

(案)

家畜に使用するスルフォンアミドとトリメトプリム  
又はオルメトプリムの配合剤に係る  
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2021年3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

【事務局より】

サルファ剤の単剤と ST・SO 合剤について別個に審議を行っていることから、評価書案を分けてあります。最終的に、1つの評価書「スルフォンアミド系合成抗菌剤」とすることは可能であり、統合する場合、必要なのは修辞上の修正のみとなるため、審議後に統合したものを専門委員及び専門参考人の先生方にコメント照会に付させていただきます。

## 目次

	頁
<審議の経緯> .....	4
<食品安全委員会委員名簿> .....	4
<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿> .....	5
要 約.....	6
I. 評価の経緯及び範囲等.....	7
1. はじめに .....	7
2. 経緯.....	7
3. 評価の範囲.....	7
4. 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. 評価対象スルホンアミド配合剤の名称、化学構造等 .....	9
(1) 名称、化学構造等 .....	9
(2) 評価対象成分の系統.....	11
(3) 使用方法、規制等 .....	11
(4) 使用状況.....	13
2. スルホンアミド配合剤の海外における評価状況等.....	14
(1) 国際機関.....	14
(2) 米国 .....	14
(3) 豪州 .....	15
(4) EU.....	15
3. 対象家畜における ST 合剤等の薬物動態.....	15
(1) スルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬物動態.....	15
(2) スルファモノメトキシシン・オルメトプリムの薬物動態.....	16
4. 抗菌活性 .....	16
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	16
(2) 抗菌スペクトル.....	17
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布 .....	18
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布.....	20
5. スルホンアミド、トリメトプリム及びオルメトプリムに対する薬剤耐性機序及 び薬剤耐性決定因子について.....	22
(1) スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性の基本的機序.....	22
(2) 耐性遺伝子の分布 .....	24
(3) 耐性遺伝子の伝達 .....	25
6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要 性） .....	26

(1) スルホンアミド、トリメトプリム、オルメトプリム及び他の系統の抗生物質との交差耐性.....	26
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性.....	26
(3) スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度 .....	27
7. ハザードの特定に係る検討 .....	28
(1) 黄色ブドウ球菌感染症 .....	30
(2) 大腸菌感染症.....	31
8. ハザードの特定 .....	32
III. 発生評価に関する知見.....	33
1. 畜産現場における ST 合剤耐性の状況.....	33
(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況.....	33
(2) ST 合剤等の使用による耐性の出現.....	34
(3) 家畜分野における ST 合剤耐性に関するその他の知見.....	34
2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報.....	35
(1) 黄色ブドウ球菌及び大腸菌におけるスルホンアミド・トリメトプリム耐性機序及びその遺伝学的情報 .....	35
(2) 突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響 .....	36
(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	36
(4) 多剤耐性等 .....	39
(5) 使用量.....	40
IV. 暴露評価に関する知見.....	41
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量.....	41
2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性 .....	42
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力及び分布状況.....	42
(2) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	44
(3) ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性 .....	46
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 .....	47
4. 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況 .....	48
(1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性 .....	48
(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.....	50
V. 影響評価に関する知見.....	54
1. ハザードを含む当該細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病 .....	54
(1) 黄色ブドウ球菌 .....	54
(2) 大腸菌感染症.....	61
2. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療 .....	64
(1) 治療方針及び第一選択薬 .....	64
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響.....	65

(3) ヒト臨床分野における ST 合剤耐性菌の状況等.....	66
VI. 食品健康影響評価 .....	69
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方 .....	69
2. 発生評価について.....	70
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等） .....	70
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布.....	70
(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） .....	71
(4) 発生評価の結果 .....	72
3. 暴露評価について.....	73
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	73
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況.....	74
(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） .....	74
(4) 暴露評価の結果.....	75
4. 影響評価について.....	76
(1) 当該疾病治療における重要度 .....	76
(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等） .....	76
(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） .....	77
(4) 影響評価の結果 .....	78
5. リスクの推定について .....	80
(1) リスクの推定の考え方 .....	80
(2) リスクの推定の結果.....	81
6. 食品健康影響評価について .....	81
VII. その他の考察.....	81
<別紙 検査値等略称> ※更新中 .....	82
<参照> ※作成中.....	83

## <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（15消安第3979号）
2003年	12月	11日	第23回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年	9月	13日	関係資料の接受
2020年	9月	18日	第28回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	11月	9日	第29回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2021年	1月	22日	第30回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2021年	3月	8日	第31回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

## <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

\* : 2007年2月1日から  
\*\* : 2007年4月1日から

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

\* : 2009年7月9日から  
\* : 2011年1月13日から

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

**<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>**

(2019年10月1日から)

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

**<第28回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

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

**<第29回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

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

**<第30回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

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

**<第31回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

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

## 要 約

スルホンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムの配合剤が家畜に対し、動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」(平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定) に基づき、評価を実施した。

[以下調査会終了後作成]

# 1 I. 評価の経緯及び範囲等

## 2 1. はじめに

3 薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、2003年に農林水産省から要請があった家  
4 畜に使用するスルホンアミド系合成抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関して、「家畜等へ  
5 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  
6 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。）に基づき、「家畜等に  
7 動物用抗菌性物質を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  
8 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  
9 果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照）[【食安](#)  
10 [委\\_2004\\_評価指針](#)

11

## 12 2. 経緯

13 2003年12月8日に、農林水産省から、①飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する  
14 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  
15 き飼料添加物として指定されている抗菌性物質が、飼料添加物として飼料に添加され家畜  
16 等に給与された場合、及び②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  
17 する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第14条第1  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 なされた。

23 この評価要請の対象には、動物用医薬品の主成分であるスルホンアミド系合成抗菌剤  
24 が含まれていた。そのうち、評価要請当時、動物用医薬品の主成分として11成分（スル  
25 ファキノキサリン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファジミジン、ス  
26 ルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルファメトキサゾール、スルファメラジン、  
27 スルファモノメトキシシ、スルフィソゾール及びスルファチアゾール）が該当した。この  
28 うち、令和3年1月現在、トリメトプリム又はオルメトプリムとの配合剤として家畜に使用  
29 可能なスルホンアミドは、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルファメト  
30 キサゾール及びスルファモノメトキシシの4成分である。

31

## 32 3. 評価の範囲

33 スルホンアミドは葉酸代謝拮抗薬であるトリメトプリム又はオルメトプリムと同時に  
34 投与すると、相乗的な抗菌活性が得られることが知られており、スルホンアミド単剤と  
35 して使用されるほか、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシ  
36 シンとオルメトプリム等の組み合わせで配合剤として実用されている（参照）[【農水報告書】](#)[【グ](#)  
37 [ッドマン・ギルマン薬理書](#)。スルホンアミドにトリメトプリム又はオルメトプリムが配  
38 合された配合剤（以下「ST合剤等」という）については、スルホンアミドとトリメトプ  
39 リム又はオルメトプリムが相乗効果を示し、耐性率の動向やヒトの治療薬としての重要性  
40 がスルホンアミド（単剤）とST合剤等で異なることから、スルファンアミド単剤とは



1 別に、ST合剤等を対象として評価を行うこととした。

2 このため、本評価の対象は、ST合剤等とする。

3 なお、現時点で、牛、豚及び鶏の感染症の治療に動物用医薬品として使用可能なST合剤  
4 等は、スルファジメトキシシ・トリメトプリム、スルファモノメトキシシ・オルメトプリ  
5 ム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム及びスルファドキシシ・トリメトプリムで  
6 ある。

7 また、水産動物に使用可能なST合剤等については、知見が十分に集積されていないこと  
8 及びその飼養形態、水産食品の生産・加工工程、ハザードの検討対象となる細菌等が家畜  
9 とは異なることから、本評価の対象とせず、別途評価することとした。

10

#### 11 4. ハザード<sup>1</sup>である薬剤耐性菌の考え方

12 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  
13 質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるか否かを判断する最小発育阻止濃度  
14 (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、その薬剤に対  
15 して耐性であると判断される。

16 薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すように幾つかの異なる考  
17 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  
18 異なる場合がある。

19 したがって、本評価においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌  
20 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  
21 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  
22 のリスクについて総合的に評価することとする。

23 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  
24 の治療に支障をきたす可能性があることと報告されていることから、米国の臨床検査標準協会  
25 (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は薬剤低感受性も考慮す  
26 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  
27 ついては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は  
28 困難であるため、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。

##### 29 ① CLSIにおけるブレイクポイント

30 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 及び抗菌性  
31 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。

32 しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設  
33 定されたものであることから、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっ  
34 ている場合がある。

##### 35 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

36 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、  
37 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

---

<sup>1</sup> ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、ST合剤等を有効成分とする動物用医薬品を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

2 ③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

3 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  
4 た場合にそのピークの間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の  
5 動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基  
6 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  
7 イクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

8

9 II. ハザードの特定に関する知見

10 1. 評価対象スルホンアミド配合剤の名称、化学構造等

11 (1) 名称、化学構造等

12 現時点で家畜に対して使用可能な ST 合剤等を構成する成分の名称、化学構造等を表 1-  
13 1~1-6 に示した。（参照） [KEGG Drug Database] [PubChem] [ChemSpider]

14

15

表 1-1 スルファジメトキシ

一般名	スルファジメトキシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamid
CAS 番号	122-11-2
分子式	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
分子量	310.33
構造式	 D01142

16

17

表 1-2 スルファモノメトキシ

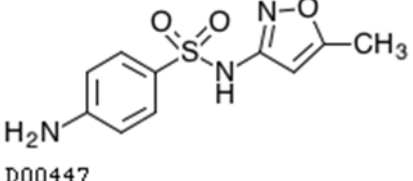
一般名	スルファモノメトキシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(6-methoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	1220-83-3
分子式	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
分子量	280.30
構造式	 D01141

18

19

1

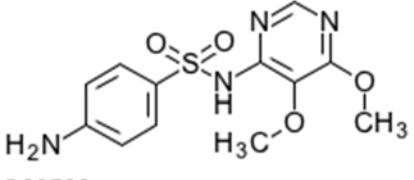
表 1-3 スルファメトキサゾール

一般名	スルファメトキサゾール
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	723-46-6
分子式	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
分子量	253.28
構造式	 <p>D00447</p>

2

3

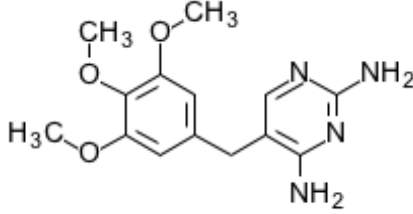
表 1-4 スルファドキシシン

一般名	スルファドキシシン
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(5,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	2447-57-6
分子式	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
分子量	310.33
構造式	 <p>D00580</p> <p style="text-align: right;">KEGG</p>

4

5

表 1-5 トリメトプリム

一般名	トリメトプリム
化学名	5-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine
CAS 番号	738-70-5
分子式	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
分子量	290.32
構造式	 <p>D00145</p>

6

7

1

表 1-6 オルメトプリム

一般名	オルメトプリム
化学名	5-[(4,5-Dimethoxy-2-methylphenyl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine
CAS 番号	6981-18-6
分子式	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
分子量	274.32
構造式	<p style="text-align: center;">D05273</p>

2

3 **(2) 評価対象成分の系統**

4 ST 合剤等について、国内における医薬品医療機器等法に基づくヒト用及び動物用医薬  
5 品としての承認状況を表 2 に示した。(参照) [\[農水報告書\]](#) [\[動薬検\\_動物用医薬品等データ](#)  
6 [ベース\]](#) [\[PMDA\\_医療用医薬品情報検索\]](#)

7

8 表 2 国内における ST 合剤等のヒト用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

成分一般名	ヒト	牛、豚、鶏	水産動物	イヌ・ネコ
スルファジメトキシ・トリメトプリム		○ (豚・鶏)		
スルファトキシ・トリメトプリム		○ (豚)		
スルファメキサゾール・トリメトプリム	○	○ (豚・鶏)		
スルファモノメキシ・オルメトプリム		○ (牛・豚・鶏)	○	
スルファジアジン・トリメトプリム				○

9

10 国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、ST 合剤等の飼料添加剤、飲水添加剤、  
11 注射剤等が承認されている。また、ヒト用医薬品としては、スルファメトキサゾール・ト  
12 リメトプリムのみが使用されている。(参照) [\[農水報告書\]](#) [\[動薬検\\_動物用医薬品等データ](#)  
13 [ベース\]](#) [\[PMDA\\_医療用医薬品情報検索\]](#)

14

15 **(3) 使用方法、規制等**

16 動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。  
17 以下「使用規制省令」という。）において、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を  
18 使用する際の使用基準を定め、対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間  
19 等を規定している。

20 ST 合剤等を有効成分とする動物用医薬品は、牛、豚及び鶏の呼吸器病、消化器病等に使  
21 用される。使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物並びに承認製剤の有効菌種は表 3

1 のとおりである。なお、有効菌種については適応症に基づいて想定されるものである。(参  
 2 照) [\[農水報告書\]\[動薬検\\_動物用医薬品等データベース\]](#)

3  
 4

表3 ST合剤等の使用方法等 [岡村専門委員指摘](#)

評価対象成分	投与経路 <sup>2)</sup>	対象動物 <sup>3)</sup>			有効菌種等								
					グラム陽性菌	グラム陰性菌						その他	
		牛	豚	鶏	レンサ球菌	パストツレラ	(パストツレラ) マンヘミア	アビバクテリウム (ヘモフィルス)	アクチノバチルス (ヘモフィルス)	ボルデテラ	大腸菌	サルモネラ	原虫
スルファジメトキシム・トリメプリーム	経口		○	○							○		○
<a href="#">スルファドキシム・トリメプリーム</a>	<a href="#">注射</a>		○					○		○			
スルファメキサゾール・トリメプリーム	経口		○	○	○			○		○			○
<a href="#">スルファモメキシム・オルトプリーム</a>	<a href="#">経口</a>	○	○	○		○	○	○	○	○			○

- 5 1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、現在承認薬がないものを除く。  
 6 2) 経口には飼料添加剤、飲水添加剤及び強制経口投与剤がある。  
 7 3) 製剤によって、豚での使用可能な月齢等が定められている。牛は搾乳牛を除く。鶏は産卵鶏を除く。

8

9 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に指  
 10 定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとさ  
 11 れている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行した  
 12 りする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使  
 13 用には必ず獣医師の関与が義務付けられている。(参照) [\[農水報告書\]](#)

14 ST合剤等について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上  
 15 の注意」は以下のとおりである。(参照) [\[農水省\\_2009\\_通知\]](#)

- 16 ① 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。  
 17 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。  
 18 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。  
 19 ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。  
 20 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

21 また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農  
 22 林水産省が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  
 23 本的な考え方」を公表している。(参照) [\[農水省\\_2013\\_慎重使用\]](#)

24

1 (4) 使用状況

2 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の推定年間販売量を表 4 に示  
 3 した。なお、スルファジメトキシシ及びスルファモノメトキシシは単剤としても使用されて  
 4 いることから、これら 2 成分については単剤としての販売量も含んでいる。スルファジメ  
 5 トキシシ及びスルファモノメトキシシの動物用医薬品としての販売量について、単剤及び配  
 6 合剤全体に占める ST 合剤等の割合は、スルファジメトキシシでは 0.0~34.8%、スルファ  
 7 モノメトキシシでは 8.5~14.5%である (表 5)。残るスルファドキシシ及びスルファメト  
 8 キサゾールはトリメトプリムとの配合剤としてのみ使用されている。(参照) [\[農水報告書\]](#)  
 9 [\[動薬検\\_販売高年報\]](#)

10

11 表 4 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の推定年間販売量 (原末  
 12 換算) (kg)

動物種	成分 <sup>1)</sup>	原末換算量(kg)/年									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
肉用牛	SMMX	6,769.4	4,674.7	5,427	3,140.4	3,827.5	3635	3,748.8	4,115.4	4,119.7	4,191.1
	計	6,769.4	4,674.7	5,427	3,140.4	3,827.5	3635	3,748.8	4,115.4	4,119.7	4,191.1
乳用牛	SMMX	6,746.2	4,787.6	5,393.2	3259	4,216.6	3,936.6	4,088	4,631.7	4,596.7	4,718.5
	計	6,746.2	4,787.6	5,393.2	3259	4,216.6	3,936.6	4,088	4,631.7	4,596.7	4,718.5
豚	SDMX	2,218.4	808.6	963.1	1,370.8	1,075.1	1,186.7	767.1	965.7	1,204.9	1,006.4
	SMMX	17,896.3	11,601.4	10,014.7	10,127.9	9,540.4	8,696.7	8,539.6	9,167.9	9,475.9	9,782.7
	SD	542.9	306.2	401.3	332.4	323.5	311.7	297.4	341.8	324.7	296.8
	SMXZ	69,536.7	55,138.6	53,091.9	56,077.1	60,074.3	48,808.2	47,998.3	45,843.6	53,086.9	48,698.5
	計	90,194.3	67,854.8	64,471.0	67,908.2	71,013.3	59,003.3	57,602.4	56,319.0	64,092.4	59,784.4
肉用鶏	SDMX	1,350.5	1,529.4	1,186.1	440.4	256.9	228	124.7	327.8	210.3	188.8
	SMMX	3,459.7	2,237.3	829.8	2,043.9	1,856.1	1,777.9	1,823.0	1,910.8	1,891.3	1,878.8
	SMXZ	2,592.4	791.7	2,562.2	3,632.3	4,143.1	11,365.4	9,696.0	5,723.8	4,177.3	3,313.2
	計	7,402.6	4,558.4	4,578.1	6,116.6	6,256.1	13,371.3	11,643.7	7,962.4	6,278.9	5,380.8
採卵鶏 <sup>2)</sup>	SDMX	574.4	315.3	228.7	257.7	72.5	270.2	92.9	0.0	182.7	100.8
	SMMX	2,547.3	1,639	314.3	1,470.8	1,328.6	1,273.2	1,302.7	1,322.8	1,317.6	1,252.5
	SMXZ	4,117.3	622.1	3,932.7	4,014.6	4,833.6	2,967.6	2,529.4	1,431.0	754.2	525.9
	計	7,239.0	2,576.4	4,475.7	5,743.1	6,234.7	4,511.0	3,925.0	2,753.8	2,254.5	1,879.2
合計	SDMX	5,166.5	3,580.5	3,249.6	2,952.1	2,123.4	2,492.6	1,553.8	1,663.7	1,982.8	1,709.9
	SMMX	39,942.1	26,620.9	22,470.4	21,361.2	21,960.8	20,457.8	20,669.2	22,407.6	22,591.9	22,964.6
	SD	542.9	306.2	401.3	332.4	323.5	311.7	297.4	341.8	324.7	296.8
	SMXZ	76,246.4	56,552.4	59,586.8	63,724.0	69,051.0	63,141.2	60,223.7	52,998.4	58,018.4	52,537.6
	総計	121,897.9	87,060.0	85,708.1	88,369.7	93,458.7	86,403.3	82,744.1	77,411.5	82,917.8	77,508.9
動物 <sup>3)</sup> に使用される抗生物質・合成抗菌剤 <sup>4)</sup> の総計		848,764	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	<a href="#">824,567</a>

13 [SDMX](#)[SDDX](#) : スルファジメトキシシ、[SMMX](#) : スルファモノメトキシシ、[SD](#) : スルファドキシシ、[SMXZ](#) :  
 14 スルファメトキサゾール。

15 1) スルファジメトキシシ及びスルファモノメトキシシについては単剤の販売高を含む。

16 2) 採卵鶏の育成段階で用いられる。

17 3) 水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

18 4) 「動物用医薬品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」から  
 19 駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

20

1 表5 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるスルホンアミド系合成抗菌剤に  
2 占める ST 合剤等の割合

成分		原末換算量(kg)/年									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
単剤	SDMX	4754.1	3564.7	3236.5	2180.7	1995.2	1667.9	1311.9	1151.5	1597.3	1288.6
配合剤	SDMX-GP	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SDMX-TMP	916.1	0.0	0.0	859.0	243.0	900.0	309.9	604.8	396.4	445.0
	SDMX-PMM	64.4	50.4	40.8	37.6	45.2	21.6	32.0	25.0	11.6	0.0
SDMX-TMP の割合		16.0%	0.0%	0.0%	27.9%	10.6%	34.8%	18.7%	34.0%	19.8%	25.7%
単剤	SMMX	42138.8	29820.7	27064.3	25123.8	26506.6	25661.3	24376.3	27363.6	26167.4	23892.0
配合剤	SMMX-OPM	3916.7	3344.4	3539.0	3278.7	3310.0	3519.6	3596.6	4120.5	4088.6	4037.7
SMMX-OPM の割合		8.5%	10.1%	11.6%	11.5%	11.1%	12.1%	12.9%	13.1%	13.5%	14.5%

3 GP：グリカルピラミド、OPM：オルメトプリム、PMM：ピリメタミン、[SDMXSDDX](#)：スルファジメトキシ  
4 シン、SMMX：スルファモノメトキシシン、TMP：トリメトプリム

5  
6 ST 合剤等の販売量としては、最も多いスルファメトキサゾール・トリメトプリムが約  
7 52.5～76.2 t/年、次いでスルファモノメトキシシン・オルメトプリムが約 3.3～4.1 t/年であ  
8 り、スルファジメトキシシン・トリメトプリム及びスルファドキシシン・トリメトプリムはい  
9 ずれも 1 t/年以下であった。

10 スルファメトキサゾール・トリメトプリムについては、豚用の販売量の占める割合が高  
11 く、2018 年では約 9 割が豚用であり、残り 1 割が肉用鶏及び卵用鶏用に販売されている。  
12 2009 年と 2018 年の販売量を比較すると減少しているが、2010 年以降は年による変動は  
13 あるものの概ね横ばいであった。

14 スルファモノメトキシシン・オルメトプリムの販売量は、2009 年から 2018 年にかけて、  
15 概ね横ばいであった。

## 17 2. スルホンアミド配合剤の海外における評価状況等

### 18 (1) 国際機関

#### 19 ① WHO

20 WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、スルホンアミド系合成  
21 抗菌剤、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤（葉酸代謝拮抗薬）及びそれらの合剤の重要性を  
22 「Highly important antimicrobials」としている。その根拠としては、ヒトにおける重篤  
23 な細菌感染症の治療に用いられる唯一又は治療に使用可能な限られた抗菌性物質には該当  
24 しないが、家畜等のヒト以外に由来する大腸菌 (*Escherichia coli*) 等の腸内細菌科細菌感  
25 染症になる可能性があるためとしている。ただし、特定の地理的条件下では急性細菌性髄  
26 膜炎、全身性の非チフス性サルモネラ感染症及びその他の感染症に対する限られた治療薬  
27 の一種となる可能性があるとしてされている。(参照) [\[WHO\\_2019\\_AGISAR\]](#)

#### 29 (2) 米国

30 米国食品医薬品庁 (FDA) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおい  
31 て、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤はランク付けの対象としていないが、スルファメ  
32 トキサゾール・トリメトプリム合剤は *Pneumocystis jirovecii* 感染症の唯一若しくは限定  
33 的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically

1 important」としている。(参照) [\[FDA/CVM\\_2003\\_USGI#152\]](#)

### 3 (3) 豪州

4 豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州におけるヒト用抗菌性物質  
5 の重要度ランク付けにおいて、スルホンアミド系合成抗菌剤はヒトの医療において耐性  
6 化が進行しても他系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を [3段階](#)  
7 [評価の1番下である](#)「Low Importance」としている。また、スルファメトキサゾール・ト  
8 リメトプリム合剤を利用可能な代替薬の数が「Low Importance」にランク付けされる抗菌  
9 性物質よりも少ないとして、その重要度を [3段階評価のうち真ん中の](#)「Medium  
10 [Importance](#)」としている。(参照) [\[ASTAG\\_2015\]](#)

### 12 (4) EU

13 [欧州医薬品庁 \(EMA\) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、](#)  
14 [スルホンアミド、ジヒドロ葉酸還元酵素 \(dihydrofolate reductase : DHFR\) の競合阻害](#)  
15 [薬及びその配合剤については、配合剤として尿路感染症、呼吸器感染症、黄色ブドウ球菌](#)  
16 [に \(\*Staphylococcus aureus\*\) による皮膚感染症等の治療に用いられ、腸内細菌科細菌及び黄](#)  
17 [色ブドウ球菌がハザードとなり得る菌種とされているが、その分類は4段階中最もリスク](#)  
18 [が低い「カテゴリーD」としている。「カテゴリーD」には、ヒト用及び動物用医薬品にお](#)  
19 [いて代替薬が存在し、多剤耐性遺伝子によって最もリスクが高い「カテゴリーA」に含ま](#)  
20 [れる抗菌性物質に対する耐性を選択しない抗菌性物質が含まれる。一方で、スルホンア](#)  
21 [ミド及びトリメトプリムに対する耐性は、主に各それぞれ薬剤の標的酵素の変異体をコー](#)  
22 [ドする耐性遺伝子の水平伝播により、広く急速に拡大してきているとしている。\(参照\)](#)  
23 [\[EMA 2019\]](#)

#### 25 【事務局より】

26 第30回WGで口頭で御紹介したEUの重要度ランクに関する情報を追記しております。

### 28 3. 対象家畜におけるST合剤等の薬物動態

#### 29 (1) スルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬物動態

30 スルファメトキサゾール・トリメトプリムを飼料添加により継続的に投与すると、薬剤  
31 の血中濃度はそれぞれ投与6時間後に最高となり、それ以降の投与期間中、両薬剤は治療  
32 に必要な一定濃度を保持する。また、体内各組織への分布もほぼ良好であり、残留期間は  
33 あまり長くないとされている。スルファメトキサゾール以外のサルファ剤とトリメトプリ  
34 ムの配合剤の性状も大きな違いは無いが、残留期間が長いものもある。(参照) [\[農水省経](#)  
35 [営局\\_家畜共済における抗菌性物質の使用指針 H26\]](#)

36 子豚に、1%の割合でスルファメトキサゾール・トリメトプリム (150g中にスルファ  
37 メトキサゾール 5g及びトリメトプリム 1gを含有) を混合した飼料を72時間連続投与し  
38 た際の血中濃度は、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムとも投与6時間後にほぼ  
39 最高濃度に達し、投薬終了時まで同程度の濃度を維持した。また、同じ飼料を子豚に7



1 日間連続投与した際の組織内濃度分布及び残留を測定した。連続投与終了直後の組織内濃  
2 度分布は、スルファメトキサゾールで血漿>腎臓>胃>筋肉≒心臓>脾臓≒小腸>肝臓≒  
3 脂肪の順に高く、トリメトプリムで腎臓>肝臓>脾臓≒胃≒心臓>小腸≒筋肉>血漿>脂  
4 肪の順に高かった。投与終了後3日でスルファメトキサゾール、トリメトプリムともに  
5 各組織中濃度は検出限界以下となった。排泄については、ラットにスルファメトキサゾー  
6 ル・トリメトプリムを経口投与した時、スルファメトキサゾールは48時間以内に約82%  
7 が、トリメトプリムは72時間以内に約80%が、それぞれ尿中に排泄された。(参照)  
8 [S171\_中元\_1986\_家畜抗菌会報]

9

## 10 (2) スルファモノメトキシシ・オルメトプリムの薬物動態

11 スルファモノメトキシシ・オルメトプリムの強制経口投与後の両薬剤の血中濃度は4~  
12 6時間後に最高となり、オルメトプリムは24時間で消失するが、スルファモノメトキシ  
13 シンは48時間まで持続する。体内分布はスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤  
14 と大差無く、残留期間はあまり長くないとされている。(参照) [農水省経営局\_家畜共済  
15 における抗菌性物質の使用指針 H26]

16 鶏に、スルファモノメトキシシ・オルメトプリム (80 mg/kg 体重) を1回強制経口投  
17 与し、その後の血中濃度を測定した。スルファモノメトキシシの血中濃度は投与後6~9  
18 時間でピークに達し、以後直線的に減少した。オルメトプリムの血中濃度は投与後4時間  
19 でピークに達し、投与後24時間で定量限界以下となった。スルファモノメトキシシ・オ  
20 ルメトプリム添加 (600ppm) 飼料を鶏に5日間投与した際の組織内濃度分布及び残留を測  
21 定した。連続投与終了直後の濃度分布は、スルファモノメトキシシで腎臓>血清>筋肉>  
22 肝臓>脂肪の順に高く、オルメトプリムで腎臓・肝臓>血清>筋肉>脂肪の順に高かつ  
23 た。スルファモノメトキシシ、オルメトプリムいずれも投薬終了後速やかに体内から消失  
24 し、48時間でいずれの部位からも検出されなかった。(参照) [S172\_高島\_1986\_家畜抗  
25 菌会報]

26

## 27 4. 抗菌活性

### 28 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

29 細菌の葉酸代謝経路において、スルフォンアミドはジヒドロプテロイン酸合成酵素  
30 (dihydropteroate synthase : DHPS) に対する競合阻害薬として作用し、静菌作用を示  
31 す。一方、トリメトプリム及びオルメトプリムはジヒドロ葉酸還元酵素 (dihydrofolate-  
32 reductase : DHFR) に対する競合阻害薬として作用する。スルフォンアミドとトリメト  
33 プリム又はオルメトプリムを同時に投与すると、葉酸の前駆体からテトラヒドロ葉酸を合  
34 成する経路を逐次遮断することで、相乗的な殺菌作用を示す。このことから、スルファメ  
35 トキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシとオルメトプリム等を混合し、  
36 ST 合剤、SO 合剤等として実用されている。(参照) [グッドマン・ギルマン薬理書] [農水  
37 省経営局\_家畜共済における抗菌性物質の使用指針 H26]

38

1 (2) 抗菌スペクトル

2 スルホンアミド系合成抗菌剤は、グラム陽性菌 (黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus-*  
3 *aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Bacillus anthracis*、  
4 *Clostridium perfringens*、*Actinomyces* 及び *Nocardia* 属菌) 及びグラム陰性菌 (腸内細  
5 菌科細菌、*Haemophilus influenzae*、*Pasteurella* 属菌) に対して抗菌作用を示す。一  
6 方、*Mycobacterium* 抗酸菌、*Treponema*、*Coxiella*、*Mycoplasma* 及び、*Leptospira* 属  
7 菌及びや腸球菌はスルホンアミド系合成抗菌剤に耐性を示す **荒川専門委員指摘**。

8 [Veyssier\_2005\_Antimicrobial Agents]

9 トリメトプリム系合成抗菌剤は、グラム陽性菌 (黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus-*  
10 *aureus*、*S.treptococcus pyogenes*、*S.treptococcus pneumoniae*、腸球菌 *Enterococcus-*  
11 *spp.* 及び *Corynebacterium diphtheriae*) 及びグラム陰性菌 (ほとんどの腸内細菌科細  
12 菌、*Neisseria spp.*、*Bordetella pertussis*、*H.aemophilus influenzae*、*Neisseria spp.*、  
13 *Legionella spp.* 及び *Chlamydia* 属菌) に対して抗菌作用を示す。一方、緑膿菌  
14 (*Pseudomonas aeruginosa*)、*Moraxella catarrhalis*、*Acinetobacter spp.*、*Moraxella*  
15 *catarrhalis*、*Neisseria spp.*、*Brucella*、*Campylobacter*、*Nocardia spp.*、  
16 *Actinomyces*、*Mycobacterium* 抗酸菌、*Bacteroides spp.*、*Clostridium spp.* 及び  
17 *Treponema* 属菌はトリメトプリムに自然耐性を示す **荒川専門委員指摘**。(参照)

18 [Veyssier\_2005\_Antimicrobial Agents] [Huovinen\_1987\_AAC]

19

20 【事務局より】

21 荒川専門委員より御指摘をいただき、評価書を通して菌種名の記載方法を統一するよう修  
22 正しております。

23

24 トリメトプリム系合成抗菌剤とスルホンアミド系合成抗菌剤の併用による抗菌作用の  
25 相乗効果は対象菌が両剤に感性であって、対象菌に対するそれぞれの MIC の比で作用す  
26 る場合にみられる。(参照) [Veyssier\_2005\_Antimicrobial Agents]

27 ST 合剤等の参照菌株 (家畜の病原細菌を含む) に対する 最小発育阻止濃度 (MIC) を表  
28 6 に示した。

29

1

表 6 参照菌株に対する ST 合剤等の抗菌スペクトル

薬剤 <sup>1)</sup>	菌種	株名	MIC (mg/L) <sup>2)</sup>	参考文献
SMX- TMP (19:1)	<i>Escherichia coli</i>	ATCC25922	0.015~0.12	[Gieseke_2012_D is Aquat Org]
	<i>Aeromonas salmonicida</i>	ATCC 33658	0.03~0.12	[Gieseke_2012_D is Aquat Org]
	<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247	0.06~0.25	[Fuchs_1997_JC M]
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC 27090	0.015~0.06	[McDermott_2001 _JCM]
	<i>Histophilus somni</i>	ATCC 700025	0.015~0.125	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	16	[Peeters_2009_JA C]
	<i>Burkholderia cepacia</i>	LMG 1222	8	
	<i>B. cenocepacia</i>	LMG 16656	>128	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.06~0.125
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	0.125~0.25	[Fuchs_1997_JC M]
<a href="#">SDMX</a>	<i>E. coli</i>	ATCC25922	0.12~0.5	[Gieseke_2012_D is Aquat Org]
<a href="#">SDDX</a> - OMP (19:1)	<i>A. salmonicida</i>	ATCC 33658	0.06~0.25	

2 SMX：スルファメトキサゾール、[SDMX](#)[SDDX](#)：スルファジメトキシシ、TMP：トリメトプリム、OMP：オ  
3 ルメトプリム

4 1)：かっこ内は配合比を表す。2)：MICはTMP又はOMPの濃度で示す。

5

### 6 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

7 ST 合剤等は、牛、豚及び鶏に対して、[II. 1. (3)]の表 3 に記載したとおり、動物  
8 用医薬品の承認を取得しているが、適応症から想定される対象菌種は、牛では、  
9 *Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* 等 (肺炎)、豚では、大腸菌等 (細菌性  
10 下痢症)、*Bordetella bronchiseptica* (萎縮性鼻炎)、*Actinobacillus pleuropneumoniae* (豚  
11 胸膜肺炎)、*P. multocida*、*Glaesserella parasuis* 等 (肺炎)、*Streptococcus suis* (レンサ  
12 球菌感染症) 鶏では、*Avibacterium paragallinarum* (伝染性コリーザ)、大腸菌 (大腸菌  
13 症) がある。(参照) [農水報告書] [動薬検\_動物用医薬品等データベース]

14 ST 合剤等が対象とする牛、豚及び鶏の病原菌の一部について、国内における病畜由来野  
15 外分離株の感受性を表 7 に示した。

16

1

表 7 国内における病畜由来野外株に対する ST 合剤等の MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	使用薬剤*	MIC (μg/mL)			参考文献
						範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2010	病畜	53	ST	0.125~2	0.125	0.25	[動薬検_DB]
		2011	病畜	65	ST	0.125~2	0.125	1	[動薬検_DB]
豚	<i>Pasteurella multocida</i>	1986	肺病変	17	ST	0.8~6.3	3.2	6.3	S30 [阪野_1990_家畜抗菌会報]
		1987~1988	鼻腔	75	ST	≤0.2~12.5	0.8	6.3	S30
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1986	病畜	23	ST	0.1~0.78	0.39	0.78	S92 [東出_2000_日獣大研報]
		1992	病畜	49	ST	0.2~12.5	1.56	6.25	S93 [古谷_1994_畜産の研究]
	<i>Glaesserella (Haemophilus) parasuis</i>	1972~1974	健康畜・病畜鼻腔	52	SO	0.2~3.13	0.78	3.13	S44 [天野_1996_日獣会誌]
		1973~1975	病畜	7	SO	0.78	0.78	0.78	S44
	<i>Streptococcus suis</i>	1987~1996	健康畜・病畜	689	ST	≤0.025~≥3.12	0.2	1.57	S69 [Kataoka_2000_JVMS]
		1988~1990	病畜	25	SO	0.39~12.5	0.78	12.5	S65 [天野_1993_日獣会誌]
		2004~2007	心内膜炎	16	ST	≤0.12~0.5	0.25	0.5	[Ichikawa_2020_JVMS]
	2014~2017	心内膜炎・扁桃	98		≤0.12~≥16	0.5	4		
鶏	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960~1980年代	病畜	24	ST	1.56~3.13	3.13	3.13	S71 [高橋_1990_日獣会誌]

2

\*: ST は、スルファメトキサゾール又はスルファクロルピリダジンとトリメトプリムの配合剤、SO は、スル

3

ファモノメトキシムとオルメトプリムの配合剤を示す。

4

1 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

2 現在、国内で ST 合剤等を使用している家畜は牛、豚及び鶏であり、それらに由来する  
3 主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクタ  
4 ー及びサルモネラがある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な菌種は、グラ  
5 ム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

6  
7 ① JVARM：と畜場・食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリング

8 JVARM<sup>2</sup>の調査の結果のうち、2012～2017 年度に国内のと畜場・食鳥処理場において  
9 家畜から分離された大腸菌及びサルモネラに対するスルファメトキサゾール・トリメトプ  
10 リム合剤の MIC を表 8 及び表 9 に示した。(参照) [\[動薬検 JVARM\]](#)

11 大腸菌では、牛由来株の耐性率は低く (2.0～5.3%)、豚及び肉用鶏由来株の耐性率は牛  
12 由来株と比較すると高く推移 (豚：23.6～34.4%、肉用鶏：24.8～34.7%) していたが、耐  
13 性率の明らかな上昇はみられない (表 8)。

14 サルモネラでは、肉用鶏のみが分離対象となっており、耐性率は 2012 年から 2014 年  
15 にかけて 31.9%から 51.6%と上昇し、その後は 50%以上の耐性率で推移している (表 9)。  
16 なお、2017 年度に国内の農場において健康な牛及び豚から分離されたサルモネラに対す  
17 るスルファメトキサゾール・トリメトプリーム合剤の MIC が測定されているが、耐性率は  
18 牛で 3.4%、豚で 25.0%であり、大腸菌の耐性率と同程度であった。(参照) [\[動薬検 JVARM\]](#)

19  

---

<sup>2</sup> JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制 (2000～2003 年度：第 1 クール、2004～2007 年度：第 2 クール) で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制 (2008～2009 年度：第 3 クール、2010～2011 年度：第 4 クール、2012～2013 年度：第 5 クール、2014～2015 年度：第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。(参照 59)

1 表 8 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対するスルファ  
 2 メトキサゾール・トリメトプリム合剤の MIC

動物種	項目	年度					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8
	MIC <sub>50</sub>	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12
	MIC <sub>90</sub>	9.5/0.5	9.5/0.5	19/1	4.75/0.25	19/1	4.75/0.25
	耐性株数	5	10	14	8	14	5
	耐性率(%)	2.0	2.9	5.3	2.9	5.4	2.0
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8
	MIC <sub>50</sub>	≤2.38/0.12	4.75/0.25	4.75/0.25	≤2.38/0.12	9.5/0.5	≤2.38/0.12
	MIC <sub>90</sub>	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	46	34	32	29	26	22
	耐性率(%)	23.6	26.8	34.4	30.2	28.9	26.5
肉用鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8
	MIC <sub>50</sub>	4.75/0.25	4.75/0.25	4.75/0.25	≤2.38/0.12	9.5/0.5	≤2.38/0.12
	MIC <sub>90</sub>	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	33	53	52	52	45	52
	耐性率(%)	24.8	31.9	30.2	28.3	28.5	34.7

3 MIC の単位は µg/mL。ブレイクポイントは 76/4 µg/mL。

4  
 5 表 9 食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラに対するスルファメトキサゾール・ト  
 6 リメトプリム合剤の MIC

動物種	項目	年度					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8
	MIC <sub>50</sub>	≤2.38/0.12	19/1	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	MIC <sub>90</sub>	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	30	57	66	71	59	62
	耐性率(%)	31.9	48.3	51.6	57.7	56.7	55.4

7 MIC の単位は µg/mL。ブレイクポイントは 76/4 µg/mL。

8

1 5. スルホンアミド、トリメトプリム及びオルメトプリムに対する薬剤耐性機序及び薬  
2 剤耐性決定因子について

3  
4 スルホンアミド並びにトリメトプリム及びオルメトプリムは、それぞれが異なる耐性  
5 機序をもつことから、以下にそれぞれの耐性機序を記す。スルホンアミドに対する耐性  
6 及びトリメトプリム又はオルメトプリムに対する耐性を重複して獲得したものが ST 合剤  
7 等に対する耐性を獲得すると推定される。ST 合剤は葉酸合成経路のそれぞれ異なる段階  
8 に作用する 2 種類の薬を同時に投与することにより相乗的な抗菌活性を期待する製剤であ  
9 る。トリメトプリムはグラム陽性菌及び陰性菌の指標菌に広い抗菌活性を示す。ST 合剤は  
10 指標菌のスルファメトキサゾール感性菌及び耐性菌に感性レベルまで相乗効果を示す (参  
11 照) [IF\_バクタ]。一方、トリメトプリムに対する MIC が比較的高値の菌 (大腸菌:>5 µg/ml、  
12 H. influenzae : 12.5 µg/ml、S. marcescens : 50 µg/ml) 及び適応外の P. aeruginosa (MIC  
13 1,000 µg/ml) に対し ST 合剤の MIC は相乗効果を示さないことから ST 合剤はそれぞれの  
14 薬に耐性の菌に対しては抗菌活性を示さないことが推測される  
15 [Veyssier 2005 Antimicrobial Agents] 第 30 回 WG。【ただし、ST 合剤等は、葉酸合成経  
16 路の複数の段階に作用する薬を複数同時に投与することにより、相乗的な抗菌活性を期待  
17 する製剤であることから、それぞれが耐性を獲得したとしても加算的に作用するとは限ら  
18 ない。】

19  
20 【事務局より】

21 第 30 回 WG で池先生より御提案いただいた文案に修正しております。

22  
23 なお、トリメトプリムとオルメトプリムは共に DHFR に対する競合阻害薬として作用  
24 するため、オルメトプリムの耐性機序は、トリメトプリムと同様と推察される。

25  
26 (1) スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性の基本的機序

27 細菌のスルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性は主に①透過性バリアー及び  
28 薬剤排出ポンプ、②自然耐性を示す標的酵素、③標的酵素の調節性変化、④標的酵素の突  
29 然変異及び組み換え変異及び⑤薬剤耐性標的酵素による獲得耐性の、5つの機序によるこ  
30 とが知られている。

31  
32 ①透過性バリアー及び薬剤排出ポンプ

33 *Klebsiella pneumoniae* や *Serratia marcescens* では、膜透過性の障害のスルホンア  
34 ミド及びトリメトプリム耐性への関与が報告されている。(参照) [Huovinen\_2001\_Clin  
35 Infect Dis] [Huovinen\_1995\_AAC]

36 また、緑膿菌では多剤排出機構である MexAB/OprM が (参照)  
37 [Kohler\_1996\_AAC]、*Stenotrophomonas maltophilia* では薬剤排出ポンプである  
38 SmeDEF、SmeOP-TolCsm、SmeYZ 及び SmeVWX が (参照) [Huang\_2013\_JAC]

1 [Lin\_2015\_AAC] [Sanchez\_2015\_AAC] [Sanchez\_2018\_AAC]、それぞれスルホンア  
2 ミド・トリメトプリム耐性に関与することが報告されている。

### 3 4 ②自然耐性を示す標的酵素

5 DHFR がトリメトプリムに対して低親和性を示す場合、宿主細菌には自然耐性が付与  
6 される。そのような DHFR を保有する細菌として *Clostridium*、*Neisseria*、*Brucella*、  
7 *Bacteroides* や *Moraxella* 属菌がある (参照) [Quintiliani\_1999\_Manual of Clinical  
8 Microbiology]。なお、DHFR をコードする *folA* 遺伝子を保有しない *Campylobacter* や  
9 *Helicobacter* はトリメトプリムに自然耐性を示す。(参照) [myllykallio\_2003\_Trends  
10 Microbiol] [Gibree1\_1998\_AAC] [Karmali\_1981\_AAC]

### 11 12 ③標的酵素の調節性変化

13 DHPS の基質となる PABA の産生量の増加によってスルホンアミド耐性が生じるこ  
14 とが報告されている (参照) [Landy\_Science\_1947]。また、トリメトプリム耐性大腸菌  
15 において、*folA* 遺伝子のプロモーターや Shine-Dalgarno 配列等の変異に伴う DHFR の  
16 過剰産生が認められている (参照) [Huovinen\_1987\_AAC] [Smith\_1982\_Mol Gen  
17 Genet\_Abst] [Flensburg\_1984\_J Bacteriol] [Flensburg\_1987\_Eur J Biochem]。

### 18 19 ④標的酵素の突然変異及び組み換え変異

20 染色体上の DHPS をコードする *folP* 遺伝子の変異によってスルホンアミド耐性が生  
21 じることが大腸菌 *E. coli*、黄色ブドウ球菌 *S. aureus*、*Staphylococcus haemolyticus*、  
22 *Campylobacter jejuni* 及び *Helicobacter pylori* で認められており、同様に *folA* 遺伝子変  
23 異によるトリメトプリム耐性が黄色ブドウ球菌 *S. aureus* 及び *S. treptococcus-*  
24 *pneumoniae* で認められている (参照) [Huovinen\_2001\_Clin Infect Dis]。また、*S.*  
25 *pneumoniae* ではアミノ酸 2 残基の重複によって DHPS の三次構造が変化してスルホン  
26 アミド耐性が生じることが報告されている (参照) [Padayachee\_1999\_AAC]。その他、  
27 *Neisseria meningitidis* では、本来の感受性 DHPS と水平伝播によって獲得された耐性  
28 DHPS との間での組換えによってスルホンアミド耐性が生じると考えられている (参  
29 照) [Huovinen\_2001\_Clin Infect Dis]。

### 30 31 ⑤薬剤耐性標的酵素による獲得耐性

32 伝達性のスルホンアミド耐性遺伝子として DHPS 代替酵素をコードする *sul1*、  
33 *sul2*、*sul3* 及び *sul4* が (参照) [Skold\_Vet Res\_2001] [Perreten\_AAC\_2003]  
34 [Yun\_Science\_2012] [Razzavi\_Microbiome\_2017]、トリメトプリム耐性遺伝子として  
35 DHFR 代替酵素をコードする 40 種類以上の *dfr* 遺伝子が (参照) [van Duijkeren\_  
36 2018\_ARBLCA]、それぞれ報告されている。

37 グラム陰性菌にみられる *dfr* 遺伝子は構造上の違いで区別される *dfrA* と *dfrB* に加えて  
38 *dfrI* が報告されており、グラム陽性菌の伝達性トリメトプリム耐性遺伝子として *dfrC*~  
39 *dfrG* 及び *dfrK* 遺伝子が報告されている。(参照) [van Duijkeren\_2018\_ARBLCA]  
40 [NCBI GenBank]



1 また、環境由来のスルホンアミド分解細菌の一種である *Microbacterium*-属菌 spp.  
2 のゲノム配列中に見いだされるフラビン依存性モノオキシゲナーゼをコードする *sulX* 遺  
3 伝子及びフラビン還元酵素をコードする *sulR* 遺伝子がスルホンアミド耐性を付与こと  
4 が示唆されている。(参照) [Kim\_Environ Int\_2019]

## 6 (2) 耐性遺伝子の分布

7 伝達性スルホンアミド耐性遺伝子として *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* が、トリメト  
8 プリム耐性遺伝子として *dfrA*、*dfrB* 等がそれぞれ知られており、グラム陰性菌及びグラ  
9 ム陽性菌のプラスミド、トランスポゾン、インテグロン等の可動性遺伝因子 (MGE) から  
10 検出されている。

11 *sul1* 遺伝子は多くの場合、クラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つとして可変領域内  
12 の他の薬剤耐性遺伝子とともに見出される (参照) [Radstrom\_1991\_AAC]  
13 [Swedberg\_1980\_J Bacteriol] [Sundstrom\_1988\_Mol Gen Genet\_Abst]。 *sul2* 遺伝子は  
14 トランスポゾン Tn5393 に関連したストレプトマイシン耐性遺伝子 *strAB* とともに接合  
15 伝達性あるいは非接合伝達性プラスミド上に見いだされることが多い (参照)  
16 [Enne\_2001\_Lancet\_Abst] [van Treeck\_1981\_AAC] [Radstrom\_1988\_AAC]  
17 [Swedberg\_1980\_J Bacteriol]。 *sul3* 遺伝子は大腸菌の接合性プラスミド上で初めて検出  
18 され、スイスの豚由来大腸菌に広く分布することが報告されているほか、ヒト臨床由来及  
19 び豚以外の家畜由来大腸菌ならびに家畜及び食品由来サルモネラからも検出されている  
20 (参照) [Perreten\_2003\_AAC] [Grape\_2003\_JAC] [Guerra\_2003\_JAC] [Guerra\_  
21 2004\_AAC]。 *sul4* 遺伝子は河川堆積物からのクラス 1 インテグロン関連遺伝子として見  
22 いだされたが、病院排水及び臨床由来大腸菌、サルモネラ並びにコレラ菌からも検出され  
23 ている (参照) [Marathe\_2019\_Microbiome] [Xu\_2020\_Mol Cell Probes] [Sharif\_2020\_  
24 Pediatr Infect Dis J\_Abst]。

25 *dfrA* 及び *dfrB* 遺伝子は、家畜、食肉又はヒト由来の大腸菌、サルモネラ等のクラス 1  
26 又はクラス 2 インテグロン遺伝子カセット領域内に単独又は他の薬剤耐性遺伝子ととも  
27 に見いだされる (参照) [Miko\_2003\_AAC] [Grape\_2005\_Clin Microbiol Infect Dis]  
28 [Kang\_2005\_JAC] [Solberg\_2006\_JCM] [Cocchi\_2007\_FEMS Immunol Med Microbiol]  
29 [van Essen-Zandbergen\_2007\_JAC] [Kadlec\_2008\_JAC] [Ho\_2009\_Lett Appl  
30 Microbiol] [Kaushik\_2018\_Int J Antimicrob Agents] [Barlow\_2004\_AAC]  
31 [Kadlec\_2005\_JAC] [Sunde\_2005\_JAC] [Levings\_2006\_AAC] [Toulouse\_2017\_AAC]。  
32 また、*dfrC* ~ *dfrG* 及び *dfrK* 遺伝子が家畜、食品又はヒト由来の腸球菌、*Staphylococcus*  
33 属菌、*Streptococcus* 属菌及び *Listeria* 属菌の染色体上、プラスミド上又はトランスポゾ  
34 ン上に検出されている (参照) [Dale\_1995\_J Bacteriol] [Dale\_1995\_AAC] [Charpentier\_  
35 1997\_AAC] [Bertsch\_2013\_Plasmid\_Abst] [Coque\_1999\_AAC] [Coque\_1999\_AAC]  
36 [Lopez\_2012\_Microb Drug Resist\_Abst] [Bergmann\_2014\_AAC] [Sekiguchi\_2005\_  
37 AAC] [Tanimoto\_2008\_FEMS Microbiol Lett] [Bertsch\_2013\_JAC] [Bergmann\_2012\_  
38 AAC] [Kadlec\_2009\_AAC] [Perreten\_2010\_JAC] [Kadlec\_2012\_JAC] [Lopez\_2012\_  
39 Microb Drug Resist]。ヒトおよび家畜由来 MRSA や家畜由来 *Staphylococcus* spp. では  
40 *dfrG* 及び *dfrK* の検出頻度が高く (参照) [Kadlec\_2009\_JAC] [Arugdin\_2015\_Res Vet

1 Sci] [Reeve\_2016\_Cell Chem Biol] [Brennan\_2016\_PLoS One]、ドイツでは、家畜関連型  
2 MRSA (LA-MRSA) ST398 において、単独で又はテトラサイクリン耐性遺伝子 *tet(L)* に  
3 隣接して *dfiK* がプラスミド上に検出されている (参照) [Kadlec\_2009\_AAC]  
4 [Kadlec\_2010a\_AAC] [Fessler\_2011\_AAC] [Kadlec\_2012\_JAC] [Fessler\_2017\_Vet  
5 Microbiol] [Fessler\_2018\_Front Microbiol]。また、中国では豚由来 *E. faecium* 又は *E.*  
6 *faecalis* の多剤耐性接合伝達性プラスミド上に *dfiG* とともにオキサゾリジノン耐性遺伝  
7 子 *poxtA* 及び *optrA* が共存することが報告されている (参照) [Huang\_2019\_JAC]  
8 [Hao\_2019\_JAC\_Abst]。

### 10 (3) 耐性遺伝子の伝達

11 プラスミド、トランスポゾン、挿入配列、インテグロン、Integrative Conjugative  
12 Element (ICE)、Genomic Island (GI)等の MGE の水平伝播は病原細菌の薬剤耐性化に関  
13 与することが知られており (参照) [Stokes\_2011\_FEMS Microbiol Rev]、スルホンアミ  
14 ド耐性遺伝子及びトリメトプリム耐性遺伝子が単独で又は同時に存在する MGE が各種細  
15 菌から検出されている。プラスミド及びトランスポゾン上のスルホンアミド耐性遺伝子  
16 又はトリメトプリム耐性遺伝子の検出状況は[II. 5. (2)]に記載した。

17 *sul1* はクラス 1 インテグロンの一部であり、インテグロン内の遺伝子カセットには *dfiA*  
18 及び *dfiB* を含む多数の薬剤耐性遺伝子が見いだされていることから、インテグロンの獲  
19 得によって、スルホンアミド・トリメトプリム耐性とともに関種薬剤に対する耐性が付  
20 与される (参照) [Stokes\_1989\_Mol Microbiol\_Abst] [Domingues\_2012\_Mob Gen  
21 Elements] [Partridge\_2009\_FEMS Microbiol Rev]。クラス 1 インテグロンは  
22 *Acinetobacter*、*Aeromonas*、*Burkholderia*、*Enterobacter*、*Escherichia*、*Klebsiella*、  
23 *Morganella*、*Proteus*、*Pseudomonas*、*Salmonella* 及び *Vibrio* 属等のグラム陰性菌や  
24 *Corynebacterium*、*Enterococcus*、*Staphylococcus* 及び *Streptococcus* 属等のグラム陽性  
25 菌に認められる。

26 *dfiA1* はグラム陰性菌に高頻度にもとめられ、クラス 1 インテグロンだけでなく、クラ  
27 ス 2 インテグロンの遺伝子カセット内にも見いだされる。トランスポゾン Tn 7 はクラス 2  
28 インテグロンを保有しており、Tn 7 は大腸菌や他の腸内細菌科細菌の染色体上の特定部位  
29 に極めて高頻度に挿入されるため、これらの細菌に広く分布することが知られている。(参  
30 照) [Huovinen\_1995\_AAC] [Brolund\_2010\_PLoS One]

31 ICE はグラム陽性及びグラム陰性のさまざまな菌種に分布しており、宿主細菌の染色体  
32 から切り出されて環状の中間体となり、接合伝達によって別の宿主細菌に伝播する (参照)  
33 [Carraro\_2015\_Mob Gen Elements] [Burrus\_2004\_Res Microbiol\_Abst]。 *Vibrio cholerae*  
34 の多剤耐性株の出現への関与が報告されている SXT/R391 ファミリーの ICE には *sul2*、  
35 *floR*、*strAB* 及び *dfi* 等の薬剤耐性遺伝子が存在しており、*Vibrio*、*Proteus*、*Providencia*、  
36 *Alteromonas*、*Shewanella* 属等の細菌に加え、肺炎罹患豚由来 *A. etinobaeillus*  
37 *pleuropneumoniae* の多剤耐性株からも検出されている (参照) [Spagnoletti\_2014\_mBio]  
38 [Bioteau\_2018\_AEM] [Li\_2018\_JAC] [Xu\_2018\_Vet Microbiol]。牛呼吸器病由来  
39 *P. asteurella multocida* 及び *M. annheimia haemolytica* の ICE においても *sul2* とともに  
40 他の薬剤耐性遺伝子が検出されている (参照) [Michael\_2012\_JAC] [Eidam\_2015\_JAC]。

1 6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）  
2 （1）スルホンアミド、トリメトプリム、オルメトプリム及び他の系統の抗生物質との  
3 交差耐性

4 オルメトプリムはトリメトプリムの誘導体であり、トリメトプリムとオルメトプリムは  
5 共に DHFR に対する競合阻害薬として作用することから（参照）[Veyssier\_2005\_  
6 Antimicrobial Agents]、スルホンアミドとトリメトプリムの配合剤、スルホンアミド  
7 とオルメトプリム配合剤の間では交差耐性が生じると考えられる。

8 なお、大腸菌の薬剤トランスポーターBcr はスルファチアゾール及びビコザマイシンへ  
9 の耐性付与に（参照）[Bentley\_Gene\_1993][Nishino\_J Bacteriol\_2001]、緑膿菌の多剤排  
10 出機構である MexAB/OprM は ST 合剤、 $\beta$ -ラクタム、マクロライド、テトラサイクリン  
11 及びアミノグリコシドへの耐性付与に（参照）[Kohler\_1996\_AAC][Poole\_2005\_JAC]、  
12 *S.tenotrophomonas maltophilia* の薬剤排出ポンプ SmeDEF、SmeOP-TolCsm は ST 合  
13 剤及びテトラサイクリンへの耐性付与に（参照）[Huang\_2013\_JAC][Lin\_2015\_AAC]  
14 [Sanchez\_2015\_AAC][Sanchez\_2018\_AAC][Alonso\_2000\_AAC][Zhang\_2001\_AAC]  
15 [Lin\_2014\_AAC]、それぞれ関与することが報告されている。

16  
17 （2）他の系統の抗菌性物質との共耐性

18 [II. 5. (2) 及び (3)]に記載したとおり *sul1* 等のスルホンアミド耐性遺伝子及  
19 び *dfrA* 等のトリメトプリム遺伝子がプラスミド、インテグロン、ICE 等の MGE 上に他  
20 の薬剤耐性遺伝子とともにコードされており、MGE の伝播の多剤耐性化への関与が示唆  
21 されている。MGE 上にスルホンアミド・トリメトプリム耐性遺伝子と共存する薬剤耐  
22 性遺伝子によって ST 合剤等に対する耐性とともにも他の系統の抗生物質に対する共耐性が  
23 付与される。

24 大腸菌については、国内の肺炎患者の喀痰由来大腸菌で、スルホンアミド耐性遺伝子  
25 (*sul1* 及び *sul2*)、トリメトプリム耐性遺伝子 (*dfrA14* 及び *dfrA27*) 及びカルバペネム  
26 耐性遺伝子 (*bla<sub>CTX-M-14</sub>*、*bla<sub>NDM-5</sub>* 及び *bla<sub>OXA-10</sub>*) を同一又は別のプラスミド上に保有する  
27 株が報告されている（参照）[Nukui\_2019\_JGAR]。海外の家畜、食肉及びヒト臨床由来株  
28 では、クラス 1 インテグロンもしくは *sul1* 及び *sul2* 遺伝子並びにトリメトプリム耐性遺  
29 伝子 (*dfrA*、*dfrA1*、*dfrA7*、*dfrA8*、*dfrA12* 及び *dfrA17*) とともに、プラスミド性キノ  
30 ロン耐性遺伝子 (*qnrB*、*qnrS* 又は *aac(6)-Ib-cr*)、基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL)  
31 遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子 (*bla<sub>IMP</sub>*、*bla<sub>NDM-1</sub>*、*bla<sub>NDM-5</sub>*、*bla<sub>NDM-7</sub>*、*bla<sub>OXA-48</sub>* 又は  
32 *bla<sub>VIM</sub>*) 等を保有する多剤耐性株が認められている（参照）[Ahmed\_2015\_IJFM]  
33 [Day\_2017\_JAC][Woodford\_2009\_AAC][Irrgang\_2017\_Front Microbiol]  
34 [Bonnin\_2012\_PLoS One][Roschanski\_2018\_Front Microbiol]。

35 サルモネラについては、台湾で、家畜及びヒト由来 *Salmonella* Typhimurium から、  
36 *sul1*、*sul3* 及び *dfr* に加え、キノロン耐性遺伝子 (*oqxA*、*oqxB*)、アジスロマイシン耐性  
37 遺伝子 (*mphA*) 等の合計 16 種類の薬剤耐性遺伝子をコードする多剤耐性プラスミドが  
38 検出されている（参照）[Hong\_2018\_AAC]。

39 多剤耐性 *S.almonella* Typhimurium フェージ型 DT104 は、アンピシリン、クロラムフ  
40 ェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド及びテトラサイクリンに耐性を示す

1 ことが知られている。これら 5 種の薬剤耐性遺伝子は複雑な構造のクラス 1 インテグロン  
2 (In104) 内にコードされており、*Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) の多剤耐性遺伝  
3 子領域を形成している (参照) [Boyd\_2001\_J Bacteriol] [Levings\_2005\_J Bacteriol]。SGI1  
4 には 30 種類以上の SGI1 変異型が認められ、トリメトプリム耐性遺伝子を保有するもの  
5 が種々の血清型のサルモネラや *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* subsp. *morganii*  
6 及び *Vibrio* 属菌で検出されている (参照) [Levings\_2005\_J Bacteriol] [Ahmed\_2007\_JAC]  
7 [Siebor\_2011\_JAC] [Lei\_2014\_AAC] [Schultz\_2017\_mSphere] [Cummins\_2020\_  
8 Microorganisms]。さらに、スルホンアミド耐性及びトリメトプリム耐性を含む多剤耐  
9 性領域を有する SGI1 類似の GI として SGI2 や *Proteus* Genomic Island 2 (PGI2) が知ら  
10 れている (参照) [Levings\_2008\_AAC] [Lei\_2018\_AAC]。

11 カンピロバクターについては、中国のヒト臨床由来株において、スルホンアミド及び  
12 トリメトプリム耐性を付与するクラス 1 インテグロン及びプラスミド性のマクロライド耐  
13 性遺伝子 (*erm(B)*) を保有する多剤耐性株の報告がある (参照) [Chang\_2017\_Gut Pathog]。

14 エルシニアについては、海外のヒト臨床由来 *Yersinia enterocolitica* 及び *Y*  
15 *pseudotuberculosis* で、スルホンアミド耐性遺伝子保有プラスミドのクラス 1 インテグ  
16 ロン内外に、ストレプトマイシン、アミノグリコシド、トリメトプリム、テトラサイクリ  
17 ン、 $\beta$ -ラクタム、ストレプトスリシン又はクロラムフェニコールの耐性遺伝子を保有する  
18 株の報告がある (参照) [Soto\_2003\_AAC] [Cabanel\_2017\_Int J Med Microbiol]。

19

### 20 (3) スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度

21 「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  
22 付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重  
23 要度ランク付け」という。)において、「スルホンアミド系に属するもの」が「当該抗菌  
24 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  
25 薬が十分にある」として「Ⅲ：重要」に、「スルファメトキサゾール/トリメトプリム」が  
26 「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、有効な代替薬があるが、その  
27 数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」として「Ⅱ：高度に重要」に、  
28 それぞれランク付けされている。(参照) [食安委\_2006\_重要度ランク付け]

29 国内でヒトの医療に使用されている ST 合剤の適応菌種及び適応症は表 10 のとおりで  
30 ある。(参照) [農水報告書]

31 ST 合剤は、国内のヒト医療現場で、MRSA による皮膚、尿路、呼吸器等の感染症、  
32 *S.tenotrophompnas maltophilia* による肺炎、大腸菌による尿路感染症等の治療に第一選  
33 択薬又は推奨薬として用いられている。(参照) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

34

1

表 10 ヒト医療における ST 合剤の適応菌種及び適応症

薬剤名	投与経路	適応菌種	適応症
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	経口投与	腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌、ニューモシスチス・イロベチー	肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制
	静脈内注射	ニューモシスチス・ <u>イロベチーカリニ</u>	<u>ニューモシスチスカリニ</u> 肺炎

2

3 **7. ハザードの特定に係る検討**

4 ハザード特定に際して、まず、①国内の家畜に使用する ST 合剤等の有効菌種、②主要  
5 な腸管感染症（食中毒を含む。）として国立感染症研究所のウェブサイトに掲載されている  
6 感染症のうち、病原体が細菌であり、国内の家畜から生産された畜産食品の経口摂取を介  
7 してヒトに感染し得る感染症の起原菌及び③感染症の予防及び感染症の患者に対する医療  
8 に関する法律（平成 10 年法律第 114 号）（以下「感染症法」という。）に基づく一類から  
9 五類までの感染症の起原菌のいずれかに当てはまるものを抽出した。また、指標細菌であ  
10 る腸球菌及び大腸菌に加え、国内では、畜産食品を介した食中毒の原因微生物としてサル  
11 モネラ及びカンピロバクターの報告が多いため、これらについても検討対象とした。（参  
12 照）[\[厚労省\\_食中毒統計\]](#)

13 次に、上記で特定された細菌について、①発生（家畜に当該抗菌性物質を使用した場合  
14 に薬剤耐性菌／薬剤耐性決定因子を選択する可能性がどの程度あるか）、②ばく露（食品を  
15 介してヒトに伝播する可能性がどの程度あるか）、そして③影響（当該薬剤耐性菌／薬剤耐  
16 性決定因子がヒトに対して健康上の危害因子となる可能性がどの程度あるか）を検討した。  
17 検討の結果、①発生、②ばく露及び③から③影響までの全てに当てはまる可能性のある細菌  
18 を特定し、その結果を表 11 に記載した。

19 エルシニアによるヒトの腸管感染症は自然治癒することが多く、ST 合剤は推奨薬とさ  
20 れていない。ただし、海外において重篤患者等への ST 合剤の使用が有用とされている場  
21 合もある。

22 国内の畜産現場において ST 合剤耐性リステリアの分離報告は見当たらず、また、ヒト  
23 のリステリア髄膜炎に対して、ST 合剤は第二次選択薬として位置づけられている。以上よ  
24 り③影響又は①発生の可能性が低いため、エルシニアとリステリアはハザードとして特定  
25 しなかった。（参照）[\[JAID/JSC\\_感染症ガイド 2019\]](#) [\[感染研\\_感染症情報\]](#)

26 なお、サルモネラ及びカンピロバクターによる細菌性腸炎の治療は一般的に対症療法を

1 中心とし、抗菌薬の投与は推奨されていない。また、免疫不全患者や重症患者に抗菌薬の  
 2 投与を検討する場合も、ST 合剤は推奨薬とされていない。サルモネラ感染症については、  
 3 フルオロキノロン系（レボフロキサシン、シフロプロキサシン）が第一選択薬となり、第  
 4 二選択薬としては第3世代セファロスポリン系（セフトリアキソン）及びマクロライド系  
 5 （アジスロマイシン）がある。カンピロバクター感染症では、マクロライド系（クラリス  
 6 ロマイシン、アジスロマイシン）が第一選択薬であり、キノロン系に対しては近年耐性菌  
 7 が増加している。このため、サルモネラ及びカンピロバクターもハザードとして特定しな  
 8 かった。（参照）[JAID/JSC\_感染症ガイド2019] [JAID/JSC\_腸管感染症\_2015]

9  
10 表 11 ハザードの特定に係る検討において考慮する細菌

菌種等	①発生	②ばく露	③影響
黄色ブドウ球菌 <sup>1)</sup> <i>Staphylococcus aureus</i> 等	○	○	○ CA-MRSA
エルシニア <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i>	○	○	△
リステリア <i>Listeria monocytogenes</i>	△	○	△
大腸菌 <sup>2)</sup> <i>Escherichia coli</i>	○	○	○ ExPEC による尿路感染症

11 CA-MRSA：市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、CRE：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、EHEC：  
 12 腸管出血性大腸菌、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、VRE：バンコマイシン耐性腸球菌、VRSA：  
 13 バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

14 1) MRSA、VRSA を含む。

15 2) 病原大腸菌（EHEC 及び下痢原性大腸菌感染症（ETEC、EIEC、EPEC、EAEC））、CRE を含む。

16

17 上記に追加して、耐性遺伝子のヒトの腸管内での伝達についても検討した。

18 腸球菌、大腸菌等のヒトの腸管にも常在し、ヒトにおいて日和見感染症の原因となる種々  
 19 の細菌が、家畜の腸管からも分離される。このため、家畜に対して ST 合剤等を使用した  
 20 結果として、これらの常在菌において ST 合剤耐性に関与する遺伝子を保有する株が選択  
 21 され、食品を介してヒトに伝播し、ヒトの腸内細菌叢の感性菌に関連遺伝子を伝達する可  
 22 能性はある。

23 したがって、これまでに家畜及びヒトにおいて、同一の又は同系統の抗菌性物質に対す  
 24 る薬剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在  
 25 菌については、ハザードの特定において検討する必要がある。

26 一般的に、常在菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を  
 27 直接引き起こす可能性は低いと考えられる。しかし、疾病治療のため医療機関に入院し、  
 28 手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、腸球菌、大腸菌等によ  
 29 る感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。特に、家畜、ヒト等の  
 30 常在性の細菌が多剤耐性を獲得したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）、バンコマ  
 31 イシン耐性腸球菌（VRE）等による感染症が問題となっている。

32 しかしながら、CRE 感染症の治療にはコリスチン（CL）、チゲサイクリン（TGC）、  
 33 ホスホマイシン（FOM）、アミノグリコシド系抗菌性物質等が、及びVRE 感染症の治療  
 34 にはそれぞれコリスチン（CL）、チゲサイクリン（TGC）、ホスホマイシン（FOM）及

1 ~~ピアマノグリコシド系並びにリネゾリド (LZD) 及びダプトマイシン (DAP) キヌプリス~~  
2 ~~チンダルホプリスチン (QPR/DPR)~~ が一般的に使用され、ST 合剤は使用されない **第 30**  
3 **回 WG**。 (参照) [JAID/JSC\_感染症ガイド\_2019] [下野\_2016] [Bennett\_2019] [化学療法学会\_抗菌薬適

5  
6 **【事務局より】**

7 CRE と VRE は全く別の感染症であるため、治療薬の記載についても文書を分けた方が分か  
8 りやすいと御指摘いただきましたので、修正しております。

9  
10 これらを検討した結果、表 11 にあるとおり、黄色ブドウ球菌及び大腸菌については、①  
11 発生、②ばく露及び③影響までの全てに当てはまると考えられたことから、黄色ブド  
12 ウ球菌及び大腸菌による感染症がについて、以下、ハザードの特定に係る検討において考  
13 慮すべき感染症であると考えた **第 30 回 WG、甲斐専門委員指摘**。

14  
15 **(1) 黄色ブドウ球菌感染症**

16 黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こすほか、ヒトや動物の化膿性疾患の主要な原因  
17 菌であり、膿痂疹、せつ、よう、毛囊炎等の皮膚・軟部組織感染症、毒素性ショック症候  
18 群 (TSS)、敗血症、心内膜炎、肺炎、骨髄炎等に加え、種々の院内感染症等の原因となる。

19 (参照) [坂崎\_食水系感染症\_2000 p460, 463] [久恒\_2013\_感染症内科] 黄色ブドウ球菌感染症の治療  
20 にはβ-ラクタム系を使用するほか、ミノサイクリン (MINO)、バンコマイシン (VCM)、  
21 マクロライド系等が使用され、ST 合剤は推奨薬とされていない。β-ラクタム系が無効の場  
22 合は MRSA 感染が疑われる。(参照) [JAID/JSC\_感染症ガイド\_2019]

23 MRSA 感染症に対して抗菌薬を選択する場合は、伝染性膿痂疹等の浅在性皮膚軟部組織  
24 感染症に対しては、市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (CA-MRSA) が原因であ  
25 ることが多いため、中等症以下であれば、ST 合剤又は MINO を選択する。また、尿路感  
26 染症においても、腎周囲膿瘍等には ~~ダプトマイシン (DAP)~~、VCM、テイコプラニン (TEIC)、  
27 ~~リネゾリド (LZD)~~ とともに、感受性が確認されれば ST 合剤又は MINO との併用も考慮  
28 する。MRSA による成人の市中肺炎及び院内肺炎においても、ST 合剤は推奨薬又は第二  
29 選択薬として使用される。(参照) [JAID/JSC\_MRSA\_GL\_2019] [JAID/JSC\_感染症治療ガイド\_2019]

30 家畜との関連性がみとめられるヒトの MRSA 感染症としては LA-MRSA による感染症  
31 があり、最近、国内においても感染事例が報告がされている (参照) [Nakaminami\_Emerg  
32 Infect Dis\_2020] [Nakaminami\_Jpn J Infect Dis\_2020] [Koyama\_J Infect  
33 Chemother\_2015]。家畜においても、国内の豚の鼻腔又は皮膚のスワブから LA-MRSA  
34 ST398 株が分離されており、高いトリメトプリム耐性率 (12/13 株又は 61/64 株) が報告  
35 されている (参照) [Sasaki\_2020\_JVMS] [Sasaki\_2021\_JVMS]。また、国内の市販食肉  
36 等からも MRSA を含む黄色ブドウ球菌が検出されているが、MRSA の検出率は低く、食  
37 品から分離される黄色ブドウ球菌及び MRSA は主にヒト由来の汚染と考えられている (参  
38 照) [食安委\_TC 系評価書]。一方で、海外では LA-MRSA ST398 のヒトへの感染が多数報  
39 告されており (参照) [Witte\_Emerg Infect Dis\_2007] [Aspiroz\_Emerg Infect Dis\_2010]、

1 食肉の感染への関与を示唆するものもある。(参照) [\[Deiters 2015 Int J Med Microbiol\]](#)  
2 [\[Larsen 2016 Clin Infect Dis\]](#)。

3  
4 **【事務局より】**

5 第 30 回 WG の際に豊福専門委員から御紹介いただいた文献については、明確に食肉の関与  
6 を示唆する記載がみつけれませんでした。事務局で検索した文献に記載がみられました  
7 ので、参照にはそちらを追記しております。

8  
9 **(2-3) 大腸菌感染症**

10 腸管出血性(志賀毒素産生)大腸菌(EHEC、STEC)感染症については抗菌薬治療の  
11 必要の有無について意見が分かれるところであり、推奨は統一されていないが、投与する  
12 場合は、成人では第一選択としてキノロン系薬、第二選択として FOM が挙げられている。  
13 小児では FOM を発症 3 日以内に投与することとされており、[いずれの場合も](#) ST 合剤は  
14 推奨薬ではない。(参照) [\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019\]](#)

15 ST 合剤が治療に用いられる [主な](#)大腸菌感染症としては、尿路感染症(無症候性細菌尿の  
16 泌尿器科処置前、小児の上部及び下部尿路感染症)が挙げられる [ているが](#) (参照)  
17 [\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019\]](#)、[いずれの場合も一般的には薬剤感受性試験の結果に](#)  
18 [基づき使用される](#)。無症候性細菌尿は原則的に治療は不要とされているが、泌尿器科処置  
19 前は治療適応となり、~~第一選択として~~レボフロキサシン(LVFX)又は ST 合剤が使用可能  
20 ~~とされている。を投与することとされている。~~また、小児の上部尿路感染症ではペニシリ  
21 ~~ン系、セファロスポリン系原因菌及び薬剤感受性確定後、解熱が得られた場合にはアモキ~~  
22 ~~シシリン(AMPC)、セファクロル(CCL)、クラブラン酸/アモキシシリン(CVA/AMPC)、~~  
23 ~~セフジトレンピボキシル(CDTR-PI)、セフカペンピボキシル(CFPN-PI)、セフポドキシ~~  
24 ~~ムプロキシセチル(CPDX-PR)または又は ST 合剤の、の経口投与への変更が可能とされて~~  
25 ~~いる。~~小児の下部尿路感染症ではセファロスポリン系 ~~CCL、CDTR-PI、CFPN-PI、セフ~~  
26 ~~ジニル(CFDN)、CPDX-PR~~ 又は ST 合剤の経口投与が使用可能と推奨されている。(参  
27 照) [\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019\]](#) **第 30 回 WG**

28  
29 **【事務局より】**

30 ST 合剤を感受性を確認することなく尿路感染症の治療に使用することは想定しづらく、  
31 第一選択薬とするのは不適切との御指摘を第 30 回 WG の審議中にいただいたことを受け、  
32 記載を修正しております。

33  
34 ヒトの尿路感染症の原因菌となる大腸菌は、腸管外病原大腸菌(ExPEC)であり、鶏肉  
35 あるいは豚肉の摂取並びにヒト腸管内での定着に引き続いて尿路感染症の発症に至ること  
36 が示唆されている(参照) [\[Manges 2016 Clin Microbiol Infect\]](#)。[海外では、](#)ヒト尿路感  
37 染症の原因となる ExPEC の ST 合剤に対する耐性率が上昇していることから、~~第一選択~~  
38 ~~薬とされる~~ ST 合剤はの有効性の低下が問題となっていることが報告されている(参照)  
39 [\[Nordstrom 2013 Front Microbiol\]](#) [\[Walker 2016 Clin Infect Dis\]](#)。[国内においても、](#)



1 ESBL 産生大腸菌では ST 合剤耐性を示す傾向がみられることから、使用に当たっては薬  
2 剤感受性を確認することが重要と考えられる **第30回WG**。

3  
4 **【事務局より】**

5 第30回WGの審議中に国内でESBL産生大腸菌の割合が高まっているとの議論があったこ  
6 とを受け、追記しております。

7  
8 **8. ハザードの特定**

9 ハザードとして特定される細菌は、ST合剤等を家畜に使用することにより選択される  
10 薬剤耐性菌であり、ヒトが家畜由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症  
11 を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感  
12 染症の原因菌である。

13 牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、ヒトの医療  
14 分野において、ST合剤が**推奨薬第一選択薬**とされている感染症は、MRSA感染症である。

15 また、大腸菌については、ExPECによる尿路感染症でST合剤が**第一選択薬又は推奨薬**  
16 **として**用いられていることから**第30回WG**、家畜にST合剤等を使用することによりST  
17 合剤耐性大腸菌が選択され、ヒトが家畜由来の食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感  
18 染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性があ  
19 る。

20 以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛、豚及び鶏に対してST合剤等  
21 を使用した結果として選択されるST合剤耐性黄色ブドウ球菌及び大腸菌を特定した。

### 1 Ⅲ. 発生評価に関する知見

2 発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、動物用抗菌性物質が牛、豚及び鶏  
3 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価する。また、発生  
4 評価の範囲は、動物用抗菌性物質を牛、豚及び鶏に使用した時点から、当該家畜又は当該  
5 家畜から生産された畜産食品が農場から出荷される時点までとする。

#### 7 1. 畜産現場における ST 合剤耐性の状況

##### 8 (1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

###### 9 ① 黄色ブドウ球菌

10 黄色ブドウ球菌については ST 合剤の耐性率に関する国内の情報はみあたらないため、  
11 スルホンアミド又はトリメトプリムに対する耐性の状況に関する情報を参考に記載する。

12 群馬県下で健康肉用鶏の皮膚から分離した黄色ブドウ球菌 32 株 (1981 年) 及び 100 株  
13 (1989 年) のスルホンアミド耐性率は 28.0% 及び 18.8% と報告されている (参照) [\[阿部\\_1991\\_日獣会誌\]](#)。病畜由来株としては、1968~1970 年に国内の乳房炎罹患牛の乳汁か  
14 ら分離した黄色ブドウ球菌 137 株のスルフィゾゾール耐性率が 72.4% (BP : 200 µg/mL)  
15 であったと報告されている (参照) [\[堂本\\_1976\\_家畜衛試研究報告\]](#)。また、2000 年に国内  
16 の病畜から分離された *Staphylococcus* 属菌 88 株 (うち 66 株が黄色ブドウ球菌であり、  
17 畜種別では 61 株が病牛由来、3 株が病豚由来、2 株が病鶏由来株。) のスルファジメトキ  
18 シンに対する感受性試験の結果、MIC 範囲は 0.78~>100 µg/mL、MIC<sub>90</sub> は >100 µg/mL  
19 であったと報告されている (BP が設定されていないため、耐性率は不明) (参照)  
20 [\[Morioka\\_2005\\_JVMS\]](#)。

21 [Ⅱ. 7. (1)] に記載したとおり、2017 年及び 2019 年に東北地方のと畜場出荷豚の  
22 鼻腔又は皮膚スワブから分離された LA-MRSA ST398 で高いトリメトプリム耐性率 (2017  
23 年 : 92.3%, 12/13 株、2019 年 : 95.3%, 61/64 株) が報告されている。なお、同調査におけ  
24 る LA-MRSA の分離率は、2017 年の調査で個体陽性率が 3.1% (13/420 頭)、農場陽性率  
25 が 10.7% (9/84 農場) であり、2019 年の調査で個体陽性率が 17.4% (48/276 頭)、農場陽  
26 性率が 27.2% (25/92 農場) であった。また、分離された株は全て ST398 であった。(参  
27 照) [\[Sasaki\\_2020\\_JVMS\]](#) [\[Sasaki\\_2021\\_JVMS\]](#)

29

###### 30 ② 大腸菌

31 [Ⅱ. 4. (4) ①] の表 8 及び表 9 に、JVARM の調査の結果のうち、2012~2017 年度  
32 に国内のと畜場・食鳥処理場において家畜から分離された大腸菌に対するスルファメトキ  
33 サゾール・トリメトプリム合剤の耐性率に示した。牛での耐性率は低く (2.0~5.3%)、豚  
34 及び肉用鶏での耐性率は比較的高く推移 (豚 : 23.6~34.4%、肉用鶏 : 24.8~34.7%) して  
35 いたが、耐性率の明らかな上昇はみられない。(参照) [\[動薬検\\_JVARM\]](#)

36 国内の病豚由来大腸菌は PFGE によって主に 3 つのクラスターに分類される。このう  
37 ち、血清型 116 及び OSB9、ST88 の菌株で構成されるクラスターⅢは、2003 年以降に出  
38 現した ST 合剤耐性を含む多剤耐性株であり、クラスターⅠ及びⅡの ST 合剤耐性率が  
39 30% 前後であるのに対し、クラスターⅢは 70% 以上の高い耐性率を示すことが報告されて  
40 いる (参照) [\[Kusumoto\\_2016\\_J Clin Microbiol\]](#)。1999~2017 年に鹿児島県下で病豚 (下

1 痢症、浮腫病及び敗血症) から分離された大腸菌 360 株の ST 合剤耐性率は 64.5%と報告  
2 されている (参照) [Misumi\_2021\_JVMS]。

3

#### 4 (2) ST 合剤等の使用による耐性の出現

5 国内の養豚場における調査では、ST 合剤等の治療的投与が大腸菌のトリメトプリム耐  
6 性獲得に寄与すると報告されている。(参照) [Harada\_2008\_MDR]

7 また、海外における同様の調査では、肉用鶏農場における ST 合剤の使用が、大腸菌の  
8 *sul2* 遺伝子及びクラス 1 インテグロン保有率の上昇に関与することや (参照)  
9 [Schwaiger\_2013\_MDR]、肉用牛農場における ST 合剤の使用と肉用子牛糞便中の *sul2* 遺  
10 伝子量との間に正の相関がみられること (参照) [Yang\_2020\_Int J Antimicrob Agents]が  
11 報告されている。

12

#### 13 (3) 家畜分野における ST 合剤耐性に関するその他の知見

14 2002～2004 年の欧州各国における健康豚及び病豚由来大腸菌の薬剤耐性状況調査の結  
15 果を表 12 に示した。耐性率は国ごとに違いが認められる。(参照) [Hendriksen\_2008\_Acta  
16 Vet Scand]

17

18

表 12 欧州各国の健康豚及び病豚由来大腸菌の ST 合剤耐性率

	健康豚由来大腸菌			病豚由来大腸菌		
	2002 年	2003 年	2004 年	2002 年	2003 年	2004 年
ベルギー	-	-	-	67.2%	70.3%	70.8%
デンマーク	-	-	49.0%	38.0%	36.4%	48.6%
英国	-	-	-	52.0%	-	55.0%
フィンランド	-	-	-	38.0%	-	-
フランス	-	-	-	65.1%	66.9%	66.4%
イタリア	-	49.0%	47.6%	-	-	-
ラトビア	-	-	-	-	79.0%	-
オランダ	41.6%	43.2%	43.9%	73.7%	21.5%	-
ポーランド	-	-	13.0%	-	-	47.6%
スペイン	-	72.3%	-	-	-	-
スウェーデン	-	-	-	21.0%	-	-
スイス	-	-	-	-	21.5%	-

19 - : 調査されていないことを示す。

20

21 その他、2015 年にオーストラリアで分離されたと畜場出荷豚の盲腸内容由来大腸菌の  
22 ST 合剤耐性率は 34.3% (69/201 株)、2006～2016 年にスペインで分離された病豚由来コ  
23 リスチン耐性遺伝子 (*mcr-1*) 保有下痢原性大腸菌の ST 合剤耐性率は 73.5% (47/65 株)  
24 であったと報告されている。(参照) [Kidsley\_2018\_Front Microbiol] [Garcia-  
25 Menino\_2018\_Front Microbiol]

## 2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

### (1) 黄色ブドウ球菌及び大腸菌におけるスルフォンアミド・トリメトプリム耐性機序及びその遺伝学的情報

[II. 5]に記載したとおり、スルフォンアミドに対する耐性及びトリメトプリム又はオルメトプリムに対する耐性を重複して獲得したものが ST 合剤耐等に対する耐性を獲得すると推定され、オルメトプリムに対する耐性機序はトリメトプリムに対するものと同様と推察される。黄色ブドウ球菌及び大腸菌における主なスルフォンアミド又はトリメトプリム耐性機序としては、標的酵素の調節性変化、標的酵素遺伝子の突然変異による標的部位の変化及び薬剤耐性標的酵素による獲得耐性がある。標的酵素の調節性変化については、[II. 5. (1). ③]に記載したとおりである。また、標的酵素遺伝子の突然変異による標的部位の変化については、[III. 2. (2)]に後述し、この項目では薬剤耐性標的酵素による獲得耐性について黄色ブドウ球菌又は大腸菌に関する情報を記載する。

伝達性のスルフォンアミド耐性遺伝子として DHPS 代替酵素をコードする *sul1*~*sul4* 遺伝子が (参照) [Skold\_Vet Res\_2001] [Perreten\_AAC\_2003] [Yun\_Science\_2012] [Razzavi\_Microbiome\_2017]、伝達性のトリメトプリム耐性遺伝子として DHFR 代替酵素をコードする *dfr* 遺伝子が報告されている (参照) [van Duijkeren\_2018\_ARBLCA]。

家畜由来黄色ブドウ球菌の MGE を介したスルフォンアミド耐性には、多くの場合 *sul1* 遺伝子を構成遺伝子として含むクラス 1 インテグロンが関与し、その遺伝子カセット内にはトリメトプリム耐性遺伝子である *dfrA1*、*dhfrV* (*dfrA5* 又は *dfrA30* に相当) や *dfrA12* が検出されることが報告されている (参照) [Li\_2018\_BMC Vet Res] [Ye\_2020\_J Vet Res]。家畜由来 MRSA や家畜由来 *Staphylococcus* 属菌では *dfrG* 及び *dfrK* の検出頻度が高く (参照) [Kadlec\_2009\_JAC] [Argudin\_2011\_AEM] [Argudin\_2015\_Res Vet Sci] [Brennan\_2016\_PLoS One]、*dfrA* 及び *dfrD* の検出報告は限られている (参照) [Wendlandt\_2013\_Int J Med Microbiol]。

*dfrG* 遺伝子はヒト由来 MRSA の染色体性のトリメトプリム耐性遺伝子として同定されており (参照) [Sekiguchi\_2005\_AAC]、黄色ブドウ球菌における伝達性は明らかにされていないが、腸球菌の接合伝達性プラスミド (参照) [Huang\_2019\_JAC] [Hao\_2019\_JAC] や *L. monocytogenes* の接合伝達性 Tn6198 (参照) [Bertsch\_2013\_JAC] 上にコードされることが報告されている。

*dfrK* は豚由来 MRSA ST398 のプラスミド性トリメトプリム耐性遺伝子として同定された (参照) [Kadlec\_2009\_AAC]。ドイツでの調査によると、*dfrK* は LA-MRSA ST398 においてテトラサイクリン耐性遺伝子 *tet(L)* に隣接して又は単独で多様なプラスミド上に検出され (参照) [Kadlec\_2009\_AAC] [Kadlec\_2010a\_AAC] [Fessler\_2011\_AAC] [Kadlec\_2012\_JAC] [Fessler\_2017\_Vet Microbiol] [Fessler\_2018\_Front Microbiol]、豚由来 MSSA においては染色体上に存在する非接合型トランスポゾン Tn559 内に検出されている (参照) [Kadlec\_2010b\_AAC] [Lopez\_2012\_Microb Drug Resist]。

家畜由来大腸菌のスルフォンアミド耐性は、*sul1*、*sul2* 又は *sul3* 遺伝子のいずれかによるとされている。*sul1* 遺伝子はクラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つとして遺伝子カセット内の他の薬剤耐性遺伝子とともに見出されるため、広く分布することが知られている。*sul2* 遺伝子はストレプトマイシン耐性遺伝子 *strAB* とともに多剤耐性プラスミド

1 上に見いだされることが多い。*sul3* 遺伝子は、2003 年にスイスの豚由来大腸菌に見いだ  
2 された後、EU や北米の豚や鶏由来大腸菌のプラスミドで検出されており、マクロライド  
3 耐性遺伝子 *mef(B)* やクラス 1 インテグロンとの関連性についても報告されている。(参照)  
4 [\[Poirel\\_2018\\_Microbiol Spectr\]](#)

## 6 (2) 突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響

7 ヒト臨床由来黄色ブドウ球菌のスルホンアミド耐性株では、染色体上の *folP* 遺伝子変  
8 異によって DHPS にアミノ酸置換が生じており、一部のアミノ酸変異株では増殖性試験  
9 において野生株と比べて有意な倍加時間の延長がみられると報告されている。(参照)

10 [\[Griffith\\_2018\\_Front Microbiol\]](#)

11 プラスミド性 *dfx* 遺伝子を保有しないヒト臨床由来黄色ブドウ球菌のトリメトプリム耐  
12 性株 (MIC  $\leq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) では、染色体上の *folA* 遺伝子変異によって生じた DHFR のア  
13 ミノ酸置換 F98Y によりトリメトプリムと DHFR の親和性が大きく低下すること、F98Y  
14 とともに生じた代償性変異 H149R 又は H30N が F98Y 変異に伴う適応負担<sup>3</sup> [\[岡村専門委  
15 員指摘\]](#) を低下させることが報告されている (参照) [\[Dale\\_1997\\_J Mol Biol\]](#)。黄色ブドウ  
16 球菌の野生株 (トリメトプリムの MIC  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) をトリメトプリム濃度 16、32 及び 64  
17  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で選択した場合、耐性菌の出現頻度は  $1.81 \pm 1.11 \times 10^{-9}$ 、 $2.29 \pm 2.52 \times 10^{-10}$  及び  
18  $1.06 \pm 0.27 \times 10^{-10}$  であり、耐性菌では *folA* 遺伝子の点突然変異によって DHFR にアミ  
19 ノ酸置換が生じるとともに MIC が上昇 (4~16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) していたこと、変異株と野生株の  
20 競合培養試験で有意な差は認められなかったことが報告されている (参照)  
21 [\[Vickers\\_2009\\_JAC\]](#)。

22 大腸菌のスルホンアミド耐性株では、染色体上の *folP* 遺伝子に複数の変異がみられる  
23 が、変異株に共通した DHPS アミノ酸置換が認められている。(参照)

24 [\[Vedantam\\_1998\\_MDR\]](#)

25 大腸菌のトリメトプリム耐性について、野生株 (トリメトプリムの MIC  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ )  
26 をトリメトプリム濃度  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  で選択した場合、耐性菌の出現頻度は  $2.46 \pm 0.60 \times 10^{-10}$   
27 であり、*folA* 遺伝子の点突然変異によって DHFR にアミノ酸置換が生じたことが報告さ  
28 れている (参照) [\[Miller\\_2004\\_AAC\]](#)。また、*in vitro* で選択されたトリメトプリム耐性株  
29 では、*folA* 遺伝子変異による DHFR のアミノ酸置換及び *folA* 遺伝子プロモーター領域の  
30 変異が報告されている (参照) [\[Watson\\_2007\\_FEBS J\]](#) [\[Toprak\\_2011\\_Nat Genet\]](#)。ヒト  
31 臨床由来トリメトプリム耐性株では、*folA* 遺伝子の点突然変異によって DHFR のアミノ  
32 酸置換やプロモーター領域の変異による DHFR 産生量の増加が生じることが報告されて  
33 いる (参照) [\[Toprak\\_2011\\_Nat Genet\]](#) [\[Flensburg\\_1987\\_Eur J Biochem\]](#)。

## 35 (3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

36 [II. 5. (2) 及び (3)] に記載したとおり、伝達性のスルホンアミド及びトリメ  
37 トプリム耐性遺伝子は、ヒト、動物及び環境中から分離されたグラム陰性及び陽性細菌か

<sup>3</sup> 適応負担 (fitness cost) : 新しい環境に適応するために特定の形質・機構を獲得したこと (例 : 病原体の薬剤耐性獲得) が、かえってその生物集団内において生残するためには負担になる現象又はその程度。

1 ら検出され、プラスミド、トラスポゾン、挿入配列やインテグロン等の MGE の水平伝播  
2 によって細菌間で伝達される。

3 インテグロンは主にグラム陰性菌に分布するが、グラム陽性菌からも検出され、クラス  
4 1 及びクラス 2 インテグロンが黄色ブドウ球菌及び大腸菌においても検出されている（参  
5 照） [Deng\_2015\_Ann Clin Microbiol Antimicrob]。クラス 1 インテグロンでは、多くの場  
6 合 *sul1* 遺伝子が構成遺伝子の一つとして含まれており、インテグロン内の遺伝子カセッ  
7 トには *dfi* 遺伝子が高頻度に検出される。クラス 2 インテグロンはトランスポゾン Tn7 の  
8 一部として認められ、遺伝子カセット内に *dfiA1* 遺伝子が高頻度に検出される（参照）  
9 [Partridge\_2009\_FEMS Microbiol Rev] [Domingues\_2015\_Microbiology]。インテグロン  
10 自体には通常可動性は認められないが、インテグロンの多くがプラスミドやトランスポゾ  
11 ン上に局在するため同一又は他菌種間での伝達が *in vitro* 及び *in vivo* で確認されている  
12 （参 照 ） [Domingues\_2012\_Mob Genet Elements] [Ravi\_2014\_Pathogens]  
13 [Nagachinta\_2009\_J Food Prot] [van Essen-Zandbergen\_2009\_VM] [Dheilly  
14 2012\_AAC]。クラス 1 インテグロンは、ESBL 遺伝子、フルオロキノロン耐性遺伝子及び  
15 コリスチン耐性遺伝子を保有する多剤耐性プラスミド上に存在することが多い（参照）  
16 [Freitag\_2017\_Vet Microbiol] [Wu\_2010\_Acta Vet Scand] [Zurfluh\_2014\_Front  
17 Microbiol] [Wang\_2015\_Front Microbiol] [Abraham\_2018\_ISME J]  
18 [Hayer\_2020\_mSphere]。

19 家畜由来黄色ブドウ球菌のインテグロン保有に関する報告は限られているが、牛乳房炎  
20 由来黄色ブドウ球菌 121 株の全てで *sul1* 遺伝子を保有するクラス 1 インテグロンが検出  
21 され、遺伝子カセット内に *dfiA1*、*dfiA12* 及び *dhfrV* (*dfiA5* 又は *dfiA30* に相当) がそ  
22 れぞれ 54 株 (44.6%)、33 株 (27.3%) 及び 4 株 (3.3%) で検出されている。ST 合剤耐  
23 性株 39 株中 28 株でいずれかの *dfi* 遺伝子が検出される一方で、ST 合剤感性株でも 82 株  
24 中 45 株で *dfi* 遺伝子が検出されている。（参照） [Li\_2018\_BMC Vet Res]

25 家畜由来大腸菌のインテグロン保有状況に関する報告を表 13 に示した。（参照）  
26 [Cavicchio\_2015\_Poult Sci] [Marchant\_2013\_VM] [van Eaaen-Zandbergen\_2007\_JAC]

27

1

表 13 家畜由来大腸菌のインテグロン保有状況

調査年	調査国	由来	供試株数	SXT 又は SA/TMP 耐性率	インテグロン保有率	インテグロン保有株に占める dfr 陽性率	参照
2004	オランダ	鶏腸管	234	SA : 94% TMP : 81%	Int1	64.8%	[van Essen-Zandbergen_2007_JAC]
					Int2	70.8%	
1998, 1999, 2006	スペイン	健康豚腸管	197	SA : 76.6% TMP : 75.1%	Int1/2	60.4%	[Marchant_2013_VM]
		健康鶏腸管	196	SA : 53.1% TMP : 35.7%	Int1/2	59.1%	
2008-2012	イタリア	肉用鶏	110	SXT : 63.6 %	Int1	32.4%	[Cavicchio_2015_Poultry Sci]
					Int2	60.0%	
		採卵鶏	31	SXT : 32.3 %	Int1	6.7%	
					Int2	0%	

2 SA : スルホンアミド、SXT : スルファメトキサゾール・トリメトプリム、TMP : トリメトプリム 岡村3 専門委員指摘

4

5 黄色ブドウ球菌の伝達性トリメトプリム耐性遺伝子である *dfrA* や *dfrK* では、IS257、  
6 Tn4003 や Tn559 等がこれらの遺伝子の可動性に関与している (参照) [Kadlec\_2012\_Clin  
7 Microbiol Infect] [Schwarz\_2014\_Mcricbiol Spectrum]。 *dfrK* は MRSAST398 の多剤耐性  
8 プラスミド上に *tet(L)* と関連して (参照) [Kadlec\_2009\_AAC 53:776] [Kadlec\_2010\_AAC  
9 54:915] [Gomez-Sanz\_2013\_AAC] 又は染色体 DNA 上の Tn559 の一部として見いだされ  
10 ているが (参照) [Kadlec\_2010\_AAC 54:3475]、 *Staphylococcus hyicus* や腸球菌でも検出  
11 されている (参照) [Kadlec\_2012\_JAC] [Fessler\_2018\_Front Microbiol] [Lopez-  
12 2012\_Microb Drug Resist]。 Tn4003 は *dfrA* が IS257 に挟まれた構造を持ち、染色体 DNA  
13 に組み込まれるほか、 *Staphylococcus* 属菌の種々の接合伝達性多剤耐性プラスミド上にも  
14 見いだされている (参照) [Rouch\_1989\_Mol Microbiol] [Schwarz\_2014\_Microbiol  
15 Spectrum]。

16 黄色ブドウ球菌での *dfrD* の検出はほとんど見られないが、 *S. haemolyticus* や *Listeria*  
17 *monocytogenes* のプラスミド上に検出されている (参照) [Dale\_1995\_AAC] [Charpentier\_  
18 1999\_J Bacteriol]。 *L. monocytogenes* の *dfrD* 保有プラスミドは広宿主域性であり、自己  
19 伝達性プラスミドや接合性トランスポゾン Tn1545 によって黄色ブドウ球菌、大腸菌、 *L.*  
20 *monocytogenes* 及び *E. faecalis* の間で伝達することが報告されている (参照)  
21 [Charpentier\_1999\_J Bacteriol]。また、実験的には、多剤耐性伝達性プラスミドを保有す  
22 る糞便由来大腸菌を経口投与した実験鶏に、鶏病原性大腸菌を気嚢内接種し、ST 合剤を飲  
23 水投与した結果、腸管内において多剤耐性プラスミドが大腸菌間で伝達されて優勢となる  
24 こと、また、当該多剤耐性プラスミドを保有する病原性大腸菌が出現したことが報告され

1 ている。(参照) [Dheilly\_2013\_VM] [Dheilly\_2012\_AAC]

#### 3 (4) 多剤耐性等

##### 4 ① 黄色ブドウ球菌

5 東北地方の出荷豚由来 LA-MRSA ST398 では、分離した 14 株すべてがアンピシリン及  
6 びテトラサイクリン耐性を示し、13 株がトリメトプリム耐性を示した (参照)  
7 [Sasaki\_2020\_JVMS]。耐性の遺伝的背景は示されていないが、海外の報告において LA-  
8 MRSA ST398 の多剤耐性プラスミド上に *dfiK* がテトラサイクリン耐性遺伝子 *tet(L)* に隣  
9 接して局在することが明らかにされており、共耐性による選択への関与が指摘されている  
10 (参照) [Kadlec\_2009\_AAC] [Kadlec\_2010\_AAC]。

11 最近の中国での調査によると、豚、鶏等から分離された MRSA 128 株中 20 株 (15.6%)  
12 がリネゾリド耐性に関与する *cfi* 遺伝子保有株であり、*cfi* 遺伝子保有株と非保有株の ST  
13 合剤耐性率は、それぞれ 60% 及び 40.7% であった。豚及び鶏由来 *cfi* 遺伝子保有株は LA-  
14 MRSA ST9 であり、*cfi* 遺伝子は *fexA* 及び *erm(C)* 遺伝子とともにプラスミド上に共存す  
15 るが、当該プラスミド上に ST 合剤耐性に関与する耐性遺伝子は共存しないことが報告さ  
16 れている。(参照) [Li\_2018\_Front Microbiol]

17 一方、ヒト臨床由来 MRSA の接合伝達性多剤耐性プラスミド上には *cfi*、*tet(L)* 及び *dfiK*  
18 が共存し、リネゾリド耐性、テトラサイクリン耐性及び ST 合剤耐性が同時に接合伝達さ  
19 れることが報告されている。(参照) [Gopegui\_2012\_AAC]

##### 21 ② 大腸菌

22 国内で 2009 年に健康肉用牛の直腸便から分離された大腸菌 3147 株中、3 剤以上の薬剤  
23 に耐性を示した多剤耐性株は 790 株 (25.1%) であった (参照) [Yamamoto\_2013\_J Food  
24 Prot]。上記の多剤耐性株から選択したトリメトプリム耐性を含む 9 剤又は 11 剤耐性株 45  
25 株のうち 39 株で検出された IncFIB プラスミド上にはトリメトプリム耐性遺伝子 (*dhfr I*  
26 (*dhfrA1* に相当)、*dhfr VII* (*dhfrA7* に相当)、*dhfrA12*) に加え、 $\beta$ -ラクタム耐性遺伝子 (*bla*<sub>TEM</sub>、  
27 *bla*<sub>CTX-M</sub>、*bla*<sub>CMY</sub>)、アミノグリコシド耐性遺伝子 (*strA*、*strB*、*aphA1*、*aphA1-1AB*、  
28 *aacC2*)、テトラサイクリン耐性遺伝子 (*tetA*、*tetB*、*tetC*) 及びクロラムフェニコール耐  
29 性遺伝子 (*catI*) 等の耐性遺伝子が検出されており、このような多剤耐性プラスミドが異  
30 なる大腸菌系統型間で伝播することにより多剤耐性株が生じることが示唆されている (参  
31 照) [Yamamoto\_2014\_Microbes Environ]。国内で 2001~2004 年に健康豚糞便から分離さ  
32 れた大腸菌 545 株中、3 剤以上の薬剤に耐性を示した多剤耐性株は 173 株 (31.4%) であ  
33 り、多剤耐性株のうち、101 株にトリメトプリム耐性がみられた (参照)  
34 [Harada\_2008\_MDR]。

35 また、国内で 2001 年に 8 農場からの出荷豚の糞便から分離されたテトラサイクリン耐  
36 性大腸菌 455 株中 ST 耐性株は 70 株 (15.4%) であり、農場ごとの ST 耐性率は 0~38.0%  
37 と違いがみられた。各農場の分離株から約 20% を無作為に選択した計 108 株のうち、ク  
38 ラス 1 インテグロン保有株は 52 株 (48.1%)、*dfi* 遺伝子保有株は 19 株 (17.6%) であっ  
39 た。(参照) [Kumai\_2005\_Epidemiol Infect]

40 国内外で家畜由来 ESBL 産生大腸菌の ST 合剤耐性率が高いことが報告されている。国



1 内の健康乳牛糞便由来株では CTX-M、特に CTX-M-15 産生株ではほとんどがカナマイシ  
2 ン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコールとともに ST 合剤耐性株であったと  
3 報告されている (参照) [Ohnishi\_2013\_J Appl Microbiol]。また、ドイツにおける病畜由  
4 来 ESBL 産生大腸菌に関する調査では、牛由来株で 66.4%、豚由来株で 60.0%、鶏由来株  
5 で 30.0%が ST 合剤耐性であったと報告されている (参照) [Michael\_2017\_Vet Microbiol]。  
6 ESBL 遺伝子は IS を介してクラス 1 インテグロン、プラスミドやトランスポゾンに組み  
7 込まれて腸内細菌科細菌に拡散しており、他の薬剤との共耐性が ESBL 遺伝子の著しい拡  
8 散に寄与しているとされている (参照) [Smet\_2010\_FEMS Microbiol Rev] [Ramos\_  
9 2020\_Animals]。国内においても、健康肉用鶏由来大腸菌から検出された多剤耐性プラス  
10 ミドについて、*bla<sub>CMY-2</sub>* 遺伝子保有プラスミドによる ST 合剤耐性の共伝達の可能性や (参  
11 照) [Hiki\_2013\_Foodborne Pahog Dis]、プラスミド上の ESBL 遺伝子 (*bla<sub>CTX-M-3</sub>* 又は  
12 *bla<sub>CMY-2</sub>*) とスルホンアミド耐性遺伝子 (*sul1* 又は *sul2*) 及びトリメトプリム耐性遺伝  
13 子 (*df<sub>rA12</sub>* 又は *df<sub>rA1/12</sub>*) の共存が報告されている (参照) [Yossapol\_2020\_Microbiol  
14 Immunol] [Shirakawa\_2020\_AAC]。また、海外の健康豚由来大腸菌の多剤耐性プラスミ  
15 ドについて、*bla<sub>CTX-M-15/55</sub>*、スルホンアミド耐性遺伝子、トリメトプリム耐性遺伝子及び  
16 コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* による共耐性やカルバペネム耐性遺伝子 *bla<sub>NDM-4</sub>*、*sul1* 及び  
17 *df<sub>rA12</sub>* による共耐性が報告されている (参照) [Shafiq\_2019\_Infect Drug Resist]  
18 [Diaconu\_2020\_JAC]。  
19

## 20 (5) 使用量

21 動物用医薬品として、スルファジメトキシシ・トリメトプリムは豚及び鶏に対して飼料  
22 添加による経口投与で、スルファモノメトキシシ・オルメトプリムは牛に対して強制経口  
23 投与で、豚及び鶏に対して飼料添加又は飲水添加による経口投与で、スルファメトキサゾ  
24 ール・トリメトプリムは豚に対して飼料添加又は飲水添加による経口投与で、鶏に対して  
25 飼料添加による経口投与で、スルファドキシシ・トリメトプリムは豚に対して筋肉内注射  
26 で、それぞれ使用できる。(参照) [農水報告書]

27 [Ⅱ. 1. (4)]に動物種別に ST 合剤等の推定販売量を記載したが、これら成分の投与  
28 経路別の販売量を表 14 に示した。(参照) [動薬検\_販売高年報]

29 家畜に動物用医薬品として使用される ST 合剤等スルホンアミド・トリメトプリム又  
30 はオルメトプリム合剤の牛での販売量は少なく、豚及び鶏での販売量が多い。なかでも豚  
31 でのスルファメトキサゾール・トリメトプリムの販売量が最も多く、ST 合剤等全体の販売  
32 量のほぼ 9 割を占めている。  
33

1 表 14 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の推定年間販売量（投  
 2 与経路別）（原末換算）（kg）

動物種	投与経路 <sup>1)</sup>	成分 <sup>2)</sup>	原末換算量(kg)/年										計
			2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
肉用牛	注	SDMX	523.8	295.3	281.1	279.4	237.6	263.1	177.6	109.2	117.0	124.8	2,408.9
		SMMX	585.2	451.1	117.2	233.2	193.7	156.1	194.4	348.3	264.5	268.3	2,811.9
		SD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12.2
	経	SDMX・Na	7.1	6.4	5.1	7.6	4.0	37.0	46.5	43.0	26.3	11.0	194.0
		SMMX	5,892.9	3,954.3	2,413.9	2,502.3	3,165.2	3,019.2	3,075.8	3,338.6	3,378.9	3,498.4	34,239.6
		SMMX・Na	291.3	269.2	2,895.9	405.0	468.6	459.6	478.6	428.5	476.3	424.4	6,597.4
乳用牛	注	SDMX	417.8	522.6	488.1	494.6	411.3	450.1	302.1	211.2	238.9	276.9	3,813.5
		SMMX	1,170.3	902.3	234.3	466.3	387.4	312.2	388.9	696.6	529.0	536.6	5,624.0
		SD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24.3
	経	SDMX・Na	27.1	25.6	22.2	29.4	20.2	0	0	0	0	0	124.4
		SMMX	5,284.6	3,616.1	2,263.1	2,387.7	3,360.5	3,164.7	3,220.5	3,506.6	3,591.4	3,757.6	34,152.8
		SMMX・Na	291.3	269.2	2,895.9	405.0	468.6	459.6	478.6	428.5	476.3	424.4	6,597.4
豚	注	SDMX	244.8	276.5	245.1	261.7	219.4	256.9	157.9	158.3	195.1	247.0	2,262.7
		SMMX	877.7	676.7	175.7	349.7	290.6	234.2	291.7	522.5	396.7	402.4	4,218.0
		SD	542.9	306.2	401.3	332.4	323.5	282.5	287.8	341.8	324.7	260.3	3,403.4
	経	SDMX	1,953.6	287.1	460.2	851.6	666.4	855.8	516.2	721.5	957.3	671.4	7,941.0
		SDMX・Na	20.0	245.0	257.8	257.5	189.4	74.0	93.0	86.0	52.5	88.0	1,363.2
		SMMX	16,538.1	10,484.2	5,041.6	9,111.5	8,479.5	7,702.0	7,460.6	7,937.1	8,287.9	8,681.3	89,723.7
		SMMX・Na	480.4	440.5	4,797.4	666.6	770.4	760.5	787.3	708.3	791.3	699.0	10,901.0
		SMXZ	69,536.7	55,138.6	53,091.9	56,077.1	60,074.3	48,808.2	47,998.3	45,843.6	53,086.9	48,698.5	538,354.2
		肉用鶏	経	SDMX	250.4	25.4	20.2	190.5	71.5	191.0	78.2	284.8	184.0
SDMX・Na	1,100.1			1,504.0	1,165.9	249.9	185.4	37.0	46.5	43.0	26.3	11.0	4,369.0
SMMX	3,459.7			2,237.3	829.8	2,043.9	1,856.1	1,778.0	1,823.0	1,910.8	1,891.3	1,878.8	19,708.7
SMXZ	2,592.4			791.7	2,562.2	3,632.3	4,143.1	11,365.4	9,696.0	5,723.8	4,177.3	3,313.2	47,997.5
採卵鶏	経	SDMX	275.2	0.0	0.0	257.7	72.5	270.2	92.9	0.0	182.7	100.8	1,251.9
		SDMX・Na	272.2	315.3	228.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	816.2
		SMMX	2,547.3	1,639.0	314.3	1,470.8	1,328.6	1,273.2	1,302.7	1,322.8	1,317.6	1,252.5	13,768.7
		SMXZ	4,117.3	622.1	3,932.7	4,014.6	4,833.6	2,967.6	2,529.4	1,431.0	754.2	525.9	25,728.4

3 ー：販売実績が無いことを示す

4 1) 注：注射剤、経：経口剤

5 2) SDMXSDDX：スルファジメトキシシ、SMMX：スルファモノメトキシシ、SD：スルファドキシシ、SMXZ：  
 6 スルファメトキサゾール。SDMXSDDX及びSMMXについては単剤の販売高を含む。

7  
 8 **IV. 暴露評価に関する知見**

9 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得る経  
 10 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  
 11 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、  
 12 牛、豚及び鶏又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷された時点から、ヒト  
 13 がこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

14

15 **1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量**

16 牛、豚及び鶏由来の年度別畜産物需給の推移を表15に示した（参照）。1人当たり消費  
 17 量は、ほぼ横ばいで推移している。

18

1 表 15 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）（kg）

品目	年	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛肉	消費量 (kg)	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0	6.3	6.5
	自給率 (%)	43	42	40	42	41	42	40	38	36	36
牛乳 乳製 品	消費量 (kg)	84.5	86.4	88.6	89.4	88.9	89.5	91.1	91.3	93.4	95.7
	自給率 (%)	71	67	65	65	64	63	62	62	60	59
豚肉	消費量 (kg)	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.8	12.2	12.4	12.8	12.9
	自給率 (%)	55	53	52	53	54	51	51	50	49	48
鶏肉	消費量 (kg)	11.0	11.3	11.4	12.0	12.0	12.2	12.6	13.0	13.4	13.8
	自給率 (%)	70	68	66	66	66	67	66	65	64	64
鶏卵	消費量 (kg)	16.5	16.5	16.7	16.6	16.8	16.7	16.9	16.9	17.4	17.5
	自給率 (%)	96	96	95	95	95	95	96	97	96	96

2 注：自給率は重量ベース

3

## 4 2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

5 ハザードとして特定した ST 合剤耐性黄色ブドウ球菌及び大腸菌について、黄色ブドウ  
6 球菌及び大腸菌の一般的な生物学的特性及び当該感性菌と生物学的特性が異なること等を  
7 示す知見を整理した。

8

### 9 (1) 抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力及び分布状況

#### 10 ① 黄色ブドウ球菌

11 平成 21 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される感染症等に関する文献調査  
12 報告書」より黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等に関する項目を表 16 に示した。(参照)  
13 [坂崎\_食水系感染症\_2000 p460, 463] [H21 調査事業\_畜技協]

14 黄色ブドウ球菌は、乾燥、冷蔵、冷凍又は室温での保存では抵抗性がある（参照）[吉田  
15 \_戸田新細菌学\_2002] [FSAI\_2011]。低温条件下での生残性については、 $-20^{\circ}\text{C}$ で 24 時間の冷凍  
16 保存後のニシン刺身表面の菌数低下は生じず、凍結に対する黄色ブドウ球菌の耐性が高い  
17 ことが報告されている（参照）[田村\_北海道立食品加工研究センター\_2007]。

18

1

表 16 黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等

項目		概要	
微生物等に関する情報	生化学的性状	通性嫌気性のグラム陽性球菌。耐塩性であり、食塩濃度 0~15%の培地中で増殖する。また、コアグラゼ産生を示し、ウサギ血漿を凝固する。細胞壁にプロテイン A という特異タンパクを保有する。	
	毒素	エンテロトキシン(SE)は極めて耐熱性が高く、100℃、20 分間の加熱によっても完全に失活しない。また、種々のタンパク質分解酵素に対しても抵抗性を示す。	
媒介食品に関する情報	食品中での増殖性・生残性	温度	本菌の増殖温度は 5~8~47.8℃(至適 30~37℃)。SE 産生温度は 10~46℃(至適 35~40℃)。
		pH	本菌の増殖 pH は 4.0~10.0(至適 6.0~7.0)。SE 産生 pH は 4.0~9.8(至適 6.5~7.3)。
		水分活性	0.90~0.94~0.99 以上。
	殺菌条件	62℃、30 分の加熱で死滅。次亜塩素酸ソーダ 100ppm、1 分で死滅。ただし、食品中で産生された SE は耐熱性が高く同条件で失活しない。	

2

3 黄色ブドウ球菌は全ての食料生産動物及びヒトを含むほとんどの恒温動物の皮膚及び粘  
4 膜にみられ、広く存在する細菌である。生肉、バルク乳等の動物由来食品で通常検出され  
5 るが、他菌との競争に弱く増殖できないため、生の食品(乳房炎罹患牛由来の生乳を除く。)  
6 で食中毒を起こすことはまれである。(参照) [FSAI\_2011] [Varnam\_食品汚染病原\_2003 p246]

7 黄色ブドウ球菌は食品製造工場の環境中でもよく生存し、加工機械の細菌叢の一部とな  
8 り食品の汚染・再汚染源となることがあり得る。(参照) [FSAI\_2011] [Varnam\_食品汚染病原\_2003  
9 p246]

10 ヒト臨床由来 MRSA ST239 のサブクローン間の適応負担の比較において、リファンピ  
11 シン感性かつ ST 合剤耐性を示す株はリファンピシン耐性かつ ST 合剤感性を示す株と比  
12 較して有意に長い倍加時間、競合培養での適応負担の上昇及びマウス感染時の細菌数の低  
13 下が認められ、このことがヒト臨床由来 MRSA のサブクローン分布の変化に寄与する可  
14 能性が示されている。(参照) [Shang\_2016\_Microb Drug Resist]

15

## 16 ② 大腸菌

17 大腸菌は通常 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  
18 環境下においても、「生存しているが培養不可能」(VBNC : Viable but Non-Culturable)  
19 な状態で長く存在できる。(参照) [小川\_2003\_広島県]

20 大腸菌の熱に対する抵抗性については、リン酸緩衝液中における D 値<sup>4</sup>は 62.8℃で 24  
21 秒、牛ひき肉中(脂肪 20%)における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であっ  
22 た(参照) [Ahmed\_1995\_J Food Sci] [Doyle\_1984\_Appl Env Microb]。なお、スルホンアミド及

<sup>4</sup> 最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる(つまり 90%を死滅させる)のに要する加熱時間(D-value : Decimal reduction time)。

1 びトリメトプリムを含む多剤耐性を示す O157:H7 の牛ひき肉中における D 値は、55°C で  
2 1.71 分であったとの報告がある (参照) [Duffy\_2006\_J Food Sci]。

3 酸に対する抵抗性については、大腸菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能である  
4 が、pH2.0 の条件で 24 時間保存すると大腸菌は陰性となる (参照) [Heuvelink\_1999\_J Food  
5 Protect]。

6 凍結における生残性については、大腸菌を接種した食品を冷凍保存 (-20°C で 9 か月間)  
7 した試験において、食肉中の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳中の菌数は徐々に  
8 減少したと報告されている。また、大腸菌を添加した食肉 (ミノ、大腸及びレバー) を冷  
9 凍保存 (-30°C) した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10~1/100 の菌  
10 数となった。(参照) [金井\_2000\_日本食品保蔵科学学会誌] [和田\_2002\_食品衛生研究]

11 乾燥に対する抵抗性については、水分活性 0.34~0.68、塩分濃度 0.5~3.0% の条件下で、  
12 5°C に保存した牛肉粉中の大腸菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(参照) [伊藤\_2000\_  
13 日本食品微生物学会雑誌]

14 増殖性については、発育温度領域は 8~46°C、発育塩分濃度領域は 0~6.5%、発育 pH  
15 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°C、  
16 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) [小川\_2003\_  
17 広島県] [増田\_1999\_静岡県]

18 ヒト臨床におけるスルホンアミドやトリメトプリムの使用量の減少は臨床由来大腸  
19 菌のスルホンアミドやトリメトプリム耐性の低下をもたらさず、耐性に伴う適応負担が  
20 認められないことが報告されている (参照) [Enne\_2001\_Lancet] [Brolund\_2010\_PLoS  
21 One] [Sundqvist\_2010\_JAC]。また、大腸菌において、トリメトプリム耐性トランスポゾ  
22 ン Tn7 及びクラス 1 インテグロンの獲得による適応負担は認められず、sul2 遺伝子保有  
23 プラスミドの獲得は適応性の増加をもたらすことが報告されている (参照)  
24 [Enne\_2005\_JAC] [Lacotte\_2017\_ISME J] [Enne\_2004\_JAC]。

25

## 26 (2) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

### 27 ① 黄色ブドウ球菌

28 黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚、鼻腔等の常在菌である。健康なヒトでも特に鼻  
29 前庭及び咽喉頭の常在細菌叢の一部として定着しており、その保菌率は約 30% とみられて  
30 いる (参照) [農水省\_抄録\_2013 p52] [坂崎\_食水系感染症\_2000 p460, 463]。健康なヒト及び入院患者  
31 の調査をまとめた報告では、MRSA を含む黄色ブドウ球菌の鼻腔保菌者は 40%、腸管保菌  
32 者は 20% であり、鼻腔と腸管に由来する菌株は同一であることが多いが、腸管保菌者のう  
33 ち 37% は鼻腔での保菌がみられなかった (参照) [Acton\_2009\_EurJ Clin Microbiol Infect Dis]。ま  
34 た、健康なヒトが MRSA を含む黄色ブドウ球菌を腸管内に保菌する割合率については、黄  
35 色ブドウ球菌は 13.8% で MRSA は 1.4% とする報告 (参照) [Gagnaire\_2017\_Expert Rev  
36 Anti Infect Ther] や、黄色ブドウ球菌は 3.51% で MRSA は 0.47% とする報告 (参照)  
37 [Dong\_2018\_BMC Infect Dis] がある。成人は一般に、ブドウ球菌の感染に対してかなりの  
38 抵抗力がある (参照) [吉田\_戸田新細菌学\_2002 p477]。国内の新生児に関する調査では、新生  
39 児病棟において療養中の 10 日から 104 日齢の MRSA 鼻腔保菌新生児 21 名の全ての糞便  
40 から  $4.0 \times 10^2 \sim 2.8 \times 10^8$  の MRSA が分離され、それぞれの新生児から分離された鼻腔由来

1 及び糞便由来株は同一のクローンであった (参照) [Nakao\_2014\_Antimicrob Resist Infect  
2 Control]。

3 MRSA は健康なヒトの皮膚及び粘膜において一過性に存在するが、MRSA 保菌者に対  
4 して広域スペクトル抗菌薬を不適切に長期投与すると、正常細菌叢が崩れ、菌交代現象に  
5 より MRSA が優勢となる場合がある (参照) [農水省\_抄録\_2013 p52] [片岡\_感染症誌\_2002]。

6 また LA-MRSA ST398 では、ヒトから家畜への宿主適応過程において、ヒトへの定着  
7 性、伝達性及び病原性の低下が起きたと考えられている。LA-MRSA ST398 のヒトへの第  
8 一義的な感染経路は家畜との接触と考えられているが、家畜飼養従事者の鼻腔及び咽喉頭  
9 における LA-MRSA ST398 の感染持続性は家畜との接触期間に依存し、高暴露集団であ  
10 っても家畜との接触がない場合の感染は主に一過性であることから、LA-MRSA はヒトに  
11 における持続的定着性に乏しいと示唆されている。(参照) [Price\_mBio\_2012]  
12 [Graveland\_PLoSone\_2011] [Effelsberg\_2019\_JCM] [Goerge\_2017\_VM]

13 ドイツの家畜飼育密度の高い地方の病院での調査によると、LA-MRSA CC398 が分離さ  
14 れた患者 55 名中 34 名 (62%) が、家畜との直接的な接触歴がみられたが、21 名 (38%)  
15 では、直接的な接触歴がみられなかった。他のリスク要因として、農場及び農場隣接地で  
16 の居住や入院歴に加えて、汚染食品の摂取や調理、空気を介した拡散の関与も否定できな  
17 いと報告されている。(参照) [Deiters\_2015\_Int J med Microbiol]

18 デンマークの調査では、家畜との明らかな接触のない都市居住者で LA-MRSA  
19 CC9/CC398<sup>5</sup>株の感染がみられ、ヒト、動物及び食品由来 CC9/CC398 分離株との系統解  
20 析において家きん及び家きん肉由来株が多く含まれる系統群 (clade) に属していた。著者  
21 らは家きん肉によるヒトへの感染の媒介が示唆されるとし、ヒトでの LA-MRSA の疫学に  
22 おける食品媒介性伝播の役割は小さいという一般的な見解を変えるために十分な知見では  
23 ないものの、LA-MRSA の幅広い宿主への高い適応性を示したものと考察している。(参  
24 照) [Larsen\_CID\_2016]

25

## 26 ② 大腸菌

27 ヒトの尿路感染症等の原因となる腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) は、健康なヒトの腸内  
28 細菌叢の一部として定着しており、糞便由来定着菌の泌尿器への上行感染によって  
29 ExPEC による尿路感染症が成立すると考えられている (参照) [Manges\_2015\_Microbiol  
30 Spectr]。鶏大腸菌症の原因菌であるトリ病原性大腸菌 (APEC) とヒトの ExPEC の遺伝  
31 学的背景、薬剤耐性パターン、耐性遺伝子及び病原因子が類似していること、APEC がヒ  
32 ト ExPEC 感染モデルで病原性を示すこと、鶏に対してヒト ExPEC が病原性を示すこと  
33 等の理由から、ヒト ExPEC は鶏又は鶏肉に由来することが示唆されている (参照)  
34 [Manges\_2015\_Microbiol Spectr] [Manges\_2012\_Clin Infect Dis] [Manges\_2016\_Clin  
35 Microbiol Infect]。一方で、ヒトでの ExPEC の摂取及び腸管への定着から発症までに時間  
36 差があるために、ExPEC の由来を特定することは難しいことが指摘されている (参照)  
37 [Manges\_2016\_Clin Microbiol Infect]。

38

---

<sup>5</sup> CC398 のゲノムに CC9 の *spa* 遺伝子を含む領域が組み込まれた新たなハイブリッド型。

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

#### 2 ① 黄色ブドウ球菌

3 黄色ブドウ球菌に関する自然界での薬剤耐性の伝達に関する知見は限られているが、ヒ  
4 トや動物宿主への細菌の定着時に伝達が生じると考えられており、黄色ブドウ球菌の系統  
5 内では頻繁に MGE の交換が生じていることがヒト由来株の疫学的知見から示唆されてい  
6 る(参照) [Haaber\_TrendsMicrobiol\_2017 p901]。黄色ブドウ球菌 ST398 の豚及びヒト由来株を  
7 同時に皮膚へ接種したノトバイオト豚での定着試験において、豚由来株からヒト由来株  
8 への MGE の伝達は菌接種後 4 時間で認められ、16 日間の実験期間中にバクテリオファ  
9 ージの伝達及びプラスミドのファージ媒介性の伝達が高頻度に起こり、様々な MGE を保  
10 有する菌株が鼻腔及び体表に定着したことが報告されている。このことから、MGE の獲  
11 得が定着における宿主適応に寄与する可能性が示唆されている。ただし、本試験では *sul*  
12 遺伝子や *dfi* 遺伝子の伝達に関する知見は示されていない(参照) [McCarthy\_Genome Biol  
13 Evol\_2014]。一方、ヒト腸内における豚由来株からヒト腸内細菌叢への耐性決定因子やその  
14 他の可動性遺伝子の伝達性を示唆する報告はない。

15 黄色ブドウ球菌は感染時や埋め込み医療機器表面においてバイオフィルムを形成するが、  
16 バイオフィルム形成過程では接合及び薬剤耐性遺伝子の伝達・可動化が促進されること、  
17 浮遊培養の状態よりもバイオフィルム中でファージの放出が亢進し、形質導入の可能性が  
18 高まることから、バイオフィルム環境において遺伝子伝達が高頻度に生じている可能性が  
19 示唆されている。(参照) [Haaber\_TrendsMicrobiol\_2017]

20 中国での調査によると、MRSA 臨床由来株でのクラス 1 インテグロン検出率は 42.5%  
21 (76 株/179 株)であり、インテグロン保有株 76 株中 38 株(47.4%)の遺伝子カセット  
22 内の耐性遺伝子は *dfiA1-orfF-aadA2*であった(参照) [Xu\_2011\_Clin Microbiol Infect]。  
23 同一の遺伝子カセットが同じ医療機関で同じ時期に分離されたメチシリン耐性コアグラ  
24 ーゼ陰性ブドウ球菌から検出されており(参照) [Xu\_2008\_FEMS Microbiol Lett]、クラス  
25 1 インテグロンによる *sul* 及び *dfi* 遺伝子の水平伝播が臨床下のブドウ球菌株間で起きて  
26 いることを示唆している(参照) [Xu\_2011\_Mol Biol Rep]。

27 *dfiA* 遺伝子がコードされる Tn4003 は染色体 DNA に組み込まれるとともに、  
28 *Staphylococcus* 属菌の種々の接合伝達性多剤耐性プラスミド上にも見いだされている(参  
29 照) [Rouch\_1989\_Mol Microbiol] [Schwarz\_2014\_Microbiol Spectrum]。tet(L)-*dfiK*ク  
30 ラスターは他の耐性遺伝子とともに LA-MRSA CC398、MRSA ST125 及び *S. epidermidis*  
31 ST5 の多剤耐性プラスミド上に見いだされている(参照) [Kadlec\_2010\_AAC 54:915]  
32 [Kadlec\_2009\_AAC 53:776] [Gopegui\_2012\_AAC]。また、*dfiK* 及び *dfiK* がコードされ  
33 る Tn559 は MRSA、他のブドウ球菌及び *Enterococcus* 属菌で検出されている(参照)  
34 [Kadlec\_2009\_AAC 53:776] [Kadlec\_2010\_AAC 54:3475] [Kadlec\_2012\_JAC]  
35 [Lopez\_2012\_Microb Drug Resist]。*dfiD* 保有プラスミド pIP823 は黄色ブドウ球菌、大  
36 腸菌、*L. monocytogenes*、*E. faecalis* 及び *B. subtilis* を含む広宿主域を有し、自己伝達性  
37 プラスミドや接合トランスポゾン Tn1545 を介して *L. monocytogenes* と大腸菌間又は *L.*  
38 *monocytogenes* と *E. faecalis* 間での可動化が認められている(参照) [Charpentier\_1999\_J  
39 Bacteriol]。

40

## ② 大腸菌

ヒトの腸内にはきわめて高密度の細菌叢が存在しており、遺伝子の水平伝播が頻発するとともに、細菌叢を構成する細菌が薬剤耐性遺伝子の保有者となると考えられている（参照）[Salyer\_2004\_Trends Microbiol]。過去 6 か月以内に抗菌剤の投与歴及び海外への渡航歴のない健康なヒトの糞便由来大腸菌からも薬剤耐性遺伝子が検出される結果は、腸内に定着した大腸菌が *sul* 及び *dfx* を含む薬剤耐性遺伝子の保有者であることを示している（参照）[Bailey\_2010\_J Med Microbiol]。また、臨床例での知見としては、ヒト腸管内において病原細菌から常在細菌への薬剤耐性遺伝子の水平伝播が起きていることが示されている（参照）[Cremet\_2012\_JAC] [Goren\_2010\_Emerg Infect Dis] [Karami\_2007\_JAC]。

*sul* 及び *dfx* 遺伝子のヒト腸内での大腸菌から大腸菌又は他菌種への伝達に関して、ボランティアへの大腸菌投与試験の結果、腸内での *sul2* 遺伝子保有プラスミドの大腸菌間の接合伝達を確認されている（参照）[Trobos\_2009\_JAC]。胃、小腸及び大腸を模した *in vitro* の実験系では、*sul* 遺伝子を含む多剤耐性プラスミド保有大腸菌が胃酸及び胆汁酸作用下では生残し、大腸環境下では増殖がみられるとともに、大腸部位では 2 時間後にプラスミドが接合伝達された大腸菌群及び嫌気性菌が検出されたことが報告されている（参照）[Lambrecht\_2019\_Int J Food Microbiol]。また、マウスを用いた実験では、腸管内での *Salmonella* *Infantis* 由来のクラス 1 インテグロン保有多剤耐性病原性プラスミドがサルモネラから大腸菌、*Lactobacillus* 属菌等に接合伝達すること、さらに、プラスミドを獲得した大腸菌からサルモネラに再度接合伝達することが報告されている（参照）[Aviv\_2016\_mBio]。

## 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

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 の考え方が取り入れられた「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」（2002 年）及び「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）により、微生物等の汚染防止対策が講じられている。（参照）[農水省\_農場 HACCP 等]

と畜場では、と畜場法施行規則（昭和 28 年厚生省令第 44 号）、食鳥処理場では食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則（平成 2 年厚生省令第 40 号。以下「食鳥検査法施行規則」という。）において、HACCP システムの考え方を含んだ衛生管理の導入を図るため、と畜場又は食鳥処理場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食肉又は食鳥処理段階における微生物汚染防止が図られている。（参照）[河村\_2001\_公衆衛生研究]

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、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、新たに HACCP を用いて衛生管理を行う場合の基準が規定された（参照）[厚労省\_と畜場法省令改正]。さらに、2018 年 6 月に食品衛生法等の一部を改正する法律が公布、2020 年 6 月に施行され、原則としてと畜業者を含む食品等事業者全てに対して、HACCP に沿った衛生管理を実施することが規定された。

生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基



1 づく食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）（以下「規格基準」と  
2 いう。）が改正され、生食用食肉（生食用として販売される牛の食肉（内臓を除く。）の  
3 規格基準が策定された。肉塊の表面から深さ1cm以上の部分までを60℃で2分以上  
4 加熱する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌を行うこと、腸内細  
5 菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。さらに、規格基準の改正によ  
6 り、2012年7月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。（参照）[\[厚労省  
7 \\_牛肉\]\[厚労省\\_牛肝臓\]](#)

8 豚の食肉（内臓を含む。）については、2015年6月に、規格基準の改正により、食肉販  
9 売店、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。（参照）[\[厚労省\\_豚肉\]](#)

10 鶏の食肉については、厚生労働省及び消費者庁が、食鳥処理場から出荷される鶏肉の加  
11 熱用の表示等の情報伝達の指導、飲食店での加熱用鶏肉の生又は加熱不十分による食中毒  
12 発生時の指導・監視等について通知した（参照）[\[食安委\\_カンピロ RP\\_2018\]](#) [\[厚労省\\_カンピロ対  
13 策通知\\_2017\]](#)。一部の地方自治体において、生食用食鳥肉の衛生対策（カンピロバクター陰  
14 性の成分規格目標、と体の体表の焼烙による殺菌の基準目標等）が定められ、関係事業者  
15 に対し指導等を行っている（参照）[\[食安委\\_カンピロ RP\\_2018\]](#) [\[宮崎県\\_生食用食鳥肉の衛生対策  
16 \\_2007\]](#) [\[鹿児島県\\_生食用食鳥肉の衛生基準\\_2000\]](#)。

17 牛乳については、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26年厚生省令第52号。  
18 以下「乳等省令」という。）に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で30分間加熱殺菌するか、又  
19 はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌（国内では120～130℃で2～3秒で  
20 の加熱処理が主流。)) することが規定されている<sup>6</sup>。さらに、乳製品についても牛乳と同等  
21 の加熱殺菌をしたものが製造・加工に用いられている。（参照）[\[厚労省\\_規格基準\]](#)

22 鶏卵については、卵選別包装施設（GPセンター）の衛生管理要領（平成10年11月  
23 25日厚生省通知第1674号）により、卵の衛生管理について定められており、洗卵に当  
24 たっては、洗浄水及びすすぎ水は150ppm以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液又はこれと  
25 同等以上の効果を有する殺菌剤を用いることとされている。また、液卵は、規格基準によ  
26 り、殺菌液卵はサルモネラが検体25gにつき陰性、未殺菌液卵は細菌数が検体1gにつ  
27 き10<sup>6</sup>以下でなければならないと定められている。規格基準により、未殺菌液卵を使用し  
28 て食品を製造、加工又は調理する場合は、70℃で1分以上加熱するか、又はこれと同  
29 等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌しなければならないと定められている。

30

#### 31 4. 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

##### 32 (1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性

##### 33 ① 黄色ブドウ球菌

34 牛、豚及び鶏では、皮膚及び鼻腔が黄色ブドウ球菌の主な定着部位であるとともに、腸  
35 管にも存在している（参照）[\[Khanna\\_VM\\_2008\]](#) [\[Szabo\\_AEM\\_2012\]](#) [\[Swayne\\_Dis Poultry\\_2013\]](#)。このた  
36 め、と体はと殺解体工程において保菌部位から黄色ブドウ球菌に汚染される可能性がある。

---

<sup>6</sup> 食品衛生法に基づく特別牛乳さく取処理業の許可を受けた施設では、さく取した生乳を未殺菌又は低温殺菌で処理し、乳等省令で定める成分規格（細菌数30,000以下、大腸菌群陰性等）を有する特別牛乳を製造することが可能。2016年度の許可施設数は全国5施設（うち1施設が未殺菌乳を製造。）。

1 また、と体や小売り肉から CA-MRSA と同系統の株が分離されることがあり、食肉処理工  
2 程においてヒトから汚染される可能性を示唆している（参照） [de  
3 Boer\_IntJFoodMicrobiol\_2009] [Lassok\_JFoodProt\_2013] [Beneke\_JFoodProt\_2011] [Kitai\_JVMS\_2005]  
4 [Pu\_AEM\_2009] [Lim\_JMicrobiolBiotechnol\_2010]。

5 黄色ブドウ球菌は、無芽胞病原菌の中では熱、乾燥、pH 等の細菌の生残性に影響を及  
6 ぼす諸因子に対して抵抗性の強い菌である。食品中の黄色ブドウ球菌は容易に死滅せず、  
7 50°C前後の高温でも長時間生残し、45°Cでも増殖する。また低温にも抵抗性を示し、冷蔵・  
8 冷凍保存では長期間生存する。室温の培地上では数か月間生存する。乾燥した状態でも 2  
9 ～3 か月間生存する。（参照） [坂崎\_食水系感染症\_2000] [吉田\_戸田新細菌学\_2002]

10 このため、と殺解体工程で黄色ブドウ球菌に汚染された後、食肉等がトリミング、洗浄  
11 等の適切な処理が十分されずに出荷され、飲食店の調理場、家庭の台所等に持ち込まれた  
12 場合、調理前及び調理中に他の食材を汚染する可能性があるが、調理の際に十分加熱する  
13 ことにより黄色ブドウ球菌は排除されるものと考えられる。

14 牛の生乳は少数の黄色ブドウ球菌を含んでおり、乳房炎由来の牛乳の場合菌数は高くな  
15 る。鶏卵が汚染する原因としては、卵殻表面に黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌が検出さ  
16 れたことから、鶏腸管（糞便）由来が考えられる。未殺菌液卵からはグラム陰性菌が検出  
17 されたことから、卵殻を通して内部に侵入すると考えられる。（参照） [Varnam\_食品汚染病原  
18 \_2003] [指原\_食衛誌\_1979]

19 したがって、生乳及び鶏卵では黄色ブドウ球菌による汚染の可能性はあるが、[IV. 3.]  
20 に記載したとおり、食品衛生法に基づく乳等省令及び規格基準を遵守することにより、黄  
21 色ブドウ球菌は排除されるものと考えられる。

22

## 23 ② 大腸菌

24 大腸菌による食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階での腸管内容物等による暴露  
25 が考えられる。食肉を汚染した大腸菌は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖  
26 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  
27 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  
28 よりハザードは排除されるものと考えられる。

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

34 更に、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をされたものを製造・加工に用いており、  
35 大腸菌は排除されるものと考えられる。

36

## 1 (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

### 2 ① 黄色ブドウ球菌

3 国内の食品の黄色ブドウ球菌の汚染率は、生乳及び乳製品、豚肉、鶏肉並びに牛肉で 20  
4 ~40%である。(参照) [食安委\_ファクトシート\_2011] [品川\_2003\_HACCP] [重茂\_食品衛生研究\_2009]  
5 ~~ST合剤等、スルフォンアミド、トルメトプリム又はオルメトプリムに関する耐性率を調べ~~  
6 ~~た情報は存在しなかった。~~

#### 8 【事務局より】

9 国内の食肉からの MRSA 分離報告のうち、[緒方\_産業医大誌\_2014]及び早山先生から提供頂い  
10 た[下島\_感染症学雑誌\_2020]ではスルファメトキサゾール・トリメトプリムの感受性試験が実  
11 施されていたため、上述の一文を削除するとともに、該当する部分に感受性試験の結果を  
12 追記しました(この2報で感受性試験を行った株は全て ST 感性です)。

13  
14 黄色ブドウ球菌及び MRSA について、畜産食品における全国的な汚染状況の調査は行  
15 われていない。(参照) [農水省\_抄録\_2013]

16 国内の市販食肉からの黄色ブドウ球菌及び MRSA の検出状況に関する報告を表 17 に  
17 示し、以下に報告の概要を記載した。一部の報告では、ST 合剤に対する薬剤感受性試験が  
18 実施されているが、試験の対象となった食肉由来 MRSA は全て ST 合剤感性であった。

19 2002 年 5 月~2003 年 8 月に 47 都道府県の小売店から採取された鶏の生肉及び内臓  
20 444 検体のうち、292 検体 (65.8%) が黄色ブドウ球菌陽性であった。この 292 検体から  
21 分離された黄色ブドウ球菌 714 株のうち、鶏もも生肉及び鶏肝臓から *mecA* 遺伝子を保有  
22 する SCC*mecIV* の MRSA 2 株 (0.3%) が分離された。これは、国内の鶏生肉からの MRSA  
23 分離例についての初の報告であった。なお、この 2 株は、ヒト由来株に特徴的な生物型  
24 (biovar) であったことから、加工工程で鶏生肉を取り扱う従業員によって伝播されたも  
25 のであることが示唆された。(参照) [Kitai\_JVMS\_2005]

26 2002 年 5 月~2004 年 9 月に分離された牛精肉由来 18 株、豚精肉由来 18 株、鶏精肉由  
27 来 196 株、2005 年 5~10 月に分離された牛ひき肉由来 26 株、豚ひき肉由来 30 株、鶏ひ  
28 き肉由来 32 株の黄色ブドウ球菌において、*mecA* 遺伝子を保有する MRSA は豚ひき肉由  
29 来の 1 株だけであった。(参照) [藤尾\_2007]

30 2003 年 4 月~2011 年 3 月に採取された市販食肉 305 検体 (牛肉、豚肉、鶏肉、しか肉、  
31 いのしし肉、かも肉等。輸入食肉を含む。)のうち、68 検体 (22.3%) が黄色ブドウ球菌陽  
32 性であった。この 68 検体から分離された黄色ブドウ球菌 78 株のうち、MRSA は 4 検体  
33 (豚肉 1 検体、鶏肉 2 検体及びかも肉 1 検体) から分離され、鶏肉及びかも肉由来株は  
34 ST8/t1767/ SCC*mecIV* であった。なお、散発下痢症患者由来 MRSA 14 株との分子疫学  
35 的比較では、ヒト糞便由来 1 株と鶏肉及びかも肉由来の 1 株ずつの POT 型及び PFGE パ  
36 ターンが一致した。著者らは、少なくともコアグラゼⅢ型・エンテロトキシン C (SEC)  
37 型のうち一部特定の遺伝子型の MRSA は、食肉等の食品を介して市中に蔓延している可  
38 能性があることが示唆されたが、この MRSA が生産段階で家きんが保菌していたものか、  
39 又は食鳥処理工程でヒトから汚染されたものかは不明であるとしている。鶏肉及びかも肉

1 [由来株については ST 合剤に対する薬剤感受性試験が実施されており、いずれも ST 合剤](#)  
2 [感性であったと報告されている。](#) (参照) [JAID/JSC\_MRSA\_2017 p340-341] [緒方\_産業医大誌\_2014]  
3 2008～2009 年に分離された牛ひき肉由来 3 株、豚肉由来 2 株、豚ひき肉由来 1 株、鶏  
4 肉由来 1 株及び台湾産あひる肉由来 1 株の MRSA は、ST8/*spa*t1767/SCC*mec*IV1 (牛ひ  
5 き肉及び豚ひき肉由来 2 株)、ST8/*spa*t1767/SCC*mec*型別不能(豚肉及び鶏肉由来 2 株)、  
6 ST8/*spa*t4133/SCC*mec*IV1 (牛ひき肉 1 株)、ST88/*spa*t1028/SCC*mec*IV (豚肉 1 株)、  
7 ST59/*spa*t3385/SCC*mec*V (牛ひき肉由来 1 株) 及び ST573/*spa*t3525/SCC*mec*IV (あ  
8 ひる肉由来 1 株)であった。これらの MRSA 株のうち、ST8/*spa*t1767 又は t4133/SCC*mec*  
9 IV1 の 3 株は、ヒト由来市中感染型 MRSA 10 株 (ST8/*spa*t1767 又は t17177/SCC*mec*  
10 IV1) 及び牛乳房炎由来 MRSA 1 株 (ST8/*spa*t1767/SCC*mec*IV1) と同一の PFGE パタ  
11 ーンを示し、疫学的関連性が示唆された。(参照) [Sato\_PLoSOne\_2017]  
12 [2017 年に東京都内で流通した牛肉 20 検体、豚肉 40 検体及び鶏肉 43 検体のうち、豚肉](#)  
13 [2 検体 \(5.0%\) 及び鶏肉 5 検体 \(11.6%\) から分離された MRSA は、ST97/cc97/SCC\*mec\*](#)  
14 [V \(豚肉由来 1 株\)、ST8/cc8/SCC\*mec\*IV \(豚肉由来 1 株\) 及び ST4663/cc8/SCC\*mec\*IV](#)  
15 [\(鶏肉由来 5 株\)であった。なお、国内の他の報告よりも MRSA の検出率が高いことに](#)  
16 [ついて、増菌後に MRSA 選択分離培地を使用して検出したことが主な要因だと筆者らは](#)  
17 [考察している。分離された MRSA は全て ST 合剤感性であったと報告されている。](#)(参照)  
18 [下島\_感染症学雑誌\_2020] 早山専門委員提供資料  
19

1

表 17 市販食肉からの黄色ブドウ球菌及びMRSAの検出状況

検体	分離年月	都道府県数/ 小売店舗数	検体数	黄色ブドウ球菌陽性検体数 (陽性率(%))	黄色ブドウ球菌分離株数	MRSA 陽性検体(菌株)数(陽性率(%))	型別	(参照)
鶏肉(内臓を含む。)	2002.5~ 2003.8	47/ 145	444	292 (65.8)	714	2 (0.3%)	SCC <i>mec</i> IV	[Kitai_JVMS_2005]
鶏精肉	2002.5~ 2004.9	47/131			196	0		
豚精肉		2/18			18	0		
牛精肉		2/18			18	0		
鶏ひき肉	2005.5~ 10	2/32			32	0		
豚ひき肉		2/30			30	1 (3.3)	NT	
牛ひき肉		2/26			26	0		
鶏肉	2003.4~ 2011.3	1/1	107	38 (35.5)	41	2 (1.9)	ST8/t1767/ SCC <i>mec</i> IV	[緒方_産業医大誌_2014]
牛肉			95	12 (12.6)	13	0		
豚肉			65	5 (7.7)	5	1 (1.5)	NT	
鹿肉			21	9 (42.9)	13	0		
いのしし肉			5	2 (40.0)	3	0		
馬肉			5	0	0	0		
狩猟鳥肉			4	0	0	0		
かも肉			2	2 (100)	3	1 (50.0)	ST8/t1767/ SCC <i>mec</i> IV	
うずら肉			1	0	0	0		
食品(食肉を含む。)	2008~ 2009	不明/不明	5,435 (食肉検体数不明)			8 (0.15)		[Sato_P LoS0ne_2017]
						(2)牛・豚ひき肉	ST8/t1767/ SCC <i>mec</i> IV	
						(2)豚肉・鶏肉	ST8/t1767/ SCC <i>mec</i> 型別不能	
						(1)牛ひき肉	ST8/t4133/ SCC <i>mec</i> IV	
						(1)豚肉	ST88/t1028/ SCC <i>mec</i> IV	
						(1)牛ひき肉	ST59/t3385/ SCC <i>mec</i> V	
						(1)あひる肉	ST573/t3525/ SCC <i>mec</i> IV	
<a href="#">牛肉</a>	<a href="#">2017</a>	<a href="#">1/不明</a>	<a href="#">20</a>			<a href="#">0</a>		[下島_感染症学雑誌_2020]
<a href="#">豚肉</a>			<a href="#">40</a>			<a href="#">2 (5.3)</a>	<a href="#">ST97/CC97/SCC<i>mec</i>V</a> <a href="#">ST8/CC8/SCC<i>mec</i>IV</a>	
<a href="#">鶏肉</a>			<a href="#">43</a>			<a href="#">5 (11.6)</a>	<a href="#">ST4663/CC8/SCC<i>mec</i>IV</a>	

2 NT : not tested

3

② 大腸菌

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 18 のとおりである。(参照) [\[厚労省\\_2006-2018\\_食品中の食中毒菌汚染実態調査\]](#)

表 18 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	2016	2017	2018
大腸菌													
牛 検体数	127	146	137	114	115	102	99	10	4	2	-	-	-
ひき肉 陽性 検体数	74	94	88	70	70	67	58	7	0	0	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0	0	0	-	-	-
豚 検体数	167	190	177	165	174	144	136	15	4	7	-	-	-
ひき肉 陽性 検体数	123	120	139	116	124	99	94	10	1	5	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	73.7	63.2	78.5	70.3	71.3	68.8	69.1	66.7	25.0	71.4	-	-	-
鶏 検体数	96	129	196	216	198	159	217	19	3	-	-	-	-
ひき肉 陽性 検体数	78	48	166	191	170	127	177	9	2	-	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	81.3	37.2	84.7	88.4	85.9	79.9	81.6	47.4	66.7	-	-	-	-

-: 調査されていないことを示す。

2006～2008、2014 及び 2015 年に実施された、食品安全確保総合調査「畜水産食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、豚及び鶏肉から大腸菌を分離し薬剤感受性試験を行った結果は表 19 のとおりである。2014 年及び 2015 年に牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌におけるスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の耐性率は牛ひき肉由来株で 17.3%、豚ひき肉由来株で 19.2%と概ね同程度であったが、鶏肉検体由来株ではやや高く、市販鶏肉由来株では 29.2%、食鳥処理場鶏肉由来株では 33.3%であった。(参照) [\[食安委\\_2014\\_調査報告書\]](#) [\[食安委\\_2015\\_調査報告書\]](#)

表 19 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のスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤に対する薬剤感受性

年	検体	試験菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	耐性菌株数	耐性率 (%)
2014	牛ひき肉	52	≤0.12~>8	≤0.12	>8	9	17.3
	豚ひき肉	73	≤0.12~>8	≤0.12	>8	14	19.2
2015	市販鶏肉	106	≤0.12~>8	≤0.12	>8	31	29.2
	食鳥処理場鶏肉	60	≤0.12~>8	≤0.12	>8	20	33.3

注：ブレイクポイントは 76/4 µg/mL

※：スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の MIC は、TMP の濃度で示す

## 1 V. 影響評価に関する知見

2 影響評価では、評価指針の第2章第2の3に基づき、本評価書で特定したハザードに暴  
3 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ヒト用抗菌性物質の医療における  
4 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  
5 する。

### 7 1. ハザードを含む当該細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

#### 8 (1) 黄色ブドウ球菌

##### 9 ① 発生原因

##### 10 a. 黄色ブドウ球菌

11 黄色ブドウ球菌による菌血症及び呼吸器感染症は、外鼻孔、鼻前庭等の常在菌による内  
12 因性の感染が多いと示唆されることが、遺伝学的調査によって報告されている。(参照)

13 [Corne\_2005\_JCM] [von Eiff\_2001\_NEJM]

##### 15 b. MRSA 感染症

16 一般的に、MRSA の経口摂取では、胃酸及び胃腸管内の正常細菌叢が MRSA の胃腸管  
17 内への定着を阻止し、感染は成立しないと考えられる(参照) [Kluytmans\_1995\_JCM]。世界的  
18 には食品を媒介した MRSA による疾病事例報告は2例あるが、一方は毒素型食中毒であ  
19 り(参照) [Jones\_2002\_EID]、他方は保菌者による汚染食品が院内感染の原因となった例であ  
20 ることから(参照) [Kluytmans\_1995\_JCM]、現段階で MRSA 伝播又は感染症の原因として汚  
21 染食肉はあまり重要ではないと考えられる(参照) [Koeck\_2010\_EuroSurveill]。

22 MRSA 腸炎の発生機序として、上気道に定着した MRSA の胃への侵入、胃切除や抗潰  
23 瘍剤の投与による胃酸 pH の上昇に伴う MRSA の増殖及び腸への侵入、抗菌性物質投与  
24 による腸内細菌叢の変動及び MRSA の選択・増殖があると考えられ、菌交代性腸炎の一  
25 つである。抗菌薬投与に伴う下痢症から分離される黄色ブドウ球菌の多くは MRSA であ  
26 る。エンテロトキシンが小腸上皮の損傷に関与すること、重症化には TSST-1 (Toxic Shock  
27 Syndrome Toxin-1) 等の毒素が関与することが示唆されている。MRSA 腸炎の報告は少  
28 数である。(参照) [保里\_感染症誌\_1989] [竹末\_1994\_日臨外医学会誌] [渡辺\_感染症誌\_1996]  
29 [Larcombe\_2020\_J Med Microbiol]

30 一方、最近の報告によると、ヒトの食中毒、腸炎、下痢症等への MRSA の関与が確認さ  
31 れていること、食品由来 MRSA からエンテロトキシン遺伝子の検出やエンテロトキシン  
32 産生が確認されていることから、MRSA は食中毒の原因となりうると考えられている(参  
33 照) [Sergelidis\_2017\_Lett Appl Microbiol]。また、腸管内の MRSA は食細胞によって体  
34 内の損傷部位や手術部位に移動し、感染症を引き起こす可能性が示唆されている(参照)  
35 [Krezalek\_2019\_Ann Surg] [Zhu\_2020\_Bone Joint Res]。

36 HA-MRSA は院内感染の主要な原因菌であり、多くの施設において分離される菌のトッ  
37 プを占めている。HA-MRSA は入院患者や医療関係者、医療施設から分離され、主に病院  
38 内で感染する。50歳以上の易感染者が感染を起こしやすく、感染のリスク因子として、入  
39 院又は手術、長期療養施設への長期入所、透析、カテーテルの留置等が挙げられる。(参  
40 照) [農水省\_抄録\_2013] [山本\_2008\_MM] [前崎\_2010\_日救急医学会誌]

1 上記の HA-MRSA リスク因子に該当しない患者（過去 1 年以内に入院歴がない外来患  
2 者）から分離される MRSA を CA-MRSA として区別しており、これによる死亡例が 1997  
3 年以降世界的にみられるようになった。感染者の多くは小児から青年までの層で、皮膚接  
4 触によって感染する。感染リスクが高い環境やリスク因子としては、学校、軍隊、競技チ  
5 ーム、刑務所、入れ墨等が挙げられる。（参照）[\[農水省\\_抄録\\_2013\]](#) [\[山本\\_2008\\_MM\]](#)

6 LA-MRSA のヒトに対する影響は知見が限られているが、これまで幾つかの報告がなさ  
7 れている。欧州では、豚での ST398 株の陽性率が高い地域では、院内感染に大きな影響を  
8 与えている可能性が指摘されている。オランダの報告では、豚飼養密度が高い地域の病院  
9 は MRSA 罹患率が 3 倍上昇し（参照）[\[van Rijen\\_2008\\_CID\]](#) [\[Koeck\\_2010\\_EuroServei11\]](#)、ドイ  
10 ツの報告では、家畜飼養密度が高い地域の病院は入院時 MRSA 定着患者の 22%が農場由  
11 来の株であったとしている（参照）[\[Koeck\\_2010\\_EuroServei11\]](#) [\[Koeck\\_2009\\_](#)  
12 [EurJClinMicrobiolInfectDis\]](#)。また、欧州では ST398 株の院内感染症事例の報告があり、更に  
13 同株はヒトに対して心内膜炎、軟部組織感染症、人工呼吸器関連肺炎等重症感染症を引き  
14 起こすことが報告されている（参照）[\[Koeck\\_2010\\_EuroServei11\]](#)。動物からヒトへの LA-MRSA  
15 の伝播経路は、LA-MRSA の疫学的・遺伝学的報告から、主に動物との物理的な接触によ  
16 るものと考えられている（参照）[\[Koeck\\_2010\\_EuroServei11\]](#)。ドイツの家畜飼育密度の高い地  
17 方の病院での調査によると、LA-MRSA CC398 が分離された患者 55 名中 34 名（62%）  
18 では、家畜との直接的な接触歴がみられたが、21 名（38%）では、直接的な接触歴がみら  
19 れなかった。家畜との直接的な接触以外のリスク要因としては、農場及び農場隣接地での  
20 居住や入院歴に加えて、汚染食品の摂取や調理、空気を介した拡散の関与も否定できない  
21 ことが報告されている。（参照）[\[Deiters\\_2015\\_Int J med Microbiol\]](#)

22 国内においては、白血球溶解毒素（Panton-Valentine leukocidin : PVL）遺伝子を保有  
23 する MRSA ST398 による死亡事例が報告されているが、筆者らは遺伝子解析の結果等か  
24 ら中国のヒト由来 CA-MRSA の株に近縁であり、動物関連の株ではないと推測している  
25 （参照）[\[Koyama\\_2015\\_JInfectChemother\]](#)。[別の報告では、PVL 遺伝子保有 LA-MRSA CC398](#)  
26 [\(ST1232\)による 2 症例（関節炎及び化膿性皮膚炎）はいずれも患者に家畜との接触歴がな](#)  
27 [いことから、汚染食肉又はヒトを介した感染の可能性が指摘されている（参照）](#)  
28 [\[Nakaminami\\_2020\\_Emerg Infect Dis\]](#) [\[Nakaminami\\_2020\\_Jpn j Infect Dis\]](#)。しかし  
29 ながら、国内で明確に食品を介して感染したとされるヒトからの LA-MRSA の分離報告は  
30 ない。

## 31 32 ② 病原体検出状況

33 MRSA 等を含む黄色ブドウ球菌の検出状況について、病原微生物検出情報（IASR）及  
34 び院内感染対策サーベイランス（JANIS）で公開されている情報を整理した。

### 35 a. IASR

36 IASR 月報における各都道府県市の地方衛生研究所等からの黄色ブドウ球菌分離報告<sup>7</sup>に

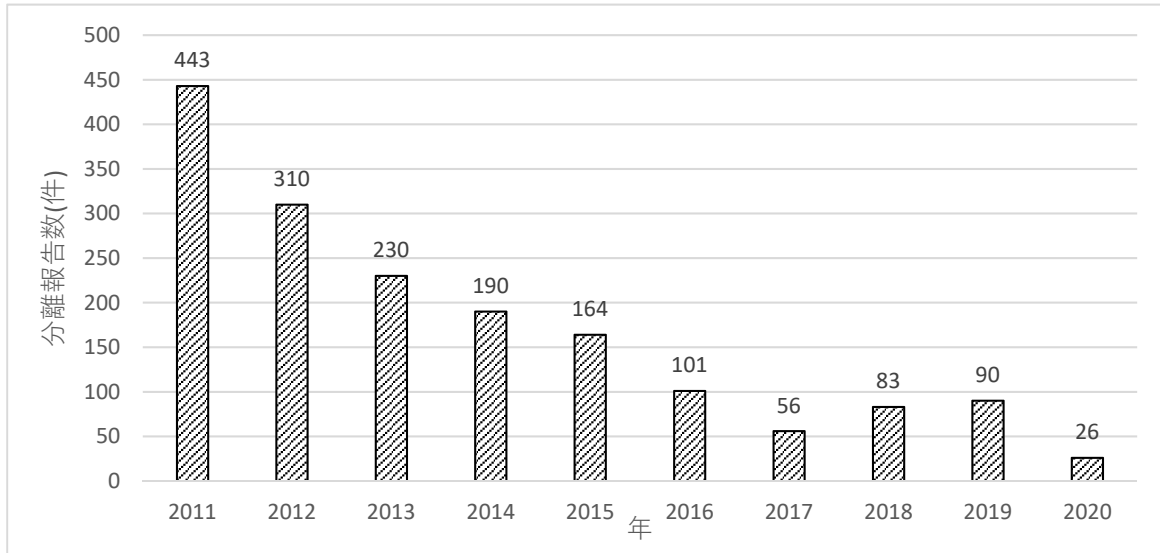
---

<sup>7</sup> IASR における黄色ブドウ球菌は、感染症法で規定された報告対象疾患の起因菌ではないため、本報告は全国の地方衛生研究所等から寄せられた情報を累積したものである。長年にわたり実施されてきたため、ある程度の動向は把握できると考えられるが、厳密な定量性を有していないことに注意を要する。（参照）[\[H29 食安委調査事業\]](#)



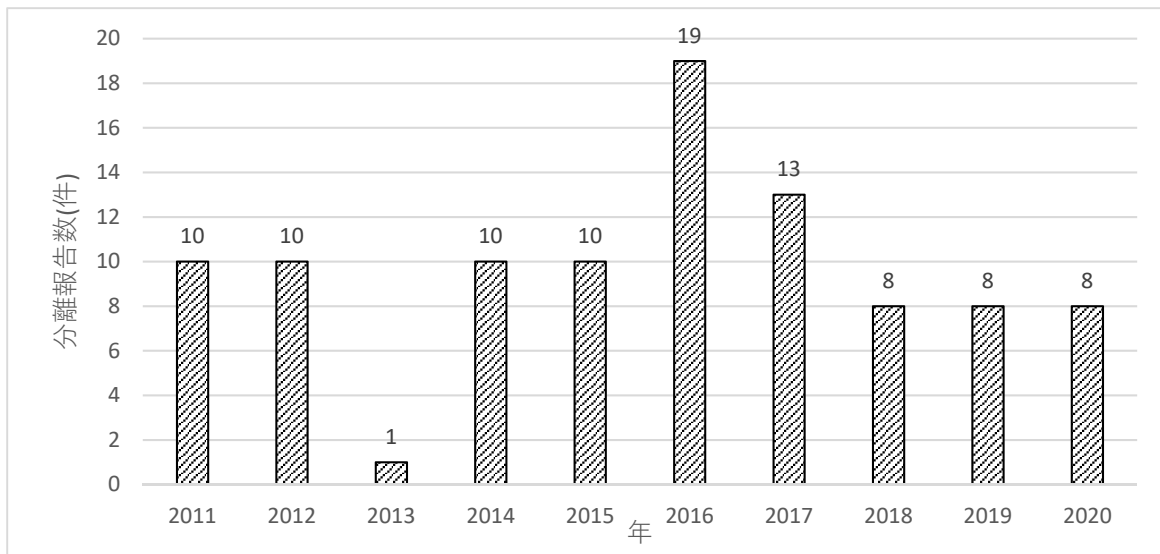
1 ついて、2011～2018 年の食中毒菌としての分離報告数を図 1 に、感染性胃腸炎患者由来  
 2 病原菌としての分離報告数を図 2 に示した（それぞれ月別及び週別の報告数を年単位に合  
 3 計している）。（参照）[\[H29 食安委調査事業\]](#) [\[感染研\\_IASR\\_2011-2013\]](#) [\[感染研\\_IASR\\_2014-2020\]](#)

4  
5



6  
7 図 1 IASR における食中毒菌としての黄色ブドウ球菌の分離報告数

8



9  
10 図 2 IASR における感染性胃腸炎患者由来病原菌としての黄色ブドウ球菌分離報告数

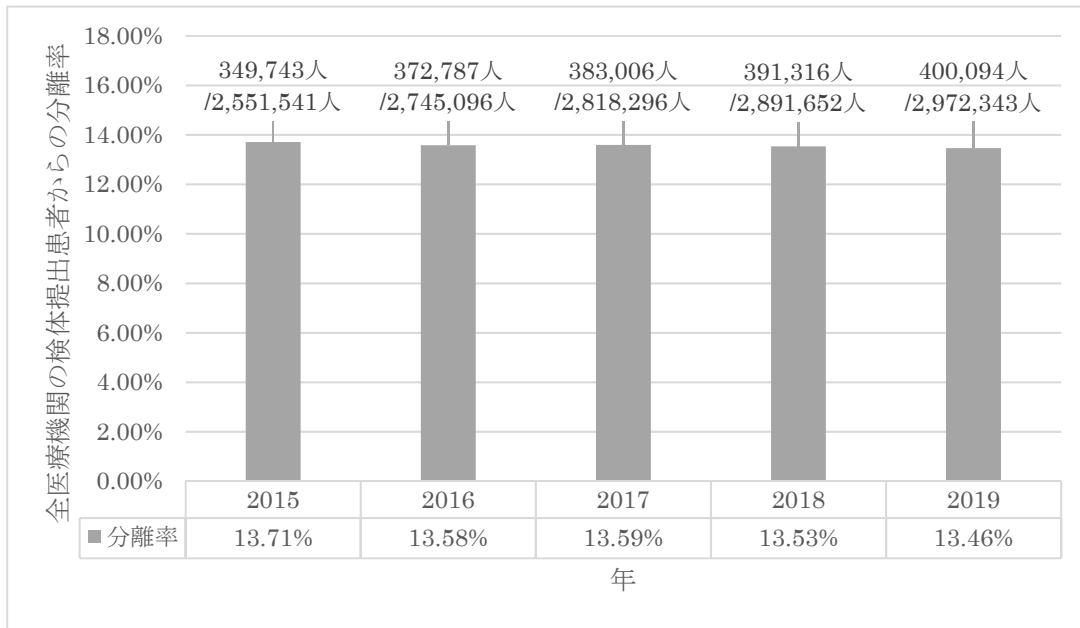
11

12 **b. JANIS**

13 JANIS 検査部門公開情報 2019 年 1～12 月年報によると、入院として報告された検体の  
 14 うち、黄色ブドウ球菌が分離された患者数の割合は図 3 のとおりである。（参照）[\[H29 食安](#)  
 15 [委調査事業\]](#) [\[厚労省\\_JANIS\\_検査\]](#)

16 なお、JANIS の参加医療機関数は、2015 年（1,435 機関）から 2019 年（2,075 機関）  
 17 にかけて年々増加していることから、検体数の増加を考慮して割合で表示している。（参照）  
 18 [\[厚労省\\_JANIS\\_検査\]](#)

1



2

3 図3 JANISにおける黄色ブドウ球菌検出検体提出患者数の割合（入院）

4

5 **③ 感染症発生状況**

6

6 **a. 感染症発生動向調査（NESID）**

7

8

9

10

11

厚生労働省の感染症発生動向調査（NESID）年別報告数（五類定点把握）における2009～2018年のMRSA感染症報告数を表20に示した。全国約500か所の基幹定点（月単位報告）による報告数としては年間20,000件程度が報告されており、定点（指定届出機関）当たりでは年間約50件となっているが、2013年以降は減少傾向にある。（参照）[\[農水省\\_抄録\\_2013\]](#) [\[H29食安委調査事業\]](#) [\[感染研\\_NESID\\_2018\\_五類定点\]](#)

12

13

14

VRSA感染症は世界的にもまれで、感染症発生動向調査年別報告数（五類全数把握）によると、届出対象となった2003年11月から2018年までにおいて、国内での発生はない。（参照）[\[H29食安委調査事業\]](#) [\[感染研\\_NESID\\_2018\\_五類全数\]](#)

15

16

表20 NESID年別報告数におけるMRSA感染症患者報告数（定点把握）

年	MRSA感染症 定点把握（月単位報告）	
	報告数	定点当たり
2009	23,359	49.70
2010	23,860	50.77
2011	23,463	49.82
2012	22,129	46.78
2013	20,155	42.43
2014	18,082	37.83
2015	17,057	35.61
2016	16,338	34.11
2017	16,551	34.55
2018	16,311	33.91

17

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14

**b. JANIS**

厚生労働省の JANIS 全入院患者部門のデータによれば、2008～2019 年の入院患者における MRSA 新規感染症患者数の割合は 3～6%程度であった（表 21）。（参照）[\[農水省\\_抄録\\_2013\]](#) [\[JANIS\\_入院\\_2008-2019\]](#) この期間において、JANIS が対象とする薬剤耐性菌による新規感染症発症患者数の合計のうち、MRSA が占める割合は 90%程度であった。（参照）[\[JANIS\\_入院\\_2008-2019\]](#)

表 21 院内感染対策サーベイランス全入院患者部門における MRSA 新規感染症患者数

年	新規 MRSA 感染症患者数 (罹患率(%))	総入院患者数
2008	14,385 (6.05)	2,377,350
2009	15,093 (5.27)	2,865,088
2010	13,178 (4.96)	2,655,911
2011	17,162 (4.81)	3,571,708
2012	16,577 (4.28)	3,874,874
2013	15,509 (3.61)	4,292,431
2014	16,081 (3.39)	4,749,180
2015	17,756 (3.27)	5,422,251
2016	17,728 (3.11)	5,693,149
2017	17,454 (3.03)	5,766,473
2018	17,301 (2.96)	5,848,309
2019	17,134 (2.86)	5,981,681

**c. 人口動態統計調査**

厚生労働省の人口動態統計調査結果によると、黄色ブドウ球菌に関連する感染症による死亡者数は表 33 のとおりである。（参照）[\[H29 食安委調査事業\]](#) [\[厚労省\\_人口動態調査\\_2007-2019\]](#)

1 表 33 人口動態調査における黄色ブドウ球菌が関連する感染症を死因とする死亡者数

死因	死亡者数/年											
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MRSA 腸炎	-	-	-	-	-	-	-	23	24	14	21	20
ブドウ球菌性食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄色ブドウ球菌による敗血症	222	278	269	246	218	226	177	207	195	198	230	237
MRSA 敗血症	209	257	248	218	200	202	152	173	161	164	179	176
VRSA 敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤耐性黄色ブドウ球菌敗血症	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	9	0
その他	13	20	21	28	18	23	25	33	34	34	33	22
MRSA 感染症(部位不明)	62	54	55	50	69	50	58	48	56	64	59	79
VRSA 感染症(部位不明)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MRSA 肺炎	1,020	945	992	900	888	772	631	649	611	381	345	344
VRSA 肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SSSS	1	4	1	1	1	4	3	2	8	3	4	4
黄色ブドウ球菌による新生児の敗血症	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
計	1,309	1,281	1,317	1,197	1,176	1,052	869	929	894	661	659	684

2 SSSS : ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

3

4 ④ 重篤度

5 a. 黄色ブドウ球菌感染症

6 黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚等の体表面に常在しており、通常の感染防御能力  
 7 を有する健常者に対しては一般的に無害である。しかし、易感染者に対しては、皮膚の切  
 8 創、刺創等に伴う化膿症（創傷感染）、毛囊炎、膿痂疹等の皮膚軟部組織感染症、肺炎、  
 9 敗血症といった様々な重症感染症を引き起こす原因菌となる。（参照）[\[農水省\\_抄録\\_2013\]](#) [\[感](#)  
 10 [染研\\_IDWR\\_2002\]](#)

11 黄色ブドウ球菌は多様な病原因子を産生し、一部の典型的な分泌型毒素による症候群を  
 12 除き、黄色ブドウ球菌感染症にはこれらの多様な病原因子が関与すると考えられる。黄色

1 ブドウ球菌感染症に關与する代表的な分泌型毒素について、表 22 に示した。(参照) [久恒  
2 [\\_2013\\_感染症内科](#)] [[Varnam\\_食品汚染病原\\_2003 p246](#)]

3  
4 表 22 黄色ブドウ球菌感染症に關与する代表的な分泌型毒素

感染症	分泌型毒素
せつ、よう、壊死性肺炎(まれ)	PVL
水疱性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)	ETA, ETB, ETD
毒素性ショック症候群(TSS)	TSST-1, SE
新生児 TSS 様発疹症(NTED)	TSST-1
術後感染性腸炎	TSST-1, SE

5 PVL：白血球溶解毒素、ET：表皮剥奪毒素、SE：エンテロトキシン、TSST：毒素性ショック症候群  
6 毒素

7  
8 **b. MRSA 感染症**

9 一般的に MRSA は通常の黄色ブドウ球菌と比べて病原性に違いはなく、それらと同程  
10 度の各種感染症を起こす(参照) [[農水省\\_抄録\\_2013](#)] [[感染研\\_IDWR\\_2002](#)]。易感染状態の患者の  
11 MRSA 感染症に対して抗菌化学療法を実施する場合、各種の抗菌薬に抵抗性を示すため、  
12 治療が難渋し重症化する事例も多い(参照) [[感染研\\_IDWR\\_2002](#)]。

13 MRSA 感染では、一般的には外科系疾患を有する患者で問題となる場合が多く、骨折後  
14 の骨髓炎、開腹・開胸手術後の術後感染等で治療困難な例も多い。また、悪性消耗性疾患  
15 (血液疾患、がん等)を基礎疾患に持つ患者並びに新生児及び高齢者ではリスクが高くな  
16 る。また、MRSA では、TSST-1 以外に少数ではあるが表皮剥脱毒素を産生する株も散見  
17 され、新生児 TSS 様発疹症 (Neonatal TSS-like Exanthematous Disease : NTED) 以外  
18 にブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome : SSSS) を呈  
19 する症例もある。(参照) [[農水省\\_抄録\\_2013](#)] [[H29 食安委調査事業](#)] [[感染研\\_IDWR\\_2002](#)]

20 HA-MRSA は PVL の産生株の頻度は低い。(参照) [[JAID/JSC\\_MRSA-GL\\_2017 p353](#)]  
21 [[Vandenesch\\_2003\\_EID](#)] [[Naimi\\_2003\\_JAMA](#)]

22 CA-MRSA による主な疾患として皮膚軟部組織感染症が挙げられ、その予後は良好であ  
23 るが、まれに肺炎を起こすと致死率が高い(参照) [[JAID/JSC\\_MRSA-GL\\_2017](#)]  
24 [[Karampela\\_2012\\_Minerva Anesthesiol](#)]。肺炎では、組織の破壊による空洞や化膿病巣、膿胸等の  
25 壊死病変がみられることが多い(参照) [[JAID/JSC\\_MRSA-GL\\_2017 p353](#)]。海外では、これらの病  
26 変の形成には病原因子の 1 つとして PVL が関与していると報告されている(参照)  
27 [[JAID/JSC\\_MRSA-GL\\_2017 p353](#)] [[Gillet\\_2002\\_Lancet](#)] [[Prince\\_2017\\_JID](#)]。米国等では SCC*mec* type  
28 IV、PVL 遺伝子を有する強毒性の USA300 が重大な問題となっている(参照)  
29 [[JAID/JSC\\_MRSA-GL\\_2017](#)] [[Glaser\\_MBio\\_2016](#)]。国内の CA-MRSA では従来 PVL 産生株はまれだ  
30 ったが、近年は増加傾向との報告もみられる(参照) [[JAID/JSC\\_MRSA-GL\\_2017 p370](#)]  
31 [[Yamaguchi\\_MDR\\_2015](#)]。

32 国内における 2008～2009 年での MRSA の菌株では、SCC*mec*IV の検出は外来患者で  
33 33.3%と、入院患者で 17.8%と報告され、院内型である SCC*mec*II (HA-MRSA) の検出

1 は外来患者で 59.8%と、入院患者では 75.8%と報告された。徐々に SCC*mec* IV も検出さ  
2 れつつあるが、PVL 遺伝子の陽性率は SCC*mec* II では 0%、SCC*mec* IV で 2.3%である  
3 と報告された。(参照) [JAID/JSC\_MRSA-GL\_2017 p370] [Yanagihara\_2012\_DiagnMicrobiolInfectDis]  
4 [Mine\_JDermatol\_2011] [Uehara\_JIC\_2015] [Kawaguchiya\_JMedMicrobiol\_2013]

5 LA-MRSA ST398 の調査では、SE 及び TSST-1 産生株は極めてまれにしか報告されて  
6 おらず、動物や家畜関連由来の MRSA ST398 からは PVL 遺伝子はほぼ検出されていな  
7 い。(参照) [Ballhausen\_VM\_2017]

8 国内の PVL 遺伝子を保有する MRSA ST398 による死亡事例については、遺伝子解析の  
9 結果等から中国のヒト由来 CA-MRSA の株に近縁であり、動物関連の株ではないと推測さ  
10 れている(参照) [Koyama\_2015\_JInfectChemother]。一方、国内の PVL 遺伝子保有 LA-MRSA  
11 CC398 (ST1232)による 2 症例(関節炎及び化膿性皮膚炎)では、いずれも患者に家畜と  
12 の接触歴がないことから、汚染食肉またはヒトを介した感染の可能性が指摘されている(参  
13 照) [Nakaminami\_2020\_Emerg Infect Dis] [Nakaminami\_2020\_Jpn j Infect Dis]。

### 14 15 c. VRSA 感染症<sup>8</sup>

16 臨床症状としては、一般的な黄色ブドウ球菌による感染と同じで、皮膚の切創、刺創等  
17 に伴う化膿、毛囊炎等の皮膚組織の炎症から、肺炎、腹膜炎、敗血症、髄膜炎等に至るま  
18 で様々な症状がある。細菌感染症に対する抵抗力が低下した入院患者等が感染した場合、  
19 特に手術後の患者は感染の危険性が高くなり、免疫が低下した人等では、様々な疾患の原  
20 因となるいわゆる日和見感染症の原因となる(参照) [H29 食安委調査事業] [東京都感染症情報セ  
21 ンター\_2016]。日本において VRSA が出現し増加した場合、VCM による感染症の治療が非  
22 常に困難となり、患者の予後を悪化させ、治療期間の延長等により、社会的、経済的損失  
23 をもたらすと考えられている(参照) [H29 食安委調査事業] [感染研\_IDSC\_VRSA\_一般]。

## 24 25 (2) 大腸菌感染症

### 26 ① 発生原因及び発生状況

27 大腸菌は非病原性の腸管内常在菌、腸管感染症や腸管外感染症の原因菌を含む遺伝  
28 学的に多様な菌種である。腸管病原性大腸菌は通常、健常人の常在細菌叢中には存在  
29 せず、感染成立に必要な菌量を受容性宿主が摂取した場合には胃腸炎等を引き起こす  
30 病原細菌であるが、腸管外感染症の原因菌とはならない。腸管外大腸菌感染症として  
31 は、尿路感染症、新生児等の髄膜炎、肺炎等の様々な疾患が認められ、さらに敗血症  
32 に至る場合がある。尿路感染症、新生児髄膜炎や敗血症等に由来する大腸菌は疫学的  
33 及び系統分類学的に常在大腸菌や腸管病原性大腸菌とは異なることから、腸管外病原  
34 性大腸菌(Extra-intestinal pathogenic *E. coli*: ExPEC)として区分されている。(参  
35 照) [Russo\_2000\_J Infect Dis]

36 ExPEC は、腸管感染症の起病性を持たないとみなされるが、宿主の腸管内に安定的  
37 に定着しており、健常人の約 2 割において優位菌として保菌されている(参照)

---

<sup>8</sup> 感染症法に基づく届出において、「獲得型バンコマイシン耐性遺伝子を保有し、バンコマイシン耐性を示す黄色ブドウ球菌による感染症」と定義されている。(参照) [厚労省\_感染症法届出\_VRSA]

1 [\[Johnson\\_1999\\_Clin Microbiol Rev\]](#)。腸管感染症とは異なり、腸管外感染症の成立に  
2 は ExPEC の獲得のみでは不十分であり、腸管外の感染部位、例えば尿路への侵入が  
3 必要となるが、多くの常在大腸菌とは異なって、ExPEC は系統群 B2 又は D に属す  
4 るものが多く、P 線毛や S 線毛等の付着因子、アエロバクチン等の鉄獲得系、莢膜と  
5 の宿主防御回避システムや溶血毒等の毒素といった腸管外病原因子を有することが知  
6 られている。動物モデルを用いた実験において、ExPEC は常在大腸菌よりも高病原性  
7 を有し、腸管外病原因子が ExPEC の病原性に寄与することが示されている。ExPEC  
8 では、腸管外病原因子の遺伝子が染色体上の Pathogenicity-associated islands (PAI)  
9 に集積して存在することが確認されている。

10 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  
11 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  
12 菌であり、全体として外尿道口の汚染を受けやすい女性の頻度が高い。尿路感染症の  
13 起因菌のうち、最も頻度が高いのが大腸菌である(参照) [\[日本化学療法学会. JAID/JSC](#)  
14 [感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症\]](#) [\[Ishikawa\\_2011\\_J](#)  
15 [Infect Chemother\]](#)。

16 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、  
17 大腸菌は、血液及び尿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 23)。  
18 (参照) [\[厚労省\\_JANIS 公開情報検査部門\]](#)  
19

1

表 23 JANIS 検査部門における血液及び尿検体分離菌の割合

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
分離上位 3 菌種	<i>S. aureus</i> 15.5%	<i>S. aureus</i> 12.9%	<i>S. aureus</i> 13.3%	<i>S. aureus</i> 15.3%	<i>S. aureus</i> 14.7%	<i>E. coli</i> 14.4%	<i>E. coli</i> 15.0%
	<i>S. epidermidis</i> 10.9%	<i>S. epidermidis</i> 9.7%	<i>E. coli</i> 10.3%	<i>E. coli</i> 12.3%	<i>E. coli</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 14.1%	<i>S. aureus</i> 13.7%
	<i>E. coli</i> 10.5%	<i>E. coli</i> 9.0%	<i>S. epidermidis</i> 10.0%	<i>S. epidermidis</i> 12.1%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%
年	2015	2016	2017	2018	2018	2019	2019
血液検体 分離菌	336,575	365,231	385,048	406,112	-	419,773	-
尿検体分 離菌	-	-	-	-	912,065	-	963,161
分離上位 3 菌種	<i>E. coli</i> 15.8%	<i>E. coli</i> 16.5%	<i>E. coli</i> 17.0%	<i>E. coli</i> 17.6%	<i>E. coli</i> 25.5 %	<i>E. coli</i> 17.8%	<i>E. coli</i> 25.4 %
	<i>S. aureus</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 13.4%	<i>S. aureus</i> 13.5%	<i>E. faecalis</i> 9.4%	<i>S. aureus</i> 14.3%	<i>E. faecalis</i> 9.3%
	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.0%	<i>S. epidermidis</i> 10.8%	<i>S. epidermidis</i> 10.7%	<i>P. aeruginosa</i> 6.6%	<i>S. epidermidis</i> 10.5%	<i>P. aeruginosa</i> 6.7%

2

3

## ② 重篤度

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

ExPEC は最も重要な尿路感染症の原因菌であり、市中感染による単純性尿路感染症や腎盂腎炎の多くは ExPEC が原因となる。ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎や骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、発生頻度は低いが、皮膚・軟組部感染、新生児脳脊髄炎や院内感染による肺炎の原因となる。さらに、初発感染部位からの血流感染によって致死性の敗血症を引き起こす場合がある。ExPEC による感染症の成立には定着因子、鉄獲得系、防御・侵入因子、毒素等の病原因子が関与すると考えられている。(参照) [Dale\_2015\_J Infect]

多剤耐性 *E. coli* クローンである O25:H4-ST131 は、2008 年に出現が確認されて以降、世界規模で院内及び市中における ExPEC 感染症の主要原因菌となっている。また、*E. coli* ST131 には CTX-M 型 ESBL 産生株やフルオロキノロン耐性株が高頻度で見られることが、治療薬の選択を困難としている。ST131 臨床由来株の ST 合剤耐性率は高く、ESBL 産生株では 43~74%、ESBL 非産生株では 29%であったことが報告されている。(参照) [Nicolas-Chanoine\_2014\_Clin Microbiol Rev]

*E. coli* ST131 の菌株は A、B 及び C のクレードに分けられるが、2000 年以降の世



1 界規模での分布をみると、クレード C が最も優勢である。(参照)  
2 [\[Pitout\\_2017\\_F1000Res\]](#)

3 国内においても、*E. coli* ST131 は尿路感染症や血流感染症の主要原因菌である。  
4 2006年に *bla*<sub>CTX-M-27</sub> 保有を保有する新たな C1/H30R クレード (C1-27 クレード) の  
5 株が出現し、2010年以降の ESBL 産生大腸菌の著しい増加の要因となっている。(参  
6 照) [\[Matsumura\\_2016\\_Emerg Infect Dis\]](#)

7 国内の ExPEC による血流感染症例 (115 例) の解析において、ESBL 非産生株、  
8 ESBL 産生株並びに ESBL 及び IMP-6 カルバペネマーゼ産生株による症例の 14 日ま  
9 での死亡率は、それぞれ 4.7% (4/85)、20% (6/30) 及び 66.7% (2/3) であった。な  
10 お、著者らは、サンプル数が少ないため、死亡率の差を原因菌の耐性の違いに帰すこ  
11 とはできないとしている。(参照) [\[Komatsu\\_2018\\_PLoS One\]](#)

## 12 13 2. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療

### 14 (1) 治療方針及び第一選択薬

#### 15 ① 黄色ブドウ球菌

##### 16 a. 黄色ブドウ球菌感染症

17 黄色ブドウ球菌は一般的に無害だが、易感染者には敗血症、髄膜炎、肺炎、関節炎、皮  
18 膚軟部組織感染症等を起こすことがある。抗菌性物質を投与する場合には、感染部位及び  
19 感染症起因株の薬剤感受性試験結果を考慮しつつ、第一選択薬としては、セファゾリン等  
20 の第1世代セファロスポリン系、ペニシリン系とβ-ラクタマーゼ阻害剤との合剤等があり、  
21 それらの中から適切と思われる抗菌性物質を選択して使用することとされており、ST 合  
22 剤は含まれていない。(参照) [\[JAID/JSC\\_感染症ガイド2019\]](#)

23 患者の便から黄色ブドウ球菌が検出された場合、多くは他の原因による腸炎で、黄色ブ  
24 ドウ球菌は保菌されているだけの状態をみている可能性がある。このため、通常便中から  
25 検出される黄色ブドウ球菌 (MRSA を含む。) を治療対象とする状況はまれである。(参照)  
26 [\[JAID/JSC\\_感染症治療 GL\\_腸管\\_2016\]](#)

##### 27 28 b. MRSA 感染症

29 国内において認可されている抗 MRSA 薬は、注射薬としてアミノグリコシド系 (アル  
30 ベカシン)、グリコペプチド系 (VCM 及び TEIC)、オキサゾリジノン系 (LZD 及び  
31 TZD) 及び環状ポリペプチド系 (DAP) の 4 系統 6 種類、経口薬としてグリコペプチド  
32 系 (VCM) 及びオキサゾリジノン系 (LZD 及び TZD) の 2 系統 3 種類がある。作用機  
33 序及び作用様式は個々の抗菌薬で異なるが、いずれも単剤で高い有効性を有する。(参  
34 照) [\[農水省\\_抄録\\_2013\]](#) [\[JAID/JSC\\_MRSA-GL\\_2019\]](#) [\[前崎\\_2010\\_日救急医学会誌\]](#)

35 易感染状態の患者の MRSA 感染症に対して抗菌化学療法を実施する場合には、より有  
36 効な抗菌薬の選択及び投与法を見極めることが重要なポイントとなる。MRSA の治療には  
37 抗 MRSA 薬の投与が必須というわけでない。薬剤感受性を確認すると多くの抗菌薬に感  
38 受性を示す場合があり、有効な薬剤があれば代わりにそれが用いられる。特に、CA-MRSA  
39 はオキサシリン以外のほとんどの抗菌薬に対して感受性を示すとされており、β-ラクタム

1 系薬剤以外<sup>9</sup>で感受性を示す薬剤は CLDM、TC 系 (MINO)、キノロン系薬、アミノグリ  
2 コシド系薬であることが多いため、これらの薬剤に対する感受性を確認すべきである。(参  
3 照) [農水省\_抄録\_2013] [JAID/JSC\_MRSA-GL\_2017] [前崎\_2010\_日救急医学会誌]  
4 市中肺炎及び皮膚軟部組織感染症で MRSA の場合、多くは CA-MRSA であるため、  
5 ST 合剤等を投与する。(参照) [JAID/JSC\_感染症ガイド 2019]  
6

### 7 c. VRSA 感染症

8 国内において、VRSA 感染症に対する推奨薬は特に定められていない。

9 2002 年に米国で初めて分離された VRSA 株は、*mecA* 及び *vanA* 遺伝子を保有し、  
10 VCM に高度耐性 (MIC $\geq$ 128 $\mu$ g/mL) である一方、MINO、ST 合剤、クロラムフェニコ  
11 ール、RFP、LZD、QPR/DPR 等には感受性を示したと報告されていることから (参照)  
12 [感染研\_IDSC\_VRSA\_専門家]、ST 合剤が使用できる可能性がある。  
13

## 14 ② 大腸菌

15 大腸菌を起因菌とする一部の尿路感染症では、薬剤感受性を確認した上で ST 合剤が使用  
16 される。無症候性細菌尿は原則的に治療は不要とされているが、泌尿器科処置前は治療  
17 適応となり、レボフロキサシン (LVFX) 又は ST 合剤が使用可能とされている。小児の上  
18 部尿路感染症ではペニシリン系、セファロスポリン系又は ST 合剤の経口投与が、小児の  
19 下部尿路感染症ではセファロスポリン系又は ST 合剤の経口投与が選択肢とされている。  
20 (参照) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]  
21

## 22 (2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

### 23 ① 黄色ブドウ球菌

24 MRSA 感染症、特に CA-MRSA 感染症の治療において、ST 合剤が用いられる。その  
25 ため、CA-MRSA が ST 合剤耐性を有することにより、治療への影響が認められる可能性  
26 がある。

27 国内では、CA-MRSA には ST 合剤や MINO が有効であるほか、サーベイランス結果か  
28 らは CLDM、キノロン系薬、カルバペネム系薬及びファロペネムも有効なことが示唆され  
29 ており (参照) [JAID/JSC\_MRSA-GL\_2017]、使用に当たっては個々の感受性試験で確認するこ  
30 が重要となる。

31 また、国内では上述のとおり 4 系統 6 種類の抗 MRSA 薬が承認されている。HA-MRSA  
32 は各施設に特有の株が存在し薬剤感受性パターンが異なるため、抗 MRSA 薬を含め抗菌  
33 薬に対する感受性を把握することが必要である。(参照) [JAID/JSC\_MRSA-GL\_2017]  
34

---

<sup>9</sup> CLSI の M100-S15 (2005 年度版) によると、「MRSA はオキサシリンに耐性を示す限り、たとえオキサシリン以外の  $\beta$ -ラクタム系薬剤に *in vitro* で感受性を示しても臨床上の有効性は低いと考えられるため、感受性とは表記しないこと」との注意書きがあり、基本的に  $\beta$ -ラクタム系薬剤は使用しない。(参照) [農水省\_抄録\_2013] [前崎\_2010\_日救急医学会誌] CA-MRSA は  $\beta$ -ラクタム薬に感性を示す場合があるが、 $\beta$ -ラクタム薬で容易に高度耐性化するので  $\beta$ -ラクタム薬は使用しない。(参照) [JAID/JSC\_MRSA-GL\_2017]

## ② 大腸菌

大腸菌を起因菌とする一部の尿路感染症等では、薬剤感受性を確認した上で ST 合剤が使用されることがある。そのため、大腸菌が ST 合剤耐性を有することにより、治療への影響が認められる可能性がある。

なお、国内では、上述のとおり ST 合剤以外に、治療適応となる無症候性細菌尿では LVFX 等フルオロキノロンが、小児の上部尿路感染症ではペニシリン系又はセファロスポリン系が、小児の下部尿路感染症ではセファロスポリン系が使用可能とされている（参照）[\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019\]](#)。

海外の調査では、ヒト尿路感染症の原因となる ExPEC の ST 合剤に対する耐性率の上昇及び ST 合剤の有効性の低下が問題となっており、地域内の ST 合剤耐性率が 20%以上の場合には ST 合剤を第一選択薬とすべきではないと考えられている（参照）[\[Nordstrom\\_2013\\_Front Microbiol\]](#) [\[Walker\\_2016\\_Clin Infect Dis\]](#)。国内においても、ESBL 産生大腸菌では ST 合剤耐性を示す傾向がみられることから、使用に当たっては薬剤感受性を確認することが重要と考えられる。

## (3) ヒト臨床分野における ST 合剤耐性菌の状況等

### ① 黄色ブドウ球菌

JANIS の 2012~2019 年の検査部門データに基づく MSSA 及び MRSA の ST 合剤耐性の経年的推移を表 24 に示した。

表 24 MSSA 及び MRSA の ST 合剤耐性の経年的推移

検査対象	検査年次	検査菌株数	医療機関数	ST 合剤耐性率
MSSA	2012	67,238	660	0.3%
	2013	74,763	745	0.3%
	2014	83,197	897	0.3%
	2015	114,448	1,435	0.2%
	2016	123,287	1,653	0.3%
	2017	126,037	1,795	0.3%
	2018	127,361	1,947	0.3%
	2019	129,922	2,075	0.3%
MRSA	2012	92,708	660	0.5%
	2013	90,704	745	0.5%
	2014	93,373	897	0.5%
	2015	127,601	1,435	0.5%
	2016	134,585	1,653	0.4%
	2017	136,888	1,795	0.5%
	2018	138,691	1,947	0.6%
	2019	143,431	2,075	0.6%

また、国内で分離された MRSA 臨床由来株における ST 合剤の MIC を表 25 に示した。

表 25 MRSA 臨床由来株における ST 合剤の MIC

分離年	医療機関数	由来	株数	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	耐性率 (%)	(参照)
2010 年	27	術部感染	103	0.063-0.125	0.063	0.063	0	[Takesue_2012_JIC]
2008 年 1 月-2011 年 5 月	14	血液	830	≤0.06-≥16	0.06	0.125	0.36	[Hanaki_2014_JIC]
2011 年 1 月-9 月	42	尿路感染	55	0.03-≥16	0.125	2	19.1	[Ishikawa_2015_JIC]
2013 年 1 月-10 月	40	皮膚・軟部組織感染	141	0.06-≥16	0.06	0.125	2.8	[Watanabe_2017_JIC]

国内の HA-MRSA 及び CA-MRSA 臨床由来株の ST 合剤耐性を表 26 に示した。

表 26 HA-MRSA 及び CA-MRSA 臨床由来株の ST 合剤耐性

分離年	供試菌株			耐性株数	耐性率 (%)	(参照)
	種別	ST/SCC <sub>mec</sub>	株数			
2008-2009 年	CA-及び HA-MRSA	-/II	631	0	0	[Yanagihara_2012_DiagMicrobiolInfectDis]
		-/IV	171	0	0	
2012-2013 年	CA-MRSA	IV, V	13	0	0 <sup>a</sup>	[Inomata_2015_JIC]
		I, II	13	0	0 <sup>a</sup>	
	HA-MRSA	IV, V	64	0	0 <sup>a</sup>	
		I, II, III	129	5	3.9 <sup>a</sup>	

a : 非感性 (耐性及び中等度耐性) 株の割合

## ② 大腸菌

国内で分離された ExPEC 及び大腸菌臨床由来株の ST 合剤耐性を表 27 及び表 28 に示した。

表 27 ExPEC の特性及び ST 合剤耐性

分離年	供試菌株			耐性株数	耐性率 (%)	(参照)
	特性	型別	株数			
2010 年 6 月-12 月	pAmpC 産生		19	10	53	[Matsumura_2012_Int J Antimicrob Agents]
	ESBL 産生		125	67	54	
	pAmpC 及び ESBL 産生		4	2	50	
		ST131	54	31	57	
		ST131 以外	94	48	51	
2001-2012 年	ESBL 産生株	B2-ST131-O25b	185	95	51	[Matsumura_2012_JAC]
		B2-ST131-O16	26	13	50	
		他の ST131	4	1	25	
		D-ST405	41	28	68	
		D-ST69	7	4	57	
		D-ST393	2	2	100	
		その他	316	186	59	

2012-2013 年	ESBL 産生 ST131	H30Rx	64	32	50	[Matsumura_2015_JAC]
		H30-non Rx	334	161	48	
		H41	49	21	43	
		H22	10	5	50	
		他の H 型	4	1	25	
2014 年 12 月	臨床由来 ExPEC	40-30	83	32	39	[Matsumura_2017_JAC]
		38-41	19	0	0	
		40-21	17	0	0	
		35-27	13	9	69	
		38-18	11	2	18	
		24-30	10	NA		
		40-22	10	2	20	
		38-16	9	NA		
		40-41	9	4	44	
		14-64	8	3	38	
		26-5	8	6	75	
		非主要型	132	25	19	

- 1 系統/ST/O 血清型
- 2 fimH 型、Rx: フルオロキノロン及びセフトキシム耐性
- 3 fimC-fimH 型

4  
5

表 28 大腸菌臨床由来株における ST 合剤の MIC

分離年	医療機関数	由来	株数	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	耐性率 (%)	(参照)
2008 年 1 月-6 月	28	尿路感染	255	0.015- ≥16	0.06	≥16	約 20	[Ishikawa_2011_JIC]
2009 年 4 月-2010 年 11 月	43	尿路感染	310	≤0.06- ≥16	≤0.06	≥16	12.0	[Hayami_2013_JIC]
2015 年 3 月-2016 年 2 月	31	尿路感染 (ESBL 産生株)	220	≤0.06- ≥16	≤0.06	≥16	10.5	[Hayami_2019_JIC]
			9	≤0.06- ≥16	NA	NA	33.3	
2011 年 1 月-9 月	42	尿路感染	382	0.03- ≥16	0.125	≥16	19.1	[Ishikawa_2015_JIC]
2015 年 1 月-2016 年 3 月	41	尿路感染	55	0.015- ≥16	0.125	≥16	20.3	[Kobayashi_2020_JIC]
1994 年	24	種々の感染症	387	NA	NA	NA	42.9	[Tateda_2019_JIC]
1996 年	25		357	NA	NA	NA	29.4	
1998 年	26		363	NA	NA	NA	24.8	
2000 年	37		504	NA	NA	NA	56.3	
2002 年	52		696	NA	NA	NA	34.2	
2004 年	77		1105	NA	NA	NA	56.6	
2007 年	72		743	NA	NA	NA	40.8	
2010 年	72		741	NA	NA	NA	36.8	
2013 年	69		712	NA	NA	NA	41.6	
2016 年	65		669	NA	NA	NA	44.4	

6  
7

1 **VI. 食品健康影響評価**

2 **1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方**

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

5 各評価に当たっては、原則として、表 29 に示した考え方に基づき、主に三つの判断  
6 項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

7  
8

表 29 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

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

1

2

## 2. 発生評価について

3

### (1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

4

スルホンアミドに対する耐性及びトリメトプリム又はオルメトプリムに対する耐性を重複して獲得したものが ST 合剤耐等に対する耐性を獲得すると推定され、オルメトプリムに対する耐性機序はトリメトプリムに対するものと同様と推察された。

5

6

黄色ブドウ球菌及び大腸菌の ST 合剤への耐性獲得機構としては、染色体上の標的酵素遺伝子である *folP* 及び *folA* の突然変異やプラスミド、インテグロン、~~トラン~~スポゾン等の MGE 上のスルホンアミド耐性遺伝子 (*sul1* 等) 及びトリメトプリム耐性遺伝子 (*dfzA* 等) 等が知られている。

7

8

*sul1*、~~トラン~~*dfzA* 等は、黄色ブドウ球菌及び大腸菌の同種又は異種間において MGE を介して伝達することが確認されており、家畜における黄色ブドウ球菌及び大腸菌の ST 合剤に対する耐性獲得に関与する。

9

10

家畜への ST 合剤の投与は、大腸菌のトリメトプリム耐性率、*sul2* 遺伝子検出頻度及びクラス 1 インテグロン保有率の上昇や家畜糞便中の *sul* 遺伝子の増加に関与することが報告されている。

11

12

(黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は中程度)。

13

14

15

### (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

16

JVARM 等において家畜由来大腸菌の ST 合剤に対する感受性等が調査されている。2012～2017 年の健康家畜由来大腸菌の ST 合剤に対する耐性率に大きな変動はない。牛での耐性率は低く (2.0～5.3%)、豚及び肉用鶏での耐性率は比較的高く推移 (豚：23.6～34.4%、肉用鶏：24.8～34.7%) している。

17

18

黄色ブドウ球菌については、健康家畜由来株の ST 合剤耐性率に関する国内の情報は見当たらない。スルホンアミド又はトリメトプリムに対する感受性に関する国内

19

20

1 の調査としては、健康肉用鶏の皮膚から分離した黄色ブドウ球菌 ~~32株(1981年)~~ 及  
2 ~~び100株(1989年)~~ のスルホンアミド耐性率は、が1981年の調査で28.0%、及  
3 び1998年の調査で18.8%であったことが報告されている。

4 また、2017年及び2019年に東北地方の出荷豚の鼻腔又は皮膚スワブから分離され  
5 たLA-MRSA ST398では高いトリメトプリム耐性率(90%以上)が報告されている。  
6 同調査のでは調査対象とした豚のLA-MRSA ST398分離率は、2017年の調査で3.1%、  
7 及び2019年の調査で17.4%からLA-MRSA ST398が分離された。 **早川専**

8 **門委員指摘**

9  
10 (黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は中程度)。

11  
12 **【事務局より】**

13 黄色ブドウ球菌について、ST耐性率は不明なため、スルホンアミド耐性率とトリメト  
14 プリム耐性率に関する個別の知見から推定しております。また、テトラサイクリンの評価  
15 では、国内家畜からのMRSAの分離率が低いとしていましたが、その後、豚でのLA-MRSA  
16 の個体分離率が17.4%とする報告がありました。以上を踏まえ、この項目の結果を「中程  
17 度」としてはいますが、結果が適切か御確認ください。

18  
19 **【早川専門委員】**

20 (最後の段落のMRSAの分離率について) 3.1%と17.4%がそれぞれどこにかかわか  
21 りにくい。

22  
23 **(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)**

24 国内でのST合剤等の使用量のおよそ9割を豚の胸膜肺炎、大腸菌性下痢症及びス  
25 トレプトコッカス・スイス感染症や鶏の大腸菌症及びコクシジウム症に使用されるス  
26 ルファメトキサゾール・トリメトプリムが占めている。スルファメトキサゾール・ト  
27 リメトプリムの飼料添加による継続投与では、薬剤の血中濃度はそれぞれ投与6時間  
28 後に最高となり、投与期間中は治療に必要な一定濃度を保持する。体内各組織への分  
29 布はほぼ良好であり、残留期間はあまり長くない。他のST合剤等でも薬物動態に大  
30 きな違いはないが、残留期間が長いものもある。

31 動物用医薬品としては、要指示医薬品として獣医師の処方せん又は指示により使用  
32 される。ST合剤等を有効成分とする動物用医薬品は、牛、豚及び鶏の呼吸器病、消化  
33 器病等に使用され、有効菌種は、レンサ球菌、パステラ、アクチノバチルス、大腸  
34 菌等であり、細菌感染症以外にコクシジウム症に対しても投与される。

35 2009～2018年のST合剤等の販売量としては、最も多いスルファメトキサゾール・  
36 トリメトプリムが約52.5～76.2t/年、次いでスルファモノメトキシシ・オルメトプリ  
37 ムが約3.3～4.1t/年であり、その他はいずれも1t/年以下であった。スルファメトキ  
38 サゾール・トリメトプリムは、販売量の約9割が豚用であり、残り1割は肉用鶏及び  
39 卵用鶏用に販売されている。販売量は、2010年以降は概ね横ばいである。



1 2012～2017年のJVARMの調査では、使用量が多い豚及び肉用鶏に由来する大腸  
2 菌のST合剤耐性率が牛由来株に比べて高い傾向にあった(2017年では、牛：2.0%、  
3 豚：26.5%、肉用鶏：34.7%)。

4  
5 (黄色ブドウ球菌：懸念は小さい、大腸菌：懸念は中程度)。  
6

7 **【事務局より】**

8 ST合剤は使用量が比較的多く、使用量が多い畜種で耐性率が高い傾向もみられたことか  
9 ら、ST合剤の有効菌種である大腸菌については「中程度」、黄色ブドウ球菌については  
10 「小さい」としています。有効菌種か否かで、大腸菌と黄色ブドウ球菌の結果をわけてお  
11 りますが、この考え方が適切か、御確認ください。

12  
13 **【早川専門委員】**

14 (最後の段落に記載のある使用量と耐性率の関係について、)黄色ブドウ球菌のデータが  
15 提示されていないので対比ができるのか悩みました。  
16 ヒトの臨床的には、STは黄色ブドウ球菌にも、大腸菌にも、感受性があれば同様に有効  
17 だと考えるため、事務局からの記載も合わせ、黄色ブドウ球菌と大腸菌での懸念の差別化  
18 の根拠が不透明なように思いました。  
19 ただし、家畜に対する有効菌種として一般的に黄色ブドウ球菌が含まれないのかもしれ  
20 ず、また、本項目は発生評価に関する部分かと思しますので、動物領域の専門家のご意見  
21 をご優先ください。

22  
23 **【事務局】**

24 早川専門委員の御指摘を踏まえ、以下の点について改めて御確認をお願いいたします。  
25 ・P12の表3に、適応症から推察した有効菌種をまとめており、そこには黄色ブドウ球菌  
26 は含まれておりませんが、このことについて実態に即しているか御確認をお願いいたしま  
27 す。  
28 ・また、有効菌種としないことが適切な場合、有効菌種であるものとなないもので使用に伴  
29 う発生に関する評価に差を付けることが適切か、御確認をお願いいたします。

30  
31 **【池専門参考人】**

32 この項目の末尾に黄色ブドウ球菌の耐性率について追記する案を、大腸菌の耐性率の記載  
33 と合わせる形で作成してみました。

34 **【追記案】**

35 黄色ブドウ球菌については、2017年及び2018年の東北地方の出荷豚のLA-MRSA ST398  
36 は、トリメトプリム耐性率が90%以上であり、分離率は3.1%及び17.4%であったこと  
37 からST耐性率は大腸菌以下であると推測される。

#### 1 (4) 発生評価の結果

2 発生評価の結果を表 30 に示した。

3  
4 表 30 発生評価の内容

区分	評価項目	黄色ブドウ球菌	大腸菌	
発生評価	評価結果		中等度	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	中程度
		② ハザードの感受性に係る懸念	中程度	中程度
		③ その他要因に係る懸念	小さい	中程度

### 5 6 3. 暴露評価について

#### 7 (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

8 黄色ブドウ球菌は牛、豚及び鶏の鼻腔や体表に存在し、大腸菌は牛、豚及び鶏の腸  
9 内に存在し、かつ、いずれも食肉等中で生存が可能であることから、ハザードが食品  
10 を介してヒトへ暴露する可能性がある。

11 MRSA を含む黄色ブドウ球菌のヒトの腸管での保菌率は 20%程度と報告されてい  
12 る。が、黄色ブドウ球菌が生息する主な細菌叢は鼻前庭であり、腸管の黄色ブドウ球  
13 菌は通過菌と考えられている。主要な保菌部位である鼻腔での保菌の影響等を考慮す  
14 ると、食品とともに経口摂取した家畜由来黄色ブドウ球菌が腸管に定着する可能性は  
15 きわめて低いと考えた池専門参考人指摘。

16 LA-MRSA は、ヒトから家畜への宿主適応過程において、ヒトへの定着性等が低下  
17 したと考えられている。ヒトが家畜との直接接触によって鼻腔等に保菌した場合でも、  
18 家畜との接触がない場合は持続的定着性に乏しいと示唆されている。

19 一方で、ヒトの食中毒、腸炎、下痢症等への MRSA の関与が確認されていること、  
20 食品由来 MRSA からエンテロトキシン遺伝子の検出やエンテロトキシン産生が確認  
21 されていることから、MRSA は食中毒の原因となりうるとする報告もある。ST 合剤  
22 耐性黄色ブドウ球菌が健全なヒトの腸内細菌叢にとして定着する可能性については  
23 きわめて低いと考えられる不明である池専門参考人指摘。

24 大腸菌によるヒトの感染症のうち、ヒトにおいて ST 合剤が治療に使用されるのは  
25 主に尿路感染症のみである早川専門委員指摘。尿路感染症の主要な原因菌である  
26 ExPEC は、健康な人の約 2 割において優位菌として腸管内に保菌されており、ST 合  
27 剤耐性大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着する可能性はある。ただし、家畜から食  
28 品を介してヒトがばく露される大腸菌のうち、ST 合剤の主な投与対象となる尿路感  
29 染症の原因菌となるものはごく一部であると考えられる。また、鶏大腸菌症の原因菌  
30 である APEC とヒトの ExPEC との遺伝学的類似性等から、ヒトの ExPEC が鶏又は  
31 鶏肉に由来する可能性が示唆されているが、一方で、ヒトでの ExPEC の摂取及び腸  
32 管への定着から発症までに時間差があるために、ExPEC の由来を特定することは難  
33 しいとされている。

1 ST 合剤耐性が細菌間で伝達される可能性については、黄色ブドウ球菌ではクラス 1  
2 インテグロンによる *sul* 及び *dfx* 遺伝子の伝達やトランスポゾンによる *dfx* 遺伝子の  
3 伝達が示唆されている。大腸菌では *in vitro* や *in vivo* の試験による *sul* 遺伝子又はク  
4 ラス 1 インテグロン保有プラスミドの伝達が報告されている。黄色ブドウ球菌につい  
5 ては、ヒト胃腸管内の常在菌ではないことから、腸内において腸内細菌叢に家畜由来  
6 黄色ブドウ球菌から可動性遺伝因子が伝達する可能性は低いと考えた。

7  
8 (黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は小さい)

9  
10 **【事務局より】**

11 大腸菌について、家畜から食品を介してヒトに伝播する大腸菌のうち、ヒトに ST 合剤の  
12 投与対象となる尿路感染症を引き起こす可能性のあるものの割合はごく一部であるとい  
13 ことを理由に、この項目の結果を「小さい」としています。特にこの理由の部分の記載と  
14 結果が適切か、御確認をお願いいたします。

15  
16 **【早川専門委員】**

17 (大腸菌による感染症に対する ST 合剤の使用について) 頻度は下がりますが、例えば大  
18 腸菌による骨髄炎、皮膚軟部組織感染症、糖尿病性足壊疽、腹膜炎、腹腔内膿瘍などにも  
19 使用しますので、少しトーンダウンしています。

20  
21 **(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況**

22 国内の食品の黄色ブドウ球菌の汚染率は、生乳及び乳製品、豚肉、鶏肉並びに牛肉  
23 で 20～40%であるが、~~ST 合剤等の耐性率は調べられていない。ただし、市販食肉等~~  
24 ~~からの MRSA の検出率は低い。食品から分離される黄色ブドウ球菌及び MRSA は主~~  
25 ~~にヒト由来の汚染と考えられている。~~食品由来黄色ブドウ球菌の ST 合剤等に対する  
26 耐性率に関する情報は限られているが、国内の食肉由来 MRSA の分離報告のうち ST  
27 合剤に対する感受性が確認されているものはいずれも ST 合剤感性であった。

28 牛、豚及び鶏由来食品（ひき肉）の大腸菌の陽性率は多くの年で 60～80%と高く、  
29 国産の市販食肉由来大腸菌を対象とした調査では、2014 年及び 2015 年のスルファメ  
30 トキサゾール・トリメトプリム合剤の耐性率は牛ひき肉、豚ひき肉由来株では 17.3%  
31 及び 19.2%であったが、鶏肉及び食鳥処理場鶏肉では 29.2%及び 33.3%とやや高かつ  
32 た。

33  
34 (黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は中程度)。

35  
36 **【事務局より】**

37 早山専門委員から提供いただいた報告等、ST 合剤の感受性を確認しているものがありま  
38 したので、修正・追記しました。

### 1 (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）

2 家畜に由来する食品をヒトが摂取する場合のリスク管理措置として、と畜場法施行  
3 規則（昭和 28 年厚生省令第 44 号）等に基づく食肉処理工程等において衛生管理が実  
4 施されている。更に牛肉については生食用の規格基準が策定され、牛肝臓及び豚肉（肝  
5 臓を含む。）については生食の提供が禁止されている。したがって、牛及び豚由来の食  
6 肉等が適切に処理、保管、流通及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさ  
7 せるその他の要因はないと考えた。また、鶏肉については、厚生労働省及び消費者庁  
8 が加熱用を生食用として流通・提供しないよう通知している。

9 また、黄色ブドウ球菌及び大腸菌の食品を介した感染は、調理前に手を洗うこと、  
10 他の食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぐこと、食材を中心部まで十分に加熱  
11 調理すること等の一般的な食中毒対策により、予防可能であると考えられた。

12 ~~これらの食品が、食品衛生法の規格基準に基づき食品等事業者により適切に（生食~~  
13 ~~用牛肉の規格基準の遵守、牛肝臓及び豚の食肉の生食用としての販売・提供の禁止）~~  
14 ~~取り扱われ、喫食時には、中心部まで十分に加熱調理する等適切に消費される限り~~  
15 ~~において、その程度は低いと考えられる。~~

16  
17 （黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は小さい）。

#### 19 【事務局より】

20 最後の段落の記載内容は最初の段落との重複がみられたため、削除・統合しました。

### 22 (4) 暴露評価の結果

23 暴露評価の結果を表 31 に示した。

25 表 31 暴露評価の内容

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

#### 4. 影響評価について

##### (1) 当該疾病治療における重要度

「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、「スルファメトキサゾール／トリメトプリム」は「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、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」として「Ⅱ：高度に重要」にランク付けされている。ST 合剤は、国内のヒト医療現場で、MRSA による皮膚、尿路、呼吸器等の感染症の治療に推奨薬として使用されている。また、大腸菌による一部の尿路感染症では、薬剤感受性を確認した上で ST 合剤が使用可能とされている。

(黄色ブドウ球菌及び大腸菌:推奨薬ではあるがランク I ではなく、懸念は中程度)。

##### 【事務局より】

この項目では、「当該疾病の推奨薬」であるかが、判断基準となっています。大腸菌については、第 30 回 WG において、尿路感染症で薬剤感受性を確認せず ST 合剤を使用する状況は想定しづらいという御議論があったものの、経口薬として必要な薬剤との御意見もあったため、大腸菌による感染症についても推奨薬という扱いにしております。この点について、判断や記載が適切か御確認をお願いいたします。

##### 【早川専門委員】

賛成です

##### (2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）

黄色ブドウ球菌は毒素型食中毒を起こし、嘔吐や下痢等を引き起こす。一般的に症状は一過性で予後は良好であるが、まれにショック症状等を伴うこともある。また、黄色ブドウ球菌はヒトの化膿性疾患の主要な原因菌であり、皮膚軟部感染症、肺炎、敗血症等の原因菌となる。ヒトの鼻前庭が主な常在細菌叢であり、皮膚や消化管内などにも存在の体表面に常在するため、健常者に対しては一般的に無害だが、易感染者に対しては院内感染等により敗血症等の重篤な症状を引き起こす可能性がある。MRSA は通常の黄色ブドウ球菌と比べて病原性に違いはなく、同程度の同様の各種感染症を起こすが、多剤耐性であるため治療困難となる池専門参考人指摘。MRSA による肺炎及び皮膚軟部感染症の場合は、ST 合剤を治療に用いることがある。

国内で家畜由来の MRSA が食品を介してヒトに感染した事例の報告はない。また、海外での LA-MRSA の疫学的・遺伝学的報告からは、ヒトにおける LA-MRSA 感染の主な伝播経路は動物との物理的な接触によるものと考えられている。一方で、国内外で、食品を介した LA-MRSA の感染の可能性を示唆する事例が報告されている。海外では、家畜との直接的な接触歴がみられない患者から LA-MRSA CC398 が分離されたことから、汚染食品の摂取や調理等の、動物との物理的接触以外のリスク要因の関与が否定できないとする報告がある。国内では、PVL 遺伝子保有 LA-MRSA CC398

1 (ST1232)による2症例(関節炎及び化膿性皮膚炎)において、いずれも患者に家畜と  
2 の接触歴がないことから、汚染食肉を介した感染の可能性も指摘されている。しかし、  
3 これまでに国内においてと畜場出荷豚の鼻腔や体表から分離された LA-MRSA  
4 ST398 はいずれの株も PVL 遺伝子非保有株と報告されている。

5 また、LA-MRSA について、海外では ST398 の病原因子の保有は極めてまれとの  
6 報告がある。

7 大腸菌による食品を介した感染症は様々な症状を呈する。ただし、ST 合剤がヒトの  
8 治療に用いられるのは、大腸菌による一部の尿路感染症等であり **早川専門委員指摘**、  
9 これは、畜産食品の摂取により直接引き起こされるのではなく、大腸菌がヒト腸内細  
10 菌叢として定着し、泌尿器への上行感染によって感染症が成立すると考えられている。

11 ExPEC は最も重要な尿路感染症の原因菌であり、市中感染による単純性尿路感染  
12 症や腎盂腎炎の多くは ExPEC が原因となる。ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎、骨盤  
13 内炎症性疾患等に関与するとともに、発生頻度は低いが、皮膚・軟組部感染、新生児  
14 脳脊髄炎及び院内感染による肺炎の原因となる。さらに、初発感染部位からの血流感  
15 染によって致死性の敗血症を引き起こす場合がある。

16 なお、日本を含む世界規模で ExPEC 感染症の主要原因菌となっている多剤耐性大  
17 腸菌 O25:H4-ST131 では、CTX-M 型 ESBL 産生株やフルオロキノロン耐性株が高頻  
18 度でみられており、治療薬の選択を困難にしている。また、ST131 臨床由来株は ST  
19 合剤耐性率が高く、特に ESBL 産生株で非産生株よりも高いとも報告されているが、  
20 ST131 と家畜の関連は不明である。

21  
22 (黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は小さい)

23  
24 **【事務局より】**

25 黄色ブドウ球菌については、海外で LA-MRSA のヒトへの感染事例が多数報告されており、  
26 汚染食品の摂取が感染に関与している可能性が否定できない事例(机上配付資料1)があ  
27 ることから、以前の WG の審議でハザードとして特定いただきました。一方で、この項で  
28 整理しているとおり、ST 合剤がヒトの治療に使用される黄色ブドウ球菌による感染症は  
29 MRSA による肺炎、皮膚軟部感染症等に限られます。ST の使用対象となるこれらの感染症  
30 が、家畜から食品を介してヒトに伝播した MRSA によって引き起こされる可能性がある  
31 という前提で評価書をまとめることについて、差し支えないか確認をお願いいたします。

32  
33 **(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)**

34 MRSA 感染症、特に CA-MRSA 感染症の治療において、ST 合剤が用いられるこ  
35 とがある。そのため、CA-MRSA が ST 合剤耐性を有することにより、治療への影響  
36 が認められる可能性がある。2012~2019 年の JANIS による国内臨床由来 MRSA の  
37 ST 合剤耐性率は、0.4~0.6%と低く、2008~2013 年の国内の医療機関における  
38 MRSA 臨床由来株の ST 合剤耐性率は、術部感染由来株で 0%、血液由来株で  
39 0.36%、皮膚・軟部組織由来株で 2.8%、尿路感染由来株で 19.1%と報告されてい

1 　　る。尿路感染症由来株で他の検体由来と比較すると高い傾向がみられるが、MRSA  
2 　　感染症についてはST合剤以外に系統の異なる薬が多く存在することから、大きな懸  
3 　　念を生じさせるその他の要因は無いものと考えられた。

4 　　大腸菌を起因菌とする一部の尿路感染症では、薬剤感受性を確認した上でST合剤  
5 　　が使用される。2008～2015年の国内の尿路感染症由来大腸菌のST合剤耐性率は約  
6 　　10～30%であり、2001～2014年の臨床由来ESBL産生大腸菌やExPEC ST131で  
7 　　は耐性率が50%以上となっている。海外の調査では、大腸菌を含む尿路感染原因菌の  
8 　　ST合剤耐性率が、市中での耐性率の許容閾値である20%以上になり、ST合剤耐性菌  
9 　　による尿路感染症の治療効果が低下していることから、ST合剤を多剤耐性菌による  
10 　　外来の尿路感染症患者の治療薬として選択するべきではないとする報告もある。しか  
11 　　し、ST合剤が治療薬となり得る尿路感染症の治療には、系統の異なるレボフロキサ  
12 　　ン(LVFX) 等フルオロキノロン、ペニシリン系薬又はセファロスポリン系薬が使用可  
13 　　能な場合もあり **早川専門委員指摘**、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないも  
14 　　のと考えられた。

15  
16 　　(黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は小さい)

17  
18 **【事務局より】**

19 大腸菌について、ヒト臨床におけるESBL産生菌やST131の増加が問題になっていると報  
20 告されていますが、評価の対象である家畜から食品を介してヒトに伝播し尿路感染症を引  
21 き起こす大腸菌で、どの程度の割合をESBL産生菌が占めているかは不明でした。そのた  
22 め、現在の案としては、最後の一文で記載しているとおり、尿路感染症に使用可能なST  
23 合剤以外の代替薬があるとして、この項目の結果を「小さい」としています。  
24 この点について、判断や記載が適切か御確認をよろしく願いいたします。

25  
26 **【早川専門委員】**

27 (大腸菌による尿路感染症治療の代替薬に関する記載について) STが耐性の場合、他の  
28 薬剤に耐性の場合も多いので少しトーンダウンしました。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

**(4) 影響評価の結果**

影響評価の結果を表 32 に示した。

表 32 影響評価の内容

区分	評価項目		黄色ブドウ球菌	大腸菌
影響評価	評価結果		低度	低度
	各項目の 評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	中程度	中程度
		② 当該疾病の重篤性に係る懸念	小さい	小さい
		③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい



1 **5. リスクの推定について**

2 **(1) リスクの推定の考え方**

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

5 リスクの推定に当たっては、原則として表 33 に示した考え方に基づき、発生評価、  
6 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。

7 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  
8 等にあつては、表 33 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  
9 こと等、リスクを総合的に推定することが必要であると考えている。

10

11

表 33 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。

12

13

## 1 (2) リスクの推定の結果

2 [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黄色ブドウ球菌、大腸菌ともに低度と判断した。

5 表 34 リスクの推定の内容

区分	評価項目	黄色ブドウ球菌	大腸菌	
リスクの推定	評価結果	低度	低度	
	各項目の評価	① 発生評価 (スコア)	中等度(2)	中等度(2)
		② 暴露評価 (スコア)	低度(1)	低度(1)
		③ 影響評価 (スコア)	低度(1)	低度(1)
	(スコア合計)	(4)	(4)	

## 6 食品健康影響評価について

8 以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での家畜に使用する ST 合剤等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。

11 (1) 評価対象 ST 合剤等が、動物用医薬品として牛、豚及び鶏に使用された結果としてハザードである黄色ブドウ球菌又は大腸菌が選択され、牛、及び豚及び鶏由来の早山専門委員指摘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ないが、リスクの程度は低度であると考えた。

17 (2) 薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、リスク評価の手法についても最新の知見を踏まえた見直しを随時行うことが重要と考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

## 22 VII. その他の考察

23 今回の評価結果においては、リスクの程度は低度としたが、ST 合剤等については、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

27 併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」(平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号)のⅧの内容を受けて農林水産省が実施しているところであるが、引き続きその充実が望まれる。

1 <別紙 検査値等略称> ※更新中

略称	名称
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
CA-MRSA	市中感染型 MRSA (Community-acquired MRSA)
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> )
DHPS	ジヒドロプテロイン酸合成酵素 (Dihydropteroate synthase)
DHFR	ジヒドロ葉酸還元酵素 (Dihydrofolate reductase)
FAMIC	独立行政法人農林水産消費安全技術センター (Food and Agricultural Materials Inspection Center)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
GI	Genomic Island
ICE	Integrative conjugative element
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LA-MRSA	家畜関連型 MRSA (Livestock-associated MRSA)
MGE	可動性遺伝因子 (Mobile Genetic Element)
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration)
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )
PABA	パラアミノ安息香酸 ( <i>para</i> -aminobenzenesulfonamide)
PGI	<i>Proteus</i> Genomic Island
SGI	<i>Salmonella</i> Genomic Island
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> )
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

2

1 <参照>※作成中