

(案)

家畜等に使用する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

2016年7月

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

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○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専門委員及び専門参考人名簿	3
○要約.....	5
I. 評価の経緯及び範囲等.....	6
1. はじめに.....	6
2. 経緯.....	6
(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品	6
(2) 評価の範囲.....	6
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	6
II. ハザードの特定に関する知見.....	8
1. 名称及び化学構造	8
(1) 一般名.....	8
(2) 化学名.....	8
(3) 化学構造.....	8
(4) 有効成分の系統	9
2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況	10
(1) 硫酸コリスチンの使用方法.....	10
(2) 動物用医薬品に関する規制等	11
(3) 飼料添加物に関する規制等.....	12
(4) 硫酸コリスチンの使用状況.....	13
3. コリスチンの海外における評価状況等	16
(1) 米国.....	16
(2) 欧州 (EU)	16
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	17
(1) 豚.....	17
(2) 鶏.....	18
5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	19
6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布.....	19
(1) 抗菌スペクトル	19
(2) 家畜の病原体に対するコリスチンの薬剤感受性.....	20
(3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布.....	25
7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について.....	29
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.....	30
9. ハザードの特定に係る検討	32

1	(1) 感染症病原菌について.....	33
2	(2) 常在菌について.....	34
3	10. ハザードの特定.....	36
4		
5	<参照>.....	39
6		
7		

1 **〈審議の経緯〉**

- 2003年 12月 8日 農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請
- 2003年 12月 11日 第23回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 9月 30日 「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」決定
- 2006年 4月 13日 「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」決定
- 2014年 3月 31日 「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」改正
- 2016年 6月 18日 関係資料の接受
- 2016年 7月 15日 第5回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

2

3 **〈食品安全委員会委員名簿〉**

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から

4

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山添 康 (委員長代理)

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

5

6 **〈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専門委員及び専門参考人名簿〉**

吉川 泰弘 (座長)	
田村 豊 (座長代理)	
浅井 鉄夫	佐々木 一昭
荒川 宜親	菅井 基行
今田 千秋	砂川 富正
植田富貴子	戸塚 恭一

甲斐 明美

豊福 肇

1

2 <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）専門参考人名簿>

池 康嘉

3

4

要 約

飼料添加物として指定されている抗菌性物質である硫酸コリスチンが、飼料に添加され家畜等に使用された場合、及び飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一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等に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「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」(2004年9月30日食品安全委員会決定)に基づき、まず、ハザードの特定に関する検討を行った。

[以下調査会終了後作成]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

1. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

本評価は、農林水産省から要請があった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、「当該飼料添加物を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」を、「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」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照 1）[\[食安委_耐性菌_評価指針_2004\]](#)に基づき評価を行うものである。

2. 経緯

(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品

2003 年 12 月 8 日に、農林水産省から、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号。以下「飼料安全法」という。）第 2 条第 3 項の規定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、それらが飼料添加物として飼料に添加され、家畜等に給与された場合、及び薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項の規定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又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が薬事法及び獣医師法（昭和 24 年法律第 186 号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与された場合に、選択される薬剤耐性菌について食品健康影響評価の要請がなされた。

(2) 評価の範囲

本評価書は、(1) の評価対象飼料添加物及び動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、「硫酸コリスチンの家畜等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ある。

評価対象抗菌性物質は、牛、豚及び鶏の飼養過程において使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「牛、豚及び鶏由来の畜産食品」が介在する場合のものとした。

3. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。感受性に関する判断は、対象菌が薬剤に対して発育できるかどうかを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が、「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合では、その薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異なる

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、硫酸コリスチンの家畜等に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 る考え方にに基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断
2 基準は異なっている場合がある。

3 したがって、本評価書案においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤
4 耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知
5 見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、
6 薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

7 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒ
8 トの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査
9 標準協会 (CLSI) 等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性
10 も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイク
11 ポイントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないため、薬剤
12 低感受性については、現時点での評価は困難であり、今後、科学的知見の収集に努める
13 必要があると考えられる。

14 ○ CLSI のブレイクポイント

15 国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性
16 物質の血中濃度から、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーに分類されてい
17 る。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準として設定
18 されたものであるため、わが国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場
19 合がある。

20 ○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

21 感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80%以上の有効率で期待できる MIC とし
22 て感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、
23 敗血症及び尿路感染症のブレイクポイントが提案されている。

24 ○ 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイント

25 同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示
26 した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。わが国の家
27 畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) では、CLSI のブレイ
28 クポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この
29 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

30 【事務局参考】

○米国 CLSI では、緑膿菌に対しては MIC で 2 µg/mL 以下を感性、4µg/mL を中等度耐性、8 µg/mL 以上を耐性、アシネトバクター属に対しては 2 µg/mL 以下を感性、4 µg/mL 以上を耐性と定義している。EUCAST では、緑膿菌に対しては 4 µg/mL 以下を感性、8 µg/mL 以上を耐性、腸内細菌科とアシネトバクター属に対しては 2 µg/mL 以下を感性、4 µg/mL 以上を耐性、と定義している。[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015] [EMA_コリスチン再評価書_2016]

	菌種	MIC (µg/mL)		
		感性	中等度	耐性

CLSI	緑膿菌	≤2	4	≥8
	アシネトバクター属	≤2	-	≥4
EUCAST	緑膿菌	≤4	-	≥8
	アシネトバクター属	≤2	-	≥4
	腸内細菌科	≤2	-	≥4

1

2 **II. ハザードの特定に関する知見**

3 **1. 名称及び化学構造**

4 **(1) 一般名**

5 和名：硫酸コリスチン

6 英名：Colistin sulfate

7 (参照 2) [薬局方 16_645-647]

8

9 **(2) 化学名**

10 英名：

11 CAS 番号：1264-72-8

12 (参照 2) [薬局方 16_645-647]

13

14 **(3) 化学構造**

15 硫酸コリスチン A

16 化学式：C₅₃H₁₀₀N₁₆O₁₃ · 2.5H₂SO₄

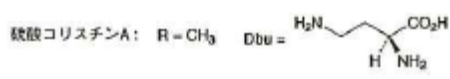
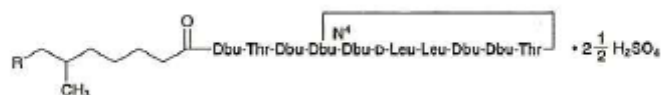
17 分子量：1414.66

18 構造式：

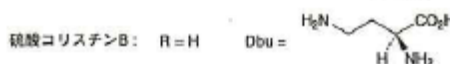
硫酸コリスチン B

化学式：C₅₃H₉₈N₁₆O₁₃ · 2.5H₂SO₄

分子量：1400.63



Dbu = L-α,γ-ジアミノ酪



硫酸コリスチンA C₅₃H₁₀₀N₁₆O₁₃ · 2½H₂SO₄ : 1414.66

硫酸コリスチンB C₅₂H₉₈N₁₆O₁₃ · 2½H₂SO₄ : 1400.63

20 (参照 2) [薬局方 16_645-647]

21

22

23

24

25

26

1 (4) 有効成分の系統

2 コリスチン²は、1950年に *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養により得ら
3 れた抗菌活性を有するポリペプチド系化合物であり、~~ポリミキシン E と同一である~~
4 ~~とされている。~~ コリスチン A とコリスチン B を主成分とする混合物の硫酸塩であ
5 る。コリスチンは別名としてポリミキシン E とも記述される。 荒川専門委員ご修文

6 1950年に日本でその抗菌活性について報告された。(参照 3)[小山
7 _JAntibiotics_1950]

8 我が国においては、動物用医薬品及び飼料添加物として硫酸塩である硫酸コリス
9 チンが承認・指定されている。

10 現在、製造販売元あるいは販売元としてコリスチン製剤を流通させているメーカ
11 ーは後発メーカーであり、本製剤の国内での最初の販売開始時期を特定することが
12 出来ない。なお、コリスチン製剤は1958年から家畜に使用されたとの文献がある。

13 (参照 4) [小野_動物抗菌会報_2004]

14 国内で飼料添加物として指定されているポリペプチド系抗生物質には、亜鉛バシ
15 トラシン、エンラマイシン、ノシヘプタイド及び硫酸コリスチンがあり、動物用医
16 薬品としては、硫酸コリスチン及びチオストレプトンがある。動物用医薬品の硫酸
17 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
18 以下)が定められている。 浅井専門委員ご修文

19 ヒト用のポリペプチド系抗生物質としては、バシトラシン、コリスチン、ポリミ
20 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ある。ダプト
21 マイシンは抗 MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 薬として主に静脈内投与剤
22 として菌血症に適応されている。バシトラシン、コリスチン及びポリミキシン B は
23 腸管からの吸収性が乏しく、また、注射用コリスチンメタンスルホン酸は腎機能障
24 害や神経毒性の発現頻度が高いことや代替薬があったこと等から 1970 年代以降は
25 国内では使用されなくなり、コリスチンは主に軟膏剤、顆粒剤、散剤等の剤形で
26 いたため、国内では外用薬又は局所や腸管内の抗菌薬として承認されてきたいる。~~ダ~~
27 ~~プトマイシンは抗 MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 薬として主に静脈内投~~
28 ~~与剤として菌血症に適応されている。~~しかし、近年増加傾向が見られる多剤耐性を
29 獲得した多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症の治療薬として、2015 年 3 月 26 日、
30 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。注射用コリス
31 チンメタンスルホン酸はコリスチンの誘導体であり、生体内でコリスチンに代謝さ
32 れて抗菌活性を発揮する。その適応は、コリスチンに感性を示し、かつ、β-ラクタ
33 ム系、フルオロキノロン系およびアミノ配糖体系の 3 系統他の抗菌薬に耐性を示す
34 大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌及びア
35 シネトバクター属による各種感染症である。荒川専門委員ご修文 浅井専門委員ご修文(参
36 照 5)(参照 6)(参照 7)(参照 8)(参照 9)[追加：添付文書_硫酸ポリミキシン B 散][追加：医薬
37 品インタビューフォーム_硫酸ポリミキシン B 錠_2013][追加：医薬品インタビューフォーム_キュ

²本評価書では動物用医薬品及び飼料添加物の成分を示す場合には「硫酸コリスチン」、抗菌性物質としてのコリスチンを示す場合には、「コリスチン」を用いることとした。

3
 4 **2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況**

5 **(1) 硫酸コリスチンの使用方法**

6 評価対象となる硫酸コリスチンの使用方法等の詳細は表1のとおりである。

7
 8 表1 硫酸コリスチンの使用方法等

対象家畜	牛 (6月齢以下)	牛 (ほ乳期)		
種別	動物用医薬品	飼料添加物		
投与経路	飲水添加	飼料添加		
有効菌種	大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、緑膿菌			
適応症	細菌性下痢症			
用法・用量/添加量	2～5 mg/kg 体重/日	20 g/t		
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前3日間	食用に供するためにと殺する前7日間		
対象家畜	豚 (4月齢以下)	豚 (4月齢以下)	豚 (ほ乳期)	豚 (子豚期)
種別	動物用医薬品		飼料添加物	
投与経路	<u>飲水</u> 添加	<u>飼料</u> 添加	飼料添加	
有効菌種	大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、緑膿菌			
適応症	細菌性下痢症			
用法・用量/添加量	<u>4～10 mg/kg 体重/日</u>	<u>40～200 g/t</u>	2～40 g/t	2～20 g/t
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前3日間		食用に供するためにと殺する前7日間	
対象家畜	鶏(ブロイラーを除く) (幼すう)	鶏(ブロイラーを除く) (中すう)	鶏(ブロイラー) (前期)	鶏(ブロイラー) (後期)
種別	飼料添加物			
投与経路	飼料添加			
添加量	2～20 g/t			

使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前7日間
--------	-------------------

1 (注1)
2 牛用；ほ乳期用（生後おおむね3月以内の牛用飼料）、~~幼齢期用（生後おおむね3月を超え6~~
3 ~~月以内の牛用飼料）~~、肥育期用；生後おおむね6月を超えた肥育牛（搾乳中のものを除く）用
4 飼料）
5 豚用；ほ乳期用（体重がおおむね30kg以内の豚用飼料）、子豚期用（体重がおおむね30kgを
6 超え70kg以内の豚（種豚育成中のものを除く）用飼料）
7 鶏（ブロイラーを除く）用；幼すう用（ふ化後おおむね4週間以内の鶏用飼料）、中すう用（ふ
8 化後おおむね4週間を超え10週間以内の鶏用飼料）
9 ブロイラー用；前期用（ふ化後おおむね3週間以内のブロイラー用飼料）、後期用（ふ化後お
10 おむね3週間を超え食用として屠殺する前7日までのブロイラー用飼料）
11

12 (注2) うずら用は鶏用に準じて使用されている。

【植田専門委員コメント】

豚の動物用医薬品について、飼料添加物と飲水添加物の配置を逆にした方がみやすいの
ではないでしょうか。横が豚の飼料添加物になっているので。

【事務局より】

修正しました。

13

14 **(2) 動物用医薬品に関する規制等**

15 抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品
16 に指定されているため、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売しては
17 ならないとされている。また、獣医師法（昭和24年法律第186号）により獣医師が
18 要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければ
19 ならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師
20 の関与が義務付けられている。

21 硫酸コリスチン製剤について、共通して設定されている使用上の注意は以下のとお
22 りである。

- 23 ① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用する
24 こと。
- 25 ② 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- 26 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められ
27 た期間以内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
- 28 ④ 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を
29 確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
- 30 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

31

32 また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、
33 2013年に「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基本的な考
34 え方」が公表されている。（農林水産省「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の
35 慎重使用に関する基本的な考え方について」 <http://www.maff.go.jp/j/syuan/>

1
2
3 **(3) 飼料添加物に関する規制等**

4 **① 対象飼料及び添加量**

5 硫酸コリスチンは、「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」（昭和 28
6 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効
7 な利用の促進を用途として昭和 51 年に飼料添加物に指定された。製剤の成分規格及び
8 製造の基準、使用方法等については、「飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令」
9 （昭和 51 年農林省令第 35 号）において、定められている。表の飼料に定められた量
10 を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用できない。また、食用
11 を目的としてと殺する前 7 日間の牛、豚、鶏又はうずらに使用してはならない。

12
13 **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**

14 抗菌性飼料添加物は、以下の四つのカテゴリーに分類されている。

15 次の表の同一欄内の二つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならない。

16 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
17 ラサイクリン及びビコザマイシンとの同一飼料への併用添加は出来ない。

18

区分	飼料添加物
第1欄	アンプロリウム・エトパベート、アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン、サリノマイシンナトリウム、センデュラマイシンナトリウム、デコキネート、ナイカルバジン、ナラシン、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム
第2欄	クエン酸モランテル
第3欄	亜鉛バシトラシン、アピラマイシン、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、エフロトマイシン、エンラマイシン、クロルテトラサイクリン、ノシヘプタイド、バージニアマイシン、フラボフォスフォリポール、リン酸タイロシン
第4欄	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、硫酸コリスチン

19
20 以上の規制及び各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、硫酸コリスチンと併
21 用可能である抗菌性飼料添加物及びその添加量 (飼料 1 トン当たりの有効成分量) は、
22 以下のとおりである。

飼料添加物名	単位	鶏（ブロイラーを除く）用	ブロイラー用		豚用		牛用		
		幼すう用 中すう用	前期用	後期用	（）乳期用	子豚期用	（）乳期用	幼畜期用	肥育期用
亜鉛・ビタミン	万単位	16.8~168	16.8~168	16.8~168	42~420	16.8~168	42~420	16.8~168	—
アピラマイシン	g力価	25~10	25~10	25~10	10~40	5~40	—	—	—
エフロトマイシン	g力価	—	—	—	2~16	2~16	—	—	—
エンラマイシン	g力価	1~10	1~10	1~10	2.5~20	2.5~20	—	—	—
サリノマイシンナトリウム	g力価	50	50	50	—	—	—	15	15
セデカマイシン	g力価	—	—	—	5~20	5~20	—	—	—
センデュラマイシンナトリウム	g力価	25	25	25	—	—	—	—	—
ナラシン	g力価	80	80	80	—	—	—	—	—
ノシヘブタイド	g力価	25~10	25~10	25~10	25~20	25~20	—	—	—
バージニアマイシン	g力価	5~15	5~15	5~15	10~20	10~20	—	—	—
フラボフォスフォリポール	g力価	1~5	1~5	1~5	2~10	2.5~5	—	—	—
モネンシンナトリウム	g力価	80	80	80	—	—	30	30	30
ラサロシドナトリウム	g力価	75	75	75	—	—	—	—	33
リン酸タイロシン	g力価	—	—	—	11~44	—	—	—	—
アンプロリウム・エトパベート	gG	アブ 叫ム 40~250	40~250	40~250	—	—	—	—	—
		エトパベート 2.56~16	2.56~16	2.56~16	—	—	—	—	—
アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン	gG	アブ 叫ム 100	100	100	—	—	—	—	—
		エトパベート 5	5	5	—	—	—	—	—
		スルファキノキサリン 60	60	60	—	—	—	—	—
クエン酸モランテル	gG	—	—	—	30	30	—	—	—
デコキネート	gG	20~40	20~40	20~40	—	—	—	—	—
ナイカルミシン	gG	—	100	—	—	—	—	—	—
ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム	gG	40	40	40	—	—	—	—	—

1

2 (4) 硫酸コリスチンの使用状況

【事務局より】

動物用医薬品及び飼料添加物の硫酸コリスチンの使用量について、農林水産省に確認も含めて最新のデータを依頼しております。データを入手次第更新させていただきます。

3

4

5

【事務局より】

農水省から、使用状況について販売量、PCU（個体数調整単位）等のデータの提出がありましたので、事前送付したものに追記・修正をしております。

① 動物用医薬品販売量

硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品の販売量を表2に示す。(参照10) [農水省_動薬検_販売高年報_2005_2014]

硫酸コリスチン製剤動物用医薬品においては、ほぼすべてが豚に対して使用されていると考えられる。

表2 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 (原末換算) (kg 力価)

動物種	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
牛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
豚	3,459	4,676	2,110	2,669	8,824	10,086	5,688	8,538	11,769	9,971
鶏	81	57	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	3,540	4,738	2,110	2,669	8,824	10,086	5,688	8,538	11,769	9,971

【事務局より】

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について、2005及び2006年に鶏に対して販売がありました。これについて事務局から農水省に確認したところ、以下の回答がありました。

【農水省回答】

当時の販売高を報告した業者はすでに動物薬の製造販売を行っていなかったため、業務を引き継いだ別の会社に確認してもらったのですが、当時の報告の詳細は分かりませんでした。

② 飼料添加物使用量

特定添加物の検定合格数量硫酸コリスチンの特定添加物検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による特定添加物の製造数量並びに畜種別の推計を表3に示す。農林水産省からの報告によると、硫酸コリスチンは、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。特定添加物検定合格数量は畜種別の報告はなされていない。

1 表3 硫酸コリスチンの特定添加物検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による特
 2 定添加物の製造数量 (kg 力価)

動物種	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
牛	3,134	2,454	2,009	1,973	2,111	2,238	2,218	2,432	2,223	1,606
豚	22,519	17,631	14,434	14,172	15,169	16,080	15,935	17,469	15,971	11,539
鶏	5,991	4,690	3,840	3,770	4,035	4,278	4,239	4,647	4,249	3,069
合計	31,644	24,774	20,283	19,914	21,316	22,596	22,392	24,548	22,442	16,214

3 注：畜種別数量は、各年の合計数量に2014年の畜種別推定割合を当てはめて算出。

4
 5 表3—飼料添加物の検定合格数量

検定合格数量—(実量力価換算量 (kg(力価))—					
2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
20,494	22,036	22,000	23,620	22,032	15,812

6
 7 **③ 対象家畜への使用量**

8 海外との比較をするために、農林水産省において、①及び②の使用量を、欧州で使
 9 用されている畜種別に設定された生体重又はと畜時体重等を用いて算出した個体数調
 10 整単位 (PCU : population correction unit) ³ (表4) から推計した、硫酸コリスチン
 11 の使用量を表6に示す。[机上配布資料1-3]

12
 13 表4 畜種別 PCU 値 (1,000 t)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
肉用牛	520	515	511	523	519	515	497	507	502	490
乳用牛	703	695	677	652	638	631	623	616	605	593
豚	1,271	1,271	1,277	1,271	1,328	1,282	1,282	1,306	1,317	1,266
ブロイラー	607	622	623	630	635	634	617	650	654	661
合計	3,101	3,103	3,087	3,075	3,118	3,062	3,019	3,079	3,077	3,009

14 豚は繁殖用雌豚を含む。

15 2005及び2010年は母豚のデータがないことから、2005年は2006年、2010年は2011年のデータを代入。

16
 17
 18 ³頭羽数補正個体数調整単位 (population correction unit) : ある動物集団の大きさを表すため、各畜種の飼養頭数と一頭当たり重量の積を合計したもの。各加盟国の動物集団の大きさを飼養頭数等(量)で補正することにより、加盟国間で動物用医薬品の使用販売量を比較推定するためにEMAが開発した指標もの。例えば、欧州ではブロイラーのPCUはの場合、ブロイラーの治療時体重にと畜頭数を乗じて計算する。1 PCU = 国内で飼養・食鳥処理されるブロイラー = 1 kg。2014年の報告書から用いられている。(参照 98) [EU_summary report 2014_p. 144]

表5 硫酸コリスチンの使用量 (kg 力価/PCU(1,000 t))

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
動物用医薬品	2.7	3.7	1.7	2.1	6.6	7.9	4.4	6.5	8.9	7.9
飼料添加物	10.2	8.0	6.6	6.5	6.8	7.4	7.4	8.0	7.3	5.4

3. コリスチンの海外における評価状況等

(1) 米国

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されている。(参照 11)[EMA_再評価書_2016]

なお、ヒトの医療において重要な抗菌性物質について成長促進を目的とした使用を2016年末に禁止することとしている。(参照 12)[FDA_Guidance#213]

(2) 欧州 (EU)

欧州 (EU) では飼料添加物に関する改正法令 (EC) No 1831/2003 の導入により、2006 年から抗菌性飼料添加物の区分が廃止されたことを受けて、成長促進目的での使用が禁止されている。(参照 13)(参照 14)[EC_SSC_1999] [EC_SSC2nd_2001]

EU においては、牛、豚、鶏等の群の消化器疾患の治療と予防のための経口投与剤及び消化器疾患の治療のための飲水投与剤が承認販売されている。(参照 15)[EMA_Colistin_Oral]

EMA (欧州医薬品庁) では、2013 年に動物に抗菌性物質を使用することの公衆衛生及び動物衛生への影響について EU 委員会からの評価要請を受け、家畜に使用するコリスチンについての評価を行った。(参照 11)(参照 16)[11_1_EMA_コリスチン AMR 評価書_2013] [EU_Request_for_advice_2013] しかしその後、2015 年にプラスミド介在性の *mcr-1* 遺伝子を保有するコリスチン耐性菌が中国において報告されたことからを受け、2016 年に再評価を行った。その概要は以下のとおりである。

植田専門委員ご修文(参照 11)[11_2_EMA_再評価書_2016]

EU の獣医領域において、コリスチンは 1950 年代から使用されており、近年の報告によると、~~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%を コリスチンが占めている。2013 年の EU における動物用医薬品の販売量報告によると、コリスチンの販売量は 495 トンで、テトラサイクリン、ペニシリン、スルホンアミド及びマクロライドに次いでいる。販売されるコリスチンの 99.7% は経口投与である。~~また、販売量はコリスチンの全販売量の 10%未満であるが~~いくつかの加盟国においてはコリスチンとの配合剤も承認されている。~~その販売量はコリスチンの全販売量の 10%未満である。~~植田専門委員ご修文

EU においては、2014 年から動物 (鶏及び七面鳥) における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おり、このデータが今後のベースラインとなる。サルモネラ及び大腸菌における「微生物細菌学的」耐性の判定を、>2 mg/L とすると、ブロイラー又は七面鳥由来大腸菌の耐性率は 0.9 又は

1 7.4%、同由来サルモネラの耐性率は 8.3 又は 2%であった。浅井専門委員ご修文

【植田専門委員コメント】

鶏だけならば、動物（鶏）とする必要はないのでは？

【事務局より】

原文（参照 11, p. 21, 673 行目）は、「動物」ですが、記載されているデータは鶏であることから、事務局にて「(鶏)」を記載しました。

2
3 コリスチンの使用量は加盟国により大きく異なっており、1 mg/PCU 未満の国
4（デンマーク、英国等）がある一方で、20~25 mg/PCU の国（イタリア及びスペ
5イン）がある。ヒト医療分野における重篤な患者の治療手段としてのコリスチンの
6重要性が急速に増していることを考慮し、すべての加盟国が可能な限りコリスチン
7を含むポリミキシン類の使用を減らす方向に進むべきである。動物用コリスチンの
8販売を最小限に抑え、動物における使用を最後の手段としての治療のみまで低減し、
9より厳格な国家目標、理想的には 5 mg/PCU より低い、例えば望ましいレベルと
10して 1 mg/PCU 以下にすべきと勧告している。コリスチンの使用の低減を、他の
11タイプの抗菌性物質の使用増加によって補うべきではないことが強調されている。
12代わりに、畜産条件、生産サイクル間におけるバイオセキュリティ、及びワクチン
13接種の改善等の他の措置によってコリスチン使用を低減すべきである。

14 更に、コリスチンを再分類し、AMEG（抗菌性物質アドバイス専門家グループ）
15分類システムのカテゴリー 2 に加えるべきである。当該カテゴリーには、有効な代
16替薬が存在しない動物の感染症を治療するために確保される医薬品等が含まれ、世
17界保健機関（WHO）がヒトの健康にとって非常に重要と記載している特定のクラ
18スの抗菌性物質が含まれる。（参照 11）[EMA_コリスチン再評価書_2016]

19

20 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

21 コリスチンについては、2008 年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品
22健康影響評価が行われているほか、EMA、JECFA において主に硫酸コリスチンの試
23験データから評価されている。それらの報告によると、硫酸コリスチン製剤を使用対
24象動物である牛、豚及び鶏に用法の投与ルートである経口投与したとき、消化管から
25の吸収は極めて低く、生体内に蓄積されることなく、短時間内にすみやかに消失する
26と判断される。（参照 17）[食安委_ADI 評価書_2008]

27 このため本評価書では、過去の評価等の中から経口投与における消化管内へのコリ
28スチンの分布等に関する試験を抜粋して記載した。

29

30 (1) 豚

31 ① 子豚（Landrace×Large Yorkshire 1 代雑種、4 週齢、体重 4.8~7.6 kg）8 頭
32を用い、硫酸コリスチンを蒸留水で溶解しを食道内に強制投与（25 又は 50 mg
33力価/kg）し、2、4、8 及び 16 時間後に採取した消化器内容物を採取し、オート
34バイオグラフィーを用いて分析した。

1 胃、十二指腸及び空腸の内容物では投与 2 時間後に最高濃度を示し、時間の経過
2 とともに減少し、16 時間後には検出限界未満となった。盲腸、結腸及び直腸
3 の下部に移行するにしたがって、その内容物は時間の経過とともに増加し、16
4 時間後に両投与群とも最高値 (25 mg 投与群(盲腸) : 26 µg (力価) /g、50 mg 投
5 与群(直腸) : 45 µg (力価) /g) を示した。(参照 18) [佐藤ら_1972]

【植田専門委員コメント】

21 行目「下部に移行するにしたがって、その内容物は時間の経過とともに増加し、」の意味がよくわかりません。「下部に内容物がたまる」という意味なのか?、「内容物中の濃度が下部の方が高い」ということなのか?。次の文が最高値で濃度のことをいっているのでわかりにくいです。

【事務局より】

原文を確認しましたが、内容物の量が多くなるというデータが記載されておりませんでした。しかしながら、消化器内容物中の濃度は原文中のグラフに記載があるとおり下部消化器における濃度は時間と共に増加しているようです。「内容物の濃度は」としたほうがよろしいでしょうか? 文献及び記載の確認をお願いします。

6

7 ② 子豚 (Landrace×Large Yorkshire 1 代雑種、8 週齢、体重 11~22.5 kg、6
8 頭/投与群) を硫酸コリスチン添加 (1、3 又は 9 µg (力価) /g) 飼料で飼育し、
9 添加飼料による飼育開始 1、2、4、6、10 及び 16 週間後に採取した消化器内容
10 物を採取しオートバイオグラフィーを用いて分析した。

11 1、3 又は 9 µg (力価) /g の各投与群の胃内容物にそれぞれ痕跡~1.4 µg (力
12 価) /g、1.9~3.5 µg (力価) /g、6.7~9.3 µg (力価) /g のコリスチンが検出され
13 たが、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。(参
14 照 18)[佐藤ら_1972]

15

16 ③ ノトバイオト子豚 (平均体重 2.5kg、7 頭) に硫酸コリスチン添加 (40 mg
17 (力価)) ミルクを 1 回給与後、経時的に消化管内容物を採取した。

18 腸内容物中での最高濃度は胃・十二指腸で投与 2 時間後 (925 µg/g、312.5 µg/g)、
19 盲腸、結腸及び直腸は 16 時間後 (193.8 µg/g、162.5 µg/g、181.3 µg/g) であ
20 った。検出持続時間は上部消化管では 2~6 時間まで、下部消化管では 6~48 時間
21 以上観察された。(参照 19)[寺門ら_日獣医]

22

23 (2) 鶏

24 卵用鶏 (Single-combs White Leghorn、6 か月齢、平均体重約 1 kg、5 羽/投与群)
25 に蒸留水で溶解した硫酸コリスチンを 25 mg 又は 50 mg (力価) /kg を食道内に注入
26 投与し、投与 1、2、4、6 及び 8 時間後に採取した消化管内容物を採材してオート
27 バイオグラフィーを用いて分析した。

28 消化管内容物中におけるコリスチン相当量の推移は両投与群とも同様で、そ嚢、筋
29 胃が 1 時間後、小腸、盲腸及び直腸において 8~16 時間後に最高濃度を示した。(参

1 照 18)[佐藤ら_1972]

3 5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ

4 2015 年に公益社団法人日本化学療法学会コリスチンの適正使用に関する指針改訂委
5 員会によって作成・公表された、コリスチンの適正使用に関する指針改訂版において、
6 コリスチンの作用機序が整理されている。その概要は以下のとおり。

7 コリスチンは陽性荷電と疎水性を示す抗菌薬であり、細菌の外膜に強く結合し、膜に
8 存在するカルシウム・マグネシウムを置換することにより抗菌活性を発揮する。コリス
9 チンは、濃度依存的かつ強力な短時間殺菌作用が特徴であり、一部のグラム陰性菌に対
10 して強い抗菌活性を有する。また、ポリミキシン B はコリスチンとアミノ酸が 1 分子
11 異なるだけであり、基本的にその作用機序は同じと考えられている。(参照 9)[日本化学療
12 法学会_コリスチンの適正使用_2015]

14 6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布

15 (1) 抗菌スペクトル

16 表 5 に示すように、コリスチン ~~はの抗菌スペクトルに関し~~、大腸菌、サルモネラ、
17 ボルデテラ及び緑膿菌等のグラム陰性菌に強い抗菌力を示す。なお、同じグラム陰
18 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。

19 グラム陽性菌、スピロヘーター、マイコプラズマ、真菌に対してはほとんど効果
20 を示さない。

21 表 5 標準株及び代表株に対するコリスチンの薬剤感受性試験

菌 種	株 名	最小発育阻止濃度 (MIC) (mg/L)	添付文献
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	ATTC23564	0.2	(参照 20) [Uemura et al_2003]
	ATTC25922	0.5~2	(参照 21)[食安委_食品安全確保総合調査_2009]
	NIHJJC-2	1.56	(参照 22) [木下ら_1983]
<i>Salmonella</i> spp.	因子血清作製用標準株 95 株	0.1~1.6	(参照 23)[高橋_1973]
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATTC 4617	0.5	(参照 24)[畦地ら_1973]
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe 5	1.6	(参照 25)[Yamamoto et al_1990]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	0.5~2	(参照 21)[食安委_食品安全確保総合調査_2009]
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	64~128	(参照 21)[食安委_食品安全]

			確保総合調査_2009]
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	≥256	(参照 21)[食安委_食品安全 確保総合調査_2009]

(2) 家畜の病原体に対するコリスチンの薬剤感受性

硫酸コリスチン製剤の適応症は牛又は豚の細菌性下痢が適応症であり、有効菌種はサルモネラ、カンピロバクター、大腸菌及び緑膿菌である。(参照 26)[動物用抗菌剤研究会_動物用抗菌剤マニュアル_2004]

病原性を有する大腸菌による疾病として、牛では乳房炎や子牛の下痢、豚では大腸菌性下痢症（新生期下痢症、離乳後下痢）、大腸菌性腸管毒血症（浮腫病、脳脊髄血管症）、大腸菌性敗血症などがある。

飼料添加物については、対象とする病原菌が想定されていない。

JVARM では、野外流行株の薬剤耐性調査（病畜由来細菌のモニタリング）において、動物用医薬品の事故防止・被害対応業務において収集した病性鑑定由来細菌の薬剤感受性を調査している。

① 牛由来病原菌に対するコリスチンの最小発育阻止濃度（MIC）

国内における病牛由来の病原菌（有効菌種）に対するコリスチンの最小発育阻止濃度（MIC）は表 6 のとおりである。

2008～2014 年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラに対するコリスチンの MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ に大きな変動は認められていない。

表 6 国内の病牛から分離された有効菌種に対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	参考文献
<i>Escherichia coli</i>	2001～ 2004	57	大腸菌症	>16 (12.1%)	1	8	(参照 27)[原田 _2008]
	2006	106	乳房炎	0.5～4	1	2	(参照 28)[酒見 ら_2010]
	2013	57	病性 鑑定	≤0.125～ >16	0.5	4	(参照 29)[病性 鑑定_動薬検]
	2014	45	病性 鑑定	≤0.125～ >16	0.5	4	(参照 29)[病性 鑑定_動薬検 _2014]
<i>Escherichia coli</i> O157:H7(H-)	— ¹⁾	102	— ^{1),2)}	0.39～1.56	0.39	— ¹⁾	(参照 30)[農水 水産研究情報総 合案内_1998]
<i>Escherichia coli</i> (VTEC ³⁾)	1994～ 1997	35 ⁴⁾	罹患子牛・ 健康子牛	≤0.2～0.39	0.39	0.39	(参照 31)[又吉 ら_2000]

<i>Escherichia coli</i> O157:H7 (VTEC ³⁾)	2001～ 2003	100	乳牛 ²⁾	0.25～16	0.5	0.5	(参照 32)[福山 ら_2005]
<i>Salmonella</i> Typhimurium	— ¹⁾	120	— ^{1),5)}	0.39～12.5	0.78	— ¹⁾	(参照 30)[農 水産研究情報 総合案内_1998]
<i>Salmonella</i> Enteritidis	— ¹⁾	100	— ^{1),5)}	0.20～12.5	0.78	— ¹⁾	(参照 30)[農水 産研究情報総 合案内_1998]
<i>Salmonella</i> spp.	2001～ 2002	82	病畜・健康 畜	0.5～64	1	2	(参照 33) [Ezaki et al_2004]
	2008	73	病性 鑑定	1～8	1	2	(参照 29)[病性 鑑定_動薬検(机 上配付資料 1-1)]
	2009	84	病性 鑑定	1～8	2	2	
	2010	94	病性 鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2011	50	病性 鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2012	82	病性 鑑定	0.25～1	0.5	1	
	2013	56	病性 鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2014	63	病性 鑑定	0.25～2	0.25	1	

- 1) 記載なし。
- 2) 病牛由来かどうか不明。
- 3) Vero 毒素産生性大腸菌。
- 4) 健康な子牛由来の 2 株を含む。
- 5) 畜種不明。

6
7 乳房炎又は肺炎罹患牛から分離された有効菌種以外の病原菌に対するコリスチン
8 の薬剤感受性成績を表 7 に整理した。乳房炎由来のクレブシエラ属 34 株の検査では、
9 MIC が 32 µg/mL を示す株が 1 株、肺炎の原因菌である *Mannheimia haemolytica* で
10 は MIC が 16 µg/mL より大きい株が 1 株あるが、コリスチンに対する感受性は概ね維
11 持されていると考えられる。

12
13

1 表7 国内の病牛から分離された有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンのMIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	参考文献
<i>Klebsiella</i> spp.	2006	34	乳房炎	0.5~32	2	4	(参照 28) [酒見 ら_2010]
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2001~2002	27	肺炎	0.25~1	0.25	0.5	(参照 34) [Esaki et al_2005]
	2010	53	病性 鑑定	$\leq 0.125 \sim$ >16	0.25	1	(参照 29) [病性 鑑定_動薬検(机 上配付資料 1-1)]
	2011	65	病性 鑑定	$\leq 0.125 \sim$ 8	0.25	0.5	

2 * 記載なし。

3
4 ② 豚由来病原菌に対するコリスチンのMIC

5 国内における病豚由来の病原菌（有効菌種）に対するコリスチンのMIC は表 8 の
6 とおりである。

7 2008~2014 年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラに対するコリスチン
8 のMIC 範囲、MIC₅₀ 及びMIC₉₀ に大きな変動は認められていない。

9 近年、浮腫病に罹患した豚から原因菌として分離された志賀毒素産生大腸菌 (Shiga
10 toxin-producing *Escherichia coli* : STEC) の一部において、MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を
11 示す株がみられたとの報告がある。(参照 20)(参照 27)(参照 35)(参照 36) (資料 C23、
12 C46、C125、C126)。[Uemura et al_2003] [原田_2008] [又吉ら_2001] [大谷_2000] また、1991
13 ~2014 年に収集された浮腫病等に罹患した豚由来大腸菌において、MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$
14 以上を示す株の割合は年により異なることが報告されている。(参照
15 37) [KusumotoM_EID_2016]

16
17 表8 国内において病豚から分離された有効菌種に対するコリスチンのMIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	参考文献
<i>Escherichia coli</i>	1974~ 1980	29	大腸菌性 下痢	1.56~6.25	3.13	3.13	(参照 22) [木下ら _1983]
	1989~ 1998	79	下痢症・ 子豚	$\leq 0.2 \sim 6.25$	0.39	0.78	(参照 35) [又吉 ら_2001]
	2001~ 2004	118	大腸菌症	>16 (35.6%)	1	8	(参照 27) [原田 _2008]
	2013	158	病性	$\leq 0.125 \sim >16$	2	8	(参照 29) [病性

			鑑定				鑑定_動薬検 (机上配付資料 1-1)]
	2014	115	病性鑑定	$\leq 0.125-8$	2	8	
<i>Escherichia coli</i> (STEC ¹⁾)	1997~2001	57	浮腫病	$\leq 0.05\sim 50$	0.39	25	(参照 20) [Uemura et al_2003]
<i>Escherichia coli</i> (VTEC ²⁾)	1996~1998	200	— ³⁾	0.2~25	0.39	0.39	(参照 36) [大谷_2000]
<i>Salmonella</i> spp.	2008	92	病性鑑定	0.5~8	1	2	(参照 29) [病性鑑定_動薬検 (机上配付資料 1-1)]
	2009	22	病性鑑定	1~2	1	2	
	2010	59	病性鑑定	0.25~4	0.5	0.5	
	2011	63	病性鑑定	0.25~4	0.5	1	
	2012	83	病性鑑定	0.25~4	0.5	1	
	2013	60	病性鑑定	0.25~32	0.5	1	
	2014	58	病性鑑定	0.125~2	0.25	1	

- 1 1) 志賀毒素産生性大腸菌。
2 2) ベロ毒素産生性大腸菌。
3 3) 記載なし。病豚かどうか不明。

4
5 豚萎縮性鼻炎又は肺炎等罹患豚から分離された有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンの薬剤感受性成績を表 9 に整理した。MIC が 4 µg/mL を示す株が認められているが、2000 年以降の報告はなかった。

8
9 表 9 国内の病豚から分離された有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照文献
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1979	24	豚の肺 ¹⁾	<0.2~>100	— ²⁾	— ²⁾	(参照 38) [Simizu et al_1982]
	1981~1982	130	胸膜肺炎病巣	$\leq 0.2\sim 1.6$	≤ 0.2	0.4	(参照 39) [阪野_1989]
	1986~1987	190	胸膜肺炎病巣	0.78~12.5	3.13	3.13	(参照 40) [Suzuki et

							al_1989]
	1987	104	肺炎	0.78~3.12	3.12	3.12	(参照 40) [Suzuki et al_1989]
	1988~1989	276	胸膜肺炎	0.09~3.12	0.78	1.56	(参照 41) [福安ら_1991]
	1989~1991	595	胸膜肺炎	≤0.09~3.12	0.78	1.56	(参照 42) [福安ら_1993]
	1999~2000	125	病性鑑定	0.39~100	0.78	1.56	(参照 43) [守岡ら_2006]
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	39	伝染性萎縮性鼻炎	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	(参照 24) [畦地ら_1973]
	1988	20	伝染性萎縮性鼻炎	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	(参照 44) [樋口ら_1991]
<i>Haemophilus parasuis</i>	1987~1989	174	グレーサー病発症、健康、輸入豚	0.2~≥200	3.13	6.25	(参照 45) [森腰_1993]
<i>Pasteurella multocida</i>	1979	45	肺 ¹⁾	0.4~12.5	1.56	6.25	(参照 38) [Simizu et al_1982]
	1982~1985	163	肺炎豚の肺	1.6~25	6.25	25	(参照 25) [Yamamoto et al_1990]
	1987~1989	117	肺及び鼻腔	0.4~12.5	1.6	6.3	(参照 46) [Ishii et al_1990]

1) 病豚かどうか不明。

2) 記載なし。

3) Unit/mL

4

③ 鶏由来病原菌に対するコリスチンの MIC

6 鶏については、飼料添加物としての使用のみであり、対象とする病原菌が想定され
7 ていない。

8 病鶏から分離された大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンの MIC は表 10 のと
9 おりである。

10 2008~2014 年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラに対するコリスチン
11 の MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ に大きな変動は認められていない。

12

1 表 10 国内において病鶏から分離された病原菌に対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	参考文献
<i>Escherichia coli</i>	2012	82	大腸菌症	$\leq 0.125 \rightarrow 16$	0.25	1	(参照 29) [病性鑑定_動薬検 (机上配付資料 1-1)]
	2013	96	大腸菌症	$\leq 0.125 \rightarrow 16$	0.25	0.5	
<i>Salmonella</i> spp.	2008	57	病性鑑定	1~8	1	2	
	2009	36	病性鑑定	1~16	2	4	
	2010	33	病性鑑定	0.25~4	0.5	4	
	2011	25	病性鑑定	0.25~4	0.5	2	
	2012	32	病性鑑定	0.25~32	0.5	1	
	2013	50	病性鑑定	0.25~32	0.5	1	
	2014	51	病性鑑定	0.25~4	1	1	

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

(3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布

硫酸コリスチンを使用できる家畜は、牛、豚及び鶏であり、それらに由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、サルモネラ等がある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

① 国内における健康畜由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

JVARM における健康家畜・家禽の糞便由来の大腸菌についての調査結果を表 11 に、サルモネラについての調査結果を表 13 に整理した。サルモネラについては、2008 年以降は病性鑑定材料由来分離について調査されており、その結果は[II. 6. (2)]表 6、8、10 に記載した。(参照 47)(参照 48)(参照 49)(参照 50)また、2012 年から農林水産省において、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングが開始されている (表 12 及び 14)。JVARM 以外の公表文献から、これらの細菌に対する薬剤感受性を表 15 に整理した。(参照 51)

[II. 3. (2)]に記載した EU でのコリスチンの評価において、大腸菌に対するコリスチンの MIC が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上のものを耐性としていることを参考にすると、2000~2014 年において、大腸菌に対するコリスチンの MIC が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上を示す株数は 0.2~4.5% (牛 66/3134、豚 93/2052、鶏 40/4122) であった。また、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概ね維持されていると考えられる。

牛及び豚から分離された多様な血清型の多数のサルモネラについて試験されているが、2000~2007 年において MIC が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上を示す株数は 0~4.5% であった (牛 4/527、豚 0/506、鶏 25/552)。また、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概ね維持されていると考えられる。

1 表 11 農場における健康畜由来の大腸菌に対するコリスチンの MIC(参照 47)(参照 48)(参
2 照 49)(参照 50) [動薬検_JVARM (机上配付資料 1-2)]

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
牛	菌株数	166	172	179	133	124	138	149	130
	MIC 範囲	0.39~12.5	0.5~4	0.25~4	0.5~4	0.25~8	0.5~4	0.5~8	0.5~4
	MIC ₅₀	0.78	1	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	0.78	1	1	1	2	2	2	2
豚	菌株数	147	152	136	121	136	152	126	106
	MIC 範囲	0.39~12.5	0.5~8	0.5~8	0.25~8	0.5~8	0.25~8	0.25~8	0.25~8
	MIC ₅₀	0.78	1	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	0.78	1	2	1	2	2	2	2
鶏	菌株数	307	256	217	220	251	228	225	214
	MIC 範囲	0.39~6.25	0.5~4	0.5~4	0.25~2	0.5~4	0.25~4	0.5~4	0.25~5
	MIC ₅₀	0.39	1	1	1	0.5	1	1	1
	MIC ₉₀	0.78	1	1	2	2	2	2	2
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
牛	菌株数	289	265	293	273	299	240	284	
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~16	0.125~4	0.125~4	0.125~4	0.125~2	0.125~4	
	MIC ₅₀	1	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	
	MIC ₉₀	2	2	0.5	1	0.5	0.5	0.5	
豚	菌株数	144	138	140	145	143	132	134	
	MIC 範囲	0.25~32	0.25~8	0.125~4	0.125~2	0.125~4	0.125~8	0.125~4	
	MIC ₅₀	1	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	
	MIC ₉₀	1	4	2	0.5	0.5	1	0.5	
鶏	菌株数	250	209	383	333	401	267	361	
	MIC 範囲	0.5~8	0.25~4	0.125~4	0.125~4	0.125~4	0.125~4	0.125~4	
	MIC ₅₀	1	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	
	MIC ₉₀	1	2	0.5	1	0.5	0.5	0.5	

3 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。

4 鶏はブロイラー及び採卵鶏。

5

6 表 12 と畜場及び食鳥処理場における
7 家畜由来大腸菌に対するコリスチンの
8 MIC(参照 51) [動薬検_JVARM (机上配付資料
9 1-2)]

		2012	2013
牛	菌株数	248	341
	MIC 範囲	$\leq 0.12 \sim 2$	$\leq 0.12 \sim 4$
	MIC ₅₀	0.25	0.25

	MIC ₉₀	0.5	0.5
豚	菌株数	195	127
	MIC 範囲	≤0.12~4	≤0.12~2
	MIC ₅₀	0.25	0.25
	MIC ₉₀	1	0.5
鶏	菌株数	133	166
	MIC 範囲	≤0.12~>32	≤0.12~>32
	MIC ₅₀	0.25	0.25
	MIC ₉₀	0.5	0.5

1 MIC の単位は µg/mL。

2

3 表 13 農場における健康畜由来のサルモネラに対するコリスチンの MIC(参照 47)(参照
4 48)(参照 49) [動薬検_JVARM (机上配付資料 1-2)]

	分離年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
牛	菌株数	19	4	2	0	0	0	0	0
	MIC 範囲	0.5~8	0.5	0.5					
	MIC ₅₀	1	0.5	0.5					
	MIC ₉₀	8	0.5	0.5					
豚	菌株数	29	4	2	4	8	6	9	7
	MIC 範囲	0.5~2	1~2	0.5~1	0.5~1	1	0.5~2	0.5~1	0.25~0.5
	MIC ₅₀	1	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	2	1	1	1	2	1	0.5
鶏	菌株数	43	14	46	16	27	35	55	32
	MIC 範囲	0.5~64	1	0.5~1	0.5~1	0.5~4	0.5~4	0.5~8	0.25~4
	MIC ₅₀	1	1	1	1	1	1	1	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1	4	4	4

5 MIC の単位は µg/mL。

6 鶏はブロイラー及び採卵鶏。

7

8 表 14 食鳥処理場におけるブロイラー
9 由来サルモネラに対するコリスチンの
10 MIC(参照 51) [動薬検_JVARM (机上配付資料
11 1-2)]

	2012	2013
菌株数	94	118
MIC 範囲	≤0.12~2	0.25~4
MIC ₅₀	1	1
MIC ₉₀	2	2

12 MIC の単位は µg/mL。

1
2

表 15 国内における健康畜由来の *Salmonella* spp.に対するコリスチンの MIC

由来	菌株数	分離年	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	参照番号
豚の糞便	77	1998～2000	0.39～1.56	0.78	0.78	(参照 52) [大藪ら_2001]
豚の糞便	67	1998～1999	0.5～2	1	1	(参照 53)(参照 54) [福安ら_2007] [Futagawa et al_2008]
豚の糞便	126	2004～2005	1	1	1	(参照 53)(参照 54) [福安ら_2007] [Futagawa et al_2008]

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

海外において報告された大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンの MIC を表 16 に整理した。

また、[Ⅱ. 3. (2)]に記載した EMA の評価書では、コリスチンの MIC > 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株を耐性とした場合の、2014 年以降の肉用鶏及び七面鳥由来大腸菌の耐性率は 0.9 及び 7.4%、また、同由来サルモネラの耐性率は 8.3 及び 2%であったことが報告されている。(参照 11)[EMA_コリスチン再評価書_2016]

表 16 海外における家畜由来細菌に対するコリスチン MIC

菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	参照番号
<i>Escherichia coli</i>	2013	スウェーデン	牛小腸	197	0.5～2	1	2	(参照 55)[SWEDERS/SVARM_2013]
<i>Escherichia coli</i>	2013	デンマーク	牛	103	1	1	1	(参照 56)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	デンマーク		136	1～2	1	1	(参照 57)[DANMAP_2014_Web Annex]
<i>Escherichia coli</i>	2011	スウェーデン	豚	167	>2 (0%)	— ¹⁾	— ¹⁾	(参照 55)[SWEDERS/SVARM_2013]
<i>Escherichia coli</i>	2013	デンマーク	豚	146	1～2	1	1	(参照 56)[DANMAP_2013_Web Annex]

	2014	デンマーク		209	1~2	1	1	(参照 57)[DANMAP_2014_Web Annex]
<i>Escherichia coli</i>	2012	スウェーデン	肉用鶏+採卵鶏	265	>2 (0%)	— ¹⁾	— ¹⁾	(参照 55)[SWEDERS/SVAR_M_2013]
<i>Escherichia coli</i>	2013	デンマーク	鶏	125	1~8	1	1	(参照 56)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	デンマーク		191	1~2	1	1	(参照 57)[DANMAP_2014_Web Annex]
<i>Escherichia coli</i>	2013	スウェーデン	七面鳥小腸	55	0.5~2	1	1	(参照 55)[SWEDERS/SVAR_M_2013]
<i>Salmonella</i> spp.	2013	スウェーデン	家畜・愛玩動物・野生動物 ²⁾	86	0.5~4	1	2	(参照 55)[SWEDERS/SVAR_M_2013]
	2013	デンマーク	豚	512	1~2	1	1	(参照 56)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	デンマーク		173	1~8	1	2	(参照 57)[DANMAP_2014_Web Annex]

1) 記載なし。

2) 牛由来 23 株、豚由来 8 株、鶏由来 2 株、馬由来 2 株、イヌ由来 5 株、ネコ由来 10 株、野鳥 21 株、野生動物由来 15 株。

4

5 7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

6 グラム陰性菌における対する コリスチンを含むポリミキシン類に対する耐性機構は、
7 コリスチンの主な作用点である外膜やリポ多糖 (Lipopolysaccharide : LPS) の変異に
8 よると考えられている。緑膿菌、アシネトバクター属、大腸菌、サルモネラ属、肺炎桿
9 菌などで報告されている耐性は、LPS のリン脂質のリン酸基の化学修飾及び LPS 構造
10 の変異によって外膜の陰性荷電が減少したためと考えられている。これらの耐性は染色
11 体性の変異によるものであった。(参照 9)(参照 58)[[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015](#)]
12 [[Olaitan AO et al_2014](#)]

13 2015 年、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

1 畜、食肉及びヒト由来の大腸菌から中国で初めて報告見出され、国内や世界各地におい
 2 ても同遺伝子の分離が報告された。(参照 59)(参照 60)(参照 61)[Liu YY et
 3 al_LancetInfetDis_2015] [Suzuki S et al_LancetInfetDis_2016] [Skov RL et al_Eurosurveillance_2016]
 4 また、ベルギーの病牛及び病豚からプラスミド介在性の *mcr-2* 遺伝子が分離されたこと
 5 が、2016 年 7 月に報告された。*mcr-1* 遺伝子にコードされる酵素 MCR-1 と *mcr-2* 遺
 6 伝子にコードされる酵素 MCR-2 のアミノ酸相同性は 80.65%と報告されている。(参照
 7 62) [Xavier et al_Eurosurveillance_2016]

8 ~~また、~~アシネトバクター属では、コリスチンに対してヘテロ耐性を示す可能性があ
 9 ることが報告されている。(参照 9)[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015]

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

(1) 交差耐性

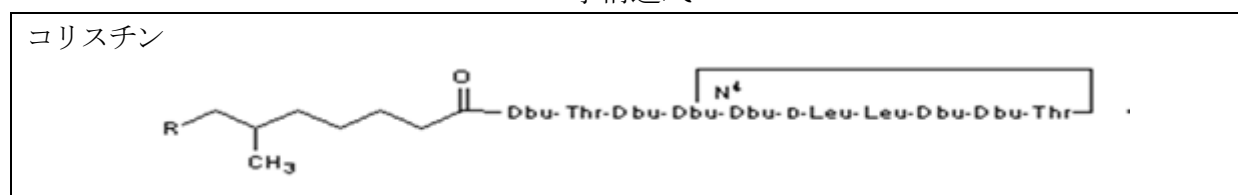
13 化学構造が類似し交差耐性を生じる可能性のあるものの名称及び化学構造式を表
 14 17 にまとめた。(参照 2)(参照 63)(参照 64)[薬局方 16_645-647] [薬局方 16_1287-1288] [医薬品
 15 IF_硫酸ポリミキシン B 散他]

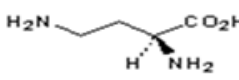
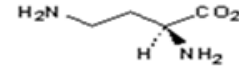
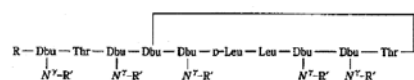
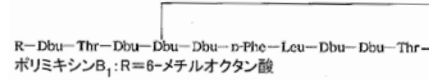
16 コリスチンは同じ鎖環状ペプチド抗生物質で物理化学的、生物学的性状が類似して
 17 いるポリミキシン B と交差耐性を示す。

18 ポリミキシン B は、コリスチンと構造的に類似し、抗菌スペクトル及び作用機序も
 19 ほぼ同様である。医薬品としてポリミキシン B 硫酸塩が承認されており、白血病治療
 20 時の腸管内殺菌を適応症とした経口薬及び皮膚感染症等の二次感染を適応症とした軟
 21 膏剤が承認されている。現時点ではそれ以外の抗菌剤との交差耐性の報告はされてい
 22 ない。(参照 65)(参照 66) (参照 67)[グッドマン・ギルマン薬理学_下] [Catchpole et al_1997] [二
 23 宮_1987]

24 海外のヒト用医薬品として硫酸コリスチン及びコリスチンメタンスルホン酸ナトリ
 25 ウムの散剤、点眼剤、注射剤及び吸入剤が使用されており、これらの製剤の抗菌活性
 26 の有効成分はコリスチンである。アメリカでは、2007 年 6 月にコリスチンメタンスル
 27 ホン酸ナトリウムの注射剤と吸入剤について嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis) の患者
 28 への適応が承認されている。また、コリスチン及びコリスチン塩がヒト用医薬品とし
 29 てドイツ、フランス等のヨーロッパ諸国、エジプト等のアラブ諸国、韓国、カナダ等
 30 で発売されている。(参照 68)(参照 69)(参照 9)(参照 70) [Michalopoulos et al_2008] [Falagas
 31 et al_2006] [日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2012] [Li_2006]

33 表 17 コリスチンと化学構造が類似し交差耐性を生じる可能性のあるものの名称及び化
 34 学構造式



<p>コリスチン A : R = CH₃ Dbu = </p> <p>コリスチン B : R = H Dbu = </p>		
主成分名	コリスチンメタンサルホン酸	ポリミキシン B
構造式	 <p>コリスチン A メタンサルホン酸ナトリウム : R=6-メチルオクタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸 R' = SO₃Na</p> <p>コリスチン B メタンサルホン酸ナトリウム : R=6-メチルヘプタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸 R' = SO₃Na</p>	 <p>R-Dbu-Thr-Dbu-Dbu-Dbu-D-Phe-Leu-Dbu-Dbu-Thr-\cdot x H₂SO₄ ポリミキシンB₁: R=6-メチルオクタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸 ポリミキシンB₂: R=6-メチルヘプタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸</p>
一般名	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム	ポリミキシン B 硫酸塩
適応菌種	(経口投与) コリスチンに感性の大腸菌、赤痢菌 (注射薬) コリスチンに感性かつ他の抗菌薬に耐性を示す大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属	ポリミキシン B に感性の大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター属、緑膿菌
適応症	(経口投与) 感染性腸炎 (局所投与) 外傷等の二次感染、眼瞼炎、結膜炎等 (注射薬) 上記の菌株による各種感染症	(局所投与) 外傷等の二次感染、骨髄炎、関節炎等 (経口投与) 白血病治療時の腸管内殺菌

1

2 (2) 医療分野における重要性

3 日本において、注射用コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムは、1960年代から1970
4 年代にかけてグラム陰性桿菌感染症の治療薬として臨床使用されていたが、他の抗菌薬
5 の開発とともに腎機能障害毒性や神経毒性の発現頻度が高いといった安全性上の問題が
6 あったことから、 β -ラクタム系やアミノ配糖体系等の各種の優れた他の抗菌薬の開発ととも
7 に使用頻度が減少し発売が中止されていたに追い込まれていた。しかしながら、種々
8 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り、同時に効果的な治療
9 薬がないことが大きな懸案事項となったこと等を背景に、2015年3月にコリスチン注射
10 薬が承認され、再発売されることとなった。荒川専門委員ご修文(参照9)(参照8) [日本化学療
11 法学会_コリスチンの適正使用_2012] [医薬品インタビューフォーム_オールドレブ静注用_2015]

12 コリスチン注射薬については、適正な使用方法の情報不足、耐性化あるいは安全性の
13 保証等の問題が危惧されたことから、日本化学療法学会において「コリスチンの適正使
14 用に関する指針」が作成、公表されている。このガイドラインにおいて、コリスチンの
15 適応症は、「各種感染症」(血流、呼吸器、尿路、皮膚・軟部組織、腹腔内、中枢神経系)、
16 適応菌種は、「コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテ
17 ロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株
18 に限る」とされている。当該製剤の添付文書には、耐性菌の発現を防ぐため使用上の注

1 意を熟読し、適正使用に努める旨の警告が記載され、β-ラクタム系、フルオロキノロン系
2 及びアミノ配当体系の 3 系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用する
3 ことやコリスチンやこれらの抗菌薬に対する感受性を確認した上で使用すること等が記
4 載されている。(参照 9)(参照 8)(参照 71)[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2012] [医薬品
5 インタビューフォーム _オールドレブ静注用_2015] [オールドレブ添付文書_2015]また、一般社団法人日本
6 感染症学会及び公益社団法人日本化学療法学会が作成した「JAID/JSC 感染症治療ガイ
7 ド 2014」において、多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 感染症、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)
8 感染症及びカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症の治療薬として、コリスチ
9 ンが推奨されている。(参照 72) [JAID/JSC 感染症治療ガイド]

10 食品安全委員会においては、「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
11 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」という。)
12 を 2006 年に作成した。その後、上述のヒトの医療分野及び WHO における重要な抗菌
13 性物質のリストの改訂等国際的な状況を踏まえ 2014 年に見直しを行った。見直しに当た
14 り、ポリペプチド系に属するものうちコリスチン及びポリミキシム B については、重
15 要度ランクⅢの定義である「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、
16 同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの」から外れるとして、「Ⅲ：重
17 要」から「Ⅰ：きわめて高度に重要⁴⁾」とされた。(参照 73)[食安委_重要度ランク付け_2014]

9. ハザードの特定に係る検討

【荒川専門委員コメント】

MDRP や CRE などは、いわゆる「病原菌」というより、どちらかという、「常在菌」をベースに出現してきた「日和見病原菌」の多剤耐性菌ですので、少し記載を整理しました。

たとえば、「(1) 感染症病原菌」の記載については、Salmonella 属や Shigella 属の CRE や、mcr-1 を獲得した Salmonella 属などを紹介し、その後の、MDRA や MDRP、CRE の記述については、「(2) 常在菌について」の箇所で記載する方がスッキリするような気がします。いかがでしょうか？

【事務局より】

(1) は「ハザードの特定にあたって考慮すべき感染症として、、、」としておりますので、コメントを踏まえ、「(1) 感染症病原菌 (ヒト腸管非常在性の病原菌) について」、「(2) 常在菌 (ヒト腸管常在性細菌) について」として、事務局にて整理させて頂きました。ご確認をお願いいたします。

【荒川専門委員コメント】

編集等していただいた箇所を確認させていただきましたが、それらの箇所については特に追加の修正はありません。

なお、最近、家畜等からの CRE や MCR-1 産生株の報告が増えはじめていることから、ご参考のため若干の追記をさせていただきました。

⁴ ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの。

1 (1) 感染症病原菌 (ヒト腸管非常在性細菌) について 荒川専門委員ご修文

2 ハザードの特定にあたって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者
3 に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）に基
4 づく一から五類感染症までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食
5 中毒を含む。）として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、コリス
6 チンが第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症は、薬剤耐性アシネトバクター
7 （MDRA）感染症、薬剤耐性緑膿菌（MDRP）感染症、カルバペネム耐性腸内細菌科細
8 菌（CRE）感染症である。

9 MDRA 及び MDRP は、「広域 β-ラクタム剤、アミノ配糖体、フルオロキノロンの 3
10 系統の薬剤に対して耐性を示す菌」と定義されている。（参照 74）（参照 75）[厚労省 HP_MDRA
11 感染症] [厚労省 HP_MDRP 感染症] ~~これらの薬剤耐性菌は、感染防御機能の低下した患者や抗菌~~
12 ~~薬長期使用中の患者に日和見感染する院内感染の原因となる病原菌であることから、牛、~~
13 ~~豚及び鶏由来食品を介してこれらの薬剤耐性菌に起因する感染症を発症する可能性を考~~
14 ~~慮すべき病原菌ではないと考えられる。（参照 76）（参照 77）[厚労省 HP_CRE 感染症] [戸田新細菌~~
15 ~~学第 32 版 2002]~~

16 また、CRE は、「メロペネムなどのカルバペネム系薬剤及び広域 β-ラクタム剤に対し
17 て耐性を示す腸内細菌科細菌」と定義され、「*Klebsiella pneumoniae* 及び *E. coli* が主流
18 であり、他に *K. oxytoca*、*Serratia* 属菌、*Enterobacter* 属菌及び *Citrobacter* 属菌」とさ
19 れている。（参照 76）（参照 72）[厚労省 HP_CRE 感染症] [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014]

20 MDRA、MDRP 及び CRE 感染症は、常在菌的な性格の強い細菌を発生母体とする多剤
21 耐性菌による感染症であることから、(2) において検討する。

22 カルバペネム系薬剤に対して耐性を示す腸内細菌科細菌について、ヒト腸管非常在性の
23 病原菌として、*Shigella* 属、*Salmonella* 属、*Yersinia* 属等による感染症が想定される。海
24 外においては、カルバペネマーゼを産生する *Salmonella* 属の出現が、ヒトのみならず家
25 畜やペットからも報告されている。（参照 78）（参照 79）（参照 80）（参照 81）（参照 82） [Guerra
26 B_VetMicro_2014 荒川先生 01] [Savard P_AAC_2011 荒川先生 02] [Cabanes F_JCM_2012 荒川先生 03] [Fischer
27 J_JAC_2013 荒川先生 04] [Sarkar A_frontMicro_2015 荒川先生 05] *Salmonella enterica* については、
28 カルバペネム耐性は獲得していないものの、プラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子を保有する
29 株が既に欧州や中国から報告されている。（参照 83）（参照 84）（参照 85）（参照 86）（参照
30 87）[Quesada A_ResVetSci_2016 荒川先生 06] [Doumith M_JAC_2016 荒川先生 07] [Anjum MF_JAC_2016 荒川先
31 生 08] [Figueiredo R_JAC_2016 荒川先生 09] [Yang YQ_JAC_2016 荒川先生 10] *Shigella* 属については、
32 2008 年のヒト由来 *Shigella sonnei* 1 株が *mcr-1* 遺伝子を保有していたことが、最近ベト
33 ナムから報告された。（参照 88）[Thanh DP_JAC_2016 荒川先生 11]

34 そこで、これらの薬剤耐性菌が食品を介して CRE 感染症の患者に伝達することにより、
35 *mcr-1* 遺伝子陽性の CRE 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
36 要が生じつつある。一方で、これらの菌種では、フルオロキノロン耐性株は現時点で比較
37 的稀であり、コリスチンが最終選択薬になる可能性は現状では低いと考えられる。~~なお更~~
38 に、牛、豚及び鶏由来食品を介して発症する可能性がある感染症として、腸管出血性大腸
39 菌、サルモネラ、カンピロバクター、エルシニア等による腸管感染症が考慮されるが、
40 「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 -腸管感染症-」においては、これらの多くは対症療

1 ~~法のみで軽快し、抗菌薬を必要とする例は限られるとされており、更に抗菌薬を必要とする~~
2 ~~場合でも~~ コリスチン の使用 は推奨されていない。(参照 89)[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 -
3 腸管感染症]

5 (2) 常在菌 (ヒト腸管常在性細菌) について 荒川専門委員ご修文

6 家畜の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、家畜に対して硫酸コリスチン
7 を使用した結果として耐性菌が選択される可能性があるが、一般的にそれらの菌の病原性
8 は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低い
9 と考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する
10 抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医
11 療現場では警戒されている。特にヒトの医療分野においては、近年多剤耐性菌感染症が臨
12 床的な問題となり、その治療薬としてコリスチンが使用されることから、コリスチンに対
13 する耐性菌の出現が問題となっている。また、2015年に初めて見出されたプラスミド介在
14 性の *mcr-1* 遺伝子は、家畜、食肉及びヒトから検出され、食品を通じた拡散が懸念されて
15 いる。(参照 9)(参照 59)[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015] [Liu YY et
16 al_LancetInfetDis_2016]

17 ~~家畜の腸管からは、~~大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌等のヒトの
18 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種々の細菌が、家畜の腸管から
19 も分離される。 佐藤委員ご修文このうち、これまでに同一の薬剤耐性が獲得されており、遺
20 伝的性状が類似している菌株が、家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得し、遺伝的性状
21 ~~の類似した菌株が~~分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの特定について
22 検討する必要がある。 植田専門委員ご修文

【植田専門委員コメント】

「家畜や人から同一の薬剤耐性が獲得された」とも読めてしまうので、ここの文全体を
「このうち、これまでに同一の薬剤耐性が獲得されており、遺伝的性状が類似している菌
株が、家畜および人から分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの～。。」
などのように修正すること。

【事務局より】修正しました。

23
24 また、コリスチンによる治療が必要となりうる感染症であって、かつ常在菌的な性格の
25 強い細菌を発生母体とする多剤耐性菌による感染症として、上述の MDRA、MDRP 及び
26 CRE 感染症がある。これらの感染症の起原菌である薬剤耐性菌は、感染防御機能の低下し
27 た患者や抗菌薬長期使用中の患者に日和見感染する院内感染の原因となる病原菌であるこ
28 とから、これまでは、牛、豚及び鶏由来食品を介してこれらの薬剤耐性菌に起因する感染
29 症を発症する可能性を考慮すべき病原菌ではないと考えられてきた。 (参照 76)(参照
30 77)[厚労省 HP_CRE 感染症] [戸田新細菌学第 32 版_2002] しかし、MDRP の元となる緑膿菌は牛の
31 乳房炎の起原菌の一つであり、また、CRE の元となる大腸菌は牛、豚及び鶏に対する病原
32 性を示すものもある。更に、これらの菌種は家畜の腸管にも常在する細菌である。したが
33 って、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

1 伝子を保有する株が選択され、食品を介してヒトに伝播し、ヒトの感染症の起因菌である
2 CREにコリスチン耐性遺伝子を伝達してコリスチン耐性CREを出現させる可能性も考慮
3 すべき時期に来ている。なお、由来は不明であるが、mcr-1 遺伝子を保有する CRE が中
4 国のヒト臨床由来株から分離されたことが報告された。(参照 90)[Yu H_AAC_2016_荒川先生 12]
5 家畜由来大腸菌におけるコリスチン耐性については、[Ⅱ. 6 (2)]及び[Ⅱ. 6 (3)]
6 において、疾病に罹患した家畜及び健康家畜由来大腸菌における薬剤感受性が報告されて
7 いる。このうち、健康家畜由来大腸菌におけるコリスチンに対する薬剤感受性は、概ね維
8 持されていると考えられる。一方で、病性鑑定由来材料においてコリスチンに対する感受
9 性が低下した株が認められている。また、2015年の中国における mcr-1 遺伝子の報告を
10 受け、国内でも調査が行われた結果、乳房炎に罹患した牛から分離された大腸菌及び
11 JVARМ において収集された健康豚由来大腸菌から同遺伝子が検出されたことが報告され
12 た。(参照 60)[Suzuki S et al_LancetInfetDis_2016]また、[Ⅱ. 6. (2)]に記載した、1991～
13 2014年に収集された浮腫病等に罹患した豚由来大腸菌において、mcr-1 遺伝子が最初に検
14 出された2007年以降、分離株における mcr-1 遺伝子の検出率が上昇していることが報告
15 されている。(参照 37)[KusumotoM_EID_2016]この他、欧州等の世界各地で家畜、食品又はヒト
16 由来の大腸菌から同遺伝子が検出されたことが報告されている。(参照 61)(参照 91)(参照
17 92)(参照 93)(参照 94)[Skov RL et al_Eurosurveillance_2016][Hasman H et
18 al_EuroSurveill_2015][Haenni M_etal_Lancet_2016][Falgenhauer L_etal_Lancet_2016][MalhotraKumar
19 S_etal_Lancet_2016] なお、家畜由来大腸菌におけるカルバペネム耐性については、国内の家
20 畜では、JVARМ において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
21 分離された報告はなく、また国内の家畜において対してカルバペネム系薬剤は承認又は指
22 定使用されていないことから、~~CREは検討対象から除外すべきと考えられた。~~ なお、ドイ
23 ツでは家畜からの CRE の分離が報告されている。(参照 78)(参照 95)(参照 96) [Guerra
24 B_VetMicro_2014_荒川先生 01][Fischer J_VetMicro_2015_荒川先生 13][Roschanski N_VetMicro_2015_荒川先
25 生 15]

26 クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌については、国内で乳房炎に罹患した牛
27 から分離されたクレブシエラ属⁵において、コリスチンに対する感受性が低下した株が 1
28 株あったことが報告されているが、これ以外に報告はなかった。(参照 28)[酒見ら_2010]また
29 mcr-1 遺伝子についても国内の家畜由来細菌から検出されたとの報告はなかった。(参照
30 60)[Suzuki S et al_LancetInfetDis_2016]また、海外においても、家畜由来のこれらの細菌から
31 mcr-1 遺伝子が検出されたとの報告はなかったが、中国ではヒト由来の肺炎桿菌において
32 mcr-1 遺伝子が検出されたことが報告されている。(参照 59)(参照 61)[Liu YY et
33 al_LancetInfetDis_2016][Skov RL et al_Eurosurveillance_2016]

34 腸球菌等のグラム陽性菌に対しては、[Ⅱ. 6. (1)]に記載したとおり、コリスチン
35 は抗菌活性を示さない。

36

【事務局より】

「9. ハザードの特定に係る検討」のご修文を踏まえ、以下、「10. ハザードの特

⁵ *Klebsiella pneumoniae* 32 株、*Klebsiella oxytoca* 2 株

定」についてご審議をお願いします。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

10. ハザードの特定

ハザードとして特定される細菌感染症の原因菌は、硫酸コリスチンを牛、豚及び鶏に使用することにより選択される薬剤耐性菌でありが選択され、ヒトが牛、豚及び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又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。植田専門委員ご修文

牛、豚及び鶏の腸内細菌叢からは、大腸菌等のヒトの腸内細菌叢と共通する腸内細菌科細菌が分離される。評価対象の硫酸コリスチンは大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター及び緑膿菌による細菌性下痢症の治療を目的として子牛及び子豚の飼料又は飲水添加剤として使用される他、成長促進を目的として主には乳期の牛、豚及び鶏の飼料添加物として使用されることから、これらの細菌これらの家畜の、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考えられる。

【植田専門委員コメント】

「これらの細菌に」というのが何の細菌なのかわかりません。修正として「感染症の原因菌として～」では？

【事務局より】

12行目からの記載では、牛、豚及び鶏の、腸内細菌叢の腸内細菌科細菌及び病原菌について記載していますので、「これらの家畜の、腸内細菌叢の細菌や病原菌」としてはいかがでしょうか？ご検討をお願いします。なお、本項の記載は、前項についてのご審議を踏まえ修正させていただく予定です。

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

感染症病原菌については、MDRA、MDRP 及び CRE が検討対象とされたが、MDRA 及び MDRP については日和見感染菌であること等、また、CRE については家畜に対してカルバペネム系薬剤は使用されていないこと等から検討対象から除外すべきと考えられた。

ただし CRE は、カルバペネム系以外の抗菌薬にも広範な耐性を獲得していることが多いため、カルバペネム系以外の抗菌薬の家畜等への投与が、CRE の選択圧になる可能性も考慮する必要がある。事実、最近、ドイツで豚や鶏からの CRE の報告がされ始めている。

(参照 95)(参照 96)[Fischer J_VetMicro_2015_荒川先生 13][Roschanski N_VetMicro_2015_荒川先生 15]

また、豪州では、5つの島に生息する野生のギンガモメから高頻度に CRE が分離されたとの報告もある。(参照 97)[Dolejska M_JAC_2016_荒川先生 16]そのため、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。荒

川専門委員ご修文

常在菌については、一般的に病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられるが、ヒトの腸管内に定着し、医療環境を汚染する又は尿路感染症に関与する可能性が考えられる。近年多剤耐性菌感染症が臨床的な問題となり、その治療薬としてコリスチンが使用されることから、コリスチンに対する耐性菌の出現が問題となっている。特に、2015年に初めて見出されたプラスミド介在性

1 の *mcr-1* 遺伝子は、家畜、食肉及びヒトから検出され、食品を通じた拡散が懸念されてい
2 る。

3 国内の家畜においては、硫酸コリスチンが 1950 年代から使用され、JVARM において
4 2000 年から健康家畜由来大腸菌の薬剤感受性が調査されているが、コリスチンに対する薬
5 剤感受性は概ね維持されていると考えられる。一方で、牛及び豚由来大腸菌から *mcr-1* 遺
6 伝子が検出されたとの報告がある。コリスチンは多剤耐性菌を起因菌とする感染症、すな
7 わち、広域 β-ラクタム剤やフルオロキノロン等に対する耐性菌を起因菌とする感染症の
8 治療に有効な数少ない抗菌剤であることから、コリスチン耐性大腸菌の増加は治療効果が
9 減弱する可能性があると考えられた。

10 以上のことから、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
11 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、薬剤耐性因子を伝達、また
12 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大腸菌を **ハザ
13 ードとして** 特定した。

14

【事務局より】

今回はハザードの特定までご審議頂きたいと考えております。

発生評価以降につきましては、ハザードの特定を踏まえ、次回以降ご審議頂く予定です。

15

16

【荒川専門委員コメント】

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
や *mcr-1* 遺伝子の保有株が、件数は少ないものの家畜およ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。

【浅井専門委員コメント】

ハザードとしては、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。しかしながら、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
す。今回、評価は大腸菌で行って、「データがないため評価できないことから、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。

17

18

19

1
2

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
CLSI	臨床検査標準協会
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant enterobacteriaceae)
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
DANMAP	デンマーク抗菌薬耐性調査研究プログラム (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme)
FDA	米国食品医薬品庁
JVARM	わが国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LPS	リポ多糖 (Lipopolysaccharide)
MDRA	多剤耐性アシネトバクター属菌 (multi-drug resistant <i>Acinetobacter</i> spp.)
MDRP	多剤耐性緑膿菌 (multi-drug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PCU	個体数調整単位 (population correction unit)

3
4
5
6

1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会. 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
3 健康影響に関する評価指針. 2004.
- 4 2. 日本薬局方16. コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム. :645-7.
- 5 3. 小山康夫, 黒沢秋雄, 土屋厚, 高久田金助. 土壌有芽胞細菌の生産する1新抗菌性物
6 質Colistinに就いて. *J Antibiotics*. 1950;3(7):457-8.
- 7 4. 小野浩臣. 特別寄稿 産業動物用抗菌薬特に抗生物質の発展の歴史と規制問題. 動物
8 用抗菌剤研究会報. 動物用抗菌剤研究会; 2004;(25):7-21.
- 9 5. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシンB散. 2013.
- 10 6. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシンB錠. 2013.
- 11 7. 医薬品インタビューフォーム. キュビシン静注用350mg. 2015;
- 12 8. 医薬品インタビューフォーム. オルドレブ点滴静注用150mg. 2015;
- 13 9. 公益社団法人 日本化学療法学会 コリスチンの適正使用に関する指針改定委員会.
14 コリスチンの適正使用に関する指針一改訂版一. 2015;
- 15 10. 農林水産省.動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 2005~2014.
- 16 11. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in
17 animals within the European Union: development of resistance and possible
18 impact on human and animal health. Draft. 2016;EMA/231573.
- 19 12. FDA/CVM. U.S. #213 Guidance for Industry. New Animal Drugs and New
20 Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or
21 Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug
22 Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with . 2013;
- 23 13. European Commission. SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE. 2ND
24 OPINION ON ANTI-MICROBIAL RESISTANCE. ADOPTED ON 10-11 MAY
25 2001. 2001;
- 26 14. European Commission. OPINION OF THE SCIENTIFIC STEERING
27 COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE 28May 1999. 1999;
- 28 15. European Medicines Agency. Colistin oral [Internet]. Available from:
29 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/refer
31 rals/Colistin_oral/vet_referral_000104.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/refer
30 rals/Colistin_oral/vet_referral_000104.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)
- 32 16. European Commission. Request for advice on the impact on public health and
33 animal health of the use of antibiotics in
34 animals. :SANCO/MN/sl/ddg1.d.6(2012)8317.
- 35 17. 食品安全委員会. 動物用医薬品・飼料添加物評価書 コリスチン. 2008;
- 36 18. 佐藤弘幸, 大内勝, 小海淳一. 硫酸コリスチンの体内分布に関する研究経口投与に
37 による鶏および豚体内分布と消長について. *The Japanese Journal of Antibiotics*.
38 1972;25(4):239-45.
- 39 19. 寺門嗣昭, 畦地速見, 大前憲一, 小山敬之, 二宮幾代治, 柏崎守. 3 経口投与による
40 硫酸コリスチンの豚体内分布と腸管内大腸菌数の経時的推移について (微生物学分
科会)(第73回日本獣医学会). 日本獣医学雑誌. 社団法人日本獣医学会; 1972;34:2.

- 1 20. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, Nagatomo H. Antimicrobial
2 susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with
3 edema disease in Japan. *Microbiology and immunology*. 2003;47(1):57–61.
- 4 21. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書（平成19年
5 度食品安全確保総合調査）. 2008.
- 6 22. 木下尚洋, 平井順, 片江宏巳. 子豚の大腸菌性下痢のピロミド酸による治療ならび
7 にならびに大腸菌の薬剤感受性試験. *日本獣医師会雑誌*. *Japan Veterinary Medical*
8 *Association*; 1983;36(5):256–62.
- 9 23. 高橋勇. わが国における家畜および鶏由来サルモネラの薬剤耐性について. *モダン*
10 *メディア*. 1976;22(6):248–59.
- 11 24. 畦地速見, 小山敬之, 寺門誠致. 豚由来<I>*Bordetella bronchiseptica*</I>の化学療
12 法剤に対する感受性. *日本獣医師会雑誌*. *Japan Veterinary Medical Association*;
13 1973;26(2):75–9.
- 14 25. Yamamoto J, Sakano T, Shimizu M. Drug resistance and R plasmids in
15 *Pasteurella multocida* isolates from swine. *Microbiology and immunology*.
16 *JAPAN*; 1990;34(9):715–21.
- 17 26. 動物用抗菌剤研究会編. 一般名：硫酸コリスチン. In: 動物用抗菌剤マニュアル.
18 2004. p. 123.
- 19 27. 原田和記. 獣医療分野における抗菌剤の使用と食用動物由来大腸菌の薬剤耐性と
20 の関連性に関する研究. *動薬検年報*. 2008;45:1–11.
- 21 28. 酒見蓉子, 御困雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, 田村豊. 北海道石狩地域に
22 おける牛乳房炎由来 *Escherichia coli* および *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性. *日本*
23 *獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association*. *日本獣医*
24 *師会*; 2010;63(3):215–8.
- 25 29. 農林水産省.動物医薬品検査所. 野外流行株の薬剤耐性調査（病畜由来細菌のモニタ
26 リング）の結果, 平成20～26年.
- 27 30. 動物衛生研究所. 家畜由来腸管出血性大腸菌O157及びサルモネラの各種抗菌薬剤
28 に対する感受性 [Internet]. 1998. Available from:
29 <https://www.naro.affrc.go.jp/project/results/laboratory/niah/1998/niah98-16.html>
- 30 31. 又吉正直, 大城守, 安富祖誠, 国場保. 子牛由来Vero毒素産生性大腸菌の細菌学的
31 性状, 薬剤感受性とプラスミドプロファイル. *日本獣医師会雑誌*.
32 2000;53(5):279–84.
- 33 32. 福山正文, 大仲賢二, 古畑勝則, 原元宣, 中澤宗生. ヒト下痢症および健康牛から分
34 離したVero毒素産生性大腸菌O157: H7 (VTECO157: H7) における薬剤感受性. *感*
35 *染症学雑誌*. 2005;79(7):451–6.
- 36 33. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al.
37 Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry
38 (2001-2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance
39 Monitoring Program. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. England;
40 2004 Feb;53(2):266–70.

- 1 34. Esaki H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Morioka A, Tamura Y, et al.
2 Antimicrobial Susceptibility of Mannheimia haemolytica Isolates from Cattle in
3 Japan from 2001 to 2002. Journal of Veterinary Medical Science.
4 2005;67(1):75–7.
- 5 35. 又吉正直, 中澤宗生. 子豚由来腸管毒素原性大腸菌の薬剤耐性, β -lactamase産生性,
6 耐性遺伝子, Rプラスミドおよびプラスミドプロファイル. 日本獣医師会雑誌.
7 2001;54(12):913–9.
- 8 36. 大谷利之. 5. 豚由来毒素産生性大腸菌の薬剤耐性. 動物抗菌会報. 2000;49–53.
- 9 37. Kusumoto M, Ogura Y, Gotoh Y, Iwata T, Hayashi T, Akiba M.
10 Colistin-Resistant *mcr-1*-Positive Pathogenic *Escherichia*
11 *coli* in Swine, Japan, 2007–2014. Emerging Infectious Disease journal.
12 2016;22(7):1315.
- 13 38. Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, Terashima T. Antibiotic Susceptibility of
14 *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* Isolates from Swine.
15 The Japanese Journal of Veterinary Science. 1982;44(2):359–63.
- 16 39. 阪野哲也. 豚由来*Haemophilus pleuropneumoniae*の薬剤感受性と肺炎に対するオ
17 キシテトラサイクリンの効果. 家畜抗菌会報. 1989;21–6.
- 18 40. Suzuki S, Ohmae K, Ohishi K, Muramatsu M, Takahashi T. Antimicrobial
19 Susceptibility of *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuropneumoniae* Isolated from
20 Pigs with Pleuropneumonia. The Japanese Journal of Veterinary Science.
21 1989;51(2):450–2.
- 22 41. 福安嗣昭, SAKPUARAM T, 斎藤慶子, 芦田淨美. 豚肺炎由来
23 *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuropneumoniae*の血清型
24 と薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. Japan Veterinary Medical Association;
25 1991;44(1):11–6.
- 26 42. 福安嗣昭. 1. 1989年～91年に分離された*Actinobacillus pleuropneumoniae*の血清型
27 と薬剤感受性. 動物抗菌会報. 1993;7–12.
- 28 43. 守岡綾子, 浅井鉄夫, 高橋敏雄. 1999～2000年に国内で分離された
29 *Actinobacillus pleuropneumoniae*の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. Japan
30 Veterinary Medical Association; 2006;59(12):815–9.
- 31 44. 樋口良平, 河合透, 種子野章, 寺門誠致. 1988年度に豚から分離された*Bordetella*
32 *bronchiseptica*の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 1991;44(2):112–4.
- 33 45. 森腰俊亨. 3. *Haemophilus parasuis*の薬剤感受性とプラスミドについて. 動物抗菌
34 会報. 1993;18–22.
- 35 46. Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O, et al.
36 Drug-susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine from 1987 to
37 1989. Nihon juigaku zasshi The Japanese journal of veterinary science. JAPAN;
38 1990 Apr;52(2):399–402.
- 39 47. 農林水産省.動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
40 Resistance Monitoring System -2000 to 2007.

- 1 48. 農林水産省.動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
2 Resistance Monitoring System -2008 to 2011.
- 3 49. 農林水産省.動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
4 Resistance Monitoring System -2012 to 2013.
- 5 50. 農林水産省.動物医薬品検査所. 農場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング
6 結果, 平成26年.
- 7 51. 農林水産省. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング
8 結果 (平成24, 25年) .
- 9 52. 大藪一雄, 山本美佳, 二川慶子, 福安嗣昭. 健康な繁殖母豚のふん便由来サルモネラ
10 の薬剤感受性試験. 家畜衛生研究会報 = Bulletin of animal hygiene. 家畜衛生研究
11 会; 2001;27(1):7-14.
- 12 53. 福安嗣昭, 二川慶子. 健康な豚からのサルモネラ分離と薬剤感受性. 豚病会報.
13 2007;51:9-15.
- 14 54. Futagawa-Saito K, Hiratsuka S, Kamibeppu M, Hirosawa T, Oyabu K,
15 Fukuyasu T. Salmonella in healthy pigs: prevalence, serotype diversity and
16 antimicrobial resistance observed during 1998-1999 and 2004-2005 in Japan.
17 Epidemiology & Infection. 2008;136(8):1118-23.
- 18 55. SWEDRES-SVARM. SWEDRES-SVARM 2013. Use of antimicrobials and
19 occurrence of antimicrobial resistance in Sweden.
- 20 56. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute.
21 DANMAP 2013. Web annex. 2013;
- 22 57. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute.
23 DANMAP 2014. Web annex.
- 24 58. Olaitan AO, Morand S, Rolain J-M. Mechanisms of polymyxin resistance:
25 acquired and intrinsic resistance in bacteria. Frontiers in microbiology.
26 Switzerland; 2014;5:643.
- 27 59. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of
28 plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and
29 human beings in China: a microbiological and molecular biological study. The
30 Lancet Infectious diseases. United States; 2016 Feb;16(2):161-8.
- 31 60. Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M. Investigation of a
32 plasmid genome database for colistin-resistance gene mcr-1. Vol. 16, The Lancet.
33 Infectious diseases. United States; 2016. p. 284-5.
- 34 61. Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three
35 months later, the story unfolds. Vol. 21, Euro surveillance : bulletin European
36 sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.
37 Sweden; 2016.
- 38 62. Xavier B, Lammens C, Ruhul R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, et al.
39 Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in
40 Escherichia coli, Belgium, June 2016. Euro Surveill. 2016;21(27):30280.

- 1 63. 日本薬局方16. ポリミキシンB硫酸塩. :1287–8.
- 2 64. 医薬品インタビューフォーム. 硫酸ポリミキシンB散50万単位「ファイザー」、硫酸
3 ポリミキシンB散300万単位「ファイザー」. 2013;
- 4 65. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄. ポリミキシン系抗菌薬. In: グッドマ
5 ン・ギルマン薬理書 [下]. 東京: 廣川書店; 2013. p. 1991–2.
- 6 66. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro
7 activity of colistin sulphomethate sodium. *Journal of Antimicrobial*
8 *Chemotherapy*. 1997;39(2):255–60.
- 9 67. 二宮幾代治. A. コリスチン. In: 動物の抗生物質. 養賢堂; 1987. p. 343–8.
- 10 68. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Critical*
11 *care clinics*. United States; 2008 Apr;24(2):377–91, x.
- 12 69. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous
13 and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill
14 patients: a review of the recent literature. *Clinical medicine & research*. United
15 States; 2006 Jun;4(2):138–46.
- 16 70. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al.
17 Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative
18 bacterial infections. *The Lancet Infectious diseases*. United States; 2006
19 Sep;6(9):589–601.
- 20 71. オルドレブ添付文書. 2015;
- 21 72. 日本感染症学会/日本化学療法学会 編. XVII. 耐性菌, ブレイクポイント, PK-DK,
22 A: 耐性菌. In: JAID/JSC感染症治療ガイド2014. 2015. p. 289–93.
- 23 73. 食品安全委員会. 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
24 の重要度のランク付けについて. 2006.
- 25 74. 厚生労働省. 2 2 薬剤耐性アシネトバクター感染症 [Internet]. 感染症に基づく医
26 師及び獣医師の届出について. Available from:
27 [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.h](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html)
28 [tml](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html)
- 29 75. 厚生労働省. 4 8 薬剤耐性緑膿菌感染症 [Internet]. 感染症法に基づく医師及び獣
30 医師の届出について. Available from:
31 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html>
- 32 76. 厚生労働省. 3 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症 [Internet]. 感染症法に基
33 づく医師及び獣医師の届出について. Available from:
34 [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.h](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html)
35 [tml](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html)
- 36 77. 吉田眞一, 柳雄介, editors. その他の腸内細菌科の細菌. In: 戸田新細菌学第32版.
37 南山堂; 2002. p. 569–74, 500–6.
- 38 78. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired
39 carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing
40 animals, their environment, companion animals and wild birds. *Veterinary*

- 1 Microbiology. 2014;171(3-4):290–7.
- 2 79. Savard P, Gopinath R, Zhu W, Kitchel B, Rasheed JK, Tekle T, et al. First
3 NDM-positive *Salmonella* sp. strain identified in the United States. Vol. 55,
4 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011. p. 5957–8.
- 5 80. Cabanes F, Lemant J, Picot S, Simac C, Cousty J, Jalin L, et al. Emergence of
6 *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella* metallo-beta-lactamase (NDM-1)
7 producers on reunion island. Vol. 50, *Journal of clinical microbiology*. United
8 States; 2012. p. 3812.
- 9 81. Fischer J, Schmogger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B. NDM-1
10 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Corvallis*
11 isolated from a wild bird in Germany. Vol. 68, *The Journal of antimicrobial*
12 *chemotherapy*. England; 2013. p. 2954–6.
- 13 82. Sarkar A, Pazhani GP, Chowdhury G, Ghosh A, Ramamurthy T. Attributes of
14 carbapenemase encoding conjugative plasmid pNDM-SAL from an extensively
15 drug-resistant *Salmonella enterica* Serovar *Senftenberg*. *Frontiers in*
16 *microbiology*. Switzerland; 2015;6:969.
- 17 83. Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias MR, Porrero MC, Martinez R,
18 Florez-Cuadrado D, et al. Detection of plasmid mediated colistin resistance
19 (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and
20 swine in Spain. *Research in veterinary science*. England; 2016 Apr;105:134–5.
- 21 84. Doumith M, Godbole G, Ashton P, Larkin L, Dallman T, Day M, et al. Detection
22 of the plasmid-mediated *mcr-1* gene conferring colistin resistance in human and
23 food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales.
24 *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016 Apr;
- 25 85. Anjum MF, Duggett NA, AbuOun M, Randall L, Nunez-Garcia J, Ellis RJ, et al.
26 Colistin resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from a pig farm in
27 Great Britain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016 May;
- 28 86. Figueiredo R, Card RM, Nunez J, Pomba C, Mendonca N, Anjum MF, et al.
29 Detection of an *mcr-1*-encoding plasmid mediating colistin resistance in
30 *Salmonella enterica* from retail meat in Portugal. *The Journal of antimicrobial*
31 *chemotherapy*. 2016.
- 32 87. Yang Y-Q, Zhang A-Y, Ma S-Z, Kong L-H, Li Y-X, Liu J-X, et al. Co-occurrence of
33 *mcr-1* and ESBL on a single plasmid in *Salmonella enterica*. *The Journal of*
34 *antimicrobial chemotherapy*. 2016.
- 35 88. Pham Thanh D, Thanh Tuyen H, Nguyen Thi Nguyen T, Chung The H, Wick
36 RR, Thwaites GE, et al. Inducible colistin resistance via a disrupted
37 plasmid-borne *mcr-1* gene in a 2008 Vietnamese *Shigella sonnei* isolate. *The*
38 *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016 May;
- 39 89. 日本感染症学会/日本化学療法学会 編. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2015. —
40 腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(1):31–65.

- 1 90. Yu H, Qu F, Shan B, Huang B, Jia W, Chen C, et al. Detection of *mcr-1* colistin
2 resistance gene in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) from
3 different hospitals in China. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016 May;
4 91. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, Hendriksen RS, Olesen B, Agerso Y, et
5 al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia*
6 *coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat,
7 Denmark 2015. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies*
8 *transmissibles = European communicable disease bulletin*. Sweden;
9 2015;20(49).
- 10 92. Haenni M, Poirel L, Kieffer N, Chatre P, Saras E, Metayer V, et al.
11 Co-occurrence of extended spectrum beta lactamase and MCR-1 encoding genes
12 on plasmids. Vol. 16, *The Lancet. Infectious diseases*. United States; 2016. p.
13 281–2.
- 14 93. Falgenhauer L, Waezsada S-E, Yao Y, Imirzalioglu C, Kasbohrer A, Roesler U,
15 et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum
16 beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative
17 bacteria in Germany. Vol. 16, *The Lancet. Infectious diseases*. United States;
18 2016. p. 282–3.
- 19 94. Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Hoang HTT, Pham NT, et
20 al. Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* isolated from food
21 animals in Hanoi, Vietnam. Vol. 16, *The Lancet. Infectious diseases*. United
22 States; 2016. p. 286–7.
- 23 95. Fischer J, San Jose M, Roschanski N, Schmogger S, Baumann B, Irrgang A, et al.
24 Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae
25 in three German swine farms in 2011 and 2012. *Veterinary microbiology*. 2016
26 May;
- 27 96. Roschanski N, Friese A, von Salviati-Claudius C, Hering J, Kaesbohrer A,
28 Kreienbrock L, et al. Prevalence of carbapenemase producing
29 Enterobacteriaceae isolated from German pig-fattening farms during the years
30 2011-2013. *Veterinary microbiology*. 2015 Nov;
- 31 97. Dolejska M, Masarikova M, Dobiasova H, Jamborova I, Karpiskova R, Havlicek
32 M, et al. High prevalence of *Salmonella* and IMP-4-producing
33 Enterobacteriaceae in the silver gull on Five Islands, Australia. *The Journal of*
34 *antimicrobial chemotherapy*. England; 2016 Jan;71(1):63–70.
- 35 98. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for
36 Disease Prevention and Control). The European Union summary report on
37 antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans,
38 animals and food in 2014. *EFSA Journal*. 2016;14(2):4380.
- 39