

# 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25回）

### 議事録

1. 日時 令和2年2月17日（月）13:59～16:31

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

#### 3. 議事

- (1) 家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- (2) その他

#### 4. 出席者

(専門委員)

浅井専門委員、荒川専門委員、今田専門委員、岡村専門委員、  
佐々木専門委員、菅井専門委員、田村専門委員、豊福専門委員、早山専門委員、

(専門参考人)

池専門参考人、佐藤専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山本委員

(農林水産省)

古川畜水産安全管理課課長補佐

(事務局)

小川事務局長、小平事務局次長、近藤評価第一課長、箆島評価第二課長、  
青山課長補佐、平松評価専門職、田川技術参与

#### 5. 配付資料

資料1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料2 (案) 家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康  
影響評価（第2版）

参考資料（タブレット）

- ・評価書案参照文献
- ・その他

## 6. 議事内容

○田村座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第25回「食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を開催いたします。

本日は、9名の専門委員が御出席です。

御欠席の専門委員は、甲斐専門委員、早川専門委員、山岸専門委員です。

また、池専門参考人、佐藤専門参考人にも御出席いただいております。

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

○青山課長補佐 議事等の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので、御報告申し上げます。1月1日付で、評価第一課長として中山に代わりまして近藤が着任しております。

○近藤評価第一課長 近藤でございます。よろしくお願いいたします。

○青山課長補佐 それでは、議事・資料の確認をいたします。

議事は、お手元に配付した議事次第のとおりです。

資料については、本日の議事次第、座席表、専門委員名簿、議事次第の裏に記載した資料2種類でございます。机上配付資料を4種類お配りしております。

また、会議資料ではございませんが、食品の安全性に関する用語集（第6版）をお配りしております。この用語集は、評価書の読者である一般消費者を含む方々が食品健康影響評価を理解するのに役立つよう、食品安全に関する基本的な考え方を整理しつつ、各用語の内容を説明するものとして、食品安全委員会で編さんされたものです。用語集を踏まえて、評価書案の検討を進めてまいりたいと思いますので、会議終了後、お持ち帰りいただければと思います。

不足の資料等がありましたら、事務局にお知らせください。

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

○田村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

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

事務局は、資料の説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、評価書案について御説明します。資料2の御用意をお願いいたします。

4ページの「審議の経緯」をお願いいたします。本件、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は、2016年に当ワーキンググループで御審議いただき、2017年1月に農林水産省に第1版の評価結果を通知しております。当該評価においては、引き続き新たな科学的知見、情報等の収集を行い、必要に応じて再度評価を実施することが重要であるとされておりました。

当該審議結果の通知後に収集された国内外の新たな科学的知見、情報等を踏まえ、昨年10月に当ワーキンググループで、本年2月に食品安全委員会で評価の見直しの必要性について検討し、再度評価を実施することが適当であると判断されたものです。

本日お配りしている評価書案は、影響評価に関する知見までの部分について、2017年～2018年度の食品健康影響評価技術研究事業で、田村座長の研究班が実施された研究課題のデータを中心に追記を行っておりますが、これをもとに追記が必要な情報の御確認、論点の整理をお願いしたいと考えております。その上で、次回ワーキンググループにおいて、具体的な記載案について詳細な御審議をお願いいたします。なお、田村座長の研究班の報告書は、お手元に机上配付資料3としてお配りしておりますので、併せて御参照ください。

本日は、まず事務局からハザードの特定までの部分を説明し、その後に専門参考人の佐藤先生から、研究課題で御担当された部分についてプレゼンテーションいただく予定です。その後、発生評価から影響評価に関する知見について、再び事務局から説明いたします。

資料は事前に先生方に送付し、御確認いただいておりますが、第1版から修正した点を赤で見消しに、事前送付案から修正した点は青で見消しにしております。

それでは、8ページをお願いいたします。「評価の経緯及び範囲等」の「2. 経緯」から、追記箇所を中心に御説明します。

8ページの21行目、経緯の部分ですが、冒頭御説明した経緯について追記をしております。評価の範囲につきましても、第1版の評価結果を受け、鶏が飼料添加物の指定を取り消されております。そのため、評価の対象については、牛及び豚用の動物用医薬品のみであり、鶏については動物用医薬品の対象動物ではないため、評価の対象から削除しておりますが、薬剤感受性の情報等は参考として記載しております。以下、全体を通して同じように修正、追記をしております。

続いて、少し飛んでいただきまして「ハザードの特定に関する知見」の「(4) 有効成分の系統」についてです。11ページにまたがって記載がありますが、具体的には6行目辺りから、飼料添加物の指定取消しについて追記をしております。

また、中ほどに、ヒト医療でのコリスチンに関する記載がございますが、注射用のコリスチンが多剤耐性を示す腸内細菌科細菌、緑膿菌、アシネトバクターによる各種感染症を適応症として承認されている旨、第1版からそのまま記載しています。

33行目からは、海外でのヒト医療における使用、承認状況に関する記載ですが、第1版

では後ろの交差耐性の項目で記載されていたものを移動してきたという意味で、網かけで記載しております。

続いて、12ページの表1についてです。こちらは硫酸コリスチンの使用方法等をまとめた表ですが、先ほど申し上げたように、飼料添加物が指定を取り消されたことから記載を削除しているのと、動物医薬品としては第二次選択薬として位置付けられたことから、適応症の部分等で反映しております。現在は牛及び豚の飼料添加剤又は飲水添加剤として、第一次選択薬が無効な場合の細菌性下痢が適応症とされ、有効菌種は大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターです。緑膿菌は有効菌種から削除されています。

13ページの「(2) 動物用医薬品に関する規制等」に関する記載です。こちらも、先ほど申し上げた第二次選択薬として位置づけられたことに伴う修正、追記を行っております。

14ページから15ページにかけて、飼料添加物が取り消されたことに伴い、関連する規制についての記載は削除しております。

15ページは、硫酸コリスチンの使用状況として、表4は動物用医薬品の推定販売量をまとめたものです。次のページにまたがっており恐縮ですが、2014年～2017年にかけて増加傾向でしたが、2018年は減少し、約12トンが推定販売量でございます。2017年について、動物用医薬品の対象動物ではない鶏に、推定販売量が506kgと記載されておりますが、事務局で農林水産省に確認したところ、具体的にどのように使用されているか、実際に使用されているか等については、この数値はあくまで販売先から推定された割合に基づくものであり、その実態に関する詳細は不明である。今後、農林水産省のほうで動向を注視していきたい、と聞いております。

表5については、飼料添加物の使用量ですが、こちらは2016年以降のデータを追記しております。先ほど申し上げたように飼料添加物の指定取消しに伴い、2018年はゼロになっております。

続いて、17ページの表6以降ですが、こちらは海外との比較のため、第1版で、飼養頭数や1頭当たりの重量等を勘案したPCUの値を用いて、具体的に表7で、PCU当たりのコリスチンの使用量という値を計算していたものですが、これらの表も時点更新をしております。

17ページの一番下の部分に【事務局より】と記載していますが、表7の値は、これまで全畜種に対する使用量を、全畜種のPCUの合計で割って算出していますが、飼料添加物の指定取消しにより鶏での使用がなくなったことに伴い、分母のPCUに鶏のPCUも加えることが適切かどうかについて、先生方に御意見を伺いたいと思っております。事務局からの一つの提案として記載しているのは、畜種ごとにPCU当たりの使用量を算出して、それを表7に追記するというものです。

続きまして、18ページですが、海外における評価状況等の米国に関して、第1版で2016年末までに生産目的での家畜の成長促進や利用効率の改善に関する使用を自主的に取り下げようとしていた部分が、2017年1月に取下手続が完了したため、アップデートを行っております。

19ページの中ほどから、対象家畜における生体内の薬物動態に関する記載です。1点だけ、20ページの13行目から鶏に関する記載をしておりましたが、第2版では評価対象としてないため、削除をしております。

以上です。

○田村座長 最初にお話がありましたように、詳細な審議は次回ということで、今回は追記が必要な情報を確認するということと、論点を整理するということをお願いしたいと思います。それでは、ただいまの御説明にあった部分について、何か御質問、御意見がありましたらお願いします。

まず、動物用医薬品販売量、16ページの表4の2018年度のところで、鶏で506kgということについて事務局から説明があったのですが、そのような対応でよろしいかということも含めて、御意見いただければと思います。よろしいですか。

この動物用医薬品が飼料添加物のほうに回っているようなことがないことは、ぜひ確認をお願いしたいということでお願いします。

もう一つ、PCUの話があったと思うのですが、PCUを全体で計算してしまうと、今使用しているのは豚だけですので、希釈されてしまうということがある。その辺についての御意見がありましたら。浅井先生、何かないですか。

○浅井専門委員 希釈されるというのはどういうことですか。

○田村座長 PCUは全畜種での値でしょう。けれども使用しているのは豚だけなので、分母が大きくなってしまうという意味です。だから、豚だけで求めると、豚での正確な値が出てくるという意味です。

○池専門参考人 それでいいのではないのでしょうか。

○田村座長 僕の案で。

○池専門参考人 はい。豚でいいのではないのでしょうか。

○田村座長 豚での値も出すということでもよろしいですか。それでよろしいのでしょうか。

○池専門参考人 いいと思います。

○荒川専門委員 ちょっと教えていただきたいのですが、今回、コリスチンについての評価ということで、今、評価書等を作っていたのですが、今回、同じポリミキシン系の薬で、ポリミキシンBというものもたしか動物用医薬品として売られています。ほとんど同じような薬なのですが、これは別に評価するという理解でよろしいのですか。

○青山課長補佐 動物用医薬品として使われているものとしては、ペプチド系ではチオストレプトンとコリスチンです。現在再評価の対象になっているのがコリスチン。ペプチド系で今、評価対象となっていないのはチオストレプトンのみですが、犬猫用のみの販売と承知しておりますので、ペプチド系として動物用医薬品に使用するものは、現在評価しております。

○荒川専門委員 犬猫用のものは除外という理解でよろしいですね。分かりました。

○田村座長 そのほかに何かございますでしょうか。どうぞ。

○早山専門委員 1点確認させてください。

米国のところの記載なのですけれども、米国では、家畜に対してコリスチン製剤はFDAの記載だと飼料添加物には使っていないと読み取れるのですが、獣医療のほうでも使っていないという理解でよろしいのでしょうか。

○平松評価専門職 そうですね。使用されていないと思います。

○早山専門委員 ありがとうございます。

○田村座長 ほかにございますか。よろしいですか。それでは、引き続き説明をお願いします。

○平松評価専門職 1点確認させていただきたいのですが、先ほどのPCUの値の算出方法について、豚のみで割った値は、2018年以降、飼料添加物の取下げが行われて以降について記載するという方針でよろしいでしょうか。

2017年より前についても、畜種ごとに使用されていたり、いなかったりと年によってばらつきがあるのですが、2017年までは全畜種に対して使用されていたものとして、2018年以降についてのみ、今、御議論いただいた方針で記載をすることでよろしいでしょうか。

○田村座長 それでいいと思います。全体の今のやつの表も残しておいてください。

○平松評価専門職 分かりました。ありがとうございます。

それでは、引き続き御説明します。20ページの「5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ」の記載から御説明します。こちらは、作用機序に関する記載です。陰性に荷電している細菌外膜のリポ多糖に、陽性荷電を示すコリスチンが強く結合することで作用するという機序でございます。一部のグラム陰性菌に対して抗菌活性を發揮します。特にこの部分は更新しておりません。

続いて、「6. 抗菌スペクトラム及び感受性菌の分布」についてです。抗菌スペクトラムについては、グラム陰性菌に強く抗菌力を示すというものです。こちらも更新はしておりません。

21ページ目の7行目から、家畜の病原菌のコリスチンに対する薬剤感受性に関する記載です。コリスチンの適応症は、先ほど御紹介したように第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢で、有効菌種はサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌です。次のページから、JVARMの病性鑑定由来材料細菌の感受性試験結果等について、畜種ごとにまとめております。

22ページの表9と、23ページの表10が牛由来の病原菌に対するコリスチンのMICです。表9は有効菌種に対するMICで、表10がその他の病原体に対するMICです。第1版の記載から、2017年までのデータを追加しております。大腸菌、サルモネラに対するMICの範囲や、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>に大きな変動は見られていません。

続いて、23ページの11行目から豚についてのデータです。こちらも24ページ、25ページの表11、12に詳細を記載しております。大きな変動は見られていないのですが、24ページの表11の一番上にある病豚由来の大腸菌に対するコリスチンのMICについて、牛や鶏と比較す

るとMIC<sub>50</sub>が高い傾向がみられます。

続いて、26ページが一番上の部分から鶏に関する情報です。鶏は有効菌種が存在しませんが、参考として記載しております。大腸菌、サルモネラに対するMICの範囲等について、大きな変動は見られておりません。

26ページが一番下から「指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するMICの分布」を記載しております。

牛及び豚に由来する主な食品媒介性病原菌は、腸管出血性大腸菌、サルモネラ等です。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と腸球菌です。

27ページの3行目から、JVARMの農場における健康家畜由来大腸菌及びサルモネラについての調査結果を記載しておりますが、具体的なデータは、表14、表16にそれぞれ大腸菌、サルモネラの情報に記載しております。2016年以降は、表15、表17に示す、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングに移行しているため、表14、表16は第1版の記載のままです。鶏についても参考に残しております。

27ページの18行目から、結果のまとめについて文章で記載しております。コリスチンのMICが4μg/mL以上のものの割合が、大腸菌では1.1~4.6%、サルモネラでは農場での健康家畜由来株で0~16%、食鳥処理場での肉用鶏由来株では2.2%と、いずれもおおむねコリスチンに関する感受性は維持されています。

30ページの5行目から、海外の報告についてまとめた部分です。第1版で記載していたスウェーデン、デンマークの情報については更新作業中ですが、その他、記載すべき知見について御存じであれば、情報を送付いただきたいと思います。以上です。

○田村座長 ただいまの説明について、何か御質問、御意見はありますか。

○豊福専門委員 12ページの表1で、豚の有効菌種として大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターと書いていて、さらに21ページの9行目にも、有効菌種はサルモネラ、カンピロと大腸菌と書いているのです。実際に、カンピロバクターに対するMICなどのデータはないのですか。

○田村座長 多分、カンピロでは調べていないかもしれないね。

○平松評価専門職 現時点ではないです。

○豊福専門委員 ということは、効くだろうということなのですか。

○平松評価専門職 具体的なデータとしてお示しできるものは現在ないのですが、有効菌種としては含まれているところです。もし、先生方で効くかどうかに関する御知見がありましたら、教えていただきたいです。

○豊福専門委員 逆に申請するとき、有効だというデータなんかをつけていないのですか。

○青山課長補佐 これは多分、緑膿菌のとき、第1版のときにもそういったお話があったのではないかと思うのですが、過去のかなり古い薬の場合ですと、実際治療にどのくらい使うかとか、試験結果がどうかというよりも、そもそも抗菌活性があるかないかという

ころで考慮されていたということがお話としてあったように思います。

○田村座長 ただ、標準株に対してのデータが全くないということではなくて、それでない対象菌種に挙げられない。

○豊福専門委員 そうですね。だから何かあるのではないかと思うのです。

○田村座長 21ページの表8を見たら、入っていないですね。

○豊福専門委員 そうなのです。表8～10のどこにもないのです。それをちょっと不思議に思ったのです。

○青山課長補佐 JVARМの調査対象として情報が収集されていたのが大腸菌のみであったということもあり、前回の第1版のときに、まずサルモネラの情報が不足していたのでハザードとは特定しなかったという流れがありました。一方で、サルモネラについては、今回ハザードに特定するかどうかという検討の中で、追加で検査などをしていただいているところがあるかと思えます。

カンピロバクターについてはそうした議論がなかったことから、今回も特段情報の収集ということにはなっていないのですが、海外情報などから見ても、コリスチン耐性のカンピロバクターを特段懸念させるものがないかなと思っております。それは細菌としての情報もそうですし、薬としてのヒトにおける使い方の問題からしても、サルモネラの腸内細菌科細菌内でのプラスミドの伝達などという観点での心配をしている最近の海外報告と比べて、カンピロバクターはそういった懸念が特段ないかと思っております。

○田村座長 申請のときのデータはあるはずなので、調べていただければと思います。よろしいですか。

○豊福専門委員 もう一つ別件で、これは記述の仕方なのですが、例えば22ページの表9で、参照34の*E. coli*の0157:H7はVTECなのですか。ほかのやつはVTECと書いてあるのですが、同じものなのかどうか。表11もSTECとVTECがあり、恐らく論文にそう書いてあるからそのままコピーしているのだと思うのですが、読むほうからすれば、これは同じものを指しているのかなと感じる。ここの議論をするときに、*stx1*を持っているかとか、*stx2*を持っているかとか、どの遺伝子を持っているかというのはあまり関係ないのかもしれないけれども、同じ菌のことを言っているのか、違うことを言っているのかということだけは分かるようにするには、ただ単にSTECがShiga toxin-producing *E. coli*で、VTECがVero toxin-producing *E. coli*という注釈はあまり親切ではないと思うのです。

○田村座長 表記の仕方はどうですか。

○青山課長補佐 確認なのですが、今のところ、恐らく元の文献に書いてあるとおりの記載をしていて、それ以上確認ができないと思っての記載だと思うのですが、修正する場合はどちらの方向で修正すべきでしょうか。削除ですとか、普通の一般的な大腸菌とは違うという意味合いでSTECなりVTECなりと書いてあるのであれば、まとめて、非病原性のもとは違うという書き方にすとか、何か方向性はあるでしょうか。

○豊福専門委員 Shiga toxinをつくっているのであれば、たしか今WHOは全部まとめて

STECと言っています。

○池専門参考人 これでもおかしくないのではないかなと。

○田村座長 論文どおりということで。

○豊福専門委員 論文どおりにしておいて、ここで言っているのは、どこかで同じことを言っているのですよという。

○池専門参考人 同じことというのは何でしょうか。

○豊福専門委員 Shiga toxin-producingとVero toxinはほぼイコールだと思います。

○池専門参考人 0157と一般的な大腸菌と0175のVTECと。それぞれ3種類を記載していると理解したのだけれども、それはそれでいいかと思うのだけれども、だめかな。

○豊福専門委員 参照35はVTECと書いていて、特に血清型が書いていないので、恐らく0157以外のものであるのかもしれませんが。VTECとSTECの書き方については確かにいろいろとありまして、ただ単に2行並んでいて、同じことを言っているのか、違うことを言っているのかというそれだけの話です。ただ、今ここでShiga toxin-producingなのかVero toxin-producingなのかということは、あまり本分ではないのは確かに事実で、論文に書いてあるからそうしていますよということですかね。

○田村座長 よろしいですか。それでは、このままということをお願いします。ほかに何かありますでしょうか。

今後、ハザードのところでも関わってくるのですけれども、サルモネラについてももう少し血清型の情報をできるだけ盛り込むようにお願いしたいと思います。*Salmonella* spp だけではなくて。よろしくをお願いします。

ほかに何かありますでしょうか。よろしいですか。それでは、続けてお願いします。

○平松評価専門職 続けて御説明いたします。

31ページの「7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について」から御説明します。まず、「(1) グラム陰性菌の二成分調節系によるコリスチン耐性」の記載があります。冒頭は第1版のままですが、細菌が二成分調節系によってコリスチンの標的部位であるリポ多糖を修飾するための物質を生産し、耐性を獲得すると記載がございます。

24行目から、研究事業で行っていただいたデータを追記しております。*mcr*遺伝子非保有コリスチン耐性が確認されたヒト由来大腸菌、*Klebsiella*、エンテロバクターにおいて染色体性の耐性機構が解析されまして、大腸菌や*Klebsiella*では一部アミノ酸の置換や欠損が、エンテロバクターではヘテロ耐性がコリスチン耐性機構に関与していると示唆されています。

32ページの25行目からがプラスミド上のコリスチン耐性に関する記載です。*mcr-1*遺伝子については、第1版のままですが、2015年に中国で報告され、その後、世界における検出が報告されています。

33ページの7行目からは、*mcr-1*がコードするたんぱく質MCR-1のコリスチン耐性機序に関する文献がございましたので、追記を行っております。

15行目にございますが、現在までのところ*mcr-9*遺伝子まで報告がされています。

33ページの24行目からは「交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性」についてです。(1)が交差耐性についてですが、32行目は、第1版で記載していたポリミキシンBとの交差耐性に加えて、*mcr-1*遺伝子を実験的に導入した大腸菌でバシトラシンに対するMICがわずかに上昇し、バシトラシンとの交差耐性を付与するとしている報告がございます。このような報告があるのですが、2倍を交差耐性付与と考えるかどうかにつきましては、先生方に御判断いただければと思っております。

34ページの下部分は「医療分野における重要性」についてです。こちらは多剤耐性の緑膿菌(MDRP)感染症や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おりまして、食安委における重要度ランク付けでも一番上の極めて高度に重要に分類されている旨記載がございます。こちらは更新はございません。以上です。

○田村座長 それでは、今の説明について、何か質問、御意見はありますか。一つ、33ページの32行目からのところで、バシトラシンに対するMICが少し上がった。これを交差耐性と呼んでいいかという話です。先生、いかがですか。

○池専門参考人 交差耐性と言うかな。多分バシトラシンは作用機序が違いますね。

○田村座長 違います。

○池専門参考人 作用機序と耐性機構が同じならばそこで交差耐性と言ってもおかしくないけれども、MICが少し上がったからといって、交差耐性と言う必要はないのではないか。ただMICが上がったという報告があるということだけでもいいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○田村座長 よろしいですか。バシトラシンは、耐性機構は分からないですね。

○青山課長補佐 池先生から御提案というか御指摘いただいたとおりに修正しまして、MICがわずかに上昇したという事実のところまでの記載にしたいと思えます。

○田村座長 ほかに何か御質問、御意見はありますでしょうか。よろしいですか。それでは、続けてお願いします。

○平松評価専門職 それでは、続けて御説明します。

35ページの27行目の「ハザードの特定に係る検討」から御説明します。

まず、「(1)病原菌(ヒト腸管非常在性細菌)について」の部分です。

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であるMDRA、MDRP及びCRE感染症についてです。これらは第1版のときからそのように扱っているのですが、36ページの6行目辺りから記載がございますけれども、常在菌的な性格が強い細菌を発生母体とするため、(2)の常在菌の部分で検討を記載しております。

続けて、36ページの9行目から、その他の腸内細菌科細菌の多剤耐性についてです。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のうち、ヒト腸管非常在性の病原菌として、赤痢菌、サルモネラ、エルシニア等による感染症が想定されます。

12行目から27行目にかけて、まずサルモネラに関する記載です。第1版以降も、カルバペネマーゼを産生するサルモネラの出現が、ヒト、家畜及びペットから報告されています。また、*S. enterica*では、カルバペネム耐性は示しませんが、*mcr-1*から*mcr-5*及び*mcr-9*保有株が各国から報告されています。プラスミド性コリスチン耐性サルモネラの中には、同一又は別のプラスミド上にフルオロキノロン耐性及びβ-ラクタム耐性遺伝子を保有する多剤耐性菌が見られるという記載が22行目からございますが、こちらは他の耐性遺伝子の存在に関する報告をまとめて記載しております。

28行目から、赤痢菌に関する記載です。中国のヒト及び家畜由来株で*mcr-1*遺伝子を保有し、多剤耐性を示す株の報告があります。

35行目からは、エルシニアについてです。コリスチン耐性株の報告はありますが、*mcr*遺伝子に関する報告は見当たりませんでした。

39行目です。以上のような状況から、*mcr*遺伝子を保有するサルモネラ及び赤痢菌が食品を介してCRE感染症患者に伝達し、*mcr*遺伝子を保有するCREの出現を促す可能性を考慮する可能性が生じつつあるとする一方で、これらの菌種では、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、また、腸管感染症に対してコリスチンの使用は推奨されていないと記載しております。

37ページの16行目からは、畜産食品由来の腸管感染症原因菌についてです。こちらは第1版の記載からほぼ更新がありませんが、腸管感染症に対してコリスチンの使用は推奨されていないと記載しております。

続いて、(2) 常在菌についてです。

ここでは大腸菌、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、ヒトで日和見感染の原因となり、家畜の腸管からも分離されるものと、39行目から記載がありますが、コリスチンの適応症であるMDRA、MDRP、CRE感染症について検討しております。

38ページの14行目から、まず大腸菌に関する記載です。JVARMで収集された健康豚由来大腸菌で*mcr-1*に加え*mcr-3*及び*mcr-5*遺伝子が検出されていることや、世界でも*mcr*遺伝子の検出が報告されていることを追記しています。大腸菌等での*mcr*遺伝子の検出状況については後述しておりますので、その部分で詳しく御説明します。

28行目からは、CREに関連して、研究事業の中で、JVARMで収集された家畜由来大腸菌のカルバペネム耐性を調査していただいておりますので、その結果を記載しておりますが、カルバペネム系に耐性を示す株はみられませんでした。

35～40行目の網かけにしている部分は、もともと記載のあったものの場所を移動したものです。引き続き家畜等からのCREの分離動向を監視しつつ、状況に応じて検討対象への追加を考慮する必要があるとしています。

39ページの一番上の部分です。カルバペネム以外の話ですが、中国において、チゲサイクリン耐性遺伝子*tet(X4)*と*mcr-1*遺伝子を同時に保有する多剤耐性大腸菌が、豚や、農場で採取した豚・鶏の糞便材料、農場で採取した土、豚用のと畜場の環境スワブから分離さ

れているという報告がございます。これらの耐性株では、*mcr-1*遺伝子は、*tet (X4)*遺伝子保有プラスミドとは異なるプラスミド上又は染色体上に検出されています。続けて、CRE及びMDRAの最終治療薬として使用されるコリスチン及びチゲサイクリンに同時に耐性を示す大腸菌の出現については、今後も注視していく必要があると記載しております。

39ページの8行目からは、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌及びアシネトバクターに関する記載ですが、国内の乳房炎罹患牛由来のクレブシエラ1株でコリスチン感受性の低下が見られたこと、また、新たに中国で、豚の糞便由来アシネトバクターで*mcr-4.3*遺伝子が検出されたこと以外の報告はありませんでした。

ヒト由来の菌株については、海外で*mcr*遺伝子を保有する株の報告がありましたので、記載をしております。

以上です。

○田村座長 それでは、ただいまの御説明について、何か質問、御意見がありましたらお願いします。

○豊福専門委員 36ページで、先ほど田村先生からも御指摘があったのですが、サルモネラの血清型というのはもう少し分からないのですか。例えば、16行目は「なお、*S. enterica*」と書いていて、実際、血清型は何なのかとか、その次の22行目では、今度は片仮名のサルモネラで、これも全く、そもそも何なのかを書いていないのですけれども、その辺がもし分かれば書いていただいたほうがいいかなということ。

あと、35ページに今度は*Yersinia pseudotuberculosis*の話がありますけれども、*Yersinia enterocolitica*については、データはないのですか。

○平松評価専門職 エルシニアについては、エルシニア全体について知見を探した結果、見つかったものを記載しておりますので、事務局で見つけた知見はこれが全てです。

○田村座長 先ほど言いましたように、サルモネラについてはできるだけ血清型のデータを盛り込むような方向で、ぜひお願いします。ほかに何かありましたら、お願いします。

○荒川専門委員 36ページの上から4行目に、腸内細菌科で*K. oxytoca*とか*Serratia*とかいろいろ挙がっていますが、*Serratia*はほぼ9割以上コリスチン生来耐性であるとか、エンテロバクターでもかなり生来耐性のものが多いとかがありますので、全てのCREがコリスチンの治療の対象にはなかなかかなりにくいということがあります。細かいことを書くと書き切れないかもしれませんが、そういう点が気になりました。

○青山課長補佐 自然耐性菌について、まず、20ページの抗菌スペクトルのところに、第1版で御議論いただき、プロテウス、ブルセラ及びセラチアということで、セラチアを追記いただいているので、ここを踏まえて、36ページの御指摘いただいたところにも、脚注か本文に簡単にセラチアについて記載すればいいかなと思ったのですが、セラチア以外で、CREのここに記載している属菌については、そのまま記載しておいて大丈夫でしょうか。

○荒川専門委員 20ページに書いてあるのであれば、あえてここに書く必要はないかなと思います。20ページを読み飛ばしていました。

○田村座長 よろしいですか。ほかに何かありましたら、お願いします。それでは、続けてお願いします。

○平松評価専門職 それでは、引き続き御説明します。

39ページの「10. ハザードの特定」から御説明します。36行目から記載がございますが、牛及び豚の腸内細菌叢の細菌や病原菌において、コリスチンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられるとしておりまして、まず、病原菌のうちサルモネラについて、40ページの一番上の部分から記載がございます。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されていますが、家畜由来カルバペネマーゼ産生株の報告は限られているとしています。

次に、赤痢菌とエルシニアについて4行目から記載がございますが、赤痢では、中国の豚糞便由来株から*mcr-1*遺伝子が検出、エルシニアでは、家畜由来細菌からの*mcr-1*遺伝子の分離報告はないとしております。また、これらの腸内細菌科細菌による感染症については、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記載しております。

8行目からが常在菌についてです。MDRA、MDRP及びCREの発生母体となるアシネトバクター、緑膿菌及び大腸菌については、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ますが、ヒトの腸管内に定着し、医療環境を汚染又は尿路感染症に関与する可能性が考えられるとしております。

また近年、多剤耐性菌感染症が臨床的な問題となり、その治療薬としてコリスチンが使用されることから、コリスチンに対する耐性菌の出現、特にプラスミド媒介性の*mcr*遺伝子による食品を通じた拡散が懸念されると記載しております。

16行目からCREについてです。最近、中国ではコリスチン耐性遺伝子とカルバペネム又はチゲサイクリンの耐性遺伝子が同時に鶏の糞便からメタゲノム解析により検出されたとの報告があると追記しております。そのため、引き続き家畜等からのCREの分離動向を監視しつつ、状況に応じて検討対象への追加を考慮する必要があるとしています。

28行目辺りですが、こちらは*mcr*遺伝子が国内の牛、豚、鶏由来大腸菌から検出されていることを追記しております。この検出結果については発生評価の部分で記載しておりますので、後ほど御説明します。

33行目から、アシネトバクターと緑膿菌に関する記載です。国内の家畜におけるコリスチン耐性及び*mcr-1*遺伝子の保有は検出されておらず、海外の家畜由来株での報告もない。また、海外のヒト由来株における*mcr-1*遺伝子の検出報告はありますが、数が限られるとしています。

39行目から結論ですが、第1版では、ハザードは大腸菌のみとしておりましたが、サルモネラについて、第1版で不十分としていた薬剤感受性及び*mcr-1*遺伝子の保有率についての報告がされつつあることから、次のページにかけてですが、今回の評価に当たっては、大腸菌についてはリスク評価の見直しを行い、サルモネラについては新たにハザードとして特定し、リスク評価を行うこととすとしています。

以上です。

○田村座長 ただいまの御説明に、御質問、御意見がありましたらお願いします。ハザードとして、前回の大腸菌にさらにサルモネラを追加して検討するという案になっています。よろしいでしょうか。

○菅井専門委員 41ページの今、田村先生がおっしゃったサルモネラについては報告がされつつあるとあるのですが、ここにリファレンスがついていないのは、繰り返しになるからということですか。

○平松評価専門職 ハザードの特定の項目については、それまでに出てきた情報のまとめとして他の評価書でもリファレンスはつけず、ハザードの特定より前の部分でリファレンスを記載して、紹介している内容をまとめています。

○菅井専門委員 36ページのところです。分かりました。

○豊福専門委員 確認ですが、40ページの4行目の後半のほうに、赤痢菌については中国で豚糞便由来の株から*mcr-1*遺伝子が検出されているということですが、これが最終選択薬になる可能性が低いから、特にハザードとしては挙げないということですか。

○平松評価専門職 そうです。第1版ではもともと報告がなかったのですが、今回、その後の知見を調べていったところ、報告はあったのですが限られているということと、今、先生がおっしゃったように治療薬として使われる可能性は低いということから、特定しないという流れかと思えます。

○田村座長 よろしいですか。

それでは、ここで、今日、参考人として来ていただきました札幌医大の佐藤先生に、2017年から2018年にかけての食品健康影響評価技術研究において、分担研究者として先生が担当された、コリスチン耐性菌のマウスに対する定着性、コリスチン耐性菌感染マウスにおけるコリスチンの治療効果等の部分について、説明していただくということでお招きしています。

20分程度発表していただければと思います。

(佐藤専門参考人、席を移動)

○佐藤専門参考人 札幌医科大学の佐藤と申します。それでは、私どもの担当分について御報告させていただきます。

本内容は田村座長のもと行われたものでして、このような具体的研究となっております。

今回報告させていただきますのは、当方で担当したヒト由来腸内細菌科細菌のコリスチン耐性菌の発生状況、2番目に耐性機構、3番目にマウスでの定着性とコリスチンの治療効果について御報告させていただきます。

まず、ヒト由来腸内細菌科細菌のコリスチン耐性菌の発生状況についてです。本研究では、合計1,677株の本学、札幌医大附属病院のヒト臨床献体由来の腸内細菌科細菌につきましてコリスチン感受性を調べ、耐性遺伝子の有無について調査いたしました。一部、大腸菌につきましては古いストックもありましたので、2008年～2015年のものも加えておりま

す。

まず、大腸菌のほうですが、古い2008年～2015年につきましては、全体でコリスチンの耐性率は0.78%、ここに4株コリスチン耐性株が認められましたが、これらは*mcr*は持っておりませんでした。

2017年～2018年につきましては、耐性率は0.53%ということで、ほとんど変化はございません。耐性株はここに2株認められておりまして、1株については*mcr-1*を保有しております。

そのほかの腸内細菌につきましては、クレブシエラで0.3%、エンテロバクターが高いのですが23.7%、シトロバクターで0%、ローテラで3.9%の耐性率となっております。こちらでは、*mcr*遺伝子は検出されませんでした。*Proteus*、*Serratia*、*Morganella*についてはコリスチンの自然耐性が知られていますので、ほぼ100%耐性という値となっております。

続きまして、コリスチンの耐性機構に関わる解析について報告させていただきます。先ほど認められました大腸菌の4株と、*mcr*を持っていない1株、計5株をこちらに記載しております。コリスチン耐性は*mcr*を持っておりませんので、染色体のPmrA又はPmrBにこのようなアミノ酸の置換や欠損が認められております。MICは4～16µg/mLの値となっております。

特記すべきところは、ここの5株中4株というのが、今、ヒトの臨床のほうで病原性、そして多剤耐性化が進んでいる血清型25のST (Sequence Type) の131というクローンであり、クローンの一部がこのようなコリスチン耐性を示しているということが明らかになっております。

これは共同研究者の酪農大の田村先生、臼井先生の結果を照らし合わせているものですが、病豚ではこのように*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5*が報告されていますけれども、2008年～2015年の古いほう、先ほど示したほうでは、同じようにそのデータを並べていますが、*mcr*は持っていないという形になっております。

先ほどの染色体の*pmrAB*に認められたこのような変異を、コリスチン感性の大腸菌株SME98、これは先ほど申し上げたハイリスククローンのST131になります。これがコリスチンに感性ですが、これに、先ほど臨床分離株で認められた変異を導入いたしますと、やはりMICがコリスチン耐性になるということで、*pmrAB*の変異がコリスチン耐性に関与していることが明らかになっております。

また、これは二成分の情報伝達系ということが知られておりますので、先ほどの資料の御説明でもあったとおり、*eptA*だとか*arnT*という遺伝子の発現量がこの変異によって上がっていることが確認されており、この変異により、LPSのリピドAの部分にホスホエタノールアミンが付加された構造が検出されております。ですので、*pmrAB*の染色体の変異がこのようなLPSの修飾を起し、耐性を獲得しているというメカニズムが、ヒトの臨床検体の大腸菌ではメインということになります。

これは*in vitro*の菌の増殖を見ているのですが、感性の親株と比較しますと全て重なりますので、このような変異が入っても、*in vitro*での増殖スピードには全く影響を与えていな

ということが確認できております。

次に、1株だけ*mcr-1*が陽性となりました大腸菌についてのデータですが、これは30代の女性でして、海外渡航歴については不明です。膣の分泌液から分離されましたが、これが臨床症状と、直接的に大腸菌が関係しているものではないということが分かっております。コリスチンのMICは2で、そのほかの抗菌薬は全て感受性となっております。Sequence Typeは23で、系統発生ではAのグループに入ります。このSequence Type 23というのは、欧米のたしかスペインやアイルランドではST23というのがESBLやAmpCで臨床検体から報告されているものと一致します。

*mcr-1*は、Inc12の約61kbのプラスミドに含まれているということが、次世代シーケンサーの解析で分かっております。このInc12のプラスミドがこのようにありまして、ここに*mcr-1*が乗っています。今回、ヒトのほうから見つかったプラスミドというのは、分担者のほうの日本の豚由来のものからも同様のものが見つかっておりますし、中国や台湾、アジアを中心に腸内細菌科細菌でも相同率がかなり高いようなプラスミドが報告されております。

先ほどのコリスチン感性の大腸菌に、このプラスミドごと導入しますと、今度は菌の増殖が親株よりもかなり減弱化してきます。このプラスミド導入株から*mcr*のみ遺伝子を欠損させても、その増殖というものは変わりませんので、ここの差はプラスミドが導入された結果であると考察できます。

国内におけるヒト医療からの*mcr-1*遺伝子の報告ですが、現在までに5つあります。赤色につきましては輸入例で、ベトナムや中国からの由来の可能性があるということが分かっております。

ここが今回分かった*mcr-1*でInc12、そのほかのものですと、沖縄ではIncX4のプラスミドに*mcr-1*が乗っているという報告もあります。IncX4につきましては、中国を中心に、このような*mcr-1*を保有しているプラスミドが、かなり相同性が高く報告されています。

また、これは信州大の長野先生のデータですが、日本の下水からもIncX4の*mcr-1*が分離されたという報告もなされております。信州大の長野先生からプラスミドを分与いただきまして、同様にST131の株に導入しますと、今度はこの株は導入しただけではそんなに増殖スピードは変わりません。しかし、*mcr-1*だけを欠損すると、少し増殖は弱まるようなデータが出ております。

次に、先ほどの国内の豚では*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5*が報告されております。今回、接合伝達でSME98というST131の株に国内由来の*mcr-3*保有のレシピエントの大腸菌から接合伝達を行ったのですが、*mcr-3*については伝達は全く認められませんでした。

唯一、ストックから移ったというのは、国内ではないのですが、海外のタイのハエから分離されたIncP1というプラスミドに乗っている*mcr-3*、これもやはり中国から相同性の高いプラスミドが認められているのですが、これは伝達性があり、これも伝達させると菌の増殖に影響を与えるというようなデータが出ております。

*mcr-5*につきましては、IncFI2というプラスミドに乗っています。これは*mcr-1*や*mcr-3*と違って、このプラスミドを導入しても菌の増殖にはほとんど影響を与えません。これも世界中でこのようなプラスミドが報告されております。

次に、マウスに対する定着性と治療効果について御報告させていただきます。

これまで報告させていただきましたヒトの臨床上に問題になっているST131という親株に、先ほどお示したこのような染色体の変異を導入したコリスチン耐性変異株、*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5*をそれぞれ導入したプラスミド導入株、ここから*mcr*の部分だけを特異的に欠損させた欠損株、これら12株を用いて、マウスの全身感染モデルで評価いたしました。

まず、マウスの生存率についてです。2.5掛ける10の4乗を腹腔内に接種して、最大7日間、マウスの生死を観測いたしました。上のほうは、染色体のコリスチン耐性変異株を感染させた場合、下はプラスミドの*mcr*を保有する耐性変異株を感染させた場合になっております。

まず、もともとの親株、コリスチン感性のものは、感染させると2日以内にマウスを全て殺してしまいます。また、これはPmrBの2種類の変異株ですけれども、これを感染させても大体親株と同じように、2日以内に全てのマウスを殺します。

一方で、PmrAの変異は7日間後でも生存率が50%ということで病原性が少し減弱している、PmrBに関しては親株とほとんど変化はないというデータが出ております。

プラスミドの*mcr*については変化が多様でして、Inc12の*mcr-1*とIncP1の*mcr-3*に関しては、この変異株を感染させてもマウスは一匹も死にません。生存率は100%です。

また、*mcr-1*や*mcr-3*だけを欠損させても、その生存率には全く影響を与えません。

*mcr-5*に関しましては、生存率に少し違いがあるのですが、親株と近いような病原性を示します。

IncX4の*mcr-1*に関しましては、これらの中間ぐらいの病原性を示すということが分かっております。

ですので、Inc12の*mcr-1*と、IncP1の*mcr-3*は、マウスでの病原性を大きく減弱させるという結果が出ております。

今の条件におきまして腹腔内、肝臓での菌数も調べておりますが、先ほどの病原性が物すごく弱くなっている変異株は、腹腔内でも肝臓でも菌数がかかなり低く抑えられておりますし、その中間型であったIncX4の*mcr*も、有意差は出ないですがこの間ぐらいということになっています。

一方で、染色体のPmrBや*mcr-5*というのは、もともとの親株とほとんど菌数が変わらないという結果になっております。

特筆すべきことは、IncX4に関しましては*mcr-1*を欠損させると少し菌数に差があるのですが、それ以外のものは*mcr-1*や*mcr-3*、*mcr-5*を欠損させても、菌数は全く影響を与えないということで、*mcr*自体の病原性の関与は低いのではないかと考えております。

次に、競合試験を行いました。これは、今度は10の2乗というオーダーで、マウスを殺

さない程度の量を感染させて、今度は48時間という長期間で定着性を見たものです。この際には、コリスチン感性の親株にリファンピシン耐性をつけた株と、これら変異株を1対1でマウスの腹腔内に感染させて、その48時間後に各臓器、腹腔、肝臓での菌数を調べております。

先ほどの病原性が低下した*mcr-1*と*mcr-3*というものは、菌数が低い。これはcompetition indexと言っていて、親株と1対1のときに1を示すのですけれども、それよりも低いということは、親株よりも菌数が劣勢になっているという値です。

次に、コリスチンの治療効果について評価しました。今度は結構シビアな条件下で、10の6乗オーダーで感染させました。

これはコリスチン感性の株を感染させています。そうすると、マウスはもう1日以内に全て感染によって死んでしまいます。そのとき、腹腔内に感染させるのですが、一定時間後に腎臓の血管内を見ると、菌が侵襲的で、血管内でもこのように菌が見られるという状態になります。

この条件下で、コリスチンを皮下に5mg/kgで単回投与しますと、コリスチン感性の親株というのは最終的に7日目まで100%死なない。つまり、コリスチンの治療で救えるとなっています。このときには、大腸菌の菌株が血管内に見られるような病的所見は得られておりません。

実際に、この条件でコリスチンの耐性変異株を感染させますと、先ほどの親株はこのようにコリスチン感性ですので、5mg/kgのコリスチンで救うことができるのですが、このような染色体性の変異株というものは、このdoseでは、コリスチンの治療では救うことができないというデータになります。

また、*mcr-5*につきましても生存率がかなり低く、そこから*mcr-5*を欠損させると、少し治療効果が得られるようなデータが出ています。

このときの菌数を見てみますと、こっちがコントロールの親株で、コリスチン治療をすると、肝臓内ではその治療によって菌数はかなり減少するのですが、このようなコリスチンの染色体の変異株、プラスミド、*mcr-5*を感染させたものは、菌数が肝臓でも高く維持されています。*mcr-5*をここから欠損させると、菌数は低くなるような傾向が認められています。

炎症性のサイトカインIL-6を見てみると、治療によって親株では下がるのですが、このような変異株ではなかなか下がりにくいというデータも出ております。

次に、遺伝子の発現量の比較をRNAシーケンスで行いました。こちらがその結果でして、ここに親株、そして染色体の変異株、プラスミドを導入した変異株を見ますと、御覧のように染色体の変異というのは親株とほとんど同じような遺伝子の変動を示しているのに対し、プラスミドを導入したものというのは、かなり親株とは変化があるという結果になっております。

つまり、ヒトの病原性大腸菌、このシーケンスタイプ131に導入した場合、*mcr*保有プラ

スミドの獲得は、この大腸菌にとってかなりfitness costがかかると考えられます。

こちらは、このデータを成分分析したものです。wild-type、親株と染色体の変異株というのは同じようなところにありますが、プラスミドを導入した株というのはそこからかなり離れる、つまり、遺伝子の変動が大きくあるというデータになっております。

また、クリティカルに変動した遺伝子数を比較していますが、染色体のpmrABのほうは数十ぐらいなのですが、先ほど病原性が大きく減弱した、例えばInc12の*mcr-1*や、IncP1の*mcr-3*になると、遺伝子が100以上変動するというデータが出ております。

あと、病原性があまり変わらなかった*mcr-5*は、導入しても、クリティカルに変動がある遺伝子というのはほとんどないというデータが出ております。これが、遺伝子が導入によって増加した遺伝子数の比較で、減少したほうでも同様の結果となっております。

どのような遺伝子が増えているのか、GO analysisというものをやったものです。この紫色の部分が、コントロールと比べるとかなり変動しているのですが、これはざっくりと分けたものなのですが、cellular componentですので、細胞の組成や生合成といったものにはかなり変化があるというデータがInc12の*mcr-1*とIncP1の*mcr-3*で出ております。

以上をまとめます。

まず、コリスチン耐性のヒト医療からの腸内細菌科細菌の発生状況についてですが、おむね低い値を示しております。

*mcr*陽性株は、今回の調査では1株のみで、それ以外は染色体のpmrABの変異、特にヒトの医療上で広がっているシーケンスタイプ131というものが関与しているということで、こういった遺伝的な背景というのは、畜産領域の大腸菌とは異なるということが今回示唆されます。

ただ、*mcr-1*のプラスミドというのは、家畜由来のものとかかなり相同性が高いので、こちらに関しては何かしらの関係があるのかもしれませんが。

また、ヒトへの健康危害の影響につきましては、コリスチン耐性機構の付与のタイプによってかなり異なります。重要なことは、コリスチン耐性に関わる*mcr*自体の獲得による病原性定着性への影響は少なく、むしろ*mcr*が存在するプラスミドにこのような病原性定着性は大きく影響を受けるということが、今回明らかになっております。

本研究では、コリスチン耐性の大腸菌への付与は、親株よりも病原性定着性の増強を示すものは認められませんでした。一部の耐性機構、例えばPmrBや*mcr-5*というのは、病原性定着性の維持とコリスチン治療効果の減弱にも影響を及ぼす可能性が示唆されました。

以上になります。

○田村座長 どうもありがとうございます。

ただいまの報告について、何か御質問がありましたらお願いします。

いかがでしょうか。

○池専門参考人 コリスチン耐性の大腸菌で病原性を見ておられますね。サルモネラはいわゆる生体のペプチド系抗菌性物質に対しての自然耐性を持っています。それでマクロフ

ァージの中で増殖可能です。サルモネラがさらに*mcr*を獲得したときに、サルモネラの病原性が上がるかどうかというモデルであれば、あるいは、*mcr*の影響が見られるかなと思いつながら聞いたのです。

その場合に、サルモネラ感染症の実験モデルがないと感染症実験は大変かと思いつるので、別にやらないでもいいかと思うのですけれども、ただ、そのほうがきれいなデータがもしかしたら出るかなと思いつながら聞きました。

○佐藤専門参考人 どうもありがとうございます。先生のおっしゃるとおりだと思います。

ただ、今回につきましては、ハザードの対象は大腸菌メインということにさせていただいておりましたので、今回の研究課題では一応、最初のステップということで、大腸菌で単純に調べさせていただきました。今後、ぜひ参考にさせていただきます。

○池専門参考人 コリスチン耐性プラスミドのない状況で遺伝子発現を見られているのですけれども、先生の結論の中では、*mcr*遺伝子よりはむしろプラスミドの存在そのものが遺伝子発現に影響を与えるであろうという結論でしたね。

そうすると、別にコントロールとして*mcr*のプラスミドではなくて、あるいは*mcr*マイナス、欠損したプラスミドのデータはあるのですか。

○佐藤専門参考人 こちらで全て欠損も同じように入っています。

○池専門参考人 分かりました。どうもありがとうございます。

○田村座長 ほかに何かありますか。

○菅井専門委員 ヒトのほうで取れてきた*mcr*のプラスミドというか、それが今のところ*mcr-1*だけで、実験的にST131のバックグラウンドで、そこにプラスミドを放り込んでやって、そうすると、動物実験では*mcr-1*のプラスミドを持っているほうが病原性としては減弱してきているという結論だったと思うのです。

その中で、何らかの方法で残ってきたもの。どういう方法で調べたらいいか。例えば動物実験で、死ななくなったとか。最終的に残ってきたものの中に、変異が入って、*mcr-1*のプラスミドを持ったことによって、コストを払わざるを得なくなったものが、何かの変異を起こして生き延びたやつというのが、後で問題になる可能性があるかなと思いつ、そういうことは何かやってみられましたか。

○佐藤専門参考人 今回のデータに関しては、かなり単純で短期間なものなので、そういう変異株を取っていないのですけれども、確かにこういうのがもしヒトの臨床上で広がるとするならば、恐らくそういうフィットネスをリカバリーするような変異が入ってもおかしくないと思いつます。

ただ、そのような知見というのはまだ得られていませんので、今後、実験レベルで調べていけたらなと思いつています。ありがとうございます。

○菅井専門委員 それに関係して、もう一つは、動物のほうから取られてきたプラスミドと、ヒトから取られてきたプラスミドはどの程度似ているのですか。

○佐藤専門参考人 ほぼ一緒です。相同率が98%以上ですので、ほぼ一緒と捉えて間違いないと思います。

○菅井専門委員 とすると、例えば動物から仮にうつったとしても、そこでコリスチンでがんがん叩かれて、死ぬやつは死ぬでいいのですけれども、生き残って、ヒトでフィットしやすくなったりするのが一番厄介なのかなという気がしたので、最初の質問をしました。

○佐藤専門参考人 ありがとうございます。

○田村座長 どうもありがとうございました。ほかに何かありますか。よろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

それでは、続けたいと思います。

(佐藤専門参考人、席を移動)

○田村座長 続けて、説明をお願いします。

○平松評価専門職 それでは、続けて御説明します。

41ページの12行目の「発生評価に関する知見」から御説明します。18行目から記載もしておりますが、これ以降、鶏についても、過去の硫酸コリスチンの使用量や感受性試験の結果等について、参考に情報を記載しております。

まず、畜産現場におけるコリスチン耐性の状況についてです。23行目から、使用農場における耐性の状況に関する記載です。こちらは第1版からも記載しておりましたが、コリスチンを使用した農場での耐性の状況に関して、コリスチンの飼料添加物としての使用と、コリスチンのMICが8 $\mu$ g/mL以上を示す家畜由来大腸菌の割合との間に関連性が見られたというデータです。こちらは更新しておりません。

続いて、42ページです。8行目から、EMAの評価書を参考にMICが4 $\mu$ g/mL以上を耐性として扱っております。

畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況として、まず、12行目から病畜由来の大腸菌についてです。豚由来株で一番高く42.4~62%、次いで牛が10.4~22.3%、鶏は0~8.7%でした。

また、病畜由来のサルモネラについては、株数にばらつきがありますが、牛で1.5~9.2%、豚で0~5.4%、鶏で0~57.1%となっております。

データは表22が大腸菌で、サルモネラは第1版ではハザードとして特定されておりましたので、新たにこれ以降、サルモネラに関する情報も追記しております。表24がサルモネラに関する情報です。

鶏の57.1%は高い値に見えるのですが、株数が全7株中4株で見ついているということで、株数が少ないことによる影響もあるかと思えます。

42ページの19行目から、健康家畜由来に関する記載です。大腸菌では1.1~4.6%、サルモネラでは2000年~2007年の農場からの健康家畜由来株で0~10.4%、食鳥処理場における肉用鶏由来株で2.2%でした。コリスチンに関する感受性はおおむね維持されておりました。データは、表23と表25に詳細に記載しております。

こちらについて42ページの一番下に、早山先生から御指摘を2点いただいております。

1点目が、病豚由来大腸菌のコリスチン耐性率の高さが、豚で使用量が多いことによる影響と考えてよいかということ。もしくは、畜種によって異なる機序があるのかということです。

2点目が、コリスチンがほとんど使用されていない牛について、病畜の牛由来の大腸菌でコリスチン耐性が見られることについては、ほかの抗菌剤の使用が影響していたりするのでしょうかという御質問をいただいております。

これについて、後ほど御知見がある先生方がいらっしゃれば、御紹介いただきたいと思っております。

少し飛んでいただきまして、46ページは「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」として、デンマークの情報を記載しております。こちらは時点更新が可能か現在更新作業中ですが、その他、御知見があれば御紹介ください。

続きまして、46ページの「2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性」についてです。

まず、「(1) 投与又は使用による薬剤耐性菌の出現に関する調査」です。こちらは第1版から記載がございますが、コリスチンの投与、使用による耐性菌出現に関する記載をしております。①、②として、無菌豚での実験感染試験と、野外で豚にコリスチン飼料添加物を投与した試験について記載をしております。更新はございません。

47ページの23行目が「(3) 薬剤耐性決定因子に関する情報」です。以下、大腸菌とサルモネラに項目を分けて記載をしております。

48ページの10行目まで、各国における大腸菌での*mcr*遺伝子の検出情報です。

12行目からサルモネラに関してですが、こちらにも各国で*mcr*遺伝子の検出報告があります。なお、先ほども記載がございましたが、プラスミド性のコリスチン耐性サルモネラで、同一又は別のプラスミド上に、フルオロキノロン耐性やβ-ラクタム耐性遺伝子を保有する多剤耐性菌が確認されております。

24行目から、*mcr*遺伝子の分離状況に関する記載です。まず、大腸菌についてですが、こちらは研究事業で、*mcr-1*から*mcr-5*の遺伝子の保有状況が調査されております。

*mcr-2*と*mcr-4*については検出されておられませんので、*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5*の状況を49ページの表28にまとめております。2015年の全家畜の由来株では、*mcr-1*が1.8%、*mcr-3*が0.4%、*mcr-5*が0.9%で保有されておりました。

こちらについて、49ページの上の部分で早山先生から御指摘をいただいているので、御紹介します。

*mcr*遺伝子の保有率は低いようですが、健康家畜由来であっても*mcr*遺伝子の保有率が維持又はやや増加している傾向があるように見てとれており、特に豚で見てとれましたという御指摘をいただいておりますので、御紹介します。

続きまして、50ページの1行目から、第1版から記載してございましたが、浮腫病の豚由

来大腸菌で *mcr-1* の検出率が上昇しており、*mcr-1* を保有する病豚由来大腸菌の都道府県別の分布が広がっているような報告がございました。更新はしておりません。

50ページの13行目ですが、研究事業の、*mcr* 遺伝子保有サルモネラ及び大腸菌の次世代シーケンス解析の結果を記載しております。

複数の *mcr* 遺伝子を同一の株が保有しているものが存在しており、*mcr-1* 遺伝子保有プラスミド上にはほかの耐性遺伝子を保有するものは見られませんでした。

一方で、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子を保有しているプラスミドは、同一プラスミド上にほかの耐性遺伝子が存在しているものがありました。

24行目からは、こちらも研究事業に関する追記ですが、*mcr* 遺伝子保有大腸菌の PFGE 解析の結果、農場間の伝播などは起こっておらず、*mcr* 遺伝子がプラスミドとして拡散していることが示唆されております。

30行目からは、参考情報として各国における *mcr* 遺伝子の保有大腸菌に関する報告を記載しております。

51ページに、第1版でまとめていた表がございます。こちらについては机上配付資料2として、各国の *mcr* 遺伝子の検出に関する報告を表として参考にお配りしております。

1ページ目からがサルモネラに関する報告をまとめたもので、7ページ目から大腸菌に関する検出状況の報告をまとめております。こちら併せて御参照ください。

51ページの表29につきましては、主な検出状況として追記しておりましたので、この表に特に追記すべき知見などがありましたら、先生方に御指摘いただきたいと思っております。

続きまして、51ページの6行目からサルモネラに関する記載です。JVARMで収集された病畜由来のサルモネラについて、研究事業で *mcr-1* から *mcr-5* の保有状況が調査されております。*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5* が検出されておまして、増加傾向はありません。鶏由来の株からは、いずれの遺伝子も検出されませんでした。詳細は表30にまとめております。

52ページの7行目からは、参考情報として海外の検出情報を記載しています。

こちら、先ほど御紹介した机上配付資料2が検出状況に関する参考資料ですが、そのうち評価書案53ページの表に、主な検出状況としてまとめた表の案を記載しております。こちらにつきましても、この知見は加えたほうが良いといった御指摘をいただきたいと思っておりますので、この場でも結構ですし、次回審議までに御知見等ありましたら提供をお願いいたします。

続いて、53ページの6行目から、薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性に関する記載です。54ページの4行目からが、研究事業の内容の追記になっております。国内の下痢症の豚から分離されたプラスミド媒介性 *mcr-1* 遺伝子保有大腸菌をドナーとして、クレブシエラ及びエンテロバクターをレシピエントとして用いたところ、30の組合せのうち、3組でプラスミドの伝達が認められ、コリスチンのMICが上昇しております。

一方で、ヒト臨床由来の多剤耐性の緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターに対しては、接

合伝達体が確認されておられません。

また、10行目からも研究事業の内容ですが、コリスチン耐性遺伝子の大腸菌間の伝達に関する記載です。*mcr-1*又は*mcr-5*遺伝子単一保有プラスミドが伝達した大腸菌では、コリスチン耐性のみが伝達しています。

また、*mcr-1*及び*mcr-5*の両遺伝子が伝達したもののうち、4接合伝達体ではコリスチン耐性のみが伝達しましたが、1接合伝達体ではコリスチンのほかに4剤の耐性が伝達しております。

また、*mcr-3*保有プラスミドが伝達した1接合伝達体では、コリスチン耐性のほかに5剤の耐性が伝達することが確認されております。

54ページの20行目は、第1版でも記載しておりました*mcr-1*遺伝子を含む可動性遺伝因子が染色体に挿入されたと推測する報告です。

23行目が、豚由来大腸菌から検出された*tet(X4)*遺伝子保有プラスミドが*mcr-1*遺伝子保有プラスミドをヘルパープラスミドとして伝達するとの報告に関する記載です。

27行目から、大腸菌、サルモネラにおけるプラスミド上の*mcr-1*遺伝子がMICに与える影響についての記載です。

MICが2 µg/mLの株でも、*mcr-1*遺伝子を保有するものが大腸菌について確認されております。次のページの表32は、*mcr-1*遺伝子保有及び非保有株に分けてMICの範囲等を比較したものです。2015年以降の情報について、こちらの表を更新できないかと今、作業をしているところです。

55ページにつきましては、サルモネラの記事を記載しております。こちらは今、MICを2 µg/mL以上の情報のみ記載しておりますが、*mcr-1*遺伝子を保有するけれども、コリスチンに対して耐性を示さない株がいるということを確認したいと思っておりますので、サルモネラについても情報を得て、表31に相当するような表を作成したいと考えて、現在更新作業中です。

55ページの16行目から、こちら更新はないのですが、国内の浮腫病の豚由来大腸菌について、*mcr-1*遺伝子保有株と非保有株のMIC分布が同様であったとの報告についての記載です。

56ページの3行目から、大腸菌の*mcr-1*遺伝子保有率についての記載です。

病豚由来株と比べると少ないですが、健康豚由来株で上昇する傾向が見られました。2017年のと畜場及び食鳥処理場における家畜から分離された大腸菌では、コリスチンのMICが4 µg/mL以上を示した株の割合は2.1%で、そのうち70%が*mcr-1*遺伝子を保有しておりました。

また、サルモネラについては、コリスチンのMICが2以上を示した2012年から2014年の病豚由来株のうち1.2~1.7%が、2015年の病牛由来株のうち1.3%が*mcr-1*遺伝子保有株であったことを記載しております。

MICが4以上の株のデータについては、現在確認中です。

続いて、11行目から海外の情報を記載しております。事務局では更新はないか確認して

おりますけれども、何か知見がございましたら提供をお願いいたします。

56ページの20行目から、*mcr*遺伝子と染色体性耐性機構のコリスチン耐性に与える影響に関する記載です。こちらは研究事業の内容ですが、*mcr-3*及び*mcr-5*に比べて、*mcr-1*遺伝子がコリスチンの感受性を低下させること。また、染色体性の耐性機構とプラスミド性の耐性機構の相乗又は相加効果が認められたことを記載しています。

29行目から、多剤耐性等に関する知見です。31行目からは、JVARMで収集されたコリスチン耐性大腸菌株の多剤耐性状況に関する記載です。更新はしておりません。

39行目から、ヒト医療上重要となるカルバペネム耐性について、こちらは前の部分でも記載がありましたが、今回の研究事業で確認していただいております、セファゾリンのMICが32以上を示した28株について、カルバペネム系薬剤の耐性を示す株は見られませんでした。

57ページの3行目から、*mcr*遺伝子の伝達と多剤耐性に関する記載です。先ほども記載がございましたので、説明は省略いたします。

20行目からの記載ですが、*mcr*遺伝子保有コリスチン耐性サルモネラについて、コリスチン以外の薬剤に対する耐性状況をまとめております。

割合が多かったのは3剤耐性で、ペニシリン系やテトラサイクリン系に耐性を示すものが多かったという結果です。供試された薬剤については現在確認中ですので、次回審議までに注釈の更新をしたいと思います。

58ページの4行目からの記載につきましては、先ほど御紹介しましたが、*mcr-1*は共選択による多剤耐性の可能性が低く、*mcr-3*、*mcr-5*については多剤耐性をもたらす可能性があるという記載をしております。その下の部分は、海外情報について御参考で記載している部分ですが、23行目以降の追記については、これ以前の部分でも追記をしております同じ内容ですので、割愛いたします。

58ページの37行目からは使用量に関する記載ですが、時点更新を行っております。

以上です。

○田村座長 それでは今、説明のあった部分で、何か御質問、御意見ありますでしょうか。一つ、早山先生から。

○平松評価専門職 42ページです。早山先生から御指摘いただきました。

○田村座長 これは、豚については使用量が多いということがやはり一番関係していると思いますけれども、下は多剤耐性だったので、ほかのもので選択されたのではないかと思うのですが、そのような答えでいいですか。

○早山専門委員 ありがとうございます。あと、43ページの表22なのですけれども、牛のデータは2017年以前のデータということは、まだ飼料添加物として使っていたかもしれない時期ですね。なので、その影響もあるのかなと今、思いました。

○田村座長 ほかに何かありますでしょうか。

○池専門参考人 最初、コリスチンは牛にも結構使っていたのですか。

○田村座長 牛も対象にはなっている。量としてはそれほどでもなかったと思います。

○池専門参考人 量としてはそんなにないですね。主に豚ですね。

○平松評価専門職 飼料添加物の牛を対象とした製造量は16ページに表5として記載がありまして、確かに豚がメインではあるのですが、牛についても使用されています。文章としても16ページの7行目に記載があるのですが、推計として豚に70%、鶏に20%、牛に20%程度使用されていたとしています。

○田村座長 よろしいですか。

○池専門参考人 結構です。

○田村座長 それでは、続けていただけますか。

○池専門参考人 一つよろしいですか。

伝達実験の記載がありますね。菌種が異なると伝達頻度が落ちると思いますので、もし分かれば、区別がつけば液体培地か、あるいは固形培地上での接合か、そこを書いておくといいかもしれない。

○田村座長 具体的なものは分かりますので、後でお知らせします。液体です。

○豊福専門委員 45ページの表24で、先ほども御説明がありましたけれども、鶏です。2015年は7分の4で57%と高いのですが、その後、0、0となっているのは、16年、17年で何かあったのですか。それまではコンスタントに30~50株ぐらいは分離されていましたが、その後、急にいなくなっているのは何か理由はあるのですか。

○田村座長 何か分かりますか。

○平松評価専門職 こちらのデータは農水省から提出いただいております、サルモネラについては、鶏の2016年、2017年度は、とりあえず情報としては手元にないのですが、対象としなくなったのかについては確認して、先生方に御連絡したいと思います。

○田村座長 お願いします。よろしいですか。それでは、先に進めてください。

○平松評価専門職 59ページから、続けて御説明します。23行目から「暴露評価に関する知見」の記載です。

まず、消費量についてですが、牛、豚、鶏由来の食品の消費量について、時点更新の一部更新作業中です。

60ページの4行目からは、ハザードを含む当該細菌の生物学的特性としております。コリスチン耐性の大腸菌及びサルモネラについて、一般的な生物学的特性等を記載しております。60ページの冒頭から61ページの5行目辺りまでは、第1版から記載していた内容です。

61ページの6行目から、コリスチン耐性を獲得することによる適応負担について、先ほど佐藤先生から御説明がありました研究事業の内容を追記しております。詳細に御説明いただいたので説明は割愛いたしますが、記載内容について十分、不十分等ありましたら御指摘をいただきたいと思っております。

61ページの17行目からは、サルモネラに関する記載です。直近でサルモネラに関する記載がありますセフキノムの評価書からコピーをしております、参照番号等は今後更新い

たします。今後、可能な部分については時点更新を行います。それ以外の点で修正すべき点がありましたら御指摘をお願いいたします。

続きまして、62ページの「(2) 牛及び豚由来の大腸菌及びサルモネラがヒトに定着する可能性等」に関する記載です。

63ページの7行目までは第1版と同様の内容ですが、63ページの8行目から、こちらも先ほど佐藤先生から御発表いただいた定着性に関する追記を行っております。ヒト由来株の報告でありまして、家畜由来株の情報については、引き続き記載がない状況です。また、サルモネラについても情報がありません。

その次の「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」については、20行目から*mcr*遺伝子のクレブシエラ、エンテロバクターへの伝達について、先ほども御説明しましたが、再度、こちらの部分についても記載をしております。

続いて、「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」については、鶏に関する規制の情報の削除のみの更新となっております。

少し飛んでいただきまして、67ページから「ハザードを含む当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染状況」に関する記載です。

「(1) 牛及び豚由来食品がハザードを含む細菌に汚染される可能性」については、記載は第1版のままとしておりますが、サルモネラが加わったことによる修正や追記等ございましたら御指摘をお願いいたします。

「(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」については、参考として牛、豚に加えて鶏の情報も記載を残しておりますが、表39については更新作業中ですので、次回審議までに更新したものを御用意したいと思っております。

続きまして、表40は国内で販売されている国産肉から分離された大腸菌及びサルモネラのコリスチンに対する薬剤感受性に関するデータで、サルモネラの情報を追記しております。

69ページの6行目から記載している部分につきましては、研究事業で実施していただいた食肉からの腸内細菌科細菌の分離、*mcr*遺伝子の検出の結果についてです。

コリスチンのMICが1 $\mu$ g/mL以上であった503株のうち、鶏肉9検体由来の大腸菌から*mcr-1*遺伝子が、鶏肉1検体及び豚肉1検体由来の*Aeromonas*属菌から*mcr-3*遺伝子がそれぞれ検出されています。

次のページの表41、表42につきましても、その関連の詳細なデータを記載しております。

70ページの12行目からは、デンマークの海外情報を御参考に第1版で記載しておりました。こちらは更新作業中としておりますが、今回、国内情報が充実しておりますので、事務局としては削除の方向で考えておりますが、残すべき等の御指摘がありましたらお願いいたします。

71ページから「影響評価に関する知見」を記載しております。1が「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」についてです。

まず、(1)大腸菌につきまして、JANISのデータが更新されておりますので、こちらは現在、事務局で更新作業中です。次回審議までに準備いたします。

続きまして、72ページの13行目から、重篤度に関する記載です。22行目から研究事業の内容を追記しておりますが、内容としては、先ほど佐藤先生から御紹介いただいたマウスでの病原性に関する情報を記載しております。

また、27行目から、*in vitro*における染色体性及びプラスミド性コリスチン耐性大腸菌の血清感受性に関する追記も行っております。一部のコリスチン耐性機構では、血清の感受性が増強されて、宿主に感染した際に侵襲性の低下をもたらすことが示唆されています。

73ページの3行目からは、サルモネラに関して、発生状況、重篤度等についてセフキノムの評価書から引用して、転載をしております。こちらにつきましても時点更新の作業を事務局でかける予定ですが、それ以外の点で追記等すべき点がございましたら、御指摘をお願いいたします。

74ページに行っていただきまして、13行目から「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」に関する記載です。27行目から、研究事業でのコリスチン耐性大腸菌感染マウスにおけるコリスチンによる治療に関する御報告を追記しております。こちらは佐藤先生から詳細に御説明いただいた内容ですので、割愛いたします。

75ページに行っていただきまして、「3. ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌の状況等」についてです。

こちらは第1版でも記載があったのですが、7行目から、北海道のヒト臨床由来大腸菌に関する検出状況の記載ですが、今回、研究事業でデータを充実していただいたので、内容を追記しております。

この部分につきまして早山先生から御質問いただいているのが、エンテロバクターで27.3%と耐性率が高いですが、何か理由等、考察がありましたら、佐藤先生も含め御教示いただきたいということですので、後ほどお願いいたします。

(2)以降は、第1版で記載していた情報のままになっております。

暴露評価、影響評価に関する御説明は以上で、77ページ以降の「食品健康影響評価」につきましましては、今回の御議論を踏まえて、次回以降更新してまいりたいと思います。

佐藤先生から御紹介いただいた内容につきまして説明を一部割愛させていただきましたが、記載内容についてこれで適切か、十分か等につきましても、御意見がありましたら御指摘をお願いいたします。

説明は以上です。

○田村座長 ただいま御説明いただいたところで、早山先生の質問は、佐藤先生のところなので。

○佐藤専門参考人 エンテロバクターにつきましては、詳細な遺伝子学的なメカニズムはまだ分かっていないのですけれども、一定の遺伝的背景を持つようなあるクラスターに属するEnterobacter cloacae complexですけれども、これはヘテロ耐性と呼ばれる現象が

起きて、それが耐性率に影響しているという報告が海外からも多くありますし、今回の私のデータでもそのようなデータとなっております。

○早山専門委員 質問なのですけれども、このヘテロ耐性という機序は、大腸菌やサルモネラでは起こりにくいと考えてもよろしいのでしょうか。

○佐藤専門参考人 一部の報告では、たしかクレブシエラでヘテロ耐性の株が報告されたりはしていますが、ただ、n数が多いのはやはり *Enterobacter cloacae* complexの一部ということになっています。

○早山専門委員 ありがとうございます。

○田村座長 それでは、それ以外のところで、何か御質問、御意見は。どうぞ。

○豊福専門委員 61ページから62ページまでのカット・アンド・ペーストした部分で、いろいろなことがいろいろなところに出てくるのです。pHならばpH、加熱耐性ならば加熱耐性と。例えばpHもいろいろなところを書いてあるし、加熱耐性も何回も出てくるので、加熱は加熱、pHはpHとか、水分活性ならば水分活性とかというようにまとめて書いたらいいと思います。

恐らく生食の牛肉をやったときのサルモネラの記載を書いたのが一番新しいのではないかと思う。何年か分からないけれども、鶏病研究会のリファレンスがありますが、恐らく最後にあったのは生食をやったときだと思います。それが一つ。

64ページの辺りは、さらにこの後、昨年法律があったので、まだ施行されないけれども、少なくとも今年の6月からと畜場、食鳥処理場はHACCPに基づく衛生管理が制度化されて、1年間猶予はあるけれども、2021年の6月からはみんなHACCPをやらなければいけなくなるというのも書いておいたほうがいいかなと思います。

あと、ずっとさっきから読んでいてすごく気になるのですけれども、菌の記載のルールは何かありましたね。エンテロバクターとかクレブシエラとか、片仮名で書いているところと、イタリックで書いているところが混ざっているのも、このワーキンググループだったか、微生物・ウイルスだったか忘れましたがけれども、どちらかで書き方を決めた記憶があるのです。だから、それで整理したほうがいいかと思います。以上です。

○田村座長 あとは、サルモネラの表記もばらばらですね。イタリックと血清型のところの表記が。それも統一したほうがいいかなと思っています。

○豊福専門委員 それもサルモネラはイタリックにしている、血清型は立てるとというのが一般的で、たしかそれで全部統一しているはずですよ。

○田村座長 どうぞ。

○青山課長補佐 まず、サルモネラのところの記載なのですけれども、硫酸セフキノムの評価書を2016年に出してしまして、恐らく2011年の生食用牛肉というふう参照にしている参照179が、豊福先生がおっしゃっている生食の話ではないかと思ったので、一応、それを踏まえて、参照179という形で硫酸セフキノムの内容は記載をしてあります。

書いてある記載がいろいろ入り組んでいるということについては、今、恐らく菌そのも

の性状と、耐性菌になった場合の性状をどういう順番で書くか、例えば、熱の感性菌、熱の耐性菌と書いていくのか、それとも、感性菌の熱やpHの情報を全部書いた後に耐性菌の情報を書くのか、そこがちょっと入り組んで混じってしまっていると思うので、ざっくりと切り分けたいと思います。

生食用牛肉の2011年の微生物・ウイルスの評価書を引用したほうが分かりやすいということであれば、感性菌をまずまとめる形に記載することを検討したいと思います。

あと、菌の記載のルールは、おっしゃるとおりワーキングで一度、御検討いただいている、整理した紙がございますので、それをもとに、記載を調整したいと思います。

括弧書きで書いてあるような添付文書の中の有効菌種のところは、どうしても揺れてしまうというのがあるのと、サルモネラ自体は片仮名で書くというのがルールなのですが、血清型を書くときには英語で書くというような、ちょっと細分化されているルールとかもありますので、その辺りはまた次回、机上配付資料として過去に検討した紙も配りつつ、今、揺れているところについて修正をして、評価書を整理したいと思います。

○田村座長 よろしくお願ひします。ほかに何かございますでしょうか。どうぞ。

○荒川専門委員 2点教えていただきたいのですが、コレステリンを使うようになって半世紀以上たっていて、ヒトではポリミキシンなどは時々使われますけれども、あまり使われていなくて、家畜では使われてきた。そういう歴史があるにもかかわらず、*mcr-1*を保有するような大腸菌がそれほど増えていないということで、6ページの要約の30行目に、fitness costがあるのではないかということで、ただ不明な点も多いということは書かれているのですが、今回、佐藤先生に調査していただいた中で、*mcr-1*を持っている大腸菌を抗菌薬のない環境で継代培養すると、この*mcr-1*を媒介しているプラスミドがどのくらい消えていくのか、あるいは残るのかというような、先ほどの御発表を聞き落としたかもしれませんけれども、もしこのプラスミドは比較的消えやすいという特徴があるのであれば、それは一つの評価の指標というか視点になるかなと思うので、教えていただけるとありがたいです。

○佐藤専門参考人 ありがとうございます。今の指摘に関して、長期間培養して、どれだけプラスミドを落としたかという評価は実際していないので、ちょっと分かりかねます。おっしゃるとおり重要だと思いますので、データを追加していきたいと思います。

ただ、今回のスライドではお示ししなかったのですが、単純な*in vitro*で培養しますと、先ほどのマウスでは競合試験をすると親株よりも劣るのですが、*in vitro*でやると大体同程度なのです。なので、生体内では恐らくfitness costはかかっているのですが、実験室内で見ると、growthは落ちるのですが、競合培養とかで見るとあまり親株と変化はないようなデータは出ております。

○田村座長 ぜひ、簡単な実験をやってみてください。

○荒川専門委員 あともう一点は、ハザードのところで大腸菌とサルモネラとエンテロがあります、腸内細菌科ではよくあるのはエルシニア関係、*Yersinia enterocolitica*とか

*Yersinia pseudotuberculosis*とかが、サルモネラほどは多くないのですけれども、結構感染症としてあると思うのです。

僕も前、聞いたような、聞かなかったような記憶があるのですけれども、今回、ハザードの中にエルシニアを入れなかったのは、何か特別な理由があったのでしょうか。

○平松評価専門職 エルシニアについては検討対象にした上で、40ページの5行目辺りで *mcr-1* 遺伝子の分離報告がないということと、腸内細菌科細菌による感染症においてコリスチンが最終選択薬になる可能性は現状では低いことから、ハザードとしては特定されていないという状況です。

○荒川専門委員 実際には、エルシニアはかなりコリスチンが効くかなという印象があるので、そういうことも含めて今回エルシニアは入れないということですね。

あと、カルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対して耐性を示すエルシニアは、今のところ国際的にも報告されていないので、もし入れないのであれば、その2つの理由で入れないということを明記しておくといいかなと思います。

以上です。

○田村座長 では、ハザードにしないというその理由を記入しておいていただければ。

○平松評価専門職 カルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対して耐性を示すエルシニアが国際的にも検出がされていないからと。

○荒川専門委員 やがて出てくるかもしれませんけれども、今のところあまり文献的な報告はないかなと思うのです。

○平松評価専門職 36ページの35行目辺りにエルシニアを検討している部分があるのですけれども、この部分に、追記するという事でよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 そうですね。エルシニアをなぜ外したかということが分かるような記述がどこかにあれば、いいかなと思います。

○平松評価専門職 また追記案をお送りして、確認いただければと思います。

○田村座長 よろしくお願ひします。ほかによろしいですか。

○豊福専門委員 75ページの7行目以降の話なのですが、確かに先ほど御発表にあったように、データは北海道だけなので、8行目で北海道と書いたのは確かにそうなのですけれども、先ほどの御発表からすると、*mcr-1*が検出された1株はどこから帰ってきた人でしたよね。

○佐藤専門参考人 海外渡航歴については不明です。

○豊福専門委員 そうということですか。北海道はそうなのだけれども、それ以外のオールジャパンはどうなのかなと思ったので。

○佐藤専門参考人 先ほどのスライドでは、国内で *mcr-1* の報告例、ヒトからの報告例が6例だけ、今のところ報告されていますと。そのうち2例がベトナム又は中国に渡航歴があった方からされております。それ以外は分かっておりません。

○豊福専門委員 そうということであれば、オールジャパンのことを書いておいたほうがいいかなと。

○池専門参考人 書かなくてもいいのではないかな。というのは、一般に生物学というのは、ある一つの地域にあったときに、一つの国内に対して、その必然性があるわけで、全体を表現しているということはあるから、いいのではないのでしょうか。

これがたまたま北海道であって、恐らく全国を、一つの姿を現していると僕は思うのです。一般に生物学はそうですね。

○青山課長補佐 報告例が少ないものでも、割と珍しい海外での検出事例なども記載している評価書ですので、佐藤先生から御紹介いただいた文献を集めて、1パラグラフぐらいでこういう発見例もありますというのを短くまとめます。

○田村座長 それ以外にありますでしょうか。よろしいですか。

○佐藤専門参考人 1点だけよろしいですか。

先ほどの私の担当した部分で、63ページになるのですけれども、11行目で、プラスミド性コリスチン耐性については、*mcr-1*、*mcr-3*及び*mcr-5*遺伝子の保有は定着性に影響を与えないことが示唆されたとあるのですが、これはちょっと複雑でして、9行目に*in vitro*及び*in vivo*における定着性が調査されたと書いてあるのですけれども、*in vitro*では競合試験では差がなくて、先ほどお示したように、マウスを使った*in vivo*では、*mcr-1*と*mcr-5*が定着性に变化があるという内容なのです。なので、ここの*in vitro*、*in vivo*というところをはっきりされたほうが、正確に伝わるのではないかと感じました。

○田村座長 正確に書くようにお願いします。それでは、全体を通して何か意見がございましたら。

先ほども事務局から言われておりましたけれども、何か追加するような情報がありましたら、ぜひまた寄せていただくということと、修正についてもありましたら、事務局のほうにお寄せいただきたいと思います。

全体について何かありましたらお願いします。

○荒川専門委員 ちょっと今の点で教えてもらいたいのですけれども、定着性というのは、菌がヒトとかマウスのおなかに定着しやすいかどうかという意味で定着性ということを使われているのか、競合培養とか、そういういろいろな菌のバイアビリティなんかの安定性を見た結果、菌が成育しやすいとか生き残りやすいとかそういうことで定着性と言われているのか、そののところだけ教えてもらいたいのです。

○佐藤専門参考人 先生のおっしゃるとおりで、厳密に言うと、*in vitro*で見たときの定着性と、生体内でそういう組織内で定着しているというのは意味合いも異なってくるので、私の情報提供が不足していた部分もありますので、そこも一応、具体的に表記したほうがよろしいかと思えます。ありがとうございます。

○青山課長補佐 記載しているところについて、後ほど具体的に御相談させていただければと思うのですけれども、今のところの意図としては、60ページの辺りにある暴露評価の細菌の生物学的特性と書いてあるところで、菌の抵抗性、生残性、増殖性に関して、これは基本的に生体外において、肉などで菌が生き延びるかどうということを記載していま

すので、例えば*in vitro*で増殖とか、定着と書いてあるものでも、*in vitro*の場合にはこちらに記載するものが多いかなと思っています。

マウスのモデルを使っている*in vivo*のものについては、基本的には62ページのヒトに定着する可能性のところに入ってくるというイメージなのです。

一方で、マウスの試験の場合、ヒトが経口で菌を口の中に入れたときに、どのぐらい腸管に定着するのかということとはまたちょっと異なった腹腔内注射という観点もありますので、その辺りを試験の意味合いというところも含めて先生に御教示いただければと思っています。また佐藤先生に御相談させていただいて、ほかの先生方にも御覧いただいて、適切な場所と適切な文案を御検討いただければと思います。

○田村座長 それでは、後で事務局から連絡が行きますので、よろしくお願いします。

ほかによろしいですか。それでは、本件につきましては次回以降、改めて審議するということにします。

その他、事務局から何かありましたらお願いします。

○青山課長補佐 本日、その他でございますが、農林水産省から御報告がございます。

昨年までに食品安全委員会事務局から評価結果を通知した抗菌性飼料添加物及び動物用医薬品について、その後のリスク管理措置をどのようなものを取っていただいたかということの御報告になります。

農林水産省から古川課長補佐にお越しいただいております。御説明をよろしくお願いたします。

○農林水産省 御紹介にあずかりました農林水産省畜産安全管理課の課長補佐をしております古川と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

本日、これまで動物用医薬品及び飼料添加物について評価をいただいたもののうち、本ワーキンググループにおいて未報告となっているものについて御報告いたします。

まず、飼料添加物につきましては、机上の資料に基づいて御説明させていただきます。

昨年、飼料添加物であるリン酸タイロシン及びテトラサイクリンについて耐性菌に関する評価をいただき、いずれも低度という評価をいただいております。そのため、我々のほうとしましては、昨年、リン酸タイロシン及びテトラサイクリンにつきまして、飼料添加物としての指定取消しを行っております。

その部分の説明の資料としましては、配付資料1番と2番の部分で、これは主に都道府県の方や生産者の方に対して説明するためのチラシということで作った資料なのですが、こちらのチラシのとおり、リン酸タイロシンにつきましては昨年5月1日、テトラサイクリンにつきましては、1枚めくっていただいて昨年12月27日をもって指定の取消しを行っております。

さらに1枚めくっていただいて、提出資料3番の部分につきましては、食品安全委員会において評価をいただいた結果をもとに、飼料添加物をどのように取り扱うかといった資料になっておりまして、下の6ページを御覧いただきたいと思いますと思うのですが、表の一覧のところ

に、原則、無視できる程度でない結果、すなわちリスクが低度から高度といった評価をいただいたものにつきましては、一律で取消しという対応を行っております。

以上が飼料添加物に関する取扱いとなります。

さらに何枚かめくっていただいて、提出資料6番を御覧いただきたいと思います。こちらにおきましては、今度、動物用医薬品に関するリスク管理措置についての御説明となります。

資料6では、これまで評価いただいたもののうち未報告のものについての取扱いを一覧表として記載しております。

リスク管理措置の内容なのですが、中等度と評価いただいた全ての製剤と、低度と評価いただいた製剤のうちガミスロマイシン及びツラスロマイシンなど、ヒトの医療分野で重要な製剤につきましては、二次選択薬としてリスク管理措置を行っております。

二次選択薬として定められた製剤につきましては、第一次選択薬が無効の場合にのみ、薬剤感受性を把握して使用することなど、使用者への指導に加え、当該製剤に係る薬剤感受性の調査を行うなど、モニタリングの強化を製造販売者に指導しているところであります。

なお、先ほど飼料添加物のほうで、テトラサイクリンの指定取消しについて御説明しましたが、動物用医薬品の取扱いにつきましては、現在、リスク管理措置を有識者の皆様に御意見をいただきながら検討中でありますので、決まり次第、御報告することといたします。

以上です。

○田村座長 どうもありがとうございます何か質問、御意見がありましたらお願いします。

ここの評価結果について、動物用医薬品と飼料添加物で取扱いが少し違うという話で、飼料添加物については少しでもリスクがあれば指定を取り消すということで、既に4つぐらいですか。

○農林水産省 そうですね。コリスチンとバージニアマイシンとリン酸タイロシンと、テトラサイクリン系は2種ございますが、以上の5つのものについて取消しを行っております。

○田村座長 今、紹介していただいたものについては、既に指定を取り消したということになります。よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

それでは、事務局からほかに何かありましたらお願いします。

○青山課長補佐 ほかは特にございません。専門委員の先生方におかれましては、お忙しい中ありがとうございます。

次回のワーキンググループ会合は、調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○田村座長 これで本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして閉会といたします。

どうもありがとうございました。

(了)