

(案)

家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌
に関する食品健康影響評価

2016年10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及び専門参考人名簿	5
○要約.....	6
I. 評価の経緯及び範囲等.....	7
1. はじめに.....	7
2. 経緯.....	7
(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品	7
(2) 評価の範囲.....	7
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	8
II. ハザードの特定に関する知見.....	9
1. 名称及び化学構造	9
(1) 一般名.....	9
(2) 化学名.....	9
(3) 化学構造.....	9
(4) 有効成分の系統	9
2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況	10
(1) 硫酸コリスチンの使用方法.....	10
(2) 動物用医薬品に関する規制等	11
(3) 飼料添加物に関する規制等.....	12
(4) 硫酸コリスチンの使用状況.....	14
3. コリスチンの海外における評価状況等	16
(1) 米国.....	16
(2) 欧州 (EU)	16
4. 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態	17
(1) 豚.....	18
(2) 鶏.....	18
5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	18
6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布.....	19
(1) 抗菌スペクトル	19
(2) 家畜の病原菌に対するコリスチンの薬剤感受性.....	20
(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布	25
7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について.....	29
(1) グラム陰性菌の外膜の構造.....	30
(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	31

1	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.....	36
2	(1) 交差耐性.....	36
3	(2) 医療分野における重要性.....	38
4	9. ハザードの特定に係る検討.....	38
5	(1) 感染症病原菌（ヒト腸管非常在性細菌）について.....	38
6	(2) 常在菌（ヒト腸管常在性細菌）について.....	39
7	10. ハザードの特定.....	41
8		
9	III. 発生評価に関する知見.....	42
10	1. 畜産現場におけるコリスチン耐性の状況.....	43
11	(1) 使用農場における耐性の状況.....	43
12	(2) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況.....	43
13	(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.....	44
14	2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性.....	45
15	(1) 投与又は使用による薬剤耐性菌の出現に関する調査.....	45
16	(2) 突然変異による薬剤耐性の獲得.....	46
17	(3) 薬剤耐性決定因子に関する情報.....	47
18	3. 多剤耐性等に関する知見.....	52
19	4. 使用量.....	53
20		
21	IV. 暴露評価に関する知見.....	54
22	1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量.....	55
23	2. ハザードとなりうる細菌の生物学的特性.....	55
24	(1) ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性.....	55
25	(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.....	56
26	(3) 牛、豚及び鶏由来の大腸菌がヒトに定着する可能性等（ヒトの腸内細菌叢とし	
27	て定着する可能性）.....	56
28	(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.....	56
29	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.....	57
30	4. ハザードとなりうる当該細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況.....	59
31	(1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードとなりうる細菌に汚染される可能性.....	59
32	(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.....	60
33		
34	V. 影響評価に関する知見.....	62
35	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.....	62
36	(1) 発生原因及び発生状況.....	62
37	(2) 重篤度.....	63
38	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.....	63
39	3. ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌の状況等.....	63
40	(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.....	63

1	(2) コリスチン耐性菌がヒトの健康に与える影響.....	64
2		
3	VI. 食品健康影響評価	65
4	1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	65
5	2. 発生評価について	66
6	(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	66
7	(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	67
8	(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）	67
9	(4) 発生評価の結果	68
10	3. 暴露評価について	68
11	(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	68
12	(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	69
13	(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）	69
14	(4) 暴露評価の結果	69
15	4. 影響評価について	69
16	(1) 当該疾病治療における重要度	69
17	(2) 当該疾病の重篤性.....	70
18	(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	
19	等）	70
20	(4) 影響評価の結果	70
21	5. リスクの推定について	70
22	(1) リスクの推定の考え方.....	70
23	(2) リスクの推定の結果	71
24	6. 食品健康影響評価について	71
25		
26	VII. その他の考察.....	73
27	1. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて.....	73
28	2. リスク管理措置の徹底について.....	73
29	3. 食品健康影響評価の見直しについて.....	74
30		
31	<別紙 検査値等略称>	76
32	<参照>.....	77
33		
34		

1 **〈審議の経緯〉**

2003年	12月	8日	農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請
2003年	12月	11日	第23回食品安全委員会（要請事項説明）
2004年	9月	30日	「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」決定
2006年	4月	13日	「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」決定
2014年	3月	31日	「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」改正
2016年	6月	18日	関係資料の接受
2016年	7月	15日	第5回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
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

2

3 **〈食品安全委員会委員名簿〉**

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

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から

4

(2015年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

5

6

7

1 <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>

吉川 泰弘 (座長)

田村 豊 (座長代理)

浅井 鉄夫

佐々木 一昭

荒川 宜親

菅井 基行

今田 千秋

砂川 富正

植田富貴子

戸塚 恭一

甲斐 明美

豊福 肇

2

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

池 康嘉

4

5 <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>

池 康嘉

6

7 <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>

池 康嘉

8

要 約

飼料添加物として指定されている抗菌性物質である硫酸コリスチンが、飼料に添加され家畜に使用された場合、及び飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が動物用医薬品として家畜等に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき、まず、ハザードの特定に関する検討を行った。

【以下調査会終了後作成】

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

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

本評価は、農林水産省から要請があった硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、「当該飼料添加物及び動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照 1）[\[食安委_耐性菌_評価指針_2004\]](#)に基づき評価を行うものである。

2. 経緯

(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品

2003 年 12 月 8 日に、農林水産省から、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号。以下「飼料安全法」という。）第 2 条第 3 項の規定に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質について、それらが飼料添加物として飼料に添加され、家畜等に給与された場合、及び医薬品、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¹（以下「医薬品医療機器等法」という。）（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 1 項の規定に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が医薬品医療機器等法及び獣医師法（昭和 24 年法律第 186 号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与された場合に、選択される薬剤耐性菌について食品健康影響評価の要請がなされた。

(2) 評価の範囲

本評価書は、(1) の評価対象飼料添加物及び動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、「硫酸コリスチンを家畜等に使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったものである。

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

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。

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。

3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方

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

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異なる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、本評価書案においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤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。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れたものであるため、わが国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

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 として感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、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。

○ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

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した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。わが国の家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。

² 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、硫酸コリスチンを家畜等に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 II. ハザードの特定に関する知見

2 1. 名称及び化学構造

3 (1) 一般名

4 和名：硫酸コリスチン

5 英名：Colistin sulfate

6 (参照 2) [薬局方 16_645-647]

8 (2) 化学名

9 英名：

10 CAS 番号：1264-72-8

11 (参照 2) [薬局方 16_645-647]

13 (3) 化学構造

14 硫酸コリスチン A

15 化学式：C₅₃H₁₀₀N₁₆O₁₃ · 2.5H₂SO₄

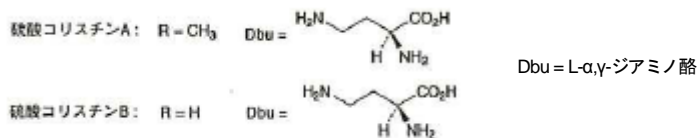
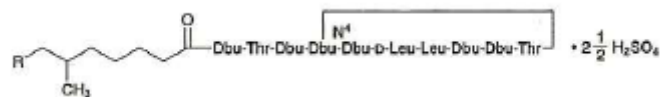
16 分子量：1414.66

17 構造式：

硫酸コリスチン B

化学式：C₅₃H₉₈N₁₆O₁₃ · 2.5H₂SO₄

分子量：1400.63



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

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

20 (参照 2) [薬局方 16_645-647]

22 (4) 有効成分の系統

23 コリスチン³は、*Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養により得られた抗菌活
24 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
25 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
26 れる。

27 1950 年に日本でその抗菌活性について報告された。(参照 3)[[小山](#)
28 [_JAntibiotics_1950](#)]

29 日本においては、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
30 ンが承認・指定されている。

³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 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
2 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
3 出来ない。なお、コリスチン製剤は 1958 年から家畜に使用されたとの文献がある。

4 (参照 4) [小野_動物抗菌会報_2004]

5 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
6 シトラシン、エンラマイシン、ノシヘプタイド及び硫酸コリスチンがあり、動物用
7 医薬品としては、硫酸コリスチン及びチオストレプトンがある。動物用医薬品の硫
8 酸コリスチン製剤の使用にあたっては、月齢制限（豚：4 か月齢以下、牛：6 か月
9 齢以下）が定められている。

10 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
11 ミキシシン B、ダプトマイシン及び注射用コリスチンメタンスルホン酸がある。ダプ
12 トマイシンは抗 MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）薬として主に静脈内投与
13 剤として菌血症に適応されている。バシトラシン、コリスチン及びポリミキシシン B
14 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
15 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
16 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
17 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
18 見られる多剤耐性を獲得した多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症の治療薬とし
19 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
20 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體であり、生体
21 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
22 を示し、かつ、β-ラクタム系、フルオロキノロン系およびアミノ配糖体系の 3 系統
23 の抗菌薬に耐性を示す大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、
24 緑膿菌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
25 照 8)(参照 9)[追加：添付文書_硫酸ポリミキシシン B 散][追加：医薬品インタビューフォーム_硫
26 酸ポリミキシシン B 錠_2013][追加：医薬品インタビューフォーム_キュービシン静注用_2015][医薬品
27 インタビューフォーム_オールドレブ静注用_2015][日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015]

29 2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況

30 (1) 硫酸コリスチンの使用方法

31 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。

32 表 1 硫酸コリスチンの使用方法等

対象家畜	牛 (6 月齢以下)	牛 (ほ乳期)
種別	動物用医薬品	飼料添加物
投与経路	飲水添加	飼料添加
有効菌種	大腸菌、サルモ ネラ、カンピロ	

	バクター、緑膿菌			
適応症	細菌性下痢症			
用法・用量/添加量	2～5 mg/kg 体重/日	20 g/t		
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前3日間	食用に供するためにと殺する前7日間		
対象家畜	豚 (4月齢以下)	豚 (4月齢以下)	豚 (ほ乳期)	豚 (子豚期)
種別	動物用医薬品		飼料添加物	
投与経路	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	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 (注1)

2 牛用；ほ乳期用（生後おおむね3月以内の牛用飼料）

3 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を超え70kg以内の豚（種豚育成中のものを除く）用飼料）

4 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（ふ化後おおむね4週間を超え10週間以内の鶏用飼料）

5 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（ふ化後おおむね3週間を超え食用として屠殺する前7日までのブロイラー用飼料）

6
7
8
9
10 (注2) うずら用は鶏用に準じて使用されている。

11
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 に指定されておりいるため、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売し
15 てはならないとされている。また、獣医師法（昭和24年法律第186号）により獣医

1 師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わな
2 ればならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣
3 医師の関与が義務付けられている。

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

- 6 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
7 こと。
- 8 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。
- 9 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められ
10 た期間以内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
- 11 ④ 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を
12 確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
- 13 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

14
15 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、
16 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
17 え方」が公表されている。（農林水産省「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の
18 慎重使用に関する基本的な考え方について」 [http://www.maff.go.jp/j/syoutan/
19 tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syoutan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf)）

21 (3) 飼料添加物に関する規制等

22 ① 対象飼料及び添加量

23 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
24 栄養成分の有効な利用の促進を用途として昭和51年に飼料添加物に指定された。製剤
25 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
26 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
27 別表第1の飼料に定められた量を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対し
28 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
29 らに使用してはならない。

31 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

32 抗菌性飼料添加物は、以下の四つの区分カテゴリーに分類されている。

33 次の表の同一欄内の二つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならないとさ
34 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
35 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
36 添加は出来ない。

区分	飼料添加物
第1欄	アンプロリウム・エトパベート、アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン、サリノマイシンナトリウム、センデュラマイシンナトリウム、デコキネート、ナイカルバジン、ナラシン、

	ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム
第2欄	クエン酸モランテル
第3欄	亜鉛バシトラシン、アピラマイシン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、エフロトマイシン、エンラマイシン、クロルテトラサイクリン、ノシヘプタイド、パージニアマイシン、フラボフォスフォリポール、リン酸タイロシン
第4欄	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ビコザマイシン、硫酸コリスチン

1
2
3
4
5
6

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

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

（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販売量を表 2 に示す。（参照 10）[\[農水省_動薬検_販売高年報_2005_2014\]](#)

動物用医薬品においては、ほぼすべてが豚に対して使用されていると**考えられる**。

1 表2 硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品の推定販売量(原末換算)(kg 力価)

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

2
3 **② 飼料添加物使用量**

4 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
5 添加物の製造数量並びに畜種別の推計を表3に示す。農林水産省からの報告によると、
6 硫酸コリスチンは、推計として豚に7割、鶏に2割、牛に1割程度使用されている。

7
8 表3 硫酸コリスチンの特定添加物検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による特
9 定添加物の製造数量(kg 力価)

動物種	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	3,134	2,454	2,009	1,973	2,111	2,238	2,218	2,432	2,223	1,606	2,778
豚	22,519	17,631	14,434	14,172	15,169	16,080	15,935	17,469	15,971	11,539	19,447
鶏	5,991	4,690	3,840	3,770	4,035	4,278	4,239	4,647	4,249	3,069	5,556
合計	31,644	24,774	20,283	19,914	21,316	22,596	22,392	24,548	22,442	16,214	27,782

10 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。

【事務局より】農水省から2015年の飼料添加物の検定合格数量等について報告がありましたので、追記しました。

11
12 **③ 対象家畜への使用量**

13 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、及び欧州で使用
14 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
15 単位(PCU: population correction unit)⁴(表4)から推計した、硫酸コリスチンの
16 使用量を表5に示す。

⁴個体数調整単位(population correction unit):ある動物集団の大きさを表すため、各畜種の飼養頭数と一頭当たり重量の積を合計したもの。各加盟国の動物集団の大きさを飼養頭数等(量)で補正することにより、加盟国間で動物用医薬品の使用量を比較するためにEMAが開発した指標(参照180) [EU_summary report 2014_p. 144]

1

表4 畜種別 PCU 値 (1,000 t)

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

2

豚は繁殖用雌豚を含む。

3

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

4

5

表5 硫酸コリスチンの使用量 ~~(kg/力価/PCU(1,000 t))~~ (mg/PCU)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
硫酸コリスチン	11.3	9.5	7.3	7.3	9.7	10.7	9.3	10.7	11.1	8.7

6

【9/5WG 甲斐専門委員指摘事項】

欧州のデータと比べるのであれば、単位もそろえた方がわかりやすいのではないかと。

←【事務局より】単位を修正しました。

7

8

3. コリスチンの海外における評価状況等

9

(1) 米国

10 米国においては、家畜に対するコリスチン製剤は使用されていないと報告されて
11 いる。(参照 11)[EMA_再評価書_2016]

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

14

15

(2) 欧州 (EU)

16 欧州 (EU) では飼料添加物に関する改正法令 (EC) No 1831/2003 の導入により、
17 2006 年から抗菌性飼料添加物の区分が廃止されたことを受けて、家畜の成長
18 促進目的での使用が禁止されている。(参照 13)(参照 14)[EC_SSC_1999] [EC_SSC2nd_2001]

19 EUにおいて硫酸コリスチンは、牛、豚、鶏等の群の消化器疾患の治療と予防の
20 ための経口投与剤及び消化器疾患の治療のための飲水投与剤が承認販売されてい
21 る。(参照 15) [EMA_Colistin_Oral]

22 欧州医薬品庁 (EMA) では、2013 年に動物に抗菌性物質を使用することの公衆
23 衛生及び動物衛生への影響について EU 委員会からの評価要請を受け、コリスチン
24 についての評価を行った。(参照 16)(参照 17)[EMA_コリスチン AMR 評価書_2013]
25 [EU_Request_for_advice_2013]その後、2015 年にプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子を保
26 有するコリスチン耐性菌が中国において報告されたことから、2016 年に再評価を
27 行った。その概要は以下のとおりである。(参照 11)[EMA_再評価書_2016]

28 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

1 報告によると、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、
2 コリスチンの販売量は 495 トンで、テトラサイクリン、ペニシリン、スルホンア
3 ミド及びマクロライドに次いでいる。販売されるコリスチンの 99.7%は経口投与で
4 ある。また、販売量はコリスチンの全販売量の 10%未満であるが、いくつかの加盟
5 国においてはコリスチンとの配合剤も承認されている。
6

7 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
8 細菌としての大腸菌の義務的なモニタリングが行われており、このデータが今後の
9 ベースラインとなる。サルモネラ及び大腸菌における「微生物学的」耐性の判定を、
10 >2 mg/L とすると、ブロイラー又は七面鳥由来大腸菌の耐性率は 0.9 又は 7.4%、
11 同由来サルモネラの耐性率は 8.3 又は 2%であった。

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

23 更に、コリスチンを再分類し、AMEG（抗菌性物質アドバイス専門家グループ）
24 分類システムのカテゴリー 2 に加えるべきである。当該カテゴリーには、有効な代
25 替薬が存在しない動物の感染症を治療するために確保される医薬品等が含まれ、世
26 界保健機関（WHO）がヒトの健康にとって非常に重要と記載している特定のクラ
27 スの抗菌性物質が含まれる。（参照 11）[EMA_コリスチン再評価書_2016]
28

29 4. 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態

30 コリスチンについては、2008 年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品
31 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
32 験データから評価されている。それらの報告によると、硫酸コリスチン製剤を使用対
33 象動物である牛、豚及び鶏に用法の投与ルートである経口投与したとき、消化管から
34 の吸収は極めて低く、生体内に蓄積されることなく、短時間にすみやかに**体内から**消
35 失すると判断される。**浅井専門委員ご修文**（参照 18）[食安委_ADI 評価書_2008]

36 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。
37
38
39
40

1 (1) 豚

2 ① 子豚 (Landrace×Large Yorkshire 1代雑種、4週齢、体重 4.8~7.6 kg) 8頭
3 を用い、硫酸コリスチンを蒸留水で溶解し食道内に強制投与 (25 又は 50 mg(力
4 価)/kg) 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
5 グラフィーを用いて分析した。

6 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
7 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
8 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、
9 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
10 投与群(直腸) : 45 µg (力価)/g) を示した。(参照 19) [佐藤ら_1972]

11
12 ② 子豚 (Landrace×Large Yorkshire 1代雑種、8週齢、体重 11~22.5 kg、6
13 頭/投与群) を硫酸コリスチン添加 (1、3 又は 9 µg (力価)/g) 飼料で飼育し、
14 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
15 物をオートバイオグラフィーを用いて分析した。

16 1、3 又は 9 µg (力価) /g の各投与群の胃内容物にそれぞれ痕跡~1.4 µg (力
17 価) /g、1.9~3.5 µg (力価) /g、6.7~9.3 µg (力価) /g のコリスチンが検出され
18 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
19 照 19)[佐藤ら_1972]

20
21 ③ ノトバイオト子豚 (平均体重 2.5kg、7頭) に硫酸コリスチン添加 (40 mg
22 (力価)) ミルクを 1 回給与後、経時的に消化管内容物を採取した。

23 腸内容物中での最高濃度は胃・十二指腸で投与 2 時間後 (925 µg/g、312.5 µg/g)、
24 盲腸、結腸及び直腸は 16 時間後 (193.8 µg/g、162.5 µg/g、181.3 µg/g) であっ
25 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
26 以上観察された。(参照 20)[寺門ら_日獣医]

27 28 (2) 鶏

29 卵用鶏 (Single-combs White Leghorn、6か月齢、平均体重約 1 kg、5羽/投与群)
30 に蒸留水で溶解した硫酸コリスチンを 25 mg 又は 50 mg (力価) /kg を食道内に注入
31 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、オートバイオグ
32 ラフィーを用いて分析した。

33 消化管内容物中におけるコリスチン相当量の推移は両投与群とも同様で、そ嚢、筋
34 胃が 1 時間後、小腸、盲腸及び直腸において 8~16 時間後に最高濃度を示した。(参
35 照 19)[佐藤ら_1972]

36 37 5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ

38 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
39 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、コリスチンの作用
40 機序が整理されている。その概要は以下のとおり。

1 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
 2 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
 3 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
 4 して強い抗菌活性を有する。また、ポリミキシン B はコリスチンとアミノ酸が 1 分子
 5 異なるだけであり、基本的にその作用機序は同じと考えられている。(参照 9)[日本化学療
 6 法学会_コリスチンの適正使用_2015]

8 6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布

9 (1) 抗菌スペクトル

10 表 6 に示すように、コリスチンは、大腸菌、サルモネラ、ボルデテラ及び緑膿菌
 11 等のグラム陰性菌に強い抗菌力を示す。なお、同じグラム陰性菌であるプロテウス
 12 及びブルセラ、セラチアに対する抗菌力はない。(参照 9)[日本化学療法学会_コリスチン
 13 の適正使用_2015]

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

16 表 6 標準株及び代表株に対するコリスチンの薬剤感受性試験

菌種	株名	最小発育阻止濃度 (MIC) (mg/L)	添付文献
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	ATTC23564	0.2	(参照 21) [Uemura et al_2003]
	ATTC25922	0.5~2	(参照 22)[食安委_食品安全確保総合調査_2009]
	NIHJJC-2	1.56	(参照 23) [木下ら_1983]
<i>Salmonella</i> spp.	因子血清作製用標準株 95 株	0.1~1.6	(参照 24)[高橋_1973]
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATTC 4617	0.5	(参照 25)[畦地ら_1973]
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe 5	1.6	(参照 26)[Yamamoto et al_1990]
<i>Brucella suis</i>	ATCC 23444T	17.5*	(参照 27)[Martin FA_2009_JBac, p. 2534]
<i>Serratia marcescens</i>	臨床分離 102 株	1~>128	(参照 28)[Jean S-S_2015_JMicrobiolImmunolInfect]
<i>Proteus mirabilis</i>	臨床分離 78 株	16~>128	(参照 28) [Jean S-S_2015_JMicrobiolImmunolInfect]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	0.5~2	(参照 22)[食安委_食品安全]

			確保総合調査_2009]
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	64~128	(参照 22)[食安委_食品安全 確保総合調査_2009]
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	≧256	(参照 22)[食安委_食品安全 確保総合調査_2009]

1 * ポリミキシン B に対する MIC

2 (2) 家畜の病原菌に対するコリスチンの薬剤感受性

3 硫酸コリスチン製剤の適応症は牛又は豚の細菌性下痢であり、有効菌種はサルモネ
4 ラ、カンピロバクター、大腸菌及び緑膿菌である。(参照 29)[動物用抗菌剤研究会_動物用
5 抗菌剤マニュアル_2004]

6 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
7 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
8 症）、大腸菌性敗血症などがある。

9 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。

10 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
11 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
12 剤感受性を調査している。

13 ① 牛由来病原菌に対するコリスチンの最小発育阻止濃度（MIC）

14 国内における病牛由来の病原菌（有効菌種）に対する、コリスチンの最小発育阻止
15 濃度（MIC）は表 7 のとおりである。

16 2008~2014 年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラに対するコリスチン
17 の MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ に大きな変動は認められていない。

18 表 7 国内の病牛から分離された有効菌種に対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	参考文献
<i>Escherichia coli</i>	2001~ 2004	57	大腸菌症	>16 (12.1%)	1	8	(参照 30)[原田 _2008]
	2006	106	乳房炎	0.5~4	1	2	(参照 31)[酒見 ら_2010]
	2013	57	病性 鑑定	$\leq 0.125 \sim$ >16	0.5	4	(参照 32)[病性 鑑定_動薬検]
	2014	45	病性 鑑定	$\leq 0.125 \sim$ >16	0.5	4	(参照 32)[病性 鑑定_動薬検 _2014]
<i>Escherichia coli</i>	— ¹⁾	102	— ^{1),2)}	0.39~1.56	0.39	— ¹⁾	(参照 33)[農水

O157:H7(H-)							水産研究情報総合案内_1998]
<i>Escherichia coli</i> (VTEC ³⁾)	1994～ 1997	35 ⁴⁾	罹患子牛・ 健康子牛	≤0.2～0.39	0.39	0.39	(参照 34)[又吉 ら_2000]
<i>Escherichia coli</i> O157:H7 (VTEC ³⁾)	2001～ 2003	100	乳牛 ²⁾	0.25～16	0.5	0.5	(参照 35)[福山 ら_2005]
<i>Salmonella</i> Typhimurium	— ¹⁾	120	— ^{1),5)}	0.39～12.5	0.78	— ¹⁾	(参照 33)[農 水水産研究情報 総合案内_1998]
<i>Salmonella</i> Enteritidis	— ¹⁾	100	— ^{1),5)}	0.20～12.5	0.78	— ¹⁾	(参照 33)[農水 水産研究情報総 合案内_1998]
<i>Salmonella</i> spp.	2001～ 2002	82	病畜・健康 家畜	0.5～64	1	2	(参照 36) [Ezaki et al_2004]
	2008	73	病性 鑑定	1～8	1	2	(参照 32)[病性 鑑定_動薬検]
	2009	84	病性 鑑定	1～8	2	2	
	2010	94	病性 鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2011	50	病性 鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2012	82	病性 鑑定	0.25～1	0.5	1	
	2013	56	病性 鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2014	63	病性 鑑定	0.25～2	0.25	1	

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

6

7 乳房炎又は肺炎罹患牛から分離された、有効菌種以外の病原菌に対するコリスチン
8 の薬剤感受性成績を表 8 に整理した。乳房炎由来のクレブシエラ 34 株の検査では、
9 MIC が 32 μg/mL を示す株が 1 株、肺炎の原因菌である *Mannheimia haemolytica* で

1 はMICが16 µg/mLより大きい株が1株あるが、コリスチンに対する感受性は概ね維
 2 持されていると考えられる。

3
 4 表8 国内の病牛から分離された有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンのMIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 (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 31)[酒見 ら_2010]
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2001~2002	27	肺炎	0.25~1	0.25	0.5	(参照 37)[Esaki et al_2005]
	2010	53	病性 鑑定	≤0.125~ >16	0.25	1	(参照 32) [病性 鑑定_動葉検]
	2011	65	病性 鑑定	≤0.125~ 8	0.25	0.5	

5 * 記載なし。

6
 7 ② 豚由来病原菌に対するコリスチンのMIC

8 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9の
 9 とおりである。

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

12 近年、浮腫病に罹患した豚から原因菌として分離された志賀毒素産生大腸菌 (Shiga
 13 toxin-producing *Escherichia coli* : STEC) の一部において、MICが4 µg/mL以上を
 14 示す株がみられたとの報告がある。(参照 21)(参照 30)(参照 38)(参照 39)。[Uemura et
 15 al_2003] [原田_2008] [又吉ら_2001] [大谷_2000] また、1991~2014年に収集された浮腫病等
 16 に罹患した豚由来大腸菌において、MICが4 µg/mL以上を示す株の割合は年により
 17 異なることが報告されている。(参照 40)[KusumotoM_EID_2016]

18
 19 表9 国内において病豚から分離された有効菌種に対するコリスチンのMIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参考文献
<i>Escherichia coli</i>	1974~ 1980	29	大腸菌性 下痢	1.56~6.25	3.13	3.13	(参照 23)[木下ら _1983]
	1989~ 1998	79	下痢症・ 子豚	≤0.2~6.25	0.39	0.78	(参照 38) [又吉 ら_2001]
	2001~	118	大腸菌症	>16	1	8	(参照 30)[原田

	2004						_2008
	2013	158	病性 鑑定	$\leq 0.125 > 16$	2	8	(参照 32) [病性 鑑定_動薬検]
	2014	115	病性 鑑定	$\leq 0.125 < 8$	2	8	
<i>Escherichia coli</i> (STEC ¹⁾)	1997~ 2001	57	浮腫病	$\leq 0.05 \sim 50$	0.39	25	(参照 21) [Uemura et al_2003]
<i>Escherichia coli</i> (VTEC ²⁾)	1996~ 1998	200	— ³⁾	0.2~25	0.39	0.39	(参照 39) [大谷 _2000]
<i>Salmonella</i> spp.	2008	92	病性 鑑定	0.5~8	1	2	(参照 32) [病性 鑑定_動薬検]
	2009	22	病性 鑑定	1~2	1	2	
	2010	59	病性 鑑定	0.25~4	0.5	0.5	
	2011	63	病性 鑑定	0.25~4	0.5	1	
	2012	83	病性 鑑定	0.25~4	0.5	1	
	2013	60	病性 鑑定	0.25~32	0.5	1	
	2014	58	病性 鑑定	0.125~2	0.25	1	

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

4

5 豚萎縮性鼻炎又は肺炎等罹患豚から分離された、有効菌種以外の病原菌に対するコ
6 リスチンの薬剤感受性成績を表 10 に整理した。MIC が 4 µg/mL を示す株が認められ
7 ているが、2000 年以降の報告はなかった。

8

9 表 10 国内の病豚から分離された有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参考文献
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1979	24	豚の肺 ¹⁾	<0.2~>100	— ²⁾	— ²⁾	(参照 41) [Simizu et al_1982]
	1981~ 1982	130	胸膜肺炎 病巣	$\leq 0.2 \sim 1.6$	≤ 0.2	0.4	(参照 42) [阪野 _1989]

	1986～1987	190	胸膜肺炎 病巣	0.78～12.5	3.13	3.13	(参照 43) [Suzuki et al_1989]
	1987	104	肺炎	0.78～3.12	3.12	3.12	(参照 43) [Suzuki et al_1989]
	1988～1989	276	胸膜肺炎	0.09～3.12	0.78	1.56	(参照 44) [福安ら_1991]
	1989～1991	595	胸膜肺炎	≤0.09～3.12	0.78	1.56	(参照 45) [福安ら_1993]
	1999～2000	125	病性 鑑定	0.39～100	0.78	1.56	(参照 46) [守岡ら_2006]
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	39	伝染性萎 縮性鼻炎	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	(参照 25) [畦地 ら_1973]
	1988	20	伝染性萎 縮性鼻炎	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	12.5 ³⁾	(参照 47) [樋口 ら_1991]
<i>Haemophilus parasuis</i>	1987～1989	174	グレーサ ー病発 症、健康、 輸入豚	0.2～≥200	3.13	6.25	(参照 48) [森腰 _1993]
<i>Pasteurella multocida</i>	1979	45	肺 ¹⁾	0.4～12.5	1.56	6.25	(参照 41) [Simizu et al_1982]
	1982～1985	163	肺炎豚の 肺	1.6～25	6.25	25	(参照 26) [Yamamoto et al_1990]
	1987～1989	117	肺及び鼻 腔	0.4～12.5	1.6	6.3	(参照 49) [Ishii et al_1990]

1) 病豚かどうか不明。

2) 記載なし。

3) Unit/mL

4

③ 鶏由来病原菌に対するコリスチンの MIC

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

病鶏から分離された、大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンの MIC は表 11 のとおりである。

10 2008～2014 年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラに対するコリスチン

1 の MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ に大きな変動は認められていない。

2
3 表 11 国内において病鶏から分離された病原菌に対するコリスチンの MIC

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

4
5 **(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布**

6 硫酸コリスチンを使用できる家畜は、牛、豚及び鶏であり、それらに由来する主な
7 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
8 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
9 びグラム陽性菌である腸球菌である。

10
11 **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**

12 JVARM における健康家畜・家禽の糞便由来の大腸菌についての調査結果を表 12
13 に、サルモネラについての調査結果を表 14 に整理した。サルモネラについては、
14 2008 年以降は病性鑑定材料由来分離について調査されており、その結果は[II. 6.

15 (2)]表 6、8、10 に記載した。(参照 50)(参照 51)(参照 52)(参照 53)また、2012
16 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
17 れている(表 13 及び 15)。JVARM 以外の公表文献から、これらの細菌に対する薬
18 剤感受性を表 15 に整理した。(参照 54)

19 [II. 3. (2)]に記載した EU でのコリスチンの評価において、大腸菌に対する
20 コリスチンの MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のものを耐性としていることを参考にすると、
21 2000~2015~~4~~年において、大腸菌に対するコリスチンの MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示
22 す株は 1.0~4.72.1~4.5% (牛 68/3,35066/3134、豚 102/2,15993/2052、鶏
23 43/4,35340/4122) であった。また、MIC 範囲、MIC₅₀、MIC₉₀ に大きな変動はな
24 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。

25 牛及び豚から分離された、多様な血清型のサルモネラについて調査されているが、
26 2000~2007 年において MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す株数は 0~4.5% であった (牛
27 4/527、豚 0/506、鶏 25/552)。また、MIC 範囲、MIC₅₀、MIC₉₀ に大きな変動はな
28 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。

【事務局より】

農水省から 2015 年の健康家畜由来大腸菌の薬剤感受性試験結果が提出されましたので、表 12, 22 に追記すると共に本文を修正しました。(机上配付資料 1)

表 12 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(参照 50)(参照 51)(参照 52)(参照 53) [動薬検_JVARM]

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
牛	菌株数	166	172	179	133	124	138	149	130
	MIC 範囲	0.39~12.5	0.5~4	0.25~4	0.5~4	0.25~8	0.5~4	0.5~8	0.5~4
	MIC ₅₀	0.78	1	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	0.78	1	1	1	2	2	2	2
豚	菌株数	147	152	136	121	136	152	126	106
	MIC 範囲	0.39~12.5	0.5~8	0.5~8	0.25~8	0.5~8	0.25~8	0.25~8	0.25~8
	MIC ₅₀	0.78	1	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	0.78	1	2	1	2	2	2	2
鶏	菌株数	307	256	217	220	251	228	225	214
	MIC 範囲	0.39~6.25	0.5~4	0.5~4	0.25~2	0.5~4	0.25~4	0.5~4	0.25~5
	MIC ₅₀	0.39	1	1	1	0.5	1	1	1
	MIC ₉₀	0.78	1	1	2	2	2	2	2
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	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	333	401	267	361	232
	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	2	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5

MIC の単位は µg/mL。

鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

1 表 13 と畜場及び食鳥処理場における
 2 家畜由来大腸菌に対するコリスチンの
 3 MIC(参照 54) [動薬検_JVARM]

		2012	2013
牛	菌株数	248	341
	MIC 範囲	≤0.12~2	≤0.12~4
	MIC ₅₀	0.25	0.25
	MIC ₉₀	0.5	0.5
豚	菌株数	195	127
	MIC 範囲	≤0.12~4	≤0.12~2
	MIC ₅₀	0.25	0.25
	MIC ₉₀	1	0.5
鶏	菌株数	133	166
	MIC 範囲	≤0.12~>32	≤0.12~>32
	MIC ₅₀	0.25	0.25
	MIC ₉₀	0.5	0.5

4 MIC の単位は µg/mL。

5

6 表 14 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(参照 50)(参照
 7 51)(参照 52) [動薬検_JVARM]

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

8 MIC の単位は µg/mL。

9 鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

10

11

12

13

1 表 15 食鳥処理場における肉用鶏由来
 2 サルモネラに対するコリスチンの
 3 MIC(参照 54) [動薬検_JVARM]

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

4 MIC の単位は µg/mL。

5
 6 表 16 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 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照番号
豚の糞便	77	1998~2000	0.39~1.56	0.78	0.78	(参照 55) [大藪ら_2001]
豚の糞便	67	1998~1999	0.5~2	1	1	(参照 56)(参照 57) [福安ら_2007] [Futagawa et al_2008]
豚の糞便	126	2004~2005	1	1	1	(参照 56)(参照 57) [福安ら_2007] [Futagawa et al_2008]

7
 8 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

9 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
 10 17 に整理した。

11 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 µg/mL
 12 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
 13 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
 14 が報告されている。(参照 11)[EMA_コリスチン再評価書_2016]

15
 16 表 17 海外における家畜由来細菌に対するコリスチン MIC

菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照番号
<i>Escherichia coli</i>	2013	スウェーデン	牛小腸	197	0.5~2	1	2	(参照 58)[SWEDERS/SVARM_2013]
<i>Escherichia coli</i>	2013	デンマーク	牛	103	1	1	1	(参照 59)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	デンマーク		136	1~2	1	1	(参照 60)[DANMAP_2014_Web Annex]
<i>Escherichia coli</i>	2011	スウェーデン	豚	167	>2 (0%)	— 1)	— 1)	(参照 58)[SWEDERS/SVARM_2013]

								M_2013]
<i>Escherichia coli</i>	2013	デンマーク	豚	146	1~2	1	1	(参照 59)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	デンマーク		209	1~2	1	1	(参照 60)[DANMAP_2014_Web Annex]
<i>Escherichia coli</i>	2012	スウェーデン	肉用鶏+卵用鶏	265	>2 (0%)	— ¹⁾	— ¹⁾	(参照 58)[SWEDERS/SVARM_2013]
<i>Escherichia coli</i>	2013	デンマーク	鶏	125	1~8	1	1	(参照 59)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	デンマーク		191	1~2	1	1	(参照 60)[DANMAP_2014_Web Annex]
<i>Escherichia coli</i>	2013	スウェーデン	七面鳥小腸	55	0.5~2	1	1	(参照 58)[SWEDERS/SVARM_2013]
<i>Salmonella</i> spp.	2013	スウェーデン	家畜・愛玩動物・野生動物 ²⁾	86	0.5~4	1	2	(参照 58)[SWEDERS/SVARM_2013]
	2013	デンマーク	豚	512	1~2	1	1	(参照 59)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	デンマーク		173	1~8	1	2	(参照 60)[DANMAP_2014_Web Annex]

1) 記載なし。

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

4

7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

【事務局より】

以下、前回 (9/5) の WG で池先生からご説明頂いた、グラム陰性菌におけるコリスチン耐性機序を本文に反映しました。事務局で表記の修正をさせて頂いております。ご確認をお願い申し上げます。

(池先生、専門委員の先生方へ)

以下の記載については、記載に付する参照文献について池先生からリスト等を頂戴したところですので、引き続きその反映作業をしておりますことを予めご了解下さいますようお願い申し上げます。

6

1 グラム陰性菌におけるコリスチンを含むポリミキシン類に対する耐性機構は、コリス
2 チンの主な作用点である外膜やリポ多糖 (Lipopolysaccharide : LPS) の変異によると
3 考えられている。緑膿菌、アシネトバクター属、大腸菌、サルモネラ属、肺炎桿菌など
4 で報告されている耐性は、LPS のリン脂質のリン酸基の化学修飾及び LPS 構造の変異
5 によって外膜の陰性荷電が減少したためと考えられている。これらの耐性は染色体性の
6 変異によるものであった。(参照 9)(参照 61)[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2016]
7 [Olaitan A0 et al_2014]

8 生体が生産する各種抗菌性ペプチド⁵のグラム陰性菌に対する標的は、外膜のリポ多
9 糖 (lipopolysacchallide : LPS) である。抗菌性ペプチドは陽性荷電物質である。LPS
10 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
11 イオン (Mg²⁺) が電気的に結合し、電気的中和と LPS の構造を安定化している。(参照
12 65 - 参照 67)[Groisman EA_1997_JBacteriol][Raetz DRH_2007_AnnuRevBiochem][Nikaido
13 H_2003_MicrobiolMolBiolRev]

14 抗菌性ペプチドは、LPS の Mg²⁺を置換することにより LPS に結合し、その抗菌作
15 用を発現する。LPS の陰性荷電部位への抗菌性ペプチドの親和性は、Mg²⁺のその 1000
16 倍とされている。(参照 62)[Hancock_REW_Lancet_1997_池先生 19]

17 一方、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ため、細
18 菌遺伝学的に二成分調節系 (two component regulatory system) ⁶により外的な物理的
19 及び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めの物質を
20 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)を獲得してきている。
21 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性菌の耐性機構の
22 基本である。(参照 61,参照 66)(参照 62-参照 64) [Raetz DRH_2007_AnnuRevBiochem_池先生
23 5][Olaitan A0_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6] [Hancock_REW_Lancet_1997_池先生 19] [Fields
24 PL_1989_Science_池先生 20][Alpuche Aranda CM_1992_ProsNatIAcadSci_池先生 21]

25 (1) グラム陰性菌の外膜の構造

26 グラム陰性菌の細胞膜は内膜—細胞壁 (peptidoglycan) —外膜から構成される。外
27 膜は、外側の LPS と内側のリン脂質 (phospholipid) の 2 重層で構成されている。(参
28

⁵ defensin NP-1、magainin-2、cecropin P1、melitin、mastoparan、neutrophil granule 等

⁶ 細菌における情報伝達機構 (signal transduction) の一つである。2 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 (antokinase)、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) をもち、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もつ。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化学的、物理的情報を感知、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 (リン酸化期伝達機構、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。

1 照 61, 参照 66, 参照 67)[Raetz DRH_2007_AnnuRevBiochem_池先生 5][Olaitan
2 A0_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6] [NikaidoH_2003_MicrobiolMolBiolRev_池先生 32]LPS は外
3 膜側 (内側) から外側に向かってリピド A-KDO₂ (ketodeoxyoctanoic acid) -コ
4 ア多糖 (core polysacchalide) - O 抗原多糖で構成されている。

5 ・O 抗原多糖領域は菌属、菌種において多様性がある。

6 ・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
7 core) と外部コア (outer core) に分けられる。内部コアはリン酸塩 (phosphate)
8 及び 2 分子の 2-keto-3 deoxy-octulosonic acid (KDO) 等を含んでいる。

9 ・リピド A (lipid A) は 2 分子のグルコサミン (glucosamine) に脂質が結合し外
10 膜に埋め込まれている。2 分子のグルコサミンの 1 位と 4 “位の C にリン酸基が
11 エステル結合をしている。KDO₂-リピド A は細菌の膜構造を維持し細菌の生育
12 に必須の物質である。

13 ・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。
14 これらの部位には 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
15 つ役割をしている。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
16 を担っている。また、ATP が要求 (必要) とされる反応に必須の原子である。細
17 菌の Mg²⁺の 1/3 は LPS に存在し、LPS は細菌の Mg²⁺の貯蔵庫と考えられている。

18 (参照 65)[Groisman EA_1997_JBacteriol_池先生 5]

20 (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

21 (参照 61-参照 64, 参照 66)[Raetz DRH_2007_AnnuRevBiochem_池先生 5] [Olaitan
22 A0_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6] [Hancock_REW_Lancet_1997_池先生 19] [Fields
23 PL_1989_Science_池先生 20] [Alpuche Aranda CM_1992_ProcNatlAcadSci_池先生 21]

24 細菌が宿主生体に感染症を発症するためには宿主組織に定着、増殖しなければなら
25 ない。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
26 遭遇する。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
27 中球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。

28 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
29 チ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
30 の抗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
31 (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)
32 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
33 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。
34 一方、細菌はこれらの抗菌性ペプチドに対する抵抗する機構を進化の過程で獲得して
35 きている。

36 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.*
37 *Typhimurium* において詳しく研究されている。

39 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

40 (参照 61, 参照 62, 参照 65, 参照 66, 参照 68-参照 77)[WinfieldMD_2004_ProcNatlAcadSci_池

1 先生 1] [GuoL_1997_Science_池先生 3] [GroismanEA_1997_JBacteriol_池先生 4] [Raetz
2 DRH_2007_AnnuRevBiochem_池先生 5] [Olaitan AO_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6]
3 [SonciniFC_1996_JBacteriol_178_5092_池先生 7] [VescoviEG_1996_Cell_池先生 8]
4 [BearsonBL_1998_JBacteriol_池先生 9] [KoxLFF_2000_EMBOJ_池先生 10] [GoismanEA_2001_JBacteriol_
5 池先生 14] [MillerSI_1989_ProcNatAcadSci_池先生 15] [WostenMM_2000_Cell_池先生 18]
6 [Hancock_REW_Lancet_1997_池先生 19] [TamayoR_2005_JBacteriol_池先生 24]

7 *Salmonella 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
8 節機構として PhoP-PhoQ 及び PmrA-PmrB の 2 種類の二成分系調節系が報告されて
9 いる。

10 PhoQ 及び PmrB はセンサーキナーゼ (sensor / kinase) タンパク、PhoP 及び PmrA
11 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異
12 的な外的環境の化学的、物理的情報を感知し⁷、自らがリン酸化され⁸、次に PhoP、
13 PmrA をそれぞれリン酸化⁹することにより活性化する。活性化された PhoP 又は
14 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
15 に結合し、それらの遺伝子の mRNA の合成を促進させる¹⁰。

16 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
17 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 *amrBCADTEF* 遺伝子
18 群、3 つ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
19 として前者は L-Ara4N (4-amino-4-deoxy-L-arabinose)、後者の 2 種類の
20 遺伝子 (群) は PEtN (phosphoethanolamine) を生産する。これらはいずれも陽性
21 荷電物質で L-Ara4N はリポド A のグルコサミンの 4 “位の C のリン酸基に結合 (置
22 換) する。そしてリポド A の陰性荷電が 0 となる。PEtN は 1 位 C のリン酸基に結
23 合 (置換) する。これによりリポド A の陰性荷電が -1.5 から -1 となり、陽性荷電のリ
24 ポド A への結合が阻害される。(参照 61, 参照 65-参照 68, 参照 78-参照 81)
25 [WinfieldMD_2004_ProcNatAcadSci_池先生 1] [Raetz DRH_2007_AnnuRevBiochem_池先生 5] [Olaitan
26 AO_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6] [GroismanEA_1997_JBacteriol_池先生 25]

7 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⁺取り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 65)[GroismanEA_1997_JBacteriol_池先生 4]

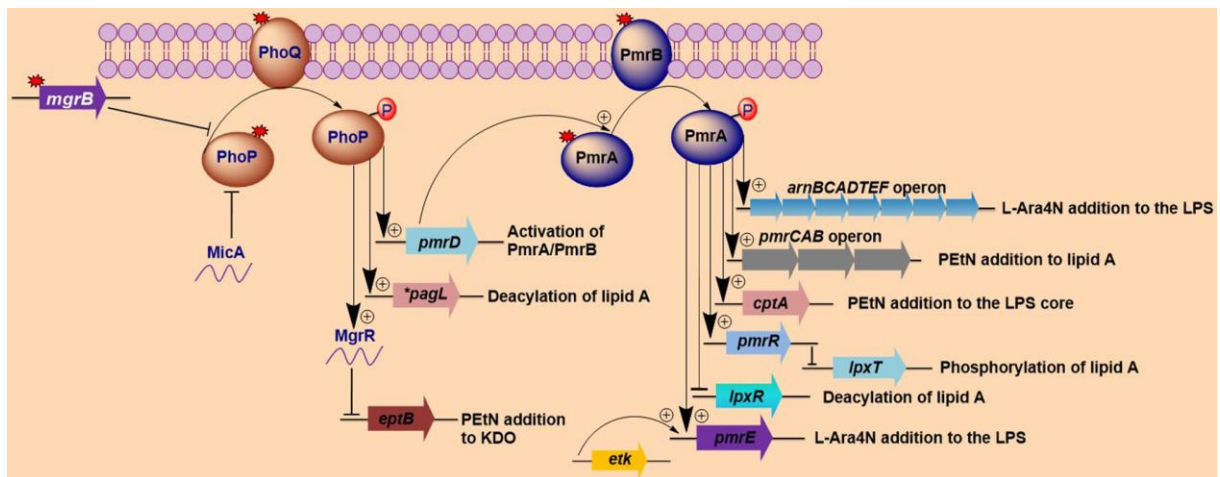
8 自己リン酸化機構

9 PhoQ 及び PmrB のリン酸伝達機構及びリン酸化機構

10 PhoQ は低 Mg²⁺、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⁺、軽度酸性 (~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。この機構は *S. Typhimurium* に存在するが大腸菌では存在しなく、退化したと考えられている。

1 [TrentMS_2001_JBiolChem_池先生 26] [WosterMM_1999_JBiolChem_池先生 27] [GunnJS_1996_JBacteriol_池先生 29] [LeeH_2004_JBacteriol_池先生 31] [NikaidoH_2003_MicrobiolMolBiolRev_池先生 32]
 2
 3 抗菌性ペプ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 による修飾が最も重要で PEtN の修飾による機能は L-Ara4N による修飾より比較的小さいとされている。(参照 77, 参照 81)[TamayoR_2005_JBacteriol_池先生 24]
 4
 5 [LeeH_2004_JBacteriol_池先生 31]
 6

7
 8 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に関与する LPS 修飾物質生産遺伝子の活性化機構
 9



10
 11 (参照 61)を引用[Olaitan A0_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6]

12 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、
 13 PmrA は調節タンパク。PhoQ は低酸性 (pH4.8)、低 Mg²⁺、PmrB は弱酸性 (pH5.8)、高 Fe³⁺ に反応し自らリン酸化され、
 14 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
 15 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
 16 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
 17 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
 18 arabinose))、次いで PEtN (phosphoethanolamine) である。

- 19 ・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。
- 20 ・ *arn BCADTEF* 遺伝子群 ; L-Ara4N 生産による LPS 修飾遺伝子。 *arn A* 遺伝子による基質の UDP-グルクロン酸の酸
 21 化的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
 22 る。L-Ara4N は *arn BCADTEF* 遺伝子群の ArnT (4-amino arabinose transferase) により LPS のリポド A の 4' のリン
 23 酸基を L-Ara4N により修飾する (共有結合)。リポド 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
 24 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
 25 であるとされている。(参照 78)[TranAS_2005_JBiolChem_池先生 30]
- 26 ・ *pmr CAB* 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
 27 アミンから PEtN を分離し、PEtN を LPS のリポド 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
 28 ミントランスフェラーゼ)。
- 29 ・ *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
 30 る酵素。
- 31 ・ *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
 32 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もつ。
- 33 ・ *mgrB* ; 肺炎桿菌に存在する遺伝子。PhoP に負の調節 (抑制的) 機能をもつ。

34
 35 また、*Acinetobacter baumannii* では、L-Ara4N の代わりにガラクトサミン
 36 *galactosamine*(GalN) が付加されるというメカニズムも報告されている。(参照
 37 82)[Pelletier MR et al., AAC. 57:4831-40, 2013]

【池専門参考人コメント】

ここでは総論として二成分調節系によるグラム陰性菌のペプチド系抗生物質に対する耐性の発現について記載していますので、アシネトバクターという特定の菌の特定のメカニズムを記載するのであればアシネト以外の菌も含めて整理した方がいいと思います。⑤として整理しましたので案文を送ります。

【事務局より】

アシネトバクターの記載については、②に移動しました。

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

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、化学的又は物理的な外的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、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ンを含む抗菌性ペプチドに対する耐性が生ずる。(参照 61,参照 83)[QuesadaA_2015_JAC_池先生 2] [Olaitan A0_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6]

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ンサーキナーゼ又は調節タンパクの変異部位を表 18 に整理した。

表 18 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 G15R G53E, G53R	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>pmrA</i> <i>pmrB</i>	L157Q M292T L243Q A248V (等全 27 種)
	<i>pmrB</i>	L14S, L14F (等全 24 種)			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>pmrA</i> <i>pmrB</i>	G53C L82R T157P S85R T140P (等全 9 種)	<i>K. pneumoniae</i>	<i>phoP</i> <i>phoQ</i>	G385S L26Q L96P L348Q S174N
<i>Enterobacter aerogenes</i>		G53C	<i>P. aeruginosa</i>	<i>phoQ</i>	V260G H223R V152 trunc. A143V K123Q (等全 20 種)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>pmrA</i> <i>pmrB</i>	M121 S119T E8D P102H T13N A227V (等全 45 種)	<i>E.coli</i>	<i>pmrB</i> <i>pmrA</i>	V161G 39SI 81RS

(参照 61)を一部改変[Olaitan A0_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6]

その他のグラム陰性菌におけるポリミキシン耐性機構として、以下のような報告もある。

a. 腸内細菌科細菌

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 を含んでおり、これが LPS の陰性荷電を減少させる役割をしている。肺炎桿菌の 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る¹¹。

MgrR 遺伝子は 98 塩基の RNA で調節機能をもつ small RNA (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* (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 84 - 参照 88)[MoonK_2009_MolMicroiol_池先生 11] [GottesmanS_2004_AnnuRevMicrobiol_池先生 12] [GottesmanS_2006_ColdSprngHrbSympQntBiol_池先生 13] [Valentin-HansenP_2004_MolMicroiol_池先生 16] [VogelJ_2005_BiolChem_池先生 17]

b. ブドウ糖非発酵菌

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 PEtN を生産する *pmrCAB* 遺伝子群に相当する遺伝子が存在する。腸内細菌科細菌と同様に *PmrCAB* は PmrA/PmrB の二成分調節系により制御されており、*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。*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 の C1 及び C4'のリン酸基が修飾される¹²。(参照 89,参照 90)[BeceiroA_2011_AAC_池先生 34] [ArroyoLA_2011_AAC_池先生 35] コリスチン耐性を示した *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 の C1 のリン酸基のガラクトサミンによる修飾が報告されているが、この遺伝的機構は解っていない。(参照 82)[PelletierMR_2013_AAC_荒川先生_池先生 33]

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 PhoP/PhoQ の二成分調節系をもつ。(参照 91, 参照 92)[McPheeJB_2003_MolMicrobiol_池先生 36] [McFarlaneEL_1999_MolMicrobiol_池先生 37] 緑膿菌ではコリスチン耐性発現に PmrA/PmrB、PhoP/PhoQ 以外の二成分調節

¹¹ *mgrB* 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* 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 61)[Olaitan AO_2014_FrontiersMicrobiol_池先生 6]

¹² 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 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。

1 系である ColR/ColS、CprR/CprS 制御機構が存在することが特徴である¹³。
2 PhoQ の変異株 (恒常的発現株) においてこれらの機構の変異株はコリスチン
3 高度耐性になる。これらの機構は PhoQ/PhoP 機構を通して制御している可能
4 性と、これ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
5 存在する可能性が推測されている。(参照 93)[FernandezL_2013_AAC_池先生 38]
6

7 ③ プラスミド上の抗菌性ペプチド (コリスチン) 耐性遺伝子

8 2015 年、LPS を修飾する酵素をコードするプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子が、
9 家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌から中国で初めて報告され、その後、国内や世界各
10 地においても同遺伝子の分離が報告されている。(参照 94)(参照 95)(参照 96)[Liu YY et
11 al_LancetInfetDis_2015] [Suzuki S et al_LancetInfetDis_2016] [Skov RL et
12 al_Eurosurveillance_2016]家畜から分離されたコリスチン耐性大腸菌 SHP45 は、コリス
13 チン耐性遺伝子 *mcr-1* 遺伝子が接合伝達性プラスミド (64.1kbp) に存在する。*mcr-1*
14 遺伝子により、コリスチン耐性グラム陰性腸内細菌のコリスチン耐性が 0.5 µg/ml→4
15 µg/ml 又は 8 µg/ml 賦与される。*mcr-1* 遺伝子の DNA 塩基配列の解析から、*mcr-1*
16 遺伝子は、ポリミキシン産生菌である *Paenibacillus* が生産する、PEtN トランスフ
17 ェラーゼ遺伝子と相同性があり、*mcr-1* 遺伝子はプラスミド上で恒常的に発現する
18 PEtN 付加遺伝子であることが推測されている。池先生ご修文 なお、最近、*mcr-1* 遺伝
19 子は、*Paenibacillus* より *Moraxella catarrhalis* の PEtN transferase 遺伝子に近い
20 ことが報告されている。(参照 97) [Xavier et al_Eurosurveillance_2016] 荒川先生ご修文 が、
21 *mcr-1* 遺伝子による PEtN の LPS 修飾等についてはわかっていない。池先生ご修文

22 また、ベルギーの病牛及び病豚からプラスミド媒介性の *mcr-2* 遺伝子が分離された
23 ことが、2016 年 7 月に報告された。*mcr-1* 遺伝子にコードされる酵素 MCR-1 と *mcr-2*
24 遺伝子にコードされる酵素 MCR-2 のアミノ酸相同性は 80.65%と報告されている。(参
25 照 97) [Xavier et al_Eurosurveillance_2016]

26 ~~アシネトバクターでは、コリスチンに対してヘテロ耐性を示す可能性があることが~~
27 ~~報告されている。(参照 9)[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015]~~ 池先生ご修文
28

29 8. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

30 (1) 交差耐性

31 化学構造が類似し交差耐性を生じる可能性のあるものの、名称及び化学構造式を表
32 19にまとめた。(参照 2)(参照 98)(参照 5)(参照 6) [薬局方 16_645-647] [薬局方 16_1287-1288] [医
33 薬品 IF_硫酸ポリミキシン B 散他]

34 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、生物学的性状が類似し
35 ているポリミキシン B と交差耐性を示す。

13 ポリミキシン類 (コリスチン) により誘導される制御機構 : CprR/CprS、ParR/ParS は、抗菌性ペプチド
(コリスチン) の緑膿菌に対する MIC より低い濃度 (subinhibitory concentration) により誘導活性化され
arnBCADTEF 遺伝子群の発現を亢進させる。(参照 181)[GutuAD_2013_AAC_池先生 39]

1 ポリミキシン B は、コリスチンと構造的に類似し、抗菌スペクトル及び作用機序も
 2 ほぼ同様である。医薬品としてポリミキシン B 硫酸塩が承認されており、白血病治療
 3 時の腸管内殺菌を適応症とした経口薬及び皮膚感染症等の二次感染を適応症とした軟
 4 膏剤が承認されている。現時点ではそれ以外の抗菌剤との交差耐性の報告はされてい
 5 ない。(参照 99)(参照 100)(参照 101)[グッドマン・ギルマン薬理学_下] [Catchpole et al_1997]
 6 [二宮_1987]

7 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
 8 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
 9 の有効成分はコリスチンである。アメリカでは、2007年6月にコリスチンメタンスル
 10 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
 11 への適応が承認されている。また、コリスチン及びコリスチン塩がヒト用医薬品とし
 12 てドイツ、フランス等のヨーロッパ諸国、エジプト等のアラブ諸国、韓国、カナダ等
 13 で発売されている。(参照 102)(参照 103)(参照 9)(参照 104) [Michalopoulos et al_2008]
 14 [Falagas et al_2006] [日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2012] [Li_2006]

16 表 19 コリスチンと化学構造が類似し交差耐性を生じる可能性のあるものの名称及び化学
 17 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>Dbu = L-α,γ-ジアミノ酪</p> <p>硫酸コリスチンA C₅₃H₁₀₀N₁₆O₁₃ · 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	ポリミキシン B 硫酸塩
適応菌種	(経口投与) コリスチンに感性の大腸菌、赤痢菌 (注射薬) コリスチンに感性かつ他の抗菌薬に耐性を示す大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属	ポリミキシン B に感性の大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター属、緑膿菌
適応症	(経口投与) 感染性腸炎 (局所投与) 外傷等の二次感染、眼瞼炎、結膜炎等	(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等を背景に、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 9)(参照 8) [日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2012] [医薬品インタビューフォーム_オールドレブ静注用_2015]

コリスチン注射薬については、適正な使用方法の情報不足、耐性化あるいは安全性の保証等の問題が危惧されたことから、日本化学療法学会において「コリスチンの適正使用に関する指針」が作成、公表されている。このガイドラインにおいて、コリスチンの適応症は、「各種感染症」(血流、呼吸器、尿路、皮膚・軟部組織、腹腔内、中枢神経系)、適応菌種は、「コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る」とされている。当該製剤の添付文書には、耐性菌の発現を防ぐため使用上の注意を熟読し、適正使用に努める旨の警告が記載され、β-ラクタム系、フルオロキノロン系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上で使用すること等が記載されている。(参照 9)(参照 8)(参照 105) [日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2012] [医薬品インタビューフォーム_オールドレブ静注用_2015] [オールドレブ添付文書_2015] 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 感染症治療ガイド 2014」において、多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 感染症、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染症及びカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症の治療薬として、コリスチンが推奨されている。(参照 106) [JAID/JSC 感染症治療ガイド]

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質の重要度のランク付け (以下、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。) を 2006年に作成した。その後、上述のヒトの医療分野及び WHO における重要な抗菌性物質のリストの改訂等国際的な状況を踏まえ、2014年に見直しを行った。見直しに当たり、ポリペプチド系に属するもののうちコリ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¹⁴⁾」とされた。(参照 107) [食安委_重要度ランク付け_2014]

9. ハザードの特定に係る検討

(1) 感染症病原菌 (ヒト腸管非常在性細菌) について

¹⁴⁾ 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 ハザードの特定にあたって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者
2 に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）に基
3 づく一類から五類感染症までの感染症として定義される感染症及び国立感染症研究所
4 HP 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
5 体が細菌であり、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
6 感染症、MDRP 感染症、CRE 感染症である。

7 MDRA 及び MDRP は、「広域β-ラクタム剤、アミノ配糖体、フルオロキノロンの 3
8 系統の薬剤に対して耐性を示す菌」、と定義されている。（参照 108）（参照 109）[\[厚労省](#)
9 [HP_MDRA 感染症\]](#) [\[厚労省 HP_MDRP 感染症\]](#)

10 また、CRE は、「メロペネムなどのカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対し
11 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
12 であり、他に *K. oxytoca*、*Serratia* 属菌、*Enterobacter* 属菌及び *Citrobacter* 属菌」とさ
13 れている。（参照 110）（参照 106）[\[厚労省 HP_CRE 感染症\]](#) [\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014\]](#)

14 MDRA、MDRP 及び CRE 感染症は、常在菌的な性格の強い細菌を発生母体とする多剤
15 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。

16 カルバペネム系薬剤に対して耐性を示す腸内細菌科細菌について、ヒト腸管非常在性の
17 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。海外にお
18 いては、カ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
19 からも報告されている。（参照 111）（参照 112）（参照 113）（参照 114）（参照 115）[\[Guerra](#)
20 [B_VetMicro_2014_荒川先生 01\]](#)[\[Savard P_AAC_2011_荒川先生 02\]](#)[\[Cabanes F_JCM_2012_荒川先生 03\]](#)[\[Fischer](#)
21 [J_JAC_2013_荒川先生 04\]](#)[\[Sarkar A_frontMicro_2015_荒川先生 05\]](#) *Salmonella enterica* については、
22 カルバペネム耐性は獲得していないものの、プラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子を保有する
23 株が既に欧州や中国から報告されている。（参照 116）（参照 117）（参照 118）（参照 119）（参照
24 120）[\[Quesada A_ResVetSci_2016_荒川先生 06\]](#)[\[Doumith M_JAC_2016_荒川先生 07\]](#)[\[Anjum MF_JAC_2016_荒川](#)
25 [先生 08\]](#)[\[Figueiredo R_JAC_2016_荒川先生 09\]](#)[\[Yang YQ_JAC_2016_荒川先生 10\]](#) 赤痢菌については、2008
26 年のヒト由来 *Shigella sonnei* 1 株が *mcr-1* 遺伝子を保有していたことが、最近ベトナム
27 から報告された。（参照 121）[\[Thanh DP_JAC_2016_荒川先生 11\]](#)

28 そこで、これらの薬剤耐性菌が食品を介して CRE 感染症の患者に伝達することにより、
29 *mcr-1* 遺伝子陽性の CRE の出現を促し、治療に影響を与える可能性について考慮する必
30 要が生じつつある。一方で、これらの菌種では、フルオロキノロン耐性株は現時点で比較
31 的稀であり、コリスチンが最終選択薬になる可能性は現状では低いと考えられる。また、
32 牛、豚及び鶏由来食品を介して発症する可能性がある感染症として、腸管出血性大腸菌、
33 サルモネラ、カンピロバクター、エルシニア等による腸管感染症が考慮されるが、
34 「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 -腸管感染症-」においては、コリスチンの使用は推
35 奨されていない。（参照 122）[\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 -腸管感染症\]](#)

36 37 **（2）常在菌（ヒト腸管常在性細菌）について**

38 家畜の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、家畜に対して硫酸コリスチン
39 を使用した結果として耐性菌が選択される可能性があるが、一般的にそれらの菌の病原性
40 は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低い

1 と考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する
2 抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医
3 療現場では警戒されている。特にヒトの医療分野においては、近年多剤耐性菌感染症が臨
4 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
5 する耐性菌の出現が問題となっている。また、2015年に初めて見出されたプラスミド媒介
6 性の *mcr-1* 遺伝子は、家畜、食肉及びヒトから検出され、食品を通じた拡散が懸念されて
7 いる。(参照 9)(参照 94)[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015] [Liu YY et
8 al_LancetInfetDis_2016]

9 大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌等のヒトの腸管にも常在し、ヒトに
10 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。このうち、
11 これまでに同一の薬剤耐性が獲得されており、遺伝的性状が類似している菌株が、家畜及
12 びヒトから分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの特定について検討す
13 る必要がある。

14 また、コリスチンによる治療が必要となりうる感染症であって、かつ常在菌的な性格の
15 強い細菌を発生母体とする多剤耐性菌による感染症として、上述の MDRA、MDRP 及び
16 CRE 感染症がある。これらの感染症の起原菌である薬剤耐性菌は、感染防御機能の低下し
17 た患者や抗菌薬を長期使用中の患者に日和見感染する院内感染の原因となる病原菌である
18 ことから、これまでは、牛、豚及び鶏由来食品を介してこれらの薬剤耐性菌に起因する感
19 染症を発症する可能性を考慮すべき病原菌ではないと考えられてきた。(参照 110)(参照
20 123)[厚労省 HP_CRE 感染症] [戸田新細菌学第 32 版_2002] しかし、MDRP の元となる緑膿菌は牛
21 の乳房炎の起原菌の一つであり、また、CRE の元となる大腸菌は牛、豚及び鶏に対する病
22 原性を示すものもある。更に、これらの菌種は家畜の腸管にも常在する細菌である。した
23 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チン耐性
24 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、ヒトの感染症の起原菌であ
25 る CRE にコリスチン耐性遺伝子を伝達してコリスチン耐性 CRE を出現させる可能性も考
26 慮すべき時期に来ている。なお、由来は不明であるが、*mcr-1* 遺伝子を保有する CRE が
27 中国のヒト臨床由来株から分離されたことが報告された。(参照 124)[Yu H_AAC_2016_荒川先生
28 12]

29 家畜由来大腸菌におけるコリスチン耐性については、[Ⅱ. 6 (2)]及び[Ⅱ. 6 (3)]
30 において、疾病に罹患した家畜及び健康家畜由来大腸菌における薬剤感受性が報告されて
31 いる。このうち、健康家畜由来大腸菌におけるコリスチンに対する薬剤感受性は、概ね維
32 持されていると考えられる。一方で、病性鑑定由来材料においてコリスチンに対する感受
33 性が低下した株が認められている。また、2015年の中国における *mcr-1* 遺伝子の報告を
34 受け、国内でも調査が行われた結果、乳房炎に罹患した牛から分離された大腸菌及び
35 JVARM において収集された健康豚由来大腸菌から同遺伝子が検出されたことが報告され
36 た。(参照 95)[Suzuki S et al_LancetInfetDis_2016]更に、[Ⅱ. 6. (2)]に記載した、1991～
37 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
38 出された 2007年以降、分離株における *mcr-1* 遺伝子の検出率が上昇していることが報告
39 されている。(参照 40)[KusumotoM_EID_2016]この他、欧州等の世界各地で家畜、食品又はヒト
40 由来の大腸菌から同遺伝子が検出されたことが報告されている。(参照 96)(参照 125)(参照

1 126)(参 照 127)(参 照 128)[Skov RL et al_Eurosurveillance_2016][Hasman H et
2 al_EuroSurveill_2015][Haenni M_et al_Lancet_2016][Falgenhauer L_et al_Lancet_2016][MalhotraKumar
3 S_et al_Lancet_2016]

4 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、JVARM
5 において健康肉用鶏由来大腸菌からカルバペネムに耐性を示す株が分離された報告はなく、
6 また国内の家畜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いない。なお、
7 ドイツでは家畜からの CRE の分離が報告されている。(参照 111)(参照 129)(参照 130)
8 [Guerra B_VetMicro_2014_ 荒川先生 01][Fischer J_VetMicro_2015_ 荒川先生 13][Roschanski
9 N_VetMicro_2015_荒川先生 15]

10 クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌については、国内で乳房炎に罹患した牛から
11 分離されたクレブシエラ¹⁵において、コリスチンに対する感受性が低下した株が 1 株あっ
12 たことが報告されているが、これ以外に報告はなかった。(参照 31)[酒見ら_2010]また *mcr-1*
13 遺伝子について国内の家畜由来細菌から検出されたとの報告はなかった。(参照 95)[Suzuki S
14 et al_LancetInfetDis_2016]更に、海外においても、家畜由来のこれらの細菌から *mcr-1* 遺伝
15 子が検出されたとの報告はなかったが、中国ではヒト由来の肺炎桿菌において *mcr-1* 遺伝
16 子が検出されたことが報告されている。(参照 94)(参照 96)[Liu YY et al_LancetInfetDis_2016]
17 [Skov RL et al_Eurosurveillance_2016]

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

20

21 10. ハザードの特定

22 ハザードとして特定される細菌は、硫酸コリスチンを牛、豚及び鶏に使用することによ
23 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
24 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
25 失する可能性がある感染症の原因菌である。

26 牛、豚及び鶏の腸内細菌叢からは、大腸菌等のヒトの腸内細菌叢と共通する腸内細菌科
27 細菌が分離される。評価対象の硫酸コリスチンは大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター
28 及び緑膿菌による細菌性下痢症の治療を目的として、子牛及び子豚の飼料又は飲水添加剤
29 として使用される他、成長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
30 て使用されることから、これらの家畜の、腸内細菌叢の細菌や病原菌にコリスチンに対す
31 る薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられる。

32 感染症病原菌としては、サルモネラについては、健康家畜及び病畜由来サルモネラの感受
33 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* 遺伝子の分離が国内外で報告
34 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（ヒトでも）カルバペネム産
35 生サルモネラの報告は限られている。赤痢菌、エルシニアについては、家畜由来菌からの
36 *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
37 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。

38 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

¹⁵ *Klebsiella pneumoniae* 32 株、*Klebsiella oxytoca* 2 株

1 膿菌及び大腸菌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
2 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
3 の腸管内に定着し、医療環境を汚染する又は尿路感染症に関与する可能性が考えられる。
4 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
5 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
6 見出されたプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子は、家畜、食肉及びヒトから検出され、食品
7 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抗菌薬にも広範な耐性を
8 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
9 選択圧になる可能性も考慮する必要がある。事実、最近、ドイツで豚や鶏からの CRE の
10 報告がされ始めている。(参照 129)(参照 130)[Fischer J_VetMicro_2015_荒川先生 13][Roschanski
11 N_VetMicro_2015_荒川先生 15]また、豪州では、野生のギンガモメから、高頻度に CRE が分離
12 されたとの報告もある。(参照 131)[Dolejska M_JAC_2016_荒川先生 16]そのため、引き続き家畜
13 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
14 がある。

15 国内の家畜においては、硫酸コリスチンが 1950 年代から使用され、JVARM において
16 2000 年から健康家畜由来大腸菌の薬剤感受性が調査され、コリスチンに対する薬剤感受性
17 は概ね維持されていると考えられる。一方で、牛及び豚由来大腸菌から *mcr-1* 遺伝子が検
18 出された報告がある。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
19 -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
20 数少ない抗菌剤であることから、コリスチン耐性大腸菌の増加は治療効果が減弱する可能
21 性があると考えられた。一方で、アシネトバクター及び緑膿菌については、家畜における
22 コリスチン耐性並びに *mcr-1* 遺伝子の保有状況は調べられていない。また、海外の家畜由
23 来菌におけるコリスチン耐性及び *mcr-1* 遺伝子の保有についての報告はない。更に、ヒト
24 由来アシネトバクター及び緑膿菌において、コリスチン耐性についての報告はあるが、現
25 時点でヒト由来のこれらの菌から *mcr-1* 遺伝子が分離された報告はない。

26 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、大腸菌及びサルモ
27 ネラである。大腸菌について、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
28 ての知見はあるが、*mcr-1* 遺伝子の細菌間での伝達等の知見は現在世界各国で調査がなさ
29 れている状況である。しかしながら、サルモネラについては、薬剤感受性及び *mcr-1* 遺伝
30 子の保有率について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
31 にあるとは言えない。いずれもリスク評価を行うための十分な知見があるとは言えないが、
32 ヒトにおけるコリスチンの重要性を踏まえると、現時点で得られている知見を整理し、引
33 き続き情報収集等を行うことが必要と考えられる。

34 したがって、今回の評価にあたっては、比較的知見がある大腸菌についてリスク評価
35 を行い、今後知見が集積された場合は評価を見直すこととし、サルモネラについては、
36 その際に、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。

37

38 Ⅲ. 発生評価に関する知見

39 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
40 加物が牛、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を評

1 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、豚及び鶏
 2 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を出るまでと
 3 する。

4 1. 畜産現場におけるコリスチン耐性の状況

5 (1) 使用農場における耐性の状況

6 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、
 7 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
 8 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のコ
 9 リスチンに対する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
 10 てそれぞれ20g/t、20又は40g/t及び5g/tであった。表20に示すように、コリスチ
 11 ンを飼料添加に使用した農場から分離された大腸菌のうちコリスチンのMICが8
 12 µg/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
 13 (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
 14 MICが8µg/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
 15 たと報告されている。(参照132)[Katsunuma et al_2007]

16
 17
 18 表20 国内のコリスチン飼料添加物使用又は不使用農場で採取した家畜由来大腸
 19 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)

20 (2) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

21 [II. 6. (2) (3)]に記載したとおり、JVARMにおいて病畜及び健康家畜由来
 22 大腸菌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
 23 が4µg/mL以上を示す株が認められている(表7、9、21)。2013及び2014年は、畜
 24 種別では、豚(約40%)が多く、次いで牛(約20%)、鶏(約2%)であった。

25 [II. 3. (2)]に記載したEUでのコリスチンの評価において、大腸菌に対するコ
 26 リスチンのMICが4µg/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
 27 家畜については、2000～20154年において、大腸菌に対するコリスチンのMICが4
 28 µg/mL以上を示す株は1.0～4.72.1～4.5%(牛68/3.35066/3134、豚102/2.15993/2052、
 29 鶏43/4.35340/4122)であった。MIC範囲、MIC₅₀、MIC₉₀に大きな変動はなく、コ
 30 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12、22)。
 31
 32

33 表21 JVARMにおいてコリスチンのMICが4µg/mL以上を示した病畜由来大腸菌

1

の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	2013	57	18	22.3
	2014	45	8	17.8
豚	2013	158	67	42.4
	2014	115	51	44.3
鶏（大腸菌症）	2012	2	82	2.4
	2013	2	96	2.1

2

表22 コリスチンのMICが4 µg/mL以上を示した健康家畜由来大腸菌の菌株数及びその割合(参照 50)(参照 51)(参照 52)(参照 53) [動薬検_JVARM]

4

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
全	分離菌株数	620	580	531	474	511	518	500	450
	MICが4 µg/mL以上の株数	14	13	12	6	16	24	16	16
	(%)	2.3	2.2	2.3	1.3	3.1	4.6	3.2	3.6
牛	分離菌株数	166	172	179	133	124	138	149	130
	MICが4 µg/mL以上の株数	9	2	3	2	8	6	8	5
	(%)	5.4	1.2	1.7	1.5	6.5	4.3	5.4	3.8
豚	分離菌株数	147	152	136	121	136	152	126	106
	MICが4 µg/mL以上の株数	4	7	7	4	6	14	2	9
	(%)	2.7	4.6	5.1	3.3	4.4	9.2	1.6	8.5
鶏	分離菌株数	307	256	217	220	251	228	225	214
	MICが4 µg/mL以上の株数	1	4	2	0	2	4	6	2
	(%)	0.3	1.6	0.9	0	0.8	1.8	2.7	0.9
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	<u>2015</u>
全	分離菌株数	683	612	816	750	843	639	779	<u>554</u>
	MICが4 µg/mL以上の株数	14	26	6	5	11	7	13	<u>14</u>
	(%)	<u>2.0</u>	4.2	0.7	0.7	1.3	1.1	1.7	<u>2.5</u>
牛	分離菌株数	289	265	293	273	299	240	284	<u>216</u>
	MICが4 µg/mL以上の株数	3	10	1	3	4	0	2	<u>2</u>
	(%)	1	3.8	0.3	1.1	1.3	0	0.7	<u>0.9</u>
豚	分離菌株数	144	138	140	145	143	132	134	<u>107</u>
	MICが4 µg/mL以上の株数	9	15	4	0	3	5	4	<u>9</u>
	(%)	6.3	10.9	2.9	0	2.1	3.8	3	<u>8.4</u>
鶏	分離菌株数	250	209	383	333	401	267	361	<u>231</u>
	MICが4 µg/mL以上の株数	2	1	1	2	4	2	7	<u>3</u>
	(%)	0.8	0.5	0.3	0.6	<u>1.0</u>	0.7	1.9	<u>1.3</u>

5 鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

6

7 (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

8 デンマークにおいて、2013年及び2014年の牛及び豚由来の大腸菌に対するコリス

1 チンの MIC は表 23 のとおりである。(参照 59)(参照 60)[DANMAP_2013_Web Annex]
 2 [DANMAP_2014_Web Annex]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
 3 及びポリキシン 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
 4 対して 0.6 t であった。(参照 133)[EMA_ESVAC_2013]

6 表 23 デンマークにおける牛及び豚由来大腸菌に対するコリスチンの MIC

由来	分離年	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
牛	2013	103	1	1	1	(参照 59)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	136	1~2	1	1	(参照 60)[DANMAP_2014_Web Annex]
豚	2013	146	1~2	1	1	(参照 59)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	209	1~2	1	1	(参照 60)[DANMAP_2014_Web Annex]
鶏	2013	125	1~8	1	1	(参照 59)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	191	1~2	1	1	(参照 60)[DANMAP_2014_Web Annex]
豚	2013	512	1~2	1	1	(参照 59)[DANMAP_2013_Web Annex]
	2014	173	1~8	1	2	(参照 60)[DANMAP_2014_Web Annex]

7
8
9
10 **2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性**

11 **(1) 投与又は使用による薬剤耐性菌の出現に関する調査**

12 無菌豚を用いた試験又は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
 13 て、コリスチンの投与又は使用による薬剤耐性菌の出現に関して報告されている。い
 14 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している。これらの試験
 15 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。

16
17 **① 無菌豚での実験感染試験**

18 無菌的に摘出し育成した同腹豚（ヨークシャ母豚、2 頭/群）にあらかじめ大腸菌 8
 19 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
 20 せた後、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムを 4 mg/kg/日で 14 日間連日経口投
 21 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サルホン酸ナトリ
 22 ウム（3.2 $\mu\text{g/mL}$ ）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
 23 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
 24 を示す菌株は 14 日間を通して出現しなかった。(参照 134)[鈴木_1971]

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農場で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40ppm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24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¹⁶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135)[福安_2002]

表24 硫酸コリスチン40ppm添加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、コリスチンを含有する液体培養(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)[小山_1950]

また、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136)[二宮_家畜の抗生物質と化学療法_1976]

【II. 7】で記載した、グラム陰性菌のコリスチン耐性機構を踏まえると、大腸菌において二成分調節系の突然変異により恒常的な耐性変異株が出てくる可能性があると考えられる。しかしながら、【III. 2. (1)】及び上記の試験においては、耐性と判定された株の耐性因子が調査されておらず耐性機構については、不明であった。

【9/5 WG 池専門参考人コメント】

疫学的なデータにより二成分調節系の突然変異により恒常的な耐性変異株が出てくる可能性があるといった形で整理した方がいいと思います。

¹⁶ 複数の異なる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182)[動物用抗菌剤マニュアルp. 63]

←【事務局より】記載のご確認をお願いいたします。参照 3 及び 105 の記載については削除の方がよろしいでしょうか？

(3) 薬剤耐性決定因子に関する情報

【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リポ多糖の構造変化が知られていた。LPS のリン脂質のリン酸基の化学修飾及び LPS 構造の変異によって外膜の陰性荷電が減少したためと考えられている。これらの耐性は染色体性の変異によるものであった。(参照 9)(参照 61)[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015] [Olaitan AO et al_2014]

しかしながら一方、2015 年、LPS を修飾する酵素をコードするプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子が、家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌から中国で初めて報告され、国内や世界各地において、*mcr-1* 遺伝子の分離が報告された。(参照 94)(参照 95)(参照 96) (参照 97) [Liu YY et al_LancetInfetDis_2015] [Suzuki S et al_LancetInfetDis_2016] [Skov RL et al_Eurosurveillance_2016] [Xavier BB et al_2016] また、イタリアで臨床分離された肺炎桿菌から、プラスミド媒介性の *mcr-1.2* 遺伝子の分離も報告された。*mcr-1.2* 遺伝子にコードされる MCR1.2 は MCR-1 の一アミノ酸が置換されたタンパクであった。(参照 137)[Di Pilato V et al_AAC_2016] 更に、ベルギーの病牛及び病豚からプラスミド媒介性の *mcr-2* 遺伝子が分離されたことが、2016 年 7 月に報告された。*mcr-1* 遺伝子にコードされる 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 80.65%と報告されている。(参照 97) [Xavier et al_Eurosurveillance_2016]

なお、*mcr-1.2* 及び *mcr-2* 保有プラスミドは供与菌からどちらも *in vitro* において大腸菌に接合伝達されたと報告されている。(参照 97, 参照 137)[Xavier et al_Eurosurveillance_2016] [Di Pilato V et al_AAC_2016]

【事務局より】

【II. 7.】の記載の修正に伴い、冒頭の記載を修正しました。ご確認をお願いいたします。

① *mcr-1* 遺伝子の分離状況

JVARM において収集された健康家畜由来大腸菌のうち、コリスチンに対する MIC が 2 µg/mL 以上の株について、*mcr-1* 遺伝子の保有状況が調べられた。2007 年までは *mcr-1* 遺伝子を保有する株はなかった。しかしながら、2008 年に分離された豚由来大腸菌が *mcr-1* 遺伝子を保有し、その後変動はあるが、2015~~4~~年は、全家畜由来株では 2.02.3% (11/55418/779)、畜種別では、豚由来株の 7.55.2% (8/10774134)、肉用鶏由来株の 2.75.5% (3/11040482) が *mcr-1* 遺伝子を保有していた。(表 25)

表 25 国内の健康家畜由来大腸菌における *mcr-1* 遺伝子検出状況

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
--	------	------	------	------	------	------	------	------

全畜種	分離株数	683	612	816	750	843	639	779	554
	MIC 2 µg/mL以上の株数	69	175	23	39	25	30	23	48
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	1	0	45	1	9	6	18	11
	%	0.1	0	0.6	0.1	1.1	0.9	2.3	2.0
牛	分離株数	289	265	293	273	299	240	284	216
	MIC 2 µg/mL以上の株数	33	64	6	17	6	10	5	6
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	1	2	1	1	0
	%	0	0	0	0.4	0.7	0.4	0.4	0
豚	分離株数	144	138	140	145	143	132	134	107
	MIC 2 µg/mL以上の株数	14	47	15	6	7	10	7	11
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	1	0	4	0	5	3	7	8
	%	0.7	0	2.9	0	3.5	2.3	5.2	7.5
肉用鶏	分離株数	130	96	195	160	206	131	182	110
	MIC 2 µg/mL以上の株数	12	25	1	8	11	8	11	3
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	2	2	10	3
	%	0	0	0	0	1	1.5	5.5	2.7
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	39	0	8	1	2	0	1
	<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

注1) *mcr-1* 遺伝子保有株はコリスチンに対する MIC が 2 µg/mL 以上の株の内数。

注2) 2007 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

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、2013 及び 2014 年は分離株の 51 約 50% (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 40)[KusumotoM_EID_2016]

mcr-1 遺伝子陽性株が 2007 年以降 5 年間又は 7 年間にわたり分離されている県において各年度の分離株数および O 抗原等のデータから *mcr-1* 遺伝子陽性株が選択的に増加、拡散している傾向はない。また 2010 年以降 *mcr-1* 遺伝子陽性株が分離される地域が増えているがそれらの年数は、14 県のうち 8 県は単年度のみの分離で、3 年間において分離されている 3 県においても *mcr-1* 遺伝子陽性株が選択的に増加、拡散している傾向は見られない。しかしながら 2010 年以降それ以前より日本の比較的広い地域で *mcr-1* 遺伝子陽性株が分離される傾向がある。このことは、病豚が保菌していた *mcr-1* 遺伝子大腸菌株がコリスチンを含め、β-ラクタム系、テトラサイクリン系、キノロン系等の動物用抗菌薬による治療により選択された可能性は推測される。

【事務局より】

9/5 の WG におきまして、参照 40 の報告について御議論を頂き、JVARM で収集された健康畜由来大腸菌の *mcr-1* 遺伝子陽性株についても検討することとされました。

今般、農水省から 2008～2014 年に採取された健康家畜由来大腸菌の *mcr-1* 遺伝子保有株について分離年・分離県別のデータが提出されました(机上配付資料 2-1、2-2)。

この報告から、網掛け部分について、以下のとおりご提案させて頂きたいと考えております。ご検討をお願いいたします。

<事務局案>

病豚から採取された *mcr-1* 遺伝子陽性大腸菌については、2010 年以降、それ以前より多くの県（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、これが選択的に増加、拡散している傾向は見られない。また、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見られたが、分離株全体に対する *mcr-1* 遺伝子陽性株の割合（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見られなかった。

この他、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同遺伝子が検出されたことが報告されている。報告毎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 26 に整理した。(参照 96)(参照 125)(参照 126)(参照 127)(参照 128) [Skov RL et al_Eurosurveillance_2016] [Hasman H et al_EuroSurveill_2015] [Haenni M_etal_Lancet_2016] [Falgenhauer L_etal_Lancet_2016] [MalhotraKumar S_etal_Lancet_2016]

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、七面鳥とブロイラーの *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 138)[Irrgang A_etal_PLosOne_2016]

表 26 家畜、食品又はヒト由来大腸菌における *mcr-1* 遺伝子検出状況

	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 [Liu YY et al_LancetInfetDis_2015]
日本	2000～2014	2.2 (4/184)	na	0 (0/431)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Suzuki S et al_LancetInfetDis_2016]
デンマーク	2012～2014	na	1.3 (5/380) (鶏肉)	0.2 (1/534) (血流感染症)	<i>mcr-1</i> 陽性株/ESBL 産生株 [Hasman H et al_EuroSurveill_2015]
フランス	2005～2014	20.5 (106/517)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/ESBL 産生株 [Perrin-Guyomard A_Eurosurveil_2016]
フランス	2013～2014	2.6 (22/855) (豚鶏七面鳥)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/コリスチン耐性株/ 調査株 [Haenni M_etal_Lancet_2016]
ドイツ	2009～	2.3 (3/129)	na	0.4 (1/223)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 [Falgenhauer L_etal_Lancet_2016]
<u>ドイツ</u>	<u>2010～2015</u>	<u>3.8</u> <u>(402/10,609)</u>		<u>na</u>	<u><i>mcr-1</i> 陽性株/コリスチン耐性株</u> <u>[Irrgang A_etal_PLosOne_2016]</u>
ベルギー	2011～2012	12.4 (13/105)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/コリスチン耐性株 [MalhotraKumar S_etal_Lancet_2016]
オランダ	2009～2014	na	1.6	0	<i>mcr-1</i> 陽性株/ESBL 産生株

			(3/187)	(0/1,543) (鶏肉)	[Kluytmans-van den Bergh_etal_Eurosurvey_2016]
--	--	--	---------	-------------------	--

1 上段に割合(%）、下段に株数、調査対象を記載。

2 na : 調査されていない。

3

4 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

5 プラスミド媒介性 *mcr-1* 遺伝子の検出の報告が 2015 年と新しいことから、細菌間
6 の *mcr-1* 遺伝子の伝達に関する報告は現時点では限られている。

7 *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
8 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試験が実施
9 され、それぞれの組み合わ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
10 る。平行伝達した事例における伝達効率は $10^{-1} \sim 10^{-9}/\text{cell}$ であった。また、接合伝達
11 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
12 いた。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合負担 (fitness cost)

13 17についての知見はなかった。**荒川先生ご修文**(参照 94)(参照 97)(参照 116)(参照 118)(参
14 照 119)(参照 124)(参照 120)(参照 121)(参照 139) [Liu YY et al_LancetInfetDis_2015] [Xavier
15 BB et al_Eurosurveillance_2016] [Quesada A_ResVetSci_2016_荒川先生 06] [Anjum MF_JAC_2016_荒
16 川先生 08] [Figueiredo R et al_JAC_2016_荒川先生 09] [Yu H et al_AAC_2016_荒川先生 12] [Yang YQ
17 et al_JAC_2016_荒川先生 10] [Thanh DP_JAC_2016_荒川先生 11] [Campos J et al_Eurosurveil_2016] な
18 お、一例のみの報告であるが、2015 年に臨床分離されたコリスチン耐性を含む多剤耐
19 性大腸菌において、*mcr-1* 遺伝子を組み込んだ可動性転位性遺伝因子が染色体に挿入
20 されたと推測する報告がある。**池専門参考人ご修文**(参照 124) [Yu H et al_AAC_2016_荒川先生
21 12]

【池専門参考人コメント】

「mobile genetic element」(可動性(遺伝)因子)という言葉があります。これには conjugative plasmid, transposon, IS 等々が含まれます。Transposon は転移性遺伝子と訳されます。今回の *mcr-1* の場合は、conjugative plasmid ですので「接合伝達性プラスミド」になりますが、一般的な文言として、「転移性」を使用されているようですのでこれに対しては「可動性」かと思われます。

【荒川専門委員コメント】

「転位性遺伝因子」transposable genetic element(=transposon)は「可動性遺伝因子」mobile genetic element に含まれると思いますが、*mcr-1* の多くは挿入配列 ISAp11 が伴っているため、その場合は、前者が良いと思います。しかし、IncX4 plasmid 上では、多くは、ISAp11 を伴いませんので、前者というよりもう少し大きな転位ユニットを想定する必要があります。後者に属するかもしれません。「可動性遺伝因子」には「転位性遺伝因子」が含まれると思いますので、「可動性遺伝因子」で問題ないと思います。

17 適合負担 (fitness cost) : 生物が、新しい環境に適合するため、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

【荒川先生←事務局】

「Fitness cost」について、何か適当な日本語の表現がありますでしょうか？

【荒川先生コメント】

fitness cost は、無理に和訳すれば、「適合負担」という用語あたりが使われていると思います。「適合負担」とは、日本語の良い定義がまだないですが、「生物が、新しい環境に適合するため、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」のような意味と理解しています。

末尾の用語の解説などに加えられたら良いのではと思います。

【事務局より】

「fitness cost」は、初回のみ「適合負担（fitness cost）」として脚注を付し、2回目以降は「適合負担」と記載させていただきます。

2

3

③ 大腸菌におけるプラスミド上の *mcr-1* 遺伝子が MIC に与える影響

4

2000～2015~~4~~年の健康家畜由来大腸菌では、株数が少なく年により変動はあるものの、MIC が 2 µg/mL を示し感受性とされる株においても、*mcr-1* 遺伝子を保有する株があった（表 27）。また、同健康家畜由来大腸菌における、*mcr-1* 遺伝子保有株と非保有株の MIC 分布を表 28 に整理した。

8

9

表 27 健康家畜由来大腸菌の MIC が 2 µg/mL 及び 4 µg/mL を示す株における *mcr-1* 遺伝子の保有状況（全畜種、2000～2015 年）

11

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	<u>2015</u>
MIC が 2 µg/mL を示す株数	55	149	17	34	14	23	10	<u>7</u>
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	0	0	3	0	2	1	6	<u>1</u>
(%)	0	0	17.6	0	14.3	4.3	60	<u>14.3</u>
MIC が 4 µg/mL を示す株数	14	26	6	5	11	7	13	<u>14</u>
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	1	0	2	1	7	5	12	<u>10</u>
(%)	7.1	0	33.3	20	63.6	71.4	92.3	<u>71.4</u>

12

注) 2007 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

13

表 28 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感受性 (2000～2014 年)

14

	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	9,267	0.13～32	0.5	4
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株	39	2～8	4	4

1
2 [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
3 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
4 された大腸菌 684 株のうち、MIC 4 µg/mL を示していた 309 株 (45%) について、
5 *mcr-1* 遺伝子保有株と非保有株の MIC₅₀ (16 µg/mL) 及び MIC₉₀ (32 µg/mL) が同
6 じだったことから、国内の罹患豚由来大腸菌でコリスチンの MIC が高いことに関して、
7 プラスミド媒介性 *mcr-1* 遺伝子に依存性の MIC の分布と、*mcr-1* 遺伝子に依らない
8 MIC の分布が同様であったの影響は大きくないと考察している。(参照
9 40)[KusumotoM_EID_2016]

【9/5WG 菅井専門委員指摘事項】

訳の確認をしてください。遺伝子の影響は大きくないということではなくて、少なくとも同じパターンをとるものが *mcr-1* の場合でも 16 を中心としたものがある一定の割合であるわけですから、耐性のパターンが *mcr-1* に依存性の耐性 MIC の出たか方と、そうでない耐性の出方とか同じであったという意味だと思います。

←【事務局より】記載を修正しました。ご確認をお願いいたします。

10
11 以上のように、2007年以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
12 媒介性の薬剤耐性遺伝子が、近年、牛、豚及び鶏から分離され、大腸菌又はサルモネ
13 ラの腸内細菌科の同種間又は異種間において伝達することが確認されている。また、
14 健康豚から採取された全大腸菌株における *mcr-1* 遺伝子の保有率 (2015年: 7.5%)
15 は、病豚のそれ (2014年: 51%) と比べて少ないものの、*mcr-1* 遺伝子の保有率が上
16 昇傾向にあった。また、2015年では全分離株 (554779株) のうち、コリスチン
17 に対する MIC が 4 µg/mL を示した株が 1413株あり、このうち 1012株 (71.4923%)
18 が *mcr-1* 遺伝子を保有していた。

19 一方しかしながら、国内では健康家畜由来大腸菌の *mcr-1* 遺伝子保有率は 10%未満
20 であるのに対し、海外では健康家畜由来株の *mcr-1* 遺伝子保有率が 10%以上の動物種
21 が報告されている。(参照 94, 参照 138)[Liu YY et al_LancetInfetDis_2015] [Irrgang
22 A_et al_PLosOne_2016] 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では、
23 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り、国
24 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考えら
25 れる。(参照 94)[Liu YY et al_LancetInfetDis_2015]

26 一方で、コリスチン感受性株でも *mcr-1* 遺伝子を保有する株がある等 *mcr-1* 遺伝子
27 のみがコリスチンに対する耐性を付与するものではないと考えられる等、コリスチン
28 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構と染色体上の遺伝子が
29 関与する耐性機構との関連やこれ以外のコリスチン耐性に関与する薬剤耐性決定因子
30 等のコリスチン耐性の詳細については不明な点も多い。

32 **3. 多剤耐性等に関する知見**

33 JVARM において収集された健康家畜由来大腸菌のうち、コリスチンに対する MIC が 4

1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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いる (表 29)。コリスチンに対する MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株のうち、フルオロキノロン (12/198) 又は第三世代セファロスポリン (6/198) に耐性を示す株が認められたが、両剤に耐性を示す株は
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10

表 29 コリスチンに対する 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

全分離株	コリスチンに対する MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株	0 剤	1 剤	2 剤	3 剤	4 剤	5 剤	6 剤	7 剤
9,308	198	39	42	54	28	17	9	8	1
100	2.12%	19.7%	21.2%	27.3%	14.1%	8.6%	4.5%	4.0%	0.5%

11 *供試薬剤 (ブレイクポイント ($\mu\text{g}/\text{mL}$)) は、ABPC (32)、CEZ (32)、CTF (8 (2000-2009)) 又は
 12 CTX (4 (2010-2014))、GM (16)、KM (64)、OTC (16 (2000-2009)) 又は TC (16 (2000-2009))、
 13 NA (32)、ERFX (2 (2000-2009)) 又は CPF (4 (2000-2009))、及び CP (32) の 9 剤 (() は代替薬
 14 剤の使用年度)。
 15

16 欧州 (英、仏、独) において、下痢症等に罹患した牛又は豚由来大腸菌でコリスチン及
 17 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、スルホンアミド等)
 18 に耐性を示す多剤耐性株が数株報告されている。(参照 118, 参照 126, 参照
 19 140)[Haenni_M_etal_2016_LancetInfectDis][Brenann_E_etal_2016_EID][Anjum_MF_etal_2016_JAC] この
 20 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ていることから、コ
 21 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る、又はコリスチンの
 22 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る可能性が示唆される。
 23 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、コリスチンの耐性因子として
 24 染色体性及び *mcr-1* 遺伝子の双方が報告されている。

25 多剤耐性についても、現時点で *mcr-1* 遺伝子以外のコリスチン耐性因子も含めて調査し
 26 た報告は少ない。
 27

28 4. 使用量

29 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
 30 する動物用医薬品の 2014 年の使用量 (推定原体販売量) は、9,971 kg(力価)で、豚用が
 31 100%を占めていた。各年度で変動はあるものの、2005 年の 3,429 kg(力価)から増加し
 32 ていた。2005 年以降、養豚生産現場におけるいて志賀毒素産生大腸菌による浮腫病¹⁸⁾の

¹⁸ 腸管に定着した志賀毒素産生大腸菌の産生する外毒素 Stx2e により引き起こされる、離乳後数週の子豚で発症する疾患。

1 増加が報告されており、使用量の増加は同時期の浮腫病の増加との関連がある可能性も
2 指摘されている。(参照 141,参照 142)

3 飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進（成長促進）を目的に使用される、
4 抗菌性飼料添加物硫酸コリスチンの使用量（検定合格数量及び特定飼料等製造業者によ
5 る特定添加物の製造数量）は、16,214 kg(力価)で、畜種別の推定割合は豚用が 70%、鶏
6 用が 20%、牛用が 10%と報告された。飼料添加物の使用量は 2005 年の 31,644 kg(力価)
7 から減少していた。なお、【II. 2. (3)】に飼料添加物に関する規制等として同一飼料
8 に添加することができる抗菌性飼料添加物を示したとおり、第 1～第 4 欄に分類される
9 飼料添加物について、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
10 ないとされている。硫酸コリスチンが分類される第 4 欄には他に、アルキルトリメチル
11 アンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ビコザマ
12 イシンが含まれているが、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
13 リン系抗生物質は、2016 年 4 月に策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン
14 の動物分野において数値目標を掲げた耐性菌の分布に関わる成分の一つである。浅井先生

15 **ご修正**

【事務局より】

9/5 の WG で浅井先生から、抗菌性飼料添加物として硫酸コリスチンと同じ第 4 欄である
テトラサイクリン系抗生物質の畜種別使用状況についてご質問を頂きました。これにつ
いて、農水省から以下のとおり回答がありました。

●OTC（オキシテトラサイクリン）

集計期間 2014/10～2015/9

<鶏> 1,624kg（少なくとも 94%）

<畜種不明> 100kg

●CTC（クロルテトラサイクリン）

集計期間 2015/9～2016/8

<鶏> 187kg（25%）

<牛> 551kg（75%）

16
17 またなお、海外と比較するために、農林水産省において、国内の動物用医薬品及び飼
18 料添加物の使用量及び欧州で使用されている畜種別に設定された生体重又はと畜時体
19 重等を用いて算出した個体数調整単位（PCU：population correction unit）（表 4）か
20 ら推計した、硫酸コリスチンの使用量を【II. 2（4）】表 5 に整理した。

21
22 **IV. 暴露評価に関する知見**

23 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
24 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
25 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、

1 牛、豚及び鶏が農場から出荷されてから、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するま
2 でとする。

3

4 1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

5 牛及び豚由来畜産食品の需給の推移は表 30 のとおりである。(参照 143)[農水省_食糧需給
6 表_20**]

7

8 表 30 牛、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
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
	自給率 (%)	43	43	43	44	43	42	40	42	41	42
牛乳 乳製品	消費量 (kg)	91.8	92.1	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.5	89.0	
	自給率 (%)	68	67	66	70	71	67	65	65	64	63
豚肉	消費量 (kg)	12.1	11.5	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.9
	自給率 (%)	50	52	52	52	55	53	52	53	54	51
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
	自給率 (%)	67	69	69	70	70	68	66	66	66	67
鶏卵	消費量 (kg)	16.6	16.7	17.1	16.7	16.5	16.5	16.7	16.7	16.8	16.7
	自給率 (%)	94	95	96	96	96	96	95	95	95	95

9

10 2. ハザードとなりうる細菌の生物学的特性

11 ハザードとして特定した薬剤耐性大腸菌について、一般的な生物学的特性及び当該感受
12 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。

13

14 (1) ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

15 大腸菌の熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8℃で 24 秒、
16 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。
17 (参照 144)(参照 145)[AhmedMN_etal_1995] [DoyleMP_SchoeniJL_1984] なお、多剤耐性を示す
18 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。
19 [DuffyG_etal_2006]

20 酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、pH
21 2 の条件で 24 時間保存すると本菌は陰性となる。(参照 146)[HeuvelinkAE_etal_1999]

22 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
23 間) した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々

1 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、レバー）を冷
2 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
3 菌数となった。（参照 147）（参照 148）[\[金井他_2000\]](#) [\[和田他_2002\]](#)

4 乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34~0.68、塩分濃度 0.5~3.0%の条件下で、5℃
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 149）[\[伊藤_中川](#)
6 [_2000\]](#)

7 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
8 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℃、
9 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 150）（参
10 照 151）[\[小川_2003\]](#) [\[増田他_192\]](#)

11 12 **(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**

13 本菌は通常 of 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
14 環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態（VBNC：Viable but
15 Non-Culturable）で長く存在できる。（参照 150）[\[小川_2003\]](#)

16 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。

17 18 **(3) 牛、豚及び鶏由来の大腸菌がヒトに定着する可能性等（ヒトの腸内細菌叢として定** 19 **着する可能性）**

20 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
21 定着したという報告がある。（参照 152）[\[Linton AH et al_J Appl Bacteriol_1977\]](#) また、株の由
22 来は不明であるが、滅菌した食事を摂取したボランティア 6 名全員で、通常の食事をし
23 た場合と比較して糞中の薬剤耐性大腸菌が減少することが報告されている。（参照
24 153）[\[Corpet DE_N Engl J Med_1988\]](#)

25 一方、鶏糞便由来株と鶏肉由来株の血清型は類似しているが、健康ヒト糞便由来株と
26 鶏糞便由来株の血清型は異なっていたという英国の報告もある。（参照 154）[\[Battelheim](#)
27 [KA et al_J Hyg_1974\]](#) さらに、一般的に遺伝子の変異によって耐性を獲得した株は、選択圧
28 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定着
29 しにくい可能性が示唆されている。（参照 155）（参照 156）[\[Schrag SJ et al_Proc r Soc Lond](#)
30 [B_1997 鶏 FQ 参照 143\]](#) [\[Cooke EM 鶏 FQ 参照 142\]](#)

31 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、医療環境
32 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、由来は不
33 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、経腸栄
34 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 157）[\[Borges](#)
35 [LJ et al_2010_JFoodSci\]](#) 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
36 管内に定着し、感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
37 は、腸管外への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
38 なり、医療環境への菌の定着に結びつくことが多い。（参照 158）[\[金森他_2004_杏林医会誌\]](#)

39 40 **(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**

1 [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
2 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
3 伝達試験が実施され、それぞれの組み合わせで水平伝達した事例及びしなかった事例
4 が報告されている。

5 しかしながら、現時点でこ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
6 報告がないかつた。

8 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

9 牛、豚及び生乳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例は表 31
10 のとおりで、とさつ・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 32 のとおりである。

11 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
12 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
13 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）や
14 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 年）
15 により、汚染防止対策が講じられている。（参照 159）[農水省_HP_農場 HACCP 等]

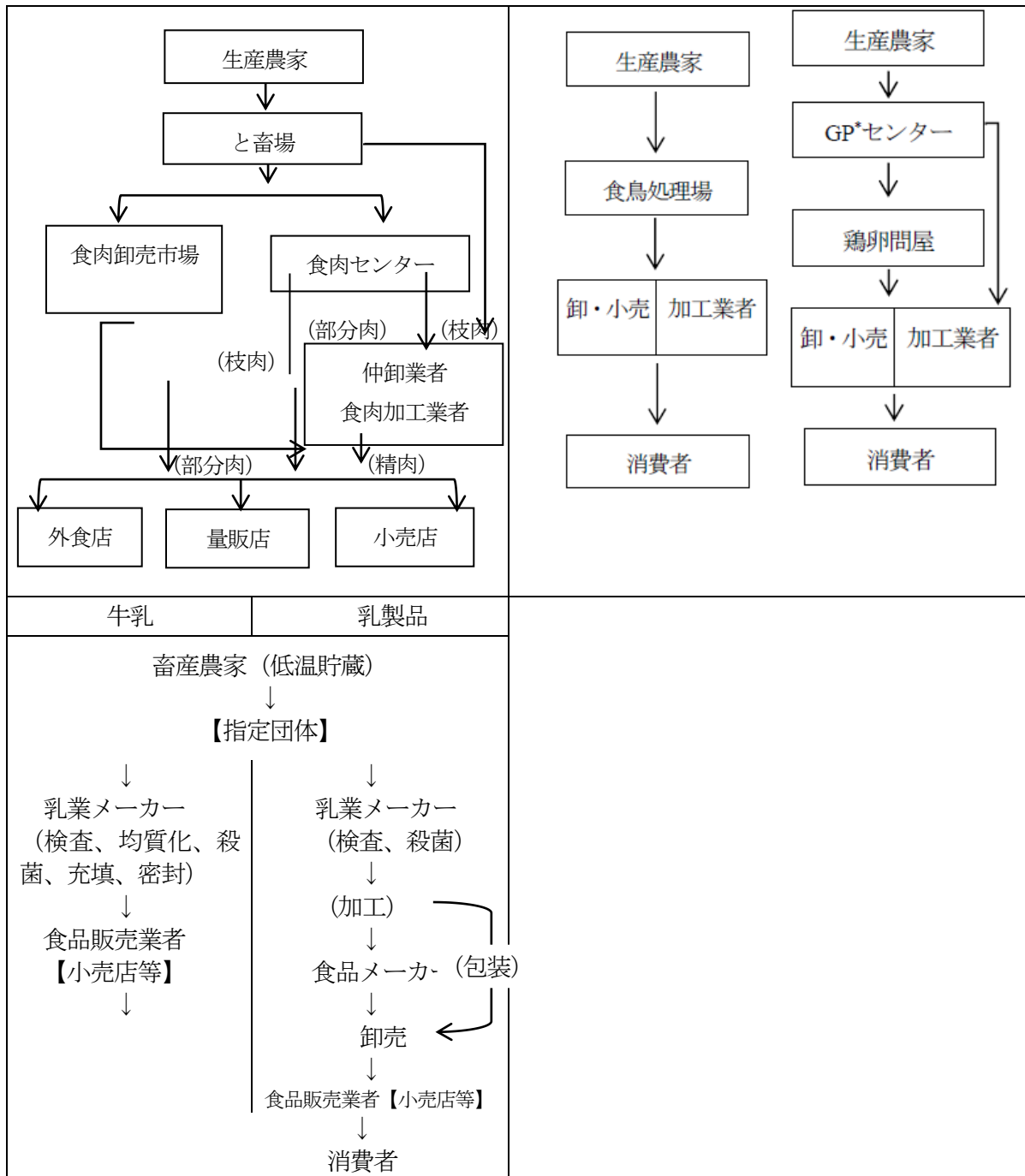
16 食鳥処理場では食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則（平成 2 年
17 厚生省令第 40 号。以下「食鳥検査法施行規則」という。）、と畜場ではと畜場法施行規
18 則（昭和 28 年厚生省令第 44 号）において、HACCP の考え方が導入された食鳥処理場
19 又はと畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食鳥又は食肉処理段階
20 における微生物汚染防止が図られている。

21 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、
22 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、
23 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 160）[厚労省_と畜場食鳥
24 検査規則改正_2014]

25 生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法に基づく規格基準が策定され、
26 肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃で 2 分間以上加熱する方法、又はこれ
27 と同等以上の効果を有す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
28 ればならないこと等が規定された。更に 2012 年 7 月には、牛肝臓の生食用としての販
29 売・提供は禁止された。（参照 161）（参照 162）[厚労省_牛生食 Q&A_2011] [厚労省_牛肝臓 Q&A_2012]
30 豚の食肉については、2015 年 6 月に食品衛生法に基づく規格基準の改正により、飲食
31 店等において生食用としての提供が禁止された。（参照 163）[厚労省_豚 Q&A_2015]

32
33
34 表 31 牛、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）

牛肉、豚肉	鶏肉	鶏卵
-------	----	----



1
2

表 32 牛、豚及び鶏における主な処理過程 (一例)

処理過程	牛	豚	鶏
とさつ・加工	受付・係留【と畜場】 ↓ 生体検査 ↓ とさつ (スタンニング、放血) ↓	受付・搬入【と畜場】 ↓ 生体検査 ↓ とさつ (電殺、放血、前処理) ↓	搬入【食鳥処理場】 ↓ とさつ (放血) ↓ 脱羽 ↓ 中抜き (内臓摘出)

	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 ↓	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 ↓	↓ 洗浄 ↓ 冷却 ↓ 解体・分割 ↓ 包装
保管	冷蔵保管	冷蔵保管	冷蔵保管

1

牛乳 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	鶏卵 搬入 ↓ 洗卵・消毒、検品 ↓ 選別 ↓ 包装 ↓ 出荷
冷蔵保管	

2

3

4. ハザードとなりうる当該細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況

4

(1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードとなりうる細菌に汚染される可能性

5

大腸菌による、食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階におけるハザードに汚染された腸管内容物由来の暴露が考えられる。食肉を汚染したハザードは、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る。しかし、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。

10

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による汚染が考えられるが、牛乳の殺菌条件である 63℃で 30 分間、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法での加熱処理（国内では 120～135℃で 1～3 秒が主流）により排除されるものと考えられる。また、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌

12

13

14

されたものを製造・加工に用いており、ハザードは排除されるものと考えられる。

(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

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いて調査された、牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌の検出状況は表 33 のとおりである。(参照 164)[[厚労省_食中毒菌汚染実態調査_2006_2015](#)]

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、これは検体数がそれぞれ 4 及び 2 と少ないためと考えられる。

表 33 国内各地の食肉販売店の牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌の検出状況

調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
牛 ひ き 肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	10	4	2
	陽性検体数	74	94	88	70	70	67	58	7	0	0
	陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0	0	0
豚 ひ き 肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	15	4	7
	陽性検体数	123	120	139	116	124	99	94	10	1	5
	陽性率 (%)	73.7	63.2	78.5	88.4	85.9	68.8	69.1	66.7	25.0	71.4
鶏 ひ き 肉	検体数	96	129	196	216	198	159	217	19	3	-
	陽性検体数	78	48	166	191	170	127	177	9	2	-
	陽性率 (%)	81.3	37.2	84.7	88.4	85.9	79.9	81.6	47.4	66.7	-

-: 調査されていない

2006～2008 年、2014 年及び 2015 年に実施された、食品安全確保総合調査「畜水産食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パック詰めされた牛肉、豚肉及び鶏肉から大腸菌等を分離し薬剤感受性試験を行った結果は表 34 のとおりである。(参照 22,参照 165-参照 169) [[食安委_調査事業_20**_20**](#)]牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌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 以上を示す株が 1 又は 2 株認められたのみであった。

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 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 *mcr-1* 遺伝子が検出されたことが報告されている。(参照 170)[第 37 回食品微生物学会抄録 C-7]

1 表 34 国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌に対
 2 するコロシチンの薬剤感受性

	検体	試験 菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性 菌株数	耐性率 (%)
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	$\leq 0.12 \sim 2$	0.5	1	0	0
	豚ひき肉	73	$\leq 0.12 \sim 1$	0.5	1	0	0
2015	市販鶏肉	106	$\leq 0.12 \sim 4$	0.5	1	0	0
	食鳥処理場鶏肉	60	0.25~2	0.5	1	0	0

3 注) ブレイクポイントは 16 $\mu\text{g/mL}$

4 【事務局より】

9 月の日本食品微生物学会において東京都健康安全研究センターから、東京都で流通する食肉からのコロシチン耐性大腸菌についての発表がありました。国産鶏肉、輸入豚肉から *mcr-1* 遺伝子を保有する大腸菌が分離されたとのことでしたので、追記しました。ご確認をお願いいたします。

5
 6 この他、デンマークの食肉由来大腸菌に対するコロシチンの薬剤感受性を表 29 に
 7 整理した。また、[Ⅲ. 2. (3)] の表 35 に、欧州等の世界各地で食品由来の大腸菌
 8 から検出された、*mcr-1* 遺伝子の報告を記載した。中国の報告では、豚及び鶏肉由来
 9 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、
 10 デンマーク）では、鶏肉由来 ESBL 産生大腸菌における *mcr-1* 遺伝子の検出率は 2%
 11 未満だったと報告されている。(参照 94, 参照 125, 参照 171) [Liu YY et al_LancetInfetDis_2015]
 12 [Hasman H et al_EuroSurveill_2015] [Kluytmans-van den Bergh_etal_EuroSurveill_2016]

13
 14 表 35 デンマークの食肉から分離された大腸菌に対するコロシチン
 15 の MIC 豊福専門委員ご修文 [DANMAP_2013_Web Annex] [DANMAP_2014_Web Annex]

分離年	由来	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
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

1
2
3
4
5
6
7

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得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、院内感染症である。

11
12

(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 36)。(参照 172)

17
18

表 36 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. epidermidis</i> 10.9%、 <i>E. coli</i> 10.5%	<i>S. aureus</i> 12.9%、 <i>S. epidermidis</i> 9.7%、 <i>E. coli</i> 9.0%	<i>S. aureus</i> 13.3%、 <i>E. coli</i> 10.3%、 <i>S. epidermidis</i> 10.0%	<i>S. aureus</i> 15.3%、 <i>E. coli</i> 12.3%、 <i>S. epidermidis</i> 12.1%	<i>S. aureus</i> 14.7%、 <i>E. coli</i> 13.2%、 <i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>E. coli</i> 14.4%、 <i>S. aureus</i> 14.1%、 <i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>E. coli</i> 15.0%、 <i>S. aureus</i> 13.7%、 <i>S. epidermidis</i> 11.3%

19
20
21

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、

1 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、
2 もっとも頻度が高いのが大腸菌である。(参照 173)(参照 174) [尿路感染症ガイドライン]
3 [IshikawaK_etal_JInfectChemother_2011_17_126]

4 欧州の報告では、高齢者の人工呼吸関連肺炎では、大腸菌や肺炎桿菌が多く分離された
5 と報告されている。(参照 175)[Koulenti_D_etal_EurJClinMicrobInfectDis_2016_荒川先生
6 _pneumoniae 1]

8 (2) 重篤度

9 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。
10 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
11 の効果が不十分であると直ちに不幸な転帰にいたるため、コリスチンが最も必要とさ
12 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は、CRE 感染
13 症の届け出基準を満たし、症状等が特定できた 956 例のうち、届出時点での死亡例が
14 28 例 (2.9%) であったことが報告されている。これらの死亡例においては、エンテロ
15 バクター、肺炎桿菌、大腸菌が上位菌種であったと報告されている。(参照 176)[IASR Vol.
16 37 p. 15-16: 2016 年 1 月号]

18 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

19 コリスチン注射薬は、既存の抗菌薬では効果が期待できない場合の最終救済薬の位置づ
20 けとされている。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
21 リスチン注射薬の発売に合わせて、2015 年に「コリスチンの適正使用に関する指針」の改
22 訂版を作成した。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
23 はチゲサイクリンのみであり、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
24 ていると報告されている。(参照 177)[オールドレブ審査報告書]

25 コリスチン治療薬は、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承
26 認条件や、「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
27 性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用する」といった使用上の注意が付されるなどの適
28 正使用のための措置が図られている。

30 3. ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌の状況等

31 (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

32 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
33 菌を分離した報告がなされている。これらの報告の多くは、緑膿菌、アシネトバクタ
34 ー及び肺炎桿菌で、大腸菌におけるコリスチン耐性菌の報告は限られている。(参照
35 9) (参照 177)[日本化学療法学会_コリスチンの適正使用_2015] [オールドレブ審査報告書]2008～
36 2009 及び 2015 年に北海道で分離されたヒト臨床由来大腸菌 514 株において、コリス
37 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。これらの
38 株は *mcr-1* 又は *-2* 遺伝子を保有しておらず、また、この 4 株のうち 3 株の血清型は
39 O25b:H4-ST-131 であった。 [Sato T_etal_2016_EID (机上配付資料 2_田村専門委員御提供文献)]

1 (2) コリスチン耐性菌がヒトの健康に与える影響

2 現時点でヒト臨床において、*mcr-1* 遺伝子により耐性を付与されたコリスチン耐
3 性菌又は *mcr-1* 遺伝子以外の耐性因子によるコリスチン耐性菌に感染した場合に、治
4 療期間の遅延や死亡事例があったとの報告はない**かった**。しかしながら、ヒト医療分
5 野では、コリスチンは既存の抗菌薬では効果が期待できない場合の最終救済薬として
6 位置づけられていることから、コリスチン耐性菌のヒトにおける治療効果への影響が
7 懸念されている。

8 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。

9 現時点で、コリスチンの適応症の起因为である、CRE をはじめとした多剤耐性菌の
10 検出機会は少なく、MDRP は緑膿菌の 2.4%、MDRA は アシネトバクターの 0.55%、
11 CRE はまれにしか検出されないとされている。(参照 106)[JAID/JSC 2014] ESBL 産生腸
12 内細菌科細菌は市中感染により感染が拡大し、また、JANIS ではセフトキシム耐性
13 大腸菌の発生頻度が非常に高いと報告されている。(参照 178)[臨床と微生物_2015Vol. 42
14 増刊号(p. 595)]

15 CRE 感染症については、2014 年 9 月 19 日より感染症法に基づく感染症発生動向
16 調査における五類全数把握疾患となっており、2014 年第 38 週～2015 年第 35 週まで
17 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 1,321 例の届出があり、
18 男性が 822 例 (62%) であった。適切な菌種が報告された 1,226 例のうち、4 例で 2
19 種類の菌種の記載があった。そのうち、大腸菌は 141 例 (11.5%) であったことが報
20 告されている。(参照 176)[IASR Vol. 37 p. 15-16: 2016 年 1 月号]

21 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。
22 多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
23 は大きい。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
24 れ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
25 ラ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
26 多剤耐性グラム陰性桿菌は警戒されている。(参照 179)[環境感染学会_2012_MDR_GNB_PP]
27

1
2
3
4
5
6
7
8
9

VI. 食品健康影響評価

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

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、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

各評価に当たっては、原則として、表 37 に示した考え方に基づき、主に三つの判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。

表 37 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 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 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 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」	「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。
		「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。
		「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。
		「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 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 ③ その他要因（食肉処理工程、流通経路等）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「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「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。
		「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。
		「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。
		「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	「大」1項目 又は「中」2 項目以上	「中等度」：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。
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」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。
○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」	「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

【事務局より】

以下、前回（9/5）までのWGでご審議頂いた発生、暴露、影響評価に関する知見を踏まえ、事務局にて案を作成しております。

専門委員の先生方のご修文は、本文に頂いたご修文を踏まえたものです。

2

3

2. 発生評価について

4

(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

5

大腸菌等のグラム陰性桿菌におけるコリスチン等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リポ多糖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子上に存在するコリスチン耐性に関与する *mcr-1* 遺伝子等が新たに報告された。荒川先生、池先生ご修文 *mcr-1* 遺伝子は大腸菌又はサルモネラ等の腸内細菌科の同種間又は異種間において伝達することが確認されている。荒川先生ご修文中国での報告を受け国内でも調査したところ、2007年に病豚から採取された大腸菌及び2008年に健康家畜（豚）から採取された大腸菌から *mcr-1* 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%であった。これらの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 *mcr-1* 遺伝子を保有することによる適合負担については不明であることから、今後、同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が上昇する可能性があると考えられた荒川先生ご修文（懸念は中程度）。

18

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和判定されたされる株が *mcr-1* 遺伝子を保有する等荒川先生ご修文、家畜に対するコリスチンの使用と耐性選択の関係や、同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。

22

1 2 (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

3 コリスチンは、国内の家畜に対して 50 年以上使用されている。JVARM 等に
4 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
5 以降調査されており、2000～2015 年の健康家畜由来大腸菌のコリスチンに対する
6 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 1.0～4.7%
7 程度と概ね維持されている^{荒川先生ご修文}。また、同由来大腸菌においてコリスチン
8 に加え、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
9 物質全てに耐性を示す株は現時点で確認されていない^{荒川先生ご修文}。一方
10 で、病畜由来大腸菌に対しては、コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上となる株の割
11 合が高い（豚：約 40%、牛：約 20%、鶏：約 2%）傾向にある。また、コリスチン
12 の MIC が 4 µg/mL 以上となる株の中に mcr-1 遺伝子を保有する株が多いという現象
13 は見られるものの、mcr-1 遺伝子を保有しなくても、コリスチンの MIC が 4
14 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ある^{荒川先生ご修}
15 ^文（懸念は中程度）。

【荒川先生コメント】

mcr-1 を保有していると確かに MIC の分布が 4 µg/ml 以上になる場合が多いですが、
mcr-1 を保有していなくても、同程度の MIC となり、中には 64-128 µg/ml となる株も
EID で報告されていることから、少し追記しました。

16 17 (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）

18 硫酸コリスチン製剤を使用対象動物である牛、豚及び鶏に用法で指定される投与
19 ルートである経口投与したとき、消化管からの吸収は極めて低く、短時間にすみや
20 かに体内から消失する。^{浅井先生ご修文}

21 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
22 は、要指示医薬品として獣医師の指示により使用される。有効菌種は、大腸菌、サ
23 ルモネラ、カンピロバクター及び緑膿菌で、子牛及び子豚の細菌性下痢症の治療に
24 使用されている。畜種別ではほぼ全てが豚に対するもので、2014年の使用量は2005
25 年から増加（3,429 kg → 9,971 kg）していたが、この増加については同時期に浮
26 腫病の増加が報告されており、これと関連している可能性も考えられている。

27 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な利
28 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る。2015 年の使用量は
29 2005 年から減少していた（31,644 kg → 27,782 kg）。畜種別の使用量は直近年度
30 の推計として、豚（約 70%）に次いで鶏（約 20%）の使用量が多かった。豚及び
31 肉用鶏に由来する大腸菌については、mcr-1 遺伝子保有株の割合が牛に比べて高い
32 傾向にあった（豚：7.5%、肉用鶏：2.7%）。農場におけるコリスチン耐性菌及びコ
33 リスチン耐性に関与する遺伝子等の発生動向について、継続的な情報収集により注
34 意を払う必要があると考えられる（懸念は中程度）。^{浅井先生ご修文}

1 (4) 発生評価の結果

2 発生評価の結果を表 38 に示した。

3 硫酸コリスチンは家畜に対して 50 年以上使用され、健康家畜由来大腸菌のコリスチンに対する感受性は概ね維持されている。大腸菌等を含むグラム陰性桿菌における
4 コリスチン等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の関
5 与が知られていたが、2015 年に中国において *mcr-1* 遺伝子の発見が報告された。こ
6 れを受けて、国内外で *mcr-1* 遺伝子の保有状況が調べられた。海外のコリスチン耐性
7 株又は *mcr-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
8 併せて報告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
9 用状況は国内とは異なる場合もあると考えられる。また、欧州では家畜にコリスチン
10 を使用することの公衆衛生及び動物衛生への影響について2016年に再評価が行われ、
11 その結果、ヒト医療分野への重要性を考慮し、可能な限りコリスチンの使用を減らす
12 べき等の勧告がなされた。

13 国内では 2007 年以降に分離された家畜由来大腸菌で *mcr-1* 遺伝子保有株が報告さ
14 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。
15 *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
16 る。ただし現時点で細菌が *mcr-1* 遺伝子を保有することによる適合負担については不
17 明であることから、今後、同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
18 が上昇する可能性がある。荒川先生ご修文したがって、農場における抗菌性物質の使用
19 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向等について、継
20 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。浅井先生ご修文

21 表 38 発生評価の内容

22

区分	評価項目		大腸菌
発生評価	評価結果		中等度
	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	中程度
		③その他要因に係る懸念	中程度

23

24 3. 暴露評価について

25 (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

26 大腸菌は牛、豚及び鶏の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能であることから、
27 ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性がある。*mcr-1* 遺伝子を保有する大
28 腸菌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の知見は現時点
29 では無いものなかつたが、荒川先生ご修文 *mcr-1* 遺伝子を媒介するプラスミドにつ
30 いて、大腸菌間やサルモネラと大腸菌の間等の組み合わせで水平伝達した事例が報
31 告されている（懸念は中程度）。
32
33
34

1 (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

2 牛、豚及び鶏由来食品の大腸菌の陽性率は多くの年で50%以上と高いが、コリス
3 チン耐性株はほとんど検出されていない（懸念は小さい）。

4
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、豚及び鶏由来食品の大腸菌の陽性率が高いものの、これらの畜産食品の摂取
7 が直接的に感染症を引き起こすのではなく、mcr-1 遺伝子保有株耐性菌が荒川先生ご
8 修文ヒト腸内細菌叢として定着し池先生ご修文、医療環境等を汚染して感染症の原
9 因となる可能性はある。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
10 限りにおいて、その程度は低いと考えられる（懸念は小さい）。

11 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
12 情報収集が重要であると考えられる。

13
14 (4) 暴露評価の結果

15 暴露評価の結果を表 39 に示した。

16
17 表 39 暴露評価の内容

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

18
19 4. 影響評価について

20 (1) 当該疾病治療における重要度

21 食品安全委員会が決定した「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、
22 コリスチンは「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
23 代替薬がないもの」として、「ランク I（きわめて高度に重要）」とされている。コ
24 リスチンはヒト医療において 1960～70 年代に使用されていたが、腎機能障害等の
25 発現頻度が高いことや他の抗菌薬の開発と共に使用頻度が減少し発売が中止され
26 ていた。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
27 たことを背景に、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
28 た。承認にあたっては、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
29 薬に耐性を示す場合のみ使用することといった使用上の注意が記載されている。
30 荒川先生ご修文具体的には、コリスチン注射薬は多剤耐性緑膿菌感染症、多剤耐性ア
31 シネトバクター感染症及びカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症の推奨
32 薬とされている荒川先生ご修文（ランク I かつ推奨薬（CRE 感染症）、どちらも該当）。

1 (2) 当該疾病の重篤性

2 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
3 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
4 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 *mcr-1*
5 遺伝子を保有する コリスチン耐性の薬剤耐性菌による死亡事例の報告はない。**荒川先生**
6 **ご修文** しかしながら、CRE 感染症等の多剤耐性菌感染症は、臨床上的影響が大きく、
7 これらの細菌が *mcr-1* 遺伝子等により コリスチン耐性を獲得し院内感染の起因菌とな
8 った場合には、治療の難渋化が予想される。 (懸念は中程度)。
9

10 (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)

11 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
12 やセファロsporin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
13 薬とされている。

14 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
15 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から *mcr-1* 遺伝子が
16 分離されたとの報告はなかった。

17 しかしながら、CRE 等の多剤耐性菌が *mcr-1* 遺伝子等により コリスチン耐性を獲
18 得した場合には代替薬がほとんど無くなる可能性があると考えられる (懸念は大きい)。
19

20 (4) 影響評価の結果

21 影響評価の結果を表 40 に示した。

22 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
23 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、その程度は高度であると考
24 えた。
25
26

表 40 影響評価の内容

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

27
28 5. リスクの推定について

29 (1) リスクの推定の考え方

30 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
31 ら、ハザードのリスクを推定した。

32 リスクの推定に当たっては、原則として、表 41 に示した考え方に基づき、発生評
33 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。

34 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

1 等にあつては、表 41 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ること
 2 と等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

3
4
5

表 41 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。

6
7
8
9
10
11

(2) リスクの推定の結果

[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中等度と判断した。

表 42 リスクの推定の内容

区分	評価項目		大腸菌
リスクの推定	評価結果		中等度
	各項目の評価	①発生評価 (スコア)	中等度(2)
		②暴露評価 (スコア)	低度(1)
		③影響評価 (スコア)	高度(3)
		(スコア合計)	(6)

12
13
14
15
16

6. 食品健康影響評価について

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等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は、以下のとおりと考えた。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

(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。

(2) なお、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スク評価を行った。大腸菌についても、詳細な科学的な知見や情報が必ずしも十分ではなかった。また、*mcr-1* 遺伝子をはじめとした新たな耐性機構及びその影響については、国際的にも未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況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

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を
5 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、ブロック分
6 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、病畜由来
7 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。な
8 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の
9 薬剤感受性調査に移行した。

10 JVARMにおけるデータから、2000～2015年の健康家畜由来大腸菌のコリスチンに
11 対する感受性に大きな変動はなく、MICが4 µg/mL以上を示す耐性株の割合は1.0～
12 4.7%と概ね維持されている。2015年に中国において新たにプラスミド媒介性の *mcr-1*
13 遺伝子が報告された。国内では、JVARMにおいても過去に分離された健康家畜由来大
14 腸菌について同遺伝子の保有率等が調査された。その結果、2007年に病豚から採取され
15 た大腸菌及び JVARM において 2008年に健康家畜（豚）から採取された大腸菌から
16 *mcr-1* 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
17 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
18 が示されていることから、今後、同遺伝子の保有率がコリスチンの使用量の増減に伴い
19 変動する可能性があると考えられた。しかしながら、国際的に推奨されている薬剤感受
20 性試験でコリスチン感受性と判定される株が *mcr-1* 遺伝子を保有する等荒川先生ご修文、コ
21 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構と染色体上の遺
22 伝子が関与する耐性機構との関連やこれ以外のコリスチン耐性に関与する薬剤耐性決
23 定因子等のコリスチン耐性の詳細については不明な点も多い。

24 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）
25 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サー
26 ベイランス体制を確立・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
27 に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
28 連の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
29 おいては引き続き、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
30 確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
31 た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
32 集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
33 立に向けた調査研究を実施することが重要である。

34 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
35 用医薬品及び飼料添加物について動物種毎の販売量等を引き続き集計すること、また、
36 諸外国等の方法を参考として、動物種毎の抗菌性物質の使用量を把握するための推計
37 方法の検討し把握することが必要である。

39 2. リスク管理措置の徹底について

40 家畜等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等を目的に使用

1 され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 50 年以上使用されている。

4 動物用医薬品としては、有効菌種は、大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター及び緑膿菌で、子牛及び子豚の細菌性下痢症の治療薬として承認に使用されている。畜種別ではほぼ全てが豚に対するもので、2014 年の使用量は 2005 年から増加 (3,429 kg → 9,971 kg) 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。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 年の使用量は 2005 年から減少していた (31,644 kg → 27,782 kg)。畜種別の使用量は直近年度の推計として、豚 (約 70%) に次いで鶏 (約 20%) の使用量が多かった。

11 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、*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 *mcr-1* 遺伝子を保有することによる適合負担については不明であることから、今後、同遺伝子の保有率が コリスチンの使用量の増減に伴い変動上昇する可能性があると考えられた。荒川先生ご修文 *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救済薬であることを考慮すれば、家畜に対する硫酸コリスチンの使用方法は注意深く検討されるべきである。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も、適応症や有効適応菌種を適切に設定すると共により一層の慎重使用を徹底する等のリスク管理措置の強化が必要である。なお、リスク管理措置の強化にあたっては、フルオロキノロン系抗菌性物質やセファロスポリン系抗生物質等の既に二次選択薬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として使用されないよう十分留意する必要がある。荒川先生ご修文 また、第 4 欄は、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、ビコザマイシン、硫酸コリスチンの 4 成分が含まれているが、ビコザマイシンは現在流通していない。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とクロルテトラサイクリンは、テトラサイクリン系抗生物質はで、わが国薬剤耐性 (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、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あたって、テトラサイクリン系飼料添加物の増加につながらないように十分留意する必要がある。浅井先生ご修文

3. 食品健康影響評価の見直しについて

35 今回の評価にあたっては、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てリスク評価を行った。大腸菌についても、詳細な科学的知見や情報が国内外で収集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、必要に応じて再度評価を実施することが重要であると考えられる。

1
2

1
2

<別紙 検査値等略称>

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

3
4
5
6

1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品
3 健康影響に関する評価指針. 2004.
- 4 2. 日本薬局方16. コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム. :645-7.
- 5 3. 小山康夫, 黒沢秋雄, 土屋厚, 高久田金助. 土壌有芽胞細菌の生産する1新抗菌性物
6 質Colistinに就いて. *J Antibiotics*. 1950;3(7):457-8.
- 7 4. 小野浩臣. 特別寄稿 産業動物用抗菌薬特に抗生物質の発展の歴史と規制問題. 動物
8 用抗菌剤研究会報. 動物用抗菌剤研究会; 2004;(25):7-21.
- 9 5. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシンB散. 2013.
- 10 6. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシンB錠. 2013.
- 11 7. 医薬品インタビューフォーム. キュビシン静注用350mg. 2015;
- 12 8. 医薬品インタビューフォーム. オルドレブ点滴静注用150mg. 2015;
- 13 9. 公益社団法人 日本化学療法学会 コリスチンの適正使用に関する指針改定委員会.
14 コリスチンの適正使用に関する指針一改訂版一. 2015;
- 15 10. 農林水産省.動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 2005~2014.
- 16 11. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in
17 animals within the European Union: development of resistance and possible
18 impact on human and animal health. 2016;EMA/CVMP/C.
- 19 12. FDA/CVM. U.S. #213 Guidance for Industry. New Animal Drugs and New
20 Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or
21 Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug
22 Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with . 2013;
- 23 13. European Commission. SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE. 2ND
24 OPINION ON ANTI-MICROBIAL RESISTANCE. ADOPTED ON 10-11 MAY
25 2001. 2001;
- 26 14. European Commission. OPINION OF THE SCIENTIFIC STEERING
27 COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE 28May 1999. 1999;
- 28 15. European Medicines Agency. Colistin oral [Internet]. Available from:
29 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/refer
31 rals/Colistin_oral/vet_referral_000104.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/refer
30 rals/Colistin_oral/vet_referral_000104.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)
- 32 16. European Medicines Agency. Use of colistin products in animals within the
33 European Union: development of resistance and possible impact on human and
34 animal health. 2013;EMA/755938.
- 35 17. European Commission. Request for advice on the impact on public health and
36 animal health of the use of antibiotics in
37 animals. :SANCO/MN/sl/ddg1.d.6(2012)8317.
- 38 18. 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;
- 39 19. 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
40 による鶏および豚体内分布と消長について. *The Japanese Journal of Antibiotics*.
1972;25(4):239-45.

- 1 20. 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
2 硫酸コリスチンの豚体内分布と腸管内大腸菌数の経時的推移について (微生物学分
3 科会)(第73回日本獣医学会). 日本獣医学雑誌. 社団法人日本獣医学会; 1972;34:2.
- 4 21. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, Nagatomo H. Antimicrobial
5 susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with
6 edema disease in Japan. *Microbiology and immunology*. 2003;47(1):57–61.
- 7 22. 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
8 度食品安全確保総合調査) . 2008.
- 9 23. 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
10 に大腸菌の薬剤感受性試験. 日本獣医師会雑誌. *Japan Veterinary Medical*
11 *Association*; 1983;36(5):256–62.
- 12 24. 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*
13 *メディア*. 1976;22(6):248–59.
- 14 25. 畦地速見, 小山敬之, 寺門誠致. 豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療
15 法剤に対する感受性. 日本獣医師会雑誌. *Japan Veterinary Medical Association*;
16 1973;26(2):75–9.
- 17 26. Yamamoto J, Sakano T, Shimizu M. Drug resistance and R plasmids in
18 *Pasteurella multocida* isolates from swine. *Microbiology and immunology*.
19 *JAPAN*; 1990;34(9):715–21.
- 20 27. Martin FA, Posadas DM, Carrica MC, Cravero SL, O’Callaghan D, Zorreguieta
21 A. Interplay between Two RND Systems Mediating Antimicrobial Resistance in
22 *Brucella suis*. *Journal of Bacteriology*. 2009 Apr 15;191(8):2530–40.
- 23 28. Jean S-S, Lee W-S, Yu K-W, Liao C-H, Hsu C-W, Chang F-Y, et al. Rates of
24 susceptibility of carbapenems, ceftobiprole, and colistin against clinically
25 important bacteria collected from intensive care units in 2007: Results from the
26 Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART).
27 *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015 Jan;
- 28 29. 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.
29 2004. p. 123.
- 30 30. 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
31 の関連性に関する研究. *動薬検年報*. 2008;45:1–11.
- 32 31. 酒見蓉子, 御困雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, 田村豊. 北海道石狩地域に
33 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
34 獣医師会雑誌 = *Journal of the Japan Veterinary Medical Association*. 日本獣医
35 師会; 2010;63(3):215–8.
- 36 32. 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
37 リング) の結果, 平成20～26年.
- 38 33. 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
39 に対する感受性 [Internet]. 1998. Available from:
40 <https://www.naro.affrc.go.jp/project/results/laboratory/niah/1998/niah98-16.html>

- 1 34. 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
2 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.
3 2000;53(5):279-84.
- 4 35. 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
5 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
6 染症学雑誌. 2005;79(7):451-6.
- 7 36. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al.
8 Antimicrobial susceptibility of Salmonella isolated from cattle, swine and poultry
9 (2001-2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance
10 Monitoring Program. The Journal of antimicrobial chemotherapy. England;
11 2004 Feb;53(2):266-70.
- 12 37. Esaki H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Morioka A, Tamura Y, et al.
13 Antimicrobial Susceptibility of Mannheimia haemolytica Isolates from Cattle in
14 Japan from 2001 to 2002. Journal of Veterinary Medical Science.
15 2005;67(1):75-7.
- 16 38. 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,
17 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.
18 2001;54(12):913-9.
- 19 39. 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.
- 20 40. Kusumoto M, Ogura Y, Gotoh Y, Iwata T, Hayashi T, Akiba M.
21 Colistin-Resistant *mcr-1*-Positive Pathogenic *Escherichia*
22 *coli* in Swine, Japan, 2007-2014. Emerging Infectious Disease journal.
23 2016;22(7):1315.
- 24 41. Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, Terashima T. Antibiotic Susceptibility of
25 *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* Isolates from Swine.
26 The Japanese Journal of Veterinary Science. 1982;44(2):359-63.
- 27 42. 阪野哲也. 豚由来*Haemophilus pleuropneumoniae*の薬剤感受性と肺炎に対するオ
28 キシテトラサイクリンの効果. 家畜抗菌会報. 1989;21-6.
- 29 43. Suzuki S, Ohmae K, Ohishi K, Muramatsu M, Takahashi T. Antimicrobial
30 Susceptibility of *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuropneumoniae* Isolated from
31 Pigs with Pleuropneumonia. The Japanese Journal of Veterinary Science.
32 1989;51(2):450-2.
- 33 44. 福安嗣昭, SAKPUARAM T, 斎藤慶子, 芦田淨美. 豚肺炎由来
34 *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuropneumoniae*の血清型
35 と薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. Japan Veterinary Medical Association;
36 1991;44(1):11-6.
- 37 45. 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 46. 守岡綾子, 浅井鉄夫, 高橋敏雄. 1999~2000年に国内で分離された
40 *Actinobacillus pleuropneumoniae*の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. Japan

- 1 Veterinary Medical Association; 2006;59(12):815–9.
- 2 47. 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*
3 *bronchiseptica* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 1991;44(2):112–4.
- 4 48. 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
5 会報. 1993;18–22.
- 6 49. Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O, et al.
7 Drug-susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine from 1987 to
8 1989. *Nihon juigaku zasshi The Japanese journal of veterinary science*. JAPAN;
9 1990 Apr;52(2):399–402.
- 10 50. 農林水産省.動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
11 Resistance Monitoring System -2000 to 2007.
- 12 51. 農林水産省.動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
13 Resistance Monitoring System -2008 to 2011.
- 14 52. 農林水産省.動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial
15 Resistance Monitoring System -2012 to 2013.
- 16 53. 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
17 結果, 平成26年.
- 18 54. 農林水産省. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング
19 結果 (平成24, 25年) .
- 20 55. 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
21 の薬剤感受性試験. 家畜衛生研究会報 = *Bulletin of animal hygiene*. 家畜衛生研究
22 会; 2001;27(1):7–14.
- 23 56. 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.
24 2007;51:9–15.
- 25 57. Futagawa-Saito K, Hiratsuka S, Kamibeppu M, Hirosawa T, Oyabu K,
26 Fukuyasu T. *Salmonella* in healthy pigs: prevalence, serotype diversity and
27 antimicrobial resistance observed during 1998-1999 and 2004-2005 in Japan.
28 *Epidemiology & Infection*. 2008;136(8):1118–23.
- 29 58. SWEDRES-SVARM. SWEDRES-SVARM 2013. Use of antimicrobials and
30 occurrence of antimicrobial resistance in Sweden.
- 31 59. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute.
32 DANMAP 2013. Web annex. 2013;
- 33 60. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute.
34 DANMAP 2014. Web annex.
- 35 61. Olaitan AO, Morand S, Rolain J-M. Mechanisms of polymyxin resistance:
36 acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in microbiology*.
37 Switzerland; 2014;5:643.
- 38 62. Hancock RE. Peptide antibiotics. *Lancet*. 1997;349(9049):418–22.
- 39 63. Fields PI, Groisman EA, Heffron F. A *Salmonella* Locus That Controls
40 Resistance to Microbicidal Proteins from Phagocytic Cells. *Science (New York,*

- 1 NY). 1985;7247(4894 Pt 1):1059–62.
- 2 64. Alpuche Aranda CM, Swanson JA, Loomis WP, Miller SI. Salmonella
3 typhimurium activates virulence gene transcription within acidified macrophage
4 phagosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
5 1992;89(21):10079–83.
- 6 65. Groisman EA, Kayser J, Soncini FC. Regulation of polymyxin resistance and
7 adaptation to low-Mg²⁺ environments. *Journal of Bacteriology*.
8 1997;179(22):7040–5.
- 9 66. Raetz CRH, Reynolds CM, Trent MS, Bishop RE. Lipid A modification systems
10 in gram-negative bacteria. *Annual review of biochemistry*. 2007;76:295–329.
- 11 67. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited.
12 *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*. 2003;67(4):593–656.
- 13 68. Winfield MD, Groisman E a. Phenotypic differences between Salmonella and
14 *Escherichia coli* resulting from the disparate regulation of homologous genes.
15 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
16 2004;101(49):17162–7.
- 17 69. Guo L, Lim KB, Gunn JS, Bainbridge B, Darveau RP, Hackett M, et al.
18 Regulation of lipid A modifications by Salmonella typhimurium virulence genes
19 *phoP-phoQ*. *Science (New York, NY)*. 1997;276(5310):250–3.
- 20 70. Soncini FC, Vescovi EG, Solomon F, Groisman EA. Molecular basis of the
21 magnesium deprivation response in Salmonella typhimurium: Identification of
22 *PhoP*-regulated genes. *Journal of Bacteriology*. 1996;178(17):5092–9.
- 23 71. García Vescovi E, Soncini FC, Groisman EA. Mg²⁺ as an extracellular signal:
24 Environmental regulation of Salmonella virulence. *Cell*. 1996;84(1):165–74.
- 25 72. Bearson BL, Wilson L, Foster JW. A low pH-inducible, *PhoPQ*-dependent acid
26 tolerance response protects Salmonella typhimurium against inorganic acid
27 stress. *Journal of Bacteriology*. 1998;180(9):2409–17.
- 28 73. Kox LF, Wösten MM, Groisman EA. A small protein that mediates the
29 activation of a two-component system by another two-component system. *The*
30 *EMBO journal*. 2000;19(8):1861–72.
- 31 74. Groisman EA. The pleiotropic two-component regulatory system *PhoP-PhoQ*.
32 Vol. 183, *Journal of Bacteriology*. 2001. p. 1835–42.
- 33 75. Miller SI, Kukral AM, Mekalanos JJ. A two-component regulatory system (*phoP*
34 *phoQ*) controls Salmonella typhimurium virulence. *Proceedings of the National*
35 *Academy of Sciences*. 1989;86(13):5054–8.
- 36 76. Wösten MM, Kox LF, Chamnongpol S, Soncini FC, Groisman E a. A signal
37 transduction system that responds to extracellular iron. *Cell*.
38 2000;103(1):113–25.
- 39 77. Tamayo R, Choudhury B, Septer A, Merighi M, Carlson R, Gunn JS.
40 Identification of *cptA*, a *PmrA*-regulated locus required for

- 1 phosphoethanolamine modification of the *Salmonella enterica* serovar
2 typhimurium lipopolysaccharide core. *Journal of Bacteriology*.
3 2005;187(10):3391–9.
- 4 78. Trent MS, Ribeiro AA, Lin S, Cotter RJ, Raetz CRH. An inner membrane
5 enzyme in *Salmonella* and *Escherichia coli* that transfers
6 4-amino-4-deoxy-L-arabinose to lipid A: Induction in polymyxin-resistant
7 mutants and role of a novel lipid-linked donor. *Journal of Biological Chemistry*.
8 2001;276(46):43122–31.
- 9 79. Wösten MMSM, Groisman EA. Molecular characterization of the PmrA regulon.
10 *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(38):27185–90.
- 11 80. Gunn JS, Miller SI. PhoP-PhoQ activates transcription of pmrAB, encoding a
12 two-component regulatory system involved in *Salmonella typhimurium*
13 antimicrobial peptide resistance. *Journal of Bacteriology*. 1996;178(23):6857–64.
- 14 81. Lee H, Hsu FF, Turk J, Groisman EA. The PmrA-regulated pmrC gene mediates
15 phosphoethanolamine modification of lipid A and polymyxin resistance in
16 *Salmonella enterica*. *Journal of Bacteriology*. 2004;186(13):4124–33.
- 17 82. Pelletier MR, Casella LG, Jones JW, Adams MD, Zurawski D V., Hazlett KRO,
18 et al. Unique Structural Modifications Are Present in the Lipopolysaccharide
19 from Colistin-Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial*
20 *Agents and Chemotherapy*. 2013 Oct 1;57(10):4831–40.
- 21 83. Quesada A, Concepción Porrero M, Téllez S, Palomo G, García M, Domínguez L.
22 Polymorphism of genes encoding PmrAB in colistin-resistant strains of
23 *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine.
24 *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(1):71–4.
- 25 84. Moon K, Gottesman S. A PhoQ/P-regulated small RNA regulates sensitivity of
26 *Escherichia coli* to antimicrobial peptides. *Molecular Microbiology*. 2009
27 Dec;74(6):1314–30.
- 28 85. Gottesman S. The Small RNA Regulators of *Escherichia coli* : Roles and
29 Mechanisms*. *Annual Review of Microbiology*. 2004 Oct;58(1):303–28.
- 30 86. Gottesman S, McCullen CA, Guillier M, Vanderpool CK, Majdalani N,
31 Benhammou J, et al. Small RNA regulators and the bacterial response to stress.
32 In: *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2006. p. 1–11.
- 33 87. Valentin-Hansen P, Eriksen M, Udesen C. The bacterial Sm-like protein Hfq: A
34 key player in RNA transactions. Vol. 51, *Molecular Microbiology*. 2004. p.
35 1525–33.
- 36 88. Vogel J, Sharma CM. How to find small non-coding RNAs in bacteria. Vol. 386,
37 *Biological Chemistry*. 2005. p. 1219–38.
- 38 89. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, et al.
39 Phosphoethanolamine Modification of Lipid A in Colistin-Resistant Variants of
40 *Acinetobacter baumannii* Mediated by the pmrAB Two-Component Regulatory

- 1 System. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011 Jul 1;55(7):3370–9.
- 2 90. Arroyo LA, Herrera CM, Fernandez L, Hankins J V., Trent MS, Hancock REW.
3 The *pmrCAB* operon mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii*
4 ATCC 17978 and clinical isolates through phosphoethanolamine modification of
5 lipid A. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(8):3743–51.
- 6 91. McPhee JB, Lewenza S, Hancock REW. Cationic antimicrobial peptides activate
7 a two-component regulatory system, *PmrA-PmrB*, that regulates resistance to
8 polymyxin B and cationic antimicrobial peptides in *Pseudomonas aeruginosa*.
9 *Molecular microbiology*. 2003 Oct;50(1):205–17.
- 10 92. Macfarlane ELA, Kwasnicka A, Ochs MM, Hancock REW. *PhoP-PhoQ*
11 homologues in *Pseudomonas aeruginosa* regulate expression of the
12 outer-membrane protein *OprH* and polymyxin B resistance. *Molecular*
13 *Microbiology*. 1999;34(2):305–16.
- 14 93. Fernández L, Álvarez-Ortega C, Wiegand I, Olivares J, Kocíncová D, Lam JS, et
15 al. Characterization of the polymyxin B resistome of *Pseudomonas aeruginosa*.
16 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(1):110–9.
- 17 94. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of
18 plasmid-mediated colistin resistance mechanism *MCR-1* in animals and
19 human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The*
20 *Lancet Infectious diseases*. United States: Elsevier; 2015 Nov;16(2):161–8.
- 21 95. Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M. Investigation of a
22 plasmid genome database for colistin-resistance gene *mcr-1*. Vol. 16, *The Lancet*.
23 *Infectious diseases*. United States; 2016. p. 284–5.
- 24 96. Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three
25 months later, the story unfolds. Vol. 21, *Euro surveillance : bulletin European*
26 *sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*.
27 Sweden; 2016.
- 28 97. Xavier B, Lammens C, Ruhai R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, et al.
29 Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in
30 *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(27):30280.
- 31 98. 日本薬局方16. ポリミキシンB硫酸塩. :1287–8.
- 32 99. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄. ポリミキシン系抗菌薬. In: グッドマ
33 ン・ギルマン薬理書 [下]. 東京: 廣川書店; 2013. p. 1991–2.
- 34 100. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro
35 activity of colistin sulphomethate sodium. *Journal of Antimicrobial*
36 *Chemotherapy*. 1997;39(2):255–60.
- 37 101. 二宮幾代治. A. コリスチン. In: 動物の抗生物質. 養賢堂; 1987. p. 343–8.
- 38 102. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Critical*
39 *care clinics*. United States; 2008 Apr;24(2):377–91, x.
- 40 103. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous

- 1 and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill
2 patients: a review of the recent literature. *Clinical medicine & research*. United
3 States; 2006 Jun;4(2):138–46.
- 4 104. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al.
5 Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative
6 bacterial infections. *The Lancet Infectious diseases*. United States; 2006
7 Sep;6(9):589–601.
- 8 105. オルドレブ添付文書. 2015;
- 9 106. 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,
10 A: 耐性菌. In: JAID/JSC感染症治療ガイド2014. 2015. p. 289–93.
- 11 107. 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
12 の重要度のランク付けについて. 2006.
- 13 108. 厚生労働省. 2 2 薬剤耐性アシネトバクター感染症 [Internet]. 感染症に基づく医
14 師及び獣医師の届出について. Available from:
15 [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.h](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html)
16 [tml](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html)
- 17 109. 厚生労働省. 4 8 薬剤耐性緑膿菌感染症 [Internet]. 感染症法に基づく医師及び獣
18 医師の届出について. Available from:
19 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html>
- 20 110. 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
21 づく医師及び獣医師の届出について. Available from:
22 [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.h](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html)
23 [tml](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html)
- 24 111. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired
25 carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing
26 animals, their environment, companion animals and wild birds. *Veterinary*
27 *Microbiology*. 2014;171(3-4):290–7.
- 28 112. Savard P, Gopinath R, Zhu W, Kitchel B, Rasheed JK, Tekle T, et al. First
29 NDM-positive *Salmonella* sp. strain identified in the United States. Vol. 55,
30 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011. p. 5957–8.
- 31 113. Cabanes F, Lemant J, Picot S, Simac C, Cousty J, Jalin L, et al. Emergence of
32 *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella* metallo-beta-lactamase (NDM-1)
33 producers on reunion island. Vol. 50, *Journal of clinical microbiology*. United
34 States; 2012. p. 3812.
- 35 114. Fischer J, Schmoger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B. NDM-1
36 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Corvallis*
37 isolated from a wild bird in Germany. Vol. 68, *The Journal of antimicrobial*
38 *chemotherapy*. England; 2013. p. 2954–6.
- 39 115. Sarkar A, Pazhani GP, Chowdhury G, Ghosh A, Ramamurthy T. Attributes of
40 carbapenemase encoding conjugative plasmid pNDM-SAL from an extensively

- 1 drug-resistant *Salmonella enterica* Serovar Senftenberg. *Frontiers in*
2 *microbiology*. Switzerland; 2015;6:969.
- 3 116. Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias MR, Porrero MC, Martinez R,
4 Florez-Cuadrado D, et al. Detection of plasmid mediated colistin resistance
5 (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and
6 swine in Spain. *Research in veterinary science*. England; 2016 Apr;105:134–5.
- 7 117. Doumith M, Godbole G, Ashton P, Larkin L, Dallman T, Day M, et al. Detection
8 of the plasmid-mediated *mcr-1* gene conferring colistin resistance in human and
9 food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales.
10 *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016 Apr;
- 11 118. Anjum MF, Duggett NA, AbuOun M, Randall L, Nunez-Garcia J, Ellis RJ, et al.
12 Colistin resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from a pig farm in
13 Great Britain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016 May;
- 14 119. Figueiredo R, Card RM, Nunez J, Pomba C, Mendonca N, Anjum MF, et al.
15 Detection of an *mcr-1*-encoding plasmid mediating colistin resistance in
16 *Salmonella enterica* from retail meat in Portugal. *The Journal of antimicrobial*
17 *chemotherapy*. 2016.
- 18 120. Yang Y-Q, Zhang A-Y, Ma S-Z, Kong L-H, Li Y-X, Liu J-X, et al. Co-occurrence of
19 *mcr-1* and ESBL on a single plasmid in *Salmonella enterica*. *The Journal of*
20 *antimicrobial chemotherapy*. 2016.
- 21 121. Pham Thanh D, Thanh Tuyen H, Nguyen Thi Nguyen T, Chung The H, Wick
22 RR, Thwaites GE, et al. Inducible colistin resistance via a disrupted
23 plasmid-borne *mcr-1* gene in a 2008 Vietnamese *Shigella sonnei* isolate. *The*
24 *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016 May;
- 25 122. 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. —
26 腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(1):31–65.
- 27 123. 吉田眞一, 柳雄介, editors. その他の腸内細菌科の細菌. In: 戸田新細菌学第32版.
28 南山堂; 2002. p. 569–74, 500–6.
- 29 124. Yu H, Qu F, Shan B, Huang B, Jia W, Chen C, et al. Detection of *mcr-1* colistin
30 resistance gene in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) from
31 different hospitals in China. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016 May;
- 32 125. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, Hendriksen RS, Olesen B, Agero Y, et
33 al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia*
34 *coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat,
35 Denmark 2015. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies*
36 *transmissibles = European communicable disease bulletin*. Sweden;
37 2015;20(49).
- 38 126. Haenni M, Poirel L, Kieffer N, Chatre P, Saras E, Metayer V, et al.
39 Co-occurrence of extended spectrum beta lactamase and MCR-1 encoding genes
40 on plasmids. Vol. 16, *The Lancet. Infectious diseases*. United States; 2016. p.

- 1 281–2.
- 2 127. Falgenhauer L, Waezsada S-E, Yao Y, Imirzalioglu C, Kasbohrer A, Roesler U,
3 et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum
4 beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative
5 bacteria in Germany. Vol. 16, *The Lancet. Infectious diseases*. United States;
6 2016. p. 282–3.
- 7 128. Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Hoang HTT, Pham NT, et
8 al. Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* isolated from food
9 animals in Hanoi, Vietnam. Vol. 16, *The Lancet. Infectious diseases*. United
10 States; 2016. p. 286–7.
- 11 129. Fischer J, San Jose M, Roschanski N, Schmogger S, Baumann B, Irrgang A, et al.
12 Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae
13 in three German swine farms in 2011 and 2012. *Veterinary microbiology*. 2016
14 May;
- 15 130. Roschanski N, Friese A, von Salviati-Claudius C, Hering J, Kaesbohrer A,
16 Kreienbrock L, et al. Prevalence of carbapenemase producing
17 Enterobacteriaceae isolated from German pig-fattening farms during the years
18 2011-2013. *Veterinary microbiology*. 2015 Nov;
- 19 131. Dolejska M, Masarikova M, Dobiasova H, Jamborova I, Karpiskova R, Havlicek
20 M, et al. High prevalence of *Salmonella* and IMP-4-producing
21 Enterobacteriaceae in the silver gull on Five Islands, Australia. *The Journal of*
22 *antimicrobial chemotherapy*. England; 2016 Jan;71(1):63–70.
- 23 132. Katsunuma Y, Hanazumi M, Fujisaki H, Minato H, Hashimoto Y, Yonemochi C.
24 Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and
25 the occurrence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* and enterococci in the
26 feces of livestock and livestock farmers in Japan. *The Journal of general and*
27 *applied microbiology*. Japan; 2007 Oct;53(5):273–9.
- 28 133. European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26
29 EU/EEA countries in 2013. (EMA/387934/2015). *European Surveillance of*
30 *Veterinary Antimicrobial Consumption*. 2015;
- 31 134. 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
32 関東医学. *The Kitakanto Medical Society*; 1971;21(6):387–97.
- 33 135. 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
34 表) .
- 35 136. 二宮幾代治. コリスチン. In: *家畜の抗生物質と化学療法*. 1976. p. 130–4.
- 36 137. Di Pilato V, Arena F, Tascini C, Cannatelli A, Henrici De Angelis L, Fortunato S,
37 et al. MCR-1.2: a new MCR variant encoded by a transferable plasmid from a
38 colistin-resistant KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of
39 sequence type 512. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016 Jul;
- 40 138. Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen B-A, Grobbel M, Skladnikiewicz-Ziemer T,

- 1 Thomas K, et al. Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from Livestock and Food in
2 Germany, 2010-2015. *PloS one*. United States; 2016;11(7):e0159863.
- 3 139. Campos J, Cristino L, Peixe L, Antunes P. MCR-1 in multidrug-resistant and
4 copper-tolerant clinically relevant *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- and *S. Rissen* clones
5 in Portugal, 2011 to 2015. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies*
6 *transmissibles = European communicable disease bulletin*. Sweden; 2016
7 Jun;21(26).
- 8 140. Brennan E, Martins M, McCusker MP, Wang J, Alves BM, Hurley D, et al.
9 Multidrug-Resistant *Escherichia coli* in Bovine Animals, Europe. *Emerging*
10 *Infectious Diseases*. 2016 Sep;22(9):1650–2.
- 11 141. 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
12 よる豚浮腫病予防法の開発に向けて. *日本豚病研究会報 = Proceedings of the*
13 *Japanese Pig Veterinary Society*. 日本豚病研究会; 2009;(55):21–3.
- 14 142. 志賀明. 下痢対策と浮腫病克服への道のり. *Pig Journal*. 2006;
- 15 143. 農林水産省. 食糧需給表.
- 16 144. Ahmed NM, Conner D, Dale HL. Heat-Resistance of *Escherichia Coli* O157:H7
17 in Meat and Poultry as Affected by Product Composition. *Journal of Food*
18 *Science*. 1995;60(3):606–10.
- 19 145. Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli*
20 associated with hemorrhagic colitis. Vol. 48, *Applied and Environmental*
21 *Microbiology*. 1984. p. 855–6.
- 22 146. Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JTM, Beumer RR, de Boer E. Occurrence and
23 Survival of Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 in Meats Obtained
24 from Retail Outlets in The Netherlands. *Journal of Food Protection*. 62(10).
- 25 147. 金井美恵子, 大城稚子, 宮澤文雅, 竹田多恵. 種々の食品を-20°Cに冷凍保存した際
26 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.
- 27 148. 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
28 汚染実態調査結果について. *食品衛生研究*. 2002;52(7):73–80.
- 29 149. 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 =*
30 *Japanese journal of food microbiology*. 日本食品微生物学会; 2000;17(2):87–96.
- 31 150. 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・各種環境
32 下での消長-. 広島県保健環境センター研究報告. 広島県保健環境センター;
33 2003;(11):1–20.
- 34 151. 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
35 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.
- 36 152. Linton AH, Howe K, Bennett PM, Richmond MH, Whiteside EJ. The
37 colonization of the human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from
38 chickens. *The Journal of applied bacteriology*. ENGLAND; 1977
39 Dec;43(3):465–9.
- 40 153. Corpet DE. Antibiotic resistance from food. *The New England journal of*

- 1 medicine. UNITED STATES; 1988 May 5;318(18):1206–7.
- 2 154. Bettelheim KA, Bushrod FM, Chandler ME, Cooke EM, O'Farrell S, Shooter RA.
3 Escherichia coli serotype distribution in man and animals. The Journal of
4 hygiene. ENGLAND; 1974 Dec;73(3):467–71.
- 5 155. Schrag SJ, Perrot V, Levin BR. Adaptation to the fitness costs of antibiotic
6 resistance in Escherichia coli. Proceedings Biological sciences / The Royal Society.
7 ENGLAND; 1997 Sep 22;264(1386):1287–91.
- 8 156. Cooke EM. Escherichia coli--an overview. The Journal of hygiene. ENGLAND;
9 1985 Dec;95(3):523–30.
- 10 157. Borges LJ, Campos MRH, Cardoso JL, Andre MCDPB, Serafini AB. Molecular
11 epidemiology of microorganisms isolated from food workers and enteral feeding
12 of public hospitals. Journal of food science. United States; 2010
13 Sep;75(7):M449–54.
- 14 158. 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
15 子. 杏林医学会雑誌. 杏林医学会; 2004;35(3):205–14.
- 16 159. 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
17 等) [Internet]. Available from:
18 http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html
- 19 160. 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
20 律施行規則の一部を改正する省令の公布等について. 2014;
- 21 161. 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;
- 22 162. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関するQ&Aについて. 2012;
- 23 163. 厚生労働省. 豚の食肉の基準に関するQ&Aについて. 2015;
- 24 164. 厚生労働省. 食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果.
- 25 165. 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
26 度食品安全確保総合調査) . 2015;
- 27 166. 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
28 度食品安全確保総合調査) . 2014;
- 29 167. 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
30 度食品安全確保総合調査) . 2016;
- 31 168. 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
32 度食品安全確保総合調査) . 2009;
- 33 169. 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
34 度食品安全確保総合調査) . 2007;
- 35 170. 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
36 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回食品微生物学会抄録
37 C-7. 2016;
- 38 171. Kluytmans-van den Bergh MF, Huizinga P, Bonten MJ, Bos M, De Bruyne K,
39 Friedrich AW, et al. Presence of mcr-1-positive Enterobacteriaceae in retail
40 chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. Euro

- 1 surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European
2 communicable disease bulletin. 2016;21(9).
- 3 172. 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.
- 4 173. 日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015. 日本化学療法
5 学会雑誌. 2016;64(1):1–30.
- 6 174. Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, et al.
7 The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract
8 infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *Journal of*
9 *Infection and Chemotherapy*. 2011;17(1):126–38.
- 10 175. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe:
11 perspectives from the EU-VAP/CAP study. *European Journal of Clinical*
12 *Microbiology & Infectious Diseases*. 2016 Jun 10;
- 13 176. 感染症情報センター国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 (2016年1月) .
14 2016;37(1):15–8.
- 15 177. 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用150mg) .
16 2015;
- 17 178. 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*.
18 2015;42(増刊号):115 (595).
- 19 179. 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-resistant
20 *Acinetobacter baumannii*) 等を中心とした多剤耐性グラム陰性菌感染制御のための
21 ポジションペーパー 第1版. *日本環境感染学会誌*. 2011;26(Suppl.).
- 22 180. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for
23 Disease Prevention and Control). The European Union summary report on
24 antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans,
25 animals and food in 2014. *EFSA Journal*. 2016;14(2):4380.
- 26 181. Gutu AD, Sgambati N, Strasbourger P, Brannon MK, Jacobs MA, Haugen E, et
27 al. Polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* *phoQ* mutants is
28 dependent on additional two-component regulatory systems. *Antimicrobial*
29 *Agents and Chemotherapy*. 2013;57(5):2204–15.
- 30 182. 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. 2004. p. 56–67.
- 31
32
33