

(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

2018年5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 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	11
(4) 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	18
(1) WHO	18
(2) 米国	18
(3) 欧州	19
(4) 豪州	20
3. 対象家畜における TC 系抗生物質の生体内薬物動態	20
4. 抗菌活性	21
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	21
(2) 抗菌スペクトル<別紙参考③>	21
(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>	21
(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>	24
5. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子について	27
(1) 耐性の基本的機序	27
(2) 耐性遺伝子の分布と伝達	30
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）	34
(1) TC 系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性等	34
(2) TC 系抗生物質の医療分野における重要度	39
7. ハザードの特定に係る検討	40

(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>...	40
(2) 黄色ブドウ球菌による感染症	41
(3) 常在菌による感染症の検討	43
8. ハザードの特定	43
III. 発生評価に関する知見	45
1. 畜産現場における TC 系抗生物質耐性の状況	45
(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況	45
(2) 家畜分野における TC 系抗生物質耐性に関するその他の知見	48
2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性	49
(1) ハザードの TC 系抗生物質耐性機序	49
(2) ハザードの薬剤耐性決定因子	50
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得	51
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	52
(5) TC 系抗生物質の耐性選択圧及び交差耐性	52
(6) 使用量	53
IV 暴露評価に関する知見	54
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量	54
2. ハザードとなり得る細菌の生物学的特性	55
(1) ハザードとなり得る細菌の抵抗性、生残性及び増殖性	55
(2) 生体外におけるハザードとなり得る細菌の生存能力と分布の状況	56
(3) 牛、豚及び鶏由来の黄色ブドウ球菌がヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	56
(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	57
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路<別紙参考〇>	58
4. 牛、豚及び鶏由来食品がハザードとなり得る細菌に汚染される可能性及び汚染状況	59
(1) 健康家畜における汚染状況	59
(2) と畜場、食鳥処理場等における汚染状況	60
(3) 食品材料、食品及び調理施設等における汚染状況	62
(4) 小売畜産食品等における汚染状況	63
<別紙 検査値等略称>【整理中】	66
<参照>	67
<別紙参考>	77

＜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
2018 年	5 月	17 日	第 15 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）	田村 豊（座長）
田村 豊（座長代理）	荒川 宜親（座長代理）
浅井 鉄夫	浅井 鉄夫
荒川 宜親	今田 千秋
今田 千秋	植田富貴子
植田富貴子	岡村 雅史
甲斐 明美	甲斐 明美
佐々木一昭	佐々木一昭
菅井 基行	菅井 基行
砂川 富正	砂川 富正
戸塚 恭一	筒井 敦子
豊福 肇	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

＜第 15 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、「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（TC）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。

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 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 (OTC-Q) 及びクロルテトラサイクリン (CTC) 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 (OTC)、塩酸オキシテトラサイクリン (OTC-HCl)、塩酸クロルテトラサイクリン (CTC-HCl)、塩酸ドキシサイクリン (DOXY-HCl) 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 p2-4] (参照 0-2) [Merck_2013] (参照 0-3) [PubChem]

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

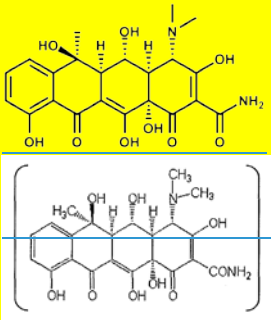
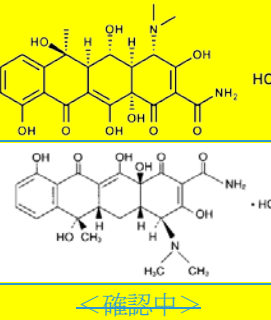
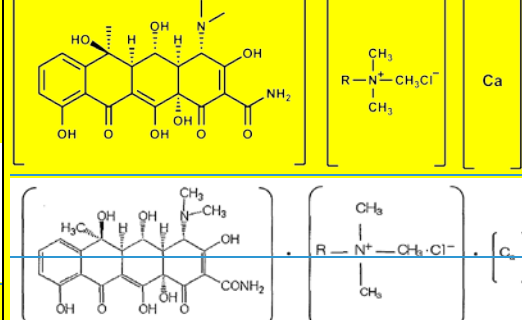
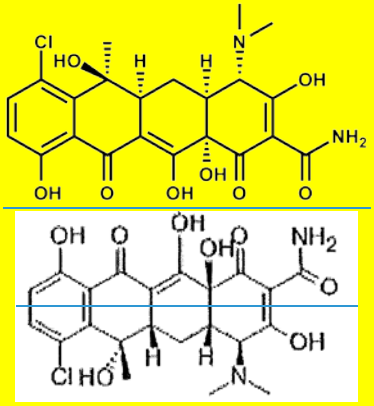
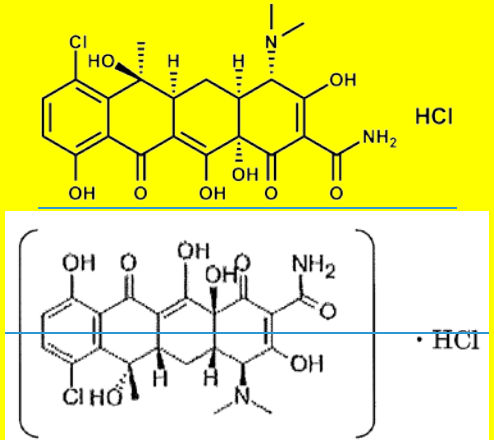
一般名	オキシテトラサイクリン	塩酸オキシテトラサイクリン	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン
英名	Oxytetracycline	Oxytetracycline hydrochloride	Alkyltrimethylammonium calcium oxytetracycline
化学名	オキシテトラサイクリン	オキシテトラサイクリン塩酸塩	オキシテトラサイクリンアルキルトリメチルアンモニウムカルシウム塩
IUPAC 英名	(4S,4aR,5S,5aR,6S,12aR)-4-(dimethylamino)-1,5,6,10,11,12a-hexahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-carboxamide <確認中>	(4S,4aR,5S,5aR,6S,12aR)-4-(dimethylamino)-1,5,6,10,11,12a-hexahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-carboxamide;hydrochloride <確認中>	<確認中>
CAS 番号	79-57-2	2058-46-0<確認中>	<確認中>
分子式	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₉	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₉ <確認中>	<確認中>
分子量	460.443	496.90<確認中>	<確認中>
構造式			

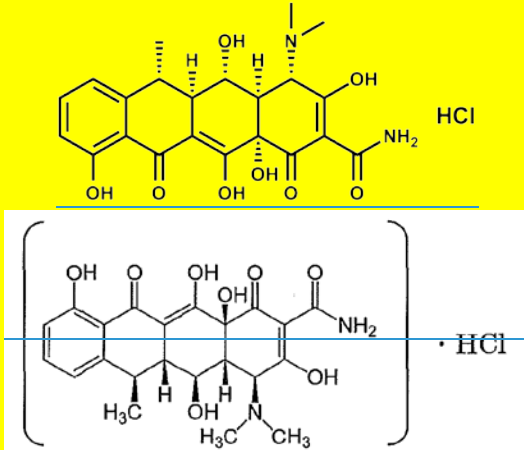
表 1-2 クロルテトラサイクリン (CTC) 及び塩酸クロルテトラサイクリン (CTC-HCl) の概要

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	(4S,4aS,5aS,6S,12aR)-7-chloro-4-(dimethylamino)-1,6,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-carboxamide	(4S,4aS,6S,12aR)-7-chloro-4-(dimethylamino)-1,6,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-carboxamide;hydrochloride

	xamide<確認中>	de:hydrochloride<確認中>
CAS 番号	57-62-5	64-72-2
分子式	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₈	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₈ · HCl
分子量	478.889	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	(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aR)-4-(dimethylamino)-1,5,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4a,5,5a,6-tetrahydro-4H-tetracene-2-carboxamide;hydrochloride<確認中>
CAS 番号	10592-13-9
分子式	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ · HCl
分子量	480.904
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) [、](#)ミノサイクリン (MINO) 等の半合成型で、
7 より脂 [溶](#) [性](#) [が](#) [高](#) [く](#) [胃](#) [腸](#) [から](#) [吸](#) [収](#) [さ](#) [れ](#) [や](#) [す](#) [い](#)。第 3 世代 [に](#) は新たに命名されたグリシ
8 ルサイクリン系 [を](#) [含](#) [み](#) [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

も効果がある新規の拡張型 (novel extended-spectrum class) 抗生物質である。(参照 11)
 [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] (参照 109) [Thaker_CellMolLifeSci_2010]
 これらの国内におけるヒト及び家畜等への使用の承認状況について表〇に示した。(参照
 1-4b) [PMDA_DB] (参照 1-5) [動薬検_DB]

表〇 国内における TC 系抗生物質及び関連する系統のヒト及び家畜等における承認状況

系統・世代	成分一般名	略語	ヒト用医薬品・動物用医薬品				飼料 添加物
			ヒト	牛豚 鶏	水産 動物	犬猫 イヌ・ ネコ	
第1世代 TC 系	テトラサイクリン	TC	○				
	オキシテトラサイクリン	OTC	●	○	○	○	○
	クロルテトラサイクリン	CTC		○			○
	デメチルクロルテトラサイクリン	DMCTC	○				
第2世代 TC 系	ドキシサイクリン	DOXY	○	○	○		
	ミノサイクリン	MINO	○				
グリシルサ イクリン系 (第3世代 TC系)	チゲサイクリン	TGC	○				

① 評価対象有効成分の系統 (第1及び第2世代 TC)

OTC 及び CTC は、TC 系の広域スペクトル ルラム 抗生物質であり、それぞれ *Streptomyces rimosus* 及び *Streptomyces aureofaciens* によって産生される。OTC 及び CTC は世界各国でヒト用及び動物用医薬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] [グッドマン・ギルマン_2013] [JECFA_1995] DOXY は、OTC 又は TC から化学的に誘導して得られた 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]

OTC、CTC 及び DOXY は、国内では、動物用医薬品としては、牛、豚、鶏、魚類等を対象に OTC-Q、OTC、OTC-HCl、CTC-HCl 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、牛、豚及び鶏を対象に OTC-Q 及び CTC が指定されている。また、ヒト用医薬品としては、は、OTC-HCl 及び DOXY-HCl の外用剤、経口剤、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]

このほかの TC 系抗生物質として、国内でのヒト用医薬品として使用されている TC 系抗生物質には、塩酸 TC (TC-HCl)、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン (DMCTC-HCl) 及び塩酸ミノサイクリン (MINO-HCl) がある。(参照 0) [抄録]

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、ヒトのクラミジア、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_臨床と微生物_2006]

なお、農薬として、OTC がグラム陽性菌及び陰性菌、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、国内では日本において 1957 年に初回登録されている。
2013 年度の OTC の国内出荷量は約 10.5 トン（有効成分換算）であった。 11/6WG 荒川専門委員コメント（参照 1-1）〔食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016〕（参照 1-4a）〔厚労省_OH 動向調査_2017〕

② 関連する系統（グリシルサイクリン系（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として、MINO の誘導体であるチゲサイクリン（TGC）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、日本国内では 2012 年 9 月に承認された。（参照 0, 54-2, 62-2）〔抄録〕 〔IF_タイガシル_2015〕 〔JSC_TGC 適正使用_2014〕 TGC は動物用医薬品としては承認使用されていない。

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 p319〕

（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。

評価対象である TC 系抗生物質 5 成分 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 2 のとおりである。（参照 1-5）〔動薬検_DB〕

表 2 OTC、CTC 及び DOXY 製剤の使用状況等¹⁾

評価対象成分	投与経路 ²⁾	対象動物 ³⁾			有効菌種												その他
		牛	豚	鶏 (産卵鶏を除く)	グラム陽性菌				グラム陰性菌								
					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	
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は除いてある。

2) 経口には飼料添加剤及び、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) 製剤によって、牛及び豚での使用可能な月齢、搾乳牛や産卵鶏での使用禁止等が定められている。鶏は産卵鶏を除く。

食用に供するためにと殺する前の使用禁止期間は成分、投与経路、対象動物等によって異なるが、食用に供するためにと殺する前の牛（搾乳牛を除く。）で 5～62 日間、豚で 5～30 日間、鶏（産卵鶏を除く。）で 5～13 日間、食用に供するために搾乳する前の牛で 72～144 時間、食用に供する卵の産卵前の鶏で 15 日間程度である。（参照 1-5）[動薬検 DB]

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。（参照 1-5）[動薬検 DB]

＜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。

なお、使用規制省令に基づき、使用している飼料に飼料添加物の OTC 又は CTC が含まれている場合は、定められた上記用量の上限値からその含量を差引いた用量以内で使用することとされている。

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「成分規格等省令」という。）により規定されている。同省令の別表第 1 の対象飼料に定められた量（表 3）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）[\[抄録 p11\]](#)

表3 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30kg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）[\[抄録 p9\]](#)

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、成分規格等省令の別表第1の1(2)において、以下の表4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。

表4 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
-----	---

(成分規格等省令より)

表4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のとおりである。各区分より1種類ずつ併用が可能である。

表5 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）【整理中】

区分	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	は乳期用	子豚期用	は乳期用	幼齢期用	肥育期用
第1欄	サリノマイシンナトリウム	g力価	50	50	50	—	—	—	15	45
	センド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	—	—	—	—	—
	モネベンナトリウム	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・エトパミート	g	アグロリム 40～250	40～250	40～250	—	—	—	—	—
			エトパミート 256～16	256～16	256～16	—	—	—	—	—
	アンプロリウム・エトパミート・スルファキノキサリン	g	アグロリム 100	100	100	—	—	—	—	—
			エトパミート 5	5	5	—	—	—	—	—
			スルファキノキサリン 60	60	60	—	—	—	—	—
第2欄	クエン酸モランデル	g	—	—	—	30	30	—	—	—
第1欄	デコキネート	g	20～40	20～40	20～40	—	—	—	—	—
	ナイカルレジン	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	—	—	—	—	—

(成分規格等省令より)

注) デコキネートの飼料添加物指定取消しに関する改正省令が2017年12月28日付けで公布されており、2018年7月1日施行予定。

(4-3) 使用状況

OTC-Qは、飼料安全法改正前は、動物用医薬品として1961年4月21日付けで動物用医薬品として承認された後、配合飼料会社向けと末端農家向けに製造販売が行われてき

た。その後 1975~~6~~年の飼料安全法の改正によって飼料添加物に指定され、動物用医薬品と分離された。（参照 0）[抄録 p48-49]

CTC は、1955 年に動物用医薬品として承認された後、OTC-Q と同様に 1975~~6~~年の飼料安全法改正により飼料添加物に指定された。（参照 0）[抄録 p49]

① 動物用医薬品販売量<別紙参考②>

国内において 2007~~5~~～2016~~5~~年に動物用医薬品として販売された抗菌性物質¹⁾、抗生物質及び合成抗菌剤²⁾全体並びに TC 系抗生物質の推定年間販売量を表 6 に示した³⁾。TC 系抗生物質は抗菌性物質¹⁾総販売量²⁾総計の 45%前後（2016~~5~~年：41.1%（331,550 トン））を占めている。（参照 75）[動薬検_販売高年報_2005-2015]

表 6 動物用抗菌性物質及び 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） 5/13 浅井専門委員指摘

薬剤系統	年度											
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
動物用抗菌性物質 ¹⁾ 製剤 ²⁾	858,784	858,318	856,894	777,169	848,764	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	
総計販売量	860,666	860,148	845,868	779,073	850,677	738,897	791,148	763,169	786,364	754,221	<更新中>	806,065
TC 系抗生物質 ²⁾ 製剤 ²⁾ 販売量(%) ^{3)*}	420,167 (48.9)	391,337 (45.6)	405,305 (47.39)	341,552 (43.98)	372,482 (43.98)	331,491 (44.9)	367,191 (46.54)	355,499 (46.6)	340,524 (43.3)	324,845 (43.1)	333,859 (42.4)<更新中>	331,550 (41.1)

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

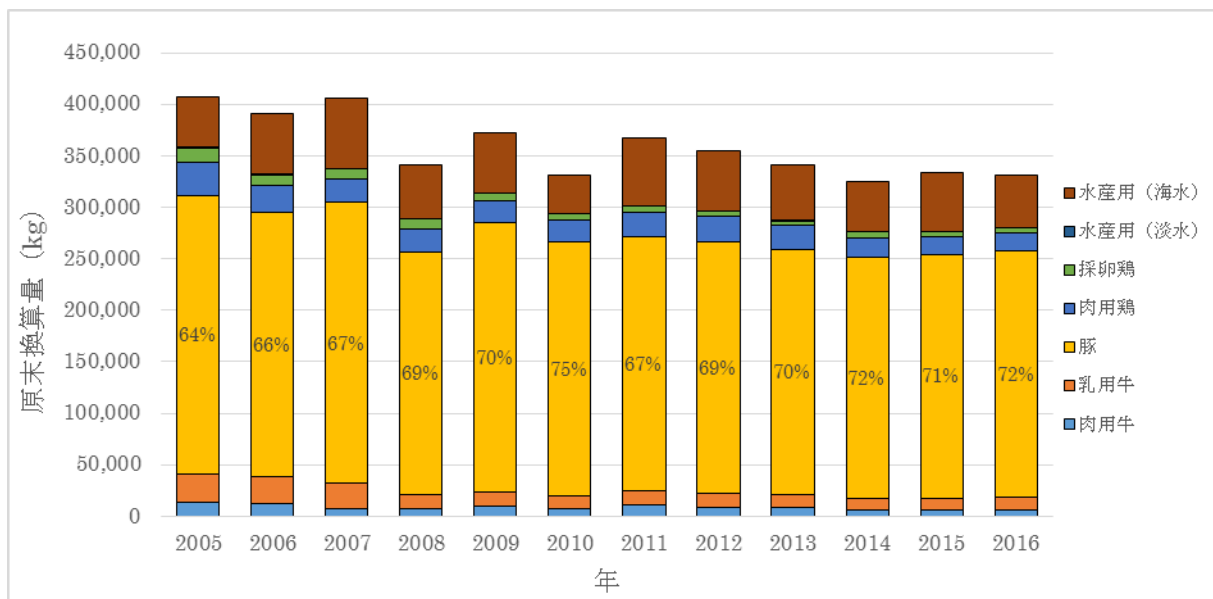
2) OTC-Q、OTC、OTC-HCl、CTC-HCl 及び DOXY-HCl を含む。対象動物種は、牛、豚、鶏、犬・猫、水産用及びその他を含む。

3)* 動物用抗菌性物質¹⁾製剤²⁾販売量に対して TC 系抗生物質製剤販売量が占める割合(%)

TC 系抗生物質の対象動物別の年間販売量を図 1-1 に示した³⁾。2005~~5~~～2016~~5~~年では 6465～7570%（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_2005-2016~~5~~]

豚に使用される TC 系抗生物質製剤の投与経路を図 1-2 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]

図 1-1 家畜等に使用される TC 系動物用医薬品の推定年間販売量（対象動物別）（原末換算、kg 力価）



注：割合(%)は TC 系抗生物質製剤販売量に占める豚用販売量推定割合。TC 系抗生物質製剤販売量の対象動物種は牛、豚、鶏、犬・猫、水産用（淡水及び海水）及びその他。犬・猫及びその他の動物種については、計上されている年でも販売量は 1 kg 以下。

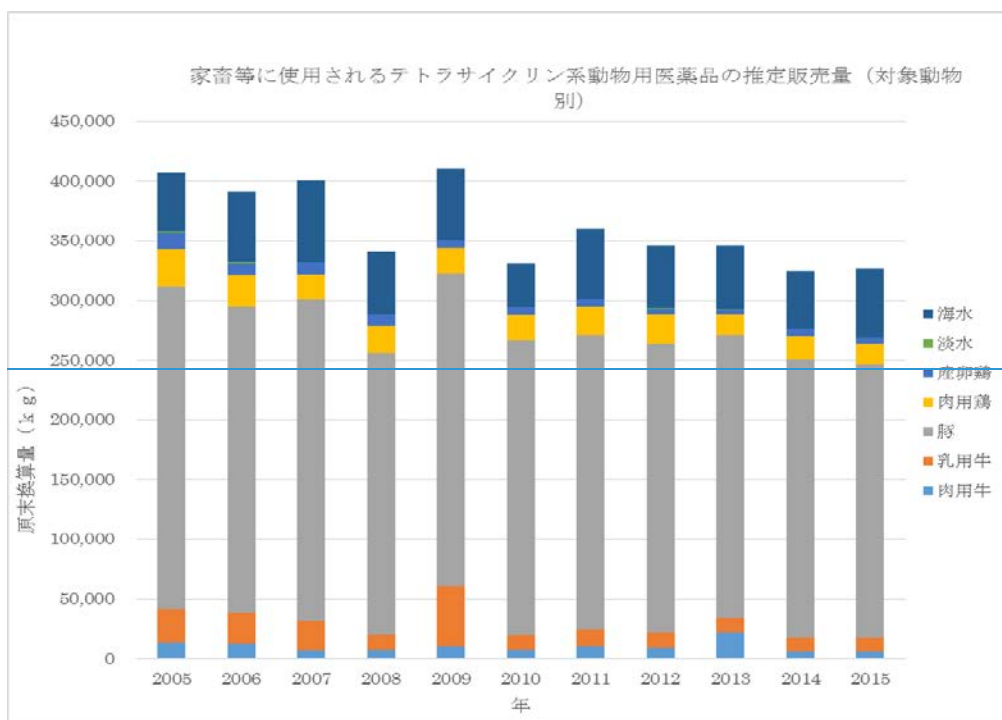
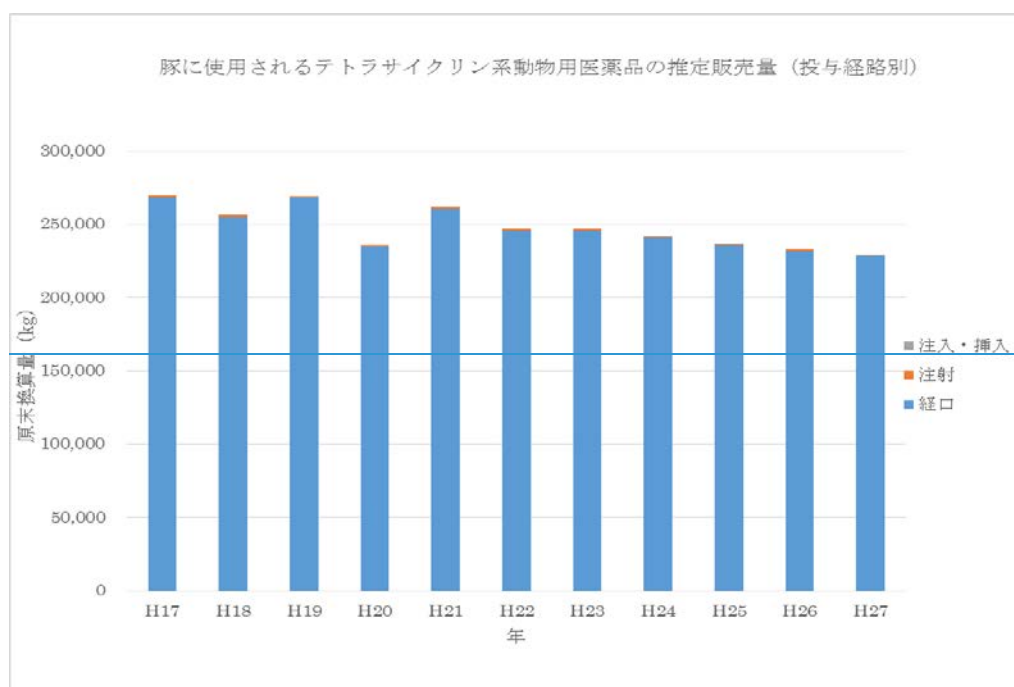


図 1-2 豚に使用される TC 系動物用医薬品の推定年間販売量（投与経路別）



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 に示した。〔農水省 TC 配合剤〕

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、乳用牛及び豚に使用されている。特に豚での使用が多い（2011～2015 年：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 2005-2016〕

表 7 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

飼料安全法に基づき、TC 系抗生物質の飼料添加物は特定添加物に定められており、原則として FAMIC による検定を受け合格したものでなければ販売できない。

OTC-Q の特定添加物としての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の検定合格数量は、1977 昭和 52 年から約 10 年間は 10,000 kg（力価）/年

間を超えていたが、その後減少し、~~最近の検定数量を表 34-1 に示した。~~(参照 0) [抄録 p49]
 2007～2016 年度の TC 系抗生物質の特定添加物検定合格数量の実量力価換算量について、推計を表 8 に示した。2007～2016 年度の飼料添加物としての OTC-Q 及び CTC の検定合格製造数量は、2,300 kg 前後で推移しており、飼料添加物検定合格数総量総計のそれぞれ 2%未満であり、る。OTC-Q は動物用医薬品としての各成分の販売量と比較すると平均 91%程度未満である。(参照 74) [FAMIC_検定数量_2009-2016] (参照 75) [動薬検_販売高年報 2005-2016]

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 とともに鶏にほぼ 100%使用されている (2015 及び 2016 年度)。

なお、飼料安全法に基づき、登録特定飼料等製造業者又は外国特定飼料等製造業者が製造し表示が付された飼料添加物は検定を受けずに販売が可能だが、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。また、2016 年度末時点で、外国特定飼料等製造業者の登録はない。(参照 74) [FAMIC_検定数量_2009-2016]

表 8 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)) 5/13 浅井専門委員指摘

成分	年度									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
飼料添加物 販売総計量	156,208 ＜確認中＞	169,079	108,336	103,643	111,863	108,560	107,648	104,784	88,499	93,088
OTC-Q 構成比(%)	1,600 (1.0)	800 (0.5)	1,008 (0.9)	800 (0.8)	1,600 (1.4)	800 (0.7)	- -	800 (0.8)	1,200 (1.4)	560 (0.6)
CTC 構成比(%)	2,400 (1.5)	1,200 (0.7)	1,200 (1.1)	1,200 (1.2)	800 (0.7)	1,200 (1.1)	1,600 (1.5)	1,440 (1.4)	1,400 (1.6)	1,400 (1.5)

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(病原菌)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]

(2) 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 段階評価の中間である「Highly important」としている。(参照 1-8) [FDA_2003_GFI#152] (参照 1-9) [FDA_2013_GFI#213]

2013 年に、FDA は、食料生産動物において飼料添加又は飲水添加によって使用されるヒト医療において重要な抗菌性物質 (「medically important antimicrobials」) について、

獣医師の監督下での使用に切替えるとともに、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 月に手続きが完了した。（参照 1-9, 1-10）[\[FDA_2013_GFI#213\]](#) [\[FDA_2017\]](#)

なお、米国では、2016~~5~~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として CTC、OTC、TC が承認・販売されており、[国内の抗菌性物質販売量全体の約 423%（約 5,866.6 トン）](#)を占め、[そのうち 49%は牛に使用された](#)る。（参照 1-11）[\[FDA_2017_ADUFA20165-2016\]](#)

（3）欧州

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[食料生産動物³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）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 *Brucella* 症に対する限定的な治療薬であり、耐性 *Brucella* 菌がハザードとなり得ると挙げているものの、EU 域内における *Brucella* 症の発生率は低いとし、その分類をヒト医療へのリスクは低い又は限定的である「カテゴリ~~1~~」としている。](#)（参照 1-13a）[\[EMA_2014_rank\]](#)

EU では、2015 年時点で、食料生産動物の治療目的で使用可能な TC 系抗生物質の動物用医薬品として CTC、OTC、TC 及び DOXY が EU 規則で定められており、[欧州医薬品庁⁴EMA](#)の 2015~~4~~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 ~~3029~~か国（EU [及び加盟国](#)、~~欧州経済地域（EEA）加盟国の一部~~⁴[並びに及び](#)スイス）における食料生産動物用の抗菌性物質販売量⁵のうち、TC 系抗生物質の販売量は ~~2,722.82,983.0~~トン（~~32.833.4~~%、mg/PCU⁶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、経口液~~散~~剤、経口~~散~~液剤が ~~53.451.4~~、~~23.631.4~~及び ~~19.514.3~~%であった。（参照 1-14）[\[EMA_2017_ESVAC20154-2016\]](#)

EU 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。[その概要は以下のとおり。](#)（参照 62-1）[\[EMA_2013_Glycylcyclines\]](#)

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、ある種の食料生産動物には第一次選択薬として使用されることから、食料生産動物におけるその使

³ 牛、山羊、羊、豚、馬、家きん、うさぎ、七面鳥、魚。

⁴ EU 加盟国からマルタ、EEA 加盟国からリヒテンシュタインを除く。

⁵ イオノフォア系抗コクシジウム剤の飼料添加物は本データに含まれていない。

⁶ 個体数調整単位（population correction unit）：ある動物集団の大きさを表すため、各畜種の飼養頭数と 1 頭当たり重量の積を合計したもの。各加盟国の動物集団の大きさを飼養頭数等（量）で補正することにより、加盟国間で動物用医薬品の使用量を比較するために EMA が開発した指標。（参照 1-14a）[\[EMA_2011_Trend2005-2009\]](#)

用削減の工程がマクロライド系やフルオロキノロン系等の「critically important antimicrobials」の使用量を増加させる可能性がある。動物における TC 系抗生物質の使用が TGC に対する「pre-resistance」機構を選択する可能性はあるが、こうした耐性決定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。動物における適切な使用のためのガイドラインに従い、TC 系抗生物質の慎重使用が強く提言される。他の抗菌性物質と同様に、TC 系抗生物質も感染症の治療目的に使用されるべきであり、予防的な使用をしないことを推奨する。(参照 62-1) [EMA_2013_Glycylcyclines]

(4) 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 1-1544) [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 は経口投与された場合、~~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て、腸、肝臓、胆汁の間を循環するため長時間にわたり少量ではあるが生体内に維持される。(参照 0, 2) [抄録] [二宮_1987] ~~静脈内又は筋肉内投与された場合は、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] [11/6WG 佐々木専門委員指摘]

~~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、それらは体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 p23]

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 に示した。 (参照 1-16) [農水省 BRDC_GB_2016] (参照 1-17) [動物用抗菌剤マニュアル_2013]

表9 TC系抗生物質のPK/PDパラメータ【整理中】

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

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がツゼンジャー-mRNA-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TC系抗生物質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_MicrobiolMolBiolRev_2001] [Suarez_1965] [細川_臨床と微生物_2006] [Thaker_CellMolLifeSci_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。一方、真菌には抗菌作用を示さない。(参照0) [抄録 p18] (参照1-2) [グッドマン・ギルマン_2013]

全てのTC系抗生物質で抗菌活性はほぼ同様であるが、抗菌活性は一般に脂溶性が高いほど強くなるため、TC系抗生物質の世代間で差がみられる。(追加文献) [Bryskier_2005]

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] (参照2) [二宮_1987] (参照J) [English_1953]

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*での抗菌活性力は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病畜由来細菌の薬剤感受性を調査を実施している。2006~2015年(大腸菌については2005年を含む。)の間、の調査結果を表Q10-1~Q10-7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_JVARM2008-2015_病性鑑定]

<表データの更新と併せて記述を更新中> OTC又はTCのMIC値は、黄色ブドウ球菌に対して0.125~>256 μg/mL(菌株数の多い牛由来では耐性率0~8.3%)、サルモネラに対して0.5~512 μg/mL(耐性率12.145.9~83.368.8%)、大腸菌に対して≤0.51~>512

μg/mL(耐性率 50.976.5～79.181.1%)、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%)、*Pasteurella multocida* に対して≤0.25～128 μg/mL、*Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* マンヘミア (パスツレラ)・ヘモリティカに対して≤0.50.125～3264 μg/mL (耐性率 15.111.8～24.625.9%) となった。サルモネラと大腸菌では、比較的高い約半数以上が耐性率がみとめられを示していた。(参照 0, 15, 15-1) [抄録] [動薬検ニユース_2000-2007_病性鑑定] [動薬検_JVARM_病性鑑_2008-2015]

＜更新中＞

表 10-1 病畜由来黄色ブドウ球菌に対する OTC 又は TC の MIC 分布

動物種		年度									
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌 株 数	17	35	45	85	132	109	88	109	90	75
	MIC 範囲	0.25～256	!	0.25～0.5	0.125～0.5	0.125～32	0.125～0.5	0.25～>128	0.125～128	0.125～32	0.25～32
	MIC ₅₀	0.25	!	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25	0.5
	MIC ₉₀	8	!	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	1	0.5	1
	耐 性 株 数	1	!	0	0	6	0	2	9	5	5
	耐 性 率 (%)	5.9	!	0.0	0.0	4.5	0.0	2.3	8.3	5.6	6.7
豚	菌 株 数	1	3	3	4	1	5	4	5	3	2
	MIC 範囲	0.25	!	0.25～0.5	0.25～128	32	0.25～64	0.5～128	0.5～64	32～64	64
	MIC ₅₀	0.25	!	0.25	0.5	32	32	64	0.5	32	64
	MIC ₉₀	0.25	!	0.5	128	32	64	128	64	64	64
	耐 性 株 数	0	!	0	2	1	3	3	2	3	2
	耐 性 率 (%)	0	!	0.0	50.0	100	60.0	75.0	40.0	100	100
鶏	菌 株 数	0	10	3	3	4	8	20	24	13	6
	MIC 範囲	!	!	128～256	0.25～256	0.25	≤0.12～64	0.25～32	0.25～0.5	0.25～32	0.25～>256
	MIC ₅₀	!	!	128	128	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5
	MIC ₉₀	!	!	256	256	0.25	64	0.5	0.5	32	128
	耐 性 株 数	!	!	3	2	0	3	1	0	2	1
	耐 性 率 (%)	!	!	100	66.7	0.0	37.5	5.0	0.0	15.4	16.7

! : OTC 及び TC いずれの調査も実施していない。

2009 年度まで OTC、2010 年度から TC。MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 16 μg/mL。鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

表10-2 病畜由来レンサ球菌に対する OTC の MIC

表10-4 病畜由来大腸菌に対する OTC 又は TC の MIC 分布

表10-5 病畜由来大腸菌 O-157 に対する OTC の MIC

動物種		年度										
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
牛	菌 株 数	1	1	1	1	1	1	1	1	57	45	47
	MIC 範囲	1	1	1	1	1	1	1	1	1~>64	1~>64	2~>64
	MIC ₅₀	1	1	1	1	1	1	1	1	16	64	64
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1	1	1	1	>64	>64	>64
	耐 性 株数	1	1	1	1	1	1	1	1	29	30	31
	耐 性 率(%)	1	1	1	1	1	1	1	1	50.9	66.7	66.0
豚	菌 株 数	1	1	1	1	1	1	1	1	158	115	108
	MIC 範囲	1	1	1	1	1	1	1	1	1~>64	1~>64	1~>64
	MIC ₅₀	1	1	1	1	1	1	1	1	64	>64	64
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1	1	1	1	>64	>64	>64
	耐 性 株数	1	1	1	1	1	1	1	1	125	87	82
	耐 性 率(%)	1	1	1	1	1	1	1	1	79.1	75.7	75.9
鶏	菌 株 数	28	41	53	1	1	1	1	82	96	1	48
	MIC 範囲	1~512	1~512	1~512	1	1	1	1	1~128	0.5~>64	1	1~>64
	MIC ₅₀	128	256	256	1	1	1	1	128	64	1	64
	MIC ₉₀	256	512	512	1	1	1	1	128	>64	1	>64
	耐 性 株数	17	34	39	1	1	1	1	61	59	1	34
	耐 性 率(%)	60.7	82.9	73.6	1	1	1	1	74.4	61.5	1	70.8

2009 年度まで OTC、2010 年度から TC。MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ 。鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

表10-3 病畜由来サルモネラに対する OTC 又は TC の MIC 分布

動物種		年度										
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
牛	菌 株 数	35	62	73	84	94	50	82	56	63	76	
	MIC 範囲	0.5~256	1~256	1~512	1~512	1~>64	1~>64	1~>64	1~>64	1~>64	1~>64	
	MIC ₅₀	64	8	2	2	32	2	2	>64	32	>64	
	MIC ₉₀	256	256	256	256	>64	>64	>64	>64	>64	>64	
	耐 性 株数	18	31	31	28	50	15	27	37	32	42	

豚	耐性率(%)	51.4	50.0	42.5	33.3	53.2	30.0	32.9	66.1	50.8	55.3
	菌株数	25	48	92	22	39	63	83	60	58	49
	MIC 範囲	1~256	0.5~512	1~512	0.5~512	1~>64	1~>64	≤0.5~>64	2~>64	1~>64	1~>64
	MIC ₅₀	256	256	256	2	64	>64	>64	64	64	64
	MIC ₉₀	256	512	512	512	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	耐性株数	17	40	75	16	42	39	44	40	35	30
鶏	耐性率(%)	68.0	83.3	81.5	72.2	71.2	61.9	53.0	66.7	60.3	61.2
	菌株数	51	59	57	36	33	25	32	50	51	7
	MIC 範囲	0.5~256	1~256	1~512	1~256	1~64	1~64	≤0.5~>64	1~>64	1~>64	2~>64
	MIC ₅₀	1	2	128	16	2	2	2	2	2	2
	MIC ₉₀	256	256	256	256	64	64	64	64	64	>64
	耐性株数	16	29	29	9	4	9	11	15	20	3
	耐性率(%)	31.4	49.2	50.9	25.0	12.1	36.0	34.4	30.0	39.2	42.9

2009年度まで OTC、2010年度から TC。MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ 。鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

表 10-6 病畜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 分布

菌種	菌分離年度	薬剤	動物種	菌株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	ブレイクポイント	耐性株数	耐性率(%)
<i>Pasteurella multocida</i>	2008	OTC	牛	68	0.25~64	1	2	8	5	7.4
			豚	51	0.5~128	2	2	8	5	9.8
			鶏	5	0.5	0.5	0.5	1	0	0
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	2011	TC	牛	65	≤0.5~32	1	32	8	16	24.6
	2014	TC	牛	66	≤0.5~32	1	16	8	13	19.7
	2015	TC	牛	53	≤0.5~>64	1	16	8	8	15.1
<i>Haemophilus parasuis</i>	2015	TC	豚	20	≤0.5~16	≤0.5	1	4	1	5.0
<i>Krebsiella</i> spp.	2015	TC	牛	10	1~>64	2	64	16	2	20.0
			豚	1	>64	>64	>64	16	1	100
			鶏	2	64~>64	64	>64	16	2	100

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

(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 に示した。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)

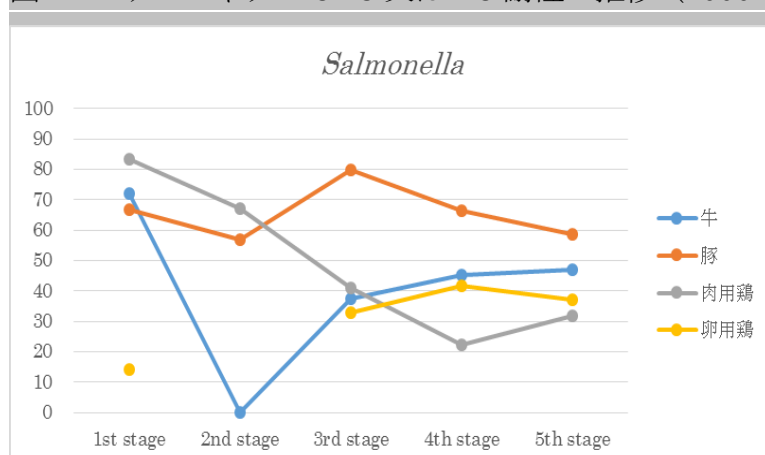


図 2-2 カンピロバクターの OTC 又は TC 耐性の推移 (2000～2013 年度)

牛及び鶏では *C. jejuni* のみ、豚では *C. coli* のみ。 5/13 浅井専門委員指摘

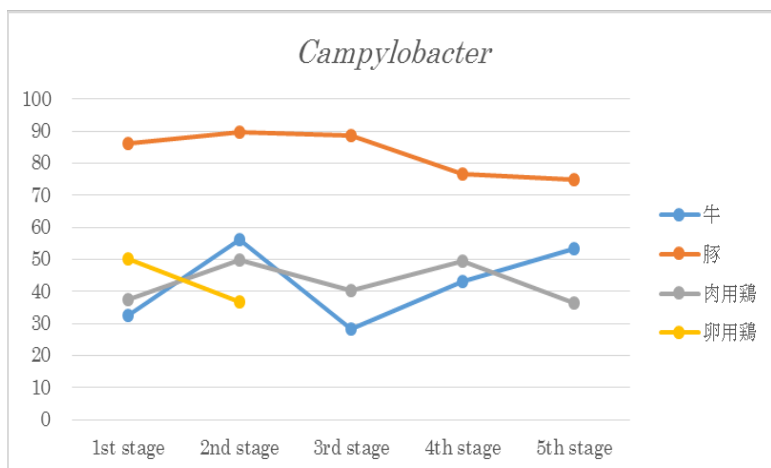


図 2-3 腸球菌の OTC 又は TC 耐性の推移 (2000～2013 年度)

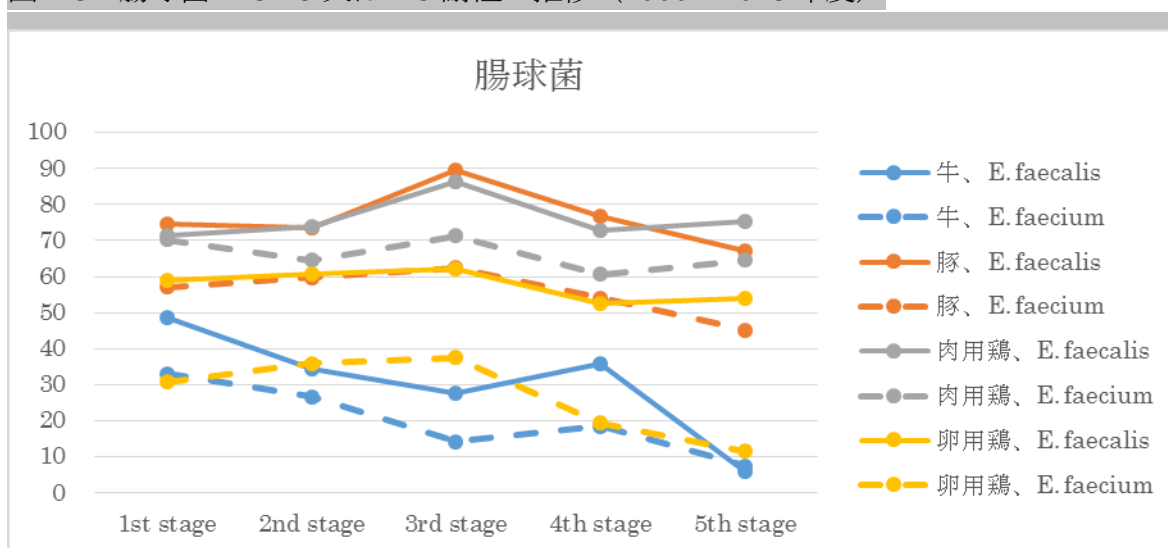
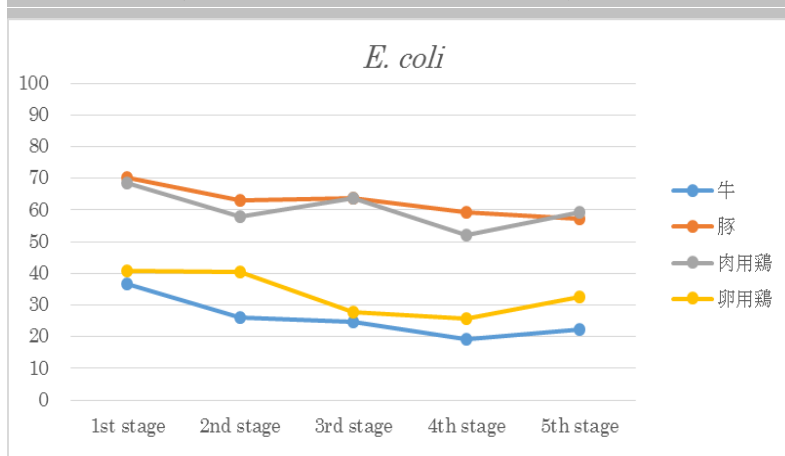


図 2-4 大腸菌の OTC 又は TC 耐性の推移 (2000～2013 年度)



また、JVARM では、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を開始している。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が

ら耐性率を図 3〇に示す。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_2012-2015] <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 つがある。であり、特に①及び②が主要な機序であり、両
機序を有する菌属も存在する。(参照 1-2, 109) [グッドマン・ギルマン
_2013] [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

① 薬剤の菌体外への能動的排出

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 p37] [山口_臨床と微生物_1995] [山口_ファルマシア_1992] [Thaker_CellMolLifeSci_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、特にグラム陰性菌で主要な耐性機構である。グラム陰性菌では 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 OTC、CTC、TC、DOXY 及び 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。Tet(B) 以外の排出タンパクは、OTC、CTC、TC 及び DOXY を排出できるが、MINO 及び TGC は排出できない。5/13 浅井専門委員指摘 (参照 11, 57, 57-1, 62-2, 64, 109) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] (参照 64) [山口_臨床と微生物_1995] (参照 57) [Tuckman_AAC_2007] (参照 62-2) [JSC_TGC 適正使用_2014] (参照 57-1) [Roberts_FrontMicrobiol_2011] (参照 109) [Thaker_CellMolLifeSci_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。この耐性機構の主なタンパク質は 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。グラム陽性菌では薬剤排出機構よりも広く分布していると考えられる。(参照 0) [抄録 p37] (参照 64) [山口_臨床と微生物_1995] (参照 66, 67) [Connell_AAC_2003] [Taylor_AAC_1996]

TC 系抗生物質は、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し、すると複合体の A 部位にアミノアシル-tRNA が結合できないため、タンパク質合成阻害が起きる。しかし、耐性菌が生産する Tet(O) 等の RPP リボソーム保護タンパクの Tet(O) は、A 部位近傍に存在する伸長因子結合部位であるリボソーム 50S サブユニットの L11 領域に結合して 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、RPP 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 p37] [Connell_AAC_2003_p3677] [Taylor_AAC_1996] 11/6WG 池専門参考人指摘 5/8 荒川専門委員修正

この耐性機構の主なものは 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 に対して耐性を与え有効であるが、TGC へには感受性は維持され無効である。11/6WG 浅井専門委員指摘 5/8 荒川専門委員修正 (参照 11, 57, 57-1, 109)

[Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

[Tuckman_AAC_2007]

[Roberts_FrontMicrobiol_2011]

[Thaker_CellMolLifeSci_2010]

③ 修飾酵素による薬剤の不活化

~~細胞内の修飾酵素により菌体内の TC を不活化する。~~

他の抗菌性物質に対して一般的な耐性機構である不活化酵素による化学修飾は、TC 系抗生物質ではまれである。Tet(X)のみが *in vitro* で活性を確認されている。(参照 67-1)

[Forsberg_ChemBiol_2015] (参照 109) [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

~~tet(X)遺伝子を保有する *Bacteroides* 属が保有する tet(X)遺伝子は、NADPH 依存性のモノオキシゲナーゼ酸化還元酵素 Tet(X)をコードして生産する。この酵素は TC 系抗生物質薬剤の炭素 11a 位を水酸化しする。水酸化された薬剤は、リボソームへの結合能をが低下させ、不活化する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、Tet(X)この酵素は TGC もを含む TC 系薬剤を不活化する。この反応は酸素を必要とするが、*Bacteroides* 属は偏性嫌気性菌であり、菌体内で Tet(X)の活性は確認されていない。~~

(参照 57-1, 68, 69, 109) [Roberts_FrontMicrobiol_2011] [Speer_JBacteriol_1989] [Speer_JBacteriol_1991] [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

④ その他

~~(a. 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、TC 系の排出に関与する多剤排出ポンプとして、グラム陽性菌では MFS 型やその変種の MATE 型、SMR 型、グラム陰性菌では RND 型が持つ多剤排出システムによる耐性 11/6WG 池専門参考人指摘 が挙げられる 8。(参照 0) [抄録] (参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照 69-2)

[Handzlik_Antibiotics_2013]

グラム陽性菌では、MATE 型の排出タンパクで、TC 系抗生物質を基質とする Tet38 並びにフルオロキノロン系及びグリシルサイクリン系を基質とする MepA が黄色ブドウ球菌で報告されている。(参照 69-2) [Handzlik_Antibiotics_2013]

グラム陰性菌では、大腸菌では 20 種類の多剤異物排出タンパクが確認されているが、その中で TC 系を含め最も薬剤感受性に関係するのが RND 型の AcrAB-TolC 複合体 11/6WG 池専門参考人指摘 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_日本細菌学雑誌_2008] [村上_Spring-8 Information_2007] (参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

⁸ 多剤排出ポンプには、遺伝子塩基配列と機能の類似性から、MFS (major facilitator superfamily)、SMR (small multidrug resistance)、ABC (ATP-binding cassette)、MATE (multidrug and toxic compound extrusion)及び RND (resistance nodule division) の 5 型 (family) がある。染色体上にコードされ、細菌の薬剤自然抵抗性の主因を成す。MFS 型には一部の Tet 排出ポンプも含まれる。(参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] (参照 69-2) [Handzlik_Antibiotics_2013] (参照 111) [山口_日本細菌学雑誌_2008]

また、ウシの乳房炎などの起因菌となることがある緑膿菌は二成分調節系 (PhoP/PhoQ) により調節されている TC 等の排出機構 (ABC 輸送系) を保持しており、TC 系に耐性を示す株が多く、家畜では TC の有効菌種ではない。(追加文献 1) [Chen_AAC_2016] 5/8 荒川専門委員修正

【5/8 荒川専門委員コメント】

ミノサイクリン(MINO)などは、ヒトでは、緑膿菌は、MINO に感受性を示す場合は「適用菌種」になっていますが、家畜では、緑膿菌は通常の TC 系に耐性を示す株が多いためか「有効菌種」にはなっておらず、若干の食い違いが見られます。

緑膿菌における TC 生来耐性のメカニズムの一つに排出機構が知られていますので、「④ その他 (多剤排出タンパク)」の箇所に簡単に記載してみました。

【事務局より】

[Ⅱ. 5. (1)]では主な耐性機構を記載している流れから、緑膿菌の ABC トランスポーターについては記載を省略したいと考えています。

<追記の場合の文案>

また、緑膿菌では、多数の RND 型ポンプが TC への自然耐性に関与する主な機構として報告されているが、これに加え、二成分調節系 (PhoP/PhoQ) により調節される推定 (putative) ABC トランスポーターが TC 系の排出に関与することが示唆されている。(追加文献 1) [Chen_AAC_2016]

【事務局より】

荒川専門委員から、染色体依存性の膜透過性の低下等の変化により TC 系と他の薬剤に同時に耐性を付与するとの御指摘受け、下記の文案を準備しました。

<追記の場合の文案>

b. 細胞膜透過性低下

グラム陰性菌は細胞壁外膜のリポ多糖の存在により複数の抗生物質に自然耐性を示すが、TC 系抗生物質は OmpF 等のポリンチャンネルにより外膜を容易に通過する。大腸菌では、TC 系抗生物質、クロラムフェニコール等の存在下で、MarA^(脚注) が過剰発現し、上述の多剤排出ポンプ AcrAB の発現を誘導するとともに、OmpF 合成を抑制する。これにより細胞内への TC の蓄積及び取り込みの両方が減少し、薬剤耐性を示す。(参照 109) [Thaker_CellMolLifeSci_2010] (追加文献 2) [Cohen_AAC_1989] (追加文献) [Alekshun_TrendsMicrobiol_1999]

(脚注) MarA は *marRAB* オペロンの活性因子であるとともに、様々な遺伝子の発現を誘導する。*marRAB* オペロンは大腸菌の染色体上の multiple-antibiotic resistance (*mar*) 遺伝子座に存在し、内在性の多剤耐性を制御している。TC 系抗生物質等により *mar* 抑制因子である MarR が不活化されると *marRAB* オペロンの発現が誘導され、MarA の産生が上昇する。一度 MarR が不活化されると、*marRAB* オペロンの発現は構成型になる。(追加文献) [Alekshun_TrendsMicrobiol_1999]

(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 59 遺伝子が発見されている⁹。これらの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いる。(参照 11, 57-1, 64, 109)

⁹ モザイク遺伝子の記載は省略。

[Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001][Roberts_FrontMicrobiol_2011][山口_1995][Thaker_CellMolLifeSci_2010] (参照 70-1) [Roberts_2017]

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 系抗生物質耐性遺伝子

耐性機構	遺伝子
排出タンパク遺伝子 (33種)	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(E)</i> , <i>tet(59)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(H)</i> , <i>tet(J)</i> , <i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(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(57)</i> , <i>tet(35)</i> , <i>tet(38)</i> , <i>tet(45)</i> , <i>tet(58)</i> , <i>tet(39)</i> , <i>tet(40)</i> , <i>tet(41)</i> , <i>tet(42)</i> , <i>tet(43)</i> , <i>tet(44)</i> , <i>tet(46)</i> , <i>tet(47)</i> , <i>tet(48)</i> , <i>tet(49)</i> , <i>tet(50)</i> , <i>tet(51)</i> , <i>tet(52)</i> , <i>tet(53)</i> , <i>tet(54)</i> , <i>tet(55)</i> , <i>tet(56)</i>
RPP 遺伝子 (12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>tet(BP)</i> , <i>tet(32)</i> , <i>tet(36)</i> , <i>tet(37)</i> , <i>tet(38)</i> , <i>tet(39)</i> , <i>tet(40)</i> , <i>tet(41)</i> , <i>tet(42)</i> , <i>tet(43)</i> , <i>tet(44)</i> , <i>tet(45)</i> , <i>tet(46)</i> , <i>tet(47)</i> , <i>tet(48)</i> , <i>tet(49)</i> , <i>tet(50)</i> , <i>tet(51)</i> , <i>tet(52)</i> , <i>tet(53)</i> , <i>tet(54)</i> , <i>tet(55)</i> , <i>tet(56)</i>
酵素的不活化遺伝子 (13種)	<i>tet(X)</i> , <i>tet(34)</i> , <i>tet(37)</i> , <i>tet(47)</i> , <i>tet(48)</i> , <i>tet(49)</i> , <i>tet(50)</i> , <i>tet(51)</i> , <i>tet(52)</i> , <i>tet(53)</i> , <i>tet(54)</i> , <i>tet(55)</i> , <i>tet(56)</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や、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 RPP 遺伝子等について表 11-2 にまとめた。(参照 57-1) [Roberts_FrontMicrobiol_2011] (参照 70-1) [Roberts_2017]

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及び RPP 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_JBacteriol_1989] [Speer_JBacteriol_1991] [Thaker_CellMolLifeSci_2010] [Roberts_FrontMicrobiol_2011]

なお、TC 系抗生物質の有効菌種の家畜由来株では、*tet(X)* 遺伝子の保有は報告されていない。

表 11-2 国内で使用される動物用の TC 系抗生物質製剤の主な有効菌種及び並びに指標細菌の *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
グラム陽性菌				
<i>Corynebacterium</i> 属	<i>tet(Z)</i> , <i>tet(33)</i> , <i>tet(39)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(W)</i>		
<i>Enterococcus</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(58)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(S)</i> , <i>tet(T)</i>		<i>tet(U)</i>
<i>Erysipelothrix</i> 属		<i>tet(M)</i>		

<i>Staphylococcus</i> 属	tet(K) 、 tet(L) 、 tet(38) 、 tet(42) 、 tet(43) 、 tet(45)	tet(M) 、 tet(O) 、 tet(S) 、 tet(W) 、 tet(44)		tet(U)
<i>Streptococcus</i> 属	tet(K) 、 tet(L) 、 tet(40) 、 tetAB(46)	tet(M) 、 tet(O) 、 tet(Q) 、 tet(S) 、 tet(T) 、 tet(W) 、 tet(32)		tet(U)
グラム陰性菌				
<i>Actinobacillus</i> 属	tet(B) 、 tet(H) 、 tet(L)	tet(O)		
<i>Bordetella</i> 属	tet(A) 、 tet(C) 、 tet(31)			
<i>Escherichia</i> 属	tet(A) 、 tet(B) 、 tet(C) 、 tet(D) 、 tet(E) 、 tet(G) 、 tet(J) 、 tet(L) 、 tet(Y)	tet(M) 、 tet(W)	tet(X)	
<i>Salmonella</i> 属	tet(A) 、 tet(B) 、 tet(C) 、 tet(D) 、 tet(G) 、 tet(L)			
<i>Haemophilus</i> 属	tet(A) 、 tet(B) 、 tet(K)	tet(M)		
<i>Pasteurella</i> 属	tet(B) 、 tet(D) 、 tet(G) 、 tet(H) 、 tet(L)	tet(M) 、 tet(O)		
<i>Pseudomonas</i> 属	tet(A) 、 tet(B) 、 tet(C) 、 tet(E) 、 tet(G)	tet(M)	tet(34)	
<i>Campylobacter</i> 属		tet(O) 、 tet(44)		
<i>Chlamydia</i> 属	tet(C)			
グラム陽性菌				
<i>Enterococcus</i> 属	tet(K) 、 tet(L) 、	tet(M) 、 tet(O) 、 tet(S)		tet(U)
<i>Streptococcus</i> 属	tet(K) 、 tet(L)	tet(M) 、 tet(O) 、 tet(Q) 、 tet(T) 、 tet(W)		
<i>Staphylococcus</i> 属	tet(K) 、 tet(L) 、 tet(38)	tet(M) 、 tet(O) 、 tet(W)		tet(U)
<i>Bacillus</i> 属	tet(K) 、 tet(L) 、 tet(M)	tet(W)		
<i>Clostridium</i> 属	tet(K) 、 tet(L) 、 tet(M) 、 tet(P)	tet(Q) 、 tet(W) 、 tet(32) 、 tet(36)		
その他				
<i>Mycoplasma</i> 属	tet(M)			

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

表 11-3 国内における家畜由来株からの細菌における *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>Salmonella</i> Infantis	2001～2003	鶏肉 健康肉用鶏糞便 ブロイラー	tet(A)	(参 照 109-1) xx [Asai_FoodProtection_2006]]*
<i>S. Infantis</i>	1989～1998 2001～2003	肉用鶏 健康肉用鶏糞便	tet(A)	(参 照 109-2) xx [Asai_MicrobiolImmunol_20076]]*
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1986～1987 1999～2000 2002～2005	病畜(豚)	tet(A) 、 tet(B) 、 tet(H) 、 tet(O)	(参 照 109-3) xx [Morikoka_JVetMedSci_2008] * (参 照 109-4) xx [Yamamoto_JVetMedBInfectDisVetPublicHealth_2001]
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1988-1998	豚丹毒罹患豚	tet(M)	

* : 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。
国内の家畜(豚及び鶏)糞便、家畜(牛、豚及び鶏)堆肥及び土壌から分離された TC 耐性菌

350 株における *tet* 遺伝子の存在を調べたところ試験によると、350 株中 249 株から検査対象標的 *tet* 遺伝子 19 タイプのうち 15 タイプが少なくとも 1 つ以上が検出された。そのうち 140 株が排出タンパク遺伝子、109 株が RPP 遺伝子を保有し持っていた。(参照 0, 110) [抄録] [Kobayashi_MicrobesEnviron_2007]

家畜糞便由来株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% (24/61 株) 及び、鶏糞便由来株の 44.8%¹⁰ (43/96 株) 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 (鶏由来で 32.3% (31/96 株)) は *Escherichia* 属が主流であった。(参照 0, 110) [抄録] [Kobayashi_2007]

堆肥由来株からは主に *tet(B)*、*tet(J)*、*tet(M)*、*tet(S)* 及び *tet(W)* が検出された。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, 110) [抄録] [Kobayashi_MicrobesEnviron_2007]

TC 耐性遺伝子はグラム陽性菌及び陰性菌に広く分布しているが、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_ファルマシア_1992 p870]

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、接合や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。接合性トランスポゾンは、接合性プラスミドより広い宿主域を持ち、*tet(M)* 遺伝子が最も多くの菌属から検出されている理由として、*tet(M)* 遺伝子が極めて広い宿主範囲を持つ Tn916 上に存在することが関与すると考えられている。(参照 0, 11, 70) [抄録] [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

[Roberts_FEMSMicrobiolLett_2005] 11/6WG 池専門参考人指摘

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。大腸菌では、MIC の 150 分の 1 の濃度の TC で、複数の耐性因子 (プラスミド) の水平伝達を促進することが示されており、低濃度の抗菌性物質は他属菌への接合トランスポゾンの伝達を促進する可能性がある。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, 110-179) [抄録] [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] [Roberts_2005] [Jutkina_2016_未入手]

浅井専門委員指摘

【事務局より】

浅井専門委員より、参照文献が古いのではないかと御指摘をいただいたため、最近の文献を検索し、以下の文献の Abustruct から追記しました (全体は未入手)。より適切な文献があれば御指摘ください。

110-1. Jutkina J, Rutgersson C, Flach CF *et al.* An assay for determining minimal concentrations of antibiotics that drive horizontal transfer of resistance. Sci Total Environ. 2016;548-549:131-8.

¹⁰ 参照 110 では 43.8%と記載されている。

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等

① 第 1 及び第 2 世代 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 6 成分（OTC-Q、OTC、OTC-HCl、CTC、CTC-HCl 及び DOXY-HCl）との化学構造が類似し、交差耐性を生じる可能性のあが問題になるヒト医療用の抗生物質は、同系統の TC 系抗生物質及びグリシルサイクリン系抗生物質である。これらの名称、化学構造式、適応症等を（表 12 にまとめた）。（参照 0, 54-1, 54-2）[抄録] [JAID/JSC_抗菌薬 GL_2005] [IF_タイガシル_2015]（参照 0-2）[Merck_2013]（参照 0-3）[PubChem]（参照 53）[日本医薬品集_2010]

① 第 1 及び第 2 世代 TC 系抗生物質間での交差耐性

OTC 及び CTC は第 1 世代の 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_臨床と微生物_2006] [ML_リソース] [Jones_AAC_2006] [Pijpers_VetPharmacolTher_1989] [Wright_ProcSocExpBiolMed_1954] [McMurry_AAC_1982] [Candanoza_AAC_1975] [Horiyama_JAC_2011+08]

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

グリシルサイクリン系の TGC は、薬剤排出ポンプと RPP 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、近年サルモネラや大腸菌などのグラム陰性菌で研究が進んでいる RND 型多剤排出ポンプ異物排出システム 11/6WG 池専門参考人指摘が、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_臨床と微生物_2006] [ML_リソース] [Jones_AAC_2006] [Pijpers_1989] [Wright_1954] [McMurry_1982] [Candanoza_1975] [Horiyama_JAC_2011+08]（参照 54-2）[IF_タイガシル_2015]（参照 62-2）[JSC_TGC_適正使用_2014]

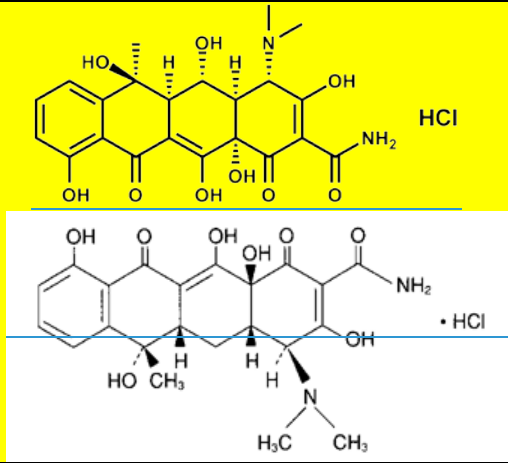
[II. 2. (3)]に記載したとおり、EU では 2013 年に EMA が、グリシルサイクリン系及び関連する系統の抗生物質のを動物への使用によることのヒトの公衆衛生への影響について欧州委員会からの評価要請を受け、EMA が 2013 年に評価を行っている。EU では TGC は複雑性皮膚・軟部組織感染症及び複雑性腹腔内感染症を適応として 2006 年に承認されている。プラスミドやトランスポゾン上の可動性の TC 系耐性因子は、臨床上の耐性とはならない程度の TGC の MIC の軽度な上昇を起こす。不活化酵素の Tet(X) は例外的に (in vitro で) TGC 耐性を付与するが、その臨床的な意義は確認されていない。一方、臨床的な TGC 耐性は、RND (Resistance Nodule Division) 型や MATE 型の多剤排出ポンプ 11/6WG 池専門参考人指摘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

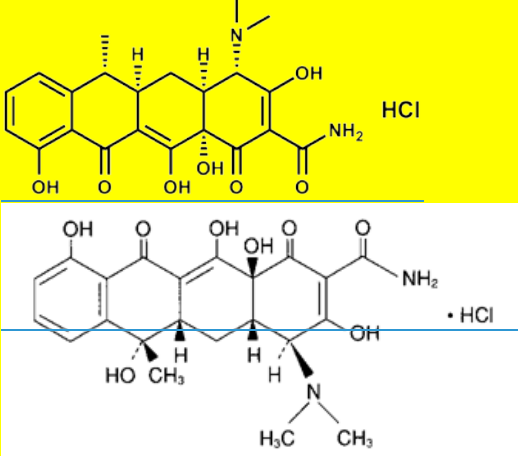
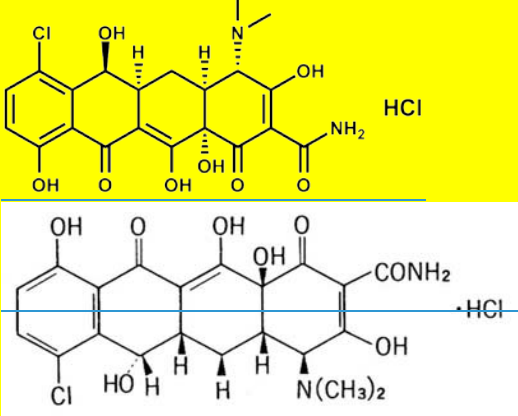
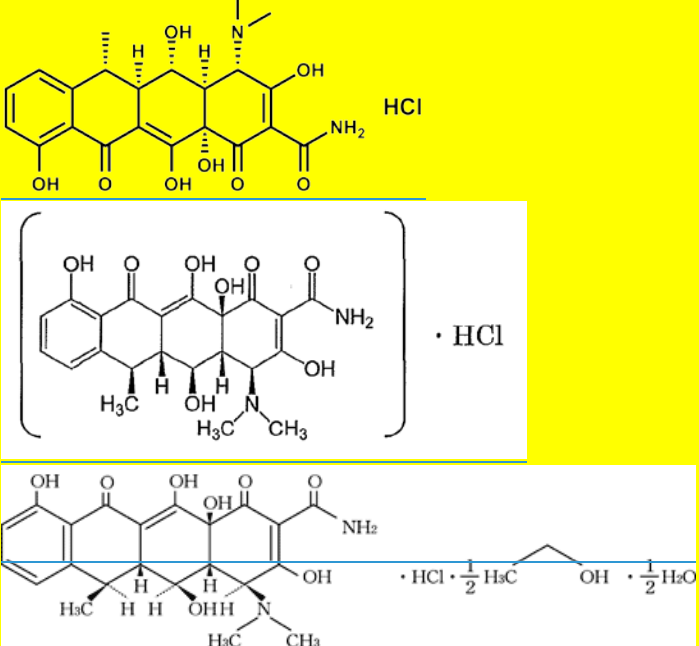
範にみられるものである。獣医領域における TC 系又はフルオロキノロン系抗生物質の使用が TGC 耐性に与える影響の可能性は推定が困難である。動物由来細菌における TC 系耐性は一般的にみられるが、動物由来株の定期的な TGC 感受性調査が行われていないこともあり、TGC 耐性についてはほとんど報告がない。(参照 62-1) [EMA_2013_Glycylcyclines]

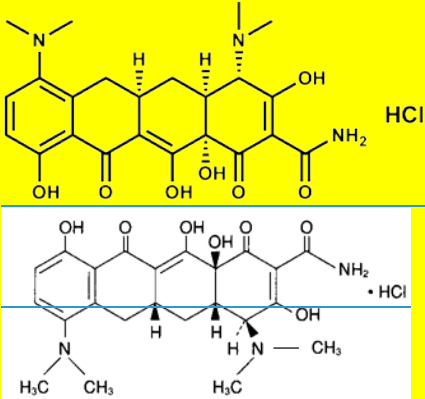
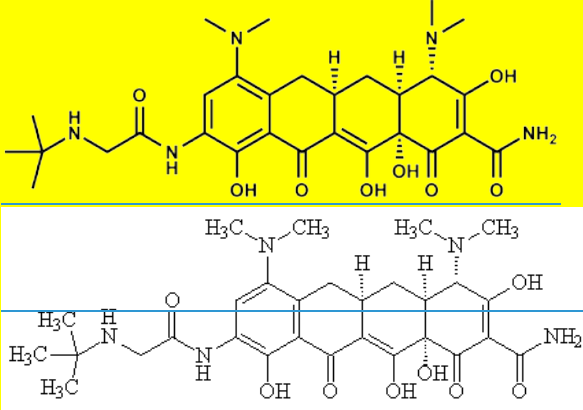
＜動薬検の調査に基づく TGC との交差耐性の可能性の有無について記載＞

また、農林水産省において、家畜由来大腸菌及び黄色ブドウ球菌について、TGCとTC、DOXY及びMINO間の交差耐性を調査した。2015年に分離された健康家畜（牛、豚及び肉用鶏）由来TC耐性大腸菌100株（TC耐性株を中心にを選択し）では、TGCに対する感受性を調査したところ、TGC耐性株は認められなかった。検出されたTC、DOXY及びMINO耐性株が検出されたが、それらは全てTGC感受性であったことが確認された。また、2016年に分離された病畜（牛、豚及び鶏）由来黄色ブドウ球菌71株では、TGC耐性株（MIC=1.00-5 µg/mL）が4株認められた。TGC耐性4株の由来は、豚由来3株、産卵鶏由来1株であった。この4株中3株はTC、DOXY及びMINOにも耐性を示し、1株はTC及びDOXYのみに耐性を示しMINOには感受性であった。（参照70-2）[農水省_TGC_2018]

表 12 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、 適応症
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	 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、慢性膿皮症、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎 等

塩酸テトラサイクリン (tetracycline hydrochloride)	64-75-5	 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、慢性膿皮症、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎 等
塩酸デメチルクロルテトラサイクリン (demethyl-chlortetracycline hydrochloride (JAN); demecloxytetracycline hydrochloride (INN))	64-73-3	 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、慢性膿皮症、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎 等
第2世代TC系		
塩酸ドキシサイクリン (doxycycline hydrochloride)	10592-13-9243 90-14-5	

		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、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎 等
塩酸ミノサイクリン (minocycline hydrochloride)	13614-98-7	 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、慢性膿皮症、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎 等
グリシルサイクリン系 (第3世代TC系)		
チゲサイクリン (tigecycline)	220620-09-7	 深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎

③② 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 (ペニシリン系)、ストレプトマイシン (アミノグリコシド系)、バシトラシン (ペプチド系)、ポリミキシン B (ペプチド系)、ネオマイシン (アミノグリコシド系) 及びエリスロマイシン (マクロライド系) との間に交差耐性はみ見られない浅井専門委員指摘。(参照 0, 60, ~~xxx~~) [抄録] [Wright_ProcSocExpBiolMed 1954] [最近の文献を追記]

また、TC 系抗生物質の耐性遺伝子 (*tet(K)*、*tet(L)*、*tet(M)*、*tet(O)*) は、近年多剤耐性菌の治療薬として開発された、グラム陽性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つ LZD リネゾリド (オキサゾリジノン系) への感受性に対しても影響はを与えず、交差耐性はみられない 5/8 荒川専門委員修正。(参照 0, 63) [抄録] [Fines_JAC 2000]

④③ 多剤耐性（共耐性¹¹等）、多剤耐性

＜共耐性、サルモネラの多剤耐性（ACSSuT）について記載＞

黄色ブドウ球菌では、スペインのヒト臨床由来リネゾリド（LZD）耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）から、耐性遺伝子の *cfr*（オキサゾリジノン系、クロラムフェニコール系、リンコサミド系、プロイロムチリン系及びストレプトグラミン A）、*ant(4)-Ia*（トブラマイシン）、*tet(L)*（TC 系）及び *dfi-K*（トリメトプリム）を保有する多剤耐性接合プラスミドが検出されたとの報告がある。（参照 70-3）[de Gopegui_AAC_2012]

大腸菌では、β-ラクタマーゼの遺伝子と、アミノグリコシド系、クロラムフェニコール系、スルホンアミド系、TC 系、トリメトプリム又は水銀イオン等の他のいくつかの薬剤に対する耐性遺伝子を同時に保有する多剤耐性プラスミドが高い頻度で認められる。（参照 CEF7、CEF48、CEF63、CEF104、CEF105、CEF108～111、CEF172、CEF173）

サルモネラでは、1999～2001 年に JVARM において国内の牛及び豚から分離された *S. Typhimurium* 107 株のうち 57 株（牛 46/64 株、豚 11/35 株、鶏 0/8 株）が *S. Typhimurium* DT104 であったと報告されている。この *S. Typhimurium* DT104 に対する薬剤感受性試験では、57 株のうち 45 株（牛 37/46 株、豚 8/11 株）が ACSSuT（アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン）耐性を示したが、セファゾリン、セフロキシム及びセフトオフルに耐性を示すものはなかった。（参照 CEF176）

また、国内において 2016 年に実施された病畜（肉用牛、乳用牛及び豚）由来サルモネラの薬剤感受性試験の結果を表 13 に示した¹¹。（参照 112-1）[農水省_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及び TC に対する 3 剤耐性であり、そのうち 72.2%（13/18 株）が *Salmonella* 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 世代セファロスポリン系（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 112-1）[農水省_サルモネラ多剤耐性]

表 13 病畜由来サルモネラの多剤耐性パターン

耐性薬剤数	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

¹¹ 他系統の薬剤によって、同一プラスミド上の複数の遺伝子が共選択されることなどにより、複数の異なる系統の薬剤に耐性を示す。

	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%

ABPC：アンピシリン、CEZ：セファゾリン、CL：コリスチン、CP：クロラムフェニコール、CPFX：シプロフロキサシン、CTX：セフトキシム、GM：ゲンタマイシン、KM：カナマイシン、NA：ナリジクス酸、SM：ストレプトマイシン、TC：テトラサイクリン、TMP：トリメトプリム

【事務局より】

【Ⅱ．５．（１）】の荒川専門委員からの指摘に関連し、下記の文案を準備しました。

＜追記の場合の文案＞

なお、大腸菌の Mar 変異株では、非特異的な膜透過性の低下により、TC、クロラムフェニコール、β-ラクタム薬、ピューロマイシン（アミノヌクレオシド系）、ナリジクス酸、ペニシリン、フルオロキノロン、有機溶媒等の幅広い薬剤に耐性を示すことが報告されている。（参照 109）

[Thaker_CellMolLifeSci_2010]（追加文献 2）[Cohen_AAC_1989]（参照 X）

[Wilkinson_CurrIssuesMolBiol_2006] 5/8 荒川専門委員指摘関連

（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」（OTC、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）[\[食安委_重要度ランク_2006\]](#)

TC 系抗生物質は大きな副作用が少なく、価格も安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、第 2 世代 TC 系抗生物質の~~呼ばれる~~DOXY と MINO である。（参照 0, 50, 51, 52, 53）[\[抄録\]](#) [\[後藤_臨床医_1992\]](#) [\[副島_臨床成人病_1987\]](#) [\[細川_臨床と微生物_2006\]](#) [\[日本医薬品集_2010\]](#)

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フルオロキノロン~~ニューキノロン~~系等の抗生物質が使用されている [5/13 浅井専門委員修正関連](#)。（参照 52, ~~55~~, 56, 57）[\[細川_臨床と微生物_2006\]](#) [\[ML_リソース\]](#) [\[Jones_AAC_2006\]](#) [\[Tuckman_AAC_2007\]](#)

~~<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>~~
また、TGC は、国内では多剤耐性グラム陰性菌感染症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 14 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、フルオロキノロン~~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）が第一選択薬となり [5/13 浅井専門委員修正](#)、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、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）[JAID/JSC_感染症ガイド 2014] [JAID/JSC_腸管感染症_2015]

表 14 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
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. Choleraesuis</i> , <i>S. O4:i:-</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 <u>コクシエラリケッチェ</u> <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、ハザードの特定に係る検討においてとして考慮すべき感染症は、黄色ブドウ球菌（MRSA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

黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こし、ヒトや動物の化膿性疾患の主要な原因菌であり、熱傷様皮膚症候群、毒素ショック症候群、敗血症、菌交代性腸炎及び院内感染の原因菌でもある。健常人でも皮膚や粘膜、鼻腔（特に鼻前庭）及び咽喉頭に常在細菌叢の一部として定着しており、その率は約 30%とみられている。（参照 113-1）[坂崎_食水系感染症

2000 p460, 463]

黄色ブドウ球菌による感染症の治療にはβ-ラクタム薬を使用するほか、MINO、バンコマイシン（VCM）、マクロライド系等が使用される。β-ラクタム薬が無効の場合はMRSAを疑う。（参照 139）[JAID/JSC 感染症ガイド 2014]

MRSA はヒトの医療関連感染を起こす代表的な細菌であり、院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高い。MRSA には、従来から知られている院内感染型 MRSA（HA-MRSA : hospital-acquired MRSA）¹² と性状が異なる市中感染型 MRSA（CA-MRSA : community-acquired MRSA）及び家畜関連型 MRSA（LA-MRSA : livestock-associated MRSA）が存在している（後述）。（参照 137-5）[JAID/JSC_MRSA GL 2017 p340-341]

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 MRSA 薬以外の抗菌薬には、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¹³、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 型以外の型が多くみられ、type-II 型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和と判断されるを有する場合が多い 5/8 荒川専門委員修正。（参照 137-5）[JAID/JSC_MRSA GL 2017]

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 が原因であることが多いため、中等症以下であれば、ST 合剤又は MINO¹⁴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 合剤や MINO との併用も考慮する。（参照 137-5）[JAID/JSC_MRSA GL 2017]

なお、米国の臨床治療指針では、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¹⁵等を使用する。（参照 140）[Liu_CID 2011_IDSA_GL]

<MRSA 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、JVARM の病畜由来細菌モニタリングにおいて、病畜由来黄色ブドウ球菌

¹² 病院と療養施設を含めて医療施設関連型 MRSA（healthcare-associated MRSA）とも呼ばれる。[11/6WG 菅井専門委員指摘]

¹³ RFP 及び ST 合剤は、ブドウ球菌属及び皮膚軟部組織感染症に対する適応は国内未承認。（参照 137-5）[JAID/JSC_MRSA GL 2017]

¹⁴ 8 歳未満の小児には使用できない。（参照 137-5）[JAID/JSC_MRSA GL 2017] [11/6WG 菅井専門委員指摘関連]

株の薬剤感受性調査試験結果が実施報告されている。おり、検査株数が少ないものの、牛、豚及び鶏由来株から OTC 又は TC に対する耐性株が検出されているが、分離株数が少ないため耐性率の推移傾向をみることはできない。(参照 15-1) [動薬検 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が選択され、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、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)

図

＜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 LZD 及び QPR/DPR 等が使用され、TGC 以外の TC 系抗生物質は使用されない [5/8 荒川専門委員修正]。(参照 137-8, 139) [下野_2016] [JAID/JSC_感染症ガイド_2014]

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＞

ハザードとして特定される細菌は、TC 系抗生物質 (OTC、CTC 及び DOXY) を牛、豚及び鶏に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、ヒトが牛、豚及び鶏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感染症の原因菌である。

TC 系抗生物質の抗菌スペクトルは広範囲であるため、その有効菌種及び適応感染症は多数ある。その起因菌の中で、家畜に TC 系抗生物質 (OTC、CTC 及び DOXY) 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、重篤な問題となる可能性があ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 による感染症が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

15 テラバンシン (Telavancin) は国内未承認。

第 2 世代 TC 系抗生物質の DOXY 及び MINO である。MRSA 感染症の治療にも MINO が使用される場合がある。これら第 2 世代 TC 系抗生物質は組織浸透性の違いから、一般に OTC 又は CTC 耐性菌に対しても抗菌力を示すが、耐性機構がリボソーム保護の場合は今後、交差耐性を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 系抗生物質耐性を有する黄色ブドウ球菌（MRSA を含む。）であると考えた。

1 Ⅲ. 発生評価に関する知見

2 発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、評価対象動物用医薬品及び飼料添
3 加物が牛、豚及び鶏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
4 価する。また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品及び飼料添加物を牛、豚及び鶏
5 に使用した時点から、当該家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷され
6 る時点までとする。

8 1. 畜産現場における TC 系抗生物質耐性の状況

9 (1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

10 [Ⅱ. 4. (3)]に記載したとおり、JVARM [の病畜由来細菌モニタリング](#)において、病
11 畜由来黄色ブドウ球菌の[薬剤抗菌性物質](#)感受性調査が実施されている。牛、豚及び鶏由来
12 株から [OTC 又は TC に対する](#)耐性株が検出されているが、分離株数が少ないため耐性率
13 の推移傾向をみることはできない(表〇)。

14 MRSA¹⁶では、HA-MRSA、CA-MRSA、LA-MRSA の間で遺伝子型及び表現型に相違
15 がある。それぞれの特徴を表〇に示した。[\(参照 137-5\) \[JAID/JSC_MRSA_GL_2017\] \(参照 161\)](#)
16 [\[Price_mBio_2012_p4\]](#) [11/6WG 浅井専門委員指摘関連](#)

17 HA-MRSA と CA-MRSA の鑑別については、臨床的な観点からは入院患者から分離さ
18 れた MRSA を HA-MRSA、市中の健康人から分離された MRSA を CA-MRSA とそれぞ
19 れ定義している。一方、細菌学的には SCC*mec*¹⁷の遺伝子型が I、II 及び III 型を HA-MRSA、
20 IV 及び V 型を CA-MRSA とそれぞれ定義している。LA-MRSA の明確な定義はなされて
21 いないが、家畜に関連し、HA-MRSA 及び CA-MRSA の遺伝子型と区別される MRSA で
22 ある。(参照 137-5) [\[JAID/JSC_MRSA_GL_2017\]](#)

23 LA-MRSA の遺伝学的性状は、MLST (multilocus sequence typing) 型は欧州では
24 ST398 (clonal complex (CC) 398¹⁸に属する。)が多く、アジアでは ST9 [\(CC9\)](#) が優勢
25 [であり、ST398 の分離も報告さ](#)と[考えられている](#) [5/13 浅井専門委員指摘](#)。また、*spa* 型¹⁹
26 や SCC*mec*型でもヒト由来 MRSA と明確に区別される(表〇)。(参照 137-5) [\[JAID/JSC_MRSA](#)
27 [GL_2017\]](#) (参照 141) [\[De Neeling_VetMicrobiol_2007\]](#) (参照 156) [\[Lewis_EID_2008\]](#) (参照 143)

16 MRSA は β-ラクタム [薬剤](#)と結合親和性の極めて低い penicillin-binding protein 2' (PBP2') と呼ばれる細胞壁合成酵素が産生されることで、β-ラクタム [薬剤](#)が存在しても細胞壁合成を遂行でき、分裂・増殖し続けることができる。この PBP2'産生を支配する構造遺伝子 *mecA* を持ちメチシリンに耐性を示す黄色ブドウ球菌を MRSA と定義しているが、実際にはメチシリン、オキサシリンなどの狭域半合成ペニシリンばかりでなく、その後開発されたセファロスポリン系抗菌薬を含むほとんど全ての β-ラクタム [系抗菌薬](#)に耐性を示す。(参照 0) [\[抄録\]](#) (参照 78) [\[清水_獣畜新報_2001\]](#) (参照 79) [\[清水_畜産研究_2001\]](#) (参照 113) [\[感染研_IDWR_MRSA\]](#) (参照 114) [\[山本_モダンメディア_2008\]](#)

17 Staphylococcal cassette chromosome (SCC)はゲノムアイランドで、可動性遺伝因子として *Staphylococcus* 属間の耐性因子や病原因子の水平伝達に関与する。SCC の中で、メチシリン耐性に関与する *mec* 遺伝子を持つものを SCC*mec* と呼び、*mecA*、*mecB*、*mecC* 遺伝子の保有が報告されている。(参照 148) [\[Hanssen_FEMS_ImmunolMedMicrobiol_2006\]](#)

18 ST型バリエーションが多数存在すると clonal complex (CC) が形成される。CC398 内の ST はほとんどが ST398 である。(参照 137-5) [\[JAID/JSC_MRSA_GL_2017\]](#) (参照 149) [\[Graveland_IJMM_2011\]](#)

19 黄色ブドウ球菌の病原因子である Protein A 遺伝子の多変領域の塩基配列を元にした型。

[Khana_VetMicrobiol_2008] (参照 144) [Smith_PLosOne_2009] (参照 145) [Li_AAC_2011] (参照 146)
[FSA_2017]

表○ HA-MRSA、~~CA-MRSA~~ 及び ~~LA-MRSA~~ の主な性状の比較 ~~(参照 137-5)~~
~~[JAID/JSC_MRSA_GL_2017]~~

性状	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
由来	医療施設	不明	家畜
薬剤感受性	多剤耐性	多くの抗菌薬に感受性	多剤耐性
TC 系感受性	耐性	MINO 感受性株が多い 5/8 荒川専門委員修正	MINO 含め TC 系耐性 (<i>tet(M)</i> 保有)
SCC <i>mec</i> 型	I, II, III 型	IV, V 型	IVa, V 型
<i>spa</i> 型	t002	t018, t019, t021	t011 or t034
MLST 型	ST5	ST30	ST398

国内の家畜における MRSA 及び TC 耐性の検出状況について表○【整理中】に示した。

国内では、2010 年に豚の鼻腔スワブから MRSA (0.9%) が分離され、SCC*mec* 型別は
できなかったが、ST221 (CC5) で *spa* 型は t002 であり 5/13 浅井専門委員修正、アンピシ
リン、メチシリン、ストレプトマイシンに耐性を示したが 5/8 荒川専門委員修正、TC には感
受性であった。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341] (参照 147) [Baba_IntJAA_2010]

2012 年に豚の鼻腔スワブから分離された MRSA のうち、同一農場の豚 4 頭から分離さ
れた 11 株は全て ST398 であった。そのうち 1 株の全ゲノム解析では、SCC*mec* 型が海外
で報告されているものとは異なる新規の型であると同定された。本株は *mecA* のほか、
norA、*ermB*、*ermT*、*tet(38)*、*tet(L)*、*tet(M)*、*tet(S)* 遺伝子を保有しており、アンピシ
リン、TC、エリスロマイシン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコールに耐性を示した。
(追加文献) [H25_厚労科研] 5/13 浅井専門委員指摘

2013 年その後の調査で養豚地帯の豚の鼻腔スワブから MRSA (8%) が分離された。分
離された MRSA は ST97/*spa* t1236/SCC*mec* V 及び ST5/*spa* t002/非定型 SCC*mec* であ
り、アンピシリン、オキサシリン、TC に耐性を示した。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_2017
p340-341] (参照 150) [Sato_JglobalAntimicrobResist_2015]

また、乳房炎罹患牛由来の牛乳から MRSA が分離され、ST5/*spa* t002 又は t375/SCC*mec*
II 及び ST89/*spa* t5266/SCC*mec* IIIa の性状を示し、ヒト由来 MRSA と類似していた。(参
照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017 p340-341] (参照 151) [Hata_JClinMicrobiol_2010] 他の乳房炎
関連 MRSA 分離株では、ST5/*spa* t002/SCC*mec* II の OTC 耐性株や ST8/*spa*
t1767/SCC*mec* IVI が認められている。(参照 151) [Hata_JVetDiagnInvest_2016] (参照 152)
[Sato_PLoSOne_2017]

~~したがって、現時点で、国内の家畜から MRSA ST398 を確認したとの報告はない。(参
照 137-5)~~ ~~[JAID/JSC_MRSA_GL_2017]~~ 11/6WG 田村専門委員指摘

またなお、2016 年 7 月～2017 年 2 月に 5 か国由来の輸入検疫豚 125 頭中 2 か国由来
41 頭の鼻腔スワブから MRSA (24.1 及び 89.5%) が分離され、MLST 型別を実施した 12
株全てが ST398/SCC*mec* V 又は非定型であった 5/13 浅井専門委員指摘。(参照 153)

[Furuno_JGlobAntimicrobResist_2018]

さらに一方で、国内の豚から分離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌では、その40%が ST398/*spa* t034 であった。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA GL_2017 p340-341] (参照 154) [Asai_JJID_2012]

表○国内の農場における MRSA の検出状況【整理中】

動物種	分離年	都道府県数	農場数	頭数/検体数	由来	SA 分離株数	MRSA 分離株数	CC 又は ST*	<i>Sspa</i> 遺伝子	SCC <i>mec</i>	TC 系耐性	参考文献
牛	1998 年 5 月 ~ 2005 年 5 月	21	260	-	牛乳	363	4	ST5 ST5 ST89	t002 t375 t5266	II II IIIa		(参 照 155) [Hata_JCM_2010]
牛	2005 年 3 月 ~ 12 月	1	1	78	乳房炎発生牛群の乳、乳頭、搾乳器具、タオル	97	70	ST5	t002	II	OTC MIC=6 4	(参 照 151) [Hata_JVe tDiagnInv est_2016]
牛	2011	1	1	7	乳房炎 乳		7	ST8	t1767	IVl		(参 照 152) [Sato_PLo SOne_2017]
豚	2009 年 3 月 ~ 9 月	7	23	115	鼻腔スワブ		115 頭中 1 頭の分離株	ST221	t002	UT		(参 照 147) [Baba_Int JAA_2010]
豚	2003 ~ 2009 年				病豚 (皮膚炎 7 頭、関節炎 1 頭、その他不明)	15	全て MSSA	ST398 ST9 ST5 ST97 ST705	t034 t1298 t3934 t337 t526 t1430 t6158 t179 t2112 t529			(参 照 154) [Asai_JJI D_2012]
豚	2012 年	4 地方	5	500	鼻腔スワブ	不明	14 株 1 農場 4 頭 11 株 1 農場 1 頭 3 株	ST398 ST5	不明	classA- A1B3 不明	耐性 (tet(38) , tet(L), tet(M), tet(S) 保有)	(追 加 文 献) [H25 厚 労科研]
豚	2013 年 2 月 ~ 3 月	1	21	100	鼻腔スワブ		8 株 (5 株) (3 株)	ST97 ST5	t1236 t002	V 非定型	耐性	(参 照 150) [Sato_JG lobAntimic robRsis t_2015]

輸入 検 疫 豚	2016 年 7 月～ 2017 年 2 月	5 か 国	15 ロ ット	125	鼻腔スワブ		41 頭 41 株	ST398 (n =12)		V 非定型	耐性	(参 照 153) [Furuno_J Glob Antimicro b Resist_20 18]
-------------------	---------------------------------	----------	------------	-----	-------	--	-----------	------------------	--	----------	----	---

*MSSA 及び MRSA が分離された場合は、MRSA の CC 又は ST 型。MSSA のみ分離された場合は MSSA の CC 又は ST 型。

(2) 家畜分野における TC 系抗生物質耐性に関するその他の知見

海外では、家畜からの LA-MRSA の分離について報告がある。

LA-MRSA ST398 は 2004 年にオランダの養豚従事者の家族から最初に分離が報告された。その後、短期間に欧州の牛や家さん農場に拡散し、ヒトにも伝播した。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017] (参照 141) [De Neeling_VetMicrobiol_2007] (参照 142) [Voss_EID_2005] (参照 156) [Lewis_EID_2008] (参照 143) [Khana_VetMicrobiol_2008] (参照 144) [Smith_PLoSOne_2009]

LA-MRSA ST398 の欧州や北米における豚の保菌率は 24.9～85.7%と報告され、また、養豚従事者では 9.3～64%が陽性であり、本菌が広く養豚農場に浸潤していることが明らかとなった。(参照 135-7) [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341] (参照 141) [De Neeling_VetMicrobiol_2007] (参照 156) [Lewis_EID_2008] (参照 143) [Khanna_VetMicrobiol_2008] (参照 144) [Smith_PLoSOne_2009] (参照 157) [Morcillo_FoodbornePathogDis_2012_未入手]

欧州において、豚及び肉用子牛は、ヒトへの LA-MRSA 感染のリスク人、乳牛、子牛のレベルボア (病原菌) となっていると考えられている。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017 p340-341] (参照 158) [Van Ri_jen_CID_2008]

さらに LA-MRSA ST398 は、イランの家さん、カナダの豚、米国や、中国、韓国の豚からも分離報告がなされている。ほとんどの分離株は TC 系、β-ラクタム系、マクロライド系、リンコマイシン系、ストレプトグラミン系薬剤に対して多剤耐性を示す。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341] (追加文献) [Yan_IntJMedMicrobiol_2014] (追加文献) [Wang_BiomedEnvironSci_2017] 5/13 浅井専門委員指摘 (参照 158-1) [Lim_VM_2012]

マレーシアにおける調査では、養豚場の 30% (9/30 農場) から MRSA が分離され、豚豚及び養豚従事者での陽性率はそれぞれ 1.4% (5/360 頭) 及び 5.5% (5/90 人) であった。分離された MRSA (ST9 又は ST1/spa t4538 又は t1784/SCCmec V) 10 株は全て、エリスロマイシン、セフトリアキソン、セフォキシチン、シプロフロキサシン、ゲンタマイシン、TC、ST 合剤、CLDM 及び QPR/DPR に耐性を示した。このうち 8 株が TGC に対して耐性を示した²⁰。(参照 159) [Neela_JCM_2009] 11/6WG 浅井専門委員指摘関連

LA-MRSA の動物とヒトとの間での伝播は第一義的に物理的な接触による。また、

²⁰ 豚由来 ST9 : 5 株、養豚従事者由来 ST9 及び ST1 : それぞれ 3 株及び 2 株の計 10 株。TGC 耐性株 8 株の内訳は不明。

MRSA が定着した豚農場では、MRSA に汚染した塵埃により作業員への感染が起これとの報告がある。ただし、LA-MRSA のヒト-ヒトの伝播は極めてまれとされる。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017 p341]

2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性

(1) ハザードの TC 系抗生物質耐性機序

Staphylococcus 属における TC 系抗生物質耐性では、能動的薬剤排出とリボソーム保護の 2 種類が主な耐性機構として知られている。

黄色ブドウ球菌において、薬剤排出ポンプが発現した場合は TC に対して耐性となるが、MINO に対しては感受性となる。一方、リボソーム保護では、TC や MINO を含む第 1 及び第 2 世代 TC 系抗生物質に対して耐性を付与する。ただし、グリシルサイクリン系 (第 3 世代 TC 系) 抗生物質である TGC に対しては、いずれも耐性に寄与しない。(参照 56) [Jones_2006] (参照 126) [Schmitz_2001] (参照 160) [Fluit_AAC_2005]

また、これら以外に、多剤排出ポンプのうち MFS、MATE、SMR 型の 3 種類が黄色ブドウ球菌でみられ、*in vitro* では MATE 型多剤排出ポンプによる TGC への感受性低下が報告されている 5/8 荒川専門委員修正。(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照 69-2) [Handzlik_Antibiotics_2013]

黄色ブドウ球菌における *tet* 遺伝子の検出状況と TC 系抗生物質耐性の表現型について表〇に示した。

表〇 黄色ブドウ球菌における *tet* 遺伝子の検出状況と TC 系抗生物質耐性の表現型

菌種等		耐性機構		(参照)
		薬剤排出	リボソーム保護 (PPR)	
<i>Staphylococcus</i> 属で報告されている TC 耐性遺伝子 ¹⁾		<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(38)</i> , <i>tet(42)</i> , <i>tet(43)</i> , <i>tet(45)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(S)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tet(44)</i>	[Roberts_FEMSMicrobiolLett_2005] [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] (参照 70-1) [Roberts_2017]
LA-MRSA ST398 で報告されている TC 耐性遺伝子 ²⁾		<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i>	<i>tet(M)</i>	[Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012]
LA-MRSA ST398 における存在部位		プラスミド又は染色体上	トランスポゾン又は染色体上	[Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] [Truong-Bolduc_2005] [Trzcinski_2000]
黄色ブドウ球菌の TC 系感受性	TC	R	R	[JAID/JSC_TGC_適正使用_2014 p324] (追加文献) [Petersen_AAC_1999]
	DOXY	S?	R?	[Linkevicius_AAC_2016]
	MINO	S	R	[JAID/JSC_TGC_適正使用_2014 p324] [Linkevicius_AAC_2016] (追加文献) [Petersen_AAC_1999]
	TGC	S	S	[JAID/JSC_TGC_適正使用_2014 p324] (追加文献) [Petersen_AAC_1999]
MRSA の TC 系感受性 (ポーランドのヒト臨床由	TC	R	R	[Trzcinski_2000]
	DOXY	R	R	[Trzcinski_2000]
	MINO	S	R	[Trzcinski_2000]

来株及び欧州の 由来不明株)	TGC	?	?	
-------------------	-----	---	---	--

1) 加えて、*Staphylococcus* 属では TC 耐性決定因子として、*tet(U)* (耐性機序不明) と *mepA* (MATE 型多剤排出ポンプ) が報告されている。[Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012]

2) 黄色ブドウ球菌では *tet(K)* 遺伝子が最も一般的にみられる。(参照 11)
[Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

(2) ハザードの薬剤耐性決定因子

表○に示したとおり、黄色ブドウ球菌の主要な TC 系抗生物質耐性遺伝子には、*tet(K)* (薬剤排出) 及び *tet(M)* (リボソーム保護) がある。*tet(K)* 遺伝子のみを保有する場合は MINO に対しては感受性を示しであり、*tet(M)* 遺伝子を保有する場合は MINO を含めて TC 系抗生物質に対して耐性となる。(参照 56) [Jones_AAC_2006] (参照 126) [Schmitz_JAC_2001] (参照 160) [Fluit_AAC_2005]

近年欧州で問題となっている LA-MRSA ST398 は通常多剤耐性であり、*tet(M)* 遺伝子を保有し、TC や MINO に耐性である。(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照 161) [Price_mBio_2012]

そのほか、*tet(L)* 遺伝子は黄色ブドウ球菌での保有率は高くないが、LA-MRSA ST398 が保有するプラスミド上に *tet(L)* が存在することが報告されており、このプラスミド上に同時に存在する *cfr* 遺伝子等のその他の耐性遺伝子により TC 系抗生物質と LZD サネゾリド等との共耐性を起こす可能性がある。5/8 荒川専門委員指摘。(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012]

また、黄色ブドウ球菌の *mepRAB* 遺伝子クラスターは MarR family 抑制タンパク (*MepR*、*mepA* 発現を抑制が知られている *MepR* する。)、MATE 型多剤排出ポンプ (*MepA*) 及び機能不明タンパク (*MepB*) をコードしている。*MepA* は TGC を基質としており、*in vitro* で *mepA* 遺伝子を過剰発現させると TGC への感受性が低下するとの報告がある。(参照 162) [McAleese_AAC_2005] (参照 163) [Kaartz_AAC_2006] (参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照 69-2) [Handzlik_Antibiotics_2013]

①薬剤耐性決定因子の分離状況

JVARM の病畜における病性鑑定材料由来細菌モニタリングにおける病畜由来黄色ブドウ球菌の野外流行株の薬剤感受性調査試験では、2000 年度にメチシリン耐性遺伝子 (*mec* 遺伝子) を保有する黄色ブドウ球菌が牛及び豚から 1 株ずつ分離されている。それ以外の年度では、*tet* 遺伝子や *mec* 遺伝子の検査は行われていない。(参照 15-1) [動薬検_JVARM_病性鑑定]

また、[Ⅲ. 1. (1)] に記載したとおり、2012 年の調査で *mecA*、*norA*、*ermB*、*ermT*、*tet(38)*、*tet(L)*、*tet(M)*、*tet(S)* 遺伝子を保有する MRSA ST398 の分離が報告されている。(追加文献) [H25_厚労科研]

②黄色ブドウ球菌において *tet* 遺伝子が TC 系抗生物質の MIC に与える影響

各種 TC 耐性遺伝子を保有する黄色ブドウ球菌の実験株又は標準株に対する TC、MINO

及びTGCのMICの報告では、薬剤排出タンパク遺伝子 *tet(K)* 保有株ではMINO及びTGCのMIC上昇はみられないが、RPP遺伝子 *tet(M)* 保有株ではMINOのMIC上昇がみられる(表○)。(追加文献) [Petersen_AAC_1999] 12/21 池専門参考人提供資料

表○ 黄色ブドウ球菌の保有 TC 耐性遺伝子の異なる株に対する TC、MINO 及び TGC の *in vitro* 抗菌活性

系統	耐性遺伝子	MIC (µg/mL)		
		TC	MINO	TGC
UBMS 88-7	<i>tet(K)</i>	>32	0.25	0.5
UBMS 88-5	<i>tet(M)</i>	>32	4	0.5
UBMS 90-1	<i>tet(M)</i>	>32	4	0.25
UBMS 90-2	<i>tet(M)</i>	32	2	0.25
UBMS 90-3	感受性	0.12	0.06	0.25
ATCC 29213	コントロール	0.25	0.06	0.5
Smith	感受性	0.12	0.06	0.25

1989～1994年の米国及びカナダの臨床由来株

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得

TC系抗生物質耐性は、プラスミドあるいはトランスポゾンによる耐性遺伝子獲得によるメカニズムが主である。(参照0) [抄録 p46]

突然変異による耐性獲得としては、グラム陽性菌の *Propionibacterium acnes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Mycoplasma bovis* や及びグラム陰性菌の *Helicobacter pylori* では 16S rRNA の点突然変異による TC 耐性が報告されている。(参照 109) [Thaker_CellMolLifeSci_2010] (参照 190) [Grossman_CSHPM_2016] また、グラム陽性菌の *Bacillus subtilis*、*E. faecium*、*E. faecalis* や黄色ブドウ球菌、グラム陰性菌の大腸菌、*Acinetobacter baumannii*、*Neisseria gonorrhoeae* や *Klebsiella pneumoniae* では、臨床由来株において、30S リボソームタンパク S10 をコードする *rpsJ* 遺伝子の点突然変異や欠失変異による TC や TGC 耐性が報告されており、*S. pneumoniae* では 30S リボソームタンパク S3 をコードする *rpsC* 遺伝子の点突然変異による TC や TGC 耐性が報告されている。(参照 190) [Grossman_CSHPM_2016]

黄色ブドウ球菌における突然変異による耐性獲得率はあまり報告されていない。(参照 0) [抄録 p46]

また、第1及び第2世代 TC 系抗生物質と TGC 間の交差耐性はないとされているが、大腸菌を用いた *in vitro* の試験で、*tet(A)*、*tet(K)*、*tet(M)* 及び *tet(X)* 遺伝子に人為的にアミノ酸置換を起こした場合、いずれも大腸菌における TGC の MIC の顕著な増加を示し、特に変異 Tet(A) 及び Tet(X) 産生株では臨床的に意義のある MIC (それぞれ 2 µg/mL 及び 3 µg/mL) に達したとの報告がある。ただし、変異 Tet(X) 以外では、TGC と第1及び第2世代 TC 系抗生物質の化学的構造の違いから TGC 耐性獲得に伴い TC、DOXY 及び MINO の MIC は低下した。(参照 164) [Linkevicius_AAC_2016] 11/9 田村専門委員提供文献 野外株での同様の変異の報告はない。

1 (4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

2 [II. 5. (2)]に記載したとおり、TC 耐性遺伝子は、ヒト、動物及び環境中から分離
3 された様々な細菌から検出されている。これは、TC 耐性遺伝子の大部分が接合性プラス
4 ミドやトランスポゾンと関連しており、細菌間での伝達が起こりやすいためであると考え
5 られる。(参照 0) [抄録 p46] (参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

6 *tet(K)*及び*tet(L)*遺伝子は、ヒト、動物、土壌に関連するグラム陽性菌に広く分布して
7 いる。1990 年代後半には、それまで抗生物質耐性因子が報告されていなかった
8 *Mycobacterium* 属や *Nocardia* 属からも *tet(K)*及び*tet(L)*遺伝子が検出され、TC 耐性グ
9 ラム陽性細菌とこれらの属や *Streptomyces* 属の間で遺伝子交換が起きたことが示唆され
10 た。(参照 0) [抄録 p46-47] (参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001 p247]

11 *tet(M)*遺伝子は、接合因子 Tn916-Tn1545 ファミリーとの関連が深い。このグループの
12 因子は、細胞内転移と細胞間接合転移のいずれにも必須である非複製性の環状中間体を形
13 成する。*E. faecalis*においては、株ごとに形成される環状中間体の数が異なり、それが接
14 合頻度 ($5.1 \times 10^{-8} \sim 2.8 \times 10^{-6}$) に影響を与えることが示唆されている。また、TC 存在下で
15 培養すると環状中間体の数が増加することも示されている。Tn916の宿主範囲は広く、
16 *tet(M)*遺伝子はグラム陽性菌、グラム陰性菌、~~グラム陽性菌~~、マイコプラズマを含む多く
17 の菌に導入され得る。(参照 0) [抄録 p47] (参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

18 なお、*tet(S)*遺伝子に関してはあまり研究が行われていないが、*tet(S)*保有 *E. faecalis* か
19 らプラスミドを持たない *E. faecalis* 又は *Listeria monocytogenes* への接合伝達頻度は、
20 $10^{-4} \sim 10^{-9}$ であることが示されている。*tet(O)*遺伝子は接合因子と関連はなく、接合プラス
21 ミド上にあるときのみ伝達可能であり、レンサ球菌属及びカンピロバクター属菌の中で伝
22 達される。*tet(Q)*遺伝子はグラム陽性菌でみられ、~~その~~接合因子上に位置しており、マク
23 ロライド耐性に関与する *erm(F)*遺伝子とリンクしていることが示されている。(参照 0)
24 [抄録 p47] (参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001 p248]

26 (5) TC テトラサイクリン系抗生物質の耐性選択圧及び交差耐性

27 黄色ブドウ球菌の 11 株について、OTC 添加寒天培地上で漸次濃度を高めながら継代し、
28 30 代後の同菌の OTC に対する耐性獲得度を検討したところ、感受性は 1/20~1/80 に低下
29 した。(参照 0) [抄録 p40, 46] (参照 71) [久保_慈恵医大誌_1953]

30 牛及び鶏由来黄色ブドウ球菌の 3 株について、OTC 添加培地を用いた試験管内耐性獲
31 得試験を行った。そのうちの 1 株では、継代 6 代目までは耐性が認められず、7 代目で
32 MIC 値が 2 倍となり、20 代目で MIC 値が 128 倍という緩い耐性化がみられた。他の 2
33 株の 20 代目の MIC 値は 64 倍及び 256 倍であった。(参照 0) [抄録 p46] (参照 130) [清
34 水_神大農研報_1977]

35 *tet(M)*遺伝子を保有する黄色ブドウ球菌は、発育阻止濃度以下の TC で前処理すること
36 により、*tet(M)*の mRNA 転写物量が増加し、TC 耐性度が上昇することが報告されている。
37 (参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001 p242]

38 また、全ゲノムシーケンス解析 (Whole-genome sequence typing) に基づく系統発生
39 の調査により、LA-MRSA CC398 はヒト由来 MSSA を起源とし、家畜への伝播に伴って
40 病原因子を喪失し、その後 TC 耐性因子 (*tet(M)*) 及びメチシリン耐性因子 (SCC*mec*)

因子を獲得したことが推察されている。家畜由来の CC398 MRSA 及び MSSA はほぼ *tet(M)* を保有していたが、ヒト由来 CC398 には存在しなかった。家畜生産における TC 使用は MRSA 又は MSSA の区別なく *tet(M)* を保有する黄色ブドウ球菌 CC398 を選択すると考えられる。MRSA は、家畜生産における広域スペクトラムのセファロスポリン系抗生物質の使用による選択や亜鉛等の金属の使用による共選択を受ける可能性がある。(参照 161) [Price_mBio_2012] (参照 165) [Cavaco_VM_2011]

OTC、CTC 耐性を有する黄色ブドウ球菌ハザードは、同世代 TC 系抗生物質の TC 及び DMCTC に対して交差耐性を示す。また、第 2 世代の DOXY 及び MINO に対しては、耐性機序が *tet(M)* 遺伝子等によるリボソーム保護である場合は交差耐性を示す可能性がある。(参照 0) [抄録 p47]

[Ⅱ. 6. (1) ②]に記載したとおり、農林水産省で JVARМ の病畜由来黄色ブドウ球菌株を用いて TC、DOXY、MINO 及び TGC の耐性について調査した。・・・(参照 70-2) [農水省_TGC_2018]

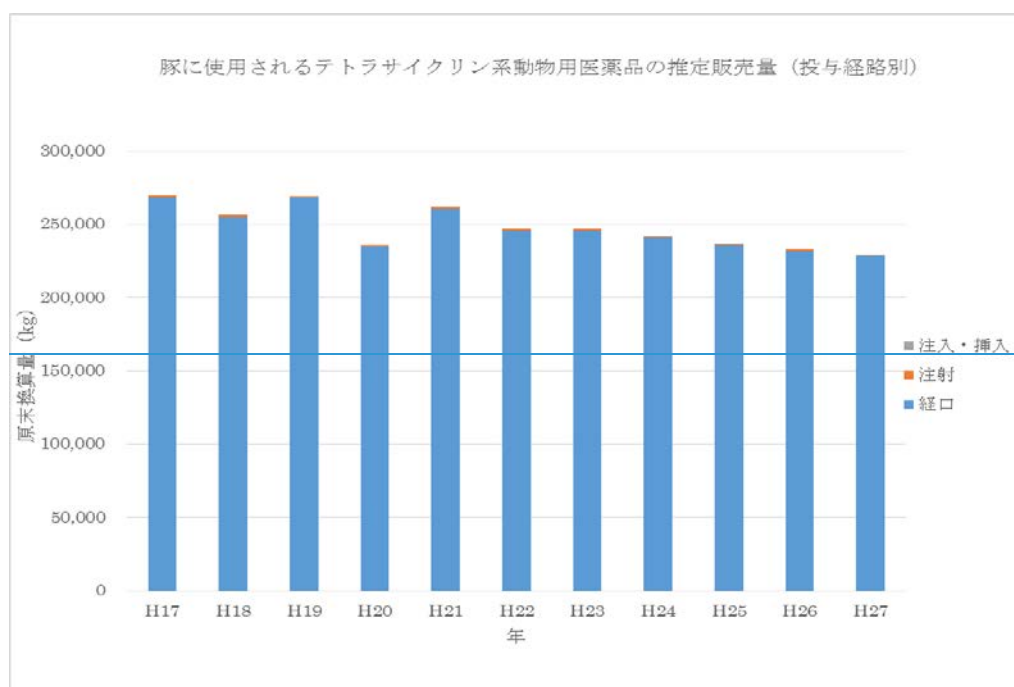
(6) 使用量

[Ⅱ. 1. (3)]で TC 系抗生物質の動物用医薬品及び飼料添加物としての使用量を記載したが、特に動物用医薬品としての使用量の多い豚について、投与経路別の推定年間販売量を表図〇に示す。(参照 75) [動薬検_販売高年報_2005-2016]

大部分は経口投与剤(飲水添加剤又は飼料添加剤)であり、230 トン前後販売されている。注射剤用の割合は各 TC 系抗生物質の年間販売量のそれぞれ 3%未満である。

表図〇豚に使用される TC 系抗生物質動物用医薬品の推定年間販売量(投与経路別)(kg)

投与 経路	年											
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
経口	268,668	254,974	271,388	234,691	260,708	245,802	245,473	243,161	236,101	232,520	235,488	238,359
注射	1,271	1,352	1,336	1,189	996	1,262	1,086	1,066	972	954	851	717



飼料添加物として使用される OTC-Q 及び CTC の検定合格数量は[Ⅱ． 1． （４）]の表 8 に示した。

2007～2016 年度の飼料添加物としての OTC-Q 及び CTC の検定合格数量は、2,300 kg 前後で推移しており、飼料添加物検定合格数量全体や TC 系抗生物質の動物用医薬品としての販売量と比較すると少ない。（参照 74, 75）[FAMIC_検定数量_2009-2016] [動薬検_販売高年報_2005-2016]

なお、そのほぼ 100%が鶏に使用されている。鶏での使用可能な期間は成分規格等省令に基づき肉用鶏でふ化後おおむね概ね 3 週間以内、それ以外の鶏でおおむね概ね 10 週間以内となっている。

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

1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

牛、豚及び鶏由来食品の需給の推移を○に示した。（参照 166）[農水省_食料需給表_2016]

表○ 牛、豚及び鶏由来食品の年間 1 人当たり消費量（kg）（純食料ベース）

品目	年	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
牛肉	消費量(kg)	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0
	自給率(%)	43	44	43	42	40	42	41	42	40	38

牛乳	消費量(kg)	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.4	88.9	89.5	91.9	91.3
乳製品	自給率(%)	66	70	71	67	65	65	64	63	62	62
豚肉	消費量(kg)	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.8	12.2	12.4
	自給率(%)	52	52	55	53	52	53	54	51	51	50
鶏肉	消費量(kg)	10.7	10.8	11.0	11.3	11.4	12.0	12.0	12.2	12.6	13.0
	自給率(%)	69	70	70	68	66	66	66	67	66	65
鶏卵	消費量(kg)	17.1	16.7	16.5	16.5	16.7	16.6	16.8	16.7	16.9	16.9
	自給率(%)	96	96	96	96	95	95	95	95	96	97

注：※自給率は重量ベース

2. ハザードとなり得る細菌の生物学的特性

ハザードとして特定した TC 耐性黄色ブドウ球菌 (TC 耐性 MRSA を含む。) について、黄色ブドウ球菌の一般的な生物学的特性を中心に整理した。TC 感受性菌と耐性菌で生物学的特性が異なること等を示す知見がある場合はその点を記載した【整理中】。

(1) ハザードとなり得る細菌の抵抗性、生残性及び増殖性

黄色ブドウ球菌はグラム陽性通性嫌気性球菌であり、至適温度は 30～37℃であるが、7～46℃でも増殖可能である。また酸性やアルカリ性にも強く、耐塩性で 7.5%の塩濃度でも増殖できる。60℃、30～60 分の加熱で死滅する。菌が産生するエンテロトキシンは耐熱性で、120℃、20 分でも完全には分解できず、トリプシンやキモトリプシンなどの酵素でも失活できない。(参照 0) [抄録 p50]

乾燥、冷蔵、冷凍、室温での保存では抵抗性がある。(参照 167) [吉田_戸田新細菌学_2002] (参照 168) [FSAI_2011] 低温条件下での生残性については、-20℃で 24 時間の冷凍保存後のニシン刺身表面の菌数低下は生じず、凍結に対する黄色ブドウ球菌の耐性が高いことが報告されている。(参照 169) [田村_北海道立食品加工研究センター_2007]

平成 21 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書」から黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等に関する項目を表〇に示した。(参照 170) [H21 調査事業_畜技協]

表〇 黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等

項目			概要
微生物等に関する情報	生化学的性状		通性嫌気性のグラム陽性球菌。食中毒を起こす黄色ブドウ球菌は <u>直好</u> 食塩濃度（7～8%）の培地でも発育し、マンニット食塩卵黄寒天培地ではマンニット分解による培地の黄色化と卵黄反応による白濁環を呈する。また、コアグラゼ産生を示し、ウサギ血漿を凝固する。 <u>黄色ブドウ球菌</u> に細胞壁に <u>Protein</u> <u>プロテイン</u> A という特異タンパクを保有する。
	媒介食品に関する情報	食品中での増殖・生残性	温度
pH			本菌の増殖 pH は 4.0～10.0（至適 6.0～7.0）。エンテロトキシン産生 pH は 4.0～9.8（至適 6.5～7.3）。 <u>。</u>
水分活性			0.90～0.94～0.99 以上。 <u>。</u>
殺菌条件		62℃、30 分の加熱で死滅。次亜塩素酸ソーダ 100 ppm、1 分で死滅。	

(2) 生体外におけるハザードとなり得る細菌の生存能力と分布の状況

黄色ブドウ球菌は全ての食料生産動物及びヒトを含むほとんどの恒温動物の皮膚及び粘膜にみられ、広く存在する細菌である。生肉やバルク乳等の動物由来食品で通常検出されるが、他菌との競争に弱く、生の食品（乳房炎罹患牛由来の生乳を除く。）で食中毒を起こすことはまれである。（参照 168）[FSAI_2011]

黄色ブドウ球菌は食品製造工場の環境中でもよく生存し、加工機械の細菌叢の一部となり汚染・再汚染源となることがあり得る。（参照 168）[FSAI_2011]（参照 171）[Varnam_食品汚染病原_2003]

(3) 牛、豚及び鶏由来の黄色ブドウ球菌がヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚や鼻腔などの常在菌である。（参照 0）[抄録 p52]（参照 113-1）[坂崎_食水系感染症_2000 p460, 463]

成人は一般に、ブドウ球菌の感染に対してかなりの抵抗力がある。実験動物においても感染を成立させるにはかなり大量の菌を必要とする。このような自然抵抗性の本態はよくわかっていない。（参照 167）[吉田_戸田新細菌学_2002]

MRSA についても、健常者の皮膚や粘膜において一過性に存在するが、MRSA 保菌者に対して広域スペクトル抗菌薬を不適切に長期投与すると、正常細菌叢が崩れ、菌交代現象により MRSA が優勢となる場合がある。（参照 0）[抄録 p52]（参照 135）[片岡_感染症学雑誌_2002]

ヒト臨床由来 HA-MRSA 株及び MSSA 株（他の抗生物質（ペニシリン等）への耐性株を含む。）の付着及び生残性についての比較では、HA-MRSA では宿主定着性に関与すると考えられているフィブロンекチンへの結合能力が感受性株に比べて有意に低かったと報告されている。（参照 131）[Duckworth_JMedMicrobiol_1990]

また LA-MRSA CC398 では、ヒトから家畜への適応過程において、ヒトへの定着性、伝達性及び病原性の低下が起きたと考えられている。LA-MRSA CC398 のヒトへの第一義的な感染経路は家畜との接触と考えられているが、家畜飼養従事者の鼻腔及び咽喉頭における LA-MRSA CC398 の感染持続性は家畜との接触期間に依存し、高暴露集団であつても家畜との接触がない場合の感染は主に一過性であり、LA-MRSA はヒトにおける持続的定着性に乏しいと示唆されている。（参照 172）[Graveland_PLoSone_2011]（参照 161）[Price_mBio_2012]

MRSA を含む食品由来の黄色ブドウ球菌が経口摂取を通じてヒトの腸管に定着したという知見はない。

デンマークの調査では、家畜との明らかな接触のない都市居住者で LA-MRSA CC9/CC398²¹株の感染がみられ、ヒト、動物、食品からの CC9/CC398 分離株の系統解析において家さん及び家さん肉由来株が多く含まれるクレードに属していた。著者らは家き

²¹ CC398 のゲノムに CC9 の *spa* 遺伝子を含む領域が組み込まれた新たなハイブリッド型。

1 ん肉によるヒトへの感染の媒介が示唆されるとし、ヒトでの LA-MRSA の疫学における食
2 品媒介性伝播の役割は小さいという一般的な見解を変えるのに十分な知見ではないものの、
3 LA-MRSA の幅広い宿主への高い適応性を示したともと考察している。（参照 172-1）
4 [Larsen_CID_2016]

6 **（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**

7 *Staphylococcus* 属菌から黄色ブドウ球菌への *mecA* 遺伝子の水平伝達や腸球菌から黄色
8 ブドウ球菌へのバンコマイシン耐性決定因子の水平伝達についての報告がある。（参照
9 173）[Palmer_CurrOpinMicrobiol_2010]（参照 174）[Lowry_JClinInvest_2003]

10 バクテリオファージによる形質導入を介して黄色ブドウ球菌と *Staphylococcus*
11 *epidermidis*, *Staphylococcus xylosus*, *L. monocytogenes* 等の他の菌種間で耐性遺伝子
12 が伝達されることが報告されており、可動性遺伝因子である staphylococcal pathogenicity
13 island (SaPI) に挿入された *tet(M)* 遺伝子については、黄色ブドウ球菌から *Listeria* 属菌
14 への伝達を確認されたと考えられている。（参照 174-1）[Haaber_TrendsMicrobiol_2017]

15 ヒト並びに豚肉及び鶏肉食品加工施設の食品由来から分離単離された *Listeria* 属菌 (*L.*
16 *monocytogenes* 及び *L. innocua*) のにおいて、*tet(M)* 遺伝子は、分子系統の配列解析にお
17 いてを行った。黄色ブドウ球菌、*Lactobacillus* 属の *tet(M)* 遺伝子と同じ配列相同性グルー
18 プ (SHG-II) に属する遺伝子を持つ菌株と、*Enterococcus* 属の *tet(M)* 遺伝子相同性グル
19 ープと同一又は近傍に分類され (SHG-III) に近いところに位置する遺伝子を持つ菌株が
20 見られた。後者のうちの 1 株は、*tet(M)* 遺伝子を 4.7×10^{-6} の頻度で *E. faecalis* へ接合伝達
21 した。*Listeria* 属菌による *tet(M)* 遺伝子の獲得は、黄色ブドウ球菌や *E. faecalis* など他の
22 グラム陽性菌から獲得されたことが示唆の連続転移の結果であると推測されている。（参
23 照 0）[抄録 p52]（参照 137）[Bertland_JMedMicrobiol_2005]

24 自然界での薬剤耐性の伝達についての知見は限られているが、ヒトや動物宿主への細菌
25 の定着時に伝達が生じると考えられている。黄色ブドウ球菌の系統内では頻繁に可動性遺
26 伝因子の交換が生じていることがヒト由来株の疫学的知見から示唆されている。（参照
27 174-1）[Haaber_TrendsMicrobiol_2017] 最近、黄色ブドウ球菌 CC398 の豚及びヒト由来株を
28 同時に皮膚へ接種したノトバイオート豚での定着試験において、豚由来株からヒト由来株
29 への可動性遺伝因子の伝達は菌接種後 4 時間で認められ、16 日間の実験期間中にバクテリ
30 オファージやプラスミドの伝達が高頻度に起こり、様々な可動性遺伝因子を保有する菌株
31 が鼻腔及び体表に定着したことが報告されている。可動性遺伝因子の獲得が定着における
32 適応に寄与する可能性が示唆されている。なお、本試験では *tet(K)* 保有プラスミドの伝達
33 はみられたが、Tn916 *tet(M)* の伝達はみられなかった。（参照 174-2）
34 [McCarthy_GenomeBiolEvol_2014] 一方、ヒト腸内における豚由来株からヒト保有細菌への耐
35 性決定因子やその他の可動性遺伝因子の伝達性に関する試験の報告はない。

36 黄色ブドウ球菌は感染時や埋め込み医療機器表面においてバイオフィルムを形成するが、
37 バイオフィルム形成過程では接合や薬剤耐性遺伝子の伝達や可動化が促進されること、浮
38 遊培養の状態よりもバイオフィルム中でファージの放出が亢進し、形質導入の可能性が高
39 まることから、バイオフィルム環境において遺伝子伝達が高頻度に生じている可能性が示
40 唆されている。また、可動性遺伝因子である SaPI_{bov2} や *tet(L)* 保有接合プラスミド

pAFS11 にはバイオフィーム形成に関与する遺伝子が認められており、可動性遺伝因子そのものが遺伝子伝達の好発条件の形成に関与する可能性が示唆されている。（参照 174-1）
[Haaber_TrendsMicorbiol_2017]

抗生物質が薬剤耐性の伝達に関与する可能性としては、致死濃度以下の抗生物質（シプロフロキサシン、オキサシリン等）による SOS 応答の誘導がファージを介した耐性遺伝子の伝達を引き起こす可能性や、β-ラクタム薬によるリコンビナーゼ遺伝子 *ccrC1* の発現誘導が染色体からの *SCCmec* の除去を起し、*SCCmec* が接合プラスミドに転移する可能性が示唆されている。（参照 174-1）[Haaber_Trends Micorbiol_2017]

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路<別紙参考O>

農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」（2002 年）や「畜産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準（農場 HACCP 認証基準）」（2009 年）により、腸管出血性大腸菌やサルモネラの汚染防止対策が講じられている。（参照 175）[農水省_農場 HACCP 等]

と畜場ではと畜場法施行規則（昭和 28 年厚生省令第 44 号）、食鳥処理場では食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則（平成 2 年厚生省令第 40 号。以下「食鳥検査法施行規則」という。）において、HACCP の考え方が導入されたと畜場又は食鳥処理場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食肉又は食鳥処理段階における微生物汚染防止対策が図られている。

また、2014 年 4 月に改正されたと畜場法施行規則及び食鳥検査法施行規則において、と畜業者等及び食鳥処理業者の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たに HACCP を用いて衛生管理を行う基準が規定された。（参照 176）[厚労省_と畜場法省令改正]

生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）が改正され、生食用食肉（生食用として販売される牛の食肉（内臓を除く。））の規格基準が策定された。肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃で 2 分間以上加熱する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。さらに、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 177）[厚労省_牛肉]（参照 178）[厚労省_牛肝臓]

豚の食肉（内臓を含む。）については、2015 年 6 月に、同規格基準の改正により、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 179）[厚労省_豚肉]

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和 26 年厚生省令第 52 号）に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で 30 分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌（国内では 120～135℃で 1～3 秒での加熱処理が主流）により排除されるものと考えられる。さらに、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をされたものを製造・加工に用いており、ハザードは排除されるものと考えられる。

鶏卵については、卵選別包装施設（GPセンター）の衛生管理要領（平成 10 年 11 月 25 日厚生省通知第 1674 号）により、卵の衛生管理について定められており、洗卵に当たっては洗浄水及びすすぎ水は、150 ppm 以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液又はこれと同等以上の効果を有する殺菌剤を用いることとされている。黄色ブドウ球菌の殺菌条件（表〇）を超える濃度での処理が行われており、ハザードは排除されるものと考えられる。また、液卵は食品、添加物等の規格基準により、殺菌液卵はサルモネラ属菌が検体 25 g につき陰性、未殺菌液卵は、細菌数が検体 1 g につき 1,000,000 以下でなければならないと定められている。

4. 牛、豚及び鶏由来食品がハザードとなり得る細菌に汚染される可能性及び汚染状況

生肉はと畜過程におけると体汚染によって MRSA を含む可能性がある。鼻腔が黄色ブドウ球菌の主な定着部位と考えられているが、腸管にも存在しており（参照 143）[\[Khanna_VM_2008\]](#)、（参照 181）[\[Szabo_AEM_2012\]](#)、と体はと畜工程において保菌部位から黄色ブドウ球菌に汚染される可能性がある。また、と体や小売り肉から CA-MRSA と同系統の株が分離されることがあり、食肉処理工程においてヒトから汚染される可能性を示唆している。（参照 182）[\[de Boer_IntJFoodMicrobiol_2009\]](#)（参照 183）[\[Lassok_JFoodProtect_2013\]](#)（参照 184）[\[Beneke_JFoodProtect_2011\]](#)（参照 87）[\[Kitai_JVMS_2005\]](#)（参照 185）[\[Pu_AEM_2009\]](#)（参照 186）[\[Lim_JMicrobiolBiotechnol_2010\]](#)

鶏卵への汚染の可能性としては、糞便との直接又は間接的な接触が考えられる。

黄色ブドウ球菌は、無芽胞病原菌の中では熱、乾燥、pH などの細菌の生残性に影響を及ぼす諸因子に対して抵抗性の強い菌である。食品中の黄色ブドウ球菌は容易に死滅せず、50℃前後の高温でも長時間生残し、45℃でも増殖する。また低温にも抵抗性を示し、冷蔵や冷凍保存では長期間生存する。室温の培地上では数か月生存する。乾燥した状態でも 2～3 か月生存する。（参照 167）[\[吉田_戸田新細菌学_2002\]](#)（参照 113-1）[\[坂崎_食水系感染症_2000\]](#)

このため、と殺解体工程で黄色ブドウ球菌に汚染された後、食肉等がトリミング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が、調理の際に十分加熱することにより黄色ブドウ球菌は排除されるものと考えられる。

なお、[畜産農場](#)、畜産物加工場及び市販食肉における TC 耐性黄色ブドウ球菌の報告は少なく、また検出率も低い。（参照 0）[\[抄録\]](#)

（1）健康家畜における汚染状況

2004～2006 年に 1 県の農場又はと畜場で採取された家畜糞便又はと畜場で採取された家畜のスワブの黄色ブドウ球菌及び MRSA の検出状況を表〇に示した。牛（鼻腔スワブ）の 13%（13/100）、豚（鼻腔スワブ）の 28%（28/100）、ブロイラー（皮膚スワブ）の 9%（9/100）から黄色ブドウ球菌が検出された。黄色ブドウ球菌はアンピシリン及び TC に最も高い耐性率を示し、牛肉由来株の TC 耐性率（6.8%）は豚肉由来株（34.9%）及び鶏肉由来株（29.1%）に比べて有意に低かった。食肉由来検体での MRSA 分離率は 3%（9/300 検体）であり、TC 耐性は豚肉由来株のみでみられた（50%（2/4 株））。[国内の](#)

食料生産動物及び小売り食肉における MRSA の陽性率は低かった。（参照 187）[\[農水省_リスクプロファイル_2016\]](#)（参照 188）[\[Hiroi_JFoodProtect_2012\]](#)

表○ 小売り生食肉等並びに家畜糞便及びスワブにおける黄色ブドウ球菌及び MRSA の陽性率及び並びに TC 耐性率

検体の種類	検体数	黄色ブドウ球菌		うち MRSA	
		黄色ブドウ球菌陽性検体数 (陽性率(%))	TC 耐性検体数 (耐性率(%))	MRSA 陽性検体数 (陽性率(%))	TC 耐性検体数 (耐性率(%))
乳用牛糞便	25	0	-	0	-
肉用牛糞便	25	0	-	0	-
豚糞便	25	0	-	0	-
採卵鶏糞便	25	2 (8)	0	0	-
肉用鶏糞便	25	0	-	0	-
牛鼻腔スワブ	100	13 (13)	4 (30.8)	0	-
豚鼻腔スワブ	100	28 (28)	16 (57.1)	0	-
肉用鶏皮膚スワブ	100	9 (9)	8 (88.9)	0	-
牛肉	100	44 (44)	3 (6.8)	1 (1)	0
豚肉	100	63 (63)	22 (34.9)	4 (4)	2 (50)
鶏肉	100	79 (79)	23 (29.1)	4 (4)	0

（２）と畜場、食鳥処理場等における汚染状況

① と畜場及び食肉処理場

2006 年にと畜場 1 施設において、搬入された肥育豚 20 頭について、同一と体のと殺開始直後から最終工程までの各処理工程における汚染状況が調査された。その結果、と殺・放血直後の外皮でサルモネラ、黄色ブドウ球菌及びカンピロバクターが高率に分離され、また黄色ブドウ球菌は外皮臀部と最終枝肉の足根部で約半数の個体から分離された。足根部の汚染が高い原因としては、フットカッターにより外皮から汚染され、最終枝肉まで付着したものと考察されている。（参照 0）[\[抄録 p58\]](#)（参照 84）[\[金沢_2007\]](#)

表○ 各処理工程における豚と体からの分離菌の陽性率（％）

採材処理工程	拭き取り部位	サルモネラ	カンピロバクター	黄色ブドウ球菌	リステリア
と殺・放血直後	外皮臀部	35	55	60	0
	直腸便	5	100	55	0
最終洗浄直後 (急速冷蔵庫内)	最終枝肉（胸部）	0	25	30	0
	最終枝肉（臀部）	0	0	15	0
	最終枝肉（足根部切断面）	0	10	50	0

n=20

4 県のと畜場 4 施設において、と畜場から牛及び豚の枝肉又は部分肉が搬出される工程について、汚染源としての器具、機械及び作業者が調査された。黄色ブドウ球菌は枝肉及

1 び作業従事者の使用手袋から検出され、器具等からは検出されなかった。（参照 0）〔抄録
2 p58-60〕（参照 85）〔品川_2000〕

3

4 表○ 搬出工程における拭き取り細菌検査結果（牛）

調査場所	拭取り検体	検体 数	生菌数 (CPU/cm ²)					大腸菌群 陽性率 (%)	大腸菌 陽性率 (%)	黄色ブドウ 球菌 陽性率(%)
			<10	10≤	10 ² ≤	10 ³ ≤	10 ⁴ ≤			
せり場	壁	13	1		1	2	9	0.0	0.0	0.0
	その他	3				3		0.0	0.0	0.0
搬入出場 (プラットホーム)	床	5			1	4		100.0	60.0	0.0
	壁	21	5	6	7	3		0.0	0.0	0.0
	コンベア	19	4	3	9	3		18.2	10.5	0.0
	枝肉	9	7	2				0.0	0.0	0.0
	その他	33	23	7	1	1	1	0.0	0.0	0.0
枝肉保管 冷蔵庫	ドア入口(木製)	14	7	4	2	1		0.0	0.0	0.0
	壁	23	13	3	5	2		0.0	0.0	0.0
	枝肉	68	13	28	22	5		23.5	10.3	13.2
	その他	23	5	14	3	1		4.8	0.0	4.3
懸垂型 搬送車 (1台)	壁	4	4					0.0	0.0	0.0
	床	8	4	4				0.0	0.0	0.0
	枝肉	9	5	4				22.2	0.0	0.0
	その他	6	1	5				0.0	0.0	0.0
横積型 搬送車 (5台)	壁	6	2	3	1			0.0	0.0	0.0
	床	18	3	2	2	3	8	14.3	0.0	0.0
	枝肉	4	1		2	1		—	25.0	25.0
	その他	3		1	2			—	0.0	0.0
作業 従事者	樹脂製手袋	29	4	12	13			12.0	0.0	6.9
	軍手	33		6	17	9	1	28.6	12.1	6.1
	長衣服	3			3			—	0.0	0.0
	長靴底	9	1	1	1	6		16.7	11.1	0.0
その他		63	9	20	21	12	1	34.4	21.9	23.9

5

6 表○ 搬出工程における拭き取り細菌検査結果（豚）

調査場所	拭取り検体	検体 数	生菌数 (CPU/cm ²)					大腸菌群 陽性率 (%)	大腸菌 陽性率 (%)	黄色ブドウ 球菌 陽性率(%)
			<10	10≤	10 ² ≤	10 ³ ≤	10 ⁴ ≤			
搬入出場 (プラットホーム)	壁	5	2		2	1		0.0	0.0	0.0
枝肉保管 冷蔵庫	通路(汚染部)	8		2	2	4		—	0.0	0.0
	壁	5	2	1	1		1	—	—	—
	枝肉	44			16	12	16	42.9	14.3	0.0
懸垂型 搬送車 (2台)	壁	6	5		1			—	0.0	0.0
	床	4	1				3	—	0.0	0.0
	その他	6		1	3	2		—	0.0	0.0
横積型 搬送車 (5台)	壁	28	3	12	2	8	3	0.0	0.0	0.0
	床	28	1	3	3	10	12	40.0	0.0	11.1
	その他	11		10	1			—	0.0	0.0
作業	樹脂製手袋	6		5	1			16.7	0.0	16.7

従事者	軍手	12	3	2	4	3	0.0	16.71	8.3
	衣服	6	2	4			—	0.0	0.0
	長靴底	6		1	5		—	16.7	0.0
その他		5	5				34.4	21.9	23.9

② 食鳥処理場における汚染状況

全国のプロイラー処理場 82 施設及び成鶏処理場 31 施設において、食鳥と体、予備冷却水及び本冷却水の細菌汚染状況が調査された。食鳥と体が本冷却槽から出てきた開始時間直後では、と体において黄色ブドウ球菌はプロイラー処理場の 37%、成鶏処理場の 55% から検出された。予備冷却水においては、プロイラー処理場 11%、成鶏処理場 12%、本冷却水においては、プロイラー処理場 9%、成鶏処理場 7% から検出された。黄色ブドウ球菌の検出率は、食鳥と体では処理時間の経過であまり変わらなかったが、予備冷却水及び本冷却水では 120 分後で陽性施設率、平均菌数ともに高い傾向がみられた。(参照 0) [抄録 p57-58] (参照 82) [清水_日獣会誌_1998]

食鳥処理場内の処理工程ごと^①に黄色ブドウ球菌の分離では、全体で 506 検体中 89 件検体 (17.6%) から黄色ブドウ球菌が検出されたが、PCR 法による *mecA* 遺伝子の検査において MRSA は検出されなかった。健康鶏の鼻腔や皮膚翼下部に付着・定着しているコアグラーゼ II 型菌が本調査において生鳥及びと体に共通して検出されていること、また、冷却前後のと体及び製品から分離された TC 耐性株が生鳥からも分離されていることから、生鳥に由来する黄色ブドウ球菌が生産工程においても継続的に検出されることが示唆されている。(参照 0) [抄録 p57] (参照 117) [新井_日獣会誌_2004]

(3) 食品材料、食品及び調理施設等における汚染状況

食品材料及び食品 (市販食品は含まない。) 並びに食品製造施設、調理施設等に由来する 9,844 検体のうち、畜産物の調査結果を表〇に示した。MRSA が検出された 19 検体を種類別でみると、未加熱惣菜 5 検体、加熱惣菜 4 検体、弁当類 3 検体、魚介類 2 検体、調理施設・器具の拭き取り 2 検体、水産加工品 (魚粉) 1 検体、肉類加工品 1 検体、洋生菓子 1 検体であった。著者らは、食品衛生学的にみて、食品から検出される黄色ブドウ球菌は主にヒトからの汚染と考えられることから、検出された黄色ブドウ球菌及び MRSA は主に調理従事者あるいはその周辺の器材・器具由来のものとみるのが妥当と考察している。(参照 0) [抄録 p60] (参照 118) [村上_日食微誌_2002]

表〇 畜産食品材料及び食品における黄色ブドウ球菌及び MRSA の検出状況

検体の種類	検体数	黄色ブドウ球菌陽性検体数(陽性率(%))	うち MRSA 陽性検体数(陽性率(%)) ¹⁾
生肉	276	136 (49.3)	10 (0)
肉類加工品	132	7 (5.3)	1 (0.85.3)
卵と液卵	135	9 (6.7)	0 (0)
乳製品	71	5 (7.0)	0 (0)

検体採取期間：1997～2000 年

1) 陽性率は検体数に占める割合

(4) 小売畜産食品等食肉における汚染状況

国内の食品の黄色ブドウ球菌の汚染率は、生乳及び乳製品、豚肉、鶏肉、牛肉、~~魚介類~~で20～40%である。(参照 113-1X) [食安委_ファクトシート_2011] (参照 113-2X) [品川_2003_HACCP_未入手] (参照 113-3X) [重茂_食品衛生研究_2009_未入手]

黄色ブドウ球菌や MRSA について、畜水産食品における全国的な汚染状況の調査を調べた報告は行われていない。(参照 0) [抄録]

国内の小売食肉の黄色ブドウ球菌及び MRSA 汚染状況に関する報告を表〇に示した。

2002 年 5 月～2003 年 8 月に 47 都道府県の小売店から採取された鶏の生肉及び内臓等を444 検体のうち、292 検体 (65.8%) が黄色ブドウ球菌陽性であった。この 292 検体から分離された黄色ブドウ球菌 714 株のうち、鶏もも生肉及び鶏レバーから *mecA* 遺伝子を保有する SCC*mec* IV の MRSA 2 株 (0.3%) が分離された。国内の鶏生肉からの MRSA 分離例についての初の報告であった。なお、この 2 株は、ヒト由来株に特徴的なヒト生物型 (biovar) であったことから、加工工程で鶏生肉を取扱う従業員によって伝播されたものであることが示唆された。(参照 87) [Kitai_JVMS_2005]

2002 年 5 月～2004 年 9 月に分離された牛精肉由来 18 株、豚精肉由来 18 株、鶏精肉由来 196 株、2005 年 5～10 月に分離された牛ひき肉由来 26 株、豚ひき肉由来 30 株、鶏ひき肉由来 32 株の黄色ブドウ球菌において、*mecA* 遺伝子を保有する MRSA は豚ひき肉由来の 1 株だけであった。(参照 121) [藤尾_2007] 5/13 浅井専門委員指摘

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

(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341] (参照 189) [緒方_産業医大誌_2014]

2002 年 5 月～2004 年 9 月に分離された牛精肉由来 18 株、豚精肉由来 18 株、鶏精肉由来 196 株、2005 年 5～10 月に分離された牛ひき肉由来 26 株、豚ひき肉由来 30 株、鶏ひき肉由来 32 株の黄色ブドウ球菌において、*mecA* 遺伝子を保有する MRSA は豚ひき肉由来の 1 株だけであった。(参照 121) [藤尾_2007]

2008 年～2009 年に分離された牛ひき肉由来 3 株、豚肋肉由来 2 株、豚ひき肉由来 1 株、鶏肉由来 1 株及び台湾産あひる肉アヒルローイン由来 1 株の MRSA は、ST8/*spa* t1767/SCC*mec* IVI (牛ひき肉及び豚ひき肉由来 2 株)、ST8/*spa* t1767/SCC*mec* 型別不能 (豚肋肉及び鶏肉由来 2 株)、ST8/*spa* t4133/SCC*mec* IVI (牛ひき肉 1 株)、ST88/*spa* t1028/SCC*mec* IV (豚肋肉 1 株)、ST59/*spa* t3385/SCC*mec* V (牛ひき肉由来 1 株) 及び ST573/*spa* t3525/SCC*mec* IV (あひる肉アヒルローイン由来 1 株) であった。これらの

1 MRSA 株のうち、ST8/[spa](#) t1767 又は t4133/*SCCmec* IVI の 3 株は、ヒト由来市中感染型
2 MRSA 10 株 (ST8/[spa](#) t1767 又は t17177/*SCCmec* IVI) 及び牛乳房炎由来 MRSA 1 株
3 (ST8/[spa](#) t1767/*SCCmec* IVI) と同一の PFGE パターンを示し、疫学的関連性が示唆さ
4 れた。(参照 152) [[Sato_PLoSOne_2017](#)]

5

6 表○ 小売食肉の黄色ブドウ球菌及び MRSA 汚染状況 [5/13](#) 浅井専門委員指摘【整理中】

検体	年月	都道府県 数/ 小売店舗 数	検体数	黄色ブド ウ球菌陽 性検体数 (陽性率 (%))	黄色ブド ウ球菌分 離株数	MRSA 陽 性検体 (菌株) 数(陽性率 (%))	型別	参照
鶏肉 (内 臓 を 含 む)	2002 年 5 月～2003 年 8 月	47/145	444	292 (65.8)	714	2	SCCmec IV	(参照 87) [Kitai_J VMS_2005 1]
鶏精肉	2002 年 5	47/131			196	0		(参照 87) [Kitai_J VMS_2005 1]
豚精肉	月～2004	2/18			18	0		
牛精肉	年 9 月	2/18			18	0		
鶏ひき肉	2005 年 5	2/32			32	0		
豚ひき肉	月～10 月	2/30			30	1 (3.3)	NT	
牛ひき肉		2/26			26	0		
鶏肉	2003 年 4 月～2011 年 3 月	不明/1	107	38 (35.5)	41	2 (1.9)	ST8/t176 7/ SCCmec IV	(参照 189) [緒 方_産業 医大誌 2014]
牛肉			95	12 (12.6)	13	0		
豚肉			65	5 (7.7)	5	1 (1.5)	NT	
鹿肉			21	9 (42.9)	13	0		
いのしし 肉			5	2 (40.0)	3	0		
馬肉			5	0	0	0		
狩猟鳥肉			4	0	0	0		
あひる肉			2	2 (100)	3	1 (50.0)	ST8/t176 7/ SCCmec IV	
うずら肉			1	0	0	0		

食品（食肉を含む）	2008年から2009年	不明/不明	5.435 (食肉検体数不明)			8 (0.15) (2) 牛・豚ひき肉 (2) 豚肉・鶏肉 (1) 牛ひき肉 (1) 豚肋骨 肉 - (1) 牛ひき肉 (1) あひる肉	ST8/t1767/SCCmec IV ST8/t1767/SCCmec 型別不能 ST8/t4133/SCCmec IV ST88/t1028/SCCmec IV ST59/t3385/SCCmec V ST573/t3525/SCCmec IV	(参照152) [Sato_PL oSOne_2017]
---------------------------	------------------------------	-----------------------	------------------------------------	--	--	--	---	---

1 [NT: not tested](#)

2

1 <別紙 検査値等略称> 【整理中】

略称	名称
ABC	ATP-binding cassette
ATP	アデノシン三リン酸
CA-MRSA	市中感染型 MRSA (community-acquired MRSA)
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
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)
ESBL	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase)
HA-MRSA	院内感染型 MRSA (hospital-acquired MRSA)
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LA-MRSA	家畜関連型 MRSA (livestock-associated MRSA)
MATE	Multidrug and toxic compound excusion
MFS	Major facilitator superfamily
MIC	最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC₉₀	90%最小発育阻止濃度
MINO	ミノサイクリン
MINO-HCl	塩酸ミノサイクリン
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
MLST	multilocus sequence typing
mRNA	メッセンジャーRNA (リボ核酸)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ酸
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
PCU	個体数調整単位 (population correction unit)
RND	Resistance-noduration-division
rRNA	リボームRNA
RPP	リボソーム保護タンパク質 (Ribosomal protectin proteins)
SCC_{mec}	staphylococcal cassette chromosome <i>mec</i>
SMR	Small multidrug resistance
TC	テトラサイクリン
TGC	チゲサイクリン
tRNA	トランスファー (転移) RNA-リボ核酸
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>)
WGST	前ゲノムシーケンス解析 (Whole-genome sequence typing)

＜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. [\[抄録\]](#)
- 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. [\[食安委_評価指針_2004\]](#)
- 0-2. O'Neil MJ, ed. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 15th ed. New Jersey: Merck, 2013. [\[Merck_2013\]](#)
- 0-3. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=54675776. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/> (accessed 2018-5-2). [\[PubChem\]](#)
- 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ビテトラサイクリン (第3版) . 2016. [\[食安委_OTC-CTC-TC_評価書_2016\]](#)
- 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. [\[グッドマンギルマン_2013\]](#)
- 1-3. JECFA. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 36, CHLORTETRACYCLINE and TETRACYCLINE. 1995. [\[JECFA_1995\]](#)
- 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. [\[食安委_DOXY_評価書_2012\]](#)
- 1-4a. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2017. 2017. [\[厚労省_OH動向調査_2017\]](#)
- 1-4b. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>. [\[PMDA_DB\]](#)
- 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. [\[動薬検_DB\]](#)
- 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/yakuzy/pdf/prudent_use.pdf. [\[農水省_慎重使用\]](#)
- 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/>. [\[WHO_3rdCIA_2012\]](#)
- 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. [\[FDA_2003_GFI#152\]](#)
- 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. [\[FDA_2013_GFI#213\]](#)
- 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>. [\[FDA_2017\]](#)
- 1-11. FDA. 2016⁵ Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. 2017⁶. <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM588085.pdf>. [\[FDA_2017_ADUFA2016\]](#)
- 1-12. European Commission. Scientific Steering Committee. Opinion of the Scientific Steering Committee on Antimicrobial Resistance 28 May 1999. 1999. [\[EC_1999\]](#)

- 1-13. European Commission. Scientific Steering Committee. 2nd Opinion on Anti-microbial Resistance. Adopted on 10-11 MAY 2001. 2001. [\[EC_2001\]](#)
- 1-13a. [EMA. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2014. \(EMA/381884/2014\). \[EMA_2014_rank\]](#)
- 1-14. [European Medicines Agency \(EMA\). European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2017. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 3029 European countries in 20154'. \(EMA/184855/201761769/2016\). \[EMA_2017_ESVAC2015\]](#)
- 1-14a. [EMA. 2011. "Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries \(2005-2009\) \(EMA/238630/2011\). \[EMA_2011_Trend2005-2009\]](#)
- 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. [\[ASTAG_2015\]](#)
- 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. [\[農水省_BRDC_GB_2016\]](#)
- 1-17. 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. 東京: インターズー. 2013. [\[動物用抗菌剤マニュアル_2013\]](#)
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. 1987:213-247. [\[二宮_1987\]](#)
- 10 田中信男, 中村昭四郎. タンパク合成系に作用する抗生物質. 抗生物質大要 (第 4 版) 化学と生物活性. 東京大学出版会. 1995. pp299-304.
11. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotic: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2001;65(2):232-260. [\[Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001\]](#)
12. Suarez G, Nathans D. Inhibition of aminoacyl-sRNA binding to ribosomes by tetracycline. Biochem Biophys Res Commun. 1965;18:743-749. [\[Suarez_1965\]](#)
- ~~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トラマイシンの抗菌スペクトルについて. Antibiot Chemother. 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. [\[中沢_1969\]](#)
- ~~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 (2008～2015 年度). http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html. [\[動薬検_IVARM_病性鑑定_2008-2015\]](#)
- 45-1～45-5. 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 (2000～2015 年度). http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html. [\[動薬検_IVARM_2000-2015\]](#)
- 45-6. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 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. [\[動薬検_IVARM_と畜場_2012-2015\]](#)
50. 後藤陽一郎. ~~T~~tetracycline. 臨床医. 1992;18(3):40-42. [\[後藤_臨床医_1992\]](#)
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. [\[副島_臨床成人病_1987\]](#)

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. [\[細川_臨床と微生物_2006\]](#)
53. [日本医薬品集フォーラム監修](#). 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)—医療薬編. [日本医薬品集フォーラム監修](#). じほう. pp2010:634-635, 1578-1580, 1595-1596, 1666-1667, 2558-2563. [\[日本医薬品集_2010\]](#)
- 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. [\[IF_タイガシル_2015\]](#)
55. ML リソース: 抗生物質[個別製品]. [1217]製品 tigecycline (Tigaicil [Wyeth]) チゲサイクリン/タイガシル. http://www.medicines.com/mm/add/antibiotic_vro.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. [\[Jones_AAC_2006\]](#)
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. [\[Tuckman_AAC_2007\]](#)
- 57-1. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front Microbiol. 2011;2:1-8. <http://faculty.washington.edu/marilynr/> [\[Roberts_FrontMicrobiol_2011\]](#)
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. J Vet Pharmacol Ther. 1989;12(3):267-276. [\[Pijpers_JVetPharmacolTher_1989\]](#)
60. Wright SS, Finland M. Cross-resistance among 3 tetracyclines. Proc Soc Exp Biol Med. 1954;85:40-42. [\[Wright_ProcSocExpBiolMed_1954\]](#)
61. McMurry 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. [\[McMurry_AAC_1982\]](#)
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. [\[Candanoza_AAC_1975\]](#)
- 62-1. EMA. Use of glycyclines 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. [\[EMA_2013_Glycyclines\]](#)
- 62-2. 日本化学療法学会編. チゲ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. [\[JSC_TGC_適正使用_2014\]](#)
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. [\[Fines_JAC_2000\]](#)
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. [\[山口_臨床と微生物_1995\]](#)

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. [[山口_ファルマシア_1992](#)]
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. [[Connell_AAC_2003](#)]
67. Taylor DE, Chau A. Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(1):1-5. [[Taylor_AAC_1996](#)]
- 67-1. Forsberg KJ, Patel S, Wenciewicz TA, Dantas G. The tetracycline destructases: a novel family of tetracycline-inactivating enzymes. *Chem Biol*. 2015;22(7):888-97. [[Forsberg_ChemBiol_2015](#)]
68. Speer B, Salyers AA. Novel aerobic tetracycline resistance gene that chemically modifies tetracycline. *J Bacteriol*. 1989;171(1):148-153. [[Speer_JBacteriol_1989](#)]
69. Speer BS, Bedzyk L, Salyers AA. Evidence that a novel tetracycline resistance gene found on two *Bacteroides* transposons encodes an NADP-requiring oxidoreductase. *J Bacteriol*. 1991;173(1):176-183. [[Speer_JBacteriol_1991](#)]
- 69-1. Kadlec K, Fessler AT, Hauschild T, Schwarz S. Novel and uncommon antimicrobial resistance genes in livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:745-55. [[Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012](#)]
- 69-2. Handzlik J, Matys A, Kieć-Kononowicz K. Recent Advances in Multi-Drug Resistance (MDR) Efflux Pump Inhibitors of Gram-Positive Bacteria *S. aureus*. *Antibiotics*. 2013;2:28-45. [[Handzlik_Antibiotics_2013](#)]
70. Roberts MC. Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;245:195-203. [[Roberts_FEMSMicrobiolLett_2005](#)]
- 70-1. Roberts MC. Tetracycline and MLS nomenclature. <http://faculty.washington.edu/marilynr/>. (accessed 2018-4-24). [[Roberts_2017](#)]
- 70-2. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 家畜由来細菌におけるチゲサイクリンとその他のテトラサイクリン系抗菌性物質との耐性の交差について (非公表). 2018. [[農水省_TGC_2018](#)]
- 70-3. de Gopegui ER, Juan C, Zamorano L, Pérez JL, Oliver A. Transferable multidrug resistance plasmid carrying *cfr* associated with *tef(L)*, *ant (4')-Ia*, and *dfi-K* genes from a clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST125 strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2139-42. [[de Gopegui_AAC_2012](#)]
71. 久保文明. 諸種葡萄球菌の Terramycin に対する動態に就いての研究. *東京慈恵会医科大学雑誌*. 1953;67(7):50-59. [[久保_慈恵医大誌_1953](#)]
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 (2009~~7~~~2016年度). http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html. [[FAMIC_検定数量_2009-2016](#)]
75. 農林水産省. 動物用医薬品検査所社団法人日本動物用医薬品協会. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報 (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 (2005~2016 平成17~22年). <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>. 2017. [[動薬検_販売高年報_2005-2016](#)]
- 75-1. 農林水産省. 動物医薬品検査所. テトラサイクリン配合剤の販売量 (非公表). [[農水省_TC配合剤](#)]
78. 清水晃. 動物におけるメチシリン耐性ブドウ球菌の生態と疫学解析. *獣医畜産新報*. 2001;54(9):739-741. [[清水_獣畜新報_2001](#)]
79. 清水晃. 動物用抗菌性物質をめぐる最近の話題 (5) -5.メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)-. 畜産の研究. 2002;56(5):75-80. [[清水_畜産研究_2001](#)]
82. 清水泰美, 星野利得, 石岡大成, 森田幸雄, 黒田晃, 花里康夫. 食鳥処理場における細菌汚染調査. *日本獣医師会雑誌*

- 誌. 1998;51:608-612. [清水_日獣会誌_1998]
- 84 金沢亨, 月沢毅, 宮野佳子. 豚と体の食中毒菌汚染状況調査について. 秋田県食肉衛生検査所 業務概要 平成 19 年
度(平成 18 年度業績). 35-39. [金沢_2007]
- 85 品川邦汎. 食肉・食鳥肉処理における微生物コントロールに関する研究. 厚生科学研究費補助金 生活安全総合研
究事業 平成 11 年度総括研究報告書. 平成 12 年 7 月. [品川_2000]
87. Kitai S, Shimizu A, Kawano J, Sato E, Nakano C, Uji T, et al: Characterization of methicillin-resistant
Staphylococcus aureus isolated from retail raw chicken meat in Japan. J Vet Med Sci 2005; 67: 107-10.
[Kitai_IVMS_2005]
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.
2006 平成 18 年 4 月 13 日. [食安委_重要度ランク_2006]
- ~~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. J Antimicrob Chemother. 2011;66: 105-110. [Horiyama_JAC_2011]
109. Thaker M, Spanogiannopoulos P, Wright GD. The tetracycline resistome. Cell Mol Life Sci. 2010;67(3):419-31.
[Thaker_CellMolLifeSci_2010]
- 109-1. Asai T, Itagaki M, Shiroki Y, Yamada M, Tokoro M, Kojima A, et al. Antimicrobial resistance types and genes
in *Salmonella enterica* Infantis isolates from retail raw chicken meat and broiler chickens on farms. J Food
Protection. 2006;69:214-6. [Asai_JFoodProtection_2006]
- 109-2. Asai T, Ishihara K, Harada K, Kojima A, Tamura Y, Sato S, et al. Long-term prevalence of
antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Infantis in broiler chicken industry in
Japan. Microbiol Immunol. 2007;51(1):111-5. [Asai_MicrobiolImmunol_2007]
- 109-3. Morioka A, Asai T, Nitta H, Yamamoto K, Ogikubo Y, Takahashi T, et al. Recent trends in antimicrobial
susceptibility and the presence of the tetracycline resistance gene in *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates
in Japan. J Vet Med Sci. 2008;70(11):1261-4. [Morioka_JVetMedSci_2008]
- 109-4. Yamamoto K, Sasaki Y, Ogikubo Y, Noguchi N, Sasatsu M, Takahashi T. Identification of the tetracycline
resistance gene, *tet(M)*, in *Erysipelothrix rhusiopathiae*. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.
2001;48(4):293-301. [Yamamoto_JVetMedBInfectDisVetPublicHealth_2001]
110. Kobashi Y, Hasebe A, Nishio M, Uchiyama H. Diversity of tetracycline resistance genes in bacteria isolated
from various agricultural environment. Microbes Environ. 2007;22(1):44-51.
[Kobayashi_MicrobesEnviron_2007]
- 110-1. Jutkina J, Rutgersson C, Flach CF et al. An assay for determining minimal concentrations of antibiotics that
drive horizontal transfer of resistance. Sci Total Environ. 2016; 548-549:131-8. [Jutkina_2016_未入手]
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.
[山口_日本細菌学雑誌_2008]
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. [村上
_SPring-8 Information_2007]
- 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 (非公表). 2017. [農水省_サルモネラ多剤耐性]
- 113-1. 坂崎利一編集. 新訂 食水系感染症と細菌性食中毒. 中央法規出版. 2000. [坂崎_食水系感染症_2000]

- 113-2. 食品安全委員会. ファクトシート, ブドウ球菌食中毒. 2011.
<http://www.fsc.go.jp/sonota/factsheets/09staphylococcal.pdf>. [食安委_ファクトシート_2011]
- 113-3. 品川邦汎. 4.黄色ブドウ球菌. HACCP: 衛生管理計画の作成と実践 改訂データ編. p. 72-85, 熊谷進 (編集代表), 中央法規出版, 東京 (2003) [品川_2003_HACCP_未入手]
- 113-4. 重茂克彦. 黄色ブドウ球菌とエンテロトキシン. 食品衛生研究. 59,17-23(2009) [重茂_食品衛生研究_2009_未入手]
114. 山本達男, 高野智洋, Baranovich T, 樋口渉, 西山晃史. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA). モダンメディア, 2008;54(3):95-103. [山本_モダンメディア_2008]
117. 新井孝典, 岡田秀平, 清水晃. 食鳥処理場における *Staphylococcus aureus* の汚染状況と分離株の性状. 日本獣医師会雑誌. 2004;57:460-464. [新井_日獣会誌_2004]
118. 村上和保, 石橋弥, 和田貴臣. 食品材料、食品および調理施設からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の検出. 日本食品微生物学雑誌. 2002;19(3):127-131. [村上_日食微誌_2002]
121. 藤尾公輔, 清水晃, 松村浩介, 河野潤一, 北川浩, 五十君静信. 市販食肉、健康人、豚および鶏から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤耐性. 日本食品微生物学会雑誌. 2007;24(2): 100-106. [藤尾_2007]
126. Schmitz FJ, Krey A, Sadurski R, Verhoef J, Milatovic D, Fluit AC. Resistance to tetracycline and distribution of tetracycline resistance genes in European *Staphylococcus aureus* isolates. J Antimicrob Chemother. 2001;47:239-246. [Schmitz_JAC_2001]
130. 清水晃. 動物由来黄色ブドウ球菌に対するオレアンドマイシンとオキシテトラサイクリンの試験管内における併用効果について. 神戸大学農学部研究報告. 1977;12:325-331. [清水_神大農研報_1977]
131. Duckworth GJ, Jordens JZ. Adherence and survival properties of an epidemic methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* compared with those of methicillin-sensitive strains. Journal of Medical Microbiology. 1990;32:195-200. [Duckworth_JMedMicrobiol_1990]
135. 片岡大輔, 藤原弘光, 谷本綾子, 田中吉紀. 鳥取大学医学部附属病院におけるグラム陰性桿菌の抗菌薬感受性成績—狭域スペクトル抗菌薬活用の可能性—. 感染症学雑誌. 2002; 76(7):542-549. [片岡_感染症学雑誌_2002]
137. Bertrand S, Huys G, Yde M, D'Haene K, Tardy F, Vrints M, *et al.* Detection and characterization of *te*(M) in tetracycline-resistant *Listeria* strains from human and food-processing origins in Belgium and France. J Med Microbiol. 2005;54:1151-6. [Bertland_JMedMicrobiol_2005]
- 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>. [感染研_腸管感染症]
- 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. [JAID/JSC_腸管感染症_2015]
- 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. [JAID/JSC_MRSA_GL_2017]
- ~~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/kansenmohanashi/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. [下野_2016]
138. 厚生労働省. 食中毒統計資料. 食中毒発生状況事例 (—20067—～2016—年) .—
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html. (accessed

- 2017-11-6). [厚労省 食中毒統計]
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. [\[JAID/JSC 感染症ガイド 2014\]](#)
 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. [\[Liu_CID_2011_IDSA_GL\]](#)
 141. De Neeling AJ, van den Broek MJM, Spalburg EC, van Santen-Verheuve MG, Dam-Deisz WD, Boshuizen HC. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. Vet Microbiol. 2007; 122: 3660-372. [\[De Neeling_VetMicrobiol_2007\]](#)
 142. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. Emerg Infect Dis. 2005; 11: 1965-6. [\[Voss_EID_2005\]](#)
 143. Khana T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. Vet Microbiol 2008; 128: 298-303. [\[Khana_VetMicrobiol_2008\]](#)
 144. Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, Tinkler GP, Moritz ED, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in Midwestern U.S. swine and swine workers. PLoS One. 2009; 4:e4258. [\[Smith_PLoSOne_2009\]](#)
 145. Li S, Skov RL, Han X, Larsen A R, Larsen J, Soerum M, *et al.* Novel types of staphylococcus cassette chromosome *mec* elements identified in clonal 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 3046-50. [\[Li_AAC_2011\]](#)
 146. FSA. Risk Assessment on Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), with a focus on Livestock-associated MRSA, in the UK Food Chain. 2017. [\[FSA_2017\]](#)
 147. Baba K, Ishihara K, Ozawa M, Tamura Y, Asai T: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in Japan. Int J Antimicrob Agents 2010; 36: 352-4. [\[Baba_IntJAA_2010\]](#)
 148. Hanssen AM, Ericson Sollid JU. SCCmec in staphylococci: genes on the move. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006;46:8–20. [\[Hanssen_FEMS_ImmunolMedMicrobiol_2006\]](#)
 149. Gravelanda H, Duimb B, van Duijkerenb E, Heederika D, Wagenaar JA. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. Int J Med Microbiol. 2011;301:630–4. [\[Graveland_IJMM_2011\]](#)
 150. Sato T, Usui M, Motoya T, Sugiyama T, Tamura Y. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST97 and ST5 isolated from pigs in Japan. J Global Antimicrob Resist. 2015; 3: 283-5. [\[Sato_JGlobAntimicrobResist_2015\]](#)
 151. Hata E. Bovine mastitis outbreak in Japan caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* New York/Japan clone. J Vet Diagn Invest. 2016;28(3):291-8. [\[Hata_JVetDiagnInvest_2016\]](#)
 152. Sato T, Usui M, Konishi N, Kai A, Matsui H, Hanaki H, *et al.* Closely related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from retail meat, cows with mastitis, and humans in Japan.. PLoS One. 2017; 12(10):e0187319. [\[Sato_PLoSOne_2017\]](#)
 153. Furuno M, Uchiyama M, Nakahara Y, Uenovama K, Fukuhara H, Morino S, *et al.* A Japanese trial to monitor methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in imported swine during the quarantine period. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.03.012>. (In press) [\[Furuno_JGlobAntimicrobResist_2018\]](#)
 154. Asai T, Hiki M, Baba K, Usui M, Ishihara K, Tamura Y. Presence of *Staphylococcus aureus* ST398 and ST9 in

- Swine in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 65:2012:551-2. [Asai_JIID_2012]
155. Hata E, Katsuda K, Kobayashi H, Uchida I, Tanaka K, Eguchi M. Genetic variation among *Staphylococcus aureus* strains from bovine milk and their relevance to methicillin-resistant isolates from humans. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2130-9. [Hata_JCM_2010]
156. Lewis HC, Moelbak K, Reese C, Aarestrup FM, Selchau M, Sørup M, *et al.* Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1383-9. [Lewis_EID_2008]
157. Morcillo A, Castro B, Rodriguez-Alvarez C, Gonzalez JC, Sierra A, Montesinos MI, *et al.* Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and pig workers in Tenerife, Spain. *Foodborn Pathog Dis.* 2012; 9: 207-10. [Morcillo_FoodbornePathogDis_2012_未入手]
158. Van Rijen MM, van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 261-3. [Van_Rijen_CID_2008]
- 158-1. Lim SK, Nam HM, Jang GC, Lee HS, Jung SC, Kwak HS. The first detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs in Korea. *Veterinary microbiology.* 2012;155(1):88-92. [Lim_VM_2012]
159. Neela V, Zafrul AM, Mariana NS, van Belkum AF, Liew YK, Rad EG. Prevalence of ST9 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among pigs and pig handlers in Malaysia. *J Clin Microbiol.* 2009;47(12):4138-40. [Neela_JCM_2009]
160. Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tigecycline and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(4):1636-8. [Fluit_AAC_2005]
161. Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, *et al.* 2012. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *mBio.* 2012;3(1):e00305-11. [Price_mBio_2012]
162. McAleese F, Petersen P, Ruzin A, Dunman PM, Murphy E, Projan SJ, *et al.* A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1865-71. [McAleese_AAC_2005]
163. Kaatz GW, DeMarco CE, Seo SM. MepR, a repressor of the *Staphylococcus aureus* MATE family multidrug efflux pump MepA, is a substrate-responsive regulatory protein. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1276-81. [Kaatz_AAC_2006]
164. Linkevicius M, Sandegren L, Andersson DI. Potential of tetracycline resistance proteins to evolve tigecycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(2):789-96. [Linkevicius_AAC_2016]
165. Cavaco LM, Hasman H, Aarestrup FM, Wagenaar JA, Graveland H, Veldman K, *et al.* Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol.* 2011;150(3-4):344-8. [Cavaco_VM_2011]
166. 農林水産省. 平成 28 年度食料需給表.
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544>. (accessed 2018-05-01)
[農水省_食料需給表_2016]
167. 吉田眞一, 柳雄介編. 戸田新細菌学 改訂第32版. 南山堂. 2002. [吉田_戸田新細菌学_2002]
168. Food Safety Authority of Ireland. Microbial factsheet series: *Staphylococcus aureus*. 2011;1. [FSAI_2011]
169. 田村吉史, 酒井和吉, 中野敦博, 竹田誠一, 渡辺義政. 凍結高圧処理による大腸菌及び黄色ブドウ球菌への殺菌効果. 北海道立食品加工研究センター研究報告. 2007; 7:1-6. [田村_北海道立食品加工研究センター_2007]

170. 社団法人畜産技術協会. 平成 21 年度食品安全確保総合調査 食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書.2010. [H21 調査事業_畜技協]
171. Varnam AH, Evan MG 著. 丸山務, 熊谷進監訳. カラーグラフィック 図説食品汚染病原微生物 -健康危害と予防のための衛生管理-. 廣川書店. 2003. [Varnam_食品汚染病原_2003]
172. Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. *PloS one*. 2011;6(2):e16830. [Graveland_PLoSone_2011]
- 172-1. Larsen J, Stegger M, Andersen PS, Petersen A, Larsen AR, Westh H, Agerso Y, Fetsch A, Kraushaar B, Käsbohrer A, Feßler AT. Evidence for human adaptation and foodborne transmission of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1349-52. [Larsen_CID_2016]
173. Palmer KL, Kos VN, Gilmore MS. Horizontal gene transfer and the genomics of enterococcal antibiotic resistance. *Current opinion in microbiology*. 2010 Oct 1;13(5):632-9. [Palmer_CurrOpinMicrobiol_2010]
174. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003;111(9):1265-73. [Lowry_JClinInvest_2003]
- 174-1. Haaber J, Penadés JR, Ingmer H. Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2017; 25(11):893-905. [Haaber_TrendsMicrobiol_2017]
- 174-2. McCarthy AJ, Loeffler A, Witney AA, Gould KA, Lloyd DH, Lindsay JA. Extensive horizontal gene transfer during *Staphylococcus aureus* co-colonization in vivo. *Genome Biol Evol*. 2014; 6(10):2697-708. [McCarthy_GenomeBiolEvol_2014]
175. 農林水産省. 家畜の生産段階における飼養衛生管理の向上について (農場HACCP等) . http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html. (accessed 2018-5-7) (参照CL138) [農水省_農場HACCP等]
176. 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) . (参照GAM131) [厚生省_と畜場法省令改正]
177. 厚生労働省. 生食用食肉 (牛肉) の規格基準設定に関する Q&A について. 2011. (参照 CL140) [厚生省_牛肉]
178. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について. 2012. (参照 CL141) [厚生省_牛肝臓]
179. 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). 厚生労働省. 豚の食肉の基準に関する Q&A について. 2015. (参照 GAM132) [厚生省_豚肉]
181. Szabo I, Beck B, Friese A, Fetsch A, Tenhagen BA, Roesler U. Colonization kinetics of different methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence types in pigs and host susceptibilities. *Appl Environ Microbiol*. 2012 ;78(2):541-8. [Szabo_AEM_2012]
182. de Boer E, Zwartkruis-Nahuis JT, Wit B, Huijsdens XW, de Neeling AJ, Bosch T, *et al*. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int J Food Microbiol*. 2009; 134(1-2):52-6. [de Boer_IntJFoodMicrobiol_2009]
183. Lassok B, Tenhagen BA. From pig to pork: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the pork production chain. *J Food Prot*. 2013 ;76(6):1095-108. [Lassok_JFoodProtect_2013]
184. Beneke B, Klees S, Stührenberg B, Fetsch A, Kraushaar B, Tenhagen BA. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a fresh meat pork production chain. *J Food Prot*. 2011 ;74(1):126-9. [Beneke_JFoodProtect_2011]
185. Pu S, Han F, Ge B. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from

- Louisiana retail meats. *Appl Environ Microbiol.* 2009 ;75(1):265-7. [Pu AEM 2009]
186. Lim SK, Nam HM, Park HJ, Lee HS, Choi MJ, Jung SC, Lee JY, Kim YC, Song SW, Wee SH. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in raw meat in Korea. *J Microbiol Biotechnol.* 2010 ;20(4):775-8. [Lim_JMicrobiolBiotechnol_2010]
187. 農林水産省. 食品安全に関するリスクプロファイルシート (細菌) , 黄色ブドウ球菌. 2016. [農水省_リスクプロファイル_2016]
188. Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K, Hara-Kudo Y, Masuda T. Antibiotic resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals in Japan. *J Food Protect.* 2012; 75(10):1774-82. [Hiroi_JFoodProtect_2012]
189. 緒方喜久代, 成松浩志, 鈴木匡弘, 樋口 渉, 山本達男, 谷口初美 : 市中感染型 MRSA の分子疫学調査—市販流通食肉がその感染媒体である可能性の検討—. *産業医大誌.* 2014; 36(3): 179-90. [緒方_産業医大誌_2014]
190. Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016; 6(4):a025387.
- J. English AR, P'an SY, Gardotki JF, Wright WA. Tetracycline - Microbiologic, Pharmacologic, and Clinical Evaluation. *Antibiotics Ann.*,70 (1953-1954) [English_1953]
- CEF7. Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among animal-associated Enterobacteria: a current perspective. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2005; 3: 403-417.
- CEF48. Jacoby GA, Monuz-Price LS. The new β -lactamases. *New Engl J Med.* 2005; 352: 380-391.
- CEF63. Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, White DG. Salmonella resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes Infect.* 2006; 8: 1945-1954.
- CEF104. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β -lactamases in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 533-537.
- CEF105. Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β -lactamases among extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant Salmonella from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56: 115-121.
- CEF108. Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant Salmonella associated with AmpC hyperproduction. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 1348.
- CEF109. Winokur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, et al. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant Salmonella isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 2777-2783.
- CEF110. Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, et al. Isolation of Salmonella enterica serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *Lancet.* 2004; 363: 1285-1286.
- CEF111. Weill FX, Fabre L, Grandry B, Grimont PAD, Casin I. Multiple-antibiotic resistance in Salmonella enterica serotype Paratyphi B isolates collected in France between 2000 and 2003 is due mainly to strains harboring Salmonella genomic islands 1.1-B, and 1-C. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 2793-2801.
- CEF172. Madec JY, Poirel L, Saras E, Gourguechon A, Girlich D, Nordmann P, et al. Non-ST131 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like blaCTX-M-15-carrying plasmids. *J Antimicrob Chemother.* 2012. 67: 578-581.
- CEF173. Fischer J, Rodríguez I, Baumann B, Guiral E, Beutin L, Schroeter A, et al. blaCTX-M-15-carrying *Escherichia coli* and Salmonella isolates from livestock and food in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2014;

69: 2951-2958.

CEF176. Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevent among food-producing animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program. (1999-2001). *Microbiol Immun.* 2004; 48: 553-556.

追加. Bryskier. *Antimicrobial Agents*. 2005. [Bryskier_2005]

追加. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-butyglucylamido derivative of minocycline (GAR-936). 1999. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(4):738-44. [Petersen_AAC_1999]

追加. Alekshun MN and Levy SB. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: the *mar* regulon. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2067-75. [Alekshun_TrendsMicrobiol_1999]

追加. Chen L, Duan K. A PhoPQ-regulated ABC transporter system exports tetracycline in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3016-24. [Chen_AAC_2016]

追加. Cohen SP, McMurry LM, Hooper DC, Wolfson JS, Levy SB. Cross-resistance to fluoroquinolones in multiple-antibiotic-resistant (Mar) *Escherichia coli* selected by tetracycline or chloramphenicol: decreased drug accumulation associated with membrane changes in addition to OmpF reduction. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(8):1318-25. [Cohen_AAC_1989]

追加. Wilkinson SP, Grove A. Ligand-responsive transcriptional regulation by members of the MarR family of winged helix proteins. *Current issues in molecular biology.* 2006;8(1):51. [Wilkinson_CurrIssuesMolBiol_2006]

追加. 小島明美, et al. 平成 25 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」家畜由来薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究. 2014.

追加. Wei WA, Feng LI, Zulqarnain B, Zhang CS, Ke MA, Peng ZX, et al. Genotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from pigs and retail foods in China. *Biomed Environ Sci.* 2017;30(8):570-80.

追加. Yan X, Yu X, Tao X, Zhang J, Zhang B, Dong R, et al. *Staphylococcus aureus* ST398 from slaughter pigs in northeast China. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(3-4):379-83.

＜別紙参考＞