

家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌 に関する食品健康影響評価

(第2版)

【事務局より】

- ・家畜に使用する硫酸コリスチンに関する本評価書（2017年1月17日に第1版通知）に、第1版通知後に報告されている知見・情報を追記し、改版する形で整備しております。
- ・青字が、前回（6/26開催の第26回）WG以降の変更を表しています（赤字は前回確認済みの第1版からの修正点です。）。

<主な論点>

- ・今回は、P94以降の「VI. 食品健康影響評価」について発生、暴露及び影響の各評価結果の御確認をお願いいたします。特に、以下①、②について御議論いただきたいと考えております。
- ①大腸菌について発生評価及び影響評価で第1版から評価結果を変更している部分
- ②サルモネラの評価結果
- ・また、P106以降の「VII. その他の考察」についても修正案を御確認ください。
- ・その他、食品健康影響評価の第1版からの変更、前回WGでの指摘等に関連して、特に御確認をお願いしたい部分についてはボックスでコメントを入れています。

2020~~17~~年7~~1~~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.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○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名簿.....	5
要 約.....	7
I. 評価の経緯及び範囲等.....	9
1. はじめに.....	9
2. 経緯.....	9
3. 評価の範囲.....	10
4. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	10
II. ハザードの特定に関する知見.....	11
1. 名称及び化学構造.....	11
(1) 一般名.....	11
(2) 化学名.....	11
(3) 化学構造.....	11
(4) 有効成分の系統.....	12
2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況.....	13
(1) 硫酸コリスチンの使用方法.....	13
(2) 動物用医薬品に関する規制等.....	14
(3) 硫酸コリスチンの使用状況.....	17
3. コリスチンの海外における評価状況等.....	19
(1) 米国.....	19
(2) 欧州連合 (EU).....	19
4. 対象家畜における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態.....	21
5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	22
6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布.....	22
(1) 抗菌スペクトル.....	22
(2) 家畜の病原菌のに対するコリスチンに対するの薬剤感受性.....	24
(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布.....	30
7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について.....	34
(1) グラム陰性菌の二成分調節系によるコリスチン耐性.....	34
(2) プラスミド上の抗菌性ペプチド (コリスチン) 耐性遺伝子.....	36
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.....	37
(1) 交差耐性.....	37
(2) 医療分野における重要性.....	38
9. ハザードの特定に係る検討.....	39

(1) 感染症病原菌（ヒト腸管非常在性細菌）について	39
(2) 常在菌（ヒト腸管常在性細菌）について	41
10. ハザードの特定	44
III. 発生評価に関する知見	46
1. 畜産現場におけるコリスチン耐性の状況	46
(1) 使用農場における耐性の状況	46
(2) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況	47
(3) 家畜分野におけるコリスチン耐性に関するその他の知見	53
2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性	55
(1) 投与又は使用による薬剤耐性菌の出現に関する調査	55
(2) 突然変異による薬剤耐性の獲得	56
(3) 薬剤耐性決定因子に関する情報	57
3. 多剤耐性等に関する知見	70
4. 使用量	73
IV. 暴露評価に関する知見	74
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量	74
2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	75
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力と分布の状況	75
(2) 牛及び豚由来の大腸菌及びサルモネラがヒトに定着する可能性等（ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性）	77
(3) ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性	78
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路	78
4. 牛及び豚由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性及び汚染状況	82
(1) 牛及び豚由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性	82
(2) ハザードとなりうる細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況	82
V. 影響評価に関する知見	87
1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病	87
(1) 大腸菌感染症	87
(2) サルモネラ感染症	89
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するコリスチンによる治療	90
3. ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌の状況等	91
(1) ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌等の検出状況	91
(2) コリスチン耐性菌がヒトの健康に与える影響	93
VI. 食品健康影響評価	95
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	95
2. 発生評価について	96

(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	96
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布.....	97
(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	98
(4) 発生評価の結果.....	99
3. 暴露評価について.....	100
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	100
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況.....	100
(3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	101
(4) 暴露評価の結果.....	101
4. 影響評価について.....	101
(1) 当該疾病治療における重要度	101
(2) 当該疾病の重篤性	102
(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）	102
(4) 影響評価の結果.....	104
5. リスクの推定について	104
(1) リスクの推定の考え方	104
(2) リスクの推定の結果.....	105
6. 食品健康影響評価について	106
VII. その他の考察.....	107
1. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて	107
2. リスク管理措置の徹底について.....	108
<別紙 検査値等略称>.....	110
【別紙参考資料：グラム陰性菌におけるペプチド系抗生物質に対する耐性機構】	111
1. グラム陰性菌の外膜の構造.....	111
2. 細菌の宿主生体への感染と宿主の抗菌性ペプチドによる自然感染防御機構	111
(1) 誘導による可逆的抗菌性ペプチド（コリスチン）耐性発現.....	112
(2) 二成分調節系の突然変異による恒常的抗菌性ペプチド耐性.....	114
<参照>	117

＜＜審議の経緯＞＞

第1版関係：食品安全基本法第24条第3項に基づく食品健康影響評価

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
2016年	9月	5日	第6回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2016年	10月	14日	第7回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2016年	11月	22日	第630回食品安全委員会（報告）
2016年	11月	24日	から12月23日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年	1月	11日	薬剤耐性菌に関するワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017年	1月	17日	第635回食品安全委員会（報告） （同日付け農林水産大臣に通知）

第2版関係：食品安全基本法第23条第1項第2号に基づく食品健康影響評価

<u>2019年</u>	<u>10月</u>	<u>28日</u>	<u>第23回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>
<u>2020年</u>	<u>2月</u>	<u>4日</u>	<u>第772回食品安全委員会（報告）</u>
<u>2020年</u>	<u>2月</u>	<u>17日</u>	<u>第25回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>
<u>2020年</u>	<u>6月</u>	<u>26日</u>	<u>第26回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>
<u>2020年</u>	<u>7月</u>	<u>20日</u>	<u>第27回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>

＜＜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

(2017年1月6日まで)

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

(2017年6月30日まで
から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口 逸子
吉田 充

＜＜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名簿＞＞

(2017年9月30日まで)

吉川 泰弘 (座長)
田村 豊 (座長代理)
浅井 鉄夫
荒川 宜親
今田 千秋
植田富貴子
甲斐 明美
佐々木一昭
菅井 基行
砂川 富正
戸塚 恭一
豊福 肇

(2019年10月1日から)

田村 豊 (座長)
荒川 宜親 (座長代理)
浅井 鉄夫
今田 千秋
岡村 雅史
甲斐 明美
佐々木一昭
菅井 基行
豊福 肇
早川佳代子
早山 陽子
山岸 拓也

＜＜第5回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ(第5回)専門参考人名簿＞＞

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)
池 康嘉

＜＜第6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(第6回)専門参考人名簿＞＞

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)
池 康嘉

＜＜第7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(第7回)専門参考人名簿＞＞

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)
池 康嘉

＜第25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専門参考人名簿＞

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)
佐藤 豊孝 (北海道公立大学法人札幌医科大学医学部微生物学講座助教)

<第 26 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専門参考人名簿>

池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

<第 27 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専門参考人名簿>

池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

1

要 約

[以下調査会終了後適宜修正]

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に給与された場合及び硫酸コリスチンが動物用医薬品として家畜に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「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）に基づき、まず、ハザードの特定に関する検討を行った。

硫酸コリスチンは、国内の家畜（牛、豚及び鶏）に対して 1950 年代から使用されているポリペプチド系抗生物質である。一方、ヒト医療においては、腎機能障害等の発現頻度の高さや他の抗菌薬の開発等により、注射剤は発売が中止されていたが、近年多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が臨床的な問題となったことを背景に注射用コリスチンメタンスルホン酸製剤が 2015 年に再発売された。

グラム陰性菌のコリスチンに対する耐性機構としては、従来、染色体上の遺伝子が関与する二成分調節系による耐性機構が知られていたが、2015 年に中国においてプラスミド上にコリスチン耐性に関与する遺伝子（*mcr-1*）を保有する大腸菌が報告された。国内の家畜から採取された大腸菌及びサルモネラについては、2000～2015 年のモニタリング結果から、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た。一方で、これらの細菌から *mcr-1* 遺伝子保有株が検出された。

硫酸コリスチンの家畜に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、ヒトが牛、豚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のある感染症の原因菌として、サルモネラ及び大腸菌がハザードの検討対象とされた。しかしながら、サルモネラについては薬剤感受性等の報告が限られており、現時点でリスク評価を行うための知見が十分にあるとは言えないことから、比較的知見がある大腸菌についてリスク評価を行った。

家畜に硫酸コリスチンが使用された場合に、薬剤耐性大腸菌が選択される可能性及びその程度（発生評価）は、国内では 2007 年に分離された病豚由来大腸菌で *mcr-1* 遺伝子保有株が報告され、2015 年に分離された健康家畜由来大腸菌の同遺伝子保有率は 2.0%であった。*mcr-1* 遺伝子は、大腸菌間又は他の腸内細菌科細菌との間で伝達することが示されているが、現時点で細菌が *mcr-1* 遺伝子を保有することの適応負担（fitness cost）等について不明な点も多く、コリスチンの使用量、耐性に関与する遺伝子等の動向について継続的な情報収集により注意を払う必要があり、ハザードが選択される可能性の程度は中等度と考えた。

ヒトが畜産食品を介して薬剤耐性菌の暴露を受ける可能性及びその程度（暴露評価）は、大腸菌は食肉で生存が可能であることからヒトが食品を介して薬剤耐性大腸菌に暴露される可能性はあるものの、家畜由来食品から採取された大腸菌からコリスチン耐性株はほとんど分離されず、また、これらの食品が適切に加熱調理される限りにおいて、その程度は低度と考えた。

ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性（影響評価）は、医療分野におけるコリスチンの現状を総合的に考慮すると、その程度は高度と考えた。

1 以上のことから、硫酸コリスチンが、動物用医薬品又は飼料添加物として家畜に使用さ
2 れた結果としてハザードが選択され、これらの家畜由来の畜産食品を介してヒトがハザー
3 ドに暴露され、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は否定でき
4 ず、総合的にリスクを推定した結果、リスクの程度は中等度であると考えた。

5 大腸菌については、*mcr-1* 遺伝子を始めとした新たな耐性機構及びその影響について
6 は、国際的にもいまだ十分な情報が得られていないと考えるため、国内外における検討状
7 況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

8

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 本評価は、~~農林水産省から要請があった~~家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐
4 性菌に関する食品健康影響評価について、「当該飼料添加物及び動物用医薬品を使用す
5 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
6 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
7 品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）~~(参照 1)~~に基づき行うものである~~(参照 1)~~。
8

9 2. 経緯

10 ~~-(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品~~

11 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
12 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
13 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
14 として飼料に添加され、家畜等に給与された場合及び医薬品、医療機器等の品質、有
15 効性及び安全性の確保等に関する法律¹（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療
16 機器等法」という。）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
17 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
18 の交差が認められる抗菌性物質が医薬品医療機器等法及び獣医師法（昭和 24 年法律
19 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
20 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。このうち、家畜に飼料添加
21 物及び動物用医薬品として使用される硫酸コリスチンについて、2017 年 1 月に食品
22 安全委員会から農林水産省に食品健康影響評価の結果（以下「第 1 版という。」）²を通
23 知した。当該評価においては、引き続き新たな科学的知見・情報等の収集を行い、必
24 要に応じて再度評価を実施することが重要であるとしていた。

25 今般、当該審議結果の通知後に収集された国内外の新たな科学的知見・情報等を踏
26 まえ、食品安全委員会において評価の見直しの必要性について検討し、再度評価を実
27 施することが適当であると判断した。なお、当該審議結果の通知を受けて、農林水産
28 省によって、動物用医薬品については 2018 年 4 月から第二次選択薬に位置付けられ
29 るとともに、2018 年 7 月には飼料添加物としての指定が取り消された。したがって、
30 本評価書では、家畜に動物用医薬品として使用される硫酸コリスチンを評価の対象と
31 した。硫酸コリスチンが家畜に飼料添加物として使用された場合に選択される薬剤耐
32 性菌に関する食品健康影響評価については、第 1 版を参照いただきたい。

33

¹ 薬事法は平成 26 年 11 月 25 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に
改正された。

² ハザードとして大腸菌を特定し、リスクの程度は中等度とした。

3. ~~(2)~~ 評価の範囲

本評価書は、~~[1.2.(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、「硫酸コリスチンを動物用医薬品として家畜に使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったものである。

評価対象抗菌性物質は、牛及び豚及び鶏の飼養過程において細菌感染症の治療に使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「牛及び豚及び鶏由来の畜産食品」が介在する場合のものとしたが、2018年7月に、牛、豚及び鶏に使用される飼料添加物としての指定が取り消されるまでは鶏にも使用可能であったことから、一部の項目では鶏についての情報もは参考として記載した。

なお、水等の環境を介した薬剤耐性菌に関する評価については、様々な要因が複雑に絡み合う難しい問題であり、現時点で詳細な情報及び知見の集積がされているとは言い難いことから評価の対象としなかった。

4.3. ハザード³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。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考え方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、薬剤耐性率の判断基準は異なっている場合がある。

したがって、本評価書においては、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、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。

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必要があると考えられる。

○ CLSI のおけるブレイクポイント

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る。

³ 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、硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品を牛及び豚に投与家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 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さ
2 れたものであるため、日本における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合が
3 ある。

4 ○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

5 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
6 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
7 症、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。

8 ○ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

9 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
10 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。我が国の家
11 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
12 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
13 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。

14
15 **II. ハザードの特定に関する知見**

16 **1. 名称及び化学構造**

17 **(1) 一般名**

18 和名：硫酸コリスチン

19 英名：Colistin sulfate

20 (参照 2)

21
22 **(2) 化学名**

23 CAS 番号：1264-72-8

24 (参照 2)

25
26 **(3) 化学構造**

27 硫酸コリスチン A

28 化学式： $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13} \cdot 2.5H_2SO_4$

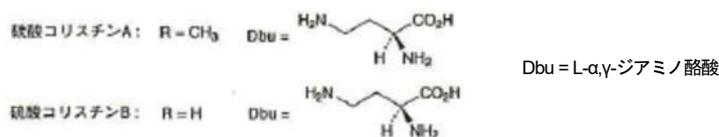
29 分子量：1414.66

30 構造式：

硫酸コリスチン B

化学式： $C_{53}H_{98}N_{16}O_{13} \cdot 2.5H_2SO_4$

分子量：1400.63



硫酸コリスチンA $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13} \cdot 2\frac{1}{2}H_2SO_4$: 1414.66

硫酸コリスチンB $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13} \cdot 2\frac{1}{2}H_2SO_4$: 1400.63

32 (参照 2)

(4) 有効成分の系統

コリスチン⁴は、*Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養により得られた抗菌活性を有するポリペプチド系化合物であり、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。

1950 年に日本でその抗菌活性について報告された。(参照 3)

国内においては、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チンを有効成分とする牛及び豚の経口剤が承認・指定されている(参照) [動薬検 DB]。

飼料添加物としては、飼料安全法第 2 条第 3 項の規定に基づき 1976 年に指定されたが、2017 年 1 月の評価結果を受けて、2018 年 7 月に農林水産省によって指定が取消された。

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できない。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。(参照 4)

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菌性物質には、亜鉛バシトラシン、エンラマイシン及び、~~ノシヘプタイド及び硫酸コリスチン~~があり、動物用医薬品としては、牛及び豚用の硫酸コリスチン及び犬及び猫用のチオストレプトンがある。動物用医薬品の硫酸コリスチン製剤の使用に当たっては、月齢制限(豚: 4 か月齢以下、牛: 6 か月齢以下)が定められている(参照) [動薬検 DB]。

ヒト用のポリペプチド系抗菌性物質としては、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシン B、ダプトマイシン並びに及び注射用及び経口用コリスチンメタンスルホン酸がある。ダプトマイシンは、抗 MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)) 薬として主に静脈内投与により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。しかし、近年増加傾向がみられる多剤耐性を獲得した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、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-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の 3 系統の抗菌薬に耐性を示す大腸菌 (*Escherichia coli*)、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 及びアシネトバクターによる各種感染症である。(参照 5)(参照 6)(参照 7)(参照 8)(参照 9) (参照) [添付文書 コリマイシン散 2018] (参照) [添付文書 メタコリマイシン 2018] (参照) [添付文書 バラマイ

⁴ 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。

1 [シン軟膏_2012](#) (参照) [[添付文書_テラマイシン軟膏_2018](#)]

2 [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](#)
3 [リウムの散剤、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](#)
4 [性の有効成分はコリスチンである。米国では、2007年6月にコリスチンメタンスル](#)
5 [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 \(cystic fibrosis\) の患者へ](#)
6 [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て](#)
7 [ドイツ、フランス等の欧州諸国、エジプト等のアラブ諸国、韓国、カナダ等で発売さ](#)
8 [れている。\(参照 9\)\(参照 78\)\(参照 79\)\(参照 80\)](#)

10 2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況

11 (1) 硫酸コリスチンの使用方法

12 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 ([参照](#))
13 [\[動薬検DB\]](#)。

15 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	第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症	
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

16

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	飲水添加	飼料添加	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	第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症			
用法・用量/ 添加量	4~10 mg/kg 体重 /日	40~200 g/t	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 ~~(飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令及び硫酸コリスチン製剤添付文書より)~~

2 ~~注1：飼料用添加物の対象家畜について、~~

3 ~~・牛用：ほ乳期用(生後おおむね3月以内の牛用飼料)~~

4 ~~・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~~

5 ~~超え70kg以内の豚(種豚育成中のものを除く。)用飼料)~~

6 ~~・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~~

7 ~~化後おおむね4週間を超え10週間以内の鶏用飼料)~~

8 ~~・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(ふ化後おお~~

9 ~~むね3週間を超え食用としてと殺する前7日までのブロイラー用飼料)~~

10 ~~注2：うずら用は鶏用に準じて使用されている。~~

12 (2) 動物用医薬品に関する規制等

13 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
14 に指定されており、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なら
15 ないとされている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示
16 書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの
17 動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。

18 硫酸コリスチン製剤については、2017年1月に食品安全委員会が通知したの評価
19 結果を受けて、農林水産省によって、2018年4月から承認事項である適応症が「第一
20 次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症」に変更され、第二次選択薬に位置付けられて
21 いる(参照) [農水省 通知 2018]。また、抗菌性物質製剤の添付文書に記載すべき事項と
22 して共通して設定されている「使用上の注意」のうち、硫酸コリスチン製剤の添付文
23 書に記載がある事項は以下のとおりである。(参照) [動薬検 DB] [農水省 通知 2009]

24 【一般的注意】

- 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こと。
- 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。
- ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、週余にわたる連続投与は行わないこと。
- ⑤ 本剤は、「使用基準」の定めるところにより使用すること。

【重要な基本的注意】

- ① 本剤は第一次選択薬が無効である症例に限り使用すること。
- ② 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確認し、適応症の治療上必要な最小限の投与に止めること。

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、農林水産省から 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え方」が公表されている。(参照 10)

-(3) 飼料添加物に関する規制等

① 対象飼料及び添加量

~~硫酸コリスチンは、飼料安全法第 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な利用の促進を用途として 1976 年に飼料添加物に指定された。製剤の成分規格及び製造の基準、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（昭和 51 年農林省令第 35 号）において定められている。同省令の別表第 1 の飼料に定められた量（表 1）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。~~

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

~~抗菌性飼料添加物は、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の別表第 1 の 1-(2) において、以下の表 2 に示す四つの区分に分類されている。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とされており、硫酸コリスチンは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及びビコザマイシンとの同一飼料への併用添加はできない。~~

~~表 2 飼料一般の製造の方法の基準における同一飼料に用いてはならない抗菌性飼料添加物~~

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、サラ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	クエン酸モランデル

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、ノシハプタイド、バジニアマイシン、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、ピコザマイシン、硫酸コリスチン

~~(飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令より)~~

表2について、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用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、以下の表3のとおりである。

表3 飼料添加物である硫酸コリスチンと併用可能な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)

飼料添加物名	単位	鶏(ブライターを除く。)用	ブライター用		豚用		牛用		
		幼畜用中畜用	前期用	後期用	授乳期用	子豚期用	授乳期用	幼畜期用	肥育期用
亜鉛バシトラシン	万単位	16.8~168	16.8~168	16.8~168	4.2~420	16.8~168	4.2~420	16.8~168	=
アピラマイシン	g/缶	2.5~10	2.5~10	2.5~10	10~40	5~40	=	=	=
エフロトマイシン	g/缶	=	=	=	2~16	2~16	=	=	=
エンラマイシン	g/缶	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/缶	50	50	50	=	=	=	15	15
センデュラマイシンナトリウム	g/缶	25	25	25	=	=	=	=	=
ナラシン	g/缶	80	80	80	=	=	=	=	=
ノシハプタイド	g/缶	2.5~10	2.5~10	2.5~10	2.5~20	2.5~20	=	=	=
バジニアマイシン	g/缶	5~15	5~15	5~15	10~20	10~20	=	=	=
フラボフォスフォリポール	g/缶	1~5	1~5	1~5	2~10	2.5~5	=	=	=
モネベシナトリウム	g/缶	80	80	80	=	=	30	30	30
ラサロシドナトリウム	g/缶	75	75	75	=	=	=	=	33
リン酸タイロシン	g/缶	=	=	=	11~44	=	=	=	=
アンプロリウム・エトパペート	g	ブライター用 40~250	40~250	40~250	=	=	=	=	=
		ブライター用 2.56~16	2.56~16	2.56~16	=	=	=	=	=
アンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリン	g	ブライター用 100	100	100	=	=	=	=	=
		ブライター用 5	5	5	=	=	=	=	=
		ブライター用 60	60	60	=	=	=	=	=
クエン酸モラントル	g	=	=	=	30	30	=	=	=
デキネート	g	20~40	20~40	20~40	=	=	=	=	=
ナイカルミジン	g	=	100	=	=	=	=	=	=

ハロパジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム	g	40	40	40	=	=	=	=	=
-----------------------------------	---	----	----	----	---	---	---	---	---

~~(飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令より)~~

(3.4) 硫酸コリスチンの使用状況

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推定販売量を表 4 に示す。(参照 11)

動物用医薬品においては、ほぼ全てが豚に対して使用されている。

表 4 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))

畜動物種	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
畜種	2015年	2016年	2017年	2018年						
生	0	0	0	0						
豚	14,538	14,012	19,980	11,829						
鶏	0	0	0	*						
合計	14,538	14,012	19,980	12,335						

*: 動物用医薬品としての承認はないが、参照 11 によると 506kg とされている。

② 飼料添加物使用量

硫酸コリスチンの飼料添加物としての指定は 2018 年 7 月に取り消されたが、過去のコリスチン全体の使用量の参考として、~~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について、畜種別の推計を表 5 に示す。(参照) [農水省提出資料] [FAMIC 特定添加物検定量]

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 70%7割、鶏に 20%2割、牛に 10%1割程度使用されていたる。

1 表5 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
 2 添加物の製造数量 (kg (力価))

畜動物種	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	3,134	2,454	2,009	1,973	2,111	2,238	2,218	2,432	2,223	1,606	2,257 78
豚	22,519	17,631	14,434	14,172	15,169	16,080	15,935	17,469	15,971	11,539	16,213 9,447
鶏	5,991	4,690	3,840	3,770	4,035	4,278	4,239	4,647	4,249	3,069	4,313 556
合計	31,644	24,774	20,283	19,914	21,316	22,596	22,392	24,548	22,442	16,214	27,782
畜種	2016	2017	2018								
牛	2,187	613	0								
豚	15,713	4,407	0								
鶏	4,180	1,172	0								
合計	22,080	6,192	0								

3 注：畜種別数量は、各年の合計数量に2015～2016年の畜種別推定割合を当てはめて算出。

4

5 ③ 対象家畜への使用量

6 海外と比較するために、農林水産省において、①及び②の使用量並びに欧州で使用
 7 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整
 8 単位 (PCU : population correction unit)⁵ (表6) から推計した、硫酸コリスチンの
 9 使用量を表7に示す。

10

11

表6 畜種別PCU値 (1,000 t)

畜種	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
肉用鶏	607	622	623	630	635	634	617	650	654	661
合計	3,101	3,103	3,088	3,076	3,120	3,062	3,019	3,079	3,078	3,010

⁵ 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1頭あ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量を比較するためにEMAが開発した指標。(参照189)

1 た。(参照 17)(参照 18) その後、2015 年にプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子を保有す
2 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、2016 年に再評価を行った。
3 その概要は以下のとおり。(参照 12)

4 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
5 告によると、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
6 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
7 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
8 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%は経口投与剤である。ま
9 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
10 はコリスチンと他の抗菌性物質の配合剤も承認されているが、その販売量はコリスチ
11 ンの全販売量の 10%未満である。

12 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
13 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
14 ラインとなる。サルモネラ及び大腸菌における「微生物学的」耐性の判定を、MIC >
15 2 mg/L とすると、肉用鶏及び七面鳥由来大腸菌の耐性率は 0.9 及び 7.4%、同由来サ
16 ルモネラの耐性率は 8.3 及び 2%であった。

17 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（デ
18 ンマーク、英国等）がある一方で、20~25 mg/PCU の国（イタリア及びスペイン）が
19 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重要性が急
20 速に増していることを考慮し、全ての加盟国が可能な限りコリスチンを含むポリミキ
21 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販売を最小限に抑
22 え、動物における使用を最後の手段としての治療のみにまで低減し、より厳格な国家
23 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して 1 mg/PCU 以
24 下にすべきである。コリスチンの使用の低減を、他のタイプの抗菌性物質の使用増加
25 によって補うべきではない。代わりに、飼育環境営農条件、生産サイクル間における
26 バイオセキュリティ及びワクチン接種の改善等の他の措置によってコリスチン使用を
27 低減すべきである。

28 更に、コリスチンを再分類し、抗菌性物質アドバイス専門家グループ (AMEG) 分
29 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、有効な代替薬
30 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、世界保健
31 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スの抗菌性
32 物質が含まれる。

33

4. 対象家畜における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態

コリスチンについては、2008年に食品安全委員会において~~残留基準 ADI~~の設定に係る食品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験データから評価が行われている。それらの報告によると、硫酸コリスチン製剤を使用対象動物である牛~~及び~~、豚~~及び~~鶏に定められた投与経路である経口投与を行ったとき、消化管からの吸収は極めて低く、生体内に蓄積されることなく、短時間で速やかに体内から消失すると判断される。(参照 19)

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スチンの分布等に関する試験を抜粋して記載した。

~~(1)~~ ○豚

① 子豚 (Landrace×Large Yorkshire 1代雑種、4週齢、体重 4.8~7.6 kg、8頭) に、蒸留水で溶解した硫酸コリスチン 25 又は 50 mg (力価) /kg 体重を食道内に注入投与し、2、4、8 及び 16 時間後に採取した消化器内容物をオートバイオグラフィーを用いて分析した。

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、結腸及び直腸の下部に移行するにしたがって、内容物中の濃度は時間の経過とともに増加し、16 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 投与群 (直腸) : 45 µg (力価) /g) を示した。(参照 20)

② 子豚 (Landrace×Large Yorkshire 1代雑種、8週齢、体重 11~22.5 kg、6頭/投与群) を硫酸コリスチン添加 (0.7、2 又は 6 µg (力価) /g) 飼料で飼育し、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物をオートバイオグラフィーを用いて分析した。

0.7、2 又は 6 µg (力価) /g の各投与群の胃内容物から、それぞれ痕跡~1.4 µg (力価) /g、1.9~3.5 µg (力価) /g、6.7~9.3 µg (力価) /g の硫酸コリスチンが検出されたが、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。(参照 20)

③ ノトバイオト子豚 (平均体重 2.5 kg、7頭) に硫酸コリスチン添加 (40 mg (力価) ⁶) ミルクを 1 回給与後、経時的に消化管内容物を採取した。

腸内容物中での最高濃度は、胃及び十二指腸で投与 2 時間後 (925 µg/g、312.5 µg/g)、盲腸、結腸及び直腸で 16 時間後 (193.8 µg/g、162.5 µg/g、181.3 µg/g) であった。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 時間以上観察された。(参照 21)

⁶ 40 g/t (力価) のことと思われる。

1 ~~(2) 鶏~~

2 ~~——卵用鶏 (Single-combs White Leghorn 雌、6 か月齢、平均体重約 1 kg、5 羽/投与~~
3 ~~群) に、蒸留水で溶解した硫酸コリスチン 25 又は 50 mg (力価) /kg 体重を食道内に~~
4 ~~注入投与し、投与 1、2、4、6 及び 8 時間後に採取した消化管内容物をオートバイオ~~
5 ~~グラフィーを用いて分析した。~~

6 消化管内容物中における硫酸コリスチン相当量の推移は両投与群とも同様に、~~そ嚢~~
7 ~~及び筋胃において 1 時間後、小腸、盲腸及び直腸において 6～86 時間後に最高濃度を~~
8 ~~示した。(参照 20)~~

10 5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ

11 2015 年に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員会によって
12 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、コリスチン
13 の作用機序が整理されている。その概要は以下のとおり。(参照 9)

14 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
15 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
16 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
17 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 はアミノ酸が 1 分
18 子異なる ことと側鎖の炭素数が 1 つ異なる だけであり、基本的にその作用機序は同じと
19 考えられている。(参照 9)

21 6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布

22 (1) 抗菌スペクトル

23 表 8 に示すように、コリスチンは、大腸菌、サルモネラ、*Bordetella bronchiseptica*
24 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。カンピロバクターに
25 対しては、幅広い MIC 値 (0.38～8 及び 25～>100 µg/mL) が報告されている。また、
26 サルモネラでは、その外膜表面のリポ多糖 (lipopolysacchhalide : LPS) に共通の O 抗
27 原を有する *S. Dublin*、*S. Enteritidis* 等の O9 群血清群 D に含まれる血清型に対する
28 MIC 値が高い傾向を示すし、自然耐性と考えられている[Agero 2012 Foodborne
29 Pathog Dis] [Kempf 2016 Int J Antimicrob Agents] [Ricci 2020 mBio]。この機構に
30 ついて詳細は明らかになっていないが、O9 群の O 抗原物質関連遺伝子の欠損株では
31 コリスチン感受性が増すことから、O 抗原の構造が影響することが推測されている
32 [Ricci 2020 mBio]。

33 【第26回での指摘事項】

表8では、MICが0.75µg/mL を示す*S. Enteritidis*の株 (S02703-14) もあり、自然耐性という表現が適切か、参照文献の確認が必要。

【事務局】

参照文献[Ricci 2020 mBio]では、(frequently / a degree of) intrinsic resistant とさ

れており、*S. Enteritidis*のS02703-14株については、O抗原ポリメラーゼをコードする遺伝子のフレームシフト突然変異によるものと考察されています。自然耐性のままで差し支え無いか、MIC値が高い傾向を示すという表現にとどめるべきか、御意見をお願いいたします。

【浅井専門委員】

自然耐性は薬剤の作用機序から判断されるべきです。LPSの構造上結合できないなら自然耐性でかまいませんが、その場合、全てのO9群でMICが高くなるはずで、低い株があるなら、「高い傾向」でよいように思います。

【池専門参考人】

「血清型O9群の*S. Enteritidis*、*S. Dublin*のコリスチンに対するMIC値は高い傾向を示す。この機構は解っていないがサルモネラO9群O抗原物質関連遺伝子の欠損株ではコリスチン感受性が増すことから外膜O抗原の構造がコリスチン感受性に影響することが推測されている。(Ricci 2020 mBio)」でいかがでしょうか。

表9、表 25、表 27に記載のあるコリスチン感性の*S. Enteritidis*、*S. Dublin*が存在していることの説明にもなると思います。

【事務局】

浅井先生、池先生の御指摘を踏まえ、「高い傾向」に修文しています。

- 1
- 2 なお、同じグラム陰性菌であるプロテウス、ブルセラ及びセラチアに対する抗菌力
- 3 はない。(参照 9)
- 4 グラム陽性菌、スピロヘータ、マイコプラズマ及び真菌に対してはほとんど効果を
- 5 示さない。
- 6
- 7

表 8 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	MIC (mg/L)	参照添付文献
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	ATTC23564	0.2	(参照 22)
	ATTC25922	0.5~2	(参照 23)
	NIHJJC-2	1.56	(参照 24)
<i>Salmonella</i> spp.	因子血清作製用 標準株 95 株	0.1~1.6	(参照 25)
<u><i>S. Typhimurium</i></u>	<u>SL1344</u>	<u>0.85</u>	<u>[Ricci 2020 mBio]</u>
<u><i>S. Dublin</i></u>	<u>CT 02021853</u>	<u>6</u>	
<u><i>S. Dublin</i></u>	<u>L00668-14</u>	<u>5.5</u>	
<u><i>S. Enteritidis</i></u>	<u>NCTC 13349</u>	<u>5.5</u>	
<u><i>S. Enteritidis</i></u>	<u>S02454-14</u>	<u>5.5</u>	

<u><i>S. Enteritidis</i></u>	<u>S02576-14</u>	<u>5.5</u>	
<u><i>S. Enteritidis</i></u>	<u>S02703-14</u>	<u>0.75</u>	
<u><i>Campylobacter jejuni</i></u>	<u>臨床分離 24 株</u>	<u>0.38~8</u>	<u>[Sorlozano- Puerto 2018 New Microbiol]</u>
<u><i>Campylobacter coli</i></u>	<u>臨床分離 6 株</u>	<u>1~4</u>	
<u><i>C. jejuni</i></u>	<u>臨床分離 151 株</u>	<u>25~>100</u>	<u>[深見 1984 感染症学雑誌]</u>
<u><i>Yersinia enterocolitica</i></u>	<u>ブタ扁桃由来 38 株及びヒト糞便 由来 36 株</u>	<u>2</u>	<u>[Schneeberger 2015 Int J Food Microbiol]</u>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATTC 4617	0.5	(参照 26)
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe 5	1.6	(参照 27)
<i>Brucella suis</i>	ATCC 23444T	17.5*	(参照 28)
<i>Serratia marcescens</i>	臨床分離 102 株	1~>128	(参照 29)
<i>Proteus mirabilis</i>	臨床分離 78 株	16~>128	(参照 29)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	0.5~2	(参照 23)
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	64~128	(参照 23)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	≥256	(参照 23)

*: ポリミキシン B の MIC

(2) 家畜の病原菌に対するコリスチンに対するの薬剤感受性

硫酸コリスチン製剤の適応症は牛又は豚の第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症であり、有効菌種はサルモネラ、カンピロバクター及び、大腸菌及び緑膿菌である。

(参照 30) (参照) [動薬検 DB]

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 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 MIC は表 9 のとおりである。

2008~~~2017~~2014年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラ及び 2013~2017 年に病性鑑定由来材料から分離された大腸菌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。

1 表9 国内における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 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	参考文献
<i>E. coli</i>	2001～ 2004	57	大腸菌症	>16 (12.1%)	1	8	(参照 31)
	2006	106	乳房炎	0.5～4	1	2	(参照 32)
	2013	57	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim >16$	0.5	4	(参照 33)
	2014	45	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim >16$	0.5	4	(参照 33)
	<u>2015</u>	<u>47</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>$\leq 0.125 \sim >8$</u>	<u>0.25</u>	<u>4</u>	<u>(参照 33)</u>
	<u>2016</u>	<u>77</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>$\leq 0.125 \sim >16$</u>	<u>0.25</u>	<u>4</u>	<u>(参照 33)</u>
	<u>2017</u>	<u>90</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>$\leq 0.125 \sim >4$</u>	<u>0.25</u>	<u>4</u>	<u>(参照 33)</u>
<i>E. coli</i> O157:H7(H-)	— ¹⁾	102	— ^{1),2)}	0.39～1.56	0.39	— ¹⁾	(参照 34)
<i>E. coli</i> (VTEC ³⁾)	1994～ 1997	35 ⁴⁾	罹患子牛・ 健康子牛	$\leq 0.2 \sim 0.39$	0.39	0.39	(参照 35)
<i>E. coli</i> O157:H7 (VTEC ³⁾)	2001～ 2003	100	乳牛 ²⁾	0.25～16	0.5	0.5	(参照 36)
<i>S. Typhimurium</i>	— ¹⁾	120	— ^{1),5)}	0.39～12.5	0.78	— ¹⁾	(参照 34)
<i>S. Enteritidis</i>	— ¹⁾	100	— ^{1),5)}	0.20～12.5	0.78	— ¹⁾	(参照 34)
<i>Salmonella</i> spp.	2001～ 2002	82	病畜・ 健康家畜	0.5～64	1	2	(参照 37)
	2008	73	病性鑑定	1～8	1	2	(参照 33)
	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	
	<u>2015</u>	<u>76</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25～4</u>	<u>0.5</u>	<u>2</u>	
	<u>2016</u>	<u>70</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25～4</u>	<u>0.5</u>	<u>1</u>	
	<u>2017</u>	<u>59</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25～4</u>	<u>0.25</u>	<u>1</u>	

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

7
8

1 国内における病牛由来の有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンの MIC は表 10
2 のとおりである。

3 乳房炎由来のクレブシエラ 34株の検査では MIC が 32 µg/mL を示す株が 1株、肺
4 炎等の原因菌である *Mannheimia haemolytica* 及び *Pasteurella multocida* の検査で
5 は MIC が 16 µg/mL より大きい株が、それぞれ1株ある検出されているが、MIC₅₀及
6 びMIC₉₀から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。

8 表 10 国内における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
9 MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参考文献
<i>Klebsiella</i> spp.	2006	34	乳房炎	0.5~32	2	4	(参照 32)
	<u>2015</u>	<u>10</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~8</u>	<u>0.25</u>	<u>0.5</u>	<u>(参照 33)</u>
<i>M. haemolytica</i>	2001~ 2002	27	肺炎	0.25~1	0.25	0.5	(参照 38)
	2010	53	病性鑑定	≤0.125~ >16	0.25	1	(参照 33)
	2011	65	病性鑑定	≤0.125~8	0.25	0.5	
	<u>2014</u>	<u>66</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~</u> <u>>16</u>	<u>≤0.125</u>	<u>0.25</u>	
	<u>2015</u>	<u>53</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~</u> <u>>16</u>	<u>0.25</u>	<u>0.5</u>	
<i>P. multocida</i>	<u>2016</u>	<u>102</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~16</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	(参照 33)
	<u>2017</u>	<u>79</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25~16</u>	<u>2</u>	<u>8</u>	

10 ② 豚由来病原菌に対するコリスチンの MIC

11 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 11 の
12 とおりである。

13 2008~2017~~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
14 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。病性鑑定由
15 来材料から分離された大腸菌では、牛及び鶏と比較して MIC₅₀ が高い傾向がみられ
16 る。(参照 33)

17 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性大腸菌
18 (STEC) の一部において、MIC が 4 µg/mL 以上を示す株がみ見られたとの報告があ
19 る。(参照 22)(参照 31)(参照 39)(参照 40) また、1991~2014 年に収集された浮腫病等
20 に罹患した豚から採取された大腸菌では、MIC が 4 µg/mL 以上を示す株の割合は年
21 により異なることが報告されている。(参照 41)

1 表 11 国内における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 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照文献
<i>E. coli</i>	1974~1980	29	大腸菌性下痢	1.56~6.25	3.13	3.13	(参照 24)
	1989~1998	79	下痢症・子豚	≤0.2~6.25	0.39	0.78	(参照 39)
	2001~2004	118	大腸菌症	>16	1	8	(参照 31)
	2013	158	病性鑑定	≤0.125~>16	2	8	(参照 33)
	2014	115	病性鑑定	≤0.125~8	2	8	
	<u>2015</u>	<u>108</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~>16</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	
	<u>2016</u>	<u>102</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25~>16</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	
	<u>2017</u>	<u>123</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~16</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	
<i>E. coli</i> (STEC ¹⁾)	1997~2001	57	浮腫病	≤0.05~50	0.39	25	(参照 22)
<i>E. coli</i> (VTEC ²⁾)	1996~1998	200	— ³⁾	0.2~25	0.39	0.39	(参照 40)
<i>Salmonella</i> spp.	2008	92	病性鑑定	0.5~8	1	2	(参照 33)
	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	
	<u>2015</u>	<u>49</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~2</u>	<u>0.5</u>	<u>0.5</u>	
	<u>2016</u>	<u>56</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~4</u>	<u>0.5</u>	<u>1</u>	
	<u>2017</u>	<u>44</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25~8</u>	<u>0.25</u>	<u>1</u>	

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

5
 6 国内における病豚由来の有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンの MIC は表 12
 7 のとおりである。

8 MIC が 4 µg/mL 以上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。

9
 10

1 表 12 国内における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
2 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>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1979	24	豚の肺 ¹⁾	<0.2~ >100	— ²⁾	— ²⁾	(参照 42)
	1981 ~ 1982	130	胸膜肺炎 病巣	$\leq 0.2 \sim 1.6$	≤ 0.2	0.4	(参照 43)
	1986 ~ 1987	190	胸膜肺炎 病巣	0.78~12.5	3.13	3.13	(参照 44)
	1987	104	肺炎	0.78~3.12	3.12	3.12	(参照 44)
	1988 ~ 1989	276	胸膜肺炎	0.09~3.12	0.78	1.56	(参照 45)
	1989 ~ 1991	595	胸膜肺炎	$\leq 0.09 \sim$ 3.12	0.78	1.56	(参照 46)
	1999 ~ 2000	125	病性 鑑定	0.39~100	0.78	1.56	(参照 47)
	<u>2016</u>	<u>49</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25~>16</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	(参照 33)
	<u>2017</u>	<u>46</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25~2</u>	<u>0.5</u>	<u>2</u>	
<i>B. bronchiseptica</i>	1970	39	伝染性萎 縮性鼻炎	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	(参照 26)
	1988	20	伝染性萎 縮性鼻炎	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	(参照 48)
<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 49)
	<u>2015</u>	<u>20</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>$\leq 0.125 \sim$</u> <u>>16</u>	<u>0.125</u>	<u>0.125</u>	(参照 33)
<i>Klebsiella spp.</i>	<u>2015</u>	<u>1</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25</u>	<u>0.25</u>	<u>0.25</u>	(参照 33)

3

<i>P. multocida</i>	1979	45	肺 ¹⁾	0.4~12.5	1.56	6.25	(参照 42)
	1982 ~ 1985	163	肺炎豚の 肺	1.6~25	6.25	25	(参照 27)
	1987 ~ 1989	117	肺及び 鼻腔	0.4~12.5	1.6	6.3	(参照 50)
	<u>2016</u>	<u>26</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.5~4</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	(参照 33)
	<u>2017</u>	<u>41</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.5~>16</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	

1) 病豚かどうか不明。

2) 記載なし。

3) Unit/mL

③ 鶏由来病原菌に対するコリスチンの MIC

鶏については、動物用医薬品の承認がないため、有効菌種は存在しないが、参考として記載した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ていない。

国内における病鶏由来の大腸菌、及びサルモネラ等に対するコリスチンの MIC は表 13 のとおりである。

2008~~~2015~~2014年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラ並びに 2012~2017 年に大腸菌症及び病性鑑定由来材料から分離された大腸菌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 13 国内における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 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参考文献
<i>E. coli</i>	2012	82	大腸菌症	≤0.125~>16	0.25	1	(参照 33)
	2013	96	大腸菌症	≤0.125~>16	0.25	0.5	
	<u>2015</u>	<u>48</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~4</u>	<u>0.25</u>	<u>0.5</u>	
	<u>2016</u>	<u>46</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~4</u>	<u>0.25</u>	<u>2</u>	
	<u>2017</u>	<u>36</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>≤0.125~0.5</u>	<u>0.25</u>	<u>0.5</u>	
<u><i>Klebsiella spp.</i></u>	<u>2015</u>	<u>2</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.25</u>	<u>0.25</u>	<u>0.25</u>	
<i>Salmonella spp.</i>	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
	<u>2015</u>	<u>7</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>1～4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
<u><i>P. multocida</i></u>	<u>2016</u>	<u>5</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.5～8</u>	<u>2</u>	<u>8</u>
	<u>2017</u>	<u>3</u>	<u>病性鑑定</u>	<u>0.5～8</u>	<u>0.5</u>	<u>8</u>

(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布

硫酸コリスチンを使用できる家畜は、牛及び豚及び鶏であり、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 国内における健康家畜由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

JVARM では、2000 年から農場における健康家畜由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性実態調査を全国的に実施しており⁷、JVARM による農場における健康家畜の糞便由来の大腸菌及びサルモネラについての調査結果をそれぞれ表 14 及びに、サルモネラについての調査結果を表 16 に示した整理した。(参照 51)(参照 52)(参照 53)(参照 54) 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株について調査されており、その結果は表 9、表 11 及び表 13 に記載した。

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おり、家畜由来の大腸菌及びサルモネラについての調査結果をそれぞれ表 15 及び表 17 に示したまとめた。(参照 55)

JVARM 以外の公表文献から、食鳥処理場における肉用鶏健康豚の糞便由来サルモネラに対するコリスチンの MIC を表 18 に整理した。

なお、2017 年までは飼料添加物として牛、豚及び鶏に硫酸コリスチンを使用していたことから、鶏についても薬剤感受性試験の結果を記載した。

[Ⅱ. 3. (2)]に記載した EMA の評価書において、大腸菌に対するコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上のものを耐性としていることを参考にすると、JVARM における 2000～2015 年の JVARM における農場での健康家畜由来株並びに 2012～2017 年のと畜場及び食鳥処理場での家畜由来株において、大腸菌に対するコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示す株は 1.10～4.67% (牛 7268/3,860350、豚 1074/2,332159、鶏 5243/4,659351) であった (表 23)。また、MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ に大きな変

⁷ JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制 (2000～2003 年度：第 1 クール、2004～2007 年度：第 2 クール) で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制 (2008～2009 年度：第 3 クール、2010～2011 年度：第 4 クール、2012～2013 年度：第 5 クール、2014～2015 年度：第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。なお、2016 年からは、と畜場又は食鳥処理場において採取した細菌の薬剤感受性調査に移行した。(参照)

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（表 14、表 15 表14）。

JVARM では、牛、豚及び鶏から分離された、多様な血清型のサルモネラについて調査されている。MIC が 4 µg/mL 以上を示す株数は、2000～2007 年の農場での健康家畜由来株において MIC が 4 µg/mL 以上を示す株数は 0～16.0%であった（牛 4/25、豚 0/69、鶏 28/268）であり、2012～2017 年の食鳥処理場での肉用鶏由来株において 2.2% (15/679) であった（表 26）。また、MIC 範囲、MIC₅₀ 及び 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（表 16、表 17 表16）。

表 14 農場における健康家畜由来の大腸菌に対するコリスチンの MIC

分離年	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	216	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	0.25～4
	MIC ₅₀	0.39	1	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	0.78	1	1	2	2	2	2	2
分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
牛	菌株数	289	265	293	273	299	240	284	216
	MIC 範囲	0.5～16	0.5～16	0.125～4	0.125～4	0.125～4	0.125～2	0.125～4	0.125～4
	MIC ₅₀	1	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	MIC ₉₀	2	2	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5
豚	菌株数	144	138	140	145	143	132	134	107
	MIC 範囲	0.25～32	0.25～8	0.125～4	0.125～2	0.125～4	0.125～8	0.125～4	0.125～4
	MIC ₅₀	1	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	MIC ₉₀	1	4	2	0.5	0.5	1	0.5	2
鶏	菌株数	250	209	383	332	401	267	361	231
	MIC 範囲	0.5～8	0.25～4	0.125～4	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	0.25
	MIC ₉₀	1	1 2	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5

注 1：MIC の単位は µg/mL。

注 2：鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

1 表 15 と畜場及び食鳥処理場における家畜由来大腸菌に対するコリスチンの MIC

分離年	2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛 菌株数	248	341	263	274	258	252
MIC 範囲	≦0.12~2	≦0.12~4	≦0.12~>16	≦0.12~4	≦0.12~>16	≦0.12~>16
MIC ₅₀	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	≦0.12
MIC ₉₀	0.5	1	1	1	0.5	0.25
豚 菌株数	195	127	93	96	90	83
MIC 範囲	≦0.12~4	≦0.12~2	≦0.12~8	≦0.12~2	≦0.12~>16	≦0.12~4
MIC ₅₀	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	≦0.12
MIC ₉₀	0.5	0.5	0.5	1	1	0.25
鶏 菌株数	133	166	172	184	158	150
MIC 範囲	≦0.12~>16	≦0.12~>16	≦0.12~8	≦0.12~>16	≦0.12~>16	≦0.12~4
MIC ₅₀	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25
MIC ₉₀	0.5	1	0.5	1	0.5	0.25

2 注：MIC の単位は µg/mL。

3

4 表 16 農場における健康家畜由来のサルモネラに対するコリスチンの MIC

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 注 1：MIC の単位は µg/mL。

6 注 2：鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

7

8 表 17 食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラに対するコリスチンの MIC

分離年	2012	2013	2014	2015	2016	2017
菌株数	94	118	128	123	104	158
MIC 範囲	≦0.12~2	0.25~4	0.25~4	0.25~1	0.25~2	0.25~2
MIC ₅₀	0.5	1	2	0.5	1	1
MIC ₉₀	1	2	2	0.5	2	2

注：MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。

表 18 国内における健康家畜由来のサルモネラに対するコリスチンの MIC

由来	菌株数	分離年	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	参照文献番号
豚の糞便	77	1998～2000	0.39～1.56	0.78	0.78	(参照 56)
豚の糞便	67	1998～1999	0.5～2	1	1	(参照 57)(参照 58)
豚の糞便	126	2004～2005	1	1	1	(参照 57)(参照 58)

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 19 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 が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上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 12)

表 19 海外における家畜由来の大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	参照番号
<i>E. coli</i>	2013	スウェーデン	牛小腸	197	0.5～2	1	2	(参照 59)
	2015			101	1	1	1	[SWEDRES-SVARM]
<i>E. coli</i>	2013	デンマーク	牛	103	1	1	1	(参照 60)
	2014			136	1～2	1	1	(参照 61)
	2015			144	1	1	1	(参照) [DANMAP]
	2016			121	1	1	1	
	2017			181	1	1	1	
	2018			99	1	1	1	
<i>E. coli</i>	2011	スウェーデン	豚小腸	167	>2 (0%)	— ¹⁾	— ¹⁾	(参照 59)
	2015			200	1～16	1	1	[SWEDRES-SVARM]
	2017			140	1～2	1	1	
<i>E. coli</i>	2013	デンマーク	豚	146	1～2	1	1	(参照 60)
	2014			209	1～2	1	1	(参照 61)
	2015			174	1～8	1	1	(参照) [DANMAP]
	2016			145	1	1	1	
	2017			172	1	1	1	
	2018			149	1	1	1	

<i>E. coli</i>	2012	スウェーデン	肉用鶏・卵用鶏小腸	265	>2 (0%)	— ¹⁾	— ¹⁾	(参照 59)
	2014		肉用鶏小腸	197	1~2	1	1	[SWEDRES-SVARM]
	2016			175	1	1	1	
	2018			178	1~2	1	1	
<i>E. coli</i>	2013	デンマーク	鶏	125	1~8	1	1	(参照 60)
	2014			191	1~2	1	1	(参照 60)
	2015			95	1	1	1	(参照) [DANMAP]
	2016			186	1	1	1	
	2017			115	1	1	1	
	2018			186	1~2	1	1	
<i>E. coli</i>	2013	スウェーデン	七面鳥小腸	55	0.5~2	1	1	(参照 59)
	2014			59	1	1	1	[SWEDRES-SVARM]
	2016			85	1	1	1	
	2018			66	1	1	1	
<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 59)
	2014			77	0.5~8	1	2	[SWEDRES-SVARM]
	2015			54	0.5~8	1	2	
	2016			77	0.5~4	1	2	
	2017			63	0.5~2	1	2	
	2018			92	1~4	1	4	
	2013	デンマーク	豚	512	1~2	1	1	(参照 60)
	2014			173	1~8	1	2	(参照 61)
	2015			139	1~2	1	1	(参照) [DANMAP]
	Salmonella Typhimurium 2016	デンマーク	豚	56	1~2	1	1	
2017	21			1	1	1		
2018	28			1~2	1	1		
Salmonella Derby 2016	63			1~2	1	1		
2017	21			1	1	1		
2018	43			1~2	1	1		

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 株及び野生動物由来 15 株を含む。

4

5 7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

6 (1) グラム陰性菌の二成分調節系によるコリスチン耐性

7 生体が生産する各種抗菌性ペプチド⁸⁾のグラム陰性菌に対する標的は、外膜のリポ多糖 (lipopolysacchhalide : LPS) であり、LPS は陰性に荷電している。細菌の通常の生育状態では、LPS の陰性荷電部位に 2 価の陽イオン (Mg²⁺) が電気的に結合し、電気的に中和するとともに LPS の構造を安定化している。(参照 62)(参照 63)(参照 64) 一方で、抗菌性ペプチドは陽性荷電物質である。このため、LPS の Mg²⁺ を置換することにより LPS に結合し、その抗菌作用を発現する。LPS の陰性荷電部位への抗菌性

⁸ defensin NP-1、magainin-2、cecropin P1、melitin、mastoparan、neutrophil granule 等

1 ペプチドの親和性は、Mg²⁺のその 1,000 倍とされている。(参照 65)

2 これに対し、細菌は陽性荷電の抗菌性ペプチドが LPS に結合できないようにする
3 ため、細菌遺伝学的に二成分調節系 (two-component regulatory system) ⁹により外
4 的な物理的・化学的環境に反応し、LPS の陰性荷電部位を共有結合により修飾するた
5 めの物質を生産する機構を進化させ、抗菌性ペプチドに対する抵抗性 (耐性) を獲得
6 してきている。これらの機構は、コリスチンを含む抗菌性ペプチドに対するグラム陰
7 性菌の耐性機構の基本である。(参照 63)(参照 65)(参照 66)(参照 67)(参照 68)

8 二成分調節系による、センサーキナーゼタンパク及び調節タンパク並びにそれらの
9 調節遺伝子の発現による抗菌性ペプチドに対する耐性発現は、物理的・化学的な外的
10 環境により誘導される可逆的な機構である。しかしながら、センサーキナーゼタンパ
11 ク又は調節タンパクのいずれかで突然変異が起こると、恒常的に調節タンパクが活性
12 化され、それに対応する制御遺伝子の恒常的な発現 (転写亢進) と LPS の修飾により
13 コリスチンを含む抗菌性ペプチドに対する恒常的な耐性が発現する (図 1)。(参照
14 66)(参照 69)

15 これらの耐性機構の詳細については、【別紙参考資料】に記載した。

16 【II. 7. (2)】に記載するプラスミド性のコリスチン耐性遺伝子である *mcr* 遺伝
17 子を非保有しないヒト臨床由来のコリスチン耐性大腸菌 5 株 (2008~2018 年) ¹⁰、
18 *Klebsiella pneumoniae* 1 株 (2017 年) 及びエンテロバクター 42 株 (2017 年) に
19 ついて染色体性コリスチン耐性機構の解析が行われた結果、大腸菌では PmrAB の
20 アミノ酸置換又は欠損が関与していることが明らかとなった。また、*K. pneumoniae*
21 では PhoQ におけるアミノ酸置換が、エンテロバクターではヘテロ耐性¹¹が、それ
22 ぞれのコリスチン耐性機構に関与していることが示唆されている。(参照) [食安委
23 研究事業 2018 p23]

24 コリスチンに対するヘテロ耐性はヒト臨床由来の *Acinetobacter baumannii*、緑
25 膿菌、*K. pneumoniae*、*Enterobacter cloacae* 及び大腸菌に認められている
26 [Band 2019 PLoS Pathog] [Lee 2016 AAC]。ヘテロ耐性を示す株では、薬剤耐性
27 に関与する遺伝子の縦列反復の結果、耐性の上昇が生じている場合が多いことが知

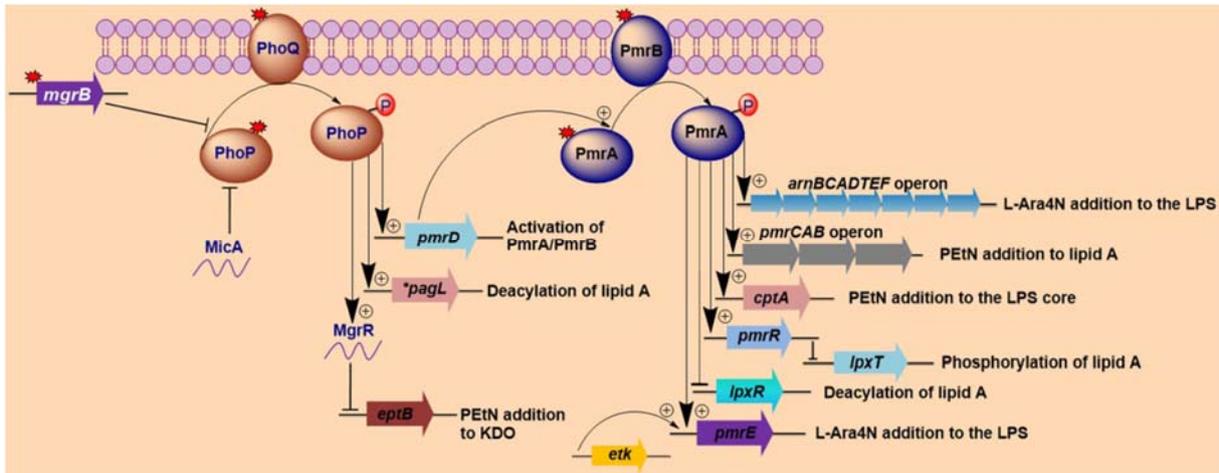
⁹ 細菌における情報伝達機構 (signal transduction) の一つである。二つ (A、B) のタンパク間で可逆的なリン酸化機構を用いて制御遺伝子 C に情報伝達を行うものである。B タンパクは自己リン酸化機構 (autokinase)、リン酸基伝達機構 (phosphotransfer) 及びリン酸化機構 (phosphatase、一般的には sensor/kinase 機構) を持ち、A タンパクは B タンパクにより活性化される調節 (regulator) タンパクである。A-B により制御される制御遺伝子 C に対して制御機構を持つ。センサーキナーゼ (sensor/kinase) の B タンパクは一般的に膜タンパクとして細菌細胞膜に組み込まれており、特異的な外的環境の物理的・化学的情報を感知、反応し B タンパク自らがリン酸化される (自己リン酸化機構)。次に B タンパクのリン酸化機構 (リン酸基伝達機構、リン酸化機構) により対応する A タンパクをリン酸化する。A タンパクはリン酸化により DNA への親和性が調整され良くなる (活性化される)。リン酸化により活性化された A タンパクは A タンパクが制御する当該遺伝子 C のプロモーター領域の特異的な部位に作用 (結合) し、当該遺伝子 C の RNA ポリメラーゼによる転写を亢進させる。そして最終的に当該遺伝子 C の最終産物 (タンパク) が生産され形質が発現する。細菌にはそれぞれの菌種で多くの二成分調節系 (two-component regulatory system) が存在し、それぞれは特異的な情報に対応し特異的な当該の制御遺伝子 C (又は遺伝子群 (operon)) の発現を調節している。

¹⁰ 2008~2015 年で 4 株、2017~2018 年で 1 株

¹¹ 一つの菌株集団にコリスチン耐性の菌株集団が高頻度 (約 10⁻¹~10⁻⁶) に存在する現象

1 られており[Nicoloff 2019 Nat Microbiol]、サルモネラでは pmrD 遺伝子の縦列反
 2 復によってコリスチンに対するヘテロ耐性を示すことが確認されている
 3 [Hjort 2016 Mol Microbiol]。

4
 5 図1 グラム陰性菌 (*S. Typhimurium*, *E. coli*) のコリスチンを含む抗菌性ペプチド耐
 6 性に関与する LPS 修飾物質生産遺伝子の活性化機構



7
 8 (参照 66)を引用

9 PhoQ/PhoP, PmrB/PmrA はそれぞれ二成分調節系のタンパク。PhoQ 及び PmrB はセンサーキナーゼタンパク、
 10 PhoP 及び PmrA は調節タンパク。PhoQ は低酸性 (pH4.8) 及び低 Mg^{2+} 、PmrB は弱酸性 (pH5.8) 及び高 Fe^{3+} に反
 11 応し自らリン酸化され、続いてそれぞれ PhoP, PmrA をリン酸化 (活性化) する。活性化された PhoP, PmrA はそれ
 12 ぞれのタンパクが制御している制御遺伝子 (群) の最初の遺伝子のプロモーター領域に結合し転写を促進させる。それ
 13 ぞれの制御遺伝子は最終的に修飾物質を生産し、LPS に共有結合させる。*S. Typhimurium* においては PhoQ/PhoP に
 14 より感知された情報は、PmrD により PmrA に伝達される。最も一般的な LPS 修飾物質は L-Ara4N (4-amino-4-deoxy-
 15 L-arabinose (又は 4-amino arabinose))、次いで PEtN (phosphoethanolamine) である。

- 16 ・赤星印の遺伝子の突然変異によりこれらのタンパクが恒常的に活性化され、抗菌性ペプチド耐性が恒常的に発現する。
- 17 ・ *arnBCADTEF* 遺伝子群; L-Ara4N 生産による LPS 修飾遺伝子。
- 18 ・ *pmrCAB* 遺伝子群; PEtN による LPS 修飾遺伝子。
- 19 ・ *cptA* 遺伝子; PEtN による LPS 修飾遺伝子。
- 20 ・ *eptB* 遺伝子; 大腸菌に存在する遺伝子。PhoQ/PhoP により抑制的に制御されている。EptB は PEtN により LPS の
- 21 KDO₂ を修飾するタンパク。
- 22 ・ *mgrB* 遺伝子; *K. pneumoniae* 肺炎桿菌に存在する遺伝子。PhoP に負の調節 (抑制的) 機能を持つ。

23
 24 (2) プラスミド上の抗菌性ペプチド (コリスチン) 耐性遺伝子

25 2015 年に中国において、LPS を修飾する酵素をコードするプラスミド媒介性の
 26 *mcr-1* 遺伝子の家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌からの分離が初めて報告され、その
 27 後、国内や世界各地においても大腸菌及びサルモネラ等から *mcr-1* 同遺伝子の分離が
 28 報告された~~て~~いる。(参照 70)(参照 71)(参照 72) 家畜から分離されたコリスチン耐性
 29 大腸菌 SHP45 株では、コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* が接合伝達性プラスミド (64.1
 30 kbp) に存在し、~~する~~。グラム陰性菌である腸内細菌科細菌に対するコリスチンの MIC
 31 が、*mcr-1* 遺伝子により 0.5 $\mu\text{g/mL}$ から 4 又は 8 $\mu\text{g/mL}$ へと上昇したと~~の~~報告されて
 32 いる~~がある~~。(参照 70) *mcr-1* 遺伝子の DNA 塩基配列の解析から、*mcr-1* 遺伝子は、
 33 ポリミキシン産生菌である *Paenibacillus* が保有生産する PEtN トランスフェラーゼ
 34 遺伝子と同一性があり、*mcr-1* 遺伝子はプラスミド上で恒常的に発現する PEtN 付加

1 遺伝子であることが推測されていたる。なお、~~最近、~~*mcr-1* 遺伝子は、*Paenibacillus*
2 より *Moraxella catarrhalis* の PEtN トランスフェラーゼ遺伝子に近いことが報告さ
3 れている(参照 73)。~~が、*mcr-1* 遺伝子による PEtN の LPS 修飾等の詳細については~~
4 ~~わかっていない。~~

5 *mcr-1* 遺伝子にコードされる酵素 MCR-1 には、PEtN トランスフェラーゼの 1 種
6 である *Neisseria* の Neisserial lipooligosaccharide PEA transferase A との構造・配
7 列の類似性が認められる。MCR-1 は細菌の内膜に局在し、PEtN のリピド A への結
8 合を触媒することで、LPS の陰性荷電が減少するため、コリスチンの菌体表面への親
9 和性が低下する。(参照) [Sun 2018 Trends Microbiol] (参照) [Kai 2019 Int Microbiol]

10 また、ベルギーの病牛及び病豚由来大腸菌からプラスミド媒介性の *mcr-2* 遺伝子が
11 分離されたことが 2016 年 7 月に報告され、現在までに、*mcr-1* 及び *mcr-2* 遺伝子そ
12 れぞれにわずかな変異が生じたバリエーション(*mcr-1* ファミリー及び *mcr-2* ファミリー)
13 が認められるとともに、*mcr-3* から *mcr-10* までのプラスミド媒介性コリスチン耐性
14 遺伝子ファミリーが報告されている。 [Partridge 2018 JAC] [Kai 2019 Int Med]
15 [Wang 2020 Emerg Microb Infect] なお、~~*mcr-1* 遺伝子にコードされる酵素 MCR-1~~
16 ~~と *mcr-2*~*mcr-9* 遺伝子にコードされる各酵素 MCR-2 のアミノ酸相同性は、MCR-2~~
17 ~~で 81.380.65%、MCR-3 で 34.2%、MCR-4 で 32.7%、MCR-5 で 35.5%、MCR-6 で~~
18 ~~82.8%、MCR-7 で 34.1%、MCR-8 で 32.5%、MCR-9 で 35.8%と報告されている。~~
19 ~~(参照 73) (参照) [Ling 2020 JAC] 田村専門委員提供 [Nang 2019 Crit.RevMicrobiol]~~

21 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

22 (1) 交差耐性

23 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抗菌性物質について、
24 名称及び化学構造式を表 20 にまとめた。(参照 2)(参照 5)(参照 6)(参照 74)

25 コリスチンは、同じ鎖環状ペプチド抗菌性物質で物理化学的及び生物学的性状が類
26 似しているポリミキシン B と交差耐性を示す。ポリミキシン B は、コリスチンと構造
27 的に類似し、抗菌スペクトル及び作用機序もほぼ同様である。現時点ではそれ以外の
28 抗菌剤との交差耐性の報告はされていない。(参照 75)(参照 76)(参照 77)

29 なお、実験的には、*mcr-1* 遺伝子を導入した大腸菌で各種ペプチド抗菌性物質への
30 感受性を調査した結果、バシトラシンの MIC が僅かに上昇 (2 倍) したことが報告さ
31 れている (参照) [Xu 2018 mSphere]。

32 国内においては、ヒト用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
33 血病治療時の腸管内殺菌を適応症とした経口薬及び外傷等の二次感染等を適応症とし
34 た軟膏剤が承認されている。

35 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
36 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
37 の有効成分はコリスチンである。米国では、2007 年 6 月にコリスチンメタンスルホン
38 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) の患者への適
39 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てドイ
40 ツ、フランス等の欧州諸国、エジプト等のアラブ諸国、韓国、カナダ等で発売されて

いる。(参照9)(参照78)(参照79)(参照80)

表20 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抗菌性物質の名称及び化学構造式

コリスチン		
<p>硫酸コリスチンA: R = CH₃ Dbu = </p> <p>硫酸コリスチンB: R = H Dbu = </p> <p>硫酸コリスチンA C₆₃H₁₀₀N₁₆O₁₃ · 2½H₂SO₄: 1414.66</p> <p>硫酸コリスチンB C₅₂H₉₈N₁₆O₁₃ · 2½H₂SO₄: 1400.63</p>		
主成分名	コリスチンメタンスルホン酸	ポリミキシシン B
構造式	<p>コリスチン A メタンス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' = </p> <p>コリスチン B メタンス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' = </p>	<p>ポリミキシシンB₁: R=6-メチルオクタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸</p> <p>ポリミキシシン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	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	ポリミキシシン 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

(2) 医療分野における重要性

日本において、注射用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムは、1960年代から1970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、腎機能障害や神経毒性の発現頻度が高いことから、β-ラクタム系やアミノ配糖体系等の各種の優れた抗菌薬の開発とともに使用頻度が減少し発売が中止されていた。しかしながら、種々の多剤耐性グラム陰性菌による感染症が近年臨床的な問題となり、効果的な治療薬がないことが大きな懸案事項となったことを背景に、2015年3月にコリスチン注射薬が承認され、再発売されることとなった。(参照8)(参照9)

コリスチン注射薬については、適正な使用方法についての情報不足、耐性化あるい

1 は安全性の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
2 チンの適正使用に関する指針」が作成、公表されている。同指針において、コリスチ
3 ンの適応症は、「各種感染症」（血流、呼吸器、尿路、皮膚・軟部組織、腹腔内、中枢神
4 経系）、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
5 属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性
6 を示した菌株に限る」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
7 ため使用上の注意を熟読し、適正使用に努める旨の警告が記載され、β-ラクタム系、フ
8 ルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合に
9 のみ本剤を使用すること、コリスチン及びこれらの抗菌薬に対する感受性を確認した
10 上で使用すること等が記載されている。(参照 8)(参照 9)(参照 81) また、日本感染症学
11 会及び日本化学療法学会が作成した「JAID/JSC 感染症治療ガイド 20192014」におい
12 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) 感染症
13 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、コリスチンが
14 推奨されている。なお、コリスチンを使用する場合は、他多系統の抗菌薬による併用
15 療法を積極的に検討することとされている。(参照 8284) **第 26 回 WG 指摘**

16 食品安全委員会は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物
17 質の重要度のランク付けについて」（以下「**ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け**」と
18 いう。）を 2006 年に作成した。その後、上述のヒト臨床分野における耐性菌の出現や
19 WHO における重要な抗菌性物質のリストの改訂等国内外の状況の変化を踏まえ、
20 2014 年に見直しを行った。見直しに当たり、ポリペプチド系に属するもののうちコリ
21 スチン及びポリミキシン B については、重要度ランクⅢの定義である「当該抗菌性物
22 質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替
23 薬が十分にあるもの」から外れるとして、「Ⅲ：重要」から「Ⅰ：きわめて高度に重要
24 12」とされた。(参照 83)

25

26 9. ハザードの特定に係る検討

27 (1) 感染症病原菌（ヒト腸管非常在性細菌）について

28 **MDRA、MDRP 及び CRE**

29 ハザードの特定に当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
30 者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。）
31 において定義される一類感染症から五類感染症及び国立感染症研究所ウェブサイト
32 において主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として掲載される感染症のうち、病原体が
33 細菌であり、コリス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、MDRA、
34 MDRP 及び CRE 感染症である。

35 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
36 3 系統の薬剤に対して耐性を示す菌」**アシネトバクター及び緑膿菌**と定義されている。
37 (参照 84)(参照 85)

38 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

12 「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 し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
2 主流であり、他に、*K. oxytoca*、*Serratia* 属菌、*Enterobacter* 属菌、及び *Citrobacter*
3 属菌」とされている。(参照 82)(参照 86)

4 MDRA、MDRP 及び CRE 感染症は、常在菌的な性格の強い細菌を発生源とする
5 多剤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。

7 **その他腸内細菌科細菌（赤痢菌、サルモネラ、エルシニア）の多剤耐性**

8 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
9 性の病原菌として、赤痢菌、サルモネラ、エルシニア等による感染症が想定される。

10 家畜由来サルモネラにおけるコリスチン耐性については、[II. 6. (2)]及び[II.
11 6. (3)]に記載したとおり、疾病に罹患した家畜及び健康家畜由来サルモネラにおけ
12 る薬剤感受性が報告されている。このうち、健康家畜由来サルモネラにおけるコリス
13 チンに対する薬剤感受性は、概ね維持されていると考えられる。海外においては、カ
14 ルバペネマーゼを産生するサルモネラの出現が、ヒトのみならず家畜やペットからも
15 報告されている。(参照 87)(参照 88)(参照 89)(参照 90)(参照 91) (参照)
16 [Fischer 2017_VetMicrobiol] (参照) [Borowiak 2017a_JAC] (参照) [Wang 2017_BMC Infect Dis]
17 (参照) [Abraham 2016_Sci Rep] (参照) [Li 2017_Infect Genetcs Evol] (参照) [Yang 2017_Emerg
18 Infect Dis]なお、サルモネラ *S. enterica* については、カルバペネムとコリスチンに同時
19 に耐性を示す株はこれまでのところみられないがは獲得していないものの、プラスミ
20 ド媒介性の *mcr-1*、*mcr-3*、又は *mcr-5* 遺伝子を保有する国内の牛又は豚由来株が報告
21 されており、海外においては *mcr-1*~*5* 及び *mcr-9* 遺伝子を保有する豚、鶏又はヒト
22 由来株が既に欧州、や中国、米国等から報告されている。(参照 92)(参照 93)(参照 94)(参
23 照 95)(参照 96) (参照) [Lima 2019_Microorganisms] (参照) [Carroll 2019_mBiol]

24 また、プラスミド性コリスチン耐性サルモネラのなかには、同一プラスミド上 (参
25 照) [Figueiredo 2016_JAC] (参照) [Yang 2016_JAC] (参照) [Littrup 2017_Eurosurv] (参照)
26 [Carfora 2018_Front Microbiol]又は別のプラスミド上 (参照) [Saavedra 2017_AAC] (参照)
27 [Lu 2019_Infect Drug Resist] (参照) [Wang 2017_Vet Microbiol] (参照) [Ma 2017_Foodborne
28 Pathog Dis]にフルオロキノロン耐性、セファロスポリンを含む β -ラクタム耐性及びアジ
29 スロマイシン耐性遺伝子を保有する多剤耐性菌がみられる。

30 赤痢菌については、ベトナムで 2008 年のヒト由来 *Shigella sonnei* 1 株が *mcr-1* 遺
31 伝子を保有していたことが、最近ベトナムから報告された。(参照 97) その後、
32 2003~2015 年に中国で分離されたヒト臨床由来 *S. sonnei* 1650 株中 6 株において
33 *mcr-1* 遺伝子が検出されており、キノロン耐性及びアジスロマイシン耐性を示す株が
34 含まれていた (参照) [Ma 2018_Int J Antimicrob Agents]。また、2004~2015 年に中国で
35 分離された多剤耐性を示す豚糞便由来 *S. flexneri* 1 株において *mcr-1* 遺伝子が検出さ
36 れている (参照) [Liang 2018_AEM]。一方で、ヒトの細菌性赤痢の主な感染源はヒトで
37 あって、家畜由来の赤痢菌によって汚染された食品によるものではないとされている。
38 [IDWR 2002 第 8 号]

39 エルシニアについては、*Yersinia pseudotuberculosis* のヒト臨床及び野生いのしし
40 由来株でコリスチン耐性が報告されているが、耐性機構は明らかにされておらず (参

1 照) [Oberhofer 1980 JCM] (参照) [Lai 2014 J Forms Med Assoc] (参照) [Reinhardt 2018 AEM]、
2 *mcr* 遺伝子に関する報告は見当たらない。また、カルバペネム系及びβ-ラクタム系薬
3 剤に耐性を示す株の報告は見当たらない。

4 そこで、これらのこうした状況から、*mcr* 遺伝子を保有するサルモネラ及び赤痢菌
5 については、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、
6 *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
7 る必要が生じつつある。一方で、これらの菌種サルモネラでは、フルオロキノロン耐
8 性株は増加傾向にあるが、現時点で比較的稀であり、コリスチンが最終選択薬になる
9 可能性は現状では低いと考えられる。

10 また、日本感染症学会及び日本化学療法学会が作成した「JAID/JSC 感染症治療ガ
11 イド 2015—腸管感染症—」においては、腸管感染症に対してコリスチンの使用は推奨
12 されていない(参照 98)。非チフス性サルモネラ感染症においては、成人では第一選択
13 としてフルオロキノロン系薬 (LVFX 又は CPFEX)、第二選択として CTRX 又は AZM、
14 小児では AMPC、FOM 又は NFLX、重症例では CTRX を投与することとされている
15 (参照 82) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]。赤痢においては、成人・小児ともに第一選
16 択として LVFX、第二選択として AZM 又は FOM、小児の重症又は内服困難例では
17 CTRX を投与することとされているが、キノロン系耐性菌が報告されているため、薬
18 剤耐性試験結果に基づいて抗菌薬を選択することと付記されている (参照 82)
19 [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]。

21 **畜産食品由来の腸管感染症原因菌**

22 また、牛及び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
23 管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、エルシニア等による腸管感染症が
24 考慮されるが、上述のとおり、日本感染症学会及び日本化学療法学会が作成した
25 「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015—腸管感染症—」においては、腸管感染症に対し
26 てコリスチンの使用は推奨されていない。(参照 98)

27 カンピロバクターについては、*C. coli* 及び *C. jejuni* のブタと体から分離された株
28 で、コリスチン耐性率が 77.2%であったことがネパールにおいて報告されているが、
29 耐性機構は明らかにされておらず[Ghimire 2014 BMC Microbiol]、*mcr* 遺伝子保有
30 に関する報告は見当たらない。

32 (2) 常在菌 (ヒト腸管常在性細菌) について

33 家畜の腸管に常在している大腸菌、~~腸~~腸球菌等についても、家畜に対してコリスチ
34 ン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
35 健康なヒトに対する病原性は非常に弱く第 26 回 WG 指摘、健康なヒトにおいては食
36 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
37 着し、医療環境を汚染又は尿路感染症に関与する可能性が考えられる。しかしまた、
38 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抵抗力が低
39 下した患者では、大腸菌、~~腸~~腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現
40 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

1 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
2 に対する耐性菌の出現が問題となっている。また、2015年に初めて見いだされたプラ
3 スミド媒介性の *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
4 散が懸念されている。(参照 9)(参照 70)

5 大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌等のヒトの腸管にも常在し、ヒ
6 トにおいて日和見感染症の原因となる種々の細菌が、家畜の腸管からも分離される。
7 このうち、これまでに家畜及びヒトにおいて同一の又は同系統の抗菌性物質に対する
8 薬剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常
9 在菌については、ハザードの特定において検討する必要がある。

10 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、常在菌的な性格の
11 強い細菌を発生母体とする多剤耐性菌による ヒトの感染症として、上述の MDRA、
12 MDRP 及び 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
13 防御機能の低下した患者や抗菌薬を長期使用中の患者に日和見感染し、院内感染の原
14 因となる 病原菌であることから、これまでは、家畜牛、豚及び鶏由来食品を介してこ
15 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慮すべき病原菌ではないと
16 考えられてきた。(参照 86)(参照 99) しかし、MDRP の元となる緑膿菌は牛の乳房炎
17 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性
18 を示すものもある。さらに、これらの菌種は家畜の腸管にも常在する細菌である。
19 したがって、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
20 チン耐性遺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
21 の起原菌である これらの多剤耐性菌 CRE にコリスチン耐性遺伝子を伝達してコリス
22 チン耐性株 CRE を出現させる可能性も考慮すべき時期に来ている。なお、中国のヒ
23 ト臨床由来大腸菌では由来は不明であるが、mcr-1 遺伝子を保有する CRE (大腸菌)
24 が中国のヒト臨床由来株から分離されたことが報告されている。(参照 100) (参照
25 [Chen 2019 J Clin Med]

26 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.
27 (3)]に記載したとおり、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
28 感受性が報告されている。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
29 る薬剤感受性は、概ね維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
30 いてコリスチンに対する感受性が低下した株が認められている。また、国内では、[Ⅱ.
31 6. (2)]に記載したとおり、1991~2014年に収集された浮腫病等に罹患した豚から
32 分離採取された大腸菌において、mcr-1 遺伝子が最初に検出された2007年以降、mcr-
33 1 遺伝子の検出率が上昇していることが報告されており(参照 41)、2015年の中国にお
34 ける mcr-1 遺伝子の報告を受け、国内でも調査が行われた結果、乳房炎に罹患した牛
35 から分離された大腸菌及び JVARM において収集された健康牛、豚及び鶏豚由来大腸
36 菌から mcr-1、mcr-3 及び mcr-5 同遺伝子が検出されていることが報告された。(参
37 照 70) (参照) [食安委 研究事業 2018]。更に、[Ⅱ. 6. (2)]に記載したとおり、1991
38 ~2014年に収集された浮腫病等に罹患した豚から分離採取された大腸菌において、
39 mcr-1 遺伝子が最初に検出された2007年以降、mcr-1 遺伝子の検出率が上昇してい
40 ることが報告されており(参照 41)、引き続き家畜等からの CRE の分離動向を監視し

1 ~~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。~~このほか、欧州等の世
2 界各地で家畜、食品又はヒト由来の大腸菌から *mcr-1*~*-5*、*mcr-9*及び *mcr-10*同遺伝
3 子が検出されたことが報告されている。(参照 72)(参照 101)(参照 102)(参照 103)(参照
4 104) (参照) [Partridge 2018 JAC] [Kai 2019 Int Med] [Wang 2020 Emerg Microb
5 Infect]

6 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、国内の家畜では、2013
7 ~2015年にJVARMにおいてで収集された健康家畜(牛、豚、肉用鶏及び卵用鶏)由
8 来肉用鶏から採取された大腸菌から1,972株のうち、セファゾリンのMICが32 µg/mL
9 以上を示した28株について、カルバペネム系薬剤であるメロペネム及びイミペネム
10 に対して耐性を示す株はみられていない(参照) [食安委_研究事業_2018_p8]。が分離され
11 た報告はなく、また、国内において家畜用カルバペネム系薬剤は承認又は指定されて
12 いない。

13 なお、海外では、ドイツ、米国、中国等の世界各国において、では家畜、家畜飼育
14 環境等からの大腸菌を含む CRE の分離が報告されているおりいる。(参照 87)(参照
15 105)(参照 106)[Mollenkopf 2017 AAC][Kock 2018 Clin Microbiol Infect]。ドイツ
16 及び米国の報告では、CRE が分離される農場は限定的であり、分離された CRE に対
17 するカルバペネムの MIC が比較的 low (8 µg/mL 以下)、他系統の薬剤に対してはテ
18 トラサイクリン、クロラムフェニコール及びカナマイシン耐性を示した(参照 87、105、
19 106) [Mollenkopf 2017 AAC] [Fischer 2012 JAC] [Fischer 2013 JAC]。米国の家
20 畜飼育環境由来の CRE が保有していた *bla_{TEM-21}* 遺伝子は、米国のヒト臨床由来株で
21 の報告が少なく (2 例)、家畜特有の CRE が分離されていると推測される
22 [Mollenkopf 2017 AAC]。一方、ヒト医療環境で CRE が拡がっていると考えられて
23 いる中国では、複数地域の家畜 (牛、豚又は鶏) 糞便等から CRE が分離されており、
24 CRE の分離率 (豚 : 61.0% (64/105 株)、鶏 : 47.4% (37/78 株)) 並びにカルバペネ
25 ム耐性遺伝子 (*bla_{NDM}*) 及び *mcr* 遺伝子を同時に保有する割合 (豚 : 61.0% (64/105
26 株)、鶏 : 26.9% (21/78 株)) が高いことから、家畜においても CRE が拡散している
27 と推測されている及びイタリアでは、~~*mcr-1* 遺伝子及びカルバペネム耐性遺伝子を同~~
28 ~~時に保有する家畜由来大腸菌が報告されている~~ [Kong 2017 AAC]
29 [Yang 2017 AAC] [Liu 2017b AAC] [He 2017 JAC] [Kock 2018 Clin Microbiol
30 Infect] [He 2018 AAC] [Wang 2018 Int J Antimicrob Agents]
31 [Peng 2019a Microorganisms] [Peng 2019b Microorganisms] [Pulss 2017 Int J
32 Antimicrob Agents]。中国で分離されている CRE は、カルバペネム並びにその他の β
33 -ラクタム系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ゲンタマイシン及びフ
34 ルオロキノロンに高度耐性を示すことが報告されており [Kong 2017 AAC]
35 [Liu 2017b AAC] [He 2017 JAC]、上述のドイツ及び米国で分離された CRE とは性
36 質が異なると考えられる。池専門委員指摘さらに、豪州では、野生のギンカモメから、
37 高頻度に CRE が分離されたとの報告もある。(参照 107)

38 したがって、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
39 検討対象への追加を考慮する必要がある。

1 また、最近の中国における調査によると、チゲサイクリン耐性遺伝子 *tet(X4)*と *mcr-1*
2 遺伝子を、異なるプラスミド上又は染色体上に同時に保有する多剤耐性大腸菌が豚、
3 農場環境、と畜場環境から分離されている。(参照) [He 2019 JAC] (参照)
4 [Sun 2019 Nature Microbiol] (参照) [Sun 2019 Emerg Microb Infect] 最終治療薬として使用
5 されるコリスチン及びチゲサイクリンに同時耐性を示す大腸菌の出現については今後
6 も注視していく必要がある。

7 クレブシエラ、エンテロバクター及び緑膿菌におけるコリスチン耐性については、
8 国内で乳房炎に罹患した牛由来から分離されたクレブシエラ¹³において、コリスチン
9 に対する感受性が低下した株が1株あったことが報告されているが、これ以外に報告
10 はなかった。(参照 32)、報告は限られている。また、*mcr-1* 遺伝子について国内の家
11 畜由来細菌から検出されたとの報告はなかった。海外においては、中国及びポルトガ
12 ルで家畜由来 *K. pneumoniae* 又はエンテロバクターから *mcr* 遺伝子が検出されてお
13 り、中国ではカルバペネム耐性遺伝子及び *mcr* 遺伝子を保有する家畜由来 *K.*
14 *pneumoniae* の報告もある [Kieffer 2017 Emerg Infect Dis] [Yang 2018 JAC]
15 [Wang 2018 Vet Microbiol] [Wnag 2018 Emerg Microb Infect]。更に、海外におい
16 ても、家畜由来のこれらの細菌から *mcr-1* 遺伝子が検出されたとの報告はなかったが、
17 なお、ヒト由来菌株については、中国、フランス等ではヒト由来の肺炎桿菌 *K.*
18 *pneumoniae*、エンテロバクター又は緑膿菌からにおいて *mcr-1* 遺伝子の検出され
19 たことが報告されている。(参照 70)(参照 72) (参照) [Baron-2017-J Glob Antimicrob Resist]
20 (参照) [Chavda-2019-mSphere] (参照) [Hameed 2019 Rev Soc Bras Med Trop] (参照)
21 [Snesrud 2018 AAC] (参照)

22 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
23 チンは抗菌活性を示さない。

24 10. ハザードの特定

25 ハザードとして特定される細菌は、硫酸コリスチンを牛及び豚及び鶏に使用すること
26 により選択される薬剤耐性菌であり、ヒトが牛及び豚及び鶏由来の畜産食品を介し
27 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
28 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。

29 牛及び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
30 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、サルモネラ及びカン
31 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
32 料又は飲水添加剤として使用されるほか、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の
33 促進を目的として主にほ乳期の牛、豚及び鶏の飼料添加物として使用されることから、
34 これらの家畜の腸内細菌叢の構成細菌や病原菌においてコリスチンに対する薬剤耐性
35 菌が選択される可能性があると考えられる。

36 感染症病原菌としては、サルモネラについて、国内の健康家畜及び病畜由来株サルモ
37 ネラのコリスチン感受性は概ね維持されている。家畜由来サルモネラからの *mcr-1* 遺伝
38

¹³ *K. pneumoniae* 32株、*K. oxytoca* 2株

子の分離が国内外で報告されているが、現時点での報告数は限られている。~~家畜由来カルバペネマーゼ産生株サルモネラ~~の報告は限られている。国内の家畜においては、硫酸コリスチンが1950年代から使用されているが、JVARMにおいて2000年から健康家畜由来サルモネラの薬剤感受性が調査されており、コリスチンに対する薬剤感受性は概ね維持されていると考えられる。一方で、牛及び豚由来サルモネラから *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子が検出されている。*mcr* 遺伝子を保有するサルモネラは、食品を介して CRE 感染症の患者の細菌に *mcr* 遺伝子を伝達することにより、*mcr* 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があると考えられた。赤痢菌については、中国で豚糞便由来1株から *mcr-1* 遺伝子が検出されている。及びエルシニア及びカンピロバクターについては、家畜由来細菌からの *mcr-1* 遺伝子の分離報告はない。また、これらの腸内細菌科細菌による感染症においてコリスチンが最終選択薬になる可能性は現状では低いこと等が考えられた。

常在菌については、MDRA、MDRP 及び CRE の発生母体となるアシネトバクター、緑膿菌、及び大腸菌、クレブシエラ及びエンテロバクターが検討対象とされた。これらの菌は、一般的に病原性が非常に弱く、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年に初めて見いだされたプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子は、その後世界各地で家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌等から検出され、食品を通じた拡散が懸念されている。

CRE は、カルバペネム系以外の各種β-ラクタム系薬剤耐性を賦与し、その他の系統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。海外では、最近、ドイツで家畜豚や鶏からの CRE の分離が報告されており、*mcr* 遺伝子を保有する CRE の報告もある。~~始めている。(参照105)(参照106)また、豪州では、野生のギンカモメから、高頻度に CRE が分離されたとの報告もある。(参照107)~~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。

~~国内の家畜においては、硫酸コリスチンが1950年代から使用されているが、JVARM~~において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おり、コリスチンに対する薬剤感受性は概ね維持されていると考えられる。一方で、牛、豚及び鶏由来大腸菌から *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子が検出されていたという報告がある。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を減弱させる可能性があると考えられた。

クレブシエラ、エンテロバクター、アシネトバクター及び緑膿菌及びアシネトバクターについては、家畜におけるコリスチン耐性及び *mcr-1* 遺伝子の保有状況は調べられていない。また、海外の家畜又はヒト由来株のこれらの細菌におけるコリスチン耐性及び

1 ~~*mcr-1* 遺伝子の保有についての報告されているが、はない。更に、国内外において、ヒ~~
2 ~~ト由来株アシネトバクター及び緑膿菌のコリスチン耐性獲得についての報告はあるが、~~
3 ~~現時点でヒト由来のこれらの菌から *mcr-1* 遺伝子が分離がされたとの報告はない。国内~~
4 ~~において家畜におけるコリスチン耐性及び *mcr* 遺伝子の保有に関する報告は限られて~~
5 ~~いる。~~

6 以上のことから、ハザードとして特定することを考慮すべき細菌は、大腸菌及びサル
7 モネラである。このうち大腸菌については、国内の家畜由来株の薬剤感受性及び *mcr-1*
8 遺伝子の保有率についての知見 ~~はあるが~~ に加え、*mcr-1* 遺伝子の細菌間での伝達等につ
9 いての知見が蓄積してきては現在世界各国で調査がなされている 状況である。また、サル
10 モネラについては、国内の家畜由来株の薬剤感受性及び *mcr-1* 遺伝子の保有率につい
11 ての報告が ~~されつつある限られており、現時点でリスク評価を行うための知見が十分に~~
12 ~~あるとは言えない。しかしながら、~~ ヒトにおけるコリスチンの重要性を踏まえると、現
13 時点で得られている知見を整理して 評価を行い、引き続き情報収集等を行うことが必要
14 と考えられる。

15 したがって、今回の評価に当たっては、~~比較的知見がある~~ 大腸菌についてリスク評価
16 の見直しを行い、~~今後知見が集積された場合は必要に応じて評価を見直すこととし、~~ サ
17 ルモネラについては 新たにハザードとして特定し、その見直しの際に、再度 リスク評価
18 を行うことについて検討することとする。

19 20 Ⅲ. 発生評価に関する知見

21 発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、評価対象動物用医薬品及び飼料添
22 ~~加物が牛及び、豚及び鶏~~ に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度
23 を評価する。また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品及び飼料添加物を牛及び、
24 ~~豚及び鶏~~ に使用した時点から、当該家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から
25 出荷される時点までとする。

26 なお、2017年までは飼料添加物として牛、豚及び鶏に硫酸コリスチンを使用していたこ
27 とから、鶏についても過去の硫酸コリスチンの使用量、感受性試験の結果等の情報を記載
28 した。

29 30 1. 畜産現場におけるコリスチン耐性の状況

31 (1) 使用農場における耐性の状況

32 コリスチンを動物用医薬品として使用した農場における薬剤耐性の状況についての
33 情報はないことから、飼料添加物としての使用に関する調査結果を記載した。

34 2003～2004年に国内の牛、豚及び鶏を飼養する27農場(9農場/畜種)において、
35 各農場における抗菌性飼料添加物の使用状況を調査するとともに、家畜糞便由来大腸
36 菌の薬剤感受性試験を実施し、コリスチンの飼料添加使用と家畜糞便由来大腸菌に対
37 するコリスチンのMICを比較検討した。コリスチン添加量は、牛、豚及び鶏に対して
38 それぞれ20g(力価)/t、20又は40g(力価)/t及び5g(力価)/tであった。表21
39 に示すように、コリスチンを飼料添加使用した農場から分離された大腸菌のうちコリ
40 スチンのMICが8µg/mL以上を示したものの割合は52.4%であり、コリスチン不使

用の農場由来のもの（5.1%）に比べ大きかったことから、コリスチンの飼料添加使用とコリスチンのMICが8 µg/mL以上を示す家畜由来大腸菌の割合との間に関連性があると考えられたと報告されている。（参照 108）

表 21 国内のコリスチン飼料添加使用又は不使用農場で採取した家畜由来大腸菌に対するコリスチンのMIC

農場	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 8 µg/mL 以上を示した菌株数 [割合] (牛、豚、鶏由来菌株数の内訳)
コリスチン使用	416	1~32	8	8	218 [52.4%] (121, 96, 1)
コリスチン不使用	323	1~8	2	2	17 [5.1%] (0, 17, 0)

2012年に国内40農場の豚離乳期下痢症から分離された大腸菌120株及び2013年に3農場の健康豚から分離された大腸菌42株のコリスチン耐性率は60.8%及び9.8%であり、国内では豚下痢症に対して通常コリスチンが投与されていたことから、コリスチン投与による高い選択圧が病豚での高いコリスチン耐性の原因と考察されている。
[\[Fukuda 2018 Int J Antimicrob Agents\]](#)

(2) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

〔II. 6. (2)〕及び〔II. 6. (3)〕に記載したとおり、JVARMにおいて病畜及び健康家畜由来大腸菌及びサルモネラの抗菌性物質感受性調査が実施されている。病畜由来大腸菌については、MICが4 µg/mL以上を示す株が認められている（表9、表11及び表13~表17）。〔II. 3. (2)〕に記載したEMAの評価書において、大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンのMICが4 µg/mL以上のものを耐性としていることを参考とし、表22~表24及び表26に、MICが4 µg/mL以上を示す株の割合を示した。また、サルモネラについては、JVARMにおいて分離された病畜及び健康家畜由来株のうちコリスチンのMICが4 µg/mL以上を示した株の血清型内訳を表25及び表27に示した。

大腸菌については、コリスチンのMICが4 µg/mL以上を示す病畜由来株の割合を畜種別にみると、2013~及び2017年（鶏では2012、及び2013年及び2015~2017年）は、畜種別では、豚（約42.40~62%）が高く多く、次いで牛（約21.04~22.3%）、鶏（約0~8.72%）の順であった（表22）。〔II. 3. (2)〕に記載したEMAの評価書において、大腸菌に対するコリスチンのMICが4 µg/mL以上のものを耐性としていることを参考にすると、健康家畜由来株については、2000~2017年において、大腸菌に対するコリスチンのMICが4 µg/mL以上を示す株は1.10~4.67%（牛7268/3,8603,350、豚1071/2,3322,159、鶏5243/4,6594,351）（表23）であった。国内の健康家畜由来株でmcr遺伝子の検出が確認された2007年前後で、健康家畜由来

1 株のコリスチン感受性に変動はみられない。(参照 53)(参照 54)

2

【浅井専門委員】

国内の健康家畜において、*mcr*が確認された2007年前後でもコリスチンの感受性に変動がないことを明記したほうが良いと思います。

【事務局】

追記しました。

3

4 サルモネラについては、コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示す病畜由来株の割
5 合を畜種別にみると、2008～2017 年は、株数にばらつきがあるものの、鶏(0～57.1%)
6 において、牛 (0～9.2%) 及び豚 (0～5.4%) と比較して高かった (表 24)。健康家畜
7 では、2000～2007 年の農場における健康家畜由来株で 0～16% (牛 4/25、豚 0/69、
8 鶏 28/268)、2012～2017 年の食鳥処理場における肉用鶏由来株で 2.2% (15/679) (表
9 表 26) であった。

10 以上のことから、病畜由来大腸菌及びサルモネラではコリスチンの MIC が 4 µg/mL
11 以上を示す株の割合が健康畜由来株に比べて高いものの、[II. 6. (2)]及び[II. 6.
12 (3)]に記載したとおり MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ に大きな変動はなく、コリス
13 チンに対する感受性は概ね維持されていると考えられた(表23)。(参照 51)(参照 52)(参
14 照 53)(参照 54)

15

1 表 22 JVARМ においてコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した病畜由来大腸菌の
 2 菌株数及びその割合 (畜種別)

畜種	分離年	分離菌株総数	コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した菌株	
			菌株数	割合 (%)
牛 (病性鑑定)	2013	57	18	22.3
	2014	45	8	17.8
	2015	47	8	17.0
	2016	77	8	10.4
	2017	90	18	20.0
豚 (病性鑑定)	2013	158	67	42.4
	2014	115	51	44.3
	2015	108	67	62.0
	2016	102	58	56.9
	2017	123	64	52.0
鶏 (大腸菌症又は病性鑑定)	2012	82	2	2.4
	2013	96	2	2.1
	2015	48	3	6.3
	2016	46	4	8.7
	2017	36	0	0

3

分離年	2012	2013	2014	2015	2016	2017	計
全 分離菌株数	82	311	160	203	225	249	1230
MIC 4 µg/mL 以上の株数	2	87	59	78	70	82	378
(%)	2.4	28.0	36.9	38.4	31.1	32.9	30.7
牛 分離菌株数	—	57	45	47	77	90	316
MIC 4 µg/mL 以上の株数	—	18	8	8	8	18	60
(%)	—	22.3	17.8	17.0	10.4	20.0	19.0
豚 分離菌株数	—	158	115	108	102	123	606
MIC 4 µg/mL 以上の株数	—	67	51	67	58	64	307
(%)	—	42.4	44.3	62.0	56.9	52.0	50.7
鶏 分離菌株数	82	96	—	48	46	36	308
MIC 4 µg/mL 以上の株数	2	2	—	3	4	0	11
(%)	2.4	2.1	—	6.3	8.7	0	3.6

4

5

6

1 表 23 コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した農場における健康家畜由来並びに
 2 畜場及び食鳥処理場における家畜由来大腸菌のうちコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示
 3 した菌株数及びその割合

分離年		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
全	分離菌株数	620	580	531	474	511	518	500	450	683	
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	14	13	12	6	16	24	16	16	14	
	(%)	2.3	2.2	2.3	1.3	3.1	4.6	3.2	3.6	2.0	
牛	分離菌株数	166	172	179	133	124	138	149	130	289	
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	9	2	3	2	8	6	8	5	3	
	(%)	5.4	1.2	1.7	1.5	6.5	4.3	5.4	3.8	1.0	
豚	分離菌株数	147	152	136	121	136	152	126	106	144	
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	4	7	7	4	6	14	2	9	9	
	(%)	2.7	4.6	5.1	3.3	4.4	9.2	1.6	8.5	6.3	
鶏	分離菌株数	307	256	216	220	251	228	225	214	250	
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	1	4	2	0	2	4	6	2	2	
	(%)	0.3	1.6	0.9	0	0.8	1.8	2.7	0.9	0.8	
分離年		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	計
全	分離菌株数	612	816	750	843	639	779	554	506	485	109,85160
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	26	6	5	11	6	13	14	9	10	23142
	(%)	4.2	0.7	0.7	1.3	0.9	1.7	2.5	1.8	2.1	2.12
牛	分離菌株数	265	293	273	299	240	284	216	258	252	3,860350
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	10	1	3	4	0	2	2	1	3	7268
	(%)	3.8	0.3	1.1	1.3	0	0.7	0.9	0.4	1.2	1.92.0
豚	分離菌株数	138	140	145	143	132	134	107	90	83	2,332159
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	15	4	0	3	4	4	9	4	2	1074
	(%)	10.9	2.9	0	2.1	3.0	3.0	8.4	4.4	2.4	4.67
鶏	分離菌株数	209	383	332	401	267	361	231	158	150	4,659351
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	1	1	2	4	2	7	3	4	5	5243
	(%)	0.5	0.3	0.6	1.0	0.7	1.9	1.3	2.5	3.3	1.11.0

4 注 1 : 2016 年以降はと畜場及び食鳥処理場由来鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

5 注 2 : 鶏は肉用鶏及び卵用鶏。ただし、2016 年以降は肉用鶏のみ。

6

1 表 24 JVARM において分離された病畜由来サルモネラのうちコリスチンの MIC が 4
 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した菌株数及びその割合 (畜種別)

分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	計
全 分離菌株数	222	142	186	138	197	166	172	132	126	103	1584
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 株数	10	13	8	4	3	5	3	11	3	5	65
(%)	4.5	9.2	4.3	2.9	1.5	3.0	1.7	8.3	2.4	4.9	4.1
牛 分離菌株数	73	84	94	50	82	56	63	76	70	59	707
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 株数	1	3	2	1	0	1	0	7	1	3	19
(%)	1.4	3.6	2.1	2.0	0	1.8	0	9.2	1.4	5.1	2.7
豚 分離菌株数	92	22	59	63	83	60	58	49	56	44	586
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 株数	5	0	1	1	2	2	1	0	2	2	16
(%)	5.4	0	1.7	1.6	2.4	3.3	1.7	0	3.6	4.5	2.7
鶏 分離菌株数	57	36	33	25	32	50	51	7	0	0	291
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 株数	4	10	5	2	1	2	2	4	0	0	30
(%)	7.0	27.8	15.2	8.0	3.1	4.0	3.9	57.1	0	0	10.3

3
 4 表 25 JVARM において分離された病畜由来サルモネラのうちコリスチンの MIC が 4
 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した株の血清型内訳

牛	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Abony (O4)	—	1(1)*	—	—	—	—	—	—	—	—
Dublin (O9)	—	—	—	—	—	1(2)	—	4(5)	—	0(2)
Enteritidis (O9)	—	2(2)	2(9)	—	0(1)	—	—	—	0(1)	1(1)
Infantis (O7)	0(1)	0(1)	0(3)	0(1)	—	—	0(1)	—	0(10)	0(5)
Newport (O8)	1(3)	0(1)	0(3)	0(5)	0(1)	0(2)	0(3)	0(2)	—	0(2)
O4:i:- (O4)	0(4)	0(3)	0(7)	0(1)	0(14)	0(15)	0(20)	3(30)	1(15)	1(21)
Typhimurium (O4)	0(32)	0(35)	0(54)	0(13)	0(33)	0(25)	0(23)	0(18)	0(28)	1(5)
豚	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Choleraesuis (O7)	0(36)	0(8)	0(28)	0(17)	0(26)	0(18)	0(6)	0(8)	0(7)	0(5)
Grumpensis (O13)	2(2)	—	—	—	—	—	—	—	0(1)	0(2)
Infantis (O7)	0(1)	0(1)	0(2)	0(3)	0(2)	—	—	0(1)	0(3)	—
Livingstone (O7)	1(1)	—	0(2)	—	—	—	—	—	—	—
O4:i:- (O4)	—	—	1(3)	0(2)	1(3)	0(8)	0(8)	0(18)	0(14)	0(9)
Typhimurium (O4)	2(44)	0(7)	0(19)	1(37)	1(35)	2(23)	0(25)	0(10)	2(22)	2(24)

6

鶏	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<u>Enteritidis (O9)</u>	<u>1(2)</u>	<u>3(3)</u>	<u>4(6)</u>	<u>2(2)</u>	<u>—</u>	<u>1(2)</u>	<u>2(2)</u>	<u>4(4)</u>	<u>na</u>	<u>na</u>
<u>Infantis (O7)</u>	<u>0(13)</u>	<u>0(9)</u>	<u>0(8)</u>	<u>0(5)</u>	<u>1(10)</u>	<u>0(7)</u>	<u>0(8)</u>	<u>—</u>	<u>na</u>	<u>na</u>
<u>Nagoya (O8)</u>	<u>0(1)</u>	<u>3(3)</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>na</u>	<u>na</u>
<u>O4:i- (O4)</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>na</u>	<u>na</u>
<u>O6,8::1,5 (O6)</u>	<u>—</u>	<u>1(1)</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>na</u>	<u>na</u>
<u>O9:z10- (O9)</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>1(1)</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>na</u>	<u>na</u>
<u>Schwarzengrund (O4)</u>	<u>3(4)</u>	<u>3(4)</u>	<u>0(1)</u>	<u>0(5)</u>	<u>0(2)</u>	<u>0(6)</u>	<u>0(11)</u>	<u>0(3)</u>	<u>na</u>	<u>na</u>
<u>Typhimurium (O4)</u>	<u>0(1)</u>	<u>0(1)</u>	<u>0(1)</u>	<u>—</u>	<u>0(1)</u>	<u>0(1)</u>	<u>0(1)</u>	<u>—</u>	<u>na</u>	<u>na</u>

1 * : かつこ内は、分離株数

2 — : 当該年に分離されなかったことを示す。 na : 調査されていないことを示す。

3

4 表 26 農場における健康家畜由来及び食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラのうち
5 コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した菌株数及びその割合

分離年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2000~2007 計
<u>全</u> 分離菌株数	<u>91</u>	<u>22</u>	<u>50</u>	<u>20</u>	<u>35</u>	<u>41</u>	<u>64</u>	<u>39</u>	<u>362</u>
<u>MIC 4 µg/mL 以上の 株数</u>	<u>7</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>8</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>32</u>
<u>(%)</u>	<u>7.7</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>5.7</u>	<u>19.5</u>	<u>15.6</u>	<u>12.8</u>	<u>8.8</u>
<u>牛</u> 分離菌株数	<u>19</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>25</u>
<u>MIC 4 µg/mL 以上の 株数</u>	<u>4</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>4</u>
<u>(%)</u>	<u>21.1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>16.0</u>
<u>豚</u> 分離菌株数	<u>29</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>6</u>	<u>9</u>	<u>7</u>	<u>69</u>
<u>MIC 4 µg/mL 以上の 株数</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>(%)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>鶏</u> 分離菌株数	<u>43</u>	<u>14</u>	<u>46</u>	<u>16</u>	<u>27</u>	<u>35</u>	<u>55</u>	<u>32</u>	<u>268</u>
<u>MIC 4 µg/mL 以上の 株数</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>8</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>28</u>
<u>(%)</u>	<u>7.0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>7.4</u>	<u>22.9</u>	<u>18.2</u>	<u>15.6</u>	<u>10.4</u>
分離年	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2012~2017 計		
<u>肉</u> 分離菌株数	<u>94</u>	<u>118</u>	<u>128</u>	<u>123</u>	<u>104</u>	<u>158</u>	<u>679</u>		
<u>用</u> <u>MIC 4 µg/mL 以上の 株数</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>9</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>15</u>		
<u>鶏</u> <u>(%)</u>	<u>0</u>	<u>5.1</u>	<u>7.0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2.2</u>		

6 注 1 : 2000~2007 年は健康家畜由来、2012 年~2017 年は食鳥処理場由来。

7 注 2 : 鶏は肉用鶏及び卵用鶏。ただし、2012 年以降は肉用鶏のみ。

8

表 27 農場における健康家畜由来及び食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラのうち
 コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した株の血清型内訳

牛	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Dublin (O9)	4(4)*	—	—	—	—	—	—	—
豚	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Typhimurium (O4)	0(2)	0(9)	0(2)	0(4)	0(4)	0(2)	0(2)	0(5)
鶏	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Bareilly (O7)	1(2)	—	—	—	0(1)	—	—	—
Enteritidis (O9)	2(2)	0(3)	—	—	2(2)	—	2(2)	—
Infantis (O7)	0(20)	0(6)	0(31)	0(10)	0(14)	0(21)	0(32)	0(17)
Manhattan (O8)	—	—	—	—	—	—	—	2(2)
Schwarzengrund (O4)	—	—	—	—	—	8(8)	8(14)	3(7)
肉用鶏	2012	2013	2014	2015	2016	2017		
Infantis (O7)	0(47)	0(56)	0(23)	0(38)	0(16)	0(21)		
Manhattan (O8)	0(12)	3(12)	2(17)	0(7)	0(3)	—		
Schwarzengrund (O4)	0(12)	3(25)	6(55)	0(60)	0(69)	0(80)		
Typhimurium (O4)	0(18)	0(15)	1(12)	0(11)	0(10)	0(8)		

* : かつこ内は、分離株数

— : 当該年に分離されなかったことを示す。

(3) 家畜分野におけるコリスチン耐性に関するその他の知見

デンマークにおける 2013 及び 2014 年の牛、豚及び鶏由来の大腸菌に対するコリスチンの MIC は表 19 のとおりである。(参照 60)(参照 61) なお、2013 年のデンマークにおける馬を含む家畜用コリスチン及びポリミキシン B を合わせた原体使用量は、家畜用抗菌性物質の全使用量 108.7 t に対して 0.6 t であった。(参照 109)

海外の農場またはと畜場・食鳥処理場で分離された健康家畜由来大腸菌・サルモネラのコリスチン耐性率 (MIC が 4 µg/mL 以上のものの割合) を表 28 に示した。EU 諸国では大腸菌の耐性率は 0~3.2%、サルモネラの耐性率は 0~10%未満であり、大腸菌と比較するとサルモネラでやや高い耐性率を示した [EFSA/ECDC 2016-2020 EFSAJ]。一方、中国では健康家畜由来大腸菌、特に豚由来株では 2015 年に 56.0%と高いコリスチン耐性率が認められている [Zhang 2017 Vet Microbiol]。

中国では 2017 年 4 月以降コリスチンの飼料添加物としての使用が禁止されており、最近の中国国内の広範囲を対象とした調査では、コリスチンの生産量の減少 (2015 年: 27,710 トン→2018 年: 2,497 トン) とともに、使用禁止前後で豚及び鶏糞便からのコリスチン耐性大腸菌検出頻度 (豚: 34.0%→5.1%、鶏: 18.1%→5.0%) 及び糞便中の *mcr* 遺伝子の相対含量の有意な低下が認められている [Wang 2020 Lancet Infect Dis] **田村専門委員提供**。日本でも、2018 年にコリスチンの飼料添加物としての使用禁止及び動物用医薬品の第二次選択薬としての位置付けが行われたことから、今後コリスチンの使用量が増加しない限りにおいては、家畜由来大腸菌及びサルモネラにお

1 るコリスチン耐性率が上昇する可能性は低いと考えられる。

2

【事務局】

田村専門委員から提供いただいた、中国で飼料添加物としての使用禁止後にコリスチン耐性率が下がった報告について表28及び本文に追記しました。また、後述の[VI. 2. (3) 発生評価に係るその他要因]の部分で発生評価の一部項目について、この知見に基づき、評価結果を第1版から修正しているため、今後日本でもリスク管理措置の結果コリスチン耐性率が上昇する可能性低いと考えられる旨をWGの判断として追記しています。追記内容について、御確認をお願いいたします。

3

4 表 28 デンマークにおける海外の健康家畜牛、豚及び鶏由来大腸菌及びサルモネラ
5 に対するコリスチンの MIC

由来	分離年	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照番号
牛	2013	103	±	±	±	(参照 60)
	2014	136	1~2	±	±	(参照 61)
豚	2013	146	1~4	±	±	(参照 60)
	2014	209	1~2	±	±	(参照 61)
肉用鶏	2013	125	1~8	±	±	(参照 60)
	2014	191	1~2	±	±	(参照 61)

国	菌種	由来	分離年	菌株数	耐性率 (%)	調査参加国数・ 血清型ごとの耐性率	参照番号
EU	<i>E. coli</i>	生	2014	292	0	1 か国	EFSA/ECDC 2016-2020 EFSA J
			2015	1734	0.9	10 か国	
		生 (1歳以下)	2017	1893	0.8	10 か国	
		豚	2014	474	0	2 か国	
			2015	4268	0.4	27 か国	
			2017	4205	0.3	28 か国	
		肉用鶏	2014	4037	0.9	27 か国	
			2016	4729	1.9	27 か国	
			2018	4165	0.7	28 か国	
	<i>S. enterica</i>	生	2015	45	2.2	3 か国	
			2017	110	14.5	7 か国 S. Dublin: 100% (16/16 株)	
		生 (1歳以下)	2017	82	3.7	7 か国	
		豚	2014	71	7.0	2 か国	
			2015	424	0	6 か国	
			2017	474	1.9	8 か国	
肉用鶏		2014	1656	8.3	22 か国		
		2016	1717	2.2	22 か国		
		2018	2091	2.2	25 か国 S. Enteritidis 15.4%		

						(25/162 株)	
		卵用鶏	2014	792	10.5	15 か国	
			2016	1216	5.8	22 か国	
			2018	1185	8.3 (98 株)	24 か国 S. Enteritidis 23.8% (86/361 株)	
中国	<i>E. coli</i>	豚	2008	779	12.8		
			2009	887	23.7		
			2010	869	25.9		
			2011	1091	44.0		[Zhang 2017 Vet Microbiol]
			2012	1154	50.6		
			2013	933	25.7		
			2014	931	36.7		
			2015	928	56.0		
			2015- 2016	3396	34.0		[Wang 2020 Lancet Infect Dis]
		2017- 2018	2781	5.1			
		鶏	2008	1026	10.8		
			2009	1004	8.7		
			2010	861	6.6		
			2011	1176	18.5		[Zhang 2017 Vet Microbiol]
			2012	1144	17.9		
			2013	1134	14.7		
			2014	680	14.0		
			2015	543	22.8		
2015- 2016	2614		18.1		[Wang 2020 Lancet Infect Dis]		
2017- 2018	2887	5.0					
韓国	<i>E. coli</i>	牛	2005- 2015	2242	1.8		Lim 2016 AA C
		豚		2346	1.8		
		鶏		1687	1.2		
		牛・豚・鶏	2014- 2017	639	1.4		Belaynehe 20 18 Int J Infect Dis
ベトナム	<i>E. coli</i>	豚	2013- 2014	90	24.4		Nguyen 2016 AEM
		肉用鶏		90	22.2		

1

2 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性

(1) 投与又は使用による薬剤耐性菌の出現に関する調査

無菌豚を用いた実験感染試験及びコリスチン飼料添加による薬剤耐性大腸菌出現調査において、コリスチンの投与又は使用による薬剤耐性菌の出現の有無に関して報告されている。いずれも、コリスチンに耐性を示す株は出現しなかったと報告されている。これらの試験において薬剤耐性決定因子についての調査は行われていなかった。

8

① 無菌豚での実験感染試験

10 無菌的に摘出し育成した同腹豚 (Yorkshire 母豚、2 頭/群) に、あらかじめ大腸菌

8 菌種（豚由来 5 種、ヒト由来 3 種）及びクレブシエラ 1 菌種（ヒト由来）を定着させた後、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを 4 mg/kg/日¹⁴で 14 日間連日経口投与し、毎日採材した糞便中のコリスチン耐性株をコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（3.2 µg/mL）含有寒天平板で選択した。その結果、コリスチンを含まない平板では定着した菌が全試料から検出されたが、コリスチン存在下ではコリスチンに耐性を示す菌株は 14 日間を通して出現しなかった。（参照 110）

② 野外におけるコリスチン硫酸塩添加人工乳と薬剤耐性大腸菌出現についての調査

2002 年に国内の 23 農場において、硫酸コリスチン添加人工乳給与前の豚（330 頭）、硫酸コリスチン 40 ppm を人工乳給与中の豚（435 頭）及び給与終了後 1～2 週間経過した豚（229 頭）の糞便から大腸菌 650、357 及び 598 株をそれぞれ分離し、コリスチンの MIC を比較検討した。表 29 表 25 に示すように、給与中では給与前よりも感受性が若干低下したが、給与後には給与前と同様の MIC 分布となった。

また、被験した 3 群の大腸菌に対してカナマイシン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン及びクロラムフェニコールの MIC を測定し、コリスチンの耐性の変動と各抗菌性物質との共耐性¹⁵の可能性を検討した。その結果、MIC の分布の最高値に変動はないことから、他の抗菌性物質との共耐性の可能性は認められなかった。（参照 111）

表 29 硫酸コリスチン 40 ppm 添加人工乳給与前後における豚糞便由来の大腸菌に対するコリスチンの MIC

実験条件	菌株数	MIC の分布 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
硫酸コリスチン 給与前	650	≤0.05～6.25	0.78	0.78
硫酸コリスチン 給与中	357	0.20～12	0.78	6.25
硫酸コリスチン 給与終了後	598	0.20～12	0.78	0.78

（2）突然変異による薬剤耐性の獲得

in vitro において、コリスチンを含む液体培養（濃度不明）で大腸菌を 12 代継代培養したが、耐性を得るには至らなかった。（参照 3）

また、*in vitro* において、各種感受性細菌に対するコリスチン耐性の上昇は認められず、もし耐性を獲得したかに見えた場合でも、コリスチンへの暴露を中止すれば、感受性を回復する一過性のものであるとされている。（参照 112）

〔Ⅱ．7〕に記載した、グラム陰性菌のコリスチン耐性機構を踏まえると、大腸菌にお

¹⁴ 4 mg/kg 体重/日と推測される。

¹⁵ 複数の異なる系統の薬剤に耐性を示すこと耐性機構を保有するため、異なる系統の薬剤の選択圧によって耐性菌が出現・維持できること。（参照 190）

1 いて二成分調節系の突然変異により恒常的な耐性が発現した株が出てくる可能性があ
2 ると考えられる。~~しかしながら、[Ⅲ. 2. (1)]に記載した薬剤耐性大腸菌出現調査~~
3 ~~及び上記の報告においては、耐性因子については言及されておらず、その耐性機構は~~
4 ~~不明であった。~~

6 (3) 薬剤耐性決定因子に関する情報

7 **大腸菌**

8 [Ⅱ. 7]に記載したとおり、~~大腸菌~~のコリスチンを含むポリミキシン類に対する~~大~~
9 ~~腸菌~~の耐性機構は、従来、染色体上の遺伝子が関与する二成分調節系等の変化による
10 LPS の構造変化が知られていた。

11 一方、2015年に中国において、LPSを修飾する酵素をコードするプラスミド媒介
12 性の *mcr-1* 遺伝子の家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌からの分離が初めて報告され、
13 その後、国内や世界各地においても大腸菌及びサルモネラ等から同遺伝子の分離が報
14 告され~~た~~ている。(参照 70)(参照 71)(参照 72)、~~また、イタリアで臨床分離された *K.*~~
15 ~~*pneumoniae* 肺炎桿菌からプラスミド媒介性の *mcr-1.2* 遺伝子が分離されたことも報~~
16 ~~告された。*mcr-1.2* 遺伝子にコードされる MCR-1.2 は MCR-1 の 1 アミノ酸が置換さ~~
17 ~~れたタンパクであった。(参照 113) 更に、ベルギーの病牛及び病豚からプラスミド媒~~
18 ~~介性の *mcr-2* 遺伝子が分離されたことが 2016 年 7 月に報告され現在のところ *mcr-*~~
19 ~~*10* 遺伝子までコリスチン耐性遺伝子ファミリーが報告されているた。*mcr-1* 遺伝子に~~
20 ~~コードされる MCR-1 と *mcr-2* 遺伝子にコードされる MCR-2 のアミノ酸相同性は~~
21 ~~80.65%と報告されている。(参照 73)~~

22 ~~なお、*mcr-1.2* 及び *mcr-2* 遺伝子を保有するプラスミドは、いずれも *in vitro* にお~~
23 ~~いて大腸菌に接合伝達されたと報告されている。(参照 73)(参照 113)~~

24 **サルモネラ**

25 ~~サルモネラでは *S. Typhimurium* 及びその単相変異型の O4:i: を中心に種々の血清~~
26 ~~型から *mcr-1* ~ *mcr-5* 及び *mcr-9* のコリスチン耐性遺伝子ファミリーが検出されてい~~
27 ~~いる (参照) [Quesada 2016 Res Vet Sci] (参照) [Garcia-Graells 2018 Foodborne Pathog Dis~~
28 ~~未入手] (参照) [Litrup 2017 Eurosurv] (参照) [Caratolli 2017 Eurosurv] (参照)~~
29 ~~[Borowiak 2017 JAC] (参照) [Carroll 2019 mBio]。~~

30 ① *mcr-1* 遺伝子の検出分離状況

31 **大腸菌**

32 JVARM において 2005~2017 年に収集された健康家畜由来大腸菌のうち、コリス
33 チン耐性とされる MIC が 4 µg/mL 以上の分離株に加え、感性とされる MIC が 2
34 µg/mL 以上であるの分離株も含めてについて、*mcr-1* ~ *mcr-5* 遺伝子の保有状況が調
35 べられた (2008 年までは *mcr-1* 遺伝子のみ実施)。2007 年までは *mcr-1* 遺伝子を保
36 有する株はなかった。2008 年以降の *mcr* 遺伝子の検出状況を表 30 に示した。(参照)
37 [食安委 研究事業 2018]

38 ~~しかしながら、2008 年に分離された豚由来大腸菌が *mcr-1* 遺伝子を、2009 年に~~

1 分離された豚由来大腸菌が *mcr-3* 遺伝子を、2009 年に分離された豚由来大腸菌及び
2 牛由来大腸菌が *mcr-5* 遺伝子を保有していた。保有し、その後変動はあるが、2015
3 年までには、全家畜由来株の ~~では~~ 0~2.0% (11/554) が *mcr-1* 遺伝子を、0~0.4%
4 (2/554) が *mcr-3* 遺伝子を、0.5% (4/779) ~2.1% (13/612) が *mcr-5* 遺伝子を畜
5 種別では、豚由来株の ~~7.5% (8/107)、肉用鶏由来株の ~~2.7% (3/110)~~ が *mcr-1* 遺伝~~
6 子を保有していた(表 30)。 *mcr-2* 及び *mcr-4* 遺伝子はいずれの畜種からも検出され
7 ず、卵用鶏由来株からはいずれの遺伝子も検出されなかった。(参照 52)(参照 53)(参
8 照 54) (参照) [食安委 研究事業 2018]
9

1 表 30 国内の健康家畜由来大腸菌における *mcr-1*~*mcr-5* 遺伝子検出状況

畜種	分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
全畜種	分離株数	683	612	816	750	843	639	779	554	506	485
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	69	69175	23	39	25	2930	23	21	13	13
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	1	0	4	1	9	6	18	11	6	9
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%)	0.1	0	0.5	0.1	1.1	0.9	2.3	2.0	1.2	1.9
	²⁾										
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	2	0	0	0	0	0	2	—	—
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%)	—	0.3	0	0	0	0	0	0.4	—	—
	²⁾										
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	13	9	12	14	3	4	5	—	—
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%)	—	2.1	1.1	1.6	1.7	0.5	0.5	0.9	—	—
²⁾											
牛	分離株数	289	265	293	273	299	240	284	216	258	252
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	33	3964	6	17	6	10	5	6	4	3
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 ¹⁾	0	0	0	1	2	1	1	0	1	1
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%)	0	0	0	0.4	0.7	0.4	0.4	0	0.4	0.4
	²⁾										
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	0	0	0	0	0	0	1	—	—
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%)	—	0	0	0	0	0	0	0.5	—	—
	²⁾										
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	8	2	6	6	1	4	2	—	—
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%)	—	3.0	0.7	2.2	2.0	0.4	1.4	0.9	—	—
²⁾											
豚	分離株数	144	138	140	145	143	132	134	107	90	83
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	14	1647	15	6	7	940	7	11	4	3
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 ¹⁾	1	0	4	0	5	3	7	8	3	3
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%)	0.7	0	2.9	0	3.5	2.3	5.2	7.5	3.3	3.6
	²⁾										
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	2	0	0	0	0	0	0	—	—
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%)	—	1.4	0	0	0	0	0	0	—	—
	²⁾										
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	5	6	2	2	0	0	3	—	—
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%)	—	3.6	4.3	1.4	1.4	0	0	2.8	—	—
²⁾											
肉用鶏	分離株数	130	96	195	160	206	131	182	110	158	150
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	12	225	2	8	11	8	11	3	5	7
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 ¹⁾	0	0	0	0	2	2	10	3	2	5
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%)	0	0	0	0	1	1.5	5.5	2.7	1.3	3.3
	²⁾										
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	0	0	0	0	0	0	1	—	—
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%)	—	0	0	0	0	0	0	0.9	—	—
	²⁾										
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	0	1	4	6	2	0	0	—	—
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%)	—	0	0.5	2.5	3.1	1.5	0	0	—	—
²⁾											
卵用鶏	分離株数	120	113	188	172	195	136	179	121	—	—
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	10	1230	0	8	1	2	0	1	—	—
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—
	²⁾										
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	0	0	0	0	0	0	0	—	—
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%)	—	0	0	0	0	0	0	0	—	—
	²⁾										
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	—	0	0	0	0	0	0	0	—	—
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%)	—	0	0	0	0	0	0	0	—	—
²⁾											

2 1) *mcr-1* 遺伝子保有株数は、コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の株の内数。

2) *mcr-1* 遺伝子保有率は、全畜種及び畜種別のそれぞれの大腸菌分離株数に対する割合。

注：2007 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

－：実施せず

また、国内の病畜由来大腸菌における *mcr-1* 遺伝子の検出状況については、1991～2014 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、2014 年は分離株の 51% (23/45) が *mcr-1* 遺伝子を保有していたと報告されている。(参照 41)

病豚から採取された大腸菌については、2010 年以降、同年前より多くの県 (2007～2009 年：2 県→2010～2014 年：16 県) で *mcr-1* 遺伝子陽性株が分離される傾向があるが、これらの県において、*mcr-1* 遺伝子陽性株が選択的に増加又は拡散している傾向は み見られなかった。(参照 41) また、JVARM において健康豚から採取された大腸菌については、一部の県で継続的に分離される傾向があるように み見られたが、健康豚由来株の *mcr-1* 遺伝子陽性率 (2015 年：7.5%) は病豚由来株 (2014 年：51%) と比べて少なく、また、広い地域で分離されるといった傾向も み見られなかった。

2012 年に国内 40 農場での豚離乳後下痢症から分離された大腸菌 120 株における *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 陽性株数 (陽性率) はそれぞれ 36 株 (30.0%)、10 株 (8.3%) 及び 34 株 (28.3%) であり、4 株は *mcr-1* 及び *mcr-5* の両遺伝子を保有していた。

[Fukuda 2018 Int J Antimicrob Agents]

このほか、欧州等の世界各地で家畜、食品又はヒト由来の大腸菌から *mcr-1* 遺伝子が検出されたことが報告されている。報告ごとに畜種や検出対象に違いがあることから比較することは難しいが、欧州等で実施されているサーベイランス等を対象とした *mcr-1* 遺伝子の検出状況を表 31 に整理した。(参照 72)(参照 101)(参照 102)(参照 103)(参照 104)

2010～2015 年にドイツで分離された健康家畜由来コリスチン耐性 (MIC 4 µg/mL 以上の株) 大腸菌の コリスチン耐性率及び *mcr-1* 遺伝子保有率が調査されている。*mcr-1* 遺伝子保有率は全体 (2010～2015 年、全畜種) で 3.8% (402/10,609) であり、七面鳥と肉用鶏の *mcr-1* 遺伝子保有率が高かった (最高で 2011 年の 17.9% (33/184)) と報告されている。(参照 114)

表 31 各国における家畜、食品又はヒト由来大腸菌における 主な *mcr-1* 遺伝子検出状況

国	調査対象菌株の分離年	家畜*	食品	ヒト	備考
中国	2011～2014	20.6 (166/804) (豚)	14.9 (78/523) (豚鶏肉)	1.4 (13/902) (入院患者)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 70)
	<u>2016～2017</u>	<u>15.7</u> <u>(32/204)</u> (豚)	<u>na</u>	<u>na</u>	<u><i>mcr-1</i> 陽性株/調査株</u> <u>[Li 2018 Diag</u> <u>Microbiol Infect Dis]</u>
		<u>45.1</u> <u>(46/102)</u> (病豚)	<u>na</u>	<u>na</u>	

	<u>2015～2016</u>	<u>19.5</u> <u>8/42</u> (牛)	<u>na</u>	<u>na</u>	<u>mcr-2陽性株/コリスチン耐性株</u> <u>[Zhang 2019 Int J Food Microbiol]</u>
		<u>46.8</u> <u>206/440</u> (豚)	<u>na</u>	<u>na</u>	<u>p</u>
		<u>14.9</u> <u>66/443</u> (鶏)	<u>na</u>	<u>na</u>	
韓国	<u>2014～2017</u>	<u>0.5</u> <u>3/636</u> (牛 341, 豚 265, 鶏 30)	<u>na</u>	<u>na</u>	<u>mcr-1陽性株/調査株</u> <u>[Belaynehe 2018 Int J Infect Dis]</u> <u>mcr-1陽性株は全て豚由来</u>
		<u>0.3</u> <u>2/636</u> (牛 341, 豚 265, 鶏 30)	<u>na</u>	<u>na</u>	<u>mcr-3陽性株/調査株</u> <u>[Belaynehe 2018 Int J Infect Dis]</u> <u>mcr-3陽性株は全て豚由来</u>
日本	2000～2014	2.2 (4/184)	na	0 (0/431)	<u>mcr-1陽性株/調査株</u> (参照 71)
デンマーク	2012～2014	na	1.3 (5/380) (鶏肉)	0.2 (1/534) (血流感染症)	<u>mcr-1陽性株/ESBL産生株</u> (参照 101)
フランス	2005～2014	20.5 (106/517) (肉用子牛・下痢症)	na	na	<u>mcr-1陽性株/ESBL産生株</u> (参照 115) <u>[Haenni 2016 Lancet Infect Dis]</u>
	<u>2006～2016</u>	<u>15.0</u> <u>210/1398</u> (肉用子牛・下痢症)	<u>na</u>	<u>na</u>	<u>mcr-1陽性株/ESBL産生株</u> <u>[Haenni 2017 JAC]</u>
		<u>2.6</u> <u>36/1398</u> (肉用子牛・下痢症)	<u>na</u>	<u>na</u>	<u>mcr-3陽性株/ESBL産生株</u> <u>[Haenni 2017 JAC]</u>
フランス	2013～2014	2.6 (22/855) (豚鶏七面鳥)	na	na	<u>mcr-1陽性株/コリスチン耐性株/調査株</u> (参照 102)
ドイツ	2009～	2.3 (3/129)	na	0.4 (1/223)	<u>mcr-1陽性株/調査株</u> (参照 103)
ドイツ	2010～2015	3.8 (402/10,609)	na	na	<u>mcr-1陽性株/コリスチン耐性株</u> (参照 114)
ベルギー	2011～2012	12.4 (13/105)	na	na	<u>mcr-1陽性株/コリスチン耐性株</u> (参照 104)
		<u>1.9</u> <u>1/52</u> (牛下痢症)	<u>na</u>	<u>na</u>	<u>mcr-2陽性株/コリスチン耐性株</u> <u>[Xavier 2016 Euro Surveill]</u>

オランダ	2009～2014	na	1.6 (3/187)	0 (0/1,543) (鶏肉)	<i>mcr-1</i> 陽性株/ESBL 産生株 (参照 116)
スペイン	2006～2017	19.9 37/186 (病豚(主に浮腫病)糞便)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Garcia 2018 Int j Antimicrob Agents]
		54.8 102/186 (病豚 (主に浮腫病) 糞 便)	na	na	<i>mcr-4</i> 陽性株/調査株 [Garcia 2018 Int j Antimicrob Agents]
		2.7 5/186 (病豚 (主に浮腫病) 糞 便)	na	na	<i>mcr-5</i> 陽性株/調査株 [Garcia 2018 Int j Antimicrob Agents]

* : 上段に割合 (%)、中段に株数、下段に調査対象を記載。

na : 調査されていないことを示す。

サルモネラ

JVARM において 2005～2015 年に収集された病畜由来サルモネラのうち、コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上である株について、*mcr-1*～*mcr-5* 遺伝子の保有状況が調べられた。それぞれの遺伝子の検出状況を表 32 に示した。(参照) [食安委_研究事業_2018]

2012 年に分離された豚由来サルモネラが *mcr-1* 遺伝子を、2008 年に分離された豚由来サルモネラが *mcr-3* 遺伝子を、2005 年に分離された牛及び豚由来サルモネラが *mcr-5* 遺伝子を保有していた。その後変動はあるが、2015 年までに、全家畜由来株の 0～0.8% (1/132) が *mcr-1* 遺伝子を、0～1.5% (2/132) が *mcr-3* 遺伝子を、0～5.6% (7/126) が *mcr-5* 遺伝子を保有していた。*mcr-2* 及び *mcr-4* 遺伝子はいずれの畜種からも検出されず、鶏由来株からはいずれの遺伝子も検出されなかった。(参照) [食安委_研究事業_2018]

なお、*mcr* 遺伝子の保有が確認された 26 株中 17 株が *S. Typhimurium*、5 株が *S. Typhimurium* 単相変異株であった。(参照) [食安委_研究事業_2018]

1 表 32 国内の病畜由来サルモネラにおける *mcr* 遺伝子検出状況

畜種	分離年	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
全畜種	分離株数	126	111	169	222	142	186	138	197	166	172	132	
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	19	8	11	85	104	18	11	3	7	8	17	
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.6	0.6	0.8	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0.6	1.5	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	7	0	2	5	0	0	1	0	1	1	1	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾	5.6	0	1.2	2.3	0	0	0.7	0	0.6	0.6	0.8	
	牛	分離株数	60	35	62	73	84	94	50	82	56	63	76
		MIC 2 µg/mL 以上の株数	10	1	4	34	65	6	3	0	3	2	8
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 ¹⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.3	
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.6	2.6	
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾		5	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0	
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾		8.3	0	3.2	1.4	0	0	0	0	1.8	0	0	
豚		分離株数	37	25	48	92	22	59	63	83	60	58	49
		MIC 2 µg/mL 以上の株数	6	0	2	24	8	2	2	2	2	3	3
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	1.2	1.7	1.7	0	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾	0	0	0	1.1	0	0	0	0	0	0	0	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾	2	0	0	4	0	0	1	0	0	1	1	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾	5.4	0	0	4.3	0	0	1.6	0	0	1.7	2.0	
	鶏	分離株数	29	51	59	57	36	33	25	32	50	51	7
		MIC 2 µg/mL 以上の株数	3	7	5	27	31	10	6	1	2	3	6
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 ¹⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 ¹⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) ²⁾		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

- 2 1) *mcr* 遺伝子保有株数は、コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の株の内数。
3 2) *mcr* 遺伝子保有率は、全畜種及び畜種別のそれぞれの大腸菌分離株数に対する割合。
4 注：2007 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。
5 -：実施せず

7 このほか、欧州、中国、米国等ではプラスミド媒介性の *mcr-1*~*-5* 及び *mcr-9* 遺伝
8 子を保有する豚、鶏又はヒト由来サルモネラが報告されている。(参照 92)(参照 93)(参
9 照 94)(参照 95)(参照 96) (参照) [Lima 2019 Microorganisms] (参照) [Carroll 2019 mBiol]
10 報告ごとに畜種や検出対象に違いがあることから比較することは難しいが、中国、欧
11 州等で実施されているサーベイランス等を対象とした *mcr* 遺伝子の検出状況を表 33
12 に整理した。

13 中国の豚及び家禽由来株の *mcr-1* 遺伝子保有株では、*S. Typhimurium* (ST34) の
14 割合が高く、イタリアの豚、豚肉及びヒト由来の *mcr-1* 遺伝子保有株では *S.*
15 *Typhimurium* 単相変異株の割合が高いことが報告されている [Li 2016 Sci Rep]
16 [Yi 2017 Emerg Infect Dis] [Carnevali 2016 AAC]。また、*mcr-1*、*mcr-3* 又は *mcr-*

5 遺伝子を保有する *S. Typhimurium* 単相変異株 (ST34) に関する報告が世界の各地
 でみられている[Biswas 2019 Microorganisms]。

表 33 各国における家畜、食品又はヒト由来 *Salmonella enterica* subsp. *enterica* における主な *mcr* 遺伝子検出状況

国	調査対象菌株の 分離年	家畜*	食品	ヒト	備考
中国	2015～2016	18.5 (5/27) (豚) 8.3 (2/24) (鶏)	13.2 (5/38) (豚) 13.9 (5/36) (鶏)	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Ma 2017 Foodborne Pathog Dis]
	2007～2015	10.0 3/30 豚(病豚含む) 0.8 2/246 鶏・アヒル (病禽含む)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Li 2016 Sci Rep] <i>mcr-1</i> 陽性 5 株は全て Typhimurium ST34
	2012～2015	3.5 26/743 豚 0 0/569 鶏	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Cui 2017 Sci Rep]
	2013～2015	14.8 21/142 豚	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Yi 2017 Emerg Infect Dis] <i>mcr-1</i> 陽性 21 株中 19 株は Typhimurium ST34
イタリア	2012～2015	0 (0/30) (牛) 4.1 (9/222) (豚) 0.8 (2/243) (鶏)	0 (0/7) (牛肉) 1.8 (4/223) (豚肉) 0 (0/93) (鶏肉)	0.3 (10/3294) (地域サーベイ)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Carnevali 2016 AAC] <i>mcr-1</i> 陽性 25 株中 17 株は Typhimurium 単 相変異株であり、豚、 豚肉及びヒトからの分 離株
欧州 11 か国	2002～2014	0.1 (2/1774) (牛・豚・鶏)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [El Garch 2018 Vet Microbiol]
ポルトガル	2002～2015	0 (0/54) (豚)	2.4 (7/296) (豚肉)	0.8 (4/522) (国内サーベイ)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 陽性株 [Campos 2016 Euro Surveill]

* : 上段に割合 (%)、中段に株数、下段に調査対象を記載。

na : 調査されていないことを示す。

② 薬剤耐性決定因子 (*mcr-1* 遺伝子) の細菌間での伝達の可能性

*in vitro*において、~~*mcr-1* 遺伝子を保有するプラスミドについて、大腸菌間、サルモネラ間、サルモネラと大腸菌の間又は赤痢菌と大腸菌の間で *mcr-1* 遺伝子を保有するプラスミドの接合伝達試験が実施され、それぞれの組合せで水平伝達した事例及びしなかった事例が報告されている。水平伝達した事例における伝達効率は 10^{-1} ~ 10^{-9} /cell であり、また、接合伝達試験に供した *mcr-1* 遺伝子を保有するプラスミドは、IncHI2 型や IncX4 型に属していた。また、大腸菌及びサルモネラの *mcr* 遺伝子保有プラスミドとしては、IncHI2、IncI2、IncX4 型等が主であり、腸内細菌科細菌間で接合伝達されることが知られている一方、現時点で細菌が *mcr-1* 遺伝子を保有することによる適応負担 (fitness cost) ¹⁶⁾ についての知見はなかった。(参照 70)(参照 73)(参照 92)(参照 94)(参照 95)(参照 96)(参照 97)(参照 100) (参照 113) (参照 117) [Liu 2016 Lancet Infect Dis] [Li 2016 Sci Rep] [Zhi 2016 Lancet Infect Dis] [Cui 2017 Sci Rep] [Kong 2017 AAC] [Xavier 2016 Euro Surveill] [Yin 2017 mBio] [Mulvey 2018 J Med Microbiol] [Borjesson 2019 J Glob Antimicrob Resist] [Kieffer 2019 AAC]。~~

~~2012 年に国内の下痢症の豚から分離されたプラスミド媒介性 *mcr-1* 遺伝子保有大腸菌 3 株をドナーとして、*K. pneumoniae* 5 株及び *E. cloacae* 5 株をレシピエントとして用いたブロスメイティング法による接合伝達試験では、30 の組合せのうち 3 組 (10%) でプラスミドの伝達が認められ、コリスチンの MIC が上昇した。一方、ヒト臨床由来 MDRP 多剤耐性緑膿菌 10 株及び MDRA 多剤耐性 *A. baumannii* 2 株をレシピエントとした接合伝達試験では、ブロスメイティング法とフィルターメイティング法のいずれにおいても接合伝達体が確認されなかった。(参照) [食安委 研究事業 2018]~~

~~また、プラスミド性コリスチン耐性遺伝子保有大腸菌 (*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5*、*mcr-1*、*-5* 及び *mcr-1*、*-3*、*-5*) をドナーとし、レシピエント菌株として実験室系統大腸菌株を用いた接合伝達試験 (ブロスメイティング法又はフィルターメイティング法) では、実験室系統大腸菌へ *mcr* 保有プラスミド (*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5* 及び *mcr-1*、*-5*) の伝達が認められた (42.7%)。(参照) [食安委 研究事業 2018 p31]~~

~~2008~2013 年に国内の家畜 (下痢症豚並びに健康牛及び豚) 及び畜舎周辺で捕獲したハエから分離された *mcr* 遺伝子保有大腸菌 52 株について、MLST 型の決定と PFGE による型別を行った結果、医療現場から分離される ST101 や ST10 を含む 26 の ST 型に分類され、このうち 11 の ST 型はそれまで報告がないものであった。PFGE 解析の結果、同一農場内で一部の *mcr* 遺伝子保有株がクローナルに広がっていたが、農場間伝播などは起こっておらず、*mcr* 遺伝子がプラスミドとして拡散していることが示唆されている。(参照) [食安委 研究事業 2018]~~

~~海外では、フランスの肉用子牛における *mcr-3.2* 保有 ESBL 産生大腸菌の特定クローンの拡散を示唆する報告 [Haenni 2017 JAC] や、中国の豚及びアヒル由来の *mcr-*~~

1 1 遺伝子保有サルモネラ 5 株中 4 株は同一の PFGE パターンを示すクローンであるこ
2 とから、クローンの拡散と *mcr-1* 遺伝子保有プラスミドの水平伝播がともに *mcr-1* 遺
3 伝子の拡散に寄与するとの報告がある [Li 2016 Sci Rep]。

4 なお、一例のみの報告であるが、プラスミド性の *mcr* 遺伝子に比べて検出頻度は低
5 いが、2015 年に臨床分離されたコリスチン耐性を含む多剤耐性大腸菌、2015～2016
6 年に病豚から分離されたコリスチン耐性大腸菌及び 2011～2017 年に食肉から分離さ
7 れたコリスチン耐性 *S. Typhimurium* (ST34) 単相変異株等において、*mcr-1* 遺伝子を
8 組み込んだ可動性遺伝因子が染色体に挿入されたと推測する報告がある。(参照 100)
9 [Magistrali 2018 Int J Antimicrob Agents] [Borowiak 2019 AAC]

10 また、豚由来大腸菌から検出された *tet(X4)* 遺伝子保有プラスミドは可動性であるが、
11 自己伝達性はなく、*mcr-1* 遺伝子保有プラスミドをヘルパープラスミドとして伝達す
12 ることが報告されている (参照) [He 2019 JAC]。

14 ③ 大腸菌及びサルモネラにおけるプラスミド上の *mcr-1* 遺伝子が MIC に与える影 15 響

16 JVARM において 2000～2017~~5~~年に収集された農場における健康家畜由来並びに
17 と畜場及び食鳥処理場における家畜由来大腸菌では、株数が少なく年により変動はあ
18 るものの、コリスチンの MIC が 2 µg/mL を示し感受性とされる株においても、*mcr-*
19 1 又は *mcr-5* 遺伝子を保有する株があった (表 34~~28~~)。また、同健康家畜由来大腸菌
20 における、*mcr-1* 遺伝子保有株と非保有株の MIC 分布を表 35~~29~~に整理した。

21 JVARM において 2008～2015 年に収集された病畜由来サルモネラでは、株数が少
22 なく年により変動はあるものの、コリスチンの MIC が 2 µg/mL を示し感性とされる
23 株においても、*mcr-3* 又は *mcr-5* 遺伝子を保有する株があった (表 36)。また、同病
24 畜由来サルモネラにおける、*mcr* 遺伝子保有株と非保有株の MIC 分布を表 37 に整理
25 した。

1 表 34 コリスチンの MIC が 2 µg/mL 及び 4 µg/mL 以上を示す健康家畜由来大腸菌株に
 2 おける *mcr-1* 遺伝子の保有状況 (全畜種)

分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
MIC が 2 µg/mL を示す株数	55	4314 9	17	34	14	23	10	67	4	3
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 (%)	0	0	3 17.7 6	0	2 14.3	1 4.48	6 60	1 16.7 14.3	2 50	2 66.7
<u>うち、<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株数 (%)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
<u>うち、<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株数 (%)</u>	<u>6</u>	<u>1</u>	<u>7</u>	<u>9</u>	<u>11</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
MIC が 4 µg/mL 以上を示す株数	14	26	6	5	11	67	13	1514	9	10
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 (%)	1	0	1 16.7 33.3	1 20.0	7 63.6	5 83.3 71.4	12 92.3	10 66.7 71.4	4 44.4	7 70
<u>うち、<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株数 (%)</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
<u>うち、<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株数 (%)</u>	<u>10</u>	<u>13</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>—</u>	<u>—</u>

3 注：2007 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

4 —：調査が実施されていない

5
 6 表 35 健康家畜由来大腸菌の *mcr-1* 遺伝子非保有及び保有株のコリスチンに対する薬剤
 7 感受性 (2000～2017~~14~~年*)

	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>mcr-1</i> 遺伝子非保有株	<u>109,786</u> <u>267</u>	0.13～32	0.5	1
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株	<u>65</u> <u>39</u>	2～8	4	4
<u><i>mcr-3</i> 遺伝子非保有株</u>	<u>9,856</u>	<u>0.13～32</u>	<u>0.5</u>	<u>1</u>
<u><i>mcr-3</i> 遺伝子保有株</u>	<u>4</u>	<u>4～8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>
<u><i>mcr-5</i> 遺伝子非保有株</u>	<u>9,682</u>	<u>0.13～16</u>	<u>0.5</u>	<u>1</u>
<u><i>mcr-5</i> 遺伝子保有株</u>	<u>178</u>	<u>2～32</u>	<u>4</u>	<u>8</u>

8 *： *mcr-3* 及び *mcr-5* は 2000～2015 年のデータ

9

1 表 36 コリスチンの MIC が 2 µg/mL 及び 4 µg/mL 以上を示す病畜由来サルモネラ株に
 2 における *mcr* 遺伝子の保有状況 (全畜種)

分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
MIC が 2 µg/mL を示す株数	75	91	10	7	0	2	5	6
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	0	0	0	0
(%)	0	0	0	0	0	0	0	0
うち、 <i>mcr-3</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	0	0	1	0
(%)	0	0	0	0	0	0	20	0
うち、 <i>mcr-5</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	0	1	1	1
(%)	0	0	0	0	0	50	20	16.7
MIC が 4 µg/mL 以上を示す株数	10	13	8	4	3	5	3	11
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	1	1	1	1
(%)	0	0	0	0	33.3	20	33.3	9.1
うち、 <i>mcr-3</i> 遺伝子保有株数	1	0	0	0	0	0	0	2
(%)	10	0	0	0	0	0	0	18.2
うち、 <i>mcr-5</i> 遺伝子保有株数	5	0	0	1	0	0	0	0
(%)	50	0	0	25	0	0	0	0

3 注：2011 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

4
 5 表 37 病畜由来サルモネラの *mcr* 遺伝子非保有及び保有株のコリスチンに対する薬剤感
 6 受性 (2005~2015 年)

	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>mcr-1</i> 遺伝子非保有株	1,757	0.13~256	0.5	2
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株	4	4	4	4
<i>mcr-3</i> 遺伝子非保有株	1,757	0.13~256	0.5	2
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株	4	2~8	4	8
<i>mcr-5</i> 遺伝子非保有株	1,743	0.13~256	0.5	2
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株	18	2~8	8	8

7
 8 [II. 6. (2)] に記載した、国内で 1991~2014 年に収集された浮腫病等に罹患し
 9 た豚由来大腸菌について、*mcr-1* 遺伝子の保有と MIC の関連が比較検討された。分離
 10 された大腸菌のうち選択された 4 血清型 684 株のうち、MIC が 4 µg/mL を示してい
 11 た 309 株 (45%) について、*mcr-1* 遺伝子保有株と非保有株の MIC₅₀ (16 µg/mL) 及
 12 び MIC₉₀ (32 µg/mL) が同じであったことから、国内の罹患豚由来大腸菌でコリスチ
 13 ンの MIC が高いことに関して、プラスミド媒介性 *mcr-1* 遺伝子に依存性の耐性の程
 14 度の MIC の分布と、*mcr-1* 遺伝子によらない耐性の程度 MIC の分布が同様であつた
 15 と考察している。(参照 41)

16 プラスミド性コリスチン耐性遺伝子保有大腸菌 (*mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-5*, *mcr-1*, *-5*
 17 及び *mcr-1*, *-3*, *-5*) をドナーとし、レシピエントとして実験室系統大腸菌株並びにヒ
 18 ト臨床由来大腸菌及びその染色体性コリスチン耐性株を用いた接合伝達試験では、

1 *mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子に比べて、*mcr-1* 遺伝子は実験室系統大腸菌株のコリスチン
2 の感受性を低下させた。また、*mcr-1* 遺伝子が伝達されたヒト由来染色体性コリスチン
3 耐性大腸菌株は親株と比較してコリスチンの MIC が上昇し、染色体性耐性機構と
4 プラスミド性耐性機構の相乗又は相加効果が認められた。(参照) [食安委 研究事業 2018
5 p31]

6 PmrB 変異を有するコリスチン低感受性又は耐性株への *mcr-1* 保有プラスミドの接
7 合伝達により、コリスチン MIC の上昇 (MIC₂ 又は 8 µg/mL→8 又は 32 µg/mL) が
8 報告されている [Jayol 2017 Int J Antimicrob Agents]。

9 以上のように、コリスチンに対する耐性機構として、従来知られていた染色体上の
10 遺伝子が関与する二成分調節系等の変化による LPS の構造変化に加え、LPS を修飾
11 する酵素をコードするプラスミド媒介性の *mcr* 遺伝子が報告されている。国内では、
12 2000-2007 年以降より前は見られなかったコリスチン耐性に関与するプラスミド媒介
13 性の薬剤耐性遺伝子が、近年、牛、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラから分離さ
14 れており、下痢症の豚由来大腸菌から *K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* への *mcr-1* 遺
15 伝子の伝達など、大腸菌及びサルモネラの腸内細菌科の同種間又は腸内細菌科細菌の
16 異種間において伝達することが確認されている (参照) [食安委 研究事業 2018]。また、
17 国内の家畜等から分離された *mcr* 遺伝子保有大腸菌の PFGE 解析の結果から、*mcr*
18 遺伝子のプラスミドとしての拡散が示唆されている。

19 国内の大腸菌の *mcr-1* 遺伝子保有率については、病豚由来株 (2014 年 : 51%) と比
20 べて少ないものの、健康豚由来株では上昇傾向にあった (2007 年以前 : 0%→2015 年 :
21 7.5%、2017 年 : 3.6%)。 *mcr-5* 遺伝子については、牛由来大腸菌での検出が多く、2008
22 ~2015 年に全畜種から検出された保有株数が最も多かった (60 株) が、保有率の上
23 昇傾向はみられなかった (2009 年 : 2.1%→2015 年 : 0.9%)。また、*mcr-3* 遺伝子は、
24 *mcr-1* 遺伝子及び *mcr-5* 遺伝子と比較して、保有する株が少なかった (2008~2015 年
25 で 4 株)。また、2015 年に健康家畜から採取された大腸菌においてコリスチンの MIC
26 が 4 µg/mL 以上を示した株の割合は 2.75% (1514/554) であり、これらの株における
27 *mcr-1* 遺伝子保有率は 66.774% (10/1514)、*mcr-3* 遺伝子保有率は 13.3% (2/15)、
28 *mcr-5* 遺伝子保有率は 6.7% (1/15) であった。

29 一方、国内では健康家畜由来大腸菌の *mcr-1* 遺伝子保有率は豚でやや高いもののい
30 ずれの動物種においても 10%未満であるのに対し、海外では、家畜に対するコリスチ
31 ンの使用状況は国内とは異なる場合もあると考えられるが、一部の国で健康家畜由来
32 株の *mcr-1* 遺伝子保有率が 10%以上である動物種が報告されている。(参照 70)(参照
33 114) [Li 2018 Diag Microbiol Infect Dis] また、海外においても病畜由来大腸菌では
34 *mcr* 遺伝子保有率は高い傾向がみられ、中国の病豚由来株の *mcr-1* 遺伝子保有率が
35 45.1% [Li 2018 Diag Microbiol Infect Dis]、スペインの病豚由来株の *mcr-1* 遺伝子保
36 有率が 19.9%、*mcr-4* 遺伝子保有率が 54.8%、*mcr-5* 遺伝子保有率が 2.7% [Garcia
37 2018 Int J Antimicrob Agents] と報告されている。海外のコリスチン耐性株又は *mcr-*
38 *1* 遺伝子分離に関する報告では、コリスチンの畜種別も含めた使用状況を併せて報告
39 している文献は限られており、国によっては家畜に対するコリスチンの使用状況は国
40 内とは異なる場合もあると考えられる。(参照 70)

1 国内のサルモネラの *mcr-1* 遺伝子保有率については、いずれの動物種においても
2 10%未満であり、保有率の上昇傾向はみられなかった。2015 年に病畜から採取された
3 サルモネラにおいてコリスチンの MIC が 42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した株の割合は 8.3%
4 (11/132) であり、これらの株における *mcr-1* 遺伝子保有率は 9.1% (1/11)、*mcr-3* 遺
5 伝子保有率は 18.2% (2/11)、*mcr-5* 遺伝子保有率は 0% (0/11) であった。血清型に
6 関しては、*mcr* 遺伝子保有株に占める *S. Typhimurium* 及び *S. Typhimurium* 単相変
7 異株の割合が高かった (22/26 株) (参照) [食安委 研究事業 2018]が、海外でも同様に *S.*
8 *Typhimurium* 又は *S. Typhimurium* 単相変異株の割合が高いことが報告されている。
9 [Li 2016 Sci Rep] [Yi 2017 Emerg Infect Dis] [Carnevali 2016 AAC]

10 国内の健康家畜由来大腸菌及び病畜由来サルモネラから分離された *mcr* 遺伝子保有
11 株におけるコリスチンの MIC は 2~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、更に、コリスチン感性とされ
12 る、MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す感受性株でも *mcr-1* 遺伝子を保有する株があった。なお、
13 コリスチンの MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を示す *mcr-1* 遺伝子保有大腸菌については、中国
14 のヒト臨床由来株でも報告されており、耐性株との感受性の違いは、*mcr-1* 遺伝子発
15 現の違いによるものではないこと、*mcr-1* 発現プラスミドの形質転換によってもコリ
16 スチンの MIC が上昇しないこと等が報告されている [Chew 2017 J Clin Microbiol]
17 [Li 2018 Front Microbiol]。あり、また、コリスチン耐性とされる MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$
18 以上を示す *mcr* 遺伝子非保有株が存在したことから、*mcr-1* 遺伝子のみがコリスチン
19 に対する耐性を付与するものではないと考えられる。なお、染色体性及びプラスミド
20 性のコリスチン耐性機構には相乗又は相加効果が認められている (参照) [食安委 研究事
21 業 2018]。等、コリスチン耐性への *mcr-1* 遺伝子の寄与や、同遺伝子が関与する耐性機
22 構と染色体上の遺伝子が関与する耐性機構との連関等については不明な点も多い。

24 3. 多剤耐性等に関する知見

25 **国内家畜由来大腸菌**

26 JVARM において 2000~2017~~4~~ 年に収集された健康家畜由来大腸菌のうち、コリス
27 チンの MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の健康家畜由来大腸菌における多剤耐性割合が報告されて
28 いる (表 38~~39~~)。コリスチンの MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株のうち、フルオロキノロン
29 (1512/222198) 又は第三世代セファロスポリン (6/222198) に耐性を示す株が認めら
30 れたが、両剤に耐性を示す株はなかった。フルオロキノロン又は第三世代セファロス
31 ポリンに耐性を示す株は、4 剤以上に耐性を示す株だった。また、1~3 剤耐性株のうち、
32 テトラサイクリン系に耐性を示す株が 8990% (126112/141124)、ペニシリン系に耐性
33 を示す株が 521% (7363/141124)、アミノ配糖体系に耐性を示す株が 242%
34 (3427/141124) であった。

35 なお、カルバペネム耐性については、JVARM において 2013~2015 年に収集された
36 健康家畜 (牛、豚、肉用鶏及び卵用鶏) 由来大腸菌 1,972 株のうち、セファゾリンの MIC
37 が 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した 28 株について、カルバペネム系薬剤であるメロペネム及び
38 イミペネムに対して耐性を示す株はみられなかった (参照) [食安委 研究事業 2018]。

39 また、プラスミド性コリスチン耐性遺伝子保有大腸菌から実験室系統大腸菌株への接
40 合伝達試験では、*mcr-1* 及び *mcr-5* 遺伝子単一保有プラスミドが伝達した 29 の接合伝

1 達体では、コリスチン耐性のみが伝達した。mcr-1、-5 遺伝子保有及び mcr-1、-3、-5 遺伝
 2 子保有株をドナーとした接合伝達体では、mcr-1 及び mcr-5 の両遺伝子の伝達が認めら
 3 れ (mcr-3 は伝達せず)、4 接合伝達体でコリスチン耐性のみが伝達し、1 接合伝達体で
 4 はコリスチン耐性のほかに 4 剤の耐性が伝達した。mcr-3 保有プラスミドが伝達した 1
 5 接合伝達株ではコリスチン耐性のほかに 5 剤の耐性が伝達した。(参照) [食安委 研究事業
 6 2018 p31]

7
 8 表 38 コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上の健康家畜由来大腸菌における多剤耐性割合
 9 (2000~2017年)

全分離株	コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上の株	0 剤	1 剤	2 剤	3 剤	4 剤	5 剤	6 剤	7 剤
<u>10,851</u> <u>9,306</u>	<u>2,221</u> <u>198</u>	<u>4,339</u>	<u>4,542</u>	<u>5,954</u>	<u>3,728</u>	<u>1,817</u>	<u>119</u>	8	<u>21</u>
100%	(2.01%)	<u>19.44</u> <u>9</u>	<u>20.32</u> <u>1</u>	<u>26.62</u> <u>7</u>	<u>16.71</u> <u>4</u>	8.6%	<u>5.04</u> <u>5</u>	<u>3.64</u> <u>0</u>	<u>0.95</u> <u>%</u>
		7%	2%	3%	1%		%	%	

10 注：供試薬剤（ブレイクポイント (µg/mL)）は、ABPC (32)、CEZ (32)、CTF (8(2000-2009)) 若しく
 11 は CTX (4(2010-2014))、GM (16)、KM (64)、OTC (16(2000-2009)) 若しくは TC (16(2000-2009))、
 12 NA (32)、ERFX (2(2000-2009)) 若しくは CPFX (4(2000-2009))、及び CP (32) の 9 剤 (()は代替
 13 薬剤の使用年度)。

14
 15 **国内家畜由来サルモネラ**

16 JVARM において 2005~2015 年に収集された病畜由来サルモネラのうち、コリスチ
 17 ンの MIC が 2 µg/mL 以上で mcr 遺伝子を保有する 26 株における多剤耐性割合が報告
 18 されている (表 39)。コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の株のうち、フルオロキノロ
 19 ンに耐性を示した 1 株は、その他にもテトラサイクリン系、ペニシリン系等 6 剤に耐性
 20 を示す株であった。一方、第三世代セファロsporin に耐性を示す株が認められなかつ
 21 た。1~3 剤耐性株のうち、テトラサイクリン系に耐性を示す株が 83% (15/18)、ペニシ
 22 リン系に耐性を示す株が 94% (17/18)、アミノ配糖体系に耐性を示す株が 33% (6/18)
 23 であった。(参照) [食安委 研究事業 2018]

24
 25 表 39 コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の mcr 遺伝子保有病畜由来サルモネラにおけ
 26 る多剤耐性割合 (2005~2015 年)

全分離株	コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の mcr 遺伝子保有株	0 剤	1 剤	2 剤	3 剤	4 剤	5 剤	6 剤
<u>2,221</u>	<u>26</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>11</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
100%	1.2%	7.7%	11.5%	15.4%	42.3%	11.5%	3.8%	7.7%

27 注：供試薬剤（ブレイクポイント (µg/mL)）は、ABPC (32)、CEZ (32)、CTF (8(2005)) 若しくは CTX
 28 (8(2010), 4(2011-2015))、DSM(32(2005-2009))、GM (16)、KM (64)、OTC (16(2005-2009)) 若
 29 しくは TC (16(2010-2015))、BCM(128(2005-2008))、NA (32)、ERFX (2(2005-2009)) 若しくは CPFX
 30 (4(2010-2015))、TMP(16(2005-2009, 2012-2015))、ST(スルファメトキサゾール/トリメトプリム)
 31 (>152/8(2010-2011))及び CP (32) の 13 剤 (()は代替薬剤の使用年度)。

1
2 国内で分離されたコリスチン耐性を示す病畜由来サルモネラ、食肉由来大腸菌及びエ
3 ロモナス並びに家畜、ハエ及びヒト由来大腸菌について、プラスミドの全長解析を行っ
4 た結果、*mcr-1*、*3*、*5*が検出された。そのうち、*mcr-1*保有細菌について、他の薬剤に
5 対しても耐性を示す株は存在したが、*mcr-1*保有プラスミドと同一のプラスミド上に他
6 の耐性遺伝子を保有するものは認められず、共選択による多剤耐性の可能性が低いこと
7 が示唆された。一方で、*mcr-3*および*mcr-5*保有プラスミドは同一のプラスミド上に、
8 *bla*_{TEM-1B}をはじめとする他の耐性遺伝子が存在しており、*mcr-3*及び*mcr-5*保有プラス
9 ミドの保有により多剤耐性を示す可能性が示唆された。(参照) [食安委 研究事業 2018]

10 **海外家畜由来大腸菌及びサルモネラ**

11
12 欧州（英国、フランス及びドイツ）において、下痢症等に罹患した牛又は豚由来大腸
13 菌でコリスチン及びこれ以外の抗菌性物質（セファロスポリン、テトラサイクリン、ス
14 ルフォンアミド等）に耐性を示す多剤耐性株が数株報告されている。（参照 93）（参照
15 94）（参照 118）このうち、英国の報告では、複数の系統の抗菌性物質の投与歴が報告され
16 ていることから、コリスチン以外の抗菌性物質の使用によりコリスチン耐性が選択され
17 る、又はコリスチンの使用によりコリスチン以外の抗菌性物質に対する耐性が選択され
18 る可能性が示唆される。一方で、これらの多剤耐性株の薬剤耐性遺伝子の分析では、コ
19 リスチンの耐性因子として染色体性及び *mcr-1* 遺伝子の双方が報告されている。

20 また、世界各国で家畜から、同一又は別のプラスミド上に *mcr* 遺伝子と、ESBL 産生
21 遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子等の他の薬剤耐性遺伝子を保有する多剤耐性大腸菌の
22 検出が報告されている [Haenni 2016 Lancet Infect Dis] [Haenni 2016 AAC]
23 [Haenni 2018 JAC] [Liu 2017b AAC] [Wang 2018 AAC] [Kieffer 2018 AAC]。フラ
24 ンスにおける、2005～2014 年の肉用子牛下痢症由来 ESBL 産生大腸菌 517 株の調査で
25 は、20.5% (106/517) が *mcr-1* 遺伝子を保有しており、このうち 7 株で *mcr-1* 遺伝子、
26 *bla*_{CTX-M-1} 遺伝子及びテトラサイクリン・スルフォンアミド耐性遺伝子が接合伝達性
27 *IncHI2* プラスミドにコードされていた [Haenni 2016 Lancet Infect Dis]。また、ESBL
28 産生大腸菌の *mcr-1* 遺伝子陽性率は 2006 年から 2014 年にかけて上昇 (4.8%→21.3%)
29 していたが、コリスチンの使用量は 2005 年から 2013 年にかけて 52.4%減少していた
30 ことから、同期間で使用量がの変動がみられないセファロスポリンの使用が *mcr-1* 遺伝
31 子の拡散に影響していると考察されている [Haenni 2016 AAC]。

32 中国における、2015 年に病鶏下痢便から分離された大腸菌 78 株の調査では、78 株全
33 てがセファロスポリン耐性、73.1% (57/78) がコリスチン耐性、47.4% (37/78) がメロ
34 ペネム耐性であった。コリスチン及びメロペネムに耐性を示した 28 株中 21 株が *mcr-1*
35 遺伝子及び *bla*_{NDM} 遺伝子を保有しており、多くの株では両遺伝子は別のプラスミド上
36 にコードされていたが、1 株で同一プラスミド (*IncHI2*) 上に *mcr-1*、*bla*_{NDM-4}、*bla*_{CTX-}
37 *M-14* 及び *fosA3* がコードされていたことが報告されている。 [Liu 2017b AAC]

38 また、最近の中国における調査によると、チゲサイクリン耐性遺伝子 *tet(X4)* と *mcr-1* 遺
39 伝子を同時に保有する多剤耐性大腸菌が豚、農場環境、と畜場環境から分離されている
40 が、これらの耐性株では、*mcr-1* 遺伝子は *tet(X4)* 遺伝子保有プラスミドとは異なるプラ

1 スミド上又は染色体上に検出されている (参照) [He 2019 JAC] (参照) [Sun 2019 Nature
2 Microbiol] (参照) [Sun 2019 Emerg Microb Infect]。

3 サルモネラについても、家畜から、同一又は別のプラスミド上に *mcr* 遺伝子と、
4 ESBL 産生遺伝子、フルオロキノロン耐性遺伝子、マクロライド耐性遺伝子等の他の薬
5 剤耐性遺伝子を保有する多剤耐性サルモネラの検出が報告されている [Li 2016 Sci
6 Rep][Yi 2017 Emerg Infect Dis][Cui 2017 Sci Rep] (参照) [Yang 2016 JAC]
7 [Li 2016 Sci Rep] [Wang 2017 Vet Microbiol] (参照) [Carfora 2018 Front Microbiol]
8 [Alba 2018 Front Microbiol] [Ma 2017 Foodborne Pathog Dis] [Carattoli 2016 Euro
9 Surveill] [Borowiak 2017 JAC] [Borowiak 2019 AAC]。

10 多剤耐性についても、現時点で *mer-1* 遺伝子以外のコリスチン耐性因子も含めて調査
11 した報告は少ない。

13 4. 使用量

14 牛及び豚の細菌性下痢症の治療等を目的に使用される、硫酸コリスチンを有効成分と
15 する動物用医薬品の ~~2018~~2014 年の使用量 (推定原体販売量) は、~~12,335~~11,899~~9,971~~
16 kg (力価) で、豚用が ~~95.9~~100%、鶏用が ~~4.1~~%であったを占めていた (表 4)。各年で変
17 動はあるものの、2005 年の 3,459 kg (力価) から増加しており、~~2017 年には最高量の~~
18 ~~19,980 kg (力価) となったが、いた。~~2018 年に第二次選択薬に位置付けられ、使用量
19 は 12,335 (力価) に減少した。~~2005 年以降、一部期間については、~~養豚生産現場にお
20 ける浮腫病¹⁷の増加が報告されており、コリスチン使用量の増加は同時期の浮腫病の増
21 加との関連がある可能性も指摘されている。(参照 119)(参照 120)

【事務局】

早山専門委員に提供いただいた2012～2017年の浮腫病の発生状況 (参照：家畜衛生
週報) によると、発生戸数は横ばい、発生頭数と死亡頭数は増加傾向にありました。
一方で、コリスチン使用量との関連まで言及することは難しかったため、一部期間
(第1版で記載していた期間) で関連が指摘されているという内容にとどめました。

23 なお、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的に使用される抗菌性飼
24 料添加物硫酸コリスチンの使用量 (特定添加物検定合格数量及び特定飼料等製造業者に
25 よる特定添加物の製造数量) は、2015 年において最高量の 27,782 kg (力価) で、畜種
26 別の推定割合は豚用が 70%、鶏用が 20%、牛用が 10%と報告された (表 5)。飼料添加
27 物としての使用量は 2005 年の 31,644 kg (力価) から減少しており、いた。指定が 2018
28 年 7 月に取り消される前年の 2017 年では 6,192 kg (力価) となっている。~~なお、[II-~~
29 ~~2. (3)] に記載したとおり、第 1～第 4 欄に分類される飼料添加物について、同一欄~~
30 ~~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とされている。~~硫酸コリ
31 ~~スチンが分類される第 4 欄にはほかに、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオ~~
32

¹⁷ 4～12 週齢の幼豚で散発する疾病。O139 や O141 などに属する STEC が小腸内に定着し、産生された志賀毒素が吸収されて発病する。(参照 191)

1 ~~キシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びビコザマイシンが含まれているが、~~
 2 ~~ビコザマイシンは現在流通していない。また、テトラサイクリン系抗生物質は、2016年~~
 3 ~~4月に策定された「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」の動物分野において数値~~
 4 ~~目標を掲げた耐性菌の分布に関わる成分の一つである。~~なお、海外と比較するために、
 5 農林水産省において、国内の動物用医薬品及び飼料添加物の使用量並びに欧州で使用さ
 6 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 PCU（表 6）か
 7 ら推計した、硫酸コリスチンの使用量を表 7 に整理した。2018年の使用量は4.1 mg/PCU
 8 であった。欧州におけるコリスチン使用量は加盟国によって大きく異なっており、2017
 9 年の使用量と比較すると、1 mg/PCU 未満の国（デンマーク、オランダ、英国等）やフ
 10 ランス（2.2 mg/PCU）等では日本よりも少ない一方で、スペイン（4.4 mg/PCU）、イタ
 11 リア（5.2 mg/PCU）、ドイツ（8.5 mg/PCU）、ポルトガル（10.9 mg/PCU）、ハンガリ
 12 ー（14.9 mg/PCU）等では日本と同程度かそれ以上の使用がみられた。（参照）
 13 [EMA ESVAC report2017]

14 IV. 暴露評価に関する知見

15 暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 に基づき、ヒトがハザードに暴露されうる経
 16 路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食
 17 品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、
 18 ~~牛及び~~豚~~及び~~鶏又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷された時点から、
 19 ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

20 21 22 1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

23 牛、豚及び鶏由来畜産食品の需給の推移は表 40 のとおりである。（参照 121）1人当
 24 り消費量は、ほぼ横ばいで推移している。

25 26 表 40 牛~~及び~~、豚~~及び~~鶏由来食品の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）

品目	年	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛肉	消費量 (kg)	5.6	5.5	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0	6.3	6.5
	自給率 (%)	43	43	43	44	43	42	40	42	41	42	40	38	36	36
牛乳製品	消費量 (kg)	91.8	92.1	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.4	88.9	89.5	91.1	91.3	93.4	95.7
	自給率 (%)	68	67	66	70	71	67	65	65	64	63	62	62	60	59
豚肉	消費量 (kg)	12.1	11.5	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.8	12.2	12.4	12.8	12.9
	自給率 (%)	50	52	52	52	55	53	52	53	54	51	51	50	49	48
鶏肉	消費量 (kg)	10.5	10.7	10.7	10.8	11.0	11.3	11.4	12.0	12.0	12.2	12.6	13.0	13.4	13.8
	自給率 (%)	67	69	69	70	70	68	66	66	66	67	66	65	64	64

		(%)													
鶏卵	消費量	16.	16.	17.	16.	16.	16.	16.	16.	16.	16.	16.	16.	17.	17.
	(kg)	6	7	±	7	5	5	7	67	8	7	9	9	4	5
	自給率	94	95	96	96	96	96	95	95	95	95	96	97	96	96
		(%)													

2. ハザードを含む当該となりうる細菌の生物学的特性

ハザードとして特定したコリスチン薬剤耐性大腸菌及びサルモネラについて、一般的な生物学的特性及び当該感受性菌と生物学的特性が異なること等を示す知見を中心に整理した。

(1) ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力と分布の状況

① 大腸菌

大腸菌・一般的な生物学的特性

本菌は通常¹⁸の自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」(VBNC : Viable but Non-Culturable) な状態で長く存在できる。(参照 129)

大腸菌の熱に対する抵抗性については、リン酸緩衝液中における D 値¹⁸は 62.8℃で 24 秒、牛ひき肉中 (脂肪 20%) における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。(参照 122)(参照 123) なお、多剤耐性を示す O157:H7 の牛ひき肉中における D 値は、55℃で 1.71 分であったとの報告がある。(参照 124)

酸に対する抵抗性については、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、pH2 の条件で 24 時間保存すると本菌は陰性となる。(参照 125)

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存 (-20℃で 9 か月間) した試験において、食肉中の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳中の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉 (ミノ、大腸及びレバー) を冷凍保存 (-30℃) した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10 ~ 1/100 の菌数となった。(参照 126)(参照 127)

乾燥に対する抵抗性については、水分活性 0.34~0.68、塩分濃度 0.5~3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(参照 128)

増殖性については、発育温度領域は 8~46℃、発育塩分濃度領域は 0~6.5%、発育 pH 領域は 4.4~9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度 25~43.5℃、塩分濃度 0.5~6.0%、pH5.5~7.0 で活発に増殖すると報告されている。(参照 129)(参照 130)

大腸菌・ハザードの感性菌と異なる特性

コリスチン耐性を獲得することによる適応負担 (fitness cost) ¹⁹について、染色体性

¹⁸ 最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる (つまり 90%を死滅させる) のに要する加熱時間 (D-value : Decimal reduction time)。

¹⁹ 適応負担 (fitness cost) : 生物が、新しい環境に適応するため、特定の形質 (薬剤耐性など) やそれを付与する新しい機構 (遺伝子やタンパク等) を獲得した結果、それが負荷 (負担) となり、その生物集団中での生残性に影響が出る現象の程度。

1 及びプラスミド性のコリスチン耐性 (*mcr-1*, *mcr-3* 及び *mcr-5*) を導入したヒト臨床
2 由来大腸菌を用いて *in vitro* における増殖性が調査された結果、単独培養時には染色
3 体性の変異株及びプラスミド媒介性 *mcr-5* 遺伝子保有株では増殖性の変化は認められ
4 なかったが、プラスミド媒介性 *mcr-1* 又は *mcr-3* 遺伝子保有大腸菌では増殖性の低
5 下がみられた。この増殖性の低下は *mcr-1* 又は *mcr-3* 遺伝子自体の獲得によるもの
6 ではなく、*mcr-1* 又は *mcr-3* 遺伝子保有プラスミドの獲得による影響であると考えら
7 れた。また、感性大腸菌との競合培養時には、染色体性の *pmrA* 変異株では感性大腸
8 菌に対して劣勢になったが、染色体性の *pmrB* 変異株及びプラスミド性の変異株は、
9 いずれも感性大腸菌と同程度の増殖性を示した。(参照) [食安委 研究事業 2018]

10 また、*mcr-1*~*mcr-5* 遺伝子が大腸菌で高発現させ、液体培地中で単独培養した際
11 の増殖性及び生菌割合の低下や、*mcr-1* 遺伝子が大腸菌で高発現させ、非発現株との
12 競合試験を行った際の相対適応度の有意な低下が報告されている
13 [Xu 2018 EBioMed] [Zhang 2019 Commun Biol] [Zhang 2019 Adv Sci]
14 [Yang 2017 Nat Commun]。一方、鶏糞便由来大腸菌又はヒト臨床由来 *K.*
15 *pneumoniae* からの *mcr-1* 遺伝子保有プラスミドによる接合伝達株 (大腸菌又は *K.*
16 *pneumoniae*) とレシピエント株で、単独培養又は競合試験での増殖性に差がみられな
17 いとする報告もある。[Wang 2018 Int J Antimicrob Agents] [Tietgen 2018 Int J
18 Antimicrob Agents]

19 なお、病院汚水由来大腸菌の *mcr-1* 遺伝子保有プラスミドによる接合伝達大腸菌に
20 対して、栄養富裕及び栄養制限培養条件下で、それぞれ 880 世代及び 220 世代継代後
21 もプラスミドは安定して保持され、同接合伝達株とレシピエント株の競合試験におい
22 て、初代培養菌と比較して 14 日継代培養菌では適応負荷の減少が認められた。
23 [Ma 2018 PLoS One]

24 ② サルモネラ

25 サルモネラ・一般的な生物学的特性

26 サルモネラは、感染動物の体内のみならずその排泄物を介して広く自然環境に分布
27 している (参照) [食安委 2011 生食用牛肉]。

28 サルモネラの加熱抵抗性は、菌株や含まれる食品などの条件によって必ずしも同一
29 ではないが、ほとんどのサルモネラは 60°C で 15 分の加熱で殺菌される。(参照) [食
30 安委 2011 生食用牛肉]

31 酸に対する抵抗性では、本菌は pH4.5~9.0 の範囲で発育が可能であるとされてい
32 る。(参照) [鶏病研究会] 発育可能最低 pH は 4.05~4.25 である。有機酸の種類によっ
33 ても発育可能 pH が影響をうける。塩酸では pH4.01 でも発育できるが、酢酸やプロ
34 ピオン酸ではサルモネラの発育が強く抑制され、pH5.40~5.50 でなければサルモネラ
35 は発育しない。(参照) [伊藤 2001 食中毒中央法規]

36 凍結における生残性に関しては、鶏のと体を -37°C で急速冷凍した後に -21°C で保
37 存した場合でも、本菌が 13 か月間生存していたという報告がある。(参照) [鶏病研究会]

38 乾燥に対する抵抗性では、本菌は、肉粉、骨粉、乾燥卵白等の水分が 10~12% 以下
39 の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。(参照) [鶏病研究会]

1 増殖性については、食肉中（牛肉及び鶏肉）では、好気（又は微好気）条件下の 20℃
2 及び 32℃で顕著な菌数の増加がみられたが、4℃では増加が認められなかった（参照）
3 【品川 2003 報告書】。サルモネラの発育可能最低温度は 5.2～6.8℃であるが、食品中では
4 通常 10℃以上であり、発育は食品の pH、食塩濃度、包装条件等により異なる（参照）
5 【伊藤 2001 食中毒中央法規】。本菌の発育が可能な条件は 8～45℃、水分活性 0.94 以上、
6 pH4.5～9.0 とされており、増殖に至適な温度は 35～37℃、pH 領域は 6.5～7.5 であ
7 る（参照）【鶏病研究会】。

9 ~~（2）生体外（人工培地等）におけるハザードの生存能力と分布の状況~~

10 ~~本菌は通常の自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然~~
11 ~~環境下においても、「生存しているが培養不可能」（VBNC：Viable but Non-~~
12 ~~Culturable）な状態で長く存在できる。（参照 129）~~

13 ~~本菌については、牛、豚、めん羊等のほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。~~

15 （2-3）牛及び、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラがヒトに定着する可能性等（ヒト 16 の腸内細菌叢として定着する可能性）

17 大腸菌（コリスチン以外の耐性菌を含む）の定着の可能性

18 鶏肉由来薬剤耐性大腸菌が、ボランティア 5 人のうち 1 人の腸内細菌叢に 10 日間
19 定着したという報告がある。（参照 131）また、株の由来は不明であるが、滅菌した食
20 事を摂取したボランティア 6 名全員で、通常の食事をした場合と比較して糞中の薬剤
21 耐性大腸菌が減少することが報告されている。（参照 132）

22 一方、鶏糞便由来大腸菌株と鶏肉由来大腸菌株の血清型は類似しているが、健康ヒ
23 ト糞便由来大腸菌株と鶏糞便由来大腸菌株の血清型は異なっていたという英国の報告
24 もある。（参照 133）更に、一般的に遺伝子の変異によって耐性を獲得した株は、選択
25 圧のない状態では感受性株より生存性が低下するため、耐性株は感受性株より腸内に
26 定着しにくい可能性が示唆されている。（参照 134）（参照 135）

27 食品を介してヒトに伝達された大腸菌が、ヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環
28 境を汚染したという直接的な知見は現在までのところ得られていない。しかし、由来
29 は不明であるが、ブラジルにおいて経腸栄養剤を扱うヒトから分離された大腸菌と、
30 経腸栄養剤から分離された大腸菌の生物型が一致したという報告がある。（参照 136）
31 大腸菌によって医療環境が汚染された場合、それらの菌は患者の腸管内に定着し、感
32 染症の原因になる可能性がある。入院患者の腸管内に定着した大腸菌は、腸管外への
33 排泄を余儀なくされることから、水平感染の大きなリスクファクターとなり、医療環
34 境への菌の定着に結びつくことが多い。（参照 137）

35 大腸菌・ハザードの定着の可能性

36 生体内でのコリスチン耐性株の増殖性及び定着性について、マウス全身感染モデル
37 を用いた調査が行われている。染色体性コリスチン耐性変異株及びプラスミド性コリ
38 スチン耐性遺伝子導入株を用いて、マウスの腹腔内に単独接種又はヒト臨床由来コリ
39 スチン感受性大腸菌との競合試験を実施した結果、染色体性コリスチン耐性変異株及び
40 mcr-5 遺伝子導入株では増殖性に影響はみられず、競合試験では感受性菌と同程度の定

1 着性であった。一方、*mcr-1* 遺伝子及び *mcr-3* 遺伝子導入株では、単独培養時の生菌
2 数が低下し、競合試験時には感性菌に対して劣勢となったことから、*mcr-1* 遺伝子及
3 び *mcr-3* 遺伝子保有プラスミドの獲得が生体内での菌の増殖に大きな影響を与え、細
4 菌の定着性を低下させることが示唆された。(参照) [食安委 研究事業 2018]

5 海外では、ベトナムにおいて、豚由来コリスチン耐性大腸菌及び及び鶏由来 *mcr-1*
6 保有大腸菌の家畜飼養者への伝播を示唆する調査成績が報告されている。
7 [Olaitan 2015 JAC] [Trung 2017 Emerg Infect Dis] また、家畜とヒトの間で *mcr-1*
8 保有大腸菌自体が伝播する可能性及び *mcr-1* 保有プラスミドの伝達が起こる可能性
9 の両方を示唆する報告がある。 [Zhong 2018 Clin Infect Dis]
10 [Zurfluh 2017 Antimicrob Resist Infect Cont] [Wu 2018 Emerg Microb Infect]
11 [Garcia-Menino 2018 Front Microbiol]

12 13 (3.4) ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

14 [Ⅲ. 2. (3) ②]に記載したとおり、*mcr-1* 遺伝子については、*in vitro* において大
15 腸菌間、サルモネラ間、サルモネラと大腸菌の間又は赤痢菌と大腸菌の間の接合伝達
16 試験が実施され、それぞれの組合せで水平伝達した事例及びしなかった事例が報告さ
17 れている。

18 国内の下痢症の豚から分離された *mcr-1* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした試験で
19 は、*K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* への伝達が認められ、コリスチンに対する MIC
20 の上昇が確認された。一方で、ヒト臨床由来 MDRP 多剤耐性緑膿菌及び MDRA 多剤
21 耐性 *A. baumannii* をレシピエントとした試験では、伝達を確認されなかった。*mcr-*
22 *1*, *mcr-3*, *mcr-5*, *mcr-1*, *-5* 及び *mcr-1*, *-3*, *-5* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした試験
23 では、実験室系統大腸菌への *mcr* 保有プラスミド (*mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-5* 及び *mcr-*
24 *1*, *-5*) の伝達ที่認められた (42.7%)。 (参照) [食安委 研究事業 2018]。

25 国内の家畜及び畜舎周辺で捕獲したハエから分離された *mcr* 遺伝子保有大腸菌 52
26 株の MLST 型を解析した結果、医療現場から分離される ST101 や ST10 を含む 26 の
27 ST 型に分類された。また、国内で分離されたコリスチン耐性を示す病畜由来サルモネ
28 ラ、食肉由来大腸菌及びエロモナス並びに家畜、ハエ及びヒト由来大腸菌について、
29 プラスミドの全長解析を行った結果、食肉由来大腸菌 2 株を除き全ての *mcr-1* 保有プ
30 ラスミドが約 60 kbp のレプリコン型 IncI2 であり、世界的に拡散している *mcr-1* 保
31 有プラスミドと同様の性質を持つものが日本国内でも広がっていることが示された。
32 一方、*mcr-3* 及び *mcr-5* 保有プラスミドは複数の Inc 型及びプラスミド長を示した。
33 (参照) [食安委 研究事業 2018]。

34 しかしながら、現時点でその他のコリスチン耐性決定因子の伝達についての知見は
35 報告がない。

37 3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

38 牛及び、豚及び鶏由来食品が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一
39 例は表 41、と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 42 のとおりである。
40 農場では、家畜伝染病予防法 (昭和 26 年法律第 166 号) に基づく飼養衛生管理基準

1 により、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP
2 の考え方が取り入れられ、「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」(2002年)
3 や「畜産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準(農場 HACCP 認証基準)」(2009
4 年)により、汚染防止対策が講じられている。(参照 138)

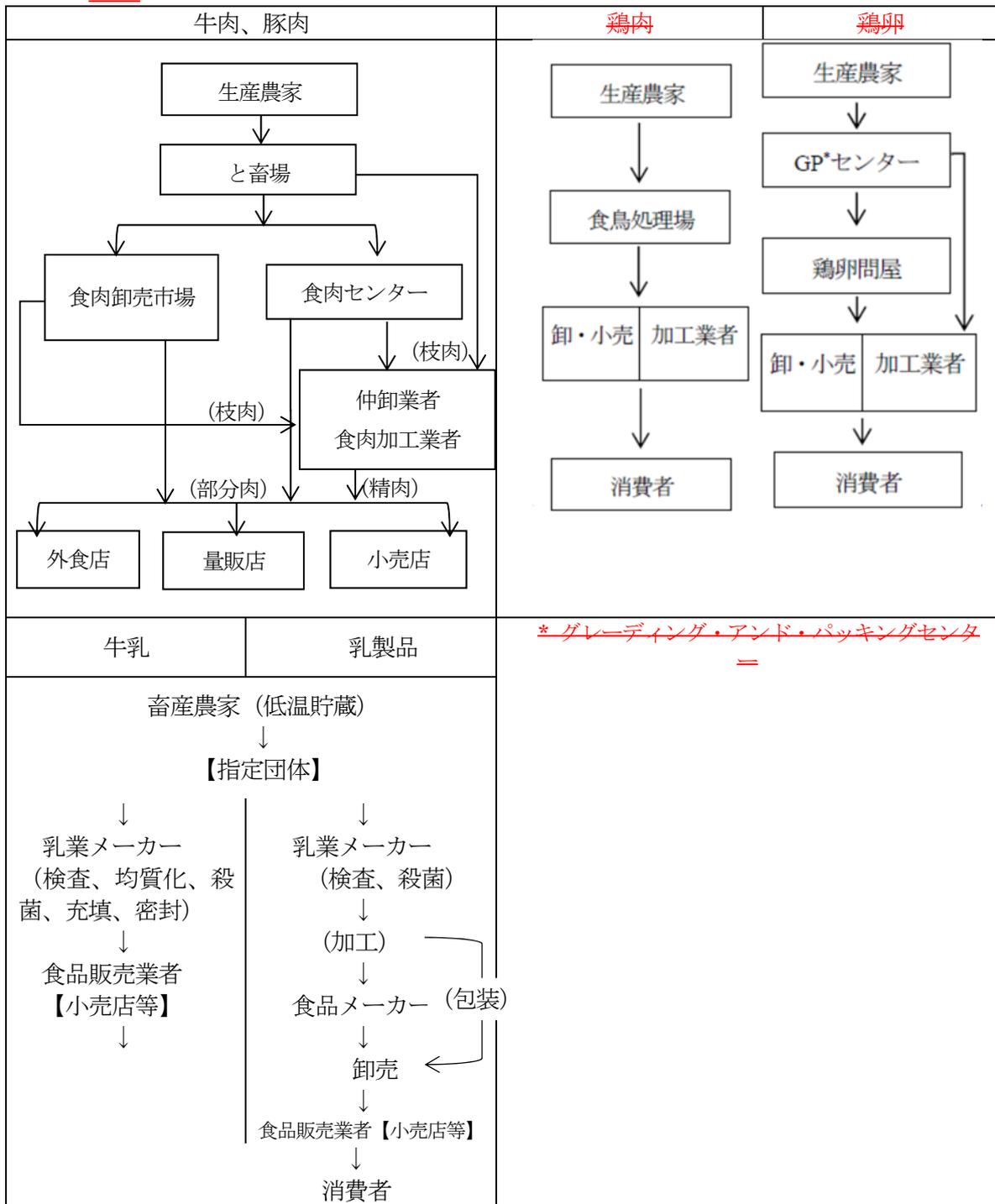
5 と畜場ではと畜場法施行規則(昭和28年厚生省令第44号)、~~食鳥処理場では食鳥処~~
6 ~~理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則(平成2年厚生省令第40号。以下~~
7 ~~「食鳥検査法施行規則」という。)~~において、HACCPの考え方が導入されたと畜場又は
8 ~~食鳥処理場~~の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食肉又は食鳥処理段階
9 における微生物汚染防止が図られている。

10 また、2014年4月に改正されたと畜場法施行規則及び食鳥検査法施行規則において、
11 と畜業者等及び食鳥処理業者の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、
12 新たに HACCP を用いて衛生管理を行う基準が規定された。(参照 139) さらに、2018
13 年6月に食品衛生法等の一部を改正する法律が公布、2020年6月に施行され、原則と
14 してと畜業者を含む食品等事業者全てに対して、HACCP に沿った衛生管理を実施する
15 ことが規定された。

16 生食用牛肉については、2011年10月に、食品衛生法に基づく食品、添加物等の規格
17 基準(昭和34年厚生省告示第370号)が改正され、生食用食肉(生食用として販売さ
18 れる牛の食肉(内臓を除く。))の規格基準が策定された。肉塊の表面から深さ1cm以
19 上の部分までを60℃で2分間以上加熱する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有す
20 る方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規
21 定された。更に、同規格基準の改正により、2012年7月には、牛肝臓の生食用としての
22 販売・提供は禁止された。(参照 140)(参照 141) 豚の食肉については、2015年6月に同
23 規格基準の改正により、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。(参照 142)

24

1 表 41 牛及び豚及び鶏由来食品が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）



2
3

1

表 42 牛~~及び~~豚~~及び~~鶏における主な処理過程 (一例)

処理過程	牛	豚	鶏
と殺・加工	受付・係留【と畜場】 ↓ 生体検査 ↓ と殺 (スタンニング、放血) ↓ 解体 (内臓摘出) ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ 枝肉洗浄等 ↓	受付・搬入【と畜場】 ↓ 生体検査 ↓ と殺 (電殺、放血、前処理) ↓ 解体 (内臓摘出) ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ トリミング、枝肉洗浄 ↓	搬入【食鳥処理場】 ↓ と殺 (放血) ↓ 脱羽 ↓ 中抜き (内臓摘出) ↓ 洗浄 ↓ 冷却 ↓ 解体・分割 ↓ 包装
保管	冷蔵保管	冷蔵保管	冷蔵保管

2

牛乳	鶏卵
受入・検査【乳処理場】 ↓ 清浄化 ↓ 冷却 ↓ 貯乳 ↓ 予備加熱、均質化、殺菌、冷却 ↓ 充填、検査 ↓ 出荷 ↓	搬入 ↓ 洗卵・消毒、検品 ↓ 選別 ↓ 包装 ↓ 出荷 ↓
冷蔵保管	

3

4

1 **4. ハザードを含むとなりうる当該細菌による牛及び、豚及び鶏由来食品がハザードを含**
2 **む当該細菌に汚染される可能性及びの汚染状況**

3 **(1) 牛及び、豚及び鶏由来食品がハザードを含むとなりうる当該細菌に汚染される可能**
4 **性**

5 大腸菌及びサルモネラによる食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階でのにお
6 けるハザードに汚染された腸管内容物等による由来の暴露が考えられる。食肉を汚染
7 した大腸菌及びサルモネラハザードは、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増
8 殖はしないが生残するため、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じ
9 る。しかし、いずれの菌も大腸菌は一般的に熱に弱く速やかに死滅するため、調理の
10 際に十分加熱することによりハザードは排除されるものと考えられる。

11 また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便
12 による汚染が考えられるが、いずれの菌も、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令
13 (昭和26年厚生省令第52号)に基づく牛乳の殺菌条件(63℃で30分間加熱殺菌す
14 るか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌(国内では120～135℃
15 で1～3秒での加熱処理が主流))により排除されるものと考えられる。

16 更に、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をされたものを製造・加工に用いて
17 おり、ハザードは排除されるものと考えられる。

18
19 **(2) ハザードとなりうる細菌による牛及び、豚及び鶏由来食品の汚染状況**

20 厚生労働省が実施している市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査にお
21 いて調査された、牛及び、豚及び鶏ひき肉における大腸菌及びサルモネラの検出状況
22 は表4334のとおりである。(参照143)

23 2014及び2015年の牛ひき肉の陽性率が0%と報告されているが、これは検体数が
24 それぞれ4及び2と少ないためと考えられる。

25

1 表 43 国内各地の食肉販売店の牛及び、豚及び鶏ひき肉における大腸菌及びサルモネラ
2 の検出状況

調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
大腸菌													
牛 検体数	127	146	137	114	115	102	99	10	4	2	-	-	-
ひき肉 陽性検体数	74	94	88	70	70	67	58	7	0	0	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0	0	0	-	-	-
豚 検体数	167	190	177	165	174	144	136	15	4	7	-	-	-
ひき肉 陽性検体数	123	120	139	116	124	99	94	10	1	5	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	73.7	63.2	78.5	70.3	71.3	68.8	69.1	66.7	25.0	71.4	-	-	-
鶏 検体数	96	129	196	216	198	159	217	19	3	-	-	-	-
ひき肉 陽性検体数	78	48	166	191	170	127	177	9	2	-	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	81.3	37.2	84.7	88.4	85.9	79.9	81.6	47.4	66.7	-	-	-	-
サルモネラ													
牛 検体数	127	146	137	114	115	102	99	55	41	32	11	10	8
ひき肉 陽性検体数	2	2	3	1	0	3	1	1	1	0	0	1	1
ひき肉 陽性率 (%)	1.6	1.4	2.2	0.9	0	3	1.0	1.8	2.4	0	0	10.0	12.5
豚 検体数	167	190	177	165	174	144	136	119	102	94	-	54	47
ひき肉 陽性検体数	4	9	7	5	3	2	4	5	5	4	-	3	1
ひき肉 陽性率 (%)	2.4	4.7	4.0	3.0	1.7	1.4	2.9	4.2	4.9	4.3	-	5.6	2.1
鶏 検体数	96	129	196	216	198	159	217	31	33	35	-	28	43
ひき肉 陽性検体数	35	38	84	105	106	88	104	15	18	22	-	14	21
ひき肉 陽性率 (%)	36.5	29.5	42.9	48.6	53.5	55.3	47.9	48.4	54.5	62.9	-	50.0	48.8

3 - : 調査されていないことを示す。

4
5 2006～2008、2014 及び 2015 年に実施された、食品安全確保総合調査「畜水産食
6 品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、国産の加熱調理等がされていない
7 パック詰めされた牛及び、豚及び鶏肉から大腸菌及びサルモネラ等を分離し薬剤感受
8 性試験を行った結果は表 44-35-のとおりである。(参照 23)(参照 144)(参照 145)(参照
9 146)(参照 147)(参照 148) 牛及び、豚及び鶏肉から分離された大腸菌及びサルモネラ
10 におけるコリスチン耐性菌の割合は少なく、2006 及び 2008 年に MIC が 16 µg/mL
11 以上を示す株は、2006 年の牛肉由来大腸菌 2 株及び 2008 年の豚肉由来大腸菌 1 株
12 又は 2 株認められたのみであった。

13 また、2015 年に東京都内で流通した食肉から分離された大腸菌において、コリスチ

1 ~~ンのMICが4 µg/mL以上を示す株があったこと（牛肉 1/46 株、豚肉 1/55 株、鶏肉~~
 2 ~~11/159 株）、また、このうち鶏肉由来の 8 株及び豚肉由来の 1 株から *mer-1* 遺伝子が~~
 3 ~~検出され、そのうちの 1 株は ESBL 産生株であったことが報告されている。（参照 149）~~

4
 5 表 44 国内で小売されている国産の牛及び、豚及び鶏肉から分離された大腸菌のコリス
 6 チンに対する薬剤感受性

年	検体	試験 菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性 菌株数	耐性率 (%)
<u>大腸菌</u>							
2006	牛肉	6	0.25~ ≥ 512	0.5	≥ 512	2	33.3
	豚肉	13	0.5	0.5	0.5	0	0
	鶏肉	100	<0.125~512	0.5	0.5	2	2
2007	牛肉	59	0.5~1	0.5	0.5	0	0
	豚肉	19	0.5	0.5	0.5	0	0
2008	牛肉	36	0.5~1	0.5	0.5	0	0
	豚肉	71	0.25~16	0.5	0.5	1	1.4
2014	牛ひき肉	52	≤0.12~2	0.5	1	0	0
	豚ひき肉	73	≤0.12~1	0.5	1	0	0
2015	市販鶏肉	106	≤0.12~4	0.5	1	0	0
	食鳥処理場鶏肉	60	0.25~2	0.5	1	0	0
<u>サルモネラ</u>							
2006	鶏肉	100	0.5~>512	1	1	1	1.0
2014	牛ひき肉	50	≤0.12~<2	0.5	1	0	0
	豚ひき肉	65	≤0.12~<1	0.5	1	0	0
2015*	鶏肉	18	≤0.12~1	0.5	0.5	0	0
		49	0.25~2	0.5	1	0	0

7 注：ブレイクポイントは 16 µg/mL

8 ※：2015 年は、上段が *S. Infantis*、下段が *S. Schwarzengrund*

9
 10 2017~2018 年に国産の市販食肉 310 検体（牛肉 104 検体、豚肉 103 検体及び鶏
 11 肉 103 検体）から大腸菌、サルモネラ等の腸内細菌科細菌を分離し、コリスチンに
 12 対する薬剤感受性試験及びコリスチン耐性株を対象とした *mer-1*~*mer-5* の検索を実
 13 施した。調査対象の 310 検体から、コリスチン（0.1µg/mL）添加 DHL 培地で発育
 14 した 39 株の大腸菌に対するコリスチンの MIC の範囲は<0.5~>8 µg/mL、MIC₅₀
 15 は 4 µg/mL、MIC₉₀ は>8 µg/mL であり、16 検体（牛肉 1/104 検体、豚肉 2/103 検
 16 体、鶏肉 13/103 検体）から分離された 23 株がコリスチン耐性（MIC が 4 µg/mL 以
 17 上）大腸菌であった。このうち、鶏肉 9 検体由来のコリスチン耐性大腸菌（MIC は
 18 4~>8 µg/mL）14 株が *mer-1* を保有していた。一方、サルモネラは当該調査では分
 19 離されなかった。（参照）[食安委_研究事業_2018]

1 2015年に東京都内で流通した国産又は輸入食肉から分離された大腸菌において、
2 コリスチンのMICが4 µg/mL以上を示す株があったこと（牛肉 1/46株、豚肉 1/55
3 株、鶏肉 11/159株）、このうち国産及び輸入鶏肉由来の9株並びに輸入豚肉由来の1
4 株から *mcr-1* 遺伝子が検出されたことが報告されている[Nishino 2017 Microbiol
5 Immunol]。また、2015～2016年に東京都内で流通した豚肉及び鶏肉（いずれも国産
6 又は輸入）から分離された大腸菌において、コリスチンのMICが4 µg/mL以上を示
7 す株があったこと（豚肉 2/117株、鶏肉 22/310株）が報告されており、*mcr-1* 遺伝子
8 保有株も一部の検体から分離されている（国産豚肉 1/55検体、輸入豚肉 1/71検体、
9 国産鶏肉 11/88検体、輸入鶏肉 5/27検体）[小西 2017 厚労科研]。さらに、2015～
10 2016年に長野県内で流通した鶏肉から分離されたESBL産生大腸菌70株中1株で
11 も *mcr-1* 遺伝子を保有するコリスチン耐性株（MICは8 µg/mL）が報告されている
12 [Ohsaki 2017 JJID]。このほか、2016年に広島県内で流通した国産鶏肉から、*bla*_{VIM-1}
13 、*bla*_{NDM-1} 及び *mcr-9* を保有するコリスチン感性カルバペネム耐性 *K. pneumoniae*
14 の分離報告があるが、当該菌は米国等のヒト臨床由来株でみられるST30であったこ
15 とから、食肉取扱い者に由来すると考察されている。[Khalifa 2020 AAC] 田村専門委
16 員提供資料

17 海外における情報としてこのほか、デンマークにおいて分離された食肉由来大腸菌
18 のコリスチンに対する薬剤感受性を表 4536に整理した。（参照 60）（参照 61）また、表
19 31 及び表 3327に、欧州等の世界各地で食品由来の大腸菌及びサルモネラから検出さ
20 れた *mcr-1* 遺伝子の報告を記載した。大腸菌については、中国では、豚及び鶏肉由来
21 株大腸菌における *mcr-1* 遺伝子の検出率は14.9%（78/253）であり、欧州（オランダ
22 及びデンマーク）では、鶏肉由来ESBL産生株大腸菌における *mcr-1* 遺伝子の検出率
23 は2%未満だったと報告されている。（参照 70）（参照 101）（参照 116）。サルモネラにつ
24 いては、中国では、豚及び鶏肉由来株における *mcr-1* 遺伝子の検出率はそれぞれ13.2%
25 （5/38）及び13.9%（5/36）であり、欧州（イタリア及びポルトガル）では、牛肉、
26 豚肉及び鶏肉由来株における *mcr-1* 遺伝子の検出率は3%未満だったと報告されてい
27 る[Ma 2017 Foodborne Pathog Dis] [Carnevali 2016 AAC] [Campos 2016 Euro
28 Surveill]

1 表 45 デンマークの食肉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
2 MIC

菌種	分離年	由来	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<u>大腸菌</u>	2013	国産牛肉	24	1~2	1	1
		輸入牛肉	35	1	1	1
		国産豚肉	93	1	1	1
		輸入豚肉	50	1~4	1	1
		国産鶏肉	116	1	1	1
		輸入鶏肉	136	1~4	1	1
	2014	国産牛肉	46	1~2	1	1
		輸入牛肉	32	1~2	1	2
		国産豚肉	73	1~2	1	1
		輸入豚肉	44	1	1	1
		国産鶏肉	135	1~2	1	1
		輸入鶏肉	160	1~4	1	1
	<u>2015</u>	<u>国産牛肉</u>	<u>55</u>	<u>1~2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>輸入牛肉</u>	<u>36</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>国産豚肉</u>	<u>57</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>輸入豚肉</u>	<u>15</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>国産鶏肉</u>	<u>214</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>輸入鶏肉</u>	<u>148</u>	<u>1~4</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<u>ESBL/AmpC 産生大腸菌</u>	<u>2016</u>	<u>国産鶏肉</u>	<u>52</u>	<u>1~2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>輸入鶏肉</u>	<u>37</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
	<u>2017</u>	<u>国産牛肉</u>	<u>7</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>輸入牛肉</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>国産豚肉</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
	<u>2018</u>	<u>輸入豚肉</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
		<u>国産鶏肉</u>	<u>36</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<u>輸入鶏肉</u>	<u>82</u>	<u>1~4</u>	<u>1</u>	<u>1</u>		
<u>Salmonella spp.</u>	<u>2013</u>	<u>国産豚肉</u>	<u>148</u>	<u>1~2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
	<u>2014</u>	<u>国産豚肉</u>	<u>60</u>	<u>1~4</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
	<u>2015</u>	<u>国産豚肉</u>	<u>36</u>	<u>1~8</u>	<u>1</u>	<u>2</u>

3

S. Typhimurium.	2013	国産豚肉	68	1~2	1	1
		輸入豚肉	21	1	1	1
	2014	国産豚肉	26	1~2	1	2
	2015	国産豚肉	36	1~2	1	2
	2016	国産豚肉	51	1~2	1	1
	2017	国産豚肉	43	1~2	1	1
	2018	国産豚肉	40	1~2	1	1
S. Derby	2016	国産豚肉	34	1~2	1	2
	2017	国産豚肉	22	1~2	1	2
	2018	国産豚肉	41	1	1	1

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

V. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第2章第2の3に基づき、本評価書で検討しているハザードに暴露されることにより起こりうるヒトの健康上の影響及びコリスチンのヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価する。

1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

~~ハザードとなりうる細菌である大腸菌による暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病は、日和見感染症及び院内感染症である。~~

(1) 大腸菌感染症

① 発生原因及び発生状況

食品を介してヒトに伝播した大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となったという直接的な知見は、現在までのところ得られていない。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査材料別分離菌数割合では、大腸菌は、血液検体から分離されることが多い菌として報告されている (表 46)。(参照 150)

1

表 46 JANIS 検査部門における血液検体分離菌の割合

年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
血液検体 分離菌	98,788	137,814	140,134	154,890	173,355	195,963	224,411
血液検体 上位 3 菌 種	<i>S. aureus</i> 15.5%	<i>S. aureus</i> 12.9%	<i>S. aureus</i> 13.3%	<i>S. aureus</i> 15.3%	<i>S. aureus</i> 14.7%	<i>E. coli</i> 14.4%	<i>E. coli</i> 15.0%
	<i>S. epidermidis</i> 10.9%	<i>S. epidermidis</i> 9.7%	<i>E. coli</i> 10.3%	<i>E. coli</i> 12.3%	<i>E. coli</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 14.1%	<i>S. aureus</i> 13.7%
	<i>E. coli</i> 10.5%	<i>E. coli</i> 9.0%	<i>S. epidermidis</i> 10.0%	<i>S. epidermidis</i> 12.1%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%
年	2015	2016	2017	2018	2019		
血液検体 分離菌	336,575	365,231	385,048	406,112	419,773		
血液検体 上位 3 菌 種	<i>E. coli</i> 15.8%	<i>E. coli</i> 16.5%	<i>E. coli</i> 17.0%	<i>E. coli</i> 17.6%	<i>E. coli</i> 17.8%		
	<i>S. aureus</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 13.4%	<i>S. aureus</i> 13.5%	<i>S. aureus</i> 14.3%		
	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.0%	<i>S. epidermidis</i> 10.8%	<i>S. epidermidis</i> 10.7%	<i>S. epidermidis</i> 10.5%		

2

3

4

5

6

7

8

9

大腸菌による感染症は、尿路感染症、創傷・手術創感染、肺炎、敗血症等多岐にわたる。尿路感染症は主として細菌の上行性感染による。原因菌の大半は腸管由来の細菌であり、全体として外尿道口の汚染を受けやすい女性の頻度が高い。尿路感染症の起因菌のうち、最も頻度が高いのが大腸菌である。(参照 151)(参照 152) なお、ヒトの尿路感染症や新生児髄膜炎の原因となる腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) は、トリ病原性大腸菌 (APEC) と類似した血清型や ST 型 (遺伝型) に属することが多いことが知られている。(参照 153)(参照 154)(参照 155)

10

11

欧州の報告では、高齢者の人工呼吸関連肺炎では、大腸菌や *K. pneumoniae* 肺炎桿菌が多く分離されたと報告されている。(参照 156)

12

13

-(2)-② 重篤度

14

大腸菌による日和見感染症や院内感染症の重篤度についての報告は少ない。

15

16

17

18

19

多剤耐性菌による血流感染症患者は、重度の免疫不全状態にあることが多い。抗菌薬の効果が不十分であると直ちに重篤な転帰に至るため、コリスチンが最も必要とされる疾患の一つとされている。感染症法に基づく感染症発生動向調査で **2017 年に届出のあった CRE 感染症 1,660 例の届出基準を満たし、症状等が特定できた 956 例のうち、届出時点での死亡例が 6128 例 (42.9%)** であったことが報告されている。**分**

1 離された菌種についてこれらの死亡例においては、*K. aerogenes* (34%)、エンテロバ
2 クター (29%)、*K. pneumoniae* (10%) 肺炎桿菌及び大腸菌 (8%) が上位菌種であつ
3 たと報告されている。(参照 157)[感染研 NESID 2017CRE]

4 染色体性及びプラスミド性のコリスチン耐性を獲得することによる適応負担病原
5 性への影響について、*in vivo* (マウス全身感染モデルを用いた腹腔内接種) における
6 調査結果が報告されている。染色体性の *pmrA* 変異大腸菌並びに *mcr-1* 及び *mcr-3*
7 遺伝子保有プラスミド獲得大腸菌を接種したマウスでは、コリスチン感性大腸菌を接
8 種したマウスと比較して優位に生存率が上昇したことから、これらの染色体性及びプ
9 ラスミド性の耐性獲得が病原性を減弱させることが示唆された。なお、プラスミド性
10 コリスチン耐性大腸菌における病原性の低下は *mcr-1* 又は *mcr-3* 遺伝子自体の獲得
11 によるものではなく、*mcr-1* 及び *mcr-3* 遺伝子保有プラスミドの獲得により大腸菌
12 の増殖性が低下した結果の影響であると考えられた。また、*in vitro* における染色体
13 性及びプラスミド性コリスチン耐性大腸菌の血清感受性を調べたところ、一部のコリ
14 スチン耐性機構 (*PmrB* の G206D 置換、*mcr-1* 又は *mcr-3* 遺伝子保有プラスミド
15 の獲得) は血清感受性を増強²⁰することが明らかとなり、宿主に感染した際に侵襲性
16 の低下をもたらすことが示唆された。(参照) [食安委 研究事業 2018]

17

18 (2) サルモネラ感染症【参照番号を含め、硫酸セフキノム評価書からコピー。時点更新 19 作業中】

20 ① 発生原因及び発生状況

21 本症の発生は、かつて、牛や豚等の家畜の腸内に生息する *S. Typhimurium* の食品
22 汚染によるものとされていたが、1980年代後半からは、*S. Enteritidis* による鶏卵及
23 び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。

24 本症の発生には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられてきたが、サルモネ
25 ラ食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数はチョコレート
26 を原因とした事例の 4.3 MPN²¹/100g であるなど、*S. Enteritidis* を含む数種におけ
27 る感染菌数は極めて少ないことが分かってきており、感染菌数について腸管出血性大
28 腸菌との大きな違いはないとされている。(参照) [食安委 2011 生食用牛肉]

29 原因食品が特定された事例 (1987～1999 年) では、鶏卵の使用頻度が全体の 75.2%
30 と高く、卵納豆、自家製マヨネーズ、ミルクセーキ等の鶏卵を使用した「非加熱調理
31 食品」であった。(参照) [小沼 2004][阿部 2006]食品安全委員会は 2011 年 8 月に「生食
32 食用食肉 (牛肉) における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌」において、サルモネ
33 ラ属菌食中毒の原因と特徴についての知見を整理している。その概要は次のとおり。
34 厚生労働省から提出されたデータによると、2000～2009 年の 10 年間に発生したサル
35 モネラ属菌による食中毒について、原因食品別の発生状況は、原因食品の判明したも

²⁰ *in vitro* における血清存在下での培養時に菌の増殖が抑制された甲斐専門委員指摘。

²¹ 一般的に菌数が少ないと思われる検体中の菌数を確率的に推計する方法で、最確数 (Most Probable Number の略) という。検体の階段希釈液を 3 本または 5 本ずつの培地に接種して「陽性」の出現率から菌数を推計する。

1 のでは、「卵類及びその加工品」及び「肉類及びその加工品」がそれぞれ 2.5%及び 2.2%
2 となっている²²。このうち食肉の種類を分析すると、当該 10 年間の合計では、鶏肉が
3 34.5%と最も多く、次いで牛肉 (14.5%)、豚肉 (9.1%) となっている。(参照) [食安委
4 2011 生食用牛肉]

5 本菌は熱に弱く、また 8℃以下の冷蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、
6 調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、感染の予防
7 が可能であると考えられる。(参照 221、222) [金井 2002] [相川 2002] また、生食用食肉
8 (牛肉) については、[IV. 3.] で述べたとおり規格基準が策定された。(参照) [厚労
9 省 規格基準 QA]

10 食中毒統計におけるサルモネラ属菌による食中毒は、2010～2019 年の 10 年間で患
11 者数は約 12,400 名、死者数は 3 名と報告されている。発生件数、患者数ともに 2000
12 年以降減少傾向にあり、2019 年にはそれぞれ 2000 年の約 4%、約 6.9%という状況に
13 ある。(参照) [厚労省 食中毒統計]

14 また、2008～2017 年の間に、人口動態統計において死因がサルモネラによる腸管
15 感染症となっている死亡者数²³は 38 名と報告されている。(参照) [厚労省 人口動態統計]
16

17 **② 重篤度**

18 本症は、汚染された食品を摂取してから 12～48 時間の潜伏期間を経て発症する。
19 臨床症状は主として急性胃腸炎であり、下痢、腹痛、嘔吐及び発熱等を主徴とする。
20 下痢は軟便、水様便が多いが、重症例では粘血便がみられることもある。また、健康
21 な成人では胃腸炎にとどまることが多いが、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高
22 齢者では急性脱水症状及び菌血症を起こす等重症化し、死に至る場合もある。(参照)
23 [感染研 IDWR] [食安委 リスクプロファイル]

24 **2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するコリスチンによる治療**

25 コリスチン注射薬は、**MDRP 感染症、MDRA 感染症及び CRE 感染症**を適応症とし
26 て、既存の抗菌薬では効果が期待できない場合の最終選択薬の位置付けとされている。
27 日本化学療法学会は、その安全で効果的な使用に資するためとして、コリスチン注射薬
28 の発売に合わせて、2015 年に「コリスチンの適正使用に関する指針」の改訂版を作成し
29 た。現在、多剤耐性のグラム陰性桿菌に対して国内で使用される抗菌性物質はチゲサイ
30 クリンのみであり、多剤耐性菌感染症に対する治療薬の選択肢は極めて限られていると
31 報告されている。(参照 158) なお、海外では、2019 年米国において **MDRP, MDRA, CRE**
32 及び *S. maltophilia* 等の多剤耐性グラム陰性菌に抗菌活性のある新薬シデロフォア・セ
33

²² 2000～2009 年の合計 2,478 件の内訳 (件(%)) は、複合調理食品 193(7.8)、卵類及びその加工品
165(6.7)、菓子類 61(2.5)、肉類及びその加工品 61(2.2)、野菜及びその加工品 26(1.0)、穀類及びその加工
品 20(0.8)、魚介類及びその加工品 19(0.8)、乳類及びその加工品 5(0.2)、その他・食品特定 38(1.5)、その
他・食事特定 509(20.5)、不明 1,387(56.0)。

²³ 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類が「A02 その他のサルモネラ感染症」となっているも
の。当該分類には、細分類として「A02.0 サルモネラ腸炎」、「A02.1 サルモネラ敗血症」、「A02.2 局所
的サルモネラ感染症」、「A02.8 その他明示されたサルモネラ感染症」及び「A02.9 サルモネラ感染症、詳
細不明」が含まれる。

1 ファロスポリン (Siderophore cephalosporin) が多剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬と
2 して承認されている。

3 コリスチン注射薬は、販売開始後の全症例を対象とした使用成績調査の実施といった
4 承認条件が課されている。また、「β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体
5 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」といった使用上
6 の注意が付されるなど適正使用のための措置が図られている。

7 非チフス性サルモネラ感染症においては、第一選択としてフルオロキノロン系薬等が
8 推奨されており、コリスチンの使用は推奨されていない。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

9 染色体性及びプラスミド性コリスチン耐性大腸菌の感染におけるコリスチンの治療
10 効果については、マウス全身感染モデル（腹腔内接種）を用いた調査結果が報告され
11 ている。染色体性コリスチン耐性変異株を感染させたマウスについては、ほぼ全てのマ
12 ウスがコリスチン投与下でも死亡した。mcr-5 遺伝子保有プラスミド導入株では 33%
13 (2/6 匹) の感染マウスはコリスチン投与により生存したが、mcr-5 遺伝子保有プラスミ
14 ド導入株から mcr-5 遺伝子のみを欠損させた株では 67% (4/6 匹) の感染マウスがコリ
15 スチン投与下で生存した。以上の結果から、染色体性の変異及び mcr-5 遺伝子保有プラ
16 スミドの獲得は感染宿主におけるコリスチンの治療効果を減弱すること、特に染色体性
17 コリスチン耐性機構はプラスミド性コリスチン耐性機構と比べてコリスチンの治療効
18 果の減弱に大きな影響を与えることが明らかとなった。(参照) [食安委 研究事業 2018]。

3. ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌の状況等

(1) ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌等の検出状況

22 医療分野におけるコリスチン耐性菌の出現が問題になり、国内外でコリスチン耐性
23 菌を分離したとの報告がなされている。これらの報告の多くは、緑膿菌、アシネトバ
24 クター及び *K. pneumoniae* 肺炎桿菌で、大腸菌及びサルモネラにおけるコリスチン
25 耐性菌の報告は限られている。(参照 9)(参照 158) 2008、~~2009~~及び~~2010~~～2015年に北海道
26 で分離されたヒト臨床由来大腸菌 514 株並びに 2017～2018年に北海道で分離された
27 ヒト臨床由来大腸菌 375 株、サルモネラ 2 株及びその他の腸内細菌科細菌 786 株のう
28 ち、2008～2015年に分離された大腸菌で 0.8% (4 株²⁴、MIC 4～16 µg/mL)、2017
29 ～2018年に分離された大腸菌で 0.3% (1 株、MIC >4 µg/mL)、エンテロバクターで
30 23.2% (41 株、MIC >4 µg/mL)、*Raoultella ornithinolytica* group では 3.9% (2 株、
31 MIC >4 µg/mL) でコリスチンに耐性を示した。コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上
32 の株を対象に、mcr-1～mcr-5 遺伝子の保有の有無を確認したところ、2017～2018年
33 に分離された大腸菌 1 株 (MIC 2 µg/mL) でのみ mcr-1 遺伝子が検出された。MLST
34 解析の結果、当該大腸菌株はこれまでに mcr 遺伝子保有株では報告されていない
35 phylogroup A-ST23 であり、mcr-1 遺伝子は約 60kb の Inc2 プラスミドに存在してい
36 た。コリスチンに耐性 (MIC > 2 µg/mL) を示す株が 4 株あったことが報告された。
37 これらの株は mcr-1 又は mcr-2 遺伝子を保有しておらず、また、この 4 株のうち 3 株
38 の血清型はヒトで多く分離される O25b:H4-ST131 であった。(参照 159) (参照) [食安

²⁴ 4 株中 3 株の血清型はヒトで多く分離される O25b:H4-ST131 だであった(参照 159)。

委 研究事業 2018]

国内において、2017年以降ヒト臨床由来大腸菌から *mcr-1* 遺伝子[Tada 2017 Int J Infect Dis] [Tada 2018 Int J Infect Dis]及び *mcr-1.5* 遺伝子 [Ishii 2017]が検出されている。また、*mcr-1*とカルバペネム耐性遺伝子 *bla_{NDM-5}*を同時に保有する大腸菌についても報告がある。[Uchida 2018 J Med Microbiol] [Nukui 2019 J Glob Antimicrob Resist]

海外におけるヒト臨床由来大腸菌及びサルモネラにおける *mcr* 遺伝子検出状況を表 47 及び表 48 に示した。大腸菌では *mcr* 遺伝子陽性率は2%以下とする報告が多数であるが、ベトナムの健康なヒトの糞便由来株及びタイの臨床由来株では高率に検出されている。サルモネラの *mcr* 遺伝子陽性率はいずれの報告でも2%以下であった。一部の報告では、*mcr* 陽性株は *S. Typhimurium* もしくは単相変異株 ST34 で多い傾向がみられた。[Li 2016 Sci Rep] [Carnevali 2016 AAC] [Arnott 2018 Emerg Infect Dis]

表 47 各国におけるヒト由来大腸菌における主な *mcr* 遺伝子検出状況

国	調査対象菌株の分離年	調査対象	耐性率*	参考文献・備考
中国	2013～ 2014	血流感染	1.3 20/1495	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Quen 2017 Lancet Infect Dis] <i>mcr-1</i> 陽性株中 1 株は <i>bla_{NDM-5}</i> 陽性
	2007～ 2016	臨床由来	0.9 34/3854	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Liu 2018 JAC]
台湾	2010～ 2014		0.3 14/4589	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Kuo 2016 JAC]
韓国	2010～ 2015	臨床由来	0.03 3/9396	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (腸内細菌科細菌) [Yoon 2018 Ann Lab Med] <i>mcr-1</i> 陽性株は <i>E. coli</i> 2 株, <i>E. aerogenes</i> 1 株
ベトナム	2017～ 2018	健康なヒトの糞便	58.2 57/98	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査サンプル [Yamaguchi 2020 mSphere] <i>mcr-1</i> 陽性株 57 株中 21 株で染色体上に <i>mcr-1</i> が局在
タイ	2014～ 2017	臨床由来	29.7 11/37	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Eianphungporn 2018 J Glob Antimicrob Resist]
ドイツ	2009～		0.4 (1/223)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 103)
イタリア	2015～ 2017	血液培養由来	0.8 2/263	<i>mcr</i> 陽性株/調査株 [Simoni 2018 Diag Microbiol Infect Dis] <i>mcr-1</i> 陽性 2 株は同一患者から 2 か月間隔で分離
カナダ	2008～ 2015		0.04 2/5571	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Walkty 2016 CMAJ Open]

オーストラリア	2007～ 2016	臨床由来	0.04 2/4555	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株(腸内細菌科細菌) [Justin 2017 Emerg Infect Dis] <i>mcr-1</i> 陽性株は <i>E. coli</i>
---------	---------------	------	----------------	---

*: 上段に割合 (%)、中段に株数、下段に調査対象を記載。

表 48 各国におけるヒト由来サルモネラにおける主な *mcr* 遺伝子検出状況

国	調査対象菌株の分離年	調査対象	耐性率*	参考文献・備考
中国	2012～ 2015	全国からの臨床由来	1.4 (28/2034)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Cui 2017 AAC]
中国	2006～ 2016	下痢症由来	0.3 37/12053	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Li 2016 Sci Rep] <i>mcr-1</i> 陽性株 37 株中 35 株が <i>S.</i> <i>Typhimurium</i> 、34 株が ST34
中国	2014～ 2019	臨床由来	0.2 10/4724	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Sun 2020 JAC]
台湾	2014～ 2015	臨床由来	2.0 10/493	<i>mcr-1</i> 陽性株/PCR 供試株 [Chiou 2017 AAC]
イタリア	2012～ 2015	地域サーベイ	0.3 (10/3294)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Carnevali 2016 AAC] <i>mcr-1</i> 陽性 25 株中 17 株は <i>Typhimurium</i> 単相 変異株であり、豚、豚肉及びヒトからの分離株
デンマーク	2009～ 2017	臨床由来	約 0.4% 10/約 2500	<i>mcr-1</i> 陽性株/WGS 供試株 [Littrup 2017 Euro Surveill]
英国	2012～ 2015	臨床由来	0.07 12/17684	<i>mcr-1</i> 陽性株/WGS 供試株 [Doumith 2016 JAC]
米国	2014～ 2016	臨床由来	1.0 1/100	<i>mcr-3</i> 陽性株/調査株 [Monte 2019 J Med Microbiol]
オーストラリア	2016～ 2017		1.9 1/54	<i>mcr-1</i> 陽性株/ WGS 供試株 [Arnott 2018 Emerg Infect Dis] <i>mcr-1</i> 陽性株は ST34 単相変異株

*: 上段に割合 (%)、中段に株数、下段に調査対象を記載。

(2) コリスチン耐性菌がヒトの健康に与える影響

現時点でヒト臨床において、コリスチン耐性菌に感染した場合に、当該感染が治療期間の遅延や死亡事例の原因となったとの報告は極めて稀である。しかしながら、海外においては、カルバペネム耐性 *K. pneumoniae* の染色体性コリスチン耐性株の感染による死亡率はコリスチン感性株の感染に比べて有意に上昇することが報告されている。[Capone 2013 Clin Microbiol Infect] [Rojas 2017 Clin Infect Dis] また、台湾で 2017 年に行われた全国調査において *mcr-1* 保有腸内細菌科細菌による敗血症患者の死亡率は 40% (10 名中 4 名) であり、菌種別では大腸菌性敗血症患者 6 名中 1 名、サルモネラ性敗血症患者 1 名及び *K. pneumoniae* による敗血症患者 3 名中 2 名 (2 名ともカルバペネム耐性株による敗血症) が死亡したことが報告されている。

1 [\[Lai 2018 Int J Antimicrob Agents\]](#)このように、ヒト医療分野では、コリスチンは既
2 存の抗菌薬では効果が期待できない場合の最終選択薬として位置付けられていること
3 から、コリスチン耐性菌のヒトにおける治療効果への影響が懸念されている。

4 大腸菌を発生母体とした多剤耐性菌による感染症として、CRE 感染症がある。現時
5 点で、コリスチンの適応症の起因为菌である、CRE を始めとした多剤耐性菌の検出機会
6 は少なく、国内では [2018年に検体が提出された患者 2,891,652 人のうち、MDRP は](#)
7 [0.04%緑膿菌の 2.4%、MDRA は 0.003%アシネトバクターの 0.55%、CRE は 0.3%](#)
8 [\(腸内細菌科細菌分離患者数を分母とした場合は、1.3%\) 稀にしかで検出されないと](#)
9 [されている。なお、CRE は 2017 年までは減少傾向であったが、2018 年は増加した。](#)
10 (参照 [82](#))[\[厚労省 JANIS 2018\]](#) 一方で、ESBL 産生腸内細菌科細菌は市中感染によ
11 り感染が拡大し、また、JANIS ではセフトキシム耐性大腸菌の発生頻度が近年非常
12 に高くなってきたと報告されている。(参照 [160](#))

13 CRE 感染症については、2014 年 9 月 19 日から感染症法に基づく感染症発生動向
14 調査における五類全数把握疾患となっている。~~おり、2017 年は 14 年第 38 週から 2015~~
15 ~~年第 35 週までの約 1 年間の届出状況について報告されている。上記期間に計~~
16 ~~1,6601,321 例の届出があり、男性が 1,024822 例 (62%) であった。適切な菌種が報~~
17 ~~告された 1,226 例のうち、4 例で 2 種類の菌種の記載があった。~~そのうち、大腸菌は
18 141 例 ([811.5%](#)) であったことが報告されている。(参照 [150](#))[\[感染研](#)
19 [NESID 2017CRE\]](#)

20 [サルモネラについては、現時点においてコリスチンは非チフス性サルモネラ感染症](#)
21 [の治療に用いられておらず、コリスチン耐性そのものは臨床上的の影響をもたらさない](#)
22 [が、人獣共通感染症の病原体であるサルモネラが mcr 遺伝子を保有することによって](#)
23 [ヒトにおいて他の常在菌又は病原菌に耐性遺伝子を伝達する可能性及び mcr 遺伝子](#)
24 [を保有するプラスミド等の可動性遺伝因子上の他の薬剤耐性遺伝子が共存することに](#)
25 [よって治療効果を妨げる可能性があることからコリスチン耐性化への注意が必要であ](#)
26 [る。\[Lima 2019 Microorganisms\]](#)

27 コリスチンはヒト医療において多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の治療薬である。多
28 剤耐性グラム陰性桿菌は、多種類の抗菌薬に耐性を示すためヒト医療分野での影響は
29 大きい。近年、国内でも多剤耐性グラム陰性桿菌の増加やアウトブレイクが報告され
30 るようになったことを背景に、2012 年に日本環境感染症学会において「多剤耐性グラ
31 ム陰性桿菌感染制御のためのポジションペーパー」がまとめられるなど、国内でも多
32 剤耐性グラム陰性桿菌は警戒されている。(参照 [161](#))

33
34

1 **VI. 食品健康影響評価**

2 **1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方**

3 評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特
4 定したハザードの定性的な評価を実施した。

5 各評価に当たっては、原則として、[表 4938](#)に示した考え方に基づき、主に三つの判
6 断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

7

8 **表 49 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方**

	判断項目	評価区分	
発生 評価	① ハザードの出現に係る情報（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）が懸念されるか	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」：ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
暴露 評価	① ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（食肉処理工程、流通経路等）が懸念されるか	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」：ハザードの暴露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響 評価	① 対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ（きわめて高度に重要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。

② ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか ③ その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」1項目 又は「中」2項目以上	「中程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
	「大」0項目 かつ「中」1項目	「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

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

2. 発生評価について

(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

大腸菌等のグラム陰性桿菌におけるコリスチンを含むポリミキシン類への耐性獲得機構としては、従来、染色体上の遺伝子が関与する二成分調整系等の変化による LPS の構造変化が知られていたが、2015 年に中国においてプラスミド等の可動性遺伝因子上に存在するコリスチン耐性に関与する *mcr-1* 遺伝子が新たに報告され、現在のところ、*mcr-10*までコリスチン耐性遺伝子ファミリーが知られている。中国での報告を受け国内でも調査したところ、2000年以降、牛、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラから *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子が検出されているが、2007年に病豚から採取された大腸菌及び2008年に健康豚から採取された大腸菌から *mcr-1* 遺伝子が分離された。2015年に採取された健康家畜由来大腸菌及び病畜由来サルモネラの *mcr* の同遺伝子保有率はいずれも 2.0%以下であった。

mcr 遺伝子は、大腸菌及びサルモネラの同種間又は腸内細菌科細菌の異種間において伝達することが確認されている。また、国内の家畜における *mcr* 遺伝子のプラスミドとしての拡散が示唆されている。*mcr-1* 遺伝子は、大腸菌間又は他菌種間で伝達することが示されている。ただし、細菌が一部の *mcr-1* 遺伝子保有プラスミドを獲得保有することによる、増殖性の低下、血清感受性の増強等の適応負担が確認されているについては不明であることから、今後、*mcr* 同遺伝子の保有率がコリスチンの使用量の変化増減に伴い変動する可能性があると考えられた。

mcr 遺伝子のコリスチンに対する感受性に及ぼす影響については、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子に比べて *mcr-1* 遺伝子は実験室系統大腸菌株のコリスチンの感受性を低下させること、染色体性及びプラスミド性のコリスチン耐性機構には相乗又は相加効果がみられることが報告されている。国内の健康家畜由来大腸菌及び病畜由来サルモネラから分離された *mcr* 遺伝子保有株に対するコリスチンの MIC は 2～32 µg/mL を示し、コリスチンに対して感性と判定された株でも *mcr* 遺伝子を保有する株がみられ

1 た。(大腸菌及びサルモネラ：懸念は中程度)。

2 家畜への投与試験等の報告では薬剤耐性決定因子の調査はされておらず、また、国
3 際的に推奨されている薬剤感受性試験でコリスチンに対して感性と判定された株が
4 *mer-1* 遺伝子を保有する等、家畜に対するコリスチンの使用と耐性選択の関係や、同
5 遺伝子のコリスチンに対する感受性に及ぼす影響等について不明な点もある。

7 (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

8 コリスチンは、国内の家畜に対して 50 年以上使用されており、いる。JVARM 等に
9 おいてコリスチンの販売量、家畜由来細菌のコリスチンに対する感受性等が 1999 年
10 以降調査されている。おり。

11 大腸菌については、2000～2017~~5~~年の健康家畜由来株大腸菌のコリスチンに対する
12 感受性に大きな変動はなく、MIC が 4 µg/mL 以上を示す耐性株の割合は 1.11.0～
13 4.64.7%程度と概ね維持されている。また、同由来株大腸菌において、コリスチンに加
14 え、ヒト医療で重要なフルオロキノロン及び第三世代セファロsporin系抗生物質全
15 てに耐性を示す株並びにカルバペネム耐性を示す株は、現時点で確認されていない。
16 一方で、病畜由来大腸菌に対しては、コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上となる株の
17 割合が高い (豚：約 40%、牛：約 20%、鶏：約 2%) 傾向にある。

18 サルモネラについては、2000～2017 年の健康家畜由来株のコリスチンに対する感
19 受性に大きな変動はなく、MIC が 4 µg/mL 以上を示す耐性株の割合は、農場由来株
20 (2000～2007 年) で 0～16%、食鳥処理場における肉用鶏由来株 (2012～2017 年)
21 で 2.2%程度と概ね維持されている。

22 なお、大腸菌、サルモネラともに病畜由来株ではコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以
23 上となる株の割合が高い傾向にあった。

24 **【浅井専門委員】**

病畜由来株と健康家畜由来株で分布が違うという点について、病畜由来株の話在前面
に出すとリスクとして過大評価になると懸念する。

【事務局】

大腸菌、サルモネラの健康家畜由来株の情報を詳細に記載し、病畜の情報はなお書き
で触れる構成に修正しました。

25 中国では、コリスチンの飼料添加物としての使用が禁止され、生産量が減少すると
26 ともに、家畜由来コリスチン耐性大腸菌の検出頻度の低下が認められている。日本で
27 も、2018 年にコリスチンの飼料添加物としての使用禁止及び動物用医薬品の第二次
28 選択薬としての位置付けが行われたことから、今後コリスチンの使用量が増加しない
29 限りにおいては、家畜由来大腸菌及びサルモネラにおけるコリスチン耐性率が上昇す
30 る可能性は低いと考えられる。

31 なおまた、コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上となる株の中に *mcr-1* 遺伝子を保有
32 する株が多いという現象はみられるものの、*mcr-1* 遺伝子を保有しなくても、コリ
33

1 スチンの MIC が 4 µg/mL 以上となる株も少なからず存在する点にも留意する必要が
2 ある (大腸菌及びサルモネラ；懸念は小さい中程度)。
3

【田村専門委員】

健康家畜からのコリスチン耐性株の分離率が低く、リスク管理措置がとられたことから今後増加することも考えられないため、懸念は「小さい」に変更してはどうか。

【事務局】

田村専門委員から提供いただいた、中国で飼料添加物としての使用禁止後にコリスチン耐性率が下がった報告に基づき、日本でも今後耐性率が上昇する可能性は低いと予想される (WGの判断) 旨の追記を行い、懸念は「小さい」に変更しています。評価の理由及び結果について御意見をお願いいたします。

4
5 **(3) 発生評価に係るその他要因 (薬物動態、使用方法、使用量等)**

6 硫酸コリスチン製剤を使用対象動物である牛、豚及び鶏に定められた投与ルート経
7 路である経口投与を行ったとき、消化管からの吸収は極めて低く、生体内に蓄積され
8 ることなく、短時間に速やかに体内から消失する。

9 硫酸コリスチンは家畜に対して 50 年以上使用されている。動物用医薬品としては、
10 要指示医薬品として獣医師の処方せん又は指示により使用される。有効菌種は、大腸
11 菌、サルモネラ 及び、カンピロバクター 及び 緑膿菌で、子牛及び子豚の 第一次選択薬
12 が無効の場合の細菌性下痢症の治療に使用されている。畜種別ではほぼ全てが豚に対
13 するもので、2014 年の使用量は 2005 年から 2017 年にかけて増加 (3,459 kg (力価)
14 →19,9809,971 kg (力価)) していたが、この増加については、同一部期間時期で浮
15 腫病の増加が報告されており、これコリスチン使用量の増加と関連している可能性も
16 考えられている。その後、2018 年に第二次選択薬に位置付けられ、2018 年は使用量
17 が減少した (19,980kg (力価) →12,335kg (力価))。

18 なお、飼料添加物としての硫酸コリスチンは、飼料が含有している栄養成分の有効
19 な利用の促進を目的として牛、豚及び鶏に対して使用されていたが、2018 年 7 月に
20 飼料添加物としての指定が取り消され、現在は使用されていない。2015 年の使用量
21 は 2005 年から減少していた (31,644 kg→27,782 kg)。畜種別では 2015 年の推計と
22 して、豚 (約 70%) に次いで鶏 (約 20%) の使用量が多かった。2008~2017 年の
23 JVARM の調査においては、飼料添加物の使用量が多かった豚及び肉用鶏 (豚:約 70%、
24 鶏:約 20%) に由来する大腸菌は、mcr-1 遺伝子保有株の割合が牛に比べて高い傾向
25 にあった (2017 年では、牛:0.40%、豚:3.67-5%、肉用鶏:3.32-7%)。今後、飼料
26 添加物の使用が無くなること等による使用量の変化に伴い、農場におけるコリスチン
27 耐性菌及びコリスチン耐性に関与する遺伝子等の発生動向が変化する可能性がある。
28 について、継続的な情報収集により注意を払う必要があると考えられる (大腸菌及び
29 サルモネラ；懸念は小さい中程度)。
30

【田村専門委員】

リスク管理措置で使用量が半減していることから、懸念は「小さい」に変更してはどうか。

【事務局】

御指摘を踏まえ、結果を「小さい」に修正しています。第1版の時点からは飼料添加物の使用がなくなり、動物用医薬品の使用量も2017年→2018年では減少していますが、2019年についてはまだデータが無く、引き続き減少するかは分からない状況です。以上を踏まえ、評価の理由及び結果について御意見をお願いいたします。

1
2 **(4) 発生評価の結果**

3 発生評価の結果を表 5039 に示した。

4 硫酸コリスチンは家畜に対して 50 年以上使用されているが、健康家畜由来大腸菌
5 及びサルモネラのコリスチンに対する感受性は概ね維持されている。大腸菌等を含む
6 グラム陰性桿菌におけるコリスチンを含むポリミキシン類への耐性獲得機構としては、
7 従来染色体上の遺伝子の関与が知られていたが、2015 年に中国において *mcr-1* 遺伝
8 子の発見が報告された。これを受けて、国内外で *mcr-1* 遺伝子の保有状況が調べられ
9 た。海外では、一部の国で健康家畜由来株の *mcr-1* 遺伝子保有率が 10%以上である動
10 物種が報告されている。海外のコリスチン耐性株又は *mcr-1* 遺伝子分離に関する報告
11 では、コリスチンの畜種別も含めた使用状況を併せて報告している文献は限られてお
12 り、国によっては家畜に対するコリスチンの使用状況は国内とは異なる場合もあると
13 考えられる。また、欧州では家畜にコリスチンを使用することの公衆衛生及び動物衛
14 生への影響について 2016 年に再評価が行われ、その結果、ヒト医療分野への重要性
15 を考慮し、可能な限りコリスチンの使用を減らすべき等の勧告がなされた。

16 国内では 2000 年以降、牛、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラから *mcr-1*、*mcr-*
17 *3* 及び *mcr-5* 遺伝子が分離されているが、2015 年に採取された健康家畜由来大腸菌
18 及び病畜由来サルモネラの *mcr* 遺伝子保有率はいずれも 2.0%以下であった。2007 年
19 以降に分離された病豚由来大腸菌で *mcr-1* 遺伝子保有株が報告され、2015 年に分離
20 された健康家畜由来大腸菌の同遺伝子保有率は 2.0%であった。*mcr-1* 遺伝子は
21 大腸菌及びサルモネラの同種間又は他の腸内細菌科細菌との間で伝達することが示されてい
22 る。また、国内の家畜において、*mcr* 遺伝子のプラスミドとしての拡散が示唆されて
23 いる。ただし、現時点で細菌が *mcr-1* 遺伝子又は *mcr-3* 遺伝子を保有
24 プラスミドを獲得することによる、増殖性の低下、血清感受性の増強等の適応負担が確認されている
25 による適応負担については不明であることから、今後、*mcr* 同遺伝子の保有率がコリ
26 スチンの使用量の変化増減に伴い変動する可能性がある。したがって、農場における
27 抗菌性物質の使用量、コリスチン耐性菌及びコリスチン耐性に関与する遺伝子等の動
28 向等について、継続的な情報収集により注意を払う必要があると考えられる。

1

表 50 発生評価の内容

区分	評価項目		大腸菌	<u>サルモネラ</u>
発生評価	評価結果		<u>低度</u> <u>中等度</u>	<u>低度</u>
	各項目の 評価	① ハザードの出現に係る懸念	中程度	<u>中程度</u>
		② ハザードの感受性に係る懸念	<u>小さい</u> <u>中程度</u>	<u>小さい</u>
		③ その他要因に係る懸念	<u>小さい</u> <u>中程度</u>	<u>小さい</u>

2

3

3. 暴露評価について

4

(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

5

大腸菌及びサルモネラは牛及び豚及び鶏の腸内に存在し、かつ食肉中で生存が可能であることから、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性がある。

6

7

コリスチン耐性大腸菌及びサルモネラ株がヒトの腸内細菌叢として定着する可能性の高低について、マウス全身感染モデルを用いた調査が行われており、mcr-1 遺伝子及び mcr-3 遺伝子保有プラスミドの獲得が生体内での菌の増殖に大きな影響を与え、感性菌と競合する際の定着性を低下させることが示唆されている。の知見は現時点ではない。

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

コリスチン耐性が細菌間で伝達される可能性については、プラスミド上の mcr-1、mcr-3 及び mcr-5 遺伝子が、大腸菌間やサルモネラと大腸菌の間等の組合せで水平伝達した事例が報告されている。国内家畜由来 mcr-1 遺伝子保有大腸菌をドナーとした試験では、K. pneumoniae 及び E. cloacae への伝達を確認されたが、ヒト臨床由来 MDRP 及び MDRA への伝達は認められなかった。また、国内で分離された家畜、食肉及びヒト由来コリスチン耐性大腸菌及びサルモネラの間で、世界的に拡散している約 60kbp のレプリコン型 Incl2 の mcr-1 保有プラスミドが広がっており、大腸菌、サルモネラ等のヒトが保有する細菌に mcr 遺伝子が伝達する可能性いることが示されている。(大腸菌及びサルモネラ：懸念は中程度)。

21

22

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

23

24

25

26

27

28

29

30

31

牛及び豚由来食品(ひき肉)の大腸菌の陽性率は多くの年で 60~70%と高いが、国産の市販食肉由来大腸菌を対象とした調査では、牛肉及び豚肉からはコリスチン耐性株はほとんど検出されていない(牛肉 1/104 検体、豚肉 2/103 検体)。同調査において鶏肉検体(103 検体中 9 検体)由来株では mcr-1 遺伝子の保有が報告されているが、牛肉及び豚肉由来コリスチン耐性株からは検出されなかった。なお、その他の調査では、国産鶏肉(11/88 検体)と比較すると分離率は低いが、国産豚肉(1/55 検体)からも mcr-1 遺伝子保有株が分離されている。

牛及び豚由来食品(ひき肉)のサルモネラの陽性率は多くの年で 10%以下と大腸菌よりも低い。国産の市販食肉由来サルモネラを対象とした調査では、2006 年に鶏肉由

1 来株でコリスチン耐性株（1/100 株）が検出されているが、牛肉及び豚肉由来のコリ
2 スチン耐性株及び *mcr* 遺伝子保有株は検出されていない（大腸菌及びサルモネラ：懸
3 念は小さい）。

5 (3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）

6 牛及び豚及び鶏由来食品の大腸菌の陽性率は高いものの、これらの畜産食品の摂
7 取が直接的に感染症を引き起こすのではなく、感染症の原因となる可能性としては、
8 コリスチン耐性菌がヒト腸内細菌叢として定着し、医療環境等を汚染することが挙げ
9 られる。一方、これらの食品が加熱調理等により適切に消費される限りにおいて、そ
10 の程度は低いと考えられる。

11 サルモネラについては、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおい
12 ては、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えた。

13 また、薬剤耐性の大腸菌及びサルモネラが原因となる食中毒については、調理前の
14 手洗いや食材を十分加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるもの
15 と考えた（大腸菌及びサルモネラ：懸念は小さい）。

16 なお、食肉由来大腸菌のコリスチン感受性に関する報告は限られており、今後の情
17 報収集が重要であると考えられる。

19 (4) 暴露評価の結果

20 暴露評価の結果を表 5140 に示した。

22 表 51 暴露評価の内容

区分	評価項目	大腸菌	サルモネラ	
暴露評価	評価結果	低度	低度	
	各項目の 評価	① 生物学的特性に係る懸念	中程度	中程度
		② 食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい
		③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい

24 4. 影響評価について

25 (1) 当該疾病治療における重要度

26 「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、コリスチンは「ある特定のヒ
27 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」と
28 して、「ランク I：きわめて高度に重要」とされている。注射用コリスチンメタンスル
29 ホン酸は、ヒト医療において 1960～1970 年代に使用されていたが、腎機能障害等の
30 発現頻度が高く、他の抗菌薬の開発とともに使用頻度が減少し発売が中止されていた。
31 しかしながら、近年多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が臨床的な問題となったことを背
32 景に、国内では 2015 年にヒト用コリスチン注射薬が承認・再発売された。承認に当
33 たっては、グラム陰性菌に対し有効性が期待される他の 3 系統の抗菌薬に耐性を示す
34 場合にのみ使用することといった使用上の注意が付されている。また、コリスチン注

1 射薬は MDRP、MDRA 及び CRE 感染症の推奨薬とされている (大腸菌：ランク I
2 かつ推奨薬(CRE 感染症)、どちらも該当し、懸念は大きい)。

3 一方、非チフス性サルモネラ感染症においては、第一選択としてフルオロキノロン
4 系薬等が推奨されており、コリスチンの使用は推奨されていない (サルモネラ：ラン
5 ク I だが推奨薬ではなく、懸念は中程度)。

6 **【浅井専門委員】**

サルモネラも腸内細菌科細菌ではないか？

【事務局】

サルモネラも腸内細菌科細菌ですが、P39でCREを以下のように定義しているため、サ
ルモネラは評価書を通して、CRE感染症の起因菌としては扱っていません。そのた
め、推奨薬も非チフス性サルモネラ感染症に関して記載をしております。

(以下、P39抜粋)

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。他に、
K. oxytoca、*Serratia*属菌、*Enterobacter*属菌、*Citrobacter*属菌」とされている。

7
8 **(2) 当該疾病の重篤性**

9 コリスチンの使用が推奨される CRE 感染症の起因菌である CRE は、大腸菌等の常
10 在菌的な性格の強い細菌を発生母体としている。常在菌としての大腸菌による、食品
11 を介した感染症の明確な発生件数は不明である。また、現時点では国内においてコリ
12 スチン耐性の大腸菌による死亡事例の報告は極めて稀である。しかしながら、CRE 感
13 染症等の多剤耐性菌感染症は、臨床上的影響が大きく、これらの細菌が *mcr-1* 遺伝子
14 等によりコリスチン耐性を獲得し院内感染の起因菌となった場合には、治療の難渋化
15 が予想される (大腸菌：懸念は中程度)。

16 サルモネラ感染症については、~~食品を介した感染症の発生数が多いとともに、~~症状
17 が重篤化する可能性は否定できないと考えた (サルモネラ：懸念は大きい)。

18
19 **(3) 影響評価に係るその他要因 (代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等)**

20 多剤耐性ではない大腸菌による感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質
21 やセファロスポリン系抗生物質等の、コリスチンとは系統の異なる抗菌性物質が推奨
22 薬とされている。

23 現時点で、国内のヒト臨床分野における CRE 等の報告は限られており、コリスチ
24 ンの使用頻度は低いと考えられる。~~また~~国内のヒト臨床分離株において、~~から~~*mcr-*
25 *1* 遺伝子が極めて少ない事例ではあるが検出されており、カルバペネム耐性遺伝子を
26 同時に保有する株も分離されている分離されたとの報告は現時点までない。

27 サルモネラについては、現時点においてコリスチンは非チフス性サルモネラ感染症
28 の治療に用いられておらず、コリスチン耐性そのものは臨床上的影響をもたらさない。

29 しかしながら、大腸菌又はサルモネラが耐性遺伝子を他の常在菌又はヒトの病原菌

1 に伝達する可能性及び *mcr* 遺伝子を保有するプラスミド等の可動性遺伝因子上で他
2 の薬剤耐性遺伝子と共存することによって治療効果を妨げる可能性があることからコ
3 リスチン耐性化への注意が必要である。MDRP、MDRA、CRE 等の多剤耐性菌が *mcr*-
4 1 遺伝子等によりコリスチン耐性を獲得した場合には代替薬がほとんどなくなる可能
5 性があると考えられるが、*mcr* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした接合伝達試験では、
6 MDRP 及び MDRA への伝達は確認されなかった（大腸菌：懸念は中程度大きい、サ
7 ルモネラ：懸念は小さい中程度）。

【田村専門委員】

医療でコリスチンが求められるMDRP、MDRA、CRE感染症の発生は世界に比べて
日本は非常に少ないと言われる。この内、研究班での試験でMDRPとMDRAへは
*mcr*遺伝子がフィルターメイティング法でも接合伝達しなかった。また、世界的にも
コリスチン耐性緑膿菌やアシネトバクターの分離は非常に稀。CREが*mcr*遺伝子を獲
得すれば非常に問題ではあるが、懸念は「中程度」としてはどうか。

【事務局】

大腸菌について、第1版でもCRE等の多剤耐性菌の報告は限られているとしていたた
め、研究班の伝達試験の結果を踏まえて「大きい」→「中程度」と変更する案に修正
しています。

田村専門委員の御指摘のとおりCREについては伝達の可能性が残っているため、「中
程度」とすることが出来るかについて御意見をお願いいたします。

【浅井専門委員】

他菌種への伝播はサルモネラを考えるより、サルモネラへ*mcr*を供与する菌ならサル
モネラと同じ役割を果たす。

また、多剤耐性サルモネラが国内でも見られているが、大腸菌と同様にカルバペネム
の耐性を獲得した場合はコリスチンが治療薬になるのか。現状ではホスホマイシンが
多いのではないか。現在の状況では「小さい」としても良いと考える。

【事務局】

JAID/JSC感染症治療ガイド2019では、第一選択としてLVFX、CPFX、第二選択と
してAZM、CTRXが挙げられています。多剤耐性サルモネラの治療薬としてコリス
チンが使用されるかについては確認ができませんでした。

評価書案については、現時点でコリスチン以外の薬剤で治療が可能という前提で、サ
ルモネラの懸念を「小さい」に変更しています。

9
10

1 (4) 影響評価の結果

2 影響評価の結果を表 5241 に示した。

3 医療分野における現状を総合的に考慮すると、ハザードに起因する感染症に対する
4 コリスチンの治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中等度高度であ
5 ると考えた。

7 表 52 影響評価の内容

区分	評価項目	大腸菌	サルモネラ	
影響評価	評価結果	中等度 高度	中等度	
	各項目の 評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	大きい どちらも該当	中程度
		② 当該疾病の重篤性に係る懸念	中程度	大きい
		③ その他要因に係る懸念	中程度 大きい	小さい 中程度

8 5. リスクの推定について

9 (1) リスクの推定の考え方

10 評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果か
11 ら、ハザードのリスクを推定した。

12 リスクの推定に当たっては、原則として、表 5342 に示した考え方に基づき、発生
13 評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

14 なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合
15 等にあつては、表 5342 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くす
16 ること等、リスクを総合的に推定することが必要であると考ええる。

1

表 53 リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
① 発生評価	② 暴露評価	③ 影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

2

3

(2) リスクの推定の結果

4

[VI. 2～4]の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを評価した結果、ハザードによるリスクは低度中等度と判断した。

6

7

表 54 リスクの推定の内容

区分	評価項目	大腸菌	<u>サルモネラ</u>	
リスクの推定	評価結果	<u>低度</u> <u>中等度</u>	<u>低度</u>	
	各項目の 評価	① 発生評価 (スコア)	<u>低度(1)</u> <u>中等度(2)</u>	<u>低度(1)</u>
		② 暴露評価 (スコア)	低度(1)	<u>低度(1)</u>
		③ 影響評価 (スコア)	<u>中等度(2)</u> <u>高度(3)</u>	<u>中等度(2)</u>
		(スコア合計)	<u>(4)</u> (6)	<u>(4)</u>

8

9

1 **6. 食品健康影響評価について**

2 以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での家畜に使用
3 する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考
4 えた。

5
6 (1) 硫酸コリスチンが、動物用医薬品 又は飼料添加物 として家畜に使用された結果とし
7 てハザードが選択され、これらの家畜牛及び豚 由来の畜産食品を介してヒトがハザ
8 ードに暴露され、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は否
9 定でき ないが、総合的にリスクを推定した結果、リスクの程度は 低度中等度 である
10 と考えた。

11
12 (2) なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分
13 とはいえ、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考
14 えるため、今回、ハザードの特定において、サルモネラについて現時点でリスク評価
15 に必要な知見が十分にあるとは言えないことから、大腸菌のみをハザードとしてリ
16 スク評価を行った。大腸菌については、mer-1 遺伝子を始めとした新たな耐性機構及
17 びその影響については、国際的にもいまだ十分な情報が得られていないと考えるた
18 め、国内外国際機関 における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要
19 である。
20

1 VII. その他の考察

2 1. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

3 家畜における全国的な薬剤耐性菌のモニタリングとして、1999年からJVARMが実
4 施されている。2008年からは大腸菌及びカンピロバクターについては、国内の都道府県
5 を2ブロックに分けて、2年で全国を調査する体制、サルモネラについては、ブロック
6 分けをせず、国内の病性鑑定材料から分離した菌の調査が行われている。また、病畜由
7 来細菌のモニタリングにおいて、病性鑑定材料由来細菌の薬剤感受性を調査している。
8 なお、2016年からは健康家畜については、と畜場又は食鳥処理場において採取した細菌
9 の薬剤感受性調査に移行した。

10 JVARMにおけるデータから、2000～2017~~5~~年の健康家畜由来大腸菌及びサルモネラ
11 のコリスチンに対する感受性に大きな変動はなく、MICが4 µg/mL以上を示す耐性株
12 の割合は、大腸菌で1.11.0～4.64.7%、農場由来サルモネラ(2000～2007年)で0～16%、
13 食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラ(2012～2017年)で2.2%程度と概ね維持さ
14 れている。2015年に中国において新たに2000年以降、牛、豚及び鶏由来の大腸菌及び
15 サルモネラからプラスミド媒介性のmcr-1、mcr-3及びmcr-5遺伝子が検出されている
16 が、2015年に採取された健康家畜由来大腸菌及び病畜由来サルモネラのmcr遺伝子保
17 有率はいずれも2.0%以下であった。が報告された。国内では、2007年に病豚から採取
18 された大腸菌及びJVARMにおいて2008年に健康豚から採取された大腸菌からmcr-1
19 遺伝子が分離され、2015年に採取された健康家畜由来大腸菌の同遺伝子保有率は2.0%
20 であった。~~mcr-1~~遺伝子は大腸菌及びサルモネラの同種間又は腸内細菌科細菌の異種間
21 において伝達することが確認されており、国内の家畜におけるmcr遺伝子のプラスミド
22 としての拡散が示唆されている。ただし、細菌がmcr遺伝子保有プラスミドを保有する
23 ことによる、増殖性の低下、血清感受性の増強等の適応負担が確認されている間又は他
24 の腸内細菌科細菌との間で伝達することが示されていることから、今後、同遺伝子の保
25 有率がコリスチンの使用量の変化増減に伴い変動する可能性があると考えられた。しか
26 しながら、国際的に推奨されている薬剤感受性試験でコリスチン感性と判定される株が
27 mcr-1遺伝子を保有する等、コリスチン耐性へのmcr-1遺伝子の寄与や、同遺伝子が関
28 与する耐性機構と染色体上の遺伝子が関与する耐性機構との連関については不明な点
29 も多い。なお、硫酸コリスチンの有効菌種であるカンピロバクターのコリスチンに対す
30 る感受性については、現時点で調査されていない。

【浅井専門委員】

カンピロバクターのデータがないことを言及しても良いのではないかと。

【事務局】

[VII. 2]で有効菌種としてカンピロバクターに触れている部分に対してコメントをい
ただきました。記載の流れとして、[VII. 1]でJVARMのデータに触れている部分に
追記案を作成しております。追記の要否、記載場所及び記載内容について御確認をお
願いたします。

1 薬剤耐性菌のモニタリングについては、2016年4月に策定された「薬剤耐性（AMR）
2 対策アクションプラン」において、ヒト、動物等の垣根を越えた統合的なワンヘルス動
3 向調査体制を確立・強化することとされている。特に、家畜等への抗菌性物質の使用に
4 より選択される薬剤耐性菌の評価の実施に当たっては、家畜－食品－ヒトという一連の
5 過程の中で薬剤耐性菌の動向を把握することが重要である。このため、家畜分野におい
6 ては、引き続き、コリスチン耐性及び *mcr-1* 遺伝子を含む薬剤耐性菌の発生状況を的確
7 にモニタリングすること、また、最新の科学的知見・情報を踏まえた上で、分離された
8 薬剤耐性菌の遺伝子解析等による薬剤耐性決定因子の保有状況等の詳細な情報を収集
9 することが必要である。食品分野においては、薬剤耐性菌の動向調査・監視体制の確立
10 に向けた調査研究を実施することが重要である。

11 抗菌性物質の使用量のモニタリングも、リスク分析の全ての段階で有用である。動物
12 用医薬品及び飼料添加物について動物種ごとの販売量等を引き続き集計すること、また、
13 諸外国の方法等を参考として、動物種ごとの抗菌性物質使用量の評価推計方法を検討し
14 把握することが必要である。浅井専門委員指摘

16 2. リスク管理措置の徹底について

17 家畜に使用する硫酸コリスチンは、牛及び豚の細菌性下痢症の治療を目的に使用され
18 る硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品並びに飼料が含有している栄養成分
19 の有効な利用の促進を目的に使用される抗菌性飼料添加物として、国内の家畜に対して
20 50年以上使用されてきた。2017年1月に食品安全委員会が通知した評価結果を受
21 け、農林水産省は動物用医薬品について2018年4月から第二次選択薬に位置付けると
22 ともに、2018年7月には飼料添加物としての指定を取り消した。これを受け、2018年
23 は動物用医薬品の使用量が減少している（19,980kg（力価）→12,335kg（力価））。

24 動物用医薬品としては、有効菌種は、大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターで、子
25 牛及び子豚の細菌性下痢症の治療薬として承認されている。畜種別ではほぼ全てが豚に
26 対するもので、2014年の使用量は2005年から増加（3,459kg（力価）→9,971kg（力
27 価））していたが、この増加については同時期の浮腫病の増加との関連も指摘された。
28 一方、飼料添加物としての硫酸コリスチンは、牛、豚及び鶏に対して使用されている。2015
29 年の使用量は2005年から減少していた（31,644kg（力価）→27,782kg（力価））。畜種
30 別の使用量は2015年の推計として、豚（約70%）に次いで鶏（約20%）の使用量が多
31 かった。

32 現時点で、健康家畜由来大腸菌のコリスチン感受性は維持されていると考えられたが、
33 *mcr-1* 遺伝子は、大腸菌間又は他菌種間で伝達することが示されている。ただし、細菌が
34 *mcr-1* 遺伝子を保有することによる適応負担については不明であることから、今後、同
35 遺伝子の保有率がコリスチンの使用量の増減に伴い変動する可能性があると考えられ
36 た。*mcr-1* 遺伝子等のコリスチン耐性の詳細について不明な点はあるが、コリスチンが
37 ヒト医療における多剤耐性グラム陰性桿菌に対する最終選択薬であることを考慮すれ
38 ば、家畜に対する硫酸コリスチンの使用方法は引き続き注意深く検討されるべきである。
39 特に飼料添加物としての使用については、ヒト医療における重要性を踏まえたリスク管
40 理措置の強化について検討する必要がある。また、動物用医薬品としての使用について

1 ~~も、適応症や有効菌種を適切に設定するとともにより一層の慎重使用を徹底する等のリ~~
2 ~~スク管理措置の強化が必要である。なおまた、リスク管理措置の強化によって当たっ~~
3 ~~ては、フルオロキノロン系抗菌性物質やセファロsporin系抗生物質等の既に二次選択薬~~
4 ~~として家畜に使用されている、ヒト医療において重要な抗菌性物質がコリスチンの代替~~
5 ~~として使用されないよう十分留意する必要がある。また、テトラサイクリン系抗生物質~~
6 ~~は、「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」の動物分野において数値目標を掲げた~~
7 ~~耐性菌の分布に関わる成分の一つである。飼料添加物としてのコリスチンの使用量は、~~
8 ~~現在減少傾向であるが、コリスチンのリスク管理措置の強化に当たって、テトラサイク~~
9 ~~リン系飼料添加物の増加につながらないよう十分留意する必要がある。~~

11 ~~3. 食品健康影響評価の見直しについて~~

12 ~~今回の評価に当たっては、ハザードの特定において、サルモネラについて現時点でリ~~
13 ~~スク評価に必要な知見が十分にあるとは言えないことから、大腸菌のみをハザードとし~~
14 ~~てリスク評価を行った。大腸菌については、詳細な科学的な知見や情報が国内外で収集~~
15 ~~されつつあることから、引き続き新たな科学的知見・情報等の収集を行い、必要に応じ~~
16 ~~て再度評価を実施することが重要であると考えられる。サルモネラについては、その見~~
17 ~~直しの際に、再度リスク評価を行うことについて検討することとする。~~

1 <別紙 検査値等略称>

略称	名称
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant enterobacteriaceae)
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)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
ESBL	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase)
EU	欧州連合 (European Union)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JVARM	我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)
L-Ara4N	4 アミノアラビノース (4-amino-4-deoxy-L-arabinose (又は 4-amino arabinose))
MDRA	多剤耐性アシネトバクター菌 (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 (Minimum Inhibitory Concentration)
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 (methicillin - resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
PCU	個体数調整単位 (population correction unit)
PEtN	ホスホエタノールアミン (phosphoethanolamine)
STEC	志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i>)
VTEC	Vero 毒素産生性大腸菌 (Vero toxin-producing <i>Escherichia coli</i>)

2

3

1 **【別紙参考資料：グラム陰性菌におけるペプチド系抗生物質に対する耐性機構】** **【事務局**
2 **では更新していません。】**

3 1. グラム陰性菌の外膜の構造

4 グラム陰性菌の細胞膜は内膜—細胞壁—外膜から構成される。外膜は、外側の LPS と
5 内側のリン脂質の 2 重層で構成されている。(参照 63)(参照 64)(参照 66) LPS は外膜側
6 (内側) から外側に向かってリピド A (lipid A) —KDO₂ (ketodeoxyoctanoic acid) —
7 コア多糖 (core polysacchhalide) —O 抗原多糖で構成されている。

- 8 ・O 抗原多糖領域は菌属、菌種において多様性がある。
- 9 ・コア多糖領域は細菌の菌属、菌種において大きな違いはない。内部コア (inner core)
10 と外部コア (outer core) に分けられる。内部コアはリン酸塩 (phosphate) 及び 2-keto-
11 3-deoxy-octulosonic acid (KDO) 等を含んでいる。
- 12 ・リピド A は 2 分子のグルコサミンに脂質が結合し外膜に埋め込まれている。2 分子の
13 グルコサミンの 1 位と 4'位の C にリン酸基がエステル結合をしている。KDO₂—リピ
14 ド A は細菌の膜構造を維持し細菌の生育に必須の物質である。
- 15 ・コア多糖とリピド A にはリン酸基等が結合し、全体として陰性に荷電している。これ
16 らの部位には Mg²⁺等の 2 価の陽イオン原子が電氣的に結合し、外膜構造を保つ役割を
17 している。細菌において Mg²⁺は細胞膜やリボソームを安定化させる役割を担っている。
18 また、ATP が要求 (必要) される反応に必須の原子である。細菌の Mg²⁺の 3 分の 1 は
19 LPS に存在し、LPS は細菌の Mg²⁺の貯蔵庫と考えられている。(参照 62)

21 2. 細菌の宿主生体への感染と宿主の抗菌性ペプチドによる自然感染防御機構

22 (参照 63)(参照 65)(参照 66)(参照 67)(参照 68)

23 細菌が宿主生体に感染症を発症させるためには宿主組織に定着、増殖しなければならない。
24 しかしながら、感染後宿主組織に侵入した細菌は、宿主の自然感染防御機構に遭
25 遇する。それらは各々の組織に存在する各種抗菌性ペプチドによる抗菌作用や、好中球
26 やマクロファージ等の免疫細胞による食菌作用等がある。

27 マクロファージは、食菌後、細胞内の抗菌性ペプチドにより殺菌する。抗菌性ペプチ
28 ドは生体の自然免疫において重要な物質で、各種の食細胞や臓器組織において各種の抗
29 菌性ペプチドが生産される。これらの抗菌性ペプチドは、陽性荷電、両親媒性
30 (amphipathic) で広域殺菌作用を有し、細菌の細胞膜に対する小孔 (pore forming)
31 活性により細菌細胞膜を破壊する。抗菌性ペプチドは、細菌の LPS のコア多糖及びリ
32 ピド A のリン酸基等の陰性荷電物質に電氣的に結合し、細菌細胞膜を破壊し殺菌する。
33 一方、細菌はこれらの抗菌性ペプチドに対して抵抗する機構を進化の過程で獲得してき
34 ている。

35 これらの機構はグラム陰性菌においてほぼ同様の機構が存在するが、歴史的に *S.*
36 *Typhimurium* において詳しく研究されている。

1 (1) 誘導による可逆的抗菌性ペプチド (コリスチン) 耐性発現

2 (参照 62)(参照 63)(参照 65)(参照 66)(参照 162)(参照 163)(参照 164)(参照 165)(参照
3 166)(参照 167)(参照 168)(参照 169)(参照 170)(参照 171)

4 *S. Typhimurium* においては、抗菌性ペプチドに対する耐性機構の発現調節機構と
5 して PhoP/PhoQ 及び PmrA/PmrB の 2 種類の二成分調節系が報告されている。

6 PhoQ 及び PmrB はセンサーキナーゼ (sensor / kinase) タンパク、PhoP 及び PmrA
7 は調節 (regulator) タンパクである。PhoQ 及び PmrB は、それぞれのセンサーに特
8 異的な外的環境の物理的・化学的情報を感知し²⁵、自らがリン酸化され²⁶、次に PhoP、
9 PmrA をそれぞれリン酸化²⁷することにより活性化する。活性化された PhoP 又は
10 PmrA は、それぞれのタンパクに対応する制御遺伝子 C の特異的なプロモーター領域
11 に結合し、それらの遺伝子の mRNA の合成を促進させる²⁸。

12 PmrA による制御遺伝子は 6 種類報告されている。この中で、LPS を修飾する物質
13 を生産する最も一般的な遺伝子は、7 個の遺伝子で構成される *arnBCADTEF* 遺伝子
14 群、3 個の遺伝子で構成される *pmrCAB* 遺伝子群及び *cptA* 遺伝子である。最終産物
15 として前者は L-Ara4N (4-amino-4-deoxy-L-arabinose)、後者の 2 種類の遺伝子 (群)
16 は PEtN (phosphoethanolamine) を生産する。これらはいずれも陽性荷電物質で L-
17 Ara4N はリピド A のグルコサミンの 4'位の C のリン酸基に結合 (置換) する。そし
18 てリピド A の陰性荷電が 0 となる。PEtN は 1 位 C のリン酸基に結合 (置換) する。
19 これによりリピド A の陰性荷電が-1.5 から-1 となり、陽性荷電抗菌性ペプチドのリピ
20 ド A への結合が阻害される。(参照 62)(参照 63)(参照 64)(参照 66)(参照 162)(参照
21 172)(参照 173)(参照 174)(参照 175)

25 低 Mg²⁺、低 pH 環境における PhoP/PhoQ 機構発現の意義 :

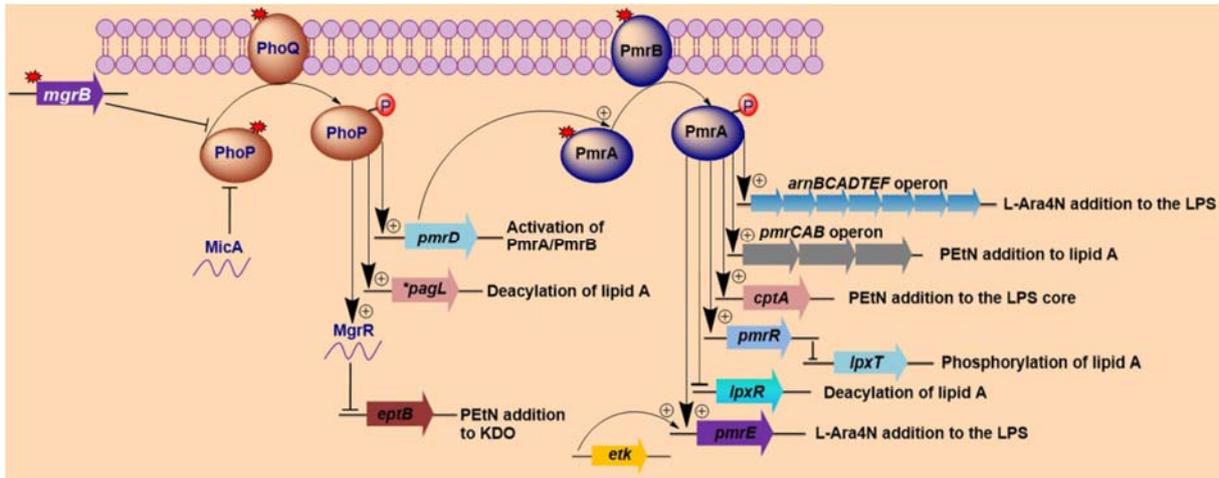
生体のマクロファージ細胞内は低 Mg²⁺濃度、低 pH 値の環境にある。マクロファージに食菌された *S. Typhimurium* は低 Mg²⁺環境に適応するため、Mg²⁺取込み機構により細菌細胞内への Mg²⁺取込みが促進される。低 Mg²⁺環境における細菌の Mg²⁺の供給源は細菌自らの LPS に結合している Mg²⁺と考えられている。LPS の Mg²⁺の細菌細胞内への移行により、LPS は Mg²⁺が減少し陰性荷電状態となる。これを中和するため低 Mg²⁺環境に反応し PhoQ/PhoP 機構が働き最終的に LPS を L-Ara4N 又は PEtN による共有結合で修飾し中和すると考えられている。(参照 62)

26 自己リン酸化機構

27 PhoQ 及び PmrB のリン酸伝達機構及びリン酸化機構

28 PhoQ は低 Mg²⁺及び低酸性 (〜pH4.9) 情報に反応し、PhoQ 自らがリン酸化され、次に PhoQ のリン酸基を PhoP に伝達し活性化する。PmrB は高濃度 Fe³⁺及び弱酸性 (〜pH5.8) に反応し、自らがリン酸化され次に PmrB のリン酸基は PmrA に伝達され、PmrA が活性化される。活性化された PmrA は対応する各種制御遺伝子 C のプロモーター領域に結合し転写を促進する。PhoQ の制御遺伝子には *pmrD*、*pagL* 及び *mgrR* 遺伝子等が報告されている。*pmrD* 遺伝子は活性化された PhoP により転写が促進され、生産された PmrD により PmrA が活性化される。この機構は、PhoP/PhoQ の調節機構による情報伝達が PmrD を介して PmrA/PmrB に連結する機構である。この PmrA/PmrB 機構は、*S. Typhimurium* に存在するが大腸菌では存在せず、退化したと考えられている。

1 図 グラム陰性菌 (*S. Typhimurium*, *E. coli*) のコリスチンを含む抗菌性ペプチド耐性
 2 に関する LPS 修飾物質生産遺伝子の活性化機構



(参照 66)を引用

PhoQ/PhoP, PmrB/PmrA はそれぞれ二成分調節系のタンパク。PhoQ 及び PmrB はセンサーキナーゼタンパク、PhoP、PmrA は調節タンパク。PhoQ は低酸性 (pH4.8)、低 Mg^{2+} 、PmrB は弱酸性 (pH5.8)、高 Fe^{3+} に反応し自らリン酸化され、続いてそれぞれ PhoP、PmrA をリン酸化 (活性化) する。活性化された PhoP、PmrA はそれぞれのタンパクが制御している制御遺伝子 (群) の最初の遺伝子のプロモーター領域に結合し転写を促進させる。それぞれの制御遺伝子は最終的に修飾物質を生産し、LPS に共有結合させる。*S. Typhimurium* においては PhoQ/PhoP により感知された情報は、PmrD により PmrA に伝達される。最も一般的な LPS 修飾物質は L-Ara4N (4-amino-4-deoxy-L-arabinose (又は 4-amino arabinose))、次いで PETn (phosphoethanolamine) である。

- ・赤星印の遺伝子の突然変異によりこれらのタンパクの恒常的活性化状態となり抗菌性ペプチド耐性が恒常的に発現する。
- ・ *arnBCADTEF* 遺伝子群; L-Ara4N 生産による LPS 修飾遺伝子。 *arnA* 遺伝子による基質の UDP-グルクロン酸の酸化脱カルボキシル化から始まり、それぞれの遺伝子により生産される酵素の働きにより最終的に L-Ara4N が生産される。 L-Ara4N は *arnBCADTEF* 遺伝子群の ArnT (4-amino arabinose transferase) により LPS のリピド A の 4' のリン酸基を L-Ara4N により修飾する (共有結合)。リピド A のグルコサミンに結合する脂質は野性株では 6 個の脂肪酸が結合している。またコリスチン耐性菌では 7 個の脂肪酸が結合している。これらの構造は L-Ara4N の付加修飾に必須であるとされている。これは PhoP/PhoQ により *pagP* (acyl transferase; 脂肪酸伝達酵素) が活性化されグルコサミンの 1 位の C の脂肪酸の-OH 基に 1 分子の脂肪酸が付加結合することによる。(参照 176)
- ・ *pmrCAB* 遺伝子群; PETn による LPS 修飾遺伝子。 PmrC はリン脂質に最も多く存在するホスファチジルエタノールアミンから PETn を分離し、PETn を LPS のリピド A の 1 位のリン酸基に共有結合させる酵素 (ホスフォエタノールアミントランスフェラーゼ)。
- ・ *cptA* 遺伝子; CptA はホスファチジルエタノールアミンから分離した PETn により LPS のコア部位のリン酸基を修飾する酵素。
- ・ *eptB* 遺伝子; 大腸菌に存在する遺伝子。 PhoQ/PhoP により抑制的に制御されている遺伝子である。 EptB は PETn により LPS の KDO₂ を修飾するタンパクでホスフォエタノールアミントランスフェラーゼ活性を持つ。
- ・ *mgrB* 遺伝子; *K. pneumoniae* 肺炎桿菌に存在する遺伝子。 PhoP に負の調節 (抑制的) 機能を持つ。
- ・ *pmrE* 遺伝子; PmrE (Ugd) は UDP-glucose dehydrogenase である。 UDP-glucose を酸化し UDP-glucuronic acid を生産する。 UDP-glucuronic acid は L-Ara4N 合成のための最初の化合物で、以後は *arnBCADTEF* 遺伝子群の各酵素により L-Ara4N が合成される。 PmrE は PmrA/PmrB により正に制御されているが、大腸菌においては Etk (tyrosin kinase) により正に制御されている。リン酸化された Etk 蛋白により PmrE はリン酸化 (活性化) され、UDP-glucose dehydrogenase 活性が亢進する。 *etk* 遺伝子の欠損変異により大腸菌はポリミキシン B への耐性が減弱する。また *etk* 遺伝子の発現は PmrA/PmrB により正に調節されている可能性が推測されている。
- ・ *pagL* 遺伝子; リピド A には通常 6 個の脂肪酸が結合している。これは L-Ara4N によるリピド A の修飾に必須の構造とされている。 *pagL* (lipase) 遺伝子は L-Ara4N 又は PETn によりリピド A が修飾される通常の状態では発現されない。 L-Ara4N や PETn が欠損した状態では PagL が生産されリピド A の C3 の脂肪酸を除去 (deacylation) する。この状態で細菌はポリミキシン耐性を発現することができる。

1 ① L-Ara4N と PEtN による LPS の修飾によるコリスチン（ポリミキシン）感受
2 性

3 前述のとおり、抗菌性ペプチド耐性を賦与する細菌の主な LPS 修飾機構には L-
4 Ara4N によるリピド A の 2 分子糖の C4'リン酸基の修飾及び PEtN によるリピド A
5 の 2 分子糖の C1 位のリン酸基修飾がある。このうち、以下の報告から、抗菌性ペプ
6 チド耐性と生体の感染防御機構に対する抵抗性においては、L-Ara4N による修飾が最
7 も重要で、PEtN による修飾は L-Ara4N による修飾と比べて小さいとされている。
8 (参照 171)(参照 175)

9 *S. Typhimurium* の二成分調節系の恒常的発現変異株である *S. Typhimurium*
10 (*pmrA*^{C29}/*pmrB*) 株を親株とした、*pmrCAB* 遺伝子群の *pmrC* 遺伝子又は *cptA* 遺
11 伝子の欠損変異株 (*S. Typhimurium* (*pmrA*^C, *pmrC*^{d30}) 又は (*pmrA*^C, *cptA*^d)³¹ の
12 コリスチン感受性は、親株 *S. Typhimurium* (*pmrA*^C/*pmrB*) より 2 倍低下 (8 µg/mL
13 →4 µg/mL) した。*S. Typhimurium* (*arnBCADTEF*^d 変異株)³² のコリスチン (ポリ
14 ミキシン) 感受性は親株 *S. Typhimurium* (*pmrA*^C/*pmrB*) から約 300 倍 (8 µg/mL
15 →0.03 µg/mL) 低下した。また、同変異株で *pmrC* 又は *cptA* 遺伝子のいずれか一方
16 の変異を同時に持つ株も同程度にポリミキシン耐性が低下した。(参照 171)(参照 175)

17
18 (2) 二成分調節系の突然変異による恒常的抗菌性ペプチド耐性

19 二成分調節系による、センサーキナーゼタンパク及び調節タンパク並びにそれらの
20 調節遺伝子の発現による抗菌性ペプチドに対する耐性発現は、物理的・化学的な外的
21 環境により誘導される可逆的な機構である。しかしながらセンサーキナーゼタンパク
22 又は調節タンパクいずれかの突然変異により、恒常的に調節タンパクが活性化され、
23 それに対応する制御遺伝子の恒常的な発現 (転写亢進) と LPS の修飾によりコリスチ
24 ンを含む抗菌性ペプチドに対する耐性が生ずる。(参照 66)(参照 69)

25 コリスチン耐性 (MIC が上昇) を示した臨床分離菌における二成分調節系の主なセ
26 ンサーキナーゼ又は調節タンパクの変異部位を表に整理した。

27
28

²⁹ C : constitutive

³⁰ d : defective (欠損変異)

³¹ PEtN 非産生株

³² L-Ara4N 非産生株

1 表 二成分系調節系の主なセンサーキナーゼ又は調節タンパクの変異部位

細菌	遺伝子	アミノ酸変異部位	細菌	遺伝子	アミノ酸変異部位	
<i>Salmonella enterica</i>	<i>pmrA</i>	R81H, R81C	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>pmrA</i> <i>pmrB</i>	L157Q	
		G15R			M292T	
		G53E, G53R			L243Q	
	<i>pmrB</i>	L14S, L14F (等全 24 種)			A248V (等全 27 種)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>pmrA</i>	G53C	<i>K. pneumoniae</i>	<i>phoP</i> <i>phoQ</i>	G385S	
	<i>pmrB</i>	L82R			L26Q	
		T157P			L96P	
		S85R			L348Q	
		T140P (等全 9 種)			S174N	
<i>Enterobacter aerogenes</i>		G53C	<i>P. aeruginosa</i>	<i>phoQ</i>	V260G	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>pmrA</i>	M121			H223R	
		S119T			V152 trunc.	
		E8D			A143V	
	<i>pmrB</i>	P102H				K123Q (等全 20 種)
		T13N				
		A227V (等全 45 種)	<i>E. coli</i>	<i>pmrB</i> <i>pmrA</i>	V161G	
					39SI	
					81RS	

(参照 66)を一部改変

2
3
4 ① その他のグラム陰性菌におけるポリミキシン耐性機構

5 a. 腸内細菌科細菌

6 *K. pneumoniae*肺炎桿菌には、大腸菌やサルモネラと同様の機構が存在する。コ
7 リスチン耐性菌のリピド A は感受性菌のリピド A の 5 倍の L-Ara4N を含んでお
8 り、これが LPS の陰性荷電を減少させる役割をしている。*K. pneumoniae*肺炎桿
9 菌の PhoP/PhoQ 機構は *mgrB* 遺伝子の MgrB タンパクにより負の制御を受けてい
10 る³³。

11 大腸菌における *mgrR* 遺伝子は 98 塩基の RNA で調節機能を持つ small RNA
12 (sRNA) である。活性化 PhoP は *mgrR* 遺伝子のプロモーター領域に結合し MgrR
13 (RNA) の合成 (転写) を促進する。MgrR (RNA) は対応する制御遺伝子 *eptB* 遺
14 伝子の mRNA の 5'領域に相補的に結合し *eptB* 遺伝子のタンパクの合成を抑制的に
15 制御する。*eptB* 遺伝子は LPS の KDO のリン酸基を PEtN により付加、修飾する
16 酵素である。MgrR (RNA) は *eptB* 遺伝子の発現を抑制する働きをしているが、大
17 腸菌において *mgrR* 遺伝子欠損突然変異株はコリスチン耐性が上昇する。(参照
18 177)(参照 178)(参照 179)(参照 180)(参照 181)

19
20 b. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

21 *A. baumannii* は L-Ara4N を合成する遺伝学的な機構を保持していない。しかし
22 ながら、大腸菌やサルモネラ等の腸内細菌科細菌と同様に、リピド A を修飾する
23 PEtN を生産する *pmrCAB* 遺伝子群に相当する遺伝子が存在する。PmrCAB は、

³³ *mgrB* 遺伝子は、141 塩基で MgrB は 47-amino acid の膜タンパクである。PhoP に作用し、PhoP の機
能を抑制する。*mgrB* 遺伝子の欠損変異株では PhoP による制御遺伝子発現が亢進する。(参照 66)

1 腸内細菌科細菌と同様に、PmrA/PmrB の二成分調節系により制御されており、
2 *pmrA* 又は *pmrB* 遺伝子の変異により *pmrCAB* 遺伝子群が恒常的に発現される。
3 *pmrCAB* 遺伝子群の誘導又は恒常的発現により生産された PEtN によりリピド A
4 の C1 及び C4'のリン酸基が修飾される³⁴。(参照 182)(参照 183) コリスチン耐性を
5 示した *A. baumannii* のリピド A の C4'のリン酸基の PEtN による修飾とリピド A
6 の C1 のリン酸基のガラクトサミンによる修飾が報告³⁵されているが、この遺伝的機
7 構はわかっていない。(参照 184)

8 緑膿菌における耐性機構はサルモネラや大腸菌とほぼ同じで、PmrA/PmrB 及び
9 PhoP/PhoQ の二成分調節系を持つ。(参照 185)(参照 186) 緑膿菌ではコリスチン耐
10 性発現に PmrA/PmrB 及び PhoP/PhoQ 以外の二成分調節系である ColR/ColS 及び
11 CprR/CprS 制御機構が存在することが特徴である。*phoQ* 遺伝子の変異株 (恒常的
12 発現株) においてこれら ColR/ColS 及び CprR/CprS 機構の変異株はコリスチン高
13 度耐性になる。これらの機構は、PhoQ/PhoP を通して制御している可能性と、これ
14 らの制御機構により制御されている未解明の修飾物質生産遺伝子が存在する可能性
15 が推測されている。(参照 187) また、CprR/CprS 及び他の制御機構である
16 ParR/ParS は抗菌性ペプチド (コリスチン) の緑膿菌に対する subinhibitory
17 concentration³⁶により誘導活性化され *arnBCADTEF* 遺伝子群の発現を亢進させる
18 との報告もあった。(参照 188)

³⁴ 薄層クロマトグラフィー及び質量分析によるリピド A の解析で PmrA/PmrB における *pmrB* 変異による
ポリミキシン耐性株 (MIC 8 µg/ml) はリピド A のグルコサミンの C1、C4'のリン酸基がそれぞれ PEtN
で修飾される。*pmrCAB* の *pmrC* 欠損変異株 (PEtN 非生産株) ではコリスチンの MIC が低下 (8
µg/mL→0.25 µg/mL) に低下し、リピド A の PEtN による修飾も欠失する。

³⁵ *A. baumannii* の野生株から分離されたコリスチン耐性変異株のリピド A の質量分析による解析で、リピ
ド A のグルコサミンの C1 リン酸基がガラクトサミンで、C4'のリン酸基が PEtN でそれぞれ修飾されてい
た。ガラクトサミンによる修飾は腸内細菌科細菌のコリスチン耐性菌におけるリピド A の L-Ara4N の修飾
に相当するとされている。臨床分離コリスチン耐性株において、リピド A が PEtN とガラクトサミンの両
物質で修飾されている株が存在し、この株に対するコリスチンの MIC が上昇 (1.5 µg/mL→48 µg/mL) し
ていた。

³⁶ MIC より低い濃度。

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年9月.
- 4 2. 日本薬局方17. コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、コリスチン硫酸塩. 2016:
5 778-80.
- 6 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
7 質Colistinに就いて. *J Antibiotics*. 1950;3(7):457-8.
- 8 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
9 用抗菌剤研究会報. 2004;25(増刊):7-21.
- 10 5. ファイザー株式会社. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシンB散. 2013.
- 11 6. ファイザー株式会社. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシンB錠. 2013.
- 12 7. MSD株式会社. 医薬品インタビューフォーム キュビシン静注用350mg. 2015.
- 13 8. グラクソ・スミスクライン株式会社. 医薬品インタビューフォーム オルドレブ点
14 滴静注用150mg. 2015.
- 15 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.
16 コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—. 2015.
- 17 10. 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慎重使用に関する基本的
18 な考え方について. 2013. Available from:
- 19 http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf
- 20 11. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高
21 年報（別冊）. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量.
22 2005～2018.
- 23 12. EMA. Updated advice on the use of colistin products in animals within the
24 European Union: development of resistance and possible impact on human and
25 animal health. 2016;EMA/CVMP/C.
- 26 13. FDA/CVM. Guidance for Industry #213. New Animal Drugs and New Animal
27 Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking
28 Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for
29 Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209. 2013.
- 30 14. European Commission. Scientific Steering Committee. Opinion of the Scientific
31 Steering Committee on Antimicrobial Resistance 28 May 1999. 1999.
- 32 15. European Commission. Scientific Steering Committee. 2nd Opinion on Anti-
33 microbial Resistance. Adopted on 10-11 MAY 2001. 2001.
- 34 16. EMA. Colistin oral [Internet]. Available from:
35 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referals/Colistin_oral/vet_referral_000104.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170
- 36
- 37 17. European Commission. Request for advice on the impact on public health and
38 animal health of the use of antibiotics in animals.
39 2012;SANCO/MN/sl/ddg1.d.6(2012)8317.
- 40 18. EMA. Use of colistin products in animals within the European Union:

- 1 development of resistance and possible impact on human and animal health.
2 2013;EMA/755938.
- 3 19. 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.
- 4 20. 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
5 よる鶏および豚体内分布と消長について. *The Japanese Journal of Antibiotics*.
6 1972;25(4):239–45.
- 7 21. 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
8 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 (第73回日本
9 獣医学会微生物学分科会). 日本獣医学会記事. 1972;34:2.
- 10 22. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, Nagatomo H. Antimicrobial
11 susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with
12 edema disease in Japan. *Microbiol Immunol*. 2003;47(1):57–61.
- 13 23. 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
14 度食品安全確保総合調査). 2008.
- 15 24. 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
16 に大腸菌の薬剤感受性試験. 日本獣医師会雑誌. 1983;36(5):256–62.
- 17 25. 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
18 メディア*. 1976;22(6):248–59.
- 19 26. 畦地速見, 小山敬之, 寺門誠致. 豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤に対
20 する感受性. 日本獣医師会雑誌. 1973;26(2):75–9.
- 21 27. Yamamoto J, Sakano T, Shimizu M. Drug resistance and R plasmids in
22 *Pasteurella multocida* isolates from swine. *Microbiol Immunol*. 1990;34(9):715–
23 21.
- 24 28. Martin FA, Posadas DM, Carrica MC, Cravero SL, O'Callaghan D, Zorreguieta
25 A. Interplay between Two RND Systems Mediating Antimicrobial Resistance in
26 *Brucella suis*. *J Bacteriol*. 2009;191(8):2530–40.
- 27 29. Jean S-S, Lee W-S, Yu K-W, Liao C-H, Hsu C-W, Chang F-Y, et al. Rates of
28 susceptibility of carbapenems, ceftobiprole, and colistin against clinically
29 important bacteria collected from intensive care units in 2007: Results from the
30 Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART). *J
31 Microbiol Immunol Infect*. 2015, in press,
32 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.12.008> (accessed 2016-08-30).
- 33 30. 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. イ
34 ンターズー. 東京. 2004;123.
- 35 31. 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
36 の関連性に関する研究. *動薬検年報*. 2008;45:1–11.
- 37 32. 酒見蓉子, 御園雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, 田村豊. 北海道石狩地域に
38 おける牛乳房炎由来 *Escherichia coli* および *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性. 日本獣医
39 師会雑誌. 2010;63(3):215–8.
- 40 33. 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

- 1 リング)の結果(平成20~~~29~~26年)。
- 2 34. 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
3 に対する感受性 [Internet]. 1998. Available from:
4 <https://www.naro.affrc.go.jp/project/results/laboratory/niah/1998/niah98-16.html>
- 5 35. 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
6 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. 2000;53(5):279-
7 84.
- 8 36. 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
9 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
10 染症学雑誌. 2005;79(7):451-6.
- 11 37. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al.
12 Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and
13 poultry (2001-2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial
14 Resistance Monitoring Program. J Antimicrob Chemother. 2004;53(2):266-70.
- 15 38. Esaki H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Morioka A, Tamura Y, et al.
16 Antimicrobial Susceptibility of *Mannheimia haemolytica* Isolates from Cattle in
17 Japan from 2001 to 2002. J Vet Med Sci. 2005;67(1):75-7.
- 18 39. 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,
19 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.
20 2001;54(12):913-9.
- 21 40. 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.
- 22 41. Kusumoto M, Ogura Y, Gotoh Y, Iwata T, Hayashi T, Akiba M. Colistin-
23 Resistant *mcr-1*-Positive Pathogenic *Escherichia coli* in Swine, Japan,
24 2007-2014. Emerg Infect Dis. 2016;22(7):1315-17.
- 25 42. Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, Terashima T. Antibiotic Susceptibility of
26 *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* Isolates from Swine.
27 The Japanese Journal of Veterinary Science. 1982;44(2):359-63.
- 28 43. 阪野哲也. 豚由来*Haemophilus pleuropneumoniae*の薬剤感受性と肺炎に対するオ
29 キシテトラサイクリンの効果. 家畜抗菌会報. 1989;21-6.
- 30 44. Suzuki S, Ohmae K, Ohishi K, Muramatsu M, Takahashi T. Antimicrobial
31 Susceptibility of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* Isolated from
32 Pigs with Pleuropneumonia. The Japanese Journal of Veterinary Science.
33 1989;51(2):450-2.
- 34 45. 福安嗣昭, SAKPUARAM T, 斎藤慶子, 芦田浄美. 豚肺炎由来*Actinobacillus*
35 (*Haemophilus) pleuropneumoniae*の血清型と薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌.
36 1991;44(1):11-6.
- 37 46. 福安嗣昭. 1. 1989年~91年に分離された*Actinobacillus pleuropneumoniae*の血清型
38 と薬剤感受性. 動物抗菌会報. 1993;7-12.
- 39 47. 守岡綾子, 浅井鉄夫, 高橋敏雄. 1999~2000年に国内で分離された*Actinobacillus*
40 *pleuropneumoniae*の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 2006;59(12):815-9.

- 1 48. 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*
2 *bronchiseptica* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 1991;44(2):112–4.
- 3 49. 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
4 会報. 1993;18–22.
- 5 50. Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O, et al. Drug-
6 susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine from 1987 to 1989.
7 The Japanese Journal of Veterinary Science. 1990;52(2):399–402.
- 8 51. 農林水産省動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
9 Resistance Monitoring System -2000 to 2007.
- 10 52. 農林水産省動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
11 Resistance Monitoring System -2008 to 2011.
- 12 53. 農林水産省動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
13 Resistance Monitoring System -2012 to 2013.
- 14 54. 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
15 結果 (平成26年) .
- 16 55. 農林水産省動物医薬品検査所. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤
17 耐性モニタリング結果 (平成24, 25年) .
- 18 56. 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
19 の薬剤感受性試験. 家畜衛生研究会報. 2001;27(1):7–14.
- 20 57. 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.
21 2007;51:9–15.
- 22 58. Futagawa-Saito K, Hiratsuka S, Kamibeppu M, Hirotsawa T, Oyabu K,
23 Fukuyasu T. *Salmonella* in healthy pigs: prevalence, serotype diversity and
24 antimicrobial resistance observed during 1998-1999 and 2004-2005 in Japan.
25 Epidemiol Infect. 2008;136(8):1118–23.
- 26 59. Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine (SWEDRES)
27 and Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (SVARM).
28 SWEDRES-SVARM 2013. Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial
29 resistance in Sweden.
- 30 60. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute.
31 DANMAP 2013. Web Annex. 2013.
- 32 61. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute.
33 DANMAP 2014. Web Annex 2014.
- 34 62. Groisman EA, Kayser J, Soncini FC. Regulation of polymyxin resistance and
35 adaptation to low-Mg²⁺ environments. J Bacteriol. 1997;179(22):7040–5.
- 36 63. Raetz CRH, Reynolds CM, Trent MS, Bishop RE. Lipid A modification systems
37 in gram-negative bacteria. Annu Rev Biochem. 2007;76:295–329.
- 38 64. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited.
39 Microbiol Mol Biol Re. 2003;67(4):593–656.
- 40 65. Hancock RE. Peptide antibiotics. Lancet. 1997;349(9049):418–22.

- 1 66. Olaitan AO, Morand S, Rolain J-M. Mechanisms of polymyxin resistance:
2 acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol.* 2014;5:643.
- 3 67. Fields PI, Groisman EA, Heffron F. A *Salmonella* Locus That Controls
4 Resistance to Microbicidal Proteins from Phagocytic Cells. *Science.*
5 1985;7247(4894 Pt 1):1059–62.
- 6 68. Alpuche Aranda CM, Swanson JA, Loomis WP, Miller SI. *Salmonella*
7 *typhimurium* activates virulence gene transcription within acidified
8 macrophage phagosomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(21):10079–83.
- 9 69. Quesada A, Concepción Porrero M, Téllez S, Palomo G, García M, Domínguez L.
10 Polymorphism of genes encoding PmrAB in colistin-resistant strains of
11 *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine. *J*
12 *Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):71–4.
- 13 70. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of
14 plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and
15 human beings in China: a microbiological and molecular biological study.
16 *Lancet Infect Dis.* 2015;16(2):161–8.
- 17 71. Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M. Investigation of a
18 plasmid genome database for colistin-resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis.*
19 2016;16(3):284–5.
- 20 72. Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three
21 months later, the story unfolds. *Euro Surveill.* 2016;21(9):30155.
- 22 73. Xavier BB, Lammens C, Ruhai R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, et al.
23 Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in
24 *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(27):30280.
- 25 74. 日本薬局方17. ポリミキシンB硫酸塩. 2016:1541.
- 26 75. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第46章 タンパク質合成阻害薬及
27 びその他の抗菌薬. ポリミキシン系抗菌薬. In: グッドマン・ギルマン薬理書 [下].
28 第11版. 廣川書店, 東京. 2013:1991–2.
- 29 76. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro
30 activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother.*
31 1997;39(2):255–60.
- 32 77. 二宮幾代治. A. コリスチン. In: 動物の抗生物質. 養賢堂, 東京, 1987:343–8.
- 33 78. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit*
34 *Care Clin.* 2008;24(2):377–91.
- 35 79. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous
36 and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill
37 patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res.* 2006;4(2):138–46.
- 38 80. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al.
39 Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative
40 bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):589–601.

- 1 81. グラクソ・スミソクライン株式会社. オルドレブ点滴静注用150mg添付文書. 2015.
- 2 82. 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,
3 A: 耐性菌. In: JAID/JSC感染症治療ガイド20192014. ライフサイエンス出版, 東
4 京, 2015;289–93.
- 5 83. 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
6 の重要度のランク付けについて (第2版) . 2006 (2014年3月改訂) .
- 7 84. 厚生労働省. 22 薬剤耐性アシネトバクター感染症 [Internet]. 感染症に基づく医師
8 及び獣医師の届出について. Available from:
9 [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html)
10 [4.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html)
- 11 85. 厚生労働省. 48 薬剤耐性緑膿菌感染症 [Internet]. 感染症法に基づく医師及び獣医
12 師の届出について. Available from:
13 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html>
- 14 86. 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
15 づく医師及び獣医師の届出について. Available from:
16 [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html)
17 [1.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html)
- 18 87. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired
19 carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing
20 animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol.*
21 2014;171(3-4):290–7.
- 22 88. Savard P, Gopinath R, Zhu W, Kitchel B, Rasheed JK, Tekle T, et al. First
23 NDM-positive *Salmonella* sp. strain identified in the United States. *Antimicrob*
24 *Agents Chemother.* 2011;55:5957–8.
- 25 89. Cabanes F, Lemant J, Picot S, Simac C, Cousty J, Jalin L, et al. Emergence of
26 *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella* metallo-beta-lactamase (NDM-1)
27 producers on reunion island. *J Clin Microbiol.* 2012;50:3812.
- 28 90. Fischer J, Schmoger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B. NDM-1 carbapenemase-
29 producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Corvallis isolated from a
30 wild bird in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2954–6.
- 31 91. Sarkar A, Pazhani GP, Chowdhury G, Ghosh A, Ramamurthy T. Attributes of
32 carbapenemase encoding conjugative plasmid pNDM-SAL from an extensively
33 drug-resistant *Salmonella enterica* Serovar Senftenberg. *Front Microbiol.*
34 2015;6:969.
- 35 92. Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias MR, Porrero MC, Martinez R, Florez-
36 Cuadrado D, et al. Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in
37 *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in
38 Spain. *Res Vet Sci.* 2016;105:134–5.
- 39 93. Doumith M, Godbole G, Ashton P, Larkin L, Dallman T, Day M, et al. Detection
40 of the plasmid-mediated *mcr-1* gene conferring colistin resistance in human and

- 1 food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales.
2 J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2300-5.
- 3 94. Anjum MF, Duggett NA, AbuOun M, Randall L, Nunez-Garcia J, Ellis RJ, et al.
4 Colistin resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from a pig farm in
5 Great Britain. J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2306-13.
- 6 95. Figueiredo R, Card RM, Nunez J, Pomba C, Mendonca N, Anjum MF, et al.
7 Detection of an *mcr-1*-encoding plasmid mediating colistin resistance in
8 *Salmonella enterica* from retail meat in Portugal. J Antimicrob Chemother.
9 2016;71(8):2338-40.
- 10 96. Yang Y-Q, Zhang A-Y, Ma S-Z, Kong L-H, Li Y-X, Liu J-X, et al. Co-occurrence
11 of *mcr-1* and ESBL on a single plasmid in *Salmonella enterica*. J Antimicrob
12 Chemother. 2016;71(8):2336-8.
- 13 97. Pham Thanh D, Thanh Tuyen H, Nguyen Thi Nguyen T, Chung The H, Wick
14 RR, Thwaites GE, et al. Inducible colistin resistance via a disrupted plasmid-
15 borne *mcr-1* gene in a 2008 Vietnamese *Shigella sonnei* isolate. J Antimicrob
16 Chemother. 2016;71(8):2314-7.
- 17 98. 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—腸
18 管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(1):31-65.
- 19 99. 吉田眞一, 柳雄介編. その他の腸内細菌科の細菌. In: 戸田新細菌学第32版. 南山堂,
20 東京, 2002;569-74, 500-6.
- 21 100. Yu H, Qu F, Shan B, Huang B, Jia W, Chen C, et al. Detection of *mcr-1* colistin
22 resistance gene in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from different
23 hospitals in China. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8):5033-5.
- 24 101. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, Hendriksen RS, Olesen B, Agerso Y, et
25 al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia*
26 *coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat,
27 Denmark 2015. Euro Surveill. 2015;20(49):2-6.
- 28 102. Haenni M, Poirel L, Kieffer N, Chatre P, Saras E, Metayer V, et al. Co-
29 occurrence of extended spectrum β lactamase and MCR-1 encoding genes on
30 plasmids. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):281-2.
- 31 103. Falgenhauer L, Waezsada S-E, Yao Y, Imirzalioglu C, Kasbohrer A, Roesler U,
32 et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-
33 producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany.
34 Lancet Infect Dis. 2016;16(3):282-3.
- 35 104. Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Hoang HTT, Pham NT, et
36 al. Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* isolated from food
37 animals in Hanoi, Vietnam. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):286-7.
- 38 105. Fischer J, San Jose M, Roschanski N, Schmoger S, Baumann B, Irrgang A, et al.
39 Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*
40 in three German swine farms in 2011 and 2012. Vet Microbiol. 2016, in press,

- 1 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.04.026> (accessed 2016-07-06).
- 2 106. Roschanski N, Friese A, von Salviati-Claudius C, Hering J, Kaesbohrer A,
3 Kreienbrock L, et al. Prevalence of carbapenemase producing
4 *Enterobacteriaceae* isolated from German pig-fattening farms during the years
5 2011-2013. *Vet Microbiol.* 2015, in press,
6 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.11.030> (accessed 2016-07-06).
- 7 107. Dolejska M, Masarikova M, Dobiasova H, Jamborova I, Karpiskova R, Havlicek
8 M, et al. High prevalence of *Salmonella* and IMP-4-producing
9 *Enterobacteriaceae* in the silver gull on Five Islands, Australia. *J Antimicrob*
10 *Chemother.* 2016;71(1):63–70.
- 11 108. Katsunuma Y, Hanazumi M, Fujisaki H, Minato H, Hashimoto Y, Yonemochi C.
12 Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and
13 the occurrence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* and enterococci in the
14 feces of livestock and livestock farmers in Japan. *J Gen Appl Microbiol.*
15 2007;53(5):273–9.
- 16 109. EMA. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. 2015
17 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013'.
18 (EMA/387934/2015).
- 19 110. 鈴木要. 無菌豚による耐性菌およびR因子の発生機序(第1報)に関する研究. 北関東
20 医学. 1971;21(6):387–97.
- 21 111. 福安嗣昭. 硫酸コリスチン添加人工乳給与豚由来大腸菌の薬剤感受性. 2002. (未公
22 表) .
- 23 112. 二宮幾代治. コリスチン. In: 家畜の抗生物質と化学療法. 養賢堂, 東京, 1976:130–
24 4.
- 25 113. Di Pilato V, Arena F, Tascini C, Cannatelli A, Henrici De Angelis L, Fortunato
26 S, et al. *mcr-1.2* a New *mcr* variant carried on a transferable plasmid from a
27 colistin-resistant KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of
28 sequence type 512. *Antimicrob Agents Chemother.* Accepted manuscript posted
29 online 11 July 2016, doi:10.1128/AAC.01075-16.
- 30 114. Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen B-A, Grobbel M, Skladnikiewicz-Ziemer T,
31 Thomas K, et al. Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from Livestock and Food in
32 Germany, 2010-2015. *PloS ONE.* 2016;11(7):e0159863.
- 33 115. Perrin-Guyomard A, Bruneau M, Houée P, Deleurme K, Legrandois P, Poirier
34 C, et al. Prevalence of *mcr-1* in commensal *Escherichia coli* from French
35 livestock, 2007 to 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(6):pii=30135.
- 36 116. Kluytmans-van den Bergh MF, Huizinga P, Bonten MJ, Bos M, De Bruyne K,
37 Friedrich AW, et al. Presence of *mcr-1*-positive *Enterobacteriaceae* in retail
38 chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Euro Surveill.*
39 2016;21(9):pii=30149.
- 40 117. Campos J, Cristino L, Peixe L, Antunes P. MCR-1 in multidrug-resistant and

- 1 copper-tolerant clinically relevant *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- and *S.* Rissen clones
2 in Portugal, 2011 to 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(26):pii=30270.
- 3 118. Brennan E, Martins M, McCusker MP, Wang J, Alves BM, Hurley D, et al.
4 Multidrug-Resistant *Escherichia coli* in Bovine Animals, Europe. *Emerg Infect*
5 *Dis.* 2016;22(9):1650–2.
- 6 119. 川本恵子, 刈屋晴子, 澤田和敏, 瀧田英司, 松井健史, 加藤晃, et al. 粘膜ワクチンに
7 よる豚浮腫病予防法の開発に向けて. *日本豚病研究会報.* 2009;(55):21–3.
- 8 120. 志賀明. 下痢対策と浮腫病克服への道のり. *ピッグジャーナル.* 2006;41-44.
- 9 121. 農林水産省. 食糧需給表 (2005~2014) .
- 10 122. Ahmed NM, Conner D, Dale HL. Heat-Resistance of *Escherichia Coli* O157:H7
11 in Meat and Poultry as Affected by Product Composition. *Journal of Food*
12 *Science.* 1995;60(3):606–10.
- 13 123. Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli*
14 associated with hemorrhagic colitis. *Appl Environ Microbiol.* 1984;48(4):855–6.
- 15 124. Duffy G, Walsh C, Blair IS, McDowell DA. Survival of antibiotic resistant and
16 antibiotic sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *Int J*
17 *Food Microbiol.* 2006;109(3):179-86.
- 18 125. Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JTM, Beumer RR, de Boer E. Occurrence
19 and Survival of Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 in Meats
20 Obtained from Retail Outlets in The Netherlands. *Journal of Food Protection.*
21 1999;62(10):1115-22.
- 22 126. 金井美恵子, 大城稚子, 宮澤文雅, 竹田多恵. 種々の食品を-20℃に冷凍保存した際
23 の腸管出血性大腸菌O157:H7の挙動. *日本食品保蔵科学会誌.* 2000;26(3):131–7.
- 24 127. 和田洋之, 田辺英子, 平山裕子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, et al. 焼肉用生肉等の
25 汚染実態調査結果について. *食品衛生研究.* 2002;52(7):73–80.
- 26 128. 伊藤武, 中川弘. 腸管出血性大腸菌O157感染症の疫学. *日本食品微生物学会雑誌.*
27 2000;17(2):87–96.
- 28 129. 小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御—動物における分布と食品・各種環
29 境下での消長—. *広島県保健環境センター研究報告.* 2003;11:1–20.
- 30 130. 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌
31 O157に関する疫学調査. *静岡県環境衛生科学研究所報告.* 1999;42:41–8.
- 32 131. Linton AH, Howe K, Bennett PM, Richmond MH, Whiteside EJ. The
33 colonization of the human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from
34 chickens. *J Appl Bacteriol.* 1977;43(3):465–9.
- 35 132. Corpet DE. Antibiotic resistance from food. *N Eng J Med.* 1988;318(18):1206–7.
- 36 133. Bettelheim KA, Bushrod FM, Chandler ME, Cooke EM, O'Farrell S, Shooter
37 RA. *Escherichia coli* serotype distribution in man and animals. *J Hyg Camb.*
38 1974;73(3):467–71.
- 39 134. Schrag SJ, Perrot V, Levin BR. Adaptation to the fitness costs of antibiotic
40 resistance in *Escherichia coli*. *Proc Biol Sci.* 1997;264(1386):1287–91.

- 1 135. Cooke EM. *Escherichia coli* - an overview. J Hyg Camb. 1985;95(3):523–30.
- 2 136. Borges LJ, Campos MRH, Cardoso JL, Andre MCDPB, Serafini AB. Molecular
3 epidemiology of microorganisms isolated from food workers and enteral feeding
4 of public hospitals. Journal of Food Science. 2010;75(7):M449–54.
- 5 137. 金森政人, 遠藤英子. 院内感染起因腸内細菌に拡散・伝播するCTX-M型ESBL遺伝
6 子. 杏林医学会雑誌. 2004;35(3):205–14.
- 7 138. 農林水産省. 家畜の生産段階における飼養衛生管理の向上について (農場HACCP
8 等) [Internet]. Available from:
9 http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html
- 10 139. 厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法
11 律施行規則の一部を改正する省令の公布等について (食安発0512第3号平成26年5
12 月12日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知) .
- 13 140. 厚生労働省. 生食用食肉 (牛肉) の規格基準設定に関するQ&Aについて. 2011.
- 14 141. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関するQ&Aについて. 2012.
- 15 142. 厚生労働省. 豚の食肉の基準に関するQ&Aについて. 2015.
- 16 143. 厚生労働省. 食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果 (2006-2015) .
- 17 144. 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18年
18 度食品安全確保総合調査) . 2007.
- 19 145. 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20年
20 度食品安全確保総合調査) . 2009.
- 21 146. 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25年
22 度食品安全確保総合調査) . 2014.
- 23 147. 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26年
24 度食品安全確保総合調査) . 2015.
- 25 148. 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27年
26 度食品安全確保総合調査) . 2016.
- 27 149. 西野由香里, 下島優香子, 井田美樹, 福井理恵, 黒田寿美代, 上原さとみ, et al. 東京
28 都で流通する食肉からのコリスチン耐性大腸菌の検出. 第37回日本食品微生物学会
29 学術総会抄録. 2016.
- 30 150. 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 公開情報 検査部門
31 [Internet]. Available from: <http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>
- 32 151. 日本化学療法学会. JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015—尿路感染症・男性性
33 器感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(1):1–30.
- 34 152. Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, et
35 al. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract
36 infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect
37 Chemother. 2011;17(1):126–38.
- 38 153. Ewers C, Li G, Wilking H, Kieβling S, Alt K, Antáo EM, et al. Avian pathogenic,
39 uropathogenic, and newborn meningitis-causing *Escherichia coli*: How closely
40 related are they? Int J Med Microbiol. 2007;297(3):163–76.

- 1 154. Mora A, Viso S, López C, Alonso MP, García-Garrote F, Dabhi G, et al. Poultry
2 as reservoir for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* O45:K1:H7-B2-ST95
3 in humans. *Vet Microbiol.* 2013;167(3-4):506–12.
- 4 155. Johnson TJ, Wannemuehler Y, Kariyawasam S, Johnson JR, Logue CM,
5 Nolana LK. Prevalence of Avian-Pathogenic *Escherichia coli* Strain O1 Genomic
6 Islands among Extraintestinal and Commensal *E. coli* Isolates. *J Bacteriol.*
7 2012;194(11):2846–53.
- 8 156. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe:
9 perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*
10 Published online: 10 June 2016; doi:10.1007/s10096-016-2703-z
- 11 157. 国立感染症研究所感染症情報センター. 病原微生物検出情報 (2016年1月) .
12 2016;37(1):15–6. Available from:
13 <http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/37/431j160303.pdf>.
- 14 158. 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 審議結果報告書 (販売名 : オルドレブ点滴静注
15 用150mg) . 2015.
- 16 159. Sato T, Fukuda A, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Sinagawa M, et al.
17 Pathogenic lineage of *mcr*-negative colistin-resistant *Escherichia coli*, Japan,
18 2008–2015. *Emerg Infect Dis.* 2016, in press,
19 <http://dx.doi.org/10.3201/eid2212.161117> (accessed 2016-11-16).
- 20 160. 山本剛. 日常の微生物検査データを利用した施設内耐性菌監視. *臨床と微生物.*
21 2015;42(増刊号):115 (595).
- 22 161. 日本環境感染学会. 多剤耐性アシネトバクター・バウマニ (multiple drug-
23 resistant *Acinetobacter baumannii*) 等を中心とした多剤耐性グラム陰性菌感染制
24 御のためのポジションペーパー 第1版. *日本環境感染学会誌.* 2011;26(Suppl.).
- 25 162. Winfield MD, Groisman E a. Phenotypic differences between *Salmonella* and
26 *Escherichia coli* resulting from the disparate regulation of homologous genes.
27 *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(49):17162–7.
- 28 163. Guo L, Lim KB, Gunn JS, Bainbridge B, Darveau RP, Hackett M, et al.
29 Regulation of lipid A modifications by *Salmonella typhimurium* virulence genes
30 *phoP-phoQ*. *Science.* 1997;276(5310):250–3.
- 31 164. Soncini FC, Vescovi EG, Solomon F, Groisman EA. Molecular basis of the
32 magnesium deprivation response in *Salmonella typhimurium*: Identification of
33 PhoP-regulated genes. *J Bacteriol.* 1996;178(17):5092–9.
- 34 165. García Vescovi E, Soncini FC, Groisman EA. Mg²⁺ as an extracellular signal:
35 Environmental regulation of *Salmonella* virulence. *Cell.* 1996;84(1):165–74.
- 36 166. Bearson BL, Wilson L, Foster JW. A low pH-inducible, PhoPQ-dependent acid
37 tolerance response protects *Salmonella typhimurium* against inorganic acid
38 stress. *J Bacteriol.* 1998;180(9):2409–17.
- 39 167. Kox LF, Wösten MM, Groisman EA. A small protein that mediates the
40 activation of a two-component system by another two-component system.

- 1 EMBO J. 2000;19(8):1861–72.
- 2 168. Groisman EA. The pleiotropic two-component regulatory system PhoP-PhoQ. J
3 Bacteriol. 2001;183(6):1835–42.
- 4 169. Miller SI, Kukral AM, Mekalanos JJ. A two-component regulatory system (*phoP*
5 *phoQ*) controls *Salmonella typhimurium* virulence. Proc Natl Acad Sci USA.
6 1989;86(13):5054–8.
- 7 170. Wösten MM, Kox LF, Chamnongpol S, Soncini FC, Groisman EA. A signal
8 transduction system that responds to extracellular iron. Cell. 2000;103(1):113–
9 25.
- 10 171. Tamayo R, Choudhury B, Septer A, Merighi M, Carlson R, Gunn JS.
11 Identification of *cptA*, a PmrA-regulated locus required for
12 phosphoethanolamine modification of the *Salmonella enterica* serovar
13 typhimurium lipopolysaccharide core. J Bacteriol. 2005;187(10):3391–9.
- 14 172. Trent MS, Ribeiro AA, Lin S, Cotter RJ, Raetz CRH. An inner membrane
15 enzyme in *Salmonella* and *Escherichia coli* that transfers 4-amino-4-deoxy-L-
16 arabinose to lipid A: Induction in polymyxin-resistant mutants and role of a
17 novel lipid-linked donor. J Biol Chem. 2001;276(46):43122–31.
- 18 173. Wösten MMSM, Groisman EA. Molecular characterization of the PmrA regulon.
19 J Biol Chem. 1999;274(38):27185–90.
- 20 174. Gunn JS, Miller SI. PhoP-PhoQ activates transcription of *pmrAB*, encoding a
21 two-component regulatory system involved in *Salmonella typhimurium*
22 antimicrobial peptide resistance. J Bacteriol. 1996;178(23):6857–64.
- 23 175. Lee H, Hsu FF, Turk J, Groisman EA. The PmrA-regulated *pmrC* gene
24 mediates phosphoethanolamine modification of lipid A and polymyxin resistance
25 in *Salmonella enterica*. J Bacteriol. 2004;186(13):4124–33.
- 26 176. Tran AX, Lester ME, Stead CM, Raetz CRH, Maskell DJ, McGrath SC, et al.
27 Resistance to the Antimicrobial Peptide Polymyxin Requires Myristoylation of
28 *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* Lipid A. J Biol Chem.
29 2001;276(12):9083–92.
- 30 177. Moon K, Gottesman S. A PhoQ/P-regulated small RNA regulates sensitivity of
31 *Escherichia coli* to antimicrobial peptides. Mol Microbiol. 2009;74(6):1314–30.
- 32 178. Gottesman S. The Small RNA Regulators of *Escherichia coli*: Roles and
33 Mechanisms. Annu Rev Microbiol. 2004;58(1):303–28.
- 34 179. Gottesman S, McCullen CA, Guillier M, Vanderpool CK, Majdalani N,
35 Benhammou J, et al. Small RNA regulators and the bacterial response to stress.
36 Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2006;71:1–11.
- 37 180. Valentin-Hansen P, Eriksen M, Udesen C. The bacterial Sm-like protein Hfq: A
38 key player in RNA transactions. Mol Microbiol. 2004;51(6):1525–33.
- 39 181. Vogel J, Sharma CM. How to find small non-coding RNAs in bacteria. Biol
40 Chem. 2005;386(12):1219–38.

- 1 182. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, et al.
2 Phosphoethanolamine Modification of Lipid A in Colistin-Resistant Variants of
3 *Acinetobacter baumannii* Mediated by the pmrAB Two-Component Regulatory
4 System. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3370–9.
- 5 183. Arroyo LA, Herrera CM, Fernandez L, Hankins JV, Trent MS, Hancock REW.
6 The *pmrCAB* operon mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter*
7 *baumannii* ATCC 17978 and clinical isolates through phosphoethanolamine
8 modification of lipid A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(8):3743–51.
- 9 184. Pelletier MR, Casella LG, Jones JW, Adams MD, Zurawski DV, Hazlett KRO, et
10 al. Unique Structural Modifications Are Present in the Lipopolysaccharide from
11 Colistin-Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents*
12 *Chemother.* 2013;57(10):4831–40.
- 13 185. McPhee JB, Lewenza S, Hancock REW. Cationic antimicrobial peptides activate
14 a two-component regulatory system, PmrA-PmrB, that regulates resistance to
15 polymyxin B and cationic antimicrobial peptides in *Pseudomonas aeruginosa*.
16 *Mol Microbiol.* 2003;50(1):205–17.
- 17 186. Macfarlane ELA, Kwasnicka A, Ochs MM, Hancock REW. PhoP-PhoQ
18 homologues in *Pseudomonas aeruginosa* regulate expression of the outer-
19 membrane protein OprH and polymyxin B resistance. *Mol Microbiol.*
20 1999;34(2):305–16.
- 21 187. Gutu AD, Sgambati N, Strasbourger P, Brannon MK, Jacobs MA, Haugen E, et
22 al. Polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* *phoQ* mutants is
23 dependent on additional two-component regulatory systems. *Antimicrob Agents*
24 *Chemother.* 2013;57(5):2204-15.
- 25 188. Fernández L, Álvarez-Ortega C, Wiegand I, Olivares J, Kocíncová D, Lam JS, et
26 al. Characterization of the polymyxin B resistome of *Pseudomonas aeruginosa*.
27 *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):110–9.
- 28 189. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for
29 Disease Prevention and Control). The European Union summary report on
30 antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans,
31 animals and food in 2014. *EFSA Journal.* 2016;14(2):4380.
- 32 190. 動物用抗菌剤研究会編. 8. 薬剤耐性. In: 動物用抗菌剤マニュアル第2版. インター
33 ズー, 東京, 2013;56–67.
- 34 191. 見上彪. 豚の大腸菌症. In: 獣医感染症カラーアトラス第2版. 文英堂, 東京, 2006;7-
35 8.