしてしまって、さっきの行動計画は事務局で行動計画案をつくっていただけなのです。いろいろと意見が出ましたけれども、その辺を含めてアクションプランの案を作成してもらって、次回以降に審議したいと思います。

そのほかに事務局から何かありますか。

○高橋課長補佐 特にございません。 専門委員の先生方におかれましては、お忙しい中ありがとうございました。次回のワーキンググループの会合については、改めて御連絡差し上げますので、よろしく願いいたします。

○吉川座長 きょうのコリスチンは今までの作用機序とかなり違うものですし、動物では50年使い続け、人間のほうで突然、多剤耐性のために取っておきにしようというような動きで評価することになったので、次回から継続しますけれども、読み返してみると相当なボリュームだったので、また読み返してみて、御意見等があれば、事務局に送っていただければ、次回にあわせて審議したいと思います。

それでは、第5回のワーキンググループを終わりたいと思います。ありがとうございました。

(了)