

平成 29 年 7 月 19 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

座長 吉川 泰弘

薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 28 年 10 月 11 日付け 28 消安第 2804 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）の承認に係る食品健康影響評価のうち、当ワーキンググループにおいて薬剤耐性菌を介した影響についての審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

ガミクロマイシンを有効成分とする豚の注射剤
(ザクトラン メリアル) の承認に係る薬剤耐性菌に
関する食品健康影響評価

2017年7月

食品安全委員会

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.....	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.....	9
(6) 有効成分の系統.....	9
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.....	10
7. ガミスロマイシンの海外における評価状況等.....	10
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）.....	10
(2) 欧州医薬品庁（EMA）.....	12
(3) 豪州.....	13
III. ハザードの特定に関する知見.....	13
1. 豚におけるガミスロマイシンの薬物動態及び残留.....	13
(1) 薬物動態試験（吸収）.....	13
(2) 薬物動態試験（分布、代謝、排泄）.....	14
(3) 薬物動態試験（分布）.....	15
(4) 代謝試験.....	16
(5) タンパク結合試験.....	16
(6) 残留試験.....	17
2. ガミスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序.....	18
3. ガミスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布.....	18
(1) 抗菌スペクトル.....	18

(2) 家畜の病原菌に対するガミスロマイシンの MIC の分布	19
(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布	20
4. 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	21
(1) ガミスロマイシンの阻害活性	21
(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	22
(4) 耐性遺伝子の伝達	23
5. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性	24
(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	24
(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度	27
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	27
(2) カンピロバクター感染症	27
(3) 常在菌による感染症の検討	28
7. ハザードの特定	28
IV. 発生評価に関する知見	29
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	29
(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	29
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	32
(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序	32
(2) ハザードの遺伝学的情報	32
(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	33
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	33
(5) ガミスロマイシンの耐性選択圧	34
V. 暴露評価に関する知見	37
1. 豚由来食品の消費量	37
2. ハザードとなり得る当該細菌の生物学的特性	38
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性	38
(2) 生存能力及び分布状況等	38
3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	38
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	39
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	39
6. 豚由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況	41
(1) 豚由来食品がハザードとなり得るカンピロバクターに汚染される可能性	41
(2) ハザードとなり得るカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況	41

VI. 影響評価に関する知見.....	43
1. ハザードとなり得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	43
(1) 発生原因及び発生状況	43
(2) 重篤度.....	44
2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況.....	44
3. 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）	45
(1) 治療方針及び第一選択薬.....	45
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	45
VII. 食品健康影響評価.....	47
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方.....	47
2. 発生評価について	48
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	48
(2) ハザードとなり得る細菌の感受性分布.....	48
(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）	48
(4) 発生評価の結果.....	49
3. 暴露評価について	49
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	49
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況.....	49
(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）	50
(4) 暴露評価の結果.....	50
4. 影響評価について	50
(1) 当該疾病治療における重要度.....	50
(2) 当該疾病の重篤性	50
(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）	50
(4) 影響評価の結果.....	51
5. リスクの推定について	51
(1) リスクの推定の考え方	51
(2) リスクの推定の結果.....	52
6. 食品健康影響評価について	52
VIII. その他の考察.....	54
<別紙 検査値等略称>	55
<参照>.....	56

＜審議の経緯＞

2016年	10月	12日	農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（28 消安第 2804 号）、関係資料の接受
2016年	10月	18日	第 626 回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年	12月	5日	第 8 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2017年	3月	8日	第 9 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2017年	6月	13日	第 653 回食品安全委員会（報告）
2017年	6月	14日	から 7 月 13 日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年	7月	19日	薬剤耐性菌に関するワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017年	7月	25日	第 659 回食品安全委員会（報告） （同日付けで農林水産大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2017 年 1 月 6 日まで）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

（2017 年 1 月 7 日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

＜食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿＞

吉川 泰弘（座長）
田村 豊（座長代理）
浅井 鉄夫
荒川 宜親
今田 千秋
植田富貴子
甲斐 明美

佐々木一昭
菅井 基行
砂川 富正
戸塚 恭一
豊福 肇

＜第 8 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

＜第 9 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

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豚の注射剤（ザクトラン メリアル）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」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性があり、かつ、ヒトの医療分野にお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、カンピロバクター感染症である。したがって、評価すべきハザードとして、豚に対して評価対象動物用医薬品を使用することにより薬剤耐性が選択されたカンピロバクターを特定し、発生評価、暴露評価及び影響評価を行い、それらの結果からリスクを推定した。

発生評価では、豚においてはヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *Campylobacter jejuni* はほとんど分離されないが、評価対象動物用医薬品が豚に使用された場合にハザードが選択される可能性があり、国内の JVARМ によるモニタリング調査において豚由来の *Campylobacter coli* について、ガミスロマイシンと同系統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に明らかな上昇は認められていないものの、比較的耐性率が高いことから、その程度は中等度と考えた。

暴露評価では、ヒトが豚由来食品を介してハザードによる暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、その程度は低度と考えた。

影響評価では、医療分野における現状を総合的に考慮すると、ハザードに起因する感染症に対するマクロライド系抗生物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中等度と考えた。

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評価としては、評価対象動物用医薬品が豚に使用された結果として、ハザードが選択され、豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると考えた。

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とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えるため、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。

評価対象動物用医薬品については、適正使用の確保のための措置等の徹底を図ることが不可欠であるとともに、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、引き続きその充実が望まれる。

評価対象動物用医薬品は、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく再審査時のみならず必要に応じ、改めて評価を実施することが必要である。

I. 評価の経緯及び範囲等

1. 経緯

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とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル））の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく承認に係る食品健康影響評価のうち、「家畜等に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し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」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。以下「評価指針」という。）に基づき、評価を行ったものである。（参照 1）

マクロライド系抗生物質を有効成分とする動物用医薬品の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、2014 年に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）の評価を行った。また、ガミスロマイシンと同系統の 15 員環マク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豚の注射剤（ドラクシン）及び牛の注射剤（ドラクシン C）について、それぞれ 2012 年及び 2015 年に評価を行った。今回の評価においては、基本的にこれらの評価書における構成に沿って、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤についての知見に基づき本評価書を作成した。（参照 2-4）

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

評価対象動物用医薬品は、豚の飼養過程において使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「豚由来の畜産食品」が介在する場合とした。薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。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（MIC）が「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合では、その薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異なる考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なる場合がある。

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性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障を来す可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も

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、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）を豚に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されておらず、現時点での薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、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。

① CLSI におけるブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性物質の血中濃度から、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーに分類されている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであるため、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80%以上の有効率で期待できる MIC として、感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にその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準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 有効成分

有効成分は、ガミスロマイシンである。

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。(参照 5, 6)

2. 効能・効果

有効菌種：*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Pasteurella multocida*、*Mycoplasma hyopneumoniae*

適応症：豚の細菌性肺炎(参照 5, 6)

3. 用法・用量等

体重 1 kg 当たりガミスロマイシンとして 6.0 mg (力価) を単回頸部筋肉内注射する。
(参照 5, 6)

4. 開発の経緯等

本製剤の主剤である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生物質である。

豚及び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

た。本製剤は、既に海外において、牛の細菌性呼吸器複合感染症（Bovine Respiratory Disease:BRD）を適応症として承認されている製剤であり(参照 5, 7)、さらに EU では、適応症として豚の細菌性呼吸器複合感染症（Swine Respiratory Disease : SRD）も承認されている。（参照 8）

国内においては、2010 年に牛（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。）を除く。）の細菌性肺炎を適応症とする注射剤の申請が行われ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会での審査及び食品安全委員会での評価を終了している（2016 年 12 月現在）。（参照 2, 9）

ガミスロマイシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

今般、メリアル・ジャパン株式会社から、豚の細菌性肺炎を適応症としたガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤を承認することについて食品健康影響評価が要請された。

5. 有効成分であるガミスロマイシンの名称、構造式等

（1）一般名

和名:ガミスロマイシン

英名: Gamithromycin

（2）化学名

IUPAC ;

英名 : (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-7-propyl-1-oxa-7-azacyclopentadecan-15-one

CAS (No. : 145435-72-9)

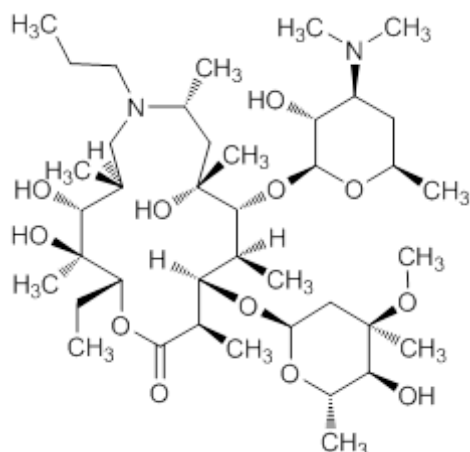
（3）分子式

C₄₀H₇₆N₂O₁₂

（4）分子量

777.04

(5) 構造式



(参照 6, 7, 9)

(6) 有効成分の系統

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り、他のマクロライド系抗生物質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、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA のリボソームへの結合を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害して菌の増殖を抑制する。広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にマイコプラズマに対して優れた抗菌力を示す。

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) 等がある。

動物用医薬品として豚に使用するマクロライド系抗生物質として、ツラスロマイシン (15 員環)、エリスロマイシン、タイロシン² (16 員環)、リン酸チルミコシン (16 員環)、ミロサマイシン (16 員環) 及びジョサマイシンが承認されている。動物用医薬品として豚以外の動物種に使用するマクロライド系抗生物質として、エリスロマイシン (牛、馬、鶏及び水産)、タイロシン³、チルミコシン (16 員環) (牛)、リン酸チルミコシン (牛)、ジョサマイシン (鶏及び水産)、ミロサマイシン (鶏及び蜜蜂) 及びエンボン酸スピラマイシン (水産) が承認されている。

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有効な利用の促進を用途として、豚に使用するリン酸タイロシンが指定されている。

²タイロシン、リン酸タイロシン、酒石酸タイロシン及び酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン

³タイロシン (牛)、リン酸タイロシン (鶏、イヌ及びネコ)、酒石酸タイロシン (牛、鶏) 及び酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン (鶏) 等

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

ガミスロマイシンは、日本においては未承認であるため使用実績に関するデータはない。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物質の販売量は表 1 のとおりである。(参照 10)

表 1 国内における動物用マクロライド系¹⁾及びリンコマイシン系²⁾抗生物質の年間推定販売量（原末換算）(kg)

動物種	抗生物質	年間推定販売量（原末換算）(kg)								
		2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
牛	マクロライド系	1,611	1,247	1,704	1,649	1,660	1,204	1,233	1,255	1,761
豚	マクロライド系	23,408	29,671	21,992	31,814	34,325	36,063	37,923	36,779	47,948
	リンコマイシン系	35,426	32,289	35,194	36,109	32,835	33,441	34,414	35,422	23,120

1) エリスロマイシン、タイロシン、リン酸タイロシン、酒石酸タイロシン、酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン、チルミコシン、リン酸チルミコシン、ミロサマイシン及びツラスロマイシン

2) 塩酸リンコマイシン及び塩酸リンコマイシン水和物

7. ガミスロマイシンの海外における評価状況等

(1) 米国食品医薬品庁（FDA）

抗菌性物質の承認申請に関して FDA が定めた企業向けガイダンスに基づき、マクロライド系抗生物質の薬剤耐性菌に関する評価が申請企業により実施されている。(参照 11)

① ツラスロマイシン

2004 年に、ガミスロマイシンと同系統の 15 員環マク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牛及び豚用注射剤の評価が申請企業により実施されている。その概要は以下のとおりである。(参照 12)

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感染症であり、ハザード要因として牛又は豚にツラスロマイシン製剤を使用した結果生じる食品媒介性のマクロライド耐性カンピロバクターを特定した。

a. 発生評価

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、伝達性プラスミド等を介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する。

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、飼育群全体への投与は意図されていない。

以上のことから、当該製剤の使用に係る発生評価では、マクロライド耐性カンピロバクターが発現する確率は「Low」と定性的に評価した。

b. 暴露評価

牛肉及び豚肉の消費量並びに牛肉及び豚肉のカンピロバクターによる汚染率のデータから評価を行った。

米国の牛肉消費量は1人当たり64.5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ひき肉の汚染率は0~4%で「Low」とされた。したがって、当該製剤の牛への使用に係る暴露評価は、「Medium」と定性的に評価した。

一方、米国の豚肉消費量は1人当たり48.2ポンド(21.9 kg)/年で「High」、カンピロバクターによる豚のと体の汚染率は32%で「High」とされた。しかし、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のではなく、実際の豚肉の汚染率とは体より低く、豚肉の切り身では1%であるという調査結果があることから、豚肉の汚染率は、定性的に「Low」とされるべきとした。したがって、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は「High」、豚肉のカンピロバクター汚染率については「Low」という結果から、「Medium」と定性的に評価した。

c. 影響評価

食品生産動物と関連する食品媒介病原菌であるカンピロバクターによる感染症の治療のために使用されること、また、マクロライド系抗生物質はレジオネラ症の治療並びに *Mycobacterium avium* Complex (MAC) / *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) による重篤な疾病の予防及び治療に使用されることから、ヒト医療におけるマクロライド系抗生物質の使用に関する影響評価は、「Critically Important」とした。

d. リスクの推定

発生、暴露及び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「Critically Important」とされたことから、他の評価の結果にかかわらずリスクの推定は「High」とした。

e. 結論

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スク管理措置を考慮すると、食品の微生物学的な安全性に関し、当該製剤の承認によって公衆衛生上の特段のリスクは生じないとした。

② ガミスロマイシン

2011年に、ガミスロマイシンを有効成分とする牛用注射剤の評価が申請企業により実施されている。その概要は以下のとおりである。(参照13)

ガミスロマイシンの食品の微生物学的な安全性に関して、定性的リスク評価の手順で評価した。定性的リスク評価の手順は、1) 発生評価：推奨使用条件下でガミスロマイシンを使用した肉用牛において、マクロライド耐性菌又は耐性決定因子が出現する確率、2) 暴露評価：マクロライドを使用された牛に由来する食用製品の消費を

通じて、ヒトがマクロライド耐性菌又は耐性決定因子に暴露される可能性、及び 3) 影響評価：ヒトの感染症治療に用いられるアザライド（マクロライド系抗生物質の 1 つのクラスで、アジスロマイシンを含む。）の医学的重要性を考慮し、耐性菌又は耐性決定因子への暴露から生じる潜在的なヒトの健康への影響から成る。

その結果、肉用牛におけるガミスロマイシンの推奨使用方法によるヒトの健康への懸念となる耐性菌（カンピロバクター等）の発生リスクは「Medium」と判断された。ヒトへの暴露リスクは「Low」、窒素を含む 15 員環マクロライドであるアザライドのヒト医療における重要性ランキングは「High」、総合的に評価して「High」と評価された。したがって、申請された使用条件では、FDA リスク管理戦略のカテゴリー1 に該当し、個々の動物への薬剤の使用状況及び FDA/CDC/USDA の全米薬剤耐性菌監視システム（NARMS）を介して耐性状況の監視をする必要があるとされた。

（2）欧州医薬品庁（EMA）

① マクロライド系抗生物質

食品生産動物に対してマクロライド系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン系抗生物質を使用することについて、2011 年に EMA の Committee for Medicinal Products for Veterinary Use（CVMP）から公衆衛生に及ぼす耐性菌発現の影響に関する見解（リフレクションペーパー）が公表されている。その概要は以下のとおりである。（参照 14）

家畜由来食品は薬剤耐性カンピロバクターを家畜からヒトに伝達する可能性がある。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 *Campylobacter jejuni* が原因である。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場合は、マクロライド系抗生物質が使用される。しかしながら、マクロライド耐性カンピロバクター感染症において、ヒト医療で治療の失敗例の報告はない。リスク分析において、ヒトにおける豚由来マクロライド耐性 *C. coli* 感染症に対するマクロライド系抗生物質の治療効果の減弱のリスクは非常に低く、肉用鶏又は牛由来マクロライド耐性 *C. jejuni* 感染症に対して準至適治療となるリスクは更に低いと示唆されている。

② ガミスロマイシン

2015 年に CVMP から豚に使用するガミスロマイシンの評価が公表されている。その概要は以下のとおりである。（参照 15）

ガミスロマイシンを BRD の治療及び群単位での治療（metaphylaxis）に用いることで獲得される薬剤耐性に関しては、2007～2008 年に行われた最初の承認審査及び 2013 年の再承認において評価された。その中で、欧州での BRD 病原菌のガミスロマイシンに対する耐性発現は非常に低く、対象病原菌の感受性に関して大きな変化はみられなかったと結論付けた。

公衆衛生へのリスクについては、利用可能なデータから、BRD の治療のために 2008 年の承認以来使用されているガミスロマイシンは、ヒトにおける感染症治療のための

マクロライド使用に影響を与えていないと示唆された。

したがって、SRD 治療におけるガミスロマイシンの使用は、ヒトの感染症治療に限定的に使用されるマクロライド系又は他系統の抗生物質に対しても、その使用に悪影響を与える可能性は低いと考えられる。

(3) 豪州

豪州の抗菌性物質に関する専門家グループ (ASTAG) は、2015 年に豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けを改訂し、マクロライド系抗生物質はヒトの医療において耐性化が進行しても他の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「Low」としている。(参照 16)

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

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、当該物質を豚に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因子となる可能性のある薬剤耐性菌をハザードとして特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該決定因子についても考慮する。

1. 豚におけるガミスロマイシンの薬物動態及び残留

(1) 薬物動態試験 (吸収)

豚 (交雑種、約 35～42 日齢、去勢雄及び雌、6 又は 9 頭/群) にガミスロマイシン製剤を単回筋肉内若しくは皮下投与 (ガミスロマイシンとして 6 mg (力価) /kg 体重) 又はガミスロマイシンを静脈内投与 (6 mg (力価) /kg 体重) し、血漿中ガミスロマイシン濃度を LC-MS/MS により測定した。

血漿中薬物動態パラメーターを表 2 に示した。

筋肉内投与群のバイオアベイラビリティはほぼ 100%と考えられ、静脈内投与群と同様に、速やかな吸収、その後の高いクリアランス等がみられた。皮下投与群のバイオアベイラビリティは静脈内投与群の 53.3%であった。(参照 7, 9, 17)

表 2 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内若しくは皮下投与又は
ガミスロマイシン単回静脈内投与後の血漿中薬物動態パラメーター

投与経路	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	Vd (L/kg)	CL (mL/h/kg)	BA (%)
静脈内	555 ¹⁾	3,738	25.1	37.6 ²⁾	1,560	—
筋肉内	436	3,815	28.7	61.4	1,554	102
皮下	174	1,993	32.1	133	3,166	53.3

n=6 (静脈内投与群のみ n=9)

1) 時間 0 における外挿算出値

2) 定常状態における分布容積

(2) 薬物動態試験（分布、代謝、排泄）

豚（交雑種（ヨークシャー×デュロック×ハンプシャー）、3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点）に ^3H 標識ガミスロマイシンを単回筋肉内投与（約 6 mg/kg 体重）し、投与 15 日後までの組織及び胆汁を採取し、総放射活性及びガミスロマイシン濃度をそれぞれ LSC 及び LC-MS/MS によって測定した。また、組織中の代謝物について検討した。投与 15 日後に組織を採材する雄 2 頭については、投与 15 日後までの糞及び尿中の放射活性の回収率を測定した。

各組織及び胆汁中の総放射活性濃度を表 3 に示した。各組織中総放射活性濃度は、投与部位筋肉＞腎臓＞肝臓、肺＞投与部位周辺筋肉＞臀部筋肉≧脂肪付き背部皮膚＞腹部脂肪の順であった。

各組織のガミスロマイシン濃度を表 4 に示した。ガミスロマイシン濃度は、投与部位筋肉＞腎臓＞肝臓＞臀部筋肉≧脂肪付き背部皮膚＞腹部脂肪の順であり、これは総放射活性の結果と類似していた。投与 15 日後には、肝臓、臀部筋肉及び腹部脂肪の全例が定量限界（0.025 µg/g）未満まで減少した。

組織中の代謝物について検討した結果、主要な代謝物は脱クラジノース体（DECLAD）であり、その組織中 DECLAD 濃度を表 5 に示した。代謝物として、DECLAD のほかに、トランスラクトン誘導体（TDO）及び微量の代謝物が存在していた。

投与後 15 日間の糞又は尿における回収率を表 6 に示した。回収された放射活性の 90%以上が投与後 6 日間以内に回収された。また、回収された放射活性の多くは、糞から回収された。

投与 2 日後において胆汁中総放射活性濃度が高かったこと及び排泄物中放射活性の多くは糞から回収されたことを考慮すると、胆汁排泄がガミスロマイシンの主排泄経路であることが示された。（参照 7, 9, 18）

表 3 豚における ^3H 標識ガミスロマイシン単回筋肉内投与後の組織及び胆汁中総放射活性濃度（µg eq/g）

組織	最終投与後日数(日)				
	2	5	7	10	15
肝臓	4.165	1.127	0.713	0.201	0.277
肺	3.666	1.007	0.830	0.368	0.261
腎臓	6.487	1.567	1.018	0.329	0.240
投与部位筋肉	8.989	3.757	0.979	0.520	0.233
投与部位周辺筋肉	2.580	0.225	0.239	0.032	0.053
腹部脂肪	0.190	0.054	0.049	0.014	0.012
臀部筋肉	0.596	0.284 ¹⁾	0.062	0.025 ²⁾	0.017 ²⁾
脂肪付き背部皮膚	0.271	0.171	0.106	0.076	0.047
胆汁	21.08	2.417	1.130	0.327	0.196

n=4

1) 4 例中 3 例が定量限界（0.103 µg eq/g）未満であることから、残り 1 例の数値

2) 4 例中 2 例が定量限界 (10 日 0.0239 µg eq/g、15 日 0.0102 µg eq/g) 未満であることから、残り 2 例の
 平均値

表 4 豚における ³H 標識ガミスロマイシン単回筋肉内投与後の
 組織中ガミスロマイシン濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数(日)				
	2	5	7	10	15
肝臓	3.58	0.567	0.275	0.0527	<0.025
腎臓	6.07	1.11	0.567	0.135	0.037
投与部位筋肉	9.22	3.67	0.973	0.582	0.404 ¹⁾
腹部脂肪	0.164	<0.025	<0.025	<0.025	— ²⁾
臀部筋肉	0.533	<0.025	0.0357	<0.025	— ²⁾
脂肪付き背部皮膚	0.355	0.174	0.105	0.0672	0.0350

n=4 定量限界 0.025 µg/g

1) 4 例中 2 例が定量限界未満であることから、残り 2 例の平均値

2) 測定せず

表 5 豚における ³H 標識ガミスロマイシン単回筋肉内投与後の
 組織中ガミスロマイシン及び DECLAD 濃度 (µg/g)

組織	代謝物	投与後日数(日)				
		2	5	7	10	15
肝臓	未変化体	2.58	0.420	0.206	0.033	0.016
	DECLAD	0.611	0.413	0.349	0.101	0.181
腎臓	未変化体	4.08	0.716	0.337	0.061	0.015
	DECLAD	0.707	0.470	0.445	0.145	0.144
臀部筋肉	未変化体	0.406	0.190	—	—	—
	DECLAD	0.037	0.036	—	—	—
腹部脂肪	未変化体	0.091	—	—	—	—
	DECLAD	0.026	—	—	—	—
脂肪付き 背部皮膚	未変化体	0.17	0.087	0.060	0.040	—
	DECLAD	0.021	0.027	0.021	0.015	—

n=4

—：総放射活性濃度が 0.1 µg/g 以下の試料は測定しなかった。

表 6 豚における ³H 標識ガミスロマイシン単回筋肉内投与後 15 日間の
 糞及び尿における回収率 (%) ¹⁾

豚	糞	尿	合計
1	45.1	10.6	55.7
2	51.3	15.8	67.1

1) 投与量 (放射活性) に対する割合

(3) 薬物動態試験 (分布)

豚 (交雑種、約 4 か月齢、去勢雄及び雌、投与群 3 頭/時点、対照群 6 頭) にガミス
 ロマイシン製剤を単回筋肉内投与 (ガミスロマイシンとして 6 mg (力価) /kg 体重)

し、投与後の各時点において、血漿及び肺を採取した。また、採取した肺から肺上皮被覆液（PELF）及び気管支肺胞洗浄細胞（BAL Cell）を採取した。採取した試料中のガミスロマイシン濃度を LC-MS/MS によって測定した。

呼吸器官系における薬物動態パラメーターを表 7 に示した。

ガミスロマイシンの吸収及び分布は速く、血漿中濃度は 2 時間後に最大濃度（436 ng/mL）に達し、肺では 8 時間後に最大濃度（7,388 ng/mL）に達した。PELF 及び BAL Cell 中濃度は 24 時間後にそれぞれ最大濃度（1,130 ng/mL 及び 20,527 ng/mL）に達した。

半減期は、PELF では 115 時間であり、肺（48.4 時間）及び BAL Cell（87.1 時間）よりも長かったが、BAL Cell との平衡過程が関わっていると考えられることから、みかけ上長い時間が算出されたと考えられた。平均滞留時間は、BAL Cell > PELF > 肺 > 血漿の順であった。

ガミスロマイシンは肺への移行性が高いと考えられた。（参照 7, 9, 19）

表 7 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の
呼吸器官系組織におけるガミスロマイシンの薬物動態パラメーター

組織	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h・µg/mL)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	MRT _{last} (h)
血漿	436	5.81	40.7	2.0	20.0
肺	7,388	391	44.6	8.0	48.4
PELF	1,130	77.6	115.0	24.0	66.3
BAL Cell	20,527	1,824	87.1	24.0	75.7

（４）代謝試験

上述の[Ⅲ. 1.（２）]の結果から、動物体内におけるガミスロマイシンの代謝について、次のように推測された。

豚における代謝経路として、ガミスロマイシンがエーテル開裂を介して代謝を受け、その結果クラジノースの糖鎖が失われることで DECLAD が生成される。DECLAD 及び TDO 以外に、未同定であるが、DECLAD の N-脱アルキル化合物に相当すると考えられるピークがみられている。（参照 7, 9, 20）

（５）タンパク結合試験

ガミスロマイシンの豚の血漿中タンパク質への結合能について、*in vitro* で検討した。血漿中 ³H 標識ガミスロマイシン濃度として 0.1～3.0 µg/mL の範囲で結合率について検討した。

血漿中タンパク質への結合率を表 8 に示した。

ガミスロマイシンの豚血漿中タンパク質への結合率は約 23.1%であった。（参照 7, 9, 21）

表 8 豚の血漿中タンパク質へのガミスロマイシンの結合率

動物種	添加濃度($\mu\text{g/mL}$)				平均(%) ¹⁾
	0.1	0.3	1.0	3.0	
豚	24.4 $\pm$ 2.1	22.3 $\pm$ 2.7	23.8 $\pm$ 2.1	21.9 $\pm$ 0.9	23.1 $\pm$ 1.2

n=3 平均値 $\pm$ 標準偏差

1) 4 添加濃度の平均

(6) 残留試験

豚（交雑種（ジャーマンランドレース×ピエトレン）、約 3.5 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点）にガミスロマイシン製剤（ガミスロマイシンとして 6 mg（力価）/kg 体重）を単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 1、2、4、7、10、15、22 及び 30 日後に、組織（肝臓、腎臓、心臓、腰部筋肉、脂肪付き背部皮膚、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉）及び血液を採取し、LC-MS/MS によってガミスロマイシン濃度を測定した。

血漿中ガミスロマイシン濃度を表 9 に示した。血漿中濃度は、投与 10 日後には 1 例を除いて検出限界（1.0 ng/mL）未満となった。

組織中残留濃度を表 10 に示した。心臓及び腰部筋肉では、投与 7 日後に全例が定量限界（50 ng/g）未満となった。脂肪付き背部皮膚では 10 日後、肝臓及び腎臓では 15 日後、投与部位周辺筋肉組織では 22 日後、投与部位筋肉では 30 日後に全例が定量限界未満となった。（参照 7, 9, 22）

表 9 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の血漿中濃度 (ng/mL) ¹⁾

投与後日数(日)							
1	2	4	7	10	15	22	30
54.1 $\pm$ 17.0	21.6 $\pm$ 5.52	4.98 $\pm$ 1.97	LOD(2)~ 1.84	LOD(5)~ 2.65	LOD(6)	LOD(6)	LOD(6)

n=6（投与 1 日後のみ n=48） LOD：検出限界（1.0 ng/mL）未満

1) 平均 $\pm$ 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

表 10 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (ng/g) ¹⁾

組織	投与後日数(日)							
	1	2	4	7	10	15	22	30
肝臓	3,277 $\pm$ 939	2,455 $\pm$ 706	778 $\pm$ 253	153 $\pm$ 63	LOQ(5) ~51	LOQ(6)	LOQ(6)	LOD(6)
腎臓	9,880 $\pm$ 3,177	6,144 $\pm$ 1,161	1,802 $\pm$ 361	394 $\pm$ 152	104 $\pm$ 33	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
心臓	1,560 $\pm$ 523	773 $\pm$ 242	161 $\pm$ 56	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)

腰部筋肉	505 ± 129	333 ± 117	62 ± 21	LOQ(6)	LOQ(6)	LOD(3) ～ LOQ(3)	LOD(6)	LOQ(6)
脂肪付き背部皮膚	509 ± 110	287 ± 106	96 ± 28	LOQ(3) ～58	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
投与部位筋肉	17,463 ± 3,769	18,316 ± 11,082	4,530 ± 4,475	2,593 ± 1,400	692 ± 295	LOQ(1) ～1,262	LOQ(1) ～122	LOD(1) ～ LOQ(5)
投与部位周辺筋肉	1,165 ± 522	4,079 ± 5,079	1,116 ± 2,064	LOQ(2) ～1,567	LOQ(2) ～1,144	LOQ(5) ～88	LOQ(6)	LOQ(6)

n=6 LOQ：定量限界（50 ng/g）未満 LOD：検出限界（2.0 ng/g）未満

1) 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

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エリスロマイシン、アジスロマイシン、ツラスロマイシン、チルミコシン及びタイロシン等と同様に、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、アミノアシルtRNA 及びペプチジルtRNA のリボソームへの結合を阻害し、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 23-25）

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

獣医療で使用される一般的なマクロライド系抗生物質は、グラム陽性菌、一部のグラム陰性菌（*Actinobacillus*、*Pasteurella* 及びカンピロバクター等）及びマイコプラズマに対して抗菌活性を示す。（参照 26）

表 11 及び 12 に示すように、グラム陽性菌に対して、ガミスロマイシンは他のマクロライド系抗生物質であるアジスロマイシンやエリスロマイシンと同様の活性を示す。一方、一部のグラム陰性菌に対して、アザライド系のサブクラスであるガミスロマイシンとアジスロマイシンは、エリスロマイシンに比較してより広域な抗菌スペクトルを示す。（参照 27）

表 11 グラム陽性菌（施設保存株）に対するガミスロマイシン及び他のマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトル

菌種	菌株名	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>E. 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>S. aureus</i>	AT29213	0.5	1	0.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MB5414	0.25	0.25	0.125
<i>Staphylococcus 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>S. pyogenes</i>	MB5403	>128	32	>128
<i>S. pyogenes</i>	MB5406	16	8	16
<i>Streptococcus viridans</i>	CL2943	≤0.06	≤0.06	≤0.06

表 12 グラム陰性菌（施設保存株）に対するガミスロマイシン及び
他のマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトル

菌種	菌株名	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>E. 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>E. coli</i>	MB4926	0.125	≤0.06	0.5
<i>E. coli</i>	CL4527	1	1	32
<i>E. coli</i>	AT25922	2	1	32
<i>Haemophilus influenzae</i>	AT43163	1	0.5	2
<i>H. influenzae</i>	AT49247	1	1	4
<i>H. influenzae</i>	MB5363	0.5	0.5	2
<i>H. influenzae</i>	CL1830	4	8	64
<i>H. influenzae</i>	CL1835	0.5	0.5	4
<i>H. influenzae</i>	CL2544	0.5	0.5	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CL4005	1	1	32
<i>K. pneumoniae</i>	CL4829	2	2	32
<i>K. 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

（２）家畜の病原菌に対するガミスロマイシンの MIC の分布

評価対象動物用医薬品の対象家畜は豚であり、有効菌種は *A. pleuropneumoniae*、*P. multocida* 及び *M. hyopneumoniae* である。

メリアル社（米国）が実施した日本国内外における豚由来のこれらの細菌に対するガミスロマイシンの薬剤感受性試験の結果を表 13 及び 14 に示した。

- ① 2010～2012 年に欧州において細菌性呼吸器疾患に罹患した豚の鼻腔、肺及び気管支等の組織から分離した菌株に対するガミスロマイシンの抗菌活性を調査した（表 13）。その結果、豚の細菌性呼吸器疾患の起因菌となる 3 菌種に対するガミスロマイシンの MIC 範囲は小さく、調査に供した菌株の分離国間で同様の MIC 分布を示した。（参照 28）
- ② 2007～2013 年に国内において細菌性肺炎に罹患した豚の肺から分離した菌株に対するガミスロマイシンの抗菌活性を調査した（表 14）。その結果、調査に供したすべての分離株がガミスロマイシンに対して感受性であり、二峰性とならない MIC 分布を示した。（参照 29）

表 13 欧州における細菌性呼吸器疾患罹患豚由来病原菌に対する
ガミスロマイシンの MIC（2010～2012 年）

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Pasteurella multocida</i>	100	0.5	1	0.25～2
<i>Actionobacillus pleuropneumoniae</i>	100	4	4	2～16
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	29	4	8	2～8

表 14 国内における細菌性肺炎罹患豚由来病原菌に対する
ガミスロマイシンの MIC（2007～2013 年）

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>P. multocida</i>	60	1	2	0.25～2
<i>A. pleuropneumoniae</i>	60	4	16	4～16
<i>Mycoplasma</i> spp.	60	1.56	6.25	0.39～12.5

（3）指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布

評価対象動物用医薬品の対象家畜は豚であり、豚に由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌であるサルモネラ及びカンピロバクターがある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

メリアル社（米国）が実施した日本国内外における豚由来のサルモネラ、カンピロバクター、大腸菌及び腸球菌に対するガミスロマイシンの薬剤感受性試験の結果を表 15 及び 16 に示した。

- ① 2012 年に国内の農場において子豚の糞便から分離した菌株に対するガミスロマイシンの抗菌活性を調査した（表 15）。その結果、ガミスロマイシンの MIC 範囲は二峰性（0.06 及び 0.12 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 32 及び >32 $\mu\text{g/mL}$ の 2 グループ）を示した。（参照 30）
- ② 2008～2009 年に欧州のと畜場において健康豚から分離した菌株に対するガミスロマイシンの抗菌活性を調査した（表 16）。その結果、ガミスロマイシンの MIC が高い分離株が認められた。（参照 31）

表 15 国内の農場における豚糞便由来 *C. coli* に対する
ガミスロマイシンの MIC (2012 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Campylobacter coli</i>	18	32	>32	0.06~>32

表 16 欧州のと畜場における豚消化管由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する
ガミスロマイシンの MIC (2008~2009 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Salmonella</i> spp. ¹⁾	60	4	8	4~>32
<i>Campylobacter</i> spp. ²⁾	60	0.12	>32	0.06~>32
<i>E. coli</i>	60	4	8	2~8
<i>Enterococcus</i> spp. ³⁾	60	4	>32	0.25~>32

1) 株の内訳は不明

2) *C. coli* 51 株、*C. jejuni* 9 株

3) *E. faecalis* 26 株、*E. faecium* 34 株

4. 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

(1) ガミスロマイシンの阻害活性

マクロライド系抗生物質の作用機序は、細菌リボソームの 50S サブユニットの 23S rRNA にあるドメイン V の 2058 及び 2059 位のアデニン塩基付近に可逆的に 1:1 の割合で結合することによる。この結果、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA のリボソームへの結合を阻害し、タンパク質合成を阻害する。(参照 32)

ガミスロマイシンも他のマクロライド系抗生物質と同様の作用機序を持ち、この過程が妨げられると細菌は感受性を失うと考えられている。

(2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序

細菌における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 33-36)

耐性の獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子に変異する場合があり、遺伝子に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 32, 37-39)

① 標的部位の変化及び修飾

内因性の耐性機序としては、マクロライドの結合部位である 23S rRNA のドメイン V の塩基置換並びに 50S リボソームの構成要素である L4 及び L22 リボソームタンパクのアミノ酸置換等突然変異による標的部位の構造変化がある。外因性の耐性機序としては、伝達性プラスミド等を介した 23S rRNA の特定の塩基をメチル化するメチルトランスフェラーゼ (ErmB や ErmC 等) をコードした *erm* 遺伝子の獲得がある。

② 薬物不活性化作用

アミノ糖の2'-ヒドロキシ基のリン酸化反応、マクロライド（エリスロマイシン）のラクトン環内のエステル結合の加水分解等により生じる。なお、薬物不活性化作用を引き起こす遺伝子は外部からの獲得によるものであり、突然変異によるものではない。

③ 薬物の排出

既存の排出ポンプやそれを調節する遺伝子における突然変異、他の微生物からの排出ポンプをコードする遺伝子の獲得及び発現又はファシリテータートランスポーターの獲得及び発現によって生じる。

（3）耐性遺伝子及び交差耐性

マクロライド耐性を発現する可能性がある獲得遺伝子について、表 17 に示した。*erm* 遺伝子を有する細菌は遺伝子発現により、マクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B 群（MLS_B）全体と交差耐性を示す。（参照 33, 36, 40, 41）

これらのマクロライド獲得耐性遺伝子を発現する菌種の中で、マクロライド系抗生物質耐性が問題となるヒトの主要な感染症原因菌は、グラム陽性菌の黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae* 及び腸球菌である。これらの菌のマクロライド獲得耐性遺伝子の主なものは、*erm* 及び *mef* 遺伝子である。黄色ブドウ球菌では *ermB*、*ermA* 及び *ermC* 遺伝子、*S. pyogenes* では *ermB*、*ermA*、*mefA* 及び *mefE* 遺伝子、*S. pneumoniae* では *ermB*、*mefE* 及び *mefA* 遺伝子、腸球菌では *ermB* 遺伝子が一般的であり、よく解析されている。（参照 36, 41-44）

これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝子上に存在することがある。それらは、腸球菌（*E. faecalis*）で最初に発見されたトランスポゾンである Tn3 ファミリーに属する Tn917（5,614 kb、*ermB* 遺伝子保有）又は接合トランスポゾンである Tn916（～18 kb、*tetM* 遺伝子保有）を原型とする複合トランスポゾン（20～27 kb）上に存在することが多い。（参照 43, 45-48）

S. pneumoniae のこのような複合トランスポゾン上には *ermB*、*mefA*、*mefE* 遺伝子等が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は recombinase/integrase が関与する転移遺伝子上に存在することもある。このような転移遺伝子は腸球菌ではプラスミド上に、*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* では染色体上に存在することが一般的である。（参照 43, 49-51）

表 17 MLS（マクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン群）に対する
獲得耐性遺伝子に関連した交差耐性

耐性の機序	獲得耐性遺伝子	耐性の表現型 ¹⁾			遺伝子の保有が報告された細菌属 (一部)
		マクロライド	リンコマイシン	ストレプトグラミン群	
23S rRNA メチラーゼ	<i>erm</i> ²⁾	R	R	R (ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
	<i>cfi</i> ³⁾	S (ただし、スピラマイシンなどの一部の 16 員環マクロライドに低感受性を付与)	R	R (ストレプトグラミン A 群に耐性)	<i>Staphylococcus</i>
ATP トランスポーター	<i>msr</i>	R	S	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
	<i>lsa</i>	S	R	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	<i>Enterococcus</i>
主要なファシリテーター トランスポーター	<i>mef</i>	R	S	S	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
ホスホリラーゼ	<i>mph</i>	R	S	S	<i>Pseudomonas, Staphylococcus</i>
ヌクレオチジル トランスフェラーゼ	<i>lnu</i>	S	R	S	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
エステラーゼ	<i>ere</i>	R	—	—	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>

1) S : 感受性、R : 耐性

2) *Erm* は、マクロライド、リンコマイシン及びストレプトグラミン B 群の構成部位に作用し、交差耐性を起こさせる。

3) *Cfr* は、*Erm* と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、フェニコール系、オキサゾリジノン系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン A 群に交差耐性を獲得させる。更にスピラマイシン、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに対しても低感受性を獲得させる。(参照 52)

— : 参照文献に記載なし。

(4) 耐性遺伝子の伝達

染色体上のマクロライド耐性遺伝子及び転移遺伝子上のマクロライド耐性遺伝子は細菌に特異的な遺伝子伝達機構により他の菌に伝達することがある。また、接合転移遺伝子は菌と菌との接合により直接同種及び他菌種の他の菌に伝達することが可能で

ある。

細菌の遺伝子伝達又は交換機構は腸球菌の接合伝達性プラスミド、*S. pneumoniae* の形質転換、黄色ブドウ球菌及び *S. pyogenes* のファージによる形質導入等が一般的である。(参照 48, 50) これらの機構により他の属又は種の菌にも遺伝子が伝達する可能性はあるが、同一菌種間又は同一属間での伝達が効率的で、一般的であると考えられる。家畜の腸管常在グラム陰性病原菌では自然形質転換はまれであるが、カンピロバクターの遺伝子交換機構として自然形質転換が報告されている。(参照 53)

【Ⅲ. 4. (3)】で記載したマクロライド系抗生物質耐性が問題となるヒトの主要な感染症原因菌のうち腸球菌は、ヒト及び豚の腸内細菌叢に生息する。一方、豚由来の食品媒介性病原菌であるカンピロバクターも豚の腸内に生息する。(参照 54) そのため、腸球菌の薬剤耐性遺伝子により豚の体内でカンピロバクターが形質転換される可能性は否定できない。

5. 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

以下に、作用機序にリボソームの 50S サブユニットが関与する代表的な抗生物質を挙げ、マクロライド系抗生物質との交差耐性の有無について記載する。

また、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、クラリスロマイシン、アジスロマイシン及びロキタマイシンの構造式等を表 18、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系抗生物質であるリンコマイシン及び克林ダマイシンの構造式等を表 19 並びにクロラムフェニコールの構造式等を表 20 に示した。(参照 24, 32, 37)

① マクロライド系

ガミスロマイシンは、動物用医薬品として開発された 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。しかしながら、ガミスロマイシンは、ヒト医療で使用するエリスロマイシン (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) 及びツラスロマイシン (15 員環) 等と化学構造が類似している。14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド系抗生物質間では交差耐性が認められることから、15 員環マクロライド系抗生物質であるガミスロマイシンについても、他のマクロライド系抗生物質と交差耐性を示すと考えられる。(参照 32, 37, 38)

② ケトライド系

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 及び 2059 位アデニン) 及びドメイン II (752 位アデニン) の二か所に結合する点異なる。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 *S. pneumoniae* に対しても強い抗菌活性を有し、他の抗菌性物質との間に交差耐性を示さないという特徴を有する。(参照 16, 37, 40, 41)

③ リンコマイシン系

リンコマイシン系抗生物質は、表 19 に示すように、構造上は異なるが、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てタンパク質

合成を阻害し、静菌的に作用する。[Ⅲ. 4. (2)]に記載したマクロライド耐性機序のうち、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。(参照 32, 37-39)

2001～2003 年に欧州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及びリンコマイシンとの交差耐性が認められている。(参照 55)

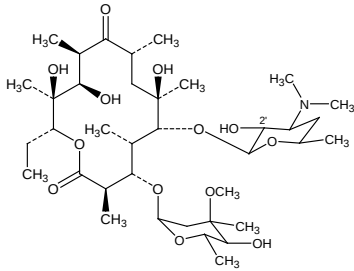
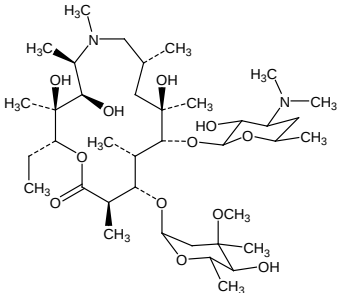
④ オキサゾリジノン系

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、他の系統の薬剤との交差耐性はみられない。(参照 56)

⑤ その他

表 20 に示すクロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライド系抗生物質と同様にリボソームの 50S 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、通常では交差耐性は示さない。(参照 57) なお、*cfr* 遺伝子保有株は 16 員環マクロライド系抗生物質に対し低感受性を獲得するが、15 員環のガミスロマイシンには交差耐性を獲得しない。(参照 34, 58)

表 18 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、骨髓炎等	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎等

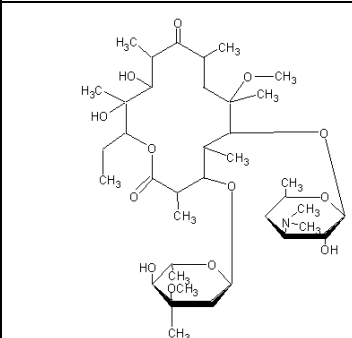
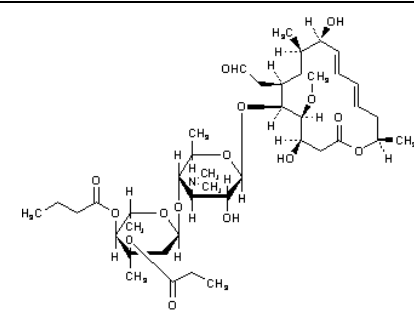
一般名	クラリスロマイシン	ロキタマイシン
構造式		
分子式	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	$C_{42}H_{69}NO_{15}$
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等

表 19 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

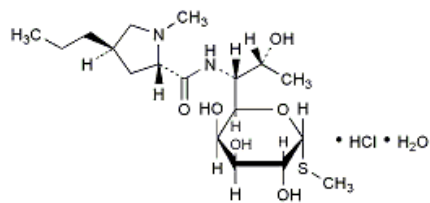
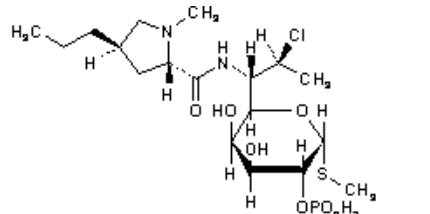
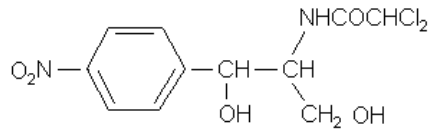
一般名	リンコマイシン (動物用医薬品としても使用)	クリンダマイシン (動物用医薬品 (イヌ用のみ) としても使用)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$
適応症	敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎等	敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎等

表 20 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	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$
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。)、細菌性脛炎、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外耳炎、中耳炎等

(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（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 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：きわめて高度に重要」とランク付けされている。（参照 59）

ヒトの臨床現場において、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、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられている。大腸菌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 16, 60-63）

6. ハザードの特定に係る検討

(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

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）に基づく一類から五類までの感染症及び主要な腸管感染症（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た。それらの感染経路、発生状況等を検討した結果、国内の豚由来の畜産食品を介して感染・発症する可能性を考慮すべき感染症は、サルモネラ感染症及びカンピロバクター感染症であると考えられた。

ただし、サルモネラ感染症については、サルモネラはマクロライド系抗生物質に対する感受性が比較的低く、ヒトのサルモネラ感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。

(2) カンピロバクター感染症

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要な腸管感染症である。2015 年におけるカンピロバクターを原因とする食中毒発生件数は 318 件、患者数は 2,089 名と報告されており、細菌による食中毒の原因として最も多い。（参照 64）

国立感染症研究所感染症疫学センター（IDSC）が、国内におけるヒトの腸疾患由来カンピロバクター分離株のデータを収集しており、2004～2016 年に報告された分離株数を表 21 に示した。この期間において、1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* 分離株数の幅は、551 件（2016 年）～1,240 件（2005 年）であった。*C. jejuni* 及び *C. coli* は、日本において分離された全ての腸内細菌の約 19～30%を占めていた。また、分離されるカンピロバクターの大多数は *C. jejuni* で約 90～96%であり、*C. coli* は約 2～10%であった。（参照 65, 66）

カンピロバクター感染症の治療においては、マクロライド系抗生物質が第一選択薬として推奨されているが、ホスホマイシン（経口薬）なども使用されている。（参照 61, 63, 67, 68）

表 21 国内におけるヒト腸疾患由来カンピロバクター及び腸内細菌の分離株数¹⁾

	分離株数(全体に対する%)												
	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年 ²⁾	2016 年
<i>C. jejuni</i> ³⁾	1,150 (96.4)	1,189 (95.9)	995 (92.6)	1,039 (95.1)	1,119 (92.3)	863 (89.8)	892 (92.0)	770 (92.4)	763 (93.2)	693 (96.0)	846 (93.5)	178 (93.7)	492 (89.3)
<i>C. coli</i> ³⁾	26 (2.2)	30 (2.4)	46 (4.3)	35 (3.2)	67 (5.5)	77 (8.0)	63 (6.5)	62 (7.4)	56 (6.8)	26 (3.6)	55 (6.1)	12 (6.3)	58 (10.5)
<i>C. jejuni coli</i> ⁴⁾	17	21	34	19	26	21	15	1	—	3	4	0	1
<i>C. jejuni</i> 及び <i>C. coli</i> の 合計 ⁵⁾	1,193 (22.0)	1,240 (24.6)	1,075 (21.5)	1,093 (19.0)	1,212 (24.1)	961 (24.7)	970 (26.0)	833 (22.4)	819 (27.3)	722 (25.9)	905 (29.9)	190 (21.4)	551 (30.4)
腸内細菌分離株全体 ⁶⁾	5,428	5,038	5,008	5,741	5,022	3,886	3,731	3,727	2,997	2,787	3,031	888	1811

1) 分離株数は輸入症例を含む。

2) 2015 年 8～12 月の分離数

3) 下段括弧内は、カンピロバクター分離株全体数に対する *C. jejuni* 又は *C. coli* のそれぞれの菌種の割合 (%)

4) *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

5) 下段括弧内は、腸内細菌分離株全体数に対する *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離株合計数の割合 (%)

6) 大腸菌、シゲラ属菌、カンピロバクター属菌並びにチフス菌及びパラチフス A 菌以外のサルモネラ属菌。2015 及び 2016 年はシゲラ属菌の分離報告がない。

(3) 常在菌による感染症の検討

動物の腸管常在菌のうち、大腸菌や腸球菌等のヒトの腸管にも常在している菌についても、動物にマクロライド系抗生物質が投与された場合、マクロライド耐性菌が選択されヒトに感染する可能性が考えられる。

しかしながら、大腸菌はマクロライド系抗生物質に対する感受性が比較的低く、ヒトの大腸菌感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。また、腸球菌に対してマクロライド系抗生物質は抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。

7. ハザードの特定

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

射剤を豚に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが豚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細菌である。

豚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、カンピロバクター感染症である。

豚は、腸内細菌叢に大腸菌及び腸球菌を保菌しており、また、サルモネラ及びカンピロバクターも保菌していることがある。したがって、豚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、薬物動態等を考慮すると、これらの細菌においてガミスロマイシン耐性株が選択される可能性があると考えられる。

このうち、サルモネラ及び腸球菌に対しては、ガミスロマイシンの抗菌活性は比較的弱く、これらに起因するヒトの感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。

大腸菌に対しては、ガミスロマイシンは抗菌活性を示し、マクロライド耐性大腸菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの大腸菌感染症においてもマクロライド系抗生物質は治療に用いられていない。

カンピロバクターに対しては、ガミスロマイシンは抗菌活性を示し、豚由来のカンピロバクターにおいてマクロライド耐性株が報告されている。また、ヒトのカンピロバクター感染症において、マクロライド系抗生物質は第一選択薬として治療に用いられている。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、豚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した結果として選択される薬剤耐性カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) 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豚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、ガミスロマイシンを豚に使用した時点から、豚が農場から出荷される時点までとする。

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 における健康豚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、2012～2013 年：第 5 クール、2014～2015 年：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 69)

1999～2015 年に国内の農場において健康豚から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli*

のエリスロマイシンに対する耐性率を表 22、指標細菌である腸球菌 (*E. faecalis* 及び *E. faecium*) のエリスロマイシンに対する耐性率をそれぞれ表 23 及び 24 に示した。また、1999～2015 年における *E. faecalis* 及び *E. faecium* のリンコマイシンに対する耐性率をそれぞれ表 25 及び 26 に示した。(参照 69)

表 22 に示されたとおり、健康豚から分離された主要なカンピロバクターは *C. coli* であり、分離された *C. coli* のエリスロマイシン耐性率は 1999～2014 年の間 41.4～61.9%と比較的高い値で推移しており、2015 年を除き大きな変動はないものと考えられた。一方、ヒトのカンピロバクター感染症の主な原因菌である *C. jejuni* が豚から分離されることはまれであり、1999～2015 年ではエリスロマイシン耐性は確認されていない。

表 22 国内の農場における健康豚糞便由来カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) のエリスロマイシン耐性の状況

		年度																
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
合計	調査菌株数(株)	50	99	68	37	86	72	51	28	64	42	62	62	46	60	44	61	38
	耐性率(%)	52.0	44.4	47.1	54.1	47.7	61.1	45.1	50.0	43.8	61.9	48.4	59.7	43.4	40.0	40.9	42.6	18.4
	MIC最小値(μg/mL)	0.39	0.78	1	0.5	1	0.5	0.5	1	0.25	1	1	0.125	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	MIC最大値(μg/mL)	≥200	≥200	>512	>512	>512	>512	512	>512	512	>512	>512	256	256	256	256	256	256
	ブレイクポイント(μg/mL)	25	25	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
<i>C. jejuni</i>	調査菌株数(株)	3	1	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	1	2	2	1	0
	耐性率(%)	0	0	—	0	—	—	0	—	—	—	—	—	0	0	0	0	—
<i>C. coli</i>	調査菌株数(株)	47	98	68	35	86	72	49	28	64	42	62	62	45	58	42	60	38
	耐性率(%)	55.3	44.9	47.1	57.1	47.7	61.1	46.9	50.0	43.8	61.9	48.4	59.7	44.4	41.4	42.9	43.3	18.4

表 23 国内の農場における健康豚糞便由来腸球菌 (*E. faecalis*) のエリスロマイシン耐性の状況

		年度																
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
調査菌株数(株)		121	40	37	38	39	36	11	27	17	21	18	30	13	39	22	8	16
耐性率(%)		54.5	60	54.1	34.2	64.1	47.2	63.6	33.3	82.4	61.9	72.2	60.0	76.9	53.8	59.1	62.5	56.3
MIC最小値(μg/mL)		0.1	≤0.1	0.25	≤0.125	≤0.125	≤0.125	1	≤0.125	≤0.125	0.25	0.5	1	1	0.25	0.5	4	≤0.125
MIC最大値(μg/mL)		>100	>100	512	512	512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>128	>128	>128	>128	>128
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	8	8	8	8

表 24 国内の農場における健康豚糞便由来腸球菌 (*E. faecium*) の
エリスロマイシン耐性の状況

	年度																
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
調査菌株数 (株)	110	59	31	21	17	21	41	21	19	35	21	33	30	33	18	47	16
耐性率(%)	23.6	23.7	25.8	42.9	29.4	38.1	22.0	23.8	15.8	28.6	19.0	36.4	33.3	15.2	50	27.7	37.5
MIC 最小 値(μg/mL)	0.1	< 0.1	≤ 0.125	1	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125
MIC 最大 値(μg/mL)	> 100	> 100	512	512	512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	512	>	>	>	>	>
ブレイクポイント (μg/mL)	100	100	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

表 25 国内の農場における健康豚糞便由来腸球菌 (*E. faecalis*) の
リンコマイシン耐性の状況

	年度																
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
調査菌株数 (株)	121	40	37	38	39	36	11	27	17	21	18	30	13	39	22	8	16
耐性率(%)	—	—	56.8	42.1	64.1	50.0	63.6	37.0	76.5	66.7	88.9	56.7	76.9	56.4	63.6	62.5	62.5
MIC 最小 値(μg/mL)	25	12.5	1	1	1	0.25	1	0.25	0.25	16	32	32	16	0.5	32	32	16
MIC 最大 値(μg/mL)	> 100	> 100	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 256	> 256	> 256	> 256	> 256
ブレイクポイント (μg/mL)	—	—	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128

表 26 国内の農場における健康豚糞便由来腸球菌 (*E. faecium*) の
リンコマイシン耐性の状況

	年度																
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
調査菌株数 (株)	110	59	31	21	17	21	41	21	19	35	21	33	30	33	18	47	16
耐性率(%)	—	—	35.5	38.1	29.4	38.1	24.4	33.3	15.8	45.7	33.3	24.2	43.3	39.4	38.9	40.4	37.5
MIC 最小 値(μg/mL)	0.39	0.39	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25	0.25	≤ 0.125	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	0.5	0.5
MIC 最大 値(μg/mL)	> 100	> 100	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 256	> 256	> 256	> 256	> 256
ブレイクポイント (μg/mL)	—	—	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128

2012 及び 2013 年に国内のと畜場において豚の糞便から分離された *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率を表 27、指標細菌である腸球菌 (*E. faecalis* 及び *E. faecium*) のエリスロマイシン、タイロシン及びリンコマイシンに対する耐性率をそれぞれ表 28 及び 29 に示した。(参照 69)

表 27 に示したとおり、両年における *C. coli* の耐性率はそれぞれ 32.6% 及び 44.3% と比較的高かった。*C. jejuni* は分離されなかった。

表 28 及び 29 に示したとおり、エリスロマイシン、タイロシン及びリンコマイシンに対する腸球菌 (*E. faecalis* 及び *E. faecium*) の耐性率は、それぞれ 51.8～76.5% 及び 20.0～60.0% と高かった。

表 27 国内のと畜場における豚糞便由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性の状況

	年度	
	2012	2013
調査菌株数(株)	129	106
耐性率(%)	32.6	44.3
MIC 最小値(μg/mL)	0.5	0.5
MIC 最大値(μg/mL)	64	64
ブレイクポイント(μg/mL)	32	32

表 28 国内のと畜場における豚糞便由来腸球菌 (*E. faecalis*) のマクロライド系抗生物質及びリンコマイシン耐性の状況 (2012 年度)

	マクロライド系		リンコマイシン
	エリスロマイシン	タイロシン	
調査菌株数(株)	85	85	85
耐性率(%)	51.8	50.6	76.5
MIC 最小値(μg/mL)	0.25	2	16
MIC 最大値(μg/mL)	>128	>256	>256
ブレイクポイント(μg/mL)	8	64	128

表 29 国内のと畜場における豚糞便由来腸球菌 (*E. faecium*) のマクロライド系抗生物質及びリンコマイシン耐性の状況 (2012 年度)

	マクロライド系		リンコマイシン
	エリスロマイシン	タイロシン	
調査菌株数(株)	20	20	20
耐性率(%)	60.0	20.0	30.0
MIC 最小値(μg/mL)	0.25	8	1
MIC 最大値(μg/mL)	>128	>256	>256
ブレイクポイント(μg/mL)	8	64	128

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 50S サブユニットの 23S rRNA にあるドメイン V の遺伝子の突然変異に起因することが多い。

デンマークにおける調査では、牛、豚及び鶏由来のエリスロマイシン耐性 (MIC > 8 μg/mL) *C. coli* 9 株について遺伝子配列解析を行ったところ、9 株全てにおいて 23S rDNA の 2,230 位に点突然変異が認められた。(参照 70)

(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で高度耐性 (エリス

ロマイシンの MIC > 128 µg/mL) となるものは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体 DNA の突然変異である。(参照 35, 70-77)

それ以外のマクロライド耐性の機序として、3 種類の耐性機構が知られている。

- ① 50S リボソームを構成する L リボソームタンパクのアミノ酸変異による標的部位の構造変異(参照 35, 76, 78)

2010 年に韓国において豚の糞便及びと体から分離された *C. coli* 58 株中、エリスロマイシン耐性を示した 14 株のうち 12 株が 23S rRNA の遺伝子変異並びに L4 及び L22 リボソームタンパクのアミノ酸変異をともに有しており、2 株は L4 での変異を有していた。(参照 79)

- ② 標的部位のリボソームを酵素的に修飾する耐性機序 (*erm* 遺伝子等)

中国において、ヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひるの糞便又はと体由来の *C. jejuni* 及び *C. coli* が、染色体上の多剤耐性遺伝子が集積した領域 (multidrug-resistant genomic islands : MDRGIs) 又はプラスミド上に *ermB* 遺伝子を保有していることが報告された。(参照 80, 81) また、スペインにおいて、鶏由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* 1 株が、染色体上の MDRGI に *ermB* 遺伝子を保有していることが報告された。(参照 82)

国内においては、健康豚由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* 69 株中 2 株が、MDRGI ではない染色体上に *ermB* 遺伝子を保有していることが報告された。(参照 83) なお、ヒトから分離されたカンピロバクターから *erm* 遺伝子が検出された報告はない。

- ③ 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 (参照 76, 84-88)

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。

(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

黄色ブドウ球菌及び *M. haemolytica* において、ガミスロマイシンの構造と極めて類似した 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用いて、耐性株出現頻度を評価した報告がある。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抗生物質全てにおいて低く、 $\leq 1.8 \times 10^{-9}$ であった。(参照 2, 89)

カンピロバクターのマクロライド耐性株出現頻度は、約 10^{-10} /cell/generation との報告がある。*in vitro* 及び鶏を用いた *in vivo* の実験において、*C. coli* の耐性獲得率は *C. jejuni* とほとんど違いがないことが示されている。(参照 90, 91)

(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、主に染色体 DNA 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、プラスミド上の可動性遺伝子の伝達を通じて *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。

[IV. 2. (2)]に記載した中国の調査では、*C. coli*からプラスミド上の *ermB* 遺伝子が検出されているが、これについては *C. coli* 及び *C. jejuni* の実験株への自然形質転換及び電気穿孔法による形質転換が起こらなかったことが報告された。その理由として、カンピロバクターでのプラスミド DNA による形質転換は染色体 DNA による形質転換より効率が悪いこと及び *ermB* 遺伝子を保有するプラスミドのサイズが大きかったことが考察されている。(参照 80)

カンピロバクターの遺伝子交換機構は自然形質転換が知られており、これによって薬剤耐性因子を獲得する可能性はある。*in vitro* において *C. coli* で 23S rRNA の A2075G 置換を引き起こす遺伝子の突然変異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。一方で、前述の中国の調査では、ヒト胃腸炎患者並びに豚及び鶏糞便又はと体由来 *C. coli* の染色体上の MDRGI が保有する *ermB* 遺伝子が、*in vitro* で *C. jejuni* 標準株に自然形質転換したことが報告された。*ermB* 及びその周辺の遺伝子配列の相同性の高さから、この MDRGI は、本来はグラム陽性菌に由来するものであり、*C. jejuni* 及び *C. coli* に伝播したことが考察された。また、スペインの調査では、鶏由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* 1 株が染色体上の MDRGI に *ermB* 遺伝子を保有しており、この領域の一部が他の *C. coli*⁴ 由来プラスミド DNA の一部又はヒト腸内細菌由来 DNA の一部⁵ と高い相同性を持つことが報告された。(参照 80-82, 92-94)

(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、豚にガミスロマイシンを使用した場合に、耐性遺伝子を保有する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生物質は使用されず、腸球菌はハザードとして特定されていない。

[III. 4. (2)]に記載したとおり、細菌のマクロライドに対する薬剤感受性低下のメカニズムとして、標的部位となるリボソームのメチル化及び薬剤排出亢進がよく知られている。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の構造が変化し、マクロライド結合能が低下する。この耐性機序は、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライドのほとんどに共通することが知られている。また、薬剤排出亢進によるマクロライド系抗生物質の感受性低下では、*mefA* 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～中程度であり、14 員環及び 15 員環マクロライド系抗生物質に対してみられるが、16 員環マクロライド系抗生物質に対しては感受性を示す。(参照 37)

ガミスロマイシンはカンピロバクターに対して抗菌活性を有するとともに、ヒトのカンピロバクター感染症で第一選択薬とされている他のマクロライド系抗生物質と交

⁴ 米国産鶏肉由来 *C. coli* CVM N29710-1

⁵ ヒト臨床分離 *Bacteroides uniformis* WH207 (米国) 及び *Eggerthella* sp. YY7918 (日本)

差耐性を示すと考えられることから、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カンピロバクターである。

ヒトのカンピロバクター感染症では治療を必要としない場合が多いが、治療を必要とする場合での第一選択薬はマクロライド系抗生物質であり、マクロライド耐性カンピロバクターの出現は危惧される問題である。

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 年以降欧州 29 か国で、2011 年に米国で承認され、使用されてきた。また、豚の細菌性呼吸器疾患の治療薬として、2016 年に EU で承認された。さらに、マクロライド系抗生物質も豚に対して国内、EU 及び米国で数十年間使用されてきた。

[IV. 1. (1)]に記載したとおり、日本では、健康豚由来 *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率は 1999～2014 年の間、41.4～61.9%と比較的高い値で推移している。(参照 69)

欧州における豚由来 *C. jejuni* (1999～2005 年) 及び *C. coli* (1999～2015 年) のエリスロマイシンに対する耐性率は国によって異なっており、*C. coli* では 0～79.5%であった。豚からの *C. jejuni* の分離は少ない (表 30 及び 31)。

米国 FDA の NARMS の 2013 及び 2014 年の調査では、豚由来 *C. coli* のエリスロマイシン及びアジスロマイシンの耐性率はともに 17.2～40.2%であった。*C. jejuni* は豚からの分離が少ない (表 32 及び 33)。(参照 95)

ガミスロマイシンが豚に使用された場合、ハザードが選択される可能性があるが、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* は豚からはほとんど分離されない。

表 30 欧州における豚糞便由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性の状況

分離国*		分離年	分離株数	耐性率(%)	ブレイクポイント(μg/mL)	参照
EU	DK, ES, NL, SE	1999-2000	122	15.6	8	(参照 96)
	DE, DK, ES, FR, NL	2002-2003	7	—	32	(参照 97)
	DE, DK, ES, FR, NL	2003-2005	4	—	32	(参照 98)

—：記載なし

*：複数の分離国の略名は以下のとおり。

DE：ドイツ、DK：デンマーク、ES：スペイン、FR：フランス、NL：オランダ、SE：スウェーデン

表 31 欧州における豚糞便由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性の状況

分離国*		分離年	分離株数	耐性率の範囲(%)	平均耐性率(%)	ブレイクポイント(μg/mL)	参照
EU	DK, ES, NL, SE	1999-2000	418	—	32.1	8	(参照 96)
	DE, DK, ES, FR, NL	2002-2003	346	5.1～62.1	32.8	32	(参照 97)
	DE, DK, ES, FR, NL	2003-2005	407	10.8～62.5	33.2	32	(参照 98)

	AT, DK, FR	2004	543	15.9～ 53.6	23.9	32	(参照 99)
	AT, DK, ES, FR, IT, NL, SE	2005	391	0～69.5	28.7	32	
	DE, DK, ES, FR, IT, NL	2006	669	6.8～ 59.1	25.1	32	
	DE, DK, ES, FR, IT, NL	2007	662	10.6～ 62.5	38.7	32	
	AT, ES, HU, NL	2008	372	4.3～ 52.7	24.7	32	(参照 100)
	DK, ES, FR, HU, NL	2009	551	12.1～ 70.1	35.0	32	(参照 101)
	DK, ES, FI, HU, NL, PL	2010	537	0～67.0	25.0	32	(参照 102)
	DK, ES, FR, HU, NL, SE	2011	580	0～63.0	24.5	32	(参照 103)
	DK, ES, FR, GB, HU, NL	2012	557	6.8～ 79.5	23.9	16	(参照 104)
	ES, FI, FR, GB, HU, NL	2013	748	2.3～ 58.3	20.7	16	(参照 105)
	DE, EE, ES, HR, LU, SE, SI	2015	704	0～62.4	21.6	16	(参照 106)
スイス	2006-2007 2009-2011	666	7.0～ 11.5	8.6	32	(参照 99, 101-103)	
	2012, 2013 2015	526	4.5～9.9	8.1	16	(参照 104-106)	
ノルウェー	2009	67	—	0	32	(参照 101)	
	2015	217	—	0	16	(参照 106)	

—：記載なし

*：分離国の略名は以下のとおり。

AT：オーストリア、DE：ドイツ、DK：デンマーク、EE：エストニア、ES：スペイン、FI：フィンランド、FR：フランス、GB：英国、HR：クロアチア、HU：ハンガリー、IT：イタリア、LU：ルクセンブルク、NL：オランダ、PL：ポーランド、SE：スウェーデン、SI：スロバキア

表 32 米国における豚糞便由来 *C. jejuni* のマクロライド系抗生物質耐性の状況

抗生物質	採材試料	分離年	分離株数	耐性率(%)	ブレイクポイント(μg/mL)
アジスロマイシン	Market swine	2013	4	0	0.5
		2014	9	22.2	0.5
	Sows	2013	6	33.3	0.5
		2014	12	0	0.5
エリスロマイシン	Market swine	2013	4	0	8
		2014	9	22.2	8
	Sows	2013	6	33.3	8
		2014	12	0	8

表 33 米国における豚糞便由来 *C. coli* のマクロライド系抗生物質耐性の状況

抗生物質	採材試料	分離年	分離株数	耐性率(%)	ブレイクポイント($\mu\text{g/mL}$)
アジスロマイシン	Market swine	2013	190	31.6	1
		2014	174	40.2	1
	Sows	2013	163	17.2	1
		2014	148	20.9	1
エリスロマイシン	Market swine	2013	190	31.6	16
		2014	174	40.2	16
	Sows	2013	163	17.2	16
		2014	148	20.9	16

中国では、多剤耐性 *C. coli* の高頻度な分離の報告がある。2008～2009 年に中国の 2 県から分離された豚由来 *C. coli* 190 株の薬剤耐性の調査では、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、カナマイシン、アンピシリン等の耐性株が高頻度に分離された。また、調査株のうちでは、多剤耐性株の割合が高かった (76.8%)。(参照 107) この 190 株のうち、エリスロマイシン高度耐性 ($\text{MIC} \geq 128 \mu\text{g/mL}$) を示す 2 株のうち 1 株を解析した結果、染色体上の MDRGI に *ermB* 遺伝子を保有し、多剤耐性を示すことが報告された。(参照 81) また、2001～2012 年に分離されたヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便又はと体由来カンピロバクター 1,554 株 (*C. coli* 1,157 株、*C. jejuni* 397 株) の解析では、58 株 (3.7%) から *ermB* 遺伝子が検出された。*ermB* 遺伝子は染色体上又はプラスミド上の MDRGI に存在した。(参照 80) 中国においては、年間 21,000 トン (推定) の抗菌性物質が生産され、このうち半分が家畜に使用されていること及びこのような環境において、抗菌性物質を使用する豚農場由来の糞便等から薬剤耐性遺伝子が高頻度に検出されることが報告されている。(参照 108-111)

これらのことから、中国における調査の結果は多種類の薬剤による長期的かつ過剰な選択圧によると推測される。(参照 107) このように多剤耐性遺伝子が集積する機構は不明であるが、各種抗菌剤の使用等により腸管内の正常細菌叢が乱れた中で、細菌間で耐性因子の伝達が起こり、耐性菌が選択された可能性が推測される。(参照 112)

今後の海外での動向及び国内への耐性菌の侵入に充分注意を払う必要がある。

V. 暴露評価に関する知見

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、豚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。

1. 豚由来食品の消費量

国内における豚肉の需給の推移は表 34 のとおりである。(参照 113)

表 34 国内における豚肉の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）

	年									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
消費量(kg)	12.1	11.5	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.9
自給率(%)	50	52	52	52	55	53	52	53	54	51

2. ハザードとなり得る当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定したガミスロマイシン耐性カンピロバクターについては、耐性の獲得により当該感受性菌と生物学的特性が異なること等を示すデータは報告されていないため、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。

(1) 抵抗性、生残性及び増殖性

C. jejuni 及び *C. coli* は、増殖に比較的高い温度（30.5～45℃）を必要とし、恒温動物の腸内に近い温度（37～42℃）で最もよく増殖する。本菌は 30℃以下では増殖できない。そのため室温（21℃）では増殖しないが、低温で保存した食品中では生存することが可能である。また、環境中では生きているが人工培地で培養できない、いわゆる VBNC（Viable But Nonculturable）と呼ばれる状態となる。（参照 114）*C. jejuni* の生存率は、凍結、加熱、乾燥、pH 5.0 未満又は 9.0 以上、消毒剤及び放射線照射によって低下する。

C. jejuni 及び *C. coli* 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の報告が多く存在する。これらの報告では、カンピロバクターが酸素に対して感受性があることも示している。カンピロバクターは牛肉や豚肉の加工中に遭遇する処理、例えば、強制換気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性がある。したがって、カンピロバクターが環境に対して感受性がある結果として、小売り豚肉の汚染率は、冷却前の段階の汚染率よりも低くなる。（参照 114-120）

(2) 生存能力及び分布状況等

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 を添加した低濃度の酸素（3～15%O₂）を必要とする。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 か月間、土壌中では 1 か月間生存することができる。（参照 114, 117-119, 121-123）

また、*C. jejuni* は広く牛、めん羊、鶏等家きん類の腸管内等から高頻度に分離され、*C. coli* は豚での保菌率が高いとされている。（参照 54, 67, 117）

2010～2011 年の国内における豚のカンピロバクター保有率の調査によれば、*C. coli* 及び *C. jejuni* の陽性率はそれぞれ 42.4%（106/250）及び 0%であったと報告されている。（参照 124）

3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

C. jejuni 及び *C. coli* はヒトの腸管内で一過性に定着することができる。この菌がヒト

の糞便から日常的に分離されることはない。*C. coli*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いない。(参照 67, 117, 119)

薬剤耐性カンピロバクターの定着性については、*C. jejuni*については、マクロライド耐性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 125) 一方、*in vitro*及び鶏を用いた *in vivo* 試験において、マクロライド感受性及び耐性 *C. coli*を別々又は同時に競合的に接種した場合、その生存率及び腸管への定着の程度は同様だったという報告がある。(参照 126)

ヒト及び食用動物由来のカンピロバクターの血清型及び遺伝子型が調査され、ヒト及び牛由来の分離株の間に遺伝的関連性のあることが明らかにされているが、この関係はヒト及び豚由来の *C. jejuni* 分離株の間には認められないことが多い。(参照 127, 128)

デンマークのヒト及び食用動物中のカンピロバクターのサブタイプを検討した結果、豚でみられる *C. jejuni*の主な血清型 (23,36 及び 35) は、ヒトでほとんどみられなかった (2%未満)。(参照 129)

一方、*ermB* 遺伝子を保有するヒト由来 1 株及び豚由来 2 株の *C. coli* の MLST 解析による遺伝子型が一致し、PFGE パターンにおいても同一サブタイプに属していたことから、同一のクローンがヒト及び豚の間で伝播した可能性が示唆された。(参照 80)

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

カンピロバクターの遺伝子交換機構は自然形質転換が知られている。カンピロバクターのマクロライド耐性は染色体 DNA 上の突然変異の結果として発現するものであり、自然形質転換による伝達の報告はあるが、一般的には可動性遺伝子上の薬剤耐性決定因子によるものではない。(参照 92-94)

[IV. 2. (4)]に記載したとおり、中国のヒト胃腸炎患者並びに豚及び鶏糞便又はヒト由来カンピロバクターの調査において、*C. coli* の染色体上の MDRGI が保有する *ermB* 遺伝子が *in vitro* で *C. jejuni* の標準株に自然形質転換したことが示唆された。また、スペインの調査では、鶏由来エリスロマイシン耐性 *C. coli* 1 株が染色体上に *ermB* 遺伝子を含む MDRGI を保有しており、この領域の一部がヒト腸内細菌由来 DNA の一部と高い相同性を持つことが報告された。(参照 80-82, 130) 一方、国内の調査で報告された豚由来エリスロマイシン耐性 *C. coli* 2 株から検出された *ermB* 遺伝子は MDRGI ではない染色体上に存在した。(参照 83)

カンピロバクターのマクロライド耐性遺伝子がヒトの常在菌に伝達されたという報告はない。

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

豚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を表 35 に示した。と殺・加工から販売・調理等までの詳細な過程の一例を表 36 に示した。

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 年厚生省令第 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いに係る規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令 (昭和 28 年政令第 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係る規定が追加され、食肉処理段階における微

生物汚染防止が図られている。また、平成 26 年 4 月に改正されたと畜場法施行規則において、と畜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基準が規定された。(参照 131)

さらに、豚の食肉（内臓を含む。）については、2015 年 6 月に、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の改正により、食肉販売店、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 132)

表 35 豚が農場から出荷され消費者に摂取されるまでの経路（例）

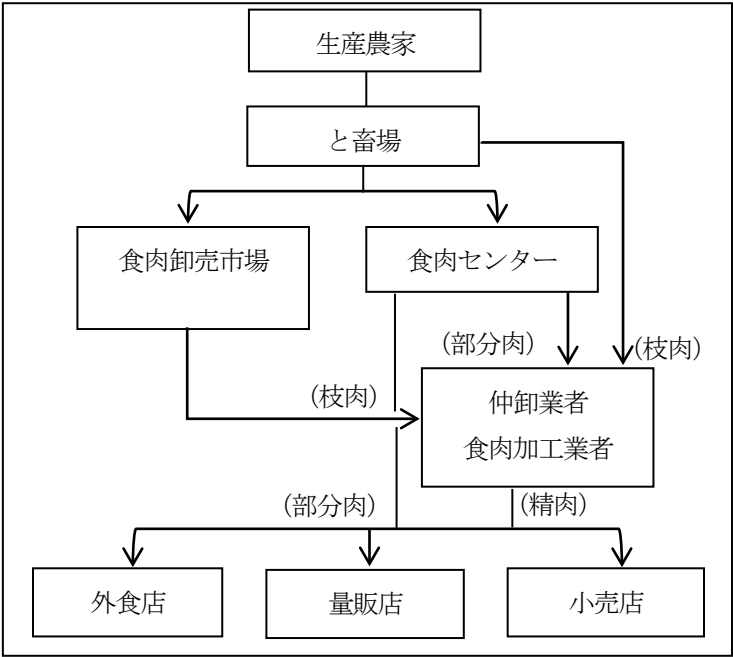
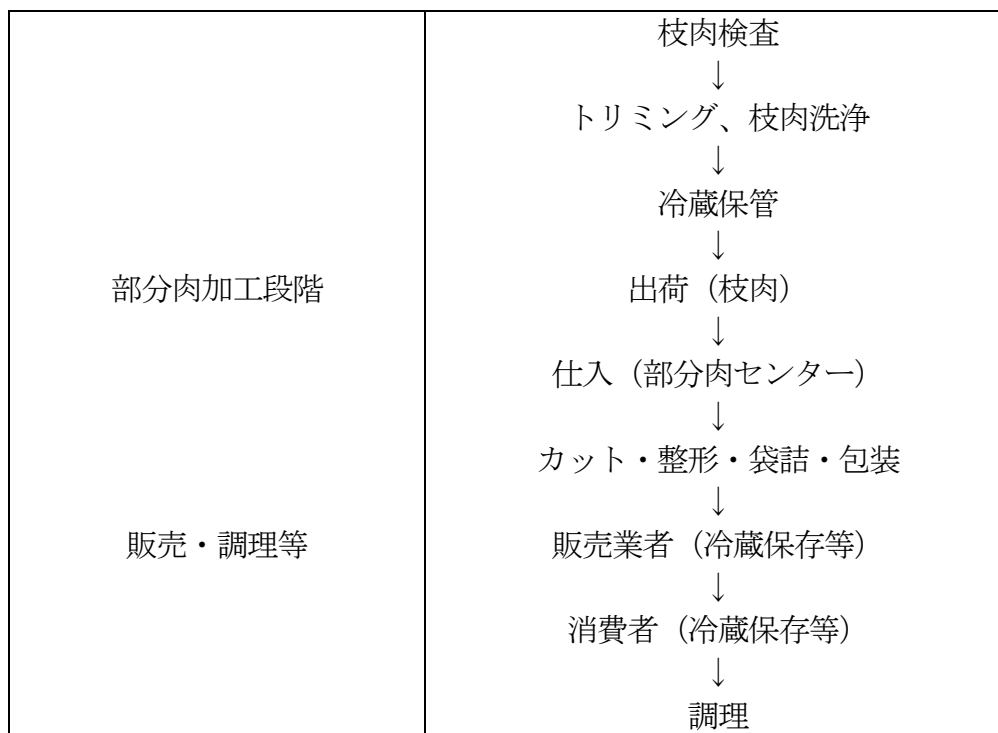


表 36 と殺・加工から販売・調理等までの詳細な過程（例）

処理過程	
と畜段階	受付・搬入（と畜場） ↓ 生体検査 ↓ と殺（電殺、放血、前処理） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓



6. 豚由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

(1) 豚由来食品がハザードとなり得るカンピロバクターに汚染される可能性

カンピロバクターによる食肉等の可食部位の汚染の可能性として、豚の処理段階での腸内容物等による暴露が考えられる。なお、カンピロバクターは感染力が強く、少量菌感染が成立する。(参照 121)

また、本菌は発育温度が高く、微好気性細菌であるため、通常食品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殖はしないが生残する（ただし、凍結・解凍を繰り返すと減少する。）ため、と殺解体工程で汚染された後、食肉及び内臓がトリミングや洗浄等の適切な処理が十分されずに出荷され、飲食店の調理場や家庭の台所等に持ち込まれた場合、調理前及び調理中に他の食材を汚染する可能性がある。（参照 67, 121）

(2) ハザードとなり得るカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況

① 豚のと体

国内において処理された豚のと体におけるカンピロバクターの陽性率について表 37 に示した。

表 37 国内における豚のと体からの *C. jejuni* 及び *C. coli* の検出状況

検体	検体数	陽性率(%)	調査年次	参考文献
枝肉ドリップ	21	0	2008.5～2009.9	(参照 133)

② 市販豚肉

国内において、厚生労働省が市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査を

実施している。2008～2015 年における豚ひき肉、牛豚混合ひき肉及び豚肉におけるカンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）の検出状況は表 38 のとおりである。（参照 134）

また、その他公表文献で報告された市販流通豚肉等の汚染状況調査結果を表 39 に示した。

この間の豚ひき肉等のカンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）陽性率は 0.0～0.6% であった。したがって、調査数は少ないものの、当該細菌による豚由来食品の汚染は概ね小さいものと考えられた。

表 38 国内における市販豚肉等からの *C. jejuni* 及び *C. coli* 検出状況
（食中毒菌汚染実態調査）

検体 ¹⁾		年度							
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
豚ひき肉	検体数	177	—	—	—	—	3	1	3
	陽性検体数	1	—	—	—	—	0	0	0
	陽性率(%)	0.6	—	—	—	—	0	0	0
牛豚混合ひき肉	検体数	—	—	—	—	—	6	2	5
	陽性検体数	—	—	—	—	—	0	0	0
	陽性率(%)	—	—	—	—	—	0	0	0

1) 厚生労働省指定品目

—：調査していない。

表 39 国内における市販豚肉等からの *C. jejuni* 及び *C. coli* 検出状況（その他の文献）

検体	検体数	陽性率(%)	調査年次	参考文献
豚肉	24	0	2006 ¹⁾	(参照 135)
豚肉	15	0	2006	(参照 136)
豚肉	16	0	2007	(参照 137)
豚肉	28	0	2008	(参照 138)
豚肉	15	0	2008	(参照 139)
豚肉	15	0	2009	(参照 140)
豚肉	20	0	2010～2011	(参照 141)
豚肉	20	0	2011	(参照 142)
豚内臓肉	16	0	2006 ¹⁾	(参照 135)
豚ひき肉	50	0	2001	(参照 143)
豚ひき肉	367	0.3	2005～2008	(参照 138)

1) 調査結果の公表年次

③ 市販豚肝臓

2013 年に実施し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、と畜場で採取された豚の肝臓 500 検体からカンピロバクターの

分離を行ったところ、74 検体（14.8%）（*C. jejuni* 3 株及び *C. coli* 72 株）が陽性であった。また、調査株数が多い豚由来 *C. coli* で 44.4%のエリスロマイシン耐性が認められた（表 40）。（参照 144）

表 40 国内におけると畜場の豚肝臓由来カンピロバクターの
エリスロマイシン耐性の状況（2013 年）

検体	菌種	調査 菌株数	耐性率 ¹⁾ (%)	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
豚肝臓 ²⁾	<i>C. jejuni</i>	3	0	0.25～4	0.5	4
	<i>C. coli</i>	72	44.4	≤0.125～>256	8	256

1) エリスロマイシンのブレイクポイント：32 µg/mL

2) 豚肝臓 500 検体中、74 検体がカンピロバクター陽性（うち 1 検体からは *C. jejuni* と *C. coli* が分離された。）

VI. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で特定したハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びマクロライド系抗生物質のヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価する。

1. ハザードとなり得る細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

ハザードとなり得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、日本における代表的な食中毒である。

（1）発生原因及び発生状況

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。（参照 67, 121）

国内における本症の原因菌の約 90～96%は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。（参照 65）

C. jejuni は感染力が強く、 8×10^2 CFU で感染が認められたとの報告がある。また、人への投与実験では、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだところ下痢と腹痛を発症したとの 1 報告もあることから、 10^2 オーダー以下の低い菌量でも発症が認められるものと考えられる。（参照 145, 146）

原因食品として、生肉料理（鶏肉の刺身やたたき、牛肝臓等）や鶏肉調理食品等が推定されているが、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。（参照 67）

本菌は空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材の十分な加熱等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。(参照 67)

なお、豚の食肉については、[V. 5.]に記載したとおり、2015 年 6 月に、食品衛生法に基づく食品、添加物等の規格基準の改正により、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。また、同規格基準の改正により、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 132, 147)

本症は、国内における代表的な食中毒であり、食中毒統計における「カンピロバクター・ジェジュニ/コリ」(*C. jejuni* 及び *C. coli*) による食中毒は、2006～2015 年の 10 年間で事件数は 3,500 件、患者数は約 22,000 名、死者数は 0 名と報告され、細菌性食中毒の病因物質別事件数で第 1 位となっている。(参照 64)

近年、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、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 月はやや減少、9～10 月に上昇する傾向となっている。(参照 64, 67)

なお、2006 年～2015 年に、人口動態統計において死因がカンピロバクター腸炎となっている死亡者数⁶は 4 名と報告されている。(参照 148)

(2) 重篤度

本症は、汚染された食品の摂取後 2～5 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、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ばしばある。本症の患者の多くは自然治癒し、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、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎である。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。疫学的データによれば、*C. jejuni* 感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率は 1/1,000～1/3,000 と考えられている。(参照 67, 149)

2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

国内のヒト臨床医療分野において分離されたカンピロバクター(*C. jejuni* 及び *C. coli*) のマクロライド系等の抗生物質に対する耐性率について、以下の報告がある。

- ① 1996～2000 年の国内の病院における感染性腸炎の調査において、海外由来を含む *C. jejuni* 及び *C. coli* をそれぞれ 243 及び 15 株分離し、*C. jejuni* 204 株の薬剤耐性試験を行ったところ、エリスロマイシン耐性率は 2.5%、オフロキサシン耐性率は 26.0%

⁶ 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類「A04.5 カンピロバクター腸炎」となっているもの。

であった。(参照 150)

- ② 2001～2003 年の調査において、ヒト下痢便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリ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 151)
- ③ 2005～2008 年に国内で発生した集団及び散発のカンピロバクター腸炎患者から分離されたカンピロバクター菌株の薬剤耐性に関する調査では、エリスロマイシン耐性率は *C. jejuni* で 0.7%と非常に低かったが、テトラサイクリン耐性率は 35.2%、フルオロキノロン耐性率は 33.3%であった。これに対し *C. coli* ではエリスロマイシン耐性率は 21.3%と高く、テトラサイクリン耐性率は 74.7%、フルオロキノロン耐性率は 62.7%であった。(参照 152)
- ④ 地方公共団体における 2012～2013 年のカンピロバクター属菌による下痢症（散発事例）の調査結果では、カンピロバクター下痢症患者から 174 株が分離された。薬剤感受性試験はホスホマイシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、ナリジクス酸及びエリスロマイシンの 5 種類の薬剤の感受性を調査した。ホスホマイシン耐性率は 11.5%、キノロン系抗菌性物質のオフロキサシン、ノルフロキサシン及びナリジクス酸の耐性率はそれぞれ 32.2、31.0 及び 32.8%で、エリスロマイシンにはほとんど耐性株 (2.9%) は認められなかった。(参照 153)
- ⑤ 地方公共団体における 2014～2015 年に分離された腸管由来カンピロバクターの薬剤感受性データでは、マクロライド系抗生物質クラリスロマイシン及びエリスロマイシンに対して耐性率はいずれも 1%を切っていた。それに対し、ホスホマイシンの耐性率は 32.8%、フルオロキノロン系のシプロフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシン及びトスフロキサシンの耐性率はいずれも 66%以上、レボフロキサシンの耐性率は 42.2%と、フルオロキノロン系薬剤への高い耐性率が報告されている。(参照 154)

3. 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）

(1) 治療方針及び第一選択薬

カンピロバクター感染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化学療法が必要である。カンピロバクター感染症に対して、抗菌性物質で治療されることはまれであるが、抗菌性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（クラリスロマイシン、ロキタマイシン等）が推奨されている。セファロスポリン系抗生物質に対し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。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（経口薬）がある。(参照 61, 63, 67, 68)

(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

カンピロバクター感染症が抗菌性物質で治療されることはまれであるが、マクロラ

イド系抗生物質は第一選択薬である。[VI. 2.]に記載したとおり、国内のヒト臨床分離株におけるエリスロマイシン耐性率は、長年にわたり低い値で安定している。(参照 61, 63, 67, 68)

また、上述（１）のとおり、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ほかにホスホマイシン（経口薬）も推奨されている。

VII. 食品健康影響評価

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

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

各評価に当たっては、原則として、表 41 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

表 41 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	「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。
		「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。

○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。
---	--------	--

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 DNA の突然変異である。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及び *C. jejuni* が豚から分離されることはまれであることから、豚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。一方、JVARM でも豚由来 *C. coli* で耐性が報告されており、マクロライド系抗生物質耐性カンピロバクターが選択される可能性はある。

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。*erm* 遺伝子を保有するカンピロバクターの報告はまれである。国内の豚及びスペインの鶏由来の *C. coli* から *ermB* 遺伝子保有株が検出されている。中国では、ヒト及び食用動物由来 *C. coli* の染色体上の MDRGI 又はプラスミド上に *ermB* 遺伝子が検出され、*C. jejuni* 標準株に *in vitro* で自然形質転換されたとの報告がある。中国での調査結果は、多種類の薬剤による長期的かつ過剰な選択圧によると推測される。このように多剤耐性遺伝子が集積する機構は不明であるが、各種抗菌剤の使用等により腸管内の正常細菌叢が乱れた中で、細菌間で耐性因子の伝播が起こり、耐性菌が選択される可能性が推測される（懸念は中程度）。

（2）ハザードとなり得る細菌の感受性分布

JVARM の調査結果において、豚から分離された *C. coli* におけるエリスロマイシンの耐性率は、調査を開始した 1999 年から 2014 年までの間に明らかな上昇はみられていないが、耐性率は 41.4～61.9%と比較的高く推移している（懸念は中程度）。

（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豚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講じられることとなる。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、適正使用の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。また、豚においては、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* はほとんど分離されない。

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）。

（４）発生評価の結果

発生評価の結果を表 42 に示した。

本製剤が豚に使用された場合にハザードが選択される可能性があり、国内の JVARM によるモニタリング調査において豚由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性率に明らかな上昇はみられていないが、比較的耐性率が高いことから、その程度は中等度であると考えた。

なお、国内における豚由来カンピロバクターの *erm* 遺伝子の保有状況については、現時点では不明な点が多い。発生リスクに影響を与える可能性もあることから、それに関する情報収集は重要であるとする。

表 42 発生評価の内容

区分	評価項目		カンピロバクター
発生評価	評価結果		中等度
	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい

3. 暴露評価について

（１）ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

カンピロバクターは豚の腸内に存在し、かつ、食肉中で生存が可能であることから、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でも増殖はしないが生残する。カンピロバクターにおいて、*ermB* 遺伝子を保有しているという報告はまれであり、マクロライド耐性遺伝子がヒトの病原菌に伝達される可能性は低いと考えられる（懸念は中程度）。

（２）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

豚が衛生的にと殺、解体、処理され、かつ豚肉が適切に衛生管理される限りにおいては、カンピロバクターによる豚肉の汚染は少なく、マクロライド耐性カンピロバクターによる汚染は更に少ないと考えられた。と畜場で採取された豚肝臓からはエリスロマイシン耐性 *C. coli* が分離されたが、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* の陽性率は低く、エリスロマイシン耐性株は報告されなかった（懸念は小さい）。

(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）

豚肉が適切に処理、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せるような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、他の食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぐこと、食材を十分に加熱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。また、豚肉の生食を禁止する規格基準の設定により、リスクは更に低くなったと考えられる（懸念は小さい）。

(4) 暴露評価の結果

暴露評価の結果を表 43 に示した。

ヒトが豚由来食品を介してハザードによる暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、その程度は低度と考えた。

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、それらに関する情報収集は重要であるとする。

表 43 暴露評価の内容

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

4. 影響評価について

(1) 当該疾病治療における重要度

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り、ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、「ランク I（きわめて高度に重要）」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）。

(2) 当該疾病の重篤性

カンピロバクター感染症については、食品を介した発生件数が多く、ギラン・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）。

(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）

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

いては、系統の異なる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要因はないものと考えられた（懸念は小さい）。

（４）影響評価の結果

影響評価の結果を表 44 に示した。

医療分野における現状を総合的に考慮すると、ハザードに起因する感染症に対するマクロライド系抗生物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中等度であると考えた。

表 44 影響評価の内容

区分	評価項目		カンピロバクター
影響評価	評価結果		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

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 45 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 45 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する。

表 45 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。

(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豚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。

発生評価においては、1999～2015 年の国内の JVARМ によるモニタリング調査において、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* は豚からほとんど分離されない。豚由来 *C. coli* のマクロライド系抗生物質に対する耐性率のデータは、明らかな上昇はみられていないが、比較的耐性率が高いことから、「中等度」と判断した。

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、当該細菌の豚肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策等により感染が予防できること等から、「低度」と判断した。

影響評価においては、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いて「ランク I（きわめて高度に重要）」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いえないこと、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」と判断した。

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、ハザードによるリスクは中等度と判断した（表 46）。

表 46 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			中等度
	各項目の評価	①発生評価（スコア）	中等度(2)
		②暴露評価（スコア）	低度(1)
		③影響評価（スコア）	中等度(2)
	(スコア合計)		(5)

6. 食品健康影響評価について

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点でのガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

(1) 評価対象動物用医薬品が豚に使用された結果として、ハザードが選択され、豚由来

の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると考えた。

- (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とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えるため、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。

VIII. その他の考察

今回の評価結果においては、リスクの程度は中等度としたが、評価対象動物用医薬品について、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。

あわせて、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 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 155) の「VIII. その他の考察」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。

評価対象動物用医薬品は、承認後、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえたリスク評価が必要とされることから、承認後のリスク管理状況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た上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、医薬品医療機器等法に基づく再審査時のみならず必要に応じ、それらの情報に基づき改めて評価を実施することが必要であると考ええる。

＜別紙 検査値等略称＞

略称	名称
C _{max}	血（漿）中最高濃度
CDC	米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）
CLSI	臨床検査標準協会（Clinical and Laboratory Standards Institute）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EU	欧州連合（European Union）
FDA	米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration）
HACCP	危害分析重要管理点（Hazard Analysis and Critical Control Point）
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング（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（liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
LSC	液体シンチレーションカウンター（liquid scintillation counting）
MDRGI	多剤耐性遺伝子が集積する領域（multidrug resistant genomic island）
MIC	最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration）
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MLST	multilocus sequence typing
NARMS	全米薬剤耐性菌監視システム（National Antimicrobial Resistance Monitoring System）
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動（pulsed-field gel electrophoresis）
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
USDA	米国農務省（United States Department of Agriculture）

<参照>

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康影響に関する評価指針. 2004.
2. 食品安全委員会. 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. 2014.
3. 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）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2012.
4. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2015.
5. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）. 2017.
6. メリアル・ジャパン株式会社. ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書. (未公表)
7. メリアル・ジャパン株式会社. ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請概要. (未公表)
8. EMA. Zactran, EPAR-Procedural steps taken and scientific information after the authorization, 2016.
9. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ガミスロマイシン（第2版）. 2016.
10. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報（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（2007～2015年度）. http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai_re.pdf (accessed 2017-2-14)
11. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152 of Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
12. FDA/CVM. U.S. Tulathromycin solution for parenteral injection microbiological effects on bacteria of human health concern. 2004.
13. FDA/CVM. Freedom of information summary- Original new animal drug application NADA 141-328. Zactran Gamithromycin – Injectable solution – Beef and non-lactating dairy cattle. 2011.
14. EMA. Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. 2011.
15. EMA/CVMP. CVMP assesment report for ZACTRAN for pigs. (EMEA/V/C/000129/X/0027) International non-proprietary name: gamithromycin. 2015.
16. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.
17. メリアル・ジャパン株式会社. ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 12-1. (未公表)
18. メリアル・ジャパン株式会社. ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15-1. (未公表)
19. メリアル・ジャパン株式会社. ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料

- 12-3. (未公表)
20. メリアル・ジャパン株式会社. ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15-2. (未公表)
21. メリアル・ジャパン株式会社. ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 12-2. (未公表)
22. メリアル・ジャパン株式会社. ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15-3. (未公表)
23. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39: 577-85.
24. Yao J, Moellering Jr R, Chapter 116. Antibacterial agents, in *Manual of Clinical Microbiology* 7th ed., M PR, B EJ, P MA, T FC, Y RH, Eds. 1999, ASM Press: Washington DC. p. 1474-504.
25. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol.* 2003;330: 1005-14.
26. 動物用抗菌剤研究会編. 最新データ動物用抗菌剤マニュアル第 2 版. 2013. 株式会社インターズー: 東京.
27. メリアル社. Microbiology safety expert report for GAMITHROMYCIN MERRIAL 150mg/ml solution for injection. 2007. (未公表)
28. メリアル社. Minimum inhibitory concentration (MIC) determination of gamithromycin against target animal pathogens from pigs. in PR&D Study number 0290701. (未公表)
29. メリアル社. Minimum inhibitory concentration (MIC) determination of gamithromycin against target animal pathogens from pigs in Japan. in PR&D Study number 0307801. (未公表)
30. メリアル社. Minimum inhibitory concentration (MIC) determination of gamithromycin against 18 *Campylobacter coli* isolates from the feces of pigs from Japan. in PR&D Study number 0310501. (未公表)
31. メリアル社. Determination of co- and cross-resistance between gamithromycin and a panel of 13 antimicrobial agents against 52 foodborne commensal and pathogenic isolates from the gastrointestinal tract of pigs. in PR&D Study number 0294101. (未公表)
32. 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: 294-8.
33. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43: 2823-30.
34. 小原康治. 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向. *日本化学療法学会雑誌.* 2000;48(3):169-90.
35. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 2009;4: 189-200.
36. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. *Front Microbiol.* 2011;2:1-8. <http://faculty.washington.edu/marilynr/>.
37. 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肺炎球菌の分子解析による評価. *Jpn J Antibiot.* 2004;57:425-37.
38. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, *et al.* *In vitro* microbiological

- characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. *J Antibiot (Tokyo)*. 2004;57: 280-8.
39. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. *J Vet Med Sci*. 2006;68: 1109-11.
 40. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agent Chemother*. 2001;45: 1-12.
 41. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2002;34: 482-92.
 42. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination of macrolide-resistant group A streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50: 2903-11.
 43. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53: 343-53.
 44. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55: 3226-30.
 45. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis*. *J Bacteriol*. 1980;141: 1366-74.
 46. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in *Streptococcus faecalis* that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid. *J Bacteriol*. 1981;145: 494-502.
 47. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using transposon Tn917 as an insertional mutagen. *J Bacteriol*. 1984;158: 777-83.
 48. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative transposon Tn916. *J Bacteriol*. 1988;170: 3046-52.
 49. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A Streptococcus. *J Infect Dis*. 2003;188: 1898-908.
 50. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mef(A)* elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55: 445-51.
 51. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. *Streptococcus pneumoniae* transposon Tn1545/Tn6003 changes to Tn6002 due to spontaneous excision in circular form of the *erm(B)*- and *aphA3*-containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56: 5994-7.
 52. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *cfr* in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1697-706.
 53. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. *J Bacteriol*. 1990;172:949-955.

54. Horrocks SM, Anderson RC, Nisbet DJ, Ricke SC. Incidence and ecology of *Campylobacter jejuni* and *coli* in animals. *Anaerobe*. 2009;15:18-25.
55. メリアル社. Comparative antibacterial activity of ML-1,709,460 and 10 other antimicrobial agents against bovine enteric bacteria: determination of minimum inhibitory concentration (MIC). in Meril Study Number PR&D 0122501. (未公表)
56. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第 47 章 抗微生物薬. リネゾリド, in グッドマン・ギルマン薬理書 [下], 高折修二、福田英臣、赤池昭紀監訳, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p. 1601-3.
57. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第 47 章 抗微生物薬. クロラムフェニコール, in グッドマン・ギルマン薬理書 [下], 高折修二、福田英臣、赤池昭紀, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p. 1582-8.
58. Wang Y, Zhang W, Wang J, Wu C, Shen Z, Fu X, Yan Y, Zhang Q, Schwarz S, Shen J. Distribution of the multidrug resistance gene *cfr* in *Staphylococcus* species isolates from swine farms in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3):1485-90.
59. 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重要度のランク付けについて. 2006.
60. Heymann D. *Campylobacter* Enteritis, in *Control of Communicable Diseases Manual*. 19th ed. 2008, Washington, DC: American Public Health Association. p. 94-7.
61. 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. In: 抗菌薬使用のガイドライン. 2005;129-133.
62. 日本感染症学会/日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(1):1-109.
63. 日本感染症学会/日本化学療法学会, 編. 感染症治療ガイドライン 2015. —腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64: 31-65.
64. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況 (2006 ~ 2015 年) . http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/shokuhin/syokuchu/04.html (accessed 2016-4-24).
65. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 (2004 ~ 2014 年) . <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html> (accessed 2017-2-14).
66. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 (2015 年 8 月 ~ 2017 年 1 月) . <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/511-surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html> (accessed 2017-2-14)
67. 感染症情報センター. 国立感染症研究所. 感染症の話. カンピロバクター感染症. 2005;7(19):11-3. <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2005/idwr2005-19.pdf> (accessed 2016-11-22).
68. 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.
69. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 食品媒介性病原細菌・指標細菌の薬剤耐性調査 (健康家畜由来細菌のモニタリング) の結果 (平成 11~27 年度) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html (accessed 2016-12-2).
70. Jensen L, Aarestrup F. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45: 371-2.
71. Yan W, Taylor D. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35: 1989-96.
72. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *ddl1* with 90-bp repeat sequences located on

- the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2000;6: 91-8.
73. Niwa H, Chuma T, Okamoto K, Itoh K. Rapid detection of mutations associated with resistance to erythromycin in *Campylobacter jejuni/coli* by PCR and line probe assay. Int J Antimicrob Agents. 2001;18: 359-64.
 74. Vacher S, Ménard A, Bernard E, Mégraud F. PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis for Detection of Point Mutations Associated with Macrolide Resistance in *Campylobacter* spp. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47: 1125-8.
 75. Gibreel A, Kos V, Keelan M, Trieber C, Levesque S, Michaud S, *et al*. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49: 2753-9.
 76. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother. 2006;58:243-55.
 77. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from swine. Int J Food Microbiol. 2008;128: 325-8.
 78. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum P, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, *et al*. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44: 3395-401.
 79. Lim S, Moon D, Chae M, Kim HJ, Nam H, Kim S, *et al*. Macrolide resistance mechanisms and virulence factors in erythromycin-resistant *Campylobacter* species isolated from chicken and swine feces and carcasses. J Vet Med Sci. 2016;in press.
 80. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J, *et al*. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58: 5405-12.
 81. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, *et al*. Report of ribosomal RNA methylase gene *erm*(B) in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother. 2014;69: 964-8.
 82. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Quesada A, Palomo G, Domínguez L, Porrero C. Description of an *erm*(B)-carrying *Campylobacter coli* isolate in Europe. J Antimicrob Chemother. 2016;71:841-7.
 83. 川西路子, 小池良治, 比企基高, 佐々木貴正, 浅井鉄夫, 黒田誠, *et al*. 平成 26 年度食品安全確保推進研究事業. 食品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対応に関する研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 家畜由来薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究 (平成 27(2015)年 3 月) . <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201426008A> (accessed 2017-3-10).
 84. Lin J, Overbye M, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46: 2124-31.
 85. Pumbwe L, Piddock L. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. FEMS Microbiol Lett. 2002;206: 185-9.
 86. Mamelli L. A phenylalanine-arginine β -naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. Int J Antimicrob Agents.

- 2003;22: 237-41.
87. Randall L, Ridley M, Cooles S, Sharma M, Sayers R, Pumbwe L, *et al.* Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52: 507-10.
 88. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an in vitro-selected multidrug-resistant mutant. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;267: 89-94.
 89. メルク社. Frequency of spontaneous resistance to L-709,480, azithromycin and iso-azithromycin in *Staphylococcus aureus* ATCC29213 and *Pasteurella haemolytica* MB5200: Memorandum. (未公表)
 90. Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang Y-J, Zhang Q. Macrolide usage on emergence of erythromycin-resistant *Campylobacter* isolates in chickens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(5):1678-86.
 91. Hao H, Sander P, Iqbal Z, Wang Y, Cheng G, Yuan Z. The risk of some veterinary antimicrobial agents on public health associated with antimicrobial resistance and their molecular basis. *Front Microbiol.* 2016;7(1626):1-11.
 92. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, O'Halloran F, *et al.* Integronlike structures in *Campylobacter* spp. of human and animal origin. *Emerg Infect Dis.* 2000;6: 50-5.
 93. Engberg J, Aarestrup F, Taylor D, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis.* 2001;7: 24-34.
 94. Kim J-S, Carver D, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72: 1316-21.
 95. FDA. National Antimicrobial Resistance Monitoring System – Enteric Bacteria (NARMS): Integrated Report 2014. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2016. <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/ucm059103.htm> (accessed 2017-2-14).
 96. Bywater R, Deluyker H, Deroover E, de Jong A, Marion H, McConville M, *et al.* A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:744-54.
 97. de Jong A, Bywater R, Butty P, Deroover E, Godinho K, Klein U, *et al.* A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:733-44.
 98. de Jong A, Thomas V, Simjee S, Godinho K, Schiessl B, Klein U, *et al.* Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:638-51.

99. EFSA. The Community Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in the European Union in 2004-2007. EFSA Journal. 2010;8(4):1309.
100. EFSA. The Community Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in the European Union in 2008. EFSA Journal. 2010;8(7):1658.
101. EFSA, ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. EFSA Journal. 2011;9(7): 2154.
102. EFSA, ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal. 2012;10(3):2598.
103. EFSA, ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2011. EFSA Journal. 2013;11(5):3196.
104. EFSA, ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. EFSA Journal. 2014;12(3):3590.
105. EFSA, ECDC. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013. EFSA Journal. 2015;13(2):4036.
106. EFSA, ECDC. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. EFSA Journal. 2017;15(2):4694.
107. Qin S-S, Wu C-M, Wang Y, Jeon B, Shen Z-Q, Wang Y, *et al*. Antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* isolated from pigs in two provinces of China. Int J Food Microbiol. 2011;146: 94-8.
108. Chee-Sanford, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin Y-F, Yannarell AC, *et al*. Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. J Environ Qual. 2009;38:1086-108.
109. Hviistendahl M. China takes aim at rampant antibiotic resistance. Science. 2012;336: 795.
110. Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X., Stedtfeld RD, *et al*. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(9):3435-40.
111. Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347: 704.
112. Sullivan Å, Edlund C, Nord C. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. Lancet Infect Dis. 2001;1:101-14.
113. 農林水産省. 食料需給表 (平成 26 年) . <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001150436> (accessed 2016-11-22).
114. 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.
115. Stern N, Kazmi S, Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. Foodborne Bacterial Pathogens, ed. Doyle MP. 1989, New York: Marcel Dekker Inc. 71-110.
116. FDA. Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. 2nd ed. *Campylobacter jejuni*. 2012.
117. Altekruze S, Stern N, Fields P, Swerdlow D. *Campylobacter jejuni* — an emerging foodborne pathogen. Emerg Infect Dis. 1999;5:28-35.

118. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002.
119. Snelling W, Matsuda M, Moore J, Dooley J. *Campylobacter jejuni*. Lett Appl Microbiol. 2005;41: 297-302.
120. Balamurugan S, Nattress F, Baker L, Dilts B. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival. Food Microbiol. 2011;28: 1003-10.
121. 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: 27-32.
122. Lake R, Hudson A, Cressey P, Gilbert S. Risk Profile: *Campylobacter jejuni/coli* in poultry (whole and pieces). 2003.
123. Nicholson F, Groves S, Chambers B. Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. Bioresour Technol. 2005;96: 135-43.
124. Haruna M, Sasaki Y, Murakami M, Mori T, Asai T, Ito K, *et al*. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from beef cattle and pigs in Japan. J Vet Med Sci. 2013;75(5):625-8.
125. Hao H, Dai M, Wang Y, Peng D, Liu Z, Yuan Z. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2009;15: 239-44.
126. Zeitouni S, Collin O, Andraud M, Ermel G, Kempf I. Fitness of macrolide resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2012;18(2):101-8.
127. Nielsen EM, Engberg J, Madsen M. Distribution of serotypes of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from Danish patients, poultry, cattle and swine. FEMS Immunol Med Microbiol. 1997; 19:47-56.
128. Hopkins KL, Desai M, Frost JA, Stanley J, Logan JM. Fluorescent amplified fragment length polymorphism genotyping of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains and its relationship with host specificity, serotyping, and phage typing. J Clin Microbiol. 2004; 42:229-235.
129. Nielsen EM, Fussing V, Engberg J, Nielsen NL, Neimann J. Most *Campylobacter* subtypes from sporadic infections can be found in retail poultry products and food animals. Epidemiol Infect. 2006; 134:758-67.
130. Deng F, Shen J, Zhang M, Wu C, Zhang Q, Wang Y. Constitutive and inducible expression of the rRNA methylase gene *erm(B)* in *Campylobacter*. Antimicrob Agents Chemother. 2105;59:6661-4.
131. 厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則の一部を改正する省令の公布等について（平成 26 年 5 月 12 日付け食安発 0512 第 3 号）.
132. 厚生労働省. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について（平成 27 年 6 月 2 日付け食安発 0602 第 1 号）.
133. 熱田純子, 黒崎守人, 高橋起男, 川瀬遵. 島根県における食肉のカンピロバクターとサルモネラの汚染状況及びヒト由来株との関連性について. 島根県保健環境科学研究所報. 2009; 51: 52-6.
134. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査（平成 18～27 年）. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/01.html (accessed 2016-11-25)
135. 齊藤志保子, 八柳潤, 今野貴之. 秋田県における食中毒起因菌の侵淫実態と分離株の性状に関する調

- 査研究. 秋田県健康環境センター年報. 2006; 2:49-56.
136. 濱崎光宏, 村上光一, 野田多美枝, 堀川和美, 竹中重幸, 石黒靖尚. 平成 18 年度収去食品中の食中毒細菌検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2007; 34: 96-8.
 137. 中村祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 19 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2008; 35: 105-7.
 138. 鈴木穂高, 山本茂貴. 日本とヨーロッパ各国の食品の食中毒菌汚染実態の比較. —「食品の食中毒菌汚染実態調査」の結果の有効活用—. 国立医薬品食品衛生研究所報告. 2011; 129: 118-28.
 139. 市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 20 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2009; 36: 110-2.
 140. 江藤良樹, 市原祥子, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 21 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2010;37: 86-8.
 141. 江藤良樹, 市原祥子, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 22 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2011; 38: 81-4.
 142. 市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 23 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2012; 39: 93-6.
 143. 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, *et al.* 家畜および市販挽き肉における *Acrobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2004; 57: 393-7.
 144. 食品安全委員会. 平成 25 年度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報告書. 2014.
 145. Robinson D. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. BMJ. 1981;282: 1584.
 146. Black R, Levine M, Clements M, Hughes T, Blaser M. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. J Infect Dis. 1988;157: 472-9.
 147. 厚生労働省. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について（平成 24 年 6 月 25 日付け食安発 0625 第 1 号）.
 148. 厚生労働省. 人口動態統計（平成 16 ～ 27 年）. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/OtherList.do?bid=000001041646&cycode=7> (accessed 2017-3-3).
 149. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書 鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ. 2009.
 150. 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文, *et al.* 『感染性腸炎の最近の動向』:1996～2000 年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. 2002;76: 355-68.
 151. 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. 感染症学雑誌. 2005;79: 169-75.
 152. 国立感染症研究所. 感染症情報センター(IASR). わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況、2005～2008—カンピロバクター・レファレンスセンター. 2010;31(359):15-7. <http://idsc.nih.gov/iasr/31/359/dj3599.html> (accessed 2017-2-27).
 153. 広島県保健環境センター. カンピロバクター感染症の患者等から分離された菌株の薬剤耐性（当センター — 解 析 分 — ）. 2013. <http://www.pref.hiroshima.lg.jp/soshiki/25/bu-biseibutu1-campylobacter-yakuzai-kaiseki.html> (accessed 2017-2-27).

154. 広島市医師会だより. カンピロバクター腸炎増加の季節です！～年間検出数と薬剤感受性の最近の傾向～. 2015.
155. 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耐性菌に関する食品健康影響評価. 2010.

ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成29年6月14日～平成29年7月13日
2. 提出方法 郵送、インターネット、ファックス
3. 提出状況 ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。