

# 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） 議事録（案）

1. 日時 平成28年10月14日（金）14:00～15:52

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、植田専門委員、甲斐専門委員、  
佐々木専門委員、菅井専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、吉川専門委員

（専門参考人）

池専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、熊谷委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、大倉課長補佐、青山評価専門官、秋山技術参与

5. 配布資料

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

参考資料（評価書案参照文献）

6. 議事内容

○吉川座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第7回「食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を開催したいと思います。

本日は戸塚専門委員と豊福専門委員が御欠席ということで、10名の専門委員が出席になります。

また、池専門参考人も御出席いただいております。

それでは、議題に入る前に、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。

○大倉課長補佐 それでは、議事の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので御報告させていただきます。10月1日付で評価専門官の青山が着任しております。

○青山評価専門官 どうぞよろしくお願ひいたします。

○大倉課長補佐 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ございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第の裏に記載した資料2種類でございます。

参考資料はタブレットにて、1名に1台ずつお配りしております。

今回は資料のほかに机上配付資料4種類を配布しております。不足の資料等はないでしょうか。

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の(1)に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○吉川座長 資料はいいですか。それから、提出していただいた確認書については相違ございませんか。

(「はい」と声あり)

○吉川座長 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」の審議を始めたいと思います。事務局から資料の説明をお願いします。

○大倉課長補佐 それでは、御説明をさせていただきます。資料2をお手元に御用意いただけますでしょうか。

お手元の資料2の4ページをお願いいたします。審議の経緯がございます。2016年7月、9月と2回御審議いただきまして、本日が3回目の御審議でございます。本評価では薬剤耐性大腸菌をハザードとして特定しまして、前回は影響評価まで御審議いただいたところでございます。今回は、影響評価までの部分で前回御指摘いただいた箇所を御確認いただいて、その後、食品健康影響評価とその他の考察に入っていきたいと考えております。

それでは、資料2でございます。幾つかデータの追加がございましたので、御紹介させていただきます。

15ページをお願いいたします。表3、飼料添加物の使用量でございますが、農水省から2015年の数値について追加で報告がありましたので、追記をしております。そのほか、エディトリアルな修正を細々させていただいておりますが、事前にメールで御連絡をさせていただいているところです。

25ページと26ページにあります健康家畜由来大腸菌の薬剤感受性試験の結果、こちらも2015年のデータが提供されましたので、表12に追記するとともに、本文25ページの21行目から修正しております。追記はしておりますが、健康家畜由来大腸菌の感受性は概ね維持されているというところは変わらないと考えております。

29ページをお願いいたします。薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子でございます。こちらの【事務局より】のボックスに記載をしておりますが、前回、池先生から机上配付資料としてグラム陰性菌におけるコリスチンの耐性機序を詳細に御説明いただきました。その際に、本文に入れたほうが良いということでございましたので、事務局で、前回机上配付資料として配布をさせていただいたものを、本文に追記しております。こちらについては表記上、事務局で修正をさせていただいておりますが、内容につきましては前回御説明いただいた箇所ですので、詳細な説明は割愛させていただきたいと思っております。

これに伴いまして、36ページ、プラスミド上のペプチド耐性遺伝子を③とさせていただいております。

20行目でございますが、*mcr-1*遺伝子のLPSへの修飾機構については詳細がわかっていないということで、池先生から追記をいただいております。

ハザードの特定に係る検討までの修正は以上でございます。

続きまして、発生評価の部分の追記等について御紹介させていただきます。43ページをお願いいたします。こちらも2015年のデータの追記でございます。43ページの28行目からと44ページの表22でございます。健康家畜由来大腸菌のMICが4 ( $\mu\text{g/mL}$ ) 以上を示した株の割合に2015年のデータを追記しております。あわせまして、43ページの28行目、2000～2015年のMICが4以上を示す株の割合の数値を修正しております。全体としては結論には変わりがないと考えております。

46ページ、こちらも先ほど御紹介をさせていただいた、グラム陰性菌のコリスチンに対する耐性機構に関する池先生からの追記を踏まえまして、突然変異による薬剤耐性の獲得に関しては、二成分調節系の突然変異により耐性変異株が出てくる可能性はあると考えられるとしておりますが、この項の上にある投与試験等においては、耐性と判定された株の耐性因子が調査されていないということで、耐性機構については不明であったと追記させていただきます。

47ページでございます。4行目ですが、二成分調節系の追記をいただいておりますので、こちらも若干記載の修正をさせていただいております。

47ページの24行目からの「①*mcr-1*遺伝子の分離状況」、こちらに関しても2015年のデータの追記がございましたので、本文28行目からを修正するとともに、表25に2015年の欄を追記しております。

48ページでございます。4行目からは、国内の病畜由来大腸菌の*mcr-1*遺伝子の検出状況についてということで、参照40の文献をもとに前回、池先生から、9行目からの病豚由来大腸菌の*mcr-1*遺伝子保有株の疫学的な状況について追記をいただきました。この際、JVARMでの健康家畜由来ではどうなのかと御指摘をいただき、農水省に照会し、データを

いただきましたので、今回、机上配付資料2という形で配布しております。

お手元のカラフルなピンクと黄色がある表でございますが、こちらでございます。ピンクが豚、黄色が鶏でございます。年ごと、県ごとのデータを追記しておりますが、もともと *mcr-1* 遺伝子を保有している株の数が余り多くないということで、全体の疫学的な状況についてここで結論を出すことは難しいと事務局では考えております。

9行目からの病豚由来株の（分離）県に関しましても、原著の著者に確認をしたところ、これがパッシブ・サーベイランスで収集された株だったということで、こちらでも全体の疫学的な結論を導くことは難しいのではないかと事務局では考えまして、ページが切れて恐縮ですが、49ページにこの部分の事務局修正案を御提示させていただいております。こちらで修正をさせていただけないかと考えておりますので、御検討をお願いいたします。

こちらは、「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」としております。

50ページの4行目、「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」の項でございます。ここは、*in vitro* での実験で *mcr-1* 遺伝子が大腸菌—大腸菌の間、サルモネラ—大腸菌の間等、腸内細菌科細菌の菌種間で伝達するという事例があったとかなかったとかいうことを記載しています。ここは荒川先生から、伝達することが示されているが、現時点で細菌が *mcr-1* 遺伝子を持つことによる *fitness cost* についての知見はなかったということを追記いただきました。事務局でその *fitness cost*（を英語のまま）を評価書に書くのはなかなか難しいということで、荒川先生にあわせて適切な日本語訳を頂戴しているところでございます。*fitness cost* については脚注の17に記載しております。

続きまして、52ページをお願いいたします。こちらは先ほど御紹介した参照40から、病豚由来大腸菌の *mcr-1* 遺伝子を持っている株のMICと、*mcr-1* 遺伝子を持っていない株のMICの分布についての案を、前回事務局で示させていただいたのですが、訳が適切ではないのではないかという御指摘を菅井先生からいただきました。事務局で修正をしておりますので、御確認いただければと思います。

52ページの13行目からの修正は、先ほど申し上げたところでございますが、腸内細菌科の菌種間で（薬剤耐性遺伝子が）伝達することが示されているところですが、健康豚から採取された大腸菌の *mcr-1* 遺伝子の保有率は病豚の *mcr-1* 遺伝子の保有率と比べて少ないものの、上昇傾向にあったということに記載しております。

52ページの26行目になりますが、この①、②、③の薬剤耐性因子の機序のところのまとめとして、「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

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関与する耐性機構との連関については不明な点も多い」と修正させていただいております。

発生評価の最後の部分です。53ページをお願いいたします。使用量に関する記載でございます。32行目から次の54ページの上のほうになります。こちらは前回のワーキンググループで甲斐先生から動物用医薬品の硫酸コリスチンの使用量が2005年から増えているという御意見をいただきまして、その際に田村先生から、この時期は浮腫病が増えているということも関係あるのではないかと御意見をいただきました。事務局で文献を探しまして、参照141、142として追記をし、この部分、「2005年以降、養豚生産現場における浮腫病の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指摘されている」としております。また、浮腫病について、脚注にどのような病気かという説明を加えております。

54ページの7行目から、飼料添加物の使用法を記載しています。こちらは前回、浅井先生から（飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令において）コリスチンと同じ飼料添加物の第4欄のテトラサイクリン系抗生物質の使用量について御質問をいただきまして、御報告させていただきたいと思っております。飼料添加物のテトラサイクリンに関しては、ほとんどが鶏に使用されている状況でございます。この【事務局より】のボックスに記載をしているとおりでございます。

これに関係して浅井先生から、飼料添加物としてコリスチンと併用してはならないとされている第4欄について、このほかにテトラサイクリン系とピコザマイシンがあるが、ピコザマイシンについては現在流通していない。テトラサイクリン系に関しては2016年4月に策定された薬剤耐性対策アクションプランの動物分野で数値目標を掲げた耐性菌の分布に関わる成分の1つである、ということを追記いただいております。

発生評価の追記は以上でございます。

暴露評価の関係では1か所追記がございます。60ページをお願いいたします。食品中の汚染状況でございます。13行目から、食肉から採取した大腸菌におけるコリスチン耐性菌の状況でございます。前回まで、13行目からは食品安全委員会では実施している調査事業の結果を示しておりました。これ以外にデータがないということで御報告申し上げておりましたが、先月の食品微生物学会で東京都から発表がございましたので、これについて追記をしております。東京都内で流通した食肉から分離された大腸菌の中でコリスチン耐性株はここに示した数字だけありました。また、このうち *mcr-1* 遺伝子を保有するものが検出されたことも報告されております。ただ、全体としては数が少なかったということで、結論に影響はそれほどないと考えております。

最後になりますが、影響評価の部分でございます。63ページをお願いいたします。30行目から「3. ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌の状況等」でございます。こちら、なかなかヒトの臨床分野でコリスチン耐性菌の分離の報告がないということをお報告申し上げていたところですが、田村先生から文献を提供いただきました。こちらの文献が（学術雑誌）「Emerging Infectious Diseases」で受理されているのですが、まだ印刷中という

状況ですので、今回は机上配付資料3という形でお手元に配付をさせていただいております。

内容はここに記載しているとおりでございますが、2008～2009年と2015年に北海道で分離されたヒト臨床由来大腸菌でコリスチン耐性を示す株が514株中4株あったこと、また、この4株は*mcr-1*遺伝子を保有しておらず、4株のうち3株の血清型はO25b:H4-ST-131であったということでございます。

影響評価までの追記修正等は以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

64ページまでかなり長い範囲の修正及び事務局案がありました。何か所か大きく追記や新しいデータを加えたところは、総じて今までの評価を大きく変えるものではなかったということで、数行と表のつけ加えという形になっています。大きいところでは、この前、池先生に詳しく説明していただいた*mcr-1*あるいは*mcr-2*の耐性機序のところ、30ページの最初の部分に概要というか、機序の一番骨子になるところが8～22行目で簡潔に書かれ、その後31～33ページ、34ページの二成分調節系、35ページまで詳しく書かれています。

評価書として詳しいに越したこともないけれども、読んでいたときからすると、30ページの要約のところから36ページ（の「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」）に飛んでも、本当の細かいメカニズムが一体どういう形になっているのかという解説がなくても、一般の人が読んでいって問題ないのではないかという気もするのですが。あるいは細かいメカニズムのところを別紙のような形でつけて、評価書をずっと上から読んでいって取り違えない形で理解できるなら。ここは相当専門家でないとなかなか系が複雑で、かつ耐性機序も菌の代謝に近いところが中に入ってくるような感じの、シグナル伝達系のそれも二成分のものが絡んでくるので、表現としてはどうかなという感じを受けるのですが、池先生、どうですか。

○池専門参考人 これはコリスチンの抗菌薬としての位置付けになると思います。今、医療環境の中で多剤耐性グラム陰性菌に対する薬がないですね。これまで人に使用していなかったコリスチンに頼らなければならないという現状があります。この薬は長年家畜にも治療薬あるいは飼料添加物として使ってきました。そして中国の異常な使用状況の中でコリスチン耐性プラスミドが高頻度に分離されたとの報告がありました。一般の人は何が起きているか、あるいは専門家だって何が起きているかと思うと思います。

ところが、実際はこれは細菌がもともと持っている性質で、細菌と生体の感染防御機構との関係で細菌が獲得してきた抗菌性ペプチドに対する耐性機構の1つです。家畜薬として使っているということに対して、世の中の理解を得るためには、この背景をきっちり書いておく必要があると思いました。

そのため、こういう形で、評価書の中に加えておいたほうが安全だと私は思います。家畜にも使う現状がある以上、耐性機構の全体像について詳しく記載しておいたほうが人々の理解を得やすいと思います。

○吉川座長 細かいメカニズムをちゃんと説明してくれていて、こちらで頼んでおきなが

ら要旨はこれでいいのではないかというのも矛盾に満ちているのですが。

○池専門参考人 抗菌性ペプチドに対して菌は耐性を持っているのです。細菌の耐性機構についてきちんと説明しておいたほうがよいと思います。

○吉川座長 それでは、どなたか御意見はありますか。どうぞ。

○熊谷委員 ほかの評価書でもこういうことが、例えば、メカニズムの部分を非常に詳しく調査会で検討しているという事例はあるのですが、最後の結論に結び付く論理の中で、うまく結び付くものは残す、それから一段踏み込んだものは、例えば、附属文書のような形で一緒に示すということも行われています。御参考までに。

○吉川座長 確かにこの池先生の詳しい内容を見ると、作用機序としては、このペプチドの結合様式や、それから逃げる菌のやり方など、分解酵素といった派手なものではないので、全体の説明が最後まで来てもなかなか難しい。最後に（機序が）不明であるとしても書かざるを得ないという意味では、ここに詳しく書いてあるのは悪いことではないと思うのですが。

○池専門参考人 プラスミド性の耐性遺伝子も細菌がもともと歴史的に持っていた可能性があると思います。例えば、33ページの図にまとめられる、抗菌性ペプチド耐性の全体図の中に、プラスミド性のものを持っている菌がいたはずですが。そのプラスミド性の耐性についての位置付けはわからないというのが事務局の最終案です。ここの全体の耐性機構の中での位置付けがまだ確定していないということだと思います。

事務局案の52ページの26行目から、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と記載されています。これは大事です。*mcr-1*遺伝子はホスホエタノールアミン (PEtN) をつくる遺伝子だと言われています。このPEtNの遺伝子は耐性に与える役割が余り高くないとされています。

例えば、アラビノースを付加する機構が欠損すると300倍くらいMICが低下します。PEtNの修飾機構が欠損すると、大腸菌とかサルモネラでは、2倍くらいしかMICが低下しないということです。だから、耐性に与える影響は小さいです。アラビノースをつくるにはかなり複雑な機構でオペロン遺伝子が必要です。PEtNをつくる機構は細胞膜のリン脂質が基質となります。

○吉川座長 わかりました。

○池専門参考人 このアラビノースとPEtNの耐性に与える影響をどこかに記載されたらいかがでしょうか。52ページの問題を示唆するデータになると思います。

荒川先生が先ほどfitness costの話をしていましたが、この耐性を発現するのは、菌にとっては多分相当大変な状況ではないかという感じはしています。これは荒川先生に指摘してもらっている。

○吉川座長 ただ、コストが高いかもしれないけれど、それによって（耐性菌が）排除されるかどうかというデータがないから、今のところはどちらとも言えないということですよ。fitness costそのものを論じようとしても。

○荒川専門委員 コリスチンはすごく古い薬なので、もしfitness costが余りかからないと

ということだと、もっと（耐性菌が）広がっていてもいいかなという気がするのです。よいな遺伝子を獲得してコリスチンに対する抵抗性を少し獲得しているのが、家畜の中でも例えば8割、9割というわけではなくて、病豚などでは高いのですが、一般の家畜の中では数パーセントくらいに落ち着いているというのは、やはりコストはかなりかかっているのではないかという印象はあります。

コリスチンのプレッシャーがなくなったときに、この耐性機構が脱落していく可能性も十分想定されるかなという印象はあるのですが、そういう実験をやっている論文もないので、あくまでも推測の段階です。コリスチンを何十年も使い続けてきたけれども、現時点ではこういう状況であるということしか言えないかなと思います。

池先生に書き込んでいただいたことは非常に詳しくて、恐らくここまで詳しく書かれている教科書や総説は日本にもないし、海外にも余りないと思います。総説としては非常に内容の充実したものだと思います。最初に池先生が書かれたものを、一番最後にこういう総説資料（机上配付資料4）みたいなものにまとめておかれて、それをこの本文の中で適宜引用するというような形にしたほうが、この評価書を読むときに読みやすいのかなと。ここに来ると急にすごく難しい話になって、皆さんがついてこられなくなるのではないかという気がするのです。

ですから、ここの池先生に頑張ってまとめていただいたところは総説資料のような形で、この評価書の付属資料として、最後のところに著者は池先生というふうにして付けたほうが、評価書を読んでいくときに、ここだけ急に重たくなって、車で言えば、山道に差し加かって急にスピードが落ちてしまうような現象が起きてしまうので、そういうやり方もあるのかなと思います。非常に内容的にはよくまとめていただいている、これは非常に勉強になる箇所だと思います。

結局、池先生が多分おっしゃりたいのは、もともと細菌は生体内にあるいろいろな抗菌性ペプチドに対して、それを回避するための機構を持っていて、コリスチンを使うことによって、こういうコリスチン耐性の株が出てくるのは当然至極当たり前のことであると。そのメカニズムをここに詳しく書いていただいた。

今回問題となっているのは、プラスミド上の特に1個の遺伝子で耐性になるような、要するにPEtNトランスフェラーゼの遺伝子が1個プラスミド上に乗るだけでコリスチンの耐性が少し上がるという現象が新たに発見されたので、そのこと自体はMICがそれほど極端に上がるわけではないのだけれども、その耐性機構が菌種を超えて腸内細菌科や、この先、非発酵菌の仲間へ広がっていくのではないかということが懸念されている。大腸菌などが生来的にコリスチン耐性になるという話と、プラスミド媒介性のそういう現象を引き起こす機構が新たに、本当はずっと昔からあったのだけれども、最近、急に見つかったということで、そのことについての影響評価をすることなので、ここのところは、本来の菌が持っている能力の説明と今回新たに見つかった外来性のコリスチン耐性機構の評価とを少し分けて書くと評価しやすいかなという気がします。

○吉川座長 30ページから細かくずっと説明が書かれていて、前半は菌がある程度持って



いる耐性というか、LPSへの結合の回避措置、それが36ページで新たにプラスミドに乗って、また次の問題を起こしているという格好で、その中身が何かというのはこの数ページにわたって総説的に書かれている。私も多少そういう心配があって、中をじっくり読めば、2度くらい読み返して、この図を見ながらいくと非常にわかりやすいのですが、一般にこの評価書を読んでいた人が30ページから36ページにいくときに、この説明のところでかなりギブアップするのではないかという不安を覚えたものだから。あって悪いことではないと思うのですが。

○池専門参考人 ただ、やはりこれは食品安全委員会の評価書として出してほしいので、先ほどの私の名前というのはやめてほしいです。先ほど話した最初の概要のところをもう少しコンパクトにまとめて、以降で詳しく説明するとこのページに書いておく。もう1つ、ここの概要をもう少し全体の要約としてまとめて、ここだけを読めばいいように作業をするということではいかがでしょうか。

○吉川座長 では、そこを工夫してもらって。

○池専門参考人 概要のところを整理して、以降は参考ということで、この評価書の中に収めていただければありがたいです。

○大倉課長補佐 例えば、グラム陰性菌の外膜の構造といった教科書的なものは参考資料でもよいかと思っていまして、池先生や吉川先生にわかりやすいとおっしゃっていただいた33ページの図に今は脚注を小さくつけていますが、ここはこんな感じで残させていただいて、詳細は後ろということで、そのほかの部分、遺伝子やアミノ酸の変異の表などは後ろにするなど、全体として染色体の部分が1ページ半くらいに収められるように、池先生と相談しながら整理をさせていただけないかと思いますが、いかがでしょうか。

○池専門参考人 ちょっと作業をしてみましようか。

○大倉課長補佐 この部分が6ページというのはさすがに重たいと事務局でも思いますので、全体でこの項が1ページか1ページ半くらいになるように整理をさせていただきたいと思います。

○吉川座長 では、お手数ですが、先ほどのキーポイントの2つを概要に書いて、詳しい部分を足して、それより深い部分はここを見なさいという形で評価書ができればと。

○池専門参考人 事務局にお任せします。

○吉川座長 事務局案で、もう一回チェックしてもらわないと。

○池専門参考人 荒川先生からの先ほどのfitness cost、ある遺伝子を持っていたときに、生育にどれくらい菌が代償を払うかということですが、アシネトバクターはこの耐性発現をすると生育が非常に悪くなって、あるいは病原性が落ちるという論文があります。プラスミドではなく、普通の耐性発現をすることにおいて、この菌にとって非常にコストがかかると思います。

先ほど荒川先生から指摘があったように、長年(コリスチン)を使っているのにこの(耐性)レベルというのは、(耐性発現が)菌にとって相当負担であろうということは推測されて、更にこれがプラスミド上に存在する時、このプラスミドを維持すること自体において、

菌が相当大変だというような論文がございます。

結局、アシネトバクターや緑膿菌は自然界の菌でしょう。大腸菌とサルモネラはヒトと非常に親和性があるから、ヒトとの関わりで、こういう耐性を進化させてきていると思います。ところが、推測ですが、アシネトバクターや緑膿菌は元来そのようなヒトとの密接なコンタクトがないから、どちらかと言うと自然界の菌というのは、恐らくこの機構についてはそれほど親和性がないのではないのでしょうか。

○吉川座長 確かに含蓄には富んでいるけれども、そういうエビデンスをどこかで誰かが出してくれないと、評価書にはなかなか書けないので。確かに50年使い続けてきて、このレベルにいるには、そういう考えもあるいはリーズナブルな気はしますが、科学評価として、そういう現象があるからこうだろうというのはなかなか入れられないので、先ほどの表現に止めておきたいと思います。そこはもう一回、事務局で整理をして、池先生と相談して、やっていってくれますか。

○大倉課長補佐 また御相談させていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 ほかは。どうぞ。

○菅井専門委員 16ページに「3. コリスチンの海外における評価状況等」というセクションがあって、米国と欧州の話が出ているのですが、10月号の「The Lancet Infectious Diseases」に、この*mcr-1*がすごく増えて中国で見つかってきているということを受けて、中国の農業省が肥育に関するコリスチンの使用禁止を7月に公的に出して、11月1日からそれが発効するということが出ているのですが、多分これ（評価書）が出る時は、もうそれは出て（発効して）いるのでしょうから、そういうコメントは入れておいたほうがいいのかなと思ったのですが、いかがですか。

○吉川座長 どうぞ。

○池専門参考人 入れなくていいのではないのでしょうか。

○大倉課長補佐 中国は、確かに事務局でも情報を荒川先生から御提供いただきまして、読ませていただいたのですが、リスク評価をしましたという記載は科学的なジャーナルに出ているのですが、評価内容のレファレンスがないという状況でございます。使用量についても記載があるのですが、そのレファレンスをたどると、使用量のデータを入手するのに料金が発生するというので、使用量も確認できない状況もあり、海外、例えばアメリカや欧州等の並びで書くというのは厳しいのかなと思っています。

また、補足をしますと、ここでは海外の評価書の概要を記載させていただいておりまして、規制の概要ではあるのですが、評価書の内容がある場合は、できればそれを記載したいと思うのですが、（中国の情報）現在はレファレンスがないという状況なので、ここでは差し控えさせていただければと思います。

○菅井専門委員 わかりました。

○吉川座長 わかりました。そうしましょう。ここの部分はもう少し科学的に中国から出てきて、規制前後の使用量その他のもので有効性その他が明らかになったときには、これで評価が終わるわけではないので、新しいデータが出れば、また、それに基づいて評価し

ていくというのが食品安全委員会の姿勢ですから、今回は中国のはここには加えないということでもいいですかね。

それから、あと大きかった追加あるいは考察のところ、浮腫病のところはいいですね。なぜここで急に多く使われるようになったかというので、大腸菌のSTEC（志賀毒素産生性大腸菌）が出てきて、多分使われることが増えたのだろうという。

○田村専門委員 浮腫病の話だと思うのですが、残念ながら、きちんと書いてあるの（文献）がなく、ここに引用しているような感じのものしかないので、この記載でしようがないかなと私は思っています。

○吉川座長 わかりました。同じく54ページの飼料添加物の規制等のところが前回浅井先生からで、このような書きぶりでもいいですか。どうぞ。

○浅井専門委員 先ほどの浮腫病のところですが、脚注は「離乳後数週の子豚で発症する疾患」と書かれているだけです。もう少し詳しく、「浮腫を主とする全身性の疾患」とか。

○吉川座長 症状を書くのですね。

○浅井専門委員 はい。どんな疾患か、これだと全くわからないと思いますので、訂正したほうがいいと思います。

○大倉課長補佐 教科書的な記載を参考にして修正させていただきます。ありがとうございます。

○甲斐専門委員 ちょうど今のことで細かいことですが、脚注は「志賀毒素産生大腸菌」と書いてありますが、「産生性」と「性」を入れられたほうがいいと思います。

○大倉課長補佐 承知いたしました。少し戻っていただいて、48ページの疫学的な知見のところは事務局案でよろしいかどうか御確認いただけないでしょうか。

○吉川座長 この前のJVARMのもので、この色つきのもの（机上配付資料2）でしたか。結局サーベイランスはされているのですが、戦略として2年に1回の回転で、農場も定点に決まっているのかどうかはわかりませんが、全体として、サーベイランス（データ）として弱いという感じなので、事務局として、ここに出てきたデータに基づいた解釈以上のことは言えないのかもしれないということが、「病豚から採取された」という以下、こんな傾向なのではないだろうかという。実際に、これは論文を書いた人に聞いたのでしたか。生データをもとに出したデータで、比較的明確な傾向として言えるだけの母集団がそのサーベイランスシステムにはなかったの、このくらいの傾向として書かざるを得ないということです。机上配付資料2のピンクと黄色はわかったのですが、色のついていない白は何ですか。

○大倉課長補佐 色がついていないのは牛です。

○吉川座長 全体として、この表から見ると、このくらいかなということになってしまうのですが、いいですか。

ほかのページでは、それほど大きく修正はないですね。ここまでのところはいいですか。

それでは、引き続き、先に行きましょう。お願いします。

○大倉課長補佐 それでは、「IV. 食品健康影響評価」に入らせていただきたいと思います。  
65ページをお願いいたします。

「1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方」ということで、前回も御紹介したかもしれませんが、再度御説明させていただきます。薬剤耐性菌の食品健康影響評価におきましては、評価指針に基づき、発生評価、暴露評価、影響評価の各知見から特定したハザードの定性的な評価を実施しております。その評価に当たりましては、表37に示しております考え方に基づいて、それぞれの評価の中で3つの項目について懸念の程度を、大きいのか、中程度なのか、小さいのかということをお判断いただき、これをあわせて総合的に評価することとしております。

まず、発生評価について、これまで評価書の本文に記載した発生評価に関する知見のまとめという形で、3つの項目にまとめております。

まず初めが「(1) ハザードの出現」で、薬剤耐性機序、遺伝学的情報等についてのまとめでございます。

5行目からは先ほどから御審議をいただいております、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、従来、その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が、2015年に中国においてプラスミド等の可動性遺伝因子上に存在するコリスチン耐性に関与する*mcr-1*遺伝子等が新たに報告された。*mcr-1*に関しましては、大腸菌、サルモネラ等の腸内細菌間で伝達することが示されている。国内でも調査をしたところ、2007年に病豚から採取された大腸菌と2008年に健康家畜（豚）から採取された大腸菌から*mcr-1*遺伝子が分離されておりまして、2015年に（健康家畜から）採取された遺伝子の保有率は2%ということでした。これらの遺伝子は細菌間で伝達することが示されております。*mcr-1*は、先ほども御議論いただいておりますが、*fitness cost*については不明であり、今後、遺伝子の保有率が使用量の増減に伴って変動する可能性があるとしております。ということで、懸念は中程度としております。

ただ、先ほどから御議論をいただいておりますが、コリスチンに対して感性和判定された株の中でも*mcr-1*を持っていることや、家畜に対するコリスチンの使用と耐性選択の関係、*mcr-1*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はまだわからない点もあるとしております。

続きまして、感受性分布でございます。こちらは主に前半で御紹介させていただいておりますが、「(2) ハザードとなり得る細菌の感受性分布」ということで、JVARMのデータを記載しております。

2000～2015年の健康家畜由来（大腸菌）のコリスチンに対する感受性に大きな変動はない。耐性株の割合は1.0～4.7%と概ね維持されているとしております。また、家畜由来の大腸菌の中で、（コリスチン、）ヒトで重要なフルオロキノロン、第三世代セファロスポリンの3剤に耐性のものは現時点で確認されていないということでございます。ただ、一方で病畜由来の大腸菌では、コリスチンのMICが4 µg/mL以上となる株の割合が若干高いという

傾向でございました。また、コリスチンのMICが4以上の株の中に*mcr-1*遺伝子を保有する株が多いという現象は見られるものの、*mcr-1*遺伝子を保有しなくてもMICが4 µg/mL以上となる株もあるという点に留意する必要があるということで、懸念は中程度としております。

続きまして、「(3) 発生評価に係るその他の要因（薬物動態、使用方法、使用量等）」でございませう。こちらは薬物動態、使用方法、使用量等からの評価を記載してございませう。

コリスチン製剤を使用した動物では、指定された用法・用量等で経口投与したときの消化管からの吸収は極めて低く、短時間に速やかに体内から消失するということでございませう。

コリスチンは家畜に対して50年以上使用されてございませうして、動物用医薬品は獣医師の指示により使用されるもの、また、使用量については24行目からでございませうますが、ほぼ全てが豚に対するもので、2005～2014年の使用量は増加していたということで、先ほど御議論をいただきましたが、この時期の浮腫病の増加が報告されてございませういて、これと関連してございませういる可能性も考えられてございませういるとしてございませういます。

27行目から、飼料添加物に関する記載でございませうます。こちらは飼料が含有してございませういる栄養成分の有効な利用の促進を目的として、牛、豚、鶏に使用されてございませうございませうして、使用量に関しては減少してございませういたという状況でございませうます。直近年度では豚と鶏の使用量が多かつたということでございませうます。豚、鶏に関しては*mcr-1*遺伝子保有株が牛に比べて高い傾向にあったということで、農場におけるコリスチン耐性菌及びコリスチン耐性に関する遺伝子等の発生動向については、継続的な情報収集により注意を払う必要があるとして、懸念は中程度としてございませういます。

「(4) 発生評価の結果」でございませうます。これまでの3つの評価のまとめを記載し、追加的な情報として、海外の情報もあわせてここで記載させてございませういただきました。

海外のコリスチンの報告もございませうますが、6行目、2015年に中国において*mcr-1*遺伝子の発見が報告されて、これを受けて国内でも保有状況が調べられてございませういます。海外の報告では、コリスチンの畜種別も含めた使用状況をあわせて報告してございませういる文献は少ないということで、コリスチンの使用状況は国によっては違う場合も考えられてございませういます。また、ヨーロッパでは、コリスチンの再評価が行われてございませうございませうして、ヒト医療分野への重要性を考慮して、可能な限りコリスチンの使用を減らすべき等の勧告もなされてございませういるということをご記載させてございませういただいております。

これらのことをまとめまして、表38「発生評価の内容」ということで、先ほど申しました「①ハザードの出現に係る懸念」は中程度、「②ハザードの感受性に係る懸念」は中程度、「③その他要因に係る懸念」が中程度ということで、先ほどの65ページの表37にございませうますが、この中程度が3つだと、上から2つ目の中等度、「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」になります。

「3. 暴露評価について」でございませうます。

暴露評価も3つ、まず初めが「(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性」ということ

で、ハザードは大腸菌でございまして、大腸菌は家畜の腸内に存在して食肉で生存が可能であるということなので、食品を介してヒトに暴露する可能性がある。 *mcr-1* 遺伝子を保有する大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ではないものの、 *mcr-1* 遺伝子を媒介するプラスミドについて、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告されているということで、懸念は中程度としております。

続きまして、「(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況」でございまして、69ページ、2行目でございまして。こちらは先ほど暴露評価のところでは追記をさせていただきましたが、牛、豚、鶏由来食品の大腸菌の陽性率は多くの年で50%以上という状況でございまして、そのうちコリスチン耐性株はほとんど検出されていないということで、懸念は小さいとしております。

「(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）」でございまして、こちらは加工工程や流通など消費の段階のその他の要因でございまして。こちらは大腸菌の陽性率は高いものの、これらの畜産食品の摂取が直接的に感染症を引き起こすのではなく、 *mcr-1* 遺伝子保有株が腸内細菌叢としてヒトに定着して、医療環境等を汚染して感染症となる原因はあります。一方で、これらの食品が加熱調理等により適切に消費される限りにおいては、その程度は低いということで、懸念は小さいとしております。

ただ、先ほどから申し上げておりますが、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いるということで、今後の情報収集が重要としております。

こちらをまとめまして、表39でございまして。「①生物学的特性に係る懸念」が中程度、「②食品の汚染状況に係る懸念」が小さい、「③その他要因に係る懸念」が小さいということで、評価結果は低度としております。

「4. 影響評価について」でございまして。

まず初めに「(1) 当該疾病治療における重要度」ということで、こちらは食品安全委員会で決定している「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」でございまして。コリスチンについては「ランク I（きわめて高度に重要）」となっております。

推奨薬の関係でございまして、（コリスチンはヒト医療で）過去に使用されて一時期販売は中止されておりましたが、近年、多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が臨床的な問題になったことを背景に、2015年に再発売をされているということでございまして、現在は多剤耐性菌感染症の推奨薬、特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症の推奨薬となっているということで、こちらは「ランク I かつ推奨薬（CRE感染症）、どちらも該当」してしております。

70ページの1行目「(2) 当該疾病の重篤性」でございまして。こちらはコリスチンの使用が推奨されるCRE感染症の起原菌であるCREは、大腸菌等の常在菌的な性格の強い細菌を発生母体としているということで、常在菌である大腸菌の感染症の発生件数は不明ということなのですが、現時点で（国内において） *mcr-1* 遺伝子を保有するコリスチン耐性菌の死亡事例の報告はない。一方で、CRE感染症は臨床上的影響は大きいということで、懸念は中

程度としております。

影響評価の最後（「(3) 影響評価に係るその他要因」）、こちらは代替薬の関係でございます。多剤耐性菌でない大腸菌に関し、フルオロキノロンなどが推奨されている状況でございます。現在は（国内のヒト臨床分離株から）*mcr-1*遺伝子が分離されたという報告もないということで、（コリスチン）使用頻度は低いと考えられておりますが、一方でCRE等の多剤耐性菌が*mcr-1*遺伝子を獲得したりすることによって、コリスチン耐性になると代替薬がなくなってしまうということで、懸念は大きいとしております。

こちらをまとめまして、表40に影響評価の内容を記載しております。「①重要度ランク I かつ推奨薬」についてはどちらも該当、「②当該疾病の重篤性に係る懸念」については中程度、「③その他要因に係る懸念」は大きいということで、影響評価の結果は高度としております。

ここまでよろしければ、次に進めさせていただきたいと思っております。

最後に「5. リスクの推定について」でございます。

71ページの表41「リスクの推定の判断の考え方」を示しております。こちらは発生評価、暴露評価、影響評価の内容からリスクの推定を導くところでございます。先ほど申し上げたとおり、発生評価が中等度となりますと2、暴露評価が低度だと1、影響評価が高度で3、合計しまして6ということで、リスクの推定は中等度というところでございます。

これらのことから食品健康影響評価としては、72ページになります。

「(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」としております。

また、今回は情報がなかなかなかったということで、「(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」としております。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

発生評価から最後まで、今までの評価項目のまとめというか復習になるわけですが、66ページの発生評価については、それぞれの項目の評価の積み上げとして、どの項目も中程度だということで、発生評価結果は中等度ということになります。暴露評価については、中程度、小さい、小さいで、低度。影響評価については、ランクは非常に高い、重篤性について中程度、その他の要因は大きいということで、高度ということですが、ここからは足し算という非常に単純な形になって、足し算でいいのかということですが、従来こういう

形でやってきて、6ということでスコア合計5~7に入るということで、各項目、中等度、低度、高度、総合的にリスクの推定としては中等度という形になっています。ここの評価について、池先生は何かありますか。

○池専門参考人 特にありません。

○吉川座長 どうぞ。

○浅井専門委員 70ページの「(2) 当該疾病の重篤性」の部分で、「現時点では国内において *mcr-1* 遺伝子を保有する」と限定した理由は何かあるのでしょうか。全体的には、これはコリスチンの評価をしているわけですので、*mcr-1* を持っている、持っていないというのはそんなに重要な話ではないかということが1点。

もう1つ、72ページの最後のところで、必要な知見がそろったらというようなことを追記されるのでしたら、サルモネラだけではなく、この製剤は対象菌種に緑膿菌も含まれていますので、「サルモネラ及び緑膿菌について」という形にしたほうがいいのではないかと思います。特に多剤耐性緑膿菌のハザードの問題も最初に議論されたかと思しますので。以上です。

○吉川座長 2点。最初のところ、*mcr-1* 遺伝子を保有するという部分を削除していいのではないかということですね。コリスチン耐性の耐性機序は確かに前の評価を読んでいくと、(*mcr-1* 遺伝子が) なくても耐性のものがあったり、あっても感受性があったり、結構難しい部分があるので、重篤性について、ここで *mcr-1* 遺伝子という修飾語というか、限定を入れる必要があるかどうかということですね。

○荒川専門委員 ここでは大腸菌の話が主なのですが、ここで「コリスチン耐性の薬剤耐性菌」と言ってしまうと、生来コリスチン耐性率の高いセラチアとか、そういうものの死亡例はあるので。しかも今回この評価の対象となっているのは確かにコリスチン耐性菌なのですが、*mcr-1* を持ったのが出てきて、ちょっと話が複雑になってきているので。セラチアでも死んでいるのではないとかいってクレームをつけられたときに説明が難しくなるので、ここでは *mcr-1* 遺伝子を保有するというふうにしたほうがいいのではないかという意味でこれをつけたのですが、いかがでしょうか。

○浅井専門委員 ハザードについては今回、大腸菌ということで限定した形で議論を進めていますので、それでしたら、「コリスチン耐性の薬剤耐性大腸菌」と書いてしまうような形のほうがよろしいかと思います。

○荒川専門委員 そうですね。そういうふうに限定されれば、そこは(*mcr-1* 遺伝子の記載は) 要らないと思います。

○吉川座長 わかりました。では、*mcr-1* をとって、そのかわりにコリスチン耐性の大腸菌というふうの規定するという形でいいですか。

○菅井専門委員 確認しないとわからないのですが、そこを外してコリスチン耐性の大腸菌ということにすると、今、出ているM6のはコリスチン耐性なのですよね。ただ、コリスチン以外にアミノグリコシドなどの使える薬剤があるので、コリスチンはクローズアップされていないのですが、死亡例はあるので、データを確認しておいたほうがいいと思いま



す。M6を持っているコリスチン耐性大腸菌です。

○荒川専門委員 確かにそうなのですが、それは早く論文にしてもらわないと。

○吉川座長 そうすると、そこは問題なく表現すると、どういう形になりますか。

○菅井専門委員 感染研でもデータを持っていると思うのですが、報告書に出ていなければ、別にそのままでいいと思います。

○吉川座長 確認する方法はあるのですか。

○田村専門委員 私のやつは死んでいないですが。

○吉川座長 難しいな。ここでは大腸菌をハザードの対象にしてきて、評価の経過とすれば、*mcr-1*遺伝子が見つかって、更にそれをプラスミドに乗せたものが出てきて、それに対してリスクはどうかということを中心に評価してきたから、*mcr-1*遺伝子と大腸菌は両方書きますか。

○池専門参考人 先ほどの菅井先生の指摘と、浅井先生が話されたように、*mcr-1*遺伝子に限らないということであれば、70ページの7行目「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」の文章を少し修正されるとよいと思います。問題は調節系の変異による恒常的なコリスチン耐性発現が重要です。*mcr-1*遺伝子の耐性発現はわからないけれども、多分これも恒常的発現だと思います。「これらの細菌が恒常的なコリスチン耐性発現」というような表現でいいかと思うのです。*mcr-1*遺伝子はなくても恒常的な耐性発現があれば、治療は困難になるわけです。だから、コリスチン耐性という言葉で一括されてはいかがでしょうか。

○吉川座長 どうぞ。

○荒川専門委員 これを私が記載したもともとの理由は、「報告はない」と完全否定されていたので、ある程度は限定したほうがいいかなということで、追記したのですが、「現時点ではコリスチン耐性の薬剤耐性菌による死亡事例の報告はまれである」とか、「極めてまれである」とか、そういうふうにしておけば、いいかなという気がします。恐らく極めてまれのたぐいではないかと思います。現時点ではそんなにいるわけではないので、コリスチン耐性の大腸菌による死亡事例の報告は極めてまれである。

○池専門参考人 ただ、コリスチン耐性には、*mcr-1*を含めてそうなのですが、突然変異による恒常的発現も含まれるわけです。二成分調節系の突然変異による耐性菌、これが今はまだ主流のはずです。恒常的発現ならば突然変異のものも*mcr-1*も含まれるわけですよ。

○吉川座長 それは大腸菌でも起こり得るということですね。

○池専門参考人 大腸菌も恒常発現が起きているわけです。サルモネラ、大腸菌は代表ですよ。

○吉川座長 私の理解では、先ほど言った歴史的な問題から、*mcr-1*が出てきて、それがプラスミドに入って問題になるという形で評価をしてきて、ここでそうではない機構でも耐性が出てくるとなると、では、そちらはどうかということをもう一回問題にしていかなければならない。

○池専門参考人 いや、それがまさにこの、最初に議論した重たいと言った耐性機構の話

なのです。

○荒川専門委員 多分、臨床分離株の大腸菌でコリスチン耐性を持っているものはほとんどいないですね。恐らく1%行くか行かないか。ただ、家畜のほうの分離株ですと、ちょっとはあるというのが現状なので、ここ（70ページ7行目、「*mcr-1*遺伝子等」）に「等」と入れたのですが、「等」を入れずに「細菌がコリスチン耐性を獲得し」という文章でも別に問題ないとは思いますが。ちょっと表現が難しいかもしれませんが、大倉さんにうまくまとめてもらうのが一番いいかなと思います。

○池専門参考人 菅井先生の先ほどのイミペネム耐性の話は、*mcr-1*を持っていないで、コリスチン耐性と話されたでしょう。元来の耐性機構の変異によるものだと思います。それは一般的にあるわけです。

○菅井専門委員 一般的には数は多いですか。

○池専門参考人 コリスチン耐性の一般的なものは、元来の耐性機構の変異によるものの方が多いいと思います。

○吉川座長 それはそのまま問題を起こすケースと、家畜から来て食肉を介して、あるいはそこに入ったゲノム上の変異かはわからないけれども、それが例えばプラスミドに引きずり出されて、ほかに*mcr-1*みたいな形で問題を起こす可能性はあるのですか。要するに最初にハザードを決めて、かつ、その中でのリスクを背負うべきメカニズムを追っていたのは、ほとんどこの*mcr-1*の系。

○池専門参考人 違います。*mcr-1*はコリスチン耐性機構の1つであるということです。

○吉川座長 1つのメカニズムではありますよね。

○池専門参考人 だから、*mcr-1*をクローズアップする必要はないだろうということです。伝達するから厄介だろうということは事実なのですが、その厄介さというのはまだ見えていないでしょう。例えば、中国以外は。中国は何が起きているかはわからないが、ほかの先進国において、菌において、これがどのような役割をしているかというのは見えない。ただ、耐性機構の1つであるということ。

○浅井専門委員 それで今回は、通常のブレイクポイントが例えば16といった値とすると、この*mcr-1*を持っている株を取りこぼすことになり得るということで、MICが4以上の株の分布など、そういうものをずっと評価書の表の中にも記載していますし、そういう形で議論が進んでいたと私は理解しています。単純にその中の*mcr-1*を持っている株の比率というのは、何度か話題には上がっていますが、全体的には、いわゆるコリスチンのMICがある程度上がっているものを対象、4以上ということで議論はずっと進んでいますので、多分そんなに先生が心配されているような問題はないとは思っています。

○吉川座長 わかりました。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。ここは*mcr-1*遺伝子を例示する必要があるかどうかということだと思いますが、ここだけを見ると多分、池先生がおっしゃるように、そんなにこだわる必要はないのかもしれませんが、ただ、一方で今回の評価につきましては、従来の染色体上の機構だけの場合とは、*mcr-1*が見つかったことによって少し評価が変わ

ってきたというようなことが1つ。

それから、73ページ以降のその他の考察の中で、*mcr-1*については十分な情報がまだないので、管理機関できちんと遺伝子を含めてよく調べておいてくださいねというメッセージを送る必要があるかどうかをこれから御議論いただきます。もしそういうようなメッセージを出すのであれば、ここにその例示として*mcr-1*を挙げるというのも1つの考え方なのかなとは思いますが。そういったような観点から御議論をいただければと思います。

○吉川座長 わかりました。ただ、基本的にはそういう意味で言うなら、ハザードは大腸菌で、かつ、そこでのリスク要因はコリスチン耐性という考え方で基本はいいですね。その中で近年、浮き上がってきた*mcr-1*の系列の遺伝子と、さらにそれがプラスミドに乗ったケースについて、具体的事例として取り上げて分析をしてきたという考えでいいですか。そうすると、この書き方もそういう感じでまとめるという形で、表現を幾つか考えて意見を聞きましょう。

あとは72ページにハザード対象として、今回は大腸菌だったけれども、サルモネラが挙がっていますが、ここにも緑膿菌を挙げておいていいのではないかとということで、これはいいですね。

○大倉課長補佐 最初にハザードとして特定することを考慮すべき細菌、42ページの21行目で御議論いただいたかと思うのですが、そのときにいろいろ候補となる菌を挙げていた中で、アシネトバクターや緑膿菌については家畜の保有状況が調べられていなくて、海外ではコリスチン耐性や*mcr-1*の報告はなかったということでございました。

ヒト由来アシネトバクター、緑膿菌から*mcr-1*が分離された報告はなく、サルモネラと大腸菌では*mcr-1*の分離があったということで、今回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とサルモネラなのですが、サルモネラについては薬剤感受性や*mcr-1*について情報が限られているということで、大腸菌をハザードにしてリスク評価をさせていただいたということがございます。例えば、緑膿菌は現時点で情報がないと。それは報告がないということなので、例えば、緑膿菌も今後、再評価するときを視野に、候補として検討する余地はあるのではないかとということであれば、「ハザードの特定において」というところは消すという修正をさせていただきたいと思えます。

○吉川座長 なるほど。

○田村専門委員 これは食品媒介性でのリスク評価なので、そういう意味で考えると、緑膿菌が家畜で問題になるのは牛の乳房炎ですよね。それと豚で二次感染を起こすくらいで、それ以外で、食品媒介性で何か問題があるのがあるかなと考えると、私は必要ないのではないかという気がします。

○浅井専門委員 では、製剤の有効菌種に書いてあるのが気になるというところですね。わかりました。

○大倉課長補佐 有効菌種の件はまた後で出てきますので、それをやってから、こちらに戻ってきてよろしいでしょうか。

○吉川座長 わかりました。ほかにはいいですか。

では、先に行って、今のところをもう一回、後でやりましょう。

○大倉課長補佐 それでは、73ページ「Ⅶ. その他の考察」でございます。こちらはリスク管理機関への考察として、まとめているものでございます。

今回はまず初めに、なかなかいろいろな情報がなかったということで、まずモニタリングを挙げさせていただいております。3行目からJVARMの概要を記載しております。1999年から、サルモネラ、大腸菌、カンピロバクターの調査が実施されておりました、2016年からはと畜場と食鳥処理場の薬剤感受性調査に移行したということに記載しております。

10行目からは、ここまでの評価で記載しているものを整理しております。健康家畜由来大腸菌のコリスチンに対する感受性に変動はなく、耐性株の割合は4.7%。2015年に中国での報告がありまして、国内では2007年に病豚から採取された大腸菌、JVARMで2008年に健康家畜から採取された大腸菌から*mcr-1*遺伝子が分離されまして、2015年の保有率は2%だったと。*mcr-1*遺伝子については腸内細菌科細菌の間で伝達するというので、今後、使用量の増減に伴って変動する可能性があると考えられたとしております。

しかしながら、国際的に推奨されている薬剤感受性試験でコリスチン感性と判定される株が*mcr-1*遺伝子を保有するなど、コリスチン耐性への*mcr-1*遺伝子の寄与や、*mcr-1*遺伝子が関与する耐性機構と染色体上の遺伝子が関与する耐性機構との連関等については不明な点も多いとしております。

薬剤耐性菌のモニタリングにつきましては、2016年4月に策定された薬剤耐性対策アクションプランにおきまして、ヒト、動物等の垣根を越えた統合的なワンヘルスサーベイランス体制を確立・強化することとされております。特に、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評価の実施に当たりましては、家畜－食品－ヒトという一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集することが必要であるとしております。また、食品分野に関しましても、薬剤耐性菌の動向調査・監視体制の確立に向けた調査研究を実施することが重要であるとしております。

最後に、使用量のモニタリングに関しましても、動物用医薬品、飼料添加物について動物種ごとの販売量等を引き続き集計すること、また、諸外国等の方法を参考として、使用量を把握するための推計方法を検討して把握していくことが必要であるとしております。

次に「2. リスク管理措置の徹底について」としまして、使用方法をまず記載しております。40行目から、動物用医薬品と飼料添加物として、国内の家畜に対して50年以上使用されております。

74ページから、動物用医薬品に関する記載でございます。こちらに先ほど御議論いただきました有効菌種のことを記載しております。有効菌種として、大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター及び緑膿菌で、子牛、子豚の細菌性下痢症の治療薬として承認されているという状況でございます。使用状況に関しては、全てが豚で、2005年から使用量が増加し

ていましたが、浮腫病との関連が指摘されていたとしております。飼料添加物に関しましては、牛、豚、鶏に使用されておりました、使用量については減少しておりました。畜種別では、豚と鶏が多かったということでございます。

現時点で、健康家畜由来大腸菌の感受性は維持されていると考えられておりますが、*mcr-1*遺伝子は腸内細菌科の菌種間で伝達するということが示されている一方で、*mcr-1*を保有することによるfitness costについては不明であるということで、今後、使用量の増減に伴い（*mcr-1*遺伝子保有率が）変動する可能性があると考えられたとしております。

*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、適応症や有効菌種を適切に設定するとともに、より一層の慎重使用を徹底する等のリスク管理措置の強化が必要であるとしております。なお、リスク管理措置の強化に当たりましては、フルオロキノロンやセファロスポリン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としております。

また、テトラサイクリンに関しましては、薬剤耐性対策アクションプランの動物分野で数値目標を掲げた成分の1つということで、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当たって、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としております。

最後に、見直しに関しましては先ほども出ましたが、現時点でリスク評価に十分な知見があるとは言えないということで、引き続き情報収集を行い、必要に応じて再度評価を実施することが重要であるとしております。

以上でございます。

○吉川座長 ありがとうございます。

リスク管理機関に対してのその他の考察のところですが、1つはモニタリングについて、いろいろ不明な点も多いことを含めて、しっかり体制を整えてやってほしいということ。管理措置については、これもかなり不明な部分がありますが、（コリスチンが）ヒトの多剤耐性の最後の切り札になっているということの重みを考えて、家畜での使用について注意を払ってほしいということ。家畜で、もしコリスチンの規制が強まったときにテトラサイクリンに逃げるということがないように、ということが書かれています。ここに関して御意見はございますか。

○池専門参考人 74ページの17～19行目の考察、飼料添加物のこれは今後検討するという意味合いと理解すればいいのでしょうか。

○大倉課長補佐 はい。

○池専門参考人 わかりました。

○吉川座長 ほかにいいですか。特になければ、ここの提言のところは、この形でいいですか。

○大倉課長補佐 有効菌種をここに入れたのですが、72ページの先ほど浅井先生から御指摘いただいたところを御確認いただければと思います。

○吉川座長 74ページの3のところですね。先ほどと同じ文章を引用している格好になるので、緑膿菌をここに入れたほうがいいのか、入れる必要がないかという問題です。食肉経由という点から考えると、緑膿菌はあえて入れなくてもいいのではないかという考えということですね。

浅井先生、どうでしょうか。

○浅井専門委員 カンピロバクターの治療薬としても有効菌種に掲げられてはいるのですが、現実的に緑膿菌やカンピロバクターの治療に使われることも、ほぼないと思います。緑膿菌の発病がもしあった場合に、多分全身感染症を起こしますので、コリスチンを家畜に使用するという事はないのですが、そうは言っても有効菌種としては掲げられているという部分もありますので、私は先ほど事務局がおっしゃったみたいな、ハザードの特定において議論してはいないが、特に多剤耐性の緑膿菌についてはヒトの医療で議論されているのは現実ですので、軽い形で触れていただいたほうがいいのかというのが私の意見です。

○吉川座長 ちょっと気になったのですが、乳の経路について、緑膿菌が適応の有効菌種になっていると、乳房炎のときにコリスチンを使ってしまうことはないですか。

○大倉課長補佐 乳房炎ですと、コリスチンは（子牛への）飲水添加しかないので、まず乳房炎には使用しないということはあるかと思います。

○浅井専門委員 剤形として難しい。

○大倉課長補佐 そうですね。あとは効能・効果の中で細菌性下痢症ということになっていますので、適切に使用される場合においては乳房炎に使用されることはないという理解をしております。

○池専門参考人 緑膿菌の耐性菌が家畜において選択されるかな。家畜における常在菌ではないですよ。緑膿菌は基本的に自然界の菌だと思います。私は田村先生の指摘でいいのではないかなと。これは家畜においては余り問題にならないかなという感じがします。

○浅井専門委員 わかりました。ここは緑膿菌は入れないでいいかと思います。

○吉川座長 わかりました。

一応これで最後まで来たのでしたか。そうしたら、ほかに特になければ、残った問題は、先ほどの池先生のレビューのところをどういう形で扱うかということと、ハザードは大腸菌、リスクファクターはコリスチン耐性ですが、その中で近年の事情から見て、事例として *mcr-1* 遺伝子とプラスミド伝達を取り上げて評価をしてきたけれども、ヒトの疾患のほうに統一がとれるような形で運用させるという、大きい問題としてはその2点くらいですか。

それでは、全体評価に関して、もう一回振り返って、特にいいですか。

○池専門参考人 先ほどお話をされていた *mcr-1* の位置付けですが、33ページの図を見ていただければと思います。この図の中で *mcr-1* をどう位置付けるか。この図で上から2番目、PEtN addition to lipid Aと書いてあります。多分ここに *mcr-1* と書いてPEtN addition to lipid Aと書けば、こういった耐性機構の中の1つだと理解をされればいいと思います。

ただ、*mcr-1* のPEtNがこの制御系には入っていない可能性があります。だから、プラスミド性として、ここに遺伝子が1つ加わるという理解でいいかと思います。そういった形にしていれば。

○荒川専門委員 *mcr-1* 遺伝子は上流にあるIS*Ap11*というもののプロモーター活性で発現しているので、このregulation、こういう二成分調節系の制御は受けていなくて、構成的というか、constitutiveに発現していると考えられています。

○池専門参考人 同じような耐性発現をする場合、例えば、*pmrR*が突然変異した場合は、*pmrA*が恒常的に発現しますので、*mcr-1*と同じようなことがこの一連の遺伝子において起きることになります。

○吉川座長 わかりました。

それでは、一応評価は最後まで来ましたが、幾つか先ほどのところの表現を直すということ。

○大倉課長補佐 先ほど座長から御指摘をいただいた2か所に関しては、池先生や菅井先生と御相談をさせていただいて、座長の先生と専門委員の先生方にメール等で御連絡をして御確認をいただきたいと思います。修正が完了した後、委員会に報告をして、パブリックコメントの手続に入らせていただきたいと考えております。パブリックコメントに対して寄せられた意見への対応に関しましては、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと考えておりますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

○吉川座長 では、その修正と意見を尋ねるということで、評価としてはこの結論でいいということですか。

(「はい」と声あり)

○吉川座長 ありがとうございます。

それでは、ほかに事務局から何か連絡はございますか。

○佐藤委員長 1つよろしいですか。評価には関係ないのですが、fitness costの日本語訳を適合負担としているのですが、50ページの脚注を読ませていただくと「適合」ではなくて「適応」ではないかなという感じがするのですが、この辺の言葉の使い方はどうなのでしょう。

○荒川専門委員 まだ日本語の適正な訳がなく、fitness costをそのまま直訳すると適合負担のような感じです。我々は日本語訳をせずにfitness costと普通は使っていて、日本語でどういうふうに言ったらいいかと言われると、正直悩むところはあります。

○吉川座長 いっそのこと片仮名だったら。私達はいつも困るときは、emerging diseaseは新興感染症に訳されたけれども、ズーノーシスとか。

○佐藤委員長 もしそうであれば、日本語は仮訳みたいな形でわかるようにしておいたほうがいいと思います。専門の分野の中で定訳がないものを食品安全委員会として、こういうふうにしてしまうのも問題かなと思います。確かにfitnessそのものは適合のほうがいいのですが、中身は適応みたいな気もしたものですから。

○池専門参考人 生存適応のための負担ですよ。

○佐藤委員長 概念はわかるので、それを説明した上で仮訳というか、脚注にすれば、必ずしも全部日本語にしなくてもいいと思います。事務局で工夫をしてみてください。

○大倉課長補佐 わかりました。

○吉川座長 ほかにございますか。

○菅井専門委員 50ページの赤のところはスペルがひっくり返っています。

○大倉課長補佐 失礼しました。片仮名とか、ちょっと御相談させていただきます。ありがとうございます。

○吉川座長 ほかにありますか。もう一回、冷静に読んでみて、もし何かほかのところでもあったら、誤字脱字を含めて、事務局のほうに連絡をいただければと思います。

それでは、ほかにはありますか。

○大倉課長補佐 特にございませませんが、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した。次回のワーキンググループは12月5日月曜日の午後を予定しております。議題等を含めて、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしく願いいたします。

○吉川座長 コリスチンは3回目でしたか。本当にいろいろと御協力をありがとうございました。

以上をもちまして、閉会したいと思います。どうもありがとうございました。

(了)