(案)

家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る 薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

【事務局より】

- 「ハザードの特定」までは、前回の御審議(3/19WG)で先生方から御指摘いただいた箇所を中心に修正しました。事前送付案からの修正は黄色に網掛けで表示しています。
- 「発生評価に関する知見」及び「暴露評価に関する知見」は、事前送付案からの修正を赤で見消しにしています。
- 青色ハイライトの参照文献は、カンピロバクターがハザードであった過去の評価書 (フルオロキノロン、15 員環マクロライド)では使用していなかったと思われる 文献を新たに追加したものです。
- 評価に直接必要でない参考情報は別紙参考の形で評価書案の後ろに添付予定です。

2018年7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

		貝
〇審語	議の経緯	3
〇食品	品安全委員会委員名簿	3
〇食品	品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿	3
〇要	約	4
I. 1	評価の経緯及び範囲等	5
1.	. はじめに	5
2.	. 経緯	5
(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品<別紙参考1(経緯)>	5
(:	2)評価の範囲	5
3.	. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	6
Ι. /	ハザードの特定に関する知見	7
1.	. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等	7
	(1)名称、化学構造等	7
	(2)有効成分の系統	10
	(3)使用方法、規制等	12
	(4)使用状況	15
2.	. マクロライドの海外における評価状況等	17
	(1)国際機関	17
	(2)米国	17
	(3) 欧州	17
	(4)豪州	18
3.	. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態	
4.		
	(1)抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	
	(2)抗菌スペクトル	
	(3)対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	
	(4)指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	
5.	. マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	29
	(1)マクロライドに対する耐性の基本的機序	29
	(2)耐性遺伝子及び交差耐性	29
	(3)耐性遺伝子の伝達	
6.	. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性	
	(1)マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性	33
	(2)他の系統の抗生物質との共耐性	
	(3)マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度	35
7	ハザードの特定に係る検討	36

(1)マクロライド及び関連する系統の系抗生物質で治療可能なヒトの主要なご	食品
媒介性感染症	36
(2)家畜及びヒトの常在菌によるヒトの食品媒介性感染症	38
(3)その他のヒトの感染症	39
8. ハザードの特定	39
Ⅲ. 発生評価に関する知見	41
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<別紙参考7>	
(1)健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	
(2)マクロライドの使用による耐性の出現	
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及びその遺伝学的情報.	44
(2)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	47
(3)薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	47
(4)多剤耐性等	49
(5)家畜分野におけるマクロライド耐性に関するその他の知見	50
(6)使用量	50
Ⅳ. 暴露評価に関する知見	52
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量	
2. ハザード及びハザードとなり得る当該細菌の生物学的特性	53
(1)抵抗性、生残性及び増殖性	53
(2)生体外における生存能力及び分布状況	54
3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	55
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	56
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<別紙 参	考8
>	56
6. 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況	58
(1)牛、豚及び鶏由来食品がハザードとなり得る当該細菌に汚染される可能	生.58
(2)ハザード及びハザードとなり得る当該細菌による牛、豚及び鶏由来食品の	の汚
染状況	59
<別紙 検査値等略称>【整理中】	63
/ 条昭 \	G/

<審議の経緯>

2003 年 12 月 8 日 農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請 (15 消安第 3979 号)

2003年 12月 11日 第23回食品安全委員会(要請事項説明)

2017年 1月 12日 関係資料の接受

2018年 2月 19日 第13回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ 2018年 3月 19日 第14回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

2018年 7月 12日 第16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>

(2017年1月6日まで) (201<u>8</u>7年<u>16</u>月7<u>30</u>日<u>まで</u> (2018年7月1日から)

佐藤 洋(委員長) 佐藤 洋(委員長) 佐藤 洋(委員長)

山添 康(委員長代理) 山添 康(委員長代理) 山本 茂貴(委員長代理)

熊谷 進 吉田 緑 川西 徹

吉田 緑 山本 茂貴 <u>吉田 緑</u>

石井 克枝 石井 克枝 香西みどり

堀口 逸子 堀口 逸子 堀口 逸子

村田 容常 村田 容常 吉田 充

く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>

(2017年9月30日まで)(2017年10月1日から)吉川 泰弘 (座長)田村 豊 (座長)

田村 豊 (座長代理) 荒川 宜親 (座長代理)

浅井 鉄夫 佐々木一昭 浅井 鉄夫 佐々木一昭 荒川 宜親 今田 千秋 菅井 基行 菅井 基行 今田 千秋 植田富貴子 砂川 富正 砂川 富正 植田富貴子 戸塚 恭一 岡村 雅史 筒井 敦子 甲斐 明美 豊福 甲斐 明美 豊福 肇 肇

<第13回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

池 康嘉

<第14回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

池 康嘉

<第16回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

<u>池 康嘉</u>

1	要約
2	
3	マクロライド系抗生物質が飼料添加物として家畜に給与された場合及び動物用医薬品と
4	して家畜に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の
5	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
6	日食品安全委員会決定)に基づき、評価を実施した。
7	
8	[以下調査会終了後適宜作成]
9	

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

3 食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、2003 年に農林水産省から 4 要請があった家畜に使用するマクロライド系抗生物質(以下「マクロライド」又は「ML」

- 5 という。) に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健
- 6 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」
- 7 という。) に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐
- 8 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、
- 9 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、
- 10 評価を行った。(参照1) [食安委_評価指針_2004]

11 12

13

1 2

2. 経緯

(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品く別紙参考1(経緯)>

14 2003年12月8日に、農林水産省から、①飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する

- 15 法律(昭和28年法律第35号。以下「飼料安全法」という。)第2条第3項の規定に基づ
- 16 き飼料添加物として指定されている抗菌性物質が飼料添加物として飼料に添加され、家畜
- 17 等に給与された場合及び②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
- 18 る法律 1 (昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。) 第 14 条第 1 項
- 19 の規定に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち飼料添加物として指定されて
- 20 いる抗菌性物質と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が医薬品医療
- 21 機器等法及び獣医師法 (昭和 24 年法律第 186 号) の規定に従い動物用医薬品として家畜
- 22 等に投与された場合に、選択される薬剤耐性菌について食品健康影響評価の要請がなされ

23 た。

- 24 この要請の中にマクロライドの成分は、飼料添加物としてセデカマイシン及びタイロシ
- 25 ンの 2 成分、動物用医薬品としてエリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、
- 26 タイロシン、チルバロシン(旧名:酢酸イソ吉草酸タイロシン)、チルミコシン、テルデカ
- 27 マイシン及びミロサマイシンの8成分があった。
- 28 その後、セデカマイシンは 2014 年に飼料添加物としての指定が取り消され、同年に評
- 29 価要請が取り下げられた。また、ジョサマイシン及びテルデカマイシンは、それぞれ 2017
- 30 年及び2005年に動物用医薬品の承認が整理され、現在、承認製剤はない。
- 31 したがって、現時点で家畜等に使用可能なマクロライドは、エリスロマイシン、スピラ32 マイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの6成分である。

33 34

35

36

(2)評価の範囲

(1)のマクロライド6成分は、家畜(牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂)及び水産動物に使用される。水産動物は知見が十分に集積されていないこと及びその飼養形態等が家畜とは異

¹ 薬事法は平成 26 年 11 月 25 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に 改正された。

- 1 なることから、本評価の対象とはしなかった。
- 2 このため、評価の範囲は水産動物にのみ使用可能なスピラマイシンを除く、エリスロマ
- 3 イシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの5成分2である。
- 4 なお、上記の評価要請時に国内で承認のなかった新規のマクロライドや、新たに追加さ
- 5 れた対象動物については、当該要請に含まれていない。これらの15員環マクロライド(ガ
- 6 ミスロマイシン及びツラスロマイシン)及び蜜蜂用のタイロシンについては、動物用医薬
- 7 品の承認又は承認事項変更に係る個別の要請を受け、評価を実施してきた。(参照2)[食安
- 8 委_蜜蜂 TS-T 評価書_2017] (参照 2-1) [食安委_豚 TLTM 評価書_2012] (参照 2-2) [食安委_牛 GAM 評価
- 9 書_2014] (参照 2-3) [食安委_牛 TLTM 評価書_2015] (参照 2-4) [食安委_豚 GAM 評価書_2017]

3. ハザード3である薬剤耐性菌の考え方

12 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

- 13 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
- 14 (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
- 15 して耐性であると判断される。
- 16 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
- 17 考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準
- 18 は異なる場合がある。
- 19 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
- 20 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
- 21 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
- 22 菌のリスクについて総合的に評価することとする。
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 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
- 27 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
- 28 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
- 29 られる。
- 30 ① CLSI におけるブレイクポイント
- 31 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
- 32 質の血中濃度から、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーに分類されている。し
- 33 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
- 34 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
- 35 合がある。

² 製剤の有効成分としては、塩基、リン酸塩、酒石酸塩等があるが、投与後家畜の体内で溶解した状態では 塩基として作用するため、本評価においては、特にことわりがない限り一般名として記載した。

³ ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、14 員環及び16 員環マクロライド系抗生物質を有効成分とする動物用医薬品及び飼料添加物を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

- 1 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント
- 2 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、
- 3 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
- 4 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。
- 5 ③ 細菌学的(疫学的)ブレイクポイント
- 6 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
- 7 た場合にそのピークの中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の
- 8 動物由来薬剤耐性菌モニタリング(JVARM)では、CLSIのブレイクポイントを判断基
- 9 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
- 10 イクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

13

Ⅱ. ハザードの特定に関する知見

1. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等

- 14 マクロライドは、2 つ以上のアミン又は中性糖が結合した様々な大きさのラクトン環か
- 15 ら構成されている。マクロライドは主に14、15及び16員環に分類される。ラクトン環中
- 16 の炭素数、各世代間等で、薬物動態学的特性や細菌の耐性機序に対する反応が異なるが、
- 17 いずれの場合も、グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジア等に優れた抗菌力を発揮す
- 18 るほか、グラム陰性球菌、一部のグラム陰性桿菌に対しても抗菌活性を示す。(参照3)[報
- 19 告書 p15] (参照 4) [Leclercq_CID_2002 p482-3] (参照 5) [小原_日化療会誌_2000 p169-70] (参照 6)
- 20 「明石 日薬理誌 2007 p294]

2122

(1) 名称、化学構造等

- 23 評価対象のマクロライドは、飼料添加物としては 16 員環マクロライドのリン酸タイロシ
- 24 ンが指定されており、動物用医薬品としては、14 員環マクロライドのエリスロマイシン及
- 25 びチオシアン酸エリスロマイシン、16 員環マクロライドのタイロシン、リン酸タイロシン、
- 26 酒石酸タイロシン、酒石酸チルバロシン(旧名:酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン)、チル
- 27 ミコシン、リン酸チルミコシン及びミロサマイシンがある。これらの成分の名称、化学構
- 28 造等を表 1-1~1-5 に示した。(参照 3) [報告書 p10-5] (参照 7-1) [Merck_Index] (参照 7-2)
- 29 [PubChem] (参照 7-3) [KEGG] (参照 7-4) [ChemSpider]

30 31

表 1-1 エリスロマイシンの概要

一般名(英	エリスロマイシン	チオシアン酸エリスロマイシン (エリス					
名)	(Erythromycin)	ロマイシンチオシアン酸塩)					
		(Erythromycin thiocyanate)					
CAS 番号	114-07-08	7704-67-8					
IUPAC 英	エリスロマイシン:						
名	(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-	6-{[(2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-3-					
	hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-						
	{[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,						
	yl]oxy}-3,5,7,9,11,13-hexamethyloxacycle	otetradecane-2,10-dione					
分子式	$C_{37}H_{67}NO_{13}$						
分子量	733.93						

表 1-2 タイロシンの概要

11 1 7 1	ロンンの原文					
一般名(英	タイロシン	リン酸タイロシン(タイ	酒石酸ター	イロシン (タイロシン		
名)	(Tylosin)	ロシンリン酸塩)	酒石酸塩)			
		(Tylosin phosphate)	(Tylosin t	(Tylosin tartrate)		
CAS 番号	1401-69-0	1405-53-4	1405-54-5	5		
IUPAC 英	タイロシン A:		•			
名	[(2R,3R,4E,6E,9R,11R,	12S,13S,14R)-12-{[3,6-Di	ideoxy-4-O-(2,6-dideoxy-3-C-		
	methyl-α-L-ribo-hexop	yranosyl)-3-(dimethylam	ino)-β-D-glu	copyranosyl]oxy}-2-		
	ethyl-14-hydroxy-5,9,1	3-trimethyl-8,16-dioxo-11	l-(2-oxoethyl)oxacyclohexadeca-		
	4,6-dien-3-yl]methyl-6-	-deoxy-2,3-di-O-methyl-β-	·D-allopyran	oside		
分子式						
分子量	ファクター	分子	式	分子量		
	タイロシン A		$I_{77}NO_{17}$	916.10		
	タイロシン B(デスミ	ミコシン) C39H	$ m H_{65}NO_{14}$	771.93		
	タイロシン C(マクロ	-	$H_{75}NO_{17}$	902.07		
	タイロシン D(レロマ	アイシン) C ₄₆ F	$ m H_{79}NO_{17}$	918.12		
構造式	HO INTERPOLATION OF THE PARTY O	;,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,				

4 表 1-3 チルバロシンの概要

一般名(英	チルバロシン(Tylvalosin)	酒石酸チルバロシン(チルバロシン酒石						
名)		酸塩)						
		(Tylvalosin tartrate)						
CAS 番号	63409-12-1	1 63428-13-7						
IUPAC 英	チルバロシン:							
名	acetyloxy-16-ethyl-15-[[(2R,3R,4R,5R,6Imethyloxan-2-yl]oxymethyl]-5,9,13-trimoxacyclohexadeca-11,13-dien-6-yl]oxyl-4	0-6-[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-[[(4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-4-thyl-15-[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-yl]oxymethyl]-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-7-(2-oxoethyl)-1-leca-11,13-dien-6-yl]oxy]-4-(dimethylamino)-5-hydroxy-2-yl]oxy-4-hydroxy-2,4-dimethyloxan-3-yl] 3-methylbutanoate						
分子式	C ₅₃ H ₈₇ NO ₁₉							

分子量	1042.25
構造式	HO,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,

表 1-4 チルミコシンの概要

一般名(英	チルミコシン(Tilmicosin)	リン酸チルミコシン(チルミコシンリン
名)		酸塩)
		(Tilmicosin phosphate)
CAS 番号	108050-54-0	137330-13-3
IUPAC 英	チルミコシン:	
名	(10E,12E)-(3R,4S,5S,6R,8R,14R,15R)-14	4-(6-deoxy-2,3-di-O-methyl-b-d-allo-
	hexopyranosyoxymethyl)-5-(3,6-dideoxy	-3-dimethylamino-b-d-gluco-
	hexapyranosyloxy)-6-[2-(cis-3,5-dimethy	
	trimethyl-9-oxoheptadeca-10,12-dien-15	6-olide
分子式	$C_{46}H_{80}N_2O_{13}$	
分子量	869.13	
構造式	HO W STANDARD STANDAR	

表 1-5 ミロサマイシンの概要

<u> </u>	7、1000000000000000000000000000000000000
一般名	ミロサマイシン (Mirosamicin)
CAS 番号	73684-69-2
IUPAC 化	(1R,2E,5R,7S,8S,9S,10E,14R,15S,16S)-8-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-
学名	hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-14-ethyl-15-hydroxy-15-[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-
	hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]-5,7,9-trimethyl-13,17-
	dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-2,10-diene-4,12-dione
分子式	$C_{37}H_{61}NO_{13}$
分子量	727.88
構造式	N/M. OH OH OH OH

(2) 有効成分の系統

評価対象である 14 員環及び 16 員環マクロライド並びに関連する系統の抗生物質を表○に示した。(参照 3) [報告書 p1] (参照 9) [動薬検_DB] (参照 10) [PMDA_DB]

3 4 5

6

1 2

> 表○ 国内における 14 員環及び 16 員環マクロライド並びに関連する系統のヒト及び家畜 等における承認状況

系統	一般名	ヒト	牛、 馬、 豚、鶏	蜜蜂	水産動物	イヌ・ ネコ
①有効成分の系統						
1 / 吕西	エリスロマイシン	0	0		0	(()
14 員環 マクロライド	クラリスロマイシン	0				
マクロノイト	ロキシスロマイシン	0				
	ジョサマイシン	0				
	スピラマイシン	0			(()	
16 員環	タイロシン		0	0		(()
マクロライド	チルバロシン		0			
	チルミコシン		0			
	ミロサマイシン		(()	0		
②関連する系統						
15 員環	アジスロマイシン	\bigcirc				
10 _貝 環 マクロライド	ガミスロマイシン		(() 1)			
Y D D J A F	ツラスロマイシン		\circ			
リンコマイシン系	クリンダマイシン	0				○ (イ ヌ)
	リンコマイシン	0	0		0	0
ストレプトグラミン B群	キヌプリスチン	<u></u>				

- 7 (○): 2017 年現在承認はあるが販売されていない製剤。
- 8 1) 承認後間もないためまだ販売されていない。
- 9 2) ダルホプリスチン (ストレプトグラミンA) との配合剤として販売。

10 11

12

1314

15

1617

18

① 有効成分の系統

エリスロマイシンは土壌中の放線菌である $Saccaropolyspora\ erythraea$ により産生される 14 員環マクロライドである。培養産物はエリスロマイシン A を主成分とし、エリスロマイシン B (5%以下) 及びエリスロマイシン C (5%以下) の 3 種の混合物であるが、これらは有機溶剤に対する溶解性に相違がある等の特徴を利用して、A だけを分離精製したものを通常エリスロマイシンと記述している。エリスロマイシンは、塩基物質で、各種の塩や誘導体がつくられ、その目的に応じて選択的に使用されてきた。(参照 3)[報告書p6-7] (参照 11) [食安委_EM評価書_2013] (参照 12) [二宮_動物の抗生物質_1987_EM p316-7]

19 タイロシンは土壌中の放線菌の一種である *Streptomyces fradiae* の発酵により産生さ 20 れる 16 員環マクロライドである。タイロシンは、タイロシン A を主成分とし、その他、

21 デスミコシン (タイロシン B)、マクロシン (タイロシン C) 及びレロマイシン (タイロシ

- 1 ン D) を少量含有する混合物である。微生物学的活性の大部分はタイロシン A に存在し、
- 2 タイロシン B、C 及び D 並びにジヒドロデスミコシン (代謝物) の微生物学的活性はタイ
- 3 ロシンAのそれぞれ約83、75、35及び31%であった。(参照3) [報告書 p6-7] (参照13)
- 4 [食安委_TS 評価書_2016] (参照 14) [二宮_動物の抗生物質_1987_TS p308]
- 5 動物用医薬品の 16 員環マクロライドとしては、タイロシン以外にチルバロシン、チル
- 6 ミコシン及びミロサマイシンが承認されている。チルバロシン及びチルミコシンはタイロ
- 7 シンに化学的に修飾を加えて半合成される 16 員環マクロライドである。チルミコシンは
- 8 3種類の異性体の混合物で、シス-チルミコシン約84%、トランス-チルミコシン約14%及
- 9 び 8-エピ-シス-チルミコシン約 2%を含む。ミロサマイシンは Micromonospora
- 10 griseorubida により産生される 16 員環マクロライドである。これらの成分はタイロシン
- 11 と類似した抗菌スペクトルを持つ。また、耐性菌の発現機序はタイロシンと同様であり、
- 12 タイロシンと交差耐性することから、本評価に関する資料においては、タイロシンと同様
- 13 のものとして位置付けられる。(参照 3) [報告書 p5-7, p12] (参照 15) [食安委_MRM 評価書_2008]
- 14 国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、エリスロマイシン、タイロシン、チル
- 15 バロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤等が承認
- 16 されている。飼料添加物としては、豚用にリン酸タイロシンが指定されている。また、こ
- 17 れらの成分のヒト用医薬品としては、エリスロマイシンのみが使用されており、タイロシ
- 18 ン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンについては動物にのみ使用されてい
- 19 る。(参照 3) [報告書 p2] (参照 9) [動薬検_DB] (参照 6) [明石_日薬理誌_2007 p294]
- 20 そのほかの国内でヒトのみに使用される 14 員環及び 16 員環マクロライドには、14 員
- 21 環のクラリスロマイシン及びロキシスロマイシン、16 員環のジョサマイシン及びスピラマ
- 22 イシンがある。(参照3) [報告書 p15-6] (参照6) [明石_日薬理誌_2007 p294]

② 関連する系統

テリスロマイシンは、14 員環マクロライドの半合成誘導体であるが、構造変化によりリボソームへの結合性の改善が認められ、抗菌活性、スペクトラム、交差耐性、薬物動態等が従前のマクロライドと異なっており、ケトライド系と呼ばれる。国内では家畜用及びヒト用の承認製剤はない。(参照 3) [報告書 p110] (参照 6) [明石_日薬理誌_2007] (参照 9) [動

29 薬検 DB] (参照 10) [PMDA DB]

30 15 員環マクロライドは、国内で家畜に使用する動物用医薬品としてガミスロマイシン 31 (牛用)及びツラスロマイシン(牛及び豚用)の注射剤が承認されている。ヒト用として

32 は、アジスロマイシンが使用されている。(参照 9) [動薬検_DB] (参照 10) [PMDA_DB]

33 また、リンコマイシン系抗生物質(LCM)及びストレプトグラミンB群は、マクロライ

34 ドとは化学構造は異なるものの、重複する作用部位に対し類似した作用機序を示し、マク

- 35 ロライドとともにマクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B (MLS_B) 系抗生物質
- 36 と呼ばれる。国内では、家畜に使用する動物用医薬品としてリンコマイシン、ヒト用とし
- 37 てクリンダマイシン、リンコマイシン、キヌプリスチン・ダルホプリスチンが使用されて
- 38 いる。(参照3) [報告書 p15-6] (参照4) [Leclercq_CID_2002 p482-3] (参照9) [動薬検_DB] (参
- 39 照 10) [PMDA_DB]

40

23

2425

26

(3)使用方法、規制等

1

2

3

4

56

7

8

9

1011

12

17

① 動物用医薬品の使用方法、規制等<別紙参考 2 (適応症・使用禁止期間) > <別 紙参考 3 (承認製剤一覧) >

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令(平成25年農林水産省令第44号。 以下「使用規制省令」という。)は、抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を食用動物に使用する際の使用基準を定め、その医薬品を使用することができる対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間を規定している。

評価対象のマクロライドを有効成分とする動物用医薬品は、牛、馬、豚及び鶏の呼吸器病や消化器病等に使用される。使用規制省令に基づく対象動物及び投与経路並びに承認製剤の有効菌種は表○のとおりである。(参照3)[報告書 p17-51](参照9)[動薬検_DB]

表○ 評価対象マクロライド製剤の使用方法等 1)

		4	计象重	±1.4±2m 3)						有効菌	種 (属	等)_						
			Х	小 多K男	71487°	,	ク	゙゙ラム	陽性	菌			グラム	ム陰性菌	卣			その	の他
評価対象成分	投与 経路 2)	牛	馬	豚	鶏	豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	コリネバクテリウム	パスツレラ	(パスツレラ)	(ヘモフィルス) アビバクテリウム	(ヘモフィルス) アクチノバチルス	カンピロバクター	ブラキスピラ	ローソニア	マイコプラズマ	ウレアプラズマ	
エリスロマイシン	注射	\circ	0	0	\bigcirc	0	0	0	\circ			0		0			0		
	注入・ 挿入	0					0	0											
チオシアン 酸 エリ スロマイシン	経口				0		0	0				0					0		
タイロシン	注射	\circ		0		0	0	0						0			\circ		
リン酸タイロシン	経口			\circ	\bigcirc		\circ	\circ						0	\circ	\circ	\circ		
酒石酸タイロシン	経口	0		0	0		0	0									0	0	
酒石酸チルバロシン	経口			0	0											0	0		
チルミコシン	注射	\circ								\circ							0		
リン酸チルミコシ ン	経口	0		0						0	0		0				0	0	
ミロサマイシン	経口			\circ	\bigcirc		0	0				0	0				0		
	注射			\circ													\circ		

- 13 1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、承認薬がないものを除く。また、承認はされて 14 いるが、近年販売がない成分・投与経路・動物種の組合せがある。(参照 9) [動薬検_DB]
- 15 2)経口には飼料添加剤及び飲水添加剤、注入・挿入には乳房注入剤がある。
- 16 3) 牛、馬及び豚は使用可能な月齢等が定められている。鶏は産卵鶏を除く。

18 16 員環マクロライドの動物用医薬品の販売量が多い豚(後述)について、主な適応症と 19 その原因菌の概要について表○に示した。(参照 15-1¥) [明石_動物の感染症_201102]

表○ 16 員環マクロライドの豚における適応症とその原因菌の概要(一例)

成分	豚の適応症										
双刀	肺炎	豚丹毒	下痢症	関節炎							
タイロシン	Mycoplasma hyopnemoniae (豚マイコプラズマ性 肺炎)	Erysipelothrix rhusiopathiae	Lawsonia intracellularis (増殖性腸炎) Brachispira hyodysenteriae (豚赤痢)	Streptococcus suis, S. dysgalactiae 等 (豚のレンサ球 菌症)							
チルバロシン	M. hyopnemoniae (豚マイコプラズマ性 肺炎)		L. intracellularis (増殖性腸炎)								
チルミコシン	Pasteurella multocida (豚パスツレラ肺炎) Actinobacillus pleuropneumoniae (豚胸膜肺炎) M. hyopnemoniae (豚マイコプラズマ性 肺炎)										
ミロサマイシン	M. hyopnemoniae (豚マイコプラズマ性 肺炎) A. pleuropneumoniae (豚胸膜肺炎)										

3

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとさ

- 5 定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとさ 6 れている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行した
- 7 りする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使
- 8 用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。(参照3) [報告書 p17-51]
- 9 マクロライド製剤について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている
- 10 「使用上の注意」は以下のとおりである。
- 11 ① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- 12 ② 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- 13 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- 14 ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めること、または1
- 15 症例につき1回のみの使用に限ること。
- 16 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。
- 17 また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、
- 18 農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関す
- 19 る基本的な考え方」を公表している。(参照16) [農水省_慎重使用_2013]

② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

a. 対象飼料及び添加量

リン酸タイロシンは、飼料安全法第2条第3項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途として飼料添加物に指定されている。

抗菌性飼料添加物は、その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等について、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令(昭和51年農林省令第35号。以下「成分規格等省令」という。)により規定されている。同省令の別表第1の飼料に定められた量を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用できない。また、搾乳中の

9 牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前7日間の牛(生後概 10 ね6月を超えた肥育牛を除く。)、豚、鶏又はうずらに使用してはならない。

リン酸タイロシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量は、豚のほ乳期用飼料 (体重が概ね $30 \log$ 以内の豚用飼料) 及び $11 \sim 44$ ppm に限定されている。(参照 30) [報告書 p32]

飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は、独立行政法人農林水産消費安全技術センター (FAMIC) が飼料製造業者に対して行う立入検査の際に行われており、農場におけるリン酸タイロシン添加飼料の家畜への使用制限については、各都道府県が遵守を確認することとなっている。

b. 同一飼料に添加することのできる抗菌性飼料添加物及び添加量

抗菌性飼料添加物は、成分規格等省令の別表第1の1(2)において、以下の表〇に示す4つの区分に分類されている。表の同一欄内の2つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならないとされており、リン酸タイロシンは第3欄の抗菌性飼料添加物と同一飼料に併用してはならない。(参照3)[報告書 p32]

表〇について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、リン酸タイロシンと併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、豚ほ乳期用のビコザマイシン(5~20ppm)及び硫酸コリスチン(2~40 ppm)に限定されている。(参照3) [報告書 p33]

表○ 飼料一般の製造の方法の基準における同一飼料に用いてはならない抗菌性飼料添加物

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

(成分規格等省令より)

注)デコキネート、硫酸コリスチン及びバージニアマイシンの飼料添加物としての指定取消しに関する改正省令等が 2017 年 12 月 28 目付けで公布されており、2018 年 7 月 1 目に施行予定。

(4)使用状況

① 動物用医薬品販売量 < 別紙参考 4(販売高年報) >

マクロライド及びマクロライドと交差耐性を示すリンコマイシン系抗生物質の販売量は表○のとおりである。(参照 17) [動薬検年報 2005-2015]

蜜蜂に使用するミロサマイシンについては、蜜蜂用の酒石酸タイロシン製剤の評価において既に知見が整理されていることから、これ以降の情報の記載は省略する。(参照2) [食安委蜜蜂TS-T評価書_2017]

9 また馬用にエリスロマイシン製剤の承認があるが、2005~2016年の販売実績はない。 10 このため、馬に関する情報の記載についてもこれ以降省略する。

表○ 国内において牛、馬、豚及び鶏に使用される動物用医薬品のマクロライド ¹⁾及びリンコマイシン系 ²⁾抗生物質の年間推定販売量(原末換算)(kg)

動	ħ	忙生物				動物種類	別年間推定販	売量(原末換	算)(kg)			
物種	質約理	た・員	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
		14	0.9	0.7	0.9	0.9	0.9	1.0	0.7	0.7	0.7	0.8
肉用		15	-	1	-	-	-	•	i	1	-	0.0
牛		16	862.6	706.4	943.4	912.5	923.1	710.8	714.6	708.3	964.8	1,085.2
	Ν	∕IL≛計	863.5	707.1	944.3	913.4	924.0	711.8	715.3	709.0	965.5	1,086.0
		14	134.3	65.1	39.9	60.1	41.0	21.5	44.7	20.7	38.8	18.5
乳		15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0
用		16	610.1	475.1	720.2	675.2	694.8	470.9	472.8	525.4	757.0	880.8
牛	_	/IL≛計	744.4	540.2	760.1	735.3	735.8	492.4	517.5	546.1	795.8	899.2
	<u>I</u>	<u>CM</u> †	-	• 1	=	-	-	• =	0.0	0.0	<u>0.0</u>	<u>4.5</u>
馬	1	4ML	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14	15.8	12.5	16.3	17.0	16.7	17.6	12.9	12.8	12.6	13.5
		15	-	-	-	-	-	0.0	166.7	217.4	285.8	311.5
豚		16	23,391.8	29,658.3	21,976.0	31,796.9	34,308.1	36,045.0	37,743.0	36,548.8	47,649.7	58,263.6
	_	ſL≛計	23,407.6	29,670.9	21,992.2	31,813.9	34,324.8	36,062.5	37,755.8	36,561.6	47,662.3	58,588.6
	L ∄	CM <u>*</u> †	35,426.4	32,288.8	35,194.4	36,108.6	32,834.9	33,441.0	34,413.7	35,422.1	23,119.5	15,052.3
		14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肉		16	7,166.3	7,156.3	12,466.6	9,386.6	11,370.3	11,320.3	9,030.2	9,012.6	7,745.6	8,959.8
用鶏		仏≛計	7,166.3	7,156.3	12,466.6	9,386.6	11,370.3	11,320.3	9,030.2	9,012.6	7,745.6	8,959.8
粡	L ∄	CM <u>•</u> †	2,624.1	2,634.6	1,907.4	2,520.7	1,992.1	5,006.2	1,439.7	1,215.5	538.1	556.8
		14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
産卵		16	7,416.6	9,093.8	9,179.1	4,694.6	6,334.3	6,516.4	6,722.2	6,244.0	2,913.2	3,154.6
鶏	Ν	ſL•計	7,416.6	9,093.8	9,179.1	4,694.6	6,334.3	6,516.4	6,722.2	6,244.0	2,913.2	3,154.6
3)	L ∄	CM <u>•</u> †	0.0	43.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合	N ∄	/L <u>・</u> 総 †	39,598.4	47,168.2	45,342.5	47,543.8	53,689.2	55,103.4	54,907.7	53,290.7	60,368.2	72,688.1
計		CM <u>*</u> 給計	38,050.6	34,966.6	37,101.8	38,629.3	34,827.0	38,447.2	35,853.4	36,637.6	23,657.7	15,609.2

動物がた使用 される抗生物 質・合成抗菌 剤 ⁵ の総計	777,168.7 848,76	.6 737,672.0	789,222.1	763,298.0	785,532.0	753,208.4	787,817.9	806,065.0	
--	------------------	--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	--

- 1 ML:マクロライド、LCM:リンコマイシン、-: 承認製剤がない。
- 2 1) エリスロマイシン、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、酒石酸チルバ
- 3 ロシン、チルミコシン、リン酸チルミコシン及びミロサマイシンの販売高を含む。チオシアン酸エリスロマ
- イシン (肉用鶏) は2005~2015年の間の販売がない。ジョサマイシン (豚及び肉用鶏) は2007年以降の 4
- 5 販売がなく、2017年6月に承認製剤が整理(廃止)された。
- 6 2) 塩酸ピルリマイシン、塩酸リンコマイシン。塩酸ピルリマイシンは、2013 年の承認から 2015 年までの調
- 7 香期間中の販売がない。
- 8 3) 産卵鶏の育成段階で用いられる。
- 9 4) 蜜蜂、水産動物、犬・猫等を含む。
- 10 5)「動物用医薬品販売高年報(別冊)各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」から 11 駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

- 14 員環マクロライドの販売量は比較的少ないく、そのほとんどは乳用牛及び豚に使用さ
- れている。16 員環マクロライドでは、豚用に使用されるリン酸タイロシン、リン酸チルミ 14
- コシン、酒石酸チルバロシンの経口剤の販売割合が多い高く、次いで肉用鶏及び産卵鶏用 15
- に販売されている。豚ではリンコマイシン系抗生物質の販売量も多い。<別紙参考4> 16

17 18

19

20

② 飼料添加物使用量

- 飼料安全法に基づき、抗菌性物質の飼料添加物は特定添加物に定められており、原則と して FAMIC による検定を受け合格したものでなければ販売できない。
- 21豚に使用されるリン酸タイロシンの特定添加物検定合格数量を表○に示す。(参照 18)
- 22 [FAMIC_検定数量_2009-2016]
- なお、飼料安全法に基づき、登録特定飼料等製造業者又は外国特定飼料等製造業者が製 23
- 24 造し表示が付された飼料添加物は検定を受けずに販売が可能だが、2009~2016年度の間、
- 25 マクロライド系抗生物質に係る登録特定飼料等製造業者の事業場の登録はない。また、
- 2016 年度末時点で、外国特定飼料等製造業者の登録はない。(参照 18) [FAMIC 検定数量 2009-26 2016]

27

28 29

表○ リン酸タイロシンの特定添加物検定合格数量(実量力価換算量 kg(力価))

成分		年度											
)4X()J	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016					
TS-P	5,631	5,937	5,393	5,418	5,572	5,327	5,498	1,386					
(構成比(%))1)	(3.4)	(3.1)	(2.8)	(2.7)	(2.8)	(2.7)	(2.9)	(0.7)					
特定飼料添加物総計	165,383	194,354	195,174	197,658	199,214	196,735	192,007	210,038					

30 1) 特定飼料添加物総計に対するリン酸タイロシンの割合(%) 2) 検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による製造数量の実量力価換算量の総計

1 2 3

4

5

2. マクロライドの海外における評価状況等

(1) 国際機関

①WHO

- 6 WHOの「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」(以下「CIA リスト」とい
- 7 う。) は、エリスロマイシンやテリスロマイシン等のマクロライド及びケトライドの重要
- 8 性を「Highest priority critically important antimicrobials」としており、その概要は以
- 9 下のとおりである。(参照 19) [WHO_5thCIA_2016 p20, 24]
- 10 マクロライド及びケトライドは動物におけるマクロライド耐性カンピロバクター(特に
- 11 家きんにおける Campylobacter jejuni) を選択することが知られている。また、マクロラ
- 12 イドは重篤 (serious) なカンピロバクター感染症に対し、特にキノロン系による治療が推
- 13 奨されない子どもにおいては、数少ない治療薬の一つである。カンピロバクター属菌(特
- 14 に C. jejuni) によるヒト疾病の高い発生率からすれば、(世界的な) 重篤な症例の絶対数は
- 15 相当あると推定している。

16 17

18

②FAO/WHO/OIE 合同専門家会議

- 2007 年開催の Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important
- 19 Antimicrobials は、リスク評価を最も高い優先度で実施するべき 3 系統の動物用抗菌性物
- 20 質の一つとしてマクロライドを挙げ、優先順位の高い細菌の組合せとして鶏、牛及び豚由
- 21 来のカンピロバクターを例示している。(参照 20) [FAO_2008 p14, 20]

2223

(2)米国

- 24 米国食品医薬品庁 (FDA) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおい
- 25 て、マクロライドは食中毒の原因となる腸管病原菌の治療薬及びヒト医療で重要な感染症
- 26 (レジオネラ症、非結核性抗酸菌症の治療又は予防等)の唯一若しくは限定的又は必須の
- 27 治療薬であるとして、その重要度を「Critically important」としている。(参照 21)
- 28 [FDA_GFI#152_2003 p32 Table A1]

29 30

31

(3) 欧州

①欧州連合(EU)

- 32 欧州医薬品庁 (EMA) の Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)
- 33 は、食品生産動物に対して MLSB系抗生物質を使用することについて、公衆衛生に及ぼす
- 34 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)を 2011 年に公表しており、
- 35 その概要は以下のとおりである。(参照 22)[EMA Reflection paper 2011 p27]
- 36 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
- 37 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
- 38 感染症であり、ヒトのカンピロバクター感染症の 90%は C. jejuni が原因である。カンピ
- 39 ロバクター感染症の多くの症例は自己限定性 (self-limiting) であり、侵襲性となることは
- 40 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、マクロライドが使用され

1 る。マクロライド耐性カンピロバクターによる感染症のヒト医療での治療失敗例に関する 2 公表された成績は見当たらない。リスクアナリシスの研究<u>において</u>、ヒトにおける豚由来 3 マクロライド耐性 *C. coli* 感染症に対するマクロライドの治療効果の減弱のリスクは非常 4 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 5 (suboptimal treatment) となるリスクは更に低いと示唆されている。

6 7

8

9 10

11

1213

14

15

16

17

18

19

20

21

②デンマーク

デンマーク食肉協会(Danish Meat Association)は、家畜でのマクロライド使用に関連するマクロライド耐性カンピロバクターがヒトの健康に及ぼす影響について評価を実施しており、その概要は以下のとおりである。(参照 23) [Alban_PVM_2007]

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

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

222324

25

26

27

(4) 豪州

豪州の抗菌性物質に関する専門家グループ(ASTAG)は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドは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。

28

(参照 24)[ASTAG_2015 p9]

2930

31

32

33

34

38

39

40

3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態

マクロライドは、一般に脂溶性の高い弱塩基性の化合物であるため、組織移行性が良好で、血中濃度以上に組織中濃度が高くなり、また、肺、乳房など治療対象となる標的組織に長期間とどまり、良好な効果を示すことが知られている。しかし、その組織移行性や動態は、各薬剤で大きく異なる。(参照 3) [報告書 p52]

35 エリスロマイシンについては、2013年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食 36 品健康影響評価が行われており、エリスロマイシンを牛に静脈内又は筋肉内投与を行った 37 とき、体内各組織への高い移行性がみられた。(参照 11) [食安委 EM 評価書 2013 p9-10]

タイロシンについては、2013 年及び 2016 年に食品安全委員会において ADI の設定に 係る食品健康影響評価が行われており、タイロシンを牛、豚及び鶏に静脈内又は筋肉内投 与を行ったとき、体内各組織への高い移行性がみられた。経口投与において、牛では吸収

- 1 は低度であったが、豚及び鶏では比較的よく吸収され、体内各組織への広い分布がみられ
- 2 るとともに、胆汁への移行濃度が著しく高値であった。(参照 13) [食安委_TS 評価書_2016 p13-
- 3 21]
- 4 ミロサマシンについては、2008年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品健
- 5 康影響評価が行われており、ミロサマイシンを豚に筋肉内投与を行ったとき、体内各組織
- 6 への高い移行性がみられ、胆汁への移行濃度が高値であった。(参照 15) [食安委_MRM 評価書
- 7 _2008]
- 8 チルバロシンを豚に経口投与を行ったとき、胆汁に最も高濃度に、肝臓へ比較的高濃度
- 9 に分布した。標的臓器の肺及び小腸へは血清中濃度に比べ高い濃度で分布したが、大腸へ
- 10 の分布は血清よりも低かった。豚及び鶏に経口投与を行ったとき、チルバロシンは速やか
- 11 に吸収され、血漿中には未変化体と代謝物 3-O-アセチルチルバロシンが認められた。<別
- 12 紙参考 5>
- 13 チルミコシンを牛に皮下又は混餌投与並びに豚に経口又は混餌投与を行ったとき、胆汁
- 14 に最も高濃度に、肝臓へ比較的高濃度に分布した。標的臓器の肺へは血清中濃度に比べ高
- 15 い濃度で分布した。主に糞便中に排泄され、排泄物中には主として未変化体が検出された。
- 16 肝臓及び腎臓では高濃度の残留が見られ、残留濃度の減衰も緩やかであった。 < 別紙参考
- $17 \quad 5 >$

20

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

- 21 マクロライドは、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
- 22 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 の
- 23 割合で結合することによる。この結果、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA のリボ
- 24 ソームへの結合を阻害し、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
- 25 止する静菌作用を示す。(参照 40) [Walsh_Antibiotics_2003] (参照 6) [明石_日薬理誌_2007]
- 26 作用方法は時間依存性が高く、濃度上昇よりも暴露時間の持続により抗菌作用が発揮さ
- 27 れる。(参照3)[報告書](参照41)[Prescott_Antimicrobial Therapy_2000](参照42)[Craig_CID_1998]

2829

(2)抗菌スペクトル

- 30 評価対象マクロライドは一般に、グラム陽性球菌(ブドウ球菌、連鎖球菌等)、グラム陽
- 31 性桿菌 (Arcanobacterim、Bacillus、Corynebacterium、Erysiperothrix、Lactobacillus、
- 32 Listeria 等)、マイコプラズマ属及びある種のグラム陰性菌(Actinobacillus、Brucella、
- 33 Campylobacter、Pasteurella、Haemophilus、Brachyspira、Lawsonia、Leptospira等)
- 34 に対し有効である。また、Clostridium、Fusobacterium、Bacteroides等の嫌気性菌に活
- 35 性を有する。(参照 3) [報告書](参照 5) [小原_日化療会誌_2000](参照 43) [Naka jima_JIC_1999]
- 36 (参照 41) [Prescott_Antimicrobial Therapy_2000] (参照 44) [Norcia_J Antibiot_1999]
- 37 評価対象マクロライドは、グラム陰性菌である大腸菌(Escherichia coli)、サルモネラ
- 38 等の腸内細菌科細菌、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa) 等は、その外膜構造により、マ
- 39 クロライドが細胞質内に到達できないため自然耐性である。染色体上にコードされた排出
- 40 ポンプもグラム陰性菌のマクロライド自然耐性に関与するといわれている。(参照3) [報告

1 書] (参照 5) [小原_日化療会誌_2000] (参照 44) [Norcia_J Antibiot_1999]

各薬剤の抗菌活性スペクトラムを表○~○に示す。(参照 0) [報告書](参照 45) [稲元_リ

リー社内資料](参照 46)[Manor_Lilly RCL_1988](参照 47)[McGuire_Antibiot Chemother_1961](参

4 照 48) [三楽_AIV-TS スペクトラム] (参照 49) [0se_J Antibiotics_1986]

5 6

2

3

表○ 標準菌株に対するマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトル

			最小発育阻止濃度(MIC)(μg/mL)						
菌種	菌株	株数	エリスロマイシン	タイロシン	チルバロシン	チルミコシン	ミロサマイシン		
グラム陽性菌					•				
Staphylococcus aureus	C87, C3, 5260, 5261 , ATCC 6538P , S5-1 , Shishikura2 , FDA 209P	8	<0.025~ 12.5	<0.025~ 50	<0.025~ 3.13	<0.025~ >100	<0.025~ 25		
Staphylococcus hyicus	KK-109、S2-4、 Ando2、Ando5	5	<0.025~ 0.39	0.05	<0.025~ 0.1	<0.025~ 25	< 0.025		
Streptococcus agalactiae	埼 37-1-1 、 IEM60/59	2	< 0.025	0.39~ 0.78	0.2~ 0.78	1.56	3.13~ 6.25		
Streptococcus pyogenes	41、T3 RI	2	< 0.025	<0.025~ 0.1	<0.025~ 0.2	0.1~ 1.56	<0.025~ 6.25		
Streptococcus suis	NAVAL 12、I-1	2	0.05~25	0.78~ <100	0.2~<100	0.39~ 100	0.1~50		
Erysipelothrix rhusiopathiae	Marienfelde, N-1, 2		0.05	0.1	0.2	< 0.025	0.05		
Truepella (Actinomyces) pyogenes	ATCC 19411 \ 63.10.12.92 \ 63.10.27.205 \ NAVAL11 \ NAVAL42	5	<0.025~ 25	<0.025~ >100	0.2~ >100	<0.025~ >100	<0.025~ 50		
Actinomyces bovis	KI-104063	1	>100	>100	>100	>100	>100		
Bacillus subtilis	ATCC 6633	1	>100	>100	>100	>100	100		
グラム陰性菌 Actinobacillus pleuropneumoni	SHP-1, NB001, Hi-1, TH237	4	0.1~ 12.5	0.78~50	1.56~ 100	1.56~25	6.25~50		
Bordetella bronchiseptica	S-1, A-19, 2, 3, 4	5	6.25~50	100	50~ >100	6.25~50	6.25~50		
Escherichia coli	NIHJ 他 ¹⁾	37	12.5~ >100	100~ >100	25~ >100	25~ >100	25~ >100		
Histophilus somni (Haemophilus somuns)	5485	1	0.78	0.78	3.13	1.56	0.39		
Klebsiella pneumoniae	Kasaya MNU	1	>100	>100	>100	>100	100		
Mannheimia (Pasteurella) haemolytica	N791、SA-14、 NN-2、HU-2	4	3.13	25~50	50~100	6.25	12.5		

Pasteurella multocida	989, NN-7, TI- 19, B-1, B-2, SMP-1	7	1.56~ 3.13	25~50	100~ >100	3.13~6.25	6.25
Proteus mirabilis	記載なし	1	>100	>100	>100	>100	100
Morganella (Proteus) morganii	Kono	1	>100	>100	>100	>100	>100
Proteus vulgaris	IAM1203	1	>100	>100	>100	>100	100
Salmonella Dublin	NZX, SF-8, AI-3, L775, GW-1		100~ >100	>100	>100	100	>100
Salmonella Enteritidis	N, Sa-57, Sa-62, Sa-70, Sa-87, Sa-88, Sa-89, Sa-90, Sa-98	9	50~100	>100	>100	100~ >100	>100
Salmonella Infantis	Sa-21, Sa-23, Sa-24, Sa-42, Sa-43	5	100~ >100	>100	>100	100~ >100	>100
Salmonella Typhimurium	IH-4、EM-、SIC- 8401、TI-21、 EF-85-9、L417	6	50~>100	>100	>100	100~ >100	>100
マイコプラズマ							
Acholeplasma laidlawii	MAFF-1050 、 PG-10	2	0.05~ 0.1	0.02~ 3.13	0.2~ 0.78	$0.05 \sim 0.78$	0.2~ 3.13
Mycoplasma dispar	B41	1	<0.00625	< 0.00625	< 0.00625	<0.00625	<0.00625
Mycoplasma bovirhinis	PG-43	1	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625

1) B41, N-1, S-E-1, S-E-3, Tochigi-E-14, O8-2, O16-1, O26-5, O28-1, O30-10, O38-3, O46-2, O52-1, O57-1, K80-8, S5-1, O28-2, O52-2, O52-5, S5-4, S5-5, O57-2, O57-4, O57-5, E71, B272, E57, T-2, 533-3, B2C, Edema, UK-A, B719, B32, B275, O149

(参照 45) [稲元_リリー社内資料]

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

動物用医薬品としてマクロライドは、牛、豚及び鶏に対して、[Ⅱ. 1. (3)]の表○に 記載した有効菌種で承認を取得している。

牛では、Mannheimia heamolytica、Pasteurella multocida、マイコプラズマ (Mycoplasma bovis、M. bovirhinis、M. dispar等)等の肺炎原因菌、Staphylococcus 属菌及び Streptococcus 属菌等の乳房炎及びその他の疾病原因菌、豚では、マイコプラズマ (M. hyopneumoniae等)、Actinobacillus pleuropneumoniae (豚胸膜肺炎)、P. multocida 等の肺炎原因菌、Lawsonia intracellularis (増殖性腸炎)、Brachyspira hyodysenteriae (豚赤痢)等の下痢症原因菌、Erysipelothrix rhusiopathiae (豚丹毒)、鶏では、

- 15 Haemophilus paragallinarum (伝染性コリーザ)、マイコプラズマ(M. gallisepticum、
- *M. synoviae* 等)(呼吸器性マイコプラズマ病)等がある。(参照 3)[報告書 p85]
- 17 エリスロマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンが対
- 18 象とする牛、豚及び鶏の病原菌の一部について、病畜由来野外分離株の感受性について表

1 ○-1~○-5 に示した。

2

3 表○-1 エリスロマイシンの有効菌種に対する MIC

動		ノ\肉化	分		菌株	M	IC (µg/m]	L)	
物 種	菌種	分離年	離国	由来	国 休 数	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	参照文献
牛	Staphylococcus aureus	1999~ 2000	日本	乳汁(潜 在性乳房	25	0.06~ 0.5	0.06	0.25	50[Kamata_ リ リー社内資料
	Staphylococcus spp. (S. aureus を除く。)			炎)	106	<0.03~ ≥64	0.25	≥64	_2000]
	Mycoplasma bovis	1996~ 1997	日本	鼻腔スワ ブ	10	50~ >100	100	>100	52 [Hirose_JV M_2003]
		2008~ 2009	日本	不明	29	16~ >512	512	>512	53[Uemura_JV MS_2010]
	Mycoplasma bovirhinis	1996~ 1997	日本	鼻腔スワ ブ	68	12.5~ >100	100	>100	52 [Hirose_JV M_2003]
		2008~ 2009	日本	不明	39	256~ >512	512	>512	53[Uemura_JV MS_2010]
豚	Mycoplasma hyopneumoniae	1970~ 1981	日本	肺炎	54	2.5~ 20	10	10	55[Yamamoto_ JVMS_1986]
	Mycoplasma hyorhinis	1991~ 1994	日本	呼 吸 器 病・多発 性漿膜炎	107	>100	>100	>100	58[Kobayashi _JVMS_1996]
	Mycoplasma hyosynoviae	1980~ 1984	日本	肺・関節 滑液	27	50~ >100	>100	>100	
		1994~ 1995			27	100~ >100	>100	>100	
鶏	Mycoplasma gallisepticum (ML 感受性株)	不明	日本	不明	4	0.05~ 1		_	62[武田薬品 _AIV-TS_1 p3]
	M. gallisepticum (ML 耐性株)				13	100~ >100	>100	>100	
	Mycoplasma synoviae	不明	日本	不明	4	100~ >100	_	_	

4 注:空欄は未実施又はデータがない。

5

6 表○-2 タイロシンの有効菌種に対する MIC

動			八旅門		菌株	M	IC (μg/m]	L)	
物 種	菌種	分離年	分離国 ¹⁾	由来	数数	範囲	MIC_{50}	MIC ₉₀	参照文献
牛	Staphylococcus	1999~	日本	乳汁(潜	25	0.06~	0.5	4	50[Kamata_ リ リ ー
	aureus	2000		在性乳		16			社内資料_2000]
	Staphylococcus			房炎)	106	<0.03~	1	≥64	
	spp. (S. aureus					64<			
	を除く。)								
	Mycoplasma	1996~	日本	鼻腔ス	10	0.2~	1.56	6.25	52 [Hirose_JVM_200
	bovis	1997		ワブ		6.25			3]
		2008~	日本	不明	29	1~	128	128	53[Uemura_JVMS_20
		2009				256			10]
	Mycoplasma	1996~	日本	鼻腔ス	68	< 0.05~	0.39	0.78	52[Hirose_JVM_200
	bovirhinis	1997		ワブ		12.5			3]

				1					1
		2008~ 2009	日本	不明	39	0.25~ 128	8	64	53 [Uemura_JVMS_20 10]
		1970~ 1981	日本	肺炎	54	0.02~ 0.16	0.04	0.08	55 [Yamamoto_JVMS_ 1986]
		1970~ 1981	日本	肺炎	14	$\leq 0.0125 \sim 0.2$	0.05	0.2	56[高橋_リリー社内資料]
		1989~ 1990			25	≦ 0.0125~ 0.1	0.025	0.05	
		1988	日本	肺	30	0.025~ 0.2	0.1	0.1	63[東大医動_Mp 感 受性 p5]
	Mycoplasma hyorhinis	1991~ 1994	日本	呼吸器 病·多発性漿膜 炎	107	0.39~50	0.78	12.5	58[Kobayashi_JVMS _1996]
		1970~ 1984	日本	肺炎	24	0.39~ 0.78	0.78	0.78	64[東大医動 _MpMhAIV-TS 感受性 p5]
	Mycoplasma hyosynoviae	1980~ 1984	日本	肺・関節 滑液	27	0.05~0. 78	0.1	0.78	58[Kobayashi_JVMS _1996]
		1994~ 1995			27	0.05~25	0.2	0.78	-
		1979~ 1984	日本	肺炎・関 節炎	26	0.05~ 3.13	0.05	1.56	64[東大医動 _MpMhAIV-TS 感受性 p4]
	Lawsonia intracellularis	不明	英国	増殖性 腸炎	3	64	_	_	59[McOrist_JCM_19 95]
	Brachyspira hyodysenteriae	1985~ 2000	日本	豚赤痢	27	4~>128	>128	>128	60[Ohya_JVMS_2010
		2001~ 2005			15	4~>128	>128	>128	
		2006~ 2009			30	8~>128	>128	>128	
鶏	Mycoplasma gallisepticum	不明	日本 米国 英国 FR/D E/DK	不明	5 5 5 5 計 20	0.025~ 10	0.01	2.5	61[Hannan_AAC_199 7]
	Mycoplasma gallisepticum (ML 感受性株)	不明	日本	不明	4	≦ 0.003~ 0.012	_	_	62[武田薬品_AIV- TS_1 p4]
	M. gallisepticum (ML 耐性株)				13	0.1~ 12.5	6.25	6.25	
	Mycoplasma synoviae	1978~ 1988	日本	不明	15	0.05~ 0.2	0.1	0.2	65[武 田 薬 品 _MsAIV-TS p3]

1 注:空欄は未実施又はデータがない。

2

3 表○-3 チルバロシンの有効菌種に対する MIC

動			分離		菌株	N	/IIC (μg/mI	<u>, </u>	
物種	菌種	分離年	万融	由来	数数	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	参照文献

豚	Mycoplasma	1988	日本	肺	30	≦0.013	≦0.013	≦0.013	63[東大医
	hyopneumoniae								動_Mp 感受
									性 p5]
	Mycoplasma	1979~	日本	肺炎•関節	26	≦	≤ 0.0125	0.05	64[東大医
	hyosynoviae	1984		炎		0.0125~			動
						0.2			_MpMhAIV-
									TS 感受性
									p4]
	Mycoplasma	1970~		肺炎	24	0.05~	0.1	0.1	64[東大医
	hyorhinis	1984				0.1			動
									_MpMhAIV-
									TS 感受性
									p5]
鶏	Mycoplasma	不明	日本	不明	4	≦0.003~	_	_	62[武田薬
	gallisepticum					0.012			品 _AIV-
	(ML 感受性株)								TS_1 p4]
	Mycoplasma				13	≦0.05~	0.39	0.39	
	gallisepticum					0.78			
	(ML 耐性株)								
	Mycoplasma	1978~1	日本	不明	15	0.05~	0.1	0.2	65[武田薬
	synoviae	988				0.2			品 _MsAIV-
		1				ĺ			TS p3]

表○-4 チルミコシンの有効菌種に対する MIC

動物					菌	M	IC (μg/m	L)	
種	菌種	分離年	分離国 1)	由来	株数	範囲	MIC ₅₀	MIC90	参照文献
牛	Mannheimia	不明	日本	不明	67	3.13~	3.13	6.25	45[稲元_リリー社
	haemolytica					6.25			内資料_1995]
		1998~	日本	肺炎	32	0.39~	3.13	3.13	69[林_リリー社内
		2000				3.13			資料_2000]
		1989~	日本	鼻腔ス		< 0.025	1.57	3.13	70[片岡_リリー社
		2001		ワブ・肺		~			内資料_2001a]
	D / 11	→ H□	H -L-	→ n⊓	10	3.13	0.07	10.	4=[150 - 11 11 - 41
	Pasteurella	不明	日本	不明	$\frac{12}{2}$	0.78~	6.25	12.5	45[稲元_リリー社
	multocida	1000	D -L-	n-1-, /k		25	0.50	1 20	内資料_1995]
		1998~	日本	肺炎	34	0.78~	0.78	1.56	69[林_リリー社内
	3.6	2000	→ 1.		20	3.13	. 210	W10	資料_2000]
	Mycoplasma	2008~	日本	不明	29	64~	>512	>512	53[Uemura_JVMS_2
	bovis	2009	→ 1.	Hala (Ac	0.0	>512	0.07	0.10	010]
	Mycoplasma	1998~	日本	肺炎	32	≦	0.05	0.10	69[林_リリー社内
	bovirhinis	2000				0.025~			資料_2000]
		1996	日本	不明	10	0.39	0.39	3.12	71[片岡_リリー社
		1996	日本	1197	10	6.25	0.59	5.12	/ IL // 岡_ グ グ 一社 内資料_2001b]
		2008~	日本	不明	39	0.25~	32	256	
		2008~	口本	1799	59	>512	34	296	53[Uemura_JVMS_2 010]
	Myzanlaama	1998~	日本	肺炎	5	0.20~		_	69[林_リリー社内
	Mycoplasma dispar	2000	日平	カルシベ	J	0.20^{\sim} 25			資料_2000]
	Ureaplasma	1998~	日本	肺炎	7	0.20~			賃料_2000] 69[林_リリー社内
	diversum	2000	口半	加沙	'	0.20~ 0.78	_	_	資料_2000]
	arversam	2000				0.70			貝が1_2000」

豚	Actinobacillus	1991	日本	鼻腔•気	12	0.2~	1.56	3.13	57[中西_リリー社
	pleuropneumoni			管支周		3.13			内資料_1993]
	ae			囲リン					
				パ節・肺					
				炎					
		1986~	日本	肺(胸膜	35	0.78~	1.56	3.13	68[稲元_リリー社
		1989		肺炎)		25			内資料]
	Pasteurella	1985~	日本	肺	61	0.1~	3.13	12.5	68[稲元_リリー社
	multocida	1989				≥100			内資料]
	Mycoplasma	1970~	日本	肺炎	14	0.025~	0.39	0.78	56[高橋_リリー社
	hyopneumoniae	1981				0.78			内資料]
		1989~			25	≦	0.1	0.39	
		1990				0.0125			
						~			
						0.39			

一:未実施又はデータがない。

1 2 3

表〇-5 ミロサマイシンの有効菌種に対する MIC

動					菌株	MI	C (µg/mL)		
物種	菌種	分離年	分離国	由来	数	範囲	MIC_{50}	MIC ₉₀	参照文献
豚	Actinobacillus pleuropneumoniae	1986~ 1989	日本	肺炎	35	6.25~ ≧100	50	50	72 [InamotoJVMS_1994 a]
	Mycoplasma hyopneumoniae	1970~ 1990	日本	肺炎	14	≤0.0125~ 1.56	0.39	1.56	73 [Inamoto _JVMS_1994
		1989~ 1990			25	0.05~ 3.13	0.78	3.13	b]

4 5

6 7

8

9

10

11

12 13

14

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

現在、国内でマクロライドを使用している家畜は牛、豚及び鶏であり、それらに由来す る主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバク ター、サルモネラがある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な菌種は、グラ ム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

これらのうち、サルモネラ及び大腸菌は評価対象マクロライドに対し自然耐性である。 (参照3) 「報告書]

JVARM4における調査で、2000~2015年(第1~6クール)に国内の農場において牛、 豚及び鶏から分離されたカンピロバクター (C. jejuni 及び C. coli) 及び $2004\sim2015$ 年 (第2~6 クール) に同様に分離された腸球菌 (Enterococcus faecalis 及び E. faecium)

に対するエリスロマイシンの MIC を表○-1~○-4 に示した。(参照 74) [動薬検_JVARM_2001-15

4 JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、 1999年は全国で、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 -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 74) [動薬検_JVARM_2001-2015]

1 2015]

2 カンピロバクターでは、C. jejuni は牛及び鶏からの分離が多く、エリスロマイシン耐性
 3 はみられなかったのに対し、C. coli は豚からの分離が多く、耐性率は比較的一定で高く推
 4 移 (40~60%) した (表○)。

腸球菌では、E. faecalis は豚及び鶏からの分離が多く、特に豚と肉用鶏での耐性率は比較的一定で高く推移(豚: $51.6\sim66.7\%$ 、肉用鶏: $45.9\sim52.8\%$)した。牛では E. faecalis の分離菌株数が少なく、ほぼ感受性を示した。E. faecium でも同様に、牛及び産卵鶏に比較して豚及び肉用鶏での MIC が高い傾向にあったが、耐性率は豚で $24.5\sim34.9\%$ 、肉用鶏で $24.2\sim30.9\%$ と E. fecalis に比べて低かった(表○及び○)。

9 10 11

5

6 7

8

表〇 農場における健康牛、豚及び鶏由来 C. jejuni に対するエリスロマイシンの MIC

1	表し、最場における健康牛、豚及び鶏田米 C. Jejum に対するエリスロマイングの MIC										
動					<u>年度</u>						
<u>物</u>	<u>項目</u>	2000-	2003 *	<u>2004-</u>	<u>2008-</u>	<u>2010-</u>	<u>2012-</u>	<u>2014-</u>			
<u>種</u>		<u> 2000 .</u>	<u> 2005 </u>	<u>2007</u>	<u>2009</u>	<u>2011</u>	<u>2013</u>	<u>2015</u>			
<u>牛</u>	<u>菌株数</u>	<u>13</u>	<u>31</u>	<u>75</u>	<u>78</u>	<u>102</u>	<u>118</u>	<u>105</u>			
	MIC 範囲	<u>0.78~3.13</u>	<u>0.5~4</u>	<u>0.125~8</u>	<u>0.5~4</u>	0.125~4	<u>0.125~4</u>	<u>0.125~2</u>			
	<u>MIC50</u>	<u>0.78</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>0.5</u>	<u>0.5</u>	<u>0.5</u>			
	<u>MIC</u> 90	<u>1.56</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>			
	<u>BP</u>	<u>50</u>	<u>32/64</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>			
	耐性株数	<u>(</u>		<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>			
	<u>耐性率(%)</u>	<u>0.</u>	<u>.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>			
豚		e <u>e</u>	3	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>1</u>			
	MIC 範囲	<u>3.13</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>-</u>	<u>0.5</u>	<u>0.5-1</u>	<u>0.25</u>			
	<u>MIC₅₀</u>				<u>-</u>						
	<u>MIC</u> 90				<u>-</u>						
	<u>BP</u>	<u>50</u>	<u>32/64**</u>		<u>-</u>						
	耐性株数	<u>(</u>	<u>)</u>	<u>0</u>	<u>-</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>			
	耐性率(%)	<u>0.</u>	<u>.0</u>	<u>0.0</u>	<u>-</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>			
<u>肉</u>	菌株数	<u>16</u>	<u>34</u>	<u>143</u>	<u>92</u>	<u>56</u>	<u>88</u>	<u>97</u>			
<u>用</u>	MIC 範囲	0.39~3.13	<u>0.25~8</u>	<u>0.125~16</u>	<u>0.5~8</u>	<u>0.125~2</u>	<u>0.125~2</u>	<u>0.125~2</u>			
<u>鶏</u>	<u>MIC50</u>	<u>0.78</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>0.5</u>	<u>0.5</u>	0.25			
	<u>MIC90</u>	<u>3.13</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>			
	<u>BP</u>	<u>50</u>	<u>32/64</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>			
	耐性株数	_	<u>)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>			
	耐性率(%)	<u>0.</u>	<u>.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>			
卵	菌株数	<u>28</u>	<u>33</u>	<u>174</u>	<u>92</u>	<u>151</u>	<u>126</u>	<u>111</u>			
<u>用</u>	MIC 範囲	<u>0.2~12.5</u>	<u>0.25~8</u>	<u>0.125~16</u>	<u>0.5~4</u>	<u>0.125~8</u>	<u>0.125~4</u>	<u>0.125~2</u>			
<u>鶏</u>	<u>MIC₅₀</u>	<u>0.78</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0.5</u>	<u>0.5</u>	<u>0.5</u>			
	<u>MIC90</u>	<u>1.56</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>			
	BP	<u>50</u>	<u>32/64</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>			
	耐性株数	<u>(</u>	_	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>			
	耐性率(%)	<u>0.</u>	<u>.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>			

¹² MIC の単位は µg/mL。

1516

表〇 農場における健康牛、豚及び鶏由来 C. coli に対するエリスロマイシンの MIC

^{13 * 2000} 年は MIC 測定濃度が異なる。

^{14 **} BP (ブレイクポイント): は2001 及び2002 年 64 μg/mL; 2003 年 32 μg/mL。

動					年度			
<u>物</u> 種	<u>項目</u>	2000-	2003 <u>*</u>	2004-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013	2014-2015
<u>牛</u>	菌株数	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	9	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>12</u>
	MIC 範囲	<u>>100</u>	<u>4~8</u>	<u>4</u>	<u>2~>512</u>	<u>1~>128</u>	0.5->128	<u>1~>128</u>
	<u>MIC50</u>					<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
	MIC ₉₀					<u>>128</u>	<u>4</u>	<u>>128</u>
	<u>BP</u>	<u>50</u>	32/64			<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>
	耐性株数	4	4		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>
	耐性率(%)	<u>36</u>	<u>8.4</u>	<u>0.0</u>	<u>11.1</u>	<u>16.7</u>	<u>10.0</u>	<u>25.0</u>
<u>豚</u>	菌株数	<u>28</u>	<u> </u>	<u>213</u>	<u>104</u>	<u>107</u>	<u>99</u>	<u>97</u>
	MIC範囲	0.78~>10 0	<u>1~>512</u>	0.25~>512	<u>1~>512</u>	0.25~>128	0.25~>128	0.25~>128
	<u>MIC₅₀</u>	<u>3.13</u>	<u>16</u>	<u>128</u>	<u>512</u>	<u>128</u>	<u>4</u>	<u>2</u>
	MIC ₉₀	<u>>100</u>	<u>>512</u>	<u>>512</u>	<u>>512</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>
	<u>BP</u>	<u>50</u>	32/64	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>
	耐性株数	<u>1</u> 3	<u> </u>	<u>110</u>	<u>56</u>	<u>57</u>	<u>42</u>	<u>33</u>
	耐性率(%)	<u>47</u>	<u>'.7</u>	<u>51.6</u>	<u>53.8</u>	<u>53.3</u>	<u>42.4</u>	<u>34.0</u>
囱	菌株数	2	<u>5</u>	<u>14</u>	<u>10</u>	<u>29</u>	<u>8</u>	<u>20</u>
用	MIC 範囲	<u>>100</u>	0.5~>512	0.25~>512	<u>0.25~8</u>	<u>0.125~>128</u>	0.25~>128	0.125~32
<u>鶏</u>	MIC ₅₀		<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>		<u>0.5</u>
	MIC90		<u>64</u>	<u>512</u>	<u>8</u>	<u>>128</u>		<u>1</u>
	<u>BP</u>	<u>50</u>	32/64	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>
	耐性株数	<u> </u>	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
	<u>耐性率(%)</u>	<u>20</u>	<u>).0</u>	<u>14.3</u>	<u>0.0</u>	<u>13.8</u>	<u>12.5</u>	<u>5.0</u>
卵	菌株数	<u>5</u>	<u>0</u>	<u>53</u>	<u>15</u>	<u>27</u>	<u>21</u>	<u>21</u>
<u>用</u> 鶏	MIC 範囲	0.78~>10 0	0.25~8	0.125~256	0.5~16	0.125~>128	0.125~2	0.125~2
	MIC ₅₀		<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	0.25	<u>0.5</u>
	MIC ₉₀		<u>8</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
	<u>BP</u>	<u>50</u>	<u>32/64</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>	<u>32</u>
	耐性株数	<u> </u>	2	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
	耐性率(%)	4.	.0	<u>1.9</u>	0.0	<u>3.7</u>	0.0	0.0

1 MIC の単位は µg/mL。

- 2 <u>* 2000</u> 年は MIC 測定濃度が異なる。
- 3 <u>** BP(</u>ブレイクポイント<u>): は2001 及び2002 年 64 μg/mL;2003 年 32 μg/mL8 μg/mL</u>。

表〇 農場における健康牛、豚及び鶏由来腸球菌($\it E. faecalis$)に対するエリスロマイシ

6 ンの MIC

4

5

	NATIO .										
<u>動</u> 物		<u>年度</u>									
<u>物</u> 種	<u>項目</u>	2004-2007	2008-2009	<u>2010-2011</u>	<u>2012-2013</u>	<u>2014-2015</u>					
	菌株数	<u>32</u>	<u>18</u>	<u>14</u>	<u>17</u>	<u>11</u>					
	MIC 範囲	<u>≤0.125~512</u>	<u>0.5~512</u>	0.25~4	<u>≤0.125~2</u>	0.5~>128					
<u>牛</u>	MIC50	0.5	<u>2</u>	<u>2</u>	0.5	<u>2</u>					
	$\underline{\mathrm{MIC}}_{90}$	<u>2</u>	<u>512</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>4</u>					
	耐性株数	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>3</u>					

	耐性率(%)	<u>3.1</u>	<u>11.1</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>27.3</u>
	菌株数	<u>91</u>	<u>39</u>	<u>43</u>	<u>61</u>	<u>24</u>
	MIC 範囲	<u>≤0.125~512</u>	0.25~>512	<u>1~>128</u>	0.25~>128	<u>≤0.125~>128</u>
U7:	$\underline{\mathrm{MIC}_{50}}$	<u>8</u>	<u>512</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>	<u>8</u>
豚	MIC ₉₀	<u>>512</u>	<u>>512</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>
	耐性株数	<u>47</u>	<u>26</u>	<u>28</u>	<u>34</u>	<u>14</u>
	耐性率(%)	<u>51.6</u>	<u>66.7</u>	<u>65.1</u>	<u>55.7</u>	<u>58.3</u>
	菌株数	<u>206</u>	<u>89</u>	<u>178</u>	<u>145</u>	<u>98</u>
	MIC 範囲	<u>≤0.125~>512</u>	<u>≤0.125~>512</u>	<u>≤0.125~>128</u>	0.25~>128	<u>≤0.125~>128</u>
<u>肉</u>	$\underline{\mathrm{MIC}}_{50}$	<u>8</u>	<u>16</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>4</u>
<u>用</u> 鶏	MIC ₉₀	<u>>512</u>	<u>512</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>
大河	耐性株数	<u>104</u>	<u>47</u>	<u>92</u>	<u>75</u>	<u>45</u>
	耐性率(%)	<u>50.5</u>	<u>52.8</u>	<u>51.7</u>	<u>51.7</u>	<u>45.9</u>
	菌株数	<u>251</u>	<u>132</u>	<u>188</u>	<u>143</u>	<u>145</u>
莊	MIC 範囲	<u>≤0.125~512</u>	<u>≤0.125~>512</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≤0.125~>128</u>
産 卵 鶏	MIC ₅₀	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
鶏	MIC ₉₀	<u>512</u>	<u>512</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>
<u>Kmy</u>	耐性株数	<u>81</u>	<u>47</u>	<u>55</u>	<u>37</u>	<u>23</u>
	耐性率(%)	<u>32.3</u>	<u>35.6</u>	<u>29.3</u>	<u>25.9</u>	<u>15.9</u>

MIC の単位は μ g/mL。 ブレイクポイントは 8 μ g/mL。

表〇	農場における健康畜由来の腸球菌	(E. faecium) に対	対するエリスロマイ	シンの MIC
----	-----------------	-----------------	-----------	---------

動				<u>年度</u>		
<u>物</u> 種	<u>項目</u>	2004-2007	2008-2009	2010-2011	<u>2012-2013</u>	<u>2014-2015</u>
	<u>菌株数</u>	<u>75</u>	<u>77</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>52</u>
	MIC 範囲	<u>≤0.125~>512</u>	<u>≤0.125~512</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≤0.125~>128</u>
<u>牛</u>	MIC ₅₀	≤ 0.125	0.25	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
土	$\underline{\mathrm{MIC}}_{90}$	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>>128</u>	<u>8</u>	<u>4</u>
	耐性株数	<u>5</u>	<u>7</u>	<u>18</u>	<u>8</u>	<u>5</u>
	耐性率(%)	<u>6.7</u>	<u>9.1</u>	<u>33.3</u>	<u>14.8</u>	<u>9.6</u>
	菌株数	<u>102</u>	<u>56</u>	<u>63</u>	<u>51</u>	<u>63</u>
	MIC 範囲	<u>≤0.125~>512</u>	<u>≤0.125~>512</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≤0.125~>128</u>
豚	<u>MIC₅₀</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
水	<u>MIC90</u>	<u>>512</u>	<u>>512</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>
	耐性株数	<u>25</u>	<u>14</u>	<u>22</u>	<u>14</u>	<u>19</u>
	耐性率(%)	<u>24.5</u>	<u>25.0</u>	<u>34.9</u>	<u>27.5</u>	<u>30.2</u>
	菌株数	<u>99</u>	<u>94</u>	<u>89</u>	<u>130</u>	<u>120</u>
-	MIC 範囲	<u>≦0.125~512</u>	<u>≦0.125~512</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≤0.125~>128</u>
<u>肉</u> 用	<u>MIC50</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>0.5</u>	<u>0.5</u>
<u>田</u> 鶏	<u>MIC₉₀</u>	<u>512</u>	<u>512</u>	<u>>128</u>	<u>>128</u>	<u>≥128</u>
<u> Maj</u>	耐性株数	<u>28</u>	<u>29</u>	<u>25</u>	<u>38</u>	<u>29</u>
	耐性率(%)	<u>28.3</u>	<u>30.9</u>	<u>28.1</u>	<u>29.2</u>	<u>24.2</u>
産	菌株数	<u>100</u>	<u>56</u>	<u>72</u>	<u>86</u>	<u>80</u>
外	MIC 範囲	<u>≤0.125~>512</u>	<u>≤0.125~512</u>	<u>≤0.125~>128</u>	<u>≦0.125~8</u>	<u>≤0.125~>128</u>
<u>卵</u> 鶏	MIC ₅₀	<u>0.5</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>0.5</u>	<u>1</u>
74.9	MIC ₉₀	<u>512</u>	<u>16</u>	<u>16</u>	<u>4</u>	<u>4</u>

耐性株数	<u>17</u>	<u>7</u>	<u>22</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
耐性率(%)	<u>17.0</u>	<u>12.5</u>	<u>30.6</u>	<u>7.0</u>	<u>8.8</u>

MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 8 μg/mL。

1 2 3

4

12

19

23

25

5. マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

(1) マクロライドに対する耐性の基本的機序

- 5 細菌におけるマクロライドに対する耐性の基本的な機序は以下のとおりである。(参照
- 6 75) [Roberts_AAC_1999] (参照 5) [小原_日化療会誌_2000] (参照 76) [Luangtongkum_Future
- 7 Microbiol_2009] (参照 77) [Roberts_Front Microbiol_2011]
- 8 耐性の獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と薬剤標的部位等をコードする遺伝子が
- 9 変異する場合があり、遺伝子が変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への暴露に
- 10 より選択される。(参照 6) [明石_日薬学誌_2007] (参照 78) [井上_Jpn J Antibiot_2004] (参照
- 11 79) [Norcia_J Antibiot_2004]

① 標的部位の変化及び修飾

- 13 内因性の耐性機序: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
- 14 換並びに 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
- 15 置換等突然変異による標的部位の構造変化によって生じる。
- 16 外因性の耐性機序: 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
- 17 るメチルトランスフェラーゼ(ErmB や ErmC 等)をコードした erm 遺伝子の獲得によ
- 18 って生じる。

② 薬剤不活性化

- 20 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
- 21 トン環内のエステル結合の加水分解等によって生じる。なお、薬剤不活性化作用を引き起
- 22 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 薬剤の排出

24 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
- 26 現によって生じる。

2728

(2) 耐性遺伝子及び交差耐性

- 29 マクロライド耐性に関係する外来遺伝子について、表○に示した。(参照 75)
- 30 [Roberts_AAC_1999] (参照 77) [Roberts_Front Microbiol_2011] (参照 80) [Vester_AAC_2001] (参照
- 31 4) [Leclercq_CID_2002]
- 32 erm 遺伝子を有する細菌は遺伝子発現により、23S rRNA への結合部位が同じ MLSBに
- 33 対して交差耐性を示す。(参照 75) [Roberts_AAC_1999] (参照 77) [Roberts_Front Microbiol_2011]
- 34 (参照 80) [Vester_AAC_2001] (参照 4) [Leclercq_CID_2002]
- 35 グラム陽性菌の黄色ブトウ球菌(Staphylococcus aureus)、Streptcoccus pyogenes、
- 36 Streptococcus pneumoniae 及び腸球菌におけるマクロライド獲得耐性遺伝子の主なもの
- 37 は、erm 及び mef 遺伝子である。黄色ブドウ球菌では ermB、ermA 及び ermC 遺伝子、
- 38 S. pyogenesでは ermB、ermA、mefA 及び mefE 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。 1 (参照 77) [Roberts_Front Microbiol_2011] (参照 4) [Leclercq_CID_2002] (参照 81) 2 3 [Robinson_AAC_2006] (参照 82) [Varaldo_AAC_2009] (参照 83) [Del Grosso_AAC_2011] これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝因子上に存在することがある。 4 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 Tn9175 (5,614 kb、ermB 遺伝子) (E. faecalis) に若しくは接合トランスポゾンである Tn916 6 7 (~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 82) [Varaldo_AAC_2009] (参照 84) [Tomich_J Bacteriol_1980] (参 8 9 照 85) [Franke_J Bacteriol_1981] (参照 86) [Ike_J Bacteriol_1984] (参照 87) [Clewell_J 10 Bacteriol_1988]

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 82) [Varaldo_AAC_2009] (参照 88) [Banks_JID_2003] (参照 89) [Giovanetti_JAC_2005] (参照 90) [Palmieri_AAC_2012]

161718

11

1213

14

表○ 獲得耐性遺伝子に関連した MLS に対する交差耐性

		獲得耐性		耐性の表現型 1)		遺伝子の保有が報告された細	
耐性の機	序	遺伝子	マクロライド	リンコマイシン	ストレプトグラ ミン群	菌属(一部)	
①標的部位 の変化及び 修飾	S rRNA チラーゼ	erm ²⁾	R	R	R(ストレプト グラミン B 群 に耐性)	Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Treponema, Veillonella, Wolinella	
		cfr	S(ただし、タイ ロシン等の一 部の16員環マ クロライドに 低感受性を付 与)		R(ストレプト グラミン A 群 に耐性)	Streptococcus	
②薬剤不活 ホ 化作用	ゼ	_	R	S	S	Pseudomonas, Staphylococcus	
ジ	クレオチ ルトラン フェラー	lnu	S	R	S	Enterococcus, Staphylococcus	

	エステラー	ere	R	_	_	Citrobacter, Enterobacter,
	ゼ					Escherichia, Klebsiella,
						Proteus
③薬剤の排	ATP トラン	msr	R	S	R(ストレプト	Enterococcus,
出	スポーター				グラミン B 群	Staphylococcus
					に耐性)	
		lsa	S	R	R(ストレプト	Enterococcus
					グラミン A 群	
					に耐性)	
	主要なファ	mef	R	S	S	Acinetobacter,
	シリテータ					Corynebacterium,
	ートランス					Enterococcus, Neisseria,
	ポーター					Micrococcus, Staphylococcus,
	, ,					Streptococcus

- 1 1) S: 感受性、R: 耐性
- 2 2) 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 群の構成部位に作用し、交差耐 性を起こさせる。
- 4 -: 参照文献に記載なし。

7

8

9

10

- 一部のグラム陽性菌におけるマクロライド及びリンコマイシンの耐性遺伝子や耐性の表現型等を表○に示した。(参照 4) [Leclercq_CID_2002]
- MLS_B耐性の表現型には誘導型又は構成型がある 5。14 員環マクロライドには誘導型耐性が認められ、菌株によっては容易に耐性化が起こる。一方、16 員環マクロライドには誘導型耐性が認められておらず、構成型耐性のみである。(参照 3) [報告書 p126] (参照 80)
- 11 [Vester_AAC_2001] (参照 4) [Leclercq_CID_2002] (参照 5) [小原_日化療会誌_2000] (参照 43)
- 12 [Nakajima_JIC_1999]

1314

15

表○ グラム陽性菌における 14 員環及び 15 員環マクロライド、16 員環マクロライド並びにリンコマイシンに対するマクロライド耐性の表現型及び遺伝子型

		獲得遺		耐性の表現型 1)			
菌種	耐性機序	授 伊 堰 伝子	表現型別	14 又は 15	16 員環 ML	クリンダマ	
		仏丁		員環 ML	16 貝瑔 ML	イシン	
	標的部位の修	0.4442	MLSB誘導型	R	s	s	
Ctanbulasasas	飾	erm	MLSB構成型	R	R	R	
Staphylococcus	薬剤の排出	msr	MS _B 型	R	S	S	
spp.	薬剤不活性化	lnu	リンコマイシ	S	S	S*	
		mu	ン型	מ	b	٥	
Streptococcus	標的部位の修	own	MLSB誘導型	R or I 4)	R or I or s	R or I or s	
spp.及び	飾	erm	MLSB構成型	R	R	\mathbf{R}	
Enterococcus	薬剤の排出	mef	マクロライド	R or I	S	S	
spp.		11101		10011	D	S	

_

⁵ MLS_B耐性の発現には誘導型又は構成型がある。誘導型耐性では、細菌はメチラーゼをコードしない非活性型の mRNA を産生し、mRNA は誘導剤となるマクロライド存在下でのみ活性化する。一方、構成型耐性では、誘導剤の存在がなくともメチラーゼをコードする活性型の mRNA が産生される。誘導剤の存在により、mRNA の再構成が起こり、リボソームがメチラーゼをコードする配列を転写可能になると考えられている。誘導型 erm 遺伝子を保有する株は、誘導剤のマクロライドに対しては耐性となるが、非誘導剤のマクロライド及びリンコマイシン系抗生物質には感受性を保つ。(参照 4) [Leclercq_CID_2002]

Enterococcus faecium	薬剤の不活性 化	lnu	リンコマイシ ン型	S	S	S*
-------------------------	-------------	-----	--------------	---	---	----

- ML: マクロライド、R: 耐性、S: 感受性、s: in vitro では感受性を示すが in vivo では構成的な耐性菌
- 2 を選択する可能性がある。I: 耐性と感受性の中間
- 3 *) 殺菌作用は減少

(3) 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。

① グラム陽性菌

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 87) [Clewell_J Bacteriol_1988] (参照 89) [Giovanetti_JAC_2005]

これらの機構により他の<mark>菌</mark>属又は<u>菌</u>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菌属間での伝達が効率的で、一般的であると考えられる。

なお、世界各地のヒト(病院内外)又は動物由来 E. faecium の遺伝学的解析から、院内感染事例から分離されたヒト由来バンコマイシン耐性 E. faecium (VRE) 株は、家畜由来株とは遺伝学的に異なり、また、院内由来株に特徴的な遺伝子群があったことから、世界中で院内感染の原因となっている VRE 感染症の大部分は単一クローンが院内環境に適応し、ヒトからヒトに伝播したものと示唆されている。(参照 M108) [Willems EID 2005]

② グラム陰性菌

動物の腸管常在グラム陰性病原菌では自然形質転換はまれであるが、カンピロバクターの遺伝子交換機構として自然形質転換が報告されている。ただし、自然形質転換はカンピロバクター属菌及び近縁菌に特異的な DNA 及び染色体 DNA の取込み (uptake) が効率的であると機構であり、相同性のないプラスミド DNA の取込み率は非常に低いことが示されている 3/19WG 甲斐専門委員指摘・池専門参考人指摘。(参照 92) [Wang_J Bacteriol_1990] 6/19 池専門参考人修文 C. jejuni の自然形質転換における DNA の細菌細胞内への取込みでは、細胞外膜の特異的なタンパクが、メチル化された特異的な DNA 塩基配列を認識し、効率よく細胞内に取り込むと考えられている 6。(参照 90-1) [Beauchamp_PNAS_2017] (参照 90-2)

6 カンピロバクターにおいてはメチル化され得る DNA 塩基配列が複数存在する。その中で RAATTY(R は G 又は A.、Y は C 又は T)は C. jejuni を含む多くの Campylobacter 属菌に共通に存在する塩基配列である。C. jejuni 81-176 では RAATTY 配列が 60bp ごとに 26,876 存在し、そのうちメチル化された RAm6ATTY(m6A=N6-methyladenine)が染色体ゲノムの 26,609(99%)存在する。野性株は Campylobacter transformation system methyltransferase (CtsM)酵素により RAATTY の 2 番目の adenosine がメチル化されている。一方 C. jejuni の CtsM 欠損変異株のメチル化されていない染色体 DNA の C. jejuni への形質転換率は野性株 DNA より約 2 桁低下する。RAATTY 配列が 11 ヶ所存在する一定サイズ(53117bp)のプラスミド DNA を用いた自然形質転換実験では 11 ヶ所の配列のうち 1 ヶ所の RAATTY 配列がメチル化されているだけで効率よく形質転換される。 DNA の methyl-transferase によるメチル化は一般に restriction-modification (RM)機構の一つである。特定の塩基配列を認識する restriction 酵素に対応

4

5

6 7

8

9

10

11 12

13

14

15

16

17

18

19

20

2122

23

2425

26

27

28

6. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

(1)マクロライド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タンパク質合成阻害作用 を持つ代表的な抗生物質を挙げ、マクロライドとの交差耐性の有無について記載する。

① マクロライド系

ヒト及び動物用医薬品として使用されているエリスロマイシン(14 員環)、動物用医薬 品として使用されているタイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシン(い ずれも 16 員環) は、ヒト医療で使用されるクラリスロマイシン(14 員環)、アジスロマイ シン (15 員環) 等と化学構造が類似している。(参照 6) [明石_日薬学誌_2007] (参照 78) [井 上_Jpn J Antibiot_2004] (参照 79) [Norcia_J Antibiot_2004]

14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間では、構成型耐性では全て耐性を示すなど 一定の交差耐性が認められる。Staphylococcus 属菌における誘導型耐性では、14 員環マ クロライドで耐性が誘導されると、14 員環及び15 員環マクロライドには耐性を示すが16 員環マクロライドには耐性を示さないなど、14 員環及び15 員環マクロライドと16 員環 マクロライドの間の交差は不完全である。14 員環マクロライド間での耐性は一貫して認め られる。(表○【↑上記の表】)。(参照 3) [報告書 p126, p134]

② リンコマイシン系及びストレプトグラミン系

マクロライドの結合部位はリンコマイシン及びストレプトグラミン B のそれと重複し、 2058 位のアデニン残基の変異や修飾により、マクロライド・リンコマイシン・ストレプト グラミンBへの同時耐性 (MLS_B耐性) が引き起こされる。(参照96) [高折_グッドマン・ギ ルマン薬理書_2003c p1599] (参照 5) [小原_日化療会誌_2000] (参照 43) [Naka jima_JIC_1999]

リンコマイシン系抗生物質は、表 19 に示すように構造上は異なるが、マクロライドと 同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、静菌的 に作用する。[Ⅱ. 5. (1)]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) [明石_日薬学誌_2007] (参照 78) [井上_Jpn J Antibiot_2004] (参照 79) [Norcia_J Antibiot_2004] (参照 97) [Harada_JVMS_2006]

29

ストレプトグラミンB(キヌプリスチン)及びストレプトグラミンA(ダルホプリスチ 30

する modification 酵素が存在し特定の核酸をメチル化することにより restriction 酵素の作用を受けなくす る。*C. jejuni*の CtsM 酵素遺伝子の近傍に、RAATTY に対する restriction 酵素遺伝子が存在しない。 CtsM 変異株は細菌生育が阻害されない (restriction を受けない) ことから、現在のところ CtsM 酵素に変 応する restriction 酵素は存在しない(CtsM は RM 機構と異なる modification 機構)ことが考えられてい る。これらのことから、カンピロバクターの自然形質転換では、メチル化された特異的な DNA 塩基配列を カンピロバクターの細胞外膜の特異的な認識タンパクが認識し、細菌細胞内に取り込むと考えられている。 Lの機構は細菌(Campylobacter)の属又は種が他の細菌の DNA と区別し、その菌属又は菌種の特異性を 保存して進化するための機構であり、restriction-modification (RM)機構と共に細菌の特異的な DNA の認識 機構の一つであると考えられている。(参照 X) [Beauchamp_PNAS_2017] (参照 X) [Murray_Nucleic Acids Research_2012] 6/19 · 7/10 池専門参考人追記

- 1 ン)は、いずれも50Sリボソームサブユニットと結合してタンパク質合成を阻害する。ス
- 2 トレプトグラミンBは、マクロライドと重複する部位に結合して同様の作用を示すが、ス
- 3 トレプトグラミンAは、近隣部位に結合し、50Sリボソームの立体構造を変化させること
- 4 によって、ストレプトグラミン B の標的部位への結合を相乗的に促進する。14 員環及び
- 5 16 員環マクロライドとの交差耐性はまれである。(参照3) [報告書 pl34] (参照96) [高折_
- 6 グッドマン・ギルマン薬理書_2013c p1986] (参照 5) [小原_化療学会誌_2000] (参照 43)
- 7 [Nakajima_JIC_1999]
- 8 構成型耐性での作用部位の変化による交差耐性 (erm 遺伝子) は MLSB のいずれにも耐
- 9 性化をもたらすが、ストレプトグラミン A は影響を受けず感受性のままである。さらに、
- 10 薬剤排泄機序による耐性についても影響を受けない。そのためストレプトグラミン A+B
- 11 は感受性を保持できる。ストレプトグラミンの耐性化は A、Bの両者が耐性になって初め
- 12 て認められるもので、 MLS_B 耐性によってもストレプトグラミン A+B への交差耐性は発
- 13 現しない。(参照 3) [報告書 p134] (参照 98) [Laclercq_AAC_1991a] (参照 99) [Laclercq_AAC_1991b]

③ その他

14

2930

- 15 オキサゾリジノン系のリネゾリドも、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結
- 16 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
- 17 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、
- 18 通常他の系統の抗生物質薬剤との交差耐性はみられない。(参照 100) [高折_グッドマン・ギル
- 19 マン薬理書_2013a]
- 20 表 20 に示すクロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライドと同様に
- 21 リボソームの 50S サブユニットに結合し、細菌のタンパク質合成を阻害するが、結合部位
- 22 がマクロライドと異なることから、通常交差耐性は示さない。(参照 101) [高折_グッドマン・
- 23 ギルマン薬理書_2013b]
- 24 cfr 遺伝子を保有する株では、リネゾリドやクロラムフェニコールの交差耐性がみと認
- 25 められる。Cfr は、Erm と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、オキサゾリジノン
- 26 系、クロラムフェニコール系、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
- 27 を獲得させる。また、スピラマイシン、タイロシン等の一部の16員環マクロライドに対し
- 28 ても低感受性を獲得させる。(参照 91) [Shen_JAC_2013]

(2)他の系統の抗生物質との共耐性

- 31 [II. 5. (2)]で記載したとおり ermB遺伝子は腸球菌において詳しく解析され、プラ 32 スミドやトランスポゾン上にコードされることが報告されている。
- 33 ermB遺伝子と vatD又は vatE遺伝子(ストレプトグラミン A 耐性)や vanA遺伝子
- 34 (バンコマイシンを含むグリコペプタイド耐性)が同一プラスミド上に存在することが報
- 35 告されている。米国やデンマークの調査では、鶏由来 E. faecium 又は市販家きん肉由来 E.
- 36 faecalisでは、プラスミド上に ermB及び vatD又は vatE遺伝子が近接して存在し、両遺
- 37 伝子が腸球菌間で接合伝達すること、染色体上に ermB 及び vatE 遺伝子が近接して存在
- 38 すること等が報告されている。(参照3) [報告書 p131] (参照102-1) [Hammerum_AAC_2001] (参
- 39 照 102) [Simjee_AAC_2002] (参照 102-2) [Bozdogan_AAC_1999] (参照 102-3) [Jensen_AAC_2000]
- 40 一方で、これらの遺伝子はそれぞれ独立した発現機構(プロモーター)を保持しており、

1 複数の遺伝子が同一プラスミド上に存在する意義はわかっていない。

米国における調査では、鶏由来ストレプトグラミン耐性 E. faecium の一部の株から ermA 遺伝子 (6%) 及び ermB 遺伝子 (10%) が検出されたが、vatD 及び vatE 遺伝子は 検出されなかった。さらに、ヒト菌血症由来 E. faecalis 及び E. faecium (ストレプトグラミン耐性 E. faecium を含む。) から vatD 及び vatE 遺伝子は検出されず、E. faecalis の vatE 遺伝子の保有や E. faecium への伝達が臨床上の問題となる可能性は低いとしている。 (参照 3) [報告書 p131] (参照 102) [Simjee_AAC_2002] (参照 103) [Jones_AAC_2004] (参照 104)

[Hayes_JAC_2005]

また、国内における動物由来腸球菌の検討では、遺伝子学的な検討はされていないものの、表現型としての耐性においてマクロライドとストレプトグラミン系抗生物質の感受性分布には一定の関連性はみられず、両者間での交差耐性又は共耐性を裏づけるようなデータは得られていない。(参照 3) [報告書 p119-20, p131] (参照 105) [Kojima_Zoonosis Pulblic Health_2010] (参照 106) [飼料事業 2004]

バンコマイシンやリネゾリド等のその他の系統の抗生物質については、動物へのマクロライド使用がこれらの共耐性獲得に関連するという報告はない。(参照3) [報告書 p131]

(3) マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、 MLS_B 系抗生物質は表 \bigcirc のとおりランク付けされている。家畜に使用されるマクロライド系抗生物質は、エリスロマイシンが「II: 高度に重要」、16 員環マクロライドが「III: 重要」となっている。(参照 107)[食安委_抗菌性物質重要度ランク_2006]

表〇 ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおける MLS_B系抗生物質のランク

抗菌性物質	ランク	基準
・14 員環及び 15 員環構造を有する	I:きわめて高	ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療
マクロライド系に属するもの(エリ	度に重要	薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど
スロマイシンを除く。)		無いもの
ストレプトグラミン系に属するも	Ⅱ:高度に重要	当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択
の		された場合に、有効な代替薬があるが、その
リンコマイシン系に属するもの		数がⅢにランク付けされる抗菌性物質より
マクロライド系のエリスロマイシ		も極めて少ない場合
\sim		
・16 員環構造を有するマクロライ	Ⅲ:重要	当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択
ド系に属するもの		された場合にも、同系統又は異なった系統
		に有効な代替薬が十分にあるもの

国内ではヒトの臨床現場において、マクロライドはカンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられている。大腸菌及び腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていない。サルモネラ感染症にはキノロン系製剤が第一選択薬だが、感受性の低下又

- 1 はアレルギーがある場合はセフトリアキソン(セフェム系)又はアジスロマイシンが第二
- 2 選択薬となる。(参照 108) [JAID/JSC 感染症治療 GL 呼吸器 2014] (参照 109) [JAID/JSC 感染症治
- 3 療 GL_腸管_2016]
- 4 リンコマイシン系抗生物質は、感性の Staphylococcus 属、Streptococcus 属、S.
- 5 pneumoniae、赤痢菌、Peptostreptococcus 属、Bacteroides 属、Prevotella 属、マイコプ
- 6 ラズマ等による感染症に使用する (表○-2)。(参照 10) [PMDA_DB]
- 7 ヒト用ストレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤の
- 8 適応症は「キヌプリスチン・ダルホプリスチンに感性のバンコマイシン耐性エンテロコッ
- 9 カス・フェシウム」による各種感染症である(表○-3)。(参照 10) [PMDA_DB] それ以外のヒ
- 10 トの腸球菌による日和見感染症においてストレプトグラミン系抗生物質は推奨薬とされて
- 11 いない。

14

7. ハザードの特定に係る検討

(1)マクロライド及び関連する系統の系抗生物質で治療可能なヒトの主要な食品媒介性

15 感染症

- 16 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
- 17 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
- 18 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
- 19 れている感染症のうち、病原体が細菌であり、マクロライド又はマクロライドと交差耐性
- 20 が認められる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
- 21 らの感染経路、発生状況等を検討した結果、国内の牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して
- 22 感染・発症する可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられ
- 23 た

2425

26

29

30

- 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。
- 27 <u>厚生労働省の食中毒統計から、カンピロバクター食中毒の発生状況を表〇に示した。(参</u> 28 <u>照 110) [厚労省 食中毒統計 2006-2016</u> 【影響評価へ移動】
 - 国内における 20172016 年のカンピロバクターを原因とする食中毒発生件数は 320339 件、患者数は 2,3153,272 名と報告されており、病因物質が細菌と報告されている事件数による食中毒の原因 として最も多い 3/19WG・6/18 甲斐専門委員指摘。

313233

表○ 国内におけるカンピロバクター食中毒発生状況

細菌	/H-米/r		年											
市田 (西)	件数	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016			
カンピロ	事件													
<u>バカタ</u>	数	416	509	345	361	336	266	$\frac{227}{2}$	306	318	339			
<u>ॐ∓</u>	(/‡)													
372-/	患者													
기	数	2,396	3,071	2,206	2,092	2,341	1,834	1,551	1,893	2,089	3,272			
	\longleftrightarrow													

	割合 (%) ¹⁾	(31.6)	(49.2)	(54.3)	(35.0)	(33.0)	(58.9)	(44.0)	(59.5)	(46.2)	(68.2)
	死者 数 (人)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Ф
腸内細菌 ³⁾	患者 数 (√)	7,575	6,238	4,065	5,974	7,090	3,115	3,524	3,180	4,525	4,798

- 1 * 国外、国内外不明の事例は除く
- 2 1) 腸内細菌 8 の患者数に占める「カンピロバクター・ジェジュニ/コリーの患者数の割合(%)
- 3 2) 食中毒統計における「サルモネラ属菌」、「腸管出血性大腸菌(VT 産生)」、「その他の病原大腸菌」、「カン
 4 ピロバクター・ジェジュニ/コリーの合計

7

8

9

国立感染症研究所感染症疫学センター (IDSC) は、全国の地方衛生研究所又は保健所から報告された、国内におけるカンピロバクターを含むヒトの下痢原性病原菌分離例及び原虫・寄生虫の情報を収集しており、20082017年の情報を表○に示した。(参照 111) [感染研 TASR 2004-2016] (参照 112) 「感染研 TASR 2016-2017] 【影響評価へ移動】

10 <u>また、国内における 2017 年のヒトの下痢原性病原菌分離例では、カンピロバクターの</u> 11 <u>分離例数は 340 件であり、この期間において、1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* 12 の分離例数の幅は、340 件(2017 年)1,212 件(2008 年)であった。 *C. jejuni* 及び *C. coli* 13 の分離例は、報告された腸内細菌 7分離例の約 2229%を占めていた。また、分離されるカ 14 ンピロバクターその大多数は *C. jejuni*(92.6%)で約 9096%であり、*C. coli* は約 410%で あった 3/19WG・6/18 甲斐専門委員指摘。</u>

カンピロバクター感染症の治療には、マクロライドが第一選択薬として推奨されているが、ホスホマイシン(経口薬)なども使用されている。(参照 109) [JAID/JSC_感染症治療 GL_ 腸管 2016] (参照 113) [感染研 — IDWR 2005]

18 19 20

21

16

17

表○ 国内における地方衛生研究所又は保健所から報告されたヒト下痢原性病原菌及び原 虫・寄生虫に含まれるカンピロバクターの分離例数 1)

					分離例数	(割合(%))				
菌種	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年 #
C. jejuni ^{a)}	1,119 (92.3)	863 (89.8)	892 (92.0)	770 (92.4)	763 (93.2)	693 (96.0)	846 (93.5)	450 (92.4)	512 (89.7)	315 (92.6)
$C. coli^{2)}$	67 (5.5)	77 (8.0)	63 (6.5)	6 <u>2</u> (7.4)	56 (6.8)	26 (3.6)	55 (6.1)	36 (7.4)	58 (10.2)	24 (7.1)
C. jejuni leoli³⁾	26	21	15	1	_	3	4	4	1	1

⁷⁻食中毒統計及び感染症発生動向調査(NESID)の報告対象である食中毒病因物質の細菌及び下痢原性病原菌のうち、家畜の腸管に生息し、畜産物を介してヒトに疾病を起こす食中毒原因菌と知られている主要な細菌を腸内細菌として整理した。

C. jejuni 及び coli の合計 4	1,212 (24.1)	961 (24.7)	970 (26.0)	833 (21.8)	819 (27.3)	722 (25.2)	905 (28.7)	487 (24.1)	571(27. 5)	340(21. 9)
腸内細菌 分離例全 体 ⁵	5,022	3,886	3,731	3,813	2,997	2,867	3,148	2,024	2,080	1,556

- 1 分離例数は輸入症例を含む。
- 2 2) 下段括弧内は、カンピロバクター分離例全体数に対する C. jejuni 又は C. coli のそれぞれの菌種の割
- 3 \(\frac{\dagger}{\pi}\)
- 4 3) C. jejuni 又は C. coli として報告
- 5 4) 下段括弧内は、腸内細菌分離例全体数に対する C. jejuni 及び C. coli の分離例合計数の割合 (%)
- 6 5) 大腸菌 (2016 年から報告対象に Escherichia albertii を含む。)、カンピロバクター属菌並びにチフス
- 8 金) 速報値(国立感染症研究所感染症疫学センター第2室:砂川富正室長より病原体検出情報システムか
- 9 ら暫定データ提供 (2018年3月9日19時現在))

(2) 家畜及びヒトの常在菌によるヒトの食品媒介性感染症

- 12 牛、豚及び鶏の腸管常在菌のうち、腸球菌等のヒトの腸管にも常在している菌について
- 13 も、牛、豚及び鶏に対してマクロライドを使用した結果としてマクロライド耐性菌が選択
- 14 される可能性があるが、一般的にそれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいて
- 15 は食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐
- 16 性が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を
- 17 汚染した場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けるこ
- 18 とで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、腸球菌等による感染症は予後の悪化を招
- 19 くため、医療現場では警戒されている。
- 20 これまでに牛、豚及び鶏並びにヒトにおいて同一の又は同系統の抗菌性物質に対する薬
- 21 剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在菌に
- 22 ついては、ハザードの特定において検討する必要がある。(参照 114) [Hammerum_Foodborne]
- 23 Pathog Dis_2010] (参照 115) [Biavasco_AEM_2007] (参照 116) [山口_Jpn J Antibiot_2010]
- 24 グラム陰性菌である大腸菌、Klebsiella、Enterobacter等の腸内細菌科細菌、緑膿菌等は、
- 25 動物やヒトの腸管から分離され、ヒトにおいて日和見感染症の原因となるが、[II.4.(2)]
- 26 に記載したとおり、これらは評価対象マクロライドに対して自然耐性である。
- 27 グラム陽性菌である腸球菌に対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、マクロライド
- 28 耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症の治
- 29 療にマクロライドは用いられていない。
- 30 なお、腸球菌において他系統の抗生物質に対する交差耐性や共耐性が生じる可能性につ
- 31 いては、ermB遺伝子によるマクロライドとストレプトグラミンBとの交差耐性の報告が
- 32 ある。腸球菌を母体とする耐性菌による感染症としてはバンコマイシン耐性 E. faecium
- 33 (VRE) 感染症があるが、その治療薬であるストレプトグラミン A+B (キヌプリスチン・
- 34 ダルホプリスチン製剤) への感受性は保持される。また、VRE 感染症の治療薬には、オキ
- 35 サゾリジノン系のリネゾリドも使用される。(参照3) [報告書 p136] (参照10) [PMDA_DB]

- 1 また、腸球菌から他の菌属・菌種へ耐性因子を伝達する可能性については 3/19WG 池専門参
- 2 **考**人指摘、[Ⅱ. 5. (3)]に記載したとおり、家畜由来腸球菌がヒトの腸管に定着する可能
- 3 性やヒトの腸内細菌叢の他の菌属に耐性因子を伝達する可能性はこれまでの知見から比較
- 4 的低いと考えられる。なお、腸内細菌科細菌は上述のとおり評価対象マクロライドに自然
- 5 耐性であるため、家畜における薬剤耐性の選択圧とならない。
- 6 したがって、腸球菌はハザードとして特定されないと考えられる。

(3) その他のヒトの感染症

9 Clostridium difficile は、近年、院内感染の起因菌として、特にヒトで重篤な感染症を引 10 き起こす株の広がりが問題となっている。(参照 117) [Loo_N Engl J Med_2011]本菌は、ヒト や動物が保菌しており、鶏や豚の腸管等からも分離される。(参照 118) [Weese_Lett Appl 11 Microbiol 2010] (参照 119) [Songer EID 2009] (参照 120) [Harvey Foodborne Pathog Dis 2011] (参 12 13 照 121) [Zidaric_Anaerobe_2008] 国内の鶏における C. difficile に関する知見は得られなかっ たが、海外では幼雛で陽性率が高く(60%)、出荷時には低く(2~5%)なることが報告さ 14 れている。(参照 120) [Harvey_Foodborne Pathog Dis_2011] (参照 121) [Zidaric_Anaerobe_2008] 15 (参照 122) [Rodriguez-Palacios_Anim Health Res Rev_2013]豚については、国内において子豚で 16 は多く分離される(77/120(50.5%))が出荷直前の豚ではほとんど分離されない(2/250 17 (0.8%)) と報告されている。(参照 123) [Usui_Front Microbiol_2014] (参照 124) [Asai_JVMS_2013] 18 さらに、同じ調査の中で子豚由来株とヒト由来株ではリボポタイプ 7/6 荒川専門委員修正が 19 異なっていたと報告されている。(参照 123) [Usui Front Microbiol 2014]また、ヒトにおける 20 C. difficile 感染症においては、バンコマイシンやメトロニダゾールが第一選択薬とされて 2122

22 おり、マクロライド系抗生物質は治療薬として推奨されていない。(参照 125) [JAID/JSC_治
 23 療ガイド 2014]
 24 Mycoplasma pneumoniaeによるヒトのマイコプラズマ症の治療にはマクロライドが第

Mycoplasma pneumoniaeによるヒトのマイコプラズマ症の治療にはマクロライドが第一選択薬となる。しかしながら、多くのマイコプラズマ種は宿主特異性が強く、同一の種が複数の宿主から分離される確率は低く、同一のマイコプラズマ種が複数の異種動物に起病性を示すことはまれである。(参照125) [JAID/JSC_治療ガイド2014] (参照126) [鹿江_家畜微生物学_1998] (参照127) [見上_獣医微生物学_2003]

282930

31

32

33

34

25

2627

8. ハザードの特定

ハザードとして特定される細菌は、家畜に14員環及び16員環マクロライドを使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが家畜由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある細菌である。

35 家畜のうち、馬については、2005年以降マクロライド製剤の販売実績がないことから、 36 特定すべきハザードはないと判断した。また、蜜蜂については、酒石酸タイロシン製剤に 37 関する評価書において、蜜蜂及びその生産物であるはちみつの特性を検討した結果、特定 38 すべきハザードはないと判断しており、本評価書の対象である蜜蜂に使用するミロサマイ

39 シンについても、同様の考え方によりハザードは特定されないと判断した。

40 牛、豚及び鶏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

- 1 分野において、マクロライドが第一選択薬とされている腸管感染症は、カンピロバクター
- 2 感染症である。
- 3 牛、豚及び鶏は、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
- 4 びカンピロバクターも保菌していることがある。したがって、これらの動物に対して抗菌
- 5 性物質を使用した場合、薬物動態等を考慮すると、感受性菌ではマクロライド耐性株が選
- 6 択される可能性があると考えられる。
- 7 このうち、サルモネラ及び大腸菌は、評価対象マクロライドに対して自然耐性である。
- 8 腸球菌に対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐
- 9 性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症においてもマクロライド
- 10 は治療に用いられていないこと、VRE 感染症の治療薬であるストレプトグラミン A+B は
- 11 マクロライドとストレプトグラミンBの交差耐性が生じても感受性が失わないこと、動物
- 12 由来腸球菌がヒト腸管へ定着する可能性やヒトの腸内細菌叢の他の菌属への耐性因子の伝
- 13 達の可能性は比較的低いと考えられること等から、ハザードとして特定されないと判断し
- 14 た 3/19WG 池専門参考人指摘。
- 15 カンピロバクターに対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、牛、豚及び鶏由来のカ
- 16 ンピ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
- 17 クター感染症において、マクロライドは第一選択薬として治療に用いられている。
- 18 以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛、豚及び鶏に対して14員環及び
- 19 16 員環マクロライド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ター(C.
- 20 jejuni 及び C. coli) を特定した。

1 皿. 発生評価に関する知見

- 2 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及び飼料添
- 3 加物が牛、豚及び鶏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
- 4 価する。また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品及び飼料添加物を牛、豚及び鶏
- 5 に使用した時点から、当該家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷され
- 6 る時点までとする。

7 8

10

- 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<別紙参考7>
- 9 (1)健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査
 - ① 農場における健康家畜由来細菌の感受性
- 11 [Ⅱ. 4. (4)]の表○~○に、2006~2015 年度に国内の農場において健康家畜から分
- 12 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並びに指標細菌である
- 13 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示した。
- 14 $表 \bigcirc$ 及び \bigcirc に示したとおり、</u>牛及び鶏では C. jejuni が、豚では C. coli が高頻度に分離
- 15 された (表 \bigcirc)。調査期間中に分離された *C. jejuni* においてエリスロマイシン耐性はみら
- 16 れなかった。これに対し、*C. coli* のエリスロマイシン耐性率は 2006~2014 年度の間 42.1
- $~~\sim 61.9\%$ と比較的高い値で推移しており、2015年 \underline{e} を除き大きな変動はないものと考えら
- 18 れた (表〇)。
- 19 【ハザードでない腸球菌のデータ(灰色網掛け)は WG で確認後、削除し、別紙参考へ移
- 20 <u>動</u>】
- 21 また、〇~2015年における E. faecalis 及び E. faecium のタイロシン及びリンコマイシ
- 22 ンに対する耐性率を表○~○に示した。(参照 74) [動薬検_JVARM_2000-2015]
- 83 腸球菌のエリスロマイシン耐性については、E. facealis が E. faceium に対して比較的高
- 24 い耐性率を示した。また、動物種別にみると牛からの分離株は豚及び鶏の分離株よりも感
- 25 受性の傾向にあった。
- 26 腸球菌のタイロシン及びリンコマイシンに対する耐性に状況ついても、エリスロマイシ
- 27 ンとほぼ同様の傾向を示した。

28

- 29 表〇 国内の農場における健康家畜糞便由来腸球菌(E. faccalis)のタイロシン耐性の状
- 30 況

31

- 32 表○ 国内の農場における健康家畜糞便由来腸球菌 (E. faccium) のタイロシン耐性の状

34

- 35 表〇 国内の農場における健康家畜糞便由来腸球菌(E. faccalis)のリンコマイシン耐性
- 36 少狀況

37

- 38 表○ 国内の農場における健康家畜糞便由来腸球菌(E. faccium)のリンコマイシン耐性

② と畜場等における健康家畜由来細菌の感受性

 $2012 \sim 2015$ 及び 2013 年度に国内のと畜場及び食肉処理場において家畜の糞便から分離された <u>C. jejuni 及び</u> C. coli のエリスロマイシンに対する耐性率を表〇、指標細菌である腸球菌 (E. faccalis 及び E. faccium) のエリスロマイシン、タイロシン及びリンコマイシンに対する耐性率をそれぞれ表〇及び〇に示した。(参照 74) [動薬検_JVARM_2000-2015]

表<u>〇に示したとおり、 $2012\sim2015$ 年における</u> C. coli のエリスロマイシン耐性率は豚<u>由</u> 来株で $14.7\sim44.3\%$ とであり、牛及び肉用鶏と比べてに対して比較的高かった (表<u>〇</u>)。 C. jejuni の耐性株はほぼ 認め られなかった (表<u>〇</u>)。

カンピロバクターに<u>つ</u>おいては、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始した 2012 年度以降、明らかな耐性率の増減は認められなかった。(参照 74) [動薬検_JVARM_2000-2015]

表○及び○に示したとおり、エリスロマイシン、タイロシン及びリンコマイシンに対する腸球菌(E. facealis 及び E. faceium)の耐性率は豚及び肉用鶏で高かった。

15 表○ 国内のと畜場等における健康家畜糞便由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性の状16 況

£1,44,41£	塔口		年	度	
動物種	項目	2012	2013	2014	2015
	菌株数	82	143	132	157
	MIC 範囲 (μg/mL)	0.13~4	0.13~>64	0.25~4	0.12~>64
	MIC ₅₀ (µg/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5
牛	MIC ₉₀ (µg/mL)	2	1	1	1
	BP (μg/mL)	32	32	32	32
	耐性株数	0	1	0	2
	耐性率 (%)	0.0	0.7	0.0	1.3
	菌株数	71	81	57	94
	MIC 範囲 (μg/mL)	0.13~2	0.13~8	0.12~4	0.12~4
	MIC ₅₀ (µg/mL)	0.5	0.25	0.25	0.5
肉用鶏	MIC ₉₀ (μg/mL)	1	1	1	1
	BP (μg/mL)	32	32	32	32
	耐性株数	0	0	0	0
	耐性率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0

17 注)豚の糞便から C. jejuni は分離されなかった。

19 表○ 国内のと畜場等における健康家畜糞便由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性の状況

£l. H/m ££	塔口		年	度	
動物種	項目	2012	2013	2014	2015
	菌株数	68	37	47	81
	MIC 範囲 (μg/mL)	0.5~>64	1~>64	0.5~>64	1~>64
牛	MIC ₅₀ (μg/mL)	2	2	2	2
	MIC ₉₀ (μg/mL)	>64	4	4	4

	BP (μg/mL)	32	32	32	32
	耐性株数	13	2	3	2
	耐性率 (%)	19.1	5.4	6.4	2.5
	菌株数	102	106	93	65
	MIC 範囲 (μg/mL)	0.5~>64	0.5~>64	0.5~>64	0.5~>64
	MIC ₅₀ (µg/mL)	4	4	2	2
豚	MIC ₉₀ (µg/mL)	>64	>64	>64	>64
	BP (μg/mL)	32	32	32	32
	耐性株数	15	47	40	17
	耐性率 (%)	14.7	44.3	43.0	26.2
	菌株数	10	18	10	18
	MIC 範囲 (μg/mL)	0.25~>64	0.13~4	0.25~>64	0.25~>64
	MIC ₅₀ (µg/mL)	1	1	0.5	0.5
肉用鶏	MIC ₉₀ (μg/mL)	2	2	2	4
	BP (μg/mL)	32	32	32	32
	耐性株数	1	0	1	1
	耐性率 (%)	10.0	0.0	10.0	5.6

表○ 国内のと畜場等における健康家畜糞便由来腸球菌(*E. faccalis*)のエリスロマイシ ン耐性の状況

表○ 国内のと畜場等における健康家畜糞便由来腸球菌(E. faceium)のエリスロマイシン耐性の状況

表 \bigcirc 国内のと音場等における健康家畜糞便由来腸球菌(E. faccalis)のタイロシン耐性の状況

表○ 国内のと畜場等における健康家畜糞便由来(E. faccium)のタイロシン両性の状況

表○ 国内のと畜場等における健康家畜糞便由来腸球菌(*E. faccalis*)のリンコマイシン 耐性の状況

表 29 国内のと畜場等における健康家畜糞便由来腸球菌(*E. faecium*)のリンコマイシン耐性の状況

(2) マクロライドの使用による耐性の出現

カンピロバクターのマクロライド耐性獲得の特徴として、薬剤投与下での耐性株の出現が緩やかであることが挙げられる。カンピロバクター感染鶏を用いた実験において、タイロシンの治療的投与(飲水投与3日間)後にエリスロマイシン耐性株は選択されず、3回の治療的投与後も選択されなかった。一方、カンピロバクター感染鶏にタイロシンを飼料添加物として連日混餌投与した場合、暴露開始後数週でエリスロマイシン耐性株の出現が

1 みられた。(参照 128) [Lin_AAC_2007]

タイロシンの治療的投与量以下での鶏への連続混餌投与は、治療的投与に比べてマクロライド耐性カンピロバクターの出現により大きな影響を与えることが示された。(参照 129)

[Ladely_JfoodProt_2007]

以上の *in vivo* での知見は、後述の *in vitro* で観察された低いエリスロマイシン耐性突然変異獲得率と一致するものであり、カンピロバクターのマクロライド耐性の出現には長期のマクロライドへの連続暴露が必要であることを示唆している。(参照 76)

8 [Luangtongkum_FutureMicrobiol_2009]

9 10

11 12

2

3

4

5

6 7

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及びその遺伝学的情報
- ① 23S rRNA 遺伝子の突然変異による標的部位の変化
- 13 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
- 14 マイシンの MIC>128 μg/mL) となるのは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA
- 15 における染色体 DNA の突然変異である。(参照 76) [Luangtongkum_FutureMicrobiol_2009] (参
- 16 照 135) [Jensen_AAC_2001] (参照 136) [Yan_AAC_1991] (参照 137) [Gibreel_MDR_2000] (参照 138)
- 17 [Niwa_IntJAntimicrobAgents_2001] (参照 139) [Vacher_AAC_2003] (参照 140) [Gibreel_AAC_2005] (参
- 18 照 141) [Gibreel_AAC_2006] (参照 142) [Ekkapobyotin_Int_JFoodMicrobiol_2008]
- 19 23S rRNA の 2074 位及び 2075 位の突然変異によってマクロライドの結合阻害が認め
- 20 られ、A2075G の塩基置換が高度マクロライド耐性に最も一般的に寄与する。ゲノム上の
- 21 3 コピーの 23S rRNA 遺伝子のうち少なくとも 2 コピーに塩基置換が生じると、高度のエ
- 22 リスロマイシン耐性 (512 μg/mL 以上) が付与される。(参照 76)
- 23 [Luangtongkum_FuttureMicrobiol_2009] (参照 140) [Gibreel_AAC_2005]

2425

26

27

28

29

30

31 32

② L リボソームタンパクの突然変異による標的部位の変化

カンピロバクターでは、リボソームタンパク L4 及び L22 をそれぞれコードする rplD 及び rplV 遺伝子の突然変異によって低度のマクロライド耐性が付与される(エリスロマイシンの $MIC=32\,\mu g/mL$)。(参照 140) [Gibreel_AAC_2005](参照 143) [Luangtongkum_AAC_2012] (参照 144) [Hao_AAC_2013] また、同時に 23S rRNA 遺伝子の変異を有する株では、高度のマクロライド耐性($MIC>256\,\mu g/mL$)を示す。(参照 144) [Hao_AAC_2013]

これらのリボソームタンパクでは、マクロライド耐性に関与する様々なアミノ酸置換や 挿入が報告されている。(参照 145) [Bolinger AEM 2017]

3334

35

36

3738

③ ermB遺伝子の獲得による標的部位の酵素的修飾

a. カンピロバクターからの ermB遺伝子の検出状況

ermB遺伝子にコードされる ErmB (メチルトランスフェラーゼ) が 23S rRNA 遺伝子 2074 位のアデニンをジメチル化すると、マクロライドの結合が阻害される。(参照 4)

[Leclercq_CID_2002]

39 この耐性機構は長年カンピロバクターでは確認されていなかったが、2014 年、中国で C. 40 coli 豚糞便由来株(2008 年分離)において、カンピロバクターで初めて ermB遺伝子の保

- 1 有が報告された。(参照 146) [Qin_JAC_2014] 同報告及びその後の調査で、中国で分離され
- 2 たヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひるの糞便又はと体由来カンピロバクター1.554 株
- 3 (C. jejuni 1,157 株及び C. coli 397 株) (2001~2012 年分離) のうち 58 株 (3.7%) (C.
- 4 *jejuni* 57 株及び *C. coli* 1 株) が *ermB* 遺伝子を保有しており、*ermB* 遺伝子は染色体上の
- 5 多剤耐性遺伝子が集積した領域(multidrug-resistance genomic islands: MDRGI)上又
- 6 はプラスミド上に存在することが報告された。(参照 146) [Qin_JAC_2014] (参照 147)
- 7 [Wang_AAC_2014]
- 8 国内においては、上記の中国の報を受けて 2014 年に健康豚由来のエリスロマイシン耐
- 9 性 C. coli 69 株 (2011~2013 年分離) を調査した結果、2 株が MDRGI ではない染色体上
- 10 に ermB 遺伝子を保有することが報告された。(参照 152) [川西_H26 食安事業_2015] なお、
- 11 国内のヒト由来カンピロバクターから erm 遺伝子が検出された報告はない。
- 12 更にスペインにおいて、2016年に鶏由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* 1 株、2017年
- 13 に七面鳥由来エリスロマイシン耐性 $C.\ coli\ 2$ 株が、染色体上の MDRGI に ermB遺伝子
- 14 を保有していることが報告された。(参照148) [Florez-Cuadrado_JAC_2016] (参照150-1) [Florez-
- Cuadrado_ForntMicrobiol_2017
- 16 また、米国の調査では、マレーシア渡航歴のあるカンピロバクター腸炎患者から2016年
- 17 に分離されたマクロライドを含む多剤耐性 *C. jejuni* が MDRGIT上に *ermB* 遺伝子を保
- 18 有することが最近報告された。(参照 151) [Chen_AAC_2018]

32

b. ermB遺伝子保有カンピロバクターのマクロライド耐性の特徴

- 21 *ermB* 遺伝子保有カンピロバクター<u>やそ</u>のマクロライド耐性の特徴については、上記の
 22 中国及びスペインの調査において報告されている。
- **23** *ermB* 遺伝子保有プラスミドは豚由来 *C. coli* から 43.1%検出されているが (参照 147)
- 24 [Wang_AAC_2014]、ヒト及び鶏由来 *C. coli* の *ermB* 遺伝子は染色体上の MDRGI 上にあるこ
- 25 とが報告されている。(参照 147) [Wang_AAC_2014] (参照 152-1) <mark>[Zhang_JAM_2016]</mark>
- 26 <u>ermB遺伝子保有 MDRGI については、中国のヒト及び鶏分離株でⅢ及びIV型が最も多</u>
 27 いことが報告されており、V型及びVI型もヒト及び鶏での検出が報告されている。(参照
- 28 147) [Wang_AAC_2014] (参照 152-1) [Zhang_JAM_2016] (参照 152-2) [Liu_VM_2017]
- 29 中国の調査では、ヒト及び家畜由来の *ermB* 遺伝子保有 *C. coli* の多くの ST 型は Clonal
- 30 Complex (CC) 828 に分類され、ermB遺伝子の保有が特定のST型と関連している可能性
- 31 <u>があると推測されている。(参照 147) [Wang_AAC_2014] (参照 152-1) [Zhang_JAM_2016]</u> (参照
 - 152-2) <mark>[Liu_VM_2017]</mark>7/6 荒川専門委員指摘

【7/6 荒川専門委員提供追加参考文献】

2016 年に中国から発表された ermB を保有する Campylobacter の論文。類似した構造の type $VI\ ermB\ MDRGIs$ を保有する $C.\ coli\ ST1145$ が鶏と複数名のヒト検体の双方から分離されているという事実を含む。

←【事務局】

いただいた追加参考文献 (参照 152-1) [Zhang_JAM_2016] に、(参照 147) [Wang_AAC_2014] と (参照 152-2) [Liu_VM_2017] を加え、中国の ermB 遺伝子保有カンピロバクターの複数報について、 MDRGI の型、ST 型、プラスミドに関する情報をできるだけまとめる形で記載したいと考え文 案を作成しました。

 $\frac{1}{2}$

ermB遺伝子保有カンピロバクター($C.\,coli\,57$ 株、 $C.\,jejuni\,1$ 株)は高度のエリスロマイシン耐性($MIC=512\,\mu g/mL$)を示し、同時に $23S\,rRNA$ 遺伝子に A2075G の塩基置換を持つ株(22 株)とこの変異のみられない株(36 株)との間でエリスロマイシンに対する MIC に有意差はみられなかった。(参照 147)[Wang_AAC_2014] $C.\,jejuni$ については、これまでに 5 株の ermB遺伝子保有株が報告されているが、5 株中 2 株が $MIC\,16\,\mu g/mL$ であったと報告されている。(参照 146)[Qin_JAC_2014] (参照 148)[Florez=Cuadrado_JAC_2016] (参照 147) [Wang_AAC_2014] (参照 149) [Zhou_LJID_2016]

ermB遺伝子保有 C. coli の多くは、ermB遺伝子の構成型発現に伴うマクロライド(エロスロマイシン、アジスロマイシン及びタイロシン)とクリンダマイシンへの耐性を示したが、少数の株は誘導型であり、タイロシン以外には感受性を示したが、エリスロマイシン又はクリンダマイシンによる前感作によって ermB遺伝子を誘導発現し、マクロライド耐性を示した。この調査では、構成型発現 ermB遺伝子は、発現調節領域の欠失等によって誘導型から進化したことが示唆され、マクロライド感受性の誘導型発現 ermB遺伝子保有カンピロバクターは耐性の表現型に関する検査で検出されないため、公衆衛生上への隠れたリスクになる可能性を考察している。(参照 150) [Deng_AAC_2015]

④ 多剤排出ポンプの制御異常による薬剤の排出

カンピロバクターの主要な薬剤排出システムである CmeABC は、グラム陰性菌の薬剤 耐性に主として関与する resistance-nodulation-cell division (RND) 排出ポンプファミリーの一種であり、様々な抗菌性物質や化合物の排出を行う。(参照 153) [Lin_AAC_2002] (参照 154) [Mamelli_IJAA_2003] (参照 155) [Guo_Foodborne Pathog Dis_2010] (参照 156) [Pumbwe_FEMS ML_2002] cmeABCの発現は主に CmeR (リプレッサー) によって制御されており、CmeR は cmeABCオペロンのプロモーター領域に結合して転写を抑制する。C. jejuniでは、cmeB 遺伝子に突然変異が起こると CmeR が結合できなくなり、CmeABC の過剰発現の結果、エリスロマイシンを含む抗菌性物質に対する MIC が中等度上昇することが報告されている。(参照 157) [Lin_AAC_2005] (参照 158) [Cagliero_FEMSML_2007]

中国の豚及び鶏由来 C. jejuni及び C. coliでは、シプロフロキサシンやフロルフェニコールに対して高度耐性を示す CmeR 結合部位の遺伝子変異株が報告されており、C. jejuniでの検出率頻度は 2012 年(30.87.0%)から 2014 年(67.519.9%)にかけて有意に増加した。 -方、C. coli における検出率は低く($2.7\sim4.6$ %)、増加傾向は認められなかった。著者らは、これは C. jejuni は元から薬剤耐性を示す C. coli は C. jejuni に比べて元から薬剤耐性がないを示すためであり 7/9 豊福専門委員修正、薬剤選択圧の存在下では、C. jejuni は耐性と適応を高めるための手段としての変異 cmeABC 遺伝子を獲得するよう進化した可能性があるが促進されたと考察している。(参照 159) [Yao 2016 mBio]

中等程度ないしは低度のマクロライド耐性株では、CmeABC の不活性化によって感受性への完全復帰がみられる。(参照 160) [Mamelli_2005_JAC] (参照 128) [Lin_2007_AAC] (参照 162) [Cagliero_2005_JAC] また、23S rRNA 遺伝子の A2074G 又は A2075G 変異を有する

- 1 マクロライド高度耐性株においても、CmeABC の不活性化によってマクロライド耐性の
- 2 低下がみられることから、CmeABC は 23S rRNA 遺伝子変異と共同的に作用すると考え
- 3 られている。(参照 128) [Lin_2007_AAC] (参照 163) [Cagliero_2006_AAC] (参照 141)
- 4 [Gibreel_2006_AAC] (参照 162) [Cagliero_2005_JAC] さらに、CmeABC とリボソームタンパ
- 5 ク L4 及び L22 の変異の間でもマクロライド耐性への共同作用がみられる。(参照 163)
- 6 [Cagliero_2006_AAC] (参照 164) [Caldwell_2008_AAC]

(2) 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

9 カンピロバクターの薬剤耐性獲得における染色体 DNA の突然変異の役割は大きいが、

- 10 突然変異による耐性株の出現には複数の機序が関与することが知られている。カンピロバ
- 11 クター*C. iciuni* は他の細菌で認められる DNA 修復に関与するいくつかの遺伝子を欠損し
- 12 ておりいるため、これが突然変異や薬剤耐性の獲得に寄与している可能性がある。(参照
- 13 165) [Fouts_Plos_Biol_2005] (参照 166) [Parkhill_Nature_2000] (参照 167) [Zhang_Microb
- 14 Infect_2006]
- 15 一方で、カンピロバクターのエリスロマイシン耐性に関するカンピロバクターの突然変
- 16 異率は低く、約 10^{-10} /cell/generation との報告がある。(参照 128) [Lin_AAC_2007] 単回の選
- 17 択で得られる変異株のエリスロマイシン耐性は低度から中等度 (MIC=8~64 μg/ml) の傾
- 18 向を示し、マクロライド不在下では不安定である。(参照 128) [Lin_AAC_2007] (参照 164)
- 19 [Caldwell_AAC_2008] (参照 168) [Kim_AEM_2006] 23S rRNA 変異獲得には段階的なマクロライ
- 20 ドの濃度上昇による選択又はマクロライドへの長期暴露が必要と考えられ、カンピロバク
- 21 ターでは 23S rRNA 変異の獲得に先行して他の変異又は変化が必要とされる可能性があ
- 22 る。(参照 128) [Lin_AAC_2007] (参照 164) [Caldwell_AAC_2008]
- 23 C. jejuni のエリスロマイシン又はタイロシンの培地中添加濃度を上昇させながら段階
- 24 的に選択されたマクロライド耐性株では、L4及びL22リボソームタンパクの変異やcmeB
- 25 を含む排出関連遺伝子の一時的な過剰発現が 23S rRNA 遺伝子の変異に先行してみられ、
- **26** 高度耐性の獲得を促進している可能性があることが示唆された。(参照 144) [Hao_AAC_2013]
- 27 一度高度耐性の 23S rRNA 変異が獲得されると、マクロライドによる選択圧不在下でも
- 28 安定に保たれる(参照 140) [Gibreel_AAC_2005] (参照 164) [Caldwell_AAC_2008]
- 29 マクロライド耐性は通常 C. jejuni よりも C. coli で高率にみられるが、in vitro 及び鶏を
- 30 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
- 31 とが示されている。(参照 128) [Lin_AAC_2007]

32 33

34

(3)薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

- カンピロバクターでは自然形質転換、接合伝達、形質導入による遺伝子の水平伝達によ
- 35 る薬剤耐性遺伝子の獲得が認められる。 tet 遺伝子等のプラスミド性の耐性遺伝子の伝達
- 36 では接合伝達が主要な役割を果たす一方で、マクロライド耐性で主要な染色体性の耐性遺
- 37 伝子の主な伝達機序は自然形質転換と考えられる。(参照 76) [Luangtongkum_Fut
- 38 Microbiol_2009]

① プラスミドの伝達

カンピロバクターにおけるプラスミド上のエリスロマイシン耐性については、その接合 伝達頻度がテトラサイクリンやカナマイシンの接合伝達と同程度であったことが報告され ている。(参照 170) [Ansary_FEMS Microb Lett_1992

[III. 2. (2)]に記載した中国の調査では、C. coliのプラスミド上に ermB遺伝子が検出されているが、これについては C. coli 及び C. jejuni の実験株への自然形質転換及び電気穿孔法による形質転換が起こらなかったことが報告された。その理由として、カンピロバクターでのプラスミド DNA による形質転換は染色体 DNA による形質転換より効率が悪いこと及び ermB遺伝子を保有する多くのプラスミドのサイズが大きかったことが考察されている。なお、これらの ermB遺伝子保有プラスミドの接合伝達の有無については不明である。(参照 146) [Qin_JAC_2014] (参照 147) [Wang_AAC_2014]

111213

14

15

16

17

18

19

20

2122

23

2425

26

2728

29

30

31

32 33

34

35

36

1 2

3

4

5

6 7

8

9

10

② 染色体 DNA の伝達

カンピロバクターの染色体上のエリスロマイシン耐性遺伝子の自然形質転換による伝達 については、in vitro において 23S rRNA 遺伝子の A2075G 変異 C. coli 株由来染色体 DNA をドナーDNA とした自然形質転換によって七面鳥及び豚由来の C. coli ヘエリスロマイシ ン耐性が伝達され、伝達頻度はレシピエント株が七面鳥由来株の場合で10%から10%、豚 由来株の場合で10万以下であった。この伝達頻度が低い理由は明らかではないが、エリス ロマイシン高度耐性となるには、ゲノムの3コピーのうち2コピー以上で23SrRNA遺伝 子の A2075G 変異が生じる必要があるためと推測されている。(参照 168) [Kim AEM 2006] 染色体上の MDRGI に保有される ermB遺伝子の伝達については、前述の中国の調査に おいて、C. coli の染色体上の ermB遺伝子保有 MDRGI が、in vitro での自然形質転換に よって C. jejuni 標準株に伝達されたことが報告された。ermB及びその周辺の遺伝子配列 の相同性の高さから、これらの MDRGI はグラム陽性菌に由来し、C. jejuni 及び C. coli に 伝播したことが考察された。(参照 146) [Qin_JAC_2014] (参照 147) [Wang_AAC_2014] また、 前述のスペインの調査では、鶏由来のエリスロマイシン耐性 C. coli 1 株の ermB遺伝子を 保有する MDRGI の遺伝子配列は、他の C. coll®由来プラスミド DNA の一部と高い相同 性を持つ配列の中に、ヒト腸内細菌 9株由来の ermB 遺伝子保有 DNA 領域と高い相同性 を持つ配列が挿入されていることから、プラスミドを介した染色体への ermB遺伝子挿入 が起きている可能性が示唆された。(参照 148) [Florez-Cuadrado_JAC_2016] さらに、七面鳥 由来のエリスロマイシン耐性 $C.\ coli$ が保有する ermB遺伝子の比較解析の結果、豚やヒ ト由来の Enterococcus、Streptococcus 等が保有する ermB遺伝子と同一であり、その起 源としてグラム陽性菌からの水平伝達が示唆された。(参照 150-1) [Florez-Cuadrado_ForntMicrobiol_2017] インテグロンや可動性遺伝因子(トランスポゾン、挿入配列 (insertion sequence: IS)等)は細菌における薬剤耐性の伝達や拡散に重要な役割を果た すが(参照 171) [Lucey_EID_2001]、カンピロバクターでは可動性遺伝因子は一般的ではなく、

⁸ 米国産鶏肉由来 C. coli CVM N29710-1

⁹ ヒト臨床分離 Bacteroides uniformis WH207(米国)及び Eggerthella sp. YY7918(日本)

- 1 特にマクロライド耐性の水平伝達における役割は大きくないと考えられている。(参照76)
- 2 [Luangtongkum_Fut Microbiol_2009]
- 3 形質導入については、カンピロバクターに感染するバクテリオファージが鶏体内で C.
- 4 jejuni のゲノムを不安定にし、菌株間で大きな DNA フラグメントの伝達を媒介すること
- 5 が報告されていることから、バクテリオファージがカンピロバクターの薬剤耐性因子伝達
- 6 に関与する可能性があるが、その役割については不明である。(参照 76) [Luangtongkum_Fut]
- 7 Microbiol_2009]

(4)多剤耐性等

- 10 [Ⅲ. 4.(2)]に記載したとおり、細菌のマクロライド耐性機序のうち、リボソームの
- 11 メチル化では、23S rRNA への結合能低下は 14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド
- 12 のほとんどに共通することが知られている。また、薬剤排出亢進によるマクロライド系抗
- 13 生物質の感受性低下では、多剤排出ポンプ CmeABC の関与が知られている。この薬剤排
- 14 出亢進による薬剤感受性の低下は中等度であり、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライ
- 15 ド系抗生物質に対してみられる。(参照 78) [井上_JJA_2002]
- 16 ermB 遺伝子保有カンピロバクターは、その発現により 23S rRNA の結合部位が同じ
- 17 MLSBの耐性を示す。(参照 75) [Roberts_AAC_1999] (参照 77) [Roberts_Front Microbiol_2011]
- 18 (参照 80) [Vester_AAC_2001] (参照 4) [Leclercq_CID_2002] **国内におけるマクロライド耐性**
- 19 カンピロバクターの出現には、多少なりともリンコマイシン系抗生物質の使用が影響して
- 20 いる可能性が考えられる。(参照 0) [報告書 p139]
- 21 また、カンピロバクターでは、ermB 遺伝子はテトラサイクリン耐性やアミノグリコシ
- 22 ド耐性決定因子とともに染色体上の MDRGI に存在することが報告されており、
- 23 Enterococcus や Streptcoccus 等のグラム陽性菌の ermB 遺伝子の配列と 100%の相同性
- 24 を示したことから、グラム陽性菌からの水平伝達が示唆されている。(参照 146)
- 25 [Qin_JAC_2014] (参 147) [Wang_AAC_2014] (参照 148) [Florez-Cuadrado_JAC_2016] (参照 150-1)
- [Florez-Cuadrado_ForntMicrobiol_2017]
- 27 中国では、多剤耐性カンピロバクターが高頻度に分離されることが報告されている。(参
- 28 照 176) [Wang_JAC_2016] 2014 年には、C. coli 豚由来株で初めて ermB 遺伝子の保有が報
- 29 告された。(参照 146) [Qin_JAC_2014] 同報告及びその後の調査で分離されたヒト、豚及び
- 30 家きん由来の多剤耐性 C. coli が保有する ermB 遺伝子は、染色体上又はプラスミド上の
- 31 MDRGI に存在したことが報告されている。(参照 146) [Qin_JAC_2014] (参照 147)
- 32 [Wang AAC 2014] 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
- 33 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
- 34 る豚農場由来の糞便等から薬剤耐性遺伝子が高頻度に検出されることが報告されている。
- 35 (参照 177) [Chee-Sanford JEnvironQual 2009] (参照 178) [Hvisteindahl Science 2012] (参照 179)
- 36 [Zhu_PNASUSA_2013] (参照 180) [Larson_Science_2015]
- 37 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
- 38 択圧によると推測される。このように多剤耐性遺伝子が集積する機構は不明であるが、各
- 39 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
- 40 こり、耐性菌が選択された可能性が推測される。

(5) 家畜分野におけるマクロライド耐性に関するその他の知見

23S rRNA 遺伝子変異を保有しない低度から中等度のエリスロマイシン耐性カンピロバクター変異株は、マクロライド抗生物質不在下の培地中や動物体内では不安定である。(参照 164) [Caldwell_AAC_2008] (参照 168) [Kim_AEM_2006] 一方、23S rRNA 遺伝子変異を保有する株は高度かつ安定的なエリスロマイシン耐性を示し、競合不在下では鶏体内での存続が可能である。(参照 140) [Gibreel_AAC_2005] (参照 168) [Caldwell_AAC_2008]

薬剤耐性をもたらす遺伝子の変異や耐性因子の獲得は増殖性等の細菌の生理機能に影響を与え、さらにそれによる薬剤不在の環境下での適応性に影響を与える可能性がある。薬剤による選択圧の不在下において、薬剤耐性カンピロバクターは適応負担 (fitenss cost) 10を示す場合がある。(参照 76) [Luangtongkum FutureMicrobiol 2009 p7]

C. jejuni の野生株とそのエリスロマイシン耐性株について in vitro での増殖性を比較した場合、耐性株では増殖性の低下を示す傾向がみられ(参照 172) [Han_IJAA_2009] (参照 173) [Hao_MDR_2009] (参照 174) [Almofti_MP_2011]、in vivo で同居鶏への伝達能や鶏腸管内での定着能の低下がみられた。(参照 143) [Luangtongkum_AAC_2012] (参照 175) [Zeitouni_MDR_2012] 一方、C. coli のエリスロマイシン耐性株 (23S rRNA 遺伝子の A2075G 塩基置換)では、in vivo での同居鶏への伝達能や鶏腸管内での定着能は野生株と同等であった。(参照 175) [Zeitouni_MDR_2012]

2008~2014 年(2010 及び 2011 年を除く。)の中国における豚及び肉用鶏のカンピロバクター保有調査によると、肉用鶏から分離されたカンピロバクターでは 2008~2012 年にかけて優勢菌種が C. jejuni から C. coli ~の交代し、た。2008~2009 年と 2012~2014年の20 ロライド耐性率を比較した結果では、C. jejuni では有意に低下し、C. coli では有意に上昇した。これらが同時期に起きたことは、肉用鶏生産におけるマクロライド選択圧の増大が、マクロライド耐性 C. jejuni からより適応性や生存性が高い可能性のある20 ロライド耐性 20 の菌種交代に寄与している可能性を示唆している 20 筒井専門委員修正。(参照 176) [Wang_JAC_2016]

【7/9 筒井専門委員指摘】

耐性 C. jejuni と耐性 C. coli の生存性の違いについて、上記のようにすると、マクロライド耐性 C. coli の生存性の高さがより伝わりやすいかと思いました。

(6)使用量

動物用医薬品マクロライドとして、エリスロマイシンは飼料添加による経口投与、筋肉内注射及び乳房炎内注入、タイロシンは飼料添加又は飲水添加による経口投与及び筋肉内注射、チルバロシンは飼料添加又は飲水添加による経口投与、チルミコシンは飼料添加又は代用乳添加による経口投与及び皮下注射、ミロサマイシンは飼料添加又は飲水添加による経口投与及び筋肉内注射で使用できる。なお、エリスロマイシンの経口剤として鶏用の

¹⁰ 適応負担 (fitenss cost): 生物が、新しい環境に適応するため、特定の形質(薬剤耐性など)やそれを付与する新しい機構(遺伝子やタンパク等)を獲得した結果、それが負荷(負担)となり、その生物集団中での生残性に影響が出る現象の程度。

- 1 承認製剤があるが、近年販売がない。(参照 17) [動薬検年報 2005-2015]
- 2 [Ⅲ. 1.(4)]に畜種別のに員環ごとのマクロライド販売量を記載したが、これら成分3 の投与経路別の販売量を表○に示した。(参照 17) [動薬検年報 2005-2015]
- 4 家畜に動物用医薬品として使用される 14 員環マクロライドの販売量がマクロライド全
- 5 体の販売量に占める割合は比較的少なく、直近 10 年ではその全量が乳用牛及び豚に注射
- 6 剤又は挿入剤として使用されている。これに対し、16 員環マクロライドでは経口剤が多
- 7 く、豚用に使用されるリン酸タイロシン、リン酸チルミコシン、酒石酸チルバロシンや、
- 8 鶏でのタイロシンやチルバロシンの経口剤の販売割合が多い。牛では使用量が少ない。<
- 9 別紙参考 4>
- 10 飼料添加物は豚のみ使用が可能であり、量は $5\sim6$ トン程度である (表 \bigcirc)。

12 表○ 国内において動物用医薬品として家畜に使用されるマクロライド系抗生物質の年間 13 推定販売量(kg 力価)

成分名称	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
エリスロ										
マイシン	44918.3	32322.7	29586.5	19314.1	$\frac{22724.7}{2}$	21410.7	21757.9	_	_	_
合計										
注射剂	17.6	13.9	18.1	18.9	18.6	19.5	14.3	_	_	_
乳房炎 軟膏	136.7	64.4	39.0	59.2	40.1	20.5	44.0	_	_	_
タイロシ ン合計	25277.2	28633.1	32825.9	29839.2	34113.4	38513.4	39610.6	ı	_	ı
タイロ シン(注射)	918.8	670.2	1201.0	1033.6	1038.6	970.2	969.8	_	_	_
リン酸 タイロシ ン経口	22417.2	25527.6	28258. 4	26353.3	30395.2	34748.2	36176.8	ı	_	ı
酒石酸 タイロシ ン経口	1941.2	2435.3	3366.5	2452.3	2679.6	2795.0	2464.0	_	_	_
チルバロ シン(経口)	8475.3	10712.8	5339.9	9001.5	10508.7	5393.8	5554.2	-	_	ı
チルミコ シン合計	5361.4	7405.3	6845.9	8381.5	8780.3	10965.0	10400.6	1	_	1
経口剤	4905.4	6979.6	6425.9	7958.5	8366.9	10541.0	9971.6	_	_	_
注射剂	456.0	425.7	420.0	423.0	413.4	424.0	429.0	-	_	-
<u>ミロサマ</u> イシン合 計	372.9	320.5	278.5	257.9	233.0	198.5	208.2	_	_	_
経口 剤・その 他	7.4	7.4	3.9	3.7	4.9	7.3	5.9	_	_	_
合 計	84405.0	79394.0	74876.6	66794.0	76360.0	76481.0	77698.0	_	_	_

- 15 表○ 国内において動物用医薬品として豚<u>及び鶏</u>に使用されるマクロライド系抗生物質の
- 16 年間推定販売量(kg 力価)

動 翻	成 公		3 →
	以分	+	

H-Im	型												
<u>物</u> 種	筀		2007	2008	<u>2009</u>	2010	<u>2011</u>	2012	<u>2013</u>	2014	<u>2015</u>	<u>2016</u>	
牛	注	エリスロマイシン	<u>1.8</u>	<u>1.4</u>	<u>1.8</u>	<u>1.8</u>	<u>1.8</u>	2.0	<u>1.4</u>	<u>1.4</u>	<u>1.4</u>	<u>1.6</u>	<u>16.4</u>
	射												
	剤												
	挿	エリスロマイシン	133	64	<u>39</u>	<u>59</u>	<u>40</u>	21	44	20	<u>38</u>	<u>18</u>	476
	入				_			_	_	_		_	
	剤												
	注	<u>タイロシン</u>	<u>762</u>	<u>491</u>	922	<u>815</u>	803	<u>758</u>	<u>758</u>	<u>364</u>	<u>771</u>	926	7,369
	射	チルミコシン	<u>456</u>	<u>426</u>	<u>420</u>	<u>423</u>	<u>413</u>	<u>424</u>	<u>429</u>	443	<u>504</u>	<u>542</u>	4,480
	<u>剤</u>	計	1,218	<u>916</u>	1,342	1,238	1,216	1,182	1,187	<u>807</u>	1,275	1,467	11,849
	経	チルミコシン	255	<u>265</u>	<u>321</u>	<u>350</u>	<u>402</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>426</u>	<u>446</u>	<u>499</u>	2,965
	П												
	剤												
豚	<u>注</u>	エリスロマイシン	<u>16</u>	<u>13</u>	<u>16</u>	<u>17</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>13</u>	<u>13</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	148
	<u>射</u>												
	<u>剤</u>												
	注	<u>タイロシン</u>	<u>153</u>	<u>180</u>	<u>277</u>	<u>219</u>	<u>236</u>	<u>213</u>	<u>211</u>	<u>259</u>	<u>232</u>	<u>296</u>	<u>2,275</u>
	射	ミロサマイシン			<u>20</u>	<u>38</u>	<u>45</u>	$\underline{25}$	<u>19</u>	<u>21</u>	<u>12</u>	<u>8</u>	<u>188</u>
	<u>刹</u>	計	<u>153</u>	<u>180</u>	<u>298</u>	<u>257</u>	<u>281</u>	<u>238</u>	<u>230</u>	<u>280</u>	<u>244</u>	<u>303</u>	2,463
	<u>経</u>	<u>タイロシン</u>	12,299	14,358	12,352	<u>17,583</u>	18,779	21,821	23,749	20,422	31,542	<u>37,719</u>	210,624
	П	チルバロシン	6,212	8,302	3,140	6,292	7,230	3,398	3,738	3,690	4,525	4,103	50,630
	<u>刹</u>	チルミコシン	4,645	6,714	6,105	7,600	7,965	10,541	9,972	12,115	11,314	16,139	93,110
		ミロサマイシン	<u>82</u>	<u>104</u>	<u>82</u>	<u>64</u>	<u>53</u>	<u>47</u>	<u>55</u>	<u>42</u>	<u>25</u>	<u>0</u>	<u>555</u>
		<u>計</u>	23,239	29,479	21,678	31,540	34,028	35,807	37,513	36,269	47,406	57,960	354,919
肉	<u>経</u>	<u>タイロシン</u>	<u>5,469</u>	<u>5,400</u>	10,310	6,656	<u>8,073</u>	9,308	<u>7,196</u>	7,002	<u>5,649</u>	7,002	72,065
<u>用</u>	П	チルバロシン	<u>1,661</u>	1,725	2,131	2,710	3,279	1,996	<u>1,816</u>	1,996	2,090	1,957	21,360
鶏	<u>刹</u>	ショナマイシン	<u>37</u>	<u>31</u>	<u>26</u>	<u>22</u>	<u>18</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>15</u>	<u>7</u>	<u>0</u>	<u>190</u>
		<u>計</u>	<u>7,166</u>	<u>7,156</u>	12,467	<u>9,387</u>	11,370	11,320	9,030	9,013	<u>7,746</u>	<u>8,960</u>	93,615
産	<u>経</u>	<u>タイロシン</u>	<u>6,568</u>	8,231	<u>8,963</u>	<u>4,565</u>	6,222	<u>6,414</u>	<u>6,611</u>	<u>6,154</u>	<u>2,880</u>	<u>3,155</u>	59,762
珂	П	チルバロシン	<u>602</u>	<u>686</u>	<u>69</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	0	1,357
鶏	<u>刹</u>	ミロサマイシン	<u>247</u>	<u>178</u>	<u>147</u>	<u>130</u>	<u>112</u>	<u>102</u>	<u>111</u>	<u>90</u>	<u>34</u>	<u>0</u>	1,150
		計	7,417	9,094	9,179	<u>4,695</u>	<u>6,334</u>	<u>6,516</u>	6,722	6,244	<u>2,913</u>	3,155	62,269

IV. 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得る経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、牛、豚及び鶏又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷された時点から、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

10 牛、豚及び鶏由来畜産食品の需給の推移を表○に示した。(参照 181) [農水省_食料需給表 11 _2016] 一人当たり消費量はほぼ横ばいで推移している。

表1 牛、豚及び鶏由来食品の年間一人当たり消費量(kg)(純食料ベース)

品目	消費量					白	Ē				
	行 其 里	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
牛肉	消費量(kg)	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0
	自給率(%)	43	44	43	42	40	42	41	42	40	38
牛乳	消費量(kg)	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.5	89.0	-	91.9	91.3

乳製品	自給率(%)	66	70	71	67	65	65	64	63	62	62
豚肉	消費量(kg)	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.9	12.2	12.4
	自給率(%)	52	52	55	5 3	52	53	54	51	51	50
鶏肉	消費量(kg)	10.7	10.8	11.0	11.3	11.4	12.0	12.0	12.2	12.6	13.0
	自給率(%)	69	70	70	68	66	66	66	67	66	65
鶏卵	消費量(kg)	17.1	16.7	16.5	16.5	16.7	16.7	16.8	16.7	16.9	16.9
	自給率(%)	96	96	96	96	95	95	95	95	96	97

注:自給率は重量ベース

2. ハザード及びハザードとなり得る当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定したマクロライド耐性カンピロバクターについて、一般的な生物学的特性及び当該感受性菌と生物学的特性が異なること等を示す知見を整理した。

(1)抵抗性、生残性及び増殖性

C. jejuni 及び C. coli は、高温性カンピロバクター(thermophilic campylobacter)と呼ばれ、増殖に比較的高い温度(31~46℃)を必要とし、恒温動物の腸内に近い温度(37~42℃)で最もよく増殖する。特に、哺乳動物の体温(37℃)よりも鳥類の温度帯(42℃)でよく増殖する。7/9 筒井専門委員指摘 本菌は 30℃以下では増殖できない。(参照 182) [Snelling_LettApplMicrobiol_2005](参照 183)[食安委_カンピロ評価書_2009 p62](参照 184) [三澤_モダンメディア_2005](参照 184・1)[三澤_日食微誌_2014](参照 185)[品川_H15 農水省事業_2004](参照 199) [Varnam_食品汚染病原_2003 p209]

【7/9 筒井専門委員指摘】

なぜカンピロバクターが牛や豚に少なく鶏に多いのか、「レジデントのための感染症診療マニュアル (第3版)」(p.702) を見ますと、「特に体温の高い鶏に多い」と書いてあります。鶏肉でカンピロバクターがよく検出される理由として説得力があります。ヒトを対象としている方々にはそれほど知られていないかもしれませんので、追記していただけると有難いです。

【7/9 事務局】

カンピロバクターの生物学的特性の項に追記しました。

C. jejuni の生存率は、凍結、加熱、乾燥、pH 5.0 未満又は 9.0 以上、消毒剤及び放射線 照射によって低下する。

C. jejuni のエリスロマイシン又はタイロシンの培地中添加濃度を上昇させながら段階的に選択されたマクロライド耐性株では、マイクロアレイによる遺伝子の発現変動解析の結果、耐性株ではタンパク蛋白合成関連遺伝子の発現上昇、熱ショック応答、運動性及びエネルギー代謝関連遺伝子の発現低下がみられ、マクロライド耐性の発現がカンピロバクターに生理学的な影響を与え、増殖負荷や適応負担をもたらす可能性が示唆された。(参照144)「We we sout

23 144) [Hao_AAC_2013]

ermB遺伝子の保有に伴って変動する C.jejuni の代謝物を解析した結果、主として細胞シグナル伝達、細胞膜の完全性及び安定性、燃料・エネルギー源並びにそれらの貯蔵及び栄養に関する代謝物に変動がみられた。ermB遺伝子保有株のバイオフィルム形成能は同系のermB遺伝子非保有株に比べて明らかに低下しており、ermB遺伝子が細胞膜の完全性・安定性に影響を与えることが示された。(参照 186) [Fu_J Chromatography B_2018]

```
1
2
```

4

(2) 生体外における生存能力及び分布状況

- C. jejuni 及び C. coli は微好気性細菌であり、in vitro 培養時<u>は</u>2~10%の CO_2 を添加した低濃度の酸素(3~15% O_2)を必要とする。(参照 182)[Snelling_LettApplMicrobiol_2005]
- 5 本菌は、微好気性環境下で発育し、大気中の通常の酸素濃度では発育しないほか、乾燥
- 6 条件下では死滅が早い、塩分濃度 0.5%前後を至適とした好塩性を有する等の特性から、通
- 7 常の食品中では増殖が困難であると考えられる。(参照 189) [感染研_2005_IDWR] (参照 183)
- 8 [食安委_カンピロ評価書_2009 p62] (参照 188) [伊藤_フードケミカル_2000]
- 9 凍結における生残性では、本菌は食肉を凍結及び解凍を繰り返すことで顕著な減少が認
- 10 められ、保存期間の長短より凍結及び解凍回数による影響が大きいと考えられる。(参照
- 11 184) [三澤 モダンメディア 2005] (参照 183) [食安委 カンピロ評価書 2009 p62]
- 12 本菌は室温 $(21^{\circ}$ C) では増殖せず、大気や乾燥には極めて弱いが、湿潤な環境では長期
- 13 間生存すると考えられ、低温で保存した食品中では比較的長期間生存することが可能であ
- 14 る。(参照 188) [伊藤_フードケミカル_2000]
- 15 家畜排泄物物中では、堆肥等で2~4日、スラリーや汚水で16~32日、それらの土壌へ
- 16 の散布では 4 日から最大 1 か月間程度生存することが報告されている。(参照 191)
- 17 [Nicholson_BioresTech_2005]
- 18 また、カンピロバクターは環境中では生きているが人工培地で培養できない、いわゆる
- 19 VBNC (Viable But Nonculturable) と呼ばれる状態となる。(参照 184) [三澤_モダンメデ
- 20 ィア 2005] VBNC が感染性を維持しているかどうかには不明な点が多いが、人工培地で培
- 21 養できなくなった菌を実験動物に経口投与したところ、腸管内から培養可能な菌が回収さ
- **22** れたとする報告があり (参照 x) [Baffone_I,JFM_2006]、環境中での生存性に関与している可能
- 23 性がある (参照 184-1) [三澤_日食微誌_2014]。 本菌は、増殖のための条件が限定されてい
- 24 るにもかかわらず、様々な環境中で3か月間、土壌中では1か月間生存することができる。
- 25 (参照 182) [Snelling LAM_2005] (参照 190) [Lake_2007] (参照 191) [Nicholson_BioresTech_2005]
- 26 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は生
- 27 存できないとの報告が多く存在する。これらの報告では、カンピロバクターが酸素に対し
- 28 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に遭遇する処
- 29 理、例えば、強制換気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性がある。(参照 184) [三
- 30 澤 _ モダンメディア _2005] (参照 187) [Altekruse_EID_1999] (参照 182)
- 31 [Snelling_LettApplMicrobiol_2005] (参照 192) [FSAI_2002] (参照 115) [Stern_1989] (参照 194)
- 32 [FDA_BBB_1992] (参照 195) [Balamurugan_FoodMicrobiol_2011]
- 33 したがって、カンピロバクターが環境に対して感受性がある結果として、牛肉の一般的
- 34 な流通形態での長期保存においては、温度等の条件や菌株によって菌数が減少すると報告
- 35 されている。(参照 195) [Balamurugan FoodMicrobiol 2011] (参照 196) [Gill AEM 1982] (参照
- 36 197) [Haenninen_JAB_1984] 一方、菌数の減少は認められないという報告もあった。(参照 198)
- 37 [Dykes_FoodCont_2001] また、小売り豚肉の汚染率は、冷却前の段階の汚染率よりも低くなる。
- 38 (参照 184) [三澤_モダンメディア_2005] (参照 193) [Stern_1989] (参照 194) [FDA_BBB_2012] (参
- 39 照 187) [Altekruse_EID_1999] (参照 192) [FSAI_2002] (参照 182) [Snelling_LettApplMicrobiol_2005]
- 40 (参照 195) [Balamurugan_FoodMicrobiol_2011] なお、鶏肉では、カンピロバクターの検出率は、

- 1 包装されたばかりの鶏肉ではほとんど 100%になる。貯蔵中にカンピロバクターは減少す
- 2 るが、小売店で販売されている新鮮な冷凍鶏肉では検出率は 50%を超える。(参照 199)
- 3 [Varnam_食品汚染病原_2003 p222] *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性株は、*in vitro* で増殖性が
- 4 低下する傾向がみられ(参照 172) [Han_IJAA_2009] (参照 173) [Hao_MDR_2009] (参照 174)
- 5 [Almofti MP 2011]、鶏皮膚片上での生残性については、耐性株は接種後 3~5 日で検出不可
- 6 能となったが、感受性株は接種後 18 日でも検出可能だった。(参照 175) [Zeitouni_MDR_2012]
- 7 一方で、エリスロマイシン耐性株の低温耐性は感受性株と同等であり、鶏肉加工の低温処
- 8 理を通して耐性株と感受性株の生残性は同程度となる可能性がある。(参照 172)
- 9 [Han_IJAA_2009]
- 10 C. coliのエリスロマイシン耐性株では、in vitroでの増殖曲線の比較において感受性株
- 11 と明らかな違いはみられないが、感受性株との混合培養による競合条件下では、8 代継代
- 12 培養後に耐性株の生菌数は感受性株の10-3となった。鶏皮膚片上での生残性は、耐性株と
- 13 感受性株で同等であり、接種後 18 日以降でも検出可能であった (参照 175)
- 14 [Zeitouni_MDR_2012]

3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

- 17 *C. jejuni* 及び *C. coli* はヒトの腸管内で一過性に定着することができる<u>が、腸内細菌叢</u>
- 18 として定着し、長期にわたり存在する可能性は少ないものと考えられているこの菌がヒト
- 19 の糞便から日常的に分離されることはない。なお、便培養時にカンピロバクター検出用の特殊
- 20 培地を使用しない限り分離されることはない。 7/9 筒井専門委員修正

【7/9 筒井専門委員指摘】

カンピロバクターの分離培養にはスキロー培地などの特殊な培地が必要になるため、下痢症状のある患者の便培養を提出する際に、「カンピロバクター疑い」であることを細菌検査室や衛生検査所に伝える必要があります。オーダーがない限り、日常的に便培養でカンピロバクター用の培地を使うことは稀であるため、「この菌がヒトの糞便から日常的に分離されることはない。」との表現よりは、「便培養時にカンピロバクター検出用の特殊培地を使用しない限り分離されることはない」との表現はいかがでしょうか。

【7/10 事務局】

本文に記載のとおり修正しました。

- カンピロバクターの病原性には様々な病原因子が寄与すると考えられているが、特定の
- 23 機序は解明されていない。病原因子であると疑われるものとして、腸管上皮への付着及び
- 24 定着に必要な走化性、運動性、鞭毛等がある。(参照 187)[Altekruse_EID_1999](参照 182)
- 25 [Snelling_LettApplMicrobiol_2005]
- 26 カンピロバクター腸炎患者では、症状の回復後 $2\sim5$ 週間経過した際にも排菌が認めら
- 27 れており、健常康者の便からも *C. ieiuni* が検出されている。(参照 183) 「食安委 カンピロ評
- 28 価書_2009 p62] (参照 200) [伊藤_感染症学雑誌_1983] しかし、少ない菌量で感染するにもかか
- 29 わらず、ヒトからヒトへの感染の事例はほとんど報告されておらず(参照 183) [食安委_カ
- 30 ンピロ評価書 2009 p62]、腸内細菌叢として定着し、長期にわたり存在する可能性は少ないも
- 31 のと考えられている。(参照3) [農水_報告書 p145]
- 32 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

- 1 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 GAM125)
- 2 $[Hao_MDR_2009]$ ヒト \rightarrow の腸内での定着性・侵入性を推察に関する調査として、鶏由来 C.
- 3 jejuni のエリスロマイシン耐性株では、in vitro でヒト大腸癌細胞株又はマウスマクロフ
- 4 アージ細胞株への付着・侵入能の低下、マクロファージ細胞内での生残能の低下、in vivo
- 5 でマウス腸管内定着能の低下がみられた。(参照 174) [Almofti_MP_2011]
- 6 中国のヒト及び家畜由来の ermB 遺伝子保有 C. coli では、同一の ST 型の株は同一の
- 7 PFGE型に対応する傾向がみられ、異なる地域から分離されたヒト由来1株及び豚由来1
- 8 株が同一のST及びPFGE型クラスターに属することから、クローナルな株がヒトと家畜
- 9 の間で拡散している可能性が示唆された。(参照 147) [Wang_AAC_2014] (参照 x) [Liu_VM_2017] 7/6

10 荒川専門委員指摘関連

【7/6 事務局】

影響評価への移動を検討したいと考えています。

2 文献の ST 型及び PFGE 型に関する記述では、ヒト下痢症由来株と家畜由来株がクローンである可能性を示唆しており、ヒトの「腸内細菌叢への定着」というよりは一過性の感染・治癒なのではないかと考えました。

【7/7 荒川専門委員】

修正文案で結構と思います。

11 12

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

- 13 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
- 14 のマクロライド耐性は主に染色体 DNA 上の突然変異の結果として発現する。自然形質転
- 15 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
- 16 のではない。(参照76) [Luangtongkum_Fut Microbiol_2009] (参照171) [Lucey_EID_2001] (参照
- 17 201) [Engberg_EID_2001] (参照 168) [Kim_AEM_2006]
- 18 [IV. 2. (3)]に記載したとおり、中国のヒト、豚及び鶏由来カンピロバクターの調査
- 19 において、エリスロマイシン耐性 C. coli の染色体上の MDRGI が保有する ermB遺伝子
- 20 が *in vitro* で *C. jejuni* の標準株に自然形質転換したことが示唆された。遺伝子解析の結
- 21 果、これらの MDRGI はグラム陽性菌に由来し、*C. jejuni* 及び *C. coli* に伝播したことが
- 22 考察された。また、スペインの調査では、鶏由来エリスロマイシン耐性 C. coli 1 株が染色
- 23 体上に ermB遺伝子を保有する MDRGI を保有しており、MDRGI 及び ermB遺伝子の解
- 24 析の結果、プラスミドを介したた染色体への *ermB* 遺伝子挿入が起きている可能性が示唆
- 25 された。(参照 147) [Wang_AAC_2014] (参照 146) [Qin_JAC_2014] (参照 148) [Florez-
- 26 Cuadrado_JAC_2016] (参照 150) [Deng_AAC_2015] 一方、国内の調査で報告された豚由来エリス
- 27 ロマイシン耐性 $C.\ coli\ 2$ 株から検出された ermB遺伝子は MDRGI ではない染色体上に
- 28 存在した。(参照 152) [川西 H26 食安事業 2015]
- 29 カンピロバクターの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
- 30 ない。

31 32

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<別紙参考8>

- 33 農場では、家畜伝染病予防法(昭和 26 年法律第 166 号)に基づく飼養衛生管理基準に
- 34 より、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考

- 1 え方が取り入れられ、「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」(2002年)や「畜
- 2 産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準(農場 HACCP 認証基準) (2009 年)
- 3 により、微生物等の汚染防止対策が講じられている。(参照 202) 「農水省 農場 HACCP 等]
- 4 と畜場ではと畜場法施行規則(昭和28年厚生省令第44号)、食鳥処理場では食鳥処理
- 5 の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則(平成2年厚生省令第40号。以下「食
- 6 鳥検査法施行規則」という。) において、HACCP システムの考え方を含んだ衛生管理の導
- 7 入を図るため、と畜場又は食鳥処理場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、
- 8 食肉又は食鳥処理段階における微生物汚染防止が図られている。
- 9 また、2014年4月に改正されたと畜場法施行規則及び食鳥検査法施行規則において、
- 10 と畜業者等及び食鳥処理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、
- 11 新たに HACCP を用いて衛生管理を行う場合の基準が規定された。なお、事業者はいずれ
- 12 かの基準を選択できる。(参照 203) [厚労省 と畜場法省令改正]
- 13 生食用牛肉については、2011年10月に、食品衛生法(昭和22年法律第233号)に基
- 14 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)が改正され、生食用食
- 15 肉(生食用として販売される牛の食肉(内臓を除く。))の規格基準が策定された。肉塊の
- 16 表面から深さ1cm 以上の部分までを60℃で2分間以上加熱する方法又はこれと同等以上
- 17 の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならな
- 18 いこと等が規定された。さらに、同規格基準の改正により、2012年7月には、牛肝臓の生
- 19 食用としての販売・提供は禁止された。(参照 204) [厚労省_牛肉] (参照 205) [厚労省_牛肝
- 20 臓]
- 21 豚の食肉 (内臓を含む。) については 7/9 豊福専門委員指摘、2015 年 6 月に、同規格基準
- 22 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
- 23 206) [厚労省_豚肉]
- 24 牛乳については、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(昭和26年厚生省令第52号)
- 25 に基づく牛乳の殺菌条件(63℃で30分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効
- 26 果を有する方法で加熱殺菌(国内では 120~130135℃で 24~3 秒での加熱処理が主流 <mark>7/9</mark>
- 27 豊福専門委員指摘)) することが規定されている 11。さらに、乳製品についても牛乳と同等の
- 28 加熱殺菌をしたものが製造・加工に用いられている。
- 29 鶏卵については、卵選別包装施設(GP センター)の衛生管理要領(平成 10 年 11 月
- 30 25 日厚生省通知第1674号)により、卵の衛生管理について定められており、洗卵に当
- 31 たっては洗浄水及びすすぎ水は、150 ppm 以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液又はこれと
- 32 同等以上の効果を有する殺菌剤を用いることとされている。また、液卵は食品、添加物等
- 33 の規格基準により、殺菌液卵はサルモネラ属菌が検体25gにつき陰性、未殺菌液卵は、
- 34 細菌数が検体 1g につき 106,000,000 以下でなければならないと定められている。同規格
- 35 基準により、未殺菌液卵を使用して食品を製造、加工又は調理する場合は、70℃1分間以

¹¹ 食品衛生法に基づく特別牛乳さく取処理業の許可を受けた施設では、さく取した生乳を未殺菌又は低温殺菌で処理し、乳等省令で定める成分規格(細菌数 30,000 以下、大腸菌群陰性等)を有する特別牛乳を製造可能。2016 年度の許可施設数は全国 5 施設(うち 1 施設が未殺菌乳を製造)。

1 上加熱するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌しなければならな2 いと定められている。

3 4

5

6. 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

(1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードとなり得る当該細菌に汚染される可能性

6 カンピロバクターによる牛及び豚の食肉等の可食部位の汚染の可能性として、と殺解体7 工程での腸内容物等による暴露が考えられる。なお、カンピロバクターは感染力が強く、

8 少量菌感染が成立する。(参照 188) [伊藤_2000]

9 鶏肉については、食鳥処理場内における汚染拡大の主な原因としては、と体同士が接触 10 して処理されること、腸管などの内臓破損が起こりやすいこと、皮付きであること、処理 11 工程全般にわたって大量の水を必要とすること、と体に対する次亜塩素酸ナトリウムの殺

12 菌効果が低いこと等が挙げられる。(参照 207) [Mead EpidemiolInfect 1995] 牛や豚の食肉処

13 **理工程で行われている HACCP** に基づいた微生物学的危害防止策をそのまま実践できな

14 いことが大きな障壁となっている。(参照 208) [三澤₋日獣会誌-2002] 7/9 豊福専門委員指摘

【7/9 豊福専門委員指摘】

当然のことで、食鳥処理工程でのハザード分析の結果に基づくハザードに対する管理措置が必要。

【事務局】

削除しました。

1516

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

2829

30

31

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(ただし、凍結・解凍を繰り返すと減少する。)ため、と殺解体工程で汚染された後、食肉及び内臓がトリミングや洗浄等の適切な処理が十分されずに出荷され、飲食店の調理場や家庭の台所等に持ち込まれる可能性がある。(参照 189) [感染研_2005_IDWR] (参照 188) [伊藤_2000] しかし、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、熱に極めて弱く速やかに死滅するため、調理前に食材を扱うときに手をよく洗う、肉類等は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加えて、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食を避けること等により、予防可能であると考えられる。(参照 187) [Altekruse_EID_1999] (参照 182) [Snelling_LettApplMicrobiol_2005]

また、生乳については、糞便による汚染が考えられるが、生乳からのカンピロバクターの検出率は低い。また、カンピロバクターは乳酸に感受性であるため、生乳を利用した発酵乳製品は感染源とならない。鶏卵については、糞便由来のカンピロバクターの卵殻表面への付着が考えられる。卵殻を通してカンピロバクターが卵内に侵入する可能性はあるが、実験では菌が内卵殻膜までにとどまり、卵内容物を汚染する可能性は極めて低いものと考えられる。(参照 199) [Varnam 食品汚染病原 2003] (参照 209) [Newell_AEM 2003] (参照 210)

32 [森重_食品と微生物_1984]

33 したがって、生乳及び鶏卵ではカンピロバクターによる汚染の可能性はあるが、[IV. 3.] 34 に記載したとおり、食品衛生法に基づく乳等省令や規格基準を遵守することにより、カン 35 ピロバクターは排除されるものと考えられる。

(2) ハザード及びハザードとなり得る当該細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況

【事務局より】

過去の評価書で各県の調査結果を記載していることがありましたが、今回、牛、豚及び鶏の3 畜種の場合、国内の学会誌掲載論文だけでも報告数が極めて多く、食肉衛生検査所の業績報告書 等の情報源も含めて検索をすると偏りのない情報の抽出が極めて難しいと考えました。

このため、農水省、厚労省、食安委等の国の機関が関与し、ある程度国内を幅広く対象としたサンプリング計画に基づいて実施されている調査のみを記載したいと考えています。

国が関係する調査の報告書だけでは情報が不足する場合や、偏りが生じる可能性がある場合、 補足的に自治体又は海外の情報を利用したいと考えています。

3 4

① と畜場及び食鳥処理場におけると体、食肉等

5 牛のと体のカンピロバクター汚染は、とさつ及び内臓摘出時に生じる。処理された牛の6 と体における微生物学的汚染の研究は、多くの国で実施されているが、カンピロバクター

の陽性率は 5%以下である。(参照 211) [Beach JFoodProtect 2002] (参照 212)

[Grau_JFoodProtect_1988] (参照 213) [Minihan_JVetMed_2004] (参照 214)

9 [Vanderlinde_JFoodProtect_1998]

10

7

8

11 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○に

12 示した。

13 14

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

検体	検体数	陽性率(%)	調査年次	参照文献
豚枝肉ドリップ	21	0	2008.5~2009.9	(参照 215)[熱田_2009]

1516

17

18

19

20

2013 年に実施した食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態

調査」において、食鳥処理場における鶏肉 192 検体からカンピロバクターの分離を行った

ところ、69 検体 (35.9%) がカンピロバクター陽性であった。また、分離された *C. jejuni*

66 株、C. coli 6 株の計 72 株(3 検体からは C. jejuni 及び C. coli の両方が分離)の Φ 薬

剤感受性試験を実施した結果、C. jejuni ではエリスロマイシン耐性株が認められなかった

21 が、C. coli では 3 株 (33.3%) でエリスロマイシン耐性が認められた (表 \bigcirc)。(参照 218)

22

2324

表○ 国内における食鳥処理場鶏肉由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性の状

25 況 (2013年)

検体	菌種	調査 菌株数	耐性株数(耐性率 1)(%))	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
鶏肉	C. jejuni	66	0 (0.0)	0.5~8	1	4
颊闪	C. coli	6	2 (33.3)	4~>256	8	>256

26 1) ブレイクポイント: $32 \mu g/mL$

[H25 食品安全確保総合調査 p33]

 2013 年に実施した食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、と畜場で採取された牛の肝臓 505 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、109 検体 (21.6%) がカンピロバクター陽性であった。また分離された C. jejuni 99 株のうち 2 株 (2%) でエリスロマイシン耐性(MIC: 128 μ g/mL)が認められ、いずれも 23S rRNA の A2075G の点変異が認められたが、C. coli 10 株ではエリスロマイシン耐性は認められなかった。また、豚の肝臓 500 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、74 検体(14.8%)(C. jejuni 3 株及び C. coli 72 株のうち 32 株(44.4%)でエリスロマイシン耐性(MIC: \ge 128 μ g/mL)が認められ、耐性株の多くで 23S rRNA の A2075G の点変異が認められた(表〇)。(参照 218) [H25 食品安全確保総合調査]

表○ 国内におけると畜場の牛及び豚肝臓由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性の状況(2013年)

検体	菌種	調査 菌株数	耐性株数(耐性率 1)(%))	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
牛肝臓	C. jejuni	99	2 xx(2.0)	0.25~128	1	2
	C. coli	10	0	1~16	8	8
豚肝臓	C. jejuni	3	0	0.25~4	0.5	4
	C. coli	72	32 xx(44.4)	$\leq 0.125 \sim > 256$	8	256

1) エリスロマイシンのブレイクポイント: 32 μg/mL

② 市販食肉等

■ 国内の市販牛肉におけるカンピロバクターの陽性率は 0%であるとの研究報告がある。また、米国、豪州及び欧州においても 0~3.2%と低い陽性率となっている。(参照 219)

[Tokumaru_Int J Food Microbiol_1990] (参照 220) [Ono_Int J Food Microbiol_1999_電子ファイル未入手] (参照 221) [森田 日獣会誌 2004]

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。 $2008\sim2017$ 年のにおける食肉等におけるカンピロバクター(C. jejuni及び C. coli)の検出状況を表〇に示した。(参照 222)[厚労省、汚染実態調査、2008-2017]

この間の牛及び豚由来のひき肉等のカンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) 陽性率は 0.0~0.7%であり、調査数は少ないものの、当該細菌による牛及び豚由来食<u>肉等品</u>の汚染は概ね小さいものと考えられた。 <u>牛肝臓では、検体数が 10 以上の場合のカンピロバクタ</u>ー陽性率は 8.5~18.2%であった。

 29
 一陽性率は8.5~18.2%である。

 30
 一方、鶏由来の食ひき肉質の食むの食どの食どの食どの食どの食べい。

一方、鶏由来の食ひき肉等の陽性率は高く、ひき肉では検体数の多かった 2008~~2012 年で 23.5~37.7%、鶏生食用食肉では検体数は少ないものの、21.1~62.5%であった。<u>中心部まで十分加熱されない鶏</u>たたき等ではやや陽性率が低くなるが、10.3~20.0%であっ 1 た。

牛肝臓では、検体数が10以上の場合のカンピロバクター陽性率は8.5~18.2%であっ

3 ‡

4 5

6

2

表〇 国内における市販食肉等からの<u>カンピロバクター</u>*C. jejuni* 及び *C. coli* 検出状況(食中毒菌汚染実態調査における厚生労働省指定品目)

検体 1		年度									
(棟件 ず		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛ひき肉	検体数	137	_	_	_	10	3	_	5	1	_
	陽性検体数	1	_	_	_	0	0	_	0	0	_
	陽性率(%)	0.7	_	_		0	0		0	0	
牛豚混合	検体数	_	_	_		9	6	2	<u>6</u> 5	2	2
ひき肉 <u>(牛</u>	陽性検体数	_	_	_	_	0	0	0	0	0	0
<u>を含むも</u> の) 1)	陽性率(%)	_	_	_	_	0	0	0	0	0	0
カットス	検体数	_	_	_	_	2	3	_	_	1	_
テーキ肉	陽性検体数	_	_	_	_	0	0	_	_	0	_
	陽性率(%)	_	_	_		0	0			0	
牛結着肉	検体数	_	_	_		5	1		7		
	陽性検体数	_	_	_		0	0		0		
	陽性率(%)	_	_	_		0	0		0		
牛生食用	検体数	_	_	_	_	_	2	<u>4</u> —	1	_	1
食肉 2	陽性検体数	_	_	_			0	<u>0</u> —	0		0
	陽性率(%)	_	_	_			0	<u>0</u> —	0		0
ロースト	検体数	_	_	_		1	8	5	7		1
ビーフ	陽性検体数	_	_	_		0	0	0	0		0
	陽性率(%)	_	_	_		0	0	0	0		0
牛肝臓(生	検体数	11	17	21	_	_	_	_	_	_	_
食用) <u>3</u>	陽性検体数	2	3	2	_	_	_	_	_	_	_
	陽性率(%)	18.2	17.6	9.5			_				
牛肝臓(加	検体数	212	207	209	225	229	2	1			
熱加工用)	陽性検体数	18	22	22	34	37	0		_	_	_
	陽性率(%)	8.5	10.6	10.5	15.1	16.1	0		_	_	_
豚ひき肉	検体数	177	_	_	_	10	3	1	3	_	_
	陽性検体数	1	_	_	_	0	0	0	0	_	_
	陽性率(%)	0.6	_	_	_	0	0	0	0	_	_
鶏ひき肉	検体数	196	216	198	159	210	8	3	5	_	1
	陽性検体数	46	65	71	60	76	5	0	1	_	0
	陽性率(%)	23.5	30.1	35.9	37.7	36.2	62.5	0	20.0	_	0
鶏生食用		_	_	_	_	8	8	6	19	5	3
食肉 4	陽性検体数	_	_	_	_	2	5	3	4	3	1
	陽性率(%)	_	_	_	_	25.0	62.5	50.0	21.1	60.0	33.3
中心部ま		45	45	48	33	25	29	41	32	26	13
	陽性検体数	9	5	8	4	3	3	7	5	3	0
<u>熱されない</u> 食肉 (鶏)50 鶏たたき	陽性率(%)	20.0	11.1	16.7	12.1	12.0	10.3	17.1	15.2	11.5	0

1) 厚生労働省指定品目

- 1 -:調査していない。
- 2 1) 牛豚混合、牛豚鶏混合
- 3 2) 生食用牛肉の規格基準が 2011 年に策定されたため、規格基準に適合したもののみ流通が認められて
- 4 いる。(参照 204) [厚労省_牛肉]
- 5 生食用牛肝臓の販売は2012年に禁止された。(参照205) [厚労省_牛肝臓]
- 6 4) 生食用として流通されている鶏肉
- 7 5) たたき、湯引き刺身等

9 2006 年に実施した食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態 10 調査」において、市販鶏肉 304 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、145 検 11 体 (47.7%) がカンピロバクター陽性であった。また分離された *C. jejuni* 315 株、*C. coli* 23 株のうち、*C. jejuni* 91 株、*C. coli* 9 株の計 100 株について薬剤感受性試験を実施し た結果、4 株 (4.0%) でエリスロマイシン耐性が認められた(表〇)。(参照 223) [H18 食品

14 安全確保総合調査]

2013 年に実施した同調査において、市販鶏肉 315 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、109 検体(34.6%)がカンピロバクター陽性であった。分離された C. jejuni 100 株、C. coli 14 株の計 114 株(5 検体からは C. jejuni 及び C. coli の両方が分離)の薬剤感受性試験を実施した結果、C. jejuni ではエリスロマイシン耐性株が認められなかったが、C. coli では 4 株 (28.6%)でエリスロマイシン耐性が認められた (表〇)。(参照 218) [H25 食品安全確保総合調査]

2122

15

16

17

18

1920

表○ 国内における市販鶏肉由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性の状況

検体	菌種	調査菌株数	耐性株数 (耐性率 ¹⁾ (%))	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	調査年	参照
市販鶏肉	C. jejuni / C. coli	100 2)	4 (4.0)	0.25~512	2	4	2006	(参照 223)[H18 食品安全 確保総合 調査]
	C. coli	100	0 (0.0)	0.25~8	1	2		(参照
市販鶏	C. coli	14	4(28.6)	≦0.5∼> 256	4	>256	2013	218) [H25 食品安全 確保総合 調査]

23 1) ブレイクポイント: $32 \mu g/mL$

2) 全分離菌株 C. jejuni 315 株、C. coli 23 株から選択した C. jejuni 91 株、C. coli 9 株の計 100 株

1 <別紙 検査値等略称>【整理中】

略称	名称
C _{max}	血(漿)中最高濃度
CDC	米国疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention)
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	動物由来薬剤耐性菌モニタリング(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 chromatographytandem mass spectrometry)
LSC	液体シンチレ ションカウンター (liquid scintillation counting)
MDRGI	多剤耐性遺伝子が集積する領域(multidrug resistant genomic island)
MIC	最小発育阻止濃度(minimum inihibitory concetnration)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC90	90%最小発育阻止濃度
MLS _B	マクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミンB (macrolide, lincosamid, streptogramin B)
MLST	multilocus sequence typing
NARMS	全米薬剤耐性菌監視システム(National Antimicrobial Resistance Monitoring System)
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動(pulsed-field gel electrophoresis)
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
USDA	米国農務省(United States Department of Agriculture)

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.
- 3 2004. [食安委_評価指針_2004]
- 4 2. 食品安全委員会. 酒石酸タイロシンを有効成分とする牛、豚及び鶏の飲水添加剤並びに蜜蜂の飼料添加剤(タイラ
- 5 ン水散)に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2017. [食安委_蜜蜂 TS-T 評価書_2017]
- 6 2-1. 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
- 7 食品健康影響評価. 2012. [食安委_豚 TLTM 評価書_2012]
- 8 2-2. 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
- 9 食品健康影響評価. 2014. [食安委_牛 GAM 評価書_2014]
- 10 2·3. 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
- 11 る食品健康影響評価. 2015. [食安委_牛 TLTM 評価書_2015]
- 12 2-4. 食品安全委員会. 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
- 13 菌に関する食品健康影響評価. 2017. [食安委_豚 GAM 評価書_2017]
- 14 3. 農林水産省. マクロライド系抗生物質の報告書. 2017. (非公表) [報告書]
- 15 4. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and
- 16 their clinical implications. Clin Infect Dis. 2002;34: 482-92. (参照 M4) [Leclercq_CID_2002]
- 17 5. 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. (参照 M5) [小
- 18 原_日化療会誌_2000]
- 19 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: 294·8. (参照 M6) [明石_日薬理誌_2007]
- 20 7. (欠番)
- 21 7-1. Merck Index, 15th Ed. 2013. [Merck Index]
- 22 7-2. National Center for Biotechnology Information: PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/.
- 23 (accessed 2018-3-13) [PubChem]
- 24 7-3. KEGG DRUG Database. http://www.genome.jp/kegg/drug/. (accessed 2018-3-7) [KEGG]
- 25 7-4. ChemSpider. http://www.chemspider.com/. (accessed 2018-3-13) [ChemSpider]
- 26 8. (欠番)
- 27 9. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp.[動
- 28 薬検_DB]
- 29 10. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索.
- 30 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/. [PMDA_DB]
- 31 11. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 エリスロマイシン. 2013 (参照 M17) [食安委_EM 評価書_2013]
- 32 12. 二宮幾代治. 7.2 エリスロマイシン. 動物の抗生物質. (株)養賢堂. 1987:316-322. [二宮<u></u>動物の抗生物質_1987_EM]
- 33 13. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 タイロシン(第2版). 2016. [食安委_TS 評価書_2016]
- 34 14. 二宮幾代治. 7.1 タイロシン. 動物の抗生物質. (株)養賢堂. 1987:308-316. (参照 M1) [二宮_動物の抗生物質
- 35 _1987_TS]
- 36 15. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ミロサマイシン. 2008. [食安委_MRM 評価書_2008]
- 37 15-1. 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉/編, 動物の感染症(第三版).(株)近代出版.
- 38 2011. [明石_動物の感染症_2011]
- 39 16. 農林水産省. 消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方につい
- 40 て、2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf. [農水省_慎重使用_2013]

- 1 17. 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
- 2 販売高と販売量(2005~2015 年度). http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-
- 3 koukinzai_re.pdf (accessed 201X-X-X) (参照 GAM10) [動薬検年報 2005-2015]
- 4 18. 独立行政法人農林水産消費安全技術センター (FAMIC). 特定添加物検定結果. 2009-2016.
- 5 http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html. [FAMIC_検定数量_2009-2016]
- 6 19. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important
- 7 antimicrobials for human medicine 5th revision 2016. 2017.
- 8 http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/. [WHO_5thCIA_2016]
- 9 20. FAO. Report of the Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. 2007.
- 10 http://www.fao.org/3/a-i0204e.pdf. [FA0_2008]
- 11 21. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with
- 12 regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003. (参照 GAM11) [FDA_
- 13 GFI#152_2003]
- 14 22. 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. (参
- 16 照 GAM14) [EMA_Reflection paper_2011]
- $17 \hspace{0.5cm} \textbf{23}. \hspace{0.5cm} \textbf{Alban L, Nielsen EO, Dahl J. A human health risk assessment for macrolide-resistant } \textbf{\textit{Campylobacter}} \textbf{associated}$
- with the use of macrolides in Danish pig production. Prev Vet Med. 2008;83(2):115-29. [Alban_PVM_2007]
- 19 24. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of
- 20 antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015. (参照 GAM16) [ASTAG_2015]
- 21 40. Walsh C. Antibiotics that block bacterial protein synthesis. In, Antibiotics: actions, origins, resistance. ASM
- 22 Press, Washington, D. C. 2003. p. 51-69. (参照 M28) [Walsh_Antibiotics_2003]
- 23 41. Prescott JF Lincosamides, macrolides and pleuromutilins. In, Prescott JF, Baggot JD, and Walker RD (ed.),
- 24 Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine (3rd ed.). Iowa University Press, Ames, IA. 2000. p. 229-62. (***
- 25 照 M30) [Prescott_Antimicrobial Therapy_2000]
- 26 42. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men.
- 27 Clin Infect Dis. 1998;26:1-12. (参照 M31) [Craig_CID_1998]
- 28 43. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. J Infect Chemother. 1999;5:61-74. (**
- 29 照 M29) [Nakajima_JIC_1999]
- 30 44. Norcia LJL, Silvia AM, and Hayashi SF. Studies in time-kill kinetics of different classes of antibiotics against
- 31 veterinary pathogenic bacteria including Pasturella, Actinobacillus and Escherichia coli. J Antibiot. 1999;52:52-
- 32 60. (参照 M32) [Norcia_J Antibiot_1999]
- 33 45. 稲元民夫、安藤太助、幸田力ら、チルミコシンの各種細菌に対する抗菌活性、東北大学農学部動物微生物科学講座、
- 34 リリー社社内資料. (非公表) (参照 M55) [稲元_リリー社内資料]
- 35 46. Manor EW, Surrey W. Information for the review of Tylan products Part V Microbiology. Lilly Research Centra
- 36 Limited, 1988. (非公表) (参照 M33) [Manor_Lilly RCL_1988]
- 37 47. McGuire JM, Boniece WS, Higgens CE, Hoehn MM, Stark WM, Westhead J, et al. Tylosin, a New Antibiotic: I.
- 38 Microbiological Studies. Antibiot Chemother. 1961; 11(5): 320-7. [McGuire_Antibiot Chemother_1961]
- 39 48. 三楽 (株)、3-0-Acetyl-4"-0-イソバレリルタイロシンの抗菌スペクトラム. (非公表)(参照 M225) [三楽 AIV-TS ス
- 40 ペクトラム]

- 1 49. Ose EE. In vitro antibacterial properties of EL-870, A new semi-synthetic macrolide antibiotic. J.Antibiotics.
- 2 1986;40:190-194. (参照 M3) [Ose_J Antibiotics_1986]
- 3 50. Kamata S, Investigation of antibiotic susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from milk,日本獣医生命
- 4 科学大学, 試験番号 T5CD3JA9915、リリー社社内資料, 2000. (非公表) (参照 M35) [Kamata_リリー社内資料
- 5 2000
- 6 51. Skerman VBD, McGowan V, Sneath, PHA. Approved lists of bacterial names. Int J Syst Evol Microbiol. 1980;
- 7 30: 225-40. [Skerman_IJSEM_1980]
- 8 52. Hirose K, Kobayashi H, Ito N, Kawasaki Y, Zako M, Kotani K, et al. Isolation of Mycoplasma from nasal swabs
- 9 of calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their isolates. J.Vet.Med.Series B.
- 10 2002;50(7):347-51 (参照 M38) [Hirose_JVM_2003]
- 11 53. Uemura R, Sueyoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of four species of *Mycoplasma* isolates
- 12 in 2008 and 2009 from cattle in Japan. J.Vet.Med.Sci. 2010;72(12):1661-3 (参照 M39) [Uemura_JVMS_2010]
- 13 54. Vicca J, Stakenborg T, Maes E, Butaye P. Peeters J, deKruif A, et al. In vitro susceptibilities of Mycoplasma
- 14 hyopneumoniae field isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(11):4470-2 (参照 M41) [Vicca_AAC_2004]
- 15 55. Yamamoto K, Koshimizu K, Ogata M. *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. J Vet
- 16 Med Sci. 1986;48(1):1-5. (参照 M42) [Yamamoto_JVMS_1986]
- 17 56. 高橋洋匡、稲元民夫、山本孝史ら、Mycoplasma hyopneumoniae の薬剤感受性、東北大学農学部動物微生物科学
- 18 講座、リリー社社内資料. (非公表) (参照 M43) [高橋_リリー社内資料]
- 19 57. 中西信夫. 豚の細菌性肺炎に対する EL-870 の治療効果試験 (野外臨床試験)、京都動物検査センター、試験番号
- 20 S0912017、リリー社社内資料, 1993. (非公表) (参照 M40) [中西_リリー社内資料_1993]
- 21 58. Kobayashi H, Sonmez N, Morozumi T, Mitani K, Ito N, Shiono H, et al. In vitro susceptibility of Mycoplasma
- 22 hyosynoviae and M. hyorhinis to antimicrobial agents. J Vet Med Sci. 1996;58(11):1107-11. (参照 M44)
- 23 [Kobayashi_JVMS_1996]
- 24 59. McOrist S, Mackie RA, Lawson GH. Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont intracellularis isolated from
- pigs with proliferative enteropathy. J Clin Microbiol. 1995;33(5) 1314-7. (参照 M45) [McOrist_JCM_1995]
- 26 60. Ohya T, Sueyoshi M. In vitro antimicrobial susceptibility of Brachyspira hyodysenteriae strains isolated in
- 27 Japan from 1985 to 2009. J Vet Med Sci. 2010;72(12):1651-3(参照 M46)[Ohya_ JVMS_2010]
- 28 61. Hannan PCT, Windsor GD, De Jong A, Schmeer N, Stegemann M. Comparative susceptibilities of various
- 29 animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones, Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(9):2037-40. (参照
- 30 M47) [Hannan_AAC_1997]
- 31 62. 武田薬品工業株式会社、3-0-アセチル・4"-0-イソバレリルタイロシンの各種マイコプラズマに対する in vitro 抗菌活
- 32 性. (非公表) (参照 M196) [武田薬品_AIV-TS_1]
- 33 63. 東京大学医学部付属動物実験施設、Mycoplasma hyopneumoniae 野外分離株の薬剤感受性について. (非公表) (参
- 34 照 M198) [東大医動_Mp 感受性]
- 35 64. 東京大学医学部付属動物実験施設、Mycoplasma hyopneumoniae 及び Mycoplasma hyorhinis に対する AIV の抗
- 36 菌活性について. (非公表) (参照 M199) [東大医動_MpMhAIV-TS 感受性]
- 37 65. 武田薬品工業株式会社、AIV-T の Mycoplasma synoviae 野外分離株に対する in vitro 抗菌活性. (非公表) (参照
- 38 M197) [武田薬品_MsAIV-TS]
- 39 66. Stephens CP, Blackwall PJ, Wade LK, Lowe LB. *In-vitro* antibacterial properties of tilmicosin against Australian
- 40 isolates of *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle. Australian Vet J. 1993;70(10):391-2.

- 1 (参照 M49) [Stephens_Australian Vet J_1993]
- 2 67. Aitoken IA. In vitro assessment of the susceptibility of porcine, ovine, bovine and avian bacterial isolates
- 3 tilmicosin and 11 other antimicrobial agents and porcine, bovine and avian Mycoplasma and Ureaplasma
- 4 isolates to tilmicosin and 7 other antimicrobial agents, Institute for Animal Health、試験番号 T5CMIC9601、リ
- 5 リー社社内資料, 1998. (非公表) (参照 M50) [Aitoken_リリー社内資料_1998]
- 6 68. 稲元民夫、菊池克明、飯島宏明ら、近年豚の肺炎病巣部から分離した Pasteurella multicida と Actinobacillus
- 7 pleuropneumoniaeの抗生物質感受性について、東北大学農学部動物微生物科学講座、リリー社社内資料. (非公表)
- 8 (参照 M51) [稲元_リリー社内資料]
- 9 69. 林純子、牛肺炎由来菌に対するチルミコシンその他の薬剤の MIC 測定試験 (一般細菌及びマイコプラズマ)、京都
- 10 動物検査センター、試験番号 NI007019、リリー社社内資料, 2000. (非公表) (参照 M52) [林_リリー社内資料_2000]
- 11 70. 片岡康. 牛肺炎由来 Pasteurella haemolytica の薬剤感受性試験、日本獣医畜産大学獣医微生物学教室、試験番号
- 12 T5CB3JA0102-1、リリー社社内資料, 2001. (非公表) (参照 M53) [片岡_リリー社内資料_2001a]
- 13 71. 片岡康. 牛肺炎由来 Mycoplasma spp.の薬剤感受性試験、日本獣医畜産大学獣医微生物学教室、試験番号
- 14 T5CB3JA0102-2、リリー社社内資料, 2001. (非公表) (参照 M54) [片岡_リリー社内資料_2001b]
- 15 72. Inamoto T, Kikuchi K, Iijima H, Kawashima Y, Nakai Y, Ogimoto K. Antibacterial activity of tilmicosin against
- 16 Pasteurella multocida and Actinobacillus pleuropneumoniae isolated from pneumonic lesions in swine. J Vet
- 17 Med Sci. 1994;56(5):917-21.[Inamoto_JVMS_1994a]
- 18 73. Inamoto T, Takahashi H, Yamamoto K, Nakai Y, Ogimoto K. Antibiotic susceptibility of Mycoplasma
- hyopneumoniae isolated from swine. J Vet Med Sci. 1994;56(2):393-4. [Inamoto_JVMS_1994b]
- 20 74. 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績(動物医薬品検査所)(参照 M72) [動薬検_[VARM_2001-2015]
- 21 75. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-
- 22 lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43: 2823-30. (参照
- 23 GAM33) [Roberts_AAC_1999]
- 24 76. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in Campylobacter:
- emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009:4: 189-200. (参照 GAM35)
- 26 [Luangtongkum_FutureMicrobiol_2009]
- 27 77. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front
- 28 Microbiol. 2011;2:1-8. (参照 GAM36) [Roberts_Front Microbiol_2011]
- 29 78. 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
- 30 価. Jpn J Antibiot. 2004;57:425-37. (参照 GAM37) [井上_Jpn J Antibiot_2004]
- 31 79. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, et al. In vitro microbiological characterization of
- 32 a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. J
- 33 Antibiot (Tokyo). 2004;57:280-8. (参照 GAM38) [Norcia_J Antibiot_2004]
- 34 80. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. Antimicrob Agents
- 35 Chemother. 2001;45: 1-12. (参照 GAM40) [Vester_AAC_2001]
- 36 81. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination of macrolide-
- 37 resistant group A streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50: 2903-11. (参照 GAM42)
- Robinson_AAC_2006
- 39 82. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci.
- 40 Antimicrob Agents Chemother. 2009;53: 343-53. (参照 GAM43) [Varaldo_AAC_2009]

- 1 83. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance elements
- 2 carrying *mef* subclasses other than *met*(A) in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:
- 3 3226-30. (参照 GAM44) [Del Grosso_AAC_2011]
- 4 84. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn 917 in Streptococcus faecalis. J
- 5 Bacteriol. 1980;141: 1366-74. (参照 GAM45) [Tomich_ J Bacteriol_1980]
- 6 85. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in Streptococcus faecalis
- 7 that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid. J Bacteriol. 1981;145: 494-502. (参
- 8 照 GAM46) [Franke_J Bacteriol_1981]
- 9 86. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in Streptococcus faecalis, using transposon
- 10 Tn 917 as an insertional mutagen. J Bacteriol. 1984;158: 777-83. (参照 GAM47) [Ike_J Bacteriol_1984]
- 11 87. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative
- 12 transposon Tn*916*. J Bacteriol. 1988;170:3046-52. (参照 GAM48) [Clewell_J Bacteriol_1988]
- 13 88. 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. J Infect Dis.
- 15 2003;188:1898-908. (参照 GAM49) [Banks_JID_2003]
- 16 89. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of met(A) elements encoding
- efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. J Antimicrob Chemother. 2005;55:445-51.
- 18 (参照 GAM50) [Giovanetti_JAC_2005]
- 19 90. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. Streptococcus pneumoniae transposon
- Tn 1545/Tn 6003 changes to Tn 6002 due to spontaneous excision in circular form of the erm(B)- and aphA3
- 21 containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. Antimicrob Agents Chemother.
- 22 2012;56:5994-7. (参照 GAM51) [Palmieri_AAC_2012]
- 23 90-1. Beauchamp JM, Leveque RM, Dawid S, DiRita VJ. Methylation-dependent DNA discrimination in natural
- transformation of Campylobacter jejuni. Proc Nat Acad Sci. 2017;114(38):E8053-61. [Beauchamp_PNAS_2017]
- 25 90-2. Murray IA, Clark TA, Morgan RD, Boitano M, Anton BP, Luong K, et al. The methylomes of six bacteria. Nucleic
- Acids Research. 2012;40(22):11450-62. [Murray_Nucleic Acids Research_2012]
- 27 91. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene cfr in Gram-positive and
- 28 Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1697-706. (参照 GAM52) [Shen_JAC_2013]
- 29 92. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in Campylobacter species. J Bacteriol. 1990;172:949-955. (参照
- 30 GAM53) [Wang J Bacteriol 1990]
- 31 93. Horrocks SM, Anderson RC, Nisbet DJ, Ricke SC. Incidence and ecology of Campylobacter jejuni and coli in
- 32 animals. Anacrobe. 2009;15:18-25. (参照 GAM54) [Horrocks_Anacrob_2009]
- 33 94. Yao J, Moellering Jr R, Chapter 116. Antibacterial agents, in Manual of Clinical Microbiology 7th ed., M PR, B
- 34 EJ, PMA, TFC, YRH, Eds. 1999, ASM Press: Washington DC. p. 1474-504. (参照 GAM24) [Yao_MCM_1999]
- 35 95. 山口惠三、宮崎修一、岡本博樹、Telithromycin の in vitro 抗菌活性および in vivo 感染防御効果、日本化学療法学会
- 36 誌. 2003;51 S-1:55-65. (参照 M163) [山口_日化療会誌_2003]
- 37 96. 高折修二,福田英臣,赤池昭紀,第55章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬.ストレプトグラミン系抗菌
- 38 薬キヌプリスチン/ダルフォプリスチン配合薬), in グッドマン・ギルマン薬理書 [下], 高折修二、福田英臣、赤池
- 39 昭紀監訳, 第12版, 2013, 廣川書店: 東京. p1986-8. [高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2013c].
- 40 97. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant

- 1 Campylobacter coli isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. J Vet Med Sci.
- 2 2006;68:1109-11. (参照 GAM39) [Harada_JVMS_2006]
- 3 98. Laclercq R. and Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by
- 4 target modification. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1267-72. (参照 M164) [Leclercq_AAC_1991a]
- 5 99. Laclercq R. and Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin
- 6 antibiotics in bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35:1273-6. (参照 M165) [Leclercq_AAC_1991b]
- 7 100. 高折修二,福田英臣,赤池昭紀,第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬. リネゾリド, in グッドマ
- 8 ン・ギルマン薬理書 [下]、高折修二、福田英臣、赤池昭紀監訳、第12版、2013、廣川書店: 東京. p. 1601-3. (参照
- 9 GAM56) [高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2013a]
- 10 101. 高折修二,福田英臣,赤池昭紀,第 55章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬.クロラムフェニコール, in
- 11 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, 第12版, 2013, 廣川書店: 東京. p. 1582-8. (参
- 12 照 GAM57) [高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2013b]
- 13 102. Simjee S, White DG, Wagner DD, et al. Identification of vat(E) in Enterococcus faecalis isolates from retail
- poultry and its transferability to *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3823-8. (参照
- 15 M115) [Simjee_AAC_2002]
- 16 102-1. Hammerum AM, Flannagan SE, Clewell DB, Jensen LB. Indication of transposition of a mobile DNA element
- 17 containing the vat(D) and erm(B) genes in Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother.
- 18 2001;45:3223-5. (参照 VGM52) [Hammerum_AAC_2001]
- 19 102-2. Bozdogan B, Leclercq R. Plasmid-Mediated Coresistance to Streptogramins and Vancomycin in *Enterococcus*
- faecium HM1032. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Aug; 43(8): 2097–2098. [Bozdogan_AAC_1999]
- 21 102-3. Jensen LB, Hammerum AM, Aarestrup FM. Linkage of vat(E) and erm(B) in streptogamin-resistant
- 22 Enterococcus faecium isolates from Europe. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:2231-2. (参照
- 23 VGM65) [Jensen_AAC_2000]
- 24 103. Jones RN, Deshpande LM. Are Enterococcus faecalis strains with vat(E) in poultry a reservoir for human
- 25 streptogramin resistance? vat(E) occurrence in human enterococcal bloodstream infection in North America
- 26 (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2002). Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:360-1. (参照
- 27 M113) [Jones_AAC_2004]
- 28 104. Hayes JR, Wagner DD, English LL, et al. Distribution of streptogramin resistance determinants among
- 29 Enterococcus faecium from a poultry production environment of the USA. J Antimicrob Chemother.
- 30 2005;55:123-6. (参照 M117) [Hayes_JAC_2005]
- 31 105. Kojima A, Morioka A, Kijima M, et al. Classification and antimicrobial susceptibilities of Enterococcus species
- 32 isolated from apparently healthy food-producing animals in Japan. Zoonosis Pulblic Health. 2010;57:137-41. (参
- 33 照 M88) [Kojima_Zoonosis Pulblic Health_2010]
- 34 106. 平成 15 年度飼料生産安定向上対策推進事業(飼料安全性向上緊急対策事業)報告書. 科学飼料協会. 2004 年 3 月.
- 35 (参照 M118) [飼料事業_2004]
- 36 107. 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.
- 37 2006. (参照 GAM59) [食安委_抗菌性物質重要度ランク_2006]
- 38 108. 日本感染症学会/日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドラインー呼吸器感染症ー. 日本化学療法学会雑誌.
- 39 2014;62(1):1-109. (参照 GAM62) [JAID/JSC_感染症治療 GL_呼吸器_2014]
- 40 109. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン 2015. 一腸管感染症一. 日本化学療法学会雑誌.

- 1 2016;64: 31-65. (参照 GAM63) [JAID/JSC_感染症治療 GL_腸管_2016]
- 2 110. 厚生労働省.食中毒統計.食中毒発生状況(2006~2015年).
- 3 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/04.html (accessed 201X-X-
- 4 X). (参照 GAM64) [厚労省_食中毒統_2006-2017]
- 5 111. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 (2004~2014年). http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-
- 6 iasr-table-b-pm.html (accessed 201X-X-X). (参照 GAM65) [感染研_IASR_2004-2014]
- 7 112. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報(2015 年 8 月~2017 年 1 月). http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/511-
- 8 surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html (accessed 201X-X-X) (参照 GAM66) [感染研_IASR_ 2015-2017]
- 9 113. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 感染症の話. カンピロバクター感染症. 感染症週報. 2005;7(19):11-3. (参
- 10 照 GAM67) [感染研_IDWR_2005]
- 11 114. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human
- 12 health hazard? Foodborne Pathog Dis. 2010; 7:1137-46. (参照 VGM78) [Hammerum_Foodborne Pathog Dis_2010]
- 13 115. Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, et al. VanA-type enterococci from humans, animals, and food: species
- distribution, population structure, Tn 1546 typing and location, and virulence determinants. Appl Environ
- 15 Microbiol. 2007; 73:3307-19. (参照 VGM79) [Biavasco_AEM_2007]
- 16 116. 山口高広,吉田勇,伊藤喜久,橘峰司,高橋長一郎,賀来満夫他. 各種抗菌薬に対する 2006 年臨床分離好気性グ
- 17 ラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2010;63(6):431-56. (参照 VGM80) [山口
- Jpn J Antibiot_2010]
- 19 117. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and
- 20 colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693-703. (参照 VGM82) [Loo_N Engl J Med_2011]
- 21 118. Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, Rousseau J. Detection and characterization of Clostridium difficile in retail
- 22 chicken. Lett Appl Microbiol. 2010;50:362-5. (参照 VGM83) [Weese_Lett Appl Microbiol_2010]
- 23 119. Songer JG. Clostridium difficile in retail meat products, USA, 2007. Emerg Infect Dis. 2009;15:819-21. (参照
- VGM84) [Songer_EID_2009]
- 25 120. Harvey RB, Norman KN, Andrews K, et al. Clostridium difficile in poultry and poultry meat. Foodborne Pathog
- 26 Dis. 2011;144:433-9. (参照 VGM85) [Harvey_Foodborne Pathog Dis_2011]
- 27 121. Zidaric V, Zemlijic M, Janezic S, Kocuvan A, Rupnik M. High diversity of Clostridium difficile genotypes isolated
- 28 from a single poultry farm producing replacement laying hens. Anaerobe. 2008:14(6);325-7. (参照 VGM86)
- 29 [Zidaric_Anaerobe_2008]
- 30 122. Rodriguez-Palacios A, Borgmann S, Kline TR, LeJeune JT. Clostridium difficile in foods and animals: history
- 31 and measures to reduce exposure. Anim Health Res Rev. 2013:14;11-29. (参照 VGM87) [Rodriguez-
- 32 Palacios_Anim Health Res Rev_2013]
- 33 123. Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T, et al. Genetic relatedness between Japanese and
- 34 European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health.
- 35 Front Microbiol. 2014:5:513. (参照 VGM88) [Usui_Front Microbiol_2014]
- 36 124. Asai T, Usui M, Hiki M, Kawanishi M, Nagai H, Sasaki Y. *Clostridium difficile* isolated from the fecal contents
- 37 of swine in Japan. J Vet Med Sci. 2013;75(4):539-41. (参照 VGM89) [Asai_JVMS_2013]
- 38 125. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. XVI 腸管感染症 A 成人の細菌性腸炎, in JAID/JSC 感染
- 39 症治療ガイド 2014. ライフサイエンス出版, 東京, 2015:274-7. [JAID/JSC_治療ガイド 2014]
- 40 126. 鹿江雅光ほか編. 最新家畜微生物学(訂正版). 朝倉書店, 東京, 1998. [鹿江_家畜微生物学_1998]

- 1 127. 見上彪監修. 獣医微生物学第 2 版. 文英堂, 東京, 2003. [見上_獣医微生物学_2003]
- 2
- 3 128. Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang Y-J, Zhang Q. Macrolide usage on emergence of erythromycin-resistant
- 4 Campylobacter isolates in chickens. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(5):1678-86. (参照 GAM90)
- 5 [Lin AAC 2007]
- 6 129. Ladely SR, Harrison MA, Fedorka-Cray PJ, Berrang ME, Englen MD, Meinersmann RJ. Development of
- 7 macrolide-resistant Campylobacter in broilers administered subtherapeutic or therapeutic concentrations of
- 8 tylosin, J Food Protect. 2007;70(8):1945-51. [Ladely_JFoodProt_2007]
- 9 135. Jensen L, Aarestrup F. Macrolide resistance in Campylobacter coli of animal origin in Denmark. Antimicrob
- 10 Agents Chemother. 2001;45: 371-2. (参照 GAM70) [Jensen_AAC_2001]
- 136. Yan W, Taylor D. Characterization of erythromycin resistance in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli.
- 12 Antimicrob Agents Chemother. 1991;35: 1989-96. (参照 GAM71) [Yan_AAC_1991]
- 137. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying dfr1 with 90-bp repeat sequences located on the chromosome
- 14 of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2000;6: 91-8. (参照 GAM72)
- 15 [Gibreel_MDR_2000]
- 16 138. 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. Int J Antimicrob Agents. 2001;18: 359-64. (参照
- 18 GAM73) [Niwa_IntJAntimicrobAgents_2001]
- 19 139. Vacher S, Ménard A, Bernard E, Mégraud F. PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis for
- 20 Detection of Point Mutations Associated with Macrolide Resistance in Campylobacter spp. Antimicrob Agents
- 21 Chemother. 2003;47: 1125-8. (参照 GAM74) [Vacher_AAC_2003]
- 22 140. Gibreel A, Kos V, Keelan M, Trieber C, Levesque S, Michaud S, et al. Macrolide resistance in Campylobacter
- 23 *jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. Antimicrob
- 24 Agents Chemother. 2005;49: 2753-9. (参照 GAM75) [Gibreel_AAC_2005]
- 25 141. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli. J Antimicrob
- 26 Chemother. 2006;58:243-55. (参照 GAM76) [Gibreel_AAC_2006]
- 27 142. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of Campylobacter coli isolates from
- 28 swine. Int J Food Microbiol. 2008;128: 325-8. (参照 GAM77) [Ekkapobyotin_IntJFoodMicrobiol_2008]
- 29 143. Luangtongkum T, Shen Z, Seng VW, Sahin O, Jeon B, Liu P, et al. Impaired fitness and transmission of
- 30 macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:1300-8.
- 31 [Luangtongkum_AAC_2012]
- 32 144. Hao H, Yuan Z, Shen Z, Han J, Sahin O, Liu P, et al. Mutational and transcriptomic changes involved in the
- development of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1369-78.
- 34 [Hao_AAC_2013]
- 35 145. Bolinger H, Kathariou S. The Current state of macrolide resistance in *Campylobacter* spp: Trends and impacts
- of resistance mechanisms. Appl Environ Microbiol. 2017;83(12):e00416-17. [Bolinger_AEM_2017]
- 37 146. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, et al. Report of ribosomal RNA methylase gene erm(B) in
- 38 multidrug-resistant Campylobacter coli. J Antimicrob Chemother. 2014;69: 964-8. (参照 GAM81) [Qin_JAC_2014]
- 39 147. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J, et al. Emergence of multidrug-resistant Campylobacter
- species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58: 5405-12.

- 1 (参照 GAM80) [Wang_AAC_2014]
- 2 148. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Quesada A, Palomo G, Domínguez L, Porrero C. Description of an erm(B)-
- 3 carrying Campylobacter coli isolate in Europe. J Antimicrob Chemother. 2016;71:841-7. (参照 GAM82) [Florez-
- 4 Cuadrado_JAC_2016]
- 5 149. Zhou J, Zhang M, Yang W, Fang Y, Wang G, Hou F. A seventeen-year observation of the antimicrobial
- 6 susceptibility of clinical Campylobacter jejuni and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates
- 7 in Beijing, China. Int J Infect Dis. 2016;42:28-33. [Zhou_IJID_2016]
- 8 150. Deng F, Shen J, Zhang M, Wu C, Zhang Q, Wang Y. Constitutive and inducible expression of the rRNA methylase
- 9 gene erm(B) in Campylobacter. Antimicrob Agents Chemother. 2105:59:6661-4. (参照 GAM130) [Deng_AAC_2015]
- 150-1. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Meric G, Quesada A, Porrero MC, Pascoe B, et al. Genome Comparison of
- 11 Erythromycin Resistant Campylobacter from Turkeys Identifies Hosts and Pathways for Horizontal Spread of
- 12 erm(B) Genes. Front Microbiol. 2017;8:2240. [Florez-Cuadorad_FM_2017]
- 13 151. Chen JC, Tagg KA, Joung YJ, Bennett C, Watkins LF, Eikmeier D, et al. Report of erm (B)+ Campylobacter
- jejuni in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(6):e02615-17. [Chen_AAC_2018]
- 15 152. 川西路子, 小池良治, 比企基高, 佐々木貴正, 浅井鉄夫, 黒田誠, et al. 平成 26 年度食品安全確保推進研究事業. 食
- 16 品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対応に関する研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 家畜由
- 17 来薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究(平成 27(2015)年 3 月). http://mhlw-
- 18 grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201426008A (accessed 2017-3-10). (参照 GAM83) [川西
- 19 _H26 食安事業_2015]
- 20 153. Lin J, Overbye M, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in Campylobacter jejuni.
- 21 Antimicrob Agents Chemother. 2002;46: 2124-31. (参照 GAM84) [Lin_AAC_2002]
- 22 154. Mamelli L. A phenylalanine–arginine β-naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic
- 23 and acquired resistance of Campylobacter to macrolides. Int J Antimicrob Agents. 2003;22: 237-41. (参照 GAM86)
- 24 [Mamelli_IJAA_2003]
- 25 155. Guo B, Lin J, Reynolds DL, Zhang Q. Contribution of the multidrug efflux transporter CmeABC to antibiotic
- 26 resistance in different Campylobacter species. Foodborne Pathog Dis. 2010;7:77-83. [Guo_Foodborne Pathog
- 27 Dis_2010]
- 28 156. Pumbwe L, Piddock L. Identification and molecular characterisation of CmeB, a Campylobacter jejuni
- 29 multidrug efflux pump. FEMS Microbiol Lett. 2002;206: 185-9. (参照 GAM85) [Pumbwe_FEMS ML_2002]
- 30 157. Lin J, Akiba M, Sahin O, Zhang Q. CmeR functions as a transcriptional repressor for the multidrug efflux pump
- 31 CmeABC in Campylobacter jejuni. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1067-75. [Lin_2005_AAC]
- 32 158. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in
- Campylobacter jejuni identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an in
- 34 vitro-selected multidrug-resistant mutant. FEMS Microbiol Lett. 2007;267: 89-94. (参照 GAM88)
- 35 [Cagliero_FEMSML_2007]
- 36 159. Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G, et al. Emergence of a Potent Multidrug Efflux Pump Variant
- That Enhances Campylobacter Resistance to Multiple Antibiotics. mBio. 2016;7:e01543-16.[Yao_2016_mBio]
- 38 160. Mamelli L, Prouzet-Mauleon V, Pages JM, Megraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in
- 39 Campylobacter: role of efflux pumps and target mutations. J Antimicrob Chemother. 2005;56:491-7.
- 40 [Mamelli_2005_JAC]

- 1 162. Cagliero C, Mouline C, Payot S, Cloeckaert A. Involvement of the CmeABC efflux pump in the macrolide
- 2 resistance of Campylobacter coli. J Antimicrob Chemother. 2005;56:948-50. [Cagliero_2005_JAC]
- 3 163. Cagliero C, Mouline C, Cloeckaert A, Payot S. Synergy between efflux pump CmeABC and modifications in
- 4 ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in Campylobacter jejuni and Campylobacter
- 5 coli. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(11):3893-6. [Cagliero_2006_AAC]
- 6 164. Caldwell DB, Wang Y., Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in
- 7 Campylobacter jejuni. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3947–54. [Caldwell_2008_AAC]
- 8 165. Fouts DE, Mongodin EF, Mandrell RE, Miller WG, Rasko DA, Ravel J, et al. Major structural differences and
- 9 novel potential virulence mechanisms from the genomes of multiple Campylobacter species. PLoS Biol.
- 10 2005;3:e15. [Fouts_Plos Biol_2005]
- 16. Parkhill J, Wren BW, Mungall K, Ketley JM, Churcher C, Basham D, et al. The genome sequence of the food-
- borne pathogen Campylobacter jejuni reveals hypervariable sequences. Nature. 2000;403(6770):665.
- 13 [Parkhill_Nature_2000]
- 14 167. Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant Campylobacter and Salmonella.
- Microb Infect. 2006;8:1972-8. [Zhang_Microb Infect_2006]
- 16 168. Kim J-S, Carver D, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in
- 17 Campylobacter coli strains from turkeys and swine. Appl Environ Microbiol. 2006;72: 1316-21. (参照 GAM94)
- 18 [Kim_AEM_2006]
- 19 170. Ansary A, Radu S. Conjugal transfer of antibiotic resistances and plasmids from Campylobacter jejuni clinical
- 20 isolates. FEMS Microbiol Lett. 1992;91:125-8. [Ansary _FEMS Microb Lett_1992]
- 21 171. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, O'Halloran F, et al. Integronlike structures in Campylobacter
- 22 spp. of human and animal origin. Emerg Infect Dis. 2000;6: 50-5. (参照 GAM92) [Lucey_EID_2001]
- 23 172. Han F, Pu S, Wang F, Meng J, Ge B. Fitness cost of macrolide resistance in Campylobacter jejuni. Int J
- 24 Antimicrob Agents. 2009;34:462-6. [Han_IJAA_2009]
- 25 173. Hao, H., M. Dai, Y. Wang, D. Peng, Z. Liu, and Z. Yuan. 2009. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level
- 26 macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. Microb. Drug Resist. **15**:239–244. (参照TUL111)
- 27 [Hao_MDR_2009]
- 28 174. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Haihong H, Yuan Z. Impact of erythromycin resistance on the virulence properties
- and fitness of Campylobacter jejuni. Microb Pathog. 2011;50:336-42. [Almofti_MP_2011]
- 30 175. Zeitouni S, Collin O, Andraud M, Ermel G, Kempf I. Fitness of macrolide resistant Campylobacter coli and
- 31 Campylobacter jejuni. Microb Drug Resist. 2012;18(2):101-8. (参照 GAM126) [Zeitouni_MDR_2012]
- 32 176. Wang Y, Dong Y, Deng F, Liu D, Yao H, Zhang Q, et al. Species shift and multidrug resistance of Campylobacter
- from chicken and swine, China, 2008-14. J Antimicrob Chemother. 2016;71:666-9. [Wang_JAC_2016]
- 34 177. Chee-Sanford, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin Y-F, Yannarell AC, et al. Fate and transport of antibiotic
- 35 residues and anitibiotic resistance genes following land application of manure waste. J Environ Qual.
- 36 2009;38:1086-108. (参照 GAM108) [Chee-Sanford_JEnvironQual_2009]
- 37 178. Hvistendahl M. China takes aim at rampant antibiotic resistance. Science. 2012;336: 795. (参照 GAM109)
- 38 [Hvisteindahl_Science_2012]
- 39 179. Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X., Stedtfeld RD, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance
- 40 genes in Chinese swine farms. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(9):3435·40. (参照 GAM110)

- 1 [Zhu_PNASUSA_2013]
- 2 180. Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347: 704. (参照 GAM111)
- 3 [Larson_Science_2015]
- 4 181. 農 林 水 産 省 . 平 成 28 年 度 食 料 需 給 表 . https://www.e-stat.go.jp/stat-
- 5 search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544. (accessed 2018-05-01) (参照 TC166) [農水省_食料需
- 6 給表_2016]
- 7 182. Snelling W, Matsuda M, Moore J, Dooley J. Campylobacter jejuni. Lett Appl Microbiol. 2005;41: 297-302. (参
- 8 照 GAM119) [Snelling_LettApplMicrobiol_2005]
- 9 183. 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル〜鶏肉を主とする畜
- 10 産物中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリ~. 2006 年 10 月. (参照 FQ 鶏 106) [食安委_カンピロ評価書_2009]
- 11 184. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005; 51: 45-52. (参照 GAM114) [三澤_モダンメディア
- 12 _2005]
- 13 <u>184-1. Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, et al. Campylobacter jejuni loss of</u>
- 14 <u>culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. Int J Food Microbiol. 2006; 107:</u>
- 15 83-91. [Baffone_IJFM_2006]
- 16 184-2. 三澤尚明. カンピロバクターとヒトとの戦い一人類は多様な生存戦略を持つカンピロバクターを防除できるのか?
- 17 <u>一. 日本食品微生物学会雑誌. 2014;31(3):144-7. [三澤_日食微誌_2014]</u>
- 18 185. 品川邦汎, 重茂克彦, 斎藤志保子. 凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピロバクターとサルモネラの
- 19 菌数の変動. 平成 15 年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書. 2004. (参照 FQ 鶏 104) [品川_H15 農水省事
- 20 業 2004]
- 21 186. Fu Q, Liu D, Wang Y, Li X, Wang L, Yu F, et al. Metabolomic profiling of Campylobacter jejuni with resistance
- gene ermB by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and
- tandem quadrupole mass spectrometry. J Chromatography B. 2018;1079:62-8. [Fu_J Chromatography B_2018]
- 24 187. Altekruse S, Stern N, Fields P, Swerdlow D. Campylobacter jejuni an emerging foodborne pathogen. Emerg
- 25 Infect Dis. 1999;5:28-35. (参照 GAM117) [Altekruse_EID_1999]
- 26 188. 伊藤 武. カンピロバクター食中毒.-現状と対策-. 月刊フードケミカル. 2000;6: 27-32. (参照 GAM121) [伊藤_
- **27** フードケミカル_2000]
- 28 189. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 感染症の話. カンピロバクター感染症. 2005;7(19):11-3.
- 29 http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2005/idwr2005-19.pdf (accessed 2016-11-22). (参照 GAM67) [感染研
- 30 2005 IDWR
- 31 190. Lake R, Hudson A, Cressey P, Gilbert S. Risk Profile: Campylobacter jejuni/coli in poultry (whole and pieces).
- 32 2003. (参照 GAM122) [Lake_2007]
- 33 191. Nicholson F, Groves S, Chambers B. Pathogen survival during livestock manure storage and following land
- 34 application. Bioresour Technol. 2005;96: 135-43. (参照 GAM123) [Nicholson_BioresTech_2005]
- 35 192. Food Safety Authority of Ireland. Control of Campylobacter species in the food chain. 2002. (参照 GAM118)
- 36 [FSAI_2002]
- 37 193. Stern N, Kazmi S, Chapter 3 Campylobacter jejuni. Foodborne Bacterial Pathogens, ed. Doyle MP. 1989, New
- 38 York: Marcel Dekker Inc. 71-110. (参照 GAM115) [Stern_1989]
- 39 194. FDA. Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. 2nd ed. Campylobacter jejuni.
- 40 2012. (参照 GAM116) [FDA_BBB_2012]

- 1 195. Balamurugan S, Nattress F, Baker L, Dilts B. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum
- 2 packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival.
- 3 Food Microbiol. 2011;28: 1003-10. (参照 GAM120) [Balamurugan_FoodMicrobiol_2011]
- 4 196. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of Campylobacter fetus subsp. jejuni on meat and in cooked foods.
- 5 Applied and Environmental Microbiology. 1982;44:259-263. (参照 TUL129) [Gill_AEM_1982]
- 6 197. Hänninen M-L, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of
- 7 Campylobacter jejuni on beef. Journal of Applied Bacteriology. 1984;57:89-94. (参照 TUL130)
- 8 [Haenninen_JAB_1984]
- 9 198. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of Campylobacter jejuni on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef
- 10 cuts stored at -1.5 ℃. Food Control. 2001:12:553-557. (参照 TUL131) [Dykes_FoodCont_2001]
- 11 199. Varnam AH, Evan MG著. 丸山務, 熊谷進監訳. カラーグラフィック 図説食品汚染病原微生物 -健康危害と予防
- 12 のための衛生管理・. 廣川書店. 2003. (参照TC171) [Varnam_食品汚染病原_2003]
- 13 200. 伊藤武, 斉藤香彦, 柳川義勢, 甲斐明美, 高橋正樹, 稲葉美佐子, et al. 1979 年~1981 年間に東京都内で発生した
- 14 *Campylobacter jejuni* による 15 事例の集団下痢症に関する調査. 感染症学雑誌. 1983;57(7):576-86. [伊藤_感染症
- 15 学雑誌_1983]
- 16 201. Engberg J, Aarestrup F, Taylor D, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in
- 17 Campylobacter jejuni and C. coli: Resistance mechanisms and trends in human isolates. Emerg Infect Dis.
- 18 2001;7: 24-34. (参照 GAM93) [Engberg_EID_2001]
- 19 202. 農林水産省. 家畜の生産段階における飼養衛生管理の向上について(農場HACCP等).
- 20 http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html. (accessed 2018-5-7) (参照CL138)
- 21 [農水省_農場HACCP等]
- 22 203. 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
- 23 令の公布等について(平成26年5月12日付け食安発0512第3号). (参照GAM131) [厚労省_と畜場法省令改正]
- 24 204. 厚生労働省. 生食用食肉 (牛肉) の規格基準設定に関する Q&A について. 2011. (参照 CL140) [厚労省 牛肉]
- 25 205. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について. 2012. (参照 CL141) 「厚労省 牛肝臓]
- 26 206. 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日付け食安発0602第1
- 27 号).厚生労働省. 豚の食肉の基準に関する Q&A について. 2015. (参照 GAM132) [厚労省_豚肉]
- 28 207. Mead GC, Hudson WR, Hinton MH. Effect of changes in processing to improve hygiene control on contamination
- of poultry carcasses with campylobacter. Epidemiol Infect. 1995; 115:495-500. (参照 FQ 鶏 121)
- 30 [Mead_EpidemiolInfect_1995]
- 31 208. 三澤尚明. 食鳥処理場におけるカンピロバクター制御法の現状と課題. 日本獣医師会雑誌. 2012;65:617-623. (参照
- 32 FQ 鶏 122) [三澤_日獣会誌_2002]
- 33 209. Newell DG, Fearnley C. Sources of Campylobacter colonization in broiler chickens. Applied and environmental
- 34 microbiology. 2003 Aug 1;69(8):4343-51. [Newell_AEM_2003]
- 35 210. 森重正幸, 金城俊夫, 源宣之. Campylobacter jejuni の鶏卵汚染の可能性について. 食品と微生物. 1984;1(2):114·8.
- 36 [森重_食品と微生物_1984]
- 37 211. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of Salmonella and Campylobacter in beef cattle from transport to
- 38 slaughter, Journal of Food Protection. 2002;65:1687-1693. (参照 TUL139) [Beach_JFoodProtect_2002]
- 39 212. Grau FH. Campylobacter jejuni and Campylobacter hyointestinalis in the intestinal tract and on the carcasses
- 40 of calves and cattle. Journal of Food Protection. 1988;51:857-861. (参照 TUL140) [Grau_JFoodProtect_1988]

- 1 213. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD. *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle:
 2 a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. The Journal of Veterinary
- 3 Medicine, Series B. 2004;51:28-33. (参照 TUL141) [Minihan_JVetMed_2004]
- 4 214. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk
- 5 packed beef. Journal of Food Protection. 1998;61:437-443. (参照 TUL 142) [Vanderlinde_JFoodProtect_1998]
- 4 215. 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染状況及びヒ
 7 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: 52-6. (参照 GAM133) [熱田_2009]
- 8 218. 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会平成 25 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌 の出現実態調査報告書. 2014. (参照 GAM144) [H25 食品安全確保総合調査]
- 10 219. Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of Salmonella and
 11 Campylobacter in meats in response to the sample size and the infection level of each species. Int J Food
 12 Microbiol. 1990;13:41-6. (参照 TUL143) [Tokumaru Int. J Food Microbiol. 1990]
- 220. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with Campylobacter jejuni in Saitama, Japan. International

 Journal of Food Microbiology. 1999;47:211-219. (参照 TUL144) [Ono_ Int J Food Microbiol_1999_電子ファイ

 北夫入手]
- 16
 221. 森田幸雄,壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販ひき肉における Arcobacter,

 17
 Campylobacter, Salmonella の分布状況。日飲会誌、2004;57:393-397。(参照 TUL145)「森田 日飲会誌 2004]
- 18 222. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査(平成 18 \sim 2927 年). http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/01.html (accessed 2016-11-20 (参照 GAM134) [厚労省_汚染実態調査 2008-2017]
- 21 223. 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会平 18 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の
 22 出現実態調査報告書. 2006. [H18 食品安全確保総合調査]