

(案)

家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2017年11月

食品安全委員会
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○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	3
要 約	5
I. 評価の経緯及び範囲等	6
1. はじめに	6
2. 経緯	6
(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品	6
(2) 評価の範囲	6
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	7
II. ハザードの特定に関する知見	8
1. 評価対象テトラサイクリン (TC) 系抗生物質の名称、化学構造等	8
(1) 名称、化学構造等	8
(2) 有効成分の系統	9
(3) 使用方法、規制・使用状況等	10
(3) 使用状況	14
2. TC 系抗生物質の海外における規制・評価状況等	16
(1) WHO	16
(2) 米国	17
(3) 欧州	17
(4) 豪州	17
3. 対象家畜における TC 系抗生物質の生体内薬物動態	17
4. 抗菌活性	18
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	18
(2) 抗菌スペクトル<別紙参考③>	19
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布及び耐性率<別紙参考④>	19
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する TC 系抗生物質の MIC 分布及び耐性率<別紙参考⑤、⑥>	19
5. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子について	22
(1) 耐性の基本的機序	22
(2) 耐性遺伝子の分布と伝達	24
6. 関連するヒト用抗菌性物質について（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）	26
(1) TC 系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性	26
(2) TC 系抗生物質の医療分野における重要度	29
7. ハザードの特定に係る検討	30
(1) TC 系抗生物質で治療可能な主要感染症<別紙参考①、⑦、⑧、⑨>	30
(2) 黄色ブドウ球菌による感染症	31

(3) 常在菌による感染症の検討	32
8. ハザードの特定	33
<参照>	36
<別紙参考>	39

＜審議の経緯＞

2003 年 12 月 8 日 農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（15 消安第 3979 号）
 2003 年 12 月 11 日 第 23 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2013 年 3 月 7 日 関係資料の接受
 2017 年 9 月 4 日 第 11 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
 2017 年 11 月 6 日 第 12 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から	

(2017 年 1 月 6 日まで)	(2017 年 1 月 7 日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	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＞

(2017 年 9 月 30 日まで)		(2017 年 10 月 1 日から)	
吉川 泰弘（座長）		（座長）	
田村 豊（座長代理）		（座長代理）	
浅井 鉄夫	佐々木一昭	浅井 鉄夫	佐々木一昭
荒川 宜親	菅井 基行	荒川 宜親	菅井 基行
今田 千秋	砂川 富正	今田 千秋	砂川 富正
植田富貴子	戸塚 恭一	植田富貴子	田村 豊
甲斐 明美	豊福 肇	岡村 雅史	筒井 敦子
		甲斐 明美	豊福 肇

＜第 11 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 12 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

飼料添加物として指定されている抗菌性物質であるテトラサイクリン系抗生物質が飼料に添加され家畜に給与された場合及びテトラサイクリン系抗生物質が動物用医薬品として家畜に投与された場合に選択される薬剤耐性菌に**関する評価を**~~ついて~~、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

[以下調査会終了後適宜作成]

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

本評価は、農林水産省から要請があった家畜に使用するテトラサイクリン（以下「TC」という。）系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、「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、「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、評価を行ったものである。（参照0-1）[食安委_評価指針_2004]

2. 経緯

（1）評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品

2003年12月8日に、農林水産省から、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。以下「飼料安全法」という。）第2条第3項の規定に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質について、それらが飼料添加物として飼料に添加され、家畜等に給与された場合及び医薬品、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¹（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第14条第1項の規定に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が医薬品医療機器等法及び獣医師法（昭和24年法律第186号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与された場合に、選択される薬剤耐性菌について食品健康影響評価の要請がなされた。

（2）評価の範囲

本評価書は、[I. 2.（1）]の評価対象飼料添加物及び動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、TC系抗生物質を家畜に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又は喪失する可能性及びその程度について評価を行ったものである。

TC系抗生物質は、家畜（牛、豚及び鶏）の飼養及び水産動物の養殖過程において使用される。水産動物はその飼養形態、水産食品の生産・加工工程、ハザードの検討対象となる細菌等が家畜とは異なることから、評価の対象は家畜由来の畜産食品が介在する場合のものとした。

¹ 薬事法は平成26年11月25日に医薬品、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改正された。

3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方

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、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、各種の知見によって、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きた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。日本国内の動物由来我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性菌モニタリングシステム

（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。

² ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、TC 系抗生物質を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

II. ハザードの特定に関する知見

1. 評価対象テトラサイクリン(TC)系抗生物質の名称、化学構造等

(1) 名称、化学構造等

評価対象の TC 系抗生菌性物質は、飼料添加物としてはアルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン（以下「(OTC-Q)という。」）及びクロルテトラサイクリン（以下「(CTC)という。」）の2成分が指定されており、動物用医薬品としては OTC-Q、オキシテトラサイクリン（以下「(OTC)という。」）、塩酸オキシテトラサイクリン（以下「(OTC-HCl)という。」）、塩酸クロルテトラサイクリン（以下「(CTC-HCl)という。」）、塩酸ドキシサイクリン（以下「(DOXY-HCl)という。」）の5成分がある。それぞれの名称、化学構造等を表 1-1～1-3 に示した。（参照 0）[抄録]

表 1-1 オキシテトラサイクリン (OTC)、塩酸オキシテトラサイクリン (OTC-HCl) 及びアルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン (OTC-Q) の概要

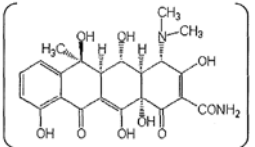
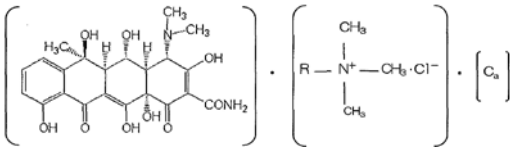
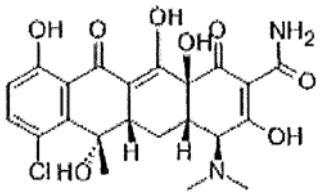
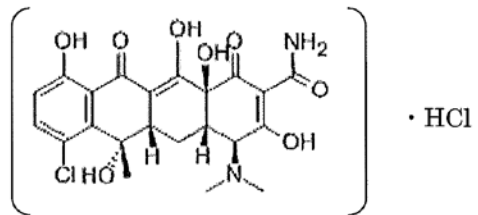
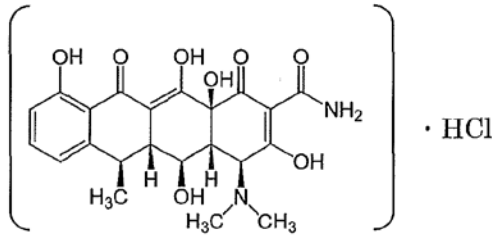
一般名	オキシテトラサイクリン	塩酸オキシテトラサイクリン	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン
英名	Oxytetracycline	Oxytetracycline hydrochloride	Alkyltrimethylammonium calcium oxytetracycline
化学名	オキシテトラサイクリン	オキシテトラサイクリン塩酸塩	オキシテトラサイクリンアルキルトリメチルアンモニウムカルシウム塩
IUPAC 英名	<確認中>	<確認中>	<確認中>
CAS 番号	79-57-2	<確認中>	<確認中>
分子式	$C_{22}H_{24}N_2O_9$	<確認中>	<確認中>
分子量	460.43	<確認中>	<確認中>
構造式		<確認中>	

表 1-2 クロルテトラサイクリン (CTC) 及び塩酸クロルテトラサイクリン (CTC-HCl) の概要

一般名	クロルテトラサイクリン	塩酸クロルテトラサイクリン
英名	Chlortetracycline	Chlortetracycline hydrochloride
化学名	クロルテトラサイクリン	クロルテトラサイクリン塩酸塩
IUPAC 英名	<確認中>	<確認中>
CAS 番号	57-62-5	64-72-2
分子式	$C_{22}H_{23}ClN_2O_8$	$C_{22}H_{23}ClN_2O_8 \cdot HCl$
分子量	478.89	515.346

構造式		
-----	---	--

1
2 表 1-3 塩酸ドキシサイクリン (DOXY-HCl) の概要

一般名	塩酸ドキシサイクリン
英名	Doxycycline hydrochloride
化学名	ドキシサイクリン塩酸塩
IUPAC 英名	<確認中>
CAS 番号	10592-13-9
分子式	$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$
分子量	480.901
構造式	

3 4 (2) 有効成分の系統

5 TC 系抗生物質は 3 世代に分類することができる。第 1 世代は TC、OTC、CTC 等の天然
6 型、第 2 世代はドキシサイクリン (DOXY) やミノサイクリン (MINO) 等の半合成型で、
7 より脂肪親和性が高く胃腸から吸収されやすい。第 3 世代は新たに命名されたグリシルサ
8 イクリン系に分類され、古い世代の TC 系抗生物質に対して耐性を持つ菌株にも効果があ
9 る新規の拡張型 (novel extended-spectrum class) 抗抗生物質である。(参照 11) [Chopra_2001]

【事務局より】

後述の[6. (1) ①] で TC 系の世代に言及していることに、浅井専門委員から、初めの方の系統に関する箇所について記載した方がよいとの御指摘をいただいたため、本項に追記しました。御確認ください。

10 11 ① 有効成分の系統 (第 1 及び第 2 世代 TC)

12 OTC 及び CTC 及び テトラサイクリン (以下「TC」という。) は、TC 系の広域スペク
13 トラム抗生物質であり、る。OTC 及び CTC はそれぞれ *Streptomyces rimosus* 及び
14 *Streptomyces aureofaciens* によって産生される。TC は CTC の脱タロル体であり、CTC
15 から半合成的に作られる。OTC 及び CTC 及び TC は世界各国でヒト用及び動物用医薬
16 品として長い使用経験を有する。(参照 1-1, 1-2, 1-3) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016][グッドマ
17 ン・ギルマン_2013][JECFA_1995]

18 ドキシサイクリン (以下「DOXY」という。) は、OTC 又は TC から化学的に誘導して
19 得られた TC 系の抗生物質である。(参照 1-2, 1-4) [グッドマン・ギルマン_2013][食安委_DOXY 評

価書_2012]

国内では、動物用医薬品としては、牛、豚、鶏、魚類等を対象に~~アルキルトリメチルア
ンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン~~（以下「~~OTC-Q~~」という。）、~~OTC~~、~~塩酸~~
~~OTC~~（以下「~~OTC-HCl~~」という。）、~~塩酸 CTC~~（以下「~~CTC-HCl~~」という。）及び DOXY-HCl
の飼料添加剤、注射剤等が承認されており、飼料添加物としては OTC-Q 及び CTC が指定
されている。また、ヒト用医薬品として、~~OTC-HCl~~、~~塩酸 TC~~（以下「~~TC-HCl~~」という。）、
及び~~DOXY-HCl~~ の外用剤、経口~~投与~~剤、注射剤等が使用されている。（参照 0, 1-1, 1-2, 1-3,
1-4）[抄録] [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016] [グッドマン・ギルマン_2013] [JECFA_1995] [食安委_DOXY
評価書_2012]

~~国内のヒト用としては、このほか、この TC 系抗生物質として、国内のヒト用医薬品とし
て、塩酸 TC (TC-HCl)、塩酸デメチルクロールテトラサイクリン (DMCTC-HCl) 及び塩酸~~
~~ミノサイクリン (以下「MINO-HCl」という。) 及び塩酸デメチルクロールテトラサイクリン~~
~~(以下「DMCTC-HCl」という。)~~がある。（参照 0）[抄録]

~~これらの~~TC 系抗生物質は抗菌スペクトルの広い静菌的薬剤で、リケッチア、クラミジ
ア、マイコプラズマ、放線菌などにも有効であり、クラミジア、マイコプラズマ及びリケ
ッチアの感染に対しては第一選択薬となっている。（参照 0, 52）[抄録] [細川直登_2006]

なお、農薬として、OTC がグラム陽性及び陰性菌、マイコプラズマなど広範囲に抗菌作
用を示すことが明らかとされ、日本において 1957 年に初回登録されている。（参照 1-1）[食
安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016]

② 関連する系統（第 3 世代 TC）

TC 耐性菌に対しても効力を持つ新しいグリシルサイクリン系~~抗生物質（第 3 世代 TC）~~
~~抗生物質~~として、MINO の誘導体であるチゲサイクリン（以下「TGC」という。）が開発
され、ヒト用医薬品として米国で 2005 年に、欧州連合（EU）で 2006 年に承認され、日
本~~国内~~でも 2012 年 9 月に承認された。（参照 0）[抄録] TGC は動物用医薬品としては
使用されていない。

TGC は静菌的に抗菌作用を示し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコ
マイシン耐性腸球菌（VRE）などの多剤耐性グラム陽性菌のほか、基質特異性拡張型 β-
ラクタマーゼ（ESBL）産生のグラム陰性菌にも抗菌活性を示し、広域な抗菌スペクトル
を有す。（参照 62-2）[JSC_TGC 適正使用_2014]

（3）使用方法、規制・使用状況等

① 動物用医薬品の使用方法、規制等<別紙参考①>

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。
以下「使用規制省令」という。）により、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を使
用する際の対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間等が規定されている。

評価対象~~であとなる~~ TC 系抗生物質を有効成分とする動物用医薬品は、家畜の呼吸器病
や下痢症等に使用される。使用規制省令に基づく対象動物及び投与経路並びに承認薬の有
効菌種は表 23 のとおりである。（参照 1-5）[動薬検_DB]

表 2-9 OTC、CTC 及び DOXY 製剤の使用法等¹⁾

評価対象成分	投与経路 2)	対象動物			有効菌種												
					グラム陽性菌				グラム陰性菌							その他	
		牛	豚	鶏 (産卵鶏を除く。)	豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	コリネバクテリウム	パストレラ	ボルデテラ	アビバクテリウム (ヘモフィルス)	アクチノバチルス (ヘモフィルス)	カンピロバクター	大腸菌	サルモネラ	マイコプラズマ	ウレアプラズマ
OTC-Q	経口	○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
OTC	経口	○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	注射	○	○		○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
OTC-HCl	経口	○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	注射	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	注入・挿入	○				○	○	○					○				
CTC-HCl	経口	○	○	○		○	○		○	○	○			○	○	○	
	注入・挿入	○	○			○	○	○						○	○		
DOXY-HCl	経口		○	○		○						○		○		○	

1) 現在承認薬のない剤型がある。

2) 経口には飼料添加剤、飲水添加剤及び強制経口投与剤、注入・挿入には乳房注入剤及び子宮・膈内投与剤がある。

~~3) 産卵鶏を除く。~~

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。

TC 系抗生物質製剤について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。

<確認中>

① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用すること。

② 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。

③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。

④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、週余にわたる連続投与は行わないこと。

⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。(参照 1-6) **【農水省_慎重使用】**

② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

a. 対象飼料及び添加量

TC 系抗生物質は、飼料安全法第 2 条第 3 項の規定に基づき、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 1976 年に飼料添加物に指定された。その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等については、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号。以下「成分規格省令」という。）により規定されている。同省令の別表第 1 の飼料に定められた量（表 3-9）を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用できない。また、搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前 7 日間の牛（生後おおむね 6 月を超えた肥育牛を除く。）、豚、鶏又はうずらに使用してはならない。

~~OTC-Q 及びの添加が認められている飼料の種類及び添加量は、表 3-9 のとおり限定されている。また、CTC の添加が認められている飼料の種類及び添加量は、表 3-9 のとおり限定されている。~~

飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は、独立行政法人農林水産消費安全技術センター（FAMIC）が飼料製造業者に対して行う立入検査の際に行われており、農場における OTC-Q 又は CTC 添加飼料の家畜への使用制限については、各都道府県が遵守を確認することとなっている。（参照 0）[\[抄録\]](#)

表 3-9 TC 系抗菌性飼料添加物の対象飼料及び添加量

対象飼料の添加量 (g 力価/トン)	鶏（ブロイラーを除く。）用 ¹⁾	ブロイラー用 ²⁾	豚用 ³⁾	牛用 ⁴⁾	
	幼すう用 中すう用	前期用	ほ乳期用	ほ乳期用	幼齢期用
OTC-Q	5～55	5～55	5～70	20～50	20～50
CTC	10～55	10～55	-	10～50	10～50

1) 幼すう用－ふ化後おおむね 4 週間以内の鶏用飼料、中すう用－ふ化後おおむね 4 週間を超え 10 週間以内の鶏用飼料

2) 前期用－ふ化後おおむね 3 週間以内のブロイラー用飼料、後期用－ふ化後おおむね 3 週間を超え食用としてと殺する前 7 日までのブロイラー用飼料

3) ほ乳期用－体重がおおむね 30 kg 以内の豚用飼料

4) ほ乳期用－生後おおむね 3 月以内の牛用飼料、幼齢期用－生後おおむね 3 月を超え 6 月以内の牛用飼料

注) 産卵中の鶏又はうずら並びに食用を目的としてと殺する前 7 日間の鶏又はうずらに使用してはならない。抗菌性飼料添加物のうずら用飼料への使用は鶏用に準じて行われているが、OTC-Q 及び CTC のうずら用飼料への使用実態はない。（参照 0）[\[抄録\]](#)

b. 同一飼料に添加することのできる抗菌性飼料添加物及び添加量

抗菌性飼料添加物は、成分規格省令の別表第 1 の 1 (2) において、以下の表 4-2 に示す 4 つの区分に分類されている。表の同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならないとされており、OTC-Q 及び CTC は第 3 及び第 4 欄の抗菌性飼料添加物と同一飼料に併用してはならない。

1 表 4-9 飼料一般の製造の方法の基準における同一飼料に用いてはならない抗菌性飼料添
2 加物

区分	飼料添加物
第1欄	アンプロリウム・エトパペート、アンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリン、サリノマイシンナトリウム、センデュラマイシンナトリウム、デコキネート、ナイカルバジン、ナラシン、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム
第2欄	クエン酸モランテル
第3欄	亜鉛バシトラシン、アビラマイシン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、エフロトマイシン、エンラマイシン、クロルテトラサイクリン、ノシヘプタイド、バージニアマイシン、フラボフォスフォリボール、リン酸タイロシン
第4欄	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ピコザマイシン、硫酸コリスチン

(成分規格省令より)

表 4-9 について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、OTC-Q ~~又は及び~~ CTC と併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、以下の表 5-9 のとおりである。

表 5-9 飼料添加物である TC 系抗生物質と併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量
(飼料 1 トン当たりの有効成分量)

飼料添加物名	単位	鶏(ブロイラーを除く。)用	ブロイラー用		豚 用		牛 用		
		幼すう用 中すう用	前期用	後期用	1子豚期用	子豚期用	1子豚期用	幼畜期用	肥育期用
サリノマイシンナトリウム	g/力価	50	50	50	—	—	—	15	15
センデュラマイシンナトリウム	g/力価	25	25	25	—	—	—	—	—
ナラシン	g/力価	80	80	80	—	—	—	—	—
モネンシンナトリウム	g/力価	80	80	80	—	—	30	30	30
ラサロシドナトリウム	g/力価	75	75	75	—	—	—	—	33
アンプロリウム・エトパペート	g	アンプロリウム 40~250	40~250	40~250	—	—	—	—	—
		エトパペート 256~16	256~16	256~16	—	—	—	—	—
アンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリン	g	アンプロリウム 100	100	100	—	—	—	—	—
		エトパペート 5	5	5	—	—	—	—	—
		スルファキノキサリン 60	60	60	—	—	—	—	—
クエン酸モランテル	g	—	—	—	30	30	—	—	—
デコキネート	g	20~40	20~40	20~40	—	—	—	—	—
ナイカルバジン	g	—	100	—	—	—	—	—	—
ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム	g	40	40	40	—	—	—	—	—

(成分規格省令より)

(3) 使用状況

① 動物用医薬品販売量<別紙参考②>

国内において 2005～2015 年に動物用医薬品として販売された抗生物質及び合成抗菌剤全体並びに TC 系抗生物質の年間販売量を表 6㊦に示す。TC 系抗生物質は抗生物質総販売量の 45%前後 (2015 年: % (トン)) を占めている。(参照 75) [動薬検_販売高年報_2005-2015]

TC 系抗生物質の対象動物別の年間販売量を図 1-1 表㊦に示す。2005～2015 年では 65～70% (2015 年: % (トン)) が豚用に販売されている。(参照 75) [動薬検_販売高年報_2005-2015]

豚に使用される TC 系抗生物質製剤の投与経路を図 1-2 表㊦に示す。大部分は経口投与剤(飲水添加剤又は飼料添加剤)であり、注入・挿入及び注射用の割合は各 TC 系抗生物質製剤の年間販売量のそれぞれ 3%未満である。(参照 75) [動薬検_販売高年報_2005-2015]

表 6㊦ TC 系抗生物質を有効成分とする動物用医薬品の推定年間販売量(原末換算、kg 力価)

薬剤系統	年度										
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
TC 系抗生物質 ¹⁾ 製剤 販売量 (%)*	420,167 (48.8)	391,337 (45.5)	405,305 (47.9)	341,552 (43.8)	372,482 (43.8)	331,491 (44.9)	367,191 (46.4)	355,499 (46.6)	340,524 (43.3)	324,845 (43.1)	<更新中 >
動物用抗菌性物質製 剤総販売量	860,666	860,148	845,868	779,073	850,677	738,897	791,148	763,169	786,364	754,221	<更新中 >

* 動物用抗菌性物質製剤総販売量に対して TC 系抗生物質製剤販売量が占める割合(%)

1) OTC-Q、OTC、OTC-HCl、CTC-HCl 及び DOXY-HCl を含む。対象動物種は、牛、豚、鶏、・・・を含む。

図 1-1 表㊦ 家畜等に使用される TC 系動物用医薬品抗生物質製剤の推定販売量(原末換算、kg 力価)

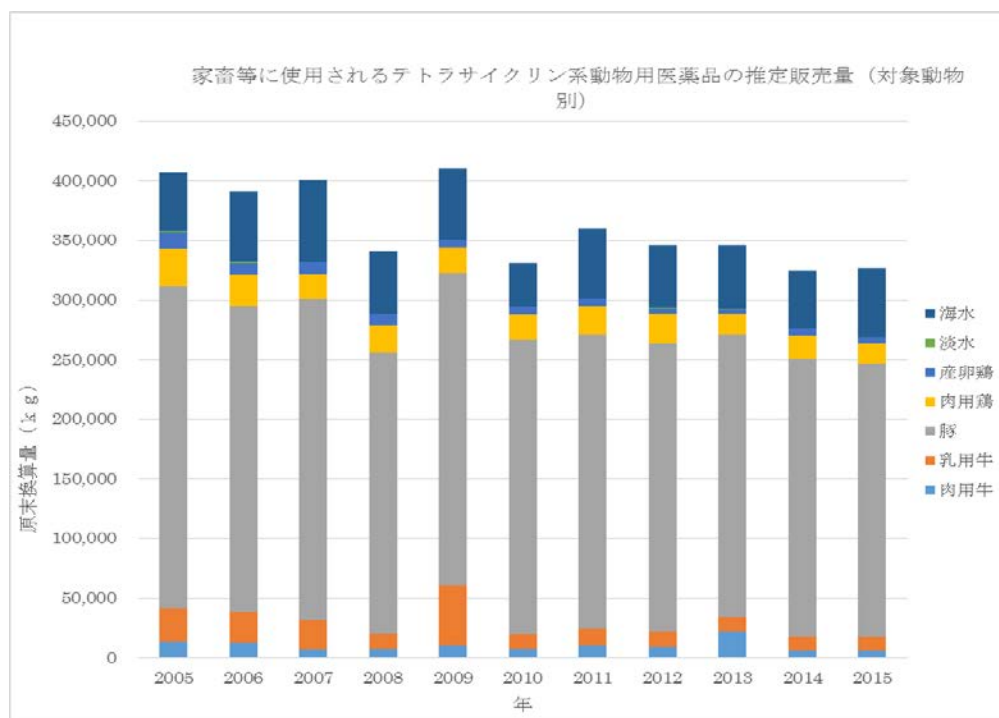
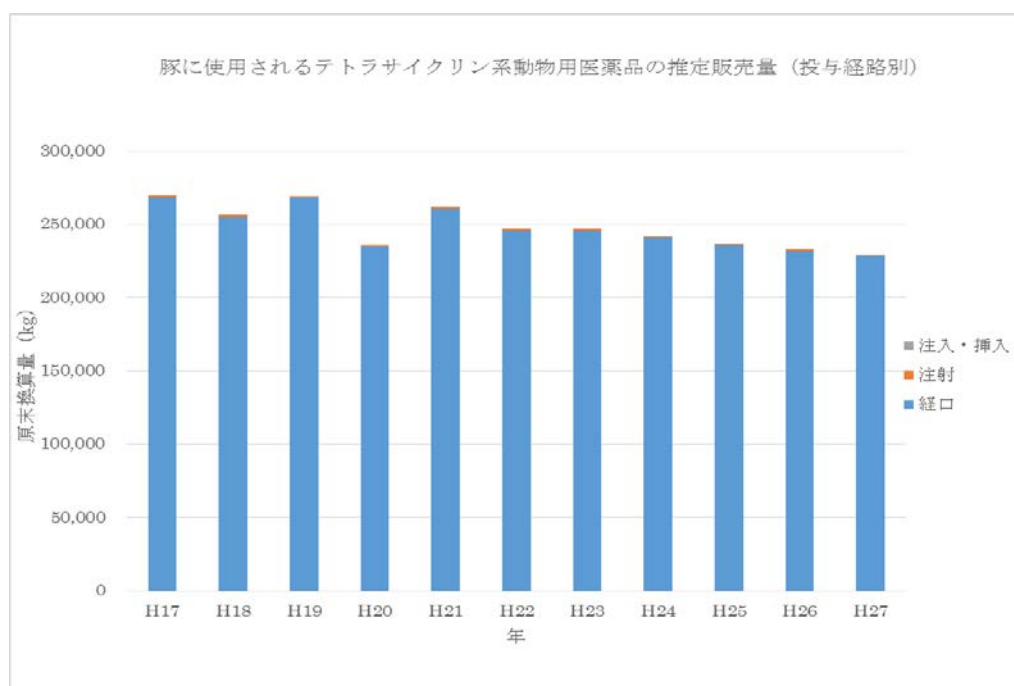


図 1-2 表㊦ 豚に使用される TC 系動物用医薬品抗生物質製剤の推定年間販売量（投与経路別）



TC 系抗生物質の配合剤として、アミノグリコシド系の硫酸フラジオマイシン又はサルファ剤のスルファジミジンとの配合剤が販売されている。2011～2015 年の年間販売量を表 7㊦に示す。（参照 xx）〔動薬検〕

配合剤としての TC 系抗生物質の販売量は、表 6㊦の TC 系抗生物質製剤販売量の内数となっている。

国内で販売される経口用の硫酸フラジオマイシンのうち、経口用の全量が TC 系抗生物質との配合剤であり、肉用牛、乳用牛及び豚（84.9～98.0%）に使用される。スルファジミジンは全量が豚に使用する経口用配合剤として販売されている。（参照 75）
[動薬検_販売高年報_2005-2015]

表 7⑨ TC 系抗生物質を含む配合剤の推定年間販売量（原末換算、kg 力価）

成分		年									
		2011		2012		2013		2014		2015	
主剤 1	主剤 2	主剤 1	主剤 2	主剤 1	主剤 2	主剤 1	主剤 2	主剤 1	主剤 2	主剤 1	主剤 2
OTC-Q	硫酸フラジオマイシン	554	421	438	333	725	552	524	399	582	443
OTC-HCl	硫酸フラジオマイシン	94	66	96	67	104	73	101	71	110	77
CTC-HCl	スルファジミジン	1,705	1,705	1,586	1,586	1,268	1,268	1,043	1,043	354	354

② 飼料添加物使用量

TC 系抗生物質の特定添加物検定合格数量について、推計を表 8⑨に示す。2007～2016 年度の飼料添加物としての OTC-Q 及び CTC の製造数量は、飼料添加物総量の 2%未満であり、動物用医薬品としての各成分の販売量と比較すると 10%未満である。（参照 74）
[FAMIC_検定数量_2007-2016]

農林水産省からの報告によると、飼料添加物として使用される TC 系抗生物質は OTC-Q 及び CTC とともに鶏に 100%使用されている。

なお、2007～2016 年度の間、TC 系抗生物質に係る登録特定飼料等製造業者の事業場の登録はない。（参照 74）
[FAMIC_検定数量_2007-2016]

表 8⑨ TC 系抗生物質の特定添加物検定合格数量（実量力価換算量 kg（力価））

成分	年度									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
OTC-Q	1,600	800	1,008	800	1,600	800	-	800	1,200	560
CTC	2,400	1,200	1,200	1,200	800	1,200	1,600	1,440	1,400	1,400
飼料添加物販売総量	<確認中>									

2. TC 系抗生物質の海外における規制・評価状況等

(1) WHO

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」（以下「CIA リスト」という。）は、2011 年の第 3 版改訂において、TC 系抗生物質の重要性を「Critically Important」から「Highly Important」へと一段階引き下げた。TC 系抗生物質は動物由来 *Brucella* 感染症の主要な治療薬ではあるものの、近年 *Brucella* 感染症は多くの国で動物レズルボアの撲滅に伴い重要性が低くなりつつあることによる。（参照 1-7）
[WHO_3rdCIA_2012]

【筒井専門委員】

WHO の Critically important antimicrobials for human medicine 5th revision (<http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>) を含めるのはいかがでし

ようか。Tetracyclines のランク付けは critically important から highly important bacteria に下げられたとのことです (p5 参照)。

【←事務局より】

WHO CIA リストにおける TC 系抗菌性物質のランク付けについて追記しました。ご確認ください。

なお、ランクの変更は 2009 年第 2 版から 2011 年第 3 版 (2012 年公表) の際に行われていましたので、第 3 版を参照文献に追加しました。

(2-1) 米国

米国食品医薬品庁 (FDA) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、TC 系抗生物質はヒト医療で重要な感染症 (リケッチア病、炭疽の治療又は予防等) の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を 3 段階評価の中間にある「Highly important」 としている。(参照 1-8) [FDA_2003_GFI#152]

2013 年には、FDA は浅井専門委員御指摘、ヒト医療において重要な抗菌性物質について、生産目的 (家畜の成長促進又は飼料利用効率の改善) での使用を不適切とする見解を示した。動物用医薬品業界に対して、既存承認抗菌性物質の生産目的での使用を自主的に取下げるよう推奨し、2017 年 1 月に 手続 が完了した。(参照 1-9, 1-10) [FDA_GFI#213] [FDA_2017]

なお、米国では、2015 年時点で、食料生産動物に 治療又は予防目的で 使用可能な TC 系抗生物質の 動物用医薬品製剤 として CTC、OTC、TC が承認・販売されており、抗菌性物質販売量全体の約 43% を占めている。(参照 1-11) [FDA_ADUFA2015_2016]

(3-2) 欧州

~~欧州連合 (EU)~~ では、飼料添加物に関する改正法令 (EC) No 1831/2003 の導入により、2006 年から抗菌性飼料添加物の区分が廃止されたことを受けて、TC 系を含む抗菌性物質を成長促進目的で家畜に使用することが禁止されている。(参照 1-12, 1-13) [EC_1999] [EC_2001]

欧州医薬品庁 (EMA) の 2014 年の動物用医薬品の販売量に関する報告書において、欧州 29 か国 (EU 加盟国、欧州経済地域 (EEA) 加盟国及びスイス) における食料生産動物用の抗菌性物質販売量のうち、TC 系抗生物質の販売量は 2,983.0 トン (33.4%、mg/PCU の割合で計算) で最も多かった。TC 系抗生物質販売量の剤型別では、プレミックス、経口散剤、経口服液剤が 51.4、31.4 及び 14.3% であった。(参照 1-14) [EMA_ESVAC2014_2016]

(4-3) 豪州

豪州の抗菌性物質に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、TC 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 1-14) [ASTAG_2015]

3. 対象家畜における TC 系抗生物質の生体内薬物動態

OTC、CTC 及び TC については 2013 年に、DOXY については 2012 年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品健康影響評価が行われている。このほか、EMA、JECFA

において TC 系抗生物質の試験データから評価が行われている。それらの報告によると、TC 系抗生物質製剤を使用対象動物である牛、豚及び鶏に定められた用法の投与経路のうち経口投与を行ったとき、消化管からの吸収は高く、体内に広く分布し、特に腎臓と肝臓から高濃度に検出される。静脈内又は筋肉内投与を行ったとき、〇〇。(参照 1-1, 1-4) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016] [食安委_DOXY 評価書_2012]

経口投与された OTC は主に胃と小腸上部で吸収され、体内に広く分布する。腸管より吸収された OTC は肝臓で濃縮されて胆汁に排泄され、一部は腸管から再吸収される。(参照 0, 2) [抄録] [二宮_1987] 静脈内又は筋肉内投与された OTC は腎臓に最も多く分布し、主に尿中に排出される。(参照 1-1) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016]

また家畜を用いた残留試験の結果からも、投薬期間中 OTC は体内に広く分布し、特に腎臓と肝臓で高濃度の検出が認められているが、それらは休薬とともに低下しており、速やかに排泄されていることが示唆されている。(参照 0) [抄録]

CTC は、経口的又は非経口的投与により、よく吸収され、生体各部によく分布する。(参照 0, 2) [抄録] [二宮_1987] 経口投与では主に糞中、筋肉内投与の場合は主に尿及び胆汁に排泄されると考えられる。(参照 1-1) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016]

DOXY は、他の TC 系抗生物質に比べ経口投与による消化管からの吸収性が高く、体内各部によく分布する。静脈内注射による血中濃度も他剤に比べて高く、胆汁が主な排出経路と考えられている。(参照 2) [二宮_1987]

牛における OTC 及び CTC の体内動態についてを表 9 に示す。(参照 1-16) [農水省 BRDC_GB 2016]

表 9 TC 系抗生物質の PK/PD パラメータ

薬剤	作用	抗菌効果	投与量*	半減期 (h)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC (h/μg/mL)
OTC	静菌	AUC/MIC	20 (i.m.)	22.4	5.2	2.8	168.0
CTC	静菌	AUC/MIC	29 (p.o.)		2.4	4.0	

*: パラメータを求めた際の薬物投与量

【筒井専門委員】

半減期のデータはございますか？

←【事務局より】

牛については、農林水産省のガイドブックに上記の表のデータが記載されていたので、追記しました。他の動物種については確認中です。

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

TC 系抗生物質は、細菌の 70S リボソームの構成ユニットの 1 つである 30S サブユニットと結合し、タンパク合成過程のペプチド鎖延長反応において、アミノアシル-tRNA がメッセンジャーRNA-リボソーム複合体上のアクセプター (A) 部位に入るのを阻止することにより、タンパク合成を阻害する。(参照 0, 1-2) [抄録] [グッドマン・ギルマン_2013]

また、この系統は真核生物の 80S リボソームに対する親和性が低いいため真核生物のタンパク質合成を阻害せず、細菌等の原核生物に対して選択的に作用する。さらに、この系統

はリボソームへの結合が可逆的であるため、通常これらの抗菌作用は静菌的となる。(参照 10, 11, 12, 52, 109) [田中信夫_1995] [Chopra_2001] [Suarez_1965] [細川直登_2006] [Thaker_2010]

(2) 抗菌スペクトル<別紙参考③>

TC 系抗生物質は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、抗酸菌、さらにマイコプラズマ、クラミジア、リケッチアなどに対して幅広い抗菌力を持つ。~~(表○及び○)~~一方、真菌には抗菌作用を示さない。(参照 0) [抄録]

OTC、CTC 及び TC の抗菌スペクトル及び抗菌活性はほぼ同様である。(参照 0) [抄録]

DOXY の抗菌スペクトルは、他の TC 系抗生物質とほぼ同様であるが、*in vitro* での抗菌力は TC の 2~4 倍増強されており、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌に対して、より強力に作用する。(参照 13-1) [中沢_1969]

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布及び耐性率<別紙参考④>

JVARM では、野外流行株の薬剤耐性調査(病畜由来細菌のモニタリング)において、動物用医薬品の事故防止・被害対応業務において収集した病性鑑定由来細菌の薬剤感受性を調査している。2000~2007 年の調査結果を表 10-1○~10-7○に示した。(参照 15, 15-1) [動薬検ニュース_2000-2007_病性鑑定] [動薬検_2008-2015_病性鑑定]

<表データの更新と併せて記述を更新中>OTC の MIC 値は、サルモネラに対して 0.5~512 µg/mL (耐性率 45.9~68.8%)、大腸菌に対して 1~>512 µg/mL (耐性率 76.5~81.1%)、鶏大腸菌症由来大腸菌に対して ≤0.05~128 µg/mL (耐性率 60.7~82.9%)、大腸菌 O157 に対して 1~512 µg/mL (耐性率 0~26.7%)、ブドウ球菌に対して ≤0.125~256 µg/mL (耐性率 13.2~17.8%)、レンサ連鎖球菌に対して ≤0.05~128 µg/mL (耐性率 0~47.8%)、アクチノバチラスに対して ≤0.125~256 µg/mL (耐性率 60.7~82.9%)、マンヘミア(パスツレラ)・ヘモリティカに対して ≤0.125~64 µg/mL (耐性率 11.8~25.9%) となった。サルモネラと大腸菌では、約半数以上が耐性を示していた。(参照 0, 15, 15-1) [抄録] [動薬検ニュース_2000-2007_病性鑑定] [動薬検_2008-2015_病性鑑定]

<更新中>

表 10-1○ 病畜由来黄色ブドウ球菌に対する OTC の MIC

表 10-2○ 病畜病性鑑定由来レンサ球菌に対する OTC の MIC

表 10-3○ 病畜病性鑑定由来サルモネラに対する OTC の MIC

表 10-4○ 病畜病性鑑定由来大腸菌に対する OTC 又は TC の MIC

表 10-5○ 病畜病性鑑定由来大腸菌 O-157 に対する OTC の MIC

表 10-6○ 病畜病性鑑定由来アクチノバチラスに対する OTC 及び DOXY の MIC

表 10-7○ 病畜由来のその他の菌種に対する OTC 又は TC の MIC

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する TC 系抗生物質の MIC 分布及び耐性率<別紙参考⑤、⑥>

国内で TC 系抗生物質を使用できる家畜は、牛、豚及び鶏であり、それらに由来する主

な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクター、サルモネラがある。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。

JVARM で 2000～2015 年度に実施した農場における健康家畜糞便由来大腸菌、カンピロバクター (*C. jejuni* 又は *C. coli*)、サルモネラ及び腸球菌 (*E. faecalis* 及び *E. faecium*) の TC 系抗生物質に対する感受性試験調査結果から耐性率をそれぞれ図 2-1㊟、2-2㊟、2-3㊟及び 2-3㊟に示す。なお、サルモネラについては、2008 年以降は病性鑑定材料由来分離について調査されており、その結果は[II. 4. (3)]表 10-3㊟に記載した。(参照 45-1～45-5) [動薬検_JVARM_2000-2015] <別紙参考⑤>

<更新中>サルモネラに対する OTC の MIC 値は 0.2～512µg/ml (耐性率 22.7～80.6%)、カンピロバクター ≤0.05～>512µg/ml (耐性率 47.1～85.1%)、腸球菌 ≤0.125～>512µg/ml (耐性率 43.3～68.2%)、大腸菌 ≤0.06～>512µg/ml (耐性率 36.4～53.3%) となり、いずれの菌種においても耐性株が高頻度に検出された。(参照 0) [抄録]

特に、豚由来株ではいずれの 4 菌種も TC 系抗生物質に対して高い耐性率 (56.7～89.7%) を示した。また、肉用鶏では大腸菌及び腸球菌が高い耐性率 (52.5～86.5%) を示した。

<更新中。軸ラベル、凡例等修正中>

図 2-1㊟ サルモネラの OTC 又は TC 耐性の推移 (2000～2013 年度)

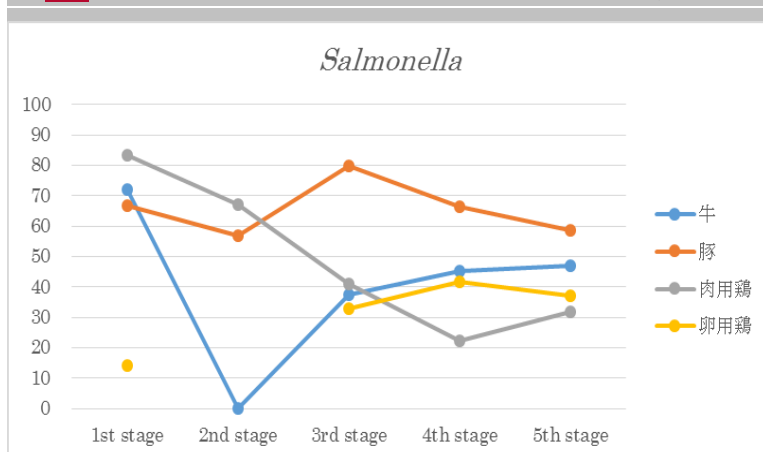


図 2-2㊟ カンピロバクターの OTC 又は TC 耐性の推移 (2000～2013 年度)

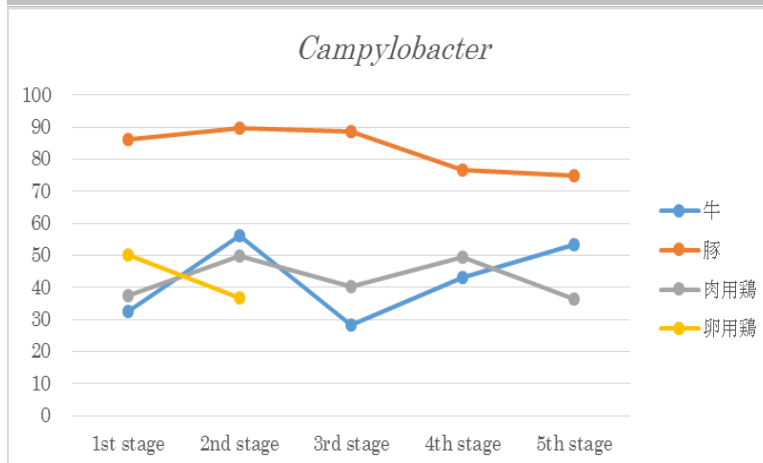


図 2-3○ 腸球菌の OTC 又は TC 耐性の推移 (2000～2013 年度)

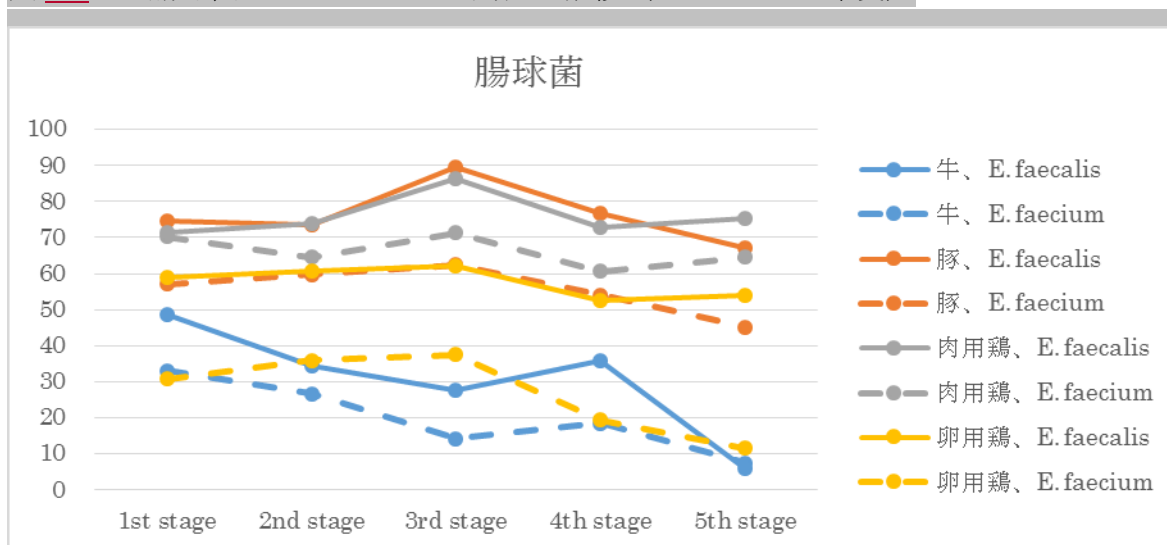
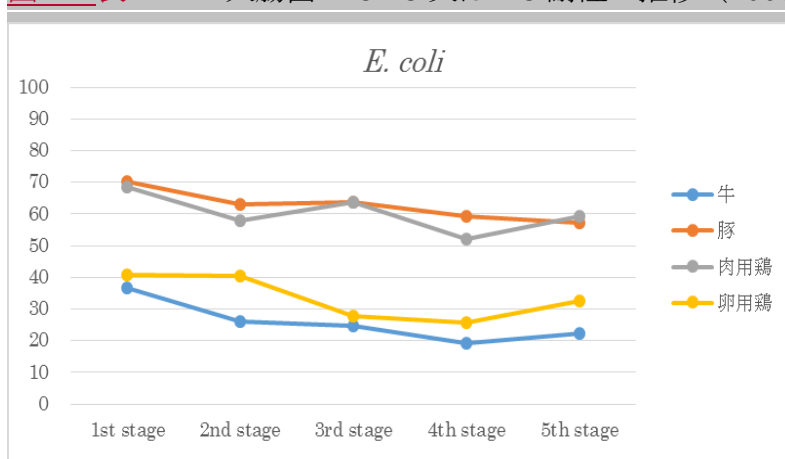


図 2-4 表 24-1 大腸菌の OTC 又は TC 耐性の推移 (2000～2013 年度)

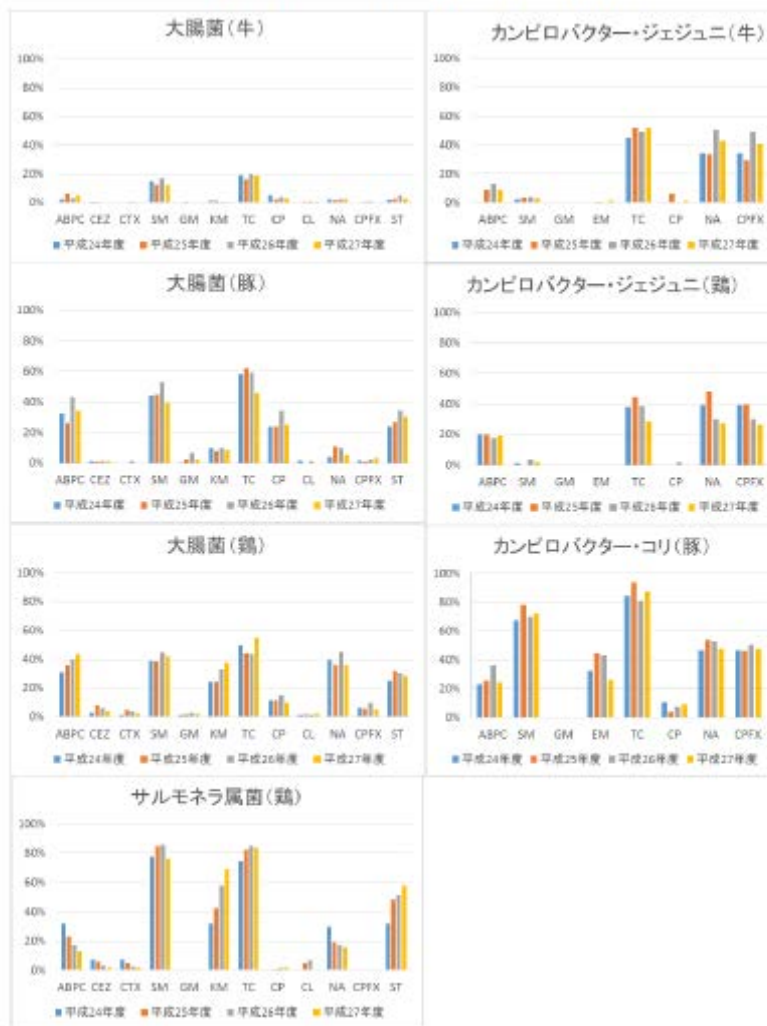


また、JVARM ではにおいて、2012 年度からと畜場及び食鳥処理場における薬剤耐性菌のモニタリングが開始されている。健康家畜糞便由来大腸菌、腸球菌、カンピロバクター (C. jejuni 又は C. coli) 及びサルモネラの TC 系抗生物質に対する感受性試験結果から耐性率を—(図 3○)—に示す。なお、腸球菌については、2013 年度は調査を実施していない。(参照 45-6) [動薬検 JVARM と畜場] <別紙参考⑥>

各菌種において、TC 系抗生物質の耐性率は他の系統の抗生物質と比較して高く、2012 年度以降の調査において明らかな増減は認められない。

<図を作成中。下図は参照 45-6 より抜粋>

図 各菌種における耐性率の推移



5. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子について

(1) 耐性の基本的機序

TC 系抗生物質に対する細菌の耐性機構は、主に①排出ポンプによる薬剤の菌体外への能動的排出、②リボソーム保護タンパク質の産生によるリボソームの保護・防御、③修飾酵素による薬剤の不活化の3つであり、特に①及び②が主要な機序である(参照 1-2, 109) [グッドマン・ギルマン_2013] [Thaker_2010]

① 薬剤の菌体外への能動的排出機構

細胞膜に内在するタンパク質により、TC 分子を単独で排出するのではなく、 Mg^{2+} イオンなどの2価カチオンとのキレート体を H^+ とアンチポート(対向輸送)することにより、細胞内の TC を細胞外に能動的に排出する。(参照 0, 64, 65, 109) [抄録] [山口_1995] [山口_1992] [Thaker_2010]

グラム陰性菌の TC 耐性はほとんどがプラスミド性の排出ポンプに関連する遺伝子による耐性である。(参照 65) [山口_1992]

これらの排出タンパクはグラム陽性菌及びグラム陰性菌の双方に広く存在し、Tet(B)、次いで Tet(A) が幅広く存在する。Tet(B)を除くこれらの排出タンパクは CTC、OTC、TC 及び DOXY を排出できるが、MINO 及び TGC は排出できない。また、Tet(B)はのみMINO を排出できるが、TGC は排出できないことが示唆されている。(参照 11, 57, 57-1, 62-2, 64, 109) [Chopra_2001] [山口_1995] [Tuckman_2007] [JSC TGC 適正使用_2014] [Roberts_2011] [Thaker_2010]

② リボソームの保護・防御

内在性のリボソーム保護タンパク質 (ribosomal protection proteins : RPPs) により、TC からリボソームの A 部位を保護する。(参照 66, 67) [Connell_2003] [Taylor_1996]

リボソームのペプチド延長サイクルにおいて、TC がリボソームの 30S サブユニットに結合すると複合体の A 部位にアミノアシル-tRNA が結合できず、タンパク質合成阻害が起きる。しかし、耐性菌が生産するリボソーム保護タンパクの Tet(O) は 30S サブユニット上の結合部位から TC を解離させることにより、この非生産性サイクルからリボソームを正常化させることができる。TC の解離を助長した後、Tet(O) は結合している GTP を加水分解してリボソームから離れ、リボソームの延長サイクルが回復する。(参照 0, 66, 67) [抄録] [Connell_2003] [Taylor_1996]

この耐性機構の主なものとは Tet(M) 及び Tet(O) である。RPP はグラム陽性菌及びグラム陰性菌の双方に広く存在し、Tet(M) が最も幅広く存在する。RPP を産生する菌属は、上述の[7.-(2)①]で記載した薬剤排出タンパクとともに産生するものもある。RPP は CTC、OTC、TC、DOXY 及び MINO に対して有効であるが、TGC には無効である。(参照 11, 57, 57-1, 109) [Chopra_2001] [Tuckman_2007] [Roberts_2011] [Thaker_2010]

③ 修飾酵素による薬剤の不活化/化学的修飾

細胞内の修飾酵素により菌体内の TC を不活化する。

tet(X) 遺伝子を保有する *Bacteroides* 属は NADPH 依存性の酸化還元酵素 Tet(X) を生産する。この酵素は TC 系薬剤の炭素 11a 位を水酸化する。水酸化された薬剤は、リボソームへの結合能が減衰するだけでなく不安定で重合してしまい、抗菌活性を失う。また、この酵素は TGC を含む TC 系薬剤を不活化する。(参照 68, 69, 109) [Speer_1989] [Speer_1991] [Thaker_2010]

④ その他 (多剤排出タンパク)

TC 系特異的な排出タンパクが関与する耐性機序以外では、グラム陰性菌が持つ多剤排出システムによる耐性が挙げられる。(参照 0) [抄録]

大腸菌では 20 種類の異物排出タンパクが確認されているが、その中で最も薬剤感受性に関係するのが AcrAB-TolC 浅井専門委員御指摘であり、抗生物質、消毒剤、抗がん剤、色素性毒素や界面活性剤など多種多様な物質を、膜を介したプロトン濃度勾配の駆動力を用いて細胞膜外へ排出する。AcrB は細胞膜を貫通し、細胞外膜チャンネルである TolC とかみ合う構造をしており、さらにこの側面に膜融合タンパク AcrA が結合して AcrAB-TolC 複合体を形成する。この複合体を介して細胞内から細胞外へ様々な薬剤を排出する。(参照

0, 111, 112) [抄録] [山口_2008] [村上_2007]

(2) 耐性遺伝子の分布と伝達

上記 (1) ①～③の TC 系耐性機構に関与する因子として、以下の表 11-1㊦に示す遺伝子が発見されている。(参照 11, 57-1, 64, 109) [Chopra 2001] [Roberts 2011] [山口_1995] [Thaker_2010]

① TC 系抗生物質の特異的な排出タンパクをコードする遺伝子はその遺伝子産物であるタンパク質のアミノ酸相同性によって分類されており、現在 33 種類報告されている。(参照 11, 57-1, 64, 109) [Chopra 2001] [Roberts 2011] [山口_1995] [Thaker_2010]

② RPP をコードする遺伝子は 12 種類報告されており、RPP のアミノ酸相同性によって分類されている。(参照 57-1) [Roberts 2011]

表 11-1㊦ TC 系耐性遺伝子

耐性機構	遺伝子
排出タンパク遺伝子 (26 種)	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(E)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(H)</i> , <i>tet(J)</i> , <i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tetA(P)</i> , <i>tet(V)</i> , <i>tet(Y)</i> , <i>tet(Z)</i> , <i>tet(30)</i> , <i>tet(31)</i> , <i>tet(33)</i> , <i>tet(35)</i> , <i>tet(38)</i> , <i>tet(39)</i> , <i>tet(40)</i> , <i>tet(41)</i> , <i>tet(42)</i> , <i>ter(3)</i> , <i>ort(B)</i> , <i>ort(C)</i>
RPPR-遺伝子 (11 種)	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(Q)</i> , <i>tet(S)</i> , <i>tet(T)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tetB(P)</i> , <i>tet(32)</i> , <i>tet(36)</i> , <i>tet</i> , <i>ort(A)</i>
酵素的不活化遺伝子 (3 種)	<i>tet(X)</i> , <i>tet(34)</i> , <i>tet(37)</i>
機能が不明な遺伝子 (1 種)	<i>tet(U)</i>

TC 系抗生物質の動物用医薬品の有効菌種、指標細菌、ヒト医療における主な適応菌種が保有する排出タンパク遺伝子及び RPPR-遺伝子について表 11-2㊦にまとめた。(参照 57-1) [Roberts 2011]

これらのうち最も多くの菌属から発見されているのが *tet(M)* であり、*tet(B)*、*tet(W)*、*tet(A)*、*tet(L)*、*tet(Q)* 及び *tet(K)* も多くの菌から検出されている。ほとんどの菌属で、複数の排出タンパク遺伝子および RPP リボソーム保護遺伝子が検出されている。なお、本評価書の有効菌種では *tet(X)* 遺伝子を保有するものは報告されていない。(参照 57-1, 68, 69, 109) [Speer 1989] [Speer 1991] [Thaker_2010] [Roberts 2011]

表 11-2㊦ 国内における動物及びヒト用の TC 系抗生物質製剤の主な有効菌種並びに指標細菌の *tet* 遺伝子保有状況

	排出タンパク遺伝子	RPP 遺伝子	酵素的 不活化 遺伝子	機能が 不明な 遺伝子
グラム陰性菌				
<i>Escherichia</i> 属	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(E)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(Y)</i>	<i>tet(M)</i>		
<i>Salmonella</i> 属	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(G)</i>			
<i>Haemophilus</i> 属	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(K)</i>	<i>tet(M)</i>		

<i>Pasteurella</i> 属	<i>tet(B)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(H)</i>	<i>tet(M)</i>		
<i>Pseudomonas</i> 属	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(E)</i> , <i>tet(G)</i>	<i>tet(M)</i>	<i>tet(34)</i>	
<i>Bacteroides</i> 属		<i>tet(M)</i> , <i>tet(Q)</i>	<i>tet(X)</i>	
<i>Campylobacter</i> 属		<i>tet(O)</i>		
<i>Chlamydia</i> 属	<i>tet(C)</i>			
グラム陽性菌				
<i>Enterococcus</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> ,	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(S)</i>		<i>tet(U)</i>
<i>Streptococcus</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(Q)</i> , <i>tet(T)</i> , <i>tet(W)</i>		
<i>Staphylococcus</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(38)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(W)</i>		<i>tet(U)</i>
<i>Bacillus</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(M)</i>	<i>tet(W)</i>		
<i>Clostridium</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(M)</i> , <i>tet(P)</i>	<i>tet(Q)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tet(32)</i> , <i>tet(36)</i>		
<i>Streptomyces</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>otr(B)</i> , <i>otr(C)</i>	<i>tet(W)</i> , <i>otr(A)</i>		<i>ter3</i>
その他				
<i>Mycoplasma</i> 属	<i>tet(M)</i>			

国内における家畜由来細菌からの *tet* 遺伝子の検出状況を表 11-3○に示す。

表 11-3○ 家畜由来細菌における *tet* 遺伝子の検出状況

対象菌種	分離年度	由来	検出された遺伝子	参照
<i>S. Infantis</i>	2001～2003	鶏肉 健康ブロイラー	<i>tet(A)</i>	xx [Asai_2006]*
<i>S. Infantis</i>	1989～1998 2001～2003	健康鶏	<i>tet(A)</i>	xx [Asai_2006]*
<i>A. pleuropneumoniae</i>	1986～1987 1999～2000 2002～2005	病畜 (豚)	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(H)</i> , <i>tet(O)</i>	xx [Morikoka_2008]*
<i>Erysipelothrix rhusipasiae</i>	1988-1998	豚丹毒罹患豚	<i>tet(M)</i>	xx [Yamamoto_2001]

* : JVARМ における調査

tet 遺伝子は様々な農業環境において多種にわたる細菌に分布していることが示されている。国内日本の家畜糞便、堆肥及び土壌から分離された TC 耐性菌における *tet* 遺伝子の存在を調べた試験によると、350 株中 249 株から標的 *tet* 遺伝子 19 タイプのうち 15 タイプが、350 株中 249 株から少なくとも 1 つ以上検出された。そのうち 140 株が排出遺伝子、109 株が RPP リボソーム保護タンパク遺伝子を持っていた。(参照 0, 11, 70, 109, 110) [抄録] [Chopra_2001] [Roberts_2005] [Thaker_2010] [Kobayashi_2007]

家畜糞便由来株 浅井専門委員御指摘で最も多く検出された遺伝子は *tet(M)* であり、豚糞便由来株の 39.3%、鶏糞便由来株の 43.8% に認められた。 *tet(M)* 陽性株で最も多かったのは *Enterococcus* 属であり、2 番目に多かった *tet(H)* 陽性株は *Escherichia* 属が主流であった。(参照 0, 11, 70, 109, 110) [抄録] [Chopra_2001] [Roberts_2005] [Thaker_2010] [Kobayashi_2007]

堆肥由来株からは主に *tet(B)*、*tet(J)*、*tet(M)* 及び *tet(W)* が検出され、また堆肥を使用した土壌由来株からは主に *tet(B)*、*tet(J)* 及び *tet(W)* が検出された。堆肥を使用していない土壌からも *tet(G)*、*tet(J)*、*tet(M)* 及び *tet(W)* などが検出された。(参照 0, 11, 70, 109, 110) [抄

録] [Chopra_2001] [Roberts_2005] [Thaker_2010] [Kobayashi_2007]

tet 遺伝子はしばしば接合性プラスミドやトランスポゾン上に存在しなどと関係しており、その多くはそれら自身の転移をコードしているため、トランスポゾンの転移によって新しい菌属へ耐性伝達を起こす[浅井専門委員御指摘]。つまり、狭い宿主範囲を持つ非接合性因子やプラスミド上の *tet* 遺伝子より、広い宿主範囲を持つ接合性トランスポゾン上の *tet* 遺伝子の方が多くの菌属の細菌にみられると考えられる。(参照 0, 11, 70) [抄録] [Chopra_2001] [Roberts_2005]

例えば、極めて広い宿主範囲を持つ *Tn916* から *tet(M)* 遺伝子が分離されており、そのため *tet(M)* 遺伝子はグラム陰性菌、グラム陽性菌の多くの菌属から検出されている。また、これまで接合性プラスミドからは検出されなかった *tet(S)* 遺伝子が、*Tn916-Tn1545* トランスポゾン群内において *tet(M)* 構造遺伝子と置き換わっていることが発見され、今後広範囲の菌属に広まる可能性が示唆されている。(参照 0, 11, 70) [抄録] [Chopra_2001] [Roberts_2005] [浅井専門委員御指摘]

少量の TC の存在が *tet* 遺伝子の接合性転移を増加させることが、*tet(M)* 遺伝子とグラム陰性球菌及び桿菌を用いた実験で示されている。また、*Bacteroides* 属菌でも、TC により *tet(Q)* 遺伝子の転移の誘導が認められている。(参照 0, 11, 70) [抄録] [Chopra_2001] [Roberts_2005] [浅井専門委員御指摘]

6. 関連するヒト用抗菌性物質について（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）TC 系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性

① 第 1 及び第 2 世代他の TC 系抗生物質との交差耐性

家畜に使用される TC 系抗生物質（OTC-Q、OTC、OTC-HCl、CTC、CTC-HCl 及び DOXY-HCl）との交差耐性が問題になるヒト医療用の抗生物質は、同系の TC 系抗生物質である（表 1229）。(参照 0, 54-1, 54-2) [抄録] [JAID/JSC_抗菌薬 GL_2005] [IF_タイガシル]

OTC 及び CTC は第 1 世代同属の TC 系抗生物質との間に交差耐性が見られる。一方、第 2 世代の DOXY 及び MINO は脂溶性が高いため良好な組織浸透性を示し、第 1 世代 TC の耐性菌に対しても抗菌力を持つ。(参照 0, 52, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 108) [抄録] [細川_2006] [ML_リソース] [Jones_2006] [Pijpers_1989] [Wright_1954] [McMurry_1982] [Candanoza_1975] [Horiyama_108]

② グリシルサイクリン系（第 3 世代 TC 系）抗生物質との交差耐性

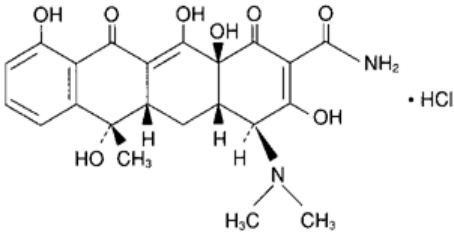
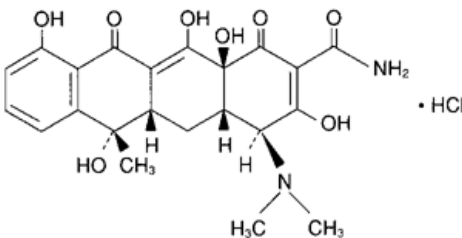
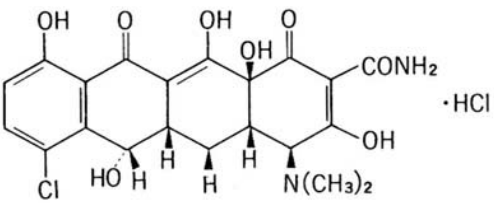
また、グリシルサイクリン系（第 3 世代 TC 系）の TGC は、薬剤排出ポンプと RPP リボソーム保護タンパクの両方を持つ TC 耐性株に対しても抗菌力を有する。しかし、近年サルモネラ菌や大腸菌などのグラム陰性菌で研究が進んでいる異物排出システムが、他の TC 系抗生物質と同様に TGC の耐性に関与していることが示されている。(参照 0, 52, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 108) [抄録] [細川_2006] [ML_リソース] [Jones_2006] [Pijpers_1989] [Wright_1954] [McMurry_1982] [Candanoza_1975] [Horiyama_108]

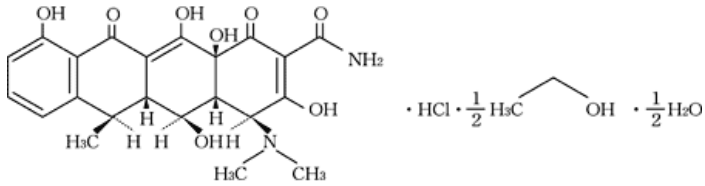
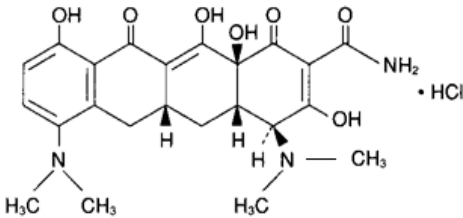
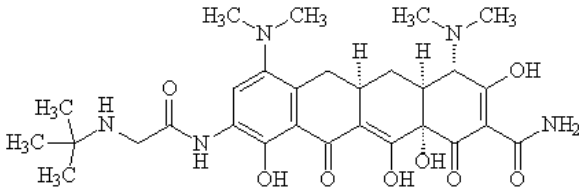
EUEMA では、グリシルサイクリン系及び関連する系統の抗生物質を動物に使用することのヒトの公衆衛生への影響について欧州委員会からの評価要請を受け、EMA が 2013

年に評価を行った。プラスミドやトランスポゾン上の可動性の TC 系耐性因子は、臨床上の耐性とはならない程度の TGC の MIC の軽度な上昇を起こす。一方、臨床的な TGC 耐性は、RND (Resistance Nodule Division) 型多剤排出ポンプの制御遺伝子の染色体変異によって起こることが報告されており、水平伝達は起こらない。TGC 耐性は主に TGC の使用によって選択されるが、フルオロキノロン系等の他の抗菌性物質が、共通の薬剤排出機構によって TGC 耐性選択に関連する可能性がある。TC 系抗生物質は EU において最も広く使用される動物用抗菌性物質であり、その使用が TC 系耐性因子の選択を通じて TGC に対する「pre-resistance」機構を選択する可能性があるが、こうした耐性因子は既に動物及びヒトの細菌において広範にみられるものである。獣医領域における TC 系又はフルオロキノロン系抗生物質の使用が TGC 耐性に与える影響の可能性は推定が困難である。動物由来細菌における TC 系耐性は一般的にみられるが、動物由来株の定期的な TGC 感受性調査が行われていないこともあり、TGC 耐性についてはほとんど報告がない。(参照 62-1) [EMA_2013]

<動薬検の調査に基づく TGC との交差耐性の可能性の有無について記載>

表 1229 家畜に使用される TC 系抗生物質と交差耐性を生ずる可能性のある国内で販売されるヒト用の TC 系抗生物質

名称	CAS 番号	化学構造式
第 1 世代 TC 系		
塩酸オキシテトラサイクリン (oxy-tetracycline hydrochloride)	2058-46-0	
塩酸テトラサイクリン (tetracycline hydrochloride)	64-75-5	
塩酸デメチルクロルテトラサイクリン (demethyl-chlortetracycline hydrochloride)	64-73-3	
第 2 世代 TC 系		

塩酸ドキシサイクリン (doxycycline hydrochloride)	24390-14-5	
塩酸ミノサイクリン (minocycline hydrochloride)	13614-98-7	
グリシルサイクリン系 (第3世代 TC 系)		
チゲサイクリン	220620-09-7	

② 他の主な抗生物質との交差耐性

主な抗生物質であるペニシリン、ストレプトマイシン、バシトラシン、ポリミキシン B、ネオマイシン及びエリスロマイシンとの間に交差耐性は見られないが、~~グラム陰性桿菌においてクロラムフェニコールとの交差耐性があるという報告もある~~浅井専門委員御指摘。(参照 0, 60, xx) [抄録] [Wright_1954] [最近の文献を追記]

また、TC 系抗生物質の耐性遺伝子は、近年多剤耐性菌の治療薬として開発されたリネゾリドの感受性に対しても影響は与えない。(参照 0, 63) [抄録] [Fines_2000]

③ 共耐性、多剤耐性

<共耐性、サルモネラが多剤耐性 (ACSSuT) について記載>

国内において 2016 年に実施された病畜由来サルモネラの薬剤感受性試験の結果を表 13 ⊖ に示す。(参照 112-1xx) [動薬検_サルモネラ多剤耐性]

最も多かった多剤耐性パターンは、アンピシリン、ストレプトマイシン、TC の 3 剤耐性であり、その 72.2% (13/18 株) が O4:i:- であった。TC を含む多剤耐性のうち、豚由来 *S. Typhimurium* でフルオロキノロン系 (シプロフロキサシン (CPFX))、乳用牛由来 *S. Typhimurium* で第 3 世代セファロsporinセフェム系 (セフトキシム (CTX)) に対して耐性を示す株がそれぞれ 1 及び 3 株 (0.8 及び 2.4%) 認められた。(参照 12-1xx) [動薬検_サルモネラ多剤耐性]

表 13 ⊖ 病畜由来サルモネラが多剤耐性パターン

薬剤数	多剤耐性パターン	肉用牛 (n=21)	乳用牛 (n=48)	豚 (n=57)	株数 (n=126)
2	ABPC,KM	0	8	0	8
	ABPC,SM	0	0	1	1
	NA,CPFX	0	0	1	1
	SM,TMP	0	0	1	1
	SM,TC	0	1	1	1
3	ABPC,SM,TC	5	6	7	18
	SM,KM,TC	0	0	1	1
	SM,TC,TMP	0	0	1	1
4	ABPC,SM,GM,TC	0	0	2	2
	ABPC,SM,KM,TC	0	5	0	5
	ABPC,SM,TC,CP	3	0	3	6
	ABPC,SM,TC,TMP	0	0	1	1
	ABPC,SM,CP,TMP	0	0	2	2
	SM,TC,CP,TMP	0	0	1	1
	SM,TC,NA,CPFX	0	0	1	1
5	ABPC,SM,GM,TC,CL	1	0	2	3
6	ABPC,GM,KM,TC,NA,TMP	1	0	0	1
	ABPC,SM,GM,KM,TC,TMP	0	0	2	2
	ABPC,SM,GM,TC,CP,TMP	1	0	0	1
	ABPC,SM,GM,TC,NA,TMP	0	0	1	1
	ABPC,SM,KM,GM,TC,TMP	0	0	2	2
	ABPC,SM,KM,TC,CP,TMP	0	1	0	1
7	ABPC,SM,GM,KM,TC,NA,TMP	0	0	1	1
8	ABPC,CEZ,CTX,SM,KM,TC,NA,CP	0	3	0	3
	合計株数	11	24	31	65
	耐性率	52%	50%	54%	52%

(2) TC 系抗生物質の医療分野における重要度

① 重度感染症、公衆衛生上重要度の高い感染症、食品由来感染症への治療の選択肢としての重要度

「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）においては、「テトラサイクリン系の天然型に属するもの」（TC、OTC 及び DMCTC）が「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にある」として「Ⅲ：重要」に、「テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したもの」（DOXY 及び MINO）が「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」として「Ⅱ：高度に重要」に、「グリシルサイクリン系に属するもの」（TGC）が「ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無い」として「Ⅰ：きわめて高度に重要」とランク付けされている。（参照 106）[\[食安委_2006\]](#)

TC 系抗生物質は大きな副作用が少なく、価格も安いいため以前は広く使用されていたが、1970 年代以降耐性菌が増加し、新規の抗菌剤が多数開発されたこともあり、臨床的な有効性が減少した。現在では主に、クラミジアやリケッチアなどの細胞壁にペプチドグリカン

を持たない細胞内寄生細菌や原虫の治療の際に第一選択薬として用いられ、または他の系統の抗菌剤が無効なときに投与されている。現在ヒトの臨床でよく用いられているのは、いわゆる第2世代TC系抗生物質と呼ばれるDOXYとMINOである。(参照0, 50, 51, 52, 53) [抄録] [後藤_1992] [副島_1987] [細川_2006] [日本医薬品集_2010]

② 代替物質の有無及びその名称

各種細菌においてTC系抗生物質に対する高い耐性率が検出されているが、代替薬としてマクロライド系やニューキノロン系等の抗生物質が使用されている。(参照52, 55, 56, 57) [細川_2006] [MLリソース] [Jones_2006] [Tuckman_2007]

＜TGCの交差耐性がないと判断した場合、TC耐性菌にもTGCが使用できる旨記載＞
TGCは、国内では多剤耐性グラム陰性菌治療薬として承認されており、CRE感染症への適応を有する。なお、欧米ではMRSA及びVRE等の耐性グラム陽性菌、嫌気性菌、extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌にも抗菌活性を有し、承認されているが、国内では十分な評価がなされていないため使用しない。(参照62-2) [JSC_TGC適正使用_2014]

7. ハザードの特定に係る検討

(1) TC系抗生物質で治療可能な主要感染症＜別紙参考①、⑦、⑧、⑨、⑩＞

①国内の家畜に使用するTC系抗生物質の有効菌種、②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、国内の家畜から生産された畜産食品の経口摂取を介してヒトに感染し得る感染症及び③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のうち、TC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に当てはまるものを抽出し、表14⑩に記載した。(参照1-5, 137-1) [動薬検_DB] [感染研_腸管感染症] ＜別紙参考①、⑦、⑧＞

また、国内では、畜産食品を介した食中毒の原因微生物としてサルモネラやカンピロバクターの報告が多いため、これらについても特に表14に記載した。(参照138) [厚労省_食中毒統計] ＜別紙参考⑨＞

しかしながら、サルモネラ及びカンピロバクターによる細菌性腸炎の治療では一般に対症療法を中心とし、抗菌薬の投与は推奨されていない。免疫不全患者や重症例に抗菌薬の投与を検討する場合、サルモネラ感染症については、サルモネラへの有効性が臨床的に認められている抗菌性物質は、アンピシリン、ホスホマイシン及びニューキノロン系薬（レボフロキサシン、トスフロキサシン、シフロプロキサシン）に限られるが第一選択薬となり、第二選択薬としては第3世代セファロスポリン（セフトリアキソン）及びマクロライド系抗生物質（アジスロマイシン）がある。カンピロバクター感染症では、マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシン）が第一選択薬であり、ニューキノロン系薬に対しては近年耐性菌が増加している。(参照139, 137-2, 137-3, 137-4) [JAID/JSC_感染症ガイド2014] [JAID/JSC_腸管感染症_2015] [感染研_サルモネラ] [感染研_カンピロバクター]

【筒井専門委員】

熱病や感染症診療マニュアルでは、マクロライドや第三世代セファロスポリンの記載もありましたので、「限られる」という表記は避けた方が良いかと思います。

←【事務局より】

サルモネラ感染症の治療薬についての記述を修正しました。前回（9/4）の審議において TC 系抗生物質の適応症を抽出するための参考文献として「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014」（参照 139）[JAID/JSC 感染症ガイド 2014]を使用しましたので、一貫性を持たせるため、同書籍を参照した記載に修正しています。ほかに参照すべき書籍・文献等ございましたら御教示ください。

表 1430 国内において主要な食品媒介性細菌感染症

原因菌種	国内の家畜で検出・発生	畜産食品の経口摂取由来病原菌	感染症法一～五類感染症	ヒト治療に TC 系使用
黄色ブドウ球菌 ¹⁾ <i>Staphylococcus aureus</i>	○	○	MRSA：五類 VRSA：五類	MRSA：MINO VRSA：MINO
大腸菌 ²⁾ <i>Escherichia coli</i>	○	○	EHEC：三類 CRE：五類	× <TGC の交差耐性がある場合は> (CRE：TGC)
サルモネラ <i>Salmonella</i> Typhimurium, <i>S.</i> Choleraesuis, <i>S.</i> O4:i:-	○	○	×	×
腸球菌 ³⁾ <i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	○	○	VRE：五類	×
豚丹毒菌 <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	○	×	×	△
豚レンサ球菌 <i>Streptococcus suis</i>	○	△	×	△
カンピロバクター <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>C. coli</i>	○	○	×	×
エルシニア <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i>	○	△	×	△
Q 熱リケッチア <i>Coxiella burnetii</i>	△	△	四類	○
レプトスピラ <i>Leptospira interrogans</i>	△	×	四類	○
リステリア <i>Listeria monocytogenes</i>	△	△	×	△

1) MRSA、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）を含む。

2) 病原大腸菌（腸管出血性大腸菌（EHEC）、下痢原性大腸菌感染症（ETEC、EIEC、EPEC、EAEC））、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）を含む。

3) バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）を含む。

これらを検討した結果、ハザードとして考慮すべき感染症は、黄色ブドウ球菌（~~メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）及びバンコマイシン耐性ブドウ球菌（VRSA）~~を含む。）並びに常在菌である大腸菌及び腸球菌による感染症であると考えられた。

（２）黄色ブドウ球菌による感染症

【事務局より】

浅井専門委員から、HA-MRSA、LA-MRSA との関連についても記述する方がよいとの御指摘及び参考文献の御提供をいただいたため、整理して追記予定です。

国内で使用可能な抗 MRSA 薬は、グリコペプチド系薬（バンコマイシン（VCM）、テ
イコプラニン（TEIC）、アミノグリコシド系薬（アルベカシン（ABK）、オキサゾリジ
ノン系薬（リネゾリド（LZD））、環状リポペプチド系薬（ダプトマイシン（DAP））の 4 系
統 5 薬品である。国内では適応はないが、MRSA 感染症に使用されている抗菌薬には、
リファンピシン（RFP）、スルファメトキサゾール/トリメトプリム（ST）合剤、MINO な
どがある。（参照 137-5）[JAID/JSC_MRSA_GL_2017]

市中型 MRSA（CA-MRSA）は、院内型 MRSA（HA-MRSA）である SCCmec type II
以外の型が多くみられ、type II ほど多剤耐性化は進んでいない。そのため、抗 MRSA 薬
以外に、クリンダマイシン（CLDM）、MINO、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬に
感性を有す場合が多い。（参照 137-5）[JAID/JSC_MRSA_GL_2017]

抗 MRSA 薬を含めて MRSA 感染症に対して抗菌薬を選択する場合は、伝染性膿痂疹な
どの浅在性皮膚軟部組織感染症に対しては、CA-MRSA が原因となることが多いため、中
等症以下であれば、スルファメトキサゾール/トリメトプリム（ST）合剤又は、MINO を
選択する。また、尿路感染症においても、腎周囲膿瘍等には DAP、VCM、TEIC、LZD
とともに、感受性が確認されれば ST や MINO との併用も考慮する。なお、ST 合剤の皮膚
軟部組織感染症及びブドウ球菌属に対する適応は国内未承認である。（参照 137-5）
[JAID/JSC_MRSA_GL_2017]

なお、VRSA の治療には、DAP を他の抗菌性物質（ゲンタマイシン、RFP、LZD、ST
合剤、β-ラクタム薬等）とともに使用する。DAP に対しても耐性の場合は、QPR/DPR、
ST 合剤、LZD 又はテラバンシン等リネゾリド又は MINO を使用する。（参照 140-4-1）
[Liu_2011_IDSA_GL_JAID/JSC_抗菌薬_GL_2005]

【筒井専門委員コメント】

- ・当該文献 P42 のように、「中等症以下であれば」を追記しておいた方が良いかと思います。
- ・VRSA に MINO は使わないと思います。「感染症診療マニュアル」では、キヌプリスチン・ダ
ルホプリスチン、ダプトマイシンなど、参考文献出版の 2005 年当時はなかった薬が記載されて
います。慎重な文献引用が必要かと思います。

←【事務局より】

- ・当該文献（参照 137-5）[JAID/JSC_MRSA_GL_2017]に基づき、MRSA 感染症に対する MINO の適
応に関する部分の記載を整理しました。
- ・VRSA の治療薬に関する記述の引用文献（参照 54-1）[JAID/JSC_抗菌薬_GL_2005]は 2005 年と古い
ことから、御提供いただいた（参照 140）[Liu_2011_IDSA_GL]を元に修正しました。

<MRSA 及び VRSA の MINO 耐性状況についてデータがあれば記載>（参照 []）

国内の家畜由来黄色ブドウ球菌における TC 系耐性については、[II. 4. (3) —]に
記載したとおり、病畜由来株の薬剤感受性試験結果が報告されており、いる。検査株数が
少ないものの、OTC 又は TC に対する耐性株が認められている。（参照 15-1）[JVARM_病性
鑑定]

（3）常在菌による感染症の検討

大腸菌、腸球菌等のヒトの腸管にも常在し、ヒトにおいて日和見感染症の原因となる種々
の細菌が、家畜の腸管からも分離される。このため、家畜に対して TC 系抗生物質を使用
した結果として、これらの常在菌において TC 系耐性遺伝子を保有する株耐性菌が選択さ

れ、~~る可能性はある。食品を介してヒトに伝播し、ヒトの腸内細菌叢の感受性菌に TC 系耐性遺伝子を伝達する可能性はある。~~

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

一般的に、~~それらの常在菌~~の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。しかし、疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。特に、家畜やヒトの常在性の細菌が多剤耐性を獲得した CRE や VRE による感染症が問題となっている。

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

ヒトの医療分野において、家畜やヒトの常在菌的な性格の強い細菌を発生母体とする耐性菌による感染症としては、CRE 及び VRE 感染症がある。その起因菌である薬剤耐性菌は、感染防御機能の低下した患者や抗菌薬を長期使用中の患者に日和見感染し、院内感染の原因となる。(参照 137-6, 137-7) [厚労省_CRE] [感染研_VRE]

~~家畜に TC 系抗生物質を使用することにより、腸内細菌科細菌や腸球菌において TC 系耐性遺伝子を保有する株が選択され、食品を介してヒトに伝播し、ヒトの感染症の起因菌となる CRE や VRE に TC 系耐性遺伝子を伝達する可能性はある。~~

<TGC の交差耐性があると判断した場合は追記修正>しかしながら、CRE 及び VRE 感染症の治療にはそれぞれコリスチン、TGC、ホスホマイシン及びアミノグリコシド系薬並びにアミノグリコシド系及びリネゾリド LZD 及び QPR/DPR 等が使用され、TC 系抗生物質は使用されない。(参照 54-1, 137-8, 139) [JAID/JSC_抗菌薬 GL_2005] [下野_2016] [JAID/JSC_感染症ガイド 2014]

【事務局より】

筒井専門委員から、CRE は元々 TC 耐性因子を保有していることも多いとの御指摘をいただいたため、文章の流れを整理し、構成を修正しました。

8. ハザードの特定

<TGC の交差耐性があると判断した場合は追記修正>

TC 系抗生物質の抗菌スペクトルは広範囲であるため、その適応感染症は多数ある。その中で、家畜に TC 系抗生物質を使用することにより耐性菌が選択され、その耐性菌が畜産物を介してヒトに伝播し、重篤な問題となると考えられるヒトの疾病は、最近医療現場等で問題となっている MRSA ~~及び VRSA~~ による感染症であると考えられる。

最近ではヒトの治療薬として OTC を用いることはほとんどなく、使用されているのは第 2 世代 TC 系抗生物質の DOXY 及び MINO である。これら第 2 世代 TC 系抗生物質は組織浸透性の違いから、OTC 又は CTC 耐性菌に対しても抗菌力を示すが、今後、交差耐性が生じる可能性はある。

以上より、リスクを評価すべきハザードは、TC 耐性を有する黄色ブドウ球菌 (MRSA

1 を含む。) ~~及び VRSA~~ であると考えた。

1 <別紙 検査値等略称>

2 <整理中>

略称	名称
ABC	ATP-binding cassette
ATP	アデノシン三リン酸
CTC	クロルテトラサイクリン
CTC-HCl	塩酸クロルテトラサイクリン
DOXY	ドキシサイクリン
DOXY-HCl	塩酸ドキシサイクリン
MINO	ミノサイクリン
EF	ペプチド鎖延長因子 (Elongation factors)
MATE	Multidrug and toxic compound excrusion
MFS	Major facilitator superfamily
MIC ₅₀	50%最小阻止濃度
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OTC	オキシテトラサイクリン
OTC-HCl	塩酸オキシテトラサイクリン
OTC-Q	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン
RND	Resistance-noduration-division
RPP	リボソーム保護タンパク質 (Ribosomal protectin proteins)
SMR	Small multidrug resistance
TC	テトラサイクリン
TIGC	チゲサイクリン
tRNA	トランスファー (転移) -リボ核酸

3

＜参照＞

0. 農林水産省. 食品健康影響評価に関する資料(抄録) テトラサイクリン系. 2013.
- 0-1. 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.
- 1-1. 食品安全委員会. 動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書 オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン (第3版) . 2016.
- 1-2. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. グッドマン・ギルマン薬理書 (下) 第12版. 東京; 廣川書店. 2013.
- 1-3. JECFA. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 36, CHLORTETRACYCLINE and TETRACYCLINE. 1995
- 1-4. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ドキシサイクリン. 2012.
- 1-5. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp.
- 1-6. 農林水産省. 消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について. 2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzai/pdf/prudent_use.pdf.
- 1-7. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 3rd revision 2011. 2012.
<http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-third/en/>
- 1-8. 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.
- 1-9. FDA/CVM. Guidance for Industry #213. New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209. 2013.
- 1-10. FDA/CVM. FDA Announces Implementation of GFI #213, Outlines Continuing Efforts to Address Antimicrobial Resistance Update. 2017. <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm535154.htm>
- 1-11. FDA. 2015 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. 2016.
- 1-12. European Commission. Scientific Steering Committee. Opinion of the Scientific Steering Committee on Antimicrobial Resistance 28 May 1999. 1999.
- 1-13. European Commission. Scientific Steering Committee. 2nd Opinion on Anti-microbial Resistance. Adopted on 10-11 MAY 2001. 2001.
- 1-14. European Medicines Agency (EMA). European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2016. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014'. (EMA/61769/2016).
- 1-15. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.
- 1-16. 農林水産省. 平成 27 年食の安全・消費者の信頼確保対策事業抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業. 牛呼吸器病 (BRDC) における抗菌剤治療ガイドブック. 2016. http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/brdc_guidebook.pdf
2. 二宮幾代治. 5.3 オキシテトラサイクリン. 動物の抗生物質. (株)養賢堂. 1987;213-217.
11. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotic : Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2001;65(2):232-260.
12. Suarez G, Nathans D. Inhibition of aminoacyl-sRNA binding to ribosomes by tetracycline. Biochemical and Biophysical Research Communication. 1965;18:743-749.
13. Welch H, Randall WA, Reedy RJ, Kramer J. FDA 基礎安全性部門. カルボマイシン、クロラムフェニコールおよびテラマイシンの抗菌スペクトルについて. Antibiotics and Chemotherapy. 1952;2(12):693-696.

- 13-1. 中沢昭三, 小野尚, 子小林慎子, 小松初子. 新しいテトラサイクリン誘導体 Doxycycline に関する細菌学的研究. *Chemotherapy* (Tokyo). 1969;17(2):123.
15. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. 事故防止・被害対応業務における病性鑑定由来微生物の性状調査結果. (平成 12 年～19 年度) 動薬研ニュース No.244, No.257, No.258, No.263, No.272, No.275, No.280, No.287.
- 15-1. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. 動物用医薬品の事故防止・被害対応業務において収集した病性鑑定由来細菌の薬剤感受性. http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html.
- 45-1～45-5. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. 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 (2000～2015 年度) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html.
- 45-6. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果 (2012～2015 年度) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html.
50. 後藤陽一郎. tetracycline. *臨床医*. 1992;18(3):40-42.
51. 副島林蔵, 二木芳人, 角優. テトラサイクリン系抗生剤. *臨床成人病*. 1987 年増刊号; 91-97.
52. 細川直登. テトラサイクリン系抗菌薬 新規 tigecycline も含めて. *臨床と微生物*. 2006; 33(5):55-59.
53. オキシテトラサイクリン塩酸塩, テトラサイクリン塩酸塩, デメチルクロールテトラサイクリン塩酸塩, ドキシサイクリン塩酸塩水和物, ミノサイクリン塩酸塩. 日本医薬品集 (2010 年) 医療編. 日本医薬品集フォーラム監修. じほう. 2010;634-635, 1578-1580, 1595-1596, 1666-1667, 2558-2563.
- 54-1. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編. 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画. 2005.
- 54-2. 医薬品インタビューフォーム. グリシルサイクリン系抗生物質製剤タイガシル®点滴静脈注用 50mg (第 4 版) . 2015.
55. ML リソース : 抗生物質[個別製品]. [1217]製品 tigecycline (Tigacil [Wyeth]) チゲサイクリン／タイガシル. http://www.medmk.com/mm/add/antibiotic_vre.htm#tigecycline
56. Jones CH, Tuckman M, Howe AYM, Orlowski M, Mullen S, Chan K, et al. Diagnostic PCR analysis of the occurrence of methicillin and tetracycline resistance genes among *Staphylococcus aureus* isolates from phase 3 clinical trials of tigecycline for complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(2):505-510.
57. Tuckman M, Petersen PJ, Howe AYM, Orlowski M, Mullen S, Chan K, et al. Occurrence of tetracycline resistance genes among *Escherichia coli* isolates from phase 3 clinical trials of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(9): 3205-3211.
- 57-1. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. *Front Microbiol*. 2011;2:1-8. <http://faculty.washington.edu/marilynr/>.
59. Pijpers A, Van Klingeren B, Schoevers EJ, Verheijden JHM, Van Miert ASJPAM. In vitro activity of five tetracyclines and some other antimicrobial agents against four porcine respiratory tract pathogens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1989;12(3):267-276.
60. Wright SS, Finland M. Cross-resistance among 3 tetracyclines. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1954;85:40-42.
61. McMurtry LM, Cullinane JC, Levy SB. Transport of the lipophilic analog minocycline differs from that of tetracycline susceptible and resistant *Escherichia coli* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22(5):791-799.
62. Candanoza C, Ellner PD. Differences in susceptibility of *Enterobacteriaceae* and penicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to tetracycline and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 1975; 7(3):227-228.
- 62-1. EMA. Use of glycylicyclines in animals in the European Union: development of resistance and possible impact on

- human and animal health (EMA/291760/2013). 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146814.pdf.
- 62-2. 日本化学療法学会編. チグサイクリン適正使用のための手引き 2014. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(3): 311-66.
63. Fines M, Leclercq R. Activity of linezolid against gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. J Antimicrob Chemother. 2000;45:797-802.
64. 山口明人. テトラサイクリン系薬の耐性機構. 臨床と微生物. 1995;22(5):31-35.
65. 山口明人, 澤井哲夫. 抗生物質の細菌細胞膜透過機構. ファルマシア 1992;28(8):867-871.
66. Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(12):3675-3681.
67. Taylor DE, Chau A. Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40(1):1-5.
68. Speer B, Salyers AA. Novel aerobic tetracycline resistance gene that chemically modifies tetracycline. Journal of Bacteriology. 1989;171(1):148-153.
69. Speer BS, Bedzyk L, Salyers AA. Evidence that a novel tetracycline resistance gene found on two *Bacteroides* transposons encodes an NADP-requiring oxidoreductase. Journal of Bacteriology. 1991;173(1):176-183.
70. Roberts MC. Update on acquired tetracycline resistance genes. FEMS Microbiology Letters. 2005;245:195-203.
74. 独立行政法人農林水産消費安全技術センター (FAMIC). 特定添加物検定結果. 2007-2016.
http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html.
75. 社団法人 日本動物用医薬品協会. 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 17～22 年.
106. 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. 平成 18 年 4 月 13 日.
107. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症発生動向調査 年別報告数一覧 (その 1: 全数把握)
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr/2085-ydata/1615-report-ja.html>. (その 2: 定点把握)
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr/2085-ydata/1617-report-jb.html>.
108. Horiyama T, Nikaido E, Yamaguchi A, Nishino K. Role of *Salmonella* multidrug efflux pumps in tigecycline resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66: 105-110.
109. Thaker M, Spanogiannopoulos P, Wright GD. The tetracycline resistome. Cellular and Molecular Life Sciences. 2010;67(3):419-31.
110. Kobashi Y, Hasebe A, Nishio M, Uchiyama H. Diversity of tetracycline resistance genes in bacteria isolated from various agricultural environment. Microbes and Environments. 2007;22(1):44-51.
111. 山口明人. 細菌異物排出タンパクの構造・機能とその発現制御に関する研究. 日本細菌学雑誌. 2008;63(4):437-446.
112. 村上聡. 多剤排出トランスポーターの立体構造と作動機構. SPring-8 Information. 2007;12(3):283-286.
- 112-1. 農林水産省動物用医薬品検査所. サルモネラの多剤耐性パターン.
- 137-1. 国立感染症研究所. 食中毒と腸管感染症. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/route/intestinal.html>.
- 137-2. 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.
- ~~137-3. 国立感染症研究所. サルモネラ感染症とは. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/409-salmonella.html>.~~
- ~~137-4. 国立感染症研究所. カンピロバクター感染症とは.~~
- <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/385-campylobacter-intro.html>.

- 137-5. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. MRSA 感染症の治療ガイドライン—2017 年改訂版. 日本化学療法学会雑誌. 2017;65(3):323-425.
 - 137-6. 厚生労働省. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html>
 - 137-7. 国立感染症研究所. バンコマイシン耐性腸球菌感染症.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/469-vre.html>.
 - 137-8. 下野信行, 西田留梨子. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症の治療. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(5):742-9.
 138. 厚生労働省. 食中毒統計資料. 食中毒発生事例 (2007 ~ 2016 年) .
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html.
 139. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. ライフサイエンス出版. 2015.
 140. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, *et al*. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2011;52 (3):e18–e55.
- <別紙参考のみで使用している参考文献>
27. Wang C, Ewing M, A'arabi SfY. In vitro susceptibility of avian Mycoplasmas to enrofloxacin, sarafloxacin, tylosin, and oxytetracycline. Avian Disease. 2001;45:456-460.
 29. 原田良昭, 内田幸治, 平元清和. 各地の種鶏群における *Mycoplasma gallisepticum* および *Mycoplasma synoviae* の汚染実態と分離株の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 1984;37: 93-99
 30. Cerdá RO, Giacoboni GI, Xavier JA, Sansalone PL, Landoni MF. In vitro antibiotics susceptibility of field isolated of *Mycoplasma synoviae* in Argentina. Avian Disease. 2002;46:215-218.
 100. Francoz D, Fortin M, Fecteau G, Messier S. Determination of *Mycoplasma bovis* susceptibilities against six antimicrobial agents using the E test method. Veterinary Microbiology. 2005;105(1):57- 64.
 - J. English AR, P'an SY, Gardotki JF, Wright WA. Tetracycline - Microbiologic, Pharmacologic, and Clinical Evaluation-. Antibiotics Ann.,70 (1953-1954)
 - K. 医薬品インタビューフォーム. テトラサイクリン系抗生物質製剤ビブラマイシン錠®50mg ビブラマイシン錠®100mg (第 10 版) . 2016.

<別紙参考>