

(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

【事務局】

第 40 回までに同意した修正：赤字

第 40 回以降に追加した修正：青字

なお、修辭上の修正についてコメントを頂戴した場合、読みやすさの向上のため、見え消しにせずに反映をしておりますのでご了承ください。

また、「腸内細菌科細菌」はすべて「腸内細菌目細菌」に修正してあります。**宿題**

令和 4 年（2022 年）10~~9~~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>	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	4
I. 評価の経緯及び範囲等	5
1. はじめに	5
2. 経緯	5
(1) 評価要請のあった動物用医薬品	5
(2) 評価の範囲	5
II. ハザードの特定に関する知見	5
1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等	5
(1) 名称、化学構造等	6
(2) 評価対象成分の系統	10
(3) 使用方法、規制等	12
(4) 使用状況	13
2. アミノグリコシドの海外における評価状況等	15
(1) 国際機関	15
(2) 米国	15
(3) 欧州	15
(4) 豪州	16
3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態	16
4. 抗菌活性	16
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	16
(2) 抗菌スペクトル	16
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	18
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	25
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	42
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）	44
(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	44
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性	45
(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	45
7. ハザードの特定に係る検討	47
8. ハザードの特定	56
<参照>	58

＜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
2022 年 9 月 9 日 第 40 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2022 年 10 月 27 日 第 41 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]

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

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 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人に伝播し、人が当該細菌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。[\[食安委_2004_評価指針\]](#) (参照 1)

2. 経緯

（1）評価要請のあった動物用医薬品

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（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。

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（以下「評価対象アミノグリコシド」という。）である。

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 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。

（2）評価の範囲

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」が介在する場合とした。

II. ハザード¹の特定に関する知見

1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等

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。

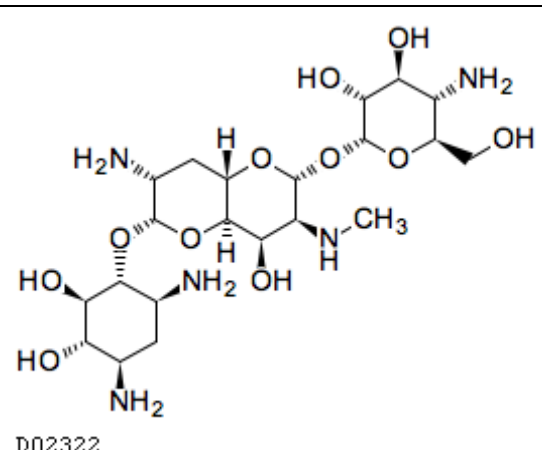
有し、4 種のグループ、①アミノシクリトールとしてストレプトチジンを含むストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシン等②4,5-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含むフラジオマイシン等、③4,6-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含むカナマイシン及びゲンタマイシン等、④アミノシクリトールを含むが、アミノ糖及びグリコシド結合をもたないスペクチノマイシンに分類される。また、アプラマイシンは、上記の4 グループに属さない一置換 2-デオキシストレプトタミンを含むアミノグリコシドである。[\[農水省報告書\]](#)[\[グッドマン・ギルマン薬理書\]](#)[\[Veyssier_2005_Antimicrobial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

(1) 名称、化学構造等

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 1-1～1-6 に示した。[\[農水報告書\]](#)[\[KEGG Drug Database\]](#)[\[PubChem\]](#) (参照 2、6、7)

1

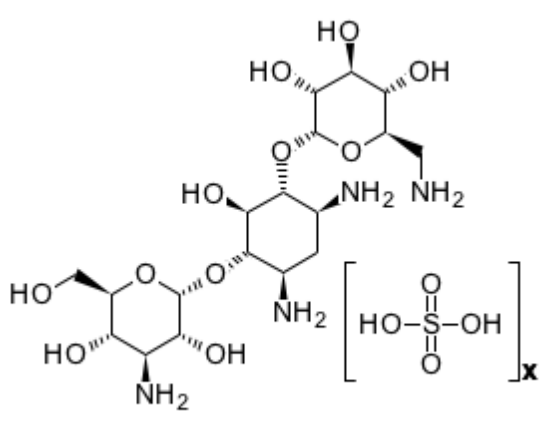
表 1-1 アプラマイシンの概要

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-dipyransyl] -2-deoxy-D-streptamine
CAS 番号	65710-07-8
分子式	C ₂₁ H ₄₁ N ₅ O ₁₁ · xH ₂ SO ₄
分子量	784.80
構造式	 D02322

2

3

表 1-2 カナマイシンの概要

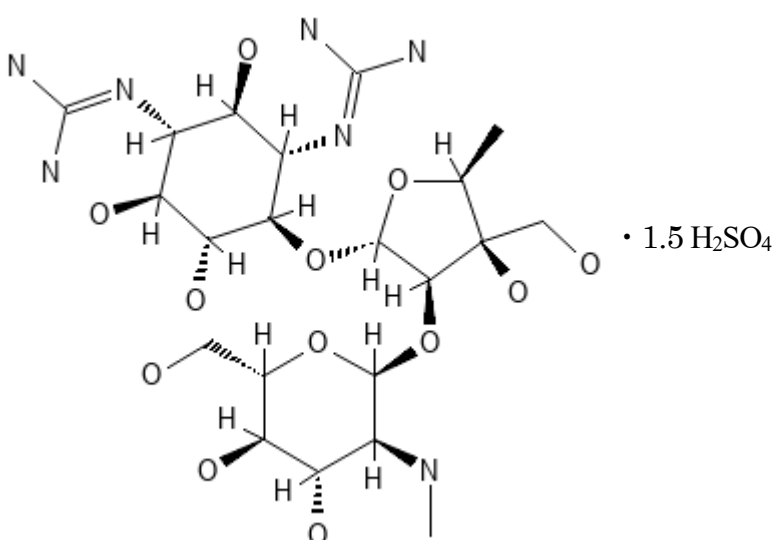
一般名	カナマイシン硫酸塩
化学名	3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate
CAS 番号	25389-94-0
分子式	C ₁₈ H ₃₆ N ₄ O ₁₁ · xH ₂ SO ₄
分子量	484.50
構造式	 D03262

4

5

1

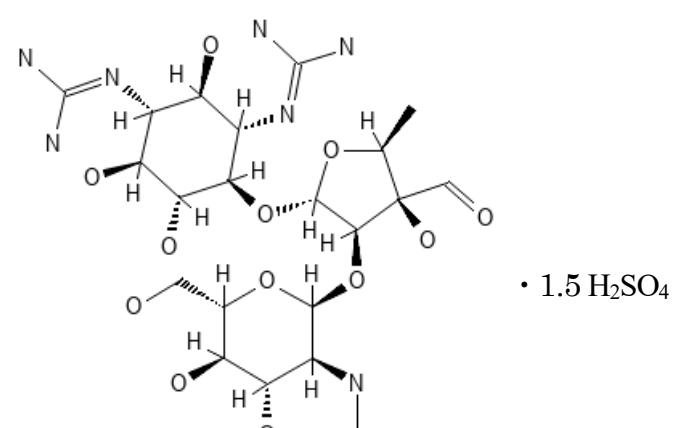
表 1-3 ジヒドロストレプトマイシンの概要

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	$C_{21}H_{41}N_7O_{12} \cdot 1.5H_2SO_4$ ($C_{21}H_{41}N_7O_{12}$) $\cdot 3H_2SO_4$
分子量	730.711461.42
構造式	

2

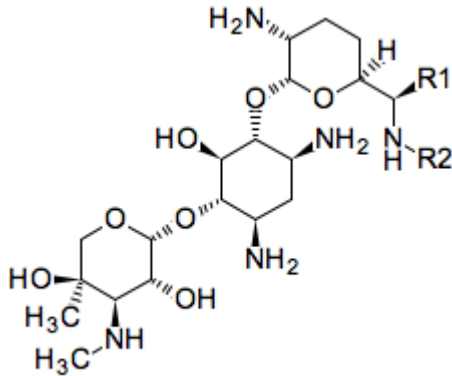
3

表 1-4 ストレプトマイシンの概要

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	$C_{21}H_{39}N_7O_{12} \cdot 1.5H_2SO_4$ ($C_{21}H_{39}N_7O_{12}$) $\cdot 3H_2SO_4$
分子量	728.694457.38
構造式	

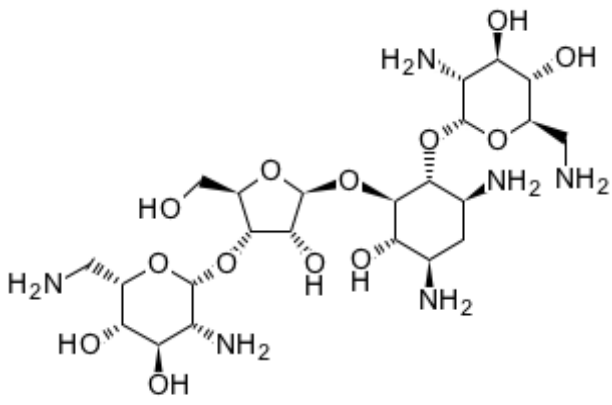
4

表 1-5 ゲンタマイシンの概要

一般名	ゲンタマイシン硫酸塩
化学名	ゲンタマイシン C₁ 硫酸塩 (6<i>R</i>)-2-Amino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methylamino-6-methyl-α-D-<i>erythro</i>-hexopyranosyl-(1$\rightarrow$4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1$\rightarrow$6)]-2-deoxy-Dstreptamine sulfate ゲンタマイシン C_{1a} 硫酸塩 2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-<i>erythro</i>-hexopyranosyl-(1$\rightarrow$4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1$\rightarrow$6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate ゲンタマイシン C₂ 硫酸塩 (6<i>R</i>)-2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methyl-α-D-<i>erythro</i>-hexopyranosyl-(1$\rightarrow$4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1$\rightarrow$6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate
CAS 番号	1405-41-0
分子式	ゲンタマイシン C₁ 硫酸塩 : C₂₁H₄₃N₅O₇ · xH₂SO₄ ゲンタマイシン C_{1a} 硫酸塩 : C₁₉H₃₉N₅O₇ · xH₂SO₄ ゲンタマイシン C₂ 硫酸塩 : C₂₀H₄₁N₅O₇ · xH₂SO₄
分子量	ゲンタマイシン C₁ : 477.59 (塩基部分、以下同じ) ゲンタマイシン C_{1a} : 449.54 ゲンタマイシン C₂ : 463.57
構造式	 C01918 ゲンタマイシン C₁ : R1 = CH₃, R2 = CH₃ ゲンタマイシン C_{1a} : R1 = H, R2 = H ゲンタマイシン C₂ : R1 = CH₃, R2 = H

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	フラジオマイシン B 硫酸塩 2,6-Diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy- β -L-idopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-ribofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-deoxy-D-streptamine trisulfate フラジオマイシン C 硫酸塩 2,6-Diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-ribofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-deoxy-D-streptamine trisulfate 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
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	 D05140 フラジオマイシン B

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)

(3) 使用方法、規制等

① 動物用医薬品の使用方法、規制等

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。）において、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等を規定している。

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ス】**(参照 2、8)

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			○										○	○			
カナマイシ	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			○	○		○							○	○			
ジヒドロストレプトマイシ	注射	○	○	○	○		○	○	○		○		○	○	○	○	○	○
PCG 配合剤	注射	○	○	○		○	○	○	○	○	○			○		○	○	
	注入	○					○	○	○					○		○	○	
フラジロマイシ OTC 配合剤	経口			○	○					○				○	○			
	経口	○		○										○	○			
PCG 配合剤	注入	○					○	○	○					○		○	○	

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。

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。

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、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、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義務付けられている。**【農水報告書】**(参照 2)

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「使用上の注意」は以下のとおりである。**【農水省報告】**(参照 2)

- 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おこなわないこと。
- ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。**【農水省_2013_慎重使用】**(参照 11)

(4) 使用状況

① 動物用医薬品販売量

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 12)

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売量（原末換算）（kg）

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
	フラジロマイシン	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	アプラマイシン	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
	フラジロマイシン	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	アプラマイシン	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
	フラジロマイシン	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⁾	アプラマイシン	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
	フラジロマイシン	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	アプラマイシン	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
	フラジロマイシン	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。
- 5

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（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合（0.3～0.6%；平均 0.4%）は大きく低下している。

2. アミノグリコシドの海外における評価状況等

（1）国際機関

① WHO

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を「Critically important antimicrobials」としており、その概要は以下のとおりである。
[AGISAR_2019] (参照 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む腸内細菌目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、多剤耐性結核及び多剤耐性腸内細菌目細菌感染症の唯一もしくは限られた治療薬である。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、耐性菌のために、数少ない代替薬の一つとなっている。

（2）米国

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、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染症の治療に用いられるとして、その重要度を 3 段階評価の 2 番目である「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 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、多剤耐性菌株を含むグラム陰性菌、ペスト菌及び野兎病菌による重篤な感染症の限定的な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。[FDA_2020] (参照 15)

（3）欧州

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、腸内細菌目細菌及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目細菌を原因菌とする心内膜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染症や腸内細菌目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

1 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、
2 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
3 ノグリコシドとの交差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
4 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
5 る。[\[EMA_2019\]](#) (参照 16)

7 (4) 豪州

8 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
9 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](#))、フラミ
10 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
11 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、
12 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
13 「High」に分類されている。[\[ASTAG_2018\]](#) (参照 17)

15 3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態

16 アミノグリコシドは、極性の高い陽イオン[化合物](#)であり、消化管からはほとんど吸収さ
17 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
18 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、
19 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。

20 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
21 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
22 される。

23 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
24 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
25 るが、動物種その他により相違がみられる。[\[グッドマン・ギルマン薬理書\]](#) [\[動物の抗生](#)
26 [物質\]](#) (参照3、18)

28 4. 抗菌活性

29 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

30 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
31 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
32 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
33 らず。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、
34 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
35 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、
36 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。
37 [\[Krause_2016_Cold Spring Harb Perspect Med\]](#) [\[Serio_2018_EcoSal Plus\]](#) (参照 19、20)

39 (2) 抗菌スペクトル

40 アミノグリコシドは、[酸素呼吸による酸化的リン酸化と電子伝達系によるエネルギーを](#)

利用し細菌の細胞質膜から菌体内に取り込まれる。そのため、緑膿菌等のブドウ糖非発酵好気性菌、通性嫌気性グラム陰性菌、ブドウ球菌、抗酸菌及びレプトスピラに対して抗菌作用を示す池専門参考人。他方、乳酸発酵菌のレンサ球菌、腸球菌や嫌気性細菌及び細胞内寄生菌に対する有効性は低い。一般に、腸球菌及びレンサ球菌は、細胞質膜壁の透過性が低いためアミノグリコシドに対してある程度の自然耐性を示すが、獲得耐性で高度耐性になる。また通性嫌気性菌においても感染巣において常に酸素呼吸が可能になるとは限らない。アミノグリコシドはほぼすべての細菌感染症治療でβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、ポリペプチド系抗菌性物質等と併用され、併用薬により最終的に細胞質膜の障害がおこりアミノグリコシドの透過性が亢進し、相乗効果が得られるとされている。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がる。 [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] [EMA_2018] (参照4) (参照21)

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] (参照2)

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)(μg/mL)				
		アッ・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	フラジロマイン
グラム陽性菌						
Staphylococcus aureus	209P	12.5	3.1	0.025	3.1	1.6
	ATCC 29213	2~8	1~4	0.025	3.1	-
Staphylococcus epidermidis	ATCC 14990	6.3	3.1	-	3.1	3.1
Micrococcus luteus	ATCC9341	25	6.3	-	3.1	3.1
Enterococcus faecalis	ATCC29212	-	16~64	4~12	-	-
Bacillus subtilis	ATCC6633	6.3	6.3	-	12.5	1.6
Bacillus cereus	ATCC1178	6.3	12.5	-	12.5	3.1
グラム陰性菌						
Actinobacillus pleuropneumoniae	ATCC27088	-	-	-	25	-
	ATCC27089	-	-	-	25	-
	ATCC27090	-	-	-	25	-
Avibacterium paragallinarum	221	-	3.13	-	1.56 ¹⁾	12.5
Bordetella bronchiseptica	ATCC4671	-	12.5	3.13	-	-
Campylobacter jejuni	ATCC33560	-	-	0.5~2	-	-
Escherichia coli	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
Avibacterium paragallinarum	221	-	3.13	-	1.56 ¹⁾	12.5
Klebsiella pneumoniae	ATCC27736	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1
	ATCC10031	-	-	0.2	-	-
Pasteurella	Kobe6	-	6.3	-	-	-

<i>multocida</i>	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

(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						

		2010		62	2~32	8	16	
		2011		52	2~>512	8	16	
	<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)
		2004	健康牛鼻汁	46	2~32	4	8	[加藤_2013_日獣会誌] (参照 24)
		2005		39	2~≥128	4	8	
		2006		50	1~8	4	8	
		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	[Ohnishi_2011_Vet Microbiol] (参照 29)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007~2008	健康牛	241	1~>128	2	4	[Sasaki_2012_Jpn 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	[Shimizu_1981_Microbiol Immunol] (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	[Shimizu_1982_Jpn J Vet Sci] (参照 34)
		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 rhusiopathiae</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 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 rhusiopathiae</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)
	<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)

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 7-4 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 rhusiopathiae</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_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	

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	[Shimizu_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

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

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の MIC を表 8-1 ～ 8-17 に示した。[動薬検_JVARM] (参照 47、53)

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、2014 年度以降上昇傾向がみられ、2016 年度は 43.7%、2018 年度は 43.9%となっている。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%、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%) (表 8-1 ～ 8-3)。

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: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は 20～40%となっている (表 8-4 ～ 8-6)。

カ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* とともに低く推移している。*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% 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 64.1～78.3%、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 ～ 8-10)。

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 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、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* が、63.1%を占めていた。次いで、*S. Infantis* (23.8%)、*S. Typhimurium* (6.0%) の順に多かった。*S. Schwarzengrund* 及び *S. Infantis* のゲンタマイシン、カナマイシン及びストレプトマイシンの耐性率は表 8-14 のとおり。

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、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率が 60%を超えていた (表 8-15、16、14、15)。

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 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

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)

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低いものの、豚で2.2%～14.3%となっていた（表8-17、1816、17）

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

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

MIC の単位は µg/mL。耐性のブレイクポイントは 64 µg/mL (CLSI2018: BP Resistant)。

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

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
肉用鶏	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
	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

MIC の単位は µg/mL。耐性のブレイクポイントは 16 µg/mL (CLSI2018: BP Resistant)。

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

MIC の単位は µg/mL。耐性のブレイクポイントは 32 µg/mL (Eucast ECOFF³ 2022)。

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

³ Epidemiological cut-off values

	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 $128 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

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 $32 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

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 $128 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

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	01
	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。

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~>128	$\leq$ 0.12~>128 8	0.5~>128	0.25~>128	0.5~>128	$\leq$ 0.12~>128	0.5~>128	1~>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	$\leq$ 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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

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(%)	-	-	-	-	-	-	-	-

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。

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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

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 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	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 2 \sim >128$	$\leq 2 \sim >128$
	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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

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 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	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

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
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112	117	107
	MIC 範囲	8~>64	1~>64	1~>64	4~>128	≤1~>128	4~>128	4~>128	4~128
	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

MIC の単位は µg/mL。耐性のブレイクポイントは 32 µg/mL (Eucast ECOFF 2022)。

表 8-1 4 鶏由来 *S. Schwarzengrund* 及び *S. Infantis* の耐性率

血清型	薬剤	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>S. Schwarzengrund</i>	GM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	66.7	80.0	81.8	96.7	91.3	86.3	82.4	87.5
	SM	66.7	48.0	47.3	13.3	42.0	15.0	27.0	6.9
<i>S. Infantis</i>	GM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	27.7	33.9	39.3	55.3	25.0	38.1	51.7	53.3
	SM	53.2	53.6	39.3	13.2	12.5	19.0	20.7	10.0

ブレイクポイントは GM 16 µg/mL、KM 64 µg/mL、SM 32 µg/mL。 (CLSI2018: BP Resistant (GM 及び KM)、Eucast ECOFF 2022 (SM))

表 8-1 5-1-4 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

MIC の単位は µg/mL。耐性のブレイクポイントは 16 µg/mL (CLSI2018: BP Resistant)。

表 8-~~16-4-5~~ 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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 8-~~17-4-6~~ 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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

表 8-~~18-4-7~~ 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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。耐性のブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

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

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* 対

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。
[\[DANMAP_2015-2019\]](#) (参照 54)

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%) のいずれにおいても低値であった (表 9-1)。

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られるが、比較的 low に推移した (表 9-2)。

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、2019 年度は 15.6% と上昇がみられた (表 9-3)。

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 9-4、表 9-5)。

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

MIC の単位は µg/mL。ブレイクポイントは ~~24~~ µg/mL。([Eucast ECOFF 2019](#))

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 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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは ~~3264~~ $\mu\text{g/mL}$ 。([Eucast ECOFF 2019](#))

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 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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは ~~24~~ $\mu\text{g/mL}$ 。([Eucast ECOFF 2019](#))

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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは ~~24~~ $\mu\text{g/mL}$ 。([Eucast ECOFF 2019](#))

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
	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

肉用鶏	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

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $48 \mu\text{g/mL}$ 。([Eucast ECOFF 2019](#))

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

(1) アミノグリコシドに対する耐性の基本的機序

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）によってアミノグリコシド耐性が生じる。

①修飾酵素による薬剤の不活化

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トランスフェラーゼ (aminoglycoside *N*-acetyltransferase; AAC)、リン酸転移酵素ホスホトランスフェラーゼ (aminoglycoside *O*-phosphotransferase; APH) 及びヌクレオチド転移酵素ヌクレオチジルトランスフェラーゼ (aminoglycoside *O*-nucleotidyltransferase; ANT) により生じる。これらの修飾酵素は、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低下させることで抗菌活性を失わせる。[[EMA_2018](#)] (参照 21)

②標的部位の変異・修飾

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 メチル転移酵素トランスフェラーゼは 16S rRNA のヌクレ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、アプラマイシン等のアミノグリコシドに対する耐性を付与する。16SrRNA メチル転移酵素トランスフェラーゼ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 2)

③薬剤の排出及び透過性の低下

a. 多剤排出ポンプ

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. aeruginosa*、*Acinetobacter baumannii* や *E. coli* 等で確認されており、MF 型、ABC 型、RND 型、SMR 型及び 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)

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)

b. 細胞膜透過性低下

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

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可能性がある。アミノグリコシドについても、ポーリンを介して拡散することが *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)

(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

アミノ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。
[Ramirez_2010_Drug Resist Updat] [Doi_2017_Infect Dis Clin North Am]
[Wachino_2012_Drug Resist Updat] [EMA_2018] [THE LANCET Vol 362 December 6, 2003](参照 5、21、56、5245、)7、

表 10 アミノグリコシド耐性に関与する獲得遺伝子 荒川専門委員、池専門参考人・事務局

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 <u>転移酵素</u> <u>トランス</u> <u>フェラー</u> <u>ゼ</u> AAC	<i>aac(1)</i>	未確認	<u>APRAPM</u> , 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, <u>SISO</u>	<i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i>
	<i>aac(3)-II</i>	P	DKB, GM, <u>KM</u> , NTL, SISO, TOB	<i>Actinobacillus</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i>
	<i>aac(3)-III</i>	Chr	<u>DKB</u> , FRM, GM, <u>KM</u> , <u>PRM</u> , <u>SISO</u> , NTL, TOB	<i>Pseudomonas</i>
	<i>aac(3)-IV</i>	P	<u>APRAPM</u> , FRM, GM, <u>(KM)</u> , NTL, <u>SISO</u> , TOB	<i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia</i>
	<i>aac(6')</i>	P/Tn/Int/Chr	<u>(AMK)</u> , <u>DKB</u> , GM, <u>KM</u> , <u>NTL</u> , <u>SISO</u> , <u>TOB</u>	<i>Acinetobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> ,

				<i>Klebsiella, Pseudomonas, Proteus, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Stenotrophomonas, Streptomyces, Vibrio</i>
	<u><i>aac(6)-Ie-aph(2)-Ia</i></u>  	P	AMK, DKB, GM, ISP, KM, NTL, TOB	<u><i>Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i></u>
<u>リン酸転移酵素ホスホトランスフェラーゼ</u> 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, ISP, 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, Shigella, Streptomyces, Vibrio</i>
	<i>aph(9)</i>	Chr	SPM	<i>Legionella</i>
<u>ヌクレオチド転移酵素ヌクレオチジルトランスフェラーゼ</u> ANT  <u>はAAD</u>	<i>ant(2'')</i>	P/Int	DKB, GM, KM, SISO, TOB	<i>Acinetobacter, Citrobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Pseudomonas, Salmonella</i>
	<i>ant(3'')</i>	P/Tn/Int/Chr	SM, SPM	<i>Acinetobacter, Aeromonas, Bacillus, Bordetella, Citrobacter, Corynebacterium, Enterobacter, Enterobacteriaceae, Escherichia, Klebsiella, Kluyvera,</i>

				<i>Morganella, Pasteurella, Pseudomonas, Salmonella, Vibrio, Yersinia</i>
	<i>ant(4')</i>	P/Tn	AMK, (DKB) , ISP, KM , 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 メ チル転移 酵素トラ ンスフェ ラーゼ	<i>armA</i>	P/Tn/Int	AMK, GM, ISP , KM, NTL , SISO , TOB	<i>Acinetobacter, Enterobacteriaceae, Pseudomonas</i>
	<i>rmtA</i> 等	P/Tn/Int	AMK, GM, ISP , KM, NTL , SISO , TOB	<i>Enterobacteriaceae, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia</i>
	<i>npmA</i>	P/IS	AMK, APMR , FRM, GM, ISP , KM, NTL , SISO , 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
 3

【事務局】

木村先生より前回頂戴した情報を追記いたしました。

aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia 遺伝子は、既に APH の欄に記載されていたのものと重複すると考えられるため、追記の上重複を解消してあります。

erm(B)-Tn5405 様エレメントは、マクロライド系 (エリスロマイシン) 耐性遺伝子をさしているように見えたので含めておりません。なお、*aph(3')-IIIa* 及び *ant(6)-Ia* が *Tn5405* 上に存在することは本文中に記載みです。

この対処でよいかご確認ください。(参考まで関連論文を参考 1 として添付しておきます)

【木村専門委員：第 40 回コメント】

具体的事例としては次の論文を見つけました。

Conjugal transfer of aminoglycoside and macrolide resistance between *Enterococcus faecium* isolates in the intestine of streptomycin-treated mice

FEMS Microbiology Letters 235 (2004) 385–391

- *aac(6′)-Ie-aph(2′′)-Ia* 遺伝子：ゲンタマイシン耐性遺伝子
- *erm(B)-Tn5405* 様エレメント：カナマイシンやストレプトマイシン等複数の耐性遺伝子をコードするエレメント

この論文では、上記遺伝子やエレメントを持つ *Enterococcus faecium* がマウスの腸内で接合伝達により、これらの遺伝子やエレメントを持たない *Enterococcus faecium* に伝達することを実験的に示しています。

【木村専門委員】

事務局の修正案通りでよいかと思います。記述を正確に修正して頂きまして、ありがとうございました。

【池専門参考人】

表 10 *aac(6′)* の耐性プロファイルについて、前回も指摘した内容です。AMK、GM のみでなく各種のアミノグリコシド薬を不活化すると思います。GM を不活化する場合 KM、Dibekacin、Netilmicin 等も不活化されると思います。

アミノグリコシド系薬は—NH₂ 基が複数存在しますので、各種アミノグリコシドにおいて AACs による不活化がおこると思います。

【荒川専門委員】

ヒトでは用いられていないアプラマシンの耐性を付与する 16S rRNA メチル基転移酵素ですが、近年、プラスミドによりその遺伝子が媒介されているものが数種類発見され、そのプラスミドを獲得した各種のグラム陰性桿菌が、アプラマシン以外に、やや構造の異なるカナマイシン系やゲンタマイシン系にも広く耐性を獲得しており、アプラマシンを使用しないヒト医療環境でもそのような耐性菌が世界各国で出現しつつありますので、家畜に対し、アミノグリコシドを使用する場合の、ヒト医療環境への影響を評価する上で、1つの指標になるのではと考えています。

【事務局】

荒川専門委員より頂戴した論文を参照 93 として含めます。アプラマイシンについては既に表 10 に含まれていたため、メチルトランスフェラーゼの *rmtA* 等の欄に、頂戴した論文に基づき、ISP を追記しました。

また、事務局で改めて文献等を確認し、耐性プロファイルを修正しております。アプラマイシンの略号については、APR から APM に変更しております。

なお、アルベカシンについては入手できる情報が限られていることから表 10 の記載対象外としております。

AAC は、主に腸内細菌目細菌、*Acinetobacter* spp.及び *Pseudomonas* spp.等のグラム陰性菌で確認されるが、*Mycobacterium* spp.、*Streptomyces* spp.及び *Enterococcus* spp.

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~~機能性酵素 AAC(6')-APH(2'')は、*Enterococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、*Micrococcus* spp.、*Streptococcus* spp.及び *Lactobacillus* spp.で確認される。AAC(6')は、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。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のMICを上昇させるが、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付与する。~~

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 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はしばしば可動性遺伝因子上に局在している。

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ゾ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。

Streptomyces 属及び *Micromonospora* 属等のアミノグリコシド産生細菌は、16S rRNA 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ラーゼ (メチラーゼ) 遺伝子 *rmtarmA* が最初に~~報告検出~~されて以来、これまでに、類似のメチルトランスフェラーゼをコードする 10 種類の遺伝子 (*armrmtA*、*rmtB*、*rmtC*、*rmtD*、*rmtD2*、*rmtE*、*rmtF*、*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。*A. baumannii* では、トランスポゾン上にある *armA* 遺伝子の世界規模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 株で確認されている。[EMA_2018] (参照 21)

(3) 耐性遺伝子の伝達

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。

① グラム陽性菌

Staphylococcus spp. で検出される *aac(6')-Ie-aph(2a'')-Ia* は、IS256 に挟まれた耐性遺伝子領域~~として~~ Tn4001 上に存在する。*aac(6')-Ie-aph(2a'')-Ia* は家畜由来の *Staphylococcus* spp. に広範に分布しており、MRSA から検出される。*ant(4')-Ia* は、LA-MRSA 等のプラスミド上に検出されるが、プラスミドは typeII SCC*mec* に組み込まれることも多い。*aph(3')-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トランスフェラーゼ遺伝子であり、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存在し、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存在する報告もある。また、*Staphylococcus* spp. は、*spc*、*spw* 及び *spd* にコードされるアデニル転移酵素トランスフェラーゼによりアミ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 *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検出される。

腸球菌は、細胞壁の透過性が低いため、臨床上の投与可能濃度では自然耐性を示し、*E. faecium* の *aac(6')-Ii*、*E. durans* の *aac(6')-Id* や *E. hirae* の *aac(6')-Ih* 等の染色体上に存在するアセチル転移酵素トランスフェラーゼ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-aph(2'')-Ia* は Tn5281、Tn4001 及び Tn924 等、*aph(3')-IIIa* は *tet(M)*、*erm(B)* とともに Tn1545 上に認められる。[Schwarz_2018_Microbiol Spectr] [Torres_2018_Microbiol Spectr] [Werner_2013_Int J Med Microbiol] (参照 58-60)

② グラム陰性菌

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、*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、*C. coli* の多剤耐性ゲノムアイランド (MDRGI) 上には *aadE-sat4-aphA-3* とともに他のアミノグリコシド耐性遺伝子 *aacA-aphD* や *aac* が認められる。

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。

大腸菌等の腸内細菌目細菌では、*aac(3)-II/IV* 及び *aac(6)-Ib* がプラスミド、インテグロ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* (*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 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ている。

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*、*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ている。

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

1 されている。

2 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
3 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 目科 細菌、*Acinetobacter* spp.
4 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
5 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。

6 [Poirel_2018_Microbiol Spectr] [Shen_2018_Microbiol Spectr] [Potron_2015_Int J
7 Antimicrob Agents] [Poole_2005_AAC] [Wachino_2012_Drug Resist Updat] (参照 57、
8 61-64)

10 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）

11 （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

12 ① アミノグリコシド

13 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、
14 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
15 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、
16 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
17 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
18 ン・ギルマン薬理書] [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] (参照 2-4、8、9)

19 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
20 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]
21 (参照 21、65)

22 ② アミノシクリトール

23 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
24 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
25 ド転移酵素ヌクレオチジルトランスフェラーゼ ANT(3')-I の作用によってストレプトマイ
26 シンとの間で交差耐性が生じる。[農水報告書] [動薬検_動物用医薬品等データベース]
27 [PDMA_医療用医薬品情報検索] [Shaw_1993_Microbiol Rev] [EMA_2018] (参照 2、8、9、
28 21、65)

29 ③ フルオロキノロン系抗菌性物質

30 アセチル 転移酵素トランスフェラーゼ である AAC(6')-Ib-cr は、アミノグリコシドに加え
31 て 一部の フルオロ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。
32 [Ramirez_2010_Drug Resist Updat] (参照 5) ただし、フルオロキノロン耐性には、染色体
33 上の gyrA や parC の変異が主に関与し、プラスミド媒介性のキノロン耐性遺伝子 (qnr,
34 aac(6')-Ib-cr, qepA) は、補助的な影響を及ぼすと考えられる。aac(6')-Ib-cr を単独で持
35 っている場合は、MIC が耐性のブレイクポイントを超えるほどには上昇しない。[J
36 Antimicrob Chemother 2013; 68](参照 66)

38 ④ その他

39 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
40 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

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 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] (参照 21、55)

(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性

[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。

ESBL 産生腸内細菌_{目科}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る。[Ruppe_2015_Ann Intensive Care] (参照 67) MBL 産生性の腸内細菌_{目科}細菌、*A. baumannii*、*P. aeruginosa* において、16S-RMTase 遺伝子が検出されているが、これらの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。[Potron_2015_Int J Antimicrob Agents] [Wachino_2012_Drug Resist Updat] (参照 57、63)

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。[Mulvey_2006_Microb Infect] (参照 68) また、第 3 世代セファロスポリン及びフルオロキ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] [Fang_2019_JAC] [Wang_2021_Front Microbiol] (参照 69-71)

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。[Wang_2014_Antimicrob Agents Chemother] (参照 72)

(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

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、アミノグリコシド及びアミノサイクリトールは表 15 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、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」となっている。[食安委_2006_重要度ランク付け] (参照 73)

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

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織感染症の治療に用いられている。

~~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、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。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、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。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] [JAID/JSC 感染症治療ガイド2019] (参照 74、75)~~

MRSA 感染症に対しては、経静脈的投与可能な薬剤としてバンコマイシン及びテイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド及びダプトマイシンの4系統5薬品である。また、経口投与可能な薬剤として、リネゾリド、テジゾリド、ST 合剤、クリンダマイシン、ミノサイクリン、ドキシサイクリンがある。呼吸器感染症、皮膚軟部組織感染症、骨関節感染症、腹腔内感染症など MRSA が起因菌となりうる様々な感染症に対し、患者の重症度や薬剤感受性に応じた薬剤選択がなされる。感染性心内膜炎や菌血症を合併する場合、バンコマイシン、テイコプラニン、ダプトマイシンが通常推奨される。ダプトマイシンに関しては、肺胞サーファクタントで無効化されるため、肺炎に関しては使用が推奨されない（敗血症性肺塞栓では使用可能）。アルベカシンは MRSA による敗血症と肺炎が適応症であり、抗 MRSA 薬ではアミノグリコシド系抗菌薬では唯一の抗 MRSA 薬である。[JAID/JSC_MRSA_GL_2019] [JAID/JSC 感染症治療ガイド2019] (参照 74、75) **宿題**

ゲンタマイシンは、黄色ブドウ球菌や腸球菌による感染性心内膜炎及び、*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、大腸菌による新生児期の上部尿路感染症、ブルセラ症及び野兔病の治療にも使用される。アミカシン、トブラマイシンは緑膿菌による敗血症、肺炎や尿路感染症等の治療に使用される。アミカシン、ゲンタマイシン及びトブラマイシンは薬剤感受性を見ながら腸内細菌目細菌（大腸菌、プロテウス及び *K. pneumoniae* 等）による院内肺炎や尿路感染症等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、ペストの治療薬として使用される。保険が適用されている。また、ブルセラ症はゲンタマイシ

ンが治療薬として使用される。~~また、結核の標準的な化学療法に抗結核薬ととも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] (参照 2、75、76)

7. ハザードの特定に係る検討

「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)の別紙 1 に従い、ハザードの特定を検討した。

(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
該当する細菌は存在しなかった

(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菌

① エルシニア (*Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*)

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、米国疾病予防管理センターでは、エルシ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、ドキシサイクリン、フルオロキノロン系、ST 合剤などの使用が有用であると CDC は指摘している。~~

② 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)

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であり、膿瘍、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 (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。(参照) [坂崎_食水系感染症_2000 p460, 463] [久恒_2013_感染症内科] (参照 77、78)黄色ブドウ球菌は、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効成分とする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黄色ブドウ球菌が確認されている。

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79)家畜を含む哺乳類、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が高い。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80)

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。
[Nakaminami_Emerg Infect Dis_2020] [Nakaminami_Jpn J Infect Dis_2020] [Koyama_J Infect
Chemother_2015] (参照 81-83)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-
MRSA ST398 株が分離されている。~~(参照)~~ [Sasaki_2020_JVMS] [Sasaki_2021_JVMS] (参照 84、
85)

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
検出率は低い。[食安委_TC 系評価書] (参照 86)前述の人の症例由来株は白血球溶解毒素
(Panton-Valentine leukocidin : PVL) を保有するが[Nakaminami Jpn J Infect Dis 2020]
[Koyama J Infect Chemother 2015] (参照 81、83)、国内の豚から分離された MRSA ST398 で
は PVL 陰性である。[Sasaki 2020 JVMS] [Sasaki 2021 JVMS] (参照 84、85)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られている。[食安委_TC 系評
価書] (参照 86)一方で、海外では LA-MRSA CCST398 の人への感染が多数報告されており。
[Witte_Emerg Infect Dis_2007] [Aspiroz_Emerg Infect Dis_2010] (参照 87、88)、食肉を介した人への
感染の感染への関与を示唆するものもある。ただし、食品を介した MRSA の感染の可能
性を完全に排除することはできないが、主要な感染経路ではないとする一般的に受け入れ
られている概念を覆すだけの情報は得られていない。~~(参照)~~ [Deiters_2015_Int J Med Microbiol]
[Larsen_2016_Clin Infect Dis] (参照 89、90) LA-MRSA の動物と人との間での伝播は一義的には
物理的な接触によるものと考えられている。[食安委_TC 系評価書] (参照 86)

人が黄色ブドウ球菌に感染し、心内膜炎となった場合、そして MRSA に感染して肺炎
や皮膚軟部組織感染症となった場合、アミノグリコシドを治療薬として使用する。ただし、
アミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用する。ことが一般的であり、また、多くの
場合他の系統の有効な代替薬が存在する。更に、食品を介して感染した黄色ブドウ球菌に
よって心内膜炎、肺炎や皮膚軟部組織感染症が引き起こされることは考えにくい。[第 39 回
の審議]

また、アミノグリコシドは、国内で使用可能な抗 MRSA 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 75) 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、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。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、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。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] [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照
74、75)

③ クレブシエラ (*Klebsiella* spp.)

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動物用医薬品の適用菌種である。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く、国々から報告されるようになり、カルバペネム耐性腸内細菌目科細菌 (CRE) 感染症としてその動向が国際的に警戒されている。

④ 大腸菌 (*Escherichia coli*)

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の傾向が認められている。

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、特定の疾病を引き起こすものは病原性大腸菌と呼ばれ、下痢原性大腸菌及び腸管外病原性大腸菌に大別される。下痢原性大腸菌は、動物の糞便で汚染された環境（特に水）が感染源となり、人の下痢等を引き起こす場合があり、る惹起させるものも存在する。[食中毒予防必携 P98] (参照 80)これら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 (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) に分類される。[NIID HP] (参照 91)動物の糞便を介して環境を汚染し、人下痢等の感染源となる場合がある。[食中毒予防必携 P99] (参照 80)特に我が国において問題となる腸管出血性大腸菌は、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 80)

腸管出血性大腸 (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いて意見が分かれるところであり、推奨は統一されていないが、投与する場合は、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 75)

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腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) による感染症としては、肺炎、腎盂腎炎及び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 75)また、新生児への ExPEC 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 92)

腸管出血性大腸 (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いて意見が分かれるところであり、推奨は統一されていないが、投与する場合は、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 75) 早川専門委員・事務局~~

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、ドリペネム又はビアペネムに加え、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 感染症治療ガイド 2019] (参照 75) 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、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ずれかを投与する。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 75) いずれの場合においてもアミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。[第 39 回の審議]

【事務局】

大腸菌がハザードとして特定されましたので、前回木村先生より頂戴した以下の詳細な内容については、後述のリスク評価の部分で追記するか検討したいと思います。

(木村専門委員：第 40 回コメント)

(食品を介して感染した大腸菌によって肺炎や腎盂腎炎が引き起こされるか？という事務局の問いに対して) 現時点で報告されている論文から判断すれば、この可能性があるかと判断して良いと思います。関連する文献を 2 つ挙げておきます。

1. 米国の小売用鶏肉製品に、ST131 を含む広範な抗菌薬耐性腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) のリザーバーが存在していることを示す論文が出版されている。

Extraintestinal Pathogenic and Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli*, Including Sequence Type 131 (ST131), from Retail Chicken Breasts in the United States in 2013 Appl Environ Microbiol. 2017 Mar 15; 83(6): e02956-16.

2. ST131 は尿路感染症の主要な ST であることは広く知られているが、肺炎にも関連していることを示す論文が出版されている。

Pneumonia-Specific *Escherichia coli* with Distinct Phylogenetic and Virulence Profiles, France, 2012-2014 Emerg Infect Dis. 2019 Apr; 25(4): 710-718

【早川専門委員】

こちらですが (p49 L34 以降)、この記載以降に上げられている感染症は ExPEC により起こることが多いものと理解しておりました。このため、上記の 5 種類の下痢原性大腸菌

1 の記載のすぐ後にあるため、若干違和感がありました。ExPEC で主に起こる感染症である
2 ことがわかる記載があってもいいのかなと思いました。

3
4 【事務局】

5 下痢原性大腸菌の記載を一か所にまとめ、ExPEC について記載している箇所を明確化
6 し、かつ、区別しました。

8
9 ⑤ 腸球菌 (*Enterococcus* spp.)

10 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
11 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
12 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
13 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
14 が、例えば、鶏由来株のカナマイシン耐性率は 40%以上と高く、また上昇の傾向が認めら
15 れている。

16 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。

17 腸球菌を原因とする感染症には、尿路感染症や腹腔内感染症があり、重症の場合は感染
18 性心内膜炎となる。[第 39 回の審議]また、や新生児の肺炎が挙げられる。[JAID/JSC 感染症治療

19 ガイド 2019](参照 75)感染性心内膜炎が疑われる場合、*E. faecalis* による感染症の場合、第一
20 選択薬はアンピシリンであり、感染症心膜炎等の重度感染症の場合は、それに加えてゲン
21 タマイシン又はストレプトマイシン (500 mg/L 又は 2000 mg/L 耐性以下) 又はゲンタマ
22 イシン又はセフトリアキソン、カルバペネム、バンコマイシン又はフルオロキノロン等の
23 併用を行う (ゲンタマイシン又はストレプトマイシン耐性 500 mg/L 又は 2000 mg/L 以
24 上)。また、*E. faecium* による感染では、VRE ではないある場合は、バンコマイシンが推
25 奨薬となる。[第 39 回の審議結果]なお、患者に β-ラクタム系薬剤のアレルギーが確認された
26 場合や原因菌が *E. faecium* に特定されている場合は、バンコマイシン及びゲンタマイシンの
27 併用を行う。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, pp48-49] (参照 75)新生児肺炎の場合は、アン
28 ピシリン又はバンコマイシンを投与する。なお、アンピシリンを投与する場合は、ゲンタ
29 マイシン又はアミカシンを併用することがある。いずれも *E. faecium* のアンピシリン MIC
30 ≤64 μg/ml、ゲンタマイシン耐性 500mg/L 以下の場合である。(*Enterococci*. Ed.M.
31 *Gilmore, D.B. Clewell, Y. Ike, and N. Shanker. 2014. NIH. U.S.A.*)池専門参考人[JAID/JSC
32 感染症治療ガイド 2019, pp149] (参照 75、94)

33 いずれの場合においてもアミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般
34 的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。[第 39 回の審議結果]

36 【事務局】

37 池専門参考人より頂戴した資料は、参照 94 として追加いたしました。なお、本記載は米
38 国におけるプラクティスであることから、追記が適切か、特に医療系の先生方にご判断い
39 ただければと思います。

(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

① カンピロバクター (*Campylobacter* spp.)

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）が第一選択薬である。

② サルモネラ (*Salmonella* spp.)

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プロキサシン）が第一選択薬となり、第二選択薬としては第3世代セファロスポリン系（セフトリアキソン）があり、また及びマクロライド系（アジスロマイシン）も使われることがある。

(4) 耐性遺伝子の伝達の検討（再ドラフト）

前述の表10にあるとおりアミノグリコシド耐性に関与する獲得耐性遺伝子が複数知られており、それらはトランスポゾン及びプラスミド等の可動性遺伝因子上に存在する。アミノグリコシド不活酵素遺伝子の中で *aac(6)* がアジアでは検出頻度が高いとされている。（参照4）[Veyssier 2005 Antimicrobial Agent] 池専門参考人

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、食品を介してアミノグリコシド耐性遺伝子を保有した状態で人の腸管内に到達し、人の腸管内に一定期間定着することで、他の腸管内常在菌へ接合伝達性プラスミドを介して耐性遺伝子を伝達する可能性がある耐性菌は、大腸菌や腸球菌等⁴が考えられた⁴。また、アミノグリコシドを治療に使用する可能性のある人の感染症のうち、原因菌が人の腸管内常在菌であるものは、大腸菌、腸球菌[及び緑膿菌]の感染症であると考えた。なお、黄色ブドウ球菌及びレンサ球菌については、接合伝達は一般的ではないため、耐性遺伝子の伝達は無視できると考えた。

一般的に、人常在菌の病原性は弱く健常者に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ている重度基礎疾患や、手術等を受ける患者で感染症に対する抵抗力が低下した重度易感染患者、また、乳幼児や高齢者等では、院内感染等により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、医療現場では警戒されている。

⁴ プロテウスや及びクレブシエラも、耐性遺伝子を伝達しうる細菌と考えた。小西専門委員

大腸菌及び腸球菌を原因とする感染症は、肺炎、菌血症、敗血症や尿路感染症があげられるが、（２）にあるとおり、アミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。

~~「緑膿菌は人に感染すると、敗血症や肺炎を引き起こす。敗血症の場合、セフェム系やカルバペネム系等単独または、これらの薬剤と、アミカシンの併用が推奨され、小児ではセフトラジジム単独または、トブラマイシンの併用が第一選択薬として推奨されている。肺炎の場合、キノロン系やペニシリン系等に加え、β-ラクタム系薬にトブラマイシンを併用することが推奨されている。なお、多剤耐性緑膿菌による肺炎にはコリスチンの使用が推奨されている。」~~ [JAIS/JSC 感染症治療ガイド 2019]

【事務局】

第 40 回審議におけるポイント

- 黄色ブドウ球菌とレンサ球菌は、接合伝達が一般的ではないので無視してよい（池先生）
- 腸内細菌目細菌は性格がよく似ているので、代表として大腸菌を入れておけばいい（荒川先生、池先生）。ただし、プロテウスやクレブシエラも検討をしたということを欄外に記載すべき（荒川先生、浅井先生、池先生）
- 緑膿菌は、好気性菌ということも含めて、食品からのリスクはあまり考えにくい（木村先生）

以下、事務局より質問及びお願いです。

①（特に池先生）青マーカー部分の文言を前回追加いただきましたが、事務局で根拠となる論文を見つけることができませんでした。もし関連論文をお持ちであれば共有いただければと思います。

②レシピエントとしての緑膿菌の取扱の結論が議事録から読み取れませんでした。大腸菌と腸球菌について検討をすればよいとのご意見がありましたので黄色マーカー部分は削除でよいでしょうか？

なお、緑膿菌については、大腸菌（及びプロテウス、クレブシエラなど）からアミノグリコシド耐性遺伝子が伝達する可能性があるという根拠をもう少し明確化できればリスク評価の部分のドラフトする際に助かるため、緑膿菌も対象に含める場合は情報を頂戴できれば幸いです（例：緑膿菌にも伝達して複製可能な広宿主域プラスミド上に耐性遺伝子がコードされている具体例があるのか。伝達効率ほどの程度なのか。）

緑膿菌のレシピエントとしての取扱いについて、ご意見を頂戴できれば幸いです。

【木村専門委員】

現段階では緑膿菌は、少なくとも食品由来の緑膿菌の薬剤耐性菌が腸内で緑膿菌に耐性遺伝子を伝達する可能性を示す証拠はみつからず、緑膿菌のレシピエントとしての記述から削除してもよいと思います。

緑膿菌の接合伝達で文献を調べてみましたが、ほとんど見つかりませんでした。下記、

古い文献が一つ見つかりました。アミノグリコシド耐性遺伝子ではありませんが、緑膿菌の接合伝達に関する論文です。

SB O'Morchoe et al.

Conjugal transfer of R68.45 and FP5 between *Pseudomonas aeruginosa* strains in a freshwater environment

Applied and Environmental Microbiology Vol. 54, No. 8(1988)

この論文では、テネシー州ノックスビルのフォート ラウドン貯水池の淡水環境で、緑膿菌におけるプラスミド R68.45 と FP5 の接合伝達を実証しています。接合伝達は、天然の微生物群集の存在下と非存在下の両方で起きることも示しています。ただし、この実験は淡水環境という好気的な環境で行っています。腸内環境のような嫌気的な環境では、緑膿菌が少なくとも接合伝達ができるほどに優占種になるとは考えにくいと考えられます(注)。また、腸内環境で緑膿菌が緑膿菌その他のグラム陰性菌から接合伝達によってレシピエントになることを示す論文も見つけられませんでした。

注) 下記論文の discussion で緑膿菌のヒト腸内の生息について下記のような記述がなされています。

Intestinal and Systemic Immune Responses upon Multi-drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Colonization of Mice Harboring a Human Gut Microbiota

Front. Microbiol., 22 December 2017 Sec. Infectious Agents and Disease

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02590>

「緑膿菌はヒト常在菌の一部とは考えられていない。現在までのところ、健康なヒトにおける緑膿菌の調査した論文は少ない(保菌率 0~24%) (Darrell and Wahba, 1964; Shooter et al, 1966; Sutter and Hurst, 1966; Kessner and Lepper, 1967; Stoodley and Thom, 1970; Bleday et al, 1993; Speert et al, 1993; Bonten et al, 1999; Levy, 2000; Kerckhoffs et al, 2011)。」

【池専門参考人】

グラム陰性菌のプラスミドの接合伝達について

通性嫌気性菌の腸内細菌の大腸菌の接合伝達性プラスミドが最もよく研究されています。大腸菌を受容菌として他の腸内細菌の肺炎桿菌、プロテウス(変形菌)及び腸管病原性の赤痢菌、サルモネラ等の薬剤耐性(薬剤耐性プラスミド)が大腸菌に接合伝達します。たぶんその逆もおこると思います。

好気性菌の緑膿菌の薬剤耐性(薬剤耐性プラスミド)の大腸菌への接合伝達は *in vitro* でおこりにくいと思います。その逆もしかりだと思います。(約 50 年前に *in vitro* の研究が相当行われましたが、当時は positive な data は得られていません。) recipient に緑膿菌(PA01 等)を使用することにより、緑膿菌—緑膿菌間で伝達することが可能になり、緑膿菌のプラスミドの研究が発展したと思います。

1 緑膿菌の中で腸内細菌にも伝達し得る広域宿主の接合伝達性プラスミド (RP4) は存在
2 しますが、たぶんそのようなプラスミドは野性株の中には一般的ではないと思います。
3 腸内細菌と、緑膿菌等のプラスミド接合伝達のための channel (分泌機構) の構造等が少
4 し異なる可能性が推測されます。

5 なお、腸内細菌と緑膿菌間のプラスミドの接合伝達の論文は negative data のため論文
6 として存在しない可能性があります。又、最新の情報は解りませんので他の positive な情
7 報があればよろしく。

8 9 【事務局】

10 レシピエントとしての緑膿菌の取扱いについて、木村専門委員及び池専門参考人よりコ
11 メントを頂戴しましたが、緑膿菌をレシピエントとして残すことについて積極的な支持は
12 ありませんでした。このため、緑膿菌の記載については評価書案の記載から落としており
13 ます。

14 また、池専門参考人より *aac(6')* がアジアでは検出頻度が高いことについて、既存の参
15 照 4 に記載がある旨情報提供がありました。

16 17 (5) 交差耐性及び共耐性の検討

18 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
19 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
20 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。

21 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~~の産物~~はアミ
22 ノグリ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
23 シンを基質とするため、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
24 与され、~~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
25 から *acc(6')-Ib-cr* 遺伝子が検出されたとの報告がある。[Kawanishi 2013 JVMS] し
26 かし、*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
27 上の MIC を上昇させるが、*aac(6')-Ib-cr* 単独では、耐性のブレイクポイントを超える耐
28 性を付与することはないとされている。(参照 66)

29 ~~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、細菌性赤痢等~~
30 ~~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の、腸管出~~
31 ~~血性大腸菌に対しても使用される。]~~

32 ~~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~~
33 ~~性菌が選択され、食品を介してそれが感染をした場合に、よって、交差耐性によって~~
34 ~~フルオロキノロン系抗菌性物質による治療が困難となる可能性のある疾病は、ないサ~~
35 ~~ルモネラ感染症 (P) [及び大腸菌感染症 (P)] と考えた。~~

36
37 また、共耐性については以下の例が確認されている。

- 38 • 腸内細菌~~目~~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
39 ラスミド上に共存している。

- 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。
- 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コシド耐性遺伝子が可動性遺伝因子上に共存している。

8. ハザードの特定（再ドラフト）

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可能性がある感染症の原因菌である。

7. の検討の結果、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となった細菌は特定されなかった。これは、アミノグリコシドがを単独で有効性が期待できる濃度で用いた場合に腎毒性や超神経障害などのその副作用の強さが懸念されることからβ-ラクタム系薬など他の系統の抗菌薬との併用使用が原則であり荒川専門委員、また多くの場合別系統の代替薬が存在することが大きな理由である。しかし、併用使用や代替薬があるとは言え、畜産食品を介してヒトに感染し発症する可能性のある尿路感染症等の治療にアミノグリコシドが使用されること、そして、アミノグリコシド系統には複数の異なる抗菌活性の薬剤が含まれていることから、多様な感染症の治療に用いられることやその含まれる薬剤全般の使用に影響が出て患者の基礎疾患等により治療薬の選択肢がアミノグリコシド等に限定される狭まる可能性があること浅井専門委員・事務局を考慮して、本評価においては、影響に関してBとなったものも、ハザードに含めることが適当と考えた。

以上より、畜産現場において選択された薬剤耐性菌が畜産食品を介してヒトに感染し、その薬剤耐性菌が原因で発症した場合に、人の治療現場においてアミノグリコシドの治療効果が減弱又は喪失する可能性があるものとして、大腸菌と腸球菌が特定された。

また、畜産現場において選択されたアミノグリコシド耐性細菌が保有しているアミノグリコシド耐性遺伝子が、人の腸内において人に病原性を有する大腸菌、腸球菌―又は緑膿菌―に伝達された場合においても、アミノグリコシドの治療効果が減弱又は喪失する可能性があると考えた。

【事務局】

こちらが結論になります。これでよいかご確認ください。
また、特に医療系の先生方にお伺いしますが、青マーカーを引いた部分が影響Bも考慮する理由となりますが、正しく記載されているかご確認をお願いいたします。

ご参考まで、第40回における本件のポイントは以下のとおりです。

- ある系統の抗菌薬がまるまる使えない状況、というのは想定しておくべきで（例：重症なβラクタムアレルギー、腎機能障害によるアミノグリコシド回避、重症な副反応[例：肝機能障

害]によるサルファ剤の使用不可、世界的な薬剤供給不足)、ユニークな抗菌活性をもつ抗菌薬系統、に価値を見出すのであれば、影響に関してのみはBまでも含めるとする考えもあるかもしれません。(早川専門委員コメント)

- 人の医療適用と考え場合に、申しあげたような事情でクラスが丸々使えないと言うことはございますので、人に対する影響と考えた時にそこを勘案してもいいのかなと思った次第です。(早川専門委員発言)
- 非常に大事な薬であるということも我々は認識しないと、これはどうでもいいということになる非常に大変だと思います。(池専門委員発言)

【浅井専門委員】

意味合いが良くわかりません。早川先生の「ある系統の抗菌薬がまるまる使えない状況」に対応しているのでしょうか？

【木村専門委員】

前回の議論を踏まえて、正しく文書が反映されていると少なくとも私は思います。ただし、緑膿菌は外しても除外してもいいのではないかと思います。その理由は上述した通りです。

【事務局】

浅井専門委員のコメントを踏まえ、「その含まれる薬剤全般の使用に影響が出て」について文意を明確にしました。

緑膿菌については、レシピエントとすべきとの意見がなかったため記載を落としています。

<参照>

- 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康
- 2 影響評価に関する評価指針 2004.
- 3 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
- 4 関する情報整備事業） 2021:（非公表）.
- 5 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, グッ
- 6 ドマン・ギルマン薬理書[下]. 第12版, 廣川書店 2013: p. 1939-60.
- 7 4 Veyssier P and Bryskier A. Aminocyclitol Aminoglycosides, Antimicrobial Agents.
- 8 2005. p. 453-69.
- 9 5 Ramirez M S and Tolmasky M E. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist
- 10 Updat 2010. 13: 151-71.
- 11 6 KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/>.
- 12 7 PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- 13 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.
- 14 <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 15 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.
- 16 <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- 17 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.
- 18 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關す
- 19 る基本的な考え方 2013.
- 20 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
- 21 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（2011～2019
- 22 年度）.
- 23 13 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance
- 24 (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision 2018.
- 25 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.
- 26 14 FDA/CVM. Guidance for Industry #152. Evaluating the Safety of Antimicrobial New
- 27 Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human
- 28 Health Concern 2003.
- 29 15 FDA/CVM. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs
- 30 According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for
- 31 Antimicrobial New Animal Drugs 2020.
- 32 16 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union 2019.
- 33 17 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR(ASTAG). Importance
- 34 Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and Animal Health in Australia,
- 35 Version 1.0 (2018).
- 36 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.
- 37 19 Krause K M, Serio A W, Kane T R, and Connolly L E. Aminoglycosides: An
- 38 Overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016. 6.
- 39
- 40

- 20 Serio A W, Keepers T, Andrews L, and Krause K M. Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation. EcoSal Plus 2018. 8.
- 21 EMA. Reflection paper on use of aminoglycosides in animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health 2018.
- 22 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al. Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef cattle. Jpn J Infect Dis 2012. 65: 117-21.
- 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薬剤感受性調査. 山口獣医学雑誌 2009. 36: 61-65.
- 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 haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 2013. 66: 852-58.
- 25 堂本憲司, 浜田義雄, 久米常夫. 牛の乳房炎乳汁由来 *Staphylococcus aureus* の薬剤耐性. 農林省家畜衛生試験場研究報告 1976: p14-19.
- 26 酒見蓉子, 御囲雅昭, 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. 日本獣医師会雑誌 2010. 63: 215-18.
- 27 Saishu N, Ozaki H, and Murase T. CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from cases of bovine mastitis in Japan. J Vet Med Sci 2014. 76: 1153-6.
- 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感受性と血清型について. 日本獣医師会雑誌 1974. 27: 386-90.
- 29 Ohnishi M, Sawada T, Hirose K, Sato R, Hayashimoto M, Hata E et al. Antimicrobial susceptibilities and bacteriological characteristics of bovine *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* isolates from mastitis. Vet Microbiol 2011. 154: 202-7.
- 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る感受性. 日本獣医師会雑誌 1973. 26: 75-79.
- 31 Shimizu M, Kuninori K, Inoue M, and Mitsuhashi S. Drug Resistance and R Plasmids in *Bordetella bronchiseptica* Isolates from Pigs. Microbiology and Immunology 1981. 25: 773-86.
- 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 bronchiseptica* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 112-14.
- 33 東出義弘, 吉田孝司, 高橋勇, 清水幸, 澤田拓士. *Bordetella bronchiseptica* の Ofloxacin 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 2000. 49: 22-26.
- 34 Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, and Terashima T. Antibiotic Susceptibility of *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* Isolates from Swine. The Japanese Journal of Veterinary Science 1982. 44: 359-63.

- 1 35 Yamamoto J, Sakano T, and Shimizu M. Drug Resistance and R Plasmids in
2 *Pasteurella multocida* Isolates from Swine. *Microbiology and Immunology* 1990. 34:
3 715-21.
- 4 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*
5 *multocida* の薬剤感受性. *日本獣医師会雑誌* 1991. 44: 478-81.
- 6 37 Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O et al. Drug-
7 susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine from 1987 to 1989. *Nihon*
8 *Juigaku Zasshi* 1990. 52: 399-402.
- 9 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.
- 10 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
11 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.
- 12 40 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Ohmae K, and Terakado N. Antibiotic
13 Resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Strains Isolated from Pigs with Acute
14 Septicemic Erysipelas. *Jpn J Vet Sci* 1984. 46: 921-23.
- 15 41 Takahashi T, Sawada T, Ohmae K, Terakado N, Muramatsu M, Seto K et al.
16 Antibiotic resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from pigs with chronic
17 swine erysipelas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1984. 25: 385-86.
- 18 42 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Tamura Y, Fujisawa T, Benno Y et al.
19 Serotype, antimicrobial susceptibility, and pathogenicity of *Erysipelothrix*
20 *rhusiopathiae* isolates from tonsils of apparently healthy slaughter pigs. *Journal of*
21 *Clinical Microbiology* 1987. 25: 536-39.
- 22 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
23 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.
- 24 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. と畜場における豚丹
25 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: 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 年間の東京
27 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性の特
28 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_p3-2.html.
- 34 48 Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial
35 susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with edema
36 disease in Japan. *Microbiol Immunol* 2003. 47: 57-61.
- 37 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.
38 *日本獣医師会雑誌* 1991. 44: 104-07.
- 39 50 高橋勇, 吉田孝治, 本間義春, 斎藤江利子. *Haemophilus paragallinarum* の Ofloxacin
40 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.

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
 報 1988. 2: 20-27.

52 Ohnishi M, Okatani A T, Harada K, Sawada T, Marumo K, Murakami M et al.
 Genetic characteristics of CTX-M-type extended-spectrum- β -lactamase (ESBL)-
 producing enterobacteriaceae involved in mastitis cases on Japanese dairy farms, 2007
 to 2011. J Clin Microbiol 2013. 51: 3117-22.

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
 性 モ ニ タ リ ン グ 結 果 (平 成 24 ~ 令 和 元 年) .
https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html.

54 Statens Serum Institute N V I, National Food Institute. DANMAP 2015-2019. Web
 Annex 2015-2019.

55 Lv L, Wan M, Wang C, Gao X, Yang Q, Partridge S R et al. Emergence of a Plasmid-
 Encoded Resistance-Nodulation-Division Efflux Pump Conferring Resistance to
 Multiple Drugs, Including Tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*. mBio 2020. 11.

56 Doi Y, Wachino J I, and Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance: The Emergence
 of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. Infect Dis Clin North Am 2016.
 30: 523-37.

57 Wachino J and Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases
 found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. Drug
 Resist Updat 2012. 15: 133-48.

58 Schwarz S, Fessler A T, Loncaric I, Wu C, Kadlec K, Wang Y et al. Antimicrobial
 Resistance among Staphylococci of Animal Origin. Microbiol Spectr 2018. 6.

59 Torres C, Alonso C A, Ruiz-Ripa L, León-Sampedro R, Del Campo R, and Coque
 T M. Antimicrobial Resistance in *Enterococcus* spp. of animal origin. Microbiol Spectr
 2018. 6.

60 Werner G, Coque T M, Franz C M A P, Grohmann E, Hegstad K, Jensen L et al.
 Antibiotic resistant enterococci—Tales of a drug resistance gene trafficker. International
 Journal of Medical Microbiology 2013. 303: 360-79.

61 Poirel L, Madec J Y, Lupo A, Schink A K, Kieffer N, Nordmann P et al. Antimicrobial
 Resistance in *Escherichia coli*. Microbiol Spectr 2018. 6.

62 Shen Z, Wang Y, Zhang Q, and Shen J. Antimicrobial Resistance in *Campylobacter*
 spp. Microbiol Spectr 2018. 6.

63 Potron A, Poirel L, and Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in
Pseudomonas aeruginosa and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology.
 Int J Antimicrob Agents 2015. 45: 568-85.

64 Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents
 Chemother 2005. 49: 479-87.

65 Shaw K J, Rather P N, Hare R S, and Miller G H. Molecular genetics of
 aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-
 modifying enzymes. Microbiol Rev 1993. 57: 138-63.

- 66 Shaheen B W, Nayak R, Foley S L, and Boothe D M. Chromosomal and plasmid-mediated fluoroquinolone resistance mechanisms among broad-spectrum-cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the USA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013. 68: 1019-24.
- 67 Ruppé É, Woerther P L, and Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015. 5: 61.
- 68 Mulvey M R, Boyd D A, Olson A B, Doublet B, and Cloeckaert A. The genetics of *Salmonella* genomic island 1. *Microbes Infect* 2006. 8: 1915-22.
- 69 Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E et al. CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 342-48.
- 70 Fang L X, Deng G H, Jiang Q, Cen D J, Yang R S, Feng Y Y et al. Clonal expansion and horizontal transmission of epidemic F2:A1:B1 plasmids involved in co-spread of *rmtB* with *qepA* and *bla*CTX-M-27 in extensively drug-resistant *Salmonella enterica* serovar Indiana isolates. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 334-41.
- 71 Wang J, Wang Z Y, Wang Y, Sun F, Li W, Wu H et al. Emergence of 16S rRNA Methylase Gene *rmtB* in *Salmonella Enterica* Seroovar London and Evolution of *RmtB*-Producing Plasmid Mediated by IS26. *Front Microbiol* 2021. 11: 604278.
- 72 Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J et al. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. *Antimicrob Agents Chemother* 2014. 58: 5405-12.
- 73 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要度のランク付けについて 2006 (2022 年 3 月改正) .
- 74 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 年改訂版.
- 75 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. ライフサイエンス出版 東京. 2019.
- 76 国立感染症研究所. ペストの病原体検査・診断マニュアル. https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/plague_2011.pdf.
- 77 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.
- 78 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. 感染症内科 2013. 1: 275-85.
- 79 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. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/511-aureus.html>.
- 80 日本食品衛生協会. 食中毒予防必携. 日本食品衛生協会. 2007.
- 81 Nakaminami H, Kawasaki H, Takadama S, Kaneko H, Suzuki Y, Maruyama H et al. Threat of dissemination, Panton-Valentine leukocidin-positive livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) CC398 clone in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2020.
- 82 Nakaminami H, Hirai Y, Nishimura H, Takadama S, and Noguchi N. Arthritis

Caused by MRSA CC398 in a Patient without Animal Contact, Japan. *Emerg Infect Dis* 2020. 26: 795-97.

83 Koyama H, Sanui M, Saga T, Harada S, Ishii Y, Tateda K et al. A fatal infection caused by sequence type 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantone-Valentine leukocidin gene: A case report in Japan. *J Infect Chemother* 2015. 21: 541-3.

84 Sasaki Y, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M, Asai T et al. Isolation of ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs at abattoirs in Tohoku region, Japan. *J Vet Med Sci* 2020. 82: 1400-03.

85 Sasaki Y, Sakurada H, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M et al. Effectiveness of ear skin swabs for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs at abattoirs. *J Vet Med Sci* 2021. 83: 112-15.

86 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.

87 Witte W, Strommenger B, Stanek C, and Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis* 2007. 13: 255-8.

88 Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte J J, Zarazaga M, and Torres C. Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis* 2010. 16: 157-9.

89 Deiters C, Gunnewig V, Friedrich A W, Mellmann A, and Kock R. Are cases of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex (CC) 398 among humans still livestock-associated? *Int J Med Microbiol* 2015. 305: 110-3.

90 Larsen J, Stegger M, Andersen P S, Petersen A, Larsen A R, Westh H et al. Evidence for Human Adaptation and Foodborne Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2016. 63: 1349-52.

91 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. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/399-ecoli-intro.html>.

92 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. 日本公衆衛生協会. 2001.

93 Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *THE LANCET* Vol 362 December 6, 2003

94 Enterococci. Ed.M. Gilmore, D.B. Clewell, Y. Ike, and N. Shanker. 2014. NIH. U.S.A.