

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41回）

議事録

1. 日時 令和4年10月27日（木）10:00～11:51

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質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）養殖水産動物に抗菌性物質が投与された場合に選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価について
- （3）その他

4. 出席者

（専門委員）

荒川座長、浅井座長代理、岡村専門委員、木村専門委員、小西専門委員、
佐々木専門委員、早川専門委員、早山専門委員

（専門参考人）

池専門参考人、廣野専門参考人、福田専門参考人、古下専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、脇委員、松永委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、前間評価第二課長、寺谷評価調整官、矢野課長補佐、
門脇評価専門職、田川技術参与

5. 配付資料

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）家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

資料3 養殖水産動物に抗菌性物質が投与された場合に選択される薬剤耐性菌の

食品健康影響評価について

資料 4	養殖水産動物の評価手法（ハザードの特定）に関する討議文書
参考資料 1	ハザードの特定に係る検討（簡易版）（テトラサイクリン系（TC））
参考資料 2	ハザードの特定に係る検討（簡易版）（スルホンアミド系（SA））
参考資料 3	ハザードの特定に係る検討（簡易版）（マクロライド系（ML））
参考資料 4-1	ハザードの特定において考慮する細菌：一覧（TC及びSA）
参考資料 4-2	ハザードの特定において考慮する細菌：発生（TC及びSA）
参考資料 4-3	ハザードの特定において考慮する細菌：ばく露（TC及びSA）
参考資料 4-4	ハザードの特定において考慮する細菌：影響（TC及びSA）
参考資料 5-1	ハザードの特定において考慮する細菌：一覧（ML）
参考資料 5-2	ハザードの特定において考慮する細菌：発生（ML）
参考資料 5-3	ハザードの特定において考慮する細菌：ばく露（ML）
参考資料 5-4	ハザードの特定において考慮する細菌：影響（ML）
参考資料 6	原因食品別及び病因物質別食中毒発生状況
参考資料 7	薬剤耐性菌の食品健康影響評価におけるハザードの特定の考え方（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より抜粋）

6. 議事内容

○荒川座長 皆さん、おはようございます。定刻になりましたので、ただいまから第41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」を開催させていただきます。

本日は9名の専門委員が御出席予定です。御欠席の専門委員は、今田専門委員、蒔田専門委員、山岸専門委員です。また、早川専門委員は途中で退室されると伺っております。菅井先生と早川先生と佐々木先生は、まだ入っておられないみたいです。

本日、専門参考人として、池専門参考人、廣野専門参考人、福田専門参考人、古下専門参考人にも御出席を頂く予定であります。

では、事務局から、議事、資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いします。

○矢野課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は「家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」、「養殖水産動物に抗菌性物質が投与された場合に選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のため、本日は傍聴の方においでいただくずに開催することといたします。また、本ワーキンググループの様子については、食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて動画配信を行っており

ます。

資料ですが、本日の議事次第、委員名簿、議事次第に記載いたしました資料1～資料4の4種類、参考資料1～7の7種類となっております。参考資料1～3、参考資料4-1～4-4、参考資料5-1～5-4は、それぞれホチキスでつづられておりますので、御確認ください。こちらの資料に関しましては、事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。また、メールベースのみなのですが、机上配布資料を2種類、事前に送らせていただいております。不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

また、専門委員の先生方から御提出いただきまし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でした。

○荒川座長 ありがとうございます。資料等の過不足はありませんでしょうか。また、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。もしあるようでしたら、お願いいたします。

それでは、ないようですので、ありがとうございます。

では、続きまして、議題の「(1)家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」ですが、事務局から資料の説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。それでは、アミノグリコシドに入る前に1点、情報提供がございます。

資料1を御覧ください。資料1の「I. 食品安全基本法第24条第1項の規定に基づく案件」の一番下に「マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤(フォーシル)」、こちらが追加になっております。こちらは新たに、このフォーシルを承認してほしいと動物用医薬品のメーカーが農林水産省に申請しているものでございまして、承認の工程を進めるためには、食品安全委員会における評価が必須となっております。したがって、次回以降、本件に関連して当ワーキンググループでもフルオロキノロン系について調査審議を行うことになるので、御承知おきください。以上が情報提供でございます。

それでは、アミノグリコシドについて御説明させていただきます。アミノグリコシドは調査審議をこれまで3回行っております。前回まででハザードの特定の審議は完了しておりまして、あとは前回の審議内容を適切に評価書案に反映する作業のみとなっております。なお、ハザードの特定以降の作業、具体的にはリスク評価の部分の評価書なのですが、こちらに関しましては、現在、事務局でドラフトをしているところでして、少々お時間を頂戴する見込みでございます。

それでは、資料2をお手元に御準備ください。宿題と新たに追加になりました修正について御説明をさせていただきます。まずは表紙を御覧ください。表紙に「宿題」と黄色でマーカーが書かれている部分があると思うのですが、こちらは評価書案全体を通しまして、「腸内細菌科細菌」を全て「腸内細菌目細菌」に修正しています。

次に17ページを御覧ください。こちらの1行目なのですが、池先生から修正コメントがございました。抗菌活性に関連しまして、アミノグリコシドの有効性が低いものとして緑膿菌などのブドウ糖非発酵好気性菌を追加する旨、コメントを頂戴しております。

次に38ページを御覧ください。こちらは表10ですが、アミノグリコシド耐性に関する獲得遺伝子の一覧です。前回、木村先生から頂戴したコメントを反映するとともに、荒川先生と池先生のコメントを頂戴してありまして、こちらを反映しています。池先生のコメントは41ページの13行目、荒川先生のコメントは同ページの21行目でございます。こちらは読み上げることは割愛させていただきます。

次に46ページを御覧ください。こちらの22行目ですが、こちらは前回、早川先生より御指摘いただきました記載の抜けを補ったものでございます。

続きまして、49ページを御覧ください。こちらはハザードの特定に係る検討の大腸菌の部分です。こちらは50ページの38行目でございます、早川先生のコメントを受けて修正を行ったものです。コメントを紹介させていただきます。早川先生からは、アミノグリコシドが治療に用いられる疾病を列記している部分が評価書にあるのですが、こちらに関連いたしまして、ExPECによって起こることが多いと理解していると。治療の記載が下痢原性大腸菌の記載のすぐ後にあるため違和感があつて、治療の対象がExPECで主に起こる感染症であることが分かるように記載したほうが良いというコメントを頂戴しております。

これを受けまして、49ページに戻っていただきまして、まず18行目に病原大腸菌が下痢原性大腸菌と腸管外病原性大腸菌に大別される旨を記載いたしまして、22～23行目にかけて下痢原性大腸菌の記載をまとめてあります。さらに34行目以降に腸管外病原性大腸菌の記載を行うように整備をいたしました。これで明確になったかと思えます。なお、今、事務局で気がついたのですけれども、34行目に「腸管外病原性大腸菌」の後に「(ExPEC)」と書いてあるのですが、腸管外病原性大腸菌の記載は、その前にも出てきておりますので、「(ExPEC)」の位置は修正させていただきます。

次に51ページを御覧ください。こちらは同じく、ハザードの特定に係る検討の部分で腸球菌の部分です。池先生より治療に用いる薬剤及びその条件の追記を頂いております。また、その根拠も提出いただいております、こちらは確認いたしましたところ、2014年に公表されているものとなっております。頂戴した根拠を拝見いたしますと、米国のプラクティスのようにも見えますので、この追記が適切かというところについては、御検討いただければ幸いです。

座長、取り急ぎ51ページまで、前回からの宿題及び追加修正につき御説明をいたしました。この修正で良いか御審議をお願いいたします。

○荒川座長 ありがとうございます。それでは、ただいま事務局から御説明いただきましたけれども、説明いただいた範囲で何か修正意見などコメントがありましたら、お願いします。コメントを出していただいた、木村先生、池先生、早川先生、いかがでしょうか。

まず39ページ辺りの表10の遺伝子の名前の直し方、抗菌薬の省略形を変更したりなどが中心ですが、よろしいでしょうか。池先生、よろしいですか。表10などですね。

○池専門参考人 結構です。aac (6') の耐性プロフィールを修正させていただきました。aac (6 ') による不活化薬剤はASM (米国微生物学会) の総説ともう一つはアメリカの教科書にも、記載がございます。以上です。

○荒川座長 次に49ページ辺りの記載、あるいは48ページの記載、この辺りはいかがでしょうか。その前にも46ページも事務局から修正が入っておりますけれども、そこら辺の記載については、コメントがもしある方は挙手をお願いいたします。どなたかございますか。

それでは、早川先生、今、事務局から51ページの辺りまで説明がありましたけれども、早川先生から幾つかコメントを頂いておりますけれども、この修正内容でよろしいかということです。具体的には、最初は、48ページ、49ページ辺りにコメントを頂いておりますけれども。

○早川専門委員 ありがとうございます。大腸菌のExPECは非常に明瞭に直していただいたと思います。私からは特に追加はございません。

○荒川座長 どうもありがとうございました。あと51ページの辺りで、池先生から詳しい記述をしていただいておりますけれども、*E. faecalis*は確かに様々な薬に感受性を残していますので、アンピシリンやアミノグリコシドの併用で治療するということが国内でも推奨されておられると思いますけれども、*E. faecium*は難しいのでバンコマイシンや、ダプトマイシンのようなものを使うなどということは推奨されているかなと理解をしておりますけれども、濃度を500mgや2,000mgなどストレプトマイシン、こういう濃度をここに詳しく書き込むということはどうなのでしょうかね。池先生、いかがでしょうか。

○池専門参考人 これは問題があって、腸球菌はアミノ配糖体に比較的感受性であっても高いところがありますね。獲得耐性で非常に高くなると。そこで治療方法として、アミノ配糖体のいわゆる獲得耐性を持っていない菌と、そして、耐性になって高度になっているものを、一般に治療の方法として区別しているのが一般的かと思います。*E. faecalis*の場合ですね。*E. faecium*もそうでございますが、感受性菌、いわゆる獲得耐性を持っていない*E. faecalis*に対しては、これは昔から一般的な方法として、アンピシリンとストレプトマイシンで併用を行うのは一つで、では、その高いものに対して、どうするかが大きな問題になってまいります。そこで区別して記載をしているということかと思えます。これはアメリカのガイドラインではなくて、ここに出典を書いておりますが、2014年にアメリカのNIHの出版で総説、腸球菌の全ての総説を世界中の腸球菌の学者が書いたのです。その中にこういった治療方法も文献、基礎データと臨床データとの論文に基づいて、ここの総説の中にこういう記載がございましたので、それで引用させていただいております。

○荒川座長 この記述で例えば20行目～21行目の場合は、ストレプトマイシンの後に括弧が入って用量が書かれていますが、23行目の場合は「ゲンタマイシン又はストレプトマイシン耐性500mg/L又は」と、少々記述の仕方が違うのですが、これはゲンタマイシン又はストレプトマイシン耐性株についてはという、そういうことですか。

○池専門参考人 そうですね。この記載は総説の中の論文にあります。これはMICではなくて、1個でもコロニーがこの濃度のプレートに生育していれば、それ以下又はそれ以上使っている

ようです。したがって、MICとは違って、コロニーの耐性として表示されております。500mg/Lの寒天培地にコロニーが生育するという意味として書いているようでございます。ここは整理したいと思います。

○荒川座長 分かりました。

○池専門参考人 もう一つ、これは事務局の（案）に書いてありましたが、ストレプトマイシンなどが使えない場合に、アンピシリンとセフトリアキソンの併用が行われています。元来、腸球菌はセファロスポリンあるいはセフェム系に対しては自然耐性ですがアンピシリンとセフトリアキソンの併用で相乗効果があるというデータも、この総説の中に記載されております。アンピシリンとアミノグリコシドの併用の一般的な治療方法を記載しておいた方が良いと思います。

○荒川座長 ここは文章の意味が取りにくいところもあるので、池先生と事務局で分かりやすい表現に変えていただくことは必要かなと思います。

○池専門参考人 分かりました。

○荒川座長 52ページの再ドラフトは、事務局から説明はしていただけていないですね。では、52ページから説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。52ページの18行目から「(4)耐性遺伝子の伝達に検討」、こちらを御覧ください。こちらは前回の審議を踏まえまして、事務局で再度ドラフトを行ったものでございます。

まず19行目～22行目まで、こちらは何の耐性遺伝子を対象に話をしているのかというところを記載したもので、今回は表10の記載にされている遺伝子全般を対象にしたという旨、記載してあります。なお、「アミノグリコシド不活酵素遺伝子の中でaac (6') がアジアでは検出頻度が高いとされている」という記載を池先生が追加いただきまして、それに対する根拠となる論文も提示いただいているところでございます。

次に、23行目～26行目の前半まで、こちらはドナーの記載でございます。「アミノグリコシドを動物用医薬品として使用した場合に選択され、食品を介してアミノグリコシド耐性遺伝子を保有した状態で人の腸管内に到達し、人の腸管内に一定期間定着することで、他の腸管内常在菌へ接合伝達性プラスミドを介して耐性遺伝子を伝達する可能性がある耐性菌は、大腸菌と腸球菌等が考えられた」と記載しております。また、前回の宿題といたしまして、等の中にプロテウスやクレブシエラが入るということで、こちらが分かるように脚注を付けてあります。

26行目の後半からレシピエントに関して記載をしております。「また、アミノグリコシドを治療に使用する可能性のある人の感染症のうち、原因菌が人の腸管内常在菌であるものは、大腸菌、腸球菌及び緑膿菌の感染症があると考えた」としております。こちらについては後ほど御説明いたします。「なお、黄色ブドウ球菌及びレンサ球菌については、接合伝達が一般的ではないため、耐性遺伝子の伝達は無視できると考えた」、こちらがレシピエントの記載です。

31行目～35行目は既存の文言でして、レシピエントは人の腸管内に常在している菌ですので、通常であれば大きな問題とはなりません。ですが、ハイリスクの場合は警戒が必要ですよとい

うことが記載されております。

次に53ページの1行目からですが、大腸菌と腸球菌を原因とする感染症に関しまして、アミノグリコシドを用いた治療について言及しています。繰り返しになりますが、併用使用が一般的で、通常、ほかの系統の有効な代替薬は存在するというを記載しております。黄色のマーカーで書かれているところは緑膿菌の記載でございます。

以上がこちらの記載ですが、事務局より一つ質問をさせていただきました。緑膿菌をレシピエントとして記載する必要があるか。こちらについて御質問させていただきましたところ、木村先生と池先生よりコメントを頂戴しております。

まず木村先生ですが、53ページの36行目からでございます。要約させていただきますと、レシピエントとしての緑膿菌については、記載を削除して良いとコメントを頂戴しております。理由といたしまして、緑膿菌の接合伝達に関する文献がほぼなかったこと。そして、緑膿菌が人の常在菌の一部とは考えられていないとする論文があること。こちらを挙げていただきました。

そして、池先生ですが、1ページめくっていただきまして、54ページの30行目から、こちらがコメントです。緑膿菌の伝達に関する御意見ですが、さらに1ページめくっていただきまして、55ページの3行目辺りに記載がございます。腸内細菌と緑膿菌のプラスミド接合伝達のための分泌機構の構造等が異なる可能性が推察されると。腸内細菌と緑膿菌間のプラスミドの接合伝達の論文はネガティブデータのため、論文として存在しない可能性があるというような御意見を頂戴しております。

以上、緑膿菌の取扱いに関しましては、木村先生と池先生、お二人からコメントを頂戴いたしました。いずれもレシピエントとして残すことについて積極的な支持はございませんでした。したがって、先ほど読み上げました緑膿菌に関する部分は、記載を削除することを提案しています。

もう一点、事務局から追加で御質問させていただきたいと思っております。前後して恐縮ですが、53ページの1行目でございます。こちらは感染症の名称といたしまして、菌血症と敗血症が併記されています。この2つの記載を併記する必要があるかというところを御質問させていただきたいと思っております。

以上、「(4) 耐性遺伝子の伝達の検討」に関して御説明いたしました。こちらの記載で問題がないか御審議をお願いいたします。

○荒川座長 ありがとうございます。それでは、52ページの青い字でドラフトしていただいた箇所について御意見など御指摘はございますか。コメントを頂きました池先生と木村先生、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○池専門参考人 結構です。これは僕自身も学生時代にやったことがあります。グラム陰性菌のプラスミドの接合伝達の実験は、問題になる菌から大腸菌に移すという実験が一般に行われます。大腸菌からほかの菌にというよりは、むしろ様々な菌から大腸菌に伝達されるかという実験ですが、緑膿菌から大腸菌への接合実験を相当やったのですが、やはり移りませんので、

こういった記載をさせていただきました。当時多くの方がやったと思いますが、そういう結果でございます。

○荒川座長 ありがとうございます。木村先生はいかがですか。

○木村専門委員 文章に書かせていただいたとおりです。接合伝達の文献も調べてみたのですが、自然環境での緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) の接合伝達で、かなり古い論文ですが、1論文見つけました。しかし、そのほかに人の腸内など動物腸内における接合伝達は、なかなか見つけられませんでした。緑膿菌は好気性菌なので、腸の中では優占種になりにくいので、接合伝達もないのかなと思います。文献を調べておりましたが、接合伝達の文献に関しては、ここに示した論文が1件見つかりました。この論文自体は、実はマウスの中で緑膿菌の接合伝達が起きるといようなことを書いた論文なのですが、ただ、論文の序文において御案内したように、一般的には緑膿菌は人の常在菌の一部と考えられていないこと、現在までに健康な人の緑膿菌調査の論文自体が少ないと記載されていました。保有率は大体0~24%という形で、54ページの真ん中頃に書かせていただいたような文献においてこれらの数字が引用されてありました。したがって、ヒト腸内における緑膿菌の接合伝達は完全には否定できないのですけれども、一般的な考え方としては、緑膿菌は腸の中で優占種にはなりにくいし、ましてやその場合、接合伝達となると、かなり優占種になってこないと起きにくいので、緑膿菌はレシピエントとしては考えなくても良いのかなと、ひとまず、そういうふうに書かせていただいた次第です。以上です。

○荒川座長 ありがとうございます。確かに緑膿菌と、そういう腸内細菌科あるいは腸内細菌目細菌の持っているプラスミドは、ミクロタイプですね。かなり違って、私も昔はそういう接合実験をやったことがあるのですが、大腸菌とかクレブシエラが緑膿菌に無理やり入れてやれば、入らないことはないのですけれども、安定になかなか、すぐ落ちてしまう、すぐに消えてしまう。そういう経験がありますので、ここについては、緑膿菌は入れなくても良いのかなというようには、個人的には思っています。

今、気づいたのですけれども、52ページの20行目で、「トランスポゾン及びプラスミド等の」というのがある。これは「プラスミド及びトランスポゾン等の」が、プラスミドは確かに接合伝達して菌から菌へ動くのですけれども、モバイルジェネティックエレメントですね。モバイルジェネティックエレメントというように考えると、プラスミドは可動性遺伝子の中には、あまり含めないと思うので、プラスミドとトランスポゾンを入れ替えたほうが良いかなと思うのですが、これは皆さん、いかがでしょうか。

浅井先生、それで良いですか。ありがとうございます。

ほかに先ほど事務局からお問い合わせがあった、53ページの1行目の菌血症、敗血症、臨床的には定義があって、それは時々変わったりするので、なかなか難しい言葉なのですけれども、この2つを入れるか、私の個人的な意見としては血流感染症、その後ろに尿路感染症がありますから、血流感染症という言葉に一本化しても良いかなというように思うのですが、早川先生はいかがですか。

○早川専門委員 ありがとうございます。そうですね。菌血症、敗血症は先生のおっしゃるように、尿路感染症の結果として起こるような場合も多いです。先生のおっしゃるように血流感染症とすることで、肺炎、尿路感染症、血流感染症というようにある程度、臓器が並ぶような形にもなりますので、それでも良いかなと思います。敗血症は菌血症に重症度が加味された概念です。今のままの記載であっても、こういった資料であれば良いのかなという気もしますし、血流感染症というふうに一本化することで、少し臓器ごとの記載にそろえたというのも、いずれであっても大丈夫かなというように思います。

○荒川座長 ありがとうございます。どうでしょうかね。原文のままで残すか一本化するか。ほかの方で御意見はございますか。それでは、原文のままで良いという方は青い札を挙げてください。血流感染症にしたほうが短くなって良いのではないかという御意見の人はいかがでしょうか。

浅井先生、お願いします。今、挙手の赤い札を立てていただきました。

○浅井専門委員 血流感染症で良いと思います。

○荒川座長 分かりました。それでは、血流感染症で、ここを尿路感染症、血流感染症という順番で書いていただくということで、事務局で調整をお願いします。

○早川専門委員 。少し今回の審議とは若干ずれるお話しかもしれないのですが、少し興味もあって、お教えいただければと思う点があります。緑膿菌と大腸菌の間で、接合で耐性遺伝子に移るのが非常に難しいということをお教えいただいたのですが、それは例えば、緑膿菌とほかのブドウ糖非発酵菌の間であれば、もっと簡単に起こる、あるいは大腸菌とほかの腸内細菌目細菌の間であれば、もっと簡単に起こるというカテゴリーの問題なのでしょうか。それとも、もう少し細かい緑膿菌という菌の特殊性という理解になるのでしょうか。

○荒川座長 私の理解では、大腸菌とクレブシエラなど、セラチアなどの間は、割と同じようなプラスミドが共有されているかなという気がしますね。やはり非発酵菌の場合は、緑膿菌と大腸菌の場合はプラスミドのタイプがかなり違うので、その大腸菌のプラスミドが緑膿菌にそのまま入って、ずっと定着するとか、その逆は、あまり起きていないのではないかなと。耐性遺伝子の場合はプラスミドを乗り換えることがあるので、共存しているうちに乗り換えるというようなことで移るということはあるのですが、なかなか実験的にそれを証明したりするのは難しいかなという、そんな印象ですね。

あと、アシネトバクターはあまりプラスミドを持ってなくて、大体DNAを取り込むと、プラスミドも普通のDNA断片も染色体にインテグレートしてしまうという傾向が強くて、緑膿菌とアシネトバクターは同じブドウ糖非発酵菌でも、私は違うかなという印象があります。なかなか菌種ごとに違いがありますし、なかなか一概には言いにくいのですけれども、腸内細菌目細菌の間では、比較的同じタイプのプラスミドを共有したりしている。そういう印象ですが、池先生はどうでしょうか。

○池専門参考人 先ほども申しましたが、緑膿菌から大腸菌等の腸内細菌へのプラスミドの接合伝達実験は、恐らく過去に相当の人が実験を実施したと思いますが、伝達しなく、ところが

緑膿菌—緑膿菌という形で実験をすると伝達されて、それで緑膿菌のプラスミドの研究は発展したのだと思います。これは菌が相当違いますよね。腸内細菌は好気状態と嫌気状態に生育し、緑膿菌は、生存域が酸素のある自然界に成育している菌です。

緑膿菌は栄養の少ない環境でも生育し、栄養の取り込み機構も大腸菌と異なります。多分、腸内細菌科も緑膿菌も伝達の基本的なところは似ていると思うのですが、IV型の分泌機構の構造が腸内細菌と緑膿菌で違っているのではないか。その研究はないのですが、そういう推測が可能か。リストラクションの問題があるかもしれません。というのは、特殊なプラスミドがあって、それは腸内細菌にも移るということは起こっておりますので、様々な可能性はありますが、全部推測の域を出ません。以上です。

○早川専門委員 ありがとうございます。

○荒川座長 ありがとうございます。ほかは、浅井先生はいかがですかね。浅井先生もそういうプラスミドの御研究をされておられました。

○浅井専門委員 私は、どちらかと言うと腸内細菌目の中での伝達のようなことしか実施していないので、緑膿菌はあまり扱ったことがないので、残念ながら、よく分かりません。すみません。

○荒川座長 ありがとうございます。それでは、この緑膿菌は52ページの青いところから削除することによろしいでしょうか。

それでは、続きまして、56ページ辺りから事務局の御説明をお願いします。その前に何か説明がまだ足りないところはありましたでしょうか。よろしいですか。

55ページ以降の説明を事務局でお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。それでは、56ページの8行目を御覧ください。こちらはハザードの特定でございます。こちらも前回の審議を受け、事務局で再度ドラフトをしたものです。9行目～12行目までは、いつもこれは評価書に記載している文言でして、今回は「アミノグリコシドを馬、牛、豚又は鶏に使用する」という前提で記載してあります。

13行目から、こちらが新たに今回から加わる記載です。「7. の検討の結果、発生、暴露、影響の各要素につき、該当する項目が全てAとなった細菌は特定されなかった。これは、アミノグリコシドを単独で有効性が期待できる濃度で用いた場合に腎毒性や超腸神経障害」、この「超」は失礼いたしました。聴覚の「聴」でございます。「聴神経障害などの副作用が懸念されることからβ-ラクタム系薬など他の系統の抗菌薬との併用使用が原則であり、また多くの場合別系統の代替薬が存在することが大きな理由である」と理由を記載しております。

ここから、今回は現行の評価指針にない考え方、すなわち影響Bもハザードの特定について検討の対象とすることにいたしますので、その理由を記載してあります。「しかし、併用使用や代替薬があるとは言え、畜産食品を介して人に感染し発症する可能性のある尿路感染症等の治療にアミノグリコシドが使用されること、そして、アミノグリコシド系統には異なる抗菌活性の薬剤が含まれていることから、多様な感染症の治療に用いられることや患者の基礎疾患等により治療薬の選択肢がアミノグリコシドに限定される可能性があることを考慮して、本評価

においては、影響に関してBとなったものも、ハザードに含めることが適当と考えた」。こちらが理由でございます。

25行目から、こちらは結論となっております。「畜産現場において選択された薬剤耐性菌が畜産食品を介して人に感染し、その薬剤耐性菌が原因で発症した場合に、人の治療現場においてアミノグリコシドの治療効果が減弱又は喪失する可能性があるものとして、大腸菌と腸球菌が特定された」と記載しています。

また、今回は耐性遺伝子の伝達についても検討いたしましたので、その旨28行目から記載しています。「また、畜産現場において選択されたアミノグリコシド耐性細菌が保有しているアミノグリコシド耐性遺伝子、人の腸内において人に病原性を有する大腸菌、腸球菌」、こちらは、緑膿菌は削除です、「に伝達された場合においても、アミノグリコシドの治療効果が減弱又は喪失する可能性があると考えた」。こちらが結論となっております。

こちらに関しまして、浅井先生と木村先生よりコメントを頂戴しております。浅井先生は影響Bも対象とする理由について修正意見を頂戴しております、青いマーカーが引かれている部分の見え消しになっている部分が先生の修正でございます。なお、一部、事務局でも追加で修正を加えていることを申し添えます。

また、木村先生からは、前回の審議を踏まえて正しく文章に反映されていると思う、緑膿菌は外しても良いのではないかと御意見を頂戴しております。木村先生のコメント、そして、前の審議も踏まえまして、緑膿菌は削除してあります。

以上が結論となります。この記載でよろしいか御審議をよろしくお願いいたします。

○荒川座長 ありがとうございます。それでは、56ページの8.の青字ですが、事務局で再ドラフトしていただきました。この記載について何か御意見などコメントなど、ございますか。池先生ですか。お願いします。

○池専門参考人 アミノグリコシドが他剤との併用使用が原則である理由について追記した方が良いと思います。アミノグリコシドは細菌の細胞膜の透過性が悪い菌が存在するため、他剤と併用が原則であることはすでに議論しました。併用することによって、もしかして、そのアミノグリコシドの量を減量することができる、あるいは治療を短期にすることができるということにおいて、副作用の問題がさらに改善されるという記載にしたほうが良いのではないかと。したがって、一義的には、例えば14行目ですね。これはアミノグリコシドが細菌の細胞膜の透過性が不良の菌が存在することという文章を加えていただければ良いかと思えます。透過性の問題を記載したほうが良いということでございます。以上です。「これは」の次に今、言ったような記載があれば良いかと。あとはこれで結構だと思います。

○荒川座長 例えば、アミノグリコシドは膜の透過性が悪いので、アミノグリコシドを単独で有効性が期待できる高い濃度で用いた場合に、というような、そんな感じで書けば良いですか。

○池専門参考人 というか、これは独立した問題です。これは細菌の細胞膜の透過性が不良の菌が存在すること。また、アミノグリコシドを単独で有効性が期待できる濃度で用いた場合にという「これは」の次に細菌の細胞膜の透過性の不良の菌が存在することという文章を入れ

ておけば良いかと思えます。

○荒川座長 透過性が悪いので高い濃度で使うという、あまり高い濃度は使わないですが、透過性が悪いのでということを書き込めば良いですね。

○池専門参考人 そうということです。一言入れたほうが良いかなと思えます。全体の評価書の流れからいって、入れたほうが良いかと思えます。

○荒川座長 そうですね。では、事務局でドラフトを少し考えていただきましょうか。

○池専門参考人 これは後でまた修正したものを事務局に送りますので、事務局で検討していただければ良いかと思えます。

○荒川座長 池先生でドラフトしていただけますか。

○池専門参考人 はい。

○荒川座長 それはどうもありがとうございます。

ほかに何かコメントはございますか。浅井先生、お願いします。

○浅井専門委員 浅井です。青字なのですが、こういうことかなと想像はしたのですが、このことで早川先生がおっしゃっていた部分が、きちんと反映しているのかを、早川先生に御確認いただければと思います。

○荒川座長 青いバックグラウンドでハイライトした箇所ですね。

○浅井専門委員 そうです。

○荒川座長 早川先生、いかがでしょうか。

○早川専門委員 そうですね。強いて言えば、ある系統の抗菌薬が丸々使えないときは、アレルギーや副反応が多いのです。このため、アミノグリコシド系統には異なる抗菌活性の薬剤が含まれ、多様な感染症の治療に用いられることが重要になります。副反応等により治療薬の選択肢がアミノグリコシド等に限定される可能性があること。基礎疾患の後に「や副反応」というふうに入れていただければ、大丈夫かなと思えます。

○荒川座長 分かりました。では、基礎疾患や副反応等という、副反応をそこに入れるということですね。

ほかに御意見はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。それでは、この部分について、アミノグリコシド系抗生物質については、大腸菌及び腸球菌をハザードとして特定したということで、少しドラフト部分の修正は必要ですが、そういう形で決定をしたいと思えます。では、以上に基づいて、事務局で作業を進めていただけますでしょうか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。本日の審議結果をもとに評価書（案）をさらに作成いたしまして、御審議いただけるように準備いたします。少々お時間を頂きますので、御承知おきください。

○荒川座長 お願いします。それでは、続いて、議題「（２）養殖水産動物に抗菌性物質が投与された場合に選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価について」であります。事務局から資料に基づいて説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

それでは、資料3をお手元に御準備ください。ざっと説明のみさせていただきます。養殖魚は御存じのとおり、2019年以降、少なくとも5回、本件に関して審議を行っております。評価要請事項のおさらいですが、現行、評価要請をされているのは、マクロライド系、テトラサイクリン系、スルホンアミド系を養殖水産動物に使用した場合に選択される耐性菌の食品健康影響評価となっております。そして、その評価を進めるために現在、養殖水産動物に対する評価方法の確立、こちらを目指しているところでございます。

さて、「4. 留意事項」でございますが、過去の審議におきまして、環境については評価の対象としないこととなっております。また、耐性遺伝子に関しましても、分からないことが大変多いので、できる範囲で考慮するというようなことが決まっております。

5が現状の説明となっております。現在、ワーキングではトライアルを実施中でございます。トライアルの対象なのですが、最もシナリオが簡単なブリにマクロライド、すなわちエリスロマイシンを使用した場合に選択される薬剤耐性菌の評価をとりあえず1回実施してみましようということで試行しているところでございます。

前回、ハザードの特定まで実施してみました。ですが、少なくとも現行、我々の前にある情報に基づきますと、ハザードは特定されませんでした。その大きな理由が2つございます。まず1つ目なのですが、格づけをいたしますと、発生の部分の多くがCになってしまうこと。もう一つは、格づけしますと、暴露と影響、こちらが両方Aになるものが存在しない。言い換えますと、魚介類を介して人に感染してマクロライドを用いて治療する、こういった細菌が存在しなかったということが挙げられます。

この結果を受けまして、3つほど、前に進むために行う作業に合意しております。次のページに行っていただきまして、(1)発生がCとなるものの取扱い。こちらを何か改善点を模索しましょうという宿題がまず1点目でございます。

そして、2点目、こちらは根本解決にはならないのですが、影響とばく露がAAにならなかったことに関しまして、今回エリスロマイシンとブリの組合せでやりましたが、ほかのものでやったら、もしかしたら該当するものがあるかもしれないため、とりあえず、ほかのものを用いて1回ハザードの特定を実施してみましようという作業が特定されております。

最後に(3)ですが、ブリのエリスロマイシンでは、ハザードが特定されませんでしたので、これが本チャンだったら、ここで作業は終了なのですが、今回はトライアルですので、最後まで1回、何かしら仮のハザードを仮置きして、最後まで実施してみましようということについて合意をしています。大変申し訳ございません。(3)で仮置きするハザードが、**Vibrio**と**Lactococcus**双方が書かれているのですけれども、こちらは前回の審議の結果、選出したのは、**Vibrio**のみでしたので、**Lactococcus**は削除いただければと思います。大変失礼いたしました。こちらのミスでございます。

3つほど、やらなければいけない作業があるのですが、本日は時間的な制約もございまして、取り急ぎ(1)と(2)の審議をしたいと思っております。前置きが長くなりましたが、(1)と(2)に関しまして、詳細な御説明をさせていただきます。

○門脇評価専門職 それでは、私から説明をさせていただきたいと思います。本日の審議内容の（１）と（２）については、主に資料４を使って説明したいと思います。それでは、資料４と参考資料１～３をお手元に御準備ください。参考資料１～３は右肩に参考資料１と書かれているものでホチキスどめの資料になっています。

まずは資料４の１を御覧ください。発生がＣになるものの取扱いについて御説明いたします。先ほども矢野から説明がありましたが、養殖魚の場合はハザードの検討の対象になる細菌が耐性を有しているかどうかという報告がないことが多く、Ｃになりやすいという状況になっています。

参考資料１～３を御覧ください。参考資料１～３は、それぞれテトラサイクリン、ページをめくっていただいて、スルホンアミド、もう一つページをめくっていただいて、マクロライド系抗菌性物質のハザードの検討結果を簡易表としてまとめています。テトラサイクリンとスルホンアミドについては、この後、御審議いただきますが、一旦ここは１の発生の列を御覧いただきたいと思います。ＡやＢとなっているものも幾つかはありますが、ほとんどがＣというようになっています。これを踏まえた対応として、２つ、事務局より提案をしたいと思いません。

１つ目ですが、当面は発生に関しては、原則Ａとしてハザードの特定を行うこととして、これを評価指針に導入することです。明らかにばく露しない細菌、例えば人の体内にしかいない細菌ですとか海水魚の話をしているときに淡水にしか存在しない菌などについては、引き続きＣという形で対応をしたいと思いません。

資料４の提案①の赤字で追加した部分ですが、福田先生から従来の評価結果も分かるように表記を工夫すべきというコメントも頂いておりますので、従来の基準による判定結果も併記するなどして明確化したいと思っております。

①の提案について、ほかの専門委員からもコメントを頂戴しております。資料４の１ページ目の中段からまとめていますが、木村先生と小西先生と福田先生から、リスクの過小評価を避けるための対応としては妥当であるとのコメントを頂戴しております。また、早山先生から、今回、発生についてＣと判定したものについて、報告に基づいてＣと判断できるものはどれくらいあるのかとのコメントがございましたが、今回は従来の基準に照らし合わせて参考資料を作成しております。このため、Ｃになっているものは全て報告がなかったものとなります。このため、今回は、書き分けはしておりません。

提案の２つ目に移ります。発生状況が分からないのであれば、耐性の状況を調べたら良いという御意見もあるかと思しますので、②に書いてありますとおり、養殖水産動物におけるモニタリングデータの充実を図ること。発生に関する知識の集積を図るということを農林水産省に推奨するというのを提案したいと思います。こちらについて、木村先生よりデータを充実させる対象菌を指定してはどうかとのコメントがございました。現在、農林水産省から評価要請をされている抗菌性物質の中には、例えば、うなぎに使われるものもありますが、そのうなぎのモニタリングデータは、ほかの魚種と比べれば多くはないという状況もございます。

他方、現在の畜産や水産のモニタリングを行いながら、評価に必要なデータを集めていくということから、赤字で追加したように、必要に応じてJVARMの対象とする細菌を見直すことを推奨するという書き方にしています。まずは発生がCとなるものの取扱いについて、御説明いたしましたので、この点について、まずは御審議いただきたいと思います。座長に一旦お返しいたします。よろしくお願いいたします。

○荒川座長 ありがとうございます。それでは、発生がCとなるものについて、事務局から説明を頂きましたが、コメントを頂きました木村先生、小西先生、早山先生、福田先生、追加のコメント等はございますか。いかがでしょうか。事務局からの提案は、①と②。

木村先生、お願いいたします。

○木村専門委員 今、思い付いたことで申し訳ないのですが、発生のデータがないのですべての細菌を発生評価Aにするというなかで、その除外規定として、明らかに人の体内にしか存在しない菌や、水圏に存在しない菌（淡水・海水）についてはCとするとしています。これで良いと思いますけれども、その水圏に存在しないという表現の意味について、少々確認をしておいたほうが良いと思います。これは水圏を本来の生息域としない細菌という理解でよろしいですよ。水圏に存在する、しないだけで判定してしまうと、例えば後で議論になるサルモネラなどは、鳥の糞などや河川水の流入により、沿岸海域に存在している場合もある海水環境におけるサルモネラの分布事例は非常に少ないのですが、存在している事例報告もある。しかし、薬剤耐性菌獲得の発生評価の観点からすると、サルモネラが海域で耐性菌を獲得するとは考えにくいので、いずれにしても、これはCになると思うのです。ただ、この存在しない菌というのは、いや、サルモネラは存在していますとってしまうと、少々困ったことになるので、ここの水圏に存在しないというのは、意味としては、その水圏は本来の生息域としない菌という理解にしたほうが良いのかなと考えます。文言を変えるのも、もしかしたら一つですが、確認も含めて発言させていただきました。

○荒川座長 ありがとうございます。水圏に存在しないというふうに強く否定的な文章ではなくて、その水圏の周りにしか存在しない菌など、そんな意味ですかね。

○木村専門委員 そうですね。周りにしか存在しない。それでサルモネラなどを具体的に想定すると、その部分に入るので、Cになるので、良いかと思います。私も言葉が今、確定的な表現ができないのですが、その水圏を本来の生息域としない菌、でも良いのかなと。

○荒川座長 浅井先生、お願いいたします。

○浅井専門委員 木村先生にもお聞きしたいのですが、お話の中で、その水環境に何らかの形で生息はしているけれども、多分、発生の部分で問題になるのは、魚に定着するかどうかかなと思うのですよね。そうすると、例えば対象魚種と共生する細菌などという表現では、また変なのでしょうか。

○木村専門委員 すみません、これについては、私はあまり限定しないほうが良いかなと。海水は畜産と違って、例えば腸内細菌と言っても、ほとんど中と外が一緒で、水が流れているので、あまり宿主特異性が、畜産と違って、拡散するので、それはあまり厳密に限定してしまう

と、かえって縛り過ぎてしまうかなと思います。

○浅井専門委員 なるほど。分かりました。ありがとうございます。

○荒川座長 ほかはいかがでしょうか。よろしいですか。そうしますと、この文章を、その水圏を本来の生息域としない菌というような、ただいま木村先生から提案があったような文章にすることでよろしいですか。それでは、特に御意見もないようですので、そのようにさせていただきます。

あと、ほかはいかがでしょうか。小西先生、御意見を頂いた福田先生、早山先生、よろしいでしょうか。この提案①と②ということで、若干の文章の修正をした上で、①と②という提案でよろしいかどうかですけれども、早山先生から同意のプレートが挙がりました。ほかの先生もよろしいですか。浅井先生。

○浅井専門委員 すみません。農林水産省に何か提案をするのでしたら、例えば畜産の場合ですと、指標菌の関係と食中毒菌という形でのセットでモニタリングを構成していますので、食中毒菌もモニタリングするような形の提案を併せてしたらどうかと思います。

○荒川座長 具体的には。

○浅井専門委員 今回ハザードとして挙がっていた *Vibrio parahaemolyticus* のようなものは、いるのかいないのかは少々よく分からないのですが、そういうのも含めて調査を、という。

○荒川座長 そうすると、発生に関する知見の集積を図ることというところに、食中毒の原因となる菌も含めて、発生に関する知見の集積を図ることを農林水産省に推奨するという、そんな感じですか。

○浅井専門委員 そうですね。

○荒川座長 分かりました。では、事務局は、そのような形でお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

○荒川座長 福田先生、お願いいたします

○福田専門参考人 福田でございます。今回のこの提案で、私は何の問題もございません。ありがとうございます。

○荒川座長 どうもありがとうございました。それでは、この事務局からの提案を基本として、皆さんに御承認いただいたということで、作業を進めていただけますでしょうか。よろしくお願いたします。

○門脇評価専門職 承知いたしました。

○荒川座長 それでは、続きまして、引き続き、事務局から説明をお願いいたします。

○門脇評価専門職 承知いたしました。続いて、資料4の2ページ目、ページ番号を振ってなくて恐縮ですが、1ページめくっていただいて、中段の2を御覧ください。宿題の2つ目となっておりました、テトラサイクリン系及びスルフォアミド系抗菌性物質を養殖水産魚に使用した場合のハザードの特定の検討について、まずは御説明いたします。その後、事務局の検討結果について御審議いただきたいと思います。結果については、先ほどもみていただいた、参考資料1～3にまとめています。

この説明に先立ちまして、まず参考資料4と5をお手元に御準備ください。参考資料4と5は右肩に参考資料4-1あるいは5-1と書かれていて、ホチキスどめになっている資料です。簡単に御説明いたしますが、ハザードの検討の対象とする細菌の洗い出しについてです。テトラサイクリンとスルホンアミド系については、参考資料4-1～4-4、マクロライドについては参考資料5-1～5-4という形でまとめております。

洗い出しの方法は、繰り返しにはなるかもしれませんが、テトラサイクリンとスルホンアミドが有効成分として含まれている動物用医薬品の適応症の原因菌となっているもの。暴露については、国立感染症研究所のホームページにおいて食中毒と腸管感染症に列記されている感染症の原因菌ですとか、WHOやFDAのホームページにおいて、food borne diseaseの原因菌としてファクトシートなどが作成されている細菌。影響については、感染症法における1類～5類感染症の原因となる細菌をそれぞれリストアップし、まとめたものが参考資料4-1、5-1の1ページ目にリストとしてまとめているものです。この洗い出した細菌でハザードの特定を行った結果が、参考資料1～3となっております。

参考資料1-3に戻っていただけますでしょうか。こちらが現行の評価指針の基準に沿って、A、B、Cの格づけを付けたものです。事務局案では、発生、ばく露、影響全てがAとなる菌種というものは、テトラサイクリンにおいてもスルホンアミド系抗菌性物質においてもございませんでした。このハザードの特定結果の事務局案について、先生方に御意見を伺いましたところ、このトライアル結果について、木村先生と小西先生からコメントを頂いております。頂いた部分については、参考資料1～3のセルを黄色でハイライトしているものです。

詳細については、資料4の4ページ以降を使って御説明したいと思います。資料4の4ページ目を御覧ください。よろしいでしょうか。

木村先生から、まず*Vibrio vulnificus*と*Vibrio parahaemolyticus*については、ばく露をBからAにしたほうが良いとのコメントを頂戴しております。*vulnificus*については、九州でシャコですとか魚介類等の喫食が原因とされるアウトブレイクの報告があったことを理由として、ばく露をAにしたほうが良いとのコメントを頂いております。また、*V. parahaemolyticus*については、20年以上前には、日本の食中毒の原因菌としてはメジャーなものだったこと。また、近年、中国や豪州の近隣国で発生件数が増えていることを理由として、ばく露Aにしてはどうかというコメントを頂いております。

他方、これらは食中毒の原因食材が抗菌性物質の対象魚種ではないことから、ここについては御審議いただく必要がございます。その対象魚種について、事前に事務局から提示しておらず、コメント照会の際に御確認いただく際に混乱を招いてしまい、申し訳ありませんでした。

その具体的な対象魚種については、参考資料1～3の上に赤字で示しているものです。テトラサイクリンであれば、参考資料1の上に、すずき目など、にしん目、うなぎ目、かれい目、ふぐ目が含まれております。スルホンアミドの単剤であれば、すずき目や、にしん目や、こい目、うなぎ目などで使われているといった状況になっています。

続いて、木村先生と小西先生から、*Salmonella enterica*については、ばく露をCからBにし

てはどうかとのコメントもございました。こちらについては、日本で、うなぎによるサルモネラ食中毒が発生していることが理由となっています。

最後に木村先生から、セレウス菌とボツリヌス菌とウェルシュ菌と黄色ブドウ球菌ですね。こちらについては、毒素型食中毒の原因菌となっていることから、ばく露についてはBからCに変更してはどうかとのコメントがございました。

仮にコメントのとおりばく露がAとなり、さきに御審議した発生をAとする対応、影響についてはアミノグリコシドのようにBについても考慮するというような形で、それぞれ条件を緩和すると、ハザードが特定される菌が出てくるという結果になりますが、まずはテトラサイクリンとスルホンアミドのハザードの特定表の事務局案について確定するため、まずはこの点を御審議いただきたいと思います。一旦、座長にお返しいたします。よろしく願いいたします。

○荒川座長 どうもありがとうございました。それでは、木村先生と小西先生と早山先生からコメントを頂きましたけれども、何か追加の御説明はありますでしょうか。

小西先生、お願いいたします。

○小西専門委員 *V. vulnificus*なのですからけれども、木村先生がおっしゃっていますように、BからAに変更でも良いのかなと思います。食中毒起因菌ではないのですが、やはり *V. vulnificus* の感染症は、経口摂取によって引き起こされていることが多いということもありますので、やはり食品に起因するという点で、Aでも良いのかなと思いました。以上です。

○荒川座長 ありがとうございます。ほかにコメント、御意見はございますか。これは魚など、そういう水産動物の養殖に抗菌薬を使うことによって選択されてくるような耐性菌かなと、耐性に関する評価かなと思うのですが、シャコは実際には養殖しているという話は、あまり僕も知らないのですが、エビは養殖されていますよね。シャコの養殖はかなり国内など海外で行われているのでしょうか。

○木村専門委員 私は、その部分はよく分からないので、もしかしたら廣野先生など水産系の先生が詳しいのかもしれませんが。

○荒川座長 廣野先生、いかがでしょうか。

○廣野専門参考人 海洋大の廣野です。シャコの養殖は、私も聞いたことがなくて、東南アジアでは、結構、日本のシャコより大型なシャコがありまして、食用として食べられているのですが、養殖はまだできておらず、東南アジアの企業などが、これからシャコの養殖を手がけたいという話を聞いている程度ですので、養殖はされていないというように思います。

○荒川座長 そうすると、シャコは海岸に住んでいる動物かなというように理解しているのですが。

○廣野専門参考人 そうですね。沿岸域に住んでいます。

○荒川座長 その近くで例えば魚の養殖をして、その養殖の箇所に抗菌薬を使うと、それがその周りの海岸にも広がって、その影響でシャコが持っている *Vibrio* などが、耐性になったりするというようなことも一応想定はされるという、そういう理解でよろしいですかね。

○廣野専門参考人 可能性がゼロではないとは思いますが、シャコは砂の中に潜っていますので、そういう海岸があるようなところで養殖というのは、あまり行われていないと思いますので、可能性としてはゼロだということとは言えないですが、限りなくゼロに近いのではないかと思います。養殖に使われた抗菌剤によって、シャコが持っている細菌が耐性化するの、ですね。

○荒川座長 分かりました。可能性はゼロではないということで、一応リスクはある程度考慮してということですね。あとは *V. vulnificus* も西のほうは、九州とか沖縄など多いという理解で、私の理解だと、けがをしたときに感染するという。食中毒としても *V. vulnificus* は、結構やはり国内で起きているという理解でよろしいのですかね。

○木村専門委員 私もこの文献を読む限り、1つ目の文献は、お医者さんが病院レベルで *V. vulnificus* が西日本で発生しているということを調べて、その論文では、原因食までは分かっています。もう一つの論文は、シャコを原因とした *V. vulnificus* 事例ですが、これはむしろ小西先生がお詳しいのかもしれないですね。具体的にシャコを食べることによって起きているということなのですが、どういう作用メカニズムでなっているかというのは、小西先生は御存じですかね。

○小西専門委員 *V. vulnificus* を要するに摂取して、いわゆる胃腸炎を起こすということは、そんなにはないのではないかなと思います。*V. vulnificus* の場合は経口摂取したものが、例えば免疫不全の方など、肝硬変、特に肝臓だったと思いますが、それが弱い方ですと、要するに腸から血流の中に入って、それで敗血症なりを起こすすとか、創傷感染を起こすというようなことで、いわゆる食中毒という感じではないと思います。

○荒川座長 あと、サルモネラもCからBという御提案がありますが、確かにサルモネラも魚を食べてなる場合もあるのですが、サルモネラは恐らく海の真ん中の塩分の濃いところにはあまりいない菌だと思うので、水揚げをした後に加工したり、洗ったりなどする過程で、その水が汚染していて、ついでに菌が付いてしまうというようなことが多いのかなという気がするのですが、この辺の実態はどうなのでしょう。サルモネラは実際に海の中で養殖している魚から、魚の腸管とかエラなど、そういうところからサルモネラは結構出るのでしょうか。

○木村専門委員 木村です。おっしゃるとおりで、あくまでもこのCからBにというのは、私と小西先生はばく露の立場であって、水産物からそういう感染症がまれにしか起きないため、現時点でCに判定されているわけですが、実際には、前回ワーキンググループで小西委員が指摘されたように、うなぎでわが国でしばしばサルモネラを起因とする食中毒が起きています。また、ここで、文献で挙げたように水産物などでも起きている。現在、先週くらいに起きたので、いわゆるサーモン寿司で明らかにサルモネラ食中毒が起きて、アメリカ西海岸で問題になっています。その原因が、恐らく加工食品上での衛生管理の悪さでのサルモネラ汚染だというふうに考えられます。ただ、一方で、沿岸水におけるサルモネラの汚染が原因だったのかは、これは結局、分からないのですよね。最終的に理由は分からないということで、ただ、沿岸水も鳥の糞など河川水の流入があって、サルモネラは一時的に汚染する可能性もあることは事実

です。

僕も調べてみたのですが、日本では、広島大学の先生が瀬戸内海でもう30年、40年前にサルモネラの汚染という研究発表をされておりまして、沿岸水にサルモネラが一応分布しているという報告はあります。ただ、一方で国際的にみても、サルモネラの沿岸水での汚染は、かなり少ない、もしくは稀だというのが一般的な考え方です。サルモネラ菌は沿岸水を汚染する可能性は全く否定できないですが、恐らく河川水の流入、鳥の糞等で、まれに汚染しているケースがあるというのが実態だと思います。

○荒川座長 ありがとうございます。ほかはいかがでしょうか。何か御質問など御意見はよろしいでしょうか。

○早川専門委員 すみません、話が戻ってしまうのですが、*V. vulnificus*についてなのですが、臨床からは3つの病型を主に考えることが多いです。3つ目はほとんど見ないのですが、1つ目は、**primary septicemia**です。一時性敗血症と呼ばれるもので、肝硬変等の基礎疾患がある方が、カキなど魚介類を食べることによって重篤な敗血症を発症するという病態です。

2つ目が、創部感染に伴うもので、これもやはり肝臓等に基礎疾患のある方が、傷の感染をきっかけにして、そこから*Vibrio vulnificus*が敗血症のような病態を呈する。

3つ目が、私自身は見たことがないのですが教科書的には記載のある、**gastroenteritis**ですね。胃腸炎様の症状を起こすことが、記載があったように思います。

○荒川座長 ありがとうございます。そうしますと、ほかはないようでしたら、参考資料1～3の事務局から提案がある、要するにCにするかBにするか、AにするかBにするかというところの判断ですが、*V. vulnificus*など、サルモネラの話がありましたが、これは例えば、参考資料1の*Bacillus cereus*は、ばく露がCかBか、どちらが良いかというような、これは一つずつ、この場で皆さんの御意見を聞いて埋めていきたいと思いますが、*Bacillus*については、いかがでしょうか。これは実際に、こういう魚の仲間の人に対してばく露される可能性は、Bが良いかCが良いか。これは事務局が、もともとはBだったのをCに。

小西先生、お願いします。

○小西専門委員 小西です。*Bacillus cereus*が魚から感染するという事は、あまり聞きませんので、私はCでも良いかなと思っております。どちらかと言うと、*B. cereus*がパスタとかお米など、そういうところで食中毒が起こるので、魚という感じではないと思います。

○荒川座長 そうですね。炭水化物などから来ると言う場合が多いかなと思います。これは事務局にお尋ねしますが、これは黒く塗ってあるのが、もともとの案で、赤い字で書かれているのは、新たに検討してはどうかという、そういう意味ですね。

○門脇評価専門職 座長の御認識のとおりです。

○荒川座長 では、一つずつ。*Bacillus cereus*はCでよろしいのではないかと。Bが良いという方はおられますか。では、*Bacillus*については、C。

あと、*Clostridium botulinum*など、*Clostridium perfringens*ですけれども、これも最初の案ではBでしたが、Cでどうかということです。*C. botulinum*は、魚にはあまり。腸管の中に

はいるのかもしれませんが。例えば、あゆなど、いるのかもしれませんが、これは主に海水魚ですね。すずき目、にしん目。うなぎがあるか。いかがでしょうか。

小西先生、お願いします。

○小西専門委員 *Clostridium perfringens*は、確かに毒素性食中毒なのですが、その菌を経口で腸内に摂取して、そこで毒素が産生されて中毒が起こりますので、菌のばく露は、あるような気がするのです。菌も摂取しないと起こりませんので、そういう意味では、Bが良いのかなというふうに考えます。

○荒川座長 *C. perfringens*がBですね。*C. botulinum*はいかがでしょう。

○小西専門委員 *C. botulinum*が魚にどの程度いるかは分からないのですが、ただ、全くいないとは言い切れなようなところもありますので、同じような理由で、*C. botulinum*もBでも良いのかなというふうに思います。

○荒川座長 暴露御専門の小西先生からは、*Clostridium*については、*C. botulinum*と*C. perfringens*はBでよろしいのではないかと御意見ですが、これはいかがでしょうか。

木村先生、お願いいたします。

○木村専門委員 これはむしろ事務局に教えていただきたいのですが、これは事務局がBに上げてきたのは、統計的にこれらの菌で、水産物関係で食中毒の事例があったという定義で上げてきているのだと思うのです。私が今回これはCで良いのは、食中毒事例があったかどうかなど、あるいは水産物から菌自体がばく露される可能性があるかではなくて、そもそもこれはセレウスだったらセレウリドなので、抗生物質の治療という概念が存在しないと考えるからです。ボツリヌスもボツリヌス属なので、抗生物質の治療という概念が存在しない。ウェルシュ菌も小西先生がおっしゃったようなメカニズムですが、抗生物質の治療の概念が、これは、私は自信がないのですが、存在しないのではないかと思います。ブドウ球菌もエンテロトキシンによる毒素型食中毒なので抗生物質治療という概念がそもそも存在しない。私は、ここはもう少し整理しないといけないのですが、ばく露の立場は、食品とともに菌にさらされる可能性のみで判断するのか、そもそもこの菌がさらされたとしても、毒素型なので、その菌による感染がなく、したがって、そもそも抗生物質の治療自体が存在しないという意味ではという観点で、これはCではないかと思った次第です。この辺りはどうなのでしょう。一度、整理をさせていただくように教えていただければと思うのですけれども。

○荒川座長 ばく露については、食品に菌が付いていて、それが人間に感染するかどうかというようなことと私も理解をしているのですが、その点では、そういう海産魚、水産の魚など、そういうものにそれが付いていて、それが原因で、それにばく露されてくる可能性は非常に低いかという印象はしますね。ほかの委員、いかがでしょうか。

小西先生はばく露がBで良いのではないかと御指摘で、木村先生はCでもよろしいのではないかと御意見ですが、なかなか微妙な判断だと思います。実際にもしそういう治療など何かを考慮すれば、影響で評価することになるのかなと思うのですが、ばく露という視点では、Cでも良いのかなという気がするのですが、ほかの方はいかがでしょうか。佐々木先生な

ど、廣野先生、いかがでしょうか。あとは古下先生。

古下先生、お願いします。

○古下専門参考人 古下です。これはボツリヌスということは、基本的に水産物の場合などだと加工食品、特にレトルト食品、いわゆる缶詰ということになるかというように思うのですが、そういったものも今回のばく露の対象として考えるということになるのでしょうか。

○荒川座長 もともとその魚がボツリヌス菌を持っていて、それが真空パックとか缶詰などになって中で増えるというような事態は、今回は事務局は想定していることでよろしいかと思えます。

○古下専門参考人 想定しているということですね。

○荒川座長 事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。先ほどの木村先生からの御質問も併せて回答させていただきたいと思えます。あくまで事務局の理解でございます。先ほど木村先生からは、菌が感染するのみで良いのかと。あるいは感染して人に悪さをして、それに対して治療をするという行為までワンパッケージで見なければいけないのか。こちらについて御質問を頂いたと思っております。あくまで事務局の考えではございますが、後者であると理解しています。水産現場で選択されてきまして、食品にくっついて、それが感染して悪さをして治療をする、この一連の流れをこの3段の格づけでみていると理解をしております。

確かに食品の中に含まれていて、人間に感染をするものの悪さはしないというものも当然あるとは思いますが、その場合は耐性遺伝子を悪さをするものに渡さなければいけないという工程がございますので、それはまた耐性遺伝子の伝達の部分で考えるというふうに理解をしております。

また、木村先生がおっしゃったとおり、今までばく露の部分でトキソイドを、毒素原性の食中毒に関しては、対象にしなかったというところは確かにございます。というのも毒素が原因なので、抗菌性物質を用いて治療をしないのですね。したがって、いずれにせよ、影響がCになるのが分かっているので、外していたというところはございます。すごくばく露を慎重に議論いただいても良いのですが、どうしても影響がCになるので、あまり時間をかけても無駄だったという経緯はございます。

古下先生の御質問に回答いたしますと、魚に由来するボツリヌスが入っていて、それが人間に悪さをするというものであれば、ばく露対象です。もしそれがすごく日本国内で問題になっているのであれば、ばく露をAにすることも可能です。ですが、いずれにせよ、恐らくですが、これは臨床の先生に聞かないと分からないですが、影響の部分がCになるので、いずれにせよ選ばれないという工程を経ることになります。というわけで、端的に回答いたしますと、対象でございます。以上です。

○古下専門参考人 ありがとうございます。そうしたら、一応そうは言っても、まぐろなどの缶詰で、たしかボツリヌスなどが前にあったような、少々記憶が曖昧なのですが、あったような記憶があるのですが、そういったものも魚由来かどうかは分からないという場合のときには、

影響評価としては認めないという考え方になるのだらうと思いますが、どうなのでしょう。原因がはっきりしないものは、ばく露としては認めないということですね。

○荒川座長 まぐろの中にボツリヌス菌がいて、それが食品に混じったのか、あるいは加工の段階で混じっている可能性がある場合は、今回の評価では、それはあまり考えないのかなというように私は考えています。

○古下専門参考人 分かりました。ありがとうございます。そうしたら、ばく露はそんなに多くないと考えたほうが良いということかなと思いますので、了解いたしました。

○荒川座長 では、これは事務局の提案のように、*Clostridium botulinum*と*perfringens*はCでどうかと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、そのようにさせていただきます。時間が過ぎていきますので、裏のページに同じようなものがありますが、*Salmonella enterica*については、先ほど、そういう事例がある、CからBに上げたほうが良いという御意見ですが、これはよろしいですか。

あとは*S. aureus*ですね。黄色ブドウ球菌はBだったのをCにしてもどうかという。実際に魚に*S. aureus*が付いているのは、あまり私は知らないのですが、多分恐らく加工の段階で混じって食中毒などが起きる場合があるのですが、もともと魚に付着している*S. aureus*が原因で、ということを見ると、あまりないので、ばく露はCと。

次に*Vibrio*ですが、これは先ほど、様々と御意見がありまして、BよりもAに上げたほうが、より適切ではないかということで、*Vibrio*については、これはAでよろしいですか。*Vibrio*は、もし特に御意見がなければ、Aで決めたいと思います。

次に参考資料2です。*Bacillus cereus*は、先ほどのあれと同じようにBからCで、Cがよろしいのではないかとすね。*C. botulinum*と*C. perfringens*もCでよろしいでしょうか。

参考資料2の裏側ですが、これも同じように、*Salmonella enterica*と*S. aureus*と*Vibrio*ですが、参考資料1と同じような取扱いにすることでよろしいでしょうか。

参考資料3も同じように変更がありますが、ような形で、*B. cereus*はBからC、*C. botulinum*と*C. perfringens*もBからC、*S. enterica*はCからB、*Staphylococcus*はBからC、*Vibrio parahaemolyticus*と*Vibrio vulnificus*はBからAよろしいでしょうか。特に何か御意見など追加のコメント等がございましたら、お願いいたします。

特にないようでしたら、そういう形で変更したいと思います。どうもありがとうございます。

続きまして、トライの結果の事務局から御発言があった部分で、これが最終的なものですが、この点についてはいかがでしょうか。これでよろしいですね。

では、引き続き、事務局から説明をお願いいたします。

○門脇評価専門職 承知いたしました。それでは、続いて、ばく露の考え方について御説明したいと思います。繰り返しですが、現行の評価指針の基準を適用しますと、全てAとなるものは存在しませんでした。これまでの審議を踏まえ、発生、ばく露、影響の判断基準を、発生については原則Aとするですとか、また、アミノグリコシドの審議のときのように影響がBとな

るものについても特定の対象とするという形で判断基準を広げてみますと、先ほどの御審議結果を踏まえますと、ビブリオがハザードとして特定される可能性があるという形です。

他方、多くの場合、ハザードとして特定されないものもありまして、それがハザードとして特定されない理由として、魚介類を原因食品とする細菌が病因物質として特定された食中毒の報告数が少ないということが挙げられるかと思えます。

こちらについては、参考資料6を御覧ください。こちらは厚労省が報告しております、食中毒事件数を病因食品別にお示しているものです。上の食品別食中毒事件数を御覧いただきますと、上から2段目の魚介類の食中毒事件数ですが、大体過去10年間ですが、200件～400件くらいの間で推移しています。では、これは、原因は何なのかというような形をみてみますと、下の表に移っていただいて、病因物質別にみますと、ビブリオなど、ナグビブリオ、コレラ菌については、発生があっても数例になっているのですが、寄生虫を見ますと、アニサキスの数が増えています。なので、食中毒事件数が増えている背景には、アニサキスがあるのではないかという形になっております。

他方で、魚介類が食中毒の原因食材として特定されてはいるものの、原因菌までは特定されていないケースもございます。こうした状況も踏まえまして、幾つか条件を考慮すると、場合によってはハザードに該当する病原体が存在する可能性があります。このため、事務局から幾つか考え方の提案をしたいと思えます。それが資料4の3ページ目の下の【提案】という形でまとめているものです。

提案の1つ目ですが、感染症法の対象疾病の病原体以外についても幅広く対象とすることです。というのも前回、早川先生だったと思えますが、エリジペロスリックスですなど、エドワジェラのように感染経路は明確でないものの、水産食品に由来する人の感染が知られているとのコメントがございましたので、こちらを踏まえた提案になっております。

2つ目の提案ですが、魚介類を原因とする細菌による食中毒について、幅広く公表論文等を収集することが、提案の2つ目です。今、食中毒報告について御説明しましたが、病因物質が特定されていないものもあるということ。また、今回コメント照会で頂いたように、論文を調べてみると国内での食中毒事例が、論文ベースではありますが、幾つかあるという状況になっております。こちらについても早山先生からコメントを頂いていて、積極的に発生とばく露で収集をする必要があるというようにコメントを頂戴しております。

提案の3つ目～5つ目ですが、薬剤耐性遺伝子の伝播と水圏環境からの受ける影響についても可能な範囲で評価に勘案することです。今の養殖魚に関する食品健康影響評価の前提として、環境中の耐性遺伝子については、検討しないということとなっておりますが、アミノグリコシドの評価でも耐性遺伝子の検討について一步踏み込みましたので、お魚についても同様に検討していくということですが。

他方、水圏環境中の耐性遺伝子が魚に抗菌剤を使ったことに由来するのか、あるいは人や畜産に由来するのかが明確でない部分もございますので、食品健康影響評価でどう検討していくかについても今後、整理していくということを提案したいと思えます。これらの提案について、

福田専門参考人からは、特段異論はございませんと支持するコメントも頂いております。

以上がばく露に関する考え方についての事務局の御提案ですが、お時間がないので、このまま結論まで御説明をさせていただきたいと思っております。

○矢野課長補佐 それでは、結論の部分を御説明させていただきます。資料4の最後のページを御覧ください。さて、我々が負っているタスクは、養殖水産動物について評価を行う際にどういう評価手法を用いれば良いのかを確立するということでございます。今回のトライアルはハザードの特定に関する考え方まで、これで終わりになります。果たして畜産の今現在、使っている評価指針が適用できるのかと言いますと、どうやら適用できそうではないかというのが、事務局の感触でございます。ただし、発生について考え方を変更すること。ばく露について考え方を変更すること。この2つは必要になってまいります。こちらは前で説明いたしましたとおり、評価指針を一部改正することで対処していきたいと思っております。

御参考までに考え方のポイントなのですが、大きいところだと、無視できるリスクをどういように出していくかというところがあるのですが、これは水産・畜産共通で、恐らく畜産現場、養殖現場で使用されている抗菌性物質であって、その抗菌性物質が人の医療現場で使われていない、あるいは使われていたとしても、点眼薬や塗布剤といった明らかに食品を介して感染したものには使われない。こういったものに関しては、水産も畜産も今後ともハザードの特定なし、原則無視できるリスクという形で返していくという流れは変わらないのかなと思っております。こちらが結論の1つ目でございます。

もう一つ、幾つか情報を提供してくれる農林水産省にお願いをしなければいけないことも出てきてまいりました。まず1点目が、養殖魚の薬剤耐性菌のモニタリングを継続して、必要に応じて魚種や対象菌種を見直してください。そして、JVARMを充実させていってくださいというようなお願いをしていきたいと思っております。

先ほどばく露の部分でありましたが、特に魚介類を原因とする食中毒の報告については、やはりこれがネックになるので、幅広く公表論文などを収集してくださいと。この2つについては取り急ぎ、お願いをしたいと思っております。ただ、農林水産省へ送る推奨事項の取扱いに関しましては、今後まだ半分しかトライアルが終わっておりませんので、全部終わった段階でどのようにお願いするかということについては、また先生方に御相談をさせていただきたいと思っております。

以上、結論①、②、あと門脇から説明がありましたばく露の部分の考え方ですね。こちらについて何かコメントがございましたら、よろしく願いいたします。座長にお返しいたします。

○荒川座長 ありがとうございます。それでは、最初にばく露①～⑤です。赤字で②については、「細菌による」という文言が追記されましたが、これについて何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

特に御意見がないようでしたら、この提案については、この形でまとめさせていただくということでよろしく願いします。

最後のページの結論です。これも2点、①と②ですけれども、①はリスクをどの程度考慮し

て、無視できるリスク、ハザードの特定なしなど、様々な考え方が今、御説明がありました、まず①で、発生について考え方を変更する、ばく露について考え方を変更することで、評価指針の改正を進めていくということ。この点についてはいかがでしょうか。

浅井先生、お願いいたします。

○浅井専門委員 現行の評価指針に、水産に関してはという形での加筆修正を行うのか、水産用として別のものを作ろうとしているのか。そこを教えていただけないでしょうか。

○荒川座長 事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 浅井先生の質問に回答いたします。結論といたしましては、どちらでも事務局はオーケーでございますが、恐らく大部分が今、使えますので、追記をすることで対応可能ではないかと考えております。ちなみに御参考までなのですが、現行の評価指針は既に養殖魚が対象として読めるように記載されておりますので、関連する記載を追記するだけで、実は作業は完了いたします。

○浅井専門委員 ありがとうございます。

○荒川座長 ありがとうございます。ほかはいかがでしょう。何か御質問、コメントがございましたら。

それでは、②の農林水産省に推奨するという事で、データをより充実してほしいということと、文献的な情報を収集してほしいということですね。これについては、やはり当然と言えば、当然かなという気がしますけれども、何か御意見はございますか。

浅井先生、お願いいたします。

○浅井専門委員 1ポツ目なのですが、あえて「必要に応じて」という言葉はなくても良いのかなと思ったりしたのです。というのは、対象菌種の話であったり、魚種も情報が不足しているのも明らかなことなので、もっと強く言っても良いかなという、そういう印象を受けました。

○荒川座長 私は、これは付度して入っているのかなと思いましたが、事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 回答させていただきます。「必要に応じて」と入れたのは、まさに先生のおっしゃったとおり、足りていない部分もあるのですが、農林水産省も、やはりリソースが限られておまして、お金とか人的資源など、そういったものの縛りがかかってまいります。できないことを無理やり、うちからお願いしてしまうと、農林水産省の首が絞まってしまいますので、例えば、まだこれは相談してからのことにはなりますけれども、データが集められないのであれば、そちらの評価については後回しにするなど、そういった柔軟性を持ってやりたいという事務局の願いを込めて、別に付度したわけではなく、書いてあるところでございます。

○荒川座長 どうも失礼しました。少し慮ってということですね。

○浅井専門委員 分かりました。ありがとうございます。

○荒川座長 ほかに御質問はございますか。

それでは、先ほどのばく露の部分と結論については、この形で取りまとめていただくことでよろしいでしょうか。特に何か追加の御意見などはございますか。

では、ないようでしたら、どうもありがとうございました。

それでは、本日の審議はここまでとします。事務局は引き続き、養殖魚の評価に関する作業を進めてください。

これで本日予定しておりました審議は全て終わりました。その他、事務局から何かございますか。

○矢野課長補佐 特にございませぬ。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す。ありがとうございました。

次回のワーキング会合は調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。なお、アミノグリコシドも魚も、まだ評価が続きますので、こちらについてもよろしく願いいたします。

○荒川座長 ありがとうございます。それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。