

令和 5 年 7 月 26 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

座長 荒川 宜親

薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 4 年 12 月 7 日付け 4 消安第 4726 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）の承認に係る食品健康影響評価のうち、当ワーキンググループにおいて薬剤耐性菌を介した影響についての審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(案)

ツラスロマイシンを有効成分とする
牛の抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価
(第2版)

令和5年(2023年)5月
食品安全委員会 薬剤耐性菌ワーキンググループ

目次

	頁
〈審議の経緯〉	4
〈食品安全委員会委員名簿〉	4
〈食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿〉	5
要 約	6
I. 評価の経緯及び範囲等	8
1. 経緯	8
2. 評価の対象となる動物用医薬品	8
II. 評価対象動物用医薬品の概要	9
1. 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等	9
2. 開発の経緯等	9
3. 有効成分であるツラスロマイシンの名称、構造式等	10
(1) 一般名	10
(2) 化学名	10
(3) 分子式	10
(4) 分子量	10
(5) 構造式	11
(6) 有効成分の系統	11
4. 動物用マクロライド及びリンコマイシンの販売量及び規制等	11
(1) 使用状況等	11
(2) 牛に使用されるツラスロマイシン製剤に関する規制等	13
5. ツラスロマイシン及びマクロライドの海外における評価状況等	13
(1) 国際機関	13
(2) 米国	14
(3) 欧州	15
(4) デンマーク	17
(5) 豪州	17
III. ハザードの特定に関する知見	17
1. 牛におけるツラスロマイシンの薬物動態及び残留	18
(1) 吸収	18
(2) 分布	19
(3) 代謝	21
(4) 排泄	21
(5) 残留	21
2. ツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序	24
3. ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布	24
(1) 抗菌スペクトル	24
(2) 家畜の病原菌に対するツラスロマイシンの MIC の分布	26

(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンの MIC の分布 ...	33
4. MIC への pH 等の影響	39
(1) 糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討	39
(2) 糞便及び pH の細菌の増殖に対する影響	40
(3) ツラスロマイシンの活性が腸内で減弱することを示す <i>in vivo</i> 試験	41
5. マクロライ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	42
(1) ツラスロマイシンの阻害活性	42
(2) マクロライドに対する耐性の基本的機序	42
(3) 耐性遺伝子及び交差耐性	43
(4) 耐性遺伝子の伝達	46
6. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性	47
(1) ツラスロマイシン及び他の抗生物質との交差耐性	47
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性	51
(3) 関連する人用抗生物質の医療分野における重要度	52
7. ハザードの特定に係る検討	52
(1) 関連する人用抗生物質を用いて治療を行う主要な食品媒介性感染症	52
(2) 常在菌による感染症の検討	53
(3) その他の感染症	54
8. ハザードの特定	55
IV. 発生評価に関する知見	56
1. カンピロバクターの感受性分布に関する情報	56
2. ハザードの出現に関する情報	57
(1) カンピロバクターにおけるツラスロマイシン耐性機序及びその遺伝学的情報	57
(2) 薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度	59
(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	59
(4) 家畜分野におけるツラスロマイシン耐性に関するその他の知見	60
(5) 使用量	65
V. ばく露評価に関する知見	66
1. 牛由来食品の消費量	66
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	66
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性	67
(2) 生体外におけるハザードの生存能力及び分布状況等	67
3. 人の腸内細菌叢として定着する可能性	67
4. 人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性	68
5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され人に摂取されるまでの経路	68
6. 牛由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況	70
(1) 牛由来食品がハザードとなりうるカンピロバクターに汚染される可能性	70
(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる牛由来食品の汚染状況	70
VI. 影響評価に関する知見	72

1. ハザードとなりうる細菌のばく露に起因して生じる可能性のある人の疾病	72
(1) 発生原因及び発生状況	72
(2) 重篤度	75
2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況	76
3. 当該疾病に関する感染症対策の状況	79
4. ハザードのばく露による人の疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）	79
(1) 治療方針及び第一次選択薬	79
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	80
VII. 食品健康影響評価	80
1. 発生、ばく露及び影響評価の考え方	80
2. 発生評価について	80
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	80
(2) ハザードを含む当該細菌の感受性分布	81
(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	81
(4) 発生評価の結果	81
3. ばく露評価について	82
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	82
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	82
(3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	82
(4) ばく露評価の結果	83
4. 影響評価について	83
(1) 当該疾病治療における重要度	83
(2) 当該疾病の重篤性	83
(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）	84
(4) 影響評価の結果	84
5. リスクの推定について	84
6. 食品健康影響評価について	85
VIII. その他の考察	86
1. リスク管理措置の徹底について	86
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて	86
3. <i>erm</i> 遺伝子について	86
4. 畜産物由来のマクロライド耐性カンピロバクターの発生動向	86
5. 医療分野のマクロライド耐性カンピロバクターの発生動向	86
6. 食品健康影響評価の見直しについて	87
<別紙 検査値等略称>	88
<参照>	90

〈審議の経緯〉

【第1版関係】

	ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤 (ドラクシン C)
農林水産大臣から 食品健康影響評価要請	2015 年 3 月 10 日 (26 消安第 6024 号)
要請事項説明	2015 年 3 月 17 日 (第 553 回食品安全委員会)

2015 年 3 月 18 日 関係資料の接受
 2015 年 4 月 6 日 第 101 回肥料・飼料等/第 61 回微生物・ウイルス専門調査会
 (薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)
 2015 年 5 月 26 日 第 562 回食品安全委員会 (報告)
 5 月 27 日 から 6 月 25 日まで国民からの意見・情報の募集
 2015 年 7 月 8 日 肥料・飼料等専門調査会座長及び微生物・ウイルス専門調査会
 座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2015 年 7 月 14 日 第 570 回食品安全委員会 (報告)
 (同日付け農林水産大臣に通知)

【第2版関係】

	ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする 牛の注射剤 (ドラクシン KP)
農林水産大臣から 食品健康影響評価要請	2022 年 12 月 7 日 (4 消安第 4726 号)
要請事項説明	2022 年 12 月 13 日 (第 882 回食品安全委員会)

2022 年 12 月 7 日 関係資料の接受
 2023 年 3 月 20 日 第 45 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
 2023 年 5 月 24 日 第 48 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
 2023 年 8 月 1 日 第 908 回食品安全委員会 (報告)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2017 年 1 月 6 日まで)

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

(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 和紀子
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿〉

(2015 年 9 月 30 日まで)

津田 修治 (座長代理)	吉川 泰弘 (座長)
荒川 宜親	甲斐 明美
池 康嘉	砂川 富正
今田 千秋	田村 豊
戸塚 恭一	豊福 肇
細川 正清	

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

〈第 46、48 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)

要 約

マクロライド系抗生物質（以下「マクロライド」という。）であるツラスロマイシンを有効成分とする牛の抗菌性物質製剤の承認に係る食品健康影響評価のうち、家畜に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき実施した。なお、第 2 版の改訂に当たり、ツラスロマイシン製剤の使用状況、畜産現場における耐性の状況、牛由来食品の消費量及び食中毒菌汚染状況等に関する更新データ等の新たな知見が提出された。

牛由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であり、かつ人の医療分野において、マクロライドが第一次選択薬とされている感染症は、カンピロバクター感染症である。したがって、評価すべきハザードとして、牛に対して評価対象動物用医薬品を使用することにより薬剤耐性が選択されたカンピロバクターを特定し、発生評価、ばく露評価及び影響評価を行い、それらの結果からリスクを推定した。

発生評価では、評価対象動物用医薬品が牛に使用された場合にハザードが選択される可能性があり、国内の JVARМ によるモニタリング調査において牛由来の *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性株は、2013 年以降分離されるようになってきているが、耐性率の上昇はなかった。また、アジスロマイシンも同様に、耐性率の上昇はなかったこと等から、その程度は低度と考えた。

ばく露評価では、人が牛由来食品を介してハザードによるばく露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、その程度は無視できる程度と考えた。

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

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での評価としては、評価対象動物用医薬品が、牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛由来の畜産食品を介して人がハザードにばく露され、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は否定できない。そのリスクを推定した結果、リスクの程度は低度であると考えた。

なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

評価対象動物用医薬品については、適正使用の確保のための措置等の徹底を図ることが不可欠であるとともに、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号により食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」の「Ⅷ.その他の考察」の内容のとおり、その充実が望まれる。

また、評価対象動物用医薬品は、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏

まえ、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく再審査時のみならず必要に応じ、改めて評価を実施することが必要である。

I. 評価の経緯及び範囲等

1. 経緯

本評価は、農林水産省から要請があった動物用医薬品（ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく承認に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品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、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004 年 9 月 30 日食品安全委員会決定以下「評価指針」という。）に基づき、評価を行ったものである。（参照 1）

また、第 2 版改訂では、ゾエティス・ジャパン株式会社からのツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）の製造販売承認申請に伴い、2022 年 12 月 13 日に農林水産省から要請があった本製剤の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、評価指針に基づき評価を行った。

ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品について、豚の注射剤（ドラクシン）及び牛の注射剤（ドラクシン C）の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を 2012 年及び 2015 年に行った。今回、第 2 版を改訂するにあたり、牛の注射剤（ドラクシン C）の薬剤耐性菌に関する評価書をベースに、牛の注射剤（ドラクシン KP）の薬剤耐性菌に関する情報を追記して、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の抗菌性物質製剤の薬剤耐性菌に関する評価書として取りまとめた。

また、マクロライド系抗菌性物質（以下「マクロライド」という。）については、家畜に使用する飼料添加物及び動物用医薬品の 14 員環マクロライド及び 16 員環マクロライドについて、2019 年に薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を行っている。（参照 355）ツラスロマイシンと同系統の 15 員環マクロライドであるガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）及び豚の注射剤（ザクトランメリアル）についても、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価をそれぞれ 2014 年と 2017 年に行っている。（参照 2、3、161、356）14、15 及び 16 員環マクロライド間で交差耐性が認められることから、これらの評価書とも整合性を図る形で改版を行った。

2. 評価の対象となる動物用医薬品

評価対象の動物用医薬品は、牛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「牛由来の畜産食品」が介在する場合としたが、当該動物用医薬品は、搾乳の対象となる乳牛には使用されないことから牛乳・乳製品は評価の対象とはしなかった。

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

評価対象となるツラスロマイシンを有効成分とする牛の抗菌性物質製剤の効能・効果、用法・用量、使用禁止期間等の詳細は表 1 のとおりである。(参照 162)

表 1 評価対象ツラスロマイシンを有効成分とする牛の抗菌性物質製剤の使用方法等

製剤名	ドラクシン KP	ドラクシン ¹
投与経路	注射（皮下）	注射（皮下）
有効菌種	マンヘミア・ヘモリチカ、パスツレラ・ムルトシダ、ヒストフィルス・ソムニ、マイコプラズマ・ボビス	マンヘミア・ヘモリチカ、パスツレラ・ムルトシダ、ヒストフィルス・ソムニ、マイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディパーサム
適応症	牛（生後 13 月を超える雌の乳牛（食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。）を除く。）：発熱を伴う細菌性肺炎	牛（生後 13 月を超える雌の乳牛（食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。）を除く。）：細菌性肺炎
用法・用量	体重 1 kg あたりツラスロマイシンとして 2.5 mg（力価）及びケトプロフェンとして 3 mg を単回投与する。	体重 1 kg あたりツラスロマイシンとして 2.5 mg（力価）を単回投与する。
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 24 日間	食用に供するためにと殺する前 53 日間

2. 開発の経緯等

ツラスロマイシンは、半合成のマクロライドで、2 種の構造異性体（ツラスロマイシン A 及びツラスロマイシン B）の混合物である。溶液中では 2 種の異性体が安定な平衡状態を維持しており、本製剤（10%注射剤）においては、ツラスロマイシン A とツラスロマイシン B の比は約 9：1 である。(参照 2、4、161、162)

ツラスロマイシンは、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の原因菌であるグラム陰性菌及びマイコプラズマに対して抗菌活性を有することが確認されたことから、動物用医薬品として開発が進められ、2003 年に EU において、また、2005 年に米国において牛及び豚の細菌性呼吸器疾患を適応症とした製剤が承認されて以降、オーストラリア、カナダ、アジア諸国等で承認されている。国内においても 2013 年に豚の細菌性呼吸器疾患を適応症とした注射剤及び 2015 年に牛の細菌性肺炎を適応症とした注射剤が承認されている。

なお、ツラスロマイシンは、人用医薬品としては使用されていない。

¹ 2016 年に牛に使用する注射剤としてドラクシン C が承認された後、豚に使用する注射剤であるドラクシンに牛が対象動物、牛の細菌性肺炎が効能・効果として追加されたため、2016 年 12 月にドラクシン C は承認が整理されている。

第2版改版に当たり、承認申請がなされたドラクシン KP は、発熱を伴う牛の細菌性肺炎治療を対象に、ツラスロマイシンによる抗菌効果にケトプロフェンによる解熱効果を付加することを目的として開発された製剤であり、2020年にEUにおいて、また2021年に米国において承認されている。(参照162)

3. 有効成分であるツラスロマイシンの名称、構造式等 (参照5、162)

(1) 一般名

和名：ツラスロマイシン

英名：Tulathromycin

(2) 化学名

ツラスロマイシン A

CAS No. : 217500-96-4

英名 : (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-({2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl}oxy)-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-{{3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl}-oxy}-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

ツラスロマイシン B

CAS No. : 280755-12-6

英名 : (2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-({2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl}oxy)-2-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-{{3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl}oxy}-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

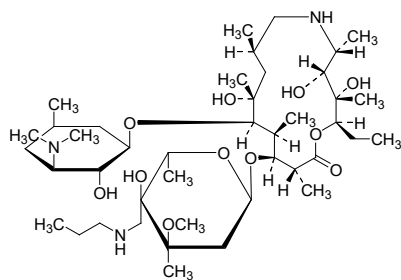
(3) 分子式

$C_{41}H_{79}N_3O_{12}$

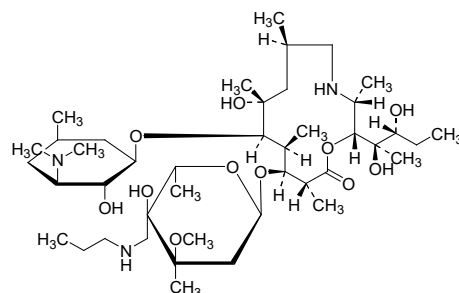
(4) 分子量

806.08

(5) 構造式



ツラスロマイシン A



ツラスロマイシン B

(6) 有効成分の系統

ツラスロマイシンは、15 員環マクロライドである。2 種の構造異性体（ツラスロマイシン A 及びツラスロマイシン B）の混合物である。細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することでペプチジル tRNA の転移を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害する。（参照 4～7、162、163）

日本で人用医薬品として承認されているマクロライドは、アジスロマイシン（15 員環）、クラリスロマイシン（14 員環）、エリスロマイシン（14 員環）、ロキシスロマイシン（14 員環）、ジョサマイシン（16 員環）等がある。

日本では動物用医薬品として牛に使用するマクロライドとしては、エリスロマイシン（14 員環）、ガミスロマイシン（15 員環）、ツラスロマイシン（15 員環）、タイロシン（16 員環）、酒石酸タイロシン（16 員環）、チルミコシン（16 員環）及びリン酸チルミコシンが承認されている。

牛以外の家畜等に使用するマクロライドとして、エリスロマイシン（14 員環）（馬、豚、鶏及び水産用）、ガミスロマイシン（15 員環）（豚）、ツラスロマイシン（15 員環）

（豚）、タイロシン（16 員環）²、チルジピロシン（16 員環）（豚）、チルバロシン（16 員環）（豚及び鶏）、リン酸チルミコシン（16 員環）（豚）及びミロサマイシン（16 員環）（豚、鶏及び蜜蜂）が承認されている。

マクロライドの飼料添加物としては、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）に基づき飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途として、豚に使用するリン酸タイロシンが指定されていたが、2019 年 5 月 1 日付で飼料添加物としての指定が取り消された。

4. 動物用マクロライド及びリンコマイシンの販売量及び規制等

(1) 使用状況等

国内においては 2017 年以降、ツラスロマイシンが牛に使用されている。

動物用医薬品として使用されるツラスロマイシン及びツラスロマイシンと交差耐性を示すマクロライド及びリンコマイシン系抗生物質（以下「リンコマイシン」という。）の販売量は表 2 のとおりである。（参照 8、9、164）

2008 以降、肉用牛及び乳用牛においてマクロライド及びリンコマイシンの使用量は

² タイロシン（豚）、リン酸タイロシン（豚及び鶏）、酒石酸タイロシン（豚、鶏及び蜜蜂）。

増加傾向にある。2020 年時点における、14 員環、15 員環及び 16 員環のマクロライド系抗生物質全体に占める割合をみると、肉用牛ではそれぞれ 0 %、6.3%及び 93.7%であった。また、乳用牛においては、0 %、0.6%及び 99.4%であり、肉用牛及び乳用牛においては、16 員環が 9 割以上を占めていた。

表 2 動物用医薬品として使用されるマクロライド¹⁾ 及びリンコマイシン²⁾の推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	系統・員環	原末換算量(kg)/年												
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
肉用牛	14 員環	0.7	0.9	0.9	0.9	1.0	0.7	0.7	0.7	0.8	0.5	0.2	0.0	0.0
	15 員環	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0	83	63	156	172
	16 員環	706	943	912	923	711	715	708	965	1,085	1,117	2,404	2,345	2,560
	ML 計	707	944	913	924	712	715	709	965	1,086	1,200	2,467	2,501	2,732
	LCM 計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	106
乳用牛	14 員環	65	40	60	41	21	45	21	39	18	6.5	0.2	0.0	0.0
	15 員環	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	11	10
	16 員環	475	720	675	695	471	473	525	757	881	804	1,443	1,366	1,610
	ML 計	540	760	735	736	492	517	546	796	899	811	1,443	1,377	1,620
	LCM 計	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	4.5	5.2	5.8	6.2	385
合計	ML 総計	1,247	1,794	1,648	1,660	1,204	1,232	1,255	1,761	1,985	2,011	3,910	3,878	4,352
	LCM 総計	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	4.5	5.2	5.8	17.2	491
動物 ³⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ⁴⁾ の総計		777,169	848,764	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547	843,893

ML：マクロライド、LCM：リンコマイシン、-：承認製剤がない。

1) エリスロマイシン、ツラスロマイシン、ジョサマイシン、ガミスロマイシン、タイロシン、リン酸タイロシン、酒石酸タイロシン、酒石酸チルバロシン、チルミコシン、リン酸チルミコシン、ミロサマイシン及びチルジピロシンの販売高を含む。ただし、牛ではエリスロマイシン、ツラスロマイシン、ガミスロマイシン、タイロシン、酒石酸タイロシン、チルミコシン及びリン酸チルミコシンが承認されている。

2) 塩酸ピルリマイシン及び塩酸リンコマイシン。

3) 馬、豚、鶏、蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

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

(2) 牛に使用されるツラスロマイシン製剤に関する規制等

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されているため、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（昭和 24 年法律第 186 号）により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。

また、第 1 版（2015 年 7 月）の食品健康影響評価を踏まえ、以下のようなリスク管理措置が実施されている。（参照 165）

- ① 承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定した使用が行われるように添付文書に明記。さらに、第二次選択薬として使用することを徹底するために、直接の容器等にも第二次選択薬である旨を記載。
- ② 牛に使用されるツラスロマイシン製剤の用法・用量は単回投与とされていることから、定められた用法・用量を厳守し、反復する投与は避けるよう添付文書に明記。
- ③ JVARМ による充実させたモニタリングを実施。

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、農林水産省は 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」を通知している。（参照 166）

5. ツラスロマイシン及びマクロライドの海外における評価状況等

[Ⅱ. 2.]で述べたとおり、ツラスロマイシンは牛及び豚の細菌性呼吸器疾患を適応症とした製剤が米国、EU 等で承認・使用されている。

(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、エリスロマイシンやテリスロマイシン等のマクロライド及びケトライドの重要性を「Highest priority critically important antimicrobials (HPClAs)」としており、その概要は以下のとおりである。（参照 167）

マクロライド及びケトライドは、動物におけるマクロライド耐性カンピロバクター（特に家きんにおける *Campylobacter jejuni*）を選択することが知られている。また、マクロライドは、重篤（serious）なカンピロバクター感染症に対する治療薬である。また、特にキノロン系による治療が推奨されない子どもにおいては、数少ない治療薬の一つである。カンピロバクター（特に *C. jejuni*）による人疾病の高い発生率からすれば、（世界的に）重篤な症例の絶対数は相当であると推定している。

② FAO/WHO/OIE 合同専門家会議

2007 年開催の Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials は、リスク評価を最も高い優先度で実施すべき 3 系統の動物用抗菌性物質の 1 つとしてマクロライドを挙げ、優先順位の高い細菌の組合せとして鶏、牛及び豚由来のカンピロバクターを例示している。（参照 168）

(2) 米国

① 食料生産動物に使用するマクロライド

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、マクロライドは食中毒の原因となる腸管病原菌の治療薬及び人医療で重要な感染症（レジオネラ症、非結核性抗酸菌症の治療又は予防等）の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を3段階評価の1番上である「Critically important」としている。（参照 11）

また、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、マクロライドは人の重篤な細菌感染症の唯一もしくは限定的な抗菌剤クラス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」としており、*Clostridioides difficile* 及び *C. jejuni* による重篤な感染症の限定的な治療薬の一つとしている。また、非結核性抗酸菌感染症のための併用療法や *Helicobacter pylori* による感染症の限定的な治療薬の一つであるとしている。（参照 169）

② ツラスロマイシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤

FDA における薬剤耐性菌に関する評価は、牛及び豚に使用するツラスロマイシンを有効成分とする注射剤の評価（参照 10）について、動物用医薬品の承認審査時に、FDA の定めた企業向けガイダンス（参照 11）に基づいて、2004 年に申請企業が薬剤耐性菌の食品健康影響評価書を作成しているため、その概要を記載する。

評価すべきハザードはマクロライド耐性カンピロバクターによるカンピロバクター感染症であり、ハザードの要因は牛及び豚にツラスロマイシン製剤を使用した結果としてのマクロライド耐性カンピロバクターを特定している。

a. 発生評価

ツラスロマイシンの微生物学的活性は、結腸内容物との結合や pH の低下により減弱する。また、カンピロバクターのマクロライド耐性は、伝達性プラスミド等を介するマクロライド耐性遺伝子の獲得ではなく、rDNA の突然変異によって発生する。

ツラスロマイシン製剤は、治療用の抗生物質製剤として、動物用医薬品の適正使用の原則に基づき使用されるものである。獣医師の処方の下でのみ、非経口の単回投与で治療が必要な動物に個々に使用されるものであり、飼育されている全ての動物に投与することは意図されていない。

以上のことから、当該製剤の使用に係る発生評価は、マクロライド耐性カンピロバクターが発現する確率として「Low」と定性的に評価されている。

b. ばく露評価

ばく露評価は、牛肉及び豚肉の消費量並びに牛肉及び豚肉のカンピロバクターによる陽性率³のデータから評価を行っている。米国の牛肉消費量は1人当たり 64.5 ポン

³原著では contamination rate と記載されている。[II.5.(2)]において同様。

ド (29.3 kg) /年で「High」、カンピロバクターによる牛のと体及びひき肉の陽性率は 0~4%で「Low」とされている。したがって、当該製剤の牛への使用に係るばく露評価は、牛肉の消費量については「High」、牛肉のカンピロバクター汚染率は「Low」という結果から、「Medium」と定性的に評価されている。

一方、米国の豚肉消費量は 1 人当たり 48.2 ポンド (21.9 kg) /年で「High」、カンピロバクターによる豚のと体の陽性率は 32%で「High」とされている。しかし、申請企業は豚のと体の陽性率が豚肉におけるカンピロバクター陽性率を代表するものではなく、実際の豚肉の陽性率はと体より低く、豚肉の切り身では 1%であるという調査結果があることから、豚肉の陽性率は、定性的に「Low」とされるべきとしている。

以上のことから、当該製剤の豚への使用に係るばく露評価は、豚肉の消費量については「High」、豚肉のカンピロバクター陽性率は「Low」という結果から、「Medium」と定性的に評価されている。

c. 影響評価

食用動物と関連する食品由来病原細菌であるカンピロバクターによる感染症の治療のために使用されること、また、レジオネラ症、*Mycobacterium avium* Complex (MAC) /*Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) による重篤な疾病の予防及び治療に使用されることから、人用の医薬品としてのマクロライドの使用に関する影響評価は、「Critically important」とされている。

d. リスクの推定

発生、ばく露、影響評価の各評価結果から、リスクの推定を行い、影響評価において「Critically important」とされていることから、他の評価の結果にかかわらずリスクの推定では「High」とされている。

e. 結論

処方せん医薬品であること及び単回非経口投与による限定的な使用であること並びにカンピロバクターのマクロライド耐性は現在モニタリングされていること等のリスク管理措置を考慮すると、当該製剤の承認については、食品の微生物学的な安全性に関する公衆衛生上のリスクはないとされている。

(3) 欧州

EMA は、食用動物に対してマクロライド、リンコサミド系抗生物質及びストレプトグラミン系抗生物質（以下「ストレプトグラミン」という。）を使用することについて、公衆衛生に及ぼす耐性菌発現の影響に関する見解を 2011 年に公表している。（参照 12）

その中で、動物由来食品により、薬剤耐性カンピロバクターが動物から人に伝達される可能性があるとしている。欧州では 2005 年から 2009 年にかけてカンピロバク

ター感染症が最も多い人獣共通の腸管感染症であり、人のカンピロバクター感染症の90%は *C. jejuni* が原因である。カンピロバクター感染症の多くの症例は症状が限定的であり、侵襲性となることは一般的にまれであるが、抗菌性物質による治療が必要なときはマクロライドが使用される。また、マクロライド耐性カンピロバクター感染症により、人の治療が失敗したとの報告はない。リスク分析によって、豚由来のマクロライド耐性 *Campylobacter coli* の感染における人でのマクロライドの治療効果の減弱のリスクは非常に低く、鶏又は牛由来のマクロライド耐性 *C. jejuni* の感染において治療が不適切となるリスクはさらに低いとされている。また、リスクを低く見積もっているとの報告もあるが（参照 357、358）、多くの公表されているリスク評価の研究結果においては、食用動物に対してマクロライドを使用しても公衆衛生に及ぼすリスクは非常に低いと推察されている。（参照 172、359、360）

EMA は、2014 年に公表した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、カンピロバクター属菌及びサルモネラ属菌を、マクロライド（ケトライドを含む）により選択され得るハザードとしている。

人の場合、アジスロマイシン等のマクロライドの使用は、発展途上国において増加している。特にフルオロキノロン系抗菌薬等従来の抗菌薬で効果が得られない場合や、チフス菌（*S. Typhi*）等の侵襲性のサルモネラ属菌や志賀赤痢菌 1 型（*Shigella dysenteriae* type 1）等細胞侵入性の細菌による感染症の治療に使用されている。現時点で、欧州ではマクロライドの使用は限定的であり、*S. Typhi*、*S. Paratyphi*、*Shigella dysenteriae* type 1 は人獣共通感染症の原因菌ではないが、将来的にはチフス菌以外のマクロライド耐性サルモネラ属菌による感染症が懸念されるため、注意が必要であるとしている。このため、3段階で一番リスクの低い「カテゴリー1（公衆衛生上のリスクが低い、もしくは限定的と推定される獣医療で使用される抗菌性物質）」にランク付けしている。（参照 170）

また、EMA は人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けを 2019 年に改定している。

マクロライドは、マクロライド耐性株を選択し、カンピロバクター属菌等で比較的高い耐性率となっているが、治療が必要なのは重症例のみであり、死亡例の割合は低い。欧州では、マクロライド耐性菌による感染症よりも、第 3・4 世代セファロスポリン耐性菌やフルオロキノロン耐性菌による感染症の方が公衆衛生上の負担が大きいと結論付けている。

近年、カンピロバクター属菌において伝達性耐性遺伝子（*erm* 遺伝子）が報告されており、より高い確率で耐性株が出現・拡散することを意味している。現在、欧州における動物由来のカンピロバクターやその他の食品媒介性感染症の原因菌では、*erm* 遺伝子の保有率は低いと考えられている。新しい科学的証拠、あるいは抗生物質の使用方法の変化や耐性の状況に関する新たな情報に基づいて、この抗生物質群の分類を再評価する必要があるかもしれない。これらのことから、マクロライドを 4 段階のうち 2 番目にリスクが低い「カテゴリーC」にランク付けしている。（参照 171）

(4) デンマーク

デンマーク食肉協会 (Danish Meat Association) は、家畜でのマクロライド使用に関連するマクロライド耐性カンピロバクターが人の健康に及ぼす影響について評価を実施しており、その概要は以下のとおりである。(参照 172)

デンマーク及び EU のサーベイランス・データを利用して評価を実施し、EU 域内の牛肉のカンピロバクター陽性率⁴が低いこと及び牛由来カンピロバクターでのマクロライド耐性がまれであることから、牛肉についてはハザードの特定の段階で検討対象から除外された。EU 域内の小売段階での豚肉のカンピロバクター陽性率には大きな幅があるが、一般的に 10%未満であり、その多くはマクロライド耐性である。豚肉及び鶏肉の由来及び消費動向を組み込んだばく露モデルによれば、人のマクロライド耐性カンピロバクター感染症のうち大部分 (186 例中 157 例) の原因は輸入豚肉及び鶏肉であり、7 例のみがデンマーク国内の豚におけるマクロライド使用に起因するものと考えられるとされた。

一般的に、人のカンピロバクター症例は自己限定性であり、自然治癒することが多く、マクロライド感受性カンピロバクターに比べて耐性カンピロバクターに感染した場合の過剰リスクが存在するかどうかには疑問の余地がある。結論として、デンマークの豚におけるマクロライドの使用に関連したデンマーク人の健康への影響は低いとみられた。

(5) 豪州

2006 年に、豪州の抗菌性物質に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州における人用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドは、人の医療において耐性化が進行しても、他の系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、重要度を「Low」とした。(参照 13)

また、2018 年に豪州における人用抗菌性物質の重要度及び耐性出現の影響の重篤度のランク付けを改定している。当該ランク付けにおいても、豪州の多くの人の病原菌に耐性が進行しているため、豪州ではこれらの抗菌薬への依存度が比較的低いことや人医療で使用される成分の多くが動物では使用されていないこと等から、重要度を「Low」としている。(参照 173)

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

評価指針の第 2 章第 1 ハザードの特定に基づき、ツラスロマイシンに関する情報から、当該物質を牛に使用した結果として出現し、食品を介して人に対して健康上の危害を与える可能性のあるハザード (薬剤耐性菌) を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

⁴ 原著では prevalence と記載されている。

1. 牛におけるツラスロマイシンの薬物動態及び残留

(1) 吸収

牛（約 6～8 か月齢、雌及び去勢雄計 42 頭⁵⁾）にツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5mg/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺について、投与 12、24、72、144、240 及び 360 時間後に各 6 頭から組織を採取した。

表 3 に示すように、血漿中の $T_{\max}$ は 0.5～1.8 時間、 $C_{\max}$ は 0.36～1.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 58～99 時間であった。一方、肺組織中の $T_{\max}$ は 24 時間、 $C_{\max}$ は 4.1 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は 184 時間であった。（参照 4）

牛（約 5～6 か月齢、雌及び去勢雄計 18 頭⁶⁾）にツラスロマイシンを単回皮下（2.5 mg/kg 体重）及び静脈内投与（2.5 mg/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 144 時間及び 336 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 及び 360 時間後に各 4 頭から組織を採取した。

皮下投与時の血漿中 $T_{\max}$ は 0.25 時間、 $C_{\max}$ は 0.41 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 92 時間であった。静脈内投与時の血漿中 $T_{\max}$ は投与直後、 $C_{\max}$ ⁷⁾は 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 65 時間であった。一方、表 4 に示すように、肺組織中濃度は投与 168 時間後に皮下投与で 2.4 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 2.2 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後に皮下投与で 1.2 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.7 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 4）

表 3 牛のツラスロマイシン単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）試験における血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	投与経路	試験番号	$T_{\max}$ (時間)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (時間)
2.5	皮下	1	0.5～1.8	0.36～1.3	58～99
		2	0.25	0.41	92
	静脈内	2	投与直後	2.0	65

表 4 牛のツラスロマイシン単回皮下及び静脈内投与（2.5 mg/kg 体重）試験における肺組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量 (mg/kg 体重)	投与経路	投与後時間（時間）	
		168	360
2.5	皮下	2.4	1.2
	静脈内	2.2	0.7

牛 80 頭（7.9～8.2 か月齢、体重 174～286 kg、雄）を、ツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回皮下投与（T01 群）、ケトプロフェン 3.0 mg/kg を単回筋肉内投与（T02 群）、ケ

⁵⁾ 無投与対照群 6 頭を含む。

⁶⁾ 無投与対照群 2 頭を含む。

⁷⁾ C_0

トプロフェン 3.0 mg/kg を単回皮下投与 (T03 群) 並びにツラスロマイシン 2.5 mg/kg 及びケトプロフェン 3.0 mg/kg を単回皮下投与 (T04 群) の計 4 群に 20 頭ずつ無作為割り付けし、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 360 時間後まで経時的に採取した。液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法) により、T01 群は血漿中ツラスロマイシン濃度、T02 及び T03 群は血漿中ケトプロフェン濃度、T04 群は血漿中ツラスロマイシン及びケトプロフェン濃度を測定した。測定結果のうち、T01 群及び T04 群の血漿中ツラスロマイシンの薬物動態学的パラメータを表 5 に示した。

血漿中ツラスロマイシン濃度は両群で同様に推移した。また、最終測定可能時点までの AUC (AUC0-t(last)) は同程度で、生物学的同等性の判定基準に合致していた。なお、C_{max} は T04 群で T01 群よりも低値であったが、ツラスロマイシンは濃度依存型でないこと、また AUC0-6hr が同程度であったことから、両群においてツラスロマイシンは同様の有効性を有すると想定された。ツラスロマイシンとケトプロフェンを配合剤として投与した場合、単剤投与時と比べてツラスロマイシンに吸収の遅れが認められるが、分布、代謝及び排泄へは影響しないと推測された。(参照 162)

表 5 牛のツラスロマイシン単剤又はツラスロマイシン・ケトプロフェン配合剤単回投与試験におけるツラスロマイシンの血漿中薬物動態パラメータ

試験群	投与量 (mg/kg 体重)		投与経路	AUC0-t(last) (µg・hr/mL)	AUC0-6hr (µg・hr/mL)	T _{max} (時間)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (時間)
	ツラスロマイシン	ケトプロフェン						
T01	2.5	0	皮下	12.8 (11.2-14.7)	1.77 (1.51-2.07)	1.4 (0.21-2.7)	0.590 (0.466-0.747)	96.8 (91.2-103.0)
T04	2.5	3.0		13.4 (11.9-15.0)	1.57 (1.35-1.84)	3.1 (1.9-4.4)	0.413 (0.327-0.523)	85.1 (81.0-89.1)

(2) 分布

牛 (約 5~7 か月齢、雌及び去勢雄計 26 頭⁸) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 48 日後までの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び投与部位について組織を経時的に採取し、総放射活性及び未変化体を測定した。総放射活性は液体シンチレーションカウンター (LSC) 法、未変化体は HPLC 法及び LC-MS/MS 法を用いて測定した。結果を表 6 に示した。組織中濃度は投与部位を除き調査したいずれの時点においても肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少し、投与 36 日後の時点で筋肉、投与 48 日後の時点で脂肪が検出限界未満となった。投与 48 日後の肝臓及び腎臓における残留量は 1.2 及び 0.25 µg/g であった。投与 0.5 から 48 日後までの間に摘出した組織中の未変化体と総残留物の比

⁸ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

率の平均は肝臓が 0.40、腎臓が 0.62、投与部位が 0.77、筋肉が 0.71 という結果が得られ、肝臓での代謝物の割合が最も高かった。投与部位については投与直後（投与 0.5 日後）の時点では最も高い残留が認められたが、投与 5 日以降は肝臓より低くなり、その後経時的に減少した。（参照 14）

表 6 牛のツラスロマイシン単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）試験における組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

組織	残留物	投与後時間（日）					
		0.5	5	15	25	36	48
肝臓	未変化体	2.57 $\pm$ 0.09	5.3 $\pm$ 1.4	3.4 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.16	1.1 $\pm$ 0.4	0.38 $\pm$ 0.16
	総放射活性*1	6.4 $\pm$ 1.9	13 $\pm$ 3	6.4 $\pm$ 0.8	5 $\pm$ 2	3.6 $\pm$ 0.8	1.2 $\pm$ 0.4
腎臓	未変化体	4.2 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3	0.36 $\pm$ 0.11	0.16 $\pm$ 0.03
	総放射活性*1	7.3 $\pm$ 0.6	7.5 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.3	0.62 $\pm$ 0.14	0.25 $\pm$ 0.03
筋肉	未変化体	1.44 $\pm$ 0.1	0.83 $\pm$ 0.15	0.13 $\pm$ 0.04	0.041 $\pm$ 0.007	0.022 $\pm$ 0.006	0.0106 $\pm$ 0.0016
	総放射活性*1	1.8 $\pm$ 0.1	1.12 $\pm$ 0.18	0.18 $\pm$ 0.04	0.067 $\pm$ 0.009	—	—
投与部位	未変化体	170 $\pm$ 30	9 $\pm$ 2	3.5 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.6	0.6 $\pm$ 0.3
	総放射活性*1	200 $\pm$ 40	13 $\pm$ 6	6 $\pm$ 2	2.5 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.3
脂肪	未変化体	0.19 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.07	0.045 $\pm$ 0.016	0.017 $\pm$ 0.003	0.0112 $\pm$ 0.0012	0.0083 $\pm$ 0.0005
	総放射活性*1	0.56 $\pm$ 0.13	0.5 $\pm$ 0.16	0.21 $\pm$ 0.06	0.104 $\pm$ 0.015	0.05 $\pm$ 0.02	—

n=26（平均値 $\pm$ 標準偏差）

—：一部の試料で検出限界未満のため算定されていない（検出限界は不明）

*1：濃度はツラスロマイシン当量

① ツラスロマイシンの血漿タンパク結合性について

10%リン酸溶液で pH を 7.4 に調整した牛の血漿に ^{14}C 標識ツラスロマイシン（比放射能：1422 kBq）を 0.1、0.5 及び 1 μg （力価）/mL となるように加えた試料溶液と、67 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH7.4）とを 6 時間、37°C で平衡透析後、両溶液中の総放射活性を LSC 法で測定し、*in vitro* でのタンパク結合率を算出した。

結果を表 7 に示した。ツラスロマイシンは血漿タンパクと結合し、添加したツラスロマイシン濃度 0.1～1 μg （力価）/mL において、その血漿タンパク結合率は 32～39% であり、ツラスロマイシン濃度の変動しても結合率に変化はみられなかった。（参照 15）

表 7 ツラスロマイシンの *in vitro* での血漿タンパク結合率

ツラスロマイシン濃度（ μg （力価）/mL）	タンパク結合率（%）
0.1	32 $\pm$ 4*
0.5	39 $\pm$ 1
1	38 $\pm$ 2

*：算術平均値 $\pm$ 標準偏差

(3) 代謝

[Ⅲ. 1. (2)]で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定を実施した。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、筋肉、肝臓で約 66%、腎臓で約 77%、脂肪では約 36%を占めた。(参照 14) 主要代謝物はツラスロマイシンの脱クラディノース体であったが、その含有量は最大で糞中の約 8.76%であった。胆汁中で認められたツラスロマイシンの脱プロピル体(約 16.3%)を除き、その他の代謝物の平均割合は 10%未満であった。(参照 16)

(4) 排泄

牛(約 5~7 か月齢、雌及び去勢雄計 10 頭⁹⁾)に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg/kg 体重)し、投与 1~4、14、24、35 及び 47 日に尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。

排泄物中の総放射活性はいずれも投与 24 時間以内にピークとなった。表 8 に示すように、投与 5 日以内に尿から投与量の約 24.1%、糞から約 23.7%、合計約 47.8%が排泄され、投与後 35 日では尿と糞を併せて約 62.8%、投与後 47 日では約 68.7%が排泄された。(参照 16)

表 8 牛における ¹⁴C 標識ツラスロマイシン単回皮下投与(2.5 mg/kg 体重)試験における糞尿中の累積放射活性率(%)

試料	投与後時間(日)		
	5	35	47
尿	24.1	62.8	68.7
糞	23.7		

(5) 残留

① 残留試験①

牛(ホルスタイン種雄及び交雑種雌、4~8 か月齢、体重 151~197kg、雌雄各 2 頭/時点)にツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg/kg 体重)し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシンの残留性について検討した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント(残留マーカー)の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表 9 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓(6.40 µg/g)で認められ、次いで腎臓(5.15 µg/g)及び投与部位周辺筋肉(1.35 µg/g)であった。投与部位筋肉を除く各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照 17、18)

⁹⁾ 無投与対照群雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

表 9 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度*1 (μg/g)

試料 (n=4)	投与後時間 (日)					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	6.40	6.23	4.45	2.19	1.50	1.21
腎臓	5.15	3.97	1.43	<0.03～ 1.02	0.33	0.21
筋肉	0.56	0.27	0.08	<0.03～ 0.05	<0.03	<0.03
脂肪	0.41	0.21	0.11	<0.03～ 0.15	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.03
小腸	0.91	0.59	0.31	<0.03～ 0.19	0.06	<0.03～ 0.05
投与部位筋肉*2	1.25	0.50	1.67	<0.03～ 0.17	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.16
投与部位*3	1.35	0.72	0.93	<0.03～ 0.31	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.23
投与部位筋肉*4	1.20	0.63	1.04	<0.03～ 0.21	<0.03～ 0.05	0.08

*1：組織中濃度平均値を示した。定量限界未満 (<0.03 μg(力価)/g) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。定量限界：0.03 μg/g

*2：注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取

*3：投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400～404 g 採取

*4：注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料

② 残留試験②

牛（ホルスタイン種雄及び交雑種雌、4～8 か月齢、投与前日体重 151～194kg、去勢雄及び雌各 2 頭/時点）にツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシンの残留性について検討した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント（残留マーカー）の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表 10 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓（7.78 μg/g）で認められ、次いで腎臓（7.12 μg/g）及び投与部位周辺筋肉（1.21 μg/g）であった。各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。（参照 18、19）

表 10 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度*¹ (μg/g)

試料 (n=4)	投与後時間 (日)					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	7.78	6.37	4.10	2.53	1.65	1.01
腎臓	7.12	3.40	1.93	0.78	0.51	0.34
筋肉	0.90	0.32	0.12	0.04	<0.03	<0.03
脂肪	0.30	0.24	0.21	0.08	<0.03～ 0.18	<0.03
小腸	1.13	0.73	0.52	0.19	0.15	0.08
投与部位筋肉* ²	1.01	0.73	0.37	0.34	<0.03～ 0.04	<0.03～ 0.48
投与部位* ³	1.21	0.50	0.28	0.22	<0.03～ 0.04	<0.03～ 0.09
投与部位筋肉* ⁴	0.91	0.53	0.29	0.21	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.14

*¹：組織中濃度平均値を示した。定量限界未満 (<0.03 μg(力価)/g) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

定量限界：0.03 μg/g

*²：注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取

*³：投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400～404 g 採取

*⁴：注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料

③ 残留試験③

牛 (8～14 か月齢、投与前日体重 394～492kg、雄及び雌各 2 頭/時点) にツラスロマイシン 2.5 mg/kg 及びケトプロフェン 3 mg/kg を単回皮下投与し、投与 1、4、7、12、18、24、30 及び 36 日後の組織中ツラスロマイシンの残留性について検討した。筋肉 (背最長筋)、肝臓、脂肪 (腎周囲) 及び注射部位筋肉を各 500g、腎臓を両側、注射部位筋肉の周辺部を 300 g (注射部位周辺筋肉) 採取し、組織試料とした。試料中のツラスロマイシン A 及びその代謝物 (クラジノース環以外の部分がツラスロマイシン A と同一構造の CP-534,636 (代謝物 M5) 及び代謝物 M7) 並びにそれらの異性体を、加水分解により CP-60,300 (代謝物 M1) 及びその異性体に変換して抽出し、固相抽出を行い精製した。液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法) により、内標準物質に CP-66,458 を用いて CP-60,300 及びその異性体の和を測定し、各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表 11 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は投与部位筋肉 (15.7 μg/g) で認められ、次いで腎臓 (7.86 μg/g)、投与部位周辺筋肉 (6.26 μg/g) 及び肝臓 (5.36 μg/g) であった。各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。投与部位筋肉では、投与 36 日後においても 3.98 μg/g であった。(参照 162)

表 11 牛のツラスロマイシン・ケトプロフェン配合剤単回皮下投与後のツラスロマイシンの組織中残留濃度*1 (μg/g)

試料 (n=4)	投与後時間 (日)							
	1	4	7	12	18	24	30	36
肝臓	4.08	5.36	5.76	4.79	3.86	2.65	2.54	1.35
腎臓	6.23	7.86	6.04	4.58	2.52	1.44	0.778	0.428
筋肉	1.58	1.23	0.681	0.417	0.162	0.100	<0.05~0.106	<0.05~0.966
脂肪	0.547	0.315	0.194	0.231	0.0929	<0.05 ~ 0.0671	<0.05	<0.05~0.0553
投与部位 筋肉*2	124	15.7	14.5	10.1	11.2	6.60	7.75	3.98
投与部位 周辺筋肉 *3	4.32	6.26	3.83	3.30	2.78	2.83	1.50	1.24

*1：組織中濃度平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。定量限界：肝臓 0.03 μg/g、腎臓 0.02 μg/g、筋肉、脂肪 0.05 μg/g

*2：注射針刺入位置を中心に直径 15cm、深さ約 2.5 cm の約 500 g 採取

*3：投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を約 300 g 採取

2. ツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序

ツラスロマイシンの作用機序は、他のマクロライドと同様に、細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することでペプチジル tRNA の転移を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。(参照 5~7、20~22)

マクロライドの作用は時間依存性が高く、濃度上昇よりもばく露時間の持続により抗菌作用が発揮される。(参照 174、175) ツラスロマイシンは、他のマクロライドと同様に、*Staphylococcus aureus* (以下「*Sta. aureus*」という。)や *Escherichia coli* に対して静菌的に作用するが、牛や豚の呼吸器病起因菌である *Mannheimia haemolytica*、*Actinobacillus pleuropneumoniae* や *Pasteurella multocida* に対して MIC の 4 倍及び 8 倍濃度において殺菌的に作用する。マクロライドの殺菌作用はエリスロマイシンでは時間依存性、クラリスロマイシンやアジスロマイシンでは濃度依存性であるが、牛の呼吸器病起因菌である *Histophilus somni* に関する *in vitro* の試験によると、ツラスロマイシンは濃度依存性の殺菌作用を示す。(参照 163)

3. ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

ツラスロマイシンは広域スペクトルの抗菌薬であり、*in vitro* では牛呼吸器疾患 (BRD) にもっとも多く関連する *Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*、*Histophilus somni*、*Mycoplasma bovis*、*Ureaplasma diversum* 等の病原細菌を含めたグラム陰性及びグラム陽性病原菌に対して有効である。(参照 23、24)

2001 年に米国において、保存菌株の中から選択した、動物の呼吸器感染症病原細菌

に対するツラスロマイシンの感受性を調査した。MIC は CLSI が推奨する微量液体希釈法を用いて測定した。

表 12 及び表 13 に示すように、グラム陰性菌のうち *M. haemolytica*、*P. multocida* 及び *H. somni* はツラスロマイシンに感受性を示したが、カンピロバクター及びサルモネラは低い感受性を示していた。また、グラム陽性菌もほとんどの菌種が低い感受性を示しており、*Streptococcus* group G、*Erysipelothrix rhusiopathiae* 及び *Listeria monocytogenes* を除く全ての菌種に対する MIC₉₀ は 128 µg/mL より大きかった。(参照 25)

表 12 グラム陰性菌（施設保存株）に対するツラスロマイシンの MIC（2001 年）

菌種	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	17	8.0	16	4.0~16
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	31	8.0	8.0	1.0~32
<i>Campylobacter</i> spp. ¹⁾	30	0.5	64	0.25~128
<i>Escherichia coli</i>	16	8.0	8.0	4.0~8.0
<i>Histophilus somni</i>	61	2.0	4.0	0.25~4.0
<i>Moraxella bovis</i>	7	—	—	0.25~1.0
<i>Mannheimia haemolytica</i>	55	2.0	4.0	2.0~4.0
<i>Pasteurella multocida</i>	55	0.5	1.0	0.12~2.0
<i>Salmonella</i> spp. ²⁾	15	4.0	8.0	4.0~>128

—： 供試菌株数が 10 株未満のため算出せず。

¹⁾： *C. fetus* 2 株、*C. jejuni* 13 株、その他の *Campylobacter* 属 15 株

²⁾： *S. Choleraesuis* 7 株、*S. Dublin* 6 株、*S. Enteritidis* 2 株

表 13 グラム陽性菌（施設保存株）に対するツラスロマイシンの MIC（2001 年）

菌種	株数	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/mL)
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	—	—	4.0～>128
<i>Enterococcus faecium</i>	21	8.0	>128	4.0～>128
<i>Enterococcus</i> spp. ¹⁾	8	—	—	4.0～>128
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	10	2.0	2.0	1.0～2.0
<i>Listeria monocytogenes</i>	25	4.0	4.0	4.0～8.0
<i>Sta. aureus</i>	50	4.0	>128	1.0～>128
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	13	4.0	>128	2.0～>128
<i>Streptococcus intermedius</i>	18	2.0	>128	0.5～>128
<i>Streptococcus agalactiae</i> ²⁾	11	0.5	>128	0.25～>128
<i>Streptococcus bovis</i>	7	—	—	0.12～>128
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ³⁾	13	1.0	>128	0.5～>128
<i>Streptococcus</i> group G	14	1.0	32	0.5～>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁴⁾	5	—	—	0.12～0.25
<i>Streptococcus suis</i>	30	8.0	>128	2.0～>128
<i>Streptococcus uberis</i> ⁵⁾	24	0.5	>128	0.25～>128

—：供試菌株数が 10 株未満のため算出せず。

¹⁾：*E. avium* 1 株、*E. gallinarium* 7 株

²⁾：以下「*Str. agalactiae*」という。

³⁾：以下「*Str. dysagalactiae*」という。

⁴⁾：以下「*Str. pneumoniae*」という。

⁵⁾：以下「*Str. uberis*」という。

（２）家畜の病原菌に対するツラスロマイシンの MIC の分布

有効菌種に対するツラスロマイシンを有効成分とする抗菌性物質製剤の市販前後における耐性の状況をまとめた。

① 日本国内

2008 年に国内において、細菌性肺炎に罹患した牛から分離、同定した菌株に対するツラスロマイシンの薬剤感受性を調査した。表 14 に示すように、ツラスロマイシンはこれらの菌種に対して抗菌活性を示した。（参照 26）

表 14 細菌性肺炎罹患牛から分離した菌株に対するツラスロマイシンの MIC

菌種 (株数)	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Histophilus somni</i>	11	1	1	1~2
<i>Mannheimia haemolytica</i>	12	2	2	2
<i>Mycoplasma bovis</i>	19	8	16	1~32
<i>Pasteurella multocida</i>	104	1	2	$\leq 0.12 \sim 4$
<i>Ureaplasma diversum</i>	31	2	8	0.5~16

2017~2018 年に国内のドラクシン使用農場で分離された菌株に対するツラスロマイシンの MIC を表 15 に示した。2008 年の菌株の成績と比較すると、*H. somni*、*M. haemolytica* 及び *P. multocida* の MIC₉₀ はやや上昇している。(参照 162)

表 15 ドラクシン使用農場で分離された菌株に対するツラスロマイシンの MIC

菌種 (株数)	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Histophilus somni</i>	12	≤ 1	4	$\leq 1 \sim 4$
<i>Mannheimia haemolytica</i>	37	2	8	$\leq 1 \sim 16$
<i>Mycoplasma bovis</i>	40	4	16	$\leq 1 \sim 32$
<i>Pasteurella multocida</i>	60	≤ 1	4	$\leq 1 \sim 8$
<i>Ureaplasma diversum</i>	51	2	4	$\leq 1 \sim 8$

② 米国及びカナダ

1999 年に米国において、細菌性肺炎に罹患した牛から分離、同定した菌株に対するツラスロマイシンの薬剤感受性を調査した。表 16 に示すように、ツラスロマイシンはこれらの菌種に対して抗菌活性を示した。(参照 27、28)

表 16 米国における野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC (1999 年)

菌種 (株数)	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Histophilus somni</i>	36	4	4	1~4
<i>Mannheimia haemolytica</i>	660	2	2	0.5~64
<i>Mycoplasma bovis</i>	35	0.125	1	$\leq 0.063 \sim 2$
<i>Pasteurella multocida</i>	227	0.5	1	0.25~64

ドラクシンは、米国では 2006 年以降、牛及び豚で使用されている。2006~2009 年に米国で分離された牛細菌性肺炎起因菌に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験結果を表 17 に示した。*H. somni* と *M. haemolytica* で耐性率の上昇傾向が認められ、2007 年以降、耐性率は 10%以上となっている。(参照 162)

表 17 米国における野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC 及び耐性率
(2006～2009 年)

菌種 (株数)	調査年 度	株数	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	MIC 範囲 (μ g/mL)	耐性率 (%)
<i>Histophilus somni</i>	2006	254	4	16	0.5～>64	7.5
	2007	236	8	32	1～>64	13.6
	2008	231	8	64	1～64	10.6
	2009	174	8	>64	1～>64	12.2
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2006	352	4	8	0.25～>64	7.5
	2007	438	8	>64	0.25～>64	13.6
	2008	369	4	32	0.5～>64	17.2
	2009	304	8	32	0.5～>64	19.0
<i>Pasteurella multocida</i>	2006	392	1	8	≤ 0.12 ～>64	9.2
	2007	508	2	16	0.25～>64	9.6
	2008	397	2	32	≤ 0.12 ～>64	10.6
	2009	328	2	16	0.5～>64	6.7

ブレイクポイントは $\geq 32 \mu$ g/mL (CLSI)

2004～2009 年に米国及びカナダで分離された牛細菌性肺炎起因菌に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験結果を表 18 に示した。2006 年以降、いずれの菌種においても耐性率の上昇傾向が認められた。*H. somni* の耐性率は、2008 年及び 2009 年には 10% 以上となっており、*M. haemolytica* の耐性率も 2007 年以降 10% 前後となっている。(参照 176)

表 18 米国及びカナダにおける野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC
(2004～2009 年)

菌種	調査年 度	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 (%)
<i>Histophilus somni</i>	2004	201	4	8	1～>64	1.5
	2005	235	4	16	0.5～64	2.1
	2006	254	4	16	0.5～>64	2.8
	2007	236	8	32	1～>64	5.9
	2008	221	8	64	1～>64	12.2
	2009	174	8	>64	1～>64	16.7
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2004	330	2	4	$\leq 0.12 \sim >64$	1.8
	2005	333	4	4	$\leq 0.12 \sim >64$	2.4
	2006	352	4	8	0.25～>64	7.1
	2007	438	8	>64	0.25～>64	10.7
	2008	369	4	32	0.5～>64	9.5
	2009	304	8	32	0.5～>64	8.9
<i>Pasteurella multocida</i>	2004	364	1	4	$\leq 0.12 \sim >64$	3.8
	2005	377	1	8	$\leq 0.12 \sim >64$	3.7
	2006	392	1	8	$\leq 0.12 \sim >64$	6.9
	2007	508	2	16	0.25～>64	8.2
	2008	397	2	32	$\leq 0.12 \sim >64$	9.6
	2009	328	2	16	0.5～>64	4.6

ブレイクポイントは *H. somni*: $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ 、*M. haemolytica*: $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ 、*P. multocida*: $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ (CLSI)

2014～2015 年にカナダのアルバータ州においてフィードロット飼育牛から分離された呼吸器病起因菌に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験結果を表 19 に示した。*H. somni*、*M. haemolytica* 及び *P. multocida* の耐性率はいずれも 20 % 以上となっており、*M. bovis* の耐性率は 90 % 以上と高くなっている。(参照 177)

表 19 カナダのアルバータ州における野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC
(2014～2015 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 (%)
<i>Histophilus somni</i>	75	8	≥ 64	1～ ≥ 64	21.3
<i>Mannheimia haemolytica</i>	233	16	64	1～64	37.8
<i>Mycoplasma bovis</i>	226	64	64	1～64	92.0
<i>Pasteurella multocida</i>	117	≤ 8	32	1～64	29.9

ブレイクポイントは *H. somni*: $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ 、*M. haemolytica*: $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ 、*M. bovis*: $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ 、*P. multocida*: $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ (CLSI)

2015～2016 年にカナダにおいてフィードロック飼育の健康牛及び呼吸器病罹患牛の下部気道から分離された呼吸器病起因菌に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験結

果を表 20 に示した。*M. haemolytica* 及び *P. multocida* の耐性率はいずれも 50%以上と高くなっている。(参照 178)

表 20 カナダにおける野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC (2015～2016 年)

菌種	由来	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)	耐性率 (%)
<i>Histophilus somni</i>	呼吸器病	46	1	2	1～>64	1.6
	健康	17	1	>64	1～>64	17.6
<i>Mannheimia haemolytica</i>	呼吸器病	64	>64	>64	4～>64	76.6
	健康	14	32	>64	2～>64	50.0
<i>Pasteurella multocida</i>	呼吸器病	110	>64	>64	1～>64	80.9
	健康	25	>64	>64	1～>64	72.0

ブレイクポイントは *H. somni*: ≥ 64 µg/mL、*M. haemolytica*: ≥ 64 µg/mL、*P. multocida*: ≥ 64 µg/mL (CLSI)

2006～2018 年にカナダにおいて健康牛及び呼吸器病罹患牛（病牛及び死亡牛）から分離された *M. bovis* に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験結果を表 21 に示した。全供試株の耐性率は 71.1%と高く、死亡牛由来株及び健康牛由来株の耐性率はそれぞれ 83.5%及び 30.2%と差が認められた。(参照 179)

表 21 カナダにおける野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC (2006～2018 年)

菌種	由来	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)	耐性率 (%)
<i>Mycoplasma bovis</i>	死亡牛	97	≥ 256	≥ 256	$\leq 0.25 \sim \geq 256$	83.5
	健康	43	≤ 0.25	≥ 256	$\leq 0.25 \sim \geq 256$	30.2
	全て	211	≥ 256	≥ 256	$\leq 0.25 \sim \geq 256$	71.1

ブレイクポイントは ≥ 32 µg/mL (CLSI)

2019～2020 年に米国カリフォルニア州において乳用育成牛から分離された呼吸器病起因菌並びに直腸スワブから分離された大腸菌及び腸球菌に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験結果を表 22 に示した。*M. haemolytica* の耐性率は 20%であった。(参照 180)

表 22 米国における野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC (2019～2020 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)	耐性率 (%)
<i>Histophilus somni</i>	97	≤ 8	16	$\leq 8 \sim >64$	4.0
<i>Mannheimia haemolytica</i>	119	16	>64	$\leq 8 \sim >64$	20.0
<i>Pasteurella multocida</i>	145	≤ 8	32	$\leq 8 \sim >64$	10.0
<i>Enterococcus</i> spp.	54	≤ 8	>64	$\leq 8 \sim >64$	-
<i>Escherichia coli</i>	341	≤ 8	16	$\leq 8 \sim 32$	-

ブレイクポイントは *H. somni*: ≥ 64 µg/mL、*M. haemolytica*: ≥ 64 µg/mL、*P. multocida*: ≥ 64

μg/mL (CLSI)。 *Enterococcus* spp.及び *Escherichia coli*はブレイクポイントの設定なし。

③ 豪州

2004～2019 年に豪州においてフィードロット飼育牛から分離された呼吸器病起因菌 *H. somni* に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験結果を表 23 に示した。耐性株は認められていない。(参照 181)

表 23 豪州における野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC (2004～2019 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/mL)	耐性率 (%)
<i>Histophilus somni</i>	70	8	16	8～16	0

ブレイクポイント≧64 μg/mL (CLSI)

④ 欧州

欧州における牛の呼吸器病起因菌に対するツラスロマイシンの MIC を表 24 に示した。*H.somni* ではツラスロマイシン耐性株はみられないが、*M. haemolytica*、*P. multocida* では、2009 年以降、耐性率は 10%以下と低いが、ツラスロマイシン耐性株がみられるようになっている。(参照 162)

表 24 欧州における野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC

菌種	調査国	調査年度	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 (%)	参照
<i>Histophilus somni</i>	DK, FR, DE, IT, NL, SE, UK, IE	1998～2001	53	2	4	1～4	0	(参照 24)
	BE, CZ, DK, FR, DE, IT, NL, PL, ES, UK	2004～2006	30	2	4	1～4	0	
	BE, CZ, DK, FR, DE, IT, ES, UK	2009～2012	66	4	8	0.12～8	0	(参照 182)
	BE, CZ, FR, DE, IT, NL, CH, UK	2014～2016	35	1	8	$\leq 0.12 \sim 8$	0	(参照 183)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	DK, FR, DE, IT, NL, SE, UK, IE	1998～2000	79	1	2	0.25～4	0	(参照 24)
	BE, CZ, DK, FR, DE, IT, NL, PL, ES, UK	2004～2006	33	1	2	0.25～4	0	
	BE, CZ, DK, FR, DE, IT, ES, UK	2009～2012	149	4	8	1～>64	2.7	(参照 182)
	BE, CZ, FR, DE, IT, NL, CH, UK	2014～2016	91	4	8	0.5～128	5.5	(参照 183)
<i>Pasteurella multocida</i>	DK, FR, DE, IT, NL, SE, UK, IE	1998～2000	88	0.5	1	0.25～2	0	(参照 24)
	BE, CZ, DK, FR, DE, IT, NL, PL, ES, UK	2004～2006	44	1	1	0.25～2	0	
	BE, CZ, DK, FR, DE, IT, ES, UK	2009～2012	134	2	4	0.5～>64	2.2	(参照 182)
	BE, CZ, FR, DE, IT, NL, CH, UK	2014～2016	155	1	2	0.5～256	1.9	(参照 183)
<i>Mycoplasma bovis</i>	FR	1978～1979	27	16	32/64	1～64	-	(参照 184)
	DK, FR, DE, HU, IT, NL, SE, UK	1980～2002	53	0.25	>64	$\leq 0.063 \sim >64$	-	(参照 24)
	BE, CZ, DK, FR, DE, IT, NL, PO, ES, UK	2004～2006	63	4	>64	0.125～>64	-	
	UK	2004～2009	45	2	>128	0.25～>128	-	(参照 185)
	NL	2008～2014	95	1	1024	0.5～>1024	-	(参照 186)
	FR, HU, ES, UK	2010～2012	156	>64	>64	0.031～>64	-	(参照 187、188)
	FR	2010～2012	46	128	128	128～>128	-	(参照 184)
	FR, HU, IT, ES, UK	2014～2016	232	>64	>64	0.032～>64	-	(参照 189)
	FR, HU, IT, ES, UK	2014～2016	231	>64	>64	0.031～>64	-	(参照 190)
	DE, PT	2017～2018	31	>128	>128	128～>128	-	(参照 191)

ブレイクポイント $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ (CLSI) BE : ベルギー, CZ : チェコ, DK : デンマーク, ES : スペイン, FR : フランス, DE : ドイツ, HU : ハンガリー, IE : アイルランド, IT : イタリア, NL : オランダ, PO : ポーランド, PT : ポルトガル, SE : スウェーデン, UK : 英国

(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンの MIC の分布

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

① 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査 (JVARM)

JVARM における抗菌性物質感受性調査は、原則(i) 2000 年から 2007 年までは、農場を対象に、1 菌種（大腸菌、カンピロバクター、サルモネラ又は腸球菌のいずれかを選択）について、全国を 4 ブロックに分けて、1 年に 1 ブロックを調査し、4 年で全国の調査を完了する方法を、(ii)2008 年から 2015 年までは、農場を対象に、大腸菌、カンピロバクター及び腸球菌について、全国を 2 ブロックに分け、2 年で全国を調査する方法を、(iii) 2016 年以降は、と畜場又は食鳥処理場を対象に、大腸菌、カンピロバクター及び腸球菌について調査を行う方法を用いてきた。

ただし、大腸菌とサルモネラについては、マクロライドの耐性調査に関しては対象外となっている。また、ツラスロマイシンに対する耐性調査は実施されていないことから、他のマクロライド（エリスロマイシン、タイロシン、アジスロマイシン）に対する調査結果を用いる。このため、ここでは、健康牛由来のカンピロバクターと腸球菌の調査結果を記載する。

a. カンピロバクター

C. jejuni のエリスロマイシンの耐性率について、2000～2015 年度は 0%であった。(表 25) 2016 年度以降は、0 から 2.9%の間で推移している。(表 26) また、アジスロマイシンの耐性率は、2016 年度以降のみ調査されており、0 から 2.9%の間で推移している。(表 27)

C. coli のエリスロマイシンの耐性率について、2000～2015 年度は、10 から 36.4%の間で推移していた。(表 28) 2016 年度以降は、0 から 5.7%の間で推移している。(表 29) また、アジスロマイシンの耐性率は、2017 年度以降、0 から 1.5%の間で推移している。(表 30)

いずれも耐性率は低く上昇傾向は見られなかった。

表 25 農場における健康牛由来 *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの MIC

項目	クール(年度)					
	第 1 (2000~2003)*	第 2 (2004~2007)	第 3 (2008~2009)	第 4 (2010~2011)	第 5 (2012~2013)	第 6 (2014~2015)
菌株数	131	75	78	102	118	105
MIC 範囲	0.78~3.13	0.5~4	0.125~8	0.5~4	0.125~4	0.125~2
MIC ₅₀	0.78	2	1	2	0.5	0.5
MIC ₉₀	1.56	4	2	2	1	1
BP	50	32	32	32	32	32
耐性株数	0	0	0	0	0	0
耐性率(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

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

* : 2000 年は MIC 測定濃度が異なる。

表 26 と畜場における健康牛由来 *C. jejuni* に対するエリスマイシンの MIC

項目	年度							
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
菌株数	82	143	132	157	81	97	35	117
MIC 範囲	0.12~4	0.12~>64	0.25~4	0.12~>64	0.25~16	8	0.25~>64	0.12~>64
MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
MIC ₉₀	2	1	1	1	2	2	2	1
耐性株数	0	1	0	2	0	0	1	1
耐性率(%)	0	0.7	0	1.3	0	0	2.9	0.9

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

表 27 と畜場における健康牛由来 *C. jejuni* に対するアジスロマイシンの MIC

項目	年度			
	2016	2017	2018	2019
菌株数	—	97	35	117
MIC 範囲	—	$\leq 0.03 \sim 2$	$\leq 0.03 \sim >64$	$\leq 0.03 \sim >64$
MIC ₅₀	—	0.06	0.12	0.06
MIC ₉₀	—	0.12	0.25	0.12
耐性株数	—	0	1	1
耐性率(%)	—	0	2.9	0.9

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは 4 $\mu\text{g/mL}$ 。(微生物学的ブレイクポイント)

表 28 農場における健康牛由来 *C. coli* に対するエリスロマイシンの MIC

項目	クール(年度)					
	第 1 (2000~2003)*	第 2 (2004~2007)	第 3 (2008~2009)	第 4 (2010~2011)	第 5 (2012~2013)	第 6 (2014~2015)
菌株数	11	5	9	12	10	12
MIC 範囲	>100	4~8	4	2~>512	1~>128	0.5~>128
MIC ₅₀	NA	NA	NA	NA	2	1
MIC ₉₀	NA	NA	NA	NA	>128	4
BP	50	32	NA	32	32	32
耐性株数	4	0	1	2	1	3
耐性率(%)	36.4	NA	NA	16.7	10.0	25.0

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

* : 2000 年は MIC 測定濃度が異なる。牛 3 株。

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

表 29 と畜場における健康牛由来 *C. coli* に対するエリスロマイシンの MIC

項目	年度					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
菌株数	47	81	88	59	39	65
MIC 範囲	0.5~>64	1~>64	1~>64	1~8	0.25~8	0.25~>64
MIC ₅₀	2	2	4	2	2	2
MIC ₉₀	4	4	4	4	8	4
耐性株数	3	2	5	0	0	1
耐性率(%)	6.4	2.5	5.7	0	0	1.5

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

表 30 と畜場における健康牛由来 *C. coli* に対するアジスロマイシンの MIC

項目	年度			
	2016	2017	2018	2019
菌株数	—	59	39	65
MIC 範囲	—	0.06~0.5	$\leq 0.03 \sim 0.5$	0.06~>64
MIC ₅₀	—	0.25	0.25	0.25
MIC ₉₀	—	0.25	0.5	0.25
耐性株数	—	0	0	1
耐性率(%)	—	0	0	1.5

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは 4 $\mu\text{g/mL}$ 。(微生物学的ブレイクポイント)

b. 腸球菌

腸球菌 (*Enterococcus faecalis* 及び *E. faecium*) について、2004 年~2015 年度 (農場由来) のエリスロマイシン及びタイロシンの耐性率は、0 から 33.3%の間を推移していた。(表 31 及び表 32) 2016 年度以降は、1.8 から 2.5%の間を推移していた。なお、2017 年度以降の調査ではアジスロマイシンについても MIC 分布を調査している。ブレイクポイントは設定できなかったが、MIC₉₀ は 0.5 で維持されている。(表 33)

表 31 農場における健康牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) の MIC

	項目	クール(年度)				
		第 2 (2004~2007)	第 3 (2008~2009)	第 4 (2010~2011)	第 5 (2012~2013)	第 6 (2014~2015)
エリスロマイシン※1	菌株数	32	18	14	17	11
	MIC 範囲	≤0.125~512	0.5~512	0.25~4	≤0.125~2	0.5~>128
	MIC ₅₀	0.5	2	2	0.5	2
	MIC ₉₀	2	512	2	2	4
	耐性株数	1	2	0	0	3
	耐性率(%)	3.1	11.1	0.0	0.0	27.3
タイロシン※2	菌株数	—	—	14	17	11
	MIC 範囲	—	—	2~8	1~4	2~>256
	MIC ₅₀	—	—	4	2	4
	MIC ₉₀	—	—	4	2	>256
	耐性株数	—	—	0	0	3
	耐性率(%)	—	—	0.0	0.0	27.3

MIC の単位は µg/mL。

※1 ブレイクポイントは 8 µg/mL。 (CLSI)

※2 ブレイクポイントは 64 µg/mL。 (微生物学的ブレイクポイント)

表 32 農場における健康牛由来の腸球菌 (*E. faecium*) の MIC

	項目	クール(年度)				
		第 2 (2004~2007)	第 3 (2008~2009)	第 4 (2010~2011)	第 5 (2012~2013)	第 6 (2014~2015)
エリスロマイシン※1	菌株数	75	77	54	54	52
	MIC 範囲	≤0.125~>512	≤0.125~512	≤0.125~>128	≤0.125~>128	≤0.125~>128
	MIC ₅₀	≤0.125	0.25	4	2	2
	MIC ₉₀	2	4	>128	8	4
	耐性株数	5	7	18	8	5
	耐性率(%)	6.7	9.1	33.3	14.8	9.6
タイロシン※2	菌株数	—	—	54	54	52
	MIC 範囲	—	—	1~512	1~>256	1~>256
	MIC ₅₀	—	—	4	4	4
	MIC ₉₀	—	—	8	8	8
	耐性株数	—	—	3	4	2
	耐性率(%)	—	—	5.6	7.4	3.8

MIC の単位は µg/mL。

※1 ブレイクポイントは 8 µg/mL。 (CLSI)

※2 ブレイクポイントは 64 µg/mL。 (微生物学的ブレイクポイント)

表 33 と畜場における健康牛由来腸球菌の MIC

	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
エリスロマイシン ※1	菌株数	201	—	260	219	239	97	35	117
	MIC 範囲	$\leq 0.12 \sim >128$	—	$\leq 0.12 \sim >128$	$\leq 0.12 \sim >128$	$\leq 0.12 \sim >128$	$\leq 0.12 \sim >128$	$0.12 \sim >64$	$\leq 0.06 \sim >64$
	MIC ₅₀	0.5	—	0.25	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12	0.12	0.12
	MIC ₉₀	4	—	2	0.5	0.5	≤ 0.12	0.25	0.12
	耐性株数	10	—	10	4	6	5	3	6
	耐性率(%)	5.0	—	3.8	1.5	2.5	2.1	1.8	2.4
タイロン ※2	菌株数	201	—	260	219	239	97	35	117
	MIC 範囲	$2 \sim >256$	—	$1 \sim >256$	$2 \sim >256$	$0.5 \sim >256$	$1 \sim >256$	$1 \sim >64$	$1 \sim >64$
	MIC ₅₀	8	—	4	4	2	2	4	2
	MIC ₉₀	8	—	8	4	4	4	4	4
	耐性株数	4	—	6	2	5	6	3	6
	耐性率(%)	2.0	—	2.3	0.7	2.1	2.5	1.8	2.4
アジスロマイシン ※3	菌株数	—	—	—	—	—	97	35	117
	MIC 範囲	—	—	—	—	—	$\leq 0.25 \sim >64$	$0.25 \sim >32$	$\leq 0.12 \sim >32$
	MIC ₅₀	—	—	—	—	—	0.5	0.25	0.25
	MIC ₉₀	—	—	—	—	—	0.5	0.5	0.5

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ ※1 ブレイクポイントは $8 \mu\text{g/mL}$ 。(CLSI)※2 ブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ 。(微生物学的ブレイクポイント)

※3 ブレイクポイントなし

② ツラスロマイシン抗菌性物質製剤を使用した農場における薬剤耐性の状況（公衆衛生菌）

ツラスロマイシン抗菌性物質製剤を使用した施設において対象動物から分離した公衆衛生に係る菌に関する薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義務づけられている。

既存のツラスロマイシン製剤を使用した国内外の施設における、サルモネラ、大腸菌、腸球菌及びカンピロバクターに対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験の結果を表 34 及び表 35 に示した。(参照 25、29、162)

国内でドラクシン上市後の 2017～2018 年にドラクシン使用農場の牛から分離された大腸菌、腸球菌及びカンピロバクターに対するツラスロマイシンの薬剤感受性について、国内の 2002～2007 年の分離菌株と比較して、2017～2018 年の分離株で感受性が大きく低下する傾向はないものと考えた。(参照 162)

表 34 国内における指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンの MIC

菌種	項目	2002～2007 年 ¹⁾	2017～2018 年 ¹⁾
<i>Campylobacter</i> spp.	株数	10 ²⁾	45
	MIC ₅₀	2.0	4.0
	MIC ₉₀	>128	>64
	MIC 範囲	0.125～>128	≤1～>64
	耐性率 (%) ⁶⁾	10.0	24.4
<i>Enterococcus</i> spp.	株数	29 ³⁾	53
	MIC ₅₀	>128	64
	MIC ₉₀	>128	>64
	MIC 範囲	2.0～>128	8～>64
	耐性率 (%) ⁶⁾	65.5	67.9
<i>Escherichia coli</i>	株数	53 ⁴⁾	60
	MIC ₅₀	16	16
	MIC ₉₀	64	64
	MIC 範囲	4.0～>128	4～>64
	耐性率 (%) ⁶⁾	26.4	23.3
<i>Salmonella</i> spp.	株数	13 ⁵⁾	—
	MIC ₅₀	16	—
	MIC ₉₀	32	—
	MIC 範囲	8.0～32	—
	耐性率 (%) ⁶⁾	0.0	—

MIC の単位は µg/mL

¹⁾ : 菌株由来家畜の健康状態は不明。2002～2007 年は牛由来株と豚由来株、2017～2018 年は牛由来株のみ。

²⁾ : *Campylobacter* spp. ; 牛由来 *C. jejuni* 5 株、豚由来 *C. coli* 5 株

³⁾ : *Enterococcus* spp. ; 牛由来 19 株、豚由来 10 株

⁴⁾ : *E. coli* ; 牛由来 36 株、豚由来 17 株

⁵⁾ : *Salmonella* spp. ; 全株豚由来

⁶⁾ : 申請企業が牛の呼吸器病の原因菌である、*H. somni*、*M. haemolytica* 及び *P. multocida* に対して CLSI が設定しているブレイクポイント (≥64 µg/mL) を準用して算出

表 35 米国における指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンの MIC
(2001 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Campylobacter</i> spp. ¹⁾	30	0.5	64	0.25~128
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	8.0	—	4.0~>128
<i>Enterococcus faecium</i>	21	8.0	>128	4.0~>128
<i>Enterococcus</i> spp. ²⁾	8	4.0	—	4.0~>128
<i>E. coli</i>	16	8.0	8.0	4.0~>8.0
<i>Salmonella</i> spp. ³⁾	15	4.0	8.0	4.0~>128

¹⁾ : *C. fetus* 2 株、*C. jejuni* 13 株、その他の *Campylobacter* 属 15 株

²⁾ : *E. avium* 1 株、*E. gallinarium* 7 株

³⁾ : *S. Choleraesuis* 7 株、*S. Dublin* 6 株、*S. Enteritidis* 2 株

⁴⁾ : 菌株由来家畜の健康状態は不明

— : 未算出

4. MIC への pH 等の影響

牛の腸内において、pH 条件や糞便との結合により、ツラスロマイシンの抗菌活性が減弱することが報告されている。

(1) 糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討

人 6 名 (男女各 3 名) から採取された糞便を混合し 0.01 mol/L の CaCl_2 に 1/150~1/5 で希釈して滅菌した溶液に、25 ppm の ^{14}C 標識ツラスロマイシンを添加したときの糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 1/150 希釈では約 88%であったが濃度とともに減少し、1/5 希釈では 47%に低下した。1/5 希釈における吸着係数は $K_d=8.5$ と計算された。(参照 30)

また、別の試験において、健常男性 (4 名) から採取された糞便を混合し 0.01 mol/L の CaCl_2 で 1/10 に希釈して滅菌した溶液に、 ^{14}C 標識ツラスロマイシンを添加したときの糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。さらに、この試験においては 20 及び 37°Cにおける結合活性の差についても検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 20°Cで約 37~43%¹⁰⁾で $K_d=17$ 、37°Cで 24~28%¹⁰⁾で $K_d=32$ とされた。(参照 31)

この条件では、ツラスロマイシンは人の体温に近い 37°Cで人糞便溶液に対しより高い結合活性を示した。

ツラスロマイシンの残留物の糞便への結合を評価するため、糞便と結合した薬物残留物の割合を、牛の糞で測定した。牛の糞に対する吸着係数 K_d は 20°Cで 23.3 であり、この値を用いてツラスロマイシンの糞便物質に対する結合率を算出した。その結果、ツラスロマイシンの 79%が牛の糞に結合し、21%が溶液中に遊離していたと推測

10 添加 4、20 及び 24 時間後の 3 時点の値。

された。(参照 30)

(2) 糞便及び pH の細菌の増殖に対する影響

マイクロタイターブロス法 (0.031~128 µg/mL のツラスロマイシンを含み、約 pH 7.1 又は 7.4 及び約 pH 6.5 に調整された培養培地並びに 3%糞便懸濁培地を 96 穴マイクロタイタープレートに満たし、 5×10^5 CFU/mL の菌液を各穴に添加し培養)により、種々の濃度のツラスロマイシンを含んだ培地及び糞便懸濁培地で 3 種 (*E. coli*、*Enterococcus* spp.¹¹、*Bifidobacterium* spp.¹²; 各 4 菌株) の細菌を培養し、MIC を測定した。さらに、各プレート穴中の培養液を寒天培地に移植し、寒天培地上にコロニーが得られなかった元のタイタープレートに添加されていたツラスロマイシン濃度を増殖阻止濃度 (CPG : concentration preventing growth) とした。CPG はタイタープレートにおける培養による静菌的な作用によって増殖が認められなかった場合でも、抗菌剤を含まない寒天培地における培養によって発育することが想定され、MIC よりも高い値となると考えられる。

全ての菌で培地培養後の CPG よりも糞便懸濁培地培養後の CPG が高い値を示し、糞便懸濁培地では抗菌活性が低下することが示唆された。特に、先の MIC₅₀ 検討試験において最も感受性の高かった *Bifidobacterium* spp.については MIC が 0.5、0.5、2 及び 8 であった 4 菌株が使用されたが、培地培養後の CPG に対する糞便懸濁培地培養後の CPG は平均値で約 2~6 倍、個別の比較では 2~16 倍高い値を示し、糞便に対する結合により抗菌活性が低下することが示唆された (表 36)。(参照 32)

表 36 糞便及び pH の細菌に及ぼす影響

	<i>E. coli</i>		<i>Enterococcus</i> spp.		<i>Bifidobacterium</i> spp.	
	平均	MIC 範囲	平均	MIC 範囲	平均	MIC 範囲
MIC (pH7.1 or 7.4)	5	4~8	6	4~8	4.3	≤0.031~16
MIC (pH6.5)	128	128~>128	128	128~>128	16.3	0.062~64
培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	68	8~>128	14	4~32	7.0	0.125~16
培地 CPG (pH6.5)	128	128~>128	128	128~>128	18.3	0.125~64
糞便懸濁培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	128	128~>128	128	128~>128	40.5	2~>128
糞便懸濁培地 CPG (pH6.5)	128	>128	128	>128	40.0	8~>128

単位 : µg/mL

※平均 CPG の算出に際しては>128 は 128 として扱われた。

¹¹ *E. faecium* 2 株、*E. faecalis* 2 株

¹² *Bifidobacterium dentium* 1 株、*Bifidobacterium* sp. 3 株

培地の pH が、*E. coli*、*Enterococcus faecalis* 及び *Sta. aureus* の MIC に及ぼす影響を調査した。いずれの細菌においても、pH の低下に伴い抗菌活性が減弱し、pH7.2 以下における減弱が顕著であった（表 37）。（参照 25）

また、別の試験においても、培地の pH が *E. coli*、*E. faecalis*、*E. faecium* 及び *Bifidobacterium* spp. の MIC に及ぼす影響について調査されている。表 37 に示すように、pH が 7.4 から 6.5 に変化すると、通性嫌気性菌である *E. coli*、*E. faecalis* 及び *E. faecium* に対するツラスロマイシンの MIC 値は 16 倍以上に上昇し、その抗菌活性が減弱した。嫌気性菌である *Bifidobacterium* spp. についても、pH6.5 における *in vitro* の MIC は、pH7 におけるその 4 倍程度の活性低下を示し、同様の傾向が認められた（表 36）。（参照 32）この pH の影響は、*Fusobacterium* spp. に対するマクロライドであるエリスロマイシン及びアジスロマイシンの MIC においても報告されている。（参照 33）

ツラスロマイシンの抗菌活性が pH7.2 以下で低下するというこれらの試験結果は、牛の腸内での薬物活性という意味で重要である。CLSI の MIC 試験は pH の範囲が 7.2～7.4 に標準化されているが、牛の糞の pH は 7.0 未満である。（参照 34、35）

マクロライドは非イオン型の場合に細菌細胞によく取り込まれることが知られており、一般にアルカリ性で抗菌作用が増強される。逆に酸性側の pH においては抗菌作用が低下することが知られており、ツラスロマイシンは NH 基を 2 つ有するため、この傾向が強いと推定されている。（参照 23）

表 37 培地の pH がツラスロマイシンの MIC に及ぼす影響

細菌名	菌株名	MIC (μg/mL) ¹⁾					
		pH 6.5	pH 7.0	pH 7.2	pH 7.4	pH 7.6	pH 8.0
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	>128	18.4	4.59	2.0	2.0	2.0
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	>128	36.8	12.1	3.48	2	2.3
<i>Sta. aureus</i>	ATCC 29213	>128	24.3	8	3.03	1.74	2

¹⁾ : MIC 値は 5 回測定した MIC の平均値である。

（3）ツラスロマイシンの活性が腸内で減弱することを示す *in vivo* 試験

Salmonella Typhimurium (ST) を豚（10 頭/投与群、約 7 週齢、平均体重 13.6 kg）に感染させた後、10 又は 15 mg/kg 体重のツラスロマイシンを単回筋肉内投与し、投与 28 日後までの糞を採取した。本試験の ST 株に対するツラスロマイシンの MIC は 1.56 μg/mL であった。過去に実施した豚を用いたツラスロマイシンの排泄試験では、2.5 mg/kg を単回筋肉内投与した後、最初の 3 日間の糞便中のツラスロマイシンに相当する残留物の量は 10～70 μg/g であることが明らかにされている。したがって、この試験の 10～15 mg/kg という高用量を投与後、腸管内における *Salmonellae* のツラスロマイシン残留物へのばく露量は、10～70 μg/g よりも 4～6 倍高いと見込まれたが、ツラスロマイシン各投与群では対照群との間に糞中の *Salmonellae* の排菌量に大きな効果は認められなかった。（参照 36）

上述のように、*in vitro* の各種試験において、ツラスロマイシンは糞便等へ吸着され、ツラスロマイシンの抗菌活性は糞便の存在下で低下した。また、生体内の pH 条

件下では *in vitro* の MIC よりも抗菌活性が低下する可能性が高いと思われる。さらに、豚の試験において、感染試験時の *Salmonellae* の排泄に *in vitro* で求められた MIC の数十倍と推定される濃度のツラスロマイシンの存在が見込まれる実験でもツラスロマイシンによる排菌量の大幅な低下は認められておらず、*in vitro* において示された種々の要因による抗菌活性低下は、*in vivo* においても認められることが示唆された。

5. マクロライ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

マクロライドは、細菌のリボソームに結合し、転移プロセス中にリボソームからのペプチジル tRNA の解離を促進することによって、タンパク質の合成を阻害する（参照 5～7、20～22、163）

（1）ツラスロマイシンの阻害活性

E. coli から分離されたマクロライド感受性及び耐性の 30S リボソームサブユニットによるタンパク質合成の転写－翻訳試験の結果、マクロライド感受性リボソームの場合は、ツラスロマイシンの阻害活性（IC₅₀：タンパク質合成を 50%阻害する薬剤の濃度。）は 0.44 µmol/L であり、エリスロマイシン（0.57 µmol/L）、チルミコシン（0.39 µmol/L）及びクラリスロマイシン（0.64 µmol/L）と同等であった。一方、これらの薬剤では、マクロライド耐性リボソームから作製した 30S サブユニットのタンパク質合成を阻害したものはなかった。（参照 37）

別の試験では、ツラスロマイシンのマクロライド感受性リボソームへの結合の特徴がより詳しく検討された。¹⁴C 標識エリスロマイシンのリボソームからの解離を測定した比較リボソーム結合試験では、放射標識された結合の 50%を解離する平衡濃度はツラスロマイシンが 0.4 µmol/L であったのに対し、非標識エリスロマイシン及びチルミコシンではそれぞれ 1.5 µmol/L 及び 0.78 µmol/L であった。これらの結果は、ツラスロマイシンの結合部位がエリスロマイシンの結合部位と重複していることを示している。（参照 37）

以上のことから、ツラスロマイシンも同様にリボソームに結合することが示され、エリスロマイシン等の他のマクロライドと同じ作用機序を持ち、この過程が妨げられると、感受性が失われる可能性がある。

（2）マクロライドに対する耐性の基本的機序

マクロライドに対する耐性の基本的な機序は以下のとおりである。（参照 20、21）

耐性の獲得機構には、外来性遺伝子の獲得及び薬剤標的部位等をコードする遺伝子の変異がある。薬剤耐性菌は、一般的に薬剤へのばく露により選択される。（参照 38、59、60）

① 標的部位の変化及び修飾

標的部位の変化及び修飾については、内因性及び外因性の耐性機序が知られている。内因性の耐性機序は、マクロライドの結合部位である 23S rRNA のドメイン V

の塩基置換及び 50S リボソームの構成要素である L4 及び L22 リボソームタンパクのアミノ酸置換等突然変異による標的部位の構造変化により生じる。

外因性の耐性機序は、伝達性プラスミド等を介した 23S rRNA の特定の塩基をメチル化するメチルトランスフェラーゼ (*ermB* や *ermC* 等) をコードした *erm* 遺伝子の獲得により生じる。

② 薬剤不活性化

アミノ糖の 2'-ヒドロキシ基のリン酸化反応、マクロライドのラクトン環の水酸化又はマクロライドのエステル化により生じる。なお、薬剤不活性化作用を引き起こす遺伝子は外来性に獲得するものであり、突然変異によるものではない。

③ 薬剤の排出

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

(3) 耐性遺伝子及び交差耐性

マクロライド耐性を発現する可能性がある獲得遺伝子について、表 38 に示した。

erm 遺伝子を有する細菌は遺伝子発現により、マクロライド・リンコサミド・ストレプトグラミン B (MLS_B) 群全体と交差耐性を示す。(参照 20、21、38～42)

この中で、マクロライド耐性が問題となる人の主要な感染症原因菌は、グラム陽性菌の *Sta. aureus*、*Streptococcus pyogenes* (以下「*Str. pyogenes*」という。)、*Str. pneumoniae* 及び腸球菌である。これらの菌のマクロライド獲得耐性遺伝子の主なものは、*erm* 及び *mef* である。*Sta. aureus* では *ermB*、*ermA* 及び *ermC* が、*Str. pyogenes* では *ermB*、*ermA* 及び *mefA* が、*Str. pneumoniae* では *ermB*、*mefE* 及び *mefA* が、腸球菌では *ermB* が一般的でよく解析されている。(参照 20、43～45) これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝子上に存在することがある。それらは最も一般的なトランスポゾンである Tn3 型 (～5 kb) トランスポゾン、Tn917 (5,614kb、*ermB*) (*E. faecalis*) 又は接合トランスポゾン Tn916 (～18 kb、*tetM*) (*E. faecalis*) を原型とする複合トランスポゾン (20～26 kb) 上に存在することが多い。(参照 46～50) *Str. pneumoniae* のこのような複合トランスポゾン上には *ermB*、*mefA*、*mefE* 等が存在する。*Str. pyogenes*、*Str. pneumoniae* の *mefA* は recombinase/integrase が関与する転移遺伝子上に存在することもある。このような転移遺伝子は腸球菌ではプラスミド上に、*Str. pneumoniae*、*Str. pyogenes* は染色体上に存在することが一般的である。(参照 51～55)

表 38 マクロライド、リンコサミド、ストレプトグラミン群に対する
獲得耐性遺伝子に関連した交差耐性

耐性の機序		遺伝子	耐性の表現型 ¹⁾			報告された細菌
			マクロライド	リンコサミド	ストレプトグラミン群	
①標的部 位の変化 及び修飾	23S rRNA メチラー ゼ ²⁾	<i>erm</i>	R	R	R (ストレプトグラミン B 群に 耐性)	<i>Actinobacillus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Aeromicrobium</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Micromonospora</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Treponema</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Wolinella</i>
		<i>cfr</i>	S ³⁾	R	R (ストレプトグラミン A 群に 耐性)	<i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>
②薬剤不 活化作用	ホスホリ ラーゼ	<i>mph</i>	R	S	S	<i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>Staphylococcus</i>
	ヌクレオ チジルト ランスフ ェラーゼ	<i>lnu</i>	S	R	S	<i>Staphylococcus</i> <i>Enterococcus faecium</i>
	エステラ ーゼ	<i>ere</i>	R	—	—	<i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i>
③薬剤の 排出	ATP トラ ンスポー ター	<i>msr</i>	R	S	R(ストレプトグラミン B 群 に耐性)	<i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i>
		<i>lsa</i>	S	R	R(ストレプトグラミン A 群 に耐性)	<i>Enterococcus faecalis</i>
	主要なフ ァシリテ ータート ランスポ ーター	<i>mef</i>	R	S	S	<i>Acinetobacter</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>

¹⁾ : S=感受性、R=耐性

²⁾ : rRNA メチラーゼは、マクロライド、リンコサミド及びストレプトグラミン B 群の構成部位に
高頻度に作用し、交差耐性を起こさせる。

③：ただし、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに低感受性を付与する。

ー：参照文献に記載なし

牛由来細菌に分布するマクロライド耐性遺伝子を表 39 に示した。牛の乳房炎や呼吸器病の原因となる細菌から、マクロライド耐性遺伝子が検出されており、中にはプラスミドやトランスポゾン等の可動性遺伝因子上に存在していることが報告されている。

表 39 牛由来細菌に分布するマクロライド耐性遺伝子

耐性遺伝子	菌種等	局在部位	可動性遺伝因子	参照
<i>ereA</i>	<i>Sta. aureus</i>	-	-	(参照 192)
	CoNS	-	-	
<i>ermA</i>	<i>Sta. aureus</i>	Tn, P, C	Tn554	(参照 192)
	<i>Str. agalactiae</i>	-	-	(参照 193)
	<i>Str. dysgalactiae</i>	-	-	
	<i>Clostridium perfringens</i>	P	-	(参照 194)
<i>ermB</i>	<i>Sta. aureus</i>	Tn, P	Tn917	(参照 192)
	<i>Str. agalactiae</i>	-	-	(参照 193)
	<i>Str. dysgalactiae</i>	-	-	
	<i>Str. uberis</i>	-	-	
	<i>Enterococcus</i> spp.	Tn	Tn917	(参照 195)
<i>ermC</i>	<i>Sta. aureus</i>	P	-	(参照 192)
<i>ermF</i>	CoNS	-	-	(参照 192)
<i>ermQ</i>	<i>C. perfringens</i>	C	-	(参照 196)
<i>ermT</i>	<i>Sta. aureus</i>	P	-	(参照 192)
	CoNS	-	-	
<i>erm33</i>	CoNS	P	-	(参照 192)
<i>erm42</i>	<i>H. somni</i>	C	ICE	(参照 192)
	<i>M. haemolytica</i>			
	<i>P. multocida</i>			
<i>erm44</i>	CoNS	C	-	(参照 192)
<i>erm45</i>	CoNS	GI	-	(参照 192)
<i>erm48</i>	CoNS	P	-	(参照 192)
<i>mefA</i>	<i>Str. agalactiae</i>	-	-	(参照 193)
	<i>Str. dysgalactiae</i>	-	-	
	<i>Str. uberis</i>	-	-	
	<i>Enterococcus</i> spp.	-	-	(参照 195)
<i>mefE</i>	<i>Str. agalactiae</i>	-	-	(参照 193)
	<i>Str. dysgalactiae</i>	-	-	
	<i>Str. uberis</i>	-	-	
<i>msrA</i>	<i>Sta. aureus</i>	C, P	-	(参照 192)
	CoNS	-	-	
	<i>Staphylococcus hyicus</i>	-	-	
<i>msrE</i>	<i>H. somni</i>	C	ICE	(参照 197、198)
	<i>M. haemolytica</i>			
	<i>P. multocida</i>			
<i>mphB</i>	<i>Str. uberis</i>	-	-	(参照 193)

<i>mphC</i>	<i>Sta. aureus</i>	C, P	-	(参照 192)
	CoNS	-	-	
<i>mphE</i>	<i>H. somni</i>	C	ICE	(参照 197、198)
	<i>M. haemolytica</i>			
	<i>P. multocida</i>			

CoNS : コアグラウゼ陰性ブドウ球菌

C : 染色体 ICE : Integrative Conjugative Element P : プラスミド Tn : トランスポゾン

牛の呼吸器感染症の主要な原因菌は *P. multocida* 及び *M. haemolytica* であり、治療には主にマクロライドが用いられる。これらの細菌の主要なマクロライド耐性遺伝子は *erm42*、*msrE* 及び *mphE* で、それぞれ rRNA メチル化酵素、薬剤排出タンパク及びマクロライドリン酸化酵素をコードしている。なお、*msrE* 及び *mphE* は同一オペロン内の 1 プロモーター制御下に存在し、連動して発現する。(参照 56)

米国において牛の鼻腔から分離された *P. multocida* 及び *M. haemolytica* に対する数種のマクロライドの MIC とマクロライド耐性遺伝子の保有について調査した。マクロライド耐性遺伝子の保有している菌株は 4 群に分けることができた。第 1 群は、*erm42* 遺伝子のみを有する菌株群であり、16 員環マクロライドであるチルジピロシン及びチルミコシンの MIC が大きくなる一方、15 員環マクロライドであるガミスロマイシン及びツラスロマイシンの MIC の上昇も認められるものの小さいものであった。第 2 群は、*msrE* 及び *mphE* を有する菌株群であり、チルジピロシン、ガミスロマイシン及びツラスロマイシンの MIC 上昇がみられた。第 3 群は 3 種の耐性遺伝子を保有する菌株群で、被験した全てのマクロライドの MIC が上昇していた。また、第 4 群すなわちマクロライド耐性遺伝子を保有しない菌株は、ガミスロマイシン、チルジピロシン及びツラスロマイシンの MIC が 0.5~2 µg/mL と小さく、感受性を示していた。

以上のように、野外分離された *P. multocida* 及び *M. haemolytica* は、マクロライド耐性遺伝子を保有することにより、マクロライドのチルジピロシン、チルミコシン、ガミスロマイシン及びツラスロマイシンで交差耐性を示し、MIC が上昇した。(参照 57)

P. multocida 及び *M. haemolytica* と同様に牛呼吸器病の原因となるパスツレラ科細菌である *Histophilus somni* についてもマクロライド耐性遺伝子による耐性の付与が認められ、上記の 3 種類のマクロライド耐性遺伝子 (*erm42*、*msrE* 及び *mphE*) は、他の薬剤耐性遺伝子とともに染色体上の可動性遺伝因子の一種である Integrative Conjugative Element (ICE) にコードされていると報告されている。(参照 198、199)

牛呼吸器病起因菌である *Mycoplasma bovis* においては、23S rRNA 遺伝子及び L ペプチドの変異によってマクロライド耐性が付与される。マイコプラズマの一種である *Ureaplasma urealyticum* のマクロライド及びリンコサミド耐性株では *ermB* 及び *msr* 遺伝子が認められている。(参照 200)

(4) 耐性遺伝子の伝達

染色体上のマクロライド耐性遺伝子及び転移遺伝子上のマクロライド耐性遺伝子

は細菌に特異的な遺伝子伝達機構により他の菌に伝達することがある。また接合転移遺伝子は菌と菌の接合により直接他の菌に伝達することが可能である。

① グラム陽性菌

細菌の遺伝子伝達機構又は遺伝子交換機構は、腸球菌の接合伝達性プラスミド、*Str. pneumoniae* の形質転換、*Sta. aureus* 及び *Str. pyogenes* のファージによる形質導入等が一般的である。(参照 48、55) これらの機構により他の属又は種の菌にも遺伝子が伝達する可能性はあるが、同一菌種間又は同一属間での伝達が効率的で、一般的であると考えられる。

なお、世界各地の人（病院内外）又は動物由来 *E. faecium* の遺伝学的解析から、院内感染事例から分離された人由来バンコマイシン耐性 *E. faecium* (VREF) 株は、家畜由来株とは遺伝学的に異なり、また、院内由来株に特徴的な遺伝子群があったことから、世界中で院内感染の原因となっている VREF 感染症の大部分は単一クローンが院内環境に適応し、人から人に伝播したものと示唆されている。(参照 174、201)

② グラム陰性菌

動物の腸管常在グラム陰性病原細菌では自然形質転換はまれであるが、カンピロバクターの遺伝子交換機構として自然形質転換が報告されている。(参照 58)

カンピロバクターの自然形質転換では、カンピロバクター及び近縁菌に特異的な DNA 及び染色体 DNA の取込み (uptake) が効率的であるとされている。(参照 58) *C. jejuni* の自然形質転換における DNA の細菌細胞内への取込みでは、細胞外膜の特異的なタンパクが、メチル化された特異的な DNA 塩基配列を認識し、効率よく細胞内に取り込むと考えられている。(参照 202、203) また、腸球菌とカンピロバクターはいずれも腸内細菌叢に生息する。そのため、腸球菌の薬剤耐性遺伝子によりカンピロバクターが形質転換される可能性は否定できない。

パスツレラ科細菌にマクロライド耐性を含む多剤耐性を付与する ICE は、パスツレラ科の菌種間及び *P. multocida* から大腸菌への接合伝達が認められている。(参照 198、204～206)

③ マイコプラズマ

マイコプラズマでは、ICE 及び染色体 DNA の接合性伝達が認められており、*Mycoplasma bovis* にも ICE の存在が認められている。(参照 207、208)

6. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

(1) ツラスロマイシン及び他の抗生物質との交差耐性

① マクロライド

ツラスロマイシンは、動物用医薬品として開発された 15 員環のマクロライドであり、人には使用されていない。しかしながら、表 40 に示すように、ツラスロマイシンは、エリスロマイシン (14 員環)、クラリスロマイシン (14 員環)、アジスロマイ

シン（15 員環）等と化学構造が類似しており、また、抗菌スペクトルもほぼ同じであること並びに 14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間の交差耐性が認められることから、15 員環マクロライドであるツラスロマイシンについても、マクロライド間において交差耐性を示すと考えられる。（参照 2、23、59～61）

国内において、2007 年にサルモネラ、大腸菌、腸球菌及びカンピロバクターに、ツラスロマイシン、エリスロマイシン、タイロシン、チルミコシン、リンコマイシン及びアジスロマイシンの MIC を測定した結果では、それぞれの細菌について、ツラスロマイシンとその他のマクロライド及びリンコマイシンに交差耐性が認められている。（参照 29）

② リンコマイシン

リンコマイシンも、表 41 に示すように、構造上は違うが、マクロライドと同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。マクロライド耐性は、薬剤の標的部位の変化、菌体内のマクロライドを不活化する酵素を産生すること等により獲得されるが、特に、薬剤の標的部位が変化した場合、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド並びにリンコマイシン全てに交差耐性を獲得する。耐性の獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子に変異する場合があり、遺伝子に変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤へのばく露により選択される。（参照 2、23、59～61）

③ ストレプトグラミン

ストレプトグラミン B 群（キヌプリスチン）及びストレプトグラミン A 群（ダルホプリスチン）は、いずれも 50S リボソームサブユニットと結合してタンパク質合成を阻害する。ストレプトグラミン B 群は、マクロライドと重複する部位に結合して同様の作用を示すが、ストレプトグラミン A 群は、近隣部位に結合し、50S リボソームの立体構造を変化させることにより、ストレプトグラミン B 群の標的部位への結合を相乗的に促進する。（参照 174、209～211）

構成型耐性での作用部位の変化による交差耐性（*erm* 遺伝子）は、MLS_B 系抗生物質のいずれにも耐性化をもたらすが、ストレプトグラミン A 群は影響を受けず感性のままである。さらに、薬剤排泄機序による耐性についても、ストレプトグラミン A 群又は B 群のいずれかに耐性を示す。そのためストレプトグラミン A+B 合剤は感受性を保持できる。ストレプトグラミンの耐性化は A 群及び B 群の両者が耐性になって初めて認められるもので、MLS_B 耐性によってもストレプトグラミン A+B 合剤への交差耐性は発現しない。（参照 174、212、213）

④ その他

ケトライド系抗生物質は、タンパク質合成阻害剤であり、50S サブユニットの 23S rRNA に結合する点はマクロライドと同じであるが、23S rRNA のドメイン V（2058・2059 位アデニン）及びドメイン II（752 位アデニン）の二か所に結合する点が異なる。ケトライド系抗生物質は、ペニシリン、マクロライド及びキノロン耐性肺炎球菌

に対しても強い抗菌活性を有し、他の抗菌性物質との間に交差耐性を示さないという特徴を有する。なお、国内では家畜用及び人用の承認製剤はない。(参照 13、38、40)

表 42 に示すクロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライドと同様にリボソームの 50S サブユニットに結合し、細菌のタンパク質合成を阻害するが、結合部位がマクロライドと異なるため通常交差耐性は示さない。(参照 62)

リネゾリドもリボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合することによって、タンパク質合成を開始する 70S リボソーム複合体の形成を阻害する。ユニークな結合部位を持つこと及びタンパク質合成の初期段階に作用することから、他のクラスの薬剤との交差耐性はみられない。(参照 63)

cfr 遺伝子を保有する株では、リネゾリドやクロラムフェニコールの交差耐性が認められる。*Cfr* は、*Erm* と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、オキサゾリジノン系合成抗菌剤、クロラムフェニコール系、リンコマイシン及びストレプトグラミン A 群に交差耐性を獲得させる。また、スピラマイシン、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに対しても低感受性を獲得させる。(参照 214)

人用医薬品として使用されている、主要なマクロライドであるエリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン及びロキタマイシンの構造式等、マクロライドと交差耐性を示すリンコマイシン及びクリンダマイシンの構造式等並びにクロラムフェニコールの構造式等について、表 40～表 42 に示した。

表 40 人用医薬品として使用される主要なマクロライドの概要

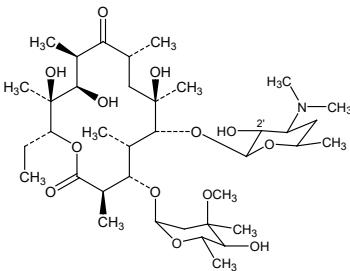
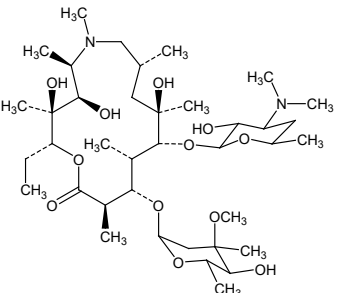
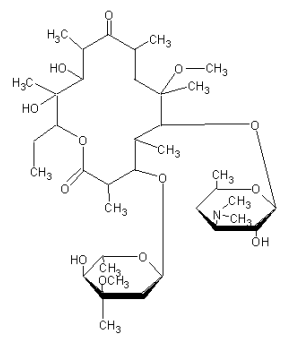
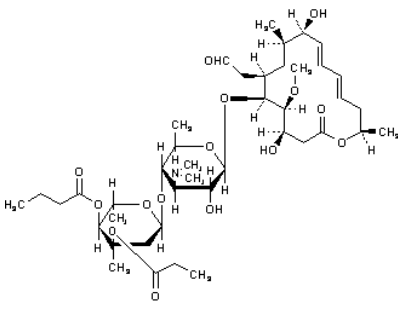
一般名	エリスロマイシン (動物用医薬品としても使用)	アジスロマイシン
構造式		
分子式	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
適応症	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、骨髄炎等	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎等
一般名	クラリスロマイシン	ロキタマイシン
構造式		
分子式	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	$C_{42}H_{69}NO_{15}$
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等

表 41 人用医薬品として使用される主要なリンコマイシンの概要

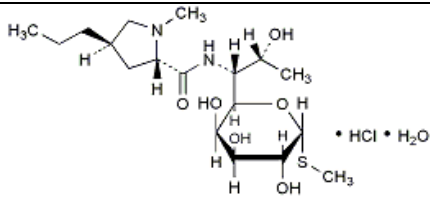
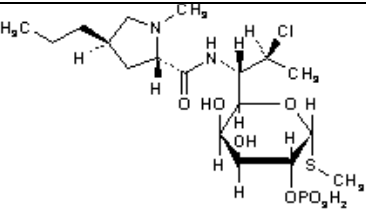
一般名	リンコマイシン (動物用医薬品としても使用)	クリンダマイシン (動物用医薬品(イヌ用のみ)としても使用)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$
適応症	敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎等	敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎等

表 42 人用医薬品として使用されるクロラムフェニコールの概要

一般名	クロラムフェニコール (動物用医薬品(イヌ、ネコ用のみ) としても使用)
構造式	
分子式	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$
適応症	眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、 角膜炎（角膜潰瘍を含む）、細菌性 腔炎、深在性皮膚感染症、慢性膿皮 症、外耳炎、中耳炎等

(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性

[Ⅱ. 5. (3)]に記載したとおり *ermB* 遺伝子は腸球菌において詳しく解析され、プラスミドやトランスポゾン上にコードされることが報告されている。

E. faecium では、*ermB* 遺伝子及び *vatD* 遺伝子（ストレプトグラミン A 耐性）、*vatE* 遺伝子（ストレプトグラミン A 耐性）又は *vanA* 遺伝子（バンコマイシンを含むグリコペプチド耐性）が同一プラスミド上に存在することが報告されている。（参照 174、215、216）米国やデンマークの調査では、鶏由来 *E. faecium* 又は市販家きん肉由来 *E. faecalis* では、プラスミド上に *ermB* 及び *vatD* 又は *vatE* 遺伝子が近接して存在し、両遺伝子が腸球菌間で接合伝達すること、染色体上に *ermB* 及び *vatE* 遺伝子が近接して存在すること等が報告されている。（参照 174、215、216）

一方で、これらの遺伝子はそれぞれ独立した発現機構（プロモーター）を保持しており、複数の遺伝子が同一プラスミド上に存在する意義は分かっていない。

米国における調査では、鶏由来ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の一部の株から *ermA* 遺伝子（6%）及び *ermB* 遺伝子（10%）が検出されたが、*vatD* 及び *vatE* 遺伝子は検出されなかった。さらに、人菌血症由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium*（ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* を含む。）から *vatD* 及び *vatE* 遺伝子は検出されず、*E. faecalis* の *vatE* 遺伝子の保有や *E. faecium* への伝達が臨床上の問題となる可能性は低いとしている。（参照 174、215～217）

また、国内における動物由来腸球菌の検討では、遺伝学的な検討はされていないものの、表現型としての耐性においてマクロライド及びストレプトグラミンの感受性分布には一定の関連性はみられず、両者間での交差耐性又は共耐性を裏付けるようなデータは得られていない。（参照 174、220、221）

バンコマイシン、リネゾリド等のその他の系統の抗生物質については、動物へのマクロライド使用がこれらの共耐性獲得に関連するという報告はない。（参照 174）

(3) 関連する人用抗生物質の医療分野における重要度

「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年4月13日食品安全委員会決定(2014年3月及び2022年3月改正)。以下「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、エリスロマイシンを除く14員環及び15員環構造を有するマクロライドは、「ある特定の人の疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどない」という理由から、「I：きわめて高度に重要」とランク付けされている。（参照 64）

マクロライドは、カンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられており、大腸菌及び腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていない。サルモネラを原因菌とする感染症について、非チフス性サルモネラ感染症には、基礎疾患のない若年成人における中等症以下の単純なサルモネラ腸炎であれば、抗菌薬は基本的に不要であるとされている。抗菌薬を投与する場合は、フルオロキノロン系抗菌性物質を第一次選択薬とし、アジスロマイシン又はセフトリアキソンが第二次選択薬となる。また、腸チフス及びパラチフスの治療薬として、セフトリアキソン又はアジスロマイシンが第一次選択薬として使用される。（参照 159、361）

リンコマイシンは、感性の *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Str. pneumoniae*、赤痢菌、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、マイコプラズマ等による感染症に使用する。（参照 224）

ストレプトグラミンであるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤の適応症は「キヌプリスチン・ダルホプリスチンに感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム」による各種感染症である。（参照 224）それ以外の人の腸球菌による日和見感染症において、ストレプトグラミンは推奨薬とされていない。（参照 13、65～72）

なお、令和5年現在、キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤は日本で販売されていない。

7. ハザードの特定に係る検討

(1) 関連する人用抗生物質を用いて治療を行う主要な食品媒介性感染症

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、ツラスロマイシン又はツラスロマイシンと交差耐性が認められるマクロライド系やリンコマイシン等が第一次選択薬又は推奨薬とされている感染症を抽出し、その概要や発生状況等を検討したところ、その感染経路、発生状況等から国内の牛由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられた。

カンピロバクター感染症は、マクロライドが第一次選択薬とされている主要な腸管感染症である。2021年には、カンピロバクターを原因とする食中毒は154件発生し、患者数は764名と報告されており、2003年以降、2021年現在まで細菌性食中毒の病

因物質別事件数で第一位となっている。(参照 73) また、国内における 2021 年の人の下痢原性病原菌分離例では、カンピロバクターの分離例数は 158 件であり、報告された下痢原性病原菌分離例の 13.6%であった。*C. jejuni* 分離例が 148 件 (93.7%) であり、*C. coli* 分離例は 7 件 (4.4%) , *C. jejuni* 及び *C. coli* 分離例は 3 件 (1.9%) であった。(参照 74~76)

国立感染症研究所感染症疫学センター (IDSC) において、人の腸疾患由来カンピロバクター分離株についてのデータを収集しており、2004~2016 年の間に報告されたカンピロバクター分離株に関するデータを、表 43 に示した。2004~2016 年の間に日本国内で 1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* の数は、487~1,240 で推移していた。*C. jejuni* 及び *C. coli* は、日本において分離された全ての腸内細菌の 19.0~28.7% を占めている。日本で人から分離されるカンピロバクターの大多数は *C. jejuni* で 90~96%であり、*C. coli* は 2~10%である。(参照 74、75)

カンピロバクター感染症の治療において、マクロライドの代替治療薬としては、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質がある。

表 43 国内における人から分離されたカンピロバクター及び腸内細菌の分離株数

	分離株数 (全体に対する%)												
	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
<i>C. jejuni</i>	1,150 (96%)	1,189 (96%)	995 (93%)	1,039 (95%)	1,119 (92%)	863 (90%)	892 (92%)	770 (92%)	763 (93%)	693 (96%)	846 (94%)	450 (92%)	512 (90%)
<i>C. coli</i>	26 (2%)	30 (2%)	46 (4%)	35 (3%)	67 (6%)	77 (8%)	63 (6%)	62 (8%)	56 (7%)	26 (4%)	55 (6%)	36 (7%)	58 (10%)
<i>C. jejuni</i> / <i>coli</i> *	17	21	34	19	26	21	15	1	—	3	4	1	1
<i>C. jejuni</i> 及び <i>C. coli</i> の合計	1,193	1,240	1,075	1,093	1,212	961	970	833	819	722	905	487	571
腸内細菌分離株全体**	5,428	5,038	5,008	5,741	5,022	3,886	3,731	3,727	2,997	2,787	3,148	2,024	2,107
<i>C. jejuni</i> 及び <i>C. coli</i> の割合 (%)	22.0	24.6	21.5	19.0	24.1	24.7	26.0	22.4	27.3	25.9	28.7	24.1	27.1

* *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

** *E. coli*、*Shigella*、*Campylobacter*、及びチフス菌以外の *Salmonella*

(2) 常在菌による感染症の検討

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等の人の常在菌についても、動物にマク

ロライドが投与された場合、マクロライド耐性菌が選択される可能性が考えられる。

しかし、大腸菌はマクロライドに対する感受性が比較的強く、人の大腸菌感染症の治療にマクロライドは用いられていない。

腸球菌に対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、人の腸球菌感染症においてもマクロライドは治療に用いられていない。

人の常在菌への耐性遺伝子が伝達される可能性についても検討した。ツラスロマイシン耐性遺伝子（表 38）を保有していることが知られている主な細菌で、食品を介して人の腸内に到達し、常在しうるものとして腸球菌が考えられた。

腸球菌は、腸球菌菌種間や腸球菌からリステリアへ耐性遺伝子が伝達すること（参照 228、229）、また、実験動物や人の腸管内で動物由来の腸球菌から人由来腸球菌へ *ermB* 遺伝子が伝達することが示されている。（参照 230、231） *In vitro* 及び *in vivo* での腸球菌から大腸菌への接合伝達性シャトルプラスミドによる耐性遺伝子の伝達（参照 232、233）や腸球菌からグラム陰性菌への薬剤耐性トランスポゾンの接合伝達を示されている。（参照 234、235） また、牛由来の腸球菌から可動性遺伝因子上にマクロライド耐性遺伝子が検出されたとの報告は海外で少数あるが国内ではない（表 39）。

カンピロバクターの *ermB* 遺伝子や Multidrug-Resistant Genomic Island (MDRGI) はグラム陽性菌が起源であると考えられているが（参照 236、237）、海外では中国等でマクロライド耐性遺伝子の保有の報告があるものの、国内では、健康豚より分離された EM 耐性 *C. coli* 2 株で *ermB* 遺伝子の保有が報告されたのみである。（参照 270） なお、カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として、最も一般的で高度耐性となるのは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体 DNA の突然変異であり、耐性遺伝子の伝播ではないと考えられる。（参照 263）

以上のことから、家畜由来の腸球菌から、人の腸管内に存在するカンピロバクター等にツラスロマイシン耐性遺伝子が伝播することにより、関連する人用抗菌性物質による治療が減弱あるいは喪失する可能性は、現時点で低いと考えた。

したがって、ツラスロマイシン耐性遺伝子を保有する細菌はハザードとして特定されないと考えた。

（３）その他の感染症

ツラスロマイシンと交差耐性がある人用抗菌性物質として、リンコマイシン及びストレプトグラミンがあげられ、これらを用いて治療する感染症の原因菌の中で食品を介して人に感染するものとして黄色ブドウ球菌が考えられた。

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、膿疱疹、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（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 238、239） JVARM によると牛でマクロライド耐性の黄色ブドウ球菌が確認されている。家畜との関連性が疑われる人の MRSA 感染症も報告されているが、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。(参照 247)

Mycoplasma pneumoniae による人のマイコプラズマ症の治療にはマクロライドが第一次選択薬となる。しかしながら、多くのマイコプラズマ種は宿主特異性が強く、同一の種が複数の宿主から分離される確率は低く、同一のマイコプラズマ種が複数の異種動物に起病性を示すことはまれである。(参照 222、260、261) また、食品を介して感染するものとは考えられていない。

8. ハザードの特定

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤を牛に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、人が牛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。

牛由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、人の医療分野において、ツラスロマイシンに関連する人用抗菌性物質（マクロライド、リンコマイシン及びストレプトグラミンをいう。以下同じ。）が第一次選択薬とされている感染症は、カンピロバクター感染症である。

牛の腸内細菌叢には、大腸菌及び腸球菌を保菌し、またサルモネラ及びカンピロバクターも保菌していることがある。

したがって、牛の細菌性肺炎の治療のためにツラスロマイシンを投与した場合、生体内薬物動態等を考慮すると、これらの細菌においてツラスロマイシン耐性株が選択される可能性があると考えられる。

このうち、大腸菌に対しては、ツラスロマイシンの抗菌活性は比較的弱く、これらに起因する人の感染症の治療に関連する人用抗菌性物質は用いられていない。サルモネラについて、非チフス性サルモネラ感染症には、抗菌薬は基本的に不要であるとされており、抗菌薬を投与する場合であっても、アジスロマイシンは第二次選択薬となっている。

(参照 362) また、腸球菌に対しては、ツラスロマイシンは抗菌活性を示すが、人の感染症の治療に、同様に関連する人用抗菌性物質は用いられていない。

なお、ツラスロマイシン耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子（主に *erm* 遺伝子）を保有している可能性があり、薬剤耐性決定因子が他の腸内細菌に伝達する可能性は否定できないが、薬剤耐性決定因子を受け取る可能性のある人の腸管内常在菌による感染症に、関連する人用抗菌性物質は用いられないと考えた。

カンピロバクターに対しては、ツラスロマイシンは抗菌活性を示し、牛由来のカンピロバクターでマクロライド耐性株が報告されている。また、人のカンピロバクター感染症において、マクロライドは第一次選択薬とされている。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛に対してマクロライドであるツラスロマイシンを使用することにより選択された薬剤耐性カンピロバクターを特定した。

IV. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第2章第2の1 発生評価に基づき、評価対象動物用医薬品が牛に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を牛に使用した時点から当該家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷される時点までとする。

1. カンピロバクターの感受性分布に関する情報

(1) 農場における健康牛由来カンピロバクターの感受性

[Ⅲ. 3. (3)]の表 25 及び表 28 に、2000～2015 年度（第1～6 クール）に国内の農場において健康牛から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率を示した。

農場において牛から分離されたカンピロバクターでは、*C. jejuni* はエリスロマイシン耐性はみられなかった。また、*C. coli* は分離菌株数が少ないものの、耐性率は0～36.4%で推移していたが、耐性率の上昇はなかった。

(2) と畜場における健康牛由来カンピロバクターの感受性

[Ⅲ. 3. (3)]の表 26 及び表 29 に、2012～2019 年度に国内のと畜場において健康牛の糞便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率を示した。また、表 27 及び表 30 に、2017～2019 年度に国内のと畜場において健康牛の糞便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のアジスロマイシンに対する耐性率を示した。

(参照 79)

と畜場において健康牛から分離された *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性率は0～2.9%で推移していた。また、*C. coli* のエリスロマイシン耐性率は0～6.4%で推移しており、*C. jejuni* 及び *C. coli* とともに耐性率は低く維持されていた。

また、*C. jejuni* のアジスロマイシン耐性率は0～2.9%で推移し、*C. coli* の耐性率は0～1.5%で推移していた。このことから、*C. jejuni* 及び *C. coli* のアジスロマイシン耐性率は低く維持されていた。(参照 79)

(3) 動物用医薬品としてツラスロマイシンを有効成分とする抗菌性物質製剤を使用した農場における薬剤耐性の状況（公衆衛生）

ツラスロマイシンを有効成分とする抗菌性物質製剤を使用した施設において、対象動物から分離された公衆衛生に係る菌に関する薬剤感受性調査の結果が報告されている（表 34）。(参照 162) 既存のツラスロマイシンを有効成分とする抗菌性物質製剤を使用した施設において、2017～2018 年に牛から分離したカンピロバクター属菌に関する薬剤感受性調査の報告が新たに申請企業から提出された。

2002～2007 年に牛及び豚から分離されたカンピロバクター属菌のツラスロマイシンに対する耐性率は10.0%だった。一方、2017～2018 年に牛から分離されたカンピロバクター属菌のツラスロマイシンに対する耐性率が24.4%だったが、2002～2007 年の耐性率と比較して耐性率の有意な上昇は認められなかった（フィッシャーの正確確率検定、 $p=0.43$ ）。

2. ハザードの出現に関する情報

(1) カンピロバクターにおけるツラスロマイシン耐性機序及びその遺伝学的情報

ツラスロマイシンは、その他のマクロライドと同様の耐性機序及びその遺伝学的情報を有しているため、以下にマクロライド一般の耐性機序及び遺伝学的情報を記す。

カンピロバクターの薬剤耐性獲得における染色体 DNA の突然変異の役割は大きい。突然変異による耐性株の出現には複数の機序が関与することが知られており、カンピロバクターは他の細菌で認められる DNA 修復に関与する幾つかの遺伝子を欠損していることが突然変異や薬剤耐性の獲得に寄与している可能性があると考えられている。(参照 284~286)

野外分離株におけるマクロライド耐性は通常 *C. jejuni* よりも *C. coli* で高率にみられるが、エリスロマイシン添加濃度を段階的に増加した培地に塗抹した *in vitro* の実験及び実験感染鶏にタイロシンの治療的投与量を使用した *in vivo* の実験において、*C. coli* のエリスロマイシン耐性株出現頻度は *C. jejuni* と有意な差がないことが示されており、*C. coli* が *C. jejuni* よりも突然変異を起こしやすいということではないと示唆されている。(参照 279)

① 23S rRNA 遺伝子の突然変異による標的部位の変化

カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として、最も一般的で高度耐性（エリスロマイシンの MIC > 128 µg/mL）となるのは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体 DNA の突然変異である。(参照 263)

カンピロバクターでは、23S rRNA 遺伝子の 2074 位及び 2075 位の突然変異によりマクロライドの結合阻害が認められ、A2075G の塩基置換が高度マクロライド耐性に最も一般的に寄与する。ゲノム上の 3 コピーの 23S rRNA 遺伝子のうち少なくとも 2 コピーに塩基置換が生じると、高度のエリスロマイシン耐性（512 µg/mL 以上）が付与される。(参照 86、263) 牛及び豚に由来するエリスロマイシン耐性（MIC : > 8 µg/mL）*C. coli* の 54 株について試験を行ったところ、採取された全ての株で、23S rRNA 遺伝子の 2074 位及び 2230 位に突然変異が認められた。(参照 80)

② リボソーム L タンパクの突然変異による標的部位の変化

カンピロバクターでは、50S サブユニットを構成するリボソームタンパク L4 及び L22 をそれぞれコードする *rplD* 及び *rplV* 遺伝子の突然変異によって低度のマクロライド耐性が付与される（エリスロマイシンの MIC ≥ 32 µg/mL）。(参照 86、236、287、298)

③ *ermB* 遺伝子の獲得による標的部位の酵素的修飾

ermB 遺伝子にコードされる ErmB（メチルトランスフェラーゼ）が 23S rRNA 遺伝子 2074 位のアデニンをジメチル化すると、薬剤の結合が阻害され、MLS_B 耐性が起こる。(参照 40)

日本、中国、モンゴル、スペイン、ベルギー、チュニジア及び南アフリカにおいて、豚や鶏等から分離されたカンピロバクターから *ermB* 遺伝子が検出されている。これ

らの報告において、*ermB* 遺伝子は主に *C. coli* から検出されており、チュニジアでの調査報告を除いて *C. jejuni* からの検出は少ない。(参照 237、264、265、270、371~373)

ermB 遺伝子の局在部位を調査したところ、染色体上の多剤耐性遺伝子が集積した領域 MDRGI 及びプラスミド上に存在することが報告された。(参照 42、98)

また、スペインの鶏及び七面鳥由来の *C. coli*、オーストラリアの海外渡航歴のあるカンピロバクター腸炎患者から分離された *C. jejuni* では、*ermB* 遺伝子を染色体上の MDRGI に、フランスの人臨床由来 *C. coli* では、*ermB* 遺伝子を染色体又はプラスミド上の MDRGI に保有していることが報告されている。(参照 237、265、267、268) 国内では、JVARM の調査において健康豚より分離された EM 耐性 *C. coli* 株で *ermB* 遺伝子の保有が確認されている。なお、この *ermB* 遺伝子は、MDRGI 領域ではない部分に存在していた。(参照 270)

ermB 遺伝子を保有する MDRGI は保有する遺伝子や染色体上の位置に基づいて分類され、現在までに 9 型が報告されている。(参照 98、265、272、273) 中国においては、人及び鶏由来株ではⅢ及びⅣ型が最も多く、他にも V 型や VI 型も報告されている。(参照 98、271、274) スペインでは、鶏由来株からⅧ型が検出されている。(参照 265)

中国の調査では、人及び家畜由来の *ermB* 遺伝子保有 *C. coli* の多くの ST 型は Clonalcomplex (CC) 828 に分類され、*ermB* 遺伝子の保有が特定の ST 型と関連している可能性があると考えられている。(参照 98、271、274)

④ 多剤排出ポンプの制御異常による薬剤の排出

カンピロバクターの主要な薬剤排出システムである CmeABC は、グラム陰性菌の薬剤耐性に主として関与する Resistance-nodulation-cell division (RND) 排出ポンプファミリーの一種であり、様々な抗菌性物質や化合物の排出を行う。(参照 82、83、89、276) CmeABC の発現は主に CmeR (リプレッサー) により制御されており、CmeR は *cmeABC* オペロンのプロモーター領域に結合して転写を抑制する。*C. jejuni* では、*cmeB* 遺伝子に突然変異が起これば CmeR が結合できなくなる。

また、23S rRNA 遺伝子の A2074G 又は A2075G 変異を有するマクロライド高度耐性株においても、CmeABC の不活性化によりマクロライド耐性の低下がみられることから、CmeABC は 23S rRNA 遺伝子変異と共同的に作用すると考えられており (参照 92、279~281)、リボソームタンパク L4 及び L22 の変異によるマクロライド耐性についても同様に共同作用がみられる。(参照 281、282)

中国の豚及び鶏由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* では、野生株と比べてシプロフロキサシンやフロルフェニコールに対して高度耐性を示す RE-CmeABC を発現した株が報告されており、*C. jejuni* での検出率は 2012 年から 2014 年にかけて 30.8%から 67.5%に有意に上昇した。一方、*C. coli* における 2012 年から 2014 年の検出率は 2.7~4.6%と低く、上昇傾向は認められなかった。*C. coli* は *C. jejuni* に比べて多くの薬剤に対して耐性を示すことが報告されていることから、*C. jejuni* は薬剤選択圧の存在下で耐性と適応を高めるための手段として変異 *cmeABC* 遺伝子を獲得するよう進化した可能性があると考えられている。(参照 278)

(2) 薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度

カンピロバクター 12 株を用いてツラスロマイシン存在下における自然耐性発現頻度試験を実施した。このうちの 2 株に MIC の 4 及び 8 倍濃度のばく露下において若干高い突然変異頻度 ($1 \times 10^{-1} \sim 1 \times 10^{-4}$) が認められた。しかし、同菌株を同じ濃度の薬剤添加培地で継代した結果、耐性株の発現が認められなかったことから、耐性化したとは考えられず、カンピロバクターの残りの 10 株の耐性発現頻度も $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-9}$ 未満と低かった。(参照 99) また、エリスロマイシン添加培地での単回選択によって得られる *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシン耐性株出現頻度は、 $3 \times 10^{-9} \sim 5.4 \times 10^{-10}$ だったとの報告もあり、これはフルオロキノロン耐性株出現頻度のおよそ 10^{-4} 倍低いと報告されている。(参照 263、279)

(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

① プラスミドの伝達

プラスミド保有薬剤耐性 *C. jejuni* から *C. fetus* への接合伝達試験において、複数のプラスミドの伝達がみられ、エリスロマイシンを含む複数の抗菌性物質に対して耐性を示したとされている¹³。(参照 288)

[IV. 2. (2)]に記載した中国の調査では、豚由来の *C. coli* のプラスミド上に *ermB* 遺伝子が検出されているが、自然形質転換及び電気穿孔法による形質転換により当該プラスミドが *C. coli* 及び *C. jejuni* 実験株に取り込まれなかったことが報告された。その理由として、カンピロバクターにおいてプラスミド DNA による形質転換は染色体 DNA による形質転換より効率が悪いこと及び *ermB* 遺伝子を保有する多くのプラスミドのサイズが大きかったことが考察されている。(参照 98)

② 染色体 DNA の伝達

カンピロバクターの染色体上のエリスロマイシン耐性遺伝子の伝達については、自然形質転換によるものが知られている。

in vitro において、23S rRNA 遺伝子の A2075G 変異が生じた染色体 DNA を保有する *C. coli* から、別の *C. coli* に当該染色体 DNA が、自然形質転換により伝達されたことが報告されている。伝達頻度については、レシピエント株が七面鳥由来株の場合で 10^{-6} から 10^{-5} 、豚由来株の場合で 10^{-7} 以下であった。(参照 101)

C. coli の染色体上の *ermB* 遺伝子保有 MDRGI が、*in vitro* で自然形質転換により *C. jejuni* 標準株に伝達されたことが中国で報告された。(参照 42、98) *ermB* 及びその周辺の遺伝子配列の相同性の高さから、これらの MDRGI はグラム陽性菌に由来し、*C. jejuni* 及び *C. coli* に伝播したことが考察された。(参照 98)

また、スペインにおいて、エリスロマイシン耐性鶏由来 *C. coli* 1 株の *ermB* 遺伝子を保有する MDRGI の遺伝子配列は、他の *C. coli*¹⁴由来プラスミド DNA の一部

¹³ エリスロマイシン耐性とプラスミドの関連性については調査されていない。

¹⁴ 米国産鶏肉由来 *C. coli* CVM N29710-1

と高い相同性を持つ配列の中に、人腸内細菌¹⁵株由来の *ermB* 遺伝子保有 DNA 領域と高い相同性を持つ配列が挿入されていることから、プラスミドを介した染色体への *ermB* 遺伝子挿入が起きている可能性が示唆された。(参照 265) さらに、七面鳥由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* が保有する *ermB* 遺伝子の比較解析の結果、アジア及び欧州において分離された豚及び人由来の *Enterococcus*、*Streptococcus* 等が保有する *ermB* 遺伝子と同一であり、その起源としてグラム陽性菌からの水平伝達が示唆された。(参照 237)

多剤排出ポンプについては、*cmeABC* 遺伝子の水平伝達による Re-CmeABC の自然形質転換が報告されている。(参照 278、283)

インテグロンや可動性遺伝因子は、細菌における薬剤耐性の伝達や拡散に重要な役割を果たすが、カンピロバクターではマクロライド耐性の水平伝達におけるインテグロンや可動性遺伝因子の役割は大きくないと考えられている。(参照 263)

(4) 家畜分野におけるツラスロマイシン耐性に関するその他の知見

① ツラスロマイシン耐性を獲得したカンピロバクターの適応負担に関する知見

C. jejuni において、23S rRNA における染色体突然変異によってマクロライド耐性を獲得した菌は、野生株と比較して高い適応負担を示し、生存性が著しく低下するという報告があり(参照 111、263)、この現象が *C. jejuni* でマクロライド耐性株がほとんど認められていない原因の一つと考えられる。

C. jejuni の野生株とそれらから作出されたマクロライド耐性 23S rRNA 変異株の増殖性等について、*in vitro* での単独培養及び野生株との混合培養で増殖性を比較した場合、耐性株では増殖性の低下を示す傾向がみられ(参照 111、296、297)、*in vivo* では同居鶏への伝達能及び鶏腸管内での定着能の低下がみられた。(参照 125、298)

また、*C. jejuni* において、23S rRNA 遺伝子変異のある株とない株を比較した場合、23S rRNA 遺伝子変異を保有しない低度から中等度のエリスロマイシン耐性株は、鶏に接種された後 19 日まで鶏から低度から中等度の耐性株が分離されたが、23S rRNA 遺伝子変異を保有する高度のエリスロマイシン耐性株は、鶏に接種された後 44 日まで鶏から高度耐性株が分離されたこと等から、マクロライド不在下の培地中や動物体内では、低度から中等度の耐性株は短期間で分離されなくなると報告されている。(参照 263、282) 一方、23S rRNA 遺伝子変異を保有する株は高度かつ安定的なエリスロマイシン耐性を示し、*C. jejuni* は他のカンピロバクター感染のない鶏体内で存続可能だったことが示されている。(参照 86、263、282)

C. coli については、23S rRNA 遺伝子に変異を持つマクロライド耐性株と感受性株との間で、*in vitro* での増殖性に差はみられず、*in vivo* での同居鶏への伝達能及び鶏腸管内での定着能は野生株と同等であった。(参照 295)

中国では、肉用鶏から分離された優勢菌種が *C. jejuni* から *C. coli* へ交代したことが報告された。肉用鶏生産におけるマクロライド選択圧の増大によりマクロライ

¹⁵ ヒト臨床分離 *Bacteroides uniformis* WH207 (米国) 及び *Eggerthella* sp. YY7918 (日本)

ド耐性 *C. jejuni* より適応性や生存性が高いマクロライド耐性 *C. coli* へ交代した可能性が考察されている。(参照 299)

なお、鶏由来 *C. jejuni* のフルオロキノロン及びマクロライド耐性を含む多剤耐性株は、標準株に比べて、鶏の腸管への定着性や症状、*in vitro* では細胞毒性、バイオフィーム形成能、細胞への接着性・侵入性、細胞内での生残性等の病原因子の上昇を示し、当該株では複雑な機構の働きによって多剤耐性と病原性の上昇が起きた可能性が示唆されている。(参照 300)

C. jejuni のマクロライド耐性については、マイクロアレイによる遺伝子の発現変動解析の結果、リボソームタンパク (L4 及び L22) 及び *cmeR* の変異並びに 23S rRNA 及びリボソームタンパク (L4) の変異を保有するエリスロマイシン耐性株ではタンパク質合成関連遺伝子の発現上昇、熱ショック応答、運動性及びエネルギー代謝関連遺伝子の発現低下がみられ、マクロライド耐性の発現がカンピロバクターに生理学的な影響を与え、適応負担¹⁶をもたらす可能性が示唆された。(参照 287)

ermB 遺伝子については、その保有に伴う *C. jejuni* の代謝物の変動を解析した結果、主として細胞シグナル伝達、細胞膜の完全性及び安定性、燃料・エネルギー源並びにそれらの貯蔵及び栄養に関する代謝物に変動がみられた。*ermB* 遺伝子保有株のバイオフィーム形成能は同系の *ermB* 遺伝子非保有株に比べて明らかに低下しており、*ermB* 遺伝子が細胞膜の完全性・安定性に影響を与えることが示された。(参照 302)

② マクロライドによる選択圧に関する知見

ツラスロマイシンによる選択圧に関する知見はほとんど見られないことから、その他のマクロライドによる選択圧に関する知見を参考として以下に示す。

エリスロマイシン又はタイロシン添加培地での単回選択によって得られるエリスロマイシン耐性株の MIC は、8~64 µg/ml であることが多いと報告されている。

(参照 101、263、279、282) また、単回選択により、L4 及び L22 リボソームタンパクの変異がみられるマクロライド耐性株、又はリボソームタンパク及び 23S rRNA のいずれの変異もみられないマクロライド耐性株が得られたが、これらの耐性はマクロライド不在下では不安定である。(参照 101、263、282)

C. jejuni 及び *C. coli* 実験感染鶏では、タイロシンの単回治療的投与 (飲水添加 0.53 g/L の 3 日間連続投与) 後にエリスロマイシン耐性株は選択されず、3 回の治療的投与後も選択されなかった。一方、*C. jejuni* 感染鶏にタイロシンを飼料添加物として連日混餌投与 (飼料添加 50 mg/kg) した場合、ばく露開始後数週でエリスロマイシン耐性株の出現がみられた。(参照 263、279)

同様に、タイロシンの治療的投与量以下での鶏への連続混餌投与では、治療的投与に比べてエリスロマイシン耐性 *C. jejuni* 及び *C. coli* が出現しやすいことが示

¹⁶ 適応負担 (fitness cost) : 生物が、新しい環境に適応するため、特定の形質 (薬剤耐性等) やそれを付与する新しい機構 (遺伝子やタンパク等) を獲得した結果、それが負荷 (負担) となり、その生物集団中での生残性に影響が出る現象の程度。

された。(参照 263、363)

以上の *in vivo* の実験条件下での知見は、*in vitro* で観察された低いエリスロマイシン耐性獲得率と一致するものであり、カンピロバクターのマクロライド耐性の出現には長期のマクロライドへの連続ばく露が必要であることを示唆していると考察されている。(参照 263)

一方、フィンランドの農場における離乳豚の増殖性腸炎に対する飼料添加によるタイロシンの治療的投与において、投与 4 日後から *C. coli* のエリスロマイシン耐性株が検出されるようになり、同一豚からの *C. coli* 分離株の耐性率は投与前 (0%) に比べて投与 6 日後 (58.3%) 及び投与 13 日後 (75%) で有意に高く、耐性株の MIC はいずれも $\geq 512 \mu\text{g/mL}$ であった。(参照 364) タイロシン投与終了 7 か月後には耐性率は有意に低下 (9.7%) し、エリスロマイシン高度耐性は選択圧不在下では不安定であることが示唆された。(参照 364) 農場では多数の動物に *C. coli* の多様な菌株が定着しており、タイロシン投与前の分離株はエリスロマイシン感受性株であったものの、当該農場の *C. coli* 菌群にはマクロライドに対して低度の耐性を獲得した株が含まれており、タイロシン投与によって速やかに高度耐性株が選択され、治療期間中にこれらが優勢となったと考察されている。(参照 364)

国内の農場における 30 日齢健康豚へのエリスロマイシン筋肉内 (7 日間) 又はタイロシン飼料添加 (14 日間) による治療的投与において、投与 5 日後及び 9 日後の両投与群の糞便中タイロシン耐性カンピロバクター菌数は非投与対照群に比べて有意に高く、エリスロマイシン及びタイロシンの投与経路によらず、それぞれの投与期間中は豚の腸管内で耐性カンピロバクター菌群の選択が生じたことが示唆された。(参照 365)

C. jejuni では、一度エリスロマイシン高度耐性の 23S rRNA 変異が獲得されると、*in vivo* 及び *in vitro* におけるマクロライドによる選択圧不在下でも安定に保たれる。(参照 86、282)

C. jejuni のエリスロマイシン又はタイロシンの培地中添加濃度を上昇させながら段階的に選択されたマクロライド耐性株では、L4 及び L22 変異や *cmeB* を含む排出関連遺伝子の一時的な過剰発現が 23S rRNA 遺伝子の変異に先行してみられ、高度耐性の獲得を促進している可能性があることが示唆された。L4 及び L22 の変異は一般的に高度マクロライド耐性獲得に関与するが、耐性選択に使用されたマクロライドの成分や環境によってアミノ酸置換部位や残基等が異なる可能性があり、その変異によっては 23S rRNA 変異と同時に存在できず、高度耐性変異株の出現を阻害する可能性があると考えられている。(参照 287)

ツラスロマイシンが牛に使用された場合、薬剤耐性菌が選択される可能性があるが、近年の国内外において、牛から分離された、人のカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* に対するエリスロマイシン等の耐性率は低いものであった。

③ 多剤耐性に関する知見

多剤耐性 *C. coli* の高頻度な分離の報告が中国であった。2008～2009 年に中国の 2 地域から分離された豚由来 *C. coli* 190 株の薬剤耐性の調査では、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、カナマイシン、アンピシリン等の耐性株が高頻度に分離された。また、調査株のうちでは、多剤耐性株の割合が高かった (76.8%)。(参照 112) この 190 株のうち、エリスロマイシン高度耐性を示す 2 株 (MIC $\geq$ 128 μ g/mL) の中に *ermB* を保持している多剤耐性株が 1 株存在した。(参照 42) また、2001～2012 年に人胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便から分離されたカンピロバクター 1,554 株 (*C. coli* 1,157 株、*C. jejuni* 397 株) の解析では 58 株 (3.7%) から *ermB* 遺伝子が検出され、*ermB* 遺伝子は染色体上の MDRGI に存在した。(参照 42、98、113) 中国においては、年間 21,000 トン (推定) の抗菌性物質が生産され、このうち半分が家畜に使用されていること及びこのような環境において、抗菌性物質を使用する豚農場由来の糞便等から薬剤耐性遺伝子が高頻度に検出されることが報告されている。(参照 114～117) これらのことから、多剤耐性 *C. coli* の高度な分離は、多種類の薬剤による長期かつ過剰な選択圧によると推測されている。(参照 112)

④ 家畜分野におけるマクロライド耐性に関するその他の知見

ツラスロマイシンは米国で 2005 年から、日本で 2012 年から、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の治療剤として使用されてきた。さらに、マクロライドも牛に対して日本、EU 及び米国で使用されている。

1997 年から 2005 年にかけてデンマークにおいて牛から分離された *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの耐性率は 0～8%と報告されている。(参照 102) また、2011～2019 年にデンマークにおいて牛から分離された *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの耐性率は 0～1.1%と報告されていた。(参照 289)

EU における 2000 から 2012 年までの牛由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* に対するエリスロマイシンの耐性率は、国によって異なっており、*C. jejuni* は 0～6.8%、*C. coli* は 0～17.8%で推移していた。2013 年以降のエリスロマイシン耐性率は、*C. jejuni* では 0～4.0%で推移しているが、*C. coli* では 17.4～33.3%と高くなっている (表 44 及び表 45)。

米国における 1999～2000 年、2002 年、2003 年、2008 年及び 2013～2019 年の牛由来 *C. jejuni* のエリスロマイシンに対する耐性率は、0.1～5.1%であった。*C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率は、1.9～33.3%であった (表 44 及び表 45)。(参照 290)

表 44 欧州及び米国における牛由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性の状況

分離国	分離年	分離株数	耐性率 (%)	ブレイクポイント	参照
欧州 ¹⁾	2000-2001	141	4.3	8	(参照 104)
欧州 ²⁾	2002-2003	105	0	32	(参照 105)
フランス	2002-2006	288	1.7	8	(参照 354)
欧州 ³⁾	2003-2005	168	0~1	4	(参照 106)
フィンランド	2003	187	0	8	(参照 291)
欧州 ⁴⁾	2004	168	0~0.8	4	(参照 107)
欧州 ⁵⁾	2005	280	0~6.8	4	(参照 107)
欧州 ⁶⁾	2006	574	0~6.8	4	(参照 107)
欧州 ⁷⁾	2007	412	0~1.2	4	(参照 107)
欧州 ⁸⁾	2012	518	0~2.7	4	(参照 108)
欧州 ⁹⁾	2013	362	0~4.0	>4	(参照 366)
スウェーデン	2016	142	0	≥8	(参照 292)
欧州 ¹⁰⁾	2017	585	0.4~3.8	>4	(参照 367)
欧州 ¹¹⁾	2019	498	0	>4	(参照 368)
米国	1999-2000	381	0.5	8	(参照 109)
米国	2002-2003	272	5.1	8	(参照 293)
米国	2008	244	0.4	32	(参照 110)
米国	2013	1,078	0.2	≥8	(参照 290)
米国	2014	969	0.3	≥8	(参照 290)
米国	2015	875	0.3	≥8	(参照 290)
米国	2016	817	0.1	≥8	(参照 290)
米国	2017	1,095	2.4	≥8	(参照 290)
米国	2018	1,065	2.2	≥8	(参照 290)
米国	2019	1,072	0.1	≥8	(参照 290)

1) : 英国

2) : ドイツ、フランス、イタリア、アイルランド、英国

3) : フランス、ドイツ、イタリア、英国

4) : オーストリア、デンマーク

5) : オーストリア、デンマーク、イタリア、オランダ

6) : オーストリア、デンマーク、イタリア、オランダ、スウェーデン、スイス

7) : オーストリア、デンマーク、オランダ、スペイン

8) : デンマーク、フィンランド、ドイツ、オランダ、スペイン、スイス

9) : デンマーク、ドイツ、スペイン、スウェーデン

10) : クロアチア、デンマーク、イタリア、オランダ、スペイン

11) : デンマーク、ドイツ、イタリア、スペイン

表 45 欧州及び米国における牛由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性の状況

分離国	分離年	分離株数	耐性率 (%)	ブレイクポイント	参照
欧州 ¹⁾	2000-2001	17	0	8	(参照 104)
欧州 ²⁾	2002-2003	62	0	32	(参照 105)
フランス	2002-2006	84	17.9	8	(参照 354)
欧州 ³⁾	2003-2005	51	0~1	32	(参照 106)
欧州 ⁴⁾	2004	17	0~0.8	16	(参照 107)
欧州 ⁵⁾	2005	81	0~6.8	16	(参照 107)
欧州 ⁶⁾	2006	138	0~6.8	16	(参照 107)
欧州 ⁷⁾	2007	91	0~1.2	16	(参照 107)
欧州 ⁸⁾	2019	67	17.4~33.3	>8	(参照 368)
米国	1999-2000	67	3	8	(参照 109)
米国	2002-2003	66	31.8	8	(参照 293)
米国	2013	223	3.2	≥16	(参照 290)
米国	2014	235	4.7	≥16	(参照 290)
米国	2015	257	2.3	≥16	(参照 290)
米国	2016	266	1.9	≥16	(参照 290)
米国	2017	319	4.7	≥16	(参照 290)
米国	2018	326	1.9	≥16	(参照 290)
米国	2019	333	3.0	≥16	(参照 290)

1) : 英国、イタリア、ドイツ

2) : ドイツ、フランス

3) : ドイツ、フランス、英国

4) : オーストリア

5) : オーストリア、オランダ

6) : オーストリア、デンマーク、イタリア、オランダ、スイス

7) : オランダ、スペイン

8) : ドイツ、スペイン

(5) 使用量

牛に使用されるマクロライド製剤について、エリスロマイシンは筋肉内注射及び乳房炎内注入、ツラスロマイシン及びガミスロマイシンは筋肉内注射、タイロシンは飼料添加又は飲水添加による経口投与及び筋肉内注射、チルミコシンは飼料添加又は代用乳添加による経口投与及び皮下注射により使用される。(参照 8、9、164)

【Ⅱ. 4.】に肉用牛及び乳用牛における員環ごとのマクロライド販売量を記載し、これら成分の投与経路別の販売量を表 46 に示した。(参照 8、9、164)

牛に動物用医薬品として使用される 15 員環マクロライドであるツラスロマイシンは 2017 年以降、牛に注射剤として使用されるようになり使用量が増えているが、牛に使用されるマクロライド全体の販売量に占める割合は約 1.6~4.3%である。

なお、16 員環マクロライドであるタイロシン及びチルミコシンは注射剤及び経口剤として 14 及び 15 員環マクロライドよりも多く使用され、牛に使用されるマクロライド全体の販売量に占める割合は 95.5~98.4%と大きくなっている。

表 46 牛に動物用医薬品として使用されるマクロライドの推定年間販売量
(投与経路別) (原末換算) (kg)

動物種	員環	投与経路 ¹⁾	成分	原末換算量(kg)/年													計
				2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
牛	14 員環	注 挿	エリスロマイシン	1.4	1.8	1.8	1.8	2.0	1.4	1.4	1.4	1.6	1.0	0.4	0	0	16
			エリスロマイシン	64	39	59	40	21	44	20	38	18	6	0	0	0	349
	15 員環	注	ツラスロマイシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	83	63	167	182	495
			ガミスロマイシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
			計	-	-	-	-	-	-	-	-	-	83	63	167	182	495
	16 員環	注	タイロシン	491	922	815	803	758	758	364	771	926	727	790	720	652	9,497
			チルビコシン	426	420	423	413	424	429	443	504	542	541	511	484	455	6,015
			計	916	1,342	1,238	1,216	1,182	1,187	807	1,275	1,467	1,268	1,301	1,204	1,107	15,512
		経	タイロシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,146	2,116	2,525	6,787
			チルビコシン	265	321	350	402	0	0	426	446	499	653	420	391	539	4,713
			計	265	321	350	402	0	0	426	446	499	653	2,566	2,507	3,064	11,500
	総計			1,246.4	1,703.8	1,648.8	1,659.8	1,205.0	1,232.4	1,254.4	1,760.4	1,985.6	2,011.0	3,930.4	3,878.0	4,353.0	27,872.0

1) 注：注射剤、挿：挿入剤、経：経口剤

V. ばく露評価に関する知見

ばく露評価では、評価指針の第2章第2の2 ばく露評価に基づき、人がハザードにばく露されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食品を介してハザードのばく露を受ける可能性及びその程度を評価する。ばく露評価の範囲は、牛又は牛から生産された畜産食品が農場から出荷されてから、人がこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

1. 牛由来食品の消費量

牛肉の需給の推移は表 47 のとおりである。牛肉は、2000 年をピークにやや減少傾向にある。(参照 119、120)

表 47 牛肉の年間1人当たり消費量(純食料ベース)

	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年
消費量(kg)	5.6	5.5	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9
自給率(%)	43	43	43	44	43	42	40	42
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
消費量(kg)	6.0	5.9	5.8	6.0	6.3	6.5	6.5	6.5
自給率(%)	41	42	40	38	36	36	35	36

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定した、マクロライド(ツラスロマイシン)耐性カンピロバクターのうち *C.jenuni* については、[2. (5) ①]にあるとおり、マクロライド耐性獲得に伴う適応負担が知られている。

以下にカンピロバクターの一般的な生物学的特性の概要をまとめた。

(1) 抵抗性、生残性及び増殖性

C. jejuni は 31～46℃で増殖し、至適増殖温度は、42～43℃であり、30℃以下では増殖しない。*C. jejuni* の培養液中での増殖至適 pH は 6.5～7.5 であり、最小発育 pH は pH4.9、最大発育 pH はおよそ pH9.0 である。増殖至適水分活性 (aw) は 0.997 である。30℃以下、47℃以上、pH 4.7 以下又は 2%食塩存在下では増殖することができないとする報告もある。2%超の食塩濃度には感受性があり、5～10 時間で死滅する。*C. coli* は、30.5℃では増殖することができる。(参照 301)

また、環境中では生きているが人工培地で培養できない、いわゆる VBNC (Viable But Non Culturable) と呼ばれる状態となる。(参照 121)

凍結における生残性では、本菌は食肉を凍結及び解凍を繰り返すことで顕著な減少が認められ、保存期間の長短より凍結及び解凍回数による影響が大きいと考えられる。(参照 137、306)

本菌は、微好気性環境下（酸素濃度 5～15%）で発育し、大気中の通常酸素濃度（約 23%）では発育しない他、乾燥条件下では死滅が早い、塩分濃度 0.5%前後を至適とした好塩性を有する等の特性から、通常の食品中では増殖が困難であると考えられる。(参照 134、301、308)

本菌がと体の加工及び肉の流通の過程で遭遇する環境条件の下では生存できないとの報告が多く存在する。それらの報告では、カンピロバクターが酸素に対して感受性があることも示している。カンピロバクターは牛肉の加工中に遭遇する処理、例えば、強制空気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性があり、(参照 121～127) 牛肉の一般的な流通形態での長期保存においては、温度等の条件や菌株によって菌数が減少すると報告されている。(参照 128～130) 一方、菌数の減少は認められないという報告もあった。(参照 131)

(2) 生体外におけるハザードの生存能力及び分布状況等

カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅する。本菌は大気や乾燥には極めて弱い、湿潤な環境では長期間生存すると考えられる。(参照 66) 低温で保存した食品中では比較的長期間生存することが可能である。(参照 301) カンピロバクターは、水の中で数週間生存できる。冷水 (4℃) で数週間生存するが、温水 (25℃) では数日しか生存できないとされている。(参照 301)

また、*C. jejuni* は牛、めん羊、鶏等の腸管内に広く常在菌として保菌されており、*C. coli* は豚での保菌率が高いとされている。(参照 134)

3. 人の腸内細菌叢として定着する可能性

C. jejuni は人の腸管内で一過性に定着することができるが、腸内細菌叢として定着し、長期にわたり存在する可能性は少ないものと考えられている。(参照 174) カンピロバクターは人の消化管内で一過性にコロニーを形成することができる。この菌が人の正常な腸管及び糞便細菌叢から日常的に分離されることはない。

カンピロバクターの病原性には様々な病原因子が寄与すると考えられているが、特定の機序は解明されていない。(参照 122、123、134) 病原因子であると疑われるものと

して、腸管上皮への付着及び定着に必要な外膜タンパク、LPS、鞭毛等がある。(参照 122、123、301) また、カンピロバクターにおける胆汁酸塩抵抗性は腸管内におけるカンピロバクターの *in vivo* 適応に必須である。(参照 89、309)

薬剤耐性カンピロバクターの定着性については、[IV. 2. (5) ①]で述べたとおり、*C. jejuni* は、23S rRNA の変異によるマクロライド耐性を獲得した菌の生存性が著しく低下するという報告がある。(参照 111)

4. 人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

人の常在菌への耐性遺伝子が伝達される可能性について [III. 7. (2)] において検討した。ツラスロマイシン耐性遺伝子を保有していることが知られている主な細菌で、食品を介して人の腸内に到達し、常在しうるものとして腸球菌が考えられた。

カンピロバクターの *ermB* 遺伝子や MDRGI はグラム陽性菌が起源であると考えられており (参照 236、237)、海外では中国等でこれらの遺伝子の保有の報告がある。しかし、国内では、健康豚より分離された EM 耐性 *C. coli* 2 株で *ermB* 遺伝子の保有が 1 例報告されたのみであり、当該遺伝子は MDRGI ではない染色体上に存在していることがわかっている。(参照 270)

現時点で、マクロライド耐性遺伝子が腸球菌等から人の腸内に常在するカンピロバクターに伝達されたという報告はない。

5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され人に摂取されるまでの経路

牛が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 48 のとおりで、とさつ・加工から販売・調理等までの詳細な過程の一例は表 49 のとおりである。

また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則 (昭和 28 年 9 月 28 日厚生省令第 44 号) において、HACCP の考え方が導入されたと畜場における食肉の取扱いの規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令 (昭和 28 年 8 月 25 日政令第 216 号) において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準に係る規定が追加され、食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。2014 年 4 月に改正されたと畜場法施行規則において、と畜業者等の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たに HACCP を用いて衛生管理を行う場合の基準が規定された。(参照 318) さらに、2018 年 6 月に食品衛生法等の一部を改正する法律が公布、2020 年 6 月に施行され、原則としてと畜業者を含む食品等事業者全てに対して、HACCP に沿った衛生管理を実施することが規定された。(参照 370)

生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法に基づく規格基準が策定され、肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃で 2 分間以上加熱する方法、又はこれと同等以上の効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。さらに 2012 年 7 月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 135、136)

表 48 牛が農場から出荷され消費者に摂取されるまでの経路（一例）

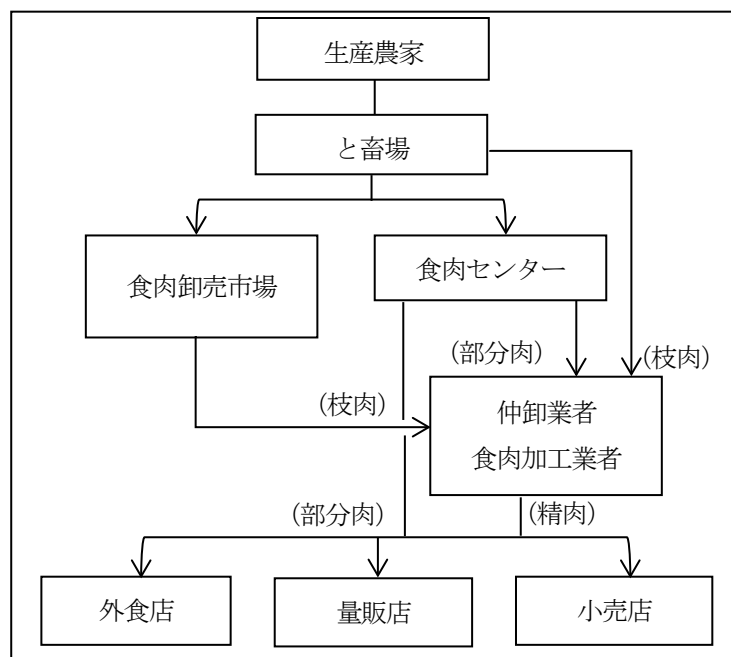
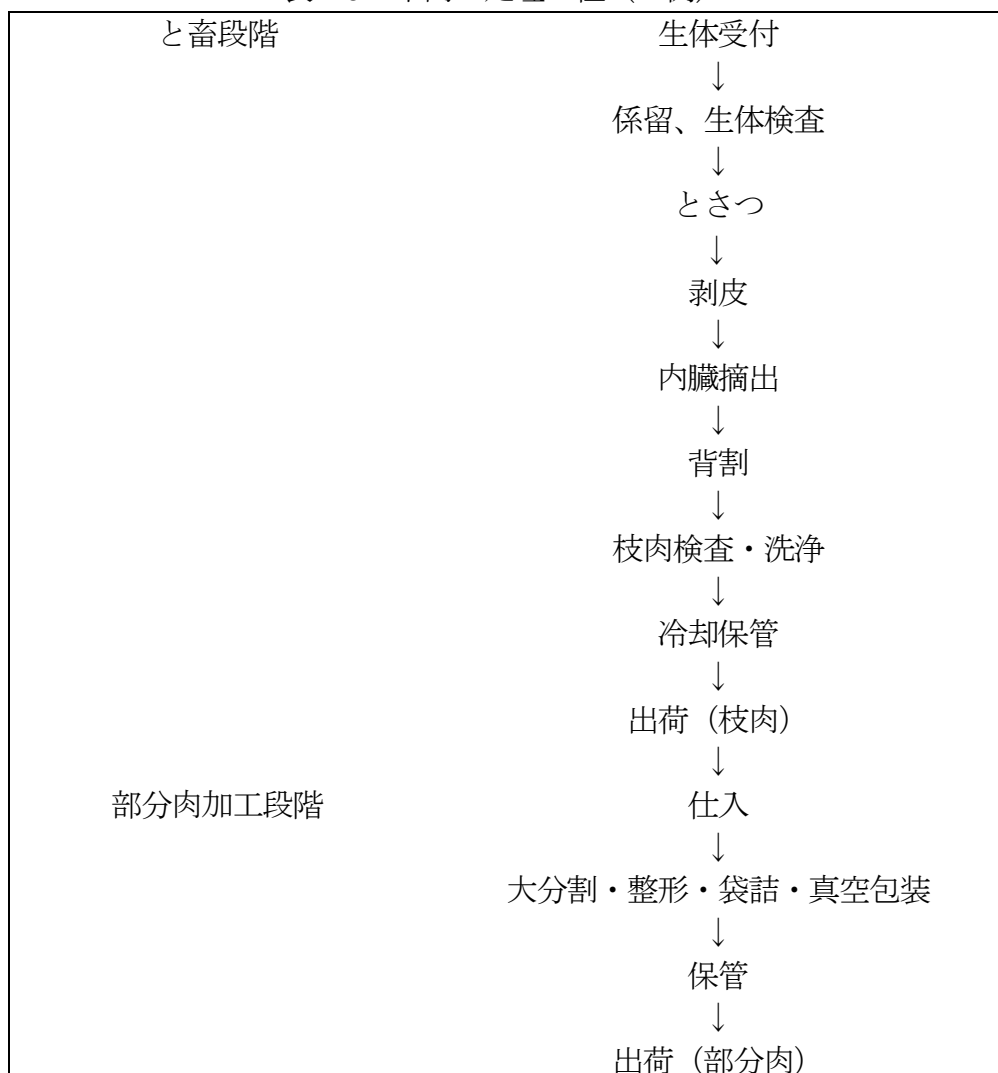
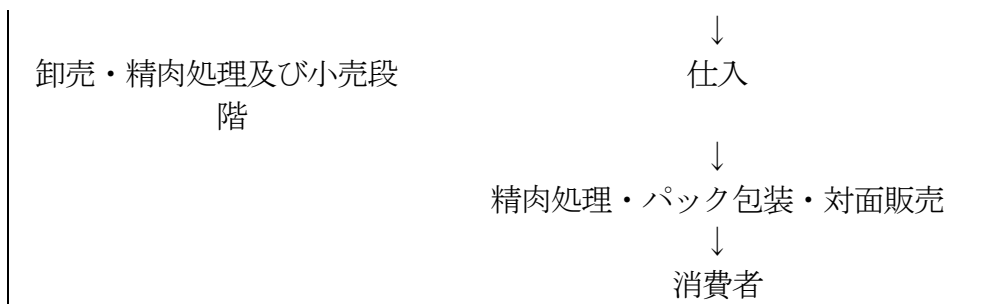


表 49 牛肉の処理工程（一例）





6. 牛由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

(1) 牛由来食品がハザードとなりうるカンピロバクターに汚染される可能性

カンピロバクター感染症の起病因菌で、日本での分離頻度の高い *C. jejuni* は、牛の腸内にも存在している。2021 年に実施された調査では、日本全国の 34 農場から肉牛 164 頭から直腸スワブでは、68 頭 (42%) から *C. jejuni*、26 頭 (16%) から *C. coli* が検出されている。(参照 375) また、牛の肝臓及び胆汁における保菌も報告されている。(参照 137)

本菌の食肉等の可食部位への汚染の可能性として、牛のとさつ・解体時、牛の処理段階で腸内容物 (胆汁を含む。) によるばく露が考えられる。*C. jejuni* は感染力が強く、 8×10^2 CFU で感染が成立したとの報告がある。(参照 138)

また、本菌は発育温度が高く、通常食品中では増殖しないと考えられているが、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため (凍結・解凍を繰り返すと減少)、食肉及び内臓が十分に洗浄されず出荷され、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれた場合、調理前及び調理中に他の食材を汚染する可能性が生じる。(参照 126、134)

しかし、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、熱に極めて弱く速やかに死滅するため、調理前に食材を扱うときに手をよく洗う、肉類等を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加えて、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食を避けること等により、予防可能であると考えられる。(参照 122、123)

(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる牛由来食品の汚染状況

① 牛のと体におけるカンピロバクターの陽性率

牛のと体のカンピロバクター汚染は、とさつ及び内臓摘出時に生じる。

処理された牛のと体における微生物学的汚染の研究は、多くの国で実施されているが、カンピロバクターの陽性率は 5% 以下である。(参照 139～142)

② 市販牛肉におけるカンピロバクターの陽性率

国内において、厚生労働省が市販流通食品を対象とした食中毒菌の汚染実態調査を実施している。2008～2018 年度の牛由来のひき肉等のカンピロバクター陽性率は、調査数は少ないものの 0～0.7% であった。(参照 149) また、日本の市販牛肉等におけるカンピロバクターの陽性率はおおむね 0% であるとの研究報告がある。

(参照 353) したがって、当該細菌による市販牛肉の汚染はおおむね小さいものと

考えられた。

また、米国、オーストラリア及び欧州においても 0～3.2%までと低い陽性率となっている。(参照 143～145)

③ 市販牛肝臓におけるカンピロバクターの陽性率

2011 年 5 月～2011 年 12 月に購入した市販牛肝臓 41 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、15 検体 (36.6%) からカンピロバクターが分離された。これらの分離株において、エリスロマイシン耐性は認められなかった。(参照 146)

2010 年 7 月から 2013 年 8 月に都内の食肉処理場 2 カ所及び小売店 17 カ所で購入した牛内臓肉 104 検体における、*C. jejuni* 及び *C. coli* の陽性率はそれぞれ 40.4 及び 15.4%と報告されている。(参照 319) また、と畜場 1 施設において、2017 年 11 月～2019 年 8 月の間にと畜検査に合格し、さらに内臓検査により食用適とされた肝臓 154 検体の胆嚢内胆汁における、カンピロバクター属菌の陽性率は、35.7%と報告されている。(参照 320) したがって、牛の内臓肉の陽性率は、市販牛肉よりも高い結果が見られた。

2013 年に実施された平成 25 年度食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、と畜場で採取された牛の肝臓 505 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、109 検体 (21.6%) がカンピロバクター陽性であった。また分離された *C. jejuni* 99 株のうち 2 株 (2%) でエリスロマイシン耐性 (MIC: 128 µg/mL) が認められ、いずれも PCR-RFLP により 23S rRNA の A2075G の点変異が認められたが、*C. coli* 10 株ではエリスロマイシン耐性は認められなかった (表 50)。(参照 103)

その他の調査結果として、2010 年 7 月～2013 年 8 月に東京都内で流通する牛内臓肉から分離された *C. jejuni* 50 株、*C. coli* 16 株は全てエリスロマイシンに感受性を示したことが報告されている。(参照 319) また、2017 年 11 月～2019 年 8 月にと畜場においてと畜検査に合格し、内臓検査によって食用適とされた牛肝臓の胆嚢内胆汁から分離された *C. jejuni* (27 株)、*C. fetus* (24 株) 及び *C. coli* (5 株) の EM 耐性率はそれぞれ 3.8%、0%及び 20.0%と報告されている (表 50)。(参照 320)

表 50 牛内臓肉及び胆嚢内胆汁から分離されたカンピロバクター属菌の
エリスロマイシン耐性の状況

対象	調査年	菌種	調査菌株数	耐性株数	耐性率 (%)	参照
牛肝臓	2013	<i>C. jejuni</i>	99	2	2.0	(参照 103)
		<i>C. coli</i>	10	0	0.0	
牛内臓肉 ¹⁾	2010~2013	<i>C. jejuni</i>	50	0	0.0	(参照 319)
		<i>C. coli</i>	16	0	0.0	
胆嚢内胆汁	2017~2019	<i>C. jejuni</i>	27	1	3.8	(参照 320)
		<i>C. coli</i>	5	1	20.0	
		<i>C. fetus</i>	24	0	0.0	

¹⁾内臓は、肝臓、心臓、横隔膜肉、尾、舌、第2胃、第3胃、第4胃、盲腸

VI. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第2章第2の3 影響評価に基づき、本評価書で検討しているハザードにばく露されることにより起こり得る人の健康上の影響及びツラスロマイシンの人医療における重要性を考慮して、人における治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価する。

1. ハザードとなりうる細菌のばく露に起因して生じる可能性のある人の疾病

ハザードとなりうる細菌であるカンピロバクターによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病は、腸管感染症の一種であるカンピロバクター感染症であり、日本における代表的な食中毒である。

カンピロバクター感染症では、下痢、腹痛、悪心、倦怠感、発熱、嘔吐等が認められる。

(1) 発生原因及び発生状況

① 発生原因

本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が2~5日と長いこと、大気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。

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

C. jejuni は感染力が強く、若年成人ボランティアに菌を混ぜた牛乳を投与した感染試験によると、 8×10^2 CFU で感染が認められたとの報告がある。また、1例ではあるが、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだ結果として下痢と腹痛を発症したとの報告がある。これらのことから、 10^2 オーダー以下の低い菌量でも発症が認められるものと考えられる。(参照 138、147、148) さらに、上記感染試験を含むメタアナリシスにより作成された用量反応モデルでは、感染試験での InfD50¹⁷ 及び IILD50¹⁸ の中間値はそれぞれ 1.91 及び 3.30×10^3 、自然集団感染での InfD50 及び IILD50 の中間

¹⁷ InfD50 (50%感染量)：投与された集団の半数を感染させると推定される菌数。

¹⁸ IILD50 (50%発症量)：投与された集団の半数を発症させると推定される菌数。

値はそれぞれ 2.11 及び 3.45 と予測された。(参照 321)

原因食品として、生肉料理（牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等）や鶏肉調理食品等が推定されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。(参照 134)

国内における人及び動物由来カンピロバクターの MLST 解析においても人及び牛由来株で ST1068、ST827 及び ST854 が共通して検出されており、特に ST1068 は人由来株 42 株中 8 株（19.0%）、牛由来株 25 株中 18 株（72.0%）を占めることが報告されている。(参照 328)

本菌は空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。(参照 134) また、[IV. 3.]に記載したとおり、厚生労働省において、2011 年に生食用食肉（牛肉）の規格基準の策定及び 2012 年に牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止を行っている。(参照 135、136) 規制の前後でカンピロバクターによる食中毒件数を比較すると、規制前の 2010 年では牛肝臓を原因とする食中毒は 16 件であったが、規制後の 2013～2015 年では 1 件であった。(参照 329)

② 食中毒統計

本症は、国内において代表的な食中毒であり、食中毒統計におけるカンピロバクター・ジェジュニ／コリによる食中毒は、2012～2021 年の 10 年間で事件数は 2,717 件、患者数は 18,551 名、死者数は 0 名と報告され、2003 年以降細菌性食中毒の病因物質別事件数で第一位となっている（表 51）。(参照 73、149)

表 51 国内におけるカンピロバクター食中毒発生状況¹⁾

病因物質	件数	年									
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
カンピロバクター・ジェジュニ／コリ	事件数 (件)	266	227	306	318	339	320	319	286	182	154
	患者数 (人)	1,834	1,551	1,893	2,089	3,272	2,315	1,995	1,937	901	764
	割合 ²⁾ (%)	30.8	25.6	26.3	34.6	43.7	35.0	30.1	40.9	9.4	13.6
	死者数 (人)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌計	患者数 (人)	5,964	6,055	7,210	6,029	7,483	6,621	6,633	4,739	9,632	5,638

¹⁾：国外、国内外不明の事例は除く。

²⁾：病院物質が細菌の患者数に占める「カンピロバクター・ジェジュニ／コリ」の患者数の割合

③ 病原微生物検出情報

国立感染症研究所感染症疫学センターは、全国の地方衛生研究所又は保健所から報告された、国内におけるカンピロバクターを含む人の下痢原性病原菌及び原虫・寄生虫の分離例情報を収集している。下痢原性病原菌について、2008～2016 年の情報を

表 52 に示した。(参照 74)

この期間において、1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例数の幅は、571 件 (2016 年) ～1,212 件 (2008 年) であった。*C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例は、報告された下痢原性病原菌分離例の 20%前後を占めていた。また、分離されたカンピロバクターの大多数は *C. jejuni* で約 90～96%であり、*C. coli* は約 4～10%であった。

最近の情報によると、2022 年の 1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例数は 227 件 (うち *C. jejuni* 分離例数の占める割合は 94.3%) で、報告された下痢原性病原菌分離例に占める割合は 17.0%であった。(参照 74)

表 52 国内における地方衛生研究所又は保健所から報告された人下痢原性病原菌に含まれるカンピロバクターの分離例数¹⁾

菌種	分離例数(割合(%))/年								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<i>C. jejuni</i> ²⁾	1,119 (92.3)	863 (89.8)	892 (92.0)	770 (92.4)	763 (93.2)	693 (96.0)	846 (93.5)	450 (92.4)	512 (89.7)
<i>C. coli</i> ²⁾	67 (5.5)	77 (8.0)	63 (6.5)	62 (7.4)	56 (6.8)	26 (3.6)	55 (6.1)	36 (7.4)	58 (10.2)
<i>C. jejuni</i> / <i>coli</i> ³⁾	26	21	15	1	-	3	4	1	1
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の合計 ⁴⁾	1,212 (20.4)	961 (20.4)	970 (21.1)	833 (17.8)	819 (22.2)	722 (20.5)	905 (25.1)	487 (20.7)	571 (23.6)
下痢原性病原菌計	5,951	4,705	4,604	4,670	3,693	3,516	3,602	2,349	2,416

1) 分離例数は輸入症例を含む。

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

3) *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

4) 下段括弧内は、下痢原性病原菌分離例全体数に対する *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例合計数の割合 (%)

④ 人口動態統計

人口動態統計において死因がカンピロバクター腸炎による腸管感染症となっている死亡者数¹⁹⁾は 2004～2013 年の 10 年間で 2 名、2014～2020 年の 7 年間で 11 名と報告されている。(参照 150)

⑤ カンピロバクター感染症患者数実態推定

国内のカンピロバクター感染症患者数の実態について推定した研究報告では、1 県内の臨床検査機関における下痢症患者由来便検体からの年間病原体検出数及び検査機関の人口のカバー率、住民電話調査で求めた有症者の医療機関受診率及び受診者の検便実施率を組み合わせたモデルを作成し、モンテカルロシミュレーション法により県内の食品由来のカンピロバクターによる下痢症の年間患者数を推定した結果、日本全国に外挿した場合の患者数は 2005 年度 1,545,506 人、2006 年度 1,644,158 人であった。(参照 330～332) 推定の各段階において不確実性の大きい要素や未確認要素が含まれる推定値ではあるが、食中毒被害実態が食中毒統計の報告患者数に比較して大きいことを定量的に示したものと考察されている。(参照 330) なお、当該研究において、

¹⁹⁾ 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類「A04.5 カンピロバクター腸炎」となっているもの。

2 年間の平均患者数が年間約 160 万人であることから、人口 10 万人当たりの患者数は 1,333 人と推定された。(参照 148)

(2) 重篤度

本症は、汚染された食品の摂取後 1～7 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢の回数は 1 日 4～12 回にも及び、また、便性は水様性又は泥状で、膿、粘液又は血液が混じることもしばしばある。本症の患者の多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく予後も良好である場合が多いが、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎である。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。疫学的データによれば、*C. jejuni* 感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率は 1/1,000～1/3,000 と考えられている。(参照 134、148)

マクロライド耐性カンピロバクター感染による疾病の人の健康に与える悪影響に関する調査報告は数が少ないが、以下に示した。

① マクロライド耐性株の影響

タイにおける調査では、乳幼児の急性下痢症の罹患期間におけるエリスロマイシン投与効果が認められない原因としてカンピロバクターのエリスロマイシン耐性率が高い(*C. jejuni* で 53%、*C. coli* で 91%) ことが関与していた可能性が示唆されている。(参照 333)

台湾における調査では、*C. jejuni* 感染症の小児患者から分離された *C. jejuni* のエリスロマイシン感受性に基づき感性群と耐性群に分類し、血液生化学的検査結果、臨床症状、治療法、転帰等を比較解析した結果、両群における有意差はみられずエリスロマイシン耐性 *C. jejuni* の感染は小児において臨床的意義 (clinical significance) を持たないことを示したと結論付けられている。(参照 336)

② マクロライド耐性と病原因子発現の関連

鶏由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシン感性株並びに同株からエリスロマイシン添加により作出した 23S rRNA 変異耐性株を用いて、マクロライド耐性と病原因子(腸管上皮細胞への付着・侵入、運動性、細胞毒産生等)の関連について研究した報告がある。

性状の比較解析において、耐性株は胆汁酸耐性がやや高かったが、腸管上皮細胞株(人大腸癌細胞株)やマウスマクロファージ細胞株への付着能・侵入能、マクロファージ細胞株内での生残能及びマウス腸管内での定着能のいずれにおいても低下及び倍加時間の延長がみられた。(参照 297)

また、上記の *C. jejuni* エリスロマイシン耐性変異株に加えて、同様に作出したアジスロマイシン耐性株及びクラリスロマイシン耐性株、並びにエリスロマイシン耐性株

の染色体 DNA を供与 DNA とした形質転換株について、鞭毛形成能及び運動性を解析した結果、エリスロマイシン、アジスロマイシン及びクラリスロマイシン耐性変異株では鞭毛形成及び運動性がみられなかったが、形質転換株ではこれら両方がみられ、マクロライド耐性の鞭毛形成・運動性への影響は菌株の遺伝学的背景やマクロライド耐性化に伴う他の遺伝子の変異が関与している可能性を考察している。(参照 337)

鶏由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシン、アジスロマイシン及びタイロシン感性株並びにそれらから作出した 23S rRNA 変異耐性株について、*in vitro* での腸管上皮細胞に対する各種性状を比較解析したところ、*C. jejuni* では、付着能及び細胞毒性については感性株と耐性株の間に違いがみられず、運動性については耐性株の一部で感性株に比べて有意な低下がみられた。*C. coli* では感性株と耐性株の違いはみられなかった。(参照 338)

また、多剤排出ポンプ CmeABC は *C. jejuni* におけるマクロライド耐性に寄与するとともに、胆汁酸耐性を通じて腸管内定着性の上昇に寄与し、バイオフィーム形成においても重要な役割を果たしていると考えられている。エリスロマイシン耐性とバイオフィーム形成能の相関が報告されている一方で、エリスロマイシン耐性株での胆汁酸耐性は感性株に比べて上昇及び低下の両方の報告がある。(参照 309～313)

③ マクロライド耐性と病原遺伝子保有の関連

臨床研究では、耐性と病原遺伝子の保有の間に相関がみられたという複数の報告がある。例えば、チリにおける人下痢症患者、家畜、市販食肉由来のカンピロバクター分離株では、エリスロマイシン耐性と幾つかの病原遺伝子の保有の間に正及び負の両方の相関がみられたとの報告²⁰がある。(参照 339) また、イランにおける人患者由来 *C. jejuni* について 5 つの病原因子の保有とシプロフロキサシン及びエリスロマイシン耐性との関連性を解析した結果において、ストレス応答因子遺伝子 *clpP* 非保有株では、侵入能関連遺伝子 *ciaB* 保有株におけるエリスロマイシン耐性率が *ciaB* 非保有株に比べて高値であった。一方、*clpP* 保有株では、*ciaB* 非保有株に比べて *ciaB* 保有株のエリスロマイシン耐性率が高かったことが報告されている。(参照 340)

2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

(1) カンピロバクター・レファレンスセンターにおける調査

国内の腸炎由来 *C. jejuni* の血清型別検出動向を調査する目的で、1988 年から衛生微生物技術協議会の 7 支部センター²¹が国内で発生した集団及び散発のカンピロバクター腸炎由来菌株の血清型別に係わるレファレンスサービス並びに *C. jejuni* 及び *C. coli* の耐性菌の動向調査を行っている。1997～2021 年²²の間の調査結果の一部を表 53 に示した。

²⁰ 分離株の由来や耐性機構についての詳細は不明。

²¹ 秋田県、東京都、愛知県、大阪府、広島市、山口県及び熊本県

²² 2009、2010、2012、2016、2018～2020 年の結果は公表されていない。

*C. jejuni*のエリスロマイシン及びキノロン系薬剤に対する耐性状況にはほぼ変動はみられていなかったが、2021 年のエリスロマイシン耐性率は 16.4%と上昇していた。また、*C. jejuni*と比較し、*C. coli*の方がエリスロマイシン及びフルオロキノロンに対し高い耐性を示した。

表 53 国内におけるカンピロバクター・レファレンスセンターから報告された人散発下痢症由来カンピロバクターの耐性状況

調査年	菌種	調査株数	感性株数 (%)	耐性株数(耐性率(%))						参照
				EM	NFLX	OFLX	CPFX	NA	TC	
1997	<i>C. jejuni</i>	422	277 (65.6)	14 (3.3)	113 (26.8) ¹⁾				-	(参照 374)
1998~2004	<i>C. jejuni</i>	4,183	2,216 (53.0)	1~3%で推移	30~40%で推移				30~40%で推移	(参照 341)
2005~2008	<i>C. jejuni</i>	2,366	1,125 (47.5)	17 (0.7)	788 (33.3) ²⁾			na	833 (35.2)	(参照 342)
	<i>C. coli</i>	75 ³⁾	29 (38.7)	16 (21.3)	47 (62.7) ²⁾			na	56 (74.7)	
2011	<i>C. jejuni</i>	na	na	na (2.3)	na (47.6) ⁴⁾				-	(参照 343)
2013	<i>C. jejuni</i>	na	na	na (1.2)	na (43.6) ⁴⁾				-	(参照 343)
2014	<i>C. jejuni</i>	na	na	na (1.3)	na (57.1) ⁴⁾				-	(参照 343)
2015	<i>C. jejuni</i>	na	na	na (0.7)	na (52.3) ⁴⁾				-	(参照 343)
2017	<i>C. jejuni</i>	170	80 (47.1)	2 (1.2)	73 (42.9) ⁵⁾			69 (40.6)	57 (33.5)	(参照 344)
2021	<i>C. jejuni</i>	122	54 (44.3)	20 (16.4)	-	-	49 (40.2)	-	20 (16.4)	(参照 345)

EM：エリスロマイシン、NFLX：ノルフロキサシン、OFLX：オフロキサシン、CPFX：シプロフロキサシン、NA：ナリジクス酸、TC：テトラサイクリン

-：調査なし。na：不明

1) 4 剤全てに耐性の株数。2~5 剤耐性を合わせると 134 株 (31.7%)。

2) 3 剤全てに耐性の株数。

3) 6 剤全てに対する感性株 (29 株) とフルオロキノロン 3 剤耐性株 (47 株) の合計は供試菌株数 (75 株) を超えている。

4) 「キノロン耐性：NFLX・OFLX・CPFX・NA 耐性」の株の出現率として記載。

5) 「フルオロキノロン」の耐性株数として記載。

(2) その他の報告

厚生労働省科学研究において、地方自治体が散発下痢症由来カンピロバクターの薬剤耐性動向調査を行っており、2011~2019 年の調査結果を表 54 及び表 55 に示した。(参照 346)

エリスロマイシンに対する *C. jejuni* (83~132 株) の耐性率はそれぞれ 0.8~3.7%、*C. coli* (7~14 株) の耐性率は 0.0~62.5%であり、耐性率の上昇はないものと推察された。

表 54 地方自治体における人散発下痢症由来 *C. jejuni* の耐性率 (%)

	年								
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
菌株数	108	83	85	125	116	113	115	110	132
エリスロマイシン	3.7	2.4	1.2	0.8	0.9	0.9	1.7	1.8	3.0
ナリジクス酸	53.7	62.7	50.6	50.4	37.1	53.1	46.1	51.7	54.5
フルオロキノロン ¹⁾	53.7	62.7	50.6	50.4	37.1	52.2	43.5	51.8	54.5

1) ノルフロキサシン、オフロキサシン及びシプロフロキサシン。

表 55 地方自治体における人散発下痢症由来 *C. coli* の耐性率 (%)

	年								
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
菌株数	8	9	12	7	8	14	8	8	16
エリスロマイシン	12.5	22.2	16.7	28.6	0.0	14.3	25.0	62.5	25.0
ナリジクス酸	87.5	66.7	75.0	57.1	50.0	50.0	62.5	50.0	68.8
フルオロキノロン ¹⁾	87.5	66.7	75.0	57.1	50.0	35.7	62.5	37.5	68.8

1) ノルフロキサシン、オフロキサシン及びシプロフロキサシン。

1996～2000 年に実施された日本の病院における感染性疾患のカンピロバクターの薬剤耐性に関する調査では、カンピロバクターの臨床分離株のエリスロマイシン耐性率は 2.5%であるが、フルオロキノロン耐性の割合は 26%であることが報告されている。(参照 151)

また、別の報告において、カンピロバクター腸炎患者から分離された *C. jejuni* 分離株はいずれもマクロライドに対して高感受性であると報告されている。(参照 152)

1979～1990 年及び 1990～2001 年の 2 期間に実施した調査結果では、人からの *C. jejuni* 分離株のテトラサイクリン耐性率が低下したとの報告がある。また、カンピロバクターはゲンタマイシンに対して耐性を持たないとしている報告もある。フルオロキノロンに対する耐性率は、1979～1990 年が 0%、1990～2001 年が 11.5%と報告されている。(参照 153)

2001～2003 年の調査によると人下痢便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率はそれぞれ 0 及び 62.5% (8 株中 5 株) であり、また、シプロフロキサシンに対する耐性率はそれぞれ 22.0 及び 62.5%、テトラサイクリンに対する耐性率はそれぞれ 42.8 及び 87.5%であったと報告されている。(参照 127)

人腸炎由来カンピロバクターについては、エリスロマイシンに対する耐性率は 4.0%と低かったが、ナリジクス酸、ノルフロキサシン及びオフロキサシンに対する耐性率はいずれも 46.3%であった。また、ホスホマイシンに対する耐性率は 19.2%であると報告されている。(参照 154、155)

また、その他の人臨床または食中毒例由来株の薬剤感受性に関する成績を表 56 に示した。国内において、エリスロマイシン耐性率は低い、カンピロバクター感染症治療におけるマクロライドの代替薬となるホスホマイシン耐性率は複数の報告において 10%以上と報告されている。

表 56 国内における人臨床・食中毒例由来カンピロバクターの薬剤感受性

調査年	菌種	菌株数	耐性株数 (%)						参照
			EM	CPFX	LVFX	NA	FOM	TC	
2003 ～ 2005	<i>C. jejuni</i>	523	0 (0.0)	106 (20.2)	-	120 (22.9)	3 (0.6)	-	(参照 347)
1996 ～ 2009	<i>C. jejuni</i> / <i>C. coli</i>	62 (57 ¹⁾ /5)	0 (0.0)	39 (62.9)	26 (41.9)	36 (58.1)	7 (11.3)	18 (29.0)	(参照 348)
2007 ～ 2009	<i>C. jejuni</i>	56	0 (0.0)	22 (39.3)	-	22 (39.3)	6 (10.3)	24 (42.9)	(参照 349)
2010 ～ 2011	<i>C. jejuni</i>	45	0 (0.0)	-	15 (33.3)	-	8 (17.8)	-	(参照 350)
	<i>C. coli</i>	3	0 (0.0)	-	2 (66.7)	-	0 (0.0)	-	
2000 ～ 2008	<i>C. jejuni</i>	215	1 (0.5)	75 (34.9)	-	-	-	-	(参照 351)
2009 ～ 2017	<i>C. jejuni</i>	215	0 (0.0)	90 (41.9)	-	-	-	-	
不明	<i>C. jejuni</i>	107	0 (0.0)	63 ²⁾ (58.9)			-	44 (41.1)	(参照 352)
	(血流感染由来)	40	0 (0.0)	24 ²⁾ (60.0)			-	18 (45.0)	
	(腸炎由来)	67	0 (0.0)	39 ²⁾ (58.2)			-	26 (38.8)	

¹⁾ *C. jejuni* タイ分離株 2 株を含む

²⁾ ナリジクス酸、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシンにのみ耐性を示した株数

3. 当該疾病に関する感染症対策の状況

食品衛生の面からみると、カンピロバクター感染症に対する流通後の一般的な対策は、他の細菌性食中毒と同様に、家畜由来の肉類（特に鶏肉）調理時の十分な加熱処理及び調理器具や手指等を介した生食野菜・サラダ等への二次汚染に注意することである。また、本病原菌は乾燥条件では生残性が極めて低いことから、調理器具・器材を清潔にし、乾燥を心がけかつ保管時の二次汚染を防ぐこと及び生肉料理の喫食は避けることが重要となる。（参照 134）

4. ハザードのばく露による人の疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）

（1）治療方針及び第一次選択薬

本症の患者の多くは自然治癒し、また、予後も良好である場合が多く、特別治療を必要としないが、重篤な症状や敗血症等を呈した患者では、対症療法とともに適切な化学療法が必要である。

カンピロバクター感染症に対して、抗菌性物質で治療されることは稀であるが、抗菌性物質を投与する場合は、第一次選択薬としては、マクロライド（クラリスロマイ

シン及びアジスロマイシン) が推奨されている。セファロスポリン系抗生物質に対してカンピロバクターは自然耐性を示すために、治療効果は望めないとされている。

カンピロバクター感染症の他の治療オプションにはホスホマイシンがある。(参照 156、157、222)

(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

カンピロバクター感染症が抗菌薬で治療されることは稀であるが、マクロライドは第一次選択薬である。人からの臨床分離株におけるエリスロマイシン耐性の割合は、2021 年の国内の散発性下痢由来株の調査では、エリスロマイシン耐性率が 10%以上となっているとの報告があるが、国内外で長年にわたり低い値で安定していた。(参照 122、158、159、345)

カンピロバクター感染症の治療における、マクロライドの代替薬として、ホスホマイシンを使用することは可能であると考えられる。(参照 152~154) なお、国内の複数の調査報告において人臨床又は食中毒例由来カンピロバクターのホスホマイシン耐性率が 10.7%~17.0%と報告されている。(参照 348~350)

VII. 食品健康影響評価

1. 発生、ばく露及び影響評価の考え方

評価指針 (参照 1) に基づき、特定したハザードである薬剤耐性カンピロバクターについて、発生、ばく露及び影響評価を行い、その結果を総合的に判断してリスクの推定を行った。

2. 発生評価について

(1) ハザードの出現 (薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)

カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として最も一般的なものは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体突然変異であるが、この機序によりマクロライド耐性を獲得した *C. jejuni* は生存性が著しく低下することが報告されている。しかし、マクロライド耐性カンピロバクターが選択される可能性はあり、JVARM でも牛由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* で耐性株が報告されている。

耐性株出現頻度は、フルオロキノロン系抗菌性物質に比べて低く、マクロライドの治療的投与量以下の低用量での長期使用によって獲得されることが示唆されている。

マクロライド耐性遺伝子である *erm* 遺伝子は細菌間で伝達され、*erm* 遺伝子を保有するカンピロバクターの報告は限定的ではあるが、最初に報告された中国以外に、日本を含めた 6 か国で家畜から分離されたカンピロバクターから *ermB* 遺伝子が検出されている。国内では、健康豚由来の *C. coli* 2 株から検出された報告が 1 件ある。中国で人胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便から分離された *C. coli* の解析で、*ermB* は染色体上の MDRGI に存在し、*in vitro* で自然形質転換により *C. jejuni* の標準株に MDRGI 領域とともに伝達されたことが報告され、また *ermB* 遺伝子が *C. coli* の間で伝播したことが示唆されている。これらの結果は多種類の薬剤による長期かつ過剰な選択圧によると推測されている。このように多剤耐性遺伝子が集積する機構は不明で

あるが、各種抗菌剤の使用等により腸管内の正常細菌叢が乱れた中で、細菌間で耐性因子の伝達が起こり、耐性菌が選択された可能性が推測されている。(懸念は中程度)

(2) ハザードを含む当該細菌の感受性分布

牛から分離されるカンピロバクターは、*C. jejuni*が主である。JVARM の調査結果において、健康牛から分離された *C. jejuni*におけるエリスロマイシンの耐性は、2013 年以降少数ではあるが耐性株が認められているものの、耐性率の上昇はなかった。また、アジスロマイシンの耐性も同様に、耐性率は低く、上昇はなかった。

健康牛から分離された *C. coli*では、株数は少ないながらエリスロマイシン及びアジスロマイシン耐性株が報告されているが、耐性率の上昇は認められていない。(懸念は小さい)

(3) 発生評価に係るその他要因(薬物動態、使用方法、使用量等)

評価対象動物用医薬品であるツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されている。また、第1版の結果を受けて、第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底する等の措置を講じ、現在も維持している。本製剤は単回投与の注射剤であり、治療を必要とする動物に限定的に使用されるものと考えられる。

牛に動物用医薬品として使用される 15 員環マクロライドであるツラスロマイシンは 2017 年以降、牛に注射剤として使用されるようになり、原体流通量は増加している傾向にあるが、牛に使用されるマクロライド全体の原体流通量に占める割合は約 1.6~4.3%と小さい。また、牛に使用されるマクロライド全体の原体流通量のうち、牛に使用される 16 員環マクロライドの占める割合は 95.5~98.4%と大きい。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、ハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられた。(懸念は小さい)

(4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 57 に示した。

ツラスロマイシンが牛に使用された場合に、ハザードが選択される可能性があるが、その程度は、低度と考えた。

国内の JVARM によるモニタリング調査において牛由来の *C. jejuni* についてエリスロマイシン耐性株は、2013 年以降分離されるようになっているが、耐性率の上昇はなかった。また、アジスロマイシンの耐性も同様に、耐性率の上昇はなかった。*C. coli* においてはエリスロマイシン及びアジスロマイシン耐性株が分離されているが耐性率の上昇はなかった。また、本製剤の限定的な使用方法や適正使用のための措置等を考慮すると大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられる。

表 57 発生評価の内容

区分	評価項目		評価結果
発生評価			低度
	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい

3. ばく露評価について

(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

カンピロバクターは牛の腸内に存在し、かつ、食肉中で生存が可能であることから、人が食品を介してハザードにばく露される可能性があると考えられた。本菌の生物学的特性としては、比較的高い温度で増殖するが、生存率は低いものの低い温度でも生存可能であり、輸送中又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残する。牛肉については、保存期間が比較的に長いため、本菌が流通過程で徐々に死滅する可能性がある。

また、*C. jejuni* では、23S rRNA の変異による適応負担が生じ、食肉で生残性や人腸管への定着性が低下するとの示唆がある。*C. coli* ではこうした適応負担に関する報告はない。(懸念は小さい)

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

加工、流通過程では、農場での各種動物からのカンピロバクター分離状況を反映し、牛由来の食肉等からは、*C. jejuni* が主に分離される。

牛が衛生的にとさつ、解体、処理され、かつ牛肉が適切に衛生管理される限りにおいては、カンピロバクターによる牛肉の汚染は少なく、マクロライド耐性カンピロバクターによる汚染はさらに少ないと考えられた。市販牛肝臓のカンピロバクター陽性率は市販牛肉と比較して高いが、マクロライド耐性株は分離されたとの報告はない。またと畜場で採取された牛肝臓由来の *C. jejuni* ではエリスロマイシン耐性株が報告されているが、耐性率は 5%以下と低かった。なお、牛の胆嚢内胆汁から分離された *C. coli* において、エリスロマイシンに対する耐性率が 20%だったとの報告もあった(懸念は小さい)。

(3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）

牛肉が適切に処理、保管、流通及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥及び熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前に手を洗うこと、他の食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぎ、食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、予防可能であると考えられた。また、2011 年には生食用牛肉の規格基準の設定及び 2012 年には牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止により、リスクはさらに低くなった。また、2015 年には豚の食肉（内臓を含む）の生食用として提供の禁止及び 2020 年には HACCP に沿った衛生管理を原則実施している（懸念は

小さい)。

(4) ばく露評価の結果

ばく露評価の結果を表 58 に示した。

人が牛由来食品を介してハザードによるばく露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、ばく露の程度は無視できる程度と考えられた。

表 58 ばく露評価の内容

区分	評価項目		評価結果
ばく露評価			無視できる程度
	各項目の評価	①生物学的特性に係る懸念	小さい
		②食品の汚染状況に係る懸念	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい

4. 影響評価について

(1) 当該疾病治療における重要度

「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、ツラスロマイシン (15 員環マクロライド) は、「ランク I (きわめて高度に重要)」とランク付けされている。また、マクロライドであるクラリスロマイシン (14 員環) 及びアジスロマイシン (15 員環) が、カンピロバクター感染症に対する第一次選択薬とされている。(ランク I かつ推奨薬、どちらも該当)

(2) 当該疾病の重篤性

カンピロバクター感染症については、食品を介した発生件数が多く、ギラン・バレー症候群との関連性も指摘されているが、患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多いことから、症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れないと考えられた。

また、マクロライド耐性カンピロバクター感染症患者では、感性株による感染に比べて有害健康事象が増加したという報告がある一方で、エリスロマイシン感受性に基づき感性群と耐性群に分類した比較解析では、両群間に臨床的に有意な差はみられなかったという報告もある。また、*in vitro* や動物における研究では、*C. jejuni* の 23S rRNA 変異によるマクロライド耐性株は感性株に比べて増殖速度や腸管での定着性等が低下する等の報告がある。

これらの現時点で利用可能な知見に基づけば、人臨床においてカンピロバクターがマクロライド耐性を獲得したことが主たる原因で、患者の症状がより重篤化又は予後が悪化したという報告はみられず、また、マクロライド耐性 *C. jejuni* の生物学的特性からその病原性がマクロライド感性株に比べて高くなるとはいえないと考えた。

(懸念は小さい)

(3) 影響評価に係る其他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）

医療分野におけるカンピロバクターのマクロライドに対する耐性率はフルオロキノロン等に比べて低く抑えられ、最近の国内の臨床分離株でエリスロマイシン耐性率が16.4%だったとの報告もあるが、*C. jejuni*のエリスロマイシン耐性率はおおむね低く推移している（0.7～3.3%）。また、カンピロバクター感染症については、系統の異なる代替薬としてホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質が存在することから、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないものと考えられた。（懸念は小さい）

(4) 影響評価の結果

影響評価の結果を表 59 に示した。

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

表 59 影響評価の内容

区分	評価項目		評価結果
影響評価			中等度
	各項目の評価	①重要度ランクⅠかつ推奨薬	どちらも該当
		②当該疾病の重篤性に係る懸念	小さい
		③其他要因に係る懸念	小さい

5. リスクの推定について

評価対象動物用医薬品が牛に使用されることにより、ハザードとして薬剤耐性カンピロバクターが選択される可能性がある。1999～2019年の国内のJVARMによるモニタリング調査において、牛から人へのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である*C. jejuni*が主に分離され、牛由来*C. jejuni*では2013年以降、マクロライド耐性が認められるようになっているが、耐性率が低く維持されていることから、発生評価は「低度」と判断した。

ばく露評価としては、ハザードが食品を介して人へばく露する可能性があると考えられたが、当該細菌の牛肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止等から、「無視できる程度」と判断した。

影響評価としては、ツラスロマイシンが人用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて「ランクⅠ（きわめて高度に重要）」とランク付けされている15員環マクロライドであること、マクロライドはカンピロバクター感染症に対する第一次選択薬とされているが、当該感染症は症状が重篤化する可能性が大きいとは言えないこと、医療分野におけるカンピロバクターに対するマクロライドの耐性率について、臨床分離株のエリスロマイシン耐性率が10%以上とする報告があったが、おおむね低く推移していること等から、影響評価は「中等度」と判断した。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、ハザードによ

るリスクは低度と判断した（表 60）。

表 60 リスクの推定の内容

区分	評価項目		評価結果
リスクの推定			低度
	各項目の評価	①発生評価（スコア）	低度(1)
		②ばく露評価（スコア）	無視できる程度(0)
		③影響評価（スコア）	中等度(2)
		（スコア合計）	(3)

6. 食品健康影響評価について

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点でのツラスロマイシンを有効成分とする牛の抗菌性物質製剤の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

- （１）評価対象動物用医薬品が、牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛由来の畜産食品を介して人がハザードにばく露され、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は否定できない。そのリスクを推定した結果、リスクの程度は低度であると考えた。
- （２）なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

VIII. その他の考察

1. リスク管理措置の徹底について

今回の評価結果においては、リスクの程度は低度と判断したが、本評価対象動物用医薬品については、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集したうえで随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号により食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」（参照 353）の「VIII.その他の考察」の内容のとおり、その充実が望まれる。

3. *erm* 遺伝子について

国内における牛由来カンピロバクターの *erm* 遺伝子の保有は、現時点では不明であるが、国内では健康豚より分離された *C. coli* 2 株で *ermB* 遺伝子の保有が報告されたのみであるため、伝達性耐性遺伝子の拡散による影響は小さいものと推察した。他方、*erm* 遺伝子の伝達は、発生リスクに影響を与える可能性もあることから、家畜及び人における *erm* 遺伝子の分離状況や家畜から人への伝播等に関する情報収集は重要であると考えられる。

4. 畜産物由来のマクロライド耐性カンピロバクターの発生動向

ばく露評価において、マクロライド耐性カンピロバクターが食品を介して人へばく露する可能性があると考えられたが、当該細菌の牛肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止等から、低度と判断した。

しかし、牛内臓肉及び牛の胆嚢内胆汁から分離されたカンピロバクターの耐性率は高いとの報告もあり、内臓から肉部分への交差汚染によりばく露のリスクが高まる可能性も否定できない。したがって、引き続き、内臓肉及び肉の両方について、薬剤耐性菌の発生動向を注意深く監視する必要があると考える。

5. 医療分野のマクロライド耐性カンピロバクターの発生動向

影響評価において、カンピロバクター感染症の多くは自然治癒し、重篤化する可能性が大きいとは言い切れず、医療分野におけるカンピロバクターのマクロライドに対する耐性率もおおむね低いが、ツラスロマイシンが含まれる 15 員環マクロライドは医療分野において重要な抗菌性物質であり、マクロライド（クラリスロマイシン及びアジスロマイシン）はカンピロバクター感染症の推奨薬とされていることから、中等度と判断した。

しかし、医療分野におけるカンピロバクターのマクロライドに対する耐性率は、2021 年の国内の臨床分離株においてエリスロマイシン耐性率が従来に比較して高い 16.4% だったとの報告もあることから、今後耐性率が上昇する可能性が考えられる。したがって、薬剤耐性菌の発生動向を注視する必要があると考える。

6. 食品健康影響評価の見直しについて

評価対象動物用医薬品は、承認後、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえたリスク評価が必要とされることから、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果の検証並びに新たな科学的知見・情報等の収集及び検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、医薬品医療機器等法に基づく再審査時のみならず必要に応じ、それらの情報に基づき改めて評価を実施することが必要であるとする。

＜別紙 検査値等略称＞

略称	名称
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
ATCC	American Type Culture Collection
BRD	牛呼吸器疾患
CFU	Colony forming unit
C _{max}	血（漿）中最高濃度
CLSI	臨床検査標準協会
CO ₂	二酸化炭素
CPG	増殖阻止濃度：concentration preventing growth
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
FAO	国際連合食糧農業機関
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害要因分析重要管理点（Hazard Analysis and Critical Control Point）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	タンパク質合成を 50%阻害する薬剤の濃度：Inihibitory concentration
ICE	Integrative conjugative element
IDSC	国立感染症研究所感染症疫学センター
InfD50	50%感染量
IllD50	50%発症量
JVARM	国内の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）
Kd	吸着係数
LC-MS/MS 法	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LSC 法	液体シンチレーションカウンター法
MDRGI	多剤耐性遺伝子が集積する領域（multidrug-resistant genomic island）
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MLST	Multilocus Sequence Type
OIE	国際獣疫事務局（World Organisation for Animal Health：WOAH）
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動
rRNA	リボソーム RNA
T _{1/2}	消失半減期

$T_{\max}$	最高濃度到達時間
VBNC	Viable But Non Culturable
WHO	世界保健機関

<参照>

1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004 年 9 月.
2. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2012 年 9 月.
3. 食品安全委員会. ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2014 年 9 月.
4. Nowakowski MA, Inskeep PB, Risk JE, Skogerboe TL, Benchaoui HA, Meinert TR, et al. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic, in cattle. *Veterinary Therapeutics*. 2004;5:60-74. (未公表)
添付資料 12-1. 別添 1. ファイザー社. Plasma and lung pharmacokinetics of a single 2.5 mg/kg dose of subcutaneously administered CP-472,295(e). STUDY 1530N-60-99-293. 2001.
添付資料 12-1. 別添 2. ファイザー社. Plasma pharmacokinetics in cattle following subcutaneous or intravenous administration of a single 2.5 mg/kg dose of CP-472,295(e). STUDY 1530N-60-99-329. 2001.
5. Yao JDC, Moellering, Jr RC. Chapter 116. Antibacterial agents. In: *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Editors: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Washington D.C. ASM Press. 1999;1474-1504.
6. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39:577-585.
7. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *Journal of Molecular Biology*. 2003;330:1005-1014.
8. 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. 2006～2011.
9. 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報（別冊）. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2005、2012.
10. Tulathromycin solution for parenteral injection. For treatment of bovine and swine respiratory diseases. Microbiological effects on bacteria of human health concern. A qualitative risk estimation. 2004.
11. FDA/CVM. Guidance for industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
12. EMA. Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. 2011.
13. Australian Government. National Health and Medical Research Council. EAGAR

- importance ratings and summary of antibiotic uses in humans in Australia. 2006.
14. ファイザー社. Radiotracer residue depletion study in edible tissues and injection site of cattle treated subcutaneously with [¹⁴C]-CP-472,295(e). STUDY 1535N-60-99-294. 2001. (未公表)
 15. ファイザー社. Protein binding of CP-472,295(e) in cattle, swine, dog, and rat plasma. STUDY 1670E-60-00-220. 2001. (未公表)
 16. ファイザー社. Analysis of total [¹⁴C] residues in bile, blood, intestinal samples, mesenteric lymph nodes, intestinal contents and excreta and metabolic profiling of selected excreta from calves medicated with a single subcutaneous dose of [¹⁴C]CP-472,295(e) at 2.5 mg/kg body weight(B.W.). STUDY 1535N-60-99-296. 2001. (未公表)
 17. ファイザー社. PC-5145 の牛における残留試験. 試験番号 06-061. 2008. (未公表)
 18. ファイザー社. PC-5145 の牛における残留試験. ～牛の臓器・組織中ツラスロマイシン分析法の確立試験～. 試験番号 06-061-V. 2008. (未公表)
 19. ファイザー社. PC-5145 の牛における組織中残留試験. 試験番号 07-173. 2008. (未公表)
 20. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43:2823-2830.
 21. Roberts MC. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin, trimethoprim, and sulfonamide drug classes. *Molecular Biotechnology*. 2002;20:261-283.
 22. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Symposium on Antimicrobial Agents-Part IX. Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74:613-634.
 23. Norcia LJ, Silvia AM, Santoro SL, Retsema J, Letavic MA, Bronk BS, et al. In vitro microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. *The Journal of Antibiotics*. 2004;57:280-288.
 24. Godinho KS. Susceptibility testing of tulathromycin: interpretative breakpoints and susceptibility of field isolates. *Veterinary Microbiology*. 2008;129:426-432.
 25. ファイザー社. Relative in vitro antimicrobial activity of CP 472,295(e), spectrum of activity and determination of optimal disk content. 1671E-60-01-233. 2001. (未公表)
 26. ファイザー社. 国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する PC-5145 投与の有効性および安全性. 試験番号 : 1332R-06-07-622. 2009. (未公表)
 27. ファイザー社. Determination of minimum inhibitory concentrations of CP-472,295(e) against bacteria associated with bovine respiratory disease (BRD). SUTDY 1671C-60-00-207. 2001. (未公表)
 28. ファイザー社. Determination of minimum inhibitory concentration of CP-472,295(e)

- against *Mycoplasma* spp. associated with bovine respiratory disease (BRD). STUDY 1671C-60-00-206. 2001. (未公表)
29. ファイザー社. 食品媒介細菌および指標細菌に対するアジスロマイシン、マクロライド系抗菌性物質およびリンコマイシンの最小発育阻止濃度. 試験番号 08-061. 2009. (未公表)
 30. ファイザー社. Adsorption/desorption of 14C-CP-472,295(e) in soils, cattle and human faeces. STUDY 1A72N-60-00-203. 2001. (未公表)
 31. ファイザー社. Binding of [14C]CP-472,295(e) to human feces - effect of temperature on the sorption coefficient (Kd). 2002. (未公表)
 32. ファイザー社. Effect of faecal binding and pH on antibacterial activity of CP-472,295(e): comparative MIC determinations. Study 1671N-03-01-226. 2001. (未公表)
 33. ファイザー社. Effect of pH on the minimum inhibitory concentration (MIC) of CP-472,295(e) against *Fusobacterium* strains of human gut origin. STUDY 1671N-03-01-232. 2001. (未公表)
 34. Wheeler WE, Noller CH. Gastrointestinal tract pH and starch in feces of ruminants. *Journal of Animal Science*. 1977;44:131-135.
 35. Scott T, Wilson C, Bailey D, Klopfenstein T, Milton T, Moxley R, et al. Influence of diet on total and acid resistant *E. coli* and colonic pH. *Nebraska Beef Report*. 2000;39-41.
 36. ファイザー社. Evaluation of CP-472,295 and CP-524,200 in pigs infected with *Salmonella typhimurium*. STUDY 98-RJY-002. 1998. (未公表)
 37. ファイザー社. Study report on in vitro inhibitory activity of triamilide CP-472,295(e) against ribosomes isolated from *Escherichia coli*. STUDY 50472;119,124. 2000. (未公表)
 38. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45:1-12.
 39. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;35:1267-1272.
 40. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34:482-492.
 41. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:1845-50.
 42. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, et al. Report of robsomal RNA methylase gene *erm*(B) in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69:964-968.
 43. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood JB, Farrell DJ, Pantosti A.

- Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55:3226-3230.
44. Robinson DA, Sutcliffe JA, Tewodros W, Manoharan A, Bessen DE. Evolution and global dissemination of macrolide-resistant group A *Streptococci*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50:2903-2911.
 45. Santagati M, Iannelli F, Oggioni MR, Stefani S, Pozzi G. Characterization of a genetic element carrying the macrolide efflux gene *mef(A)* in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000; 44:2585-2587.
 46. Tomich PK, An FY, Clewell DB. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis*. *Journal of Bacteriology*. 1980;141:1366-1374.
 47. Ike Y, Clewell DB. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using transposon Tn917 as an insertional mutagen. *Journal of Bacteriology*. 1984;158:777-783.
 48. Clewell, DB, Flannagan SE, Ike Y, Jones JM, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative transposon Tn916. *Journal of Bacteriology*. 1988;170:3046-3052.
 49. Franke, AE, and Clewell DB. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in *Streptococcus faecalis* that is capable of “conjugal” transfer in the absence of a conjugative plasmid. *Journal of Bacteriology*. 1981;145:494-502.
 50. Clewell, DB, Flannagan SE, Ike Y, Jones JM, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative transposon Tn916. *Journal of Bacteriology*. 1988;170:3046-3052.
 51. Varaldo PE, Montanari MP, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in *Streptococci*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53:343-353.
 52. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo PE. *Streptococcus pneumoniae* transposon *Tn1545*/*Tn6003* changes to *Tn6002* due to spontaneous excision in circular form of the *erm(B)*- and *aphA3*-containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56:5994-5997.
 53. Li Y, Tomita H, Lv Y, Liu J, Xue F, Zheng B, et al. Molecular characterization of *erm(B)*- and *mef(E)*-mediated erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in China and complete DNA sequence of Tn2010. *Journal of Applied Microbiology*. 2010;110:254-265.
 54. Banks DJ, Porcella SF, Barbian KD, Martin JM, Musser JM. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188:1898-1908.
 55. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo PE. Prophage association

- of *mef(A)* elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55:445-451.
56. Michael GB, Eidam C, Kadlec K, Meyer K, Sweeney MT, Murray RW, et al. Increased MICs of gamithromycin and tildipirosin in the presence of the genes *erm(42)* and *msr(E)-mph(E)* for bovine *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67:1555-1557.
 57. Rose S, Desmolaize B, Jaju P, Wilhelm C, Warrass R, Douthwaite S. Multiplex PCR to identify macrolide resistance determinants in *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56:3664-3669.
 58. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. *Journal of Bacteriology*. 1990;172:949-955.
 59. 明石敏. マクロライド系抗菌薬を中心に. *日薬理誌*. 2007;130:294-298.
 60. 井上松久, 兼子謙一, 中野竜一, 佐藤義則, 新井進. マクロライド及びケトライド耐性肺炎球菌の分子解析による評価. -Telithromycin の作用機序・耐性機序も含めて-. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2004;57:425-437.
 61. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2006;68:1109-1111.
 62. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. 第 47 章 抗微生物薬. クロラムフェニコール. In: グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 10 版. 東京. 廣川書店. 2003:1582-1588.
 63. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. 第 47 章 抗微生物薬. リネゾリド. In: グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 10 版. 東京. 廣川書店. 2003:1601-1603.
 64. 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて (第 2 版) . 2006 (2014 年 3 月改定) .
 65. Heymann DL. *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th ed. Washington DC. American Public Health Association. 2004;81-84.
 66. Goodchild C, Dove B, Riley D, Morris AJ. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. *New Zealand Medical Journal*. 2001;114:560-561.
 67. Nachamkin I, Ung H, Li M. Increasing fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. *Emerging Infectious Diseases*. 2002;8:1501-1503.
 68. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(Suppl 3):S131-134.
 69. Haranaga S, Tateyama M, Higa F, Miyagi K, Akamine M, Azuma M, et al. Intravenous ciprofloxacin versus erythromycin in the treatment of *Legionella pneumonia*. *Internal Medicine*. 2007;46:353-357.
 70. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. *The Journal of*

- Pediatrics. 1996;129:761-764.
71. Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H, et al. Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:2302-2306.
 72. 三嶋廣繁, 玉舎輝彦, 田中香お里, 渡邊邦友. クラミジア咽頭感染の現状と治療方法に関する検討. The Japanese Journal of Antibiotics. 2006;59:35-40.
 73. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況 (平成 25 年) .
 74. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 病原微生物検出情報. 2005-2009-1. Infectious Agents Surveillance Report. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/230-iasr-data/3038-iasr-table-b-py.html>.
 75. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 病原微生物検出情報. 2012-1. <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/table/bacteria/pbm121.pdf>.
 76. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 病原微生物検出情報. 2000-2009-1.
 77. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制. https://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/monitor/index3.html.
 78. Haruna M, Sasaki Y, Murakami M, Mori T, Asai T, Ito K, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from beef cattle and pigs in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science. 2013;75:625-628.
 79. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 平成 11 年度～平成 25 年度.
 80. Jensen LB, Aarestrup FM. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;45:371-372.
 81. Yan W, Taylor DE. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1991;35:1989-1996.
 82. Pumbwe L, Piddock LJV. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. FEMS Microbiology Letters. 2002;206:185-189.
 83. Mamelli L, Amoros J-P, Pagès J-M, Bolla J-M. A phenylalanine-arginine β -naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. International Journal of Antimicrobial Agents. 2003;22:237-241.
 84. Randall LP, Ridley AM, Cooles SW, Sharma M, Sayers AR, Pumbwe L, et al. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter*spp. isolated from humans and animals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003;52:507-510.
 85. Vacher S, Ménard A, Bernard E, Mégraud F. PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for detection of point mutations associated with macrolide resistance in *Campylobacter* spp. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003;47:1125-1128.
 86. Gibreel A, Kos VN, Keelan M, Trieber CA, Levesque S, Michaud S, et al. Macrolide

- resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:2753-2759.
87. Niwa H, Chuma T, Okamoto K, Itoh K. Rapid detection of mutations associated with resistance to erythromycin in *Campylobacter jejuni/coli* by PCR and line probe assay. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;18:359-364.
 88. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44:3395-3401.
 89. Lin J, Michel LO, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:2124-2131.
 90. Mamelli L, Prouzet-Mauléon V, Pagès J-M, Mégraud F, Bolla J-M. Molecular basis of macrolide resistance in *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56:491-497.
 91. Pumbwe L, Randall LP, Woodward MJ, Piddock LJV. Evidence for multiple-antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* not mediated by CmeB or CmeF. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:1289-1293.
 92. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58:243-255.
 93. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *dfr1* with 90-bp repeat sequences located on the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance*. 2000;6:91-98.
 94. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, O'Halloran F, et al. Integronlike structures in *Campylobacter* spp. of human and animal origin. *Emerging Infectious Diseases*. 2000;6:50-55.
 95. O'Halloran F, Lucey B, Cryan B, Buckley T, Fanning S. Molecular characterization of class 1 integrons from Irish thermophilic *Campylobacter* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53:952-957.
 96. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from swine. *International Journal of Food Microbiology*. 2008;128:325-328.
 97. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an *in vitro*-selected multidrug-resistant mutant. *FEMS Microbiology Letters*. 2007;267:89-94.
 98. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Congming W, Zhang J, et al. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58:5405-5412.
 99. ファイザー社. Frequency of spontaneous resistance to triamilide CP-472,295

- against food-borne pathogens, *Salmonella*, *E. coli*, *Enterococcus* and *Campylobacter*. Study no. 43894:50-88/47287;1-67. 2001. (未公表)
100. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerging Infectious Diseases*. 2001;7:24-34.
 101. Kim J-S, Carver DK, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006;72:1316-1321.
 102. Belanger AE, Shryock TR. Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the matter. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60:715-723.
 103. 食品安全委員会. 平成25年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 2014.
 104. Bywater R, Deluyker H, Deroover E, de Jong A, Marion H, McConville M, et al. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54:744-754.
 105. de Jong A, Bywater R, Butty P, Deroover E, Godinho K, Klein U, et al. A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63:733-744.
 106. de Jong A, Thomas V, Simjee S, Godinho K, Schiessl B, Klein U, et al. Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67:638-651.
 107. EFSA. The community summary report. Antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004-2007. *The EFSA Journal*. 2010;8:1309.
 108. EFSA, ECDC. SCIENTIFIC REPORT OF EFSA AND ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. *EFSA Journal*. 2014;12:3590.
 109. Englen MD, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Dargatz DA. Antimicrobial resistance patterns of *Campylobacter* from feedlot cattle. *Journal of Applied Microbiology*. 2005;99:285-291.
 110. USDA/APHIS. Beef 2007-08. Antimicrobial drug use and antimicrobial resistance on U.S. cow-calf operations, 2007-08. 2012.
 111. Hao H, Dai M, Wang, Y, Peng D, Liu Z, Yuan Z. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance*. 2009;15:239-244.
 112. Qin S-S, Wu C-M, Wang Y, Jeon B, Shen Z-Q, Wang Y et al. Antimicrobial resistance

- in *Campylobacter coli* isolated from pigs in two provinces of China. International Journal of Food Microbiology. 2011;146:94-98.
113. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Chen X, Shen Z, Deng F, et al. Identification of a novel genomic island conferring resistance to multiple aminoglycoside antibiotics in *Campylobacter coli*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56:5332-5339.
 114. Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347:704.
 115. Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X, Stedtfeld RD, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110:3435-3440.
 116. Hviistendahl M. China takes aim at rampant antibiotic resistance. Science. 2012;336:795.
 117. Chee-Sanford, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin Y-F, Yannarell AC, et al. Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. Journal of Environmental Quality. 2009;38:1086-1108.
 118. Sullivan Å, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. The Lancet Infectious Diseases. 2001;1:101-114.
 119. (独) 農畜産業振興機構. 畜産物の需給関係の諸統計データ. <https://lin.alic.go.jp/alic/statis/fore/fstatis.htm>.
 120. 農林水産省. 食料需給表 平成 24 年度. 2013 年 8 月.
 121. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005;51:1-8.
 122. Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - an emerging foodborne pathogen. Emerging Infectious Diseases. 1999;5:28-35.
 123. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope. *Campylobacter jejuni*. Letters in Applied Microbiology. 2005;41:297-302.
 124. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002. http://www.cmai.ie/uploads/downloads/campylobacter_report.pdf.
 125. Stern NJ, Kazmi SU. Chapter 3. *Campylobacter jejuni*. In: Foodborne Bacterial Pathogens. Editor(s). Doyle MP. New York. Marcel Dekker, Inc. 1989; 71-110.
 126. 伊藤武. カンピロバクター食中毒. 一現状と対策一. 月刊フードケミカル. 2000;6:27-32.
 127. FDA. Center for Food Safety and Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*. In: The "Bad Bug Book". Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. 1992.
 128. Balamurugan S, Nattress FM, Baker LP, Dilts BD. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival. Food Microbiology. 2011;28:1003-1010.
 129. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. Applied and Environmental Microbiology. 1982;44:259-

130. Hänninen M-L, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of *Campylobacter jejuni* on beef. *Journal of Applied Bacteriology*. 1984;57:89-94.
131. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef cuts stored at -1.5 °C. *Food Control*. 2001;12:553-557.
132. Nicholson FA, Groves SJ, Chambers BJ. Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. *Bioresource Technology*. 2005;96:135-143.
133. Lake R, Hudson A, Cressey P, Nortje G. Risk profile: *Campylobacter jejuni/coli* in poultry (whole and pieces). Institute of Environmental Science & Research Limited. 2003.
http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Risk_Profile_Campylobacter_Jejuni-Science_Research.pdf
134. IDSC. IDWR. 感染症の話 . カンピロバクター感染症 . 2005.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/385-campylobacter-intro.html>.
135. 厚生労働省. 生食用食肉（牛肉）の規格基準設定に関する Q&A について（平成 23 年 9 月 28 日付） .
136. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について（平成 24 年 6 月 27 日付） .
137. 品川邦汎. 食品製造の高度衛生管理に関する研究. 厚生科学研究費補助金生活総合安全総合研究事業. 平成 13 年度総括研究報告書. 2002.
138. Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *The Journal of Infectious Diseases*. 1988;157:472-479.
139. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in beef cattle from transport to slaughter. *Journal of Food Protection*. 2002;65:1687-1693.
140. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. *Journal of Food Protection*. 1988;51:857-861.
141. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD. *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. *The Journal of Veterinary Medicine, Series B*. 2004;51:28-33.
142. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk packed beef. *Journal of Food Protection*. 1998;61:437-443.
143. Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of *Salmonella* and *Campylobacter* in meats in response to the sample size and the infection level of each species. *International Journal of Food Microbiology*.

- 1990;13:41-46.
144. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with *Campylobacter jejuni* in Saitama, Japan. *International Journal of Food Microbiology*. 1999;47:211-219.
145. 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販ひき肉における *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. *日獣会誌*. 2004;57:393-397.
146. 一色ゆかり, 石原加奈子, 臼井優, 田村豊. レバー由来及び糞便由来カンピロバクターの薬剤耐性と遺伝子型の解析. *北獣会誌*. 2012;56:436.
147. Robinson DA. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. *British Medical Journal*. 1981;282:1584.
148. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書. 鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ. 2009年6月.
149. 厚生労働省. 食中毒統計調査. 結果の概要. 過去の食中毒発生状況(平成20～24年). <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/04.html>.
150. 厚生労働省. 人口動態統計. 下巻 1-2: 死亡数, 性・死因(死因基本分類)別. 1999～2013年.
151. 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文, 他. 感染性腸炎の最近の動向: ー1996～2000における感染性腸炎研究会の調査成績よりー. *感染症学雑誌*. 2002;76:355-368.
152. 小花光夫, 松岡康夫, 入交昭一郎, 殿岡弘敏. *Campylobacter* 腸炎患者の治療における問題点. ー特に、ニューキノロン剤使用後の耐性菌発現例に関しての検討ー. *感染症学雑誌*. 1992;66:923-929.
153. Niwa H, Asai Y, Yamai S, Itoh K. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolates in Japan. *The Veterinary Record*. 2004;155:395-396.
154. 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒト下痢便から分離された *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. *感染症学雑誌*. 2005;79:169-175.
155. 竹田義弘, 桑山勝, 大原祥子, 妹尾正登. 広島県内で分離された腸炎由来カンピロバクターの薬剤耐性. 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告. 2008;No.16:5-9.
156. IDSC. カンピロバクター腸炎 2006～2009. *Infectious Agents Surveillance Report*. 2010;31:1-3. <https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/359/tpc359-j.html>.
157. 相楽裕子. カンピロバクター感染症. *化学療法の領域*. 2006;22:25-32.
158. 只野敬子, 新垣正夫, 斉藤香彦, 高橋正樹, 甲斐明美, 柳川義勢, 他. 下痢患者由来 *Campylobacter jejuni* のニューキノロン薬に対する薬剤感受性の年次別推移. *感染症学雑誌*. 1996;70:1227-1233.
159. 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. In: 抗菌薬使用のガイドライン. 2005;129-133.
160. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2010年3月.
161. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤(ドラクシン C)の

- 承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2015.
162. ゴエティス・ジャパン株式会社. 動物医薬品製造販売承認申請添付資料の概要 ドラクシン KP 2020.
163. Villarino N, Brown S A, and Martín-Jiménez T. The role of the macrolide tulathromycin in veterinary medicine. *Vet J* 2013. 198: 352-7.
164. 動物医薬品検査所 農. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報 (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. 2011-2020.
165. 農林水産省. 牛用ツラスロマイシン製剤のリスク管理措置について.
166. 農林水産省. 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 2013.
167. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision 2018. 2019.
168. FAO. Report of the Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. 2008.
169. FDA/CVM. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for Antimicrobial New Animal Drugs. 2020.
170. E M A. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2014.
171. E M A. Categorisation of antibiotics in the European Union 2019.
172. Alban L, Nielsen E O, and Dahl J. A human health risk assessment for macrolide-resistant *Campylobacter* associated with the use of macrolides in Danish pig production. *Prev Vet Med* 2008. 83: 115-29.
173. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and Animal Health in Australia. 2018.
174. 農林水産省. 平成 27 年度抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備事業① (マクロライド系等抗菌剤に関する情報整備) のうちマクロライド系抗生物質の報告書 2017.
175. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998. 26: 1-12.
176. Portis E, Lindeman C, Johansen L, and Stoltman G. A ten-year (2000-2009) study of antimicrobial susceptibility of bacteria that cause bovine respiratory disease complex--*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni*--in the United States and Canada. *J Vet Diagn Invest* 2012. 24: 932-44.
177. Anholt R M, Klima C, Allan N, Matheson-Bird H, Schatz C, Ajitkumar P et al. Antimicrobial Susceptibility of Bacteria That Cause Bovine Respiratory Disease Complex in Alberta, Canada. *Front Vet Sci* 2017. 4: 207.
178. Timsit E, Hallewell J, Booker C, Tison N, Amat S, and Alexander T W. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*,

- and *Histophilus somni* isolated from the lower respiratory tract of healthy feedlot cattle and those diagnosed with bovine respiratory disease. *Vet Microbiol* 2017. 208: 118-25.
179. Jelinski M, Kinnear A, Gesy K, Andrés-Lasheras S, Zaheer R, Weese S et al. Antimicrobial Sensitivity Testing of *Mycoplasma bovis* Isolates Derived from Western Canadian Feedlot Cattle. *Microorganisms* 2020. 8.
 180. Depenbrock S, Aly S, Wenz J, Williams D, ElAshmawy W, Clothier K et al. In-vitro antibiotic resistance phenotypes of respiratory and enteric bacterial isolates from weaned dairy heifers in California. *PLoS One* 2021. 16: e0260292.
 181. Alhamami T, Low W Y, Ren Y, Taylor K, Khazandi M, Veltman T et al. Antimicrobial susceptibility and genomic analysis of *Histophilus somni* isolated from cases of bovine respiratory disease in Australian feedlot cattle. *Vet Microbiol* 2022. 270: 109460.
 182. El Garch F, de Jong A, Simjee S, Moyaert H, Klein U, Ludwig C et al. Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: VetPath results. *Vet Microbiol* 2016. 194: 11-22.
 183. Morrissey I. European Collection of Veterinary Pathogens (VetPath IV) -Minimal Inhibitory concentration (MIC) Testing 2019.
 184. Gautier-Bouchardon AV, Ferre S, Le Grand D, Paoli A, Gay E, and Poumarat F. Overall decrease in the susceptibility of *Mycoplasma bovis* to antimicrobials over the past 30 years in France. *PLoS One* 2014. 9: e87672.
 185. Ayling R D, Rosales R S, Barden G, and Gosney F L. Changes in antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates from Great Britain. *Vet Rec* 2014. 175: 486.
 186. Heuvelink A, Reugebrink C, and Mars J. Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates from veal calves and dairy cattle in the Netherlands. *Vet Microbiol* 2016. 189: 1-7.
 187. Pridmore A. European collection of *Mycoplasma* pathogens (MycoPath I): collection, storage, identification and MIC determination for *Mycoplasma* strains isolated from cattle, pigs and poultry. 2014.
 188. Klein U, de Jong A, Moyaert H, El Garch F, Leon R, Richard-Mazet A et al. Antimicrobial susceptibility monitoring of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma bovis* isolated in Europe. *Vet Microbiol* 2017. 204: 188-93.
 189. Klein U, de Jong A, Youala M, El Garch F, Stevenin C, Moyaert H et al. New antimicrobial susceptibility data from monitoring of *Mycoplasma bovis* isolated in Europe. *Vet Microbiol* 2019. 238: 108432.
 190. Pridmore A. European collection of *Mycoplasma* Pathogens (MycoPath II): collection, storage, identification and MIC determination for *Mycoplasma* strains isolated from cattle, pigs and poultry 2018.

- 191.Pridmore A. Determination of minimal inhibitory concentration (MIC) for tulathromycin against *Mycoplasma bovis* field strains. 2018.
- 192.Schwarz S, Fessler AT, Loncaric I, Wu C, Kadlec K, Wang Y et al. Antimicrobial Resistance among *Staphylococci* of Animal Origin. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 193.Haenni M, Lupo A, and Madec J Y. Antimicrobial Resistance in *Streptococcus* spp. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 194.Zhang S, Liu P, Wang Y, Shen Z, and Wang S. Multiresistance gene *cfr*(C) in *Clostridium perfringens* of cattle origin from China. *J Antimicrob Chemother* 2021. 76: 3310-12.
- 195.Beukers A G, Zaheer R, Goji N, Amoako K K, Chaves A V, Ward M P et al. Comparative genomics of *Enterococcus* spp. isolated from bovine feces. *BMC Microbiol* 2017. 17: 52.
- 196.Santos R, Abdel-Nour J, McAuley C, Moore S C, Fegan N, and Fox E M. *Clostridium perfringens* associated with dairy farm systems show diverse genotypes. *Int J Food Microbiol* 2022. 382: 109933.
- 197.Michael G B, Bossé J T, and Schwarz S. Antimicrobial Resistance in *Pasteurellaceae* of Veterinary Origin. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 198.Klima C L, Zaheer R, Cook S R, Booker C W, Hendrick S, Alexander T W et al. Pathogens of bovine respiratory disease in North American feedlots conferring multidrug resistance via integrative conjugative elements. *J Clin Microbiol* 2014. 52: 438-48.
- 199.Michael G B, Eidam C, Kadlec K, Meyer K, Sweeney M T, Murray R W et al. Increased MICs of gamithromycin and tildipirosin in the presence of the genes *erm*(42) and *msr*(E)-*mph*(E) for bovine *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica*. *J Antimicrob Chemother* 2012. 67: 1555-7.
- 200.Gautier-Bouchardon A V. Antimicrobial Resistance in *Mycoplasma* spp. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 201.Willems R J, Top J, van Santen M, Robinson D A, Coque T M, Baquero F et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis* 2005. 11: 821-8.
- 202.Beauchamp J P. Genetic evidence for natural selection in humans in the contemporary United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016. 113: 7774-9.
- 203.Murray S C, Serra Barros A, Brown D A, Dudek P, Ayling J, and Mellor J. A pre-initiation complex at the 3'-end of genes drives antisense transcription independent of divergent sense transcription. *Nucleic Acids Res* 2012. 40: 2432-44.
- 204.Michael G B, Kadlec K, Sweeney M T, Brzuszkiewicz E, Liesegang H, Daniel R et al. ICEPmu1, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: structure and transfer. *J Antimicrob Chemother* 2012. 67: 91-100.
- 205.Eidam C, Poehlein A, Leimbach A, Michael G B, Kadlec K, Liesegang H et al. Analysis and comparative genomics of ICEMh1, a novel integrative and conjugative

- element (ICE) of *Mannheimia haemolytica*. *J Antimicrob Chemother* 2015. 70: 93-7.
206. Farghaly M, Hynes M F, Nazari M, Checkley S, and Liljebjelke K. Examination of the horizontal gene transfer dynamics of an integrative and conjugative element encoding multidrug resistance in *Histophilus somni*. *Can J Microbiol* 2022.
207. Tardy F, Mick V, Dordet-Frisoni E, Marenda M S, Sirand-Pugnet P, Blanchard A et al. Integrative conjugative elements are widespread in field isolates of *Mycoplasma* species pathogenic for ruminants. *Appl Environ Microbiol* 2015. 81: 1634-43.
208. García-Galán A, Baranowski E, Hygonenq M C, Walch M, Croville G, Citti C et al. Genome Mosaicism in Field Strains of *Mycoplasma bovis* as Footprints of In-Host Horizontal Chromosomal Transfer. *Appl Environ Microbiol* 2022. 88: e0166121.
209. 小原康治. 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向. *日化療会誌* 2000. 48: 171-79.
210. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother* 1999. 5: 61-74.
211. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第55章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, ストレプトグラミン系抗菌薬キヌプリスチン/ダルフォプリスチン配合薬. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第12版, 廣川書店, 2013, p. 1986-8.
212. Leclercq R and Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991. 35: 1267-72.
213. Leclercq R and Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1991. 35: 1273-6.
214. Shen J, Wang Y, and Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *cfr* in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2013. 68: 1697-706.
215. Jensen L B and Aarestrup F M. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother* 2001. 45: 371-2.
216. Hammerum A M, Flannagan S E, Clewell D B, and Jensen L B. Indication of transposition of a mobile DNA element containing the *vat*(D) and *erm*(B) genes in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001. 45: 3223-5.
217. Simjee S, White D G, Wagner D D, Meng J, Qaiyumi S, Zhao S et al. Identification of *vat*(E) in *Enterococcus faecalis* isolates from retail poultry and its transferability to *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002. 46: 3823-8.
218. Jones R N and Deshpande L M. Are *Enterococcus faecalis* strains with *vat*(E) in poultry a reservoir for human streptogramin resistance? *vat*(E) occurrence in human enterococcal bloodstream infections in North America (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2002). *Antimicrob Agents Chemother* 2004.

- 48: 360-1.
219. Hayes J R, Wagner D D, English L L, Carr L E, and Joseph S W. Distribution of streptogramin resistance determinants among *Enterococcus faecium* from a poultry production environment of the USA. *J Antimicrob Chemother* 2005. 55: 123-6.
 220. Kojima A, Morioka A, Kijima M, Ishihara K, Asai T, Fujisawa T et al. Classification and Antimicrobial Susceptibilities of *Enterococcus* Species Isolated from Apparently Healthy Food-Producing Animals in Japan. *Zoonoses and Public Health* 2010. 57: 137-41.
 221. 社団法人 科学飼料協会. 平成 15 年度飼料生産安定向上対策推進事業（飼料安全性向上緊急対策事業）報告書. 2004.
 222. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 2019.
 223. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌 2016. 64: 31-65.
 224. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索. [https://www. pmda. go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)
 225. Tyson G H, Sabo J L, Hoffmann M, Hsu C H, Mukherjee S, Hernandez J et al. Novel linezolid resistance plasmids in *Enterococcus* from food animals in the USA. *J Antimicrob Chemother* 2018. 73: 3254-58.
 226. Hao W, Shan X, Li D, Schwarz S, Zhang S M, Li X S et al. Analysis of a *poxA*- and *optrA*-co-carrying conjugative multiresistance plasmid from *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 1771-75.
 227. Huang J, Wang M, Gao Y, Chen L, and Wang L. Emergence of plasmid-mediated oxazolidinone resistance gene *poxA* from CC17 *Enterococcus faecium* of pig origin. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 2524-30.
 228. Jahan M, Zhanel G G, Sparling R, and Holley R A. Horizontal transfer of antibiotic resistance from *Enterococcus faecium* of fermented meat origin to clinical isolates of *E. faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Int J Food Microbiol* 2015. 199: 78-85.
 229. Jahan M and Holley R A. Transfer of antibiotic resistance from *Enterococcus faecium* of fermented meat origin to *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua*. *Lett Appl Microbiol* 2016. 62: 304-10.
 230. Moubareck C, Bourgeois N, Courvalin P, and Doucet-Populaire F. Multiple antibiotic resistance gene transfer from animal to human enterococci in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003. 47: 2993-6.
 231. Lester C H, Frimodt-Moller N, and Hammerum A M. Conjugal transfer of aminoglycoside and macrolide resistance between *Enterococcus faecium* isolates in the intestine of streptomycin-treated mice. *FEMS Microbiol Lett* 2004. 235: 385-91.
 232. Trieu-Cuot P, Carlier C, and Courvalin P. Conjugative plasmid transfer from *Enterococcus faecalis* to *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1988. 170: 4388-91.

233. Doucet-Populaire F, Trieu-Cuot P, Andreumont A, and Courvalin P. Conjugal transfer of plasmid DNA from *Enterococcus faecalis* to *Escherichia coli* in digestive tracts of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1992. 36: 502-4.
234. Bertram J, Strätz M, and Dürre P. Natural transfer of conjugative transposon Tn916 between gram-positive and gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 1991. 173: 443-8.
235. Poyart C, Celli J, and Trieu-Cuot P. Conjugative transposition of Tn916-related elements from *Enterococcus faecalis* to *Escherichia coli* and *Pseudomonas fluorescens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995. 39: 500-6.
236. Bolinger H and Kathariou S. The Current State of Macrolide Resistance in *Campylobacter* spp.: Trends and Impacts of Resistance Mechanisms. *Appl Environ Microbiol* 2017. 83.
237. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Meric G, Quesada A, Porrero MC, Pascoe B et al. Genome Comparison of Erythromycin Resistant *Campylobacter* from Turkey Identifies Hosts and Pathways for Horizontal Spread of *erm(B)* Genes. *Front Microbiol* 2017. 8.
238. 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.
239. 久垣順三, 達川伸之, 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.
240. 国立感染症研究所. 感染症情報 黄色ブドウ球菌とは. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/511-aureus.html>
241. 日本食品衛生協会. 食中毒予防必携. 日本食品衛生協会. 2007.
242. 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. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2020. advpub.
243. 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.
244. 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 Panton-Valentine leukocidin gene: A case report in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2015. 21: 541-43.
245. 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.
246. 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. *Journal of Veterinary Medical Science* 2021. 83: 112-15.

247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. Deiters C, Günnewig V, Friedrich A W, Mellmann A, and Köck 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.
251. 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.
252. VG L, A-M B, L P, F L, S M, N T et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011. 365: 1693-703.
253. Zidaric V, Zemljic M, Janezic S, Kocuvan A, and Rupnik M. High diversity of *Clostridium difficile* genotypes isolated from a single poultry farm producing replacement laying hens. *Anaerobe* 2008. 14: 325-27.
254. Songer J G, Trinh H T, Killgore G E, Thompson A D, McDonald L C, and Limbago B M. *Clostridium difficile* in Retail Meat Products, USA, 2007. *Emerging Infectious Diseases* 2009. 15: 819-21.
255. Weese J S, Reid-Smith R J, Avery B P, and Rousseau J. Detection and characterization of *Clostridium difficile* in retail chicken. *Letters in Applied Microbiology* 2010. 50: 362-65.
256. Harvey R B, Norman K N, Andrews K, Hume M E, Scanlan C M, Callaway T R et al. *Clostridium difficile* in Poultry and Poultry Meat. *Foodborne Pathogens and Disease* 2011. 8: 1321-23.
257. Rodriguez-Palacios A, Borgmann S, Kline T R, and LeJeune J T. *Clostridium difficile* in foods and animals: history and measures to reduce exposure. *Animal Health Research Reviews* 2013. 14: 11-29.
258. Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T et al. Genetic relatedness between Japanese and European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health. *Frontiers in Microbiology* 2014. 5.
259. Asai T, Usui M, Hiki M, Kawanishi M, Nagai H, and Sasaki Y. *Clostridium difficile* Isolated from the Fecal Contents of Swine in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* 2013. 75: 539-41.
260. 鹿江雅光 新, 高橋英司, 田淵清, 原澤亮編. 最新家畜微生物学. 訂正版 朝倉書店. 1998.
261. 見上彪監修. 獣医微生物学. 第2版. 文英堂. 2003.

262. Lewy K, Cernicchiaro N, Dixon A L, Beyene T J, Shane D, George L A et al. Association between Tulathromycin Treatment for Bovine Respiratory Disease and Antimicrobial Resistance Profiles among Gut Commensals and Foodborne Bacterial Pathogens Isolated from Feces of Beef Steers. *J Food Prot* 2022. 85: 1221-31.
263. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C M, and Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol* 2009. 4: 189-200.
264. Gharbi M, Kamoun S, Hkimi C, Ghedira K, Béjaoui A, and Maaroufi A. Relationships between Virulence Genes and Antibiotic Resistance Phenotypes/Genotypes in *Campylobacter* spp. Isolated from Layer Hens and Eggs in the North of Tunisia: Statistical and Computational Insights. *Foods* 2022. 11.
265. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Quesada A, Palomo G, Dominguez L, and Porrero M C. Description of an *erm*(B)-carrying *Campylobacter coli* isolate in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2016. 71: 841-3.
266. Roberts M C. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. *Front Microbiol* 2011. 2: 40.
267. Wallace R L, Bulach D, Valcanis M, Polkinghorne B G, Pingault N, Stylianopoulos A et al. Identification of the first *erm*(B)-positive *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* associated with novel multidrug resistance genomic islands in Australia. *J Glob Antimicrob Resist* 2020. 23: 311-14.
268. Jehanne Q, Bénéjat L, Ducournau A, Domingues-Martins C, Cousinou T, Bessède E et al. Emergence of Erythromycin Resistance Methyltransferases in *Campylobacter coli* Strains in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2021. 65: e0112421.
269. Greninger A L, Addetia A, Starr K, Cybulski R J, Stewart M K, Salipante S J et al. International Spread of Multidrug-Resistant *Campylobacter coli* in Men Who Have Sex With Men in Washington State and Québec, 2015-2018. *Clin Infect Dis* 2020. 71: 1896-904.
270. 川西路子, 小池良治, 比企基高, 佐々木貴正, 浅井鉄夫, 黒田 誠, et al. 平成 26 年度 食品安全確保推進研究事業「食品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対応に関する研究」, 分担課題「家畜由来薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究」. 2015. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/24502>.
271. Zhang A, Song L, Liang H, Gu Y, Zhang C, Liu X et al. Molecular subtyping and erythromycin resistance of *Campylobacter* in China. *J Appl Microbiol* 2016. 121: 287-93.
272. Chen J C, Tagg K A, Joung Y J, Bennett C, Francois Watkins L, Eikmeier D et al. Report of *erm*(B)(+) *Campylobacter jejuni* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2018. 62.
273. Deng F, Shen J, Zhang M, Wu C, Zhang Q, and Wang Y. Constitutive and

- Inducible Expression of the rRNA Methylase Gene *erm*(B) in *Campylobacter*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015. 59: 6661-4.
- 274.Liu D, Deng F, Gao Y, Yao H, Shen Z, Wu C et al. Dissemination of *erm*(B) and its associated multidrug-resistance genomic islands in *Campylobacter* from 2013 to 2015. *Vet Microbiol* 2017. 204: 20-24.
- 275.Zhou J, Zhang M, Yang W, Fang Y, Wang G, and Hou F. A seventeen-year observation of the antimicrobial susceptibility of clinical *Campylobacter jejuni* and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates in Beijing, China. *Int J Infect Dis* 2016. 42: 28-33.
- 276.Guo B, Lin J, Reynolds D L, and Zhang Q. Contribution of the multidrug efflux transporter CmeABC to antibiotic resistance in different *Campylobacter* species. *Foodborne Pathog Dis* 2010. 7: 77-83.
- 277.Lin J, Akiba M, Sahin O, and Zhang Q. CmeR functions as a transcriptional repressor for the multidrug efflux pump CmeABC in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005. 49: 1067-75.
- 278.Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G et al. Emergence of a Potent Multidrug Efflux Pump Variant That Enhances *Campylobacter* Resistance to Multiple Antibiotics. *mBio* 2016. 7.
- 279.Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang Y J, and Zhang Q. Effect of macrolide usage on emergence of erythromycin-resistant *Campylobacter* isolates in chickens. *Antimicrob Agents Chemother* 2007. 51: 1678-86.
- 280.Cagliero C, Mouline C, Payot S, and Cloeckert A. Involvement of the CmeABC efflux pump in the macrolide resistance of *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother* 2005. 56: 948-50.
- 281.Cagliero C, Mouline C, Cloeckert A, and Payot S. Synergy between Efflux Pump CmeABC and Modifications in Ribosomal Proteins L4 and L22 in Conferring Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006. 50: 3893-96.
- 282.Caldwell D B, Wang Y, and Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008. 52: 3947-54.
- 283.Yao H, Zhao W, Jiao D, Schwarz S, Zhang R, Li X S et al. Global distribution, dissemination and overexpression of potent multidrug efflux pump RE-CmeABC in *Campylobacter jejuni*. *J Antimicrob Chemother* 2021. 76: 596-600.
- 284.Wieczorek K and Osek J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. *Biomed Res Int* 2013. 2013: 340605.
- 285.Parkhill J, Wren B W, Mungall K, Ketley J M, Churcher C, Basham D et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature* 2000. 403: 665-8.
- 286.Zhang Q, Sahin O, McDermott P F, and Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant

- Campylobacter and Salmonella. *Microbes Infect* 2006. 8: 1972-8.
- 287.Hao H, Yuan Z, Shen Z, Han J, Sahin O, Liu P et al. Mutational and transcriptomic changes involved in the development of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013. 57: 1369-78.
 - 288.Ansary A and Radu S. Conjugal transfer of antibiotic resistances and plasmids from *Campylobacter jejuni* clinical isolates. *FEMS Microbiol Lett* 1992. 91: 125-8.
 - 289.Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, National Food Institute. DANNMAP 2011-2019. Web Annex 2011-2019
 - 290.Food and Drug Administration (FDA). NARMS Now. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/narms-now-integrated-data>.
 - 291.Hakkinen M, Heiska H, and Hänninen M L. Prevalence of *Campylobacter* spp. in cattle in Finland and antimicrobial susceptibilities of bovine *Campylobacter jejuni* strains. *Appl Environ Microbiol* 2007. 73: 3232-8.
 - 292.Hansson I, Tamminen L M, Frosth S, Fernström L L, Emanuelson U, and Boqvist S. Occurrence of *Campylobacter* spp. in Swedish calves, common sequence types and antibiotic resistance patterns. *J Appl Microbiol* 2021. 130: 2111-22.
 - 293.Bae W, Kaya K N, Hancock D D, Call D R, Park Y H, and Besser T E. Prevalence and antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter* spp. from cattle farms in Washington State. *Appl Environ Microbiol* 2005. 71: 169-74.
 - 294.USDA/APHIS. Beef 2007-08. Antimicrobial drug use and antimicrobial resistance on U.S. cow-calf operations, 2007-08. 2012.
 - 295.Zeitouni S, Collin O, Andraud M, Ermel G, and Kempf I. Fitness of macrolide resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. *Microb Drug Resist* 2012. 18: 101-8.
 - 296.Han F, Pu S, Wang F, Meng J, and Ge B. Fitness cost of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Int J Antimicrob Agents* 2009. 34: 462-66.
 - 297.Almofti Y A, Dai M, Sun Y, Haihong H, and Yuan Z. Impact of erythromycin resistance on the virulence properties and fitness of *Campylobacter jejuni*. *Microb Pathog* 2011. 50: 336-42.
 - 298.Luangtongkum T, Shen Z, Seng V W, Sahin O, Jeon B, Liu P et al. Impaired fitness and transmission of macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. *Antimicrob Agents Chemother* 2012. 56: 1300-8.
 - 299.Wang Y, Dong Y, Deng F, Liu D, Yao H, Zhang Q et al. Species shift and multidrug resistance of *Campylobacter* from chicken and swine, China, 2008-14. *J Antimicrob Chemother* 2016. 71: 666-9.
 - 300.Hao H, Ren N, Han J, Foley S L, Iqbal Z, Cheng G et al. Virulence and Genomic Feature of Multidrug Resistant *Campylobacter jejuni* Isolated from Broiler Chicken. *Front Microbiol* 2016. 7: 1605.

301. 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～ 鶏肉等における *Campylobacter jejuni/coli* ～ (改訂版) 2021.
302. Fu Q, Liu D, Wang Y, Li X, Wang L, Yu F et al. Metabolomic profiling of *Campylobacter jejuni* with resistance gene *ermB* by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and tandem quadrupole mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 2018. 1079: 62-68.
303. Karki AB, Wells H, and Fakhr M K. Retail liver juices enhance the survivability of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* at low temperatures. *Sci Rep* 2019. 9: 2733.
304. Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E et al. *Campylobacter jejuni* loss of culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. *Int J Food Microbiol* 2006. 107: 83-91.
305. 三澤尚明. カンピロバクターとヒトとの戦いー人類は多様な生存戦略を持つカンピロバクターを防除できるのか？ー. *日食微誌*. 2014;31(3):144-7.
306. 小野一晃, 安藤陽子, 川森文彦, 尾関由姫恵, 柳川敬子. 冷凍保存鶏肉における *Campylobacter jejuni* の生存性とパルスフィールド・ゲル電気泳動法による分離菌株の遺伝子解析. *日食微誌*. 2005;22(2):59-65.
307. 朝倉宏, 山本詩織, 橘理人, 吉村昌徳, 山本茂貴, 五十君静信. 冷凍処理による鶏肉中でのカンピロバクター汚染低減効果に関する検討. *日食微誌*. 2015;32(3):159-66.
308. 伊藤武, 斉藤香彦, 柳川義勢, 甲斐明美, 高橋正樹, 稲葉美佐子, et al. 1979 年～1981 年間に東京都内で発生した *Campylobacter jejuni* による 15 事例の集団下痢症に関する調査. *感染症誌*. 1983;57(7):576-86.
309. Lin J and Martinez A. Effect of efflux pump inhibitors on bile resistance and in vivo colonization of *Campylobacter jejuni*. *J Antimicrob Chemother* 2006. 58: 966-72.
310. Zhang T, Dong J, Cheng Y, Lu Q, Luo Q, Wen G et al. Genotypic diversity, antimicrobial resistance and biofilm-forming abilities of *Campylobacter* isolated from chicken in Central China. *Gut Pathog* 2017. 9: 62.
311. Teh A H T, Lee S M, and Dykes G A. Identification of potential *Campylobacter jejuni* genes involved in biofilm formation by EZ-Tn5 Transposome mutagenesis. *BMC Res Notes* 2017. 10: 182.
312. Kvist M, Hancock V, and Klemm P. Inactivation of efflux pumps abolishes bacterial biofilm formation. *Appl Environ Microbiol* 2008. 74: 7376-82.
313. Mavri A and Smole Mozina S. Resistance to bile salts and sodium deoxycholate in macrolide- and fluoroquinolone-susceptible and resistant *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains. *Microb Drug Resist* 2013. 19: 168-74.
314. Nielsen E M, Engberg J, and Madsen M. Distribution of serotypes of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from Danish patients, poultry, cattle and swine. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997. 19: 47-56.
315. Hopkins K L, Desai M, Frost J A, Stanley J, and Logan J M. Fluorescent amplified fragment length polymorphism genotyping of *Campylobacter jejuni* and

- Campylobacter coli strains and its relationship with host specificity, serotyping, and phage typing. J Clin Microbiol 2004. 42: 229-35.
- 316.Nielsen E M, Fussing V, Engberg J, Nielsen N L, and Neimann J. Most Campylobacter subtypes from sporadic infections can be found in retail poultry products and food animals. Epidemiol Infect 2006. 134: 758-67.
- 317.Ishihara K, Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H et al. Comparison of Campylobacter isolated from humans and food-producing animals in Japan. J Appl Microbiol 2006. 100: 153-60.
- 318.厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則の一部を改正する省令の公布等について（平成 26 年 5 月 12 日付け食安発 0512 第 3 号）. 2014.
- 319.下島優香子, 井田美樹, 西野由香里, 石塚理恵, 黒田寿美代, 仲真晶子, et al. 東京都内に流通する牛内臓肉からの糞便系大腸菌群, ベロ毒素産生性大腸菌, Campylobacter jejuni/coli, Salmonella および Listeria monocytogenes 検出状況. 日食微誌. 2015;32(4):209-14.
- 320.佐々木貴正, 岩田剛敏, 上間匡, 朝倉宏. 牛胆嚢内胆汁のカンピロバクター汚染状況と分離株の性状. 食品衛生学雑誌 2020. 61: 126-31.
- 321.Teunis P F M, Bonačić Marinović A, Tribble D R, Porter C K, and Swart A. Acute illness from Campylobacter jejuni may require high doses while infection occurs at low doses. Epidemics 2018. 24: 1-20.
- 322.Mossong J, Mughini-Gras L, Penny C, Devaux A, Olinger C, Losch S et al. Human Campylobacteriosis in Luxembourg, 2010-2013: A Case-Control Study Combined with Multilocus Sequence Typing for Source Attribution and Risk Factor Analysis. Sci Rep 2016. 6: 20939.
- 323.Thepault A, Meric G, Rivoal K, Pascoe B, Mageiros L, Touzain F et al. Genome-Wide Identification of Host-Segregating Epidemiological Markers for Source Attribution in Campylobacter jejuni. Appl Environ Microbiol 2017. 83.
- 324.Thepault A, Poezevara T, Quesne S, Rose V, Chemaly M, and Rivoal K. Prevalence of Thermophilic Campylobacter in Cattle Production at Slaughterhouse Level in France and Link Between C. jejuni Bovine Strains and Campylobacteriosis. Front Microbiol 2018. 9: 471.
- 325.Thépault A, Rose V, Quesne S, Poezevara T, Béven V, Hirchaud E et al. Ruminant and chicken: important sources of campylobacteriosis in France despite a variation of source attribution in 2009 and 2015. Sci Rep 2018. 8: 9305.
- 326.Berthenet E, Thépault A, Chemaly M, Rivoal K, Ducournau A, Buissonnière A et al. Source attribution of Campylobacter jejuni shows variable importance of chicken and ruminants reservoirs in non-invasive and invasive French clinical isolates. Sci Rep 2019. 9: 8098.
- 327.Teixeira J S, Boras V F, Hetman B M, Taboada E N, and Inglis G D. Molecular Epidemiological Evidence Implicates Cattle as a Primary Reservoir of

- Campylobacter jejuni Infecting People via Contaminated Chickens. Pathogens 2022. 11.
328. Asakura H, Sakata J, Nakamura H, Yamamoto S, and Murakami S. Phylogenetic Diversity and Antimicrobial Resistance of Campylobacter coli from Humans and Animals in Japan. Microbes Environ 2019.
 329. 厚生労働省. カンピロバクター食中毒予防について (Q & A) . <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000126281.html>.
 330. 春日文字, 窪田邦宏, 岩崎恵美子, 稲垣俊一, 阿部幸史, 熊谷正憲, et al. 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業) 平成 19 年度分担研究報告書「食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究」. 分担研究「宮城県における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに急性下痢症疾患の実被害者推定」(微生物に起因する原因不明食中毒の実態調査に関する研究) . 2007.
 331. Kubota K, Kasuga F, Iwasaki E, Inagaki S, Sakurai Y, Komatsu M et al. Estimating the burden of acute gastroenteritis and foodborne illness caused by Campylobacter, Salmonella, and Vibrio parahaemolyticus by using population-based telephone survey data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006. J Food Prot 2011. 74: 1592-8.
 332. 窪田邦宏, 天沼宏. 食中毒被害実態の推定手法. 日獣会誌. 2017;70:529-34.
 333. Taylor D N, Blaser M J, Echeverria P, Pitarangsi C, Bodhidatta L, and Wang W L. Erythromycin-resistant Campylobacter infections in Thailand. Antimicrob Agents Chemother 1987. 31: 438-42.
 334. Helms M, Simonsen J, Olsen K E, and Molbak K. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in Campylobacter species: a registry-based cohort study. J Infect Dis 2005. 191: 1050-5.
 335. Jones T F and Schaffner W. New perspectives on the persistent scourge of foodborne disease. J Infect Dis 2005. 191: 1029-31.
 336. Wang S-M, Huang F-C, Wu C-H, Tang K-S, and Tiao M-M. Clinical significance of erythromycin-resistant Campylobacter jejuni in children. J Microbiol Immunol Infect 2011. 44: 63-66.
 337. Almofti Y A, Dai M, Sun Y, Hao H, Liu Z, Cheng G et al. The physiologic and phenotypic alterations due to macrolide exposure in Campylobacter jejuni. Int J Food Microbiol 2011. 151: 52-61.
 338. Zeitouni S, Guyard-Nicodeme M, and Kempf I. Comparison of adhesion, invasion, motility, and toxin production of Campylobacter strains and their resistant mutants. Microb Drug Resist 2013. 19: 130-7.
 339. Lapierre L, Gatica M A, Riquelme V, Vergara C, Yanez J M, San Martin B et al. Characterization of Antimicrobial Susceptibility and Its Association with Virulence Genes Related to Adherence, Invasion, and Cytotoxicity in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli Isolates from Animals, Meat, and Humans. Microb Drug Resist 2016. 22: 432-44.

340. Ghunaim H, Behnke J M, Aigha I, Sharma A, Doiphode S H, Deshmukh A et al. Analysis of resistance to antimicrobials and presence of virulence/stress response genes in *Campylobacter* isolates from patients with severe diarrhoea. PLoS One 2015. 10: e0119268.
341. カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況－カンピロバクター・レファレンスセンター. IASR. 2006;27:173-5. <https://idsc.niid.go.jp/iasr/27/317/dj3175.html>
342. カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況、2005～2008－カンピロバクター・レファレンスセンター. IASR. 2010;31(359):15-7. <https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/359/dj3599.html>
343. 衛生微生物技術協議会 第 33 回研究会 レファレンスセンター等報告. 衛生微生物技術協議会 第 33 回研究会・横浜 リファレンスセンター関連会議「カンピロバクター」. 2012. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/33reference.html>
344. 衛生微生物技術協議会 第 39 回研究会（滋賀）レファレンスセンター等報告. 衛生微生物技術協議会・第 39 回研究会 リファレンスセンター会議 カンピロバクター. 2018. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/lab-manual-m/8162-reference-report39.html>
345. 衛生微生物技術協会 衛生微生物技術協議会第 42 回研究会（静岡・オンライン）レファレンスセンター等報告カンピロバクター 2022. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/lab-manual-m/11258-reference-report42.html>
346. 厚生労働省・薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2022. 2022.
347. Bakeli G, Sato K, Kumita W, Saito R, Ono E, Chida T et al. Antimicrobial susceptibility and mechanism of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni* strains isolated from diarrheal patients in a hospital in Tokyo. J Infect Chemother 2008. 14: 342-8.
348. Yabe S, Higuchi W, Takano T, Razvina O, Iwao Y, Isobe H et al. In vitro susceptibility to antimicrobial agents and ultrastructural characteristics related to swimming motility and drug action in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*. J Infect Chemother 2010. 16: 174-85.
349. 松田正法, 徳島智子, 重村久美子, 樋脇弘, 古田宗宜, 小田隆弘. 下痢症患者や鶏肉類から分離された *Campylobacter jejuni* のギランバレー症候群 (GBS) 関連遺伝子保有状況と薬剤耐性. 日食微誌. 2013;30(1):39-42.
350. 服部文彦, 西村直子, 武内俊, 堀場千尋, 伊佐治麻衣, 岡井佑 et al. 小児カンピロバクター腸炎およびサルモネラ腸炎の検討. 小児感染免疫 2013. 25: 281-88.
351. Yamada K, Saito R, Muto S, Sasaki M, Murakami H, Aoki K et al. Long-term observation of antimicrobial susceptibility and molecular characterization of *Campylobacter jejuni* isolated in a Japanese general hospital in Tokyo from 2000 to 2017. J Glob Antimicrob Resist 2019.

352. Kobayashi Y, Shibata S, and Yagi T. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of *Campylobacter jejuni* isolated from bloodstream infections and enteritis in Japan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022. 103: 115681.
353. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価 (第3版) 2023.
354. Châtre P, Haenni M, Meunier D, Botrel M A, Calavas D, and Madec J Y. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from cattle between 2002 and 2006 in France. *J Food Prot* 2010. 73: 825-31.
355. 食品安全委員会. 家畜に使用するマクロライ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 (第2版) 2019.
356. 食品安全委員会. ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤 (ザクトラン) の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2014.
357. Collignon P. Letters to the Editor. *Journal of Food Protection* 2004. 67: 2368-76.
358. Tollefson L, Kruse, H., Wegener, H.C. Letters to the Editor. *Journal of Food Protection* 2004. 67: 2368-76.
359. Cox LA and Popken DA. Quantifying Potential Human Health Impacts of Animal Antibiotic Use: Enrofloxacin and Macrolides in Chickens. *Risk Analysis* 2006. 26.
360. Hurd HS, Doores S, Hayes D, Mathew A, Maurer J, Silley P et al. Public health consequences of macrolide use in food animals: a deterministic risk assessment. *J Food Prot* 2004. 67: 980-92.
361. CDC. Salmonellosis (Nontyphoidal). <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/salmonellosis-nontyphoidal>
362. 国立感染症研究所. 腸チフス・パラチフスとは. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/440-typhi-intro.html>
363. SR L, MA H, PJ F-C, ME B, MD E, and RJ M. Development of macrolide-resistant *Campylobacter* in broilers administered subtherapeutic or therapeutic concentrations of tylosin. *J Food Protect* 2007. 70: 1945 - 51.
364. Juntunen P, Heiska H, Olkkola S, Myllyniemi A L, and Hanninen M L. Antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* selected by tylosin treatment at a pig farm. *Vet Microbiol* 2010. 146: 90-7.
365. Usui M, Uchida I, and Tamura Y. Selection of macrolide-resistant *Campylobacter* in pigs treated with macrolides. *Vet Rec* 2014. 175: 430.
366. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013 EFSA Journal 2015;13(2):4036
367. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017 EFSA Journal 2019;17(2):5598
368. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and

- indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019 EFSA Journal 2021;19(4):6490
- 369.Varnam AH, Evan MG 著. 丸山務, 熊谷進監訳. カラーグラフィック 図説食品汚染病原微生物－健康危害と予防のための衛生管理－. 廣川書店, 2003.
- 370.厚生労働省. 食品衛生法の一部改正について. 2020.
- 371.Byambajav Z, Bulgan E, Hirai Y, Nakayama M, Tanaka M, Nitta Y et al. Research Note: Antimicrobial resistance of *Campylobacter* species isolated from chickens near Ulaanbaatar city, Mongolia. *Poult Sci* 2021. 100: 100916.
- 372.Igwaran A and A I O. *Campylobacteriosis* Agents in Meat Carcasses Collected from Two District Municipalities in the Eastern Cape Province, South Africa. *Foods* 2020. 9.
- 373.Igwaran A and Okoh A I. Occurrence, Virulence and Antimicrobial Resistance-Associated Markers in *Campylobacter* Species Isolated from Retail Fresh Milk and Water Samples in Two District Municipalities in the Eastern Cape Province, South Africa. *Antibiotics (Basel)* 2020. 9.
- 374.カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* 血清型の検出動向および散発下痢症由来 *C. jejuni* のキノロン剤に対する耐性菌の出現－カンピロバクター・レファレンスセンター. *IASR*. 1999;20:109-10. <https://idsc.niid.go.jp/iasr/20/231/dj2311.html>
- 375.Sasaki Y, Asakura H, and Asai T. Prevalence and fluoroquinolone resistance of *Campylobacter* spp. isolated from beef cattle in Japan. *Animal Diseases* 2022. 2: 15.