

(案)

ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）
の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2013年12月

食品安全委員会
肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会
(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会 （薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿.....	4
○要 約.....	5
I. 評価の経緯及び範囲等.....	6
1. 経緯.....	6
2. 評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	6
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	7
1. 有効成分.....	7
2. 効能・効果.....	7
3. 用法・用量等.....	7
4. 開発の経緯等.....	7
5. 有効成分であるガミスロマイシンの名称、構造式等.....	8
(1) 一般名.....	8
(2) 化学名.....	8
(3) 分子式.....	8
(4) 分子量.....	8
(5) 構造式.....	8
(6) 有効成分の系統.....	8
6. 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の販売量.....	9
7. ガミスロマイシンの海外における評価状況等.....	9
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）.....	9
(2) 欧州医薬品審査庁（EMA）.....	11
III. ハザードの特定に関する知見.....	11
1. 牛におけるガミスロマイシンの薬物動態及び残留.....	11
(1) 吸収.....	11
(2) 分布.....	12
(3) 代謝・排泄.....	13
(4) 残留.....	14
2. ガミスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序.....	15
3. ガミスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布.....	15
(1) 抗菌スペクトル.....	15
(2) 家畜の病原菌に対するガミスロマイシンの最小発育阻止濃度の分布.....	16
(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布.....	17

4. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性	18
(1) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性	18
(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度	20
5. マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	20
(1) ガミスロマイシンの阻害活性	20
(2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序	21
(3) 耐性遺伝子及び交差耐性	21
6. ハザードの特定に係る検討	22
(1) マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質で治療可能な主要感染症	22
(2) カンピロバクター感染症	24
7. ハザードの特定	25
IV. 発生評価に関する知見	26
1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況	26
(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	26
2. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報	28
(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序	28
(2) ハザードの遺伝学的情報	28
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度	28
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	28
(5) ガミスロマイシンの耐性選択圧	28
V. 暴露評価に関する知見	29
1. 牛由来食品の消費量	30
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	30
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性	30
(2) 生存能力及び分布状況等	30
3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	30
4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性	31
5. 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	31
6. 牛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) 牛由来食品がハザードとなりうるカンピロバクターに汚染される可能性	32
(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる牛由来食品の汚染状況	33
VI. 影響評価に関する知見	33
1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病	33
(1) 発生原因及び発生状況	33
(2) 重篤度	34
2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況	34

3.	当該疾病に関する感染症対策の状況	35
4.	ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）	35
	（1）治療方針及び第一選択薬	35
	（2）当該疾病の治療におけるハザードの影響	35
VII.	食品健康影響評価	36
1.	発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	36
2.	発生評価について	37
	（1）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	37
	（2）ハザードとなりうる細菌の感受性分布	37
	（3）発生評価に係るその他の要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	37
	（4）発生評価の結果	38
3.	暴露評価について	38
	（1）ハザードをの生物学的特性	38
	（2）ハザードによる食品の汚染状況	38
	（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）	38
	（4）暴露評価の結果	38
4.	影響評価について	39
	（1）当該疾病治療における重要度	39
	（2）当該疾病の重篤性	39
	（3）影響評価に係るその他の要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）	39
	（4）影響評価の結果	39
5.	リスクの推定について	40
	（1）リスクの推定の考え方	40
	（2）リスクの推定の結果	40
6.	食品健康影響評価	41
VIII.	その他の考察	42
	<別紙 検査値等略称>	43
	<参照>	44

〈審議の経緯〉

(ADI の設定等に係る評価)

2013 年 11 月 12 日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請 (25 消安第 3791 号)、関係資料の接受

2013 年 11 月 18 日 第 494 回食品安全委員会 (要請事項説明)

(薬剤耐性菌に係る評価)

2013 年 11 月 27 日 関係資料の接受

2013 年 12 月 6 日 第 80 回肥料・飼料等／第 47 回微生物・ウイルス専門調査会 (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〉

(2012 年 7 月 1 日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会

(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ) 専門委員名簿〉

(2013 年 10 月 1 日から)

肥料・飼料等専門調査会
津田 修治 (座長代理)
荒川 宜親
池 康嘉
今田 千秋
戸塚 恭一
細川 正清

微生物・ウイルス専門調査会
吉川 泰弘 (座長)
甲斐 明美
砂川 富正
田村 豊
豊福 肇

要 約

マクロライド系抗生物質であるガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る食品健康影響評価のうち、家畜に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

[以下、調査会終了後作成]

1

DRAFT

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2

3 1. 経緯

4 本評価は、農林水産省から要請があった動物用医薬品（ガミスロマイシンを有効成分
5 とする牛の注射剤（ザクトラン））の薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく承認に
6 係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬
7 剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場
8 合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」
9 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
10 関する評価指針」（2004 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）
11 に基づき、評価を行ったものである。（参照 1）

12

13 2. 評価の対象及びハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

14 評価対象の動物用医薬品は、牛の飼養過程において使用されることから、評価指針に
15 基づき、評価の対象を「牛由来の畜産食品」が介在する場合のものとした。

16 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）
17 性質を持つ菌である。感受性に関する判断は、対象菌が薬剤に対して発育できるか否か
18 を判断する最小発育阻止濃度（MIC）がブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい
19 場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

20 薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異な
21 る考え方に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
22 基準は異なっている場合がある。

23 したがって、本評価書においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐
24 性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見
25 で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬
26 剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

27 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
28 トの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、臨床・検査標準
29 協会（CLSI）等において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮す
30 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
31 について、これまでのところ十分な科学的知見が集積されておらず、現時点での評価は
32 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。

33 ○ CLSI のブレイクポイント

34 国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性
35 物質の血中動態等を考慮し、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類さ
36 れている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準とし

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、今回承認申請されている動物用
医薬品（ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤）を牛に使用した結果として選択される薬剤耐性菌の
うち、ヒトに対する危害因子となるものをいう。

1 て設定されたものであるため、我が国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっ
2 ている場合がある。

3 ○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

4 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
5 て感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染
6 症、敗血症及び尿路感染症において各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

7 ○ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

8 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
9 した場合にその境界値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家
10 畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（JVARM）では、CLSI のブレイ
11 クポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この
12 細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

13
14 **II. 評価対象動物用医薬品の概要**

15
16 **1. 有効成分**

17 有効成分はガミスロマイシンである。

18 本製剤 1 mL 中にガミスロマイシンが 150 mg（力価）含まれている。

19
20 **2. 効能・効果**

21 有効菌種：*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Mycoplasma bovis*

22 適応症：牛の細菌性肺炎

23
24 **3. 用法・用量等**

25 体重 1 kg 当たりガミスロマイシンとして 6.0 mg（力価）を単回頸部皮下注射する（牛
26 （生後 13 月を超える雌の乳牛（食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。）
27 を除く。）。リスク管理機関において、本製剤投与後、食用に供する目的で出荷等を行
28 ってはならない期間（使用禁止期間）が承認時に設定されることとなっている。

29
30 **4. 開発の経緯等**

31 ガミスロマイシンは広範囲な抗菌スペクトルを有する 15 員環マクロライド系抗菌性
32 物質である。

33 牛の細菌性呼吸器疾患の原因菌であるグラム陰性菌及びマイコプラズマに対して抗
34 菌活性を有することが確認されたことから、動物用医薬品として開発が進められ、2008
35 年に欧州連合（EU）29 か国で、2011 年に米国で、またオーストラリア、カナダでも
36 牛の細菌性呼吸器疾患を適応症とした製剤が承認されている。ガミスロマイシンは、ヒ
37 ト用医薬品としては使用されていない。

38 今回の日本における承認申請は、牛用の注射剤としての申請である。

1 5. 有効成分であるガミスロマイシンの名称、構造式等

(参照 2)

2
3 (1) 一般名

4 和名:ガミスロマイシン

5 英名: Gamithromycin

6
7 (2) 化学名

8 英名:

9 1-Oxa-7-azacyclopentadecan-15-one,

10 13-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4

11 ,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-7-propyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethyl

12 lamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-,(2R,3S,4R,5S,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-

13 CAS No. : 145435-72-9

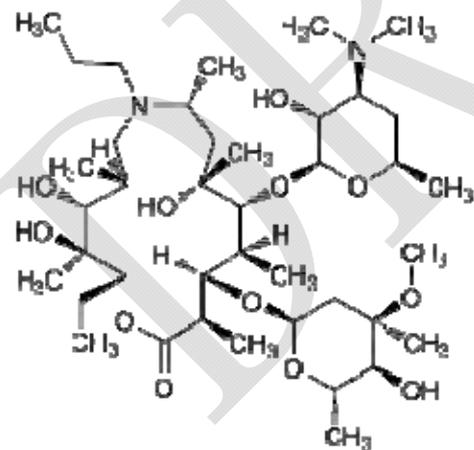
14
15 (3) 分子式

16 $C_{40}H_{76}N_2O_{12}$

17
18 (4) 分子量

19 777.04

20
21 (5) 構造式



23
24
25 (6) 有効成分の系統

26 ガミスロマイシンは、15員環マクロライド系抗生物質である。細菌リボソームの構
27 成ユニットの一つである50Sサブユニット中の23S rRNAに結合することでペプチジ
28 ル tRNA の転移を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害する。

29 日本でヒト用医薬品として承認されているマクロライド系抗生物質は、アジスロマ
30 イシン (15員環)、クラリスロマイシン (14員環)、エリスロマイシン (14員環)、ロ

1 キシスロマイシン（14 員環）、ジョサマイシン（16 員環）、ロキタマイシン（16 員環）
2 等がある。

3 動物用医薬品のマクロライド系抗生物質としては、エリスロマイシン（14 員環）、
4 ツラスロマイシン（15 員環）、ジョサマイシン（16 員環）、スピラマイシン（16 員環）、
5 タイロシン（16 員環）、酢酸イソ吉草酸タイロシン（16 員環）、チルミコシン（16 員
6 環）及びミロサマイシン（16 員環）が承認されている。

7 マクロライド系抗生物質の飼料添加物としては、飼料の安全性の確保及び品質の改
8 善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）に基づき飼料が含有している栄養成分の
9 有効な利用の促進を用途としてセデカマイシン（17 員環）及びタイロシン（16 員環）
10 が指定されている。

11 12 6. 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の販売量

13 ガミスロマイシンは、日本においては未承認のため使用実績に関するデータはない。
14 ガミスロマイシンと交差耐性を示すマクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生
15 物質の販売量は表 1 のとおりである。（参照 3：資料 90）

16 17 表 1 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の推定販売量

動物種	抗生物質	年間推定販売量（原末換算）(kg)						
		2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
牛	マクロラ イド系	1,381	1,593	1,611	1,247	1,705	1,649	1,660
豚	マクロラ イド系	27,545	23,790	23,408	29,671	21,992	31,814	34,325
	リンコマ イシン系	24,619	31,593	35,426	32,289	35,194	36,109	32,835

18 19 7. ガミスロマイシンの海外における評価状況等

20 (1) 米国食品医薬品庁（FDA）

21 FDA において、薬剤耐性菌に関する評価はガミスロマイシンと同系統の 15 員環マク
22 ロライド系抗生物質であるツラスロマイシンを有効成分とする注射剤の評価（参照 4：
23 資料 9）が、承認審査に際して FDA の定めた企業向けガイダンス（参照 5：資料 10）
24 に基づいて申請企業により実施されているので、この評価結果を参考に記載する。

25 評価すべきハザードはマクロライド耐性カンピロバクターによるカンピロバクター
26 感染症であり、ハザードの要因は牛及び豚にツラスロマイシン製剤を使用した結果とし
27 てのマクロライド耐性カンピロバクターを特定している。

28 ① 発生評価

29 ツラスロマイシンの微生物学的活性は、結腸内容物との結合や pH の低下により減
30 弱する。また、カンピロバクターのマクロライド耐性は、伝達性プラスミドなどを介
31 するマクロライド耐性遺伝子の獲得ではなく、染色体 DNA の突然変異によって発生
32 する。

33 ツラスロマイシン製剤は、治療用の抗生物質製剤として、動物用医薬品の適正使用

1 の原則に基づき使用されるものである。獣医師の処方の下でのみ、非経口の単回投与
2 で治療が必要な動物に個々に使用されるものであり、飼育されている全ての動物に投
3 与することは意図されていない。

4 以上のことから、当該製剤の豚への使用に係る発生評価は、マクロライド耐性カン
5 ピロバクターが発現する確率として「Low」と定性的に評価されている。

7 ② 暴露評価

8 暴露評価は、牛肉及び豚肉の消費量、ならびに牛肉及び豚肉のカンピロバクターに
9 による汚染率のデータから評価を行っている。米国の牛肉消費量は1人当たり 64.562.9
10 ポンド (29.3 kg) /年で「High」、カンピロバクターによる牛のと体及び挽肉の汚染率
11 は0~4%で「Low」とされている。したがって、当該製剤の牛への使用に係る暴露評
12 価は、牛肉の消費量については「High」、牛肉のカンピロバクター汚染率は「Low」
13 という結果から、「Medium」と定性的に評価されている。

14 一方、米国の豚肉消費量は1人当たり 48.246.7ポンド (21.9 kg) /年で「High」、
15 カンピロバクターによる豚のと体の汚染率は32%で「High」とされている。しかし、
16 申請企業は豚のと体の汚染率が豚肉におけるカンピロバクター汚染率を代表するも
17 のではなく、実際の豚肉の汚染率はと体より低く、豚肉の切り身では1%であるとい
18 う調査結果があることから、豚肉の汚染率は、定性的に「Low」とされるべきとして
19 いる。

20 以上のことから、当該製剤の豚への使用に係る暴露評価は、豚肉の消費量について
21 は「High」、豚肉のカンピロバクター汚染率は「Low」という結果から、「Medium」
22 と定性的に評価されている。

24 ③ 影響評価

25 食品生産動物と関連する食品由来病原細菌であるカンピロバクターによる感染症の
26 治療のために使用されること、また、レジオネラ症、*Mycobacterium avium* Complex
27 (MAC) /*Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) による重篤な疾病の予防及
28 び治療に使用されることから、ヒト用の医薬品としてのマクロライド系抗生物質の使
29 用に関する影響評価は、「Critically important」とされている。

31 ④ リスクの推定

32 発生、暴露、影響評価の各評価結果から、リスクの推定を行い、影響評価において
33 「Critically important」とされていることから、他の評価の結果に係わらずリスクの
34 推定では「High」とされている。

36 ⑤ 結論

37 処方せん医薬品であること及び単回非経口投与による限定的な使用であること並び
38 にカンピロバクターのマクロライド耐性は現在モニタリングされていること等のリ
39 スク管理措置を考慮すると、当該製剤の承認については、食品の微生物学的な安全性
40 に関する公衆衛生上のリスクはないとされている。

2 (2) 欧州医薬品審査庁 (EMA)

3 欧州にて 2008 年に製剤が承認された際、EMA より承認申請資料に関するディス
4 カッションペーパーが公表され、申請資料に用いられた各種試験データについて考察
5 されている。その中で、ガミスロマイシンはヒト用医薬品としては用いられていない
6 が、マクロライド系抗生物質は広範に用いられていることから、獣医療でのガミスロ
7 マイシンの使用は医療で用いられているマクロライド系抗生物質との交差耐性を選択
8 する可能性があり、ヒト及び動物に用いられているリンコマイシン系抗生物質やスト
9 レプトグラミン B との交差耐性を示す可能性についても考察されている。また、常
10 在菌や人獣共通病原菌への耐性の伝達の可能性が指摘されている。(参照 6 : 参考資料
11 1)

12 またさらに、公衆衛生に及ぼす耐性菌発現の影響に関して、食用動物に対してマク
13 ロライド系抗生物質、リンコサミド系抗生物質及びストレプトグラミン系抗生物質を
14 使用することの見解 (リフレクションペーパー) が公表されている。その中で、動物
15 由来食品は薬剤耐性カンピロバクターを動物からヒトに伝達する可能性があるとして
16 されている。欧州では 2005 年から 2009 年にかけてカンピロバクター感染症が最も多い人
17 獣共通腸管感染症であり、ヒトのカンピロバクター感染症の 90% は *C. jejuni* が原因で
18 ある。カンピロバクター感染症の多くの症例は症状が限定的であり、侵襲性となるこ
19 とは一般的にまれであるが、抗菌性物質による治療が必要なときはマクロライドが使
20 用される。しかし、マクロライド耐性カンピロバクター感染症において、ヒト医療で
21 治療の失敗例の報告はない。リスク分析によって、豚由来マクロライド耐性 *C. coli* の
22 感染におけるヒトでのマクロライドの治療効果の減弱のリスクは非常に低く、鶏又は
23 牛由来マクロライド耐性 *C. jejuni* の感染において治療が不適切となるリスクはさらに
24 低いとされている。多くの公表されているリスク評価の研究結果では、食用動物に対
25 してマクロライド系抗生物質を使用しても公衆衛生に及ぼすリスクは非常に低いと推
26 察されている。(参照 103 : 資料 92)

27 28 III. ハザードの特定に関する知見

29 評価指針の第 2 章第 1 に基づき、ガミスロマイシンに関する情報から、当該物質を牛に
30 使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能性のあ
31 るハザード (薬剤耐性菌) を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を
32 獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

33 34 1. 牛におけるガミスロマイシンの薬物動態及び残留

35 (1) 吸収

36 牛 (アンガス牛去勢雄及び雌各 13 頭、12 か月齢生後 1 年未満齢、体重 182~260 kg)
37 にガミスロマイシンを静脈注射 (3.0 mg/kg) 及び皮下注射 (3.0、6.0、9.0 mg/kg)
38 した後に経時的に血液を採取し、ガミスロマイシンの薬物動態について検討した。血
39 液から遠心分離した血漿試料は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
40 (LC-MS/MS) 法により分析した。結果を表 2 に示す。(参照 7 : 資料 3)

表 2 牛における静脈内 (IV) 及び皮下 (SC) 投与した際の血漿中薬物動態パラメータ (平均±SD)

投与経路・投与量 (被験頭数)	IV・3.0 mg/kg (12)	SC・3.0 mg/kg (4)	SC・6.0 mg/kg (4)	SC・9.0 mg/kg (4)
C _{max} (ng/mL)	3137±862	175±21.4	748±557	533±120
T _{max} (時間)	-	-	1±0	0.69±0.38
AUC (ng h/mL)	4119±533	4382±699	9253±1103	12056±1132
F (%) *	-	106	112	97.6
Vd (L/kg)	24.9±2.99	-	-	-
T _{1/2} (h)	44.9±4.67	51.2±6.1	50.8±3.8	58.5±5.50
Cl (mL/h kg)	712±95.7	671±102	644±75	740±74

C_{max}: 最高血中濃度 T_{max}: 最高濃度に達するまでの時間 AUC: 血漿中時間下面積 F: 絶対バイオアベイラビリティ (AUC 比) Vd: 分布容積 T_{1/2}: 消失半減期 Cl: 血漿クリアランス

*F(%)=AUC(SC)/AUC(IV)×IV 投与濃度/SC 投与濃度×100

(2) 分布

牛 (4 頭 (雌雄各 2 頭)、6~7 か月齢、約 190~240 kg) に ³H 標識ガミスロマイシン (標識部位: 6 位) を単回皮下注射投与 (6.0 mg/kg 体重) し、投与 70 日後までの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、それらに含まれる総放射活性及び ³H 標識未変化体を測定した。総放射活性は液体シンチレーションカウンター法を、³H 標識未変化体は LC-MS/MS 法を用いた。

表 3 に示すように、³H 標識ガミスロマイシンを 6 mg/kg 体重投与した際に測定された総放射活性は、投与部位>肝臓>肺>腎臓>脂肪≒筋肉の順であった。投与後 70 日までに、雌 1 例の投与部位 1 カ所 (0.225 µg/g) を除き、全ての可食組織中の総放射活性残留物が 0.1 µg/g 未満まで減少した。

表 4 に示すように、³H 標識ガミスロマイシン未変化体の組織濃度は、投与部位>肝臓>腎臓>脂肪≒筋肉の次の順であり、これは総放射活性残留物の結果と同じ順序であった。雌 1 例の投与部位 1 カ所 (0.056 µg/g) を除き、投与後 70 日までに、すべての可食組織中の ³H 標識ガミスロマイシン量は 10 ng/g (0.01 µg/g) 未満まで減少した。

これらの結果から、すべての経時的な測定時点で、投与部位を除き、独立した臓器として、肝臓での総放射残留物及び ³H 標識ガミスロマイシン濃度が最も高いことから、肝臓が標的組織であると考えられている。また、肝臓、投与部位及び腎臓では未変化体が主要残留物であり、かつ、総放射活性残留物に対し同じような比率で消失する傾向であったため、³H 標識ガミスロマイシンを本薬剤の体内動態における指標残留物とすることが推奨されている。筋肉においては、総放射活性が定量限界以下となったの計測可能な投与 21 日後を終点と仮定し、可食組織における総放射活性残留物に対する指標残留物の比率から見かけの消失半減期を算出したところ、6.1~10.4 日であった。(参照 8: 資料 4)

1
2
3

表3 総放射性残留物の組織分布

最終投与後日数	平均濃度 (µg 当量/g)		
	21 日	49 日	70 日
肝 臓	2.35	0.307	0.057
肺	0.841	0.090	0.038
腎 臓	0.741	0.051	0.010
筋 肉	0.038	BLOQ	0.004
脂肪	0.043	0.014	BLOQ
注射部位	16.05	0.649	0.080

4 BLOQ : 定量限界以下

5
6

表4 ³H 標識ガミスロマイシンの組織分布

最終投与後日数	平均濃度 (µg 当量/g)		
	21 日	49 日	70 日
肝 臓	0.499	0.0308	BLOQ
腎 臓	0.350	0.0137	BLOQ
筋 肉	0.0103	BLOQ	BLOQ
脂 肪	BLOQ	BLOQ	BLOQ
注射部位	10.364	0.187	0.0215

7 BLOQ : 定量限界以下

8
9

(3) 代謝・排泄

10 牛(雌、24頭、6~7 か月齢、約 190~240 kg)に ³H 標識ガミスロマイシンを 6 mg/kg
11 を単回皮下注射投与して、その代謝と排泄を検討した。表 5 に示すように、³H 標識ガ
12 ミスロマイシンを投与 70 日後まで測定した結果、尿及び糞便の 70 日間総放射活性回
13 収率は 56.5~76.3%であり、測定された大部分の放射性化合物が投与後 2 週間以内に
14 回収排泄された (54.3%~74.0%)。放射性化合物の多くは糞便中で回収され (42.5~
15 58.5%)、尿中への排泄は少なかった (14.0~17.8%)。尿中の主要な残留放射活性物質
16 は未変化体のガミスロマイシン及び代謝物として加水分解を受けて 13 位クラジノー
17 ス糖部分が失われた脱クラジノース体であり、糞中では投与総放射活性に対して 10%
18 を超える主要な残留放射活性物質は検出されなかった (参照 8、9 : 資料 4、93)

19
20

表 5 尿及び糞便の 70 日間総放射活性回収率 (%)

個体 No.	No.1652			No.1657		
	尿	糞便	合計	尿	糞便	合計
放射活性回収率	14.0	42.5	56.5	17.8	58.5	76.3

21
22
23
24
25

また、³H 標識ガミスロマイシン投与後に、肝臓、肺、腎臓、及び注射部位筋肉組織
を採取し、それぞれの試料に含まれる代謝物質について質量分析を用いて調査した。
肝臓での主要な放射活性残留物質は未変化体、脱クラジノース体及び脱クラジノース
体が更に脱アルキル化されたと推定される 2 つの化合物であった。また、投与総放射

1 活性に対して 10%にも満たない成分として、ガミスロマイシンのトランスラクトン誘
 2 導体である 13 員環化合物が認められた。肺、腎臓及び注射部位筋肉組織は主要な放射
 3 活性残留物質が未変化体及び脱クラジノース体であり、投与総放射活性に対して 10%
 4 にも満たない成分としては肝臓でみられた脱クラジノース体の脱アルキル化された 2
 5 つの化合物及びトランスラクトン誘導体が認められた。(参照 9 : 資料 93)

6 脱クラジノース体は *Fusobacterium* 1 菌株に弱い活性 (MIC : 256 µg/mL) を示
 7 し、他のヒトの腸内細菌叢 49 菌株に対して活性を示さなかった。(参照 10 : 資料 5)

9 (4) 残留

10 国内 2 施設において、牛にガミスロマイシンを単回頸部皮下注射投与 (6.0 mg (力
 11 価) /kg 体重、対照群 : 無投与) し、経時的 (投与 20、30、40 及び 65 日後) に筋肉、
 12 脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉をそれぞれ採材して、組織中のガミス
 13 ロマイシンの残留性について検討した。施設 1 (去勢雄牛、投与頭数 16 頭 (対照 1 頭)、
 14 4 頭/投与群、3~5 か月齢、ホルスタイン種系、148~175 kg) の結果を表 6 に示した。
 15 肝臓、腎臓及び注射部位直下筋肉において、40 日まで全例でガミスロマイシンの残留
 16 が認められたが、小腸、脂肪及び筋肉の残留性は低かったものである。施設 2 (去
 17 勢雄牛、投与頭数 16 頭 (対照 1 頭)、4 頭/投与群、4~6 か月齢、ホルスタイン種系、
 18 164~203 kg) の結果を表 7 に示した。肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉にお
 19 いて、40 日まで全例でガミスロマイシンの残留が認められたが、脂肪及び筋肉の残留
 20 性は低かったものである。(参照 11、12 : 資料 6、7)

21 表 6 施設 1 における牛のガミスロマイシン単回頸部皮下投与後の平均 単位 : (µg/g)
 組織中濃度

組織	投与後時間 (日)				
	対照 (n=1)	20	30	40	65
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	<0.01	<0.01~0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	<0.01	0.39	0.25	0.13	<0.01~0.06
腎臓	<0.01	0.29	0.08	0.05	<0.01
小腸	<0.01	0.06	0.02	<0.01~0.01	<0.01
注射部位 直下筋肉	分析せず	10.63	4.26	1.10	0.09

定量限界値 : 0.01 µg/g

22 表 7 施設 2 における牛のガミスロマイシン単回頸部皮下投与後の平均 単位 : (µg/g)
 組織中濃度

組織	投与後時間 (日)				
	対照 (n=1)	20	30	40	65
筋肉	<0.01	<0.01~0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	<0.01	0.05	<0.01~0.03	<0.01	<0.01
肝臓	<0.01	0.37	0.18	0.11	<0.01~0.02

腎臓	<0.01	0.47	0.17	0.13	<0.01~0.02
小腸	<0.01	0.10	0.03	0.02	<0.01
注射部位直下 筋肉	分析せず	3.46	0.56	0.11	<0.01~0.03

定量限界値：0.01 µg/g

2. ガミスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序

ガミスロマイシンの作用機序は他のマクロライド系抗生物質であるツラスロマイシン、エリスロマイシン、チルミコシン及びタイロシンと同様に、細菌リボソームの構成ユニットの一つである50Sサブユニット中の23S rRNAに結合することでペプチジルtRNAの転移を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。(参照 13~15：資料 11~13)

3. ガミスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

表 8 及び 9 に示すように、ガミスロマイシンは種々のグラム陰性菌及び陽性菌に対して、他のマクロライド系化合物であるアジスロマイシンやエリスロマイシンと同様に広域な抗菌スペクトルを示す。(参照 16：資料 14)

表 8 施設保存株グラム陰性菌に対するガミスロマイシンとマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトル

菌種	菌株種	MIC (µg/ml)		
		ガミスロマイシン	アジスロマイシン	エリスロマイシン
<i>Enterobacter aerogenes</i>	CL4851	2	2	64
<i>Enterobacter aerogenes</i>	CL4854	8	16	>128
<i>Enterobacter cloacae</i>	CL4298	0.5	0.5	16
<i>Escherichia coli</i>	MB2884	1	1	32
<i>Escherichia coli</i>	MB4926	0.125	≤0.06	0.5
<i>Escherichia coli</i>	CL4527	1	1	32
<i>Escherichia coli</i>	AT25922	2	1	32
<i>Haemophilus influenzae</i>	AT43163	1	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	AT49247	1	1	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	AT5363	0.5	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	CL1830	4	8	64
<i>Haemophilus influenzae</i>	CL1835	0.5	0.5	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	CL2544	0.5	0.5	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MB4005	1	1	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CL4829	2	2	32

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CL4871	4	4	64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CL2411	128	128	>128
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	MB1231	≤0.06	≤0.06	0.125

1
2
3

表 9 施設保存株グラム陽性菌に対するガミスロマイシンとマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトル

菌種	菌株種	MIC (µg/ml)		
		ガミスロマイシン	アジスロマイシン	エリスロマイシン
<i>Enterococcus faecalis</i>	MB5407	2	4	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	AT29212	8	32	2
<i>Enterococcus faecium</i>	MB5416	0.125	0.25	0.125
<i>Staphylococcus aureus</i>	MB2865	0.25	0.5	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	AT29213	0.5	1	0.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MB5414	0.25	0.25	0.125
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	MB5412	0.125	0.125	0.125
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CL1343	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CL2883	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	MB2874	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	MB5403	>128	32	>128
<i>Streptococcus pyogenes</i>	MB5406	16	8	16
<i>Streptococcus viridans</i>	CL2943	≤0.06	≤0.06	≤0.06

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

(2) 家畜の病原菌に対するガミスロマイシンの最小発育阻止濃度の分布

2003年～2004年に米国において細菌性呼吸器疾患に罹患した牛の鼻腔、肺及び気管支から分離、同定した菌株に対するガミスロマイシンの感受性を調査した。*Histophilus somni* 70株に対するMICの分布域は0.12～1 µg/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ0.5及び1 µg/mLを示した。*Mannheimia haemolytica* 142株に対するMIC分布域は0.5～>32 µg/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ1及び2 µg/mLを示した。*P. multocida* 144株に対するMIC分布域は0.12～>32 µg/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ0.5及び1 µg/mLを示した。*Mycoplasma bovis* 37株に対するMIC分布域は2～4 µg/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀は共に4 µg/mLを示した。以上の結果より、細菌性呼吸器疾患の起因菌となる4菌種に対するガミスロマイシンのMIC₉₀は小さく、すべての菌種が高い感受性を示した。(参照17:資料15)

また、1999年～2007年に米国において採取した細菌性呼吸器疾患に罹患した牛から分離した*P. multocida* 40株及び*M. haemolytica* 29株に対して、ガミスロマイシンのMIC分布域とマクロライド耐性遺伝子保有について調査した。表10に示すように、

耐性遺伝子を保有しない *P. multocida* 及び *M. haemolytica* 分離株に対するガミスロマイシンの MIC 分布域は 0.25~0.5 µg/mL 及び 0.5~1 µg/mL であり、両菌種ともにガミスロマイシンに感受性を示していた。耐性遺伝子 *erm(42)*、*msr(E)* 及び *mph(E)* のうち 3 つの遺伝子すべてを保有する *P. multocida* 及び *M. haemolytica* 分離株に対するガミスロマイシンの MIC 分布域はそれぞれ 16~64 µg/mL 及び 32~64 µg/mL であり、保有しない菌種に比べ、共に MIC の上昇が認められた。(参照 18 : 資料 16)

表 10 細菌性呼吸器疾患から分離した起因菌株に対するガミスロマイシンの MIC 分布域とマクロライド耐性遺伝子の保有について

菌種	保有する耐性遺伝子	分離株数	MIC 分布域 (µg/mL)
<i>P. multocida</i>	なし	8	0.25-0.5
	<i>erm(42)</i> + <i>msr(E)</i> - <i>mph(E)</i>	20	16-64
	<i>erm(42)</i>	10	2-4
	<i>msr(E)</i> - <i>mph(E)</i>	2	32
<i>M. haemolytica</i>	なし	7	0.5-1
	<i>erm(42)</i> + <i>msr(E)</i> - <i>mph(E)</i>	21	32-64
	<i>erm(42)</i>	1	4

2009 年に国内において細菌性肺炎に罹患した牛の鼻汁から分離した菌株のガミスロマイシン感受性を調査した。*P. multocida* 75 株、*M. haemolytica* 6 株における MIC 分布域はそれぞれ、0.063~>8 及び 1~>2 µg/mL であった。また、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、*P. multocida* では 0.25 及び 4 µg/mL であり、ガミスロマイシンは、*P. multocida* および *M. haemolytica* に対し高い薬剤感受性を示した。同様に *My. bovis* 40 株では、ガミスロマイシンの MIC 分布域は 16~>128 µg/mL、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 32 µg/mL 及び 128µg/mL を示した。(参照 19 : 資料 89)

(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布

国外におけるサルモネラ、大腸菌、腸球菌及びカンピロバクターに対するガミスロマイシンの薬剤感受性試験成績を表 11 に示した。2001 年~2006 年にイギリス、ドイツ及びデンマークにて分離された大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター及び腸球菌の薬剤感受性を調査した結果、ガミスロマイシンに対するカンピロバクターの感受性は、その他の 3 菌種と比較して高かった。(参照 104 : 資料 94)

表 11 海外における牛由来の食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌のガミスロマイシンに対する感受性

菌種	株数	MIC (µg/mL)		
		MIC 分布域	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	40	1~>128	8	16
<i>Salmonella</i> spp.	42	4~16	4	16
<i>Campylobacter</i> spp.	37	0.125~0.5	0.25	0.5
<i>Enterococcus</i> spp.	40	0.031~>128	4	>128

4. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

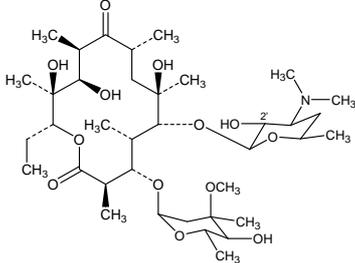
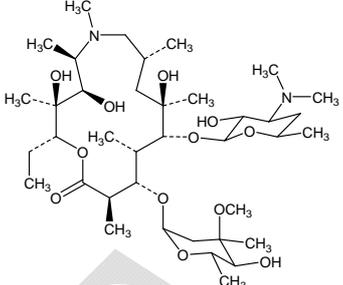
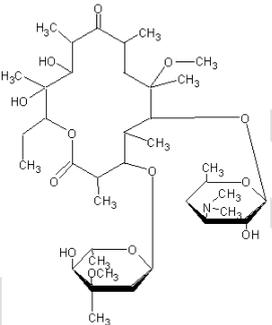
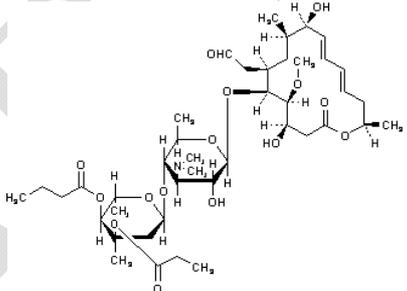
(1) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性

ガミスロマイシンは、動物用医薬品として専用に開発された 15 員環のマクロライド系抗生物質であり、ヒトには使用されていないことはない。しかしながら、ガミスロマイシンは、エリスロマイシン (14 員環)、クラリスロマイシン (14 員環)、アジスロマイシン (15 員環)、ツラスロマイシン (15 員環) 等と化学構造が類似しており、また、抗菌スペクトルもほぼ同じであること並びに 14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間の交差耐性が認められることから、15 員環マクロライド系ガミスロマイシンについては、マクロライド系抗生物質間において、交差耐性を示すと考えられる。(参照 20~24 : 資料 8、18、19、20、21) 2001 年から 2003 年にかけてヨーロッパで牛から分離された *E. faecalis* について、ガミスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシン及びリンコマイシンの MIC を測定した結果では、9 株中 3 株がガミスロマイシンに耐性を示し、その他のマクロライド、リンコマイシンとの交差耐性が認められている。(参照 105 : 資料 95) また、リンコマイシン系抗生物質についても、構造上は違うが、マクロライド系抗生物質と同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。マクロライド耐性は、薬剤の標的部位の変化、菌体内のマクロライドを不活化する酵素を産生すること等により獲得されるが、特に、薬剤の標的部位が変化した場合は、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド並びにリンコマイシン全てに交差耐性を獲得する。耐性の獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子の変異する場合があります、遺伝子の変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への暴露により選択される。(参照 20~24 : 資料 8、18、19、20、21)

一方、ケトライド系抗生物質は、タンパク質合成阻害剤であり、50S サブユニットの 23S rRNA に結合する点はマクロライド系抗生物質と同じであるが、23S rRNA のドメイン V (2058・2059 位アデニン) 及びドメイン II (752 位アデニン) の 2 か所に結合する点が異なる。ケトライド系抗生物質は、ペニシリン、マクロライド及びキノロン耐性肺炎球菌に対しても強い抗菌活性を有し、他の抗菌薬との間に交差耐性を示さないという特徴を有する。(参照 22、23、25 : 資料 19、20、22)

クロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライド系と同様にリボソームの 50S のサブユニットに結合し、細菌のタンパク質合成を阻害するが、結合部位がマクロライド系と異なるため交差耐性は示さない。(参照 26 : 資料 23) リネゾリドもリボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合することによって、タンパク質合成を開始する 70S リボソーム複合体の形成を阻害する。ユニークな結合部位を持つこと及びタンパク質合成の初期段階に作用することから、他のクラスの薬剤との交差耐性はみられない。(参照 27 : 資料 24) ヒト用医薬品として使用されている、主要なマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン及びロキタマイシンの構造式等、マクロライド系抗生物質と交差耐性を示すリンコマイシン及びクリンダマイシンの構造式等並びにクロラムフェニコールの構造式等について、表 12~14 に示した。(参照 15、22、23 : 資料 13、19、20)

1 表 12 ヒト用医薬品として使用される主要なマクロライド系抗生物質の概要

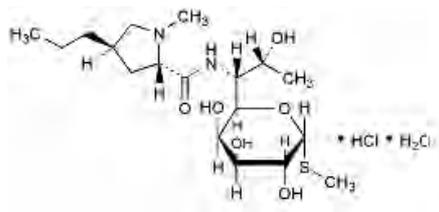
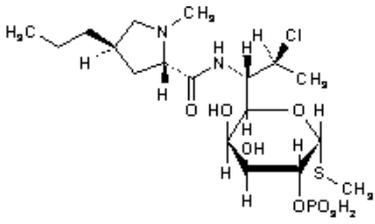
一般名	エリスロマイシン (動物用医薬品としても使用)	アジスロマイシン
構造式		
分子式	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
適応症	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、骨髄炎等	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎等
一般名	クラリスロマイシン	ロキタマイシン
構造式		
分子式	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	$C_{42}H_{69}NO_{15}$
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等

2

3

4

5 表 13 ヒト用医薬品として使用される主要なリンコマイシン系抗生物質の概要

一般名	リンコマイシン (動物用医薬品としても使用)	クリンダマイシン (動物用医薬品 (イヌ用のみ) としても使用)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$

適応症	敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎等	敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎等
-----	--	---

1

2 表 14 ヒト用医薬品として使用されるクロラムフェニコールの概要

一般名	クロラムフェニコール (動物用医薬品(イヌ、ネコ用のみ)としても使用)
構造式	
分子式	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₅
適応症	眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、細菌性膻炎、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外耳炎、中耳炎等

3

4 (2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度

5 「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

6 ク付けについて」(2006年4月13日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質

7 の重要度ランク付け」という。)において、エリスロマイシンを除く14員環及び15

8 員環構造を有するマクロライド系抗生物質は、「ある特定のヒトの疾病に対する唯一

9 の治療薬である又は代替薬がほとんどない」という理由から、「I:きわめて高度に重

10 要」とランク付けされている。(参照28:資料25)

11 マクロライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マ

12 イコプラズマ症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられて

13 いる。

14 なお、ヒトの臨床現場においては、マクロライド系抗生物質はサルモネラ、大腸菌

15 及び腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていない。(参照29~35:資料26~

16 32)

17

18 5. マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

19 (1) ガミスロマイシンの阻害活性

20 マクロライド系抗菌薬の作用機序は、細菌リボソームの50Sサブユニットの23S

21 rRNAにあるドメインVの2058位及び2059位のアデニン塩基付近に可逆的に1:1

22 で結合し、タンパク合成の延長反応を阻害する。(参照23:資料20) ガミスロマイシ

1 ンも他のマクロライド系薬剤と同様の作用機序を持ち、この過程が妨げられると細菌
2 は感受性を失うと考えられる。

3
4 **(2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序**

5 マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的な機序は以下のとおりである。(参照
6 36、37：資料 33、34)

- 7 ① 最初の耐性の基本的機序は、標的部位の修飾であり、23S rRNA 結合部位の突然変
8 異又は rRNA をメチル化するリボソームメチラーゼをエンコードした *erm* 遺伝子
9 の獲得により修飾は生じる。
10 ② 2 番目の基本的機序は、薬物不活性化作用である。アミノ糖の 2'-ヒドロキシ基のリン
11 酸化反応、マクロライドのラクトン環の水酸化又はマクロライドのエステル化に
12 より生じる。なお、薬物不活性化作用を引き起こす遺伝子は獲得するものであり、
13 突然変異によるものではない。
14 ③ 3 番目の基本的機序は、薬物の排出である。既存の排出ポンプにおける突然変異、
15 他の微生物からの排出ポンプの獲得又はファシリテータートランスポーターの獲
16 得によって生じる。

17
18 **(3) 耐性遺伝子及び交差耐性**

19 マクロライド耐性を引き起こす可能性がある獲得遺伝子について、表 15 に示した。
20 構成的に発現される *erm* 遺伝子を有する細菌は、マクロライド・リンコサミド・スト
21 レプトグラミン B (MLS_B) 群全体と交差耐性を示す。(参照 36～41：資料 33～38)

22
23 表 15 マクロライド、リンコサミド、ストレプトグラミン群に対する獲得耐性遺伝子に関
24 連した交差耐性

耐性の機序	耐性の表現型*			遺伝子	報告された細菌
	リンコサミド	マクロライド	ストレプトグラミン群		
rRNA メチラーゼ**	R	R	R (ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>erm</i>	<i>Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
ATP トランスポーター	S	R	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>msr</i>	<i>Staphylococcus, Enterococcus</i>

	R	S	R(ストレプトグラミンA群に耐性)	<i>lsa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
主要なファミリーターントランスポーター	S	R	S	<i>mef</i>	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
ホスホリラーゼ	S	R	S	<i>mph</i>	<i>Enterococcus, Pseudomonas Staphylococcus,</i>
ヌクレオチジルトランスフェラーゼ	R	S	S	<i>lnu</i>	<i>Staphylococcus Enterococcus faecium</i>
エステラーゼ	—	R	—	<i>ere</i>	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>

1 *: S=感受性、R=耐性

2 **: rRNA メチラーゼは、マクロライド、リンコサミド及びストレプトグラミンB群の構成部位に高頻度で作用し、交差耐性を起こさせる。

3 —: 参照文献に記載なし。

4
5
6 耐性遺伝子 *erm(42)*、*msr(E)*及び *mph(E)*をもつ細菌は、それぞれ rRNA メチル化酵素、薬剤排出タンパク及びマクロライドリン酸化酵素を発現して耐性を獲得することが知られている。なお、*msr(E)*及び *mph(E)*は同一オペロン内の 1 プロモーター制御下に存在し、連動して発現する。(参照 18: 資料 16)

7
8
9
10 米国において牛の鼻腔から分離された *P. multocida* 及び *M. haemolytica* に対する数
11 種のマクロライド系抗菌性物質の MIC とマクロライド耐性遺伝子の保有について調査
12 した。マクロライド耐性遺伝子の保有している菌株は 4 群に分けることができた。1 つ
13 目の群は、*erm(42)* 遺伝子のみを有する菌株群であり、16 員環マクロライドであるチル
14 ジピロシン及びチルミコシンの MIC が大きくなる一方、15 員環マクロライドであるガ
15 ミスロマイシン及びツラスロマイシンの MIC の上昇も認められるものの小さいもので
16 あった。2 つ目の群は、*msr(E)*及び *mph(E)*を有する菌株群であり、チルジピロシン、
17 ガミスロマイシン及びツラスロマイシンの MIC 上昇がみられた。3 つ目の群は 3 種の耐
18 性遺伝子を保有する菌株群で、被験したすべてのマクロライド系抗菌性物質の MIC が
19 上昇していた。また、マクロライド耐性遺伝子を保有しない菌株は、ガミスロマイシン、
20 チルジピロシン及びツラスロマイシンの MIC が 0.5~2 µg/mL と小さく、感受性を示し
21 ていた。以上のように、野外分離された *P. multocida* 及び *M. haemolytica* は、マク
22 ロライド耐性遺伝子を保有することにより、マクロライド系抗菌性物質のチルジピロシン、
23 チルミコシン、ガミスロマイシン及びツラスロマイシンで交差耐性を示し、MIC が上昇
24 した。(参照 42: 資料 17)

25

26 6. ハザードの特定に係る検討

27 (1) マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質で治療可能な主要感染症

28 ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患

者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、マクロライド系抗生物質又はマクロライド系抗生物質と交差耐性が認められるリンコマイシン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出し、その概要や発生状況等を表16及び17にまとめた。（参照43、44：資料39、40、）

これらの感染症のうち、その感染経路、発生状況等から国内の牛由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられた。

表16 マクロライド系、リンコマイシン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
2類	ジフテリア	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2004	0	ペニシリン	本症はジフテリア菌の感染によって生じる上気道粘膜疾患であるが、眼瞼結膜・中耳・陰部・皮膚などがおかされることもある。
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			2009	0		
			2010	0		
			計	0		
4類	レジオネラ症	<i>Legionella pneumophila</i>	2004	161	リファンピシン、フルオロキノロン系	本症の起因菌は、土壌細菌として環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴等の水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加している。
			2005	281		
			2006	518		
			2007	668		
			2008	892		
			2009	717		
			2010	751		
			計	3,988		
4類	オウム病	<i>Chlamydia psittaci</i>	2004	40	テトラサイクリン系、フルオロキノロン系	本症は、病鳥の排泄物からの <i>Chlamydia psittaci</i> の吸入が主体であるが、口移しの給餌等や嘔まれて感染することもまれにある。
			2005	34		
			2006	22		
			2007	29		
			2008	9		
			2009	21		
			2010	11		
			計	166		
5類	百日咳	<i>Bordetella pertussis</i>	2004	2,189	—	本症は、特有のけいれん性の咳発作を特徴とする急性気道感染症である。グラム陰性菌である百日咳菌の感染によるが、一部はパラ百日咳菌も原因となる。感染経路は鼻咽頭や気道からの分泌物による飛沫感染及び接触感染である。
			2005	1,358		
			2006	1,504		
			2007	2,932		
			2008	6,753		
			2009	5,208		
			2010	5,388		
			計	25,332		

5類	性器クラミジア感染症	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2004	38,155	テトラサイクリン系、フルオロキノロン系	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。
			2005	35,057		
			2006	32,112		
			2007	29,939		
			2008	28,398		
			2009	26,045		
			2010	26,315		
			計	216,021		
5類	マイコプラズマ肺炎	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2004	6,014	テトラサイクリン系、フルオロキノロン系	本症の原因となる病原体は、肺炎マイコプラズマであるが、自己増殖可能な最小の微生物で、生物学的には細菌に分類される。他の細菌と異なり細胞壁を持たないので、多形態性を示し、ペニシリン、セフェムなどの細胞壁合成阻害の抗菌薬には感受性がない。感染様式は、感染患者からの飛沫感染と接触感染によるが、濃厚接触が必要と考えられており、地域での感染拡大の速度は遅い。
			2005	7,077		
			2006	9,505		
			2007	9,565		
			2008	9,738		
			2009	8,465		
			2010	10,448		
			計	60,812		
5類	A型溶血性レンサ球菌咽頭炎	<i>Streptococcus pyogenes</i>	2004	207,044	ペニシリン系、エリスロマイシン、第一世代セフェム系、クリンダマイシン	本菌は、上気道炎や皮膚感染症などの原因菌としてよくみられるグラム陽性菌で、菌の侵入部位や組織によって多彩な臨床症状を引き起こす。主な疾患として、急性咽頭炎、膿痂疹等がある。
			2005	184,720		
			2006	265,484		
			2007	262,697		
			2008	278,990		
			2009	221,732		
			2010	202,579		
			計	1,623,246		

1 *：「感染症発生动向調査」における報告数

2

3

4 表 17 マクロライド系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている腸管感染症

疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
		2005	2006		
カンピロバクター感染症	<i>Campylobacter</i> spp.	2005	3,439	ホスホマイシン	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるものである。 <i>C. jejuni</i> の食中毒発症時における感染源の特定は、少量感染及び潜伏期間が長いこと等から、極めて困難である。
		2006	2,297		
		2007	2,396		
		2008	3,071		
		2009	2,206		
		2010	2,092		
		2011	2,341		
		計	17,842		

5 *：「食中毒統計調査（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

6

7 (2) カンピロバクター感染症

8 カンピロバクター感染症は、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている主
9 要な腸管感染症である。2011年には、カンピロバクターを原因とする感染症は 336

1 件発生し、2,341 例が感染したと報告されている。

2 また、ヒトの腸疾患からも、国立感染症研究所感染症情報センター (IDSC) がカ
3 ンピロバクター分離株についてのデータを収集しており、2000～2009 年の間に報告
4 されたカンピロバクター分離株に関するデータを、表 18 に示した。2000～2009 年の
5 間に日本国内で 1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* の数は、2000 年の 798 件か
6 ら 2003 年の 1,291 件の範囲であった。*C. jejuni* 及び *C. coli* は、日本において分離さ
7 れた全ての腸内細菌の 10～25% を占めている。日本でヒトから分離されるカンピロバ
8 クターの大多数は *C. jejuni* で 90～96% であり、*C. coli* は 1～8% である。(参照 45：
9 参考資料 13)

10 カンピロバクター感染症の治療において、マクロライド系抗生物質の代替治療薬と
11 しては、ホスホマイシンがある。

12
13 表 18 国内におけるヒトから分離されたカンピロバクター及び腸内細菌の分離株

	分離株の件数 (全体に対する%)									
	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
<i>C. jejuni</i>	737 (93%)	878 (92%)	814 (94%)	1,205 (93%)	1,150 (96%)	1,189 (96%)	995 (93%)	1,039 (95%)	1,119 (92%)	863 (90%)
<i>C. coli</i>	20 (3%)	19 (2%)	13 (1%)	41 (3%)	26 (2%)	30 (2%)	46 (4%)	35 (3%)	67 (6%)	77 (8%)
<i>C. jejuni/coli</i> *	41	62	43	45	17	21	34	19	26	21
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の合計	798	959	870	1,291	1,193	1,240	1,075	1,093	1,212	961
腸内細菌分離株 全体**	7,665	8,010	5,913	6,525	5,457	5,041	5,008	5,741	5,022	3,886
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の割合 (%)	10.4	12.0	14.7	19.8	21.9	24.6	21.5	19.0	24.1	24.7

14 * *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

15 ***E.coli*、*Shigella* 属菌、*Campylobacter* 属菌及びチフス菌以外の *Salmonella* 属菌

16 17 7. ハザードの特定

18 ハザードとして特定される感染症の原因菌は、ガミスロマイシンを有効成分とする注
19 射剤を牛に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが牛由来の畜産食品を介し
20 てその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効
21 果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

22 牛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、ヒトの医療分野にお
23 いて、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている腸管感染症は、カンピロバク
24 ター感染症である。

25 牛の腸内細菌叢には、ヒトの健康を害するカンピロバクターを保菌していることもあ
26 る。したがって、牛の細菌性肺炎の治療のためにガミスロマイシンを投与した場合、生
27 体内薬物動態等を考慮すると、カンピロバクターにガミスロマイシンに対する薬剤耐性
28 菌が選択される可能性があると考えられる。

29 以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛に対してマクロライド系抗生

物質であるガミスロマイシンを使用することにより薬剤耐性が選択された薬剤耐性カンピロバクターを特定した。

IV. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、評価対象動物用医薬品が牛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、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を牛に使用した時点から牛が農場を出る時点までとする。

1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況

(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARMにおける健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及び肉用鶏）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年は全国で、2000年から2007年までは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年で全国を調査するという体制（2000～2003年：第1クール、2004～2007年：第2クール）、2008年からは、2ブロックに分けて2年で全国を調査する体制（2008～2009年：第3クール、2010～2011年：第4クール）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。

なお、カンピロバクターについては、2010年よりそれまでの寒天平板希釈法から微量液体希釈法に測定方法が変更され、それと共に調査薬剤の一部が変更されている。

1999年から2011年までの間に日本の牛から分離された、*C. jejuni*及び*C. coli*のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンに対する耐性率を表19に、指標細菌である*E. faecalis*及び*E. faecium*のエリスロマイシン及びリンコマイシンに対する耐性率を表20から表23に示した。

牛から分離された主要なカンピロバクターは*C. jejuni*であり、分離された*C. jejuni*において、エリスロマイシン耐性は認められなかった。（参照46、108：資料43、参考資料18）

表19 牛由来カンピロバクターにおけるエリスロマイシン耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
合計	調査菌株数(株)	34	46	33	28	36	37	12	4	27	36	51	54	60
	耐性率(%)	0.0	6.5	3.0	0	0	0	0	0	0	2.8	0	0	3.3
	MIC最小値(μg/mL)	0.39	0.78	1	1	0.5	≤0.125	1	0.25	0.25	0.5	0.5	0.25	≤0.125
	MIC最大値(μg/mL)	3.13	>200	>512	4	8	4	8	4	4	>512	16	2	>128
	ブレイクポイント(μg/mL)	25	25	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
<i>C. jejuni</i>	調査菌株数(株)	34	43	28	26	34	37	12	4	22	33	45	51	51
	耐性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. coli</i>	調査菌株数(株)	0	3	5	2	2	0	0	0	5	3	6	3	9
	耐性率(%)	-	100	20.0	0	0	-	-	-	0	33.3	0	0	22.2

1
2

表 20 牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
調査菌株数 (株)	19	10	17	6	4	7	7	12	6	10	8	6	8
耐性率(%)	15.8	30	23.5	16.7	25	0	14.3	0	0	20	0	0	0
MIC 最小値(μg/mL)	0.2	0.2	1	≤0.125	0.5	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	0.5	0.5	2	0.25
MIC 最大値(μg/mL)	>100	>100	≥512	≥512	16	2	≥512	4	2	512	4	2	4
ブレイクポイント(μg/mL)	6.25	6.25	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

3
4

表 21 牛由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
調査菌株数 (株)	146	42	26	21	17	11	28	23	13	53	24	16	38
耐性率(%)	4.1	2.4	15.4	9.5	5.9	18.2	7.1	4.3	0	3.8	20.8	43.8	28.9
MIC 最小値(μg/mL)	0.1	0.05	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
MIC 最大値(μg/mL)	>100	>100	≥512	≥512	8	16	>512	512	2	16	512	16	>128
ブレイクポイント(μg/mL)	100	100	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

5
6

表 22 牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるリンコマイシン耐性の状況

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
調査菌株数 (株)	19	10	17	6	4	7	7	12	6	10	8	6	8
耐性率(%)	-	-	35.3	50	25	0	14.3	0	0	20	0	0	0
MIC 最小値(μg/mL)	25	12.5	8	32	16	16	16	16	16	32	32	32	32
MIC 最大値(μg/mL)	200	200	≥512	≥512	≥512	32	512	64	64	>512	64	64	64
ブレイクポイント(μg/mL)	-	-	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128

7
8

表 23 牛由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるリンコマイシン耐性の状況

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
調査菌株数 (株)	146	42	26	21	17	11	28	23	13	53	24	16	38
耐性率(%)	-	-	7.7	38.1	5.9	18.2	10.7	4.3	0	3.8	8.3	6.3	10.5
MIC 最小値(μg/mL)	0.39	0.39	≤0.125	0.25	0.5	≤0.125	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5
MIC 最大値(μg/mL)	200	200	256	≥512	128	512	>512	>512	23	256	>512	512	>256
ブレイクポイント(μg/mL)	-	-	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128

9

2. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序

カンピロバクターのマクロライド耐性は、リボソームの突然変異に起因することが多い。牛及び豚に由来するエリスロマイシン耐性 (MIC : >8 µg/mL) *C. coli* の 54 株について、試験を行ったところ、採取された全ての株で、23S rDNA の 2,230 位に突然変異が認められた。(参照 47 : 資料 44)

(2) ハザードの遺伝学的情報

カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として最も一般的なものは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体突然変異である。それ以外の機序として、細菌の細胞壁に存在する多剤排出ポンプ (*cmeB* トランスポーター) の制御異常がある。この制御異常は、CmeR リプレッサー結合部位の点突然変異によってリプレッサーが結合できなくなるというものであり、ポンプの活性が上昇した結果 MIC が上昇する。カンピロバクターのマクロライド耐性分離株においては、*erm* 遺伝子は報告されていない。(参照 47~64 : 資料 44~61)

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率 (突然変異率) 及び獲得の速度

ガミスロマイシンに対する耐性株出現頻度について、黄色ブドウ球菌及び *Pasteurella haemolytica* (*M. haemolytica*) においてガミスロマイシンの構造ときわめて類似した L-709,480 を用い、また、比較対照薬として、アジスロマイシン及びイソ-アジスロマイシンを同時に評価した。耐性を生じる自然突然変異が観察された頻度は、3 つのマクロライド系薬剤は全て低く、 $\leq 1.8 \times 10^{-9}$ であった。(参照 65 : 資料 96)

(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

カンピロバクターのマクロライド耐性は、染色体の突然変異の結果として発現する。マクロライド耐性カンピロバクターが、可動性遺伝因子の伝達を通じて *erm* 遺伝子又は排出ポンプ遺伝子を獲得したとの報告はない。*C. coli* で 23S rRNA のポイントミューテーションが自然形質転換によって伝達されたという報告はあるが、伝達率は七面鳥由来株で 10^{-6} から 10^{-5} 、豚由来株で 10^{-7} 以下となっている。(参照 61、66、67 : 資料 58、62、参考資料 15)

(5) ガミスロマイシンの耐性選択圧

ガミスロマイシンは、指標細菌である腸球菌に対して抗菌活性を有し、牛にガミスロマイシンを使用した場合に耐性遺伝子を持った腸球菌を選択する可能性がある。しかし、ヒトの腸球菌感染症にマクロライド系又はリンコマイシン系抗菌薬が使用されず、腸球菌はハザードとして特定されていない。

マクロライドの薬剤感受性低下のメカニズムとして、ターゲットとなるリボソームのメチル化及び薬剤排出亢進が良く知られている。リボソームのメチル化では、23S rRNA の 2058 位のアデニン・ジメチル化によって薬剤結合部位が変異し、マクロラ

1 イド結合能が低下する。この耐性機序は、ガミスロマイシンやアジスロマイシンのよ
2 うな 15 員環のみならず、14、16 員環マクロライドのほとんどに共通することが知ら
3 れている。また、薬剤排出亢進によるマクロライド系抗菌薬の感受性低下では、*mefA*
4 遺伝子の関与が知られている。この薬剤排出亢進による薬剤感受性の低下は軽度～中
5 程度であり、14 及び 15 員環マクロライド系薬剤にみられるが、16 員環マクロライド
6 系薬剤に対しては感受性を示す。(参照 22：資料 19)

7 カンピロバクターに対してガミスロマイシンは抗菌活性を有するとともに、カンピ
8 ロバクター感染症で第一選択薬とされているマクロライド系抗生物質と交差耐性を示
9 すと推定されることから、ガミスロマイシンの耐性選択圧の影響を受ける重要な菌は
10 カンピロバクターである。

11 ヒトのカンピロバクター感染症ではその多くが治療を必要としない場合が多いが、
12 治療が必要な場合での第一選択薬はマクロライド系抗生物質であり、マクロライド耐
13 性カンピロバクターの出現が危惧される。

14 ガミスロマイシンは、牛の細菌性呼吸器疾患の治療薬として、2008 年以降 EU29
15 か国で、また米国では 2011 年に承認され、使用されてきた。更に、マクロライド系
16 抗生物質も牛に対して国内、EU 及び米国で数十年間使用されてきた。

17 1997年から2005年にかけてデンマークにおいて牛から分離された *C. jejuni* に対す
18 るエリスロマイシンの耐性率は 0～8%と報告されている(参照 68：資料 63)

19 1999 年に米国の健康な肥育牛から分離されたカンピロバクターのマクロライド系
20 抗生物質に対する耐性の調査では、*C. jejuni* の分離株の 0.5% (2/381 株) 及び *C. coli*
21 の分離株の 3.0% (2/67 株) のみにエリスロマイシン耐性が認められている。(参照
22 69：参考資料 2)

23 さらに EU における 2004 から 2007 年の牛由来 *C. jejuni* に対するエリスロマイシ
24 ンの耐性率は、国によって異なっており、0～6.8% (6 か国) であった。(参照 70：資
25 料 64)

26 国内では、牛由来 *C. jejuni* ではエリスロマイシン耐性は認められていない。牛由来
27 *C. coli* では、株数が少ないながらエリスロマイシン耐性株が報告されている。(参照
28 46：資料 43)

29 *C. jejuni* において、23S rRNA における染色体突然変異によってマクロライド耐性
30 を獲得した菌の生存性が著しく低下するという報告がある。(参照 71：参考資料 3)
31 この現象が *C. jejuni* でマクロライド耐性株がほとんど認められていない原因の一つと
32 考えられる。また、今回の評価対象動物用医薬品は単回投与の注射剤であり、治療を
33 必要とする動物に限定的に使用されるものである。

34 ガミスロマイシンが牛に使用された場合、ハザードが選択される可能性があるが、
35 近年の国内外において、牛から分離された、ヒトのカンピロバクター感染症の主要な
36 原因菌である *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの耐性率は低いものであった。

37 38 V. 暴露評価に関する知見

39 暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 に基づき、ヒトがハザードに暴露されうる経
40 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

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

3

4 1. 牛由来食品の消費量

5 牛由来食品の需給の推移は表 24 のとおりである。(参照 ~~10765-66~~: 参考資料 ~~1614-~~
6 資料 62)

7 表 24 牛肉の年間 1 人当たり消費量 (純食料ベース)

	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
消費量(kg)	5.6	5.5	5.7	5.7	5.9	5.9	6.0
自給率(%)	43	43	43	44	43	42	40

8

9 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

10 ハザードとして特定した薬剤耐性カンピロバクターについては、当該感受性菌と生物
11 学的特性が異なることにより病原性が高まること等を示すデータは報告されておらず、
12 カンピロバクターの一般的な生物学的特性の概要についてまとめた。

13

14 (1) 抵抗性、生残性及び増殖性

15 カンピロバクターは、増殖に比較的高い温度である 30.5℃～45℃を必要とし、恒温
16 動物の腸内に近い温度 (37℃～42℃) で最も良く増殖する。本菌は 30℃以下では増殖
17 できない。そのため室温 (21℃) では増殖しないがせず、低温で保存した食品中では
18 生存することが可能である。C. jejuni の生存率は、凍結、加熱、乾燥、pH 5.0 未満又
19 は 9.0 以上、消毒剤及び放射線照射によって低下する。

20 本菌がと体の加工及び肉の流通の過程で遭遇する環境条件の下では生存できないと
21 の報告が多く存在する。それらの報告では、カンピロバクターが酸素に対して感受性
22 があることも示している。カンピロバクターは牛肉の加工中に遭遇する処理、例えば、
23 強制空気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性がある。(参照 74～79、81 : 資
24 料 67～72、74)

25

26 (2) 生存能力及び分布状況等

27 C. jejuni 及び C. coli は微好気性細菌であり、in vitro 培養時 2～10%の CO₂ を添加
28 した低濃度の酸素 (3～15%O₂) を必要とする。カンピロバクターは複雑な増殖培地
29 を必要とする。

30 本菌は、増殖のための条件が限定されているにもかかわらず、様々な環境中で 3 か
31 月間、土壌中では 1 か月間生存することができる。(参照 74～78、82、83 : 資料 67
32 ～71、75、76)

33

34 3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

35 カンピロバクターはヒトの消化管内で一過性にコロニーを形成することができる。こ
36 の菌がヒトの正常な腸管及び糞便細菌叢から日常的に分離されることはない。C. jejuni

1 の病原性には様々な病原因子が寄与すると考えられているが、特定の機序は解明されて
2 いない。(参照 43、74、77 : 資料 39、67、70)

4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

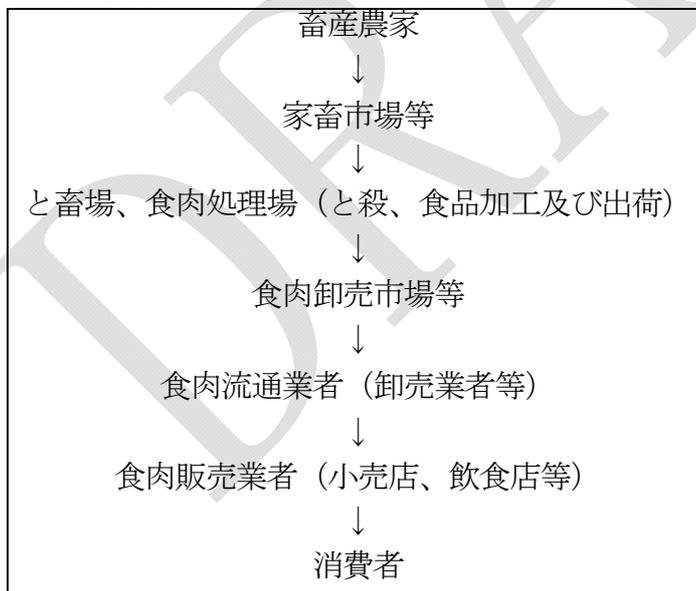
5 カンピロバクターのマクロライド耐性は染色体上の突然変異の結果として発現するも
6 のであり、自然形質転換による伝達の報告はあるが、一般的には伝達可能な薬剤耐性決
7 定因子によるものではない。また、マクロライド耐性カンピロバクターが伝達可能な *erm*
8 遺伝子又は排出ポンプ遺伝子を獲得したという報告はなく、カンピロバクターにおいて
9 マクロライド耐性遺伝子が伝達される可能性は極めて低いと考えられる。(参照 61、66 :
10 資料 58、62)

5. 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

11 牛が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 25 のとおりで、
12 と殺・加工から販売・調理等までの詳細な過程の一例は表 26 のとおりである。

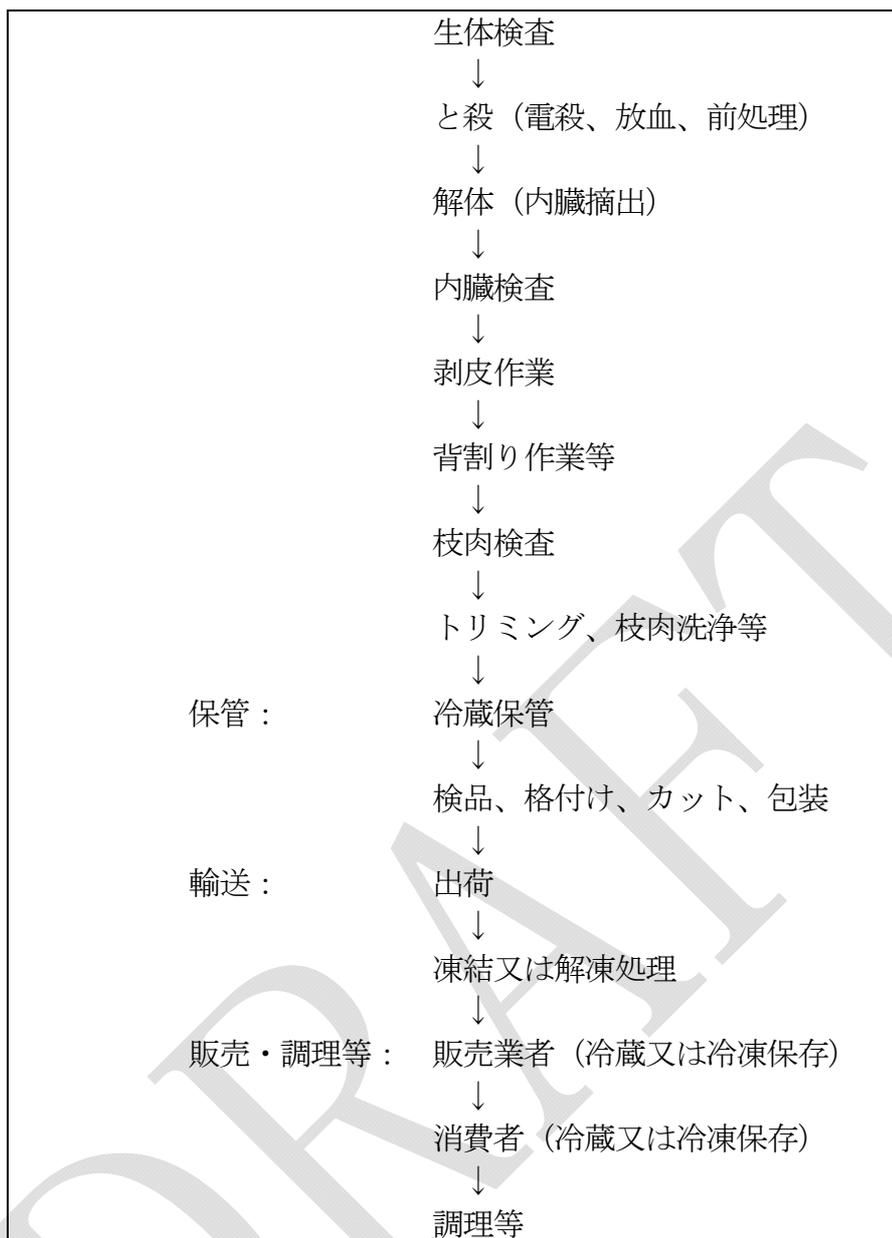
13 また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則（昭和 28 年 9 月 28 日厚
14 生省令第 44 号）において、HACCP の考え方が導入されたと畜場における食肉の取扱
15 いの規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令（昭和 28 年 8 月 25 日政令第
16 216 号）において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準にかかる規定が追加され、
17 食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。

20 表 25 牛が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）



22 表 26 牛における主な処理過程（一例）





1

2 6. 牛由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

3 (1) 牛由来食品がハザードとなりうるカンピロバクターに汚染される可能性

4 カンピロバクター感染症の起因菌で、日本での分離頻度の高い *C. jejuni* は、牛の腸
 5 内にも存在し、牛の肝臓及び胆汁における保菌も報告されている。(参照 84：参考資
 6 料 4)

7 本菌の食肉等の可食部位への汚染の可能性として、牛のと殺・解体時、牛の処理段
 8 階で腸内容物（胆汁も含む）による暴露が考えられる。*C. jejuni* は感染力が強く、少
 9 量で感染（500～800 個/ヒト）が成立する。また、本菌は発育温度が高く、通常食品
 10 中では増殖しないと考えられているが、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増
 11 殖はしないが生残するため（凍結・解凍を繰り返すと減少する）、食肉及び内臓が十分
 12 に洗浄されず出荷され、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれた場合、調理前に他
 13 の食材を汚染する可能性が生じる。(参照 43、75：資料 39、68)

1 しかし、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、熱に極めて弱く速やかに死滅す
2 るため、調理前に食材を扱うときに手をよく洗う、肉類等は十分に加熱する、等の一
3 般的な食中毒対策に加えて、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避けること等によ
4 り、予防可能であると考えられる。(参照 75、76 資料 68、69)

6 (2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる牛由来食品の汚染状況

7 ① 牛のと体におけるカンピロバクターの陽性率

8 牛のと体のカンピロバクター汚染は、と殺及び内臓摘出時に生じる。しかし、こ
9 れらの菌はと畜場で行われる乾燥及び凍結に感受性である。

10 処理された牛のと体における微生物学的汚染の研究は、多くの国で実施されてい
11 るが、カンピロバクターの陽性率は5%以下である。(参照 85～88:参考資料 5～8)

13 ② 市販牛肉におけるカンピロバクターの陽性率

14 日本の市販牛肉におけるカンピロバクターの陽性率は0%であるとの研究報告が
15 ある。また、米国、オーストラリア及びヨーロッパにおいても0から3.2%までと
16 低い陽性率となっている。(参照 89～91:参考資料 9～11)

18 ③ 市販牛肝臓におけるカンピロバクターの陽性率

19 市販牛肝臓41検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、15検体(36.6%)
20 からカンピロバクターが分離された。これらの分離株において、エリスロマイシン
21 耐性は認められなかった。(参照 92:参考資料 12)

23 VI. 影響評価に関する知見

24 影響評価では、評価指針の第2章第2の3に基づき、本評価書で検討しているハザード
25 に暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びガミスロマイシンのヒト医療
26 における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程
27 度を評価する。

29 1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

30 ハザードとなりうる細菌であるカンピロバクターによる暴露の結果、生じる可能性の
31 あるヒトの疾病は、腸管感染症の一種であるカンピロバクター感染症であり、日本にお
32 ける代表的な食中毒である。

33 カンピロバクター感染症では、下痢、腹痛、悪心、倦怠感、発熱、嘔吐等が認められ
34 る。

36 (1) 発生原因及び発生状況

37 本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が2～5日と長いこと、大
38 気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。生肉
39 料理(牛レバー、鶏肉の刺身及びたたき等)や鶏肉調理食品等が発生原因として推定
40 されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。

1 本症の原因菌の90～96%は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。*C. jejuni*
2 は感染力が強く、500～800 個／ヒトの比較的少ない菌数で感染が成立する。しかし、
3 本菌は空気、乾燥、熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗い、食材
4 の十分な加熱等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食を避
5 けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。

6 本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒であり、2005～
7 2009 年の5年間で約12,000 件の患者報告数が報告されている。(参照 44：資料 40)
8 近年、学校等での大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、
9 患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は5～6月に多く、7～8月はやや減
10 少、9～10月に増加する傾向となっている。(参照 43：資料 39)

11 (2) 重篤度

12 本症は、汚染された食品の摂取後1～7日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身
13 倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢の回数は1日4～12回にも及び、また、便
14 性は水様性又は泥状で、膿、粘液又は血液が混じることもしょくない。本症の患者の
15 多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく予後も良好である場合
16 が多いが、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候
17 群等を起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する
18 運動神経障害優位の末梢性多発神経炎であり、近年、本菌の後感染性疾患として、関
19 連性が指摘されている。(参照 43：資料 39)

20 2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

21
22 1996～2000 年に実施された日本の病院における感染性疾患のカンピロバクターの薬
23 剤耐性に関する調査では、カンピロバクターの臨床分離株間のエリスロマイシン耐性率
24 は2.5%であるが、フルオロキノロン耐性の割合は26%であることが報告されている。(参
25 考 93：資料 78)

26
27 また、別の報告において、カンピロバクター腸炎患者から分離された *C. jejuni* 分離株
28 はいずれもマクロライド系抗生物質に対して高感受性であると報告されている。(参考
29 94：資料 79)

30 1979～1990 年及び1990～2001 年の2期間に実施した調査結果では、ヒトからの *C.*
31 *jejuni* 分離株のテトラサイクリン耐性率が低下したとの報告がある。また、カンピロバ
32 クターはゲンタマイシンに対して耐性を持たないとしている報告もある。フルオロキノ
33 ロンに対する耐性率は、1979～1990 年が0%、1990～2001 年が11.5%と報告されてい
34 る。(参照 95：資料 80)

35 2001～2003 年の調査によるとヒト下痢便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリ
36 スロマイシンに対する耐性率はそれぞれ0及び62.5% (8株中5株) であり、また、シ
37 プロフロキサシンに対する耐性率はそれぞれ22.0及び62.5%、テトラサイクリンに対す
38 る耐性率はそれぞれ42.8及び87.5%であったと報告されている。(参照 81：資料 81)
39 ヒト腸炎由来カンピロバクターについては、エリスロマイシンに対する耐性率は4.0%
40 と低かったが、ナリジクス酸、ノルフロキサシン及びオフロキサシンに対する耐性率は

1 いずれも 46.3%であった。また、ホスホマイシンに対する耐性率は 19.2%であると報告
2 されている。(参照 97：資料 82)

3 2005～2008 年に国内で発生した集団および散発のカンピロバクター腸炎から分離さ
4 れた菌株のカンピロバクターの薬剤耐性に関する調査では、カンピロバクターの臨床分
5 離株間のエリスロマイシン耐性率は *C. jejuni* で 0.7%と非常に少なかったが、テトラサ
6 イクリン耐性は 35%、フルオロキノロン耐性の割合は 33%であることが報告されている。
7 これに対し *C. coli* ではエリスロマイシン耐性率は 21%と多く、テトラサイクリン耐性は
8 75%、フルオロキノロン耐性の割合は 63%であることが報告されている。(参照 102：
9 資料 83)

11 3. 当該疾病に関する感染症対策の状況

12 食品衛生の面からみると、カンピロバクター感染症に対する流通後の一般的な対策は、
13 他の細菌性食中毒と同様に、家畜の肉類（特に鶏肉）調理時の十分な加熱処理及び調理
14 器具や手指等を介した生食野菜・サラダ等への二次汚染に注意することである。また、
15 本病原菌は乾燥条件では生残性が極めて低いことから、調理器具・機材を清潔にし、乾
16 燥に心がけること及び食品の嗜好の面から生肉料理の喫食は避けることが重要となる。
17 (参照 43：資料 39)

19 4. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）

20 (1) 治療方針及び第一選択薬

21 本症の患者の多くは自然治癒し、また、予後も良好である場合が多く、特別治療を
22 必要としないが、重篤な症状や敗血症などを呈した患者では、対症療法と共に適切な
23 化学療法が必要である。

24 カンピロバクター感染症に対して、抗菌薬で治療されることは稀であるが、抗菌性
25 物質を投与する場合は、第一選択薬としては、マクロライド系抗生物質（クラリスロ
26 マイシン、ロキタマイシン）が推奨されている。セファロスポリン系抗生物質に対し
27 てカンピロバクターは自然耐性を示すために、治療効果は望めないとされている。

28 カンピロバクター感染症の他の治療オプションにはホスホマイシンがある。(参照
29 98、99：資料 84、85)

31 (2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

32 カンピロバクター感染症が抗菌薬で治療されることは稀であるが、マクロライド系
33 抗生物質は第一選択薬のうちの一つである。ヒトからの臨床分離株におけるエリスロ
34 マイシン耐性の割合は、国内外で長年にわたり低い値で安定している。(参照 74、100、
35 101：資料 67、86、87)

36 カンピロバクター感染症の治療における、マクロライド系抗生物質の代替薬として、
37 ホスホマイシンを使用することは可能であると考えられる。(参照 74、94、95、97：
38 資料 67、79、80、82)

1 VII. 食品健康影響評価

2

3 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

4 評価指針（参照 1：資料 1）に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時
5 点での知見から、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

6 各評価に当たっては、原則として、表 27 に示した考え方に基づき、主に三つの判断
7 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。

8

9 表 27 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

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」0項目 かつ「中」1 項目	「低度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
	「小」3項目	「無視できる程度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

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

2. 発生評価について

(1) ハザードの出現(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)

カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として最も一般的なものは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体突然変異であるが、この機序によりマクロライド耐性を獲得した *C. jejuni* は生存性が著しく低下することが報告されていることから、牛にガミスロマイシンが投与された場合にマクロライド系抗生物質耐性 *C. jejuni* が選択される可能性は低いと考えられる。しかし、マクロライド系抗生物質耐性 *C. coli* が選択される可能性はあり、JVARM でも牛由来株で耐性が報告されている。

マクロライド耐性遺伝子である *erm* 遺伝子は細菌間で伝達される。ただし、マクロライド耐性カンピロバクターが可動性遺伝子の伝達を通じて *erm* 遺伝子を獲得したとの報告はない(懸念は中程度)。

(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

JVARM の調査結果において、肥育牛から分離された *C. jejuni* におけるエリスロマイシンの耐性は認められていない。肥育牛から分離された *C. coli* では、株数は少ないながらエリスロマイシン耐性株が報告されているが、耐性率の上昇は認められていない(懸念は小さい)。

(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)

評価対象動物用医薬品であるガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されることとなる。また、本製剤は単回投与の注射剤であり、治療を必要とする動物に限定的に使用されるものと考えられる。さらに、本製剤については、フルオロキノロン製剤と同様に、適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等のリスク管理措置が講じられるものと考えられる。

したがって、本製剤が適切に使用される限りにおいて、ハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられた。(懸念は小さい)。

1 (4) 発生評価の結果

2 発生評価の結果を表 28 に示した。

3 本製剤が牛に使用された場合にハザードが選択される可能性があるが、JVARM に
4 よるモニタリング調査において牛由来の *C. jejuni* について耐性菌は分離されておら
5 ず、*C. coli* においても耐性率の上昇は認められていない。また、本製剤の限定的な使
6 用方法や適正使用のための措置等を考慮すると大きな懸念を生じさせるようなその
7 他の要因はないものと考えられる。

8 以上より、発生評価としては低度と考えられた。

10 表 28 発生評価の内容

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

12 3. 暴露評価について

13 (1) ハザードの生物学的特性

14 カンピロバクターは牛の腸内に存在し、かつ、食肉で生存が可能であることから、
15 ヒトが食品を介してハザードに暴露される可能性があると考えられた。本菌の生物学
16 的特性については、比較的高い温度で増殖するが、低い温度でも生存率は低いものの
17 生存することが可能である。また、本菌は、輸送中又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下
18 でも増殖はしないが生残する（懸念は中程度）。

20 (2) ハザードによる食品の汚染状況

21 牛肉が適切に管理される限りにおいては、カンピロバクターによる牛肉の汚染は少
22 なく、そのマクロライド耐性カンピロバクターハザードによる汚染は更に少ないと考
23 えられた。市販牛肝臓のカンピロバクター陽性率は市販牛肉と比較して高いが、マク
24 ロライド耐性株は分離されていない（懸念は小さい）。

26 (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）

27 牛肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせるような
28 その他の要因はないと考えられた。また、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、
29 及び熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前に手を洗うこと、食材を十分に
30 加熱する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（懸念は小
31 さい）。

33 (4) 暴露評価の結果

34 暴露評価の結果を表 29 に示した。ヒトが牛由来食品を介してハザードによる暴露
35 を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛由来食品が適切に管理及

1 び消費される限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられる（低度）。

2 ただし、ハザードを含む当該細菌において、マクロライド耐性率や食品の汚染率が
3 上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに関する
4 情報収集は重要であると考えられる。

5
6 表 29 暴露評価の内容

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

7
8 4. 影響評価について

9 (1) 当該疾病治療における重要度

10 ガミスロマシンは、15 員環マクロライド系抗生物質であり、ヒト用抗菌性物質の重
11 要度ランク付けにおいて、15 員環マクロライド系抗生物質は「ランク I（きわめて高
12 度に重要）」とランク付けされている。また、マクロライド系抗生物質は、カンピロバ
13 クター感染症に対して第一選択薬とされている（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当）。

14
15 (2) 当該疾病の重篤性

16 カンピロバクター感染症については、食品を介した感染症の発生件数が多く、ギラ
17 ン・バレー症候群との関連性も指摘されているが、患者の多くは自然治癒し、症状が重
18 篤化する可能性が大きいとはいえないと考えられた（懸念は中程度）。

19
20 (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）

21 医療分野におけるカンピロバクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性率はフ
22 ルオロキノロン等に比べて低く抑えられている。また、カンピロバクター感染症につ
23 いては、系統の異なる代替薬が存在することから、大きな懸念を生じさせるその他の
24 要因はないものと考えられた（懸念は小さい）。

25
26 (4) 影響評価の結果

27 影響評価の結果を表 30 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、
28 ハザードに起因する感染症に対するマクロライド系抗生物質の治療効果が減弱又は喪
29 失する可能性があり、その程度は、中等度であると考えられた。

30
31 表 30 影響評価の内容

区分	評価項目	評価結果
影響評価		中等度
各項目の評価	①重要度ランク I かつ推奨薬	どちらも該当
	②当該疾病の重篤性に係る懸念	中程度

	③その他要因に係る懸念	小さい
--	-------------	-----

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

5. リスクの推定について

(1) リスクの推定の考え方

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

リスクの推定に当たっては、原則として、表 31 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

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等にあつては、表 31 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であると考え。

表 31 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。

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

(2) リスクの推定の結果

カンピロバクターについては、評価対象動物用医薬品が牛に使用されることによりハザードが選択される可能性がある。JVARM によるモニタリング調査においては、牛からヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* が主に分離されるが、牛由来 *C. jejuni* ではマクロライド耐性は認められていないことから、発生評価は「低度」と判断された。

暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の牛肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること等から、「低度」と判断された。

影響評価としては、ガミスロマイシンがヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにお

1 いて「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされている 15 員環マクロライド
 2 系抗生物質であること、マクロライド系抗生物質はカンピロバクター感染症に対する
 3 第一選択薬とされているが、当該感染症は症状が重篤化する可能性が大きいとは言え
 4 ないこと、医療分野におけるカンピロバクターに対するマクロライド系抗生物質の
 5 耐性率は比較的強く抑えられていること等から、影響評価は「中等度」と判断された。

6 以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、ハザードによ
 7 るリスクは低度と判断された（表 32）。

8
 9 表 32 リスクの推定の内容

区分	評価項目		評価結果
リスクの推定	各項目毎の評価	①発生評価（スコア）	低度(1)
		②暴露評価（スコア）	低度(1)
		③影響評価（スコア）	中等度(2)
		（スコア合計）	（4）

10
 11 **6. 食品健康影響評価**

12 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ガミスロマ
 13 イシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食
 14 品健康影響評価は、以下のとおりと考えられた。

- 15
 16 (1) 評価対象動物用医薬品が、牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛由来
 17 の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が
 18 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られた。
 19
 20 (2) なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分
 21 とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと
 22 考えられるため、国際機関における検討状況等を含む新たな科学的知見・情報の収集
 23 が必要である。
 24

1 **VIII. その他の考察**

2 今回の評価結果においては、リスクの程度は低度とされたが、本評価対象動物用医薬
3 品については、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
4 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
5 うえで随時検証を行い、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。

6 併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第
7 240 号により食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用する
8 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」(参照
9 106 : 参考資料 16) の「VIII. その他の考察」の内容のとおり、その充実が望まれる。

10 本評価対象動物用医薬品の薬事法に基づく再審査時には、特に市販後の耐性状況のデ
11 ータ等を踏まえてリスク評価を実施する必要もあることから、承認後のリスク管理状況
12 やモニタリング調査結果の検証並びに新たな科学的知見・情報等の収集及び検証を行っ
13 た上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、改めて評価を実施することが必要で
14 あると考えられる

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

DRAFT

1

2 <別紙 検査値等略称>

略称	名称
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CLSI	米国臨床検査標準協会
EMA	欧州医薬品審査庁
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
JVARM	我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
Vd	分布容積

3

4

1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健
3 康影響に関する評価指針. 2004 年.
- 4 2. Meiji Seika ファルマ株式会社. ザクトラン概要書. (未公表)
- 5 3. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報
6 (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). 平成 17 年
7 -平成 23 年.
- 8 4. Tulathromycin solution for parenteral injection. For treatment of bovine and swine
9 respiratory diseases. Microbiological Effects on Bacteria of Human Health
10 Concern, A Qualitative Risk Estimation. 2004.
- 11 5. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Guidance for
12 Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with
13 regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 14 6. EMEA. Scientific discussion. 2008.
15 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discu
16 [sDisc/veterinary/000129/WC500068716.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discu)
- 17 7. Evaluation of the pharmacokinetic profile of ML-1,709,460 in plasma from cattle
18 treated with a single intravenous dose (3 mg/kg) or a single subcutaneous dose at
19 3, 6, or 9 mg/kg of ML-1,709,460. Study Number PR&D 0099101. 2005. (未公表)
- 20 8. Distribution and excretion of total residues after the subcutaneous dosing with
21 [³H]ML-1,709,460. Study Number PR&D 0078101. 2004. (未公表)
- 22 9. Metabolite profile of [³H]ML-1,709,460 in selected cattle tissue samples from
23 PR&D 0078101., Meril Study Number PR&D 0078501., Sep-09, 2004. (未公表)
- 24 10. Activity of ML-1,853,004-000P against 50 bacterial strains of human gut origin:
25 determination of minimum inhibitory concentration (MIC). PR&D Study Number
26 0071001. 2002. (未公表)
- 27 11. ME4132 (ガミスロマイシン製剤) の牛における残留試験 (I). 試験番号 09-022-
28 2010. (未公表)
- 29 12. ME4132 (ガミスロマイシン製剤) の牛における残留試験 (II). 試験番号 09-022-
30 II. 2010. (未公表)
- 31 13. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrobial
32 Agents and Chemotherapy. 1995;39:577-585.
- 33 14. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides,
34 lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the
35 ribosome. Journal of Molecular Biology. 2003;330:1005-1014.
- 36 15. Yao JDC, Moellering RC Jr. Chapter 116. Antibacterial agents. In: Manual of
37 Clinical Microbiology 7th ed. editors Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover
38 FC, Tenover RH. Washington DC. ASM Press. 1999;1474-1504.
- 39 16. Microbiology safety expert report for GAMITHYROMYCIN MERIAL 150mg/ml
40 solution for injection. MB Consult Limited. 2007. (未公表)

- 1 17. Determination of susceptibility of bovine bacterial isolates from field outbreaks of
2 BRD to ML-1,709,460 by MIC testing. Study Number PR&D 0118601. 2007. (未公
3 表)
- 4 18. Michael GB, Eidam C, Kadlec K, Meyer K, Sweeney MT, Murray RW, et al.
5 Increased MICs of gamithromycin and tildipirosin in the presence of the genes
6 *erm(42)* and *msr(E)-mph(E)* for bovine *Pasteurella multocida* and *Mannheimia*
7 *haemolytica*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67:1555-1557.
- 8 19. ME4132 の牛細菌性肺炎に対する有効性と安全性を検討する野外臨床試験における生
9 体サンプルからの菌の分離・同定及び薬剤感受性試験. 試験番号 09-012. 2011. (未
10 公表)
- 11 20. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤 (ドラクシン) の承
12 認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2012.
- 13 21. Norcia LJJ, Silvia AM, Santoro SL, Retsema J, Letavic MA, Bronk BS et al. *In*
14 *vitro* microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an
15 azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. Journal of
16 Antibiotics. 2004;57:280-288.
- 17 22. 井上松久, 兼子謙一, 中野竜一, 佐藤義則, 新井進. マクロライド及びケトライド耐性
18 肺炎球菌の分子解析による評価: Telithromycin の作用機序・耐性機序も含めて.
19 Japanese Journal of Antibiotics. 2004;57:425-437.
- 20 23. 明石敏. マクロライド系抗菌薬を中心に. 日本薬理学雑誌. 2007;130:294-298.
- 21 24. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of
22 macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on
23 farms across Japan during 2004. Journal of Veterinary Medical Science. 2006;68:
24 1109-1111.
- 25 25. 井上松久, 賀来満夫, 西野武志, 平瀧洋一, 河野茂. 新規ケトライド系抗菌薬の細菌学
26 的検討: Telithromycin を中心に. 日本化学療法学会雑誌. 2003;51:278-288.
- 27 26. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. 第 47 章 抗微生物薬. クロラムフェニコール.
28 グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 10 版. 東京. 廣川書店. 2003: 1582-1588.
- 29 27. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. 第 47 章 抗微生物薬. リネゾリド. グッドマ
30 ン・ギルマン薬理書 [下]. 第 10 版. 東京. 廣川書店. 2003:1601-1603.
- 31 28. 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の
32 重要度のランク付けについて. 2006 年.
- 33 29. Goodchild C, Dove B, Riley D, Morris AJ. Antimicrobial susceptibility of
34 *Campylobacter* species. New Zealand Medical Journal. 2001;114:560-561.
- 35 30. Nachamkin I, Ung H, Li M. Increasing fluoroquinolone resistance in
36 *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. Emerging Infectious
37 Diseases. 2002;8:1501-1503.
- 38 31. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant
39 bacteria. Clinical Infectious Diseases. 2002;34(Suppl 3):S131-134.
- 40 32. Haranaga S, Tateyama M, Higa F, Miyagi K, Akamine M, Azuma M, et al.

- 1 Intravenous ciprofloxacin versus erythromycin in the treatment of *Legionella*
2 *pneumonia*. Internal Medicine. 2007;46:353-357.
- 3 33. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term
4 treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. Journal of
5 Pediatrics. 1996;129:761-764.
- 6 34. Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H, et al.
7 Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene
8 mutation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:2302-2306.
- 9 35. 三嶋廣繁, 玉舎輝彦, 田中香お里, 渡邊邦友. クラミジア咽頭感染の現状と治療方法に
10 関する検討. Japanese Journal of Antibiotics. 2006;59:35-40.
- 11 36. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H.
12 Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B
13 resistance determinants. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
14 1999;43:2823-2830.
- 15 37. Roberts MC. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin,
16 trimethoprim, and sulfonamide drug classes. Molecular Biotechnology. 2002;
17 20:261-283.
- 18 38. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in
19 23S rRNA. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;45:1-12.
- 20 39. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and
21 streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrobial Agents and
22 Chemotherapy. 1991;35:1267-1272.
- 23 40. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of
24 the resistance elements and their clinical implications. Clinical Infectious Diseases.
25 2002;34:482-492.
- 26 41. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue
27 (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and
28 quinupristin-dalfopristin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
29 2002;46:1845-50.
- 30 42. Rose S, Desmolaize B, Jaju P, Wilhelm C, Warrass R, Douthwaite S. Multiplex
31 PCR to identify macrolide resistance determinants in *Mannheimia haemolytica*
32 and *Pasteurella multocida*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
33 2012;56:3664-3669.
- 34 43. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症の話.
35 http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k05/k05_19/k05_19.html
- 36 44. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 年別一覧表. IDWR (感染症発生動向調査週
37 報) . <http://idsc.nih.gov/idwr/ydata/report-Ja.html>
- 38 45. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 病原微生物検出情報.
- 39 46. 農林水産省 動物医薬品検査所. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 平成 11
40 年度～平成 23 年度.

- 1 47. Jensen LB, Aarestrup FM. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal
2 origin in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45:371-372.
- 3 48. Yan W, Taylor DE. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter*
4 *jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;
5 35:1989-1996.
- 6 49. Pumbwe L, Piddock LJV. Identification and molecular characterisation of CmeB, a
7 *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. *FEMS Microbiology Letters*.
8 2002;206:185-189.
- 9 50. Mamelli L, Amoros J-P, Pagès J-M, Bolla J-M. A phenylalanine-arginine
10 β -naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and
11 acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. *International Journal*
12 *Antimicrobial Agents*. 2003; 22:237-241.
- 13 51. Randall LP, Ridley AM, Cooles SW, Sharma M, Sayers AR, Pumbwe L, et al.
14 Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated
15 from humans and animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;
16 52:507-510.
- 17 52. Vacher S, Ménard A, Bernard E, Mégraud F. PCR-restriction fragment length
18 polymorphism analysis for detection of point mutations associated with macrolide
19 resistance in *Campylobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
20 2003;47:1125-1128.
- 21 53. Gibreel A, Kos VN, Keelan M, Trieber CA, Levesque S, Michaud S, et al. Macrolide
22 resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism
23 and stability of the resistance phenotype. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
24 2005;49:2753-2759.
- 25 54. Niwa H, Chuma T, Okamoto K, Itoh K. Rapid detection of mutations associated
26 with resistance to erythromycin in *Campylobacter jejuni/coli* by PCR and line
27 probe assay. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;18:359-364.
- 28 55. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J,
29 et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of
30 *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America.
31 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44:3395-3401.
- 32 56. Lin J, Michel LO, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in
33 *Campylobacter jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
34 2002;46:2124-2131.
- 35 57. Mamelli L, Prouzet-Mauléon V, Pagès JM, Mégraud F, Bolla J-M. Molecular basis
36 of macrolide resistance in *Campylobacter*: role of efflux pumps and target
37 mutations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56:491-497.
- 38 58. Pumbwe L, Randall LP, Woodward MJ, Piddock LJV. Evidence for
39 multiple-antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* not mediated by CmeB or
40 CmeF. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:1289-1293.

- 1 59. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and
2 *Campylobacter coli*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;58:243-255.
- 3 60. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *ddl1* with 90-bp repeat
4 sequences located on the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of
5 *Campylobacter jejuni*. Microbial Drug Resistance. 2000;6:91-98.
- 6 61. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, O'Halloran F, et al. Integronlike
7 structures in *Campylobacter* spp. of human and animal origin. Emerging
8 Infectious Diseases. 2000;6:50-55.
- 9 62. O'Halloran F, Lucey B, Cryan B, Buckley T, Fanning S. Molecular characterization
10 of class 1 integrons from Irish thermophilic *Campylobacter* spp. Journal of
11 Antimicrobial Chemotherapy. 2004;53:952-957.
- 12 63. Ekkapobytin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of
13 *Campylobacter coli* isolates from swine. International Journal Food Microbiology.
14 2008;128:325-328.
- 15 64. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the
16 CmeABC efflux pump in *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation
17 abolishing the binding of the CmeR repressor in an in vitro-selected
18 multidrug-resistant mutant. FEMS Microbiology Letters. 2007 ;267:89-94.
- 19 65. Frequency of spontaneous resistance to L-709,480, azithromycin and
20 iso-azithromycin in *Staphylococcus aureus* ATCC29213 and *Pasteurella*
21 *hemolytica* MB5200: Memorandum, Merk, 1997. (未公表)
- 22 66. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone
23 and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance
24 mechanisms and trends in human isolates. Emerging Infectious Diseases.
25 2001;7:24-34.
- 26 67. Kim J-S, Carver DK, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of
27 erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine.
28 Applied and Environmental Microbiology. 2006; 72:1316-1321.
- 29 68. Belanger AE, Shryock TR. Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the
30 matter. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007;60:715-723.
- 31 69. Englen MD, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Dargatz DA. Antimicrobial resistance
32 patterns of *Campylobacter* from feedlot cattle. Journal of Applied Microbiology.
33 2005; 99:285-291.
- 34 70. EFSA. The community summary report on antimicrobial resistance in zoonotic
35 agents from animals and food in the European Union in 2004-2007.
- 36 71. Hao H, Dai M, Wang Y, Peng D, Liu Z, Yuan Z. 23S rRNA mutation A2074C
37 conferring high-level macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*.
38 Microbial Drug Resistance. 2009; 15:239-244.
- 39 ~~72. (独) 農畜産業振興機構. 畜産物の需給関係の諸統計データ.~~
40 ~~<http://lin.alic.go.jp/alic/statis/dome/data2/nstatis.htm>~~

- 1 73. 農林水産省生産局畜産部食肉鶏卵課. 食肉鶏卵をめぐる情勢. 平成 25 年 10 月.
- 2 74. Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - an
- 3 emerging foodborne pathogen. *Emerging Infectious Diseases*. 1999; 5:28-35.
- 4 75. 伊藤武. カンピロバクター食中毒. ー現状と対策ー. 月刊フードケミカル. 2000;6:
- 5 27-32.
- 6 76. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005;51:45-52.
- 7 77. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope.
- 8 *Campylobacter jejuni*. *Letters Applied Microbiology*. 2005; 41:297-302.
- 9 78. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food
- 10 chain. 2002.
- 11 79. Stern NJ, Kazmi SU. Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. In: *Foodborne Bacterial*
- 12 *Pathogens*. Editor(s). Doyle MP. New York. Marcel Dekker Inc. 1989; 71-110.
- 13 ~~80. Hedberg CW. The role of pork as a vehicle for confirmed foodborne disease-~~
- 14 ~~outbreaks in the United States, 1990-1997. National Pork Board. Iowa, U.S.A.-~~
- 15 ~~2002.~~
- 16 81. FDA. Center for Food Safety & Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*. In: The
- 17 “Bad Bug Book”. *Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins*
- 18 *handbook*. 1992.
- 19 82. Lake R, Hudson A, Cressey P, Gilbert S. Risk Profile: *Campylobacter jejuni/coli* in
- 20 poultry (whole and pieces). *Institute of Environmental Science & Research*
- 21 *Limited*. 2007.
- 22 83. Nicholson FA, Groves SJ, Chambers BJ. Pathogen survival during livestock
- 23 manure storage and following land application. *Bioresource Technology*.
- 24 2005;96:135-143.
- 25 84. 品川邦汎. 食品製造の高度衛生管理に関する研究. 厚生科学研究費補助金生活安全総
- 26 合研究事業 平成 13 年度総括研究報告書.
- 27 85. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in
- 28 beef cattle from transport to slaughter. *Journal of Food Protection*. 2002;
- 29 65:1687-1693.
- 30 86. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the
- 31 intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. *Journal of Food*
- 32 *Protection*. 1988;51:857-861.
- 33 87. Minihan D, Whyte P, O’Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD.
- 34 *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving
- 35 pre-harvest and harvest phases of the food chain. *Journal of Veterinary Medicine*
- 36 *B Infectious Diseases and Veterinary Public Health*. 2004;51:28-33.
- 37 88. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef
- 38 carcass meat and frozen bulk packed beef. *Journal of Food Protection*. 1998;
- 39 61:437-443.
- 40 89. 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫他. 家畜および市販ひき

- 1 肉における *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日本獣医師会雑誌.
2 2004; 57:393-397.
- 3 90. Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection
4 of *Salmonella* and *Campylobacter* in meats in response to the sample size and the
5 infection level of each species. *International Journal of Food Microbiology*. 1991;
6 13:41-46.
- 7 91. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with *Campylobacter jejuni* in
8 Saitama, Japan. *International Journal of Food Microbiology*. 1999;47:211-219.
- 9 92. 一色ゆかり, 石原加奈子, 臼井優, 田村豊. レバー由来及び糞便由来カンピロバク
10 ターの薬剤耐性と遺伝子型の解析. 北海道獣医師会雑誌. 2012; 56: 436.
- 11 93. 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文他. 感染性腸炎の最近の
12 動向: -1996~2000 における感染性腸炎研究会の調査成績より-. 感染症学雑誌.
13 2002;76:355-368.
- 14 94. 小花光夫, 松岡康夫, 入交昭一郎, 殿岡弘敏. *Campylobacter* 腸炎患者の治療における
15 問題点 -特に、ニューキノロン剤使用後の耐性菌発現例に関する検討-. 感染症学
16 雑誌. 1992;66:923-929.
- 17 95. Niwa H, Asai Y, Yamai S, Itoh K. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni*
18 and *C. coli* isolates in Japan. *Veterinary Record*. 2004;155:395-396.
- 19 96. 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒト下痢便から分離された *Campylobacter jejuni*
20 と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. 感染症学雑誌. 2005;79:169-175.
- 21 97. 竹田義弘, 桑山勝, 大原祥子, 妹尾正登. 広島県内で分離された腸炎由来カンピロバク
22 ターの薬剤耐性. 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告. 2008;16:5-9.
- 23 98. 相楽裕子. カンピロバクター感染症. 化学療法の領域. 2006;22:25-32.
- 24 99. 日本感染症学会/日本化学療法学会 編. II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. 抗菌薬使
25 用のガイドライン. 2005;129-133.
- 26 100. 只野敬子, 新垣正夫, 斉藤香彦, 高橋正樹, 甲斐明美, 柳川義勢他. 下痢患者由来
27 *Campylobacter jejuni* のニューキノロン薬に対する薬剤感受性の年次別推移. 感染症
28 学雑誌. 1996;70:1227-1233.
- 29 101. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, Tauxe RV, Rossiter SP, Friedman CR, et al.
30 Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001.
31 *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10:1102-1109.
- 32 102. IASR. 感染症情報センター病原微生物検出情報. 2010;131:1-3.
33 <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/31/359/tpc359-j.html>
- 34 103. European Medicines Agency; Reflection paper on the use of macrolides,
35 lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the
36 European Union: development of resistance and impact on human and animal
37 health, November 14, 2011.
- 38 104. Minimum inhibitory concentration (MIC) of ML-1,709,460 against potential food
39 borne pathogens and commensal organisms of gastrointestinal tract., Merial
40 Study Number PR&D 0122701, December 15, 2006. (未公表)

- 1 105. Comparative antibacterial activity of ML-1,709,460 and 10 other antimicrobial
2 agents against bovine enteric bacteria: determination of minimum inhibitory
3 concentration (MIC), Merial Study Number PR&D 0122501, December 15, 2006.
4 (未公表)
- 5 106. 食品安全委員会. 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
6 耐性菌に関する食品健康影響評価. 2012.
- 7 107. 農林水産省. 食料需給表 平成 24 年度. 平成 25 年 8 月.
- 8 108. Haruna M, Sasaki Y, Murakami M, Mori T, Asai T, Ito K, Yamada Y. Prevalence
9 and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from beef cattle and pigs in
10 Japan. Journal of Veterinary Medical Science. 2013;75:625-628.