

(案)

ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤  
(ザクトラン メリアル) の承認に係る薬剤耐性菌に  
関する食品健康影響評価

2016 年月

食品安全委員会  
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

## 目次

|                                                   | 頁  |
|---------------------------------------------------|----|
| 〈審議の経緯〉 .....                                     | 4  |
| 〈食品安全委員会委員名簿〉 .....                               | 4  |
| 〈食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ 専門委員名簿〉 .....          | 4  |
| 要 約 .....                                         | 5  |
| <br>                                              |    |
| I. 評価の経緯及び範囲等 .....                               | 6  |
| 1. 経緯 .....                                       | 6  |
| 3. 評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方 .....                  | 6  |
| <br>                                              |    |
| II. 評価対象動物用医薬品の概要 .....                           | 7  |
| 1. 有効成分 .....                                     | 7  |
| 2. 効能・効果 .....                                    | 7  |
| 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 .....                  | 8  |
| (1) 一般名 .....                                     | 8  |
| (2) 化学名 .....                                     | 8  |
| (3) 分子式 .....                                     | 8  |
| (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) 欧州医薬品庁 (EMA) .....                            | 12 |
| (3) 豪州 .....                                      | 13 |
| <br>                                              |    |
| III. ハザードの特定に関する知見 .....                          | 13 |
| 1. 豚 における ガ ミ ス ロ マ イ シ ン の 薬 物 動 態 及 び 残 留 ..... | 13 |
| (1) 薬物動態試験 (吸収) .....                             | 13 |
| (2) 薬物動態試験 (分布、代謝、排泄) .....                       | 14 |
| (3) 薬物動態試験 (分布) .....                             | 16 |
| (4) 代謝試験 .....                                    | 16 |
| (5) タンパク結合試験 .....                                | 17 |
| (6) 残留 .....                                      | 17 |
| 2. ガミスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序 .....                    | 18 |
| 3. ガミスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布 .....                  | 18 |

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| (1) 抗菌スペクトル.....                               | 18 |
| (2) 家畜の病原菌に対するガミスロマイシンの MIC の分布.....           | 20 |
| (3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布 .....           | 21 |
| 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 .       | 22 |
| (1) ガミスロマイシンの阻害活性.....                         | 22 |
| (2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序.....               | 22 |
| (3) 耐性遺伝子及び交差耐性.....                           | 23 |
| (4) 耐性遺伝子の伝達 .....                             | 25 |
| 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.....               | 25 |
| (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 .....         | 25 |
| (2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度.....               | 28 |
| 6. ハザードの特定に係る検討 .....                          | 28 |
| (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 ..... | 28 |
| (2) カンピロバクター感染症.....                           | 29 |
| (3) 常在菌による感染症の検討 .....                         | 29 |
| 7. ハザードの特定.....                                | 30 |
| IV. 発生評価に関する知見.....                            | 30 |
| 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 .....              | 31 |
| (1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....                   | 31 |
| 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.....             | 33 |
| (1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序 .....               | 33 |
| (2) ハザードの遺伝学的情報.....                           | 33 |
| (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.....         | 34 |
| (4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性 .....                 | 35 |
| (5) ガミスロマイシンの耐性選択圧 .....                       | 35 |
| V. 暴露評価に関する知見.....                             | 38 |
| 1. 豚由来食品の消費量.....                              | 38 |
| 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性 .....                  | 38 |
| (1) 抵抗性、生残性及び増殖性.....                          | 39 |
| (2) 生存能力及び分布状況等.....                           | 39 |
| 3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....                     | 40 |
| 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 .....          | 40 |
| 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 .....        | 40 |
| 6. 豚由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況.....              | 42 |
| (1) 豚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 .....     | 42 |
| (2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況 .....       | 43 |

|                   |    |
|-------------------|----|
| ＜別紙 検査値等略称＞ ..... | 45 |
| ＜参照＞ .....        | 46 |

### 〈審議の経緯〉

2016年 10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（28 消安第 2804 号）、関係資料の接受  
2016年 10月 18日 第 626 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2016年 12月 5日 第 8 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

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

### 〈食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ 専門委員名簿〉

|            |       |
|------------|-------|
| 吉川 泰弘（座長）  |       |
| 田村 豊（座長代理） |       |
| 浅井 鉄夫      | 佐々木一昭 |
| 荒川 宜親      | 菅井 基行 |
| 今田 千秋      | 砂川 富正 |
| 植田富貴子      | 戸塚 恭一 |
| 甲斐 明美      | 豊福 肇  |

### 〈食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第 8 回）専門参考人名簿〉

池 康嘉

## 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豚の注射剤（ザクトラン メリアル）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」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

[以下調査会終了後適宜作成]

## 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豚の注射剤（ザクトラン メリアル））の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく承認に係る食品健康影響評価のうち、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、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」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、評価を行ったものである。[\(参照 1\)](#) [食安委\_評価指針\_2004]

#### 【植田先生コメント】

「参照」のフォントがこの形になっているのが以下多数あります

#### ←【事務局より】

評価書内の全ての参照番号のフォント等書式を修正しました。書式の変更については、変更履歴の記録を残していません。

マクロライド系抗菌性物質~~ガミスロマイシン~~を有効成分とする動物用医薬品の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、2014 年に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）の食品健康影響評価を行った植田先生ご修文。また、ガミスロマイシンと同系統の 15 員環マクロライド系抗生物質であるツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）及び牛の注射剤（ドラクシン C）について、それぞれ 2012 年及び 2015 年に食品健康影響評価を行った。今回の評価においては、基本的にこれらの評価書における構成に沿って、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤についての知見に基づき本評価書を作成した。（参照 2-~~3~~）~~(参照 3)~~~~(参照 4)~~ [食安委\_牛ガミスロマイシン耐性菌評価書\_2014] [食安委\_豚ツラスロマイシン耐性菌評価書\_2012] [食安委\_牛ツラスロマイシン耐性菌評価書\_2015]

### 2-3. 評価の対象及びハザード<sup>1</sup>である薬剤耐性菌の考え方

評価対象動物用医薬品は、豚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「豚由来の畜産食品」が介在する場合とした。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。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「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、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、各種の知見によって、薬剤耐性率の

<sup>1</sup> 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、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）を豚に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

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、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、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、現時点での薬剤低感受性に関する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。

#### ① CLSI におけるブレイクポイント

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濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリに分類されている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであるため、日本国内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。

#### ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

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ける各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

#### ③ 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ピークの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

(参照 5) [メリアル\_ザクトラン概要書]

### 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*~~、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Pasteurella multocida*、*Mycoplasma hyopneumoniae*spp.

適応症：豚の細菌性肺炎



### 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) を単回頸部筋肉内注射する。

### 4. 開発の経緯等

本製剤の主剤である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。

豚及び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た。本製剤は、既に海外において、牛の細菌性呼吸器複合感染症 (Bovine Respiratory Disease : BRD) を適応症として承認されている製剤であり(参照 5) [メリアル\_ザクトラン概要書]、更さらに EU では、適応症として豚の細菌性呼吸器複合感染症 (Swine Respiratory Disease : SRD) も承認されている。(参照 5-1) [EMA\_2016\_Zactran]

国内においては、2010 年に牛 (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。) の細菌性肺炎を適応症とする注射剤の申請が行われ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会及び食品安全委員会で審査を終了している (2016 年 12 月現在)。(参照 2, 5) [食安委\_牛ガミスロマイシン耐性菌評価書\_2014] [メリアル\_ザクトラン概要書]

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。

今般、メリアル・ジャパン株式会社から今回、豚の細菌性肺炎を適応症としたガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本剤を承認することについて食品健康影響評価が要請された。

### 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 5) [メリアル\_ザクトラン概要書]

#### (1) 一般名

和名: ガミスロマイシン

英名: Gamithromycin

#### (2) 化学名

IUPAC ;

英名 : (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-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)

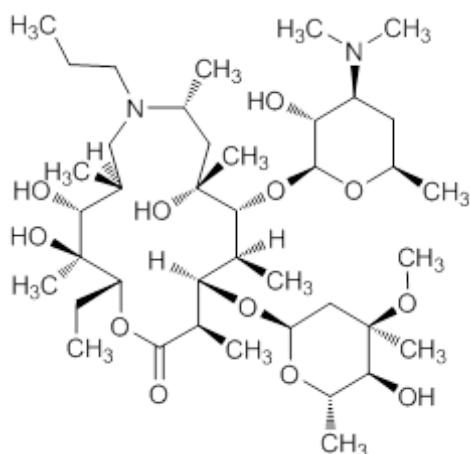
#### (3) 分子式

C<sub>40</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

#### (4) 分子量

777.04

#### (5) 構造式



(参照 5) [\[メリアル\\_ザクトラン概要書\]](#)

#### (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、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。広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にマイコプラズマに対して優れた抗菌力を示す。

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

日本では、動物用医薬品として豚に使用するマクロライド系抗生物質として、ツラスロマイシン (15 員環)、エリスロマイシン、タイロシン<sup>2</sup> (16 員環)、リン酸チルミコシン (16 員環) 及びミロサマイシン (16 員環) が承認されている。豚以外の動物種に動物用医薬品として使用するマクロライド系抗生物質として、エリスロマイシン (牛及び水産用)、タイロシン<sup>3</sup>、チルミコシン (16 員環) (牛) 及びミロサマイシン (鶏) 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

<sup>2</sup>リン酸タイロシン、酒石酸タイロシン及び酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン。

<sup>3</sup>リン酸タイロシン (鶏・イヌ及びネコ)、酒石酸タイロシン (鶏) 及び酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン (鶏)。

有効な利用の促進を用途として、豚に使用するリン酸タイロシンが指定されている。

## 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

ガミスロマイシンは、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。ガミスロマイシン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ン系抗生物質の販売量は表 1 のとおりである。(参照 10) [動薬検\_販売量\_2007-2014]

表 1 国内における動物用マクロライド系<sup>1)</sup>及びリンコマイシン系<sup>2)</sup>抗菌性物質の年間推定販売量(原末換算)(kg)

| 動物種 | 抗菌性物質    | 年間推定販売量(原末換算)(kg) |        |        |        |        |        |        |        |
|-----|----------|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|     |          | 2007 年            | 2008 年 | 2009 年 | 2010 年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 | 2014 年 |
| 牛   | マクロライド系  | 1,611             | 1,247  | 1,705  | 1,649  | 1,660  | 1,204  | 1,232  | 1,255  |
| 豚   | マクロライド系  | 23,408            | 29,671 | 21,992 | 31,814 | 34,325 | 36,063 | 37,923 | 36,779 |
|     | リンコマイシン系 | 35,426            | 32,289 | 35,194 | 36,109 | 32,835 | 33,441 | 34,414 | 35,422 |

- 1) エリスロマイシン、チオシアン酸エリスロマイシン、エンボン酸スピラマイシン、ジョサマイシン、タイロシン、リン酸タイロシン、酒石酸タイロシン、酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン、チルミコシン、リン酸チルミコシン、ミロサマイシン  
2) 塩酸クリンダマイシン、塩酸リンコマイシン

## 7. ガミスロマイシンの海外における評価状況等

### (1) 米国食品医薬品庁 (FDA)

抗菌性物質の承認申請に関して FDA が定めた企業向けガイダンスに基づき、マクロライド系抗菌性物質の薬剤耐性菌に関する評価が申請企業により実施されている。(参照 11) [FDA/CVM\_GFI#152\_2003]

#### ① ツラスロマイシン

2004 年に、ガミスロマイシンと同系統の 15 員環マクロライド系抗生物質であるツラスロマイシンを有効成分とする牛及び豚用注射剤の評価が申請企業により実施されている。その概要は以下のとおり。(参照 12) [Tulathromycin:A qualitative risk estimation\_2004]

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、ハザード要因として~~は~~牛又は豚にツラスロマイシン製剤を使用した結果生じる食品媒介性のマクロライド耐性カンピロバクターを特定した植田先生ご修文。

#### a. 発生評価

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

ツラスロマイシン製剤は、治療用の抗生物質製剤として、動物用医薬品の適正使

用の原則に基づき使用されるものである。獣医師の処方の下でのみ、非経口の単回投与で治療が必要な動物に個々に使用されるものであり、飼育群全体への投与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では、マクロライド耐性カンピロバクターが発現する確率は「Low」と定性的に評価した。

#### b. 暴露評価

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た。

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」とされた。したがって、当該製剤の牛への使用に係る暴露評価は、「Medium」と定性的に評価した。

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」とされた。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」とされるべきとした。したがって、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」と定性的に評価した。

#### c. 影響評価

食品生産動物と関連する食品媒介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、レジオネラ症の治療及び *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、ヒト医療における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」とした。

#### d. リスクの推定

発生、暴露及び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」とされたことから、他の評価の結果にかかわらずリスクの推定は「High」とした。

#### e. 結論

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

### ② ガミスロマイシン

2011年に、牛に使用するガミスロマイシンを有効成分とする牛用注射剤の評価が申請企業により実施されている。その概要は以下のとおり。(参照 13) [FDA/CVM\_ZACTRAN\_2011]

ガミスロマイシンの食品の微生物学的な安全性に関して、定性的リスク評価の手順

で評価した。定性的リスク評価の手順は、1) 発生評価：推奨使用条件下でガミスロマイシンを使用された肉用牛において、マクロライド耐性菌又は耐性決定因子が出現する確率、2) 暴露評価：マクロライドを使用された牛に由来するの食用製品の消費を通じて、ヒトがマクロライド耐性菌又は耐性決定因子に暴露される可能性、3) 影響評価：ヒトの感染症治療に用いられるアザライド（マクロライド系抗生物質の1つのクラス）の医学的重要性を考慮し、耐性菌又は耐性決定因子への暴露から生じる潜在的なヒトの健康への影響からなる。

その結果、肉用牛におけるガミスロマイシンの推奨使用方法によるヒトの健康への懸念となる耐性菌（カンピロバクター等）の発生リスクは「Medium」と判断された。ヒトへの暴露リスクは「Low」、窒素を含む15員環マクロライドであるアザライドのヒト医療における重要性ランキングは「High」、総合的に評価して「High」と評価された。したがって、申請された使用条件では、FDA リスク管理戦略のカテゴリー1に該当し、個々の動物への薬剤の使用状況及びFDA/ CDC/ USDA の国立抗菌剤耐性モニタリングシステム (NARMS) を介する耐性状況の監視をする必要があるとされた。

## (2) 欧州医薬品庁 (EMA)

### ① マクロライド系抗菌性物質

食品生産動物に対してマクロライド系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン系抗菌性物質を使用することについて、2011年にEMAのCommittee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)から公衆衛生に及ぼす耐性菌発現の影響に関する見解（リフレクションペーパー）が公表されている。その概要は以下のとおり。（参照14）[EMA\_2011]

家畜由来食品は薬剤耐性カンピロバクターを家畜からヒトに伝達する可能性がある。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場合は、マクロライド系抗生物質が使用される。しかしながら、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。リスク分析において、ヒトにおける豚由来マクロライド耐性 *C. coli* 感染症に対する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、肉用鶏又は牛由来マクロライド耐性 *C. jejuni* 感染症に対して準至適治療となるリスクは更に低いと示唆されている。

### ② ガミスロマイシン

2015年にCVMPからによる豚に使用するガミスロマイシンの評価が公表されている植田先生ご修文。その概要は以下のとおり。（参照943）[EMA/CVMP\_ZACTRAN\_2015]

ガミスロマイシンをBRDの治療及び群単位での治療（metaphylaxis）に用いることで獲得される薬剤耐性に関しては、2007～2008年に行われた最初の承認審査及び2013年の再承認において評価された。その中で、欧州でのBRD病原菌のガミスロマイシンに対する耐性発現は非常に低く、対象病原菌の感受性に関して大きな変化は見



られなかったと結論付けた。

公衆衛生へのリスクについては、利用可能なデータから、BRD の治療のために 2008 年の承認以来使用されているガミスロマイシンは、ヒトにおける感染症治療のためのマクロライド使用に影響を与えていないと示唆された。したがって、SRD 治療におけるガミスロマイシンの使用は、ヒトの感染症治療に限定的に使用されるマクロライド又は他系統の抗生物質に対しても、その使用に悪影響を与える可能性は低いと考えられる。

### (3) 豪州

豪州の抗菌性物質に関する専門家グループ (ASTAG) は、2015 年に豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けを改訂し、マクロライド系抗生物質はヒトの医療において耐性化が進行しても他の系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」としている。(参照 16) [ASTAG\_2015]

## 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、当該物質を豚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因子となる可能性のある薬剤耐性菌をハザードとして特定する。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、当該決定因子についても考慮する。

### 1. 豚におけるガミスロマイシンの薬物動態及び残留

【事務局より】

以下、[III. 1.]の記載は、11 月に肥料・飼料等専門調査会でとりまとめられた動物用医薬品評価書ガミスロマイシン (第 2 版) から豚部分を抜き出したものです。

#### (1) 薬物動態試験 (吸収)

豚 (交雑種、約 35~42 日齢、去勢雄及び雌、6 又は 9 頭/群) にガミスロマイシン製剤を単回筋肉内投与若しくは皮下投与 (ガミスロマイシンとして 6.0 mg (力価) /kg 体重) 又はガミスロマイシンを静脈内投与 (6.0 mg (力価) /kg 体重) し、血漿中ガミスロマイシン濃度を LC-MS/MS により測定した。

血漿中薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

筋肉内投与群のバイオアベイラビリティはほぼ 100%と考えられ、静脈内投与群と同様に、速やかな吸収、その後の高いクリアランス等がみられた。皮下投与群のバイオアベイラビリティは静脈内投与群の 53.3%であった。(参照 5, 17) [ザクトランメリアル 概要 p12-1, 3~8] [メリアル社\_0143001]

表 2 豚にガミスロマイシン製剤を単回筋肉内若しくは皮下投与又はガミスロマイシンを単回静脈内投与後の血漿中薬物動態パラメーター

| 投与経路 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>last</sub><br>(ng·h/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | V <sub>d</sub><br>(L/kg) | CL<br>(mL/h/kg) | BA<br>(%) |
|------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|-----------|
|------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|-----------|

|     |                   |       |      |                    |       |      |
|-----|-------------------|-------|------|--------------------|-------|------|
| 静脈内 | 555 <sup>1)</sup> | 3,738 | 25.1 | 37.6 <sup>2)</sup> | 1,560 | —    |
| 筋肉内 | 436               | 3,815 | 28.7 | 61.4               | 1,554 | 102  |
| 皮下  | 174               | 1,993 | 32.1 | 133                | 3,166 | 53.3 |

n=6（静脈内投与群のみ n=9）

1) 時間 0 における外挿算出値

2) 定常状態における分布容積

## （２）薬物動態試験（分布、代謝、排泄）

豚（交雑種（ヨークシャー×デュロック×ハンプシャー）、3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点）に <sup>3</sup>H 標識ガミスロマイシンを単回筋肉内投与（約 6.0 mg/kg 体重）し、投与 15 日後までの組織及び胆汁を採取し、総放射活性及びガミスロマイシン濃度をそれぞれ LSC 及び LC-MS/MS によって測定した。また、組織中の代謝物について検討した。投与 15 日後に組織を採材する雄 2 頭については、投与 15 日後までの糞及び尿中の放射活性の回収率を測定した。

各組織及び胆汁中の総放射活性濃度を表 3 に示した。各組織中総放射活性濃度は、投与部位筋肉＞腎臓＞肝臓、肺＞投与部位周辺筋肉＞臀部筋肉≧脂肪付き背部皮膚＞腹部脂肪の順であった。

各組織のガミスロマイシン濃度を表 4 に示した。ガミスロマイシン濃度は、投与部位筋肉＞腎臓＞肝臓＞臀部筋肉≧脂肪付き背部皮膚＞腹部脂肪の順であり、これは総放射活性の結果と類似していた。投与 15 日後には、肝臓、臀部筋肉及び腹部脂肪の全例が定量限界未満（0.025 µg/g）まで減少した。

組織中の代謝物について検討した結果、主要な代謝物は脱クラジノース体（DECLAD）であり、その組織中 DECLAD 濃度を表 5 に示した。代謝物として、DECLAD のほかに、TDO 及び微量の代謝物が存在していた。

投与後 15 日間の糞又は尿における回収率を表 6 に示した。回収された放射活性の 90%以上が投与後 6 日間以内に回収された。また、回収された放射活性の多くは、糞から回収された。

投与 2 日後において胆汁中総放射活性濃度が高かったこと及び排泄物中放射活性の多くは糞から回収されたことを考慮すると、胆汁排泄がガミスロマイシンの主排泄経路であることが示された。（参照 5, 18, [\[ザクトランメリアル概要 p15-1~19\]](#) [\[メリアル\\_0166201\]](#)）

表 3 豚に <sup>3</sup>H 標識ガミスロマイシンを単回筋肉内投与後の組織及び胆汁中総放射活性濃度（µg eq/g）

| 組織     | 最終投与後日数（日） |       |       |       |       |
|--------|------------|-------|-------|-------|-------|
|        | 2          | 5     | 7     | 10    | 15    |
| 肝臓     | 4.165      | 1.127 | 0.713 | 0.201 | 0.277 |
| 肺      | 3.666      | 1.007 | 0.830 | 0.368 | 0.261 |
| 腎臓     | 6.487      | 1.567 | 1.018 | 0.329 | 0.240 |
| 投与部位筋肉 | 8.989      | 3.757 | 0.979 | 0.520 | 0.233 |

|              |       |                    |       |                    |                    |
|--------------|-------|--------------------|-------|--------------------|--------------------|
| 投与部位周辺<br>筋肉 | 2.580 | 0.225              | 0.239 | 0.032              | 0.053              |
| 腹部脂肪         | 0.190 | 0.054              | 0.049 | 0.014              | 0.012              |
| 臀部筋肉         | 0.596 | 0.284 <sup>a</sup> | 0.062 | 0.025 <sup>b</sup> | 0.017 <sup>b</sup> |
| 脂肪付き背部<br>皮膚 | 0.271 | 0.171              | 0.106 | 0.076              | 0.047              |
| 胆汁           | 21.08 | 2.417              | 1.130 | 0.327              | 0.196              |

n=4

a: 4 例中 3 例が定量限界 (0.103 µg eq/g) 未満であることから、残り 1 例の数値

b: 4 例中 2 例が定量限界 (10 日 0.0239 µg eq/g、15 日 0.0102 µg eq/g) 未満であることから、残り 2 例の平均値

表 4 豚に <sup>3</sup>H 標識ガミスロマイシンを単回筋肉内投与後の組織中ガミスロマイシン濃度 (µg/g)

| 組織       | 最終投与後日数 (日) |        |        |        |                    |
|----------|-------------|--------|--------|--------|--------------------|
|          | 2           | 5      | 7      | 10     | 15                 |
| 肝臓       | 3.58        | 0.567  | 0.275  | 0.0527 | <0.025             |
| 腎臓       | 6.07        | 1.11   | 0.567  | 0.135  | 0.037              |
| 投与部位筋肉   | 9.22        | 3.67   | 0.973  | 0.582  | 0.404 <sup>a</sup> |
| 腹部脂肪     | 0.164       | <0.025 | <0.025 | <0.025 | - b                |
| 臀部筋肉     | 0.533       | <0.025 | 0.0357 | <0.025 | - b                |
| 脂肪付き背部皮膚 | 0.355       | 0.174  | 0.105  | 0.0672 | 0.0350             |

n=4 定量限界 0.025 µg/g

a: 4 例中 2 例が定量限界未満であることから、残り 2 例の平均値

b: 測定せず

表 5 豚に <sup>3</sup>H 標識ガミスロマイシンを単回筋肉内投与後の組織中ガミスロマイシン及び DECLAD 濃度 (µg/g)

| 組織           | 代謝物    | 投与後日数 (日) |       |       |       |       |
|--------------|--------|-----------|-------|-------|-------|-------|
|              |        | 2         | 5     | 7     | 10    | 15    |
| 肝臓           | 未変化体   | 2.58      | 0.420 | 0.206 | 0.033 | 0.016 |
|              | DECLAD | 0.611     | 0.413 | 0.349 | 0.101 | 0.181 |
| 腎臓           | 未変化体   | 4.08      | 0.716 | 0.337 | 0.061 | 0.015 |
|              | DECLAD | 0.707     | 0.470 | 0.445 | 0.145 | 0.144 |
| 臀部筋肉         | 未変化体   | 0.406     | 0.190 | —     | —     | —     |
|              | DECLAD | 0.037     | 0.036 | —     | —     | —     |
| 腹部脂肪         | 未変化体   | 0.091     | —     | —     | —     | —     |
|              | DECLAD | 0.026     | —     | —     | —     | —     |
| 脂肪付き<br>背部皮膚 | 未変化体   | 0.17      | 0.087 | 0.060 | 0.040 | —     |
|              | DECLAD | 0.021     | 0.027 | 0.021 | 0.015 | —     |

n=4 —: 総放射活性濃度が 0.1 µg/g 以下の試料は測定しなかった。

表 6 豚に <sup>3</sup>H 標識ガミスロマイシンを単回筋肉内投与後 15 日間の糞及び尿における回収率 (%) <sup>a</sup>



| 豚 | 糞    | 尿    | 合計   |
|---|------|------|------|
| 1 | 45.1 | 10.6 | 55.7 |
| 2 | 51.3 | 15.8 | 67.1 |

a：投与量（放射活性）に対する割合

### (3) 薬物動態試験（分布）

豚（交雑種、約4か月齢、去勢雄及び雌、投与群3頭/時点、対照群6頭）にガミスロマイシン製剤を単回筋肉内投与（ガミスロマイシンとして6 mg（力価）/kg 体重）し、投与後の各時点において、血漿及び肺を採取した。また、採取した肺から肺上皮被覆液（PELF）及び気管支肺胞洗浄細胞（BAL Cell）を採取した。採取した試料中のガミスロマイシン濃度を LC-MS/MS によって測定した。

ガミスロマイシンの吸収、分布は速く、血漿中濃度は2時間後に最大濃度（436 ng/mL）に達し、肺では8時間後に最大濃度（7,388 ng/mL）がみられた。PELF 及び BAL Cell では24時間後にそれぞれ最大濃度 1,130 ng/mL 及び 20,527 ng/mL となった。

半減期は、PELF では115時間であり、肺（48.4時間）及び BAL Cell（87.1時間）よりも長かったが、BAL Cell との平衡過程が関わっていると考えられることから、みかけ上長い時間が算出されたと考えられた。平均滞留時間は、BAL Cell > PELF > 肺 > 血漿の順であった。

ガミスロマイシンは肺への移行性が高いと考えられた。（参照 52, 19）[ザクトランメリアル概要 p12-2, 10～14] [メリアル\_0294901]

表7 呼吸器官系組織におけるガミスロマイシンの動態

| 組織       | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>last</sub><br>(h・µg/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | T <sub>max</sub><br>(h) | MRT <sub>last</sub><br>(h) |
|----------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 血漿       | 436                         | 5.81                             | 40.7                    | 2.0                     | 20.0                       |
| 肺        | 7,388                       | 391                              | 44.6                    | 8.0                     | 48.4                       |
| PELF     | 1,130                       | 77.6                             | 115.0                   | 24.0                    | 66.3                       |
| BAL Cell | 20,527                      | 1,824                            | 87.1                    | 24.0                    | 75.7                       |

### (4) 代謝試験

上述の[III.1.(2)]を含む試験結果から、動物体内におけるガミスロマイシンの代謝について、次のように推測された。

豚における代謝経路として、ガミスロマイシンがエーテル開裂を介して代謝を受け、その結果クラジノースの糖鎖が失われることで DECLAD が生成される。DECLAD 及び TDO 以外に、未同定であるが、DECLAD の N-脱アルキル化合物に相当すると考えられるピークがみられている。（参照 52, 20）[ザクトランメリアル概要書 p15-20～25] [メリアル社\_NBRC-RPT-111-01]

## (5) タンパク結合試験

ガミスロマイシンの豚の血漿中タンパク質への結合能について、*in vitro* で検討した。血漿中  $^3\text{H}$  標識ガミスロマイシン濃度として  $0.1 \sim 3.0 \mu\text{g/mL}$  の範囲で、ガミスロマイシンの豚血漿中タンパク質への結合率は表 9 に示すとおり約 23.1%であった。(参照 5, 21) [ザクトランメリアル概要書 p12-9] [メリアル社\_12-02 PRD 0098401]

表 7-19 豚の血漿中タンパク質へのガミスロマイシンの結合率

| 動物種 | 添加濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) |                |                |                | 平均 (%) <sup>a</sup> |
|-----|---------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|
|     | 0.1                       | 0.3            | 1.0            | 3.0            |                     |
| 豚   | $24.4 \pm 2.1$            | $22.3 \pm 2.7$ | $23.8 \pm 2.1$ | $21.9 \pm 0.9$ | $23.1 \pm 1.2$      |

n=3 平均値  $\pm$  標準偏差

a : 4 添加濃度の平均

## (6) 残留

豚 (ジャーマンランドレース×ピエトレン、約 3.5 か月齢、去勢雄及び雌各々 3 頭/時点) にガミスロマイシン製剤 (ガミスロマイシンとして 6 mg (力価) /kg 体重) を単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 1、2、4、7、10、15、22 及び 30 日後に、組織 (肝臓、腎臓、心臓、腰部筋肉、脂肪付き背部皮膚、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉) 及び血液を採材し、LC-MS/MS によってガミスロマイシン濃度を測定した。

血漿中ガミスロマイシン濃度を表 8 に示した。血漿中濃度は、投与 10 日後には 1 例を除いて検出限界 ( $1.0 \text{ ng/mL}$ ) 未満となった。

組織中残留濃度を表 9 に示した。心臓及び腰部筋肉の前例が、投与 7 日後に定量限界 ( $50 \text{ ng/g}$ ) 以下となった。脂肪付き背部皮膚では 10 日後、肝臓及び腎臓では 15 日後、投与部位周辺筋肉組織では 22 日後、投与部位筋肉では 30 日後に全例が定量限界未満となった。(参照 5, 22) [ザクトランメリアル概要書 p15-2, 26~58] [メリアル社\_0278601]

表 8 豚にガミスロマイシン製剤を単回筋肉内投与後の血漿中濃度 ( $\text{ng/mL}$ ) <sup>a</sup>

| 投与後日数 (日)       |                 |                 |               |               |        |        |        |
|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|--------|--------|--------|
| 1               | 2               | 4               | 7             | 10            | 15     | 22     | 30     |
| $54.1 \pm 17.0$ | $21.6 \pm 5.52$ | $4.98 \pm 1.97$ | LOD(2) ~ 1.84 | LOD(5) ~ 2.65 | LOD(6) | LOD(6) | LOD(6) |

n=6 (投与 1 日後のみ n=48) LOD : 検出限界 ( $1.0 \text{ ng/mL}$ ) 未満

a : 平均  $\pm$  標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

表 9 豚にガミスロマイシン製剤を単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 ( $\text{ng/g}$ ) <sup>a</sup>

| 組織 | 投与後日数 (日)       |                 |               |              |             |        |        |        |
|----|-----------------|-----------------|---------------|--------------|-------------|--------|--------|--------|
|    | 1               | 2               | 4             | 7            | 10          | 15     | 22     | 30     |
| 肝臓 | $3,277 \pm 939$ | $2,455 \pm 706$ | $778 \pm 253$ | $153 \pm 63$ | LOQ(5) ~ 51 | LOQ(6) | LOQ(6) | LOD(6) |

|                  |                   |                    |                  |                  |                  |                   |                |                       |
|------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|----------------|-----------------------|
| 腎臓               | 9,880<br>± 3,177  | 6,144<br>± 1,161   | 1,802<br>± 361   | 394<br>± 152     | 104<br>± 33      | LOQ(6)            | LOQ(6)         | LOQ(6)                |
| 心臓               | 1,560<br>± 523    | 773<br>± 242       | 161<br>± 56      | LOQ(6)           | LOQ(6)           | LOQ(6)            | LOQ(6)         | LOQ(6)                |
| 腰部筋<br>肉         | 505<br>± 129      | 333<br>± 117       | 62<br>± 21       | LOQ(6)           | LOQ(6)           | LOD(3)~<br>LOQ(3) | LOD(6)         | LOQ(6)                |
| 脂肪付<br>き背部<br>皮膚 | 509<br>± 110      | 287<br>± 106       | 96<br>± 28       | LOQ(3)<br>~58    | LOQ(6)           | LOQ(6)            | LOQ(6)         | LOQ(6)                |
| 投与部<br>位筋肉       | 17,463<br>± 3,769 | 18,316<br>± 11,082 | 4,530<br>± 4,475 | 2,593<br>± 1,400 | 692<br>± 295     | LOQ(1)~<br>1,262  | LOQ(1)<br>~122 | LOD(1)<br>~<br>LOQ(5) |
| 投与部<br>位周辺<br>筋肉 | 1,165<br>± 522    | 4,079<br>± 5,079   | 1,116<br>± 2,064 | LOQ(2)<br>~1,567 | LOQ(2)<br>~1,144 | LOQ(5)~<br>88     | LOQ(6)         | LOQ(6)                |

n=6 LOQ：定量限界（50 ng/mL）未満 LOD：検出限界（2.0 ng/mL）未満

a：平均 ± 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

## 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エリスロマイシン、アジスロマイシン、ツラスロマイシン、チルミコシン及びタイロシン等と同様に、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 23-25）[Weisblum B\_1995] [Tenson T et al\_2003] [Yao JDC\_1999]

## 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 10 及び 11 に示すように、ガミスロマイシンは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、グラム陽性菌及び一部のグラム陰性菌に対して広域な抗菌スペクトルを示す。（参照 26）[メリアル社\_2007]

#### 【事務局より】

2014 年の牛用ガミスロマイシン注射剤に関する評価書の記載から、一部修文していますのでご確認ください。

（修文案）

表○及び○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、グラム陽性菌及び一部のグラム陰性菌に対して広域な抗菌スペクトルを示す。（参照○）[メリアル社\_2007]

ガミスロマイシンの有効菌種にはグラム陰性菌を含みますが、引用している参照 26 に以下の記述が

あります。同資料から引用している表 10 及び表 11 を比較すると、グラム陰性菌の MIC がグラム陽性菌よりやや高い傾向が見られます。

<参照 26> (p.9)

The spectrum of activity of most available macrolides used in veterinary medicine is primarily against Gram-positive bacteria and mycoplasmas with some limited activity against Gram-negative fastidious bacteria but no activity against the naturally resistant Enterobacteriaceae including *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. (Prescott, 2000).

表 10 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     | 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>E.aerogenes</i>   | CL4851  | 2          | 2        | 64       |
| <i>E. aerogenes</i>  | CL4854  | 8          | 16       | >128     |
| <i>E. cloacae</i>    | CL4298  | 0.5        | 0.5      | 16       |
| <i>E. coli</i>       | MB2884  | 1          | 1        | 32       |
| <i>E. coli</i>       | MB4926  | 0.125      | ≤0.06    | 0.5      |
| <i>E. coli</i>       | CL4527  | 1          | 1        | 32       |
| <i>E. coli</i>       | AT25922 | 2          | 1        | 32       |
| <i>H. influenzae</i> | AT43163 | 1          | 0.5      | 2        |
| <i>H. influenzae</i> | AT49247 | 1          | 1        | 4        |
| <i>H. influenzae</i> | MB5363  | 0.5        | 0.5      | 2        |
| <i>H. influenzae</i> | CL1830  | 4          | 8        | 64       |
| <i>H. influenzae</i> | CL1835  | 0.5        | 0.5      | 4        |
| <i>H. influenzae</i> | CL2544  | 0.5        | 0.5      | 2        |
| <i>K. pneumoniae</i> | CL4005  | 1          | 1        | 32       |
| <i>K. pneumoniae</i> | CL4829  | 2          | 2        | 32       |
| <i>K. pneumoniae</i> | CL4871  | 4          | 4        | 64       |
| <i>P. aeruginosa</i> | CL2411  | 128        | 128      | >128     |
| <i>P. stutzeri</i>   | MB1231  | ≤0.06      | ≤0.06    | 0.125    |

表 11 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>E. faecalis</i> | MB5407  | 2          | 4        | 1        |
| <i>E. faecalis</i> | AT29212 | 8          | 32       | 2        |
| <i>E. faecium</i>  | MB5416  | 0.125      | 0.25     | 0.125    |
| <i>S. aureus</i>   | MB2865  | 0.25       | 0.5      | 0.25     |
| <i>S. aureus</i>   | AT29213 | 0.5        | 1        | 0.5      |

|                        |        |       |       |       |
|------------------------|--------|-------|-------|-------|
| <i>S. epidermidis</i>  | MB5414 | 0.25  | 0.25  | 0.125 |
| <i>S. haemolyticus</i> | MB5412 | 0.125 | 0.125 | 0.125 |
| <i>S. agalactiae</i>   | CL1343 | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06 |
| <i>S. pneumoniae</i>   | CL2883 | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06 |
| <i>S. pyogenes</i>     | MB2874 | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06 |
| <i>S. pyogenes</i>     | MB5403 | >128  | 32    | >128  |
| <i>S. pyogenes</i>     | MB5406 | 16    | 8     | 16    |
| <i>S. 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 MIC の分布

【事務局より】

豊福先生からいただいた本セクションにおけるご修文及び[III. 3. (3)]に対するコメントを受け、[III. 3. (3)]と記載を揃えるように構成を修正しました。

- 評価対象動物用医薬品の対象家畜は豚であり、有効菌種は *A. pleuropneumoniae*、*P. multocida* 及び *Mycoplasma hyopneumoniae* である。
- メリアル社が実施した国内外における豚由来のこれらの細菌に対するガミスロマイシンの薬剤感受性試験の結果を表 A1 及び A2 に示した。
- ① 2010～2012 年に欧州において細菌性呼吸器疾患に罹患した豚の鼻腔、肺及び気管支等の組織から分離、~~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 (表 A1)。~~*P. multocida* 100 株に対する MIC の分布域は 0.25～2 µg/mL であり、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.5 及び 1 µg/mL を示した。*Actinobacillus pleuropneumoniae* 100 株に対する MIC 範囲は 2～16 µg/mL であり、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は共に 4 µg/mL を示した。*Mycoplasma hyopneumoniae* 29 株に対する MIC 分布域は 2～8 µg/mL であり、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 4 及び 8 µg/mL を示した。~~以上その結果より、豚の細菌性呼吸器疾患の起因菌となる 3 菌種に対するガミスロマイシンの MIC 範囲<sub>90</sub>は小さく、調査に供した全ての菌株種の分離国間で同様の MIC 分布が高い感受性を示した。(参照 27) [メリアル社\_0290701]
- ② ~~また、2007～2013 年に国内において細菌性肺炎に罹患した豚の肺から分離した菌株の~~に対するガミスロマイシンの抗菌活性感受性を調査した (表 A2)。~~*P. multocida* 60 株に対する MIC 範囲は 0.25～2 µg/mL であり、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 1 及び 2 µg/mL を示した。*A. pleuropneumoniae* 60 株に対する MIC 分布域は 4～16 µg/mL であり、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 4 及び 16 µg/mL を示した。*Mycoplasma* spp. 60 株に対する MIC 範囲は 0.39～12.5 µg/mL であり、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 1.56 及び 6.25 µg/mL を示した。~~その結果、調査に供したすべての分離株がガミスロマイシンに対して感受性であり、二峰性とならない MIC 分布を示した。(参照 28) [メリアル社\_0307801]

表 A1 欧州における細菌性呼吸器疾患罹患豚由来病原菌に対するガミスロマイシンの  
MIC (2010～2012 年)

| 菌種                         | 株数  | MIC <sub>50</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | MIC <sub>90</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | MIC 範囲<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
|----------------------------|-----|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| <i>P. multocida</i>        | 100 | 0.5                                       | 1                                         | 0.25～2                         |
| <i>A. pleuropneumoniae</i> | 100 | 4                                         | 4                                         | 2～16                           |
| <i>M. hyopneumoniae</i>    | 29  | 4                                         | 8                                         | 2～8                            |

表 A2 国内における細菌性肺炎罹患豚由来病原菌に対するガミスロマイシンの MIC  
(2007～2013 年)

| 菌種                         | 株数 | MIC <sub>50</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | MIC <sub>90</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | MIC 範囲<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
|----------------------------|----|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| <i>P. multocida</i>        | 60 | 1                                         | 2                                         | 0.25～2                         |
| <i>A. pleuropneumoniae</i> | 60 | 4                                         | 16                                        | 4～16                           |
| <i>Mycoplasma. spp.</i>    | 60 | 1.56                                      | 6.25                                      | 0.39～12.5                      |

### (3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布

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

#### 【豊福先生コメント】

STEC 以外の病原性大腸菌は入れなくていいの？

#### ←【事務局より】

豚の食肉に由来する STEC 以外の病原性大腸菌として、どのような株を追加すればよろしいでしょうか。

なお、食品安全委員会が 2014 年 9 月に答申した豚の食肉の生食に係る食品健康影響評価書においては、豚肉における危害要因として以下のとおり特定されています。

<豚の食肉の生食に係る食品健康影響評価書> (p.7)

(<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20140910231>)

#### II. 2. 評価の対象

##### (1) 危害要因

(前略) 豚の食肉の生食が原因と推定された食中毒事例で原因とされた食中毒菌であるサルモネラ属菌及びカンピロバクター・ジェジュニ／コリ、(後略)

メリアル社が実施した国内外における豚由来のサルモネラ、カンピロバクター、サルモネラ、大腸菌及び腸球菌に対するガミスロマイシンの薬剤感受性試験の結果を表 12 及び 13 に示した。

① 2012 年に国内の農場において子豚の糞便から分離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 (表 12)。その結果、ガミスロマイシンの MIC 範囲は二峰性 (0.06 及び 0.12  $\mu\text{g/mL}$  並びに 32 及び >32  $\mu\text{g/mL}$  の 2 グループ) を示した。(参照 29,30) [メリアル社\_0310501]



④② 2008～2009 年に欧州のと畜場において健康豚から分離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 (表 13)。その結果、ガミスロマイシンの MIC  
が高い分離株が認められた。(参照 30) [メリアル社\_0294101]

表 121 国内における子豚糞便由来 *C. coli* に対するガミスロマイシンの MIC (2012 年)

| 菌種             | 株数 | MIC <sub>50</sub><br>(μg/mL) | MIC <sub>90</sub><br>(μg/mL) | MIC 範囲<br>(μg/mL) |
|----------------|----|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| <i>C. coli</i> | 18 | 32                           | >32                          | 0.06～>32          |

【豊福先生コメント】

これは誰がどこで実施した、何のデータですか？

←【事務局より】

【III. 3. (2)】と記載を揃え、表 12 の上部に説明を追記しました。

表 13 欧州における豚消化管由来の指標細菌及び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 (2008～2009 年)

| 菌種                                      | 株数   | MIC <sub>50</sub><br>(μg/mL) | MIC <sub>90</sub><br>(μg/mL) | MIC 範囲<br>(μg/mL)  |
|-----------------------------------------|------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| <i>Salmonella</i> spp. <sup>1)</sup>    | 6016 | 48                           | 8>128                        | 4～>32128           |
| <i>Campylobacter</i> spp. <sup>2)</sup> | 609  | 0.120.5                      | >3264                        | 0.060.12～<br>>3264 |
| <i>E. coli</i>                          | 6012 | 4                            | 8                            | 24～8               |
| <i>Enterococcus</i> spp. <sup>3)</sup>  | 6014 | 48                           | >32128                       | 0.25～<br>>32128    |

1): 株の内訳は不明。 *S. Typhimurium* 9 株、 *S. Derby* 4 株、 *S. Monophasiae* 2 株、 *S. Rissen* 1 株

2): *C. coli* 51 株、 *C. jejuni* 49 株

3): *E. faecalis* 726 株、 *E. faecium* 734 株

## 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 及び 2059 位のアデニン塩基付近に可逆的に 1:1 で結合することによる。この結果、リボソームからのペプチジル tRNA の解離を促進し、タンパク質合成の延長反応を阻害する。(参照 6) [明石\_2007]

【II. 4】に記載したとおり、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ている。

### (2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序

細菌における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 31-33, A1) [Roberts\_1999] [Roberts\_2002] [Luangtongkum T\_2009] [小原\_2000]

耐性の獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子に変異する場合があり、遺伝子に変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への暴露により選択される。(参



照 6, 7, 34, 35) [明石\_2007] [井上\_2004] [Norcia\_2004] [Harada\_2006]

### ① 標的部位の変化及び修飾

内因性の耐性機序としては、マクロライドの結合部位である 23S rRNA のドメイン V の塩基置換及び 50S リボソームの構成要素である L4 及び L22 リボソームタンパクのアミノ酸置換等突然変異による標的部位の構造変化がある。外因性の耐性機序としては、伝達性プラスミド等を介した 23S rRNA の特定の塩基をメチル化するメチルトランスフェラーゼ (ErmB や ErmC 等) をコードした *erm* 遺伝子の獲得である。

### ② 薬物不活性化作用

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 (エリスロマイシン) のラクトン環の水酸化又はマクロライドの内のエステル結合の加水分解など化により生じる荒川先生ご修文。なお、薬物不活性化作用を引き起こす遺伝子は外部からの獲得によるものであり、突然変異によるものではない。

### ③ 薬物の排出

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

## (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 14 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・リンコマイシン・ストレプトグラミン B (MLS<sub>B</sub>) 群全体と交差耐性を示す。(参照 31, 32, 36-40) [Roberts\_1999] [Roberts\_2002] [Vester\_2001] [Leclercq\_1991] [Leclercq\_2002] [Singh\_2002] [Qin\_2014]

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黄色ブドウ球菌、*S. pyogenes* 化膿レンサ球菌、*S. pneumoniae* 肺炎レンサ球菌及び腸球菌である。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* 遺伝子である。黄色ブドウ球菌 *S. aureus* では *ermB*、*ermA* 及び *ermC* 遺伝子、*S. pyogenes* では、*ermB*、*ermA* 及び *mefA* 遺伝子、*S. pneumoniae* では *ermB*、*mefE* 及び *mefA* 遺伝子、腸球菌では *ermB* 遺伝子が一般的であり、よく解析されている。(参照 31, 41-43) [Roberts\_1999] [Del Grosso\_2011] [Robinson\_2006] [Santagati\_2000] 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 (~5 kb) トランスポゾン又は Tn917 (5,614 kb、*ermB* 遺伝子) (*E. faecalis*) 若しくは接合トランスポゾンである Tn916 (~18 kb、*tetM* 遺伝子) (*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 44-47) [Tomich\_1980] [Ike\_1984] [Clewel\_1988] [Flanke\_1981] *S. pneumoniae* のこのような複合トランスポゾン上には *ermB*、*mefA*、*mefE* 遺伝子等が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は 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* では染色体上に存在することが一般的である。(参照 48-51) [Varaldo\_2009]

[Palmieri\_2012] [Banks\_2003] [Giovanetti\_2005]

表 14  $MLS_B$  (マクロライド、リンコマイシン、ストレプトグラミン) 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                                              | 獲得耐性遺伝子                 | 耐性の表現型 <sup>*1)</sup> |                                                     |                                | 遺伝子の保有が報告された細菌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |                         | リンコマイシン               | マクロライド                                              | ストレプトグラミン群                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <u>23S rRNA メチラーゼ<sup>**</sup></u><br><u>(Erm)</u> | <u>erm<sup>2)</sup></u> | R                     | R                                                   | R<br>(ストレプトグラミン B 群に耐性)        | <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> |
| <u>(Cfr)</u>                                       | <u>cfr<sup>3)</sup></u> | <u>R</u>              | <u>S</u><br>(ただし、スピラマイシンなどの一部の 16 員環マクロライドに低感受性を付与) | <u>R</u><br>(ストレプトグラミン A 群に耐性) | <u><i>Staphylococcus, Streptococcus, Clostridium difficile</i></u><br>荒川先生ご修文                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ATP トランスポーター                                       | <i>msr</i>              | S                     | R                                                   | R(ストレプトグラミン B 群に耐性)            | <i>Staphylococcus, Enterococcus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                    | <i>lsa</i>              | R                     | S                                                   | R(ストレプトグラミン A 群に耐性)            | <i>Enterococcus faecalis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 主要なファシリテーター<br>トランスポーター                            | <i>mef</i>              | S                     | R                                                   | S                              | <i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ホスホリラーゼ                                            | <i>mph</i>              | S                     | R                                                   | S                              | <i>Enterococcus, Pseudomonas, Staphylococcus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| スクレオチジルトランスフェラーゼ                                   | <i>lnu</i>              | R                     | S                                                   | S                              | <i>Staphylococcus, Enterococcus faecium</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| エステラーゼ                                             | <i>ere</i>              | —                     | R                                                   | —                              | <i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>\*÷1)</sup> S=感受性、R=耐性

<sup>\*\*÷2)</sup> 23S rRNA メチラーゼ Erm は、マクロライド、リンコマイシン及びストレプトグラミン B 群の構成部位に高頻度に作用し、交差耐性を起こさせる。

3) Cfr は、Erm と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、フェニコール系、オキサゾリジノン系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン A 群に交差耐性を獲得させる。更にスピラマイシン、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに対しても低感受性を獲得させる。(参照 A2) [Shen\_2013] 荒川

先生ご修文

— : 参照文献に記載なし。

#### (4) 耐性遺伝子の伝達

染色体上のマクロライド耐性遺伝子及び転移遺伝子上のマクロライド耐性遺伝子は細菌に特異的な遺伝子伝達機構により他の菌に伝達することがある。また、接合転移遺伝子は菌と菌との接合により直接同種及び他菌種の他の菌に伝達することが可能である。

細菌の遺伝子伝達又は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、黄色ブドウ球菌 *S. aureus* 及び *S. pyogenes* のファージによる形質導入等が一般的である。(参照 46, 51) [Clewett\_1981] [Giovanetti\_2005] 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。家畜の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 46) [Clewett\_1981]

[III. 4. (3)]で記載した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のうち腸球菌は、ヒト及び豚の腸内細菌叢に生息する植田先生・豊福先生ご修文。一方、豚由来の食品媒介性病原細菌であるカンピロバクターは豚の腸内細菌叢に生息する。(参照 B1) [Horrocks\_1999] そのため、腸球菌の薬剤耐性遺伝子により豚の体内で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。

##### 【豊福先生コメント】

これ（カンピロバクターは豚の腸内細菌叢に生息する）は事実？

##### ←【事務局より】

参照資料として、新規(参照 B1) [Horrocks\_1999] も追記しましたので、ご確認ください。

### 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

以下に、作用機序にリボソームの 50S サブユニットが関与する代表的な抗生物質を挙げ、マクロライド系抗生物質との交差耐性の有無について記載する。

また、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、クラリスロマイシン、アジスロマイシン及びロキタマイシンの構造式等を表 12、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系抗生物質であるリンコマイシン及びクリンダマイシンの構造式等を表 13 並びにクロラムフェニコールの構造式等を表 14 に示した。(参照 6, 7, 25) [明石\_2007] [井上\_2004] [YaoJDC\_ASMPress\_1999]

##### ① マクロライド系

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、ヒト医療で使用するエリスロマイシン（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）及びツラスロマイシン（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。14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド系抗生物質間では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、他のマクロライド系抗生物質と交差耐性を示すと考えられる。(参照 6, 7, 34) [明石\_2007] [井上\_2004] [Norcia\_2004]

## ② リンコマイシン系

リンコマイシン系抗生物質は、表 163 に示すように、構造上は異なるが、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てタンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。[III. 4. (2)] に記載したマクロライド耐性機序のうち、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。(参照 6, 7, 34, 35) [明石\_2007] [井上\_2004] [Norcia\_2004] [Harada\_2006]

2001～2003 年に欧州で牛から分離された *E. 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及びリンコマイシンとの交差耐性が認められている。(参照 53) [メリアル社\_0122501]

## ③ ケトライド系

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 及び 2059 位アデニン) 及びドメイン II (752 位アデニン) の二か所に結合する点異なる。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 7, 16, 36, 38) [井上\_2004] [ASTAG\_2015] [Vester\_2001] [Lecclercq\_2002]

## ④ オキサゾリジノン系

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 56) [グッドマン・ギルマン薬理書[下]\_2003b]

## ⑤ その他

表 17 に示すクロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライド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、通常では交差耐性は示さない。(参照 55) [グッドマン・ギルマン薬理書[下]\_2003a] ただし、プラスミド依存性に Cfr タンパク (23S rRNA メチルラーゼ) を産生する株は、フェニコール系のみならず、リンコマイシン系、オキサゾリジノン系、ストレプトグラミン A などにも広く交差耐性を獲得し、更に、Cfr 産生株は、スピラマイシンやタイロシンなどの一部の 16 員環マクロライドに対し低感受性を獲得する。(参照 A1, A3) [小原\_2000] [Wang\_2012] しかし、15 員環のガミスロマイシンに対する耐性獲得は報告されていない。 荒川先生ご修文

表 15 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<br>(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 |

1

2

表 16 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<br>(動物用医薬品としても使用)                                    | クリンダマイシン<br>(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 |

3

4

表 17 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<br>(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 <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| 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。)、細菌性脛炎、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」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、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 57) [食安委\_ランク付け\_2006]

ヒトの臨床現場において、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。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 16, 58-65) [ASTAG\_2015] [Heymann\_2004] [Goodchild\_2001] [Nachamkin\_2002] [Travers\_2002] [Haranaga\_2007] [Aoyama\_1996] [Morozumi\_2005] [三嶋\_2006]

## 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) に基づく一類から五類までの感染症及び主要な腸管感染症 (食中毒を含む。) として国立感染症研究所のウェブサイトに掲載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た。それらの感染経路、発生状況等を検討した結果、国内の豚由来の畜産食品を介して感染・発症する可能性を考慮すべき感染症は、サルモネラ感染症及びカンピロバクター感染症であると考えられた。

ただし、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は用いられていない。

## （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。2015 年におけるカンピロバクターを原因とする食中毒発生件数は 318 件、患者数は 2,089 名と報告されており、細菌による食中毒の原因として最も多い。（参照 66）[\[厚労省\\_食中毒統計\\_2006-2015\]](#)

国立感染症研究所感染症疫学センター（IDSC）が、日本国内におけるヒトの腸疾患由来カンピロバクター分離株のデータを収集しており、2004～2014 年に報告された分離株数を表 18 に示した。この期間において、1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* 分離株数の幅は、722 件（2013 年）～1,240 件（2005 年）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 19～30%を占めていた。また、分離されるカンピロバクターの大多数は *C. jejuni* で 90～96%であり、*C. coli* は 2～8%であった。（参照 67）[\[国立感染症研究所\\_病原微生物検出情報\\_2004-2014\]](#)

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 18 国内においてヒト腸疾患由来のカンピロバクター及び腸内細菌の分離株数

|                                                         | 分離株数（全体に対する％）   |                 |                 |                 |                 |               |               |               |               |               |               |
|---------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                         | 2004 年          | 2005 年          | 2006 年          | 2007 年          | 2008 年          | 2009 年        | 2010 年        | 2011 年        | 2012 年        | 2013 年        | 2014 年        |
| <i>C. jejuni</i> <sup>1)</sup>                          | 1,150<br>(96)   | 1,189<br>(96)   | 995<br>(93)     | 1,039<br>(95)   | 1,119<br>(92)   | 863<br>(90)   | 892<br>(92)   | 770<br>(92)   | 763<br>(93)   | 693<br>(96)   | 846<br>(93)   |
| <i>C. coli</i> <sup>1)</sup>                            | 26<br>(2)       | 30<br>(2)       | 46<br>(4)       | 35<br>(3)       | 67<br>(6)       | 77<br>(8)     | 63<br>(6)     | 62<br>(8)     | 56<br>(7)     | 26<br>(4)     | 55<br>(6)     |
| <i>C. jejuni</i><br><i>coli</i> <sup>2)</sup>           | 17              | 21              | 34              | 19              | 26              | 21            | 15            |               | —             | 3             | 4             |
| <i>C. jejuni</i><br>及び <i>coli</i><br>の合計 <sup>3)</sup> | 1,193<br>(21.9) | 1,240<br>(24.6) | 1,075<br>(21.5) | 1,093<br>(19.0) | 1,212<br>(24.1) | 961<br>(24.7) | 970<br>(26.0) | 833<br>(22.4) | 819<br>(27.3) | 722<br>(25.9) | 905<br>(29.9) |
| 腸内細菌<br>分離株全<br>体 <sup>4)**</sup>                       | 5,457           | 5,041           | 5,008           | 5,741           | 5,022           | 3,886         | 3,731         | 3,727         | 2,997         | 2,787         | 3,031         |

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

2) *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

3) 下段括弧内は、腸内細菌分離株全体数に対する *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離株合計数の割合（％）

4) *E.coli*、シゲラ属菌、カンピロバクター属菌及びチフス菌以外のサルモネラ属菌

## （３）常在菌による感染症の検討

動物の腸管常在細菌のうち、大腸菌や腸球菌等のヒトの腸管にも常在している菌についても、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ヒトに感染する可能性が考えられる。

しかしながら、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強く、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。また、腸球菌に対して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



1 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の治療にマクロ  
2 ライド系抗生物質は用いられていない。

## 4 7. ハザードの特定

5 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  
6 射剤を豚に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが豚由来の畜産食品を介し  
7 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  
8 果が減弱又は喪失する可能性がある細菌である。

9 豚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  
10 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  
11 ター感染症である。

12 豚は、腸内細菌叢に大腸菌及び腸球菌を保菌しており、また、サルモネラ及びカンピ  
13 ロバクターも保菌していることがある。したがって、豚の細菌性肺炎の治療のためにガ  
14 ミスロマイシンを投与した場合、薬物動態等を考慮すると、これらの細菌においてガミ  
15 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。

16 このうち、サルモネラ及び腸球菌に対しては、ガミスロマイシンの抗菌活性は比較的  
17 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  
18 ない。

19 大腸菌に対しては、ガミスロマイシンは抗菌活性を示し、マクロライド耐性大腸菌は  
20 薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの大腸菌感染症においてもマク  
21 ロライド系抗生物質は治療に用いられていない。

22 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、豚由来のカンピ  
23 ロバクターにおいて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  
24 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して治療に用いられてい  
25 る。

26 以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、豚に対してマクロライド系抗生  
27 物質であるガミスロマイシンを使用した結果として選択される薬剤耐性カンピロバク  
28 ター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) を特定した。

### 【事務局より】

ハザードは、ヒトの主な腸管感染症であり、データのある *C. jejuni* 及び *C. coli* と特定してよいで  
しょうか。

- 2014 年の牛用ガミスロマイシン注射剤に関する評価書では、ハザードは、「薬剤耐性カンピロバク  
ター」と属全体の特定。評価におけるデータは、主に *C. jejuni* を用い、*C. coli* についても言及。
- 2012 年の豚用ツラスロマイシン注射剤に関する評価書では、ハザードは「薬剤耐性が選択された  
カンピロバクター」と属全体の特定。評価におけるデータは、主に *C. jejuni* を用い、*C. coli* に  
についても言及。

## 30 IV. 発生評価に関する知見

31 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ガミスロマ  
32 イシンが豚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、ガミスロマイシンを豚に使用した時点から、豚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 における健康豚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、2014～2015 年：第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。(参照 68) [農水省動薬検\_家畜由来細菌の抗生物質感受性実態調査]

1999～2013 年に国内の農場における健康豚から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率を表 19、指標細菌である腸球菌 (*E. faecalis* 及び *E. faecium*) のエリスロマイシンに対する耐性率をそれぞれ表 20 及び表 21 に示した。また、1999～2009 年における *E. faecalis* 及び *E. faecium* のリンコマイシンに対する耐性率をそれぞれ表 22 及び表 23 に示した。(参照 68) [農水省動薬検\_家畜由来細菌の抗生物質感受性実態調査]

表 19 に示されたとおり、豚から分離された主要なカンピロバクターは *C. coli* であり、分離された *C. coli* のエリスロマイシン耐性率は 1999 年以降 42.1～61.9% の間で推移しており、大きな変動はないものと考えられた。一方、ヒトのカンピロバクター感染症の主な原因菌である *C. jejuni* が豚から分離されることはまれである。

表 19 国内における農場の健康豚由来カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) のエリスロマイシン耐性の状況

|                  |                  | 年     |       |       |       |       |       |      |       |      |       |       |       |      |      |      |      |
|------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|------|------|------|------|
|                  |                  | 1999  | 2000  | 2001  | 2002  | 2003  | 2004  | 2005 | 2006  | 2007 | 2008  | 2009  | 2010  | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| 合計               | 調査菌株数(株)         | 50    | 99    | 68    | 37    | 86    | 72    | 51   | 28    | 64   | 42    | 62    | 62    | 45   | 59   | 44   | 60   |
|                  | 耐性率 (%)          | 52.0  | 44.4  | 47.1  | 54.1  | 47.7  | 61.1  | 45.1 | 50.0  | 43.8 | 61.8  | 48.4  | 59.7  | 44.4 | 40.5 | 40.9 | 43.3 |
|                  | MIC 最小値 (µg/mL)  | 0.39  | 0.78  | 1     | 0.5   | 1     | 0.5   | 0.5  | 1     | 0.25 | 1     | 1     | 0.125 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
|                  | MIC 最大値 (µg/mL)  | ≥ 200 | ≥ 200 | > 512 | > 512 | > 512 | > 512 | 512  | > 512 | 512  | > 512 | > 512 | 256   | 256  | 256  | 256  | 256  |
|                  | 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   | 32   |
| <i>C. jejuni</i> | 調査菌株数(株)         | 3     | 1     | 0     | 2     | 0     | 0     | 2    | 0     | 0    | 0     | 0     | 0     | 0    | 2    | 2    | 1    |
|                  | 耐性率 (%)          | 0     | 0     | —     | 0     | —     | —     | 0    | —     | —    | —     | —     | —     | —    | 0    | 0    | 0    |
| <i>C. coli</i>   | 調査菌株数(株)         | 47    | 98    | 68    | 35    | 86    | 72    | 49   | 28    | 64   | 42    | 62    | 62    | 45   | 57   | 42   | 59   |

|  |            |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|  | 耐性率<br>(%) | 55.3 | 44.9 | 47.1 | 57.1 | 47.7 | 61.1 | 46.9 | 50.0 | 43.8 | 61.9 | 48.4 | 59.7 | 44.4 | 42.1 | 42.9 | 44.1 |
|--|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|

表 20 国内における農場の健康豚由来腸球菌 (*E. faecalis*) のエリスロマイシン耐性の状況

|                                  | 年    |            |      |              |              |              |      |              |              |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------------|------|------------|------|--------------|--------------|--------------|------|--------------|--------------|------|------|------|------|------|------|
|                                  | 1999 | 2000       | 2001 | 2002         | 2003         | 2004         | 2005 | 2006         | 2007         | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
| 調査菌株数<br>(株)                     | 121  | 40         | 37   | 38           | 39           | 36           | 11   | 27           | 17           | 21   | 18   | 30   | 13   | 39   | 22   |
| 耐性率(%)                           | 54.5 | 60         | 54.1 | 34.2         | 64.1         | 47.2         | 63.6 | 33.3         | 82.4         | 61.9 | 72.2 | 60   | 76.9 | 53.8 | 59.1 |
| MIC 最小値<br>( $\mu\text{g/mL}$ )  | 0.1  | $\leq 0.1$ | 0.25 | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | 1    | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | 0.25 | 0.5  | 1    | 1    | 0.25 | 0.5  |
| MIC 最大値<br>( $\mu\text{g/mL}$ )  | >100 | >100       | 512  | 512          | 512          | >512         | >512 | >512         | >512         | >512 | >512 | >512 | 256  | 256  | 256  |
| ブレイクポイント<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 6.25 | 6.25       | 8    | 8            | 8            | 8            | 8    | 8            | 8            | 8    | 8    | 8    | 8    | 8    | 8    |

表 21 国内における農場の健康豚由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

|                                  | 年    |      |              |      |              |              |              |              |              |              |              |       |      |      |       |
|----------------------------------|------|------|--------------|------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|------|------|-------|
|                                  | 1999 | 2000 | 2001         | 2002 | 2003         | 2004         | 2005         | 2006         | 2007         | 2008         | 2009         | 2010  | 2011 | 2012 | 2013  |
| 調査菌株数<br>(株)                     | 110  | 59   | 31           | 21   | 17           | 21           | 41           | 21           | 19           | 35           | 21           | 33    | 30   | 33   | 18    |
| 耐性率(%)                           | 23.6 | 23.7 | 25.8         | 42.9 | 29.4         | 38.1         | 22.0         | 23.8         | 15.8         | 28.6         | 19.0         | 36.4  | 33.3 | 15.2 | 50    |
| MIC 最小値<br>( $\mu\text{g/mL}$ )  | 0.1  | <0.1 | $\leq 0.125$ | 1    | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | $\leq 0.125$ | 0.125 | 0.25 | 0.25 | 0.125 |
| MIC 最大値<br>( $\mu\text{g/mL}$ )  | >100 | >100 | 512          | 512  | 512          | >512         | >512         | >512         | >512         | >512         | >512         | 512   | 256  | 256  | 256   |
| ブレイクポイント<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 100  | 100  | 8            | 8    | 8            | 8            | 8            | 8            | 8            | 8            | 8            | 8     | 8    | 8    | 8     |

表 22 国内における農場の健康豚由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるリンコマイシン耐性の状況

|                                  | 年    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                  | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
| 調査菌株数(株)                         | 121  | 40   | 37   | 38   | 39   | 36   | 11   | 27   | 17   | 21   | 18   |
| 耐性率(%)                           | —    | —    | 56.8 | 42.1 | 64.1 | 50   | 63.6 | 37   | 76.5 | 66.7 | 88.9 |
| MIC 最小値<br>( $\mu\text{g/mL}$ )  | 25   | 12.5 | 1    | 1    | 1    | 0.25 | 1    | 0.25 | 0.25 | 16   | 32   |
| MIC 最大値<br>( $\mu\text{g/mL}$ )  | >100 | >100 | >512 | >512 | >512 | >512 | >512 | >512 | >512 | >512 | >512 |
| ブレイクポイント<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | —    | —    | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  |

表 23 国内における農場の健康豚由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるリンコマイシン耐性の状況

|          | 年    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|          | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
| 調査菌株数(株) | 110  | 59   | 31   | 21   | 17   | 21   | 41   | 21   | 19   | 35   | 21   |

|                 |      |      |        |        |        |        |      |      |        |      |      |
|-----------------|------|------|--------|--------|--------|--------|------|------|--------|------|------|
| 耐性率(%)          | —    | —    | 35.5   | 38.1   | 29.4   | 38.1   | 24.4 | 33.3 | 15.8   | 45.7 | 33.3 |
| MIC 最小値(μg/mL)  | 0.39 | 0.39 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | 0.25 | 0.25 | ≤0.125 | 0.25 | 0.5  |
| MIC 最大値(μg/mL)  | >100 | >100 | >512   | >512   | >512   | >512   | >512 | >512 | >512   | >512 | >512 |
| ブレイクポイント(μg/mL) | —    | —    | 128    | 128    | 128    | 128    | 128  | 128  | 128    | 128  | 128  |

また、2012 及び 2013 年に国内のと畜場において豚から分離された *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率を表 24 に示した。両年の耐性率はそれぞれ 32.6%及び 44.3%であった。*C. jejuni* は分離されなかった。(参照 69) [動薬検と畜場モニタリング]

表 24 国内におけると畜場の豚由来 *C. coli* におけるエリスロマイシン耐性の状況

|                           | 2012 年 | 2013 年 |
|---------------------------|--------|--------|
| 調査菌株数                     | 129    | 106    |
| 耐性率 (%)                   | 32.6   | 44.3   |
| MIC <sub>50</sub> (μg/mL) | 4      | 4      |
| MIC <sub>90</sub> (μg/mL) | >64    | >64    |
| ブレイクポイント (μg/mL)          | 32     | 32     |

## 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、リボソームをの 50S サブユニットの 23S rRNA にあるドメイン V のコードする遺伝子の突然変異に起因することが多い浅井先生ご修文。

デンマークにおける調査では、牛、豚及び鶏由来するエリスロマイシン耐性 (MIC >8 μg/mL) *C. coli* 9 株について遺伝子配列解析を行ったところ、9 株全てにおいて 23S rDNA の 2,230 位に点突然変異が認められた。(参照 70) [Jensen\_2001]

### (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で高度耐性 (エリスロマイシンの MIC >128 μg/mL) となるものは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体 DNA の突然変異である。(参照 33, 70-767) [Luangtongkum T\_2009] [Jensen\_2001] [Yan\_1991] [Vacher\_2003] [Gibreeel\_2005] [Niwa\_2001] [Gibreeel\_2006] [Gibreeel\_2000] [Ekkapobyotin\_2008]

それ以外のマクロライド耐性の機序として、3 種類の耐性機構が知られている。

- ① 50S リボソームを構成する L リボソームタンパクのアミノ酸変異による標的部位の構造変異 (参照 33, 75, 78) [Luangtongkum T\_2009] [Gibreeel\_2006] [Tait-Kamradt\_2000]

2010 年に韓国において豚の糞中及びと体から分離された *C. coli* 58 株中、エリスロマイシン耐性を示した 14 株のうち 13 株が 23S rRNA の遺伝子変異、L4 及び L22 リボソームタンパクのアミノ酸変異をともに有していた。(参照 79) [Lim SK\_2016]

② 標的部位のリボソームを酵素的に修飾する耐性位機序

国内の家畜及びヒトから分離されたカンピロバクターから標的部位の修飾に関する *erm* 遺伝子が検出された報告はない。

中国においては、ヒト胃腸炎患者、豚、鶏及びあひる由来の *C. jejuni* 及び *C. coli* の染色体上の多剤耐性遺伝子が集積した領域 (multi-drug resistance genomic islands : MDRGIs) に *erm* 遺伝子が担われていることが報告された。(参照 40, 80) [Qin\_2014] [Wang\_2014]

③ 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 (参照 75, 81-85) [Gibree1\_2006] [Pumbwe\_2002] [Mamelli\_2003] [Randall\_2003] [Lin\_2002] [Cagliero\_2007]

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。

(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

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 及び *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用いて、耐性株出現頻度を評価した報告がある。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全てにおいて低く、 $\leq 1.8 \times 10^{-9}$  であった。(参照 86) [Merck\_1997]

カンピロバクターのマクロライド耐性株出現頻度は、約  $10^{-10}/\text{cell/generation}$  との報告がある。*in vitro* 及び鶏を用いた *in vivo* の実験において、*C. coli* の耐性獲得率は *C. jejuni* とほとんど違いがないことが示されている。(参照 86-1, 86-2) [Lin\_2007] [Hao\_2016]

【植田先生コメント】

*S.aureus* *M. haemolytica* 表記の統一はしなくて良いですか

←【事務局より】

2014 年の WG における整理から、本評価書においては、以下のとおり記載したいと思います。

①耐性菌の評価書での記載頻度が比較的高い、1つの和名で1つの菌種を表すもの

例: 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)

これらについては、本文中で一回目に記載する際には和名・英名を併記し、以降は和名で表記することとするが、表や図において英名で表記される場合等もある。本文中でこれらの図表の説明として菌名を記載する場合には、( ) に表中の英名を併記等する。

②耐性菌の評価書での記載頻度が比較的高い、複数の菌種の総称として一般的表される菌名

例: サルモネラ、カンピロバクター、腸球菌 (*Enterococcus* spp.)

これらについては、菌種や血清型を特定しない場合は、原則的に「サルモネラ」のように記載し、特定する場合は、*Salmonella* Typhimurium、*Campylobacter jejuni* 又は *Enterococcus faecalis* のように菌種名 (血清型) で記載する。なお、表や図において英名で表記される場合等もあるが、本文中でこれらの図表の説明として菌名を記載する場合には、( ) に表中の英名を併記等する。

③耐性菌の評価書の「ハザードの特定に関する知見」の抗菌スペクトル等で記載されるが、評価書全体として通常は記載頻度が低いもの

例： *Bacillus subtilis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* 等

これらについては、*Klebsiella pneumoniae* のように和名（肺炎桿菌）がある場合でも、原則的に国際細菌学命名規約に基づく菌名の記載とする。

#### （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 DNA 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、可動性遺伝因子の伝達を通じて *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。[IV. 2. (2)] に記載した中国の調査では、プラスミド上の *erm* 遺伝子が検出されているが、これについてはカンピロバクターの実験株への形質転換が起こらなかったことが報告され、その理由としてカンピロバクターではプラスミド DNA による形質転換は染色体 DNA による形質転換より効率が悪いこと及び *ermB* 遺伝子を保有するプラスミドのサイズが大きかったことが考察されている。（参照 40, 80）[Qin\_2014] [Wang\_2014]

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 A2075G 置換を引き起こす遺伝子の突然変異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。一方で、前述の中国の調査では、ヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便由来 *C. coli* の *erm* 遺伝子は、染色体上に存在する MDRGIs に担われており、本来はグラム陽性菌から由来したものであると考えられているが、更に *C. coli* の間で伝播しつつあることが示唆された。また、*ermB* 遺伝子を保有するヒト由来 1 株及び豚由来 2 株の *C. coli* の MLST 解析による遺伝子型が一致し、PFGE パターンにおいても同一サブタイプに属していたことから、同一のクローンがヒト及び豚の間で伝播した可能性が示唆された。（参照 40, 80~~1~~, 86-88）[Qin\_2014] [Lucey\_2000] [Wang\_2014] [Merck\_1997] [Engberg\_2001]

#### （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、豚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は使用されず、腸球菌はハザードとして特定されていない。

[III. 4. (2)] に記載したとおり、細菌のマクロライドに対する薬剤感受性低下のメカニズムとして、標的部位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の構造が変化変異し、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、15 及び 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浅井先生ご修文。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、*mefA*



1 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  
2 程度であり、14 及び 15 員環マクロライド系抗生物質に対してみられるが、16 員環マ  
3 クロライド系抗生物質に対しては感受性を示す。(参照 7) [井上\_2004]

4 ~~カンピロバクターに対して~~ガミスロマイシンはカンピロバクターに対して抗菌活性  
5 を有するとともに、ヒトのカンピロバクター感染症で第一次選択薬とされている他の  
6 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浅井先生ご修文、ガミ  
7 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。

8 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、  
9 治療が必要な場合での第一次選択薬はマクロライド系抗生物質であり、マクロライド  
10 耐性カンピロバクターの出現はが危惧される問題である 浅井先生ご修文。

11 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 年以降欧州 29  
12 か国で、また米国では 2011 年に承認され、使用されてきた。また、豚の細菌性呼吸  
13 器疾患の治療薬として、2016 年に ~~EU28 か国~~で承認された。更に、マクロライド系  
14 抗生物質も豚に対して国内、EU 及び米国で数十年間使用されてきた。

15 [IV. 1. (1)] 日本では、豚由来 *C. coli* でエリスロマイシンに対する耐性率が  
16 1999 年以降、42.1～61.9%と比較的高い値で推移している。(参照 68) [農水省\_家畜由来  
17 細菌の抗生物質感受性実態調査]

18 USDA の Collaboration in Animal Health and Food Safety Epidemiology  
19 (CAHFSE) という調査における豚由来 *C. coli* のエリスロマイシンの耐性率は 59.7%  
20 (2004 年) 及び 28.4% (2005 年) であった。また、USDA の NARMS の 2006 年か  
21 ら 2007 年にかけての調査では、豚由来 *C. coli* のエリスロマイシン及びアジスロマイ  
22 シンの耐性率はそれぞれ 59.4%及び 59.1%であった。(参照 89-91) [FDA\_NARMS\_2009]  
23 [Belanger\_2007] [USDA/APHIS\_Swine2006\_2007]

24 EU における 2009 年の豚由来 *C. coli* のエリスロマイシンの耐性率は、国によって  
25 異なり 12～70% (5 か国) であった。(参照 92) [EFSA\_2009]

26 ガミスロマイシンが豚に使用された場合、ハザードが選択される可能性があるが、  
27 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* は豚からはほとんど分  
28 離されない。

29 1997 年から 2005 年にかけてデンマークにおいて豚から分離された *C. jejuni* に対  
30 するエリスロマイシンの耐性率は 0～8%、*C. coli* に対するエリスロマイシンの耐性率  
31 は 20～71%と報告されている。(参照 90) [Belanger\_2007]

32 米国における 2004 及び 2005 年の豚牛由来 *C. coli* に対するエリスロマイシンの耐  
33 性率は、それぞれ 59.7 及び 28.4%であった。(参照 90) [Belanger\_2007]

34 欧州における豚由来 *C. jejuni* (1999～2005 年) 及び *C. coli* (1999～2012 年) に  
35 対するエリスロマイシンの耐性率は、国によって異なっており、*C. coli* では 11～39%  
36 であった (表 25 及び 26)。

37  
38 表 25 欧州における豚由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性の状況

| 分離国 | 分離年 | 分離株数 | 耐性率 (%) | ブレイク<br>ポイント | 参照 |
|-----|-----|------|---------|--------------|----|
|-----|-----|------|---------|--------------|----|

|      |             |     |     |   |                                             |
|------|-------------|-----|-----|---|---------------------------------------------|
| 欧州*1 | 1999-2000   | 122 | 4.9 | 8 | (参照 92-1)<br>[Bywater_2004Balamurugan_2011] |
| 欧州*2 | 2002-2003*3 | —   | —   | — | (参照 92-2) [de<br>Jong_2009Gill_1982]        |
| 欧州*2 | 2003-2005*4 | —   | —   | — | (参照 92-3) [de<br>Jong_2012Hanninen_1984]    |

—：記載なし

\*1：デンマーク、オランダ、スウェーデン

\*2：ドイツ、フランス、デンマーク、オランダ、スペイン

\*3： *Campylobacter* spp. 785 分離株中、2%であった。

\*4： *Campylobacter* spp. 940 分離株中、1%であった。

表 26 欧州及び米国における豚由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性の状況

| 分離国  | 分離年       | 分離株数 | 耐性率 (%) | ブレイク<br>ポイント | 参照                                          |
|------|-----------|------|---------|--------------|---------------------------------------------|
| 欧州*1 | 1999-2000 | 418  | 14.1    | 8            | (参照 92-1)<br>[Bywater_2004Balamurugan_2011] |
| 欧州*2 | 2002-2003 | 346  | 32.8    | 32           | (参照 92-2) [de<br>Jong_2009Gill_1982]        |
| 欧州*2 | 2003-2005 | 407  | 33.2    | 32           | (参照 92-3) [de<br>Jong_2012Hanninen_1984]    |
| 欧州*3 | 2004      | 564  | 24      | 32           | (参照 92-4)<br>[EFSA_2010Dykes_2001]          |
| 欧州*4 | 2005      | 807  | 25      | 32           | (参照 92-4)<br>[EFSA_2010Dykes_2001]          |
| 欧州*5 | 2006      | 669  | 25      | 32           | (参照 92-4)<br>[EFSA_2010Dykes_2001]          |
| スイス  | 2006      | 52   | 12      | 32           | (参照 92-4)<br>[EFSA_2010Dykes_2001]          |
| 欧州*5 | 2007      | 662  | 39      | 32           | (参照 92-4)<br>[EFSA_2010Dykes_2001]          |
| スイス  | 2007      | 46   | 11      | 32           | (参照 92-4)<br>[EFSA_2010Dykes_2001]          |
| 欧州*6 | 2012      | 557  | 23.9    | 16           | (参照 92-5) [EFSA_2015 伊藤<br>_2000]           |
| スイス  | 2012      | 144  | 9.0     | 16           | (参照 92-5) [EFSA_2010 伊藤<br>_2000]           |

—：記載なし

\*1：デンマーク、オランダ、スウェーデン

\*2：ドイツ、フランス、デンマーク、オランダ、スペイン

\*3：オーストリア、デンマーク、フランス

\*4：オーストリア、デンマーク、フランス、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン

\*5：デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン

\*6：デンマーク、ハンガリー、オランダ、スペイン

中国では、多剤耐性 *C. coli* の高頻度な分離の報告がある。2008～2009 年に中国の 2 県から分離された豚由来 *C. coli* 190 株の薬剤耐性の調査では、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、カナマイシン、アンピシリン等の耐性株が高頻度に分離された。

また、調査株のうちでは、多剤耐性株の割合が高かった（76.8%）。(参照 93) [Qin\_2011] この 190 株のうち、エリスロマイシン高度耐性を示す 2 株（MIC $\geq$ 128  $\mu$ g/mL）の中に *ermB* 遺伝子を保持している多剤耐性株が 1 株存在した。(参照 4038) [Qin\_2014] また、2001～2012 年にヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便から分離されたカンピロバクター 1,554 株 (*C. coli* 1,157 株、*C. jejuni* 397 株) の解析では、58 株 (3.7%) から *ermB* 遺伝子が検出された。*ermB* 遺伝子は染色体上の MDRGI に存在した。(参照 40, 80, 98) [Qin\_2014] [Wang\_201] [Qin\_2012] 中国においては、年間 21,000 トン（推定）の抗菌性物質が生産され、このうち半分が家畜に使用されていること及びこのような環境において、抗菌性物質を使用する豚農場由来の糞便等から薬剤耐性遺伝子が高頻度に出ることが報告されている。(参照 98, 100-102) [Qin\_2012] [Larson\_2015] [Zhu\_2013] [Hvistendahl\_2012]

これらのことから、中国における調査の結果は多種類の薬剤による長期的かつ過剰な選択圧によると推測される。(参照 98) [Qin\_2012] このように多剤耐性遺伝子が集積する機構は不明であるが、各種抗菌剤の使用等により腸管内の正常細菌叢が乱れた中で、細菌間で耐性因子の伝達が起こり、耐性菌が選択された可能性が推測される。(参照 10396) [Sullivan\_2001]

今後の海外での動向及び国内への耐性菌の輸入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、豚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. 豚由来食品の消費量

国内における豚肉の需給の推移は表 27 のとおりである。(参照 10497) [農水省\_食料需給表]

表 27 国内における豚肉の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）

|         | 年    |      |      |      |      |      |      |      |      |        |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
|         | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014   |
| 消費量(kg) | 12.1 | 11.5 | 11.5 | 11.7 | 11.5 | 11.7 | 11.9 | 11.8 | 11.8 | 11.9   |
| 自給率(%)  | 50   | 52   | 52   | 52   | 55   | 53   | 52   | 53   | 54   | 510.7? |

### 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ガミスロマイシン耐性カンピロバクターについては、耐性の獲得により当該感受性菌と生物学的特性が異な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 (1) 抵抗性、生残性及び増殖性

2 *C. jejuni* 及び *C. coli* は、増殖に比較的高い温度である 30.5～45℃を必要とし、恒  
3 温動物の腸内に近い温度 (37～42℃) で最も良く増殖する。本菌は 30℃以下では増殖  
4 できない。そのため室温 (21℃) では増殖しないが、低温で保存した食品中では生存  
5 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  
6 わゆる VBNC (Viable But Nonculturable) と呼ばれる状態となる。(参照 105) [三澤  
7 2005] *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  
8 び放射線照射によって低下する。

9 *C. jejuni* 及び *C. coli* 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  
10 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  
11 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や豚肉の加工中  
12 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、  
13 (参照 943, 105-110) [Balamurugan\_2011] [三澤\_2005] [Altekruse\_1999] [Snelling\_2005] [Food  
14 Safty Authrity of Ireland\_2002] [Stern\_1989] [FDA\_1992] 牛肉や豚肉の一般的な流通形態で  
15 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  
16 る。(参照 943-965) [Balamurugan\_2011] [Gill\_1982] [Hänninen\_2011] 一方で、牛肉において  
17 は、流通における菌数の減少は認められないという報告もあった。(参照 976)  
18 [Dykes\_2001]

## 19 (2) 生存能力及び分布状況等

20 *C. jejuni* 及び *C. coli* は微好気性細菌であり、*in vitro* 培養時 2～10%の CO<sub>2</sub> を添加  
21 した低濃度の酸素 (3～15%O<sub>2</sub>) を必要とする。本菌は、増殖のための条件が限定さ  
22 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  
23 とができる。(参照 105-108, 111-113) [三澤\_2005] [Altekruse\_1999] [Snelling\_2005] [Food  
24 Safty Authrity of Ireland\_2002] [伊藤\_2000] [Nicholson\_2005] [Lake\_2003]

25 また、*C. jejuni* は牛、めん羊、鶏等家きん類の腸管内に広く常在菌として保菌され  
26 ており、*C. coli* は豚での保菌率が高いとされている。(参照 106, 114, B1)  
27 [Altekruse\_1999] [国立感染症研究所\_2005\_IDWR] [Horrocks\_1999]

### 28 【豊福先生コメント】

C.jejuni は家禽の常在菌ですかね？

←【事務局より】(参照 114) [国立感染症研究所\_2005\_IDWR]からの抜粋は以下のとおりです。

「本菌はウシ、ヒツジ、野鳥及びニワトリなど家禽類の腸管内に広く常在菌として保菌されており、*C. coli* はブタでの保菌率が極めて高いことを特徴とする。」

参照資料として、既存参照資料(参照 106) [Altekruse\_1999]及び新規参照資料(参照 B1) [Horrocks\_1999] も追記しましたので、ご確認ください。

なお、今までの評価書 (牛ツラスロマイシン (2015 年 7 月)、牛ガミスロマイシン (2014 年 9 月)、豚ツラスロマイシン (2012 年 9 月)) において、同じ文献(参照 114)を参照しています。

29  
30 2010～2011 年の国内における豚のカンピロバクター保有率の調査によれば、*C. coli*  
31 及び *C. jejuni* の陽性率はそれぞれ 42.4% (106/250) 及びであったと報告されている。  
32 (参照 A4) [Haruna\_2013]



【事務局より】

〔V. 6.〕における豊福先生ご指摘に基づき、国内における豚のカンピロバクター保有率の調査結果を本項に追記しました。

### 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. coli*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 106, 107, 114) [Altekruse\_1999] [Snelling\_2005] [国立感染症研究所\_2005\_IDWR]

【豊福先生コメント】

(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) Reference は？

←【事務局より】

パラグラフ全体として、(参照 106, 107, 114) [Altekruse\_1999] [Snelling\_2005] [国立感染症研究所\_2005\_IDWR]を参照引用する形式になっています。

なお、今までの評価書（牛ツラスロマイシン（2015年7月）、牛ガミスロマイシン（2014年9月）、豚ツラスロマイシン（2012年9月））において、同じ3文献を参照しています。カンピロバクターがヒトの腸内細菌叢として定着する可能性等について記述している新たな総論文献等をご存じでしたら御教示ください。

薬剤耐性カンピロバクターの定着性については、*C. jejuni*については、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 115) [Hao\_2009] 一方、*in vitro* 及び鶏を用いた *in vivo* 試験において、マクロライド感受性及び耐性 *C. coli* を別々及び同時に競合的に接種した場合、その生存率及びコロニー形成は同様であるという報告がある。(参照 115-1) [Zeiyouni\_2012]

### 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 DNA 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因子上の薬剤耐性決定因子によるものではない。(参照 87, 88, 116) [Lucey\_2000] [Engberg\_2001] [Kim\_2006] 中国のヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便由来カンピロバクターの調査において、*C. coli* の *ermB* 遺伝子が *C. jejuni* の標準株に自然形質転換したこと、*C. coli* の MDRGI 上の *ermB* 遺伝子が *C. coli* の間で伝播した可能性等が示唆されているが、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。(参照 40, 80) [Qin\_2014] [Wang\_2014]

### 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

豚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\*のとおりで、と殺・加工から販売・調理等までの詳細な過程の一例は表\*のとおりである。

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。また、平成 26 年 4 月に改正されたと畜場法施行規則において、と畜業者の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たに HACCP を用いて衛生管理を行う基準が規定された。（参照 117）[\[厚労省\\_と畜場法施行規則の改正\]](#)

更に、豚の食肉（内臓を含む。）については、2015 年 6 月に、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の改正により、食肉販売店、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。（参照 118）[\[厚労省\\_規格基準一部改正\\_2015\]](#)

表 28 豚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）

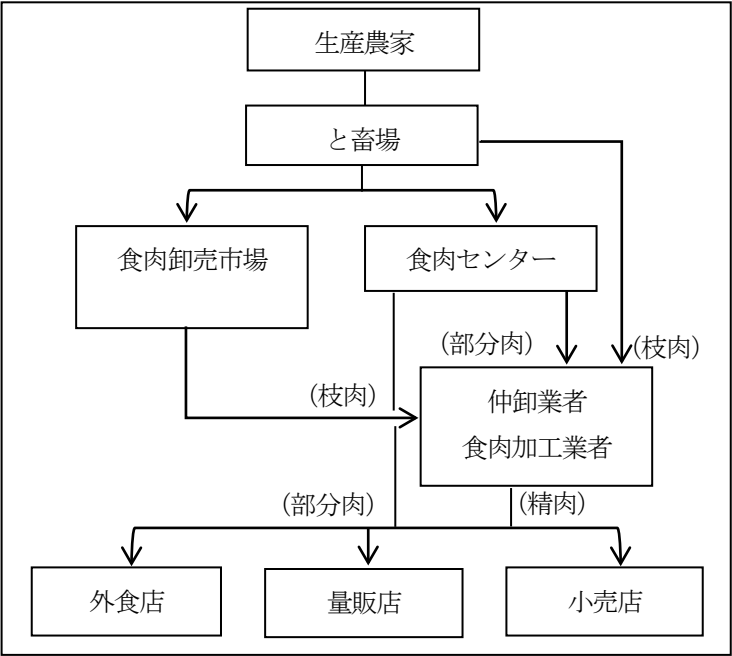


表 29 と殺・加工から販売・調理等までの詳細な過程（一例）

| 処理過程 |               |
|------|---------------|
| と畜段階 | 受付・搬入（と畜場）    |
|      | ↓             |
|      | 生体検査          |
|      | ↓             |
|      | と殺（電殺、放血、前処理） |
|      | ↓             |
|      | 解体（内臓摘出）      |
|      | ↓             |
|      | 内臓検査          |
|      | ↓             |





から、腸管を結紮し、腸内容物が漏れ出ないこと。

なお、今までの評価書（豚ツラスロマイシン（2012年9月））において、同じ文献を参照しています。

また、本菌は発育温度が高く、微好気性細菌であるため、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（ただし、凍結・解凍を繰り返すと減少する。）、と殺解体工程で汚染された後、食肉及び内臓が十分に洗浄されず出荷され、飲食店の調理場施設や家庭の台所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あ生じる【豊福先生ご修文】。（参照 111, 114）（参照 108）（参照 111）【伊藤\_2000】【国立感染症研究所\_2005\_IDWR】

【豊福先生コメント】

洗浄しても、そんなに Campy の菌数さがらないのでは？

←【事務局より】

御提供いただいた文献を含め、と畜場処理工程における大腸菌、腸内細菌科細菌及びサルモネラの生菌数に関する調査及びレビュー（Barco 2014 等）を確認しましたが、現時点では、これら細菌に対する洗浄の効果について定まった結論はないようです。カンピロバクターについては文献がなく、洗浄の効果が確認できませんでした。

厚生労働省が通知していると畜場における衛生管理の重要事項（<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0807/0726-1.html>）には枝肉洗浄があり、枝肉が「と殺解体工程で汚染された後」、「食肉及び内臓が十分に洗浄されず」に出荷されることはないため、「食肉及び内臓が十分に洗浄されず」の記載は元に戻したいと考えています。

なお、今までの評価書（牛ツラスロマイシン（2015年7月）、牛ガミスロマイシン（2014年9月）、豚ツラスロマイシン（2012年9月））において、同じ記述をしています。

## （2）ハザードとなりうるカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況

### ① 豚のと体におけるカンピロバクターの陽性率【豊福先生ご指摘】

国内において処理された豚のと体におけるカンピロバクターの陽性率について表 29-1 に示した。

表 29-1 国内における豚のと体からの *C. jejuni* 及び *C. coli* の検出状況

| 由来     | 陽性率 (%) | 検体数 | 調査年次          | 参考文献     |
|--------|---------|-----|---------------|----------|
| 枝肉ドリップ | 0.0%    | 21  | 2008.5～2009.9 | (参照 B10) |

【豊福先生追記】

（2）豚におけるカンピロバクターの保有率

（3）豚枝肉におけるカンピロバクター汚染率

←【事務局より】

枝肉の汚染状況調査について、追記しました。

豚における保有率については、[V. 2.] に案文を記載しました。

### ② 市販豚肉におけるカンピロバクターの陽性率

国内において、厚生労働省が市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査を実施している。2005～2015 年における豚ひき肉、牛豚混合ひき肉及び豚肉における

カンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）の検出状況は表 30 のとおりである。（参照 119）[厚労省\_食品汚染実態調査\_2005-2015]

また、その他公表文献で報告された市販流通豚肉等の汚染状況調査結果を表 31 に示した。

この間の豚ひき肉等のカンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）陽性率は 0.0～0.6% であった。したがって、調査検体数が少ないものの、当該細菌による豚由来食品の汚染は概ね小さいものと考えられた。

表 30 国内における市販豚肉等からの *C. jejuni* 及び *C. coli* 検出状況（厚生労働省とりまとめ）

| 調査年度        |         | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|-------------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 肉 豚<br>ひき   | 検体数     | -    | -    | 177  | -    | -    | -    | -    | 3    | 1    | 3    |
|             | 陽性検体数   | -    | -    | 1    | -    | -    | -    | -    | 0    | 0    | 0    |
|             | 陽性率 (%) | -    | -    | 0.6  | -    | -    | -    | -    | 0.0  | 0.0  | 0.0  |
| ひき肉<br>牛豚混合 | 検体数     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | 6    | 2    | 5    |
|             | 陽性検体数   | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | 0    | 0    | 0    |
|             | 陽性率 (%) | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | 0.0  | 0.0  | 0.0  |
| 豚肉*         | 検体数     | na   | na   | -    | -    | -    | -    | -    | 1    | -    | -    |
|             | 陽性検体数   | na   | na   | -    | -    | -    | -    | -    | 0    | -    | -    |
|             | 陽性率 (%) | na   | na   | -    | -    | -    | -    | -    | 0.0  | -    | -    |

※：実施自治体選定品目

－：調査していない。

na：調査実施の有無について不明。植田先生ご指摘

表 31 国内における市販豚肉等からの *C. jejuni* 及び *C. coli* 検出状況（その他の文献）

| 検体   | 陽性率 (%) | 検体数 | 調査年次               | 参考文献     |
|------|---------|-----|--------------------|----------|
| 豚肉   | 0.0%    | 24  | 2006 <sup>1)</sup> | (参照 B2)  |
| 豚肉   | 0.0%    | 15  | 2006               | (参照 B3)  |
| 豚肉   | 0.0%    | 16  | 2007               | (参照 B4)  |
| 豚肉   | 0.0%    | 28  | 2008               | (参照 B5)  |
| 豚肉   | 0.0%    | 15  | 2008               | (参照 B6)  |
| 豚肉   | 0.0%    | 15  | 2009               | (参照 B7)  |
| 豚肉   | 0.0%    | 20  | 2010～2011          | (参照 B8)  |
| 豚肉   | 0.0%    | 20  | 2011               | (参照 B9)  |
| 豚内臓肉 | 0.0%    | 16  | 2006 <sup>1)</sup> | (参照 B2)  |
| 豚ひき肉 | 0.0%    | 50  | 2001               | (参照 B11) |
| 豚ひき肉 | 0.3%    | 367 | 2005～2008          | (参照 B5)  |

1) 調査結果の公表年次

1 <別紙 検査値等略称>

| 略称                | 名称                                                                                                      |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C <sub>max</sub>  | 血（漿）中最高濃度                                                                                               |
| CDC               | <u>米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention)</u>                                        |
| CLSI              | 臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)                                                  |
| EMA               | 欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)                                                                      |
| EU                | 欧州連合 (European Union)                                                                                   |
| FDA               | 米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)                                                                 |
| HACCP             | 危害分析重要管理点 (Hazard Analysis and Critical Control Point)                                                  |
| 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 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)                                   |
| LSC               | 液体シンチレーションカウンター ( <u>liquid scintillation counting</u> LSC)                                             |
| MIC               | 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concetnrnration)                                                           |
| MIC <sub>50</sub> | 50%最小発育阻止濃度                                                                                             |
| MIC <sub>90</sub> | 90%最小発育阻止濃度                                                                                             |
| MLST              | multilocus sequence typing                                                                              |
| NA <u>R</u> HMS   | 国立抗菌剤耐性モニタリングシステム (National <u>Antimicrobial Resistance</u> <del>Animal Health</del> Monitoring System) |
| PCR-RFLP          | Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism                                    |
| PFGE              | パルスフィールドゲル電気泳動 ( <u>pulsed-field gel electrophoresis</u> PFGE)                                          |
| T <sub>1/2</sub>  | 消失半減期                                                                                                   |
| T <sub>max</sub>  | 最高濃度到達時間                                                                                                |
| USDA              | 米国農務省 <u>(United States Department of Agriculture)</u>                                                  |

2

3

## 1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.
- 3
- 4 2. 食品安全委員会. ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2014.
- 5
- 6 3. 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.
- 7
- 8 4. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2015.
- 9
- 10 5. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料概要（未公表）
- 11
- 12 5-1. EMA. Zactran, EPAR-Procedural steps taken and scientific information after the authorization, 2016.
- 13
- 14 5-2. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ガミスロマイシン. 2014.
- 15 6. 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.
- 16 7. 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. The Japanese Journal of Antibiotics. 2004;57: 425-437.
- 17
- 18 8. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Gamithromycin (Bovine species), 2009.
- 19
- 20 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/000129/vet\\_med\\_000198.jsp&mid=WC0b01ac058008d7a8](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/000129/vet_med_000198.jsp&mid=WC0b01ac058008d7a8)
- 21
- 22 9. EMA/CVMP. CVMP assesment report for ZACTRAN for pigs. (EMA/V/C/000129/X/0027) International non-proprietary name: gamithromycin. 2015.
- 23
- 24 10. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2007～2014.
- 25
- 26 11. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152 of Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 27
- 28
- 29 12. FDA/CVM. U.S. Tulathromycin solution for parenteral injection microbiological effects on bacteria of human health concern. 2004.
- 30
- 31 13. FDA/CVM. Freedom of information summary- Original new animal drug application. 2011.
- 32 14. EMA. Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. 2011.
- 33
- 34
- 35 15. （現在欠番）
- 36 16. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Humans in Australia- Version 1.1. 2015.
- 37
- 38 17. メリアル社. Evaluation of the pharmacokinetic profile of ML-1,709,460 in swine plasma after single dose administration of ML-1,709460 intravenously, intramuscularly of subcutaneously at 6 mg/kg body weight. in PR&D Study number 0143001. 2007.
- 39
- 40

- 1 18. メリアル社. Distribution, metabolism and excretion of total residues in swine after a single  
2 intramuscular dosing of [3H] ML-1,709,460 at 6 mg/kg body weight: Analysis of total radioactive  
3 residue, determination of marker residue and metabolite profiles from selected. in PR&D Study  
4 number 0166201. 2012.
- 5 19. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料  
6 12-3（未公表）
- 7 20. メリアル社. Comparison of the metabolism of [3H] ML-1,709,460 in swine, cattle, and dog. in  
8 Document Number NBRC-RPT-111-01. 2013.
- 9 21. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料  
10 12-2（未公表）
- 11 22. メリアル社. A definitive study to determine the depletion of gamithromycin residues in swine  
12 edible tissues after a single intramuscular dosing of gamithromycin at 6 mg/kg body weight. in  
13 PR&D Study number 0278601. 2014.
- 14 23. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial Agents and*  
15 *Chemotherapy*. 1995;39: 577-585.
- 16 24. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and  
17 streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *Journal of Molecular*  
18 *Biology*. 2003;330: 1005-1014.
- 19 25. Yao J, Moellering Jr R, Chapter 116. Antibacterial agents, in *Manual of Clinical Microbiology* 7th  
20 ed., M PR, B EJ, P MA, T FC, Y RH, Eds. 1999, ASM Press: Washington DC. p. 1474-1504.
- 21 26. メリアル社. Microbiology safety expert report for GAMITHROMYCIN MERRIAL 150mg/ml  
22 solution for injection. 2007;
- 23 27. メリアル社. Minimum inhibitory concentration (MIC) determination of gamithromycin against  
24 target animal pathogens from pigs. in PR&D Study number 0290701. 2014.
- 25 28. メリアル社. Minimum inhibitory concentration (MIC) determination of gamithromycin against  
26 target animal pathogens from pigs in Japan. in PR&D Study number 0307801. 2014.
- 27 29. メリアル社. Minimum inhibitory concentration (MIC) determination of gamithromycin against  
28 18 *Campylobacter coli* isolates from the feces of pigs from Japan. in PR&D Study number  
29 0310501. 2014.
- 30 30. メリアル社. Determination of co- and cross-resistance between gamithromycin and a panel of 13  
31 antimicrobial agents against 52 foodborne commensal and pathogenic isolates from the  
32 gastrointestinal tract of pigs. in PR&D Study number 0294101.
- 33 31. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide  
34 and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial Agents and*  
35 *Chemotherapy*. 1999;43: 2823-2830.
- 36 32. Roberts M. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin, trimethoprim, and  
37 sulfonamide drug classes. *Molecular Biotechnology*. 2002;20: 261-284.
- 38 33. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in  
39 *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiology*. 2009;4: 189-200.
- 40 34. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, et al. In vitro microbiological



- 1 characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and
- 2 porcine respiratory pathogens. *The Journal of Antibiotics* (Tokyo). 2004;57: 280-288.
- 3 35. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of
- 4 Macrolide-Resistant *Campylobacter coli* Isolates from Food-Producing Animals on Farms Across
- 5 Japan during 2004. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2006;68: 1109-1111.
- 6 36. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA.
- 7 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45: 1-12.
- 8 37. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin
- 9 antibiotics by target modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;35: 1267-1272.
- 10 38. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance
- 11 elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34: 482-492.
- 12 39. Singh K, Weinstock G, Murray B. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (Lsa) is required for
- 13 the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrobial Agents*
- 14 *and Chemotherapy*. 2002;46: 1845-1850.
- 15 40. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, et al. Report of ribosomal RNA methylase
- 16 gene *erm*(B) in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
- 17 2014;69: 964-968.
- 18 41. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance
- 19 elements carrying *mef* subclasses other than *mef*(A) in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial*
- 20 *Agents and Chemotherapy*. 2011;55: 3226-3230.
- 21 42. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global
- 22 dissemination of macrolide-resistant group A streptococci. *Antimicrobial Agents and*
- 23 *Chemotherapy*. 2006;50: 2903-2911.
- 24 43. Santagati M, Iannelli F, Oggioni MR, Stefani S, Pozzi G. Characterization of a genetic element
- 25 carrying the macrolide efflux gene *mef*(A) in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents*
- 26 *and Chemotherapy*. 2000;44: 2585-2587.
- 27 44. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in
- 28 *Streptococcus faecalis*. *Journal of Bacteriology*. 1980;141: 1366-1374.
- 29 45. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*,
- 30 using transposon Tn917 as an insertional mutagen. *Journal of Bacteriology*. 1984;158: 777-783.
- 31 46. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of
- 32 conjugative transposon Tn916. *Journal of Bacteriology*. 1988;170: 3046-3052.
- 33 47. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in
- 34 *Streptococcus faecalis* that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative
- 35 plasmid. *Journal of Bacteriology*. 1981;145: 494-502.
- 36 48. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance
- 37 in streptococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53: 343-353.
- 38 49. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. *Streptococcus pneumoniae*
- 39 transposon Tn1545/Tn6003 changes to Tn6002 due to spontaneous excision in circular form of
- 40 the *erm*(B)- and *aphA3*-containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element.

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56: 5994-5997.
50. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188: 1898-1908.
51. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mef(A)* elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55: 445-451.
52. (現在欠番)
53. メリアル社. Comparative antibacterial activity of ML-1,709,460 and 10 other antimicrobial agents against bovine enteric bacteria: determination of minimum inhibitory concentration (MIC). in Meril Study Number PR&D 0122501. 2006.
54. (現在欠番)
55. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第 47 章 抗微生物薬. クロラムフェニコール, in グッドマン・ギルマン薬理書 [下], 高折修二、福田英臣、赤池昭紀, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p. 1582-1588.
56. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第 47 章 抗微生物薬. リネゾリド, in グッドマン・ギルマン薬理書 [下], 高折修二、福田英臣、赤池昭紀監訳, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p. 1601-1603.
57. 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. 2006.
58. Heymann D. Control of communicable diseases manual. 18th ed. American Public Health Association. 2004;81-84.
59. Goodchild C, Dove B, Riley D, Morris A. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. *The New Zealand medical journal*. 2001;114: 560-1.
60. Nachamkin I, Ung H, Li M. Increasing fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. *Emerg Infect Dis*. 2002;8: 1501-1503.
61. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34 Suppl 3: S131-S134.
62. Haranaga S, Tateyama M, Higa F, Miyagi K, Akamine M, Azuma M, et al. Intravenous ciprofloxacin versus erythromycin in the treatment of *Legionella pneumonia*. *Intern Med*. 2007;46: 353-357.
63. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. *The Journal of Pediatrics*. 1996;129: 761-764.
64. 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49: 2302-2306.
65. 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針に関する検討. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2006;59: 35-40.
66. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況. 2006-2015;
67. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報. 2004-2014.
68. ~~(ファイル未保存)~~ 農林水産省. 動物医薬品検査所. 食品媒介性病原細菌・指標細菌の薬剤耐性調査. (平成 11～26 年) .

69. 農林水産省. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果（平成 24, 25 年）.
70. Jensen L, Aarestrup F. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45: 371-2.
71. Yan W, Taylor D. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35: 1989-1996.
72. 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.
73. Gibreel A, Kos V, Keelan M, Trieber C, 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.
74. 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.
75. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:243–255
76. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *dfrr1* with 90-bp repeat sequences located on the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*. 2000;6: 91-8.
77. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from swine. *International Journal of Food Microbiology*. 2008;128: 325-328.
78. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum P, 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.
79. Lim S, Moon D, Chae M, Kim HJ, Nam H, Kim S, et al. Macrolide resistance mechanisms and virulence factors in erythromycin-resistant *Campylobacter* species isolated from chicken and swine feces and carcasses. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2016;in press.
80. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J, et al. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58: 5405-5412.
81. Pumbwe L, Piddock L. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. *FEMS Microbiol Lett*. 2002;206: 185-189.
82. Mamelli L. A phenylalanine–arginine  $\beta$ -naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003;22: 237-241.
83. Randall L, Ridley M, Cooles S, Sharma M, Sayers R, Pumbwe L, et al. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated from humans and animals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;52: 507-10.

84. Lin J, Overbye M, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46: 2124-2131.
85. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckert 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.
86. メルク社. Frequency of spontaneous resistance to L-709,480, azithromycin and iso-azithromycin in *Staphylococcus aureus* ATCC29213 and *Pasteurella haemolytica* MB5200: Memorandum
- 86-1 Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang Y-J, Zhang Q. Macrolide Usage on Emergence of Erythromycin-Resistant *Campylobacter* Isolates in Chickens. *Antimicrobiol Agents Chemother*. 2007;51(5):1678-86.
- 86-2 Hao H, Sander P, Iqbal Z, Wang Y, Cheng G, Yuan Z. The Risk of Some Veterinary Antimicrobial Agents on Public Health Associated with Antimicrobial Resistance and their Molecular Basis. *Front Microbiol*. 2016;7(1626):1-11.
87. 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: 50-5.
88. Engberg J, Aarestrup F, Taylor D, 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.
89. FDA/CVM. U.S. NARHMS. Retail meat annual report, 2009. 2009.
90. Belanger A, Shryock T, Macrolide-resistant *Campylobacter*: The meat of the matter, in *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007. p. 715-723.
91. USDA/APHIS. USDA. 2007. Swine 2006, PartII: Reference of swine health and health management practices in the United States, 2006. 2007.
92. EFSA. The european union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. *EFSA Journal*. 2011;9: 2154.
- 92-1. Bywater R, Deluyker H, Deroover E, de Jong A, Marion H, McConville M, et al. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54:744-754.
- 92-2. de Jong A, Bywater R, Butty P, Deroover E, Godinho K, Klein U, et al. A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63:733-744.
- 92-3. de Jong A, Thomas V, Simjee S, Godinho K, Schiessl B, Klein U, et al. Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67:638-651.
- 92-4. EFSA. The community summary report. Antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004-2007. *The EFSA Journal*. 2010;8:1309.
- 92-5. EFSA, ECDC. SCIENTIFIC REPORT OF EFSA AND ECDC. The European Union Summary

- Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. EFSA Journal. 2014;12:3590.
93. Qin S-S, Wu C-M, Wang Y, Jeon B, Shen Z-Q, Wang Y, et al. Antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* isolated from pigs in two provinces of China. International Journal of Food Microbiology. 2011;146: 94-8.
94. Balamurugan S, Nattress F, Baker L, Diltz B. 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.
95. Gill C, Harris L. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. Applied and Environmental Microbiology. 1982;44: 259-263.
96. Hanninen M, 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.
97. Dykes G, Moorhead S. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef cuts stored at -1.5 °C. Food Control. 2001;12: 553-557.
98. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Chen X, Shen Z, Deng F, et al. Identification of a novel genomic island conferring resistance to multiple aminoglycoside antibiotics in *Campylobacter coli*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56: 5332-5339.
99. (現在欠番)
100. Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347: 704.
101. Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X., Stedtfeld RD, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. 2013;110(9):3435-40.
102. Hviistendahl M. China Takes Aim at Rampant Antibiotic Resistance. Science. 2012;336: 795-795.
103. Sullivan Å, Edlund C, Nord C. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. The Lancet Infectious Diseases. 2001;1: 101-114.
104. 農林水産省. 食糧需給表.
105. 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.
106. Altekruze S, Stern N, Fields P, Swerdlow D. *Campylobacter jejuni*-an emerging foodborne pathogen. Emerging Infectious Diseases. 1999;5: 28-35.
107. Snelling W, Matsuda M, Moore J, Dooley J. *Campylobacter jejuni*. Letters in Applied Microbiology. 2005;41: 297-302.
108. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002.
109. Stern N, Kazmi S, Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. Foodborne Bacterial Pathogens, ed. M Doyle. 1989, New York: Marcel Dekker Inc. 71-110.
110. FDA. Center for food safety and applied nutrition. *Campylobacter jejuni*. 1992.
111. 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.
112. Nicholson F, Groves S, Chambers B. Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. Bioresource Technology. 2005;96: 135-143.
113. Lake R, Hudson A, Cressey P, Gilbert S. Risk Profile: *Campylobacter jejuni/coli* in poultry (whole and pieces). 2003.
114. 感染症情報センター. 国立感染症研究所. 感染症の話. カンピロバクター感染症. 2005.

115. 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.
- 115-1 (ファイル未保存) Zeitouni S, Collin O, Andraud M, Ermel G, Kempf I. Fitness of macrolide resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. *Microb Drug Resist*. 2012;18(2):101-8.
116. Kim J-S, Carver D, 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.
117. 厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則の一部を改正する省令の公布等について(平成 26 年 5 月 12 日食安発 0512 第 3 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知) .
118. 厚生労働省. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について(平成 27 年 6 月 2 日食安発 0602 第 1 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長) .
119. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査. 2006-2015.
- A1. [小原康治. 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向. 日本化学療法学会雑誌. 2000;48\(3\):169-90.](#)
- A2. [Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene \*cf\* in Gram-positive and Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68\(8\):1697-706.](#)
- A3. [Wang Y, Zhang W, Wang J, Wu C, Shen Z, Fu X, Yan Y, Zhang Q, Schwarz S, Shen J. Distribution of the multidrug resistance gene \*cf\* in \*Staphylococcus\* species isolates from swine farms in China. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56\(3\):1485-90.](#)
- A4. [Haruna M, Sasaki Y, Murakami M, Mori T, Asai T, Ito K, et al. J Vet Med Sci. 2013;75\(5\):625-8..](#)
- B1. [Horrocks SM, Anderson RC, Nisbet DJ, Ricke SC. Anaerobe. 2009;15:18-25..](#)
- B2. [齊藤志保子, 八柳潤, 今野貴之. 秋田県における食中毒起因菌の侵淫実態と分離株の性状に関する調査研究. 秋田県健康環境センター年報. 2006; 2:49-56.](#)
- B3. [濱崎光宏, 村上光一, 野田多美枝, 堀川和美, 竹中重幸, 石黒靖尚. 平成 18 年度収去食品中の食中毒細菌検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2007; 34: 96-98.](#)
- B4. [中村祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 19 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2008; 35: 105-107.](#)
- B5. [鈴木穂高, 山本茂貴. 日本とヨーロッパ各国の食品の食中毒菌汚染実態の比較. —「食品の食中毒菌汚染実態調査」の結果の有効活用—. 国立医薬品食品衛生研究所報告. 2011; 129: 118-128.118. 市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 20 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2009; 36: 110-112.](#)
- B6. [市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 20 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2009; 36: 110-112.](#)
- B7. [江藤良樹, 市原祥子, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 21 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2010 ;37: 86-88.](#)
- B8. [江藤良樹, 市原祥子, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 22 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2011; 38: 81-84.](#)
- B9. [市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 23 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2012; 39: 93-96.](#)



- 1 B10. 熱田純子, 黒崎守人, 高橋起男, 川瀬遵. 島根県における食肉のカンピロバクターとサルモネラの汚  
2 染状況及びヒト由来株との関連性について. 島根県保健環境科学研究所報. 2009; 51: 52-56.  
3 B11. 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販挽き肉における  
4 Acrobacter, Campylobacter, Salmonella の分布状況. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2004; 57: 393-397.  
5