



府 食 第 6 4 4 号

平 成 2 6 年 9 月 1 日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

肥料・飼料等専門調査会

座長 津田 修治

微生物・ウイルス専門調査会

座長 岡部 信彦

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

平成25年11月12日付け25消安第3791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）の承認に係る食品健康影響評価のうち、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。

別添

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

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）専門委員名簿.....	5
○要 約.....	6
I. 評価の経緯及び範囲等.....	7
1. 経緯.....	7
2. 評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	7
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	8
1. 有効成分.....	8
2. 効能・効果.....	8
3. 用法・用量等.....	8
4. 開発の経緯等.....	8
5. 有効成分であるガミスロマイシンの名称、構造式等.....	9
(1) 一般名.....	9
(2) 化学名.....	9
(3) 分子式.....	9
(4) 分子量.....	9
(5) 構造式.....	9
(6) 有効成分の系統.....	9
6. 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の販売量.....	10
7. ガミスロマイシンの海外における評価状況等.....	10
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）.....	10
(2) 欧州医薬品審査庁（EMA）.....	12
III. ハザードの特定に関する知見.....	12
1. 牛におけるガミスロマイシンの薬物動態及び残留.....	12
(1) 吸収.....	12
(2) 分布.....	13
(3) 代謝・排泄.....	14
(4) 残留.....	15
2. ガミスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序.....	16
3. ガミスロ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ガミスロマイシンの最小発育阻止濃度（MIC）の分布	17

(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布.....	18
4. マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について..	18
(1) ガミスロマイシンの阻害活性.....	18
(2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序.....	19
(3) 耐性遺伝子及び交差耐性.....	19
(4) 耐性遺伝子の伝達.....	21
5. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性.....	21
(1) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性.....	21
(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度.....	24
6. ハザードの特定に係る検討.....	24
(1) マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質で治療可能な主要感染症.....	24
(2) カンピロバクター感染症.....	26
(3) 常在菌による感染症の検討.....	27
7. ハザードの特定.....	27
IV. 発生評価に関する知見.....	28
1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況.....	28
(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	28
2. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報.....	30
(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序.....	30
(2) ハザードの遺伝学的情報.....	30
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度.....	30
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	31
(5) ガミスロマイシンの耐性選択圧.....	31
V. 暴露評価に関する知見.....	32
1. 牛由来食品の消費量.....	33
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.....	33
(2) 生存能力及び分布状況等.....	33
3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	33
4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性.....	34
5. 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.....	34
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.....	35
(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.....	35
(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.....	36
VI. 影響評価に関する知見.....	36
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

(1) 発生原因及び発生状況	37
(2) 重篤度	37
2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況	37
3. 当該疾病に関する感染症対策の状況	38
4. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）	38
(1) 治療方針及び第一選択薬	38
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	39
VII. 食品健康影響評価	39
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	39
2. 発生評価について	40
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	40
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	40
(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）	41
(4) 発生評価の結果	41
3. 暴露評価について	41
(1) ハザードの生物学的特性	41
(2) ハザードによる食品の汚染状況	42
(3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	42
(4) 暴露評価の結果	42
4. 影響評価について	43
(1) 当該疾病治療における重要度	43
(2) 当該疾病の重篤性	43
(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）	43
(4) 影響評価の結果	43
5. リスクの推定について	43
(1) リスクの推定の考え方	43
(2) リスクの推定の結果	44
6. 食品健康影響評価	45
VIII. その他の考察	46
<別紙 検査値等略称>	47
<参照>	48

〈審議の経緯〉

(一日摂取許容量(ADI)の設定等に係る評価)

- 2013年 11月 12日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請 (25 消安第 3791 号)、関係資料の接受
- 2013年 11月 18日 第 494 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2013年 12月 18日 第 81 回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 3月 18日 第 85 回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 5月 20日 第 514 回食品安全委員会 (報告)
- 2014年 5月 21日 から 6月 19 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 7月 17日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 7月 22日 第 523 回食品安全委員会 (報告)
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

(薬剤耐性菌に係る評価)

- 2013年 11月 27日 関係資料の接受
- 2013年 12月 6日 第 80 回肥料・飼料等/第 47 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)
- 2014年 1月 22日 第 82 回肥料・飼料等/第 48 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)
- 2014年 2月 25日 第 84 回肥料・飼料等/第 49 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)
- 2014年 5月 12日 第 86 回肥料・飼料等/第 50 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)
- 2014年 7月 8日 第 521 回食品安全委員会 (報告)
- 2014年 7月 9日 から 8月 7 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 9月 1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

〈食品安全委員会委員名簿〉

(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

〈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〉

(2013年10月1日から)

肥料・飼料等専門調査会

津田 修治 (座長代理)

荒川 宜親

池 康嘉

今田 千秋

戸塚 恭一

細川 正清

微生物・ウイルス専門調査会

吉川 泰弘 (座長)

甲斐 明美

砂川 富正

田村 豊

豊福 肇

要 約

マクロライド系抗生物質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）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。

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、かつヒトの医療分野において、マクロライド系抗生物質が第一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、暴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るが、国内のJVARMによるモニタリング調査において1999～2013年までは牛由来の *Campylobacter jejuni* についてエリスロマイシン耐性株は分離されず、*Campylobacter coli* についてはエリ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認められていないことから、その程度は低度と考えた。

暴露評価では、ヒトが牛由来食品を介してハザードによる暴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系抗生物質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ヒトがハザードに暴露され、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は否定できないが、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、その充実が望まれる。また、評価対象動物用医薬品の薬事法に基づく再審査時には、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえてリスク評価を実施する必要もあることから、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、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（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)）の薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）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ヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、「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）

2. 評価の対象及びハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

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」が介在する場合のものとした。

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否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る場合がある。

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

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、臨床検査標準協会（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慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されておらず、現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

○ CLSI のブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性物質の血中動態等を考慮し、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準とし

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、今回承認申請されている動物用医薬品（ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤）を牛に使用した結果として選択される薬剤耐性菌のうち、ヒトに対する危害因子となるものをいう。

て設定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合がある。

○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

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

○ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集してMICを測定し、その分布が二峰性を示した場合にその境界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のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSIで規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 有効成分

有効成分はガミスロマイシンである。

本製剤1 mL中にガミスロマイシンが150 mg（力価）含まれている。

2. 効能・効果

有効菌種：*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Mycoplasma bovis*

適応症：牛の細菌性肺炎

3. 用法・用量等

体重1 kg当たりガミスロマイシンとして6.0 mg（力価）を単回頸部皮下注射する（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）。リスク管理機関において、本製剤投与後、食用に供する目的で出荷等を行ってはいならない期間（使用禁止期間）が承認時に設定されることとなっている。

4. 開発の経緯等

ガミスロマイシンは広範囲な抗菌スペクトルを有する15員環マクロライド系抗生物質である。

牛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、2008年に欧州連合（EU）28か国で、2011年に米国で、またオーストラリア、カナダでも牛の細菌性呼吸器疾患を適応症とした製剤が承認されている。ガミスロマイシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

今回の日本における承認申請は、牛用の注射剤としての申請である。

5. 有効成分であるガミスロマイシンの名称、構造式等

(参照 2)

(1) 一般名

和名:ガミスロマイシン

英名: Gamithromycin

(2) 化学名

IUPAC

英名: (2R,3S,4R,5S,8R,10R,11R,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-7-propyl-1-oxa-7-azacyclopentadecan-15-one

CAS No. : 145435-72-9

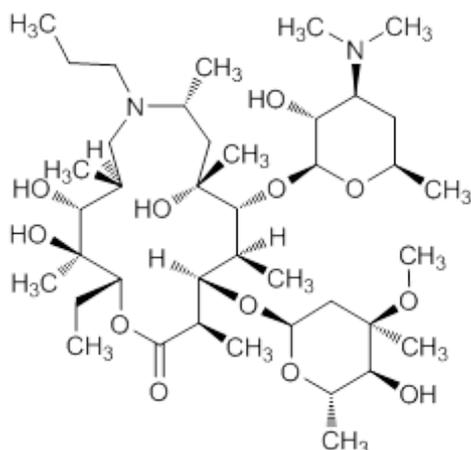
(3) 分子式

$C_{40}H_{76}N_2O_{12}$

(4) 分子量

777.04

(5) 構造式



(6) 有効成分の系統

ガミスロマイシンは、15員環マクロライド系抗生物質である。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 の転位を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害する。

日本でヒト用医薬品として承認されているマクロライド系抗生物質は、アジスロマ

イシシ (15 員環)、クラリスロマイシシ (14 員環)、エリスロマイシシ (14 員環)、ロキシスロマイシシ (14 員環)、ジョサマイシシ (16 員環)、ロキタマイシシ (16 員環) 等がある。

動物用医薬品のマクロライド系抗生物質としては、エリスロマイシシ、ツラスロマイシシ (15 員環)、ジョサマイシシ、スピラマイシシ (16 員環)、タイロシシ (16 員環)、酢酸イソ吉草酸タイロシシ (16 員環)、チルミコシシ (16 員環) 及びミロサマイシシ (16 員環) が承認されている。

マクロライド系抗生物質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タイロシシが指定されている。

6. 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシシ系抗生物質の販売量

ガミスロマイシシは、日本においては未承認のため使用実績に関するデータはない。ガミスロマイシシと交差耐性を示すマクロライド系抗生物質及びリンコマイシシ系抗生物質の販売量は表 1 のとおりである。(参照 3)

表 1 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシシ系抗生物質の推定販売量

動物種	抗生物質	年間推定販売量 (原末換算) (kg)						
		2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
牛	マクロライド系	1,381	1,593	1,611	1,247	1,705	1,649	1,660
豚	マクロライド系	27,545	23,790	23,408	29,671	21,992	31,814	34,325
	リンコマイシシ系	24,619	31,593	35,426	32,289	35,194	36,109	32,835

7. ガミスロマイシシの海外における評価状況等

(1) 米国食品医薬品庁 (FDA)

FDA において、薬剤耐性菌に関する評価はガミスロマイシシと同系統の 15 員環マクロライド系抗生物質であるツラスロマイシシを有効成分とする注射剤の評価 (参照 4) が、承認審査に際して FDA の定めた企業向けガイダンス (参照 5) に基づいて申請企業により実施されているので、この評価結果を参考に記載する。

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シ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。

① 発生評価

ツラスロマイシシ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、伝達性プラスミドなどを介するマクロライド耐性遺伝子の獲得ではなく、染色体 DNA の突然変異によって発生する。

ツラスロマイシシ製剤は、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。

② 暴露評価

暴露評価は、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汚染率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汚染率は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暴露評価は、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汚染率は32%で「High」とされている。しかし、申請企業は豚のと体の汚染率が豚肉におけるカンピロバクター汚染率を代表するものではなく、実際の豚肉の汚染率はと体より低く、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、豚肉の汚染率は、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暴露評価は、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。

③ 影響評価

食品生産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、ヒト用の医薬品としてのマクロライド系抗生物質の使用に関する影響評価は、「Critically important」とされている。

④ リスクの推定

発生、暴露、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、他の評価の結果に係わらずリスクの推定では「High」とされている。

⑤ 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。

(2) 欧州医薬品審査庁 (EMA)

欧州にて 2008 年に製剤が承認された際、EMA から承認申請資料に関するディスカッションペーパーが公表され、申請資料に用いられた各種試験データについて考察されている。その中で、ガミスロマイシンはヒト用医薬品としては用いられていないが、マクロライド系抗生物質は広範に用いられていることから、獣医療でのガミスロマイシンの使用は、医療で用いられているマクロライド系抗生物質耐性と、それらとの交差耐性を選択する可能性があり、ヒト及び動物に用いられているリンコマイシン系抗生物質やストレプトグラミン B と交差耐性を示す可能性についても考察されている。また、常在菌や人獣共通病原菌への耐性の伝達の可能性が指摘されている。(参照 6)

また、公衆衛生に及ぼす耐性菌発現の影響に関して、食用動物に対してマクロライド系抗生物質、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を使用することの見解 (リフレクションペーパー) が公表されている。その中で、動物由来食品は薬剤耐性カンピロバクターを動物からヒトに伝達する可能性があるとされている。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腸管感染症であり、ヒトのカンピロバクター感染症の 90% は *Campylobacter 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系抗生物質が使用される。しかし、マクロライド耐性カンピロバクター感染症において、ヒト医療で治療の失敗例の報告はない。リスク分析によって、豚由来マクロライド耐性 *Campylobacter coli* の感染におけるヒトでのマクロライド系抗生物質の治療効果の減弱のリスクは非常に低く、鶏又は牛由来マクロライド耐性 *C. jejuni* の感染において治療が不適切となるリスクは更に低いとされている。公表されているリスク評価の研究結果の多くにおいては、食用動物に対してマクロライド系抗生物質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 100)

III. ハザードの特定に関する知見

評価指針の第 2 章第 1 に基づき、ガミ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、食品を介してヒト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。

1. 牛におけるガミスロマイシンの薬物動態及び残留

(1) 吸収

牛 (アングス種、去勢雄及び雌、12 か月齢未満、体重 182~260 kg) にガミスロマイシンを単回静脈内投与 (3.0 mg/kg 体重) 及び単回皮下投与 (3.0、6.0、9.0 mg/kg 体重) した後に経時的に血液を採取し、ガミスロマイシンの薬物動態について検討した。血液から遠心分離した血漿試料は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により分析した。

静脈内投与における C_{max} 及び $T_{1/2}$ は、それぞれ 3.14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 44.9 時間であり、投与 9 日後には検出限界未満になった。

皮下投与では、3.0、6.0 及び 9.0 mg (力価) /kg 体重投与における C_{max} は、それぞれ 0.18、0.75 及び 0.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、 T_{max} は、6.0 及び 9.0 mg (力価) /kg 体重の投与でそれぞれ 1 及び 0.69 時間であった。3.0 mg (力価) /kg 体重投与では、 T_{max} の最低値は 15 分、最高値は 6 時間と個体差があった。3.0 及び 6.0 mg (力価) /kg 体重投与では、それぞれ投与 12 日後及び 10 日後に全例で定量限界 (0.002 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満となったが、9.0 mg (力価) /kg 体重投与では、投与 14 日後においても全例から検出 (平均 2.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$) された。(参照 7)

(2) 分布

牛 (4 頭 (雌雄各 2 頭)、6~7 か月齢、約 190~240 kg) に ^3H 標識ガミスロマイシン (標識部位: 6 位) を単回皮下投与 (6.0 mg/kg 体重) し、投与 70 日後までの筋肉、腹部脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、それらに含まれる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法を、未変化体は LC-MS/MS 法を用いた。

表 2 に示すように、総放射活性の組織中濃度は、注射部位 > 肝臓 > 肺 > 腎臓 > 腹部脂肪 = 筋肉の順であった。投与 70 日後までに、雌 1 例の投与部位 1 か所 (0.225 $\mu\text{g}/\text{g}$) を除き、全ての可食組織中の総放射活性が 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満まで減少した。

表 3 に示すように、未変化体の組織中濃度は、注射部位 > 肝臓 > 腎臓 > 腹部脂肪 = 筋肉の順であり、これは総放射活性の結果と同じ順序であった。雌 1 例の投与部位 1 か所 (0.056 $\mu\text{g}/\text{g}$) を除き、投与 70 日後までに、全ての可食組織中の未変化体濃度は 10 ng/g (0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$) 未満まで減少した。

これらの結果から、全ての経時的な測定時点で、注射部位を除き、独立した臓器として、肝臓での総放射活性及び未変化体濃度が最も高いことから、肝臓が集積組織であると考えられた。また、肝臓、注射部位及び腎臓では未変化体が主要残留物であり、かつ、総放射活性に対し同じような比率で消失する傾向であったため、未変化体を本薬剤の体内動態における指標残留物とすることが推奨されている。筋肉においては、総放射活性が定量限界以下となった投与 21 日後を終点と仮定し、総放射活性残留物に対する指標残留物の比率から見かけの消失半減期を算出したところ、6.1~10.4 日であった。(参照 8)

表 2 総放射活性の組織中平均濃度 ($\mu\text{g eq}/\text{g}$)

組織	最終投与後日数		
	21 日	49 日	70 日
肝 臓	2.35	0.307	0.057
肺	0.841	0.090	0.038
腎 臓	0.741	0.051	0.010
筋 肉	0.038	BLOQ	0.004
腹部脂肪	0.043	0.014	BLOQ
注射部位	16.05	0.649	0.080

BLOQ : 定量限界以下

表 3 ³H 標識ガミスロマイシンの組織中平均濃度 (µg eq/g)

組織	最終投与後日数		
	21 日	49 日	70 日
肝 臓	0.499	0.0308	BLOQ
腎 臓	0.350	0.0137	BLOQ
筋 肉	0.0103	BLOQ	BLOQ
腹部脂肪	BLOQ	BLOQ	BLOQ
注射部位	10.364	0.187	0.0215

BLOQ : 定量限界以下

(3) 代謝・排泄

牛 (雌、2 頭、6~7 か月齢、約 190~240 kg) に ³H 標識ガミスロマイシンを単回皮下投与 (6 mg(力価)/kg 体重) して、その代謝と排泄を検討した。表 4 に示すように、³H 標識ガミスロマイシンを投与 70 日後まで測定した結果、尿及び糞中の 70 日間総放射活性回収率は 56.5~76.3%であり、測定された大部分の放射活性が投与後 2 週間以内に回収された (54.3~74.0%)。放射活性の多くは糞中で回収され (42.5~58.5%)、尿中での回収は少なかった (14.0~17.8%)。尿中の主要な放射活性物質は未変化体及び代謝物として加水分解を受けて 13 位クラジノース糖部分が失われた脱クラジノース体であり、糞中では投与総放射活性に対して 10%を超える主要な放射活性物質は検出されなかった。(参照 8、9)

表 4 尿及び糞中の 70 日間総放射活性回収率

個体 No.	No.1652			No.1657		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
放射活性回収率 (%)	14.0	42.5	56.5	17.8	58.5	76.3

また、³H 標識ガミスロマイシン投与後に、肝臓、肺、腎臓及び注射部位筋肉を採取し、それぞれの試料に含まれる代謝物について質量分析を用いて調査した。肝臓での主要な放射活性物質は未変化体、脱クラジノース体及び脱クラジノース体が更に脱アルキル化されたと推定される 2 つの化合物であった。また、その他の成分として、ガミスロマイシンのトランスラクトン誘導体である 13 員環化合物が投与総放射活性に対して 2.69~6.75%認められた。肺、腎臓及び注射部位筋肉では主要な放射活性残留物質は未変化体及び脱クラジノース体であり、その他の成分としては、肝臓でみられた脱クラジノース体が脱アルキル化された 2 つの化合物及びトランスラクトン誘導体が、投与総放射活性に対してそれぞれ 0.56~7.07%及び 1.34~6.75%認められた。(参照 9)

脱クラジノース体は *Fusobacterium* 1 菌株に弱い活性 (MIC : 256 µg/mL) を示し、他のヒトの腸内細菌叢 49 菌株に対して活性を示さなかった。(参照 10)

(4) 残留

国内 2 施設において、牛にガミスロマイシンを単回頸部皮下投与 (6.0 mg(力価)/kg 体重、対照群：無投与) し、経時的 (投与 20、30、40 及び 65 日後) に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位筋肉をそれぞれ採材して、組織中のガミスロマイシンの残留性について検討した。施設 1 (去勢雄牛、投与頭数 16 頭(対照 1 頭)、4 頭/投与群、3~5 か月齢、ホルスタイン種、148~175 kg) の結果を表 5 に示した。肝臓、腎臓及び注射部位筋肉において、投与 40 日後まで全例でガミスロマイシンの残留が認められたが、小腸、脂肪及び筋肉では、投与 30 日後又は 40 日後に全例で定量限界未満となった。施設 2 (去勢雄牛、投与頭数 16 頭(対照 1 頭)、4 頭/投与群、4~6 か月齢、ホルスタイン種、164~203 kg) の結果を表 6 に示した。肝臓、腎臓、小腸及び注射部位筋肉において、投与 40 日後まで全例でガミスロマイシンの残留が認められたが、脂肪及び筋肉では、投与 30 日後又は 40 日後に全例で定量限界未満となった。(参照 11、12)

表 5 施設 1 における牛のガミスロマイシン単回頸部皮下投与後の平均組織中濃度 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)			
	20	30	40	65
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	<0.01~0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.39	0.25	0.13	<0.01~0.06
腎臓	0.29	0.08	0.05	<0.01
小腸	0.06	0.02	<0.01~0.01	<0.01
注射部位 筋肉	10.63	4.26	1.10	0.09

定量限界値 : 0.01 µg/g

表 6 施設 2 における牛のガミスロマイシン単回頸部皮下投与後の平均組織中濃度 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)			
	20	30	40	65
筋肉	<0.01~0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.05	<0.01~0.03	<0.01	<0.01
肝臓	0.37	0.18	0.11	<0.01~0.02
腎臓	0.47	0.17	0.13	<0.01~0.02
小腸	0.10	0.03	0.02	<0.01
注射部位 筋肉	3.46	0.56	0.11	<0.01~0.03

定量限界値 : 0.01 µg/g

2. ガミスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序

ガミスロマイシンの作用機序は他のマクロライド系抗生物質であるツラスロマイシン、エリスロマイシン、チルミコシン及びタイロシンと同様に、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の転位を阻害し、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 13~15)

3. ガミ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

表7及び8に示すように、ガミスロマイシンは種々のグラム陰性菌及び陽性菌に対して、他のマクロライド系抗生物質であるアジスロマイシンやエリスロマイシンと同様に広域な抗菌スペクトルを示す。(参照 16)

表7 グラム陰性菌（施設保存株）に対するガミスロマイシン及び他のマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトル

菌種	菌株名	最小発育阻止濃度(MIC) (µg/mL)		
		ガミスロマイシン	アジスロマイシン	エリスロマイシン
<i>Enterobacter aerogenes</i>	CL4851	2	2	64
<i>Enterobacter aerogenes</i>	CL4854	8	16	>128
<i>Enterobacter cloacae</i>	CL4298	0.5	0.5	16
<i>Escherichia coli</i>	MB2884	1	1	32
<i>Escherichia coli</i>	MB4926	0.125	≤0.06	0.5
<i>Escherichia coli</i>	CL4527	1	1	32
<i>Escherichia coli</i>	AT25922	2	1	32
<i>Haemophilus influenzae</i>	AT43163	1	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	AT49247	1	1	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	AT5363	0.5	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	CL1830	4	8	64
<i>Haemophilus influenzae</i>	CL1835	0.5	0.5	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	CL2544	0.5	0.5	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MB4005	1	1	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CL4829	2	2	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CL4871	4	4	64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CL2411	128	128	>128
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	MB1231	≤0.06	≤0.06	0.125

表 8 グラム陽性菌（施設保存株）に対するガミスロマイシン及び他のマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトル

菌種	菌株名	MIC (µg/mL)		
		ガミスロマイシン	アジスロマイシン	エリスロマイシン
<i>Enterococcus faecalis</i>	MB5407	2	4	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	AT29212	8	32	2
<i>Enterococcus faecium</i>	MB5416	0.125	0.25	0.125
<i>Staphylococcus aureus</i>	MB2865	0.25	0.5	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	AT29213	0.5	1	0.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MB5414	0.25	0.25	0.125
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	MB5412	0.125	0.125	0.125
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CL1343	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CL2883	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	MB2874	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	MB5403	>128	32	>128
<i>Streptococcus pyogenes</i>	MB5406	16	8	16
<i>Streptococcus viridans</i>	CL2943	≤0.06	≤0.06	≤0.06

(2) 家畜の病原菌に対するガミスロマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) の分布

2003年～2004年に米国において細菌性呼吸器疾患に罹患した牛の鼻腔、肺及び気管支から分離、同定した菌株に対するガミスロマイシンの抗菌活性を調査した。*Histophilus somni* 70株に対するMICの分布域は0.12～1 µg/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ0.5及び1 µg/mLを示した。*Mannheimia haemolytica* 142株に対するMIC分布域は0.5～>32 µg/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ1及び2 µg/mLを示した。*Pasteurella multocida* 144株に対するMIC分布域は0.12～>32 µg/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ0.5及び1 µg/mLを示した。*Mycoplasma bovis* 37株に対するMIC分布域は2～4 µg/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀は共に4 µg/mLを示した。以上の結果より、細菌性呼吸器疾患の起原菌となる4菌種に対するガミスロマイシンのMIC₉₀は小さく、全ての菌種が高い感受性を示した。(参照 17)

また、1999年～2007年に米国において細菌性呼吸器疾患に罹患した牛から分離した*P. multocida* 40株及び*M. haemolytica* 29株に対して、ガミスロマイシンのMIC分布域及びマクロライド耐性遺伝子保有について調査した。表9に示すように、耐性遺伝子を保有しない*P. multocida*及び*M. haemolytica*分離株に対するガミスロマイシンのMIC分布域は0.25～0.5 µg/mL及び0.5～1 µg/mLであり、両菌種ともにガミスロマイシンに感受性を示していた。耐性遺伝子 *erm*(42)、*msr*(E)及び*mph*(E)のうち3つの遺伝子全てを保有する*P. multocida*及び*M. haemolytica*分離株に対するガミスロマイシンのMIC分布域はそれぞれ16～64 µg/mL及び32～64 µg/mLであり、保有しない菌種に比べ、共にMICの上昇が認められた。(参照 18)

表 9 細菌性呼吸器疾患から分離した起因菌株に対するガミスロマイシンの MIC 分布域とマクロライド耐性遺伝子の保有

菌種	保有する耐性遺伝子	分離株数	MIC 分布域 (µg/mL)
<i>P. multocida</i>	なし	8	0.25-0.5
	<i>erm</i> (42)+ <i>msr</i> (E)- <i>mph</i> (E)	20	16-64
	<i>erm</i> (42)	10	2-4
	<i>msr</i> (E)- <i>mph</i> (E)	2	32
<i>M. haemolytica</i>	なし	7	0.5-1
	<i>erm</i> (42)+ <i>msr</i> (E)- <i>mph</i> (E)	21	32-64
	<i>erm</i> (42)	1	4

2009 年に国内において細菌性肺炎に罹患した牛の鼻汁から分離した菌株のガミスロマイシン感受性を調査した。*P. multocida* 75 株、*M. haemolytica* 6 株における MIC 分布域はそれぞれ、0.063~>8 及び 1~>2 µg/mL であった。また、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、*P. multocida* では 0.25 及び 4 µg/mL であり、ガミスロマイシンは、*P. multocida* 及び *M. haemolytica* に対し高い抗菌活性を示した。*M. bovis* 40 株では、ガミスロマイシンの MIC 分布域は 16~>128 µg/mL、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 32 µg/mL 及び 128 µg/mL を示した。(参照 19)

(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布

海外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ガミスロマイシンの薬剤感受性試験成績を表 10 に示した。2001 年~2006 年に英国、ドイツ及びデンマークにおいて分離された大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター及び腸球菌の薬剤感受性を調査した結果、ガミスロマイシンに対するカンピロバクターの感受性は、その他の 3 菌種と比較して高かった。(参照 101)

表 10 海外における牛由来の食品媒介性病原菌及び指標細菌に対するガミスロマイシンの MIC 分布域

菌種	株数	MIC (µg/mL)		
		MIC 分布域	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	40	1~>128	8	16
<i>Salmonella</i> spp.	42	4~16	4	16
<i>Campylobacter</i> spp.	37	0.125~0.5	0.25	0.5
<i>Enterococcus</i> spp.	40	0.031~>128	4	>128

4. マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

(1) ガミスロマイシンの阻害活性

マクロライド系抗生物質の作用機序は、細菌リボソームの 50S サブユニットの 23S rRNA にあるドメイン V の 2058 位及び 2059 位のアデニン塩基付近に可逆的に 1 : 1 で結合し、タンパク質合成の延長反応を阻害する。(参照 23) ガミスロマイシンも他のマクロライド系抗生物質と同様の作用機序を持ち、この過程が妨げられると細菌は

感受性を失うと考えられる。

(2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序

マクロライド系抗生物質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 36、37)

- ① 最初の基本的機序は、標的部位の修飾であり、23S rRNA 結合部位の突然変異又は rRNA をメチル化するリボソームメチラーゼをエンコードした *erm* 遺伝子の獲得により修飾は生じる。
- ② 2 番目の基本的機序は、薬物不活性化作用である。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、薬物不活性化作用を引き起こす遺伝子は獲得によるものであり、突然変異によるものではない。
- ③ 3 番目の基本的機序は、薬物の排出である。既存の排出ポンプにおける突然変異、他の微生物からの排出ポンプの獲得又はファシリテータートランスポーターの獲得によって生じる。

(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 11 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 36~41、106)

この中で、マクロライド系抗生物質耐性が問題となるヒトの主要な感染症原因菌はグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus 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。*S. aureus* では *erm(B)*、*erm(A)* 及び *erm(C)* が、*S. pyogenes* では、*erm(B)*、*erm(A)* 及び *mef(A)* が、*S. pneumoniae* では *erm(B)*、*mef(E)* 及び *mef(A)* が、腸球菌では *erm(B)* が一般的でよく解析されている。(参照 109~112) 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、*erm(B)*) (*E. faecalis*) 又は接合転移遺伝子 Tn916 (~18 kb、*tet(M)*) (*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 113~117) *S. pneumoniae* のこのような複合トランスポゾン上には *erm(B)*、*mef(A)*、*mef(E)* 等が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mef(A)* 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、*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* は染色体上に存在することが一般的である。(参照 118~122)

表 11 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	耐性の表現型*			遺伝子	報告された細菌
	リンコサミド	マクロライド	ストレプトグラミン群		
rRNA メチラーゼ**	R	R	R (ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>erm</i>	<i>Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
ATP トランスポーター	S	R	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>msr</i>	<i>Staphylococcus, Enterococcus</i>
	R	S	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	<i>lsa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
主要なファシリテータートランスポーター	S	R	S	<i>mef</i>	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
ホスホリラーゼ	S	R	S	<i>mph</i>	<i>Enterococcus, Pseudomonas Staphylococcus</i>
ヌクレオチジルトランスフェラーゼ	R	S	S	<i>lnu</i>	<i>Staphylococcus Enterococcus faecium</i>
エステラーゼ	—	R	—	<i>ere</i>	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>

* : S=感受性、R=耐性

** : 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で作用し、交差耐性を起こさせる。

— : 参照文献に記載なし

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系抗生物質が用いられる。これらの細菌の主要なマクロライド耐性遺伝子は *erm(42)*、*msr(E)* 及び *mph(E)* 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、*msr(E)* 及び *mph(E)* 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 18)

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系抗生物質の 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、*erm*(42)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、*msr*(E)及び*mph*(E)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系抗生物質の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、マクロライド系抗生物質のチルジピロシン、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 42)

(4) 耐性遺伝子の伝達

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との接合により直接他の菌に伝達することが可能である。

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、*S. pneumoniae* の形質転換、*S. aureus* 及び *S. pyogenes* のフェージによる形質導入等が一般的である。(参照 115、122) 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。腸管常在グラム陰性病原細菌では自然形質転換は稀であるが、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 123) 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。

5. 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) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性

ガミスロマイシンは、動物用医薬品として開発された15員環のマクロライド系抗生物質であり、ヒトには使用されていない。しかしながら、ガミスロマイシンは、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)、ツラスロマイシン(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員環マクロライド系抗生物質であるガミスロマイシンについても、マクロライド系抗生物質間において、交差耐性を示すと考えられる。

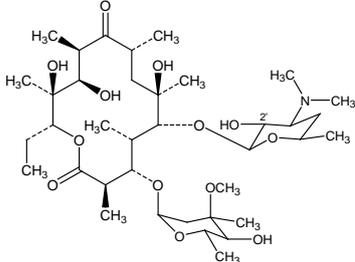
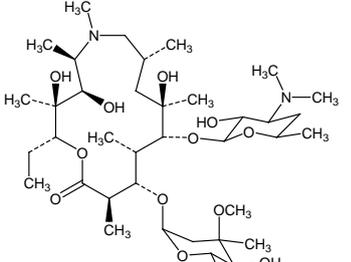
(参照 20~24) 2001年から2003年にかけて欧州で牛から分離された *Enterococcus faecalis* について、ガミスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシン及びリンコマイシンのMICを測定した結果では、9株中3株がガミスロマイシンに耐性を示し、その他のマクロライド、リンコマイシンとの交差耐性が認められている。(参照

102) また、リンコマイシン系抗生物質についても、構造上は違うが、マクロライド系抗生物質と同様に、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は、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が変異する場合があり、遺伝子が変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への暴露により選択される。(参照 20～24)

一方、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系抗生物質と同じであるが、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 2 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。(参照 22、23、25)

クロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライド系抗生物質と同様にリボソームの 50S の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系と異なるため交差耐性は示さない。(参照 26) 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 27) ヒト用医薬品として使用されている、主要なマクロライド系抗生物質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、マクロライド系抗生物質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 12～14 に示した。(参照 15、22、23)

表 12 ヒト用医薬品として使用される主要なマクロライド系抗生物質の概要

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

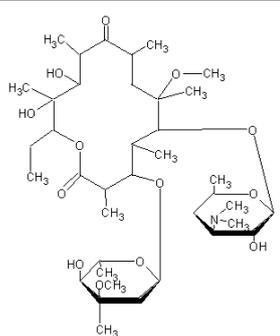
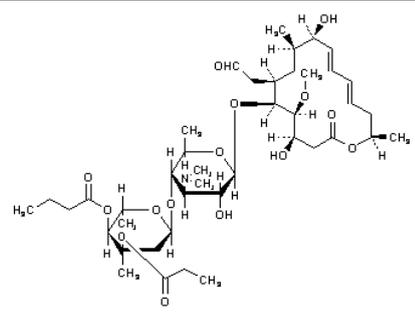
一般名	クラリスロマイシン	ロキタマイシン
構造式		
分子式	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	$C_{42}H_{69}NO_{15}$
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等

表 13 ヒト用医薬品として使用される主要なリンコマイシン系抗生物質の概要

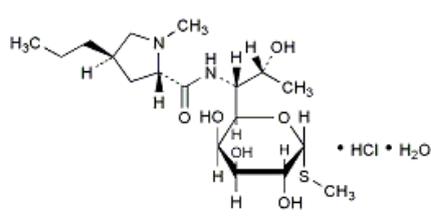
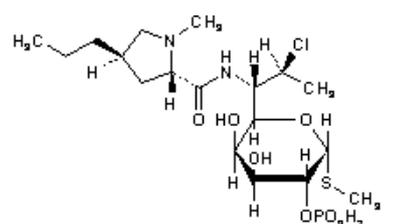
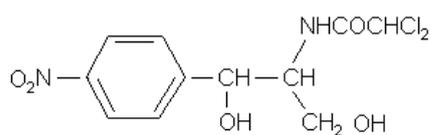
一般名	リンコマイシン (動物用医薬品としても使用)	クリンダマイシン (動物用医薬品(イヌ用のみ)としても使用)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$
適応症	敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎等	敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎等

表 14 ヒト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)、細菌性膣炎、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外耳炎、中耳炎等

(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（2006年4月13日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、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系抗生物質は、「ある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28）

マクロライド系抗生物質は、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いる。

なお、ヒトの臨床現場においては、マクロライド系抗生物質はサルモネラ、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。（参照29～35）

6. ハザードの特定に係る検討

(1) マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質で治療可能な主要感染症

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、マクロライド系抗生物質又はマクロライド系抗生物質と交差耐性が認められる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を抽出し、その概要や発生状況等を表15及び16にまとめた。（参照43、44、107）

これらの感染症のうち、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。

サルモネラ感染症については、サルモネラはマクロライド系抗生物質に対する感受性が比較的低く、ヒトのサルモネラ感染症の治療にマクロライド系抗生物質が用いられていない。

表15 マクロライド系及び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

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
二類	ジフテリア ¹	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2004	0	ペニシリン	本症はジフテリア菌の感染によって生じる上気道粘膜疾患であるが、眼瞼結膜・中耳・陰部・皮膚などが冒されることもある。
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			2009	0		
			2010	0		
	計	0				
四類	レジオネラ	<i>Legionella</i>	2004	161	リファンピシン、フ	本症の起因菌は、土壌細菌とし

	症 ¹	<i>pneumophila</i>	2005	281	ルオロキノロン系	て環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴等の水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加している。
			2006	518		
			2007	668		
			2008	892		
			2009	717		
			2010	751		
			計	3,988		
四類	オウム病 ¹	<i>Chlamydia psittaci</i>	2004	40	テトラサイクリン系、フルオロキノロン系	本症は、病鳥の排泄物からの <i>Chlamydia psittaci</i> の吸入が主体であるが、口移しの給餌等や噛まれて感染することもまれにある。
			2005	34		
			2006	22		
			2007	29		
			2008	9		
			2009	21		
			2010	11		
			計	166		
五類	百日咳 ²	<i>Bordetella pertussis</i>	2004	2,189	-	本症は、特有のけいれん性の咳発作を特徴とする急性気道感染症である。グラム陰性菌である百日咳菌の感染によるが、一部はパラ百日咳菌も原因となる。感染経路は鼻咽頭や気道からの分泌物による飛沫感染及び接触感染である。
			2005	1,358		
			2006	1,504		
			2007	2,932		
			2008	6,753		
			2009	5,208		
			2010	5,388		
			計	25,332		
五類	性器クラミジア感染症 ²	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2004	38,155	テトラサイクリン系、フルオロキノロン系	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。
			2005	35,057		
			2006	32,112		
			2007	29,939		
			2008	28,398		
			2009	26,045		
			2010	26,315		
			計	216,021		
五類	マイコプラズマ肺炎 ²	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2004	6,014	テトラサイクリン系、フルオロキノロン系	本症の原因となる病原体は肺炎マイコプラズマであるが、自己増殖可能な最小の微生物で、生物学的には細菌に分類される。他の細菌と異なり細胞壁を持たないので、多形態性を示し、ペニシリン系、セフェム系などの細胞壁合成阻害の抗菌薬には感受性がない。感染様式は、感染患者からの飛沫感染と接触感染によるが、濃厚接触が必要と考えられており、地域での感染拡大の速度は遅い。
			2005	7,077		
			2006	9,505		
			2007	9,565		
			2008	9,738		
			2009	8,465		
			2010	10,448		
			計	60,812		
五類	A群溶血性レンサ球菌咽頭炎 ²	<i>Streptococcus pyogenes</i>	2004	207,044	ペニシリン系、エリスロマイシン、第一世代セフェム系、クリンダマイシン	本菌は、グラム陽性レンサ球菌で、上気道炎や皮膚感染症などの代表的な原因菌である。時に局所感染症から深部組織への侵襲性感染症によって多彩な臨床症状を引き起こす。主な急性感染症として、急性咽頭炎、
			2005	184,720		
			2006	265,484		
			2007	262,697		
			2008	278,990		
			2009	221,732		

			2010	202,579		膿痂疹等がある。
			計	1,623,246		

*：「感染症発生動向調査」における報告数

1：全数把握

2：定点把握

表 16 マクロライド系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている腸管感染症

疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	食中毒の概要及び背景
カンピロバクター食中毒	<i>Campylobacter</i> spp.	2005	3,439	ホスホマイシン	本症は日本の代表的な食中毒の原因菌である。 <i>C. jejuni</i> の食中毒発生時における原因食品が特定されるのは、少量感染及び潜伏期間が長いこと等から、全体のおよそ3分の1程度である。しかし、患者が1人の事例では、原因食品の特定は極めて困難である。
		2006	2,297		
		2007	2,396		
		2008	3,071		
		2009	2,206		
		2010	2,092		
		2011	2,341		
		計	17,842		

*：「食中毒統計調査（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

（2）カンピロバクター感染症

カンピロバクター感染症は、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている主要な腸管感染症である。2011年には、カンピロバクターを原因とする食中毒は336件発生し、患者数は2,341名と報告されている。

また、ヒトの腸疾患からも、国立感染症研究所感染症疫学センター（IDSC）が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、2000～2009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17に示した。2000～2009年の間に日本国内で1年間に報告された*Campylobacter jejuni*及び*Campylobacter coli*の数は、2000年の798件から2003年の1,291件までの範囲であった。*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10～25%を占めている。日本でヒト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1～8%である。（参照45）

カンピロバクター感染症の治療において、マクロライド系抗生物質の代替治療薬としては、ホスホマイシンがある。

表 17 国内におけるヒト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の件数

	分離株の件数（全体に対する%）									
	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
<i>C. jejuni</i>	737 (93%)	878 (92%)	814 (94%)	1,205 (93%)	1,150 (96%)	1,189 (96%)	995 (93%)	1,039 (95%)	1,119 (92%)	863 (90%)
<i>C. coli</i>	20 (3%)	19 (2%)	13 (1%)	41 (3%)	26 (2%)	30 (2%)	46 (4%)	35 (3%)	67 (6%)	77 (8%)
<i>C. jejuni/coli</i> *	41	62	43	45	17	21	34	19	26	21

	分離株の件数（全体に対する%）									
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の合計	798	959	870	1,291	1,193	1,240	1,075	1,093	1,212	961
腸内細菌分離株 全体**	7,665	8,010	5,913	6,525	5,457	5,041	5,008	5,741	5,022	3,886
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の割合（%）	10.4	12.0	14.7	19.8	21.9	24.6	21.5	19.0	24.1	24.7

* *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

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

（3）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ヒトの常在菌についても、動物にマクロライド系抗生物質が投与された場合、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系抗生物質に対する感受性が比較的 low、ヒトの大腸菌感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。

腸球菌に対してはマクロライド系抗生物質は抗菌活性を示し、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、ヒトの腸球菌感染症においてもマクロライド系抗生物質は治療に用いられていない。

7. 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、ガミ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、ヒト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、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

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、ヒトの医療分野において、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている腸管感染症は、カンピロバクター感染症である。

牛は腸内細菌叢に、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ガミ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ガミ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、サルモネラ及び大腸菌に対しては、ガミスロマイシンの抗菌活性は比較的弱く、これらに起因するヒトの感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。腸球菌に対してはガミスロマイシンは抗菌活性を示し、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、ヒトの腸球菌感染症においてもマクロライド系抗生物質は治療に用いられていない。

カンピロバクターに対してはガミ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、ヒトのカンピロバクター感染症において、マクロライド系抗生物質は第一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系抗生物質であるガミ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、牛が農場から出荷される時点までとする。

1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況

(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARMにおける健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及び肉用鶏）由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999年は全国で、2000年から2007年までは4ブロックに分けて1年に1ブロックずつ調査を行い、4年で全国を調査するという体制（2000～2003年：第1クール、2004～2007年：第2クール）、2008年からは、2ブロックに分けて2年で全国を調査する体制（2008～2009年：第3クール、2010～2011年：第4クール、2012～2013年：第5クール）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。

なお、カンピロバクターについては、2010年からそれまでの寒天平板希釈法から微量液体希釈法に測定方法が変更され、それと共に調査薬剤の一部が変更されている。

1999年から2013年までの間に日本の牛から分離された、*C. jejuni*及び*C. coli*のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンに対する耐性率を表18に、指標細菌である*E. faecalis*及び*Enterococcus faecium*のエリスロマイシン及びリンコマイシンに対する耐性率を表19から表22に示した。牛から分離された主要なカンピロバクターは*C. jejuni*であり、分離された*C. jejuni*においてエリスロマイシン耐性は認められなかったが、*C. coli*では調査した株数は少ないが耐性株が認められた。（参照46、105）

表 18 牛由来カンピロバクターにおけるエリスロマイシン耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
合計	調査菌株数(株)	34	46	33	28	36	37	12	4	27	36	51	54	60	52	75
	耐性率(%)	0.0	6.5	3.0	0	0	0	0	0	0	2.8	0	0	3.3	1.9	0
	MIC 最小値(μg/mL)	0.39	0.78	1	1	0.5	≤0.125	1	0.25	0.25	0.5	0.5	0.25	≤0.125	≤0.125	0.25
	MIC 最大値(μg/mL)	3.13	>200	>512	4	8	4	8	4	4	>512	16	2	>128	>128	4
	ブレイクポイント(μg/mL)	25	25	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
<i>C. jejuni</i>	調査菌株数(株)	34	43	28	26	34	37	12	4	22	33	45	51	51	47	71
	耐性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. coli</i>	調査菌株数(株)	0	3	5	2	2	0	0	0	5	3	6	3	9	5	4
	耐性率(%)	-	100	20.0	0	0	-	-	-	0	33.3	0	0	22.2	20	0

表 19 牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
調査菌株数(株)	19	10	17	6	4	7	7	12	6	10	8	6	8	14	3
耐性率(%)	15.8	30	23.5	16.7	25	0	14.3	0	0	20	0	0	0	0	0
MIC 最小値(μg/mL)	0.2	0.2	1	≤0.125	0.5	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	0.5	0.5	2	0.25	≤0.125	0.5
MIC 最大値(μg/mL)	>100	>100	≥512	≥512	16	2	≥512	4	2	512	4	2	4	2	2
ブレイクポイント(μg/mL)	6.25	6.25	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

表 20 牛由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
調査菌株数(株)	146	42	26	21	17	11	28	23	13	53	24	16	38	44	10
耐性率(%)	4.1	2.4	15.4	9.5	5.9	18.2	7.1	4.3	0	3.8	20.8	43.8	28.9	11.4	30
MIC 最小値(μg/mL)	0.1	0.05	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	1
MIC 最大値(μg/mL)	>100	>100	≥512	≥512	8	16	>512	512	2	16	512	16	>128	>128	8
ブレイクポイント(μg/mL)	100	100	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

表 21 牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるリンコマイシン耐性の状況

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
調査菌株数 (株)	19	10	17	6	4	7	7	12	6	10	8	6	8	14	3
耐性率(%)	-	-	35.3	50	25	0	14.3	0	0	20	0	0	0	0	0
MIC 最小値 (µg/mL)	25	12.5	8	32	16	16	16	16	16	32	32	32	32	8	32
MIC 最大値 (µg/mL)	200	200	≥512	≥512	≥512	32	512	64	64	>512	64	64	64	32	32
ブレイクポイント (µg/mL)	-	-	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128

表 22 牛由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるリンコマイシン耐性の状況

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
調査菌株数 (株)	146	42	26	21	17	11	28	23	13	53	24	16	38	44	10
耐性率(%)	-	-	7.7	38.1	5.9	18.2	10.7	4.3	0	3.8	8.3	6.3	10.5	9.1	0
MIC 最小値 (µg/mL)	0.39	0.39	≤0.125	0.25	0.5	≤0.125	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5
MIC 最大値 (µg/mL)	200	200	256	≥512	128	512	>512	>512	32	256	>512	512	>256	>256	16
ブレイクポイント (µg/mL)	-	-	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128

2. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序

カンピロバクターのマクロライド耐性は、リボソームの突然変異に起因することが多い。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 rDNA の 2,230 位に突然変異が認められた。(参照 47)

(2) ハザードの遺伝学的情報

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。それ以外の機序として、細菌の細胞壁に存在する多剤排出ポンプ (*cmeB* トランスポーター) の制御異常がある。この制御異常は、CmeR リプレッサー結合部位の点突然変異によってリプレッサーが結合できなくなるというものであり、ポンプの活性が上昇した結果 MIC が上昇する。標的部位の修飾に関与する *erm* 遺伝子については、中国で豚から分離された 2 株の *C. coli* がエリスロマイシン高度耐性 (MIC > 128 µg/mL) で、その中の 1 株の解析で *erm(B)* を獲得していることが報告されている。(参照 47~64、106)

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率 (突然変異率) 及び獲得の速度

ガミスロマイシンに対する耐性株出現頻度について、黄色ブドウ球菌及び *Pasteurella haemolytica* (*M. haemolytica*) においてガミスロマイシンの構造ときわめて類似した L-709,480 を用い、また、比較対照薬として、アジスロマイシン及び

イソ-アジスロマイシンを同時に評価した。耐性を生じる自然突然変異が観察された頻度は、3つのマクロライド系抗生物質は全て低く、 $\leq 1.8 \times 10^{-9}$ であった。(参照 65)

(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

カンピロバクターのマクロライド耐性は、主に染色体の突然変異の結果として発現する。マクロライド耐性カンピロバクターが、可動性遺伝子の伝達を通じて *erm* 遺伝子又は排出ポンプ遺伝子を獲得したとの報告はない。カンピロバクターの遺伝子交換機構は自然形質転換が知られている。形質転換によりカンピロバクターが薬剤耐性を獲得する可能性はある。*in vitro*において *C. coli*で23S rRNAのポイントミューテーションが自然形質転換によって伝達されたという報告はあるが、伝達率は七面鳥由来株で 10^{-6} から 10^{-5} 、豚由来株で 10^{-7} 以下となっている。中国の豚由来 *C. coli*の *erm*(B)が *in vitro*で *C. jejuni*標準株に形質転換したとの報告が一例ある。(参照 61、66、67、106)

(5) ガミスロマイシンの耐性選択圧

ガミスロマイシンは、指標細菌である腸球菌に対して抗菌活性を有し、牛にガミスロマイシンを使用した場合に耐性遺伝子を持った腸球菌を選択する可能性がある。しかし、ヒトの腸球菌感染症にマクロライド系又はリンコマイシン系抗生物質が使用されず、腸球菌はハザードとして特定されていない。

マクロライドの薬剤感受性低下のメカニズムとして、ターゲットとなるリボソームのメチル化及び薬剤排出亢進がよく知られている。リボソームのメチル化では、23S rRNAの2058位のアデニン・ジメチル化によって薬剤結合部位が変異し、マクロライド結合能が低下する。この耐性機序は、ガミスロマイシンやアジスロマイシンのような15員環のみならず、14、16員環マクロライドのほとんどに共通することが知られている。また、薬剤排出亢進によるマクロライド系抗生物質の感受性低下では、*mef*(A)遺伝子の関与が知られている。この薬剤排出亢進による薬剤感受性の低下は軽度～中程度であり、14及び15員環マクロライド系抗生物質にみられるが、16員環マクロライド系抗生物質に対しては感受性を示す。(参照 22)

カンピロバクターに対してガミスロマイシンは抗菌活性を有するとともに、カンピロバクター感染症で第一選択薬とされているマクロライド系抗生物質と交差耐性を示すと推定されることから、ガミスロマイシンの耐性選択圧の影響を受ける重要な菌はカンピロバクターである。

ヒトのカンピロバクター感染症ではその多くが治療を必要としない場合が多いが、治療が必要な場合での第一選択薬はマクロライド系抗生物質であり、マクロライド耐性カンピロバクターの出現が危惧される。

ガミスロマイシンは、牛の細菌性呼吸器疾患の治療薬として、2008年以降EU28か国で、また米国では2011年に承認され、使用されてきた。更に、マクロライド系抗生物質も牛に対して国内、EU及び米国で数十年間使用されてきた。

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 68)

1999年に米国の健康な肥育牛から分離されたカンピロバクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性の調査では、*C. jejuni*の分離株の0.5% (2/381株) 及び *C. coli*の分離株の3.0% (2/67株) のみにエリスロマイシン耐性が認められている。(参照 69)

さらに EUにおける2004年から2007年までの牛由来 *C. jejuni*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、0~6.8% (6か国) であった。(参照 70)

国内のJVARMでは、牛由来 *C. jejuni* においてエリスロマイシン耐性は認められていない。しかしながら、牛由来 *C. coli* では、株数は少ないながらエリスロマイシン耐性株が報告されている。(参照 46、126)

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の生存性が著しく低下するという報告がある。(参照 71) 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。また、今回の評価対象動物用医薬品は単回投与の注射剤であるが、生体内薬物動態等を考慮すると、カンピロバクターでマクロライド耐性菌が選択される可能性がある。しかしながら、本剤はその可能性をできるだけ抑制するために、治療を必要とする動物に限定的に使用されるものである。

ガミスロマイシンが牛に使用された場合、ハザード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、ヒト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の耐性率は低いものであった。

中国の報告で、多剤耐性 *C. coli* の高頻度な分離の報告がある。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。(参照 108) エリスロマイシン高度耐性株 (MIC \geq 128 μ g/mL) の中に *erm(B)* を保持している多剤耐性株が1株存在した。その株の解析で、*erm(B)* は染色体上の多剤耐性遺伝子が集積した領域 (multidrug-resistant genomic island: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 (伝達率は不明) されたと報告されている。(参照 106、125)

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る。(参照 108) 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播が起り、耐性菌が選択された可能性が推測され (参照 124)、今後の海外での動向に充分注意を払う必要がある。

V. 暴露評価に関する知見

暴露評価では、評価指針の第2章第2の2に基づき、ヒトがハザードに暴露されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、牛が農場から出荷されてから、ヒト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

牛由来食品の需給の推移は表 23 のとおりである。(参照 104)

表 23 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

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薬剤耐性カンピロバクターについては、当該感受性菌と生物学的特性が異なることにより病原性が高まること等を示すデータは報告されておらず、カンピロバクターの一般的な生物学的特性の概要についてまとめた。

(1) 抵抗性、生残性及び増殖性

カンピロバクターは、増殖に比較的高い温度である 30.5~45°C を必要とし、恒温動物の腸内に近い温度 (37~42°C) で最も良く増殖する。本菌は 30°C 以下では増殖できない。そのため室温 (21°C) では増殖しないが、低温で保存した食品中では生存することが可能である。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 74) *C. jejuni* の生存率は、凍結、加熱、乾燥、pH 5.0 未満又は 9.0 以上、消毒剤及び放射線照射によって低下する。

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 72~78) 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 127、130、131) 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 132)

(2) 生存能力及び分布状況等

C. jejuni 及び *C. coli* は微好気性細菌であり、*in vitro* 培養時 2~10% の CO₂ を添加した低濃度の酸素 (3~15% O₂) を必要とする。

本菌は、増殖のための条件が限定されているにもかかわらず、様々な環境中で 3 か月間、土壌中では 1 か月間生存することができる。(参照 72~76、79、80)

3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

カンピロバクターはヒト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。この菌がヒト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。*C. jejuni* 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 43、72、75)

4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

カンピロバクターの遺伝子交換機構は自然形質転換が知られている。カンピロバクターのマクロライド耐性は染色体上の突然変異の結果として発現するものであり、自然形質転換による伝達の報告はあるが、一般的には可動性遺伝子上の薬剤耐性決定因子によるものではない。(参照 61、66、67) また、*in vitro* で中国の豚由来 *C. coli* の *erm(B)* が *C. jejuni* の標準株に自然形質転換したとの報告は一例あるが(参照 106)、カンピロバクターにおいて、マクロライド耐性遺伝子がヒトの常在菌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ヒト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 24 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 25 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かかる規定が追加され、食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。

表 24 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)

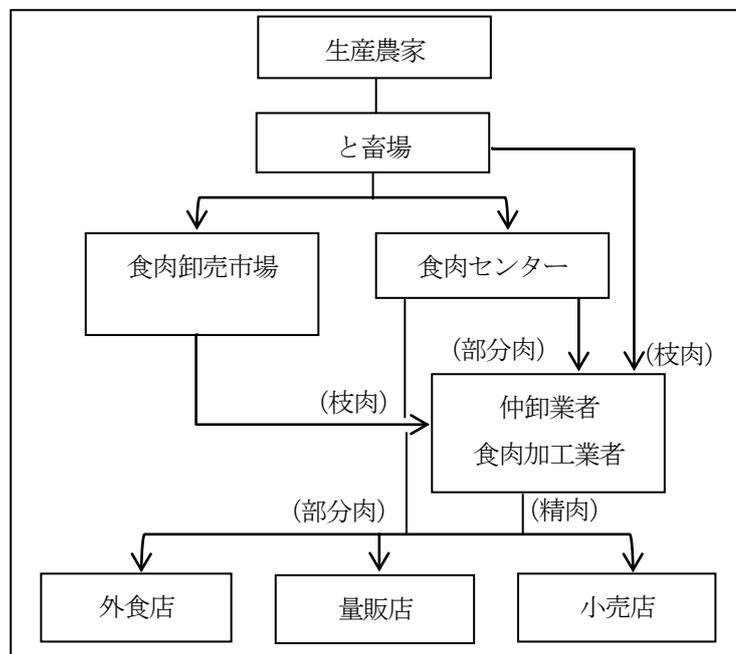
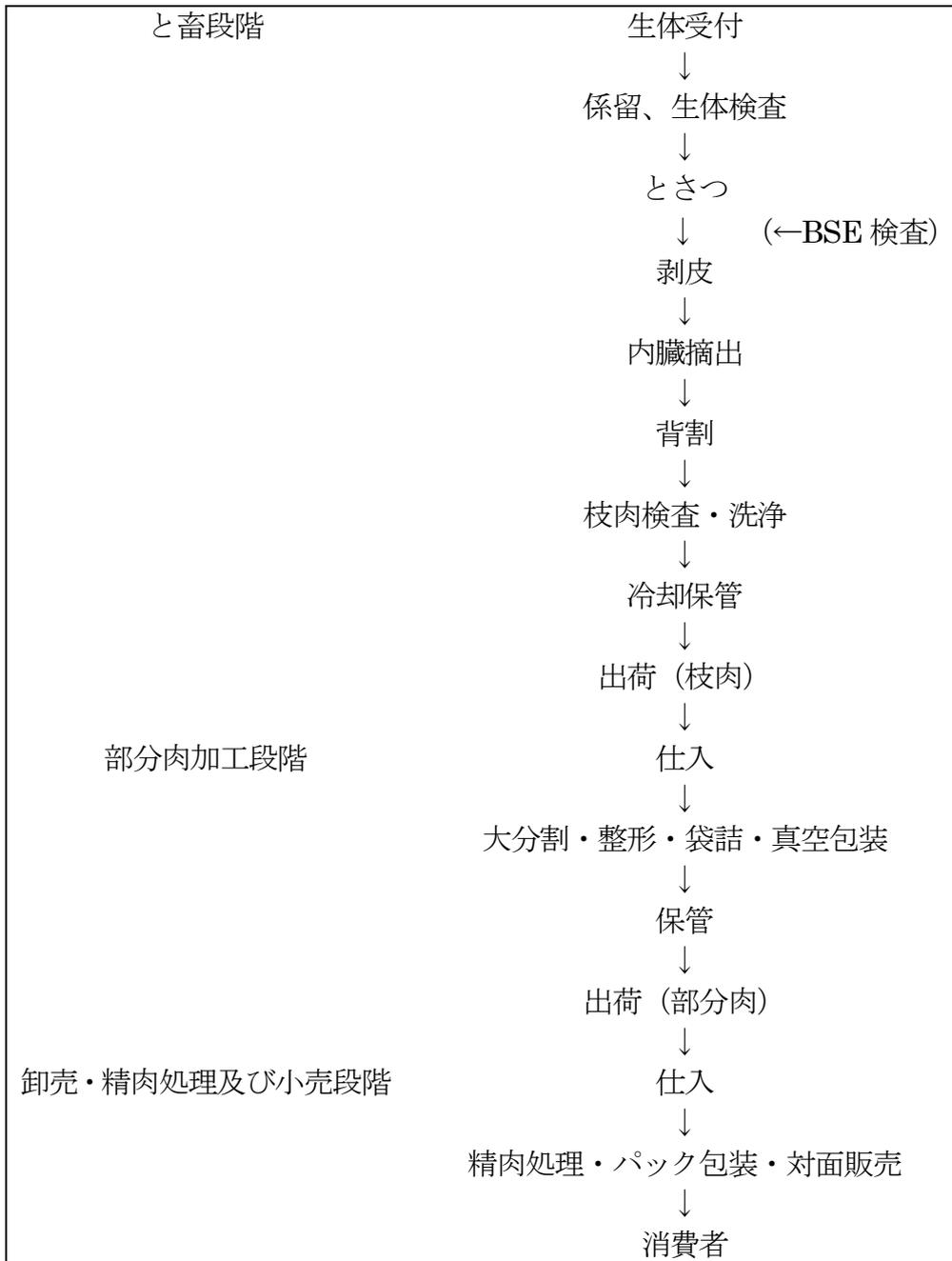


表 25 牛肉の処理工程（一例）



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、牛の肝臓及び胆汁における保菌も報告されている。(参照 81)

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。）による暴露が考えられる。*C. jejuni* は感染力が強く、少量で感染（500～800 個/ヒト）が成立する。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 43、73)

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、肉類等は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 73、74)

(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 82～85)

② 市販牛肉におけるカンピロバクターの陽性率

日本の市販牛肉におけるカンピロバクターの陽性率は0%であるとの研究報告がある。また、米国、オーストラリア及び欧州においても0から3.2%までと低い陽性率となっている。(参照 86～88)

③ 市販牛肝臓におけるカンピロバクターの陽性率

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 89)

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23rRNA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。(参照 126)

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に基づき、本評価書で検討しているハザード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ガミスロマイシン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暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

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暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病は、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

本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が 1～7 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、食中毒事例において原因食品が判明しない率が他の細菌性食中毒より高い傾向がみられる。生肉料理（牛レバー、鶏肉の刺身及びたたき等）や鶏肉調理食品等が発生原因として推定されているが、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。

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、 8×10^2 個で感染が認められたとの報告がある。また、人体投与実験では、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだところ下痢と腹痛を発症したとの一報告もあることから、 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 107、128、129）しかし、本菌は空気、乾燥及び熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗い、食材の十分な加熱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、生肉の喫食を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。

本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒であり、2005～2011 年の 7 年間で約 18,000 人の患者数が報告されている。（参照 44）近年、学校等での大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は 5～6 月に多く、7～8 月はやや減少、9～10 月に増加する傾向となっている。（参照 43、107）

(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少なくない。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 43、107）

2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

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 90)

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系抗生物質に対して高感受性であると報告されている。(参照 91)

1979～1990 年及び 1990～2001 年の 2 期間に実施した調査結果では、ヒトからの *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 92)

2001～2003 年の調査によるとヒト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 78)

ヒト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 94)

2005～2008 年に国内で発生した集団及び散発のカンピロバクター腸炎から分離された菌株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 *C. jejuni* で 0.7%と非常に低かったが、テトラサイクリン耐性は 35%、フルオロキノロン耐性の割合は 33%であることが報告されている。これに対し *C. coli* ではエリスロマイシン耐性率は 21%と高く、テトラサイクリン耐性は 75%、フルオロキノロン耐性の割合は 63%であることが報告されている。(参照 99)

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 43)

4. ハザードの暴露によるヒト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などを呈した患者では、対症療法と共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、第一選択薬としては、マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、ロキタマイシン）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 95、96)

(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、マクロライド系抗生物質は第一選択薬の一つである。ヒト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、国内外で長年にわたり低い値で安定している。(参照 72、97、98)

カンピロバクター感染症の治療における、マクロライド系抗生物質の代替薬として、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 72、91、92、94)

VII. 食品健康影響評価

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

評価指針 (参照 1) 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、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

各評価に当たっては、原則として、表 26 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

表 26 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 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 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」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。
		「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。
		「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。

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ことから、牛にガミスロマイシンが投与された場合にマクロライド系抗生物質耐性 *C. jejuni* が選択される可能性は低いと考えられる。しかし、マクロライド系抗生物質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. coli* で耐性が報告されている。

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る。ただし、マクロライド耐性カンピロバクターが可動性遺伝子の伝達を通じて *erm* 遺伝子を獲得したとの報告はない。*erm* 遺伝子を保有するカンピロバクターの報告は極めて稀であるが、中国で豚由来 *C. coli* の保有する *erm(B)* が、*C. jejuni* 標準株に *in vitro* で MDRGI 領域とともに自然形質転換されたとの報告が一例ある。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播が起こり、耐性菌が選択された可能性が推測される（懸念は中程度）。

(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

JVARM の調査結果において、肥育牛から分離された *C. jejuni* におけるエリスロマ

イシンの耐性は認められていない。また、*C. coli*では、株数は少ないながらエリ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ガミ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ることとなる。また、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。さらに、本製剤については、フルオロキノロン製剤と同様に、適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等のリスク管理措置が講じられるものと考えられる。

したがって、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 27 に示した。

本製剤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、1999～2013年の国内の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分離されておらず、*C. coli*においてはエリ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認められていない。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。

以上より、発生評価としては低度と考えられた。

ただし、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り、発生リスクに影響を与える可能性もあることから、それに関する情報収集は重要であると考えられる。

表 27 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. 暴露評価について

（1）ハザードの生物学的特性

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、

ヒトが食品を介してハザードに暴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については、比較的高い温度で増殖するが、包装形態及び保存期間により菌数が減少することの知見があることから、鶏肉と比較して保存期間の長い牛肉の場合、輸送中又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下では条件等によっては徐々に死滅し、保存期間が長期間に及ぶ場合には検出できなくなることも考えられる。カンピロバクターにおいて、*erm(B)*を保有しているという報告は極めて稀であり、マクロライド耐性遺伝子がヒトの病原菌に伝達される可能性は低いと考える（懸念は小さい）。

(2) ハザードによる食品の汚染状況

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更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ていない。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、耐性率は非常に低い（懸念は小さい）。

(3) 暴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、牛肝臓の加熱義務化及び牛生食肉の規格基準の設定により、リスクはさらに低くなったと考えられる（懸念は小さい）。

(4) 暴露評価の結果

暴露評価の結果を表 28 に示した。

ヒトが牛由来食品を介してハザードによる暴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、暴露の程度は無視できる程度と考えた。

ただし、ハザードを含む当該細菌において、マクロライド耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに関する情報収集は重要であると考えた。

表 28 暴露評価の内容

区分	評価項目	評価結果	
暴露評価		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

ガミスロマシンは、15員環マクロライド系抗生物質であり、ヒト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。また、マクロライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症に対して第一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、症状が重篤化する可能性が大きいとはいえないと考えた（懸念は中程度）。

(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）

医療分野におけるカンピロバクターのマクロライド系抗生物質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ている。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た（懸念は小さい）。

(4) 影響評価の結果

影響評価の結果を表 29 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系抗生物質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た。

表 29 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	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい

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ら、ハザードのリスクを推定した。

リスクの推定に当たっては、原則として、表 30 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

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

等にあつては、表 30 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。

表 30 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。

(2) リスクの推定の結果

カンピロバクターについては、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が選択される可能性がある。1999～2013 年の国内の JVARM によるモニタリング調査において、牛からヒト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* が主に分離されるが、牛由来 *C. jejuni* ではマクロライド耐性は認められていない。また 2013 年度の調査において *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性株が分離されたが、耐性率は非常に低かった (2%) ことから、発生評価は「低度」と判断した。

暴露評価としては、ハザードが食品を介してヒトへ暴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等から、「無視できる程度」と判断した。

影響評価としては、ガミスロマイシンがヒト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 員環マクロライド系抗生物質であること、マクロライド系抗生物質はカンピロバクター感染症に対する第一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系抗生物質の耐性率は比較的強く抑えられていること等から、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 31)。

表 31 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暴露評価 (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

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ヒトがハザードに暴露され、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は否定できないが、リスクの程度は低度である。
- (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、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む新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

VIII. その他の考察

今回の評価結果においては、リスクの程度は低度とされたが、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・情報を収集した上で随時検証を行い、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。

併せて、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 103）の「VIII. その他の考察」の内容のとおり、その充実が望まれる。

本評価対象動物用医薬品の薬事法に基づく再審査時には、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえてリスク評価を実施する必要もあることから、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、改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
C_{max}	血（漿）中最高濃度
CLSI	臨床検査標準協会
EMA	欧州医薬品審査庁
EU	欧州連合
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）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
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
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間

<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.
2. Meiji Seika ファルマ株式会社. ザクトラン概要書. (未公表)
3. 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). 平成 17 年 - 平成 23 年.
4. 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.
5. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. 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.
6. EMEA. Scientific discussion. 2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussions/veterinary/000129/WC500068716.pdf
7. Evaluation of the pharmacokinetic profile of ML-1,709,460 in plasma from cattle treated with a single intravenous dose (3 mg/kg) or a single subcutaneous dose at 3, 6, or 9 mg/kg of ML-1,709,460. Study Number PR&D 0099101. 2005. (未公表)
8. Distribution and excretion of total residues after the subcutaneous dosing with [³H]ML-1,709,460. Study Number PR&D 0078101. 2004. (未公表)
9. Metabolite profile of [³H]ML-1,709,460 in selected cattle tissue samples from PR&D 0078101., Meril Study Number PR&D 0078501. 2004. (未公表)
10. Activity of ML-1,853,004-000P against 50 bacterial strains of human gut origin: determination of minimum inhibitory concentration (MIC). PR&D Study Number 0071001. 2002. (未公表)
11. ME4132 (ガミスロマイシン製剤) の牛における残留試験 (I). 試験番号 09-022-I. 2010. (未公表)
12. ME4132 (ガミスロマイシン製剤) の牛における残留試験 (II). 試験番号 09-022-II. 2010. (未公表)
13. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39:577-585.
14. 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.
15. Yao JDC, Moellering RC Jr. Chapter 116. Antibacterial agents. In: *Manual of Clinical Microbiology* 7th ed. editors Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Washington DC. ASM Press. 1999;1474-1504.
16. Microbiology safety expert report for GAMITHROMYCIN MERIAL 150mg/ml solution for injection. MB Consult Limited. 2007. (未公表)

17. Determination of susceptibility of bovine bacterial isolates from field outbreaks of BRD to ML-1,709,460 by MIC testing. Study Number PR&D 0118601. 2007. (未公表)
18. 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.
19. ME4132 の牛細菌性肺炎に対する有効性と安全性を検討する野外臨床試験における生体サンプルからの菌の分離・同定及び薬剤感受性試験. 試験番号 09-012. 2011. (未公表)
20. 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.
21. Norcia LJJ, 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. *Journal of Antibiotics*. 2004;57:280-288.
22. 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. *Japanese Journal of Antibiotics*. 2004;57:425-437.
23. 明石敏. マクロライド系抗菌薬を中心に. *日本薬理学雑誌*. 2007;130:294-298.
24. 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. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2006;68:1109-1111.
25. 井上松久, 賀来満夫, 西野武志, 平瀧洋一, 河野茂. 新規ケトライド系抗菌薬の細菌学的検討: Telithromycin を中心に. *日本化学療法学会雑誌*. 2003;51:278-288.
26. 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. 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.
27. 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. 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.
28. 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 年 (2014 年 3 月改正) .
29. Goodchild C, Dove B, Riley D, Morris AJ. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. *New Zealand Medical Journal*. 2001;114:560-561.
30. Nachamkin I, Ung H, Li M. Increasing fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. *Emerging Infectious Diseases*. 2002;8:1501-1503.
31. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(Suppl 3):S131-134.
32. Haranaga S, Tateyama M, Higa F, Miyagi K, Akamine M, Azuma M, et al.

- Intravenous ciprofloxacin versus erythromycin in the treatment of *Legionella pneumoniae*. Internal Medicine. 2007;46:353-357.
33. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. Journal of Pediatrics. 1996;129:761-764.
 34. 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.
 35. 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. Japanese Journal of Antibiotics. 2006;59:35-40.
 36. 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.
 37. Roberts MC. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin, trimethoprim, and sulfonamide drug classes. Molecular Biotechnology. 2002; 20:261-283.
 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. 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.
 43. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症の話.
http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k05/k05_19/k05_19.html
 44. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 年別一覧表. IDWR (感染症発生動向調査週報) . <http://idsc.nih.gov/idwr/ydata/report-Ja.html>
 45. 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.
 46. 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 23 年度.

47. Jensen LB, Aarestrup FM. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45:371-372.
48. Yan W, Taylor DE. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991; 35:1989-1996.
49. Pumbwe L, Piddock LJV. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. *FEMS Microbiology Letters*. 2002;206:185-189.
50. 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 Antimicrobial Agents*. 2003; 22:237-241.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Lin J, Michel LO, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:2124-2131.
57. Mamelli L, Prouzet-Mauléon V, Pagès JM, 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.
58. 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.

59. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58:243-255.
60. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *ddl1* with 90-bp repeat sequences located on the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance*. 2000;6:91-98.
61. 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.
62. 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.
63. Ekkapobytin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from swine. *International Journal Food Microbiology*. 2008;128:325-328.
64. 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.
65. Frequency of spontaneous resistance to L-709,480, azithromycin and iso-azithromycin in *Staphylococcus aureus* ATCC29213 and *Pasteurella hemolytica* MB5200: Memorandum, Merk, 1997. (未公表)
66. 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.
67. 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.
68. Belanger AE, Shryock TR. Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the matter. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60:715-723.
69. 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.
70. EFSA. The community summary report on antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004-2007.
71. 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.
72. Altekruuse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - an emerging foodborne pathogen. *Emerging Infectious Diseases*. 1999; 5:28-35.

73. 伊藤武. カンピロバクター食中毒. ー現状と対策ー. 月刊フードケミカル. 2000;6: 27-32.
74. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005;51:45-52.
75. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope. *Campylobacter jejuni*. Letters Applied Microbiology. 2005; 41:297-302.
76. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002.
77. Stern NJ, Kazmi SU. Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. In: Foodborne Bacterial Pathogens. Editor(s). Doyle MP. New York. Marcel Dekker Inc. 1989; 71-110.
78. FDA. Center for Food Safety & Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*. In: The “Bad Bug Book”. Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. 1992.
79. Lake R, Hudson A, Cressey P, Gilbert S. Risk Profile: *Campylobacter jejuni/coli* in poultry (whole and pieces). Institute of Environmental Science & Research Limited. 2007.
80. Nicholson FA, Groves SJ, Chambers BJ. Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. Bioresource Technology. 2005;96:135-143.
81. 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安全総合研究事業 平成 13 年度総括研究報告書.
82. 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.
83. 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.
84. 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. Journal of Veterinary Medicine B Infectious Diseases and Veterinary Public Health. 2004;51:28-33.
85. 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.
86. 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. 日本獣医師会雑誌. 2004; 57:393-397.
87. 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. 1991; 13:41-46.

88. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with *Campylobacter jejuni* in Saitama, Japan. *International Journal of Food Microbiology*. 1999;47:211-219.
89. 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. *北海道獣医師会雑誌*. 2012; 56: 436.
90. 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: -1996~2000における感染性腸炎研究会の調査成績より-. *感染症学雑誌*. 2002;76:355-368.
91. 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 -特に、ニューキノロン剤使用後の耐性菌発現例に関する-. *感染症学雑誌*. 1992;66:923-929.
92. Niwa H, Asai Y, Yamai S, Itoh K. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolates in Japan. *Veterinary Record*. 2004;155:395-396.
93. 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.
94. 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;16:5-9.
95. 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.
96. 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. 抗菌薬使用のガイドライン. 2005;129-133.
97. 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.
98. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, Tauxe RV, Rossiter SP, Friedman CR, et al. Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10:1102-1109.
99. IASR. 感染症情報センター病原微生物検出情報. 2010;131:1-3.
<http://idsc.nih.gov/iasr/31/359/tpc359-j.html>
100. European Medicines Agency; 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, November 14, 2011.
101. Minimum inhibitory concentration (MIC) of ML-1,709,460 against potential food borne pathogens and commensal organisms of gastrointestinal tract., Meril Study Number PR&D 0122701, December 15, 2006. (未公表)
102. Comparative antibacterial activity of ML-1,709,460 and 10 other antimicrobial agents against bovine enteric bacteria: determination of minimum inhibitory concentration (MIC), Meril Study Number PR&D 0122501, December 15, 2006. (未公表)
103. 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. 2012.

- 104.農林水産省. 食料需給表 平成 24 年度. 平成 25 年 8 月.
- 105.Haruna M, Sasaki Y, Murakami M, Mori T, Asai T, Ito K, Yamada Y. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from beef cattle and pigs in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2013;75:625-628.
- 106.Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z et. al. Report of ribosomal RNA methylase gene *erm(B)* in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 (in press)
- 107.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. 2006.
- 108.Qin S, Wu C, Wanga Y, Jeonb B, Shenc Z, Wanga 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.
- 109.Roberts MC, Sutcliffe J, Couvalin 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.
- 110.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.
- 111.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.
- 112.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
- 113.Tomich P, An F, Clewell DB. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis*. *Journal of Bacteriology*. 1980.;141:1366-1374.
- 114.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.
- 115.Clewell, DB. Movable genetic elements and antibiotic resistance in *Enterococci*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1990;9:90-102.
- 116.Franke, AE, and Clewell DB. Evidence for a chromo-some-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.
- 117.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.
- 118.Varaldo PE, Montanari MP, Giovanetti E. Genetic elements responsible for

- erythromycin resistance in *Streptococci*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53:343-353.
119. 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.
120. Li Y, Tomita H, Lv Y, Liu J, Xue F, Zheng B, Ike Y. 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.
121. Banks DJ, Porcella SF, Barbian KD, Martin JM, and Musser JM. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. *Journal of Infectious Diseases*. 2003.;188:1898-1908.
122. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo PE. Prophage association of *mef* (A) elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. 2005. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55:445-451.
123. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. *Journal of Bacteriology*. 1990.;172:949-955.
124. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. 2001; *Lancet Infectious Diseases* 1:101-114.
125. Qin S, Wang Y, Zhang Q. Identification of a novel genomic island conferring resistance to multiple aminoglycoside antibiotics in *Campylobacter coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56:5332-5339.
126. 内閣府食品安全委員会 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.
127. 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.
128. Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *The Journal of Infectious Diseases*. 1988;157(3):472-479.
129. Robinson DA, Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. *British Medical Journal*. 1981;282:1584.
130. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. *Applied Environmental Microbiology*. 1982;44:259-263
131. Hanninen ML, 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.

132. 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.

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に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 26 年 7 月 9 日～平成 26 年 8 月 7 日
2. 提出方法 郵送、インターネット、ファックス
3. 提出状況 1 通
4. 意見・情報の概要及び肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会の回答

	意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>意見:当該薬剤は現場では牛の諸肺炎に対し単回投与するよりも連投するでしょう。従いまして、単回投与のADMEあるいは組織濃度量あるいは牛や豚における残留濃度などのデータに基づいて連投時の諸情報をシミュレーションし、連投時の値を予測するのが科学的と考えます。</p> <p>意見:このデータに基づいて、現場における屠畜牛の可食部の残留量を予測し、かつ現場における残留量から、人への無差別曝露における本剤のリスクは極めて少ないと記載すべきと考えます。</p>	<p>本評価は、当該製剤を牛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あるいは喪失する可能性及びその程度（いわゆる薬剤耐性菌の食品健康影響）について評価したものです。</p> <p>なお、御意見の薬剤残留に関しては、本評価とは別に、食品安全委員会において、当該製剤の有効成分であるガミスロマイシンの一日摂取許容量（ADI）を 0.01 mg/kg 体重/日と設定しています（平成 26 年 7 月 22 日付け府食第 559 号）。</p> <p>今後、厚生労働省において、上記の ADI に基づいた最大残留基準値（MRL）が設定される予定であり、適切に MRL が設定され、リスク管理が行われれば、ヒトへの安全性は担保されると考えます。</p> <p>御意見は、リスク管理に関係すると考えられることから、厚生労働省及び農林水産省にも伝えます。</p>

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）に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 528 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 521 回会合資料 (変更前)
P5 L↓13	1991年～2013 <u>年</u>	1999年～2011 <u>年</u>
P9 L↑2	転位	転移
P10 L↓6	ミロサマイシン <u>(16員環)</u>	ミロサマイシン
P10 L↓10	タイロシン	タイロシン <u>(16員環)</u>
P13 L↓13	ガミスロマイシンを単回皮下投与 <u>(6 mg(力価)/kg 体重) して、</u>	ガミスロマイシンを <u>6 mg/kg を単回皮下投与して、</u>
P28 L↑7	1991年～2013 <u>年</u>	1999年～2011 <u>年</u>
P41 L↓19	1991年～2013 <u>年</u>	1999年～2011 <u>年</u>
P44 L↑16	1991年～2013 <u>年</u>	1999年～2011 <u>年</u>

※修正箇所は、第 528 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L↓ ; 当該ページの上から数えた行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数