

(素案)

家畜等に使用するバージニアマイシンに係る薬剤耐性菌
に関する知見の概要及び評価の方向性

2014年6月

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)

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）専門委員及び専門参考人名簿	5
I. 評価の経緯及び範囲等	6
1. はじめに	6
2. 経緯	6
(1) 評価要請のあった飼料添加物	6
(2) 評価の範囲	6
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	6
II. 評価対象飼料添加物の概要	7
1. 評価対象飼料添加物の名称、化学構造、効能・効果等	7
(1) 名称等	7
(2) 化学名及び構造式	7
(3) 有効成分の系統（関連する系統）	8
(4) 使用方法	9
2. バージニアマイシンの使用状況、規制等	11
(1) 使用状況等	11
(2) バージニアマイシンに関する規制等	12
3. バージニアマイシンの海外における評価事例、規制の状況等	12
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）	12
(2) 欧州連合（EU）	13
(3) オーストラリア農薬・動物用医薬品局（APVMA）	14
III. ハザードの特定に関する知見	14
1. 対象家畜等におけるバージニアマイシンの生体内薬物動態	14
(1) 吸収排泄試験	14
(2) 代謝試験	14
(3) 残留試験	15
2. バージニアマイシンにおける抗菌活性の作用機序	16
3. バージニアマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布	16
(1) 抗菌スペクトル	16
(2) 家畜の病原菌に対するバージニアマイシンの MIC 分布	17
(3) 指標細菌及び食中毒菌由来細菌に対するおけるバージニアマイシンの MIC 分布	18
4. バージニアマイシンにおける薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学	

1	的情報.....	19
2	(1) ストレプトグラミン A 耐性.....	19
3	(2) ストレプトグラミン B 耐性.....	20
4	5. バージニアマイシンにおける交差耐性の可能性及び医療分野における重要性.....	20
5	6. ハザードの特定に係る検討.....	21
6	(1) 感染症病原菌について.....	21
7	(2) 常在菌及びそのバージニアマイシン耐性菌による感染症の検討.....	22
8	7. ハザードの特定.....	22
9		
10	IV. 発生評価に関する知見.....	23
11	1. 畜産現場におけるバージニアマイシン耐性の状況.....	23
12	(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	23
13	(2) 抗菌性飼料添加物を使用した農場における薬剤耐性の状況.....	25
14	(3) 家畜分野におけるバージニアマイシン耐性に関するその他の知見.....	25
15	2. バージニアマイシンに対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の	
16	可能性.....	26
17	(1) 抗菌性飼料添加物の投与による薬剤耐性菌出現に関する調査.....	26
18	(2) 薬剤耐性決定因子の伝達性の検討.....	28
19	(3) 薬剤耐性決定因子に関する情報.....	28
20	(4) バージニアマイシンの耐性選択圧.....	29
21		
22	V. 暴露評価に関する知見.....	30
23	1. 鶏及び豚由来畜産食品の 1 人当たりの年間消費量.....	30
24	2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性.....	30
25	(1) 抵抗性、生残性及び増殖性.....	30
26	(2) 生体外（人工培地等）におけるハザードの生存能力と分布の状況.....	31
27	(3) 動物由来の腸球菌がヒトに定着する可能性.....	31
28	(4) ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定遺伝子が伝達される可能性.....	31
29	3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路.....	32
30	4. ハザードとなりうる当該細菌による鶏及び豚由来食品の汚染.....	34
31	(1) 鶏及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性.....	34
32	(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の鶏及び豚由来食品の汚染状況.....	34
33	(3) 市販の鶏肉及び豚肉から分離した腸球菌のバージニアマイシン耐性の状況.....	35
34	(4) 食品を介してヒトに伝達された場合に腸球菌が医療環境等を汚染する可能性につ	
35	いて.....	35
36		
37	VI. 影響評価に関する知見.....	36
38	1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病.....	36
39	2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するストレプトグラミン系抗生物質による治	
40	療.....	37

1	(1) 治療方針及び第一選択薬	37
2	(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	37
3	3. ヒト臨床分野におけるストレプトグラミン系抗生物質耐性菌の状況等	37
4	(1) ヒト臨床分野におけるストレプトグラミン系抗生物質耐性菌等の検出状況	37
5		
6	VII. 食品健康影響評価の方向性	40
7	1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	40
8		
9	VIII. その他の考察	43
10		
11	<別紙1 検査値等略称>	44
12	<参照>	45
13		

1

2 **〈審議の経緯〉**

- 2003年 12月 8日 農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（15消安第3979号）
- 2003年 12月 11日 第23回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 9月 30日 「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」決定
- 2006年 4月 13日 「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」決定
- 2012年 8月 7日 関係資料の接受
- 2012年 8月 28日 肥料・飼料等（第58回）／微生物・ウイルス（第33回）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）
- 2014年 3月 31日 「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」改正

3

4 **〈食品安全委員会委員名簿〉**

（2006年6月30日まで）

- 寺田 雅昭（委員長）
- 寺尾 允男（委員長代理）
- 小泉 直子
- 坂本 元子
- 中村 靖彦
- 本間 清一
- 見上 彪

（2006年12月20日まで）

- 寺田 雅昭（委員長）
- 見上 彪（委員長代理）
- 小泉 直子
- 長尾 拓
- 野村 一正
- 畑江 敬子
- 本間 清一

（2009年6月30日まで）

- 見上 彪（委員長）
- 小泉 直子（委員長代理*）
- 長尾 拓
- 野村 一正
- 畑江 敬子
- 廣瀬 雅雄**
- 本間 清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

（2012年6月30日まで）

- 小泉 直子（委員長）
- 熊谷 進（委員長代理*）
- 長尾 拓
- 野村 一正
- 畑江 敬子
- 廣瀬 雅雄
- 村田 容常

*：2011年1月13日から

（2011年1月6日まで）

- 小泉 直子（委員長）
- 見上 彪（委員長代理*）
- 長尾 拓
- 野村 一正
- 畑江 敬子
- 廣瀬 雅雄
- 村田 容常

*：2009年7月9日から

（2012年7月1日から）

- 熊谷 進（委員長）
- 佐藤 洋（委員長代理）
- 山添 康（委員長代理）
- 三森 国敏（委員長代理）
- 石井 克枝
- 上安平 冽子
- 村田 容常

1
2 <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
3 ワーキンググループ）専門委員及び専門参考人名簿>

4 (2013~~1~~年 9~~10~~月 30~~1~~日までから)

肥料・飼料等専門調査会	微生物・ウイルス専門調査会
唐木 英明（座長）	渡邊 治雄（座長代理）
青木 宙	多田 有希
池 康嘉	田村 豊
舘田 一博	専門参考人
戸塚 恭一	荒川 宜親
細川 正清	

5 (2013年 10月 1日から)

肥料・飼料等専門調査会	微生物・ウイルス専門調査会
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	

6

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

本評価は、農林水産省から要請があったバージニアマイシンに係る食品健康影響評価について、「当該飼料添加物を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」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。以下「評価指針」という。）[1]（追加資料1）に基づき評価を行うものである。

2. 経緯

(1) 評価要請のあった飼料添加物

平成15年12月8日に、農林水産省から、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和28年法律第35号。以下「飼料安全法」という。）第2条第3項の規定に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質について、それらが飼料添加物として飼料に添加され、家畜等に給与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。

(2) 評価の範囲

本評価書は、(1)の評価対象飼料添加物に係る食品健康影響評価のうち、「バージニアマイシンを家畜等に使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったものである。

評価対象飼料添加物は、家畜等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「鶏及び豚由来の畜産食品」が介在する場合のものとした。

3. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。感受性に関する判断は、対象菌が薬剤に対して発育できるかどうかを判断する最小発育阻止濃度（MIC）がブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異なる考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なっている場合がある。

したがって、本評価書素案においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、バージニアマイシンを家畜等に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

2 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒ
3 トの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査
4 標準協会 (CLSI) 等において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考
5 慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイ
6 ントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないため、薬剤低感
7 受性については、現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める
8 必要があると考えられる。

9 ○ CLSI のブレイクポイント

10 国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性
11 物質の血中濃度から、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーに分類されてい
12 る。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準として設定
13 されたものであるため、我が国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場
14 合がある。

15 ○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

16 感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80 %以上の有効率で期待できる MIC とし
17 て感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染
18 症、敗血症及び尿路感染症のブレイクポイントが提案されている。

19 ○ 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイント

20 同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示
21 した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家
22 畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) では、CLSI のブレイ
23 クポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この
24 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

25 26 II. 評価対象飼料添加物の概要

27 1. 評価対象飼料添加物の名称、化学構造、効能・効果等 [2]—(資料1)—

28 (1) 名称等

29 一般名：バージニアマイシン

30 CAS 番号：11006-76-1 [2, 5] (資料1、73)

31 32 (2) 化学名及び構造式

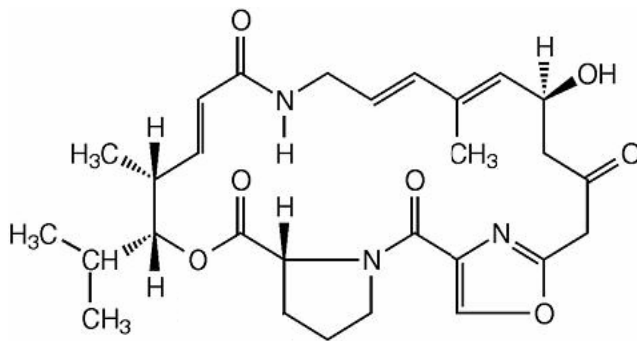
33 バージニアマイシンは、タイプ A (バージニアマイシン M₁) 及びタイプ B (バー
34 ジニアマイシン S₁) の 2 種類のストレプトグラミン系抗生物質で構成される。

35 ① バージニアマイシン M₁

36 化学名：8,9,14,15,24,25-Hexahydro-14-hydroxy-3-
37 isopropyl-4,12-dimethyl-3H-21,18-nitrilo-1H,
38 22H-pyrrolo(2,1-c)(1,8,4,19)dioxadiazacyclo
39 tetracosine-1,7,16,22(4H,17H)-tetrone

40 CAS 番号：21411-53-0

1 化学式：C₂₈H₃₅N₃O₇
2 分子量：525.6
3 構造式：



4
5 ② バーヂニアマイシン S₁

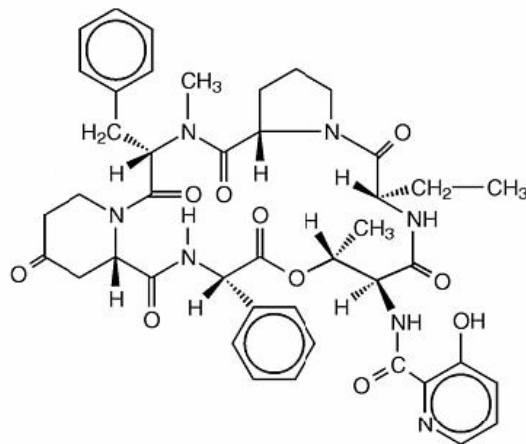
6 化学名：N-((3-Hydroxy-2-pyridinyl)carbonyl)-L-
7 threonyl-D-alpha-aminobutyryl-L-prolyl-N-
8 methyl-L-phenylalanyl-4-oxo-L-pipecoloyl-
9 L-2-phenylglycine rho-lactone

10 CAS 番号：23152-29-6

11 化学式：C₄₃H₄₉N₇O₁₀

12 分子量：823.9

13
14 構造式：



15
16
17 (3) 有効成分の系統 (関連する系統)

18 ① 有効成分の系統

19 バーヂニアマイシンは、ベルギーの土壌より分離された放線菌 *Streptomyces*
20 *virginiae* が産生する含ラクトンペプチドで、ストレプトグラミン系抗生物質に分
21 類される。

1 ~~バージニアマイシンは、動物用医薬品として1971年に承認を受けた。~~

2 ~~1974年に飼料添加物公定書に記載され、1976年7月に改正施行された「飼料の~~
3 ~~安全性の確保及び品質の改善に関する法律」(昭和28年法律第35号。以下「飼料~~
4 ~~安全法」という。)に基づき、飼料添加物として指定された。なお、1986年に動物~~
5 ~~用医薬品としての承認は整理された。[3] (資料2)~~

6 日本では、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的とした鶏、う
7 ずら及び豚用の飼料添加物として指定されているが、動物用医薬品としては承認さ
8 れていない。

9 バージニアマイシンはヒト用医薬品としては用いられていない。

【事務局より】飼料添加物としての指定等について記載を整理しました。また、経緯については、2(1)に記載があるため、削除しました。

10
11 ② 関連する系統

12 国内で飼料添加物に指定されている抗菌性物質及び動物用医薬品の中には、他に
13 ストレプトグラミン系抗生物質はない。

14 ヒト用医薬品としては、2種類のストレプトグラミン系抗生物質、キヌプリスチ
15 ン及びダルホプリスチンの配合剤(商品名:注射用シナシッド)がバンコマイシン耐
16 性 *Enterococcus faecium* を有効菌種とする抗生物質として開発され、海外及び日
17 本で承認されている。[108] (資料3)

18
19 (4) 使用方法

20 バージニアマイシンは飼料安全法に基づき、飼料添加物として農林水産大臣の指定
21 を受けた抗菌性物質(以下「抗菌性飼料添加物」という。)であり、その成分規格、製
22 造等の方法及び表示の基準、使用方法等については同法及び同法に基づく「飼料及び
23 飼料添加物の成分規格等に関する省令」(昭和51年農林省令第35号)等により規定
24 されている。

25
26 ①子 対象飼料及び添加量

27 バージニアマイシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量は、以下のと
28 おりとなっている。

29

対象飼料	鶏(ブロイターを 除く。)用	ブロイラー用		豚用	
	幼すう用 中すう用	前期用	後期用	ほ乳期用	子豚用
添加量 (g/価/トン)	5~15	5~15	5~15	10~20	10~20

30 注) うずら用は鶏用に準じて使用される。

31
32 なお、産卵中の鶏もしくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前7日間の豚、
33 鶏又はうずらに使用してはならない。

②④ 同一飼料に二つ以上の飼料添加物を用いる場合の規制

抗菌性飼料添加物は、以下の四つのカテゴリーに分類されている。

次の表の同一欄内の二つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならない。

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

【事務局より】セデカマイシンは飼料添加物としての指定が取り消されましたので、修正しました。

以上の規制及び各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、バージニアマイシンと併用可能である抗菌性飼料添加物及びその添加量は、以下のとおりである。

・鶏（ブロイラーを除く。）用、ブロイラー用

各区分より1種類ずつ併用が可能である。（飼料1トン当たりの添加量）

区分	飼料添加物名	単位	鶏（ブロイラーを除く。）用	ブロイラー用	
			幼すう用、 中すう用	前期用	後期用
第1欄	アンプロリウム・エトパベート	g	アンプロリウム 40～250	40～250	40～250
			エトパベート 2.56～16	2.56～16	2.56～16
	アンプロリウム・ エトパベート・スルファ キノキサリン	g	アンプロリウム 100	100	100
			エトパベート 5	5	5
			スルファキノキサリン 60	60	60
	サリノマイシンナトリウム	g力価	50	50	50
	センデュラマイシンナトリウム	g力価	25	25	25
	デコキネート	g	20～40	20～40	20～40
	ナイカルバジン	g	—	100	—

	ナラシン	g力価	80	80	80
	ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム	g	40	40	40
	モネンシンナトリウム	g力価	80	80	80
	ラサロンドナトリウム	g力価	75	75	75
第4欄	ビコザマイシン	g力価	5~20	5~20	5~20
	硫酸コリスチン	g力価	2~20	2~20	2~20
	アルキルトリメチルアンモニウムオキシテトラサイクリン	g力価	5~55	5~55	—
	クロルテトラサイクリン	g力価	10~55	10~55	—

1
2
3
4

・豚用

各区分より1種類ずつ併用が可能である。(飼料1トン当たりの添加量)

区分	飼料 添加物名	単位	豚用	
			ほ乳期用	子豚期用
第3欄	クエン酸モランテル	g	30	30
第4欄	ビコザマイシン	g力価	5~20	5~20
	硫酸コリスチン	g力価	2~40	2~20
	アルキルトリメチルアンモニウムオキシテトラサイクリン	g力価	5~70	—

5

2. バージニアマイシンの使用状況、規制等

(1) 使用状況等

動物用医薬品としての日本では、バージニアマイシンは、動物用医薬品として1971年に承認され、1986年に承認が整理された。飼料添加物としては1974年に飼料添加物公定書に記載され、1976年7月に改正施行された飼料安全法に基づき、豚、鶏の成長促進及び飼料要求率の改善を目的とする飼料添加物として指定された。1978年度から2011年度の検定合格数量を表1に示す。[3,4] (資料2、74)

なお、2008年度以降、バージニアマイシンの国家検定は行われていない。また、日本わが国では2009年4月以降バージニアマイシンの製造及び販売は行われていない。海外では、米国、ブラジル、アルゼンチン、豪州、ニュージーランド、インド、マレーシア、韓国等で販売されている。

16

表1 バージニアマイシンの検定合格数量 (実量力価換算)

年	トン(力価)	年	トン(力価)	年	トン(力価)
1978	1.7	1989	8.6	2000	2.2
1979	7.4	1990	5.7	2001	2.2
1980	6.7	1991	8.4	2002	0

1981	3.3	1992	4.7	2003	1.7
1982	6.5	1993	6.6	2004	0.3
1983	6.9	1994	2.8	2005	1.2
1984	14.4	1995	4.6	2006	0.3
1985	13.5	1996	7.7	2007	0.5
1986	10.3	1997	11.9	2008	0
1987	12.5	1998	6.6	2009	0
1988	11.6	1999	0	2010	0
				2011	0

1 1978年から2009年：(財) 農林弘済会発行「飼料検査」より抜粋。

2 2010年及び2011年：(独) 農林水産消費安全技術センターホームページより抜粋。

3

4 (2) バージニアマイシンに関する規制等

5 バージニアマイシンは、飼料安全法に基づき農林水産大臣の指定を受けた抗菌性飼
6 料添加物であり、その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等につ
7 いては同法及び同法に基づく「飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令」(昭和 51
8 年農林省令第 35 号) 等により規定されている。

9 抗菌性飼料添加物全般について設けられている主な規制は以下のとおりである。

- 10 ① 飼料は飼料添加物に指定されていない抗菌性物質を含んではならない。
- 11 ② 抗菌性飼料添加物の種類ごとに添加してよい対象飼料及び量が定められている。
- 12 ③ 抗菌性飼料添加物及び抗菌性飼料添加物を含む飼料の製造業者は、製造を実地に
13 管理させるため、事業場ごとに、飼料安全法第 25 条に基づき飼料管理者を置かな
14 ければならない(飼料安全法第 25 条)。
- 15 ④ 抗菌性飼料添加物のうち抗生物質については、飼料安全法第 5 条に基づく特定飼
16 料等に該当し、(独) 農林水産消費安全技術センターによる検定を受けて合格した
17 ことを示す表示又は登録を受けた特定飼料等製造業者(特定飼料等の製造を業とす
18 る者を言う。) が製造したことを示す表示が付されたものでなければならない。
- 19 ⑤ 抗菌性飼料添加物を含む飼料は、対象家畜等、含有する飼料添加物の名称、量、
20 及び使用上の注意等を表示しなければならない。
- 21 ⑥ 抗菌性飼料添加物を含む飼料は、搾乳中の牛、産卵中の鶏又はうずら、食用にと
22 殺する前の 7 日間の牛(生後概ねおおむね 6 月を超えた肥育牛を除く)、豚、鶏又
23 はうずらに使用してはならない。

24

25 飼料中の添加量が 1 の(4)の規定の範囲内であることの確認は(独) 農林水産
26 消費安全技術センターが飼料製造業者に対して行う立入検査の際に行われており、農
27 場におけるバージニアマイシン添加飼料の家畜等への使用制限(産卵中の鶏又はうず
28 ら、並びに食用にと殺する前 7 日間の豚、鶏又はうずらへの使用禁止等)については、
29 各都道府県がその遵守状況を確認することとなっている。

30

31 3. バージニアマイシンの海外における評価事例、規制の状況等

32 (1) 米国食品医薬品庁 (FDA) [5]—(資料 73)—

33 米国では、牛、豚及び肉用鶏等の飼料添加物として使用されている。

1 2004年にFDAは、食品に存在するバージニアマイシン耐性 *E. faecium* を摂取す
2 ることによって耐性を獲得した *E. faecium* に感染した場合に、キヌプリスチン・ダル
3 ホプリスチン製剤シナシッドの治療が奏効しないリスクを評価し、その結果をた。
4 ——FDAは評価結果をドラフトレポートとして発表した。

5 その結論によると、病院におけるストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の10%が食
6 品に由来すると仮定するならば、入院患者における、動物にバージニアマイシンを使
7 用することによりストレプトグラミン耐性 *E. faecium* に感染し、キヌプリスチン・ダ
8 ルホプリスチン製剤の治療効果に影響を与える平均的なリスクは、1年間でに米国の
9 人口1億人に対して入院患者6~120人であり、一般の米国人10億人に対しては7~
10 140人あると推定されたる。

11 また、病院におけるストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の100%が食品に由来する
12 と仮定するならば、この平均的なリスクは10倍に上昇し、入院患者においては、1
13 年間に米国の人口1億人に対して入院患者60~1200人であり、一般の米国人1億人
14 に対しては7~140人と推定されたる。 [5] (資料73)

15 ~~その後、現在に至るまでバージニアマイシンの使用に関する規制はなされていない。~~

【事務局より】前回WGで「平均的なリスク」が分かりにくいとの御指摘を頂きましたので、記載を整理しました。

16 17 (2) 欧州連合 (EU) [6] ——(資料71)——

18 欧州理事会の要請に基づき SSC (Scientific Steering Committee) 科学運営委員会
19 ——(SSC)は、1999年に、抗菌性物質全般に対する耐性の程度及び広がり、抗菌性物質
20 の人と動物の健康、特に感染症の発生及び防除に及ぼす影響を科学的に評価した。そ
21 の結果、医学・獣医学・畜産・植物防疫のすべての分野においてバランスのとれた方
22 法で、抗菌性物質の全体的な使用量を減少させるために、速やかな対応を取ることが
23 必要であると勧告した。なお、バージニアマイシンに関しては、「成長促進剤としての
24 バージニアマイシンの使用は、デンマークの国民に対する緊急なリスクにはなってい
25 ない。」というSCAN (the Scientific Committee on Animal Nutrition ; 1998) の報
26 告を引用するとともに、マクロライド系及びストレプトグラミン系抗生物質の腸球菌
27 における耐性に関する量的データが少ないこと、1997年のデンマーク抗菌薬耐性調査
28 研究プログラムにおけるモニタリング (DANMAP) ではマクロライド系及びストレ
29 プトグラミン系抗生物質の肉用鶏ブロイラー及び豚の生産時の使用が腸球菌における
30 マクロライド系及びストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性発生に関連すること
31 が示されているとの記載がなされている。結論として、医学・獣医学・畜産・植物防
32 疫の全ての分野においてバランスのとれた方法で、抗菌性物質の全体的な使用量を減
33 少させるために、速やかな対応を取ることが必要であると勧告した。 [6] (資料71)

34 ~~一方、EUは、当時、ヒト用医薬品として承認が予定されていたストレプトグラミ~~
35 ~~ン系の抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤の治療効果が交差耐性~~
36 ~~により減じられることを防ぐため、予防原則 (precautionary principle) により、1999~~
37 ~~年にバージニアマイシンの使用禁止を決定した。~~~~2006年までに抗菌性物質の成長促~~
38 ~~進目的での使用を全面的に禁止した。~~

【事務局より】欧州連合の評価の結論が分かりやすくなるように記載を修正しました。また、「予防的原則」という言葉が原文にはなかったため、記載を修正しました。

1 (3) オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA) [7]—(資料72)—

2 APVMA は、2004 年に動物用医薬品であるバージニアマイシンの家畜への使用が
3 人の医療に及ぼす影響に関する公衆衛生学的な評価、鶏及び豚の成長促進効果、羊と
4 肥育牛の乳酸アシドーシス及び鶏の壊死性腸炎の予防及び治療効果に関する評価を
5 行った。
6

7 その結果、動物由来ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の暴露による、感受性のあ
8 るヒトの感染により疾病が起こる可能性は低いが、影響は大きく、一方、一般人の感
9 染により疾病が起こる可能性は低く、影響も小さいと評価された。

10 また、APVMA は効果が十分でないとして、適用内容から鶏及び豚の成長促進を削
11 除し、羊、牛及び鶏の疾病の予防・治療目的での使用を残した。[7] (資料72)

12 III. ハザードの特定に関する知見

13 評価指針の第2章第1に基づき、バージニアマイシンに関する情報から、当該物質を家
14 畜等に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能
15 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
16 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。
17

18 1. 対象家畜等におけるバージニアマイシンの生体内薬物動態

19 (1) 吸収排泄試験

20 ラット (SD 系、雌雄各 3 匹、体重 180~200 g) に、大豆油に懸濁させた ¹⁴C-標識
21 バージニアマイシン (0.803 mCi/g) を(単回経口)投与 (25 mg/kg 体重) し、投与
22 後 4 日間毎日~~に~~わたり個体別に糞及び尿を採取して、放射活性を測定した。投与 4 日
23 後に動物から肝臓及び腎臓を~~抽出~~採取して放射活性を測定した。また、肉用牛 (ヘレ
24 フォード/~~フリージアン~~ホルスタイン交雑種、18 か月齢、雄 2 頭及び雌 1 頭、体重
25 300 kg) に非標識バージニアマイシンを 14 日間連続経口投与 (1 mg/kg 体重/日、ゼ
26 ラチンカプセル投与) した後、15 日目に ¹⁴C 標識バージニアマイシン (0.193 mCi/g)
27 を経口投与 (1 mg/kg 体重/日) した。その後 7 日間毎日尿を採取して放射活性を測定
28 し、糞を 12 時間間隔で採取して放射活性を測定した。
29

30 いずれの試験でも、投与した放射活性の 84~94%が糞中に排泄され、尿中に排泄さ
31 れた放射活性は投与量の 1.3~2.4%であった。残留放射活性は、ラットの肝臓で投与
32 放射活性の 0.08~0.12%、ラットの腎臓中で 0.014~0.015%であった。[8] (資料4)

【事務局より】 評価書案内での記載の整合性をとるため、修正しました。

33 (2) 代謝試験

34 七面鳥 (品種不明、30 日齢、雌雄各 4 羽/群) に ¹⁴C 標識バージニアマイシン (0.283
35 mCi/g) を 43 日間混餌投与 (50 g/t 飼料) し、安楽死処置と殺後肝臓全体を摘出し
36 総放射活性を測定した。ラット (系統不明、雌雄 3 匹) に大豆油に懸濁させた ¹⁴C 標
37

1 識バージニアマイシン (0.803 mCi/g) を14日間連続(経口)投与 (25 mg/kg 体重/
2 日) した後、肝臓を摘出採取して放射活性を測定した。また、肉牛 (ヘレフォード/
3 フリージアンホルスタイン交雑種、18 か月齢、雄2頭及び雌1頭) に非標識バージニ
4 アマイシンを14日間連続経口投与 (1 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル投与) し、
5 15日目から¹⁴C 標識バージニアマイシン (0.193 mCi/g) を7日間連続投与 (1 mg/kg
6 体重/日) した。投与終了後肝臓を摘出し抽出した。

7 これらの試験の結果、バージニアマイシンは水溶性、脂溶性の多くの代謝物に代謝
8 されたが多数の断片に代謝され、肝臓中の総残留物の3.5%を超えるて存在する単独の
9 代謝物は存在しないことが示された。しかし、試料の量に制限があったため、代謝物
10 の同定はできなかった。添加試験の結果、組織中に未変化体のバージニアマイシンは
11 ほとんど存在しないことが示された。[8] (資料4)

【事務局より】 評価書案内での記載の整合性をとるため、修正しました。

14 (3) 残留試験

15 ① 鶏

16 ア 8週齢の肉用鶏ブロイラー (品種不明、雄4羽; 平均体重1,044_g、雌4羽;
17 平均体重1,084_g) に¹⁴C 標識バージニアマイシンを5日間混餌投与 (20 ppm)
18 した後、休薬期間をおかずに組織中の残留放射活性濃度を測定した。平均残留放
19 射活性濃度 (バージニアマイシン換算値) は、肝臓0.06 ppm、腎臓0.04 ppm、
20 筋肉0.005 ppm、皮膚脂肪0.013 ppm、血液0.07 ppm 及び血漿0.01 ppm であっ
21 た。[9] (資料5)

22
23 イ 4週齢の雌肉用鶏ブロイラー (品種不明、各投与群70羽、対照群10羽、平均
24 体重39.1_g) にバージニアマイシンを56日間混餌投与 (5、15及び50 ppm) し
25 した。投与28日後の中間と殺動物及び56日間投与後0、1、3、5及び7日間の休
26 薬期間を設けた動物の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血清中の濃度を測定し
27 した。バージニアマイシンの濃度は、*Micrococcus luteus* ATCC9341 を用いたバイ
28 オアッセイ生物検定 (検出限界0.05 ppm) で測定した。いずれの組織においても
29 バージニアマイシンの濃度は検出限界未満であった。[10] (資料6)

31 ② 豚

32 ア 豚 (品種不明、5頭、導入時体重65.3~73.0_kg) に¹⁴C 標識バージニアマイシ
33 ンを5日間混餌投与 (10 ppm) した後、組織中の放射活性濃度を測定した。平均
34 総残留放射活性濃度 (バージニアマイシン換算値) は、肝臓0.12 ppm、腎臓0.06
35 ppm、筋肉0.00² ppm、腎脂肪0.04 ppm、腸間膜脂肪0.03 ppm、皮下脂肪0.02
36 ppm、全血0.00² ppm 及び血漿0.01 ppm であった。[11] (資料7)

² 放射活性濃度の測定の際に、測定対象試料よりもバックグラウンドが大きく測定値がマイナスになったため0と記載

【事務局より】前回（2012/8/28）WGにおいて、0.00 ppmの表現についてご指摘を頂きました。文献によると放射活性濃度の測定の際に、測定対象試料よりもバックグラウンドが大きく測定値がマイナスになったため0と記載しております。なお、原文には、検出限界及び定量限界の記載はありませんでした。脚注にその旨を記載しました。

1
2 イ 子豚（品種不明、3頭、平均体重19 kg）に、バージニアマイシンを単回強制
3 経口投与（100 mg/kg 体重）し、投与2～30時間後の血清中のバージニアマイシ
4 ン濃度を測定した。また、投与4、7及び48時間後に尿中のバージニアマイシン
5 濃度を測定した。バージニアマイシンの濃度は、*Sarcina lutea*（現在の
6 *Micrococcus luteus*）を用いたバイオアッセイ生物検定で測定（検出限界は0.3
7 µg/mL）した。血清においては、いずれの測定時点においてもバージニアマイシ
8 ンは検出されなかった。尿においては、投与7時間後では投与量の平均約0.04%
9 で、24～48時間後では2頭からは検出されず、1頭からは検出されたがその量は
10 微量であった。[12]（資料8）

11
12 ウ 子豚（雄4頭、雌2頭、体重10～20 kg）に、バージニアマイシンを18週間
13 （予想される最長添加期間）混餌投与（155 ppm）した。休薬期間をおかずに筋
14 肉、肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚における残留濃度を測定した。バージニアマイシ
15 ンの濃度は、*Corynebacterium xerosis* を用いたバイオアッセイ生物検定で測定
16 （検出限界は0.1 µg/mL）した。残留濃度はいずれも0.1 ppm未満であり、バー
17 ジニアマイシンは豚の腸管からほとんど吸収されないことが示された。[12]（資
18 料8）

20 2. バージニアマイシンにおける抗菌活性の作用機序

21 ストレプトグラミン系抗生物質（タイプA及びタイプB）は、細菌リボソームのペプ
22 チジル基転移酵素領域に結合してタンパク合成を阻害し、細菌の増殖を抑制する。

23 タイプAは、アミノアシル-tRNAのリボソームへの結合及びペプチド結合の形成を阻
24 害し、ポリペプチド鎖の伸長を妨害する。一方、タイプBは、ペプチジル-tRNAの分
25 離を刺激し、またtRNAのリボソームからの離脱をブロックすることによってでき上が
26 ったポリペプチド鎖の放出を妨害する。タイプAがリボソームに結合することによって
27 リボソームの立体構造が変化し、その結果としてタイプBのリボソームに対する親和性
28 がより大きくなる。このようにして両タイプは相乗効果を発揮する。タイプA及びB
29 の抗菌作用は、それぞれ単独では静菌的であるが、これらを組み合わせると、静菌作用
30 が強くなりしばしば殺菌的に作用する。[[13-15]]（資料9～11）

32 3. バージニアマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布

33 (1) 抗菌スペクトル

34 バージニアマイシンは、*Micrococcus* 属、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属
35 *Enterococcus* 属、*Corynebacterium* 属、*Lactobacillus* 属、*Clostridium* 属などのグ
36 ラム陽性菌、*Mycoplasma gallisepticum* などの一部のマイコプラズマ及び

1 *Brachyspira hyodysenteriae* などに抗菌活性を示す。荒川専門委員修文

2 なお、バージニアマイシンは大部分の *Salmonella* 属、*Escherichia coli*、*Proteus*
3 属及び *Campylobacter* 属などのグラム陰性菌には、抗菌活性を示さない。各菌種に
4 対するバージニアマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) を表 2 に示す。[16-24] (資
5 料 12~20)

7 表 2 各菌種に対するバージニアマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC)

グラム陽性菌	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)の範囲
<i>Bacillus subtilis</i>	2
<i>Bacillus cereus</i>	1
<i>Clostridium tetani</i>	0.05~0.5
<i>Clostridium welchii</i>	0.5
<i>Clostridium septicum</i>	0.12
<i>Corynebacterium xerosis</i>	0.03~0.1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i>	1.56~ >100.0
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0.5
<i>Lactobacillus plantarum</i>	0.7
<i>Micrococcus luteus</i>	0.03
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2~0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.07
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.06
<i>Streptococcus viridans</i>	15

グラム陰性菌	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)の範囲
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	12.5~>100
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	1.56~12.5
<i>Brucella abortus</i>	75
<i>Campylobacter jejuni</i>	$\geq 256^*$
<i>Escherichia coli</i>	12.5~200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100
<i>Mycoplasma arthritidis</i>	3
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	0.05
<i>Proteus mirabilis</i>	>100.0
<i>Proteus vulgaris</i>	200
<i>Salmonella Gallinarum</i>	>100
<i>Salmonella Pullorum</i>	1.56~100
<i>Salmonella Typhi</i>	50~200
<i>Salmonella Typhimurium</i>	50
<i>Shigella flexneri</i>	>100.0

8 * : ストレプトグラミン B の MIC 分布

10 (2) 家畜の病原菌に対するバージニアマイシンの MIC 分布

11 わが国では、バージニアマイシンは飼料添加物として指定されており、対象とする

1 家畜の病原菌は想定されていない。荒川専門委員修文

2 米国では、*Clostridium perfringens* (鶏壊死性腸炎) あるいは *Brachyspira*
3 *hyodysenteriae* (豚赤痢) などの腸炎の予防/治療を目的にしてバージニアマイシンが
4 使用されている。[109] (資料 21)

5 日本における家畜由来野外株のバージニアマイシンに対する薬剤感受性に関して以
6 下の報告がある。

7 ① *C. perfringens*

8 日本で 1989 年から 1998 年の 10 年間にわたり、農場で飼育されている肉用鶏野
9 外ブロイラーの腸管由来 *C. perfringens* の検出状況等の調査が行われた。バージニ
10 アマイシンの *C. perfringens* に対する MIC の分布は一峰性を示し、10 年間で大き
11 なる変化はみられず、その範囲は 0.1~1.56 µg/mL であった。さらに 1999 年から 2004
12 年の調査結果における MIC の範囲は 0.05~0.39 µg/mL と一峰性のまま範囲が狭ま
13 る傾向がみられ、耐性菌は認められていない。[25,26] (資料 22、23)

14
15 ② *B. brachyspira hyodysenteriae* (豚赤痢菌)

16 1976 年から 1983 年に日本の豚赤痢罹患豚から分離された *Treponema*
17 *hyodysenteriae* (現在の *B. brachyspira hyodysenteriae*) の薬剤感受性が調べられ、
18 バージニアマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.39~3.13 µg/mL であった。
19 [27] (資料 24)

20
21 (3) 指標細菌及び食中毒菌由来細菌に対するおけるバージニアマイシンの MIC 分布

22 バージニアマイシンを使用できる家畜は鶏及び豚であるが、これらの家畜に由来す
23 る食中毒菌としては、*Campylobacter* 属、*Salmonella* 属及び *C. perfringens* が知ら
24 れている。また薬剤感受性の指標細菌として *E. coli* 及び *Enterococcus* 属がある。し
25 かし、バージニアマイシンはグラム陰性菌の *Campylobacter* 属、*Salmonella* 属及び
26 *E. coli* に対して抗菌作用がほとんどなく、また *C. perfringens* については前項で記載
27 したので、ここでは、*Enterococcus* 属についての報告を記載する。

28 1996 年に日本全国の農場で採取された糞便から分離された *Enterococcus* 属におけ
29 るバージニアマイシンの MIC は、表 3 のとおりである。[28] (資料 26) 荒川専門委

30 員修文

31
32 表 3 *Enterococcus* 属に対するのバージニアマイシンののに対する MIC

由来	菌種	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	ブレイク ポイント (µg/mL)	耐性率(%)
ブロイラー 肉用鶏	<i>E. faecium</i>	1.56	25	6.25	27.4
ブロイラー 肉用鶏	<i>E. faecalis</i>	6.25	12.5	50	0
レイヤー卵 用鶏	<i>E. faecium</i>	0.78	1.56	6.25	0

レイヤー卵 用鶏	<i>E. faecalis</i>	6.25	6.25	50	0
-------------	--------------------	------	------	----	---

ブロイラー由来の *E. faecium* に対しては MIC のピークが 1.56 及び 12.5 の二峰性の分布を示し、ブレイクポイントは 6.25 µg/m とされ、耐性率は 27.4%であった。一方、卵用採卵鶏由来の *E. faecium* に対しては一峰性の分布を示し、耐性率は 0%であった。[荒川専門委員修文]

4-5. バージニアマイシンにおける薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報

腸球菌の薬剤耐性機序には、染色体上の遺伝子に支配される内因性耐性とプラスミド上の遺伝子に支配される獲得耐性とがある。[41,42] (資料 61、62)

腸球菌に関してストレプトグラミンの種類、耐性機序、及び薬剤耐性決定遺伝子等について表 45 にまとめた。[29-33,35] (資料参照 63~68)

表 45 ストレプトグラミン耐性機序メカニズム

ストレプトグラミン	耐性機序	薬剤耐性決定遺伝子	存在位置	菌種
ストレプトグラミン A (バージニアマイシン M ₁ 、 ダルホプリステン)	アセチルトランスフェラーゼ 介在性の不活化	<i>vatD</i> <i>vatE</i>	プラスミド	腸球菌
		<i>vatH</i>		<i>E. faecium</i>
	ABC トランスポーター	<i>vgaD</i>	プラスミド	<i>E. faecium</i>
ストレプトグラミン B (バ ージニアマイシン S ₁ 、 キヌプリステン)	メチラーゼ 介在性の 標的部位的変性	<i>ermB</i>	染色体又はプラスミド	腸球菌
	水酸化酵素 介在性の 不活化	<i>vgaA</i> <i>vgaB</i>	プラスミド	ヒト由来の 1 株を除き <i>vga(A)</i> は、 <i>E. faecium</i> には検出されていない
	ABC トランスポーター	<i>msrC</i>	染色体	<i>E. faecium</i>

【事務局より】 前回 WG で、腸球菌以外のストレプトグラミン耐性機序も追記するようにと御指摘を頂きました。申請企業にデータを依頼しています。

(1) ストレプトグラミン A 耐性

腸球菌に見られるストレプトグラミン耐性は、アセチルトランスフェラーゼによる O-アセチル化による不活化であり、この酵素を規定する *vat* 遺伝子 (*Enterococcus* では *vatD*、*vatE* 及び *vatH*) はプラスミドに存在する。[34] (資料 69)

また ABC トランスポーターをコードする遺伝子 *vgaD* も *vatH* と同一のプラスミドに存在する。[40] (資料 70)

1 (2) ストレプトグラミン B 耐性

2 最も一般的な耐性メカニズムは、メチラーゼによる rRNA のメチル化及び引き続き
3 起こるリボソームの立体構造変化及び抗菌剤との結合低下である。この酵素を規定す
4 る *ermB* 遺伝子は染色体あるいはプラスミドに存在する。[35] (資料 66)

5 ラクトナーゼによる環構造の加水分解もストレプトグラミン B 耐性のメカニズムで
6 ある可能性があり、*E. faecium* のヒト臨床分離株に *vgb* 遺伝子が検出された。[32]
7 (資料 67)

8 最近、なお、ストレプトグラミン B 耐性のメカニズムとなる可能性がある排出ポン
9 プをコードする遺伝子 (*msrC*) が *E. faecium* に関して報告され、この遺伝子は *E.*
10 *faecium* においては染色体性であると報告されている。[29] (資料 68)

12 5-4. バージニアマイシンにおける交差耐性の可能性及び医療分野における重要性

13 バージニアマイシンは、鶏及び豚における飼料添加用の抗菌性物質であり、ヒトに使用
14 されることはない。しかしながら、ヒト用医薬品には同系統 (ストレプトグラミン系)
15 の抗生物質がある。

16 キヌプリスチン・ダルホプリスチン (商品名販売名：注射用シナシッド) は、ストレ
17 プトグラミン系注射用抗生物質で、有効成分であるキヌプリスチン及びダルホプリスチ
18 ンを 30:70 の割合で含有する配合剤である。これらの有効成分は、構造的にタイプ A (ス
19 トレプトグラミン A) 及び B (ストレプトグラミン B) に分類される。1999 年に米国
20 及び英国で承認されたのを初めとして、ドイツ及びカナダ等で発売されている。日本に
21 においては、2002 年に「バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェニウムのうち本剤
22 感受性菌による感染症 (菌血症を含む)」を効能・効果として承認が得られている。また、
23 ストレプトグラミン系抗生物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌
24 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
25 員会決定)において、当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な
26 代替薬があるか、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりもきわめて少ないある
27 特定のヒト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
28 から、「Ⅱ上：きわめて高度に重要」とランク付けされている。[39] (資料 28)

【事務局より】2014 年 3 月にランク付けが変更されたことに伴い修正しました。

29 またしかしながら、本剤は用法が静脈注射に限られること、代替医薬品の利用が可能
30 であることから、実際の使用頻度は低いと推定される。[36] (資料 29)

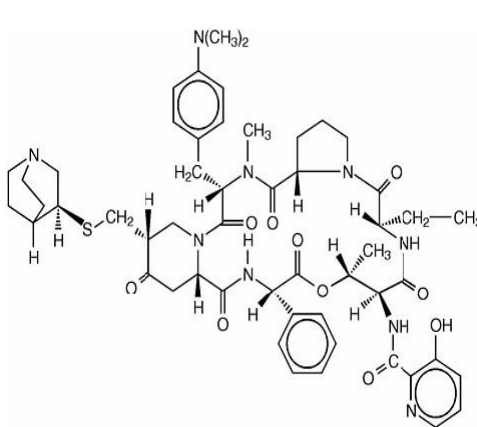
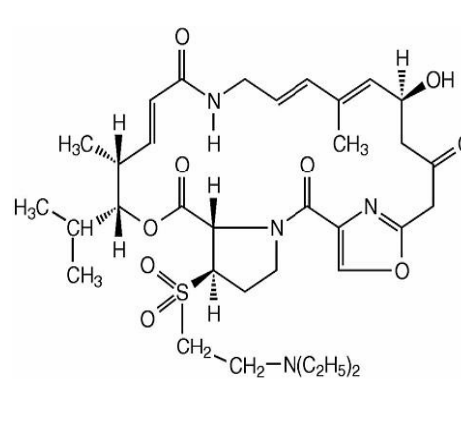
31 カナダでは 2008 年 5 月 28 日付けで承認が失効し、また米国では 2010 年 11 月 12
32 日付けでバンコマイシン耐性 *E. faecium* 感染症が当該製剤シナシッドの適用内容から
33 削除されている。[37,38] (資料資料 34、35)

34 ストレプトグラミン系抗生物質は A 及び B の成分で構成され、それぞれが抗菌活性
35 を示す。ストレプトグラミン A に対する耐性メカニズムには、アセチルトランスフェラ
36 ーゼ介在性の不活化及び ABC (ATP-binding cassette) トランスポーターがある。これ
37 らは、それぞれ耐性遺伝子 *vatD*、*vatE* 及び *vatH*、*vgaD* に支配される。ストレプト
38 グラミン B に対する耐性メカニズムにはメチラーゼ介在性の標的変性、水酸化酵素
39 介在性の不活化及び ABC トランスポーターがある。これらは、それぞれ薬剤耐性遺伝

1 子 *ermB*、*vgbA*、*vgbB* 及び *msrC* に支配される。これらのメカニズムは、すべてのス
 2 トレプトグラミン系抗生物質に共通する。したがって、ストレプトグラミン系抗生物
 3 質であるバージニアマイシンとキヌプリスチン・ダルホプリスチンとの間には交差耐性
 4 が生じる。[13,29-354] [35] (資料 9、63~69)

5 なお、マクロライド系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン B 系の抗生物質
 6 は、メチル化が生じる領域の結合部位が部分的に一致しており、その結果としてマクロ
 7 ライド系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン B 系の抗生物質には交差耐性が生
 8 じる。[40] (資料 70)

10 表 4 ヒト用ストレプトグラミン系抗生物質の概要

一般名	キヌプリスチン (ストレプトグラミン B)	ダルホプリスチン (ストレプトグラミン A)
構造式		
分子式	C ₅₃ H ₆₇ N ₉ SO ₁₀ S	C ₃₄ H ₅₀ N ₄ O ₉ S
適応菌種	キヌプリスチン・ダルホプリスチンに感性的バンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i>	
適応症	各種感染症	
用法・用量	成人にはキヌプリスチン・ダルホプリスチンとして、1回 7.5 mg/kg、1日 3回、60分かけて点滴静注する。	

12 6. ハザードの特定に係る検討

13 (1) 感染症病原菌について

14 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
 15 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。）
 16 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
 17 （食中毒を含む。）とされている感染症のうち、病原体が細菌であり、バージニアマ
 18 イシンと交差耐性を示すストレプトグラミン系抗生物質、はマクロライド系抗生物質
 19 又はリンコマイシン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症は
 20 バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症及びカンピロバクター感染症である。[43]
 21 (追加資料 2)

22 しかし、カンピロバクターはストレプトグラミン系抗生物質に自然耐性を示すと考
 23 えられるため、検討対象から除外すべきと考えられた。[22,23] (資料 18、20)

1 (2) 常在菌及びそのバージニアマイシン耐性菌による感染症の検討

2 動物の腸管に常在している腸球菌等についても、家畜等にバージニアマイシンを
3 使用した結果として耐性菌が選択される可能性はあるが、一般的にそれらの菌の病原
4 性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性
5 は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒト
6 の腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合であると考えられる。
7 疾病治療のため医療機関に入院し、手術などを受けることで感染症に対する抵抗力が
8 低下した患者では、腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警
9 戒されている。これまでに、家畜及びヒトから、同一の薬剤耐性を獲得した遺伝的性
10 状の類似した腸内細菌が分離される等の報告が多数あることから、腸球菌等の常在菌
11 についても、必要に応じてハザードとして特定する必要性について検討する必要がある。
12 [44-46] (資料 51 : 追加資料 3、4)

13 腸球菌については、VRE 感染症が五類感染症とされている。それ以外のヒトの腸
14 球菌による日和見感染症においてストレプトグラミン系抗生物質は推奨薬とされて
15 いないが、これらの株においてストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性因子を保
16 有していると考えられる株が存在する。[47] (資料 49)

17 *Clostridium difficile* は、近年、院内感染の起因菌として、特にヒトで重篤な感染
18 症を引き起こす株の広がり問題となっている。[48] (追加資料 5) 本菌は、ヒ
19 トや動物が保菌しており、鶏や豚の腸管等からも分離されるが、ストレプトグラミン
20 系抗生物質は治療薬として推奨されていない。[49-52] (追加資料 6~9)

21 7. ハザードの特定

22 ハザードとして特定される感染症の原因菌は、鶏及び豚に対する評価対象飼料添加物
23 の使用により薬剤耐性菌が選択され、ヒトが食品を介してその薬剤耐性菌に感染し、そ
24 れに起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪
25 失する可能性がある感染症の原因菌である。

26 鶏や豚の腸内細菌叢には、鶏や豚の感染症の主な原因菌とならないものの、ヒトの健
27 康を害する可能性のある VRE を保菌していることがある。また、*Clostridium* 属菌も鶏
28 や豚の糞便から分離されることがある。このため、鶏及び豚にバージニアマイシンを投
29 与した場合、生体内薬物動態等を考慮すると、それらの細菌にバージニアマイシンに対
30 する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられる。

31 【事務局より】ヒトの感染症か家畜の感染症かを明確にするため、「鶏や豚の」を追記しました。

32
33 鶏や豚で選択されたバージニアマイシン耐性腸球菌が食品を通じてヒトに伝播した場
34 合、また、その耐性菌が何らかの経路で医療環境を汚染した場合に、感染症の原因菌と
35 なる可能性は否定できない。VRE による感染症の治療には、ストレプトグラミン系抗菌
36 性物質が推奨薬とされている。VRE 以外の腸球菌については、ストレプトグラミン系抗
37 菌性物質は推奨薬とされていないが、ストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性因子
38 を保有していると考えられる株もあり、耐性因子を VRE に伝達する可能性がある。

39 *C. difficile* は院内感染の起因菌として、特にヒトで重篤な感染症を引き起こす株の広

1 がりが問題となっているが、ストレプトグラミン系抗生物質は治療薬として推奨されて
2 いない。

3 したがって、リスク評価すべきハザードとして、鶏及び豚に対してバージニアマイシ
4 ンを使用することにより薬剤耐性が選択され、鶏及び豚由来の畜産食品を介してヒトに
5 伝播し、感染症の原因となる可能性のある腸球菌を特定した。

7 IV. 発生評価に関する知見

8 発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、評価対象飼料添加物が鶏及び豚
9 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
10 生評価の範囲は、評価対象飼料添加物を鶏及び豚に使用した時点から、鶏及び豚又は鶏
11 及び豚から生産された畜産食品が農場を出る時点までとする。

12 なお、ストレプトグラミン系のヒト用医薬品は *E. faecium* のみを適応対象としてい
13 ること及び *Enterococcus faecalis* はキヌプリスチン・ダルホプリスチンに通常耐性を示
14 すことから[42] (資料 61)、以下は、主に *E. faecium* についての報告を記載する。

16 1. 畜産現場におけるバージニアマイシン耐性の状況

17 (1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

18 1999～2011 年度に農林水産省動物医薬品検査所及び(独)農林水産消費安全技術
19 センターが各都道府県の協力のもとに行った家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査の結果
20 のうち、鶏及び豚由来 *E. faecium* の検査菌株数及び MIC は表 6 のとおりであった。

21 [53] (資料 27) MIC の分布は明確な二峰性を示さなかったためブレイクポイントは
22 設定されず、従って耐性率は算出されていない。なお、国内における鶏由来株の調査
23 ではブレイクポイントを 6.25 µg/mL としていることから[28] (資料 26)、MIC6.25
24 又は 8 µg/mL 以上の値を示す菌を低感受性菌とした場合、これらが 0.9～2114.1%検
25 出されている。しかし、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ の値はほとんど変化しておらず、低感受性
26 菌が増加する傾向にはない。なお、これら低感受性菌の耐性遺伝子については検査さ
27 れていない。

28 表6—*E. faecium* のバージニアマイシンに対する感受性試験結果(1999～2011年)

年度	検査 菌株数	うち	MIC (µg/mL) の範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
		MIC6.25 又 は 8µg/mL 以上を示し た菌株数 (%)			
1999	367	38(10.4)	0.39-50	1.56	6.25
2000	219	12(5.5)	0.2-6.25	0.78	3.13
2001	115	4(3.5)	≤0.125-32	0.5	2
2002	115	1(0.9)	0.125-16	1	2
2003	132	13(9.8)	0.25-32	1	4
2004	71	10(14.1)	0.125-16	2	8
2005	135	3(2.2)	0.25-32	1	4

2006	89	9(10.1)	0.25-64	1	8
2007	82	2(2.4)	0.1-16	1	4
2008	184	5(2.7)	<0.125-32	1	2
2009	99	5(5.1)	0.25-16	1	2
2010	119	3(2.5)	0.125-16	1	2
2011	159	5(3.1)	0.25-32	2	2

1 表 6 鶏及び豚由来 *E.faecium* のバージニアマイシンに対する感受性試験結果(1999～
2 2011年)

年度	肉用鶏					卵用鶏				
	検査 菌株 数	うち MIC6. 25 μ g/mL 以上を 示した 菌株数 (%)	MIC の 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	検査 菌株 数	うち MIC6. 25 μ g/mL 以上を 示した 菌株数 (%)	MIC の 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
1999	111	23 (21)	0.39 -50	1.56	12.5	-	-	-	-	-
2000	58	5 (9)	0.39 -6.25	0.78	3.13	57	1 (2)	0.2 -6.25	0.78	3.13
2001	26	0 (0)	0.25 -4	1	2	32	0 (0)	0.125 -32	1	2
2002	38	1 (3)	0.25 -16	1	4	35	0 (0)	0.125 -4	1	4
2003	59	8 (14)	0.25 -32	1	8	39	4 (10)	0.25 -8	1	4
2004	20	1 (5)	0.25 -16	2	4	19	4 (21)	0.5-8	2	8
2005	34	1 (3)	0.25 -32	1	4	32	2 (6)	0.25-8	2	4
2006	26	3 (12)	0.25 -16	1	8	19	1 (5)	0.25-3 2	1	2
2007	19	2 (7)	0.125 -16	0.5	8	31	0 (0)	0.125- 4	1	2
2008	63	3 (5)	0.13 -32	1	4	33	0 (0)	0.25-4	1	2
2009	31	4 (13)	0.5 -16	1	16	23	0 (0)	0.25-4	1	2
2010	40	0 (0)	0.13 -4	1	1	30	0 (0)	0.25-4	1	2
2011	49	3 (6)	0.25 -32	1	2	42	0 (0)	0.5-2	2	2
合計	574	63 (11)	0.125 -50			392	12 (3)	0.125 -32		

3

年度	豚				
	検査 菌株	うち MIC6.25	MIC の 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀

	数	μg/mL以上を示した菌株数 (%)			
1999	110	13 (12)	0.39-50	1.56	6.25
2000	62	1 (2)	0.2-6.25	0.78	3.13
2001	31	2 (6)	0.25-8	1	2
2002	21	0 (0)	0.25-1	0.5	1
2003	17	1 (6)	0.5-8	1	4
2004	21	5 (24)	0.5-8	2	8
2005	41	0 (0)	0.5-4	2	4
2006	21	3 (14)	0.25-64	1	8
2007	19	0 (0)	0.125-4	1	4
2008	35	2 (6)	0.25-32	1	2
2009	21	1 (5)	0.25-16	1	2
2010	33	3 (9)	0.5-16	1	2
2011	30	2 (7)	0.5-8	2	4
合計	462	33 (7)	0.125-64		

1 (参考) 牛については、1999～2011年に312株を分離、うちMIC6.25 μg/mL以上を示した菌株
2 数 (%) は9株 (2%)、MICの範囲は0.125～64 μg/mLであった。なお、2006年に分離された2
3 株でMICが64 μg/mLであった。

【事務局より】畜種別のデータとして整理しました。

4 (3-2) 抗菌性飼料添加物を使用した農場における薬剤耐性の状況

5 2003年から2004年にかけて、抗菌性飼料添加物を使用している9農場において、
6 肉用鶏ブロイラー、豚及び管理者の糞便から *E. faecalis* 及び *E. faecium* を分離し、
7 抗生物質感受性及び遺伝子型の異同に関する調査が行われた。[54] (資料45) ただし、
8 これらの農場ではバージニアマイシンは使われていなかった。
9

10 この報告書においては、*E. faecalis* 及び *E. faecium* をまとめたMICの分布が明確
11 な二峰性を示していないためバージニアマイシンのブレイクポイントが設定できない
12 としているが、肉用鶏ブロイラー由来 *E. faecium* (87株) のみで解析すると、MIC
13 の分布は二峰性を示していた (MICの範囲は0.5 μg/mLから64 μg/mL)。ブレイクポ
14 イントを16 μg/mLとした場合、耐性率は20.7%となった。
15

16 (3-5) 家畜分野におけるバージニアマイシン耐性に関するその他の知見

17 家畜由来のストレプトグラミン耐性 *E. faecium* に関する欧米の報告書の成績を表7
18 に要約する。ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の検出率は鶏で最高98%、豚で
19 最高85%であった。フィンランド、ノルウェー、スウェーデン及びデンマークでは、
20 1990年代にバージニアマイシンの使用が禁止あるいは制限され、それ以来ストレプト
21 グラミン耐性 *E. faecium* の検出率は低下している。

22 なお、各報告においては、分布が二峰性でない場合であってもそれぞれ一定のMIC
23 (4～16 μg/mL) 以上を耐性菌としている。
24

25 表7 海外における耐性菌の出現状況

動物	国名 (報告年)	抗生 物質	分離 菌株 数	耐性菌 比率(%)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ブレイク ポイント ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	参照文献
鶏	デンマーク (1997)	Vir	211	69.5	0.5->128	4	[55] (資料 50)
	フィンランド (1996)		52	16.7	<0.25-64	4	
	ルウェー (1995-1997)		55	0	<0.25-2	4	
	デンマーク(1998)	QD	122	79	0.5-32	4	[44] (資料 51)
		Vir		75	1-128	4	
	デンマーク(2002)	QD	102	28	0.5-32	4	[57] (追加資料 10)
	スウェーデン(2000)	Vir	151	8	0.5-32	16	[58] (資料 53)
	スウェーデン(2001)	Vir	204	11			[59] (資料 54)
	スウェーデン(2002)	Vir	189	11			[60] (資料 55)
	米国(2001)	QD	41	51	—	4	[61] (資料 56)
米国(2003)	QD	57	98	—	4 ^{*2}	[62,111] (資料 57,追加資 料 14)	
豚	スペイン (1998-1999)	QD	124	71	—	4	[63] (資料 58)
	スウェーデン(2000)		18	6	—	4	[63] (資料 58)
	デンマーク(1998)	QD	88	60	0.25-16	4	[44] (資料 51)
		Vir		85	1-128	4	[44] (資料 51)
	スウェーデン(2000)	Vir	48	2	0.5-16	16	[58] (資料 53)
	スウェーデン(2001)	Vir	106	3		16	[59] (資料 54)
	デンマーク(2002)	QD	194	13	0.5- 8	4	[57] (追加資料 10)
	ベルギー (1998-1999)	Vir	33	*1	0.5-32	—*1	[64] (資料 59)
米国(2003)	QD	269	22	—	4 ^{*2}	[62,111] (資料 57,追加資 料 14)	

1 QD : キヌプリスチン・ダルホプリスチンの混剤

2 Vir : バージニアマイシン

3 — : 記載なし

4 *1 : ブレイクポイントが設定されていないため耐性率は算出されていない。

5 *2 : ブレイクポイントは不明。

6

7 2. バージニアマイシンに対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可 8 能性

9 (1) 抗菌性飼料添加物の投与による薬剤耐性菌出現に関する調査

10 ① 抗菌性飼料添加物の長期連用による薬剤耐性菌出現に関する調査

11 子豚にバージニアマイシンを 10 週間混餌投与 (0、10 及び 20 ppm 力価) し、
12 添加区及び無添加区とも試験開始前、試験開始後 1、3 (無添加区のみ)、5 及び 10
13 週後に新鮮糞便を採取し、バージニアマイシン耐性 *E. faecalis* 及び *E. faecium* の
14 有無を調査した。

1 その結果、無添加区及び添加区とも、バージニアマイシン耐性 *E. faecalis* 及び
2 *E. faecium* は検出されなかった。[54] (資料 45)

3
4 ② 肉用鶏ブロイラーにおける薬剤耐性菌の発現及び消失

5 ヒナにバージニアマイシンを 42 日間混餌投与 (5 及び 15 ppm 力価) し、混餌投
6 与前、投与中 3、6、9、14、21、28、42 日及び投与終了後 3、6、9、14 日に糞便
7 を採取し、*E. faecium* 数及び分離菌に対する MIC を測定した。バージニアマイシ
8 ン投与群では、投与中することにより、腸管内の *E. faecium* がは容易に排除され
9 たるが、15 ppm 投与群で投与終了体薬後 3 日目より *E. faecium* が再び検出されは
10 じめ、体薬後 14 日目には非投与群対照区と有意差のないレベルまで菌数が回復し
11 た。この時点での *E. faecium* のバージニアマイシンに対する MIC は 4 µg/mL 以
12 下であった。

13 また、試験期間中、バージニアマイシン耐性 *E. faecium* は投与群及び非投与群い
14 ずれにおいても 42 日間混餌投与 (15ppm 力価) においても、バージニアマイシン
15 耐性 *E. faecium* は検出されなかった。出現しなかった。

16 また、供試ヒナのそ嚢内に、バージニアマイシン耐性 *E. faecium* APB-7 株 (MIC
17 64 µg/mL) を 8.5×10^8 個/mL 含む菌液を、胃ゾンデを用いて単回強制経口投与 (1.0
18 mL/羽) したのち、バージニアマイシンを 2 週間混餌投与 (5 ppm 力価) し、その
19 後 2 週間体薬し投与終了後 0、3、6、9、14 日及び投与終了後 3、6、9、14 日後に
20 糞便を採取し、*E. faecium* 及び *E. faecalis* の菌数を計測した。耐性菌投与後 3、6
21 日目にはバージニアマイシン耐性腸球菌 *E. faecium* の菌数値は耐性菌投与後 0、3、
22 6、9、14 日で 0 、 $10^{6.6}$ 、 $10^{6.5}$ 、 $10^{4.7}$ 、 $10^{4.7}$ efuCFU/g に達し、9、14 日目には 10^4
23 efu/g レベルにまで低下し、体薬後 3 日目では耐性菌数は 10^3 efuCFU/g だったま
24 で低下した。投与終了後体薬後 14 日目に分離された *E. faecium* 中、耐性菌数の割
25 合は 12% だったであり、あと 1 週間程度体薬期間を延長すれば、バージニアマイシ
26 ン耐性 *E. faecium* は消失していた可能性がある。

27 なお、~~バージニアマイシン耐性 *E. faecium* 耐性菌~~投与群においてが腸管に存在す
28 る場合でも、~~バージニアマイシンを混餌投与の飼料添加した群の~~投与終了体薬後 3、
29 6、9、14 日後のはヒナ腸管内での *E. faecalis* の MIC 値 (8.8~10.2 µg/mL) はバ
30 ージニアマイシンを投与しなかった群の MIC 値 (8.6~19.2 µg/mL) とほぼ同じで
31 あった。また、耐性菌投与群及び非投与群の体薬後 3、6、9、14 日後の糞中の *E.*
32 *faecalis* の総菌数及びバージニアマイシン耐性 *E. faecalis* の菌数は、それぞれ、 $10^{7.0}$
33 ~ $10^{7.3}$ CFU/g、 $10^{3.5}$ ~ $10^{6.1}$ CFU/g 及び $10^{7.0}$ ~ $10^{7.9}$ CFU/g、 $10^{4.5}$ ~ $10^{5.8}$ CFU/g の
34 バージニアマイシン耐性 *E. faecalis* のとほぼ同じレベルで推移し、発育にはほとん
35 ど影響を及ぼさず、飼料に添加されたバージニアマイシンは鶏腸管内でのバージニ
36 アマイシン耐性 *E. faecalis* 出現を誘発する可能性のないことが示された。[65] (資
37 料 46)

【事務局より】 前回 WG において、「あと 1 週間程度・・・可能性がある」は、科学的ではないので削
除するべきと御指摘を頂きましたので、削除いたしました。

1 (2) 薬剤耐性決定因子の伝達性の検討

2 家畜及び家禽、その飼育管理者並びに農場付近の河川から分離された薬剤耐性 *E.*
3 *faecalis* 及び *E. faecium* の薬剤耐性遺伝子が、同属同種の菌株に伝達されるかどうか
4 を検討した。

5 バージニアマイシン耐性因子を保有すると思われる *E. faecalis* を供与菌、*E.*
6 *faecalis* RFP-R1 を受容菌とした伝達試験では、バージニアマイシン耐性 33 株のうち
7 17 株 (52%) で伝達が認められたが、いずれの菌株においてもその伝達頻度は 10^{-7}
8 から 10^{-8} であった。

9 また、バージニアマイシン耐性因子を保有すると思われる *E. faecium* から *E.*
10 *faecium* RFP-R1 への伝達は、11 株中 1 株 (9%) で認められたが、その伝達頻度は
11 4×10^{-8} だった。[54] (資料 45)

【事務局より】 前回 WG で、*Streptococcus* 属等への伝達性のデータについても追記するよう御指摘を
頂きました。現在申請企業にデータを依頼しています。

12
13 (3) 薬剤耐性決定因子に関する情報

14 国内の家畜等における薬剤耐性決定因子の保有状況についての報告はない。

15 *E. faecium* のストレプトグラミン耐性遺伝子保有率に関する報告書の概要を表 8 に
16 まとめた。*vatD* 及び *vatE* 遺伝子の分布は地域によって異なっている。なお、*ermB*
17 遺伝子の保有は、マクロライド及びリンコマイシン耐性と関連する可能性がある。

18
19 表 8 ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* 分離株における薬剤耐性決定因子の保有率

検体	国名	分離耐 性菌数	耐性菌の耐性遺伝子保有率(%)					参照
			<i>vatD</i>	<i>vatE</i>	<i>ermB</i>	<i>vatA</i>	<i>vgbA</i>	
鶏	米国	56	0	25	—	—	0	[62] (資料 57)
	オランダ	22	18/14	86	—	0	0	[33,66] (資料 67、 108)
	デンマーク	140	10	89	84	—	0	[67] (資料 109)
	デンマーク	146	11	72	—	—	—	[55] (資料 50)
	フィンランド	9	0	100	—	—	—	[55] (資料 50)
	デンマーク	48	35	—	—	0	0	[68] (資料 105)
豚	デンマーク	41	12	—	—	0	0	[68] (資料 105)
	デンマーク	28	7	7	86	—	0	[67] (資料 109)
	オランダ	5	20/60	40	—	0	0	[33,66] (資料 67、 108)
	デンマーク	27	7	7	—	—	—	[55] (資料 50)
	フィンランド	1	0	0	—	—	—	[55] (資料 50)
	デンマーク	46	2	4	—	—	—	[63]

								(資料 58)
	スペイン	88	6	6	—	—	—	[63] (資料 58)
	米国	59	0	0	—	—	—	[62] (資料 57)
鶏肉	米国	27	0	44	—	—	—	[69] (資料 110)
	ドイツ	20	35	65	—	—	—	[31] (資料 64)
豚肉	ドイツ	1	0	100	—	—	—	[31] (資料 64)
ヒト	米国	27	0	3.7	—	—	0	[69] (資料 110)
	スペイン	12	25	0	—	—	—	[70] (資料 98)
	オランダ	5	80	20	—	0	0	[33,66] (資料 67、108)
	オランダ	19	52/47	53	—	5	5	[33,66] (資料 67、108)
	英国/EU	4	0	100	≥75	0	0	[34] (資料 69)
	ドイツ	36	64	25	—	—	—	[31] (資料 64)

1

2

(4) バージニアマイシンの耐性選択圧

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

バージニアマイシンは、*E. faecium* に対して抗菌活性を有し、家畜等にバージニアマイシンを使用した場合に耐性遺伝子を持った *E. faecium* を選択する可能性がある。また、バージニアマイシンはバンコマイシン耐性 *E. faecium* 感染症で推奨薬とされているストレプトグラミン系抗生物質と交差耐性を示すことから、バージニアマイシンの耐性選択圧の影響を受けるヒトの健康に影響を与える可能性のある菌は *E. faecium* である。

E. faecium について、JVARM の調査結果では、エリスロマイシンのブレイクポイントを 128 µg/mL、リンコマイシンのブレイクポイントを 128 µg/mL とした場合、1999 年から 2011 年の間に調査されたバージニアマイシン低感受性 *E. faecium* (バージニアマイシンの MIC が 6.25 あるいは 8 µg/mL 以上の菌株) においては、そのうち 51.2% がエリスロマイシン耐性であり、59.0% がリンコマイシン耐性であった。[53] (資料 27)

15

16

17

18

日本の鶏及び豚健康家畜由来株では、バージニアマイシン低感受性 *E. faecium* の割合は、1999 年以降 0.9~24.1% で推移しているが、2007 年以降低いレベルとなっている。バージニアマイシンの検定合格数量は 1999 年以降減少しているが、この減少が耐性率に影響している可能性が考えられる。

19

20

21

22

1999 年から 2011 年の間に調査された 1,886 株の *E. faecium* 分離株の内 3 株が最大の MIC (64 µg/mL) を示した。このうち 2 株はバージニアマイシンが飼料添加物として使用されていない牛由来の菌株であり、他の 1 株は豚由来であった (いずれも 2006 年度調査にて分離)。[53] (資料 27) このことから、~~バージニアマイシン低感受~~

1 性 *E. faecium* がバージニアマイシンの家畜への使用以外の要因により選択される可
2 能性が示唆される。

【事務局より】 考察にあたる記載は「VII. 食品健康影響評価」で記載するため、削除しました。

3
4 EUにおいては、1999年にバージニアマイシンが使用禁止とされている。DANMAP
5 によるデンマークの調査では、ブロイラー由来 *E. faecium* のストレプトグラミン系抗
6 生物質に対する耐性率は、1998年は60%であったが、1999年には39%に減少した。
7 その後も徐々に減少し、2006年以降10%以下で推移している。豚由来 *E. faecium* の
8 ストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性率についても、1998年は56%であった
9 が、1999年には8%に減少した。2000年には23%に増加したが、その後徐々に減少
10 し、2006年以降5%以下で推移している。[57] (資料52: 追加資料10)

11 V. 暴露評価に関する知見

12 暴露評価では、評価指針の第2章第2の2に基づき、ヒトがハザードに暴露されうる
13 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を推定し、畜産食品
14 を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、
15 鶏及び豚又は鶏及び豚から生産された畜産食品が農場から出荷され、輸送、と殺及び加
16 工等され、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

17 1. 鶏及び豚由来畜産食品の1人当たりの年間消費量

18
19 鶏及び豚由来食品の需給の推移は表9及び表10のとおりであり、ほぼ横ばいで推移
20 している。[11071,72] (追加資料13)

21
22
23 表9 鶏由来食品の年間1人当たり消費量 (純食料ベース)

	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
鶏肉消費量 (kg)	10.7	10.7	10.8	11.0	11.3	11.4	12.0
鶏肉自給率 (%)	69	69	70	70	68	66	66
鶏卵消費量 (kg)	16.7	17.1	16.7	16.5	16.5	16.7	16.7
鶏卵自給率 (%)	95	96	96	96	96	95	95

24
25 表10 豚由来食品の年間1人当たり消費量 (純食料ベース)

	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
豚肉消費量 (kg)	11.5	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8
豚肉自給率 (%)	53	52	53	55	52	52	52

26
27
28
29
30
31 【事務局より】 鶏及び豚由来食品の消費量のデータを更新しました。

32 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

33 (1) 抵抗性、生残性及び増殖性

34 一般の腸球菌は、10℃から45℃、6.5%食塩存在下で増殖する。比較的乾燥状態に
35 強い。塩化ベンザルコニウムあるいは塩酸アルキルジアミノエチルグリシンなどの低

1 水準消毒薬、アルコール、次亜塩素酸ナトリウム、熱水などによる消毒が有効である。
2 [73] (資料 75、76)

3 4 (2) 生体外 (人工培地等) におけるハザードの生存能力と分布の状況

5 一般に、腸球菌は、土壌、食品、水、植物、鳥類、昆虫類から分離される。ヒト及
6 び動物の腸管内に常在している。[74-76] (資料 77-79)

7 8 (3) 動物由来の腸球菌がヒトに定着する可能性

9 以下に要約する報告によると、腸球菌を経口的に摂取した場合、生きたまま腸に達
10 し、ヒトの腸管内に2週間程度留まることが示されている。

11 ① 6人のボランティアに10⁷個の豚由来ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* を経口
12 的に投与した。この細菌は約2週間一時的にヒトの大便から検出されたが、それ以
13 降は検出されなかった。[77] (資料102)

14 ② ヒト由来の *E. faecium* を含む健康食品をヒトに経口的に投与した実験では、投与
15 した細菌は10日目に大便中から検出されたが、31日目には検出されなかった。[78]
16 (資料103)

17 18 (4) ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定遺伝子が伝達される可能性

19 以下に要約する報告から、*in vitro* の系あるいはノトバイオートを用いた試験系に
20 おいてストレプトグラミン系抗生物質に対する耐性が、由来の異なる *E. faecium* 間で
21 伝達可能であることが示唆される。一方、同時期に同一地域において検出されたスト
22 レプトグラミン耐性 *E. faecium* の比率は食肉由来株と病院由来株とで大きく異なっ
23 ていた。

24 ① *In vitro*の系で *vatD* 遺伝子が *E. faecium* 間で伝達されることが示された。[68] (資
25 料105)

26 ② *vatD* 遺伝子がノトバイオート・ラットの腸管内で *E. faecium* 間で水平的に伝達さ
27 れることが示された。[79] (資料106)

28 ③ ノトバイオート・マウスの腸管内で、豚由来の *E. faecium* からヒトの *E. faecium* に、
29 *vanA* 及び *ermB* 遺伝子が伝達されることが示された。[80] (資料107)

30 ④ 郊外に住む健康なヒト、畜産業従事者、鶏及び豚由来のストレプトグラミン耐性
31 *E. faecium* の遺伝型を PFGE パルスフィールドゲル電気泳動で調べた結果、一人の
32 養鶏家とその飼育する鶏から遺伝的に同一の *vatD* 遺伝子を有する分離菌株が検出
33 された。[33] (資料67)

34 ⑤ 1998年7月~1999年6月の間に、米国の食肉店26店舗から407サンプルの鶏肉を採
35 取して、*E. faecium* を分離した。ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の出現率は、
36 非選択培地を用いた場合で2.7%、選択培地を用いた場合で58%であった。同時期に
37 同じ地域の病院から334の検便サンプルを検査したところ、ストレプトグラミン耐
38 性 *E. faecium* の出現率は非選択培地を用いた場合で0.9%、選択培地を用いた場合
39 で0%であった。[81] (資料60)

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

バージニアマイシンは、鶏及び豚に飼料添加物として使用される。家畜等が農場から出荷され、ヒトに摂取されるまでの経路の一例を表 11 に、とさつ殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例を表 12 に示した。また、鶏卵の主な処理過程の一例を表 13 に示した。

農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン（農林水産省、家畜衛生ガイドライン、http://www.maff.go.jp/jsyouan/douei/katiku_haccp/index.html）により、疾病の汚染防止対策が講じられている。

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

表 11 鶏、豚及び鶏卵が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）

種 類	経 路
可食部位	畜産農家 ↓ 食肉卸売市場等(豚) ↓ と畜場（食肉処理場）または食鳥処理場（とさつ殺、食品加工及び出荷） ↓ 食肉卸売市場等（豚） ↓ 食肉流通業者（卸売業者等） ↓ 食肉販売業者（小売店、飲食店等） ↓ 消費者
鶏卵	養鶏業者（集卵） ↓ GP センター*：鶏卵の格付け包装施設（洗卵、検品、投光検査、選別、包装） ↓ 食品加工場（割卵工場等）及び食品販売業者（小売店、飲食店等） ↓ 消費者

*：グレーディング・アンド・パッキングセンター

表 12 鶏及び豚の可食部位の主な処理過程（一例）

種類	鶏	豚
----	---	---

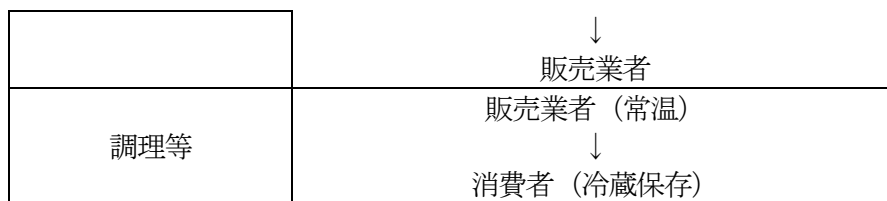
とさつ 殺・ 加工	搬入（食鳥処理場） ↓ と殺（放血） ↓ 脱羽 ↓ 中抜き（内臓摘出） ↓ 洗浄 ↓ 冷却 ↓ 解体 ↓ 分割 ↓ 包装 ↓ 保管	受付・搬入（と畜場） ↓ 生体検査 ↓ とさつ殺（電殺、放血、前処理） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ トリミング、枝肉洗浄 ↓
保管	冷却・保管 ↓ 出荷	冷蔵保管 ↓ 検品、カット、包装
輸送	出荷（食鳥処理場） ↓ 凍結又は解凍処置 （生鮮流通用） ↓ 販売業者	出荷（食肉処理場） ↓ 凍結又は解凍処置 ↓ 販売業者
販売・ 調理等	販売業者（冷蔵又は 冷凍保存） ↓ 消費者（冷蔵又は冷凍 保存） ↓ 調理等	販売業者（冷蔵又は 冷凍保存） ↓ 消費者（冷蔵又は冷凍 保存） ↓ 調理等

1

2

表 13 鶏卵の主な処理過程（一例）

処理過程	内容
加工・保存	搬入（GPセンター）
	↓
	洗卵・検品
	↓
	投光検査（異常卵の除去）
	↓
	選別
	↓
	包装
	↓
	出荷へ
輸送・販売	出荷（GPセンター）



4. ハザードとなりうる当該細菌による鶏及び豚由来食品の汚染

(1) 鶏及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

1999年から2011年に農林水産省動物医薬品検査所及び(独)農林水産消費安全技術センターが各都道府県協力の下で行った家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査において、一般腸球菌(*E. faecalis*, *E. faecium*等)の検出を行っているが、検出率は44.5~92.6%である。[82] (資料111)

腸球菌は動物の腸管の常在細菌であり、食鳥処理及び食肉処理の過程で腸内容物に暴露することにより、食肉等の可食部位が本菌に汚染されることが考えられる。ハザードとなりうる当該細菌は、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、食肉及び内臓が十分に洗浄されずに出荷されることにより、飲食店の調理施設や家庭等に汚染された食肉が持ち込まれる可能性が生じる。

腸球菌は大腸菌より加熱や冷凍に対する耐性が強いが、調理の際に十分に加熱することにより死滅する。

(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の鶏及び豚由来食品の汚染状況

2006年及び2007年に、全国規模で市販の鶏肉及び豚肉の細菌による汚染状況が調査されている(表14)。腸球菌の検出率は鶏肉で60.2%、豚肉で8.4~15.0%であった。また、バンコマイシン3 µg/mLを添加した培地での腸球菌の選択では、鶏肉で8.2%、豚肉で1.3~1.5%の検体から腸球菌が分離された。ブレイクポイントを32 µg/mLとした場合のバンコマイシン耐性腸球菌は、2006年は鶏肉由来2株(3.3%)が分離されたが、2007年は分離されなかった。[83,84] (資料112、113)

表14 鶏肉及び豚肉からの腸球菌の検出状況

年度	対象食品	対象菌	検体数	腸球菌検出数(%)
2006	鶏肉	腸球菌	304	183 (60.2)
		バンコマイシン 3 µg/mL で選択された腸球菌	304	25 (8.2)
	豚肉	腸球菌	203	17 (8.4)
		バンコマイシン 3 µg/mL で選択された腸球菌	203	3 (1.5)
2007	豚肉	腸球菌	300	45 (15.0)
		バンコマイシン 3 µg/mL で選択された腸球菌	300	4 (1.3)

また、東京都内で2005年から2006年に国産及び輸入食肉について行われた検査で得られた腸球菌の検出状況を表15に示す。

1 *E. faecalis* は、国産及び輸入の豚肉及び鶏肉から高率に検出されている。*E. faecium*
 2 は豚肉、鶏肉において国産輸入肉ともに検出はされているが、*E. faecalis* に比較して
 3 検出率は低かった。[85] (資料 114)

5 表 15 国産及び輸入食肉からの腸球菌の検出状況

対象食品		検体数	<i>E. faecalis</i> 検出数(%)	<i>E. faecium</i> 検出数(%)
国産	豚肉	84	73 (86.9)	10 (11.2)
	鶏肉	63	35 (55.6)	3 (4.8)
輸入	豚肉	11	8 (72.7)	2 (18.1)
	鶏肉	16	14 (87.5)	1 (6.3)

7 (3) 市販の鶏肉及び豚肉から分離した腸球菌のバージニアマイシン耐性の状況

8 市販されている国産の豚肉及び鶏肉から検出した細菌の薬剤感受性に関する報告の
 9 中から腸球菌及びバージニアマイシンの部分を抜粋して表 16 に示す。[83,84] (資料
 10 112、113)

12 表 16 食品由来の *E. faecium* のバージニアマイシンに対する感受性

年度	対象食品	試験菌株数	MIC の範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	ブレイクポイント ($\mu\text{g/mL}$)	耐性菌株数 (耐性率(%))
2006	豚肉	9	0.78-6.25	0.78	6.25	3.13 1.56	3 (33.3)
	鶏肉	48	0.39-25	6.25	6.25	3.13 1.56	37 (77.1)
2007	豚肉	3	1.56	1.56	1.56	*	*

13 *: ブレイクポイントが設定されていないため耐性率は算出されていない。

15 MIC に二峰性の分布が見られたため 2 つのピークの間値 (~~3.13~~1.56 $\mu\text{g/mL}$) を
 16 微生物学的ブレイクポイントとすると、鶏由来株で 77.1% という高い耐性率が認めら
 17 れた。しかし、本調査で得られたバージニアマイシン耐性菌が薬剤耐性遺伝子を保有
 18 していたかどうかの情報はない。

【事務局より】前回 WG で、バージニアマイシンを家畜に投与することによりマクロライド耐性を選択する可能性について、御議論頂きましたので、申請企業にデータを依頼しています。

20 (4) 食品を介してヒトに伝達された場合に腸球菌が医療環境等を汚染する可能性について

22 食品を介してヒトに伝達された腸球菌がヒト腸内に定着し、直接医療環境を汚染し
 23 たという知見は現在のところない。しかし、その可能性は否定できず、もし腸球菌に
 24 よって医療環境が汚染された場合、それらの菌は患者の腸管内に定着し、感染症の原
 25 因になる可能性がある。VRE の感染源は患者の便や尿路感染症の患者の尿であること

1 が多く、便や尿から VRE が繰り返し排泄される状態が生じると、それにより医療環
2 境が広範囲に汚染される可能性が高まる。[86] (追加資料 11)

5 VI. 影響評価に関する知見

6 影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で検討しているハザード
7 に暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びストレプトグラミン系抗生物
8 質のヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能
9 性及びその程度を評価する。

11 1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

12 ハザードとなりうる細菌である腸球菌による暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの
13 疾病は、日和見感染症、院内感染症である。

14 (1) 発生原因及び発生状況

15 腸球菌は菌血症とともに心内膜炎、尿路感染症、腹腔内感染、蜂窩織蜂巣炎及び創
16 傷感染を引き起こす。

17 本来、腸球菌はヒト及び動物の腸内に常在する細菌であり病原性は低い。事実、国
18 内の多くの分離例が無症状者の便や尿などから分離されたものである。また VRE 保
19 菌者が入院患者として存在したそのような場合、無症状の保菌者となり、長期間にわ
20 たって VRE を排出し続け、周囲の患者に VRE を感染させていた事例も海外でしばし
21 ば報告されている。[43] (追加資料 2) しかし、このため、高齢者、消耗性疾患の患者、
22 あるいは感染防御能が低下している患者に対して血流感染、尿路感染等により様々な
23 感染症が起きることが懸念されている。 [43] (追加資料 2) 池専門委員修文

24 感染症法に基づく報告では、1999 年 4 月から 2010 年までに報告されたバンコマイ
25 シン耐性腸球菌感染症患者総数 (保菌者も含む) は、1999 年 (4 月) から 2001 年ま
26 では年間 40 件以下の報告数であったが、2006 年から 2008 年には年間 80 件以上とな
27 り、また最近は、2009 年には 116 件、2010 年には 119 件の発生がわが国で報告され
28 ている [87] (資料 31~33) わが国におけるストレプトグラミン系抗生物質に耐性を示
29 す腸球菌による感染症についての報告知見はない。

31 (2) 重篤度

32 ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* がバンコマイシンなど他の抗生物質に対して
33 も耐性を示す場合には、その感染症の治療に影響を与えられられる。腸球菌によ
34 る感染症は多岐にわたるが、その中で臨床上影響が大きいのは VRE による感染症で
35 ある。VRE は、院内感染起因菌として様々な臨床材料や病院内の環境から分離される。

36 VRE が健常者や感染防御機構の正常な患者の腸管内に感染または定着しても、下痢
37 や腹痛などの症状を呈することはなく、無症状である。しかし、VRE が血液などから
38 分離されるような感染防御能が全般的に低下した状態の患者では、MRSA、緑膿菌、
39 大腸菌など病原性の強い他の細菌が同時に混合感染を起こしていることも多く、それ
40 らの菌による症状が前面に出る場合が多い。

1 VREにより術創感染症や膿瘍、腹膜炎、敗血症などを生じた症例では、患部の発赤
2 などの炎症所見、発熱などの全身所見など一般的な細菌感染症の症状が見られ、重篤
3 な例では、発熱やショックなどの症状で死亡することもある。[43]（追加資料2）
4

5 2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するストレプトグラミン系抗生物質による治療

6 (1) 治療方針及び第一選択薬

7 VREによる術創感染症や腹膜炎などの治療は、抗菌薬の投与とともに感染巣の洗浄
8 やドレナージなどを適宜組み合わせて行う。

9 抗菌薬の選択に関しては、薬剤感受性試験の結果を参考に、国内で入手が可能で有
10 効性が期待できる抗菌薬の中から患者の症状や基礎疾患などを考慮し、最も適切な薬
11 剤を選択する。また、VRE感染症について、同時にMRSA、緑膿菌、大腸菌、肺炎
12 桿菌などが分離される場合で、それらが症状の主因と考えられるときには、それらの
13 菌に対する治療を優先することも必要である。

14 予防手段としては、感染者（保菌者）、排菌者からの菌の伝播を防止することを第一
15 とする。VREを排菌している患者の介護や処置などの際に、汚染されている便や尿、
16 ガーゼ、喀痰、膿などの処理に特に留意し、医療職員や介護者の手指や医療器具など
17 が汚染されないよう注意する。[43]（追加資料2）

18 原因菌がバンコマイシンを含むすべての一般的な抗菌性物質に感受性を示さない場
19 合、現時点では、既承認のオキサゾリジノン系抗生物質であるリネゾリド製剤又はス
20 トレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤が第一選
21 択薬になる可能性が高い。
22

23 (2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

24 ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてストレプトグラミン系抗生物質
25 が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は
26 否定できない。

27 しかし、ストレプトグラミン系抗生物質と交差耐性を示さないオキサゾリジノン系
28 抗生物質を使用することができる。また、フルオロキノロン系抗菌性物質であるシタ
29 フロキサシンも、VREに対して良好な抗菌力を示す。[88]（資料38）
30

31 3. ヒト臨床分野におけるストレプトグラミン系抗生物質耐性菌の状況等

32 (1) ヒト臨床分野におけるストレプトグラミン系抗生物質耐性菌等の検出状況

33 ストレプトグラミン系抗生物質が鶏及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性
34 菌（ハザード）が、ヒト臨床分野における耐性菌の発現に対して、どの程度影響を及
35 ぼしているのかは不明であるが、ヒト臨床分野におけるストレプトグラミン系抗生物
36 質耐性菌の検出状況が調査されている。

37 キヌプリスチン・ダルホプリスチンに対する感受性に関しては、2000年に日本国
38 内の16医療施設で分離された*E. faecium* 79株について調べられ、MICは0.39 µg/mL
39 から3.13 µg/mLの範囲（MIC₅₀は0.78 µg/mL、MIC₉₀は3.13 µg/mL）であり、良好
40 な抗菌力を示した。[89]（資料48）

1 2006年にも日本国内の16医療施設で分離された *E. faecium* 86株についてキヌプ
 2 リスチン・ダルホプリスチンに対する感受性が調べられた。MICは0.25 µg/mLから
 3 4 µg/mLの範囲 (MIC₅₀は0.5 µg/mL、MIC₉₀は2 µg/mL)であったが、低感受性及
 4 び耐性株は21株 (24%)と報告されている。[47] (資料49)

5 諸外国のヒト由来株におけるストレプトグラミン系抗生物質に対する薬剤耐性の状
 6 況を表17に示した。

7
 8
 9

表17 ヒト臨床由来株におけるキヌプリスチン・ダルホプリスチンに対する薬剤耐性の状況 (外国)

由来及び年	菌種	分離菌株数	耐性菌分離率 (%)	ブレイクポイント	備考 (MIC: µg/mL)	参考文献
世界中 1989-1996	EF	1667	NR	*1	分離菌株の5%: ≥2 MIC ₉₀ = 1	[90] (資料80)
米国・カナダ 1996-1997	EF	1,011	0.2	4	MIC ₅₀ = 0.5	[91] (資料82)
米国1998-1999	EF	334	0.9	4		[81] (資料60)
ヨーロッパ1997	EF	552	8	4	0.25 - 32、MIC ₉₀ = 2	[92] (資料83)
ヨーロッパ 1997-1998	EF	90	NR	*1	0.12 - 4、MIC ₉₀ = 4 全菌株: ≤4	[93] (資料84)
スウェーデン 1996-1998	EF	74	1.4	4	0.5 - 4	[94] (資料85)
デンマーク1998	EF	65	11	4	0.25 - 4	[44] (資料51)
デンマーク2002	EF	40	2.5	4		[57] (資料52)
スペイン2000	EF	29	41.3	4	(健常ボランティア) range: ≤0.5 - 8 耐性菌の92%: 4	[95] (資料86)
		45	26.6	4	(食品取り扱い者) ≤0.5 - 64	[95] (資料86)
西太平洋地域 1999-2000	EF	149	0	4		[96] (資料87)
南アフリカ 1996-1997	EF	47	NR	*1	0.25 - 8、MIC ₉₀ = 4	[97] (資料88)
世界中 1989-1996	VREF	422	NR	*1	0.5 - 8、MIC ₉₀ = 1	[90] (資料80)
世界中 2001	VREF	107	17.8	*2	MIC ₉₀ = 8	[98] (資料89)
	VSEF	157	23.6	*2	MIC ₉₀ = 8	[98] (資料89)
米国・イタリア 1991-1996	VREF	82	NR	*1	0.06 - 2	[99] (資料90)
米国 1994-1996	VREF	875	4.9	4	0.25 - 32、MIC ₉₀ = 2 耐性菌の81%: 4	[100] (資料91)
		352	1.1	4	0.25 - 8、MIC ₉₀ = 1	[100] (資料91)
米国・カナダ 1999-2000	VREF	598	3.8	*2	MIC ₉₀ = 1	[101] (資料92)
	VSEF	310	13.2	*2	MIC ₉₀ = 4	[101] (資料92)
米国 2000-2001	VREF	219	2.7	2	0.25 - 2、MIC ₉₀ = 1	[102] (資料93)

	VSEF	147	14.3	2	≤0.12-8、MIC ₉₀ =2	[102] (資料93)
米国 2001	VREF	130	5.7	*2		[103] (資料94)
	VSEF	39	12.9	*2		[103] (資料94)
南米 2001	VREF	21	88	*2		[104] (資料95)
	VSEF	94	2	*2	MIC ₉₀ = 2	[104] (資料95)
ヨーロッパ1997	VREF	22	9	4	0.25 - 8、MIC ₉₀ = 2	[92] (資料83)
英国 1992-1996	VREF	31	0	*2	0.5 - 1	[105] (資料96)
	VSEF	23	0	*2	0.5 - 1	[105] (資料96)
米国・英国・ ドイツ 1999	VREF	291	1.4	4		[106] (資料97)
EU 2000-2001	VREF	114	5.3	*2	0.25 - 32、MIC ₉₀ = 2	[70] (資料98)
	VSEF	333	3	*2	≤0.12-16、MIC ₉₀ = 2	[70] (資料98)
台湾 1996-1999	VREF	100	66	2	0.5 - 128	[107] (資料99)

1
2
3
4
5
6
7
8
9

EF : *E. faecium*

VREF : バンコマイシン耐性 *E. faecium*

VSEF : バンコマイシン感受性 *E. faecium*

NR : 記載なし

*1 : ブレークポイントが設定されていない。

*2 : ブレークポイントは不明。

1
2 **VII. 食品健康影響評価の方向性**
3

4 **1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方**

5 評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特
6 定したハザードの定性的な評価を実施する。

7 各評価に当たっては、原則として、表 18 に示した考え方に基づき、主に三つの判断
8 項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価する。

9
10 表 18 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生 評価	① ハザードの出現に係る情報(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」:ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」:ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因(薬物動態、使用方法、使用量等)が懸念されるか	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」:ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」:ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
暴露 評価	① ハザードを含む当該細菌の生物学的特性(生残性、増殖性等)が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」:ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」:ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因(食肉処理工程、流通経路等)が懸念されるか	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」:ハザードの暴露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」:ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響 評価	① 対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ(きわめて高度に重要)」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「大」2項目以上	「高度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードに起因する感染症の重篤性等(発生状況、発生原因、症状等)が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因(代替薬の状況、医療分野		

の薬剤耐性の状況等)が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい(①は該当する)「大」 ○懸念が中程度(①はどちらか一方のみ該当する)「中」 ○懸念が小さい(①はどちらも該当しない)「小」	「大」0項目 かつ「中」1 項目	「低度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
	「小」3項目	「無視できる程度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

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)
- (2) ハザードの感受性分布
- (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)
- (4) 発生評価

3. 暴露評価について

- (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性
- (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況
- (3) 暴露評価に係るその他要因(食肉処理工程、流通経路等)
- (4) 暴露評価

4. 影響評価について

- (1) 当該疾病治療におけるストレプトグラミン系抗生物質の重要度
- (2) 当該疾病の重篤性
- (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)
- (4) 影響評価

5. リスクの推定について

- (1) リスクの推定の考え方
 評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果か

1 ら、ハザードのリスクを推定する。
 2 リスクの推定に当たっては、原則として、表 に示した考え方にに基づき、発生評価、
 3 暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断する。
 4 なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合
 5 等にあつては、表 19 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くするこ
 6 と等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

7
8

表 19 リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
①発生評価	②暴露評価	③影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

9
10
11
12
13
14

(2) リスクの推定

6. 食品健康影響評価について

1
2
3
4

VIII. その他の考察

1

2 <別紙1 検査値等略称>

略称	名称
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
CFU	<u>コロニー形成単位</u>
CLSI	米国臨床検査標準協会
EU	欧州連合
DANMAP	<u>デンマーク抗菌薬耐性調査研究プログラム (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme)</u>
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
JVARM	我が国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)
MIC	最小発育阻止濃度
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PFGE	<u>パルスフィールドゲル電気泳動</u>
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌

3

4

1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品
3 健康影響に関する評価指針. 2004.
- 4 2. Bioaustralis fine chemicals Product Date Sheet, Virginiamycin complex. :
5 Web:www.bioaustralis.com
- 6 3. 日本全薬工業株式会社. 起源又は発見の経緯. : 飼料添加物の見直しに係る資料 :
7 バージニアマイシンについての各試験の試験成績等. 1982. (未公表)
- 8 4. 財団法人農林弘済会. バージニアマイシン検定合格数量. 飼料検査 .
- 9 5. FDA Center for Veterinary Medicine. Risk assessment of streptogramin
10 resistance in *Enterococcus faecium* attributable to the use of streptogramins in
11 animals. 2004.
- 12 6. European Commission. Opinion of the Scientific Steering Committee on
13 Antimicrobial Resistance. 1999.
- 14 7. Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority. Findings of the
15 reconsideration of the registration of products containing virginiamycin, and
16 their labels. 2004.
- 17 8. Gottschall DW, Gombatz C, Wang R. Analysis of tissue residues and
18 comparative metabolism of virginiamycin in rats, turkeys, and cattle. Journal of
19 Agricultural and Food Chemistry. 1987; 35:900-904.
- 20 9. SmithKline Animal Health Products Applebrook Research Center. Tissue
21 Residue Study in Broilers Medicated with ¹⁴C-Virginiamycin. 1978. (未公表)
- 22 10. 財団法人畜産生物科学安全研究所. バージニアマイシンのブロイラーによる残留試
23 験報告書. 1989. (未公表)
- 24 11. SmithKline Animal Health Products, Applebrook Research Center. Tissue
25 Residue Study in Swine Medicated with ¹⁴C-Virginiamycin (10g/ton). 1978. (未
26 公表)
- 27 12. SmithKline Animal Health Products, Applebrook Research Center. The
28 Absorption and Tissue Depletion on Virginiamycin in Swine. (未公表)
- 29 13. Cocito C, Di Giambattista M, Nyssen E, Vannuffel P. Inhibition of protein
30 synthesis by streptogramins and related antibiotics. Journal of Antimicrobial
31 Chemotherapy. 1997; 39 Suppl. A:7-13.
- 32 14. Ennis HL. Inhibition of protein synthesis by polypeptide antibiotics. I. Inhibition
33 in Intact Bacteria. Journal of Bacteriology. 1965; 90:1102-1108.
- 34 15. Aumercier M, Bouhallab S, Capmau ML, Le Goffic F. RP 59500: a proposed
35 mechanism for its bactericidal activity. Journal of Antimicrobial
36 Chemotherapy. 1992; 30 Suppl A:9-14.
- 37 16. 二宮幾代治 . 動物の抗生物質. 養賢堂. 1987
- 38 17. 家畜由来細菌に対する各種抗生物質の効果. 1981. (未公表)
- 39 18. バージニアマイシンの *in vitro* 抗菌力試験. 1982. (未公表)
- 40 19. Virginiamycin の *in vitro* 抗菌力試験. 1968. (未公表)

- 1 20. Van Dijck PJ. Further Bacteriological Evaluation of Virginiamycin.
2 Chemotherapy. 1969; 14:322-332.
- 3 21. De Somer P, Van Dijck P. A Preliminary Report on Antibiotic Number 899, a
4 Streptogramin-like Substance. Antibiotics and Chemotherapy. 1955; 5:632-639.
- 5 22. Sáenz Y, Zarazaga M, Lantero M, Gastanares MJ, Baquero F, Torres C.
6 Antibiotic Resistance in *Campylobacter* Strains Isolated from Animals, Foods,
7 and Humans in Spain in 1997-1998. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
8 2000; 44:267-271.
- 9 23. Taylor DE, Courvalin P. Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Campylobacter*
10 Species. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1988; 32:1107-1112.
- 11 24. Belanger AE, Shryock TR. Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the
12 matter. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 60:715-723
- 13 25. 齊藤恵子. 野外ブロイラーの腸管におけるクロストリジウム (*Clostridium*
14 *perfringens*) の検出状況. 第 208 回鶏病研究会講演要旨. 1999
- 15 26. コーキン化学株式会社. ブロイラー野外試験成績(1999 年~2004 年分) (未公表)
- 16 27. Kitai K, Kashiwazaki M, Adachi Y, Kunugita K, Arakawa A. In Vitro
17 Antimicrobial Activity against Reference Strains and Field Isolates of
18 *Treponema hyodysenteriae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1987;
19 31:1935-1938.
- 20 28. Yoshimura H, Ishimaru M, Endoh YS, Kojima A. Antimicrobial susceptibilities
21 of enterococci isolated from faeces of broiler and layer chickens. Letters in
22 Applied Microbiology. 2000; 31:427-432.
- 23 29. Portillo A, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M, Alonso A, Martinez JL, Torres C.
24 Macrolide Resistance Genes in *Enterococcus* spp. Antimicrobial Agents and
25 Chemotherapy. 2000; 44:967-971.
- 26 30. Rende-Fournier R, Leclercq R, Galimand M, Duval J, Courvalin P. Identification
27 of the *satA* Gene Encoding a Streptogramin A acetyltransferase in *Enterococcus*
28 *faecium* BM4145. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1993; 37:2119-2125.
- 29 31. Werner G, Witte W. Characterization of a New Enterococcal Gene, *satG*,
30 Encoding a Putative Acetyltransferase Conferring Resistance to Streptogramin
31 A Compounds. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999; 43:1813-1814.
- 32 32. Jung Y-H, Shin ES, Kim O, et al. Characterization of Two Newly Identified
33 Genes, *vgaD* and *vatH*, Conferring Resistance to Streptogramin A in
34 *Enterococcus faecium*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010;
35 54:4744-4749.
- 36 33. Jensen LB, Hammerum AM, Aarestrup FM, van den Bogaard AE, Stobberingh
37 EE. Occurrence of *satA* and *vgb* Genes in Streptogramin-Resistant *Enterococcus*
38 *faecium* Isolates of Animal and Human Origins in The Netherlands.
39 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998; 42:3330-3331.

- 1 34. Soltani M, Beighton D, Philpott-Howard J, Woodford N. Mechanisms of
2 Resistance to Quinupristin-Dalfopristin among Isolates of *Enterococcus faecium*
3 from Animals, Raw Meat, and Hospital Patients in Western Europe.
4 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000; 44:433-436.
- 5 35. Jensen LB, Frimodt-Møller N, Aarestrup FM. Presence of *erm* gene classes in
6 Gram-positive bacteria of animal and human origin in Denmark. FEMS
7 Microbiology Letters. 1999; 170:151-158.
- 8 36. 前崎繁文. 救急で問題となる薬剤耐性菌—MRSA から MDRP まで—. 日本救急医学
9 会誌. 2010; 21:51-62
- 10 37. Health Canada. Drug and Health Products. Product Information. 2010.
- 11 38. FDA. Supplemental Approval. Reference ID: 2862551. 2010.
- 12 39. 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
13 の重要度のランク付けについて (第2版). 2006 (2014年3月改正).
- 14 40. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H.
15 Nomenclature for Macrolide and Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B
16 Resistance Determinants. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999;
17 43:2823-2830.
- 18 41. Bozdogan B, Leclercq R. Effects of Genes Encoding Resistance to Streptogramins
19 A and B on the Activity of Quinupristin-Dalfopristin against *Enterococcus*
20 *faecium*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999; 43:2720-2725.
- 21 42. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC
22 Homologue (Lsa) is Required for the Resistance of This Species to Clindamycin
23 and Quinupristin-Dalfopristin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002;
24 46:1845-1850.
- 25 43. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症の話.
26 <http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/index.html>
- 27 44. Aarestrup FM, Agerso Y, Gerner-Smidt P, Madsen M, Jensen LB. Comparison
28 of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus*
29 *faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers, and
30 pigs in Denmark. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2000;
31 37:127-137.
- 32 45. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in
33 animals and meat: a human health hazard? Foodborne Pathogens and Disease.
34 2010; 7:1137-1146.
- 35 46. Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, *et al.* *VanA*-type enterococci from humans,
36 animals, and food: species distribution, population structure, *Tn1546* typing and
37 location, and virulence determinants. Applied and Environmental Microbiology.
38 2007; 73:3307-3319.

- 1 47. 山口 高広, 吉田 勇, 伊藤 喜久, 他. 各種抗菌薬に対する 2006 年臨床分離好気性グ
2 ラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of*
3 *Antibiotics*. 2010; 63:431-456.
- 4 48. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for
5 *Clostridium difficile* infection and colonization. *The New England Journal of*
6 *Medicine*. 2011; 365:1693-1703.
- 7 49. 相楽裕子. 腸管感染症. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編. 抗菌薬使用のガ
8 イドライン. 協和企画, 東京, 2005: 129-133.
- 9 50. Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, Rousseau J. Detection and
10 characterization of *Clostridium difficile* in retail chicken. *Letters in Applied*
11 *Microbiology*. 2010; 50:362-365.
- 12 51. Songer JG. *Clostridium difficile* in Retail Meat Products, USA, 2007. *Emerging*
13 *Infectious Diseases*. 2009; 15:819-821.
- 14 52. Harvey RB, Norman KN, Andrews K, et al. *Clostridium difficile* in Poultry and
15 Poultry Meat. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2011; 144:433-439.
- 16 53. 農林水産省. 家畜由来 *Enterococcus faecium* の抗菌性物質感受性実態調査結果 (平
17 成 11 年度から 23 年度までの調査結果抜粋) (未公表)
- 18 54. 社団法人日本科学飼料協会. 平成 15 年度飼料生産安定向上対策推進事業 (飼料安全
19 性向上緊急対策事業) 報告書. 2004
- 20 55. Aarestrup FM, Kruse H, Tast E, Hammerum AM, Jensen LB. Associations
21 Between the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion and the
22 Occurrence of Resistance among *Enterococcus faecium* from Broilers and Pigs in
23 Denmark, Finland, and Norway. *Microbial Drug Resistance*. 2000; 6:63-70.
- 24 ~~56. Aarestrup FM, Agerse Y, Gerner-Smidt P, Madsen M, Jensen LB. Comparison~~
25 ~~of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus*~~
26 ~~*faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers, and~~
27 ~~pigs in Denmark. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2000;~~
28 ~~37:127-137.~~
- 29 57. DANMAP. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial
30 resistance in bacteria from food animals, food and humans in
31 Denmark. 1998-2010.
- 32 58. SVARM. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. 2000.
- 33 59. SVARM. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. 2001.
- 34 60. SVARM. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. 2002.
- 35 61. Hayes JR, McIntosh AC, Qaiyumi S, et al. High-frequency recovery of
36 quinupristin-dalfopristin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from the
37 poultry production environment. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;
38 39:2298-2299.
- 39 62. Zervos MJ. Survey of Antimicrobial Resistant Enterococci in Animals. FDA
40 Grant FD-U-001577-01 (1998-2001).

- 1 63. Aarestrup FM, Hasman H, Jensen LB, et al. Antimicrobial Resistance among
2 Enterococci from Pigs in Three European Countries. Applied and
3 Environmental Microbiology. 2002; 68:4127-4129.
- 4 64. Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Differences in antibiotic resistance
5 patterns of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from
6 farm and pet animals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;
7 45:1374-1378.
- 8 65. 社団法人日本科学飼料協会.: 平成 16 年度飼料の有害物質等残留基準設定等委託事
9 業報告書 (ブロイラーにおける薬剤耐性菌の発現および消失パターンに及ぼす影響
10 調査) . 2005.
- 11 66. Haroche J, Allignet J, Aubert S, Van Den Bogaard AE, El Solh N. *satG*,
12 Conferring Resistance to Streptogramin A, Is Widely Distributed in
13 *Enterococcus faecium* Strains but Not in Staphylococci. Antimicrobial Agents
14 and Chemotherapy. 2000; 44:190-191.
- 15 67. Jensen LB, Hammerum AM, Bager F, Aarestrup FM. Streptogramin Resistance
16 among *Enterococcus faecium* Isolated from Production Animals in Denmark in
17 1997. Microbial Drug Resistance. 2002; 8:369-374.
- 18 68. Hammerum AM, Jensen LB, Aarestrup FM. Detection of the *satA* gene and
19 transferability of virginiamycin resistance in *Enterococcus faecium* from
20 food-animals. FEMS Microbiology Letters. 1998; 168:145-151.
- 21 69. Simjee S, McDermott PF, Wagner DD, White DG. Variation within the *vat(E)*
22 Allele of *Enterococcus faecium* Isolates from Retail Poultry Samples.
23 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001; 45:2931-2932.
- 24 70. Critchley IA, Draghi DC, Sahn DF, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA.
25 Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant
26 Gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during
27 2000-2001. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51:639-649.
- 28 ~~71. 独立行政法人 農畜産業振興機構. 畜産物の需給関係の諸統計データ.~~
- 29 ~~72. 農林水産省生産局畜産部食肉鶏卵課. 食肉鶏卵をめぐる情勢 平成 23 年 10 月.~~
- 30 73. Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and
31 *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus*
32 *faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. International Journal
33 of Systematic Bacteriology. 1984; 34:31-34.
- 34 74. Mundt JO. Occurrence of Enterococci: Bud, Blossom, and Soil Studies. Applied
35 Microbiology. 1961; 9:541-544.
- 36 75. Mundt JO. Occurrence of Enterococci in Animals in a Wild Environment.
37 Applied Microbiology. 1963; 11:136-140.
- 38 76. Martin JD, Mundt JO. Enterococci in Insects. Applied Microbiology. 1972;
39 24:575-580.

- 1 77. Sørensen TL, Blom M, Monnet DL, Frimodt-Møller N, Poulsen RL, Espersen F.
2 Transient Intestinal Carriage After Ingestion of Antibiotic-Resistant
3 *Enterococcus faecium* from Chicken and Pork. The New England Journal of
4 Medicine. 2001; 345:1161-1166.
- 5 78. Lund B, Adamsson I, Edlund C. Gastrointestinal transit survival of an
6 *Enterococcus faecium* probiotic strain administered with or without vancomycin.
7 International Journal of Food Microbiology. 2002; 77:109-115.
- 8 79. Jacobsen BL, Skou M, Hammerum AM, Jensen LB. Horizontal Transfer of the
9 *sataA* Gene Encoding Streptogramin A Resistance Between Isogenic
10 *Enterococcus faecium* Strains in the Gastrointestinal Tract of Gnotobiotic Rats.
11 Microbial Ecology in Health and Disease. 1999; 11:241-247.
- 12 80. Moubareck C, Bourgeois N, Courvalin P, Doucet-Populaire F. Multiple
13 Antibiotic Resistance Gene Transfer from Animal to Human Enterococci in the
14 Digestive Tract of Gnotobiotic Mice. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
15 2003; 47:2993-2996.
- 16 81. McDonald LC, Rossiter S, Mackinson C, et al.
17 Quinupristin-Dalfopristin-Resistant *Enterococcus faecium* on Chicken and in
18 Human Stool Specimens. The New England Journal of Medicine. 2001;
19 345:1155-1160.
- 20 82. 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
21 年度~23 年度) .
- 22 83. 財団法人日本食品分析センター. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査、
23 内閣府食品安全委員会平成 18 年食品安全確保総合調査. 2007.
- 24 84. 財団法人日本食品分析センター. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報
25 告書、内閣府食品安全委員会平成 19 年食品安全確保総合調査. 2008.
- 26 85. 石崎 直人, 柴田 幹良, 金子 誠二, 甲斐 明美, 山田 澄夫. 国産および輸入食肉に
27 おける *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* の汚染状況および分離株
28 の病原遺伝子保有状況. 日本食品微生物学会雑誌. 2007; 24:94-99.
- 29 86. 谷本弘一, 池康嘉. バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) . モダンメディア 2007;
30 53:6-13.
- 31 87. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 年別報告数一覧. IDWR(感染症発生動向調
32 査週報) .
- 33 88. 神田 裕子, 黒坂 勇一, 藤川 香津子, 他. .Sitafloracin の細菌学的評価. 日本化学
34 療法学会雑誌. 2008; 56:1-17.
- 35 89. 吉田 勇, 木村 美司, 東山 伊佐夫, 杉森 義一, 山野 佳則, 他. 各種抗菌薬に対する
36 臨床分離株の感受性サーベイランス - 2000 年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌
37 に対する抗菌力-. 日本化学療法学会雑誌. 2003; 51:179-208.
- 38 90. Dowzicky M, Nadler HL, Feger C, Talbot G, Bompert F, Pease M. Evaluation of
39 in vitro activity of quinupristin/dalfopristin and comparator antimicrobial

- 1 agents against worldwide clinical trial and other laboratory isolates. The
2 American Journal of Medicine. 1998; 104:34S-42S.
- 3 91. Jones RN, Ballow CH, Biedenbach DJ, Deinhart JA, Schentag JJ. Antimicrobial
4 Activity of Quinupristin-Dalfopristin (RP 59500, Synercid) Tested against Over
5 28 , 000 Recent Clinical Isolates from 200 Medical Centers in the United States
6 and Canada. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 1998; 30:437-451.
- 7 92. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JAA and the European VRE Study
8 Group. Antimicrobial Susceptibility Patterns of Enterococci Causing Infections
9 in Europe. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999; 43:2542-2546.
- 10 93. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC and Sentry Participants Group. Prevalence of
11 resistance to MLS antibiotics in 20 European university hospitals participating
12 in the European SENTRY surveillance programme. Journal of Antimicrobial
13 Chemotherapy. 1999; 43:783-792.
- 14 94. Hällgren A, Abednazari H, Ekdahl C, et al. Antimicrobial susceptibility patterns
15 of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC
16 breakpoint systems. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001; 48:53-62.
- 17 95. Del Campo R, Ruiz-Garbajosa P, Sánchez-Moreno MP, et al. Antimicrobial
18 Resistance in Recent Fecal Enterococci from Healthy Volunteers and Food
19 Handlers in Spain: Genes and Phenotypes. Microbial Drug Resistance. 2003;
20 9:47-60.
- 21 96. Bell JM, Turnidge JD, Ballow CH, Jones RN and the ZAPS Regional
22 Participants. Multicentre evaluation of the *in vitro* activity of linezolid in the
23 Western Pacific. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51:339-345.
- 24 97. Struwig MC, Botha PL, Chalkley LJ. In Vitro Activities of 15 Antimicrobial
25 Agents against Clinical Isolates of South African Enterococci. Antimicrobial
26 Agents and Chemotherapy. 1998; 42:2752-2755.
- 27 98. Jones RN, Hare RS, Sabatelli FJ. *In vitro* Gram-positive antimicrobial activity
28 of evernimicin (SCH 27899), a novel oligosaccharide, compared with other
29 antimicrobials: a multicentre international trial. Journal of Antimicrobial
30 Chemotherapy. 2001; 47:15-25.
- 31 99. Bonilla HF, Perri MB, Kauffman CA, Zervos MJ. Comparative in Vitro Activity
32 of Quinupristin/Dalfopristin Against Multidrug Resistant *Enterococcus faecium*.
33 Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 1996; 25:127-131.
- 34 100. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS, *et al.* Characterization of
35 Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates from the United States
36 and Their Susceptibility In Vitro to Dalfopristin-Quinupristin. Antimicrobial
37 Agents and Chemotherapy. 1998; 42:1088-1092.
- 38 101. Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ, the North American ZAPS Research
39 Group. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North
40 America. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2002; 43:75-83.

- 1 102. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF,
2 Karlowsky JA. Baseline Study To Determine In Vitro Activities of Daptomycin
3 against Gram-Positive Pathogens Isolated in the United States in 2000-2001.
4 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47:1689-1693.
- 5 103. Jones RN, Ballow CH, Biedenbach DJ, the ZAPS Study Group Medical Center.
6 Multi-laboratory assessment of the linezolid spectrum of activity using the
7 Kirby-Bauer disk diffusion method: Report of the Zyvox Antimicrobial Potency
8 Study (ZAPS) in the United States. *Diagnostic Microbiology and Infectious
9 Disease*. 2001; 40:59-66.
- 10 104. Sader HS, Jones RN, Ballow CH, Biedenbach DJ, Cereda RF and GSMART
11 Latin America Study Group. Antimicrobial Susceptibility of
12 Quinupristin/Dalfopristin Tested Against Gram-Positive Cocci From Latin
13 America: Results from the Global SMART (GSMART) Surveillance Study. *The
14 Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2001; 5:21-31.
- 15 105. Chen HY, Hill RLR, Kirk M, Casewell MW, Beighton D. Differential
16 antimicrobial susceptibility between human and chicken isolates of
17 vancomycin-resistant and sensitive *Enterococcus faecium*. *International Journal
18 of Antimicrobial Agents*. 2002; 19:39-46.
- 19 106. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompert F, Talbot GH
20 for the Synercid Emergency-Use Study Group. The efficacy and safety of
21 quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by
22 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Journal of Antimicrobial
23 Chemotherapy*. 1999; 44: 251-261.
- 24 107. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al. Quinupristin-Dalfopristin Resistance among
25 Gram-Positive Bacteria in Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
26 2000; 44:3374-3380.
- 27 108. アステラス製薬株式会社. 添付文書「注射用シナシッド」. 2010.
- 28 109. Phibro Animal Health. Stafac 20 . <http://www.phibroah.com/>
- 29 110. 農林水産省. 平成 24 年度食料需給表(確報)
30 <http://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/zyukyu/index.html>.
- 31 111. Donabedian SM, Prri MB, Vager D, Hershberger E, Malani P, Simjee S, Chow J,
32 Vergis EN, Muder RR, Gay K, Angulo FJ, Bartlett P, Zervos MJ.
33 Quinupristin-Dalfopristin resistance in Enterococcus faecium isolates from
34 humans farm animals, and grocery store meat in the United States. 2006.
35 Journal of Clinial Microbiology. Sept, 3361-3365
- 36