

(案)

家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質に係る
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

令和4年（2022年）7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
<食品安全委員会委員名簿>	4
<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>	4
要 約	5
I. 評価の経緯及び範囲等	6
1. はじめに	6
2. 経緯	6
(1) 評価要請のあった動物用医薬品	6
(2) 評価の範囲	6
II. ハザードの特定に関する知見	6
1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等	6
(1) 名称、化学構造等	7
(2) 評価対象成分の系統	11
(3) 使用方法、規制等	13
(4) 使用状況	14
2. アミノグリコシドの海外における評価状況等	16
(1) 国際機関	16
(2) 米国	16
(3) 欧州	16
(4) 豪州	17
3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態	17
4. 抗菌活性	17
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	17
(2) 抗菌スペクトル	17
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	19
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	26
5. アミノグリコシドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	37
(1) アミノグリコシドに対する耐性の基本的機序	37
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	38
(3) 耐性遺伝子の伝達	41
6. 関連する人用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）	43
(1) アミノグリコシド及び他の系統の抗生物質との交差耐性	43
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性	44
(3) アミノグリコシド及び関連する系統の医療分野における重要度	44
7. ハザードの特定に係る検討	45
① 黄色ブドウ球菌（P）	45
② 大腸菌	47

③ 腸球菌	48
8. ハザードの特定	54
<参照> (後ほど調整)	55

<審議の経緯>

2022年 6月 15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（4消安第1466号）
2022年 6月 15日 関係資料の接受
2022年 6月 21日 第863回食品安全委員会（要請事項説明）
2022年 7月 15日 第39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>

（2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

（2021年10月1日から）

荒川 宜親（座長）
浅井 鉄夫（座長代理）
今田 千秋
岡村 雅史
木村 凡
小西 典子
佐々木一昭
菅井 基行
早川佳代子
早山 陽子
蒔田 浩平
山岸 拓也

<第39回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

1
2
3
4
5
6
7
8
9

要 約

アミノグリコシド系抗生物質が家畜に対し、動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」(平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定)に基づき、評価を実施した。

[以下ワーキング終了後作成]

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 2022年、農林水産省より、動物用医薬品の有効成分である抗菌性物質のうち評価要請が
4 成されておらず、優先的にリスク管理措置を検討する必要のあるアミノグリコシド系抗生
5 物質（以下「アミノグリコシド」という。）について、食品安全基本法（平成15年法律第
6 48号）第24条第3項に基づき、食品健康影響評価の依頼があった。このため、食品安全
7 委員会は、家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質を動物用医薬品として使用した際
8 に選択される薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤
9 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
10 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
11 択される薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人が当該細菌に起因する感染症を発症し
12 た場合に、人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」
13 について、評価を行った。[\[食安委_2004_評価指針\]](#)（参照1）

14

15 2. 経緯

16 (1) 評価要請のあった動物用医薬品

17 農林水産省から、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
18 （昭和35年法律第145号。以下「薬機法」という。）第14条第1項の規定に基づき承認
19 されている動物用医薬品の主成分が、薬機法及び獣医師法（昭和24年法律第186号）の
20 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、
21 食品健康影響評価の要請がなされた。

22 評価要請がなされたアミノグリコシドは、アプラマイシン、カナマイシン、ゲンタマイ
23 シン、ジヒドロストレプトマイシン、ストレプトマイシン及びフラジオマイシンの6成分
24 （以下「評価対象アミノグリコシド」という。）である。

25 なお、過去にはアミノグリコシドであるデストマイシンAが飼料添加物として使用され
26 ていたが、2014年に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
27 35号）第2条第3項に基づく飼料添加物としての指定を取り消されたため、2022年現在
28 飼料添加物として指定を受けているアミノグリコシド系抗菌性物質は存在しない。

29

30 (2) 評価の範囲

31 評価対象アミノグリコシドは、牛、馬、豚及び鶏の飼養過程において使用されることか
32 ら、評価指針に基づき、評価の対象を「牛、馬、豚及び鶏由来の食品」が介在する場合と
33 した。

34

35 II. ハザード¹の特定に関する知見

36 1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等

37 アミノグリコシドはグリコシド結合を介してアミノ糖に結合したアミノシクリトールを

¹ 製剤の有効成分としては、硫酸酸であるが、投与後家畜の体内で溶解した状態では塩基として作用するため、本評価においては、特に断りがない限り一般名として記載した。

1 有し、4 種のグループ、①アミノシクリトールとしてストレプトチジンを含むストレプトマ
2 イシン及びジヒドロストレプトマイシン等②4,5-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含む
3 フラジオマイシン等、③4,6-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含むカナマイシン及びゲ
4 ンタマイシン等、④アミノシクリトールを含むが、アミノ糖及びグリコシド結合をもたな
5 いスペクチノマイシンに分類される。また、アプラマイシンは、上記の4グループに属さ
6 ない一置換 2-デオキシストレプトタミンを含むアミノグリコシドである。[\[農水省報告書\]](#)[\[グ](#)
7 [ッドマン・ギルマン薬理書\]](#) [\[Veyssier_2005_Antimicrobial Agent\]](#) [\[Ramirez_2010_Drug](#)
8 [Resist Updat\]](#) (参照 2～5)

9

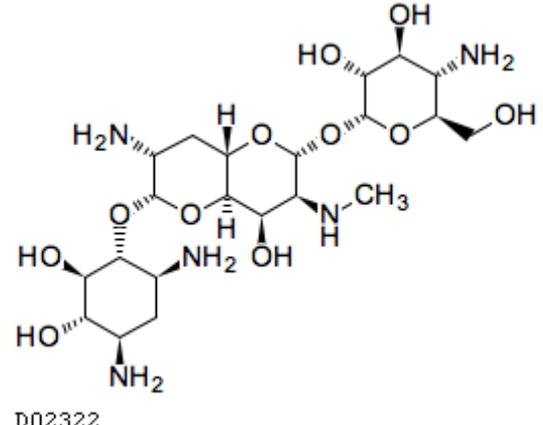
10 (1) 名称、化学構造等

11 評価対象アミノグリコシドは、動物用医薬品として、アプラマイシン硫酸塩、カナマイ
12 シン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩、ストレプトマ
13 イシン硫酸塩及びフラジオマイシン硫酸塩がある。これらの成分の名称、化学構造等を表
14 1-1～1-6 に示した。[\[農水報告書\]](#) [\[KEGG Drug Database\]](#) [\[PubChem\]](#) (参照 2、6、7)

15

1

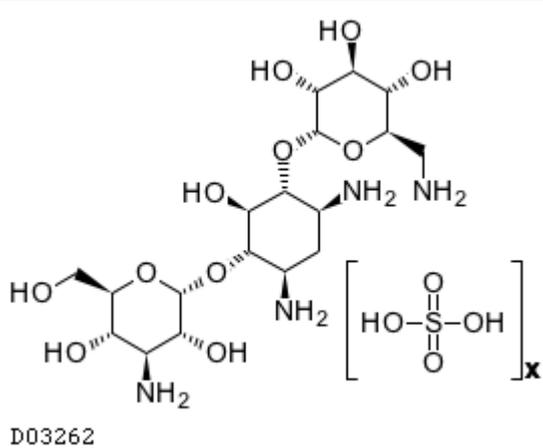
表 1-1 アプラマイシンの概要

一般名	アプラマイシン硫酸塩
化学名	4-0-[(8R)-2-Amino-8-0 (4 amino 4 deoxy- α -D-glucopyranosyl)-7-(methylamino) 2,3,7-trideoxy- α -D-glycero-D-allo-octodialdo-1,5:8,4-dipyranosyl] -2-deoxy-D-streptamine
CAS 番号	65710-07-8
分子式	$C_{21}H_{41}N_5O_{11} \cdot xH_2SO_4$
分子量	784.80
構造式	 <p>D02322</p>

2

3

表 1-2 カナマイシンの概要

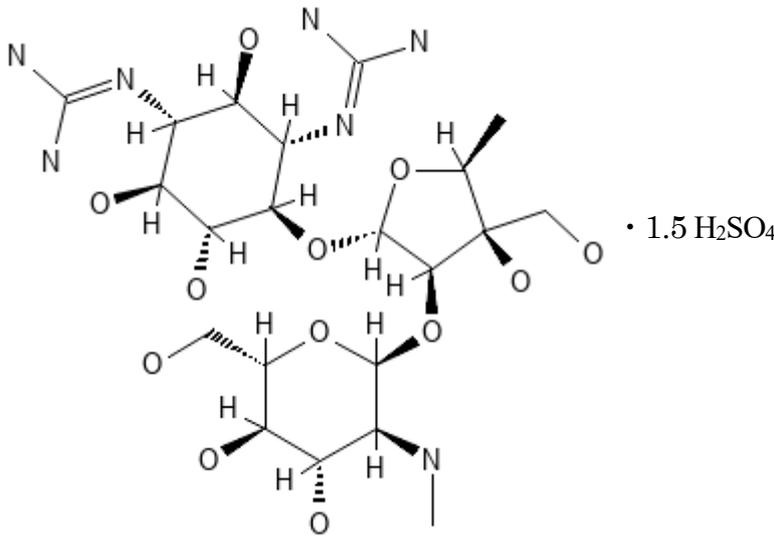
一般名	カナマイシン硫酸塩
化学名	3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate
CAS 番号	25389-94-0
分子式	$C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot xH_2SO_4$
分子量	484.50
構造式	 <p>D03262</p>

4

5

1

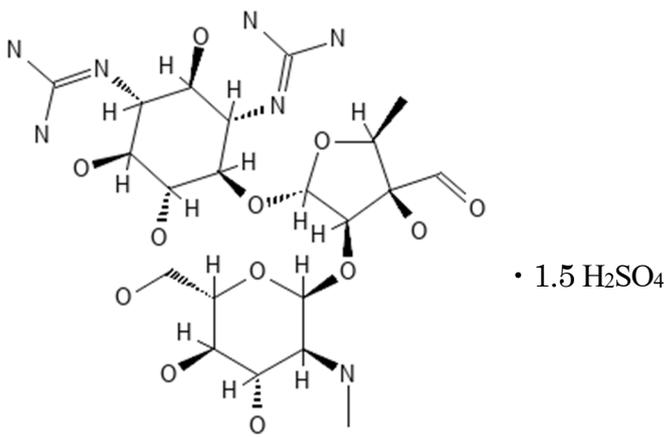
表 1-3 ジヒドロストレプトマイシンの概要 **荒川専門委員指摘**

一般名	硫酸ジヒドロストレプトマイシン
化学名	O-2-Deoxy-2-(methylamino) - α -L-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O-5-deoxy-3-C-(hydroxymethyl)- α -L-lyxofuranosyl-(1 \rightarrow 4)-N,N'-bis(aminoiminomethyl)-D-streptamine sulfate
CAS 番号	5490-27-7
分子式	$C_{21}H_{41}N_7O_{12} \cdot 1.5H_2SO_4$ ($C_{21}H_{41}N_7O_{12}$) ₂ \cdot $3H_2SO_4$
分子量	730.714461.42
構造式	

2

3

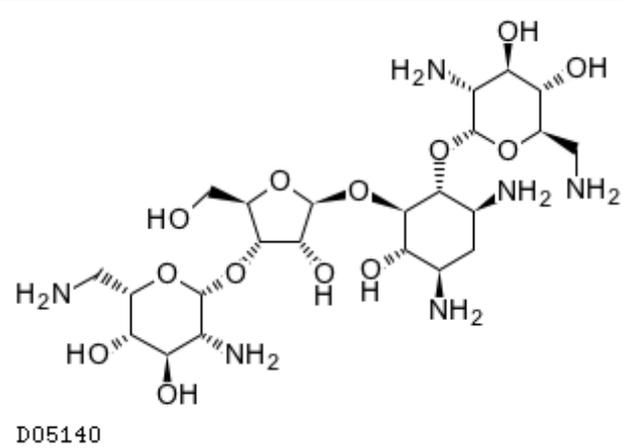
表 1-4 ストレプトマイシンの概要 **荒川専門委員指摘**

一般名	ストレプトマイシン硫酸塩
化学名	2-Deoxy-2-methylamino- α -L-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-5-deoxy-3-C-formyl- α -L-lyxofuranosyl-(1 \rightarrow 4)-N,N'-diamidino-D-streptamine sesquisulfate
CAS 番号	3810-74-0
分子式	$C_{21}H_{39}N_7O_{12} \cdot 1.5H_2SO_4$ ($C_{21}H_{39}N_7O_{12}$) ₂ \cdot $3H_2SO_4$
分子量	728.691457.38
構造式	

4

1

表 1-6 フラジオマイシンの概要

一般名	フラジオマイシン硫酸塩
化学名	<p>フラジオマイシン B 硫酸塩</p> <p>2,6-Diamino-2,6-dideoxy-α-D-glucopyranosyl-(1\rightarrow4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy-β-L-idopyranosyl-(1\rightarrow3)-β-D-ribofuranosyl-(1\rightarrow5)]-2-deoxy-D-streptamine trisulfate</p> <p>フラジオマイシン C 硫酸塩</p> <p>2,6-Diamino-2,6-dideoxy-α-D-glucopyranosyl-(1\rightarrow4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy-α-D-glucopyranosyl-(1\rightarrow3)-β-D-ribofuranosyl-(1\rightarrow5)]-2-deoxy-D-streptamine trisulfate</p> <p>厚労省のネオマイシン資料ではフラジオマイシン B の含有量 90%超、フラジオマイシン A は 1%、残りがフラジオマイシン C</p>
CAS 番号	1405-10-3
分子式	$C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$
分子量	908.88
構造式	 <p>D05140</p> <p>フラジオマイシン B</p>

2

3 (2) 評価対象成分の系統

4 評価対象アミノグリコシド及び関連する系統の抗生物質について、国内における薬機法
 5 に基づく人に使用する医薬品及び家畜等に使用する動物用医薬品としての承認状況を表 2
 6 に示した。[\[農水報告書\]](#) [\[動薬検_動物用医薬品等データベース\]](#) [\[PDMA_医療用医薬品情報](#)
 7 [検索\]](#) (参照 2、8、9)

8

9 表 2 国内におけるアミノグリコシド及び関連する系統の抗生物質を有効成分とする人用
 10 及び動物用医薬品の承認状況

系統	成分一般名	人	牛、馬、豚、 鶏	イヌ・ ネコ
①評価対象成分の系統				
カナマイシン系	カナマイシン	○	○	○
	アミカシン	○		
	アルベカシン	○		
	ジベカシン	○		
	トブラマイシン	○		
ゲンタマイシン系	ゲンタマイシン	○	○	○

	イセパマイシン	○		
ストレプトマイシン系	ストレプトマイシン	○	○	
	ジヒドロストレプトマイシン		○	○
フラジオマイシン系	フラジオマイシン	○	○	○
その他	アブラマイシン		○	
②関連する系統				
アミノシクリトール	スペクチノマイシン	○	(○)	

(○) : 2011 年まで鶏に使用。[食安委_2017_スペクチノマイシン評価書] (参照 10)

① 評価対象成分の系統

アミノグリコシドは、種々の放線菌によって生産される天然物又は半合成誘導体であり、*Streptomyces griseus* によって産生されるストレプトマイシンは 1944 年に最初に発見されたアミノグリコシドである。その後、*Streptomyces spp.* によって産生されるカナマイシン、トブラマイシン、フラジオマイシン及びアブラマイシン等が発見され、1966 年には、*Micromonospora purpura* によって産生されるゲンタマイシンが発見された。1970 年代には半合成誘導体であるアミカシン、ジベカシン及びアルベカシンが開発された。アミノグリコシドはグリコシド結合を介してアミノ糖に結合したアミノシクリトールを有し、4 種のグループ、①アミノシクリトールとしてストレプトチジンを含むストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシン等、②4,5-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含むフラジオマイシン等、③4,6-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含むカナマイシン及びゲンタマイシン等、④ストレプトタミンを含むスペクチノマイシンに分類される。ただし、スペクチノマイシンはアミノ糖を含まないアミノシクリトールである。また、アブラマイシンは、上記の 4 グループに属さない一置換 2-デオキシストレプトタミンを含むアミノグリコシドである。[農水報告書] [グッドマン・ギルマン薬理書] [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] [Ramirez_2010_Drug Resist Updat] (参照 2～5)

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、アブラマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシン及びフラジオマイシンの飼料添加剤、飲水添加剤及び注射剤等が承認されている。また、これらの成分のうち、人用医薬品として使用されているものは、カナマイシン、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン及びフラジオマイシンであり、アブラマイシン及びジヒドロストレプトマイシンについては動物にのみ使用されている。[農水報告書] [動薬検_動物用医薬品等データベース] [PDMA_医療用医薬品情報検索] (参照 2、8、9)

その他、国内で人のみに使用されるアミノグリコシドには、アミカシン、アルベカシン、ジベカシン、トブラマイシン及びイセパマイシンがある。[農水報告書] [PDMA_医療用医薬品情報検索] (参照 2、9)

② 近縁の系統

スペクチノマイシンは、アミノシクリトール系抗生物質であるが、ストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシンとの交差耐性が認められる。国内では、人用の承認製剤がある。[農水報告書] [グッドマン・ギルマン薬理書] [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] [PDMA_医療用医薬品情報検索] (参照 2～4、9)

1 (3) 使用方法、規制等

2 ① 動物用医薬品の使用方法、規制等

3 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。
4 以下「使用規制省令」という。）において、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を
5 使用する際の使用基準を定め、対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間
6 等を規定している。

7 評価対象アミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品は、牛、馬、豚及び鶏の呼吸
8 器病、消化器病等に使用される。使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物並びに承認
9 製剤の有効菌種は表 3 のとおりである。[農水報告書][動薬検_動物用医薬品等データベー
10 ス](参照 2、8)

11 表 3 評価対象アミノグリコシド製剤の使用方法等

評価対象成分	投与経路 ¹⁾	対象動物 ²⁾				有効菌種等												
						グラム陽性菌						グラム陰性菌						
		牛	馬	豚	鶏	豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	ツルエペレラ	アクチノミセス	パストツレラ	マンヘミア	アビバクテリウム	ボルデテラ	大腸菌	サルモネラ	プロテウス	クレブシエラ
アプ ラマイシ	経口			○										○	○			
カマイシ	注射	○		○	○		○	○		○	○			○	○	○	○	
	噴霧			○						○			○					
PCG 配合剤	経口			○	○		○							○	○			
	注入	○					○	○	○					○		○	○	
ゲンタマイシ	経口	○		○										○	○			
ストレプトマイシ	経口	○		○										○	○			
PCG 配合剤	経口			○	○		○							○	○			
ジヒドロスト	注射	○	○	○	○		○	○	○		○		○	○	○	○	○	○
プトマイシ																		
PCG 配合剤	注射	○	○	○		○	○	○	○	○	○			○		○	○	
	注入	○					○	○	○					○		○	○	
フラジマイシ	OTC 配合剤	経口		○	○					○				○	○			
		経口	○		○									○	○			
PCG 配合剤	注入	○					○	○	○					○		○	○	

13 1) 経口には飼料添加剤及び飲水添加剤が、注入・挿入には乳房注入剤がある。

14 2) 製剤によって、牛、馬及び豚での使用可能な月齢等が定められている。鶏は産卵鶏を除く。

15
16 抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬機法に基づき要指示医薬品に指定されており、
17 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、

1 獣医師法により獣医師が、自ら診察しないで要指示医薬品を投与したり、指示書を発行し
 2 たりしては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獣医師の関与が
 3 義務付けられている。**[農水報告書]** (参照 2)

4 アミノグリコシドについて、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
 5 「使用上の注意」は以下のとおりである。**[農水省報告]** (参照 2)

- 6 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。
- 7 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。
- 8 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- 9 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
 10 にわたる連続投与はおこなわないこと。
- 11 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

12 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
 13 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
 14 本的な考え方」を公表している。**[農水省_2013_慎重使用]** (参照 11)

15 (4) 使用状況

16 ① 動物用医薬品販売量

17 国内でのアミノグリコシドの販売量は表 4 のとおりである。**[動薬検_販売高年報]** (参照
 18 12)

19 表 4 牛、馬、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるアミノグリコシドの推定年間販
 20 売量 (原末換算) (kg)
 21

動物種	成分	原末換算量(kg)/年									
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用牛	アブラマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	カナマイシン	805.1	746.9	642.0	743.4	705.4	803.7	664.2	628.6	681.2	696.9
	ゲンタマイシン	7.2	6.5	6.0	5.5	0.0	0.0	0.0	5.9	6.6	7.4
	ジヒドロストレプトマイシン	320.4	289.0	327.8	230.2	231.3	891.4	1012.9	966.8	1108.7	947.2
	ストレプトマイシン	72.4	58.2	0.0	0.0	49.7	42.6	64.1	60.8	40.7	46.8
	フラジオマイシン	29.9	26.3	2.7	29.4	28.2	30.7	29.6	28.3	29.6	32.2
	計	1235.0	1126.8	978.5	1008.5	1014.7	1768.4	1770.8	1690.4	1866.7	1730.4
乳用牛	アブラマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	カナマイシン	1635.9	1492.0	1220.7	1431.9	1344.5	1537.3	1235.0	1178.8	1280.3	1332.1
	ゲンタマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	1.2	1.2	5.9	6.6	7.4
	ジヒドロストレプトマイシン	1900.1	1621.7	871.1	707.8	774.4	1415.2	1551.5	1451.8	1555.9	1398.0
	ストレプトマイシン	72.4	58.2	0.0	44.2	49.7	42.6	64.1	60.8	40.7	46.8
	フラジオマイシン	135.1	124.1	92.1	116.7	83.7	74.9	75.8	70.1	75.6	83.4
	計	3743.5	3296.0	2183.9	2300.6	2253.1	3071.1	2927.6	2767.4	2959.1	2867.6
馬	アブラマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	カナマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	ゲンタマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

	ジヒドロストレプトマイシン	107.9	114.8	215.9	137.9	144.6	197.7	267.3	279.4	785.7	389.0
	ストレプトマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	フラジオマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	計	107.9	114.8	215.9	137.9	144.6	197.7	267.3	279.4	785.7	389.0
豚	アブラマイシン	1715.6	1611.2	2094.0	2178.4	2276.0	1879.6	2231.6	2242.4	2439.2	2228.8
	カナマイシン	4203.9	5673.9	5405.6	4622.8	3824.5	2702.6	4025.6	3346.1	2802.5	1843.7
	ゲンタマイシン	10.2	11.0	9.0	8.5	9.1	13.8	10.9	0.0	0.0	0.0
	ジヒドロストレプトマイシン	212.5	202.1	271.9	184.2	189.6	507.7	600.5	594.2	911.0	676.5
	ストレプトマイシン	15999.4	10273.5	15488.2	16097.0	17758.8	15221.7	23703.8	23365.1	14281.6	17101.6
	フラジオマイシン	458.3	421.3	333.1	551.8	399.0	443.2	0.0	0.0	0.0	0.0
	計	22600.0	18193.0	23601.7	23642.7	24456.9	20768.7	30572.3	29547.8	20434.3	21850.6
肉用鶏	アブラマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	カナマイシン	1200.3	2033.5	4744.5	3815.3	3195.4	2141.9	3571.3	2988.2	2537.3	1536.7
	ゲンタマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	ジヒドロストレプトマイシン	0.0	10.4	91.9	19.7	19.3	19.4	23.1	41.8	19.3	50.7
	ストレプトマイシン	5574.5	2706.6	6734.0	5895.6	7014.0	5960.9	8200.2	6936.5	5960.8	6176.2
	フラジオマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	計	6774.7	4750.5	11570.4	9730.6	10228.6	8122.2	11794.7	9966.4	8517.4	7763.7
採卵鶏 ¹⁾	アブラマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	カナマイシン	1564.9	2581.4	128.4	146.1	120.9	124.0	120.8	117.2	106.8	108.3
	ゲンタマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	ジヒドロストレプトマイシン	0.0	10.4	91.9	19.7	19.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	ストレプトマイシン	2389.1	1440.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	フラジオマイシン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	計	3953.9	4032.4	220.3	165.8	140.2	124.0	120.8	117.2	106.8	108.3
合計	アブラマイシン	1715.6	1611.2	2094.0	2178.4	2276.0	1879.6	2231.6	2242.4	2439.2	2228.8
	カナマイシン	9410.1	12527.6	12141.2	10759.5	9190.7	7309.4	9616.9	8258.8	7408.1	5517.7
	ゲンタマイシン	17.4	17.5	15.0	14.0	9.9	15.0	12.1	11.8	13.1	14.7
	ジヒドロストレプトマイシン	2540.8	2248.4	1870.6	1299.4	1378.4	3031.4	3455.4	3333.9	4380.6	3461.4
	ストレプトマイシン	24107.8	14537.1	22222.1	22036.8	24872.2	21267.8	32032.1	30423.3	20323.8	23371.4
	フラジオマイシン	623.3	571.7	427.9	697.9	510.9	548.8	105.4	98.4	105.2	115.6
	計	38415.0	31513.5	38770.8	36986.1	38238.2	34052.0	47453.5	44368.6	34669.9	34709.6
動物 ²⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ³⁾ の総計		737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547

- 1) 産卵鶏の育成段階で用いられる。
- 2) 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。
- 3) 「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・抗寄生虫剤の販売高と販売量」から駆虫剤及び抗寄生虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。
- 5

1 2010～2019 年のアミノグリコシドの販売量では、豚用の販売量の占める割合が高く
2 (57.7～66.6%；平均 61.9%)、次いで肉用鶏用 (15.1～29.8%；平均 23.4%) 及び乳用牛
3 用 (5.6～10.5%；平均 7.6%) の販売量の占める割合が高い。採卵鶏用の販売量の占める割
4 合は 2010 及び 2011 年は 10.3%及び 12.8%であったが、2012 年以降の販売量の占める割
5 合 (0.3～0.6%；平均 0.4%) は大きく低下している。

6 7 2. アミノグリコシドの海外における評価状況等

8 (1) 国際機関

9 ① WHO

10 WHO の「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、アミノグリコシドの重要性
11 を「Critically important antimicrobials」としており、その概要は以下のとおりである。
12 [AGISAR_2019] (参照 13)

13 アミノグリコシドは、人以外の感染源から伝播する可能性がある腸球菌及び大腸菌を含
14 む腸内細菌科細菌並びに抗酸菌による感染症治療に使用される。また、腸球菌性心内膜炎、
15 多剤耐性結核及び多剤耐性腸内細菌科細菌感染症の唯一もしくは限られた治療薬である。
16 国によっては、医療現場において重篤な感染症に罹患した患者に使用される割合が高く、
17 耐性菌のために、数少ない代替薬の一つとなっている。

18 19 (2) 米国

20 米国食品医薬品庁 (FDA) は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、
21 アミノグリコシドは人医療で重要な感染症 (腸球菌性心内膜炎、結核菌感染症等) の唯一
22 若しくは限定的又は必須の治療薬であり、食品を媒介しない性ではない腸管細菌による感
23 染症の治療に用いられるとして、**蒔田専門委員指摘**、その重要度を 3 段階評価の 2 番目であ
24 る「Highly important」としており、アミノシクリトールであるスペクチノマイシンにつ
25 いても人医療で重要な感染症 (妊婦の淋菌感染症) の唯一若しくは限定的又は必須の治療
26 薬であるとして同様に「Highly important」としている。[FDA_2003] (参照 14) 一方、2020
27 年のコンセプトペーパーでの人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、ア
28 ミノグリコシドは人の重篤な細菌感染症の唯一もしくは限られた系統の薬剤であることか
29 ら、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」としている。また、
30 多剤耐性菌株を含むグラム陰性菌、ペスト菌及び野兔病菌による重篤な感染症の限定的な
31 治療薬の一つであり、嚢胞性線維症の限定的な吸入治療薬の一つであるとしている。
32 [FDA_2020] (参照 15)

33 34 (3) 欧州

35 EMA は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、腸内細菌科細菌及
36 び腸球菌がハザードとなり得る菌種とされている。スペクチノマイシンを除くアミノグリ
37 コシド及びアミノシクリトールは、人医療において腸内細菌科細菌を原因菌とする心内膜
38 炎や多剤耐性結核菌による感染症等に使用される。他方、伴侶動物や馬における緑膿菌感
39 染症や腸内細菌科細菌による豚の離乳下痢症の数少ない治療薬の一つとなっている。この
40 ため、スペクチノマイシンを除くアミノグリコシド及びアミノシクリトールは、4 段階中

2 番目にリスクが低い「カテゴリーC」としている。スペクチノマイシンについては、ペニシリンアレルギーのある淋菌感染症の患者に使用されることがある。また、他のアミノグリコシドとの交叉耐性がほとんどなく、他のアミノグリコシドと比較してリスクが低いため、「カテゴリーC」ではなく4段階中最もリスクが低い「カテゴリーD」に分類される。

[EMA_2019] (参照 16) **荒川専門委員指摘**

(4) 豪州

豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州における人用及び動物用抗菌性物質の重要度ランク付けを公表しており、ネオマイシン (フラジオマイシン) **荒川専門委員指摘**、フラミセチン、ストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシン及びパロモマイシンについては、その重要度を3段階評価の1番下である「Low」としている。また、ゲンタマイシン、トブラマイシン、スペクチノマイシン及びアプラマイシンは「Medium」、アミカシンは「High」に分類されている。[ASTAG_2018] (参照 17)

3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態

アミノグリコシドは、極性の高い陽イオン化合物であり **荒川専門委員指摘**、消化管からはほとんど吸収されず、経口的に投与すると投与量の1%未満しか吸収されない。また、腸で不活性化されず、糞便に排泄される。したがって、経口投与による腸管感染症の治療には有効であるが、通常の化学療法目的で全身投与するときは非経口的に投与するのが原則である。

筋肉内投与による場合、投与後、1時間前後で血中濃度は最高値に達し、半減期は概ね2~3時間であり、6時間までに投与量の70~80%が、12時間までに大部分が尿中に排泄される。

アミノグリコシドの生体各部、諸臓器への移行は、腎で高く、肝や脳等への分布量は極めて低い。その他、肺、筋肉、心筋等への移行量も、正常体では少なく、短時間で消失するが、動物種その他により相違がみられる。[グッドマン・ギルマン薬理書] [動物の抗菌物質] (参照 3、18)

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

アミノグリコシドは、30S リボソームの16S リボソーム RNA 上のAサイトに高い親和性で結合することによってタンパク質合成を阻害する。アミノグリコシドはAサイト上の領域に対して異なる特異性を持つが、いずれのアミノグリコシドも立体構造の変化をもたらす。このため、アミノアシル-tRNA の配送に関するコドンの誤読を起こすことによって、間違ったアミノ酸配列をもつタンパク質が合成される。不完全なタンパク質は、細胞膜やその他の部位への障害を引き起こし、殺菌的に作用する。アミノグリコシドによっては、翻訳の伸長阻害又は翻訳開始の直接的な阻害によってタンパク質合成を阻害する。[Krause_2016_Cold Spring Harb Perspect Med] [Serio_2018_EcoSal Plus] (参照 19、20)

(2) 抗菌スペクトル

1 アミノグリコシドは、グラム陰性菌、ブドウ球菌、抗酸菌及びレプトスピラに対して抗
 2 菌作用を示す。他方、レンサ球菌、嫌気性細菌及び細胞内寄生菌に対する有効性は低い。
 3 一般に、腸球菌及びレンサ球菌は、細胞壁の透過性が低いためアミノグリコシドに対して
 4 ある程度の自然耐性を示すが、 β -ラクタム系抗生物質のような細胞壁合成を阻害する他の
 5 抗菌性物質により細菌内へのアミノグリコシドの取り込みが増強される。このため、アミ
 6 ノグリコシドは β -ラクタムと併用されることが多くあり、併用により抗菌スペクトルが広
 7 がる。[EMA_2018] (参照 21) **荒川専門委員指摘**
 8 参照菌株に対する評価対象アミノグリコシドの MIC を表 6 に示した。[農水報告書] (参
 9 照 2)

10
11 表 6 参照菌株に対する評価対象アミノグリコシドの MIC

菌種	株名	最小発育阻止濃度(MIC)($\mu\text{g/mL}$)				
		アプレマイシン	カマイシン	ゲンタマイシン	ストレプトマイシン	フラジホマイシン
グラム陽性菌						
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P	12.5	3.1	0.025	3.1	1.6
	ATCC 29213	2~8	1~4	0.025	3.1	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990	6.3	3.1	-	3.1	3.1
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC9341	25	6.3	-	3.1	3.1
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	-	16~64	4~12	-	-
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC6633	6.3	6.3	-	12.5	1.6
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC1178	6.3	12.5	-	12.5	3.1
グラム陰性菌						
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC27088	-	-	-	25	-
	ATCC27089	-	-	-	25	-
	ATCC27090	-	-	-	25	-
<i>Avibacterium paragallinarum</i>	221	-	3.13	-	1.56 ^d	12.5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATCC4671	-	12.5	3.13	-	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC33560	-	-	0.5~2	-	-
<i>Escherichia coli</i>	ATCC23546	1.56	1.56	0.1	1.56	25~>100
	ATCC25922	1~4	1~4	0.25~1	-	2~16
	JM109	1.6	1.6	-	1.6	-
	JC-2	3.13	3.13	0.39	-	-
	ML1410	-	-	-	-	3.1
<i>Avibacterium paragallinarum</i>	221	-	3.13	-	1.56 ^d	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC27736	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1
	ATCC10031	-	-	0.2	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe6	-	6.3	-	-	-
	Kobe5	-	3.2	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC9721	12.5	12.5	25	50	25
	ATCC27853	2~16	-	0.5~2	-	-
	ML4561	-	-	1.56	-	-
<i>Salmonella Pullorum</i>	CZ1	1.6	6.3	1.6	25	50
<i>Salmonella Typhimurium</i>	ATCC13311	3.1	6.3	1.6	6.3	3.1

1)ジヒドロストレプトマイシンのに対するMIC 荒川専門委員指摘

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

評価対象アミノグリコシドは、牛、豚、鶏及び馬に対して、[Ⅱ. 1. (3)]の表3に記載した有効菌種で動物用医薬品の承認を取得している。

牛では、*Staphylococcus* 属及び *Streptococcus* 属等の乳房炎原因菌 *Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* 等の肺炎原因菌、大腸菌、*Salmonella* 属菌等の下痢症原因菌、*Leptospira interrogans* 等（レプトスピラ症）等、豚では、*Erysipelothrix rhusiopathiae*（豚丹毒）、*Bordetella bronchiseptica*（萎縮性鼻炎）*P. multocida* 等の呼吸器病原菌、大腸菌、*Salmonella* 属菌等の下痢症原因菌、*Leptospira interrogans* 等（レプトスピラ症）等、鶏では、*S. aureus*（ブドウ球菌症）、*Avibacterium paragallinarum*（伝染性コリーザ）等、馬では *Salmonella* 属菌（細菌性関節炎）がある。[農水報告書]（参照2）

評価対象アミノグリコシドが対象とする牛、豚、鶏及び馬の病原菌の一部について、国内における病畜由来野外分離株の感受性を表7-1～7-5に示した。

表7-1 国内における病畜等由来野外分離株に対するアプラマイシンの MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007~2008	健康牛	241	4~64	8	8	[Sasaki_2012_Jpn Infect Dis] (参照22)
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		健康牛	11	8	8	8	

表7-2 国内における病畜等由来野外分離株に対するカナマイシンの MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Pasteurella multocida</i>	2003~2008	病牛	27	1~16	8	16	[中谷_2009_山口獣医学会誌] (参照23)
			健康牛	123	2~≥128	8	16	
		2004	健康牛	90	2~≥128	8	16	[加藤_2013_日獣会誌] (参照24)
		2005		140	1~≥128	8	32	
		2006		166	0.5~32	4	16	
		2007		76	1~≥128	8	≥128	
		2008		78	2~16	4	16	
		2009		62	2~32	8	16	
	2010	52	2~>512	8	16			
	2011							
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2003~2008	病牛	21	0.5~>512	4	4	[中谷_2009_山口獣医学会誌] (参照23)
			健康牛鼻汁	46	2~32	4	8	
		2004	39	2~≥128	4	8	[加藤_2013_]	

		2006		50	1~8	4	8	日 獣 会 誌] (参照 24)
		2007		39	2~≥128	4	8	
		2008		10	4~8	-	-	
		2009		7	2~≥128	-	-	
		2010		12	4~16	8	8	
		2011		9	8~128	-	-	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1968~1970	乳房炎	137	1.56~>100	-	-	[堂 本 _1976_ 家衛試報 告] (参照 25)
	<i>Klebsiella</i> spp.	2006	乳房炎	34	1~256	4	4	[酒 見 _2010_ 日 獣 会 誌] (参照 26)
	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	2~512	2	2	[Saishu _2014_J Vet Med Sci] (参照 27)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	50~>200	100	200	[大 前 _1974_ 日 獣 会 誌] (参照 28)
		2005~2007	乳房炎	116	4~128	64	128	[Ohnish i _2011_V et Microbio l] (参照 29)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007~2008	健康牛	241	1~>128	2	4	[Sasaki _2012_Jp n J Infect Dis] (参照 22)
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		健康牛	11	2~>128	4	>128	
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康豚	61	6.25~12.5	12.5	12.5	[畦 地 _1973_ 日 獣 会 誌] (参照 30)
		1978~1979	不明	33	3.1	3.1	3.1	[Shimiz u_1981_ Microbi ol Immuno l] (参照 31)
		1988	病豚及び健康豚	90	6.25~25	12.5	12.5	[樋 口 _1991_ 日 獣 会 誌] (参照 32)
		不明	病豚	25	6.25>100	6.25	50	[東 出 _2000_ 日 獣 畜 大 研 報] (参照 33)
		<i>Pasteurella multocida</i>	1979	肺病変	45	6.13~12.5	12.5	12.5

		1982~1985	鼻腔及び肺病変	163	3.13~>100	12.5	25	[Yamamoto_1990_Microbiol Immunol] (参照 35)
		1983~1986	鼻腔及び肺病変	143	3.13~>100	6.25	12.5	[岩松_1991_日獣会誌] (参照 36)
		1987~1989	鼻腔及び肺病変	117	1.6~1,600	6.3	6.3	[Ishii_1990_Jpn J Vet Sci] (参照 37)
		1986	肺病変	17	6.3~12.5	6.3	12.5	[阪野_1990_家畜抗菌会報] (参照 38)
		1987~1988	鼻腔	75	3.2~>100	6.3	12.5	
	<i>Erysipelothrix rhusinopathiae</i>	1996~1997	病豚	57	>800	>800	>800	[畦地_1971_日獣会誌] (参照 39)
		1980~1983	病豚	42	>100	>100	>100	[Takashi_1984_Jpn J Vet Sci] (参照 40)
		1980~1982	病豚	258	>100	>100	>100	[Takashi_1984_AAC] (参照 41)
		1984	病豚	63	>100	>100	>100	[Takashi_1987_JCM] (参照 42)
		1985~1986	病豚	60	>100	>100	>100	[岩松_1988_日獣会誌] (参照 43)
		1990~1994	病豚	308	25~>100	>100	>100	[宮尾_1996_日獣会誌] (参照 44)
		2001~2003	病豚	83	≤0.125~>128	>128	>128	[宮尾_2006_日獣会誌] (参照 45)
		1994~2001	病豚	66	>128	>128	>128	[Ozawa_2009_J Vet Med Sci] (参照 46)
		2014	病性鑑定	20	>512	>512	>512	[動薬検_2014] (参照 47)

	<i>Escherichia coli</i>	1997~2001	病豚	57	0.78~>100	6.25	>100	[Uemura_2003_Microbiol Immunol] (参照 48)
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	≤0.2~0.78	0.78	0.78	[阿部_1991_日獣会誌] (参照 49)
		1989	健康鶏	100	≤0.2~25.0	0.39	0.39	
	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960~1980年代	不明	22	3.13~25	3.13	12.5	[高橋_1990_日獣会誌] (参照 50)
		1976~1979	病鶏 (血清型 1)	28	0.39~6.25	3.13	3.13	[内田_1988_家畜耐性菌研究会報] (参照 51)
	病鶏 (血清型 2)	47	≤0.2~>100	1.56	50			

1

2

表 7-3 国内における病畜等由来野外分離株に対するゲンタマイシンの MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数 ¹⁾	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Pasteurella multocida</i>	2016	病性鑑定	102	≤0.5~8	2	4	[動薬検_2016] (参照 47)
		2018	病性鑑定	95	≤1~32	2	4	[動薬検_2018] (参照 47)
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2014	病性鑑定	66	≤0.5~1	1	1	[動薬検_2014] (参照 47)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007~2008	健康牛	241	0.5~16	0.5	1	[Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis] (参照 22)
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		健康牛	11	0.5~1	1	1	
	<i>Klebsiella</i> spp.	2007~2011	乳房炎	49	≤2~>16	≤2	≤2	[Ohnishi_2013_JCM] (参照 52)
	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	0.5~1	NA	NA	[Saishu_2014_J Vet Med Sci] (参照 27)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	1.56~25	6.25	6.25	[大前_1974_日獣会誌] (参照 28)
2005~2007		乳房炎	116	0.5~16	2	4	[Ohnishi_2011_Vet Microbiol] (参照 29)	

豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康豚	61	1.56~3.13	3.13	3.13	[畦地_1973_日獣会誌] (参照 30)
		1978~1979	不明	33	3.1	3.1	3.1	[Shimizu_1981_Microbiol Immunol] (参照 31)
		1988	病豚及び健康豚	90	1.56~6.25	3.13	3.13	[樋口_1991_日獣会誌] (参照 32)
	<i>Pasteurella multocida</i>	2016	病性鑑定	26	1~4	2	2	[動薬検_2016] (参照 47)
		2018	病性鑑定	43	≤1~4	2	2	[動薬検_2018] (参照 47)
	<i>Erysipelothrix rhusinopathiae</i>	2016	病性鑑定	39	16~>256	256	>256	[動薬検_2016] (参照 47)
2018		病性鑑定	2	>256	NA	NA	[動薬検_2018] (参照 47)	
<i>Escherichia coli</i>	1997~2001	病豚	57	≤0.05~25	0.2	25	[Uemura_2003_Microbiol Immunol] (参照 48)	
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	≤0.2	≤0.2	≤0.2	[阿部_1991_日獣会誌] (参照 49)
		1989	健康鶏	100	≤0.2	≤0.2	≤0.2	
	<i>Pasteurella multocida</i>	2016	病性鑑定	5	2~4	NA	NA	[動薬検_2016] (参照 47)

1 NA：菌株数が10株未満のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

2

3

表 7-4 国内における病畜等由来野外分離株に対するストレプトマイシンの MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Klebsiella</i> spp.	2006	乳房炎	34	2~512	8	512	[酒見_2010_日獣会誌] DSM (参照 26)
	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	2~512	256	256	[Saishu_2014_J Vet Med Sci] DSM (参照 27)

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	6.25~>200	25	50	[大前_1974_日獣会誌] (参照 28)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007~2008	健康牛	241	4~>128	4	16	[Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis] DSM (参照 22)
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		健康牛	11	4~>128	64	128	
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康豚	61	50~>200	100	>200	[畦地_1973_日獣会誌] (参照 30)
		1978~1979	不明	33	50~>400	50	>400	[Shimizu_1981_Microbiol Immunol] (参照 31)
		1988	病豚及び健康豚	90	100~>400	100	>400	[樋口_1991_日獣会誌] (参照 32)
		不明	病豚	25	25~>200	50	>200	[東出_2000_家畜抗菌会報] (参照 33)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1982~1985	鼻腔及び肺病変	163	1.6~>100	25	>100	[Yamamoto_1990_Microbiol Immunol] (参照 35)
		1982~1985	鼻腔及び肺病変	117	1.6~3,200	12.5	400	[Ishii_1990_Jpn J Vet Sci] (参照 37)
		1983~1986	鼻腔及び肺病変	143	1.56~>100	6.25	>100	[岩松_1991_日獣会誌] (参照 36)
		1986	肺病変	17	6.3~>100	25	>100	[阪野_1990_家畜抗菌会報] (参照 38)
		1987~1988	鼻腔	75	6.3~>100	50	>100	
	<i>Erysipelothrix rhusinopathiae</i>	1996~1997	病豚	57	6.25~50	25	25	[畦地_1971_日獣会誌] (参照 39)
		2016	病性鑑定	39	2~>128	128	128	[動薬検_2016] (参照 47)
		2018	病性鑑定	2	128~>128	NA	NA	[動薬検_2018] (参照 47)

		1996~1997	病豚	57	25~200	50	100	[畦地_1971_日獣会誌] DSM (参照 39)
		1980~1983	病豚	42	1.56~>100	>100	>100	[Takashi_1984_Jpn J Vet Sci] DSM (参照 40)
		1980~1982	病豚	258	6.25~>100	6.25	>100	[Takashi_1984_AAC] DSM (参照 41)
		1984	健康豚	63	1.56~>100	12.5	100	[Takashi_1987_JCM] DSM (参照 42)
		1985~1986	病豚	60	>100	>100	>100	[岩松_1988_日獣会誌] DSM (参照 43)
		1990~1994	病豚	308	25~>100	>100	>100	[宮尾_1996_日獣会誌] DSM (参照 44)
		2001~2003	病豚	83	$\leq 0.125 \sim >128$	>128	>128	[宮尾_2006_日獣会誌] DSM (参照 45)
		1994~2001	病豚	66	2~>128	8	>128	[Ozawa_2009_J Vet Med Sci] DSM (参照 46)
		2014	病性鑑定	20	16~256	16	64	[動薬検_2014] DSM (参照 47)
	<i>Escherichia coli</i>	1997~2001	病豚	57	0.78~>100	25	>100	[Uemura_2003_Microbiol Immunol] (参照 48)
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	0.78~3.13	1.56	3.13	[阿部_1991_日獣会誌] (参照 49)
		1989	健康鶏	100	3.13~ ≥ 100	50.0	50.0	
	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960~1980年代	不明	22	1.56~>200	3.13	>200	[高橋_1990_日獣会誌] (参照 50)
		1976~1979	病鶏 (血清型 1)	28	0.39~6.25	>100	>100	[内田_1988_

			病鶏 (血清型 2)	60	≤0.2~ >100	6.25	>100	家畜耐 性菌研 究会報 (参照 51)
--	--	--	---------------	----	---------------	------	------	------------------------------

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ の記載は省略した。

表 7-5 国内における病畜等由来野外分離株に対するフラジオマイシンの MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Klebsiella</i> spp.	2006	乳房炎	34	0.5~ 4	2	4	[酒見 _2010_ _日獣会 誌] (参照 26)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	3.13~200	25	100	[大前 _1974_ _日獣会 誌] (参照 28)
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康 豚	61	3.13~ 6.25	6.25	6.25	[畦地 _1973_ _日獣会 誌] (参照 30)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1979	肺病変	45	12.5~ 25	12.5	25	[Shimiz u_1982_ _Jpn J _Vet Sci] (参照 34)
鶏	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1976~ 1979	病鶏 (血清型 1)	28	0.39~12.5	1.56	6.25	[内田 _1988_ _家畜耐 _性菌研 _究会報] (参照 51)
			病鶏 (血清型 2)	60	≤0.2~ >100	6.25	>100	

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

現在、国内でアミノグリコシドを使用している家畜は牛、豚、鶏及び馬であり、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、カンピロバクター及びサルモネラ等がある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な菌種は、グラ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。

これらのうち、腸球菌は評価対象アミノグリコシドに対し低度の自然耐性を示す。

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

JVARM²の調査の結果のうち、2012～2019 年度に国内のと畜場・食鳥処理場において健康家畜から分離された大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) 及び腸球菌並びに病性鑑定材料から分離されたサルモネラ及び黄色ブドウ球菌に対する

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

1 のカナマイシン、ゲンタマイシン、ジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシン
2 のMICを表8-1～8-17に示した。【動薬検_JVARM】(参照47、53)

3 大腸菌では、カナマイシン耐性率は牛で低く(0～4.3%)、豚で10%前後であったが、肉
4 用鶏で比較的高く(24.1%～43.9%)、2012及び2013年度が24.1%であったのに対し、
5 2014年度以降上昇傾向がみられ、2016年度は43.7%、2028年度は43.9%となっている。
6 ゲンタマイシン耐性率はいずれの動物種においても低かった(牛:0～0.8%、豚:0.5～6.5%、
7 肉用鶏:1.5～6.3%)。ストレプトマイシン耐性率はカナマイシン及びゲンタマイシンに比
8 べてやや高めに推移していた(牛:12.3～22.1%、豚:39.6～52.7%、肉用鶏:38.6～51.3%)
9 (表8-1～8-3)。

10 腸球菌では、2012年度においてカナマイシン、ゲンタマイシン及びジヒドロストレプト
11 マイシンに対する耐性率が極めて高かった(牛:55.2～85.6%、豚:43.3～82.0%、肉用鶏:
12 29.3～69.2%)。2014年度以降は、牛、豚及び肉用鶏において耐性率が低くなっているも
13 のの、豚及肉用鶏におけるカナマイシン及びジヒドロストレプトマイシンに対する耐性率
14 は20～40%となっている(表8-4～8-6)。

15 キンピロバクターでは、ゲンタマイシンのMICは*C. jejuni*及び*C. coli*ともに低く推移
16 している。*C. jejuni*のストレプトマイシン耐性率は、牛で2.4～6.2%、肉用鶏で0～8.8%
17 と低く推移しており、*C. coli*のストレプトマイシン耐性率は、牛で0～8.5%、豚で64.1～
18 78.3%、肉用鶏で10.0～50.0%であり、豚では極めて高く推移している(表8-7～8-
19 10)。

20 肉用鶏由来のサルモネラでは、カナマイシン耐性率は2012年以降上昇しており、2019
21 年度の耐性率は75.7%となった。ストレプトマイシン耐性率は2012年度から2018年度
22 まで60.7～85.9%と高く推移していたが、2019年度の耐性率33.6%となっていた。なお、
23 ゲンタマイシンの耐性率はいずれの年度も0%であった。(表8-11～8-13)。サルモネ
24 ラ血清型について、2015年度から2019年度に分離された株のうち、*S. Schwarzengrund*
25 が、0%を占めていた。次いで、*S. Infantis* (0%)、*S. Typhimurium* (0%)の順に多
26 かった。*S. Schwarzengrund*及び*S. Infantis*のゲンタマイシン、カナマイシン及びスト
27 レプトマイシンの耐性率は表8-14のとおり。浅井専門委員及び早山専門委員指摘

28 また、病性鑑定材料から分離されたサルモネラ属菌のゲンタマイシン耐性率について、
29 牛では0.0～7.9%、豚では3.6～17.9%で推移していた。肉用鶏では2019年にゲンタマイ
30 シン耐性率が18.8%となっていたが、2012年度から2018年度までは0.0～2.0%で推移
31 していた。カナマイシン耐性率については、牛では0.0～25.7%、豚では4.7～18.8%で推
32 移していた。肉用鶏では、15.6～63.6%で推移しており、2018年度以降カナマイシン耐性
33 率が60%を超えていた(表8-15、1614-15)。

34 黄色ブドウ球菌では、豚においてストレプトマイシンに対する耐性率は2016年度以降
35 17.5%～39.2%となっていた。他方、牛では耐性率が低く、鶏においても2016年度以降は
36 耐性率が低かった。また、ゲンタマイシンに対する耐性率はストレプトマイシンと比べると
37 低いものの、豚で2.2%～14.3%となっていた(表8-17、1816-17)

38 【浅井専門委員】
39 机上配布資料5参照。

40

1 表 8-1 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対するカナマイシンの MIC 及び耐性率
2

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252	189	288
	MIC 範囲	≦1~>128	≦1~>128	2~>128	≦1~>128	≦1~>128	≦1~>128	≦2~16	≦2~>128
	MIC ₅₀	4	4	4	2	4	2	4	≦2
	MIC ₉₀	8	8	8	4	8	4	8	4
	耐性株数	3	5	1	2	11	3	0	2
	耐性率(%)	1.2	1.5	0.4	0.7	4.3	1.2	0	0.7
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83	83	80
	MIC 範囲	≦1~>128	≦1~>128	2~>128	≦1~>128	≦1~>128	≦1~>128	≦2~>128	≦2~>128
	MIC ₅₀	4	4	4	2	4	2	4	4
	MIC ₉₀	32	8	16	8	16	128	16	16
	耐性株数	19	10	9	8	9	9	7	8
	耐性率(%)	9.7	7.9	9.7	8.3	10.0	10.8	8.4	10.0
肉用鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150	155	128
	MIC 範囲	2~>128	2~>128	≦1~>128	≦1~>128	≦1~>128	≦1~>128	≦2~>128	≦2~>128
	MIC ₅₀	8	8	8	4	16	4	8	4
	MIC ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	32	40	57	69	69	55	68	48
	耐性率(%)	24.1	24.1	33.1	37.5	43.7	36.7	43.9	37.5

3 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

4
5 表 8-2 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対するゲンタマイシンの MIC 及び耐性率
6

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252	189	288
	MIC 範囲	≦0.5~>128	≦0.5~64	≦0.5~2	≦0.5~2	≦0.5~32	≦0.5~2	≦1~2	≦1
	MIC ₅₀	1	≦0.5	≦0.5	≦0.5	≦0.5	≦0.5	≦1	≦1
	MIC ₉₀	2	1	1	≦0.5	1	≦0.5	≦1	≦1
	耐性株数	0	1	0	0	2	0	0	0
	耐性率(%)	0	0.3	0	0	0.8	0	0	0
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83	83	80
	MIC 範囲	≦0.5~32	≦0.5~64	≦0.5~>64	≦0.5~>32	≦0.5~>64	≦0.5~32	≦1~>64	≦1~>64
	MIC ₅₀	≦0.5	≦0.5	≦0.5	≦0.5	1	≦0.5	≦1	≦1
	MIC ₉₀	2	1	2	≦0.5	4	1	2	2
	耐性株数	1	3	6	2	3	3	3	2
	耐性率(%)	0.5	2.4	6.5	2.1	3.3	3.6	3.6	2.5
肉用	菌株数	133	166	172	184	158	150	155	128
	MIC 範囲	≦0.5~32	≦0.5~>64	≦0.5~64	≦0.5~64	≦0.5~64	≦0.5~64	≦1~>64	≦1~>64

鶏	MIC ₅₀	1	1	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤1	≤1
	MIC ₉₀	2	2	2	≤0.5	4	1	2	≤1
	耐性株数	2	3	5	4	8	9	8	8
	耐性率(%)	1.5	1.8	2.9	2.2	5.1	6.0	5.2	6.3

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

2

3 表 8-3 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対するストレ
4 プトマイシンの MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252	189	288
	MIC 範囲	4~>64	2~>64	1~>64	2~>128	2~>128	2~>128	4~>128	4~>128
	MIC ₅₀	8	8	8	4	8	4	8	8
	MIC ₉₀	64	64	128	32	128	64	128	>128
	耐性株数	37	42	45	34	57	48	35	57
	耐性率(%)	14.9	12.3	17.1	12.4	22.1	19.0	18.5	19.8
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83	83	80
	MIC 範囲	2~>64	2~>64	4~>64	2~>128	4~>128	2~>128	4~>128	4~>128
	MIC ₅₀	16	16	32	8	16	16	16	8
	MIC ₉₀	>64	>64	>64	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	86	57	49	38	45	34	41	33
	耐性率(%)	44.1	44.9	52.7	39.6	50.0	41.0	49.4	41.3
肉用鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150	155	128
	MIC 範囲	4~>64	2~>64	2~>64	2~>128	2~>128	2~>128	4~>128	4~>128
	MIC ₅₀	16	16	16	8	32	8	16	16
	MIC ₉₀	>64	>64	>64	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	52	64	77	77	81	62	75	52
	耐性率(%)	39.1	38.6	44.8	41.8	51.3	41.3	48.4	40.6

5 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

6

7 表 8-4 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対するカナマ
8 イシンの MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	201	-	260	269	239	242	170	255
	MIC 範囲	8~>512	-	8~256	4~128	4~128	4~128	8~128	16~>256
	MIC ₅₀	128	-	32	64	32	32	64	64
	MIC ₉₀	128	-	64	64	64	64	128	64
	耐性株数	111	-	13	11	3	2	27	16
	耐性率(%)	55.2	-	5.0	4.1	1.3	0.8	15.9	6.3
豚	菌株数	194	-	88	96	91	82	79	80
	MIC 範囲	16~>512	-	8~>512	16~>512	8~>512	4~>512	16~>256	16~>256
	MIC ₅₀	128	-	32	64	32	32	64	64
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	>512	128	>256

	耐性株数	109	-	18	30	16	18	28	17
	耐性率(%)	56.2	-	20.5	31.3	17.6	22.0	35.4	21.3
肉用鶏	菌株数	133	-	181	181	157	148	151	126
	MIC 範囲	16~>512	-	2~>512	8~>512	4~>512	4~>512	4~>256	8~>256
	MIC ₅₀	128	-	32	64	64	64	128	64
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	>512	>256	>256
	耐性株数	91	-	67	85	65	62	93	62
	耐性率(%)	68.4	-	37.0	47.0	41.4	41.9	61.6	49.2

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $128 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

2

3 表 8-5 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対するゲンタ
4 マイシンの MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	201	-	260	269	239	242	170	255
	MIC 範囲	2~>256	-	1~64	0.5~32	0.25~32	1~16	1~32	2~32
	MIC ₅₀	32	-	8	8	8	8	16	8
	MIC ₉₀	64	-	16	16	8	16	32	16
	耐性株数	123	-	11	6	2	0	23	8
	耐性率(%)	61.2	-	4.2	2.2	0.8	0	13.5	3.1
豚	菌株数	194	-	88	96	91	82	79	80
	MIC 範囲	2~>256	-	2~64	2~>256	0.5~128	1~64	2~>128	2~>128
	MIC ₅₀	16	-	8	8	4	4	16	8
	MIC ₉₀	64	-	16	16	8	16	32	16
	耐性株数	84	-	3	3	4	1	15	8
	耐性率(%)	43.3	-	3.4	3.1	4.4	1.2	19.0	10.0
肉用鶏	菌株数	133	-	181	181	157	148	151	126
	MIC 範囲	2~>256	-	0.5~>256	1~>256	1~>256	0.5~>256	2~>128	0.5~>128
	MIC ₅₀	16	-	4	8	4	8	16	8
	MIC ₉₀	64	-	16	16	16	8	32	16
	耐性株数	39	-	10	17	7	5	19	12
	耐性率(%)	29.3	-	5.5	9.4	4.5	3.4	12.6	9.5

5 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

6

7 表 8-6 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対するジヒド
8 ロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018 ¹⁾	2019 ¹⁾
牛	菌株数	201	-	260	269	239	242	170	255
	MIC 範囲	32~>512	-	4~256	16~256	2~128	8~128	16~>256	16~>256
	MIC ₅₀	256	-	64	64	64	64	64	64
	MIC ₉₀	256	-	128	128	64	64	128	64
	耐性株数	172	-	81	40	7	2	-	-
	耐性率(%)	85.6	-	31.2	14.9	2.9	0.8	-	-

豚	菌株数	194	-	88	96	91	82	79	80
	MIC 範囲	8~>512	-	8~>512	32~>512	4~>512	4~>512	16~>256	16~>256
	MIC ₅₀	128	-	128	64	64	64	128	64
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	>512	>256	>256
	耐性株数	159	-	49	33	27	23	-	-
	耐性率(%)	82.0	-	55.7	34.4	29.7	28.0	-	-
肉用鶏	菌株数	133	-	181	181	157	148	151	126
	MIC 範囲	32~>512	-	2~>512	16~>512	8~>512	8~>512	16~>256	4~>256
	MIC ₅₀	128	-	32	64	64	64	128	128
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	512	>256	>256
	耐性株数	92	-	56	89	48	40	-	-
	耐性率(%)	69.4	-	30.9	49.2	30.6	27.0	-	-

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $128 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

2 1) 2018 年度以降対象薬剤がストレプトマイシンに変更。

3

4 表 8-7 と畜場・食鳥処理場における健康牛及び肉用鶏由来 *C. jejuni* に対するゲンタマイシンの MIC 及び耐性率

5

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	82	143	132	157	81	97	35	117
	MIC 範囲	$\leq 0.12 \sim 2$	$\leq 0.12 \sim 2$	$0.25 \sim 2$	$0.25 \sim 2$	$\leq 0.12 \sim 8$	$\leq 0.12 \sim 1$	$0.25 \sim 8$	$0.5 \sim 8$
	MIC ₅₀	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	0.1
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1	1	1	1
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-
肉用鶏	菌株数	71	81	57	94	68	67	47	35
	MIC 範囲	$\leq 0.12 \sim 2$	$0.25 \sim 2$	$\leq 0.12 \sim 2$	$0.25 \sim 1$	$0.25 \sim 32$	$0.25 \sim 2$	$0.25 \sim 2$	$0.25 \sim 2$
	MIC ₅₀	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
	MIC ₉₀	0.5	1	1	1	1	1	1	1
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-

6 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは設定されず。荒川専門委員指摘

7

8 表 8-8 と畜場・食鳥処理場における健康牛及び肉用鶏由来 *C. jejuni* に対するストレプトマイシンの MIC 及び耐性率

9

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	82	143	132	157	81	97	35	117
	MIC 範囲	$0.25 \sim >128$	$\leq 0.12 \sim >128$	$0.5 \sim >128$	$0.25 \sim >128$	$0.5 \sim >128$	$\leq 0.12 \sim >128$	$0.5 \sim >128$	$1 \sim >128$
	MIC ₅₀	1	1	1	1	1	1	1	2
	MIC ₉₀	4	2	4	2	2	2	2	4
	耐性株数	2	5	5	5	5	4	2	2
	耐性率(%)	2.4	3.5	3.8	3.2	6.2	4.1	5.7	1.7

肉用鶏	菌株数	71	81	57	94	68	67	47	35
	MIC 範囲	≤ 0.12~>128	0.12~2	0.12~>128	0.5~>128	0.5~>128	0.25~>128	0.5~4	0.5~4
	MIC ₅₀	1	0.5	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	1	1	2	1	16	1	1	2
	耐性株数	1	0	2	2	6	1	0	0
	耐性率(%)	1.4	0	3.5	2.1	8.8	1.5	0	0

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

2

3 表 8-9 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来 *C. coli* に対するゲンタ
4 マイシンの MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	-	-	47	81	88	59	39	65
	MIC 範囲	-	-	0.5~4	1~4	0.5~4	0.5~4	0.5~2	0.5~4
	MIC ₅₀	-	-	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	-	-	2	2	2	2	2	2
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-
豚	菌株数	129	106	93	65	39	61	29	60
	MIC 範囲	0.5~8	0.5~8	1~4	1~4	0.5~2	0.5~2	1~4	1~2
	MIC ₅₀	2	1	2	2	1	1	2	2
	MIC ₉₀	2	2	2	4	2	2	2	2
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-
肉用鶏	菌株数	-	-	10	18	14	10	8	7
	MIC 範囲	-	-	1~4	0.5~16	1	0.5~2	1~2	1~2
	MIC ₅₀	-	-	1	1	1	1	1	2
	MIC ₉₀	-	-	2	2	1	2	2	2
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-

5 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは設定されず。荒川専門委員指摘

6

7 表 8-10 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来 *C. coli* に対するスト
8 レプトマイシンの MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	-	-	47	81	88	59	39	65
	MIC 範囲	-	-	1~>128	1~>128	1~>128	1~128	1~8	1~128
	MIC ₅₀	-	-	4	4	2	2	2	4
	MIC ₉₀	-	-	16	8	8	8	8	16
	耐性株数	-	-	4	3	5	2	0	4
	耐性率(%)	-	-	8.5	3.7	5.7	3.4	0	6.2
豚	菌株数	129	106	93	65	39	61	29	60
	MIC 範囲	1~>128	1~>128	0.5~>128	2~>128	2~>128	1~>128	2~>128	2~>128

	MIC ₅₀	>128	128	128	128	64	128	>128	128
	MIC ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	87	83	65	47	25	42	20	41
	耐性率(%)	67.4	78.3	69.9	72.3	64.1	68.9	69.0	68.3
肉用鶏	菌株数	-	-	10	18	14	10	8	7
	MIC 範囲	-	-	1~128	1~128	2~>128	0.5~>128	2~>128	2~>128
	MIC ₅₀	-	-	2	1	4	2	4	8
	MIC ₉₀	-	-	4	128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	-	-	1	5	6	5	4	3
	耐性率(%)	-	-	10.0	27.8	42.9	50.0	50.0	42.9

1 MIC の単位は $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。荒川専門委員指摘

2

3 表 8-1 1 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対するカナマイシンの
4 MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112	117	107
	MIC 範囲	2~>128	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 2 \sim >128$	$\leq 2 \sim >128$				
	MIC ₅₀	4	8	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	MIC ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	30	50	74	85	75	82	78	81
	耐性率(%)	31.9	42.4	57.8	69.1	72.1	73.2	66.7	75.7

5 MIC の単位は $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。荒川専門委員指摘

6

7 表 8-1 2 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対するゲンタマイシンの
8 MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112	117	107
	MIC 範囲	$\leq 0.5 \sim 1$	$\leq 0.5 \sim 2$	$\leq 0.5 \sim 1$	$\leq 0.5 \sim 2$	$\leq 0.5 \sim 1$	$\leq 0.5 \sim 2$	$\leq 1 \sim 2$	$\leq 1 \sim 2$
	MIC ₅₀	≤ 0.5	≤ 1	≤ 1					
	MIC ₉₀	1	2	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 1	≤ 1
	耐性株数	0	0	0	0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0

9 MIC の単位は $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。荒川専門委員指摘

10

11 表 8-1 3 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対するストレプトマイ
12 シンの MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用	菌株数	94	118	128	123	104	112	117	107
	MIC 範囲	8~>64	1~>64	1~>64	4~>128	$\leq 1 \sim >128$	4~>128	4~>128	4~>128

鶏	MIC ₅₀	64	64	32	32	32	32	32	16
	MIC ₉₀	64	>64	>64	64	64	64	64	32
	耐性株数	73	100	110	94	81	68	91	36
	耐性率(%)	77.7	84.7	85.9	76.4	77.9	60.7	77.8	33.6

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

2

3 表 8-14 鶏由来 *S. Schwarzengrund* 及び *S. Infantis* の耐性率

4 【事務局】後日追記します。

5

6 表 8-15-4 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来サルモネラ属菌に対
7 するゲンタマイシンの耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	82	56	63	76	70	59	57	57
	耐性率(%)	0.0	0.0	3.2	7.9	4.3	1.7	1.8	1.8
豚	菌株数	83	60	58	49	56	44	64	69
	耐性率(%)	3.6	15.0	15.5	8.2	17.9	15.9	4.7	7.2
肉用鶏	菌株数	32	50	51	7	-	-	22	16
	耐性率(%)	0.0	2.0	0.0	0.0	-	-	0.0	18.8

8 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

9

10 表 8-16-5 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来サルモネラ属菌に対
11 するカナマイシンの耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	82	56	63	76	70	59	57	57
	耐性率(%)	3.7	25.0	14.3	21.1	25.7	5.1	0.0	8.8
豚	菌株数	83	60	58	49	56	44	64	69
	耐性率(%)	12.0	6.7	8.6	6.1	10.7	13.6	4.7	18.8
肉用鶏	菌株数	32	50	51	7	-	-	22	16
	耐性率(%)	15.6	22.0	29.4	42.9	-	-	63.6	62.5

12 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

13

14 表 8-17-6 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来 *S. aureus* に対するス
15 トレプトマイシンの MIC

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	88	109	91	75	141	175	172	125
	耐性率(%)	2.3	2.8	1.1	2.7	1.4	3.4	5.8	8.0
豚	菌株数	-	-	-	-	45	49	51	40

	耐性率(%)	-	-	-	-	33.3	20.4	39.2	17.5
肉用鶏	菌株数	20	24	12	6	27	31	25	17
	耐性率(%)	10.0	0.0	7.7	16.7	3.7	0.0	0.0	0.0

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

2

3 表 8-18-1-7 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来 *S.aureus* に対するゲ
4 ンタマイシンの MIC

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	88	109	91	75	141	175	172	125
	耐性率(%)	2.3	1.8	0.0	1.3	0.0	0.6	0.0	0.0
豚	菌株数	-	-	-	-	45	49	51	40
	耐性率(%)	-	-	-	-	2.2	14.3	11.8	7.5
肉用鶏	菌株数	20	24	12	6	27	31	25	17
	耐性率(%)	15.0	0.0	0.0	0.0	3.7	9.7	4.0	0.0

5 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ 。荒川専門委員指摘

6

7 ② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

8 2015～2019 年にデンマークのと畜場・食鳥処理場において牛、豚及び鶏の腸内容から
9 分離された大腸菌、腸球菌及びサルモネラに対するゲンタマイシンの MIC、*C.jejuni* に対
10 するゲンタマイシン及びストレプトマイシンの MIC を表 9-1～9-5 に示した。

11 **[DANMAP_2015-2019]** (参照 54)

12 大腸菌のゲンタマイシン耐性率は牛 (0～0.7%)、豚 (0.7～2.3%) 及び肉用鶏 (1.1～3.1%)
13 のいずれにおいても低値であった (表 9-1)。

14 豚由来腸球菌 (*E. faecalis*) のゲンタマイシン耐性率は 0～11.0%と年によって変動がみ
15 られるが、比較的 low に推移した (表 9-2)。

16 豚由来サルモネラ (*S. Typhimurium*) のゲンタマイシン耐性率は、0～15.6%であり、
17 2019 年度は 15.6%と上昇がみられた (表 9-3)。

18 *C.jejuni* については、牛、肉用鶏いずれにおいてもゲンタマイシン耐性株はみられな
19 かった。ストレプトマイシン耐性率は牛で 0.4～6.3%、肉用鶏で 0～6.3%と low に推移した (表
20 9-4、表 9-5)。

21

22 表 9-1 デンマークにおける家畜由来の大腸菌に対するゲンタマイシンの MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	144	121	181	99	175
	MIC 範囲	0.5～8	0.5～2	0.5～16	0.5～1	0.5～4
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	1	0	1	0	1

	耐性率(%)	0.7	0	0.6	0	0.6
豚	菌株数	174	145	172	149	190
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~32	0.5~16	0.5~4	0.5~64
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	2	3	4	1	3
	耐性率(%)	1.2	2.1	2.3	0.7	1.6
肉用鶏	菌株数	95	186	115	166	159
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~16	0.5~16	0.5~64	0.5~32
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	1	2	3	2	5
	耐性率(%)	1.1	1.1	2.6	1.2	3.1

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $2 \mu\text{g/mL}$ 。

2

3 表 9-2 デンマークにおける家畜由来の腸球菌 (*E. faecalis*) に対するゲンタマイシンの
4 MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
豚	菌株数	40	119	55	-	91
	MIC 範囲	8~1,024	8~16	8~1,024	-	8~1,024
	MIC ₅₀	8	8	16	-	8
	MIC ₉₀	16	16	16	-	256
	耐性株数	4	0	4	-	10
	耐性率(%)	10.0	0	7.2	-	11.0

5 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ 。

6

7 表 9-3 デンマークにおける家畜由来の *S. Typhimurium* に対するゲンタマイシンの
8 MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
豚	菌株数	53	56	21	28	45
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~16	0.5~8	0.5~64	0.5~64
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	0.5	0.5	1	16
	耐性株数	4	0	1	1	7
	耐性率(%)	7.5	0	4.8	3.6	15.6

9 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $2 \mu\text{g/mL}$ 。

10

11 表 9-4 デンマークにおける家畜由来の *C. jejuni* に対するゲンタマイシンの MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	101	80	236	99	101
	MIC 範囲	0.25~1	0.5~1	0.25~2	0.25~1	0.5~2

	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	1
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0	0	0	0	0
肉用鶏	菌株数	44	160	43	166	195
	MIC 範囲	0.25~1	0.25~2	0.5~1	0.25~2	0.25~1
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0	0	0	0	0

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $2 \mu\text{g/mL}$ 。

2

3 表 9-5 デンマークにおける家畜由来の *C. jejuni* に対するストレプトマイシンの MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	101	80	236	101	114
	MIC 範囲	1~16	1~16	0.5~8	0.5~32	2~128
	MIC ₅₀	2	2	2	2	2
	MIC ₉₀	4	4	4	4	4
	耐性株数	1	5	1	4	3
	耐性率(%)	1.0	6.3	0.4	4.0	2.6
肉用鶏	菌株数	44	160	43	195	56
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~16	1~4	0.5~32	0.5~32
	MIC ₅₀	2	2	2	2	2
	MIC ₉₀	2	4	4	4	2
	耐性株数	1	10	0	10	1
	耐性率(%)	2.3	6.3	0	5.1	1.8

4 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $4 \mu\text{g/mL}$ 。

5

6 5. アミノグリコシドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

7 (1) アミノグリコシドに対する耐性の基本的機序

8 アミノグリコシドの主たる耐性機構は①修飾酵素による薬剤の不活化である。また、②
9 標的部位の変異・修飾及び③薬剤の排出・透過性の低下（細胞内濃度の低下）によってア
10 ミノグリコシド耐性が生じる。

11 ①修飾酵素による薬剤の不活化

12 アミノグリコシドの酵素による不活化は、アセチル基転移酵素（aminoglycoside *N*-
13 acetyltransferase; AAC）、リン酸転移酵素（aminoglycoside *O*-phosphotransferase; APH）及びヌ
14 クレオチド転移酵素（aminoglycoside *O*-nucleotidyltransferase; ANT）により生じる。これら
15 の修飾酵素は、アミノグリコシドのアミノ基又は水酸基を修飾し、分子標的への親和性を
16 低下させることで抗菌活性を失わせる。 [EMA_2018] (参照 21)

17

18 ②標的部位の変異・修飾

19 アミノグリコシドの標的部位であるリボソームを構成する 16S rRNA の塩基を修飾す

1 ることでアミノグリコシド耐性を示す。16S rRNA メチル転移酵素は 16S rRNA のヌクレ
 2 オチドをメチル化し、アミノグリコシドの結合を阻害することで、ストレプトマイシンや
 3 フラジオマイシン以外のほとんどすべてのゲンタマイシン系、カナマイシン系、アプラマ
 4 イシン等のアミノグリコシドに対する耐性を付与する。**荒川専門委員指摘**16SrRNA メチ
 5 ル転移酵素は修飾する塩基の位置により 2 種類のクラスに大別される。**[農水報告書]** (参照
 6 2)

7
 8 ③薬剤の排出及び透過性の低下

9 a. 多剤排出ポンプ

10 アミノグリコシド排出ポンプによるアミノグリコシド耐性は、*P. pseudomonas*、
 11 *Acinetobacter baumannii*.や *E.coli* 等で確認されており、MF 型、ABC 型、RND 型、SMR 型
 12 及び MATE 型の 5 つに分類される。多くのアミノグリコシド耐性に関わる排出ポンプの多
 13 くは RND 型に属している。排出ポンプの発現に関する遺伝子は多くの場合染色体に存在
 14 するが、MF 型の多くはプラスミドにも存在している。 **[EMA_2018]** (参照 21)

15 なお、*K. pneumoniae* のプラスミド性 RND 型の排出ポンプが、チゲサイクリンを含むテ
 16 トラサイクリン耐性ととともに、キノロン、セファロスポリン及びアミノグリコシドに対す
 17 る感性の低下にも関与することが報告されている。 **[Lv_2020_mBio]** (参照 55)

18
 19 b. 細胞膜透過性低下

20 β-ラクタム、フルオロキノロン及びテトラサイクリン等は、ポーリンを介して細菌外膜
 21 を通過するため、**特定の**ポーリンの欠損によりこれらの抗菌性物質に対して耐性を生じる
 22 可能性がある。**荒川専門委員指摘**アミノグリコシドについても、ポーリンを介して拡散す
 23 ることが *in vitro* の実験で示されており、OmpF を欠損した大腸菌がアミノグリコシドに耐
 24 性を示すようになるものの、臨床分離株では確認されていない。 **[Serio_2018]** (参照 20)

25
 26 (2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

27 アミングリコシド耐性に関与する獲得遺伝子について、表 10 に示した。
 28 **[Ramirez_2010_Drug Resist Updat]** **[Doi_2017_Infect Dis Clin North Am]**
 29 **[Wachino_2012_Drug Resist Updat]** **[EMA_2018]** (参照 5、21、56、57)

30
 31 表 10 アミノグリコシド耐性に関与する獲得遺伝子

耐性機序	耐性遺伝子 (一部)		主なアミノグリコシド耐性プロファイル	遺伝子の保有が報告された細菌科・属 (一部)
	名称	局在性		
アセチル転移酵素 AAC	<i>aac(1)</i>	未確認	APR, FRM, PRM	Actinomycete, <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia</i>
	<i>aac(2')</i>	Chr	DKB, GM, KM, NTL, TOB	<i>Acinetobacter</i> , <i>Mycobacterium</i>

	<i>aac(3)-I</i>	P/Tn/Int/GI	GM	<i>Proteus, Pseudomonas, Salmonella</i>
	<i>aac(3)-II</i>	P	DKB, GM, KM, NTL, SISO, TOB	<i>Actinobacillus, Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Pseudomonas, Salmonella, Serratia</i>
	<i>aac(3)-III</i>	Chr	FRM, GM, NTL, TOB	<i>Pseudomonas</i>
	<i>aac(3)-IV</i>	P	APR, FRM, GM, (KM), NTL, TOB	<i>Campylobacter, Escherichia</i>
	<i>aac(6')</i>	P/Tn/Int/Chr	(AMK), GM	<i>Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas, Proteus, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Stenotrophomonas, Streptomyces, Vibrio</i>
リン酸 転移酵 素 APH	<i>aph(2'')</i>	P/Tn/Chr	GM	<i>Enterococcus, Escherichia</i>
	<i>aph(2'')/aac(6')</i>	P	(AMK), GM, KM, TOB	<i>Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
	<i>aph(3')-I</i>	P/Tn/GI	FRM, KM, PRM	<i>Acinetobacter, Citrobacter, Corynebacterium, Escherichia, Klebsiella, Photobacterium, Serratia,</i>
	<i>aph(3')-II</i>	Tn/Chr	FRM, KM, PRM	<i>Escherichia, Pseudomonas, Stenotrophomonas</i>
	<i>aph(3')-III</i>	P	(AMK), FRM, KM, PRM	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
	<i>aph(3'')</i>	P/Tn/ICE/Chr	SM	<i>Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Streptomyces</i>
	<i>aph(6)</i>	P/Tn/ICE/GI/Chr	SM	<i>Aeromonas, Edwardsiella, Enterobacteriaceae, Escherichia, Klebsiella, Pasteurella, Providencia, Pseudomonas, Salmonella,</i>

				<i>Shigella, Streptomyces, Vibrio</i>
	<i>aph(9)</i>	Chr	SPM	<i>Legionella</i>
ヌクレオチド転移酵素	<i>ant(2'')</i>	P/Int	DKB, GM, KM, SISO, TOB	<i>Acinetobacter, Citrobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Pseudomonas, Salmonella</i>
ANT <u>又</u> は <u>AAD</u>	<i>ant(3'')</i>	P/Tn/Int/Chr	SM, SPM	<i>Acinetobacter, Aeromonas, Bacillus, Bordetella, Citrobacter, Corynebacterium, Enterobacter, Enterobacteriaceae, Escherichia, Klebsiella, Kluyvera, Morganella, Pasteurella, Pseudomonas, Salmonella, Vibrio, Yersinia</i>
	<i>ant(4')</i>	P/Tn	AMK, (DKB), ISP, TOB	<i>Bacillus, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Pseudomonas, Staphylococcus</i>
	<i>ant(6)</i>	P/PI/Chr	SM	<i>Bacillus, Campylobacter, Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
	<i>ant(9)</i>	P/Tn	SPM	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
16S rRNA	<i>armA</i>	P/Tn/Int	AMK, GM, KM, TOB	<i>Acinetobacter, Enterobacteriaceae, Pseudomonas</i>
メチル転移酵素	<i>rmtA</i> 等	P/Tn/Int	AMK, GM, KM, TOB	<i>Enterobacteriaceae, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia</i>
	<i>npmA</i>	P/IS	AMK, APR, FRM, GM, KM, TOB	<i>Enterobacter, Escherichia, Klebsiella</i>

- 1 P : プラスミド Tn : トランスポゾン Int : インテグロン IS : 挿入配列 ICE :
- 2 Integrative Conjugative Element GI : Genomic Island Chr : 染色体

1
2 AAC は、主に腸内細菌科細菌、*Acinetobacter* spp.及び *Pseudomonas* spp.等のグラム
3 陰性菌で確認されるが、*Mycobacterium* spp.、*Streptomyces* spp.及び *Enterococcus* spp.
4 等のグラム陽性菌にも確認される。基質をアセチル化、続いてリン酸化する二**元機能性**酵
5 素 AAC(6')-APH(2'')は**荒川専門委員指摘**、*Enterococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、
6 *Macroccoccus* spp.、*Streptococcus* spp.及び *Lactobacillus* spp.で確認される。AAC(6')は、
7 最も頻繁に確認され、ゲンタマイシン耐性や、場合によってはアミカシン耐性も付与する。
8 AAC(6')-Ib-cr は、シプロフロキサシン等のフルオロキノロンに対する耐性**度を向上させる**
9 **が、AAC(6')-Ib-cr 単独では、耐性のブレイクポイントを超える耐性を付与することはないも**
10 **付与する。** **荒川専門委員指摘**

11 ANT(2'')及び ANT(3'')はグラム陰性菌で頻繁に確認されるが、ANT(4')、ANT(6')及び
12 ANT(9')はグラム陽性菌で最も頻繁に確認される。これらの ANT の発現に関係する遺伝子
13 はしばしば可動性遺伝因子上に局在している。

14 APH は病原細菌の間で広く分布しており、通常、多剤耐性プラスミド及びトランスポ
15 ン上の遺伝子にコードされる。APH(2'')はゲンタマイシン耐性のグラム陽性菌において重
16 要な役割を果たす。APH(3')-IIIa はグラム陽性菌で確認され、フラジオマイシン、パロモ
17 マイシン、カナマイシン及びアミカシンを含む広範囲のアミノグリコシドに対する耐性を
18 付与するが、トブラマイシンまたはゲンタマイシン耐性を付与しない。

19 *Streptomyces* 属及び *Micromonospora* 属等のアミノグリコシド産生細菌は、16S rRNA
20 の特定のヌクレオチドにメチル基を付加する酵素を用いてアミノグリコシドの標的部位を
21 保護し、**本来他**のリボソーム機能を妨げることなくアミノグリコシドの抗菌作用を阻害す
22 る。臨床由来グラム陰性菌において 16S rRNA **メチル**トランス**フェメチラーゼ (メチラー**
23 **ゼ)** 遺伝子 *rmtA* が最初に**報告検出**されて以来、これまでに、**類似のフェメチラーゼ**
24 をコードする 10 種類の遺伝子 (*armA*、*rmtA*、*rmtB*、*rmtC*、*rmtD*、*rmtD2*、*rmtE*、*rmtF*、
25 *rmtG*、*rmtH* 及び *npmA*) が報告されている。これらの耐性遺伝子は、通常、可動性遺伝
26 因子上に位置し、キノロン又はβ-ラクタム系抗菌性物質等の抗菌性物質に対する耐性をコ
27 ードする遺伝子との関連がみられる。**特に *armA* や *rmtC*、*rmtF* 型 16S rRNA** **メチルト**
28 **ランスフェラーゼは、NDM-1 等のカルバペネマーゼ**遺伝子**との関連が認められている。**
29 **荒川専門委員指摘** *A. baumannii* では、トランスポゾン上にある *armA* 遺伝子の世界規模
30 での拡散が認められている。さらに、*rmtB* はベトナムの *A. baumannii* 分離株 9 株で確
31 認されている。[EMA_2018] (参照 21)

32 33 (3) 耐性遺伝子の伝達

34 アミノグリコシド耐性遺伝子は、**各種の遺伝子を集積するインテグロン中に頻繁に認め**
35 **られ、それがトランスポゾンや伝達性プラスミド等の可動性遺伝因子により媒介されてい**
36 **る、インテグロン及びプラスミド等の可動性遺伝因子上に頻繁にみとめられる。** **荒川専門**
37 **委員指摘**

38 39 ① グラム陽性菌

40 *Staphylococcus* spp.で検出される *aac(6')-Ie-aph(2a'')-Ia* は、IS256 に挟まれた耐性遺

1 伝子領域の Tn4001 上に存在する。aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia は家畜由来の *Staphylococcus* spp.
2 に広範に分布しており、MRSA から検出される。ant(4')-Ia は、LA-MRSA 等のプラス
3 ミド上に検出されるが、プラスミドは typeII SCCmec に組み込まれることも多い。aph(3')-
4 IIIa 及び ant(6)-Ia は、Tn5405 上に存在する。ant(6)-Ia は、腸球菌由来の多剤耐性遺伝
5 子クラスター中にも認められる。apmA は、*Staphylococcus* spp. のアセチル転移酵素遺伝
6 子であり、牛、豚及び鶏の LA-MRSA CC398 の大型の多剤耐性プラスミド上に検出され、
7 少数例であるが、豚の LA-MRSA CC398 の小型プラスミド上にも検出されている。また、
8 *Staphylococcus* spp. は、spc、spw 及び spd にコードされるアデニル転移酵素によりアミ
9 ノグリコシドに耐性を持つ。spc 遺伝子は、Tn554 上にあり、マクロライド耐性遺伝子
10 erm(A)を伴うことが多い。spw は、豚や鶏の MRSA ST398 や ST9 の多剤耐性遺伝子クラ
11 スター内に認められる。spd は、人や様々な動物種の MRSA ST398 等のプラスミド上に
12 検出される。

13 腸球菌は、細胞壁の透過性が低いいため、临床上の投与可能濃度では自然耐性を示し、*E.*
14 *faecium* の aac(6')-Ii、*E. durans* の aac(6')-Id や *E. hirae* の aac(6')-Ih 等の染色体上に存
15 在するアセチル転移酵素遺伝子の発現によって耐性が付与される。腸球菌では、アミノグ
16 リコシドに対する獲得耐性遺伝子も認められ、これによってアミノグリコシドに対する高
17 度耐性が付与される。aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia 及び aph(3')-IIIa の検出頻度が高く、aac(6')-Ie-
18 aph(2'')-Ia は Tn5281、Tn4001 及び Tn924 等、aph(3')-IIIa は tet(M)、erm(B)とともに
19 Tn1545 上に認められる。[Schwarz_2018_Microbiol Spectr] [Torres_2018_Microbiol
20 Spectr] [Werner_2013_Int J Med Microbiol] (参照 58~60)

21

22 ② グラム陰性菌

23 *Campylobacter* spp. では、グラム陰性菌によくみられる IS15delta 近傍に aph(3')-Ia が
24 認められる。グラム陽性菌によく認められる aphA-3 がプラスミドや染色体上に認められ、
25 *C. jejuni* のプラスミドでは、aadE-sat4-aphA-3 遺伝子クラスターが認められる。また、
26 *C. coli* の多剤耐性ゲノムアイランド (MDRGI) 上には aadE-sat4-aphA-3 とともに他の
27 アミノグリコシド耐性遺伝子 aacA-aphD や aac が認められる。

28 aac(6')-Ib7 はクラス 1 インテグロン、aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia は *C. jejuni* 臨床由来株のプ
29 ラスミドや *C. coli* の MDRGI に関連して検出されている。aadA は、*C. jejuni* の多剤耐性
30 プラスミド上にその他のアミノグリコシド耐性遺伝子とともに認められている。

31 大腸菌等の腸内細菌科細菌では、aac(3)-III/IV 及び aac(6)-Ib がプラスミド、インテグロ
32 ンやトランスポゾンに関連して高頻度に検出される。ant(2'') 及び ant(3'') はクラス 1 イン
33 テグロンの遺伝子カセット内に高頻度に分布している。aph(6)-Ia (strA) 及び aph(6)-Id
34 (strB) は大腸菌で高頻度にみられ、strB はグラム陰性細菌や一部のグラム陽性細菌で複
35 製可能な広宿主域多コピープラスミド RSF1010 において aph(3'')-Ib とともに最初に検出
36 されている。aph(6)-Id と aph(3'')-Ib は、他の遺伝子とともに領域を形成して、プラスミ
37 ド、接合伝達し染色体に組み込まれる可動性遺伝因子(Integrative Conjugative
38 Element, ICE) やゲノムアイランド内に分布してグラム陰性菌及び陽性細菌に広く拡散し
39 ている。荒川専門委員指摘

40 *Acinetobacter* spp. のアミノグリコシドに対する獲得耐性遺伝子としては、aac(3)-I、

1 *aph(3')-VI*及び *ant(2'')-I*が最も高頻度に検出され、プラスミドやインテグロン上に分布し
2 ている。

3 *P. aeruginosa* では、*aac(3)*、*aac(6')*がトランスポゾンやインテグロン上に分布し、イン
4 テグロン上では ESBL、MBL 遺伝子及び他のアミノグリコシド耐性遺伝子とともに検出
5 されている。荒川専門委員指摘

6 アミノグリコシドに対する獲得耐性遺伝子である 16S rRNA メチルトランスフェラー
7 ゼ転移酵素遺伝子は IS やトランスポゾンに関連して腸内細菌科細菌、*Acinetobacter* spp.
8 や *P. aeruginosa* 等に広範に分布しており、プラスミド上には ESBL 遺伝子、カルバペネ
9 ム耐性遺伝子やフルオロキノロン耐性遺伝子の共存が認められている。

10 [Poirel_2018_Microbiol Spectr] [Shen_2018_Microbiol Spectr] [Potron_2015_Int J
11 Antimicrob Agents] [Poole_2005_AAC] [Wachino_2012_Drug Resist Updat] (参照 57、
12 61～64)

13

14 6. 関連する人用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）

15 (1) アミノグリコシド及び他の系統の抗生物質との交差耐性

16 ① アミノグリコシド

17 国内において人及び動物用医薬品として使用されているカナマイシン、ゲンタマイシン、
18 ストレプトマイシン及びフラジオマイシン、動物用医薬品として使用されているアプラマ
19 イシン及びジヒドロストレプトマイシン、人医療で使用されるアミカシン、アルベカシン、
20 ジベカシン、トブラマイシン及びイセパマイシンには化学構造の類似性がみられる。[農水
21 報告書] [動薬検_動物用医薬品等データベース] [PDMA_医療用医薬品情報検索] [グッドマ
22 ン・ギルマン薬理書] [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] (参照 2～4、8)

23 アミノグリコシドに含まれる抗菌性物質の間では交差耐性が認められるが、耐性の機序
24 によって交差のパターンは多様である (表 10)。[Shaw_1993_Microbiol Rev] [EMA_2018]
25 (参照 21、65)

26 ② アミノシクリトール

27 国内において動物用医薬品として使用されているアミノシクリトールは現在なく、人用
28 医薬品として使用されるアミノシクリトールにはスペクチノマイシンがある。ヌクレオチ
29 ド転移酵素 ANT(3)-I の作用によってストレプトマイシンとの間で交差耐性が生じる。[農
30 水報告書] [動薬検_動物用医薬品等データベース] [PDMA_医療用医薬品情報検索]
31 [Shaw_1993_Microbiol Rev] [EMA_2018] (参照 2、8、9、21、65)

32 ③ フルオロキノロン系抗菌性物質

33 アセチル転移酵素である AAC(6)-Ib-cr は、アミノグリコシドに加えて一部のフルオロ
34 キノロン系抗菌性物質を基質とするため、交差耐性が生じる。[Ramirez_2010_Drug Resist
35 Updat] (参照 5) 荒川専門委員指摘

36 ④ その他

37 通常、その他の系統の抗菌性物質との交差耐性はみられないが、*P. aeruginosa* の RND 排
38 出ポンプ MexXY-OprM によってアミノグリコシド、テトラサイクリン及びエリスロマイ
39 シンに対する低度の自然耐性が付与され、*K. pneumoniae* のプラスミド性 RND 排出ポンプ
40 TMecCD1-TOprJ1 によってテトラサイクリン耐性に加えて、アミノグリコシド、キノロン

1 及びセファロスポリンに対する感受性の低下が認められる。[EMA_2018][Lv_2020_mBio]
2 (参照 21、55) **荒川専門委員指摘**

4 (2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性

5 [II. 5. (2)]に記載したとおり、アミノグリコシド耐性遺伝子はプラスミドやトラン
6 スポゾン等のさまざまな可動性遺伝因子上にコードされることが報告されている。

7 ESBL 産生腸内細菌科細菌では、アミノグリコシド耐性遺伝子と ESBL 遺伝子が共存す
8 るプラスミドの獲得によってゲンタマイシンやアミカシン耐性となった株が多数認められ
9 る。[Ruppe_2015_Ann Intensive Care] (参照 66) MBL 産生性の腸内細菌科細菌、*A.*
10 *baumanii*、*P. aeruginosa* において、16S-RMTase 遺伝子が検出されているが、これらの
11 株においてもプラスミド上に MBL と 16S-RMTase 遺伝子の共存が認められる。
12 [Potron_2015_Int J Antimicrob Agents] [Wachino_2012_Drug Resist Updat] (参照 57、
13 63)

14 サルモネラでは、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
15 ンアミド及びテトラサイクリンの 5 剤に対する耐性が高頻度に認められ、耐性遺伝子は染
16 色体上の可動性を有する *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) にコードされている。
17 [Mulvey_2006_Microb Infect] (参照 67) また、第 3 世代セファロスポリン及びフルオロキ
18 ノロン耐性を有する株が認められるようになっており、プラスミド上にこれらの耐性遺伝
19 子とアミノグリコシド耐性遺伝子の共存が認められる。[Nadimpalli_2019_JAC]
20 [Fang_2019_JAC] [Wang_2021_Front Microbiol] (参照 68~70)

21 カンピロバクターでは、マクロライド、テトラサイクリン及びアミノグリコシド耐性遺
22 伝子が染色体上の MDRGI に共存しており、自然形質転換によって伝達され得る。
23 [Wang_2014_Antimicrob Agents Chemother] (参照 71)

25 (3) アミノグリコシド及び関連する系統の医療分野における重要度

26 「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
27 付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重
28 要度ランク付け」という。)において、アミノグリコシド及びアミノサイクリトールは表 15
29 のとおりランク付けされている。家畜に使用されるアミノグリコシドは、ゲンタマイシン、
30 ストレプトマイシンが「II: 高度に重要」、フラジオマイシン、カナマイシンが「III: 重要」
31 となっている。[食安委_2006_重要度ランク付け] (参照 72)

32
33 表 15 ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおけるアミノグリコシドのランク

抗菌性物質	ランク	基準
・カナマイシン系のアルベカシン ・抗結核薬	I : きわめて 高度に重要	ある特定の人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も の

・カナマイシン系の耐性菌抵抗性を改良したもの（アルベカシンを除く）、ゲンタマイシン・シソマイシン系及びストレプトマイシン系に属するもの	Ⅱ：高度に重要	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場合
・アストロマイシン系、フラジオマイシン系及びカナマイシン系の天然型に属するもの	Ⅲ：重要	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もの

1
2 **【事務局】**

3 「抗結核薬」にストレプトマイシンとジヒドロストレプトマイシンが含まれるため、ラ
4 ンクⅠに抗結核薬を記載してあります。

5
6 国内では人の臨床現場において、アルベカシンは抗 MRSA 薬として肺炎や皮膚軟部組
7 織感染症の治療に用いられている。ゲンタマイシンは黄色ブドウ球菌や腸球菌による感染
8 性心内膜炎、*S. agalactiae*による新生児の肺炎、大腸菌による新生児期の上部尿路感染症
9 の治療にバンコマイシンやβ-ラクタム剤との併用で使用され、ブルセラ症及び野兔病にも
10 使用される。アミカシン、トブラマイシンは緑膿菌による敗血症、肺炎の治療に使用され
11 る。アミカシン、ゲンタマイシン及びトブラマイシンは大腸菌、プロテウス及び *K.*
12 *pneumoniae*による院内肺炎の第二選択薬として使用される。ストレプトマイシンは我が
13 国では結核の標準的な化学療法において一次抗結核薬として使用されており、また、感染
14 性心内膜炎、レプトスピラ感染症、ブルセラ症、野兔病の治療薬として使用され、ペスト
15 の治療薬として保険が適用されている。また、結核の標準的な化学療法に抗結核薬とともに
16 にストレプトマイシンが使用される。さらに、ストレプトマイシン、アミカシン、カナマ
17 イシンは非結核性抗酸菌症の治療薬の一つとされ、ている。スペクチノマイシンは淋菌感
18 染症の第二選択薬として使用されている。【農水報告書】[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] [NIID]
19 (参照 2、73、74) **荒川専門委員指摘**

20
21 **7. ハザードの特定に係る検討**

22 「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
23 価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）の別紙 1 に従い、ハザードの特定を
24 検討した。

25
26 **（1）発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌**

27 **① 黄色ブドウ球菌 (P)**

28 黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こすほか、人や動物の化膿性疾患の主要な原因菌
29 であり、膿痂疹、せつ、よう、毛囊炎等の皮膚・軟部組織感染症、毒素性ショック症候群
30 (TSS)、敗血症、心内膜炎、肺炎、骨髄炎等に加え、種々の院内感染症等の原因となる。
31 (参照) [坂崎_食水系感染症_2000 p460, 463] [久恒_2013_感染症内科] (参照 75、76)黄色ブドウ球菌は、
32 国内において牛・馬・豚・鶏に対して承認されているアミノグリコシドを有効成分とする
33 動物用医薬品の適用菌種である。JVARM によると牛・豚・鶏でアミノグリコシド耐性の
34 黄色ブドウ球菌が確認されている。

1 ブドウ球菌食中毒は、黄色ブドウ球菌が食品中で増殖する時に産生するエンテロトキシンを、食品と共に摂取することによって起こる毒素型食中毒である。[NIID HP] (参照77)家畜
2 を含む哺乳類、鳥類にも広く分布しており、とさつ・解体時に食鳥肉などを汚染する機会
3 は高い。このほか、本菌は重要な牛乳房炎起因菌でもあり、生乳の黄色ブドウ球菌汚染源
4 となる。その汚染率は、各種食肉、魚介類、生乳等で高い。[食中毒予防必携P64・65] (参照78)
5 家畜との関連性が疑われる認められる人のMRSA感染症としてはLA-MRSA CC398に
6 よる感染症があり、最近、国内においても最近感染事例が報告がされている。
7 [Nakaminami_Emerg Infect Dis_2020] [Nakaminami_Jpn J Infect Dis_2020] [Koyama_J Infect
8 Chemother_2015] (参照 79~81)家畜においても、国内の豚の鼻腔又は皮膚のスワブから LA-
9 MRSA ST398 株が分離されており、(参照)[Sasaki_2020_JVMS] [Sasaki_2021_JVMS] (参照 22、
10 82)国内の市販食肉等からも MRSA を含む黄色ブドウ球菌が検出されているが、MRSA の
11 検出率は低い。[食安委_TC 系評価書] (参照 83) 前述の人の症例由来株は白血球溶解毒
12 素 (Panton-Valentine leukocidin : PVL) を保有するが[Nakaminami_Jpn J Infect
13 Dis_2020] [Koyama_J Infect Chemother_2015] (参照 80、81)、国内の豚から分離された
14 MRSA ST398 では PVL 陰性である。[Sasaki_2020_JVMS] [Sasaki_2021_JVMS] (参照
15 22、82) く、食品から分離される黄色ブドウ球菌及び MRSA は主に人由来の汚染と考え
16 られている。[食安委_TC 系評価書] (参照 83) 浅井専門委員及び小西専門委員指摘 一方で、海外
17 では LA-MRSA CC398 の人への感染が多数報告されており。[Witte_Emerg Infect Dis_2007]
18 [Aspiroz_Emerg Infect Dis_2010] (参照 84、85)、食肉を介した人への感染の感染への関与を示唆
19 するものもある。(参照)[Deiters_2015_Int J Med Microbiol] [Larsen_2016_Clin Infect Dis] (参照 86、
20 87) 小西専門委員指摘
21 人が黄色ブドウ球菌に感染し、心内膜炎となった場合、アミノグリコシドを治療薬とし
22 て他の抗菌薬と併用して使用する。また、アミノグリコシドは、国内で使用可能な抗 MRSA
23 薬としても知られている。人の黄色ブドウ球菌感染症の治療にはβ-ラクタム系薬剤を使用
24 するほか、ミノサイクリン、バンコマイシン、グリンドマイシン薬剤等が使用され、β-ラ
25 クタム系が無効の場合は MRSA 感染が疑われる。 [JAID/JSC_感染症ガイド_2019] (参照
26 73)MRSA 感染症に対して抗菌薬を選択する場合は、バンコマイシン及びテイコプラニン、
27 アルベカシン、リネゾリド及び、テジゾリド及びダプトマイシンの4系統6薬品である。
28 成人の院内肺炎において、MRSA が原因菌となる場合は、第2選択薬としてアルベカシン、
29 ST 合剤又はクリンダマイシンを選択することがある。小児や新生児の MRSA による肺炎
30 ではバンコマイシン、テイコプラニン又はアルベカシン (小児ではリネゾリドも選択薬の
31 一つ) が使用される。また、皮膚軟部組織感染症において、MRSA が原因菌となり重症例
32 となる場合は、バンコマイシン、リネゾリド又はダプトマイシンの投与が第1選択となる。
33 第2選択として、アルベカシン又はテイコプラニンが使用される。 [JAID/JSC_MRSA_GL_2019]
34 [JAID/JSC 感染症治療ガイド2019] (参照 73、88)
35
36

【事務局】

37 発生とばく露について A になることはある程度推察できますが、影響に関しては、以下
38 の観点から A とすべきか B とすべきか判断がつきませんでした。
39

1 ・アミノグリコシドは治療に使用するが、併用である。
2 ・MRSA の治療薬でもあるが、アルベカシンは第二次選択薬である。
3 影響を A とすべきでしょうか。

4
5 【荒川専門委員、木村専門委員、池専門参考人】
6 机上配布資料 5 参照。

7 8 ② 大腸菌

9 大腸菌は、国内において牛・馬・豚・鶏に対して承認されているアミノグリコシドを有
10 効成分とする動物用医薬品の適用菌種である。JVARM において、牛・豚・鶏の健康家畜
11 及び病畜由来大腸菌のアミノグリコシドに対する耐性が確認されており、その耐性率は動
12 物種及び薬剤によって違いがみられるが、例えば、健康鶏のカナマイシンの耐性率は上昇
13 の傾向が認められている。

14 大腸菌は、動物の腸管内常在菌の一つであるが、それらの中には病原因子を獲得し、動
15 物の糞便で汚染された環境（特に水）が感染源となり、人への下痢等を引き起こす場合が
16 ある惹起させるものも存在する。【食中毒予防必携 P98】(参照 78) **小西専門委員指摘** これら
17 は下痢原性大腸菌と呼ばれ、主に 5 種類（腸管病原性大腸菌（EPEC）・腸管侵入性大腸菌
18 （EIEC）・毒素原性大腸菌（ETEC）・腸管凝集性大腸菌（EAEC）・腸管出血性大腸菌）
19 に分類される。【NIID HP】(参照 89)動物の糞便を介して環境を汚染し、人の下痢等の感染源
20 となる場合がある。【食中毒予防必携 P99】(参照 78)特に我が国において問題となる腸管出血
21 性大腸菌は、ひき肉、レバー、ユッケなどの生肉あるいは加熱不十分であった焼き肉やハン
22 ンバーガーが原因食品になるケースが多い。【食中毒予防必携 P92】(参照 78)

23 アミノグリコシドが治療に用いられる主な大腸菌感染症としては、肺炎、腎盂腎炎及び
24 新生児期の上部尿路感染症が挙げられる。【JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019】(参照 73)また、新
25 生児への大腸菌の感染は重篤な、敗血症や髄膜炎を引き起こし、その初期治療として、ア
26 ンピシリン、ゲンタマイシンの併用が従来推奨されてきた。【感染症予防必携 P158】(参照 90)

27 腸管出血性大腸菌（EHEC **及び STEC**）感染症については抗菌薬治療の必要の有無につ
28 いて意見が分かれるところであり **小西専門委員指摘**、推奨は統一されていないが、投与す
29 る場合は、成人では第一選択としてキノロン、第二選択としてホスホマイシンが挙げられ
30 ている。小児ではホスホマイシンを発症 3 日以内に投与することとされており、いずれの
31 場合もアミノグリコシドは推奨薬ではない。【JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019】(参照 73)

32 成人の院内肺炎において、耐性菌のリスクがあり重症となっている場合は、タゾバクタ
33 ム/ピペラシン、イミペネム/シラスタチン、メロペネム、ドリペネム又はピアペネムに加え、
34 第一選択としてシプロフロキサシン、レボフロキサシン又はパズフロキサシン、第二選択
35 としてアミカシン、ゲンタマイシン又はトブラマイシンを投与する。【JAID/JSC 感染症治療ガ
36 イド 2019】(参照 73)また、腎盂腎炎において、経口治療開始時にのみシタフロキサシン、ア
37 ミカシン、パズフロキサシン又はレボフロキサシンの点滴静注が推奨されている。新生児
38 期の上部尿路感染症において、初期の治療ではアンピシリン及びゲンタマイシンの併用が
39 第一選択となる。また、原発巣及び原因菌が判明した後ではアンピシリン、セフトラジウム、

1 セフォゾプラム、フロモキシセフ、アズトレオナム、アミカシン及びバンコマイシンのい
2 ずれかを投与する。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 73)

3

4 【事務局】

5 こちら、発生とばく露について A になることはある程度推察できますが、影響に関し
6 ては、以下の観点から A とすべきか B とすべきか判断が付きませんでした。

7 ・アミノグリコシドの使用は、腸管出血性大腸菌の感染症には推奨されていない。

8 ・使用するの、心内膜炎・肺炎・尿路感染症であり、食品を介した感染に該当するの
9 事務局では判断がつかない。

10 ・いずれも第一選択薬と明記されていない又は併用としての使用である。

11 影響を A とすべきでしょうか。

12 ST の評価の際に、尿路感染症の原因となる大腸菌をハザードとして特定した経緯がござ
13 いますことを申し添えます。

14

15 【荒川専門委員、小西専門委員、池専門参考人】

16 机上配布資料 5 参照。

17 ③ 腸球菌

18 腸球菌は、国内で承認されているアミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の適
19 用菌種として明記はされていないが、家畜の腸管内に常在し、乳房炎の原因菌の一種とし
20 て知られている。JVARM において、牛・豚・鶏の健康家畜由来腸球菌のアミノグリコシ
21 ドに対する耐性が確認されており、その耐性率は動物種及び薬剤によって違いがみられる
22 が、例えば、鶏由来株の KM 耐性率は 40%以上と高く、また上昇の傾向が認められてい
23 る。

24 市販食肉よりアミノグリコシド耐性の腸球菌が検出されている。

25 腸球菌を原因とする感染症には、感染性心内膜炎や新生児の肺炎が挙げられる。

26 [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 73) 感染性心内膜炎が疑われる場合、アンピシリンに加
27 えてゲンタマイシン又はセフトリアキソンの併用を行う。なお、患者にβ-ラクタム系薬剤
28 のアレルギーが確認された場合や原因菌が *E. faecium* に特定されている場合は、バンコマ
29 イシン及びゲンタマイシンの併用を行う。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, pp48-49] (参照 73) 新
30 生児肺炎の場合は、アンピシリン又はバンコマイシンを投与する。なお、アンピシリンを
31 投与する場合は、ゲンタマイシン又はアミカシンを併用することがある。[JAID/JSC 感染症
32 治療ガイド 2019, pp149] (参照 73)

33

34 【事務局】

35 腸球菌は、NIID、WHO、FDA 等主要サイトにおいて食中毒菌として紹介はされてお
36 りません。食品を介して人に感染をする菌とすることに違和感はありませんか？

37 なお、腸球菌については、過去に 1 件（バージニアマイシン）ハザードとして特定され
38 ており、過去には感染するものをして特定されていたと考えられるため、とりあえず、ば
39 く露を「A」としてあります。

1
2 **【事務局】**

3 影響に関しては、以下の観点から A とすべきか B とすべきか判断がつきませんでした。
4 ・使用するのは、心内膜炎・肺炎であり、食品を介した感染に該当するのか事務局では判
5 断がつかない。

6 ・いずれも併用としての使用である。

7 影響を A とすべきでしょうか。

8
9 【荒川専門委員、木村専門委員、小西専門委員、池専門参考人】

10 机上配布資料5参照。

11
12 (2) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、それぞれ A 又は B のいずれかとなった細
13 菌

14 ① クレブシエラ

15 乳房炎の原因菌であり、国内において承認されているアミノグリコシドを有効成分とする
16 動物用医薬品の適用菌種。自然界に多く存在し、人の口腔内や消化管などにも常在して
17 いる。日和見感染菌の一種であり、生乳から分離されることもあるが、食品を介した感染
18 の報告は少ないが主とは言えない。クレブシエラによる肺炎において、耐性菌の可能性が
19 あり、かつ重症の場合には、カルバペネム系並びにタゾバクタム/ピペラシンに加えて、キ
20 ノロン又はアミノグリコシドを投与することとされている。しかし、近年、カルバペネム
21 系を含む多くの抗菌薬に多剤耐性を獲得した株やそれらによる難治性の感染症の事例が多
22 くの国々から報告されるようになり、CRE 感染症としてその動向が国際的に警戒されて
23 いる。荒川専門委員指摘

24
25 ② エルシニア

26 豚が保菌しており、1976 年には豚腸内容由来のアミノグリコシド耐性エルシニア菌が
27 確認されている。主に汚染された生の豚肉又は豚肉から二次的に汚染された食品を摂取し
28 て感染すると考えられている。エルシニアによる人の腸管感染症は自然治癒することが多
29 く、治療に抗菌薬を使用しなくても概ね予後は良好であることが多い。しかし、エルシ
30 ニアによる敗血症や髄膜炎などの重篤な感染症では、アミノグリコシド系、ドキシサイク
31 リン、フルオロキノロン系、S T 合剤などの使用が有用であると CDC は指摘している。

32 荒川専門委員指摘

33
34 **【事務局】**

35 エルシニアに関して、日本では通常治療に抗菌薬をしないようです。ですが、米国 CDC
36 において、重篤な症状や合併症にある場合にアミノグリコシドの使用が有用とされていま
37 す。B とすべきか C とすべきか事務局で判断がつきませんでした。B と C どちらがより適
38 切でしょう。なお、C とした場合は、上記②の記載は削除させていただきます。

1 **【荒川専門委員】**

2 エルシニア腸炎や敗血症の場合の第一選択薬は、我が国では、経口薬ではセフトレン・
3 ピボキシル、注射薬ではレボフロキサシンやシプロフロキサシンが使用されることが多い
4 ようですが、第二選択薬としてもアミノグリコシドは推奨されていないと思います。しか
5 し、米国 CDC がアミノグリコシドの使用が有用としているのであれば、B としておいて
6 も問題は少ないように思います。

7
8 (3) 国内で畜産食品を介した食中毒の起因菌として報告されることが多い細菌

9 ① カンピロバクター

10 カンピロバクターは牛に繁殖障害を起こすが、下痢や関節炎は主症状ではなく、国内で
11 承認されているアミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の適用菌種とは言いがた
12 い。ただし、JVARM によると、アミノグリコシド耐性のカンピロバクターが確認されて
13 いる。代表的な食中毒菌であるが、一般に治療にアミノグリコシドは用いられず、マクロ
14 ライド系（クラリスロマイシン及びアジスロマイシン）が第一選択薬。

15
16 ② サルモネラ

17 アミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の有効菌種。JVARM によるとアミノ
18 グリコシド耐性のサルモネラが確認されている。代表的な食中毒菌であるが、一般的に治
19 療にアミノグリコシドは用いられず、フルオロキノロン（レボフロキサシン及びシフロブ
20 ロキサシン）が第一選択薬となり、第二選択薬としては第3世代セファロsporin系（セ
21 フトリアキソン）及びマクロライド系（アジスロマイシン）がある。

22
23 **【池専門参考人】**

24 アジスロマイシンは、日本では適応菌種でないと思います。確認して下さい。

25
26 (3) 耐性遺伝子の伝達の検討

27 *acc*、*ant* や *aph* といったアミノグリコシド耐性に関与する獲得遺伝子が複数知られて
28 おり、それらは、トランスポゾン、~~インテグロン~~及びプラスミド等の可動性遺伝因子上に
29 存在するインテグロン上に頻繁に認められている。このため、これらの耐性遺伝子が、人
30 の腸管内常在菌に伝達される可能性がある。**荒川専門委員指摘**

31 アミノグリコシドを動物用医薬品として使用した場合に選択され、食品を介して人の腸
32 管内に到達し、耐性遺伝子を人の腸管内常在菌に伝達しうるものとして、カンピロバクテ
33 ー、腸球菌、大腸菌、サルモネラ、黄色ブドウ球菌が考えられた。

34 一般的に、常在菌の病原性は非常に弱く感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えら
35 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
36 抵抗力が低下した患者では、腸内細菌に感染すると予後の悪化を招くことがあるため、医
37 療現場では警戒されている。腸内細菌のうち、腸球菌、大腸菌及び黄色ブドウ球菌による
38 感染症には、アミノグリコシドを使用するため、これらに耐性遺伝子が伝達され、耐性が
39 付与されると、治療効果が減弱する可能性があることにことに留意が必要である。

1
2 **【事務局】**

3
4 1. 考え方

5 耐性遺伝子の存在が確認されており、それが可動性の遺伝因子に乗っている以上、人の
6 腸内細菌への伝達の可能性については検討しておくべきだと考え、項目を立てました。

7 ドナーですが、遺伝子を人の腸内で渡すためには、畜産現場で選択され、食品を介して
8 腸内まで到達する必要があります。この意味で、発生とばく露が双方 A となっているもの
9 を選びました。

10 また、レピシエントですが、耐性を獲得して問題となるのは、影響が「A」となる細菌で
11 す。「A」となった細菌のうち腸内に常在していると考えられるのは、腸球菌、大腸菌、黄
12 色ブドウ球菌であり、これらに耐性遺伝子が伝達された場合に注意が必要と記載してあり
13 ます。

14 ほかに「A」となるものとして、緑膿菌、ブルセラ、野兔病の病原体、レプトスピラ、結
15 核菌、ペスト菌があります。緑膿菌は、ばく露が「C」となり食品を介して人に感染をしま
16 せんので、耐性遺伝子を人の腸内細菌に渡すことができません。このため、対象外として
17 おります。残りは、腸内常在の菌ではないとして記載しておりません。

18 このアプローチで問題ないかご検討をお願いします。

19
20 **【荒川専門委員】**

21 緑膿菌やその仲間の菌は、限局的な乳腺炎を持つウシ由来の乳に混入したり、野菜類の
22 葉などに付着していて、牛乳は生では飲まず殺菌してから飲みますが、特に野菜類は生で
23 食べることも多く、その場合ヒトの消化管に入る可能性はあります。正常な胃の場合は酸
24 性度が高いので、緑膿菌が胃を通過して腸、特に大腸までどの程度到達できるかは定か
25 ではありませんが、胃酸などの低下がある患者では、大腸まで届き、大腸内に一定期間定着
26 する可能性は否定できません。野菜類の細菌汚染の背景には家畜等の糞便に由来する肥料
27 や家畜の糞尿により汚染された栽培用水に由来する野菜類の間接的汚染も一定程度あるの
28 ではと想定されるため、実態が不明ということで緑膿菌のばく露を「C」としてしまうと、
29 過小評価になってしまうのではと思います。

30 また、たしかに、ブルセラ、野兔病菌、レプトスピラ、結核菌、ペスト菌は健常者の腸
31 管内の常在菌では無いですが、ブルセラなどは家畜が無症状で保菌している場合もあると
32 理解していますので、食品を介して、いったんヒトの腸内に入れば、発症はしなくても一
33 定期間定着する「通過菌」になりその人の健康状態により発症する可能性もあるため、そ
34 の点をどのように評価するか、検討は必要と思います。

35
36 2. ハザードの特定について

37 今まで WG では薬剤耐性決定因子をハザードとして特定したことはございません。評価
38 指針においても、特定をする場合の条件は明確に記載されておりません。

1 今回もハザードとして特定はしておりませんが、幸い決定因子の受け渡しがなされそう
2 な細菌がほぼハザードとしてリストアップされているため、今回は決定因子を特定しなく
3 ても耐性菌を特定することで十分リスク評価ができるのではないかと考えているところ
4 です。

5
6 **【荒川専門委員】**

7 たしかに、決定因子と細菌の組み合わせを考えると多種多様になってしまうので、ヒト
8 臨床で問題となる耐性菌をグループあるいは単体として特定してみてもどうかと考えま
9 す。

10 例えば、アミノグリコシド耐性腸内細菌科細菌やホスホマイシン耐性大腸菌などです。

11 **(4) 交差耐性[及び共耐性]の検討**

12 アミノグリコシドは、アミノシクリトールであるスペクチノマイシンと交差耐性を
13 示す。スペクチノマイシンは人の淋菌感染症の第二次選択薬であるが、淋菌及びその
14 アミノグリコシド耐性遺伝子の人以外の感染源からの伝播はないと考えられる。

15 アミノグリコシド耐性獲得遺伝子の一つである acc(6')-Ib-cr 遺伝子はアミノグリ
16 コシドに加えてフルオロキノロンであるシプロフロキサシン及びノルフロキサシンを
17 基質とするため、当該遺伝子の獲得によって低度のフルオロキノロン耐性も付与され、
18 さらに耐性が高度化する可能性がある。また、国内において鶏由来の大腸菌から
19 acc(6')-Ib-cr 遺伝子が検出されたとの報告がある。[Kawanishi 2013 JVMS] **浅井**
20 **専門委員指摘**フルオロキノロン系抗菌性物質は、人のサルモネラ感染症、コレラ、細
21 菌性赤痢等の第一選択薬である。[また、賛否両論あり統一見解は得られていないもの
22 の、腸管出血性大腸菌に対しても使用される。]

23 動物用医薬品としてアミノグリコシドを使用することにより、アミノグリコシド耐
24 性菌が選択され、食品を介してそれが感染をした場合に、交差耐性によってフルオロ
25 キノロン系抗菌性物質による治療が困難となる可能性がある疾病は、サルモネラ感染
26 症 (P) [及び大腸菌感染症 (P)] と考えた。

27
28 **【事務局】**

29 交差耐性は、アミノグリコシドについて発生とばく露が「A」の細菌であり、影響はフル
30 オロキノロン又はアミノシクリトールが第一選択薬とされる感染症の原因菌を選択しまし
31 た。そもそも発生及びばく露が「A」となるものが、大腸菌・腸球菌・黄色ブドウ球菌の
32 他、カンピロバクター及びサルモネラしかございません。

33 これを考慮すると問題となるのはサルモネラ菌となります。

34 なお、大腸菌については、抗菌薬を用いた治療について賛否両論あるとされていると
35 ころ、記載がすべきか判断がつかなかったため、括弧書きにしてあります。

36 このアプローチで問題がないかご検討をお願いします。

37
38 **【荒川専門委員】**

39 たしかに EHEC については、β-ラクタム薬などの菌の細胞を破壊する抗菌薬も含め抗

1 菌薬の投与は、ベロ毒素やエンドトキシンの放出による悪影響が強く出るとされ、推奨さ
2 れていません。しかし EPEC や EIEC、ETEC などによる腸炎では、対症療法が基本です
3 が重症例では抗菌薬の投与が必要になる場合もあると理解していますので、その点をどう、
4 評価書に盛り込むか盛り込まないのかの検討が必要と思います。

5
6 また、共耐性については以下の例が確認されている。

- 7 • 腸内細菌科細菌において、ESBL 遺伝子とアミノグリコシド耐性遺伝子がプラ
8 スミド上に共存している。
- 9 • サルモネラにおいて、アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイ
10 シン、スルホンアミド及びテトラサイクリンに対する耐性が高頻度に認められ
11 る。また、プラスミド上に第3世代セファロスポリン及びフルオロキノロン耐
12 性遺伝子とアミノグリコシド耐性遺伝子の共存が認められる。
- 13 • カンピロバクターにおいて、マクロライド、テトラサイクリン及びアミノグリ
14 コシド耐性遺伝子が可動性遺伝因子上に共存している。

15 リスク評価に際しては、上記を留意することとする。
16

17 【事務局】

18 共耐性については、不明瞭なことも多く、現状可能な範囲で考慮をすることとされてい
19 るところです。考え方が明確になっていおらず、ハザードの特定にどのように考え方を組
20 み込むのか手続きも明確になっていないことから、ハザードの特定の部分に記載を含める
21 必要はないかもしれません。

22 共耐性については、次回以降に審議予定のリスク評価において、必要に応じてリスクを
23 増減する要素として記載してはいかがでしょうか。

24 ただし、カンピロバクターについては、ハザードとして特定されない可能性もあるため、
25 共耐性について記載する場所を確保するという意味で、この部分に記載することは可能か
26 と考えているところです。

27 共耐性の取り扱いにつき、ご意見があればお願いいたします。
28

29 【浅井専門委員】

30 導入鶏においても、第3世代セファロスポリンやアミノグリコシドとの共耐性が報告さ
31 れています。

32 【荒川専門委員】

33 共耐性については、例えば、上の（ ）内に記述されたように、ESBL の遺伝子とアミ
34 ノグリコシド耐性遺伝子を同時に媒介しているプラスミドを保有している大腸菌の感染症
35 例にセフトフルやセフキノムを使用することで、アミノグルコシドを使用しなくても
36 アミノグリコシド耐性菌が選択されてしまうという現象が起きますので、（ ）内のよう
37 な記述は残す価値が高いと思います。
38
39

1 **8. ハザードの特定**

2 ハザードとして特定される細菌は、アミノグリコシドを牛、馬、豚又は鶏に使用するこ
3 とにより選択される薬剤耐性菌であり、人が家畜由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌
4 に起因する感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する
5 可能性がある感染症の原因菌である。

6 7. の検討の結果、リスク評価すべきハザードとして、牛、豚、鶏及び馬に対してアミ
7 ノグリコシドを使用した結果として選択されるアミノグリコシド耐性黄色ブドウ球菌 (P)、
8 大腸菌 (P) 及び腸球菌 (P) 並びにフルオロキノロン系抗菌性物質の交差耐性を考慮しサ
9 ルモネラ菌 (P) を特定した。

10

11 **【事務局】**

12 畜種毎にハザードを特定することも考えましたが、発生・ばく露・影響において考慮すべ
13 き細菌がほとんど共通しており、事務局において7. を検討した結果、同じハザードを特
14 定する案になりました。(馬はデータが少ないためほかの動物の情報より推察をしていま
15 す。)

16 このため、すべての畜種に共通したハザードを特定しております。

17 畜種に応じたハザードを特定すべき等、ご意見がございましたらお願いします。

18

19 **【荒川専門委員】**

20 畜種特異的なハザードがあれば、特定する作業は必要と思います。例としては、ウシと
21 EHEC などです。

22 なお、この評価書にはリステリアは記述されていませんが、リステリアはブタやウシで
23 最大、0.5-2%程度保菌されていると言われていて、リステリアによるヒトの重症腸炎では、
24 アンピシリンとアミノグリコシドの併用療法が行われる場合もありますが、今回、ハザー
25 ドに選定しなかった理由は何でしたでしょうか。

26

27

28

1 <参照>

- 2 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健
3 康影響評価に関する評価指針. 2004.
- 4 2 農林水産省. 令和2年度生産資材安全確保対策委託事業(アミノグリコシド系抗菌剤に
5 関する情報整備事業)事業報告書. 2021. (非公表).
- 6 3 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第54章 アミノグリコシド. In, グ
7 ッドマン・ギルマン薬理書[下]. 第12版, 廣川書店, 2013. p. 1939-60.
- 8 4 Veyssier P and Bryskier A. Aminocyclitol Aminoglycosides. In Bryskier A(ed.),
9 Antimicrobial Agents. ASM Press, Washington, DC. 2005. p. 453-69.
- 10 5 Ramirez M S and Tolmasky M E. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist
11 Updat 2010. 13: 151-71.
- 12 6 KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/>.(accessed 2022-6-1)
- 13 7 PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.(accessed 2022-6-1)
- 14 8 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.
15 <https://www.vm.nval.go.jp/>.(accessed 2022-6-1)
- 16 9 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.
17 <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.(accessed 2022-6-1)
- 18 10 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 スペクチノマイシン 2017.
- 19 11 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
20 関する基本的な考え方. 2013.
- 21 12 農林水産省 動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年
22 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(2011～
23 2019年度).
- 24 13 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance
25 (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision
26 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>. (accessed 2022-6-1)
- 27 14 FDA/CVM. Guidance for Industry #152. Evaluating the Safety of Antimicrobial New
28 Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human
29 Health Concern. 2003.
- 30 15 FDA/CVM. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs
31 According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for
32 Antimicrobial New Animal Drugs. 2020.
- 33 16 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union. 2019.
- 34 17 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR(ASTAG). Importance
35 Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and Animal Health in
36 Australia, Version 1.0. (2018).
- 37 18 二宮幾代治. 動物の抗生物質. 第6章 アミノグリコシド系抗生物質. 養賢堂. 1987.
- 38 19 Krause K M, Serio A W, Kane T R, and Connolly L E. Aminoglycosides: An
39 Overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016. 6.
- 40 20 Serio A W, Keepers T, Andrews L, and Krause K M. Aminoglycoside Revival:

- 1 Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing
2 Rejuvenation. *EcoSal Plus* 2018. 8.
- 3 21 EMA. Reflection paper on use of aminoglycosides in animals in the European Union:
4 development of resistance and impact on human and animal health. 2018.
- 5 22 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al. Antimicrobial
6 resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef
7 cattle. *Jpn J Infect Dis* 2012. 65: 117-21.
- 8 23 中谷幸穂, 大谷研文, 岡村真吾. 山口県で過去 6 年間に分離された牛呼吸器病原菌の
9 薬剤感受性調査. *山口獣医学雑誌* 2009. 36: 61-65.
- 10 24 加藤敏英, 遠藤洋, 酒井淳一. 健康肥育牛の鼻汁から分離された *Mannheimia*
11 *haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum*
12 の薬剤感受性. *日本獣医師会雑誌* 2013. 66: 852-58.
- 13 25 堂本憲司, 浜田義雄, 久米常夫. 牛の乳房炎乳汁由来 *Staphylococcus aureus* の薬剤耐
14 性. *農林省家畜衛生試験場研究報告* 1976: p14-19.
- 15 26 酒見蓉子, 御園雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, 田村豊. 北海道石狩地域にお
16 ける牛乳房炎由来 *Escherichia coli* および *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性. *日本獣医師会*
17 *雑誌* 2010. 63: 215-18.
- 18 27 Saishu N, Ozaki H, and Murase T. CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-
19 producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from cases of bovine mastitis in Japan. *J*
20 *Vet Med Sci* 2014. 76: 1153-6.
- 21 28 大前憲一, 寺門誠致, 小山敬之, 小枝鉄雄, 畦地速見, 清水健. 動物由来緑膿菌の薬剤
22 感受性と血清型について. *日本獣医師会雑誌* 1974. 27: 386-90.
- 23 29 Ohnishi M, Sawada T, Hirose K, Sato R, Hayashimoto M, Hata E et al.
24 Antimicrobial susceptibilities and bacteriological characteristics of bovine
25 *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* isolates from mastitis. *Vet*
26 *Microbiol* 2011. 154: 202-7.
- 27 30 畦地速見, 小山敬之, 寺門誠致. 豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤に対す
28 る感受性. *日本獣医師会雑誌* 1973. 26: 75-79.
- 29 31 Shimizu M, Kuninori K, Inoue M, and Mitsuhashi S. Drug Resistance and R
30 Plasmids in *Bordetella bronchiseptica* Isolates from Pigs. *Microbiology and*
31 *Immunology* 1981. 25: 773-86.
- 32 32 樋口良平, 河合透, 種子野章, 寺門誠致. 1988 年度に豚から分離された *Bordetella*
33 *bronchiseptica* の薬剤感受性. *日本獣医師会雑誌* 1991. 44: 112-14.
- 34 33 東出義弘, 吉田孝司, 高橋勇, 清水幸, 澤田拓士. *Bordetella bronchiseptica* の Ofloxacin
35 および代表的な 15 種類の抗菌剤に対する感受性の比較. *日本獣医畜産大学研究報告*
36 2000. 49: 22-26.
- 37 34 Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, and Terashima T. Antibiotic Susceptibility of
38 *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* Isolates from Swine.
39 *The Japanese Journal of Veterinary Science* 1982. 44: 359-63.
- 40 35 Yamamoto J, Sakano T, and Shimizu M. Drug Resistance and R Plasmids in

- 1 Pasteurella multocida Isolates from Swine. Microbiology and Immunology 1990. 34:
2 715-21.
- 3 36 岩松茂, 向原要一, 沢田拓士. 1983 年~1986 年に豚から分離された *Pasteurella*
4 *multocida* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 478-81.
- 5 37 Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O et al. Drug-
6 susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine from 1987 to 1989. Nihon
7 Juigaku Zasshi 1990. 52: 399-402.
- 8 38 阪野哲也. 豚由来 *Pasteurella multocida* の薬剤感受性. 家畜抗菌会報 1990. 12: 24-29.
- 9 39 畦地速見, 中村久, 米沢昭一, 佐藤修司, 高橋勇, 鈴木勝夫. 各種病型由来豚丹毒菌株
10 の化学療法剤に対する感受性. 日本獣医師会雑誌 1971. 24: 92-97.
- 11 40 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Ohmae K, and Terakado N. Antibiotic
12 Resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Strains Isolated from Pigs with Acute
13 Septicemic Erysipelas. Jpn J Vet Sci 1984. 46: 921-23.
- 14 41 Takahashi T, Sawada T, Ohmae K, Terakado N, Muramatsu M, Seto K et al.
15 Antibiotic resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from pigs with chronic
16 swine erysipelas. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1984. 25: 385-86.
- 17 42 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Tamura Y, Fujisawa T, Benno Y et al.
18 Serotype, antimicrobial susceptibility, and pathogenicity of *Erysipelothrix*
19 *rhusiopathiae* isolates from tonsils of apparently healthy slaughter pigs. Journal of
20 Clinical Microbiology 1987. 25: 536-39.
- 21 43 岩松茂, 宮本修治, 高橋敏雄, 沢田拓士. 豚の関節炎およびリンパ節炎由来豚丹毒菌の
22 血清型, 病原性および薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1988. 41: 328-32.
- 23 44 宮尾陽子, 佃博之, 吉原雅子, 鈴木輝康, 木下正彦, 片岡辰雄, 他. と畜場における豚
24 丹毒の摘発状況と分離菌の血清型および薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1996. 49:
25 270-75.
- 26 45 宮尾陽子, 舟越康之, 高木裕, 神崎政子, 飯田孝, 内山万利子, 他. 最近 10 年間の東
27 京都芝浦食肉衛生検査所における豚丹毒の摘発状況, 分離菌の血清型および薬剤感受
28 性の特徴. 日本獣医師会雑誌 2006. 59: 409-15.
- 29 46 Ozawa M, Yamamoto K, Kojima A, Takagi M, and Takahashi T. Etiological and
30 biological characteristics of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated between 1994 and
31 2001 from pigs with swine erysipelas in Japan. J Vet Med Sci 2009. 71: 697-702.
- 32 47 農林水産省動物医薬品検査所. 野外流行株の薬剤耐性調査 (病畜由来細菌のモニタリン
33 グ) の結果 (平成 20~令和元年) . [https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html)
34 [2.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html).
- 35 48 Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial
36 susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with
37 edema disease in Japan. Microbiol Immunol 2003. 47: 57-61.
- 38 49 阿部伸司, 金井久. ブロイラー由来黄色ブドウ球菌の 18 主要抗菌剤に対する感受性.
39 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 104-07.
- 40 50 高橋勇, 吉田孝治, 本間義春, 斎藤江利子. *Haemophilus paragallinarum* の Ofloxacin

- 1 と既存の 15 薬剤に対する感受性の比較. 日本獣医師会雑誌 1990. 43: 187-90.
- 2 51 内田幸治, 原田良昭. 鶏由来ヘモフィルス・パラガリナラムの薬剤感受性. 家畜抗菌会
3 報 1988. 2: 20-27.
- 4 52 Ohnishi M, Okatani A T, Harada K, Sawada T, Marumo K, Murakami M et al.
5 Genetic characteristics of CTX-M-type extended-spectrum- β -lactamase (ESBL)-
6 producing enterobacteriaceae involved in mastitis cases on Japanese dairy farms,
7 2007 to 2011. J Clin Microbiol 2013. 51: 3117-22.
- 8 53 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
9 性 モ ニ タ リ ン グ 結 果 (平 成 24 ~ 令 和 元 年) .
10 https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html. (accessed 2022-6-1)
- 11 54 Statens Serum Institute N V I, National Food Institute. DANMAP 2015-2019. Web
12 Annex 2015-2019.
- 13 55 Lv L, Wan M, Wang C, Gao X, Yang Q, Partridge S R et al. Emergence of a Plasmid-
14 Encoded Resistance-Nodulation-Division Efflux Pump Conferring Resistance to
15 Multiple Drugs, Including Tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*. mBio 2020. 11.
- 16 56 Doi Y, Wachino J I, and Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance: The Emergence of
17 Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. Infect Dis Clin North Am 2016.
18 30: 523-37.
- 19 57 Wachino J and Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases
20 found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update.
21 Drug Resist Updat 2012. 15: 133-48.
- 22 58 Schwarz S, Fessler A T, Loncaric I, Wu C, Kadlec K, Wang Y et al. Antimicrobial
23 Resistance among Staphylococci of Animal Origin. Microbiol Spectr 2018. 6.
- 24 59 Torres C, Alonso C A, Ruiz-Ripa L, León-Sampedro R, Del Campo R, and Coque
25 T M. Antimicrobial Resistance in Enterococcus spp. of animal origin. Microbiol
26 Spectr 2018. 6.
- 27 60 Werner G, Coque T M, Franz C M A P, Grohmann E, Hegstad K, Jensen L et al.
28 Antibiotic resistant enterococci – Tales of a drug resistance gene trafficker.
29 International Journal of Medical Microbiology 2013. 303: 360-79.
- 30 61 Poirel L, Madec J Y, Lupo A, Schink A K, Kieffer N, Nordmann P et al. Antimicrobial
31 Resistance in *Escherichia coli*. Microbiol Spectr 2018. 6.
- 32 62 Shen Z, Wang Y, Zhang Q, and Shen J. Antimicrobial Resistance in *Campylobacter*
33 spp. Microbiol Spectr 2018. 6.
- 34 63 Potron A, Poirel L, and Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in
35 *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and
36 epidemiology. Int J Antimicrob Agents 2015. 45: 568-85.
- 37 64 Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents
38 Chemother 2005. 49: 479-87.
- 39 65 Shaw K J, Rather P N, Hare R S, and Miller G H. Molecular genetics of
40 aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-

- 1 modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993. 57: 138-63.
- 2 66 Ruppé É, Woerther P L, and Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in
3 Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015. 5: 61.
- 4 67 Mulvey MR, Boyd D A, Olson A B, Doublet B, and Cloeckaert A. The genetics of
5 *Salmonella* genomic island 1. *Microbes Infect* 2006. 8: 1915-22.
- 6 68 Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E et
7 al. CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail
8 meats in Phnom Penh, Cambodia. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 342-48.
- 9 69 Fang L X, Deng G H, Jiang Q, Cen D J, Yang R S, Feng Y Y et al. Clonal expansion
10 and horizontal transmission of epidemic F2:A1:B1 plasmids involved in co-spread of
11 *rmtB* with *qepA* and *bla*CTX-M-27 in extensively drug-resistant *Salmonella enterica*
12 serovar Indiana isolates. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 334-41.
- 13 70 Wang J, Wang Z Y, Wang Y, Sun F, Li W, Wu H et al. Emergence of 16S rRNA
14 Methylase Gene *rmtB* in *Salmonella Enterica* Serovar London and Evolution of
15 *RmtB*-Producing Plasmid Mediated by IS26. *Front Microbiol* 2021. 11: 604278.
- 16 71 Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J et al. Emergence of multidrug-
17 resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA
18 methylase. *Antimicrob Agents Chemother* 2014. 58: 5405-12.
- 19 72 食品安全委員会. 食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重
20 要度のランク付けについて. 2006 (2022年3月改正).
- 21 73 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 2019. ライフサイ
22 エンス出版 東京. 2019.
- 23 74 国立感染症研究所. ペストの病原体検査・診断マニュアル.
24 https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/plague_2011.pdf. (accessed 2022-6-1)
- 25 75 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.
- 26 76 久恒順三, 達川伸行, 佐藤祐介, 加藤文紀, 鹿山鎮男, 菅井基行. 黄色ブドウ球菌. 感
27 染症内科 2013. 1: 275-85.
- 28 77 国立感染症研究所. 感染症情報. 黄色ブドウ球菌食中毒とは.
29 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/511-aureus.html>. (accessed 2022-6-
30 1)
- 31 78 日本食品衛生協会. 食中毒予防必携. 日本食品衛生協会. 2007.
- 32 79 Nakaminami H, Kawasaki H, Takadama S, Kaneko H, Suzuki Y, Maruyama H
33 et al. Threat of dissemination, Panton-Valentine leukocidin-positive livestock-
34 associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) CC398 clone in
35 Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2020.
- 36 80 Nakaminami H, Hirai Y, Nishimura H, Takadama S, and Noguchi N. Arthritis
37 Caused by MRSA CC398 in a Patient without Animal Contact, Japan. *Emerg Infect*
38 *Dis* 2020. 26: 795-97.
- 39 81 Koyama H, Sanui M, Saga T, Harada S, Ishii Y, Tateda K et al. A fatal infection
40 caused by sequence type 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying

- 1 the Panton-Valentine leukocidin gene: A case report in Japan. *J Infect Chemother*
2 2015. 21: 541-3.
- 3 82 Sasaki Y, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M, Asai T et al. Isolation of
4 ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs at abattoirs in Tohoku
5 region, Japan. *J Vet Med Sci* 2020. 82: 1400-03.
- 6 83 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 テトラサイクリン 2019.
- 7 84 Witte W, Strommenger B, Stanek C, and Cuny C. Methicillin-resistant
8 *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg*
9 *Infect Dis* 2007. 13: 255-8.
- 10 85 Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte J J, Zarazaga M, and Torres C. Skin
11 lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis* 2010. 16: 157-9.
- 12 86 Deiters C, Gunnewig V, Friedrich A W, Mellmann A, and Kock R. Are cases of
13 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex (CC) 398 among humans
14 still livestock-associated? *Int J Med Microbiol* 2015. 305: 110-3.
- 15 87 Larsen J, Stegger M, Andersen P S, Petersen A, Larsen A R, Westh H et al. Evidence
16 for Human Adaptation and Foodborne Transmission of Livestock-Associated
17 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2016. 63: 1349-52.
- 18 88 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-2019 年改訂
19 版.
- 20 89 国立感染症研究所. 感染症情報. 下痢原性大腸菌感染症とは.
21 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/399-ecoli-intro.html>. (accessed 2022-
22 6-1)
- 23 90 岡部信彦, 岩本愛吉, 大西真, 西條政幸, 谷口清州, 野崎智義, 他. 感染症予防必携. 日
24 本公衆衛生協会. 2001.
- 25
- 26