

(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】

- P6～13の食品健康影響評価等とP71～80の影響評価に関する知見を新たに追記しました。
- 従来の評価書では、最後に記載していた食品健康影響評価等を冒頭に移動し、評価に関する知見は<別添>の形にしました。
- 前回の7/12WGで御審議済みの部分は、赤字で見消し修正しました。
- 事前送付した評価書案からの修正は、新規作成部分では赤字見消し、御審議済み部分では黄色ハイライトで表示しています。
- 今回の論点や、各専門委員に御確認をお願いしたい事項はボックスで事務局コメントを記載しています。
- 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。
- 評価に直接必要ではないと考えられる参考情報は、別紙参考の形で評価書案の後ろに添付予定です。

2018年9月

食品安全委員会  
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿 .....	4
○食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿 .....	4
○要 約.....	5
I. 評価要請の経緯（＜別添＞[I.]参照） .....	6
II. ハザードの特定（＜別添＞[II.]参照） .....	6
1. 動物用抗菌性物質に関する情報.....	6
2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報 .....	6
3. 関連するヒト用抗菌性物質の概要 .....	7
III. 発生評価（＜別添＞[III.]参照） .....	7
1. ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等） .....	7
2. ハザードを含む当該細菌の感受性分布 .....	8
3. 発生評価に係るその他の要因（薬物動態、使用方法、使用量等） .....	8
4. 発生評価の結果 .....	8
IV. 暴露評価（＜別添＞[IV.]参照） .....	9
1. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等） .....	9
2. ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況 .....	9
3. 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等） .....	9
4. 暴露評価の結果 .....	10
V. 影響評価（＜別添＞[V.]参照） .....	10
1. ハザードとなり得る細菌に起因する感染症治療における評価対象薬剤の重要度 .....	10
2. 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等） .....	10
3. 影響評価に係るその他の要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況 等） .....	11
4. 影響評価の結果 .....	11
VI. リスクの推定.....	11
VII. その他の考察.....	13
＜別添＞	
I. 評価の経緯及び範囲等 .....	15
1. はじめに.....	15

2. 経緯.....	15
(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)>.....	15
(2) 評価の範囲.....	15
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	16
II. ハザードの特定に関する知見.....	17
1. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等.....	17
(1) 名称、化学構造等.....	17
(2) 有効成分の系統.....	20
(3) 使用方法、規制等.....	22
(4) 使用状況.....	25
2. マクロライドの海外における評価状況等.....	26
(1) 国際機関.....	26
(2) 米国.....	27
(3) 欧州.....	27
(4) 豪州.....	28
3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態.....	28
4. 抗菌活性.....	29
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	29
(2) 抗菌スペクトル.....	29
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布.....	31
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布.....	35
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.....	38
(1) マクロライドに対する耐性の基本的機序.....	38
(2) 耐性遺伝子及び交差耐性.....	39
(3) 耐性遺伝子の伝達.....	41
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.....	42
(1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性<別紙参考 6>.....	42
(2) 他の系統の抗生物質との共耐性.....	44
(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.....	44
7. ハザードの特定に係る検討.....	45
(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感染症.....	45
(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.....	46
(3) その他のヒトの感染症.....	47
8. ハザードの特定.....	47
III. 発生評価に関する知見.....	49
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>.....	49
(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	49

(2) マクロライドの使用による耐性の出現 .....	50
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.....	51
(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.....	51
(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 .....	54
(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	55
(4) 多剤耐性等.....	56
(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.....	57
(6) 使用量.....	58
IV. 暴露評価に関する知見 .....	59
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量.....	59
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.....	60
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性.....	60
(2) 生体外における生存能力及び分布状況 .....	60
3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	62
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.....	64
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 >.....	64
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.....	65
(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.....	65
(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<別紙参考 9> <b>7/12WG 豊福専門委員指摘</b> .....	66
V. 影響評価に関する知見 .....	71
1. ハザードとなり得る細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病.....	71
(1) 発生原因及び発生状況.....	71
(2) 重篤度.....	74
2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況 .....	77
(1) <b>カンピロバクター・レファレンスセンターにおける調査</b> .....	77
(2) <b>その他の報告</b> .....	78
3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療.....	79
(1) 治療方針及び第一選択薬 .....	79
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響.....	79
<別紙 検査値等略称>【整理中】 .....	81
<参照>.....	82

### <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
<u>2018年</u>	<u>9月</u>	<u>3日</u>	<u>第17回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>

### <食品安全委員会委員名簿>

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(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	吉田 緑
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

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

池 康嘉

### <第17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

## 要 約

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使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき、評価を実施した。

[以下調査会終了後適宜作成]

## 1 I. 評価要請の経緯（＜別添＞[I.]参照）

2 2003年12月8日に、農林水産省から、飼料添加物として指定されている抗菌性物質が  
3 飼料に添加され家畜等に給与された場合及び飼料添加物として指定されている抗菌性物質  
4 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動物用医薬品として家畜等  
5 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た。

6 この評価要請に含まれ、現時点で家畜（牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂）に使用可能なマクロ  
7 ライド系抗生物質（以下「マクロライド」という。）は、飼料添加物としてタイロシン、動  
8 物用医薬品としてエリスロマイシン、タイロシン、チルバロシン（旧名：酢酸イソ吉草酸  
9 タイロシン）、チルミコシン及びミロサマイシンの5成分である。

10 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、これらの評価対象マクロラ  
11 イドに関して、「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康影  
12 響に関する評価指針」（平成16年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」とい  
13 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性菌が  
14 食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用  
15 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、評価を  
16 行った。（参照1）[\[食安委\\_評価指針\\_2004\]](#)

17

## 18 II. ハザードの特定（＜別添＞[II.]参照）

19 ハザードとして特定される細菌は、評価対象マクロライドを家畜に使用することにより  
20 選択され、家畜由来の畜産食品を介してヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症し  
21 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。

### 22 1. 動物用抗菌性物質に関する情報

23 評価対象抗生物質は14員環（エリスロマイシン）及び16員環マクロライド（タイロシ  
24 ン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシン）である。対象動物及び使用方法は  
25 牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂用の動物用医薬品及び豚用の飼料添加物である。2005年以降、馬  
26 用の動物用医薬品の販売実績はない。

27 マクロライドは細菌リボソームの23S rRNAに結合しタンパク質合成を阻害すること  
28 により静菌作用を示す。グラム陽性菌、マイコプラズマ属及び一部のグラム陰性菌に対し  
29 て有効である。

30 マクロライドを有効成分とする動物用医薬品は、牛では肺炎、乳房炎等、豚では肺炎、  
31 下痢症等、鶏では呼吸器病等の起因菌に対して使用される。

32 家畜にマクロライドを使用した場合に選択圧を受けるのは、承認剤の有効菌種や家畜  
33 に常在している腸内細菌のうち本来感受性を示す菌種等が考えられる。牛、豚及び鶏は、  
34 薬剤感受性に関する指標細菌の腸球菌及び大腸菌を腸内細菌叢として保菌しており、また、  
35 サルモネラ及びカンピロバクターも保菌していることがある。このうち、大腸菌及びサル  
36 モネラは評価対象マクロライドに対して自然耐性である。

### 37 2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

38 グラム陽性菌においては、23S rRNAをメチル化する *erm* 遺伝子や排出ポンプ *mef* 遺  
39 伝子がトランスポゾン等の細菌に特異的な遺伝子伝達機構により伝達されることが知ら  
40 れているが、指標細菌の動物由来腸球菌がヒトの腸内細菌叢の他の菌属へ耐性因子を伝達

1 する可能性は比較的低いと考えられる。グラム陰性菌では、カンピロバクターの自然形質  
2 転換なども知られている。

### 3. 関連するヒト用抗菌性物質の概要

4 14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライドは一定の交差耐性を示すほか、マクロライド  
5 の結合部位が重複するリンコマイシン及びストレプトグラミン B についても交差耐性  
6 (MLS<sub>B</sub>耐性)が生じる。

7 国内のヒト医療において、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  
8 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  
9 等の治療に用いられ、腸球菌感染症の治療には用いられていない。交差耐性を生じるリン  
10 コマイシン系抗生物質は、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、赤痢  
11 菌、マイコプラズマによる感染症、ストレプトグラミン A+B 合剤は VRE による各種感  
12 染症の治療に用いられるが、MLS<sub>B</sub>耐性菌はストレプトグラミン A+B 合剤に対して感受  
13 性を失わない。

14 ヒト医療においてマクロライド又はマクロライドと交差耐性を示す抗生物質が第一選  
15 択薬又は推奨薬とされている腸管感染症のうち、牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介した感  
16 染・発症を考慮すべき感染症はカンピロバクター感染症である。

18 以上から、評価対象マクロライドを家畜に使用することにより選択され、食品を介して  
19 ヒトに伝播し、ヒト医療に悪影響を与える可能性がある感染症の起因菌として、牛、豚及  
20 び鶏に対して 14 員環及び 16 員環マクロライドを使用した結果として選択されるマクロラ  
21 イド耐性カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) を特定した。

22 対象動物のうち、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  
23 ら、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  
24 剤に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、  
25 特定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  
26 マイシンについても、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。

28 カンピロバクターは畜種により分布が異なること等から、ハザードとして特定したマク  
29 ロライド耐性カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) について畜種ごとにリスク評価を  
30 行った。〈別紙参考 0 (リスクの推定の考え方)〉

## III. 発生評価 (〈別添〉[III.] 参照)

### 1. ハザードの出現 (薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)

34 カンピロバクターの最も一般的なマクロライド耐性機序は、染色体 DNA の突然変異に  
35 によるリボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA の構造変化であり、~~る。この突然変異で~~  
36 ~~は~~マクロライド高度耐性を示す。七、耐性獲得率はフルオロキノロン系に比べて低く、マ  
37 クロライドの治療的投与量以下の低用量での長期連用によって獲得されることが示唆され  
38 ている。

39 マクロライド耐性遺伝子である *erm* 遺伝子はグラム陽性菌が保有し、また菌間で伝達さ  
40 れるが、カンピロバクターでの保有報告はまれである。中国やスペインではヒト、豚、鶏

1 等から分離された *C. coli* から染色体上又はプラスミド上に存在する *ermB* 遺伝子が媒介  
 2 する 23S rRNA の修飾による耐性が報告されているが、*C. jejuni* での報告は極めてまれで  
 3 ある。また、国内では *C. coli* からの分離報告が 1 件のみある。中国での調査結果は、多種  
 4 類の薬剤による長期的かつ過剰な選択圧によると推測される。(懸念は中程度)

## 5 2. ハザードを含む当該細菌の感受性分布

6 評価対象動物から分離されるカンピロバクターは、牛及び鶏では *C. jejuni*、豚では *C.*  
 7 *coli* が主である。JVARM の調査結果において国内の家畜から分離される *C. jejuni* (主に  
 8 牛及び鶏由来) のエリスロマイシン耐性はほとんどみられない一方で、*C. coli* (主に豚由  
 9 来) の耐性率は調査期間中ほぼ一定で比較的高く推移 (農場における豚: 34.0~53.8%) し  
 10 ている。

11 *C. jejuni* の 23S rRNA の構造変化によるマクロライド耐性株では、生存性が著しく低  
 12 下することが報告されており、これが *C. jejuni* の耐性率の低さに寄与していると考えられ  
 13 る。(牛及び鶏では懸念は小さい、豚では懸念は中程度)

## 14 3. 発生評価に係るその他要因 (薬物動態、使用方法、使用量等)

15 牛、豚及び鶏における動物用医薬品マクロライドの使用量は、豚における 16 員環マク  
 16 ロライド (特に飼料添加物や動物用医薬品の経口剤) が突出 (約〇~〇割) しており、次  
 17 いで鶏に使用されている (約〇割)。エリスロマイシンは牛及び豚に注射剤及び乳房注入剤  
 18 として使用されており、使用量は少ない。飼料添加物としては、タイロシンが豚ほ乳期用  
 19 のみ使用可能となっている。

20 家畜に使用する評価対象マクロライドについては、法令により使用方法等が定められ、  
 21 獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、全国規模のエリスロマイシン  
 22 耐性カンピロバクターのモニタリング調査のほか、動物用医薬品の使用に当たっては獣医  
 23 師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置が講じられている。

24 ~~*C. jejuni* の 23S rRNA の構造変化によるマクロライド耐性株では、生存性が著しく低下~~  
 25 ~~することが報告されている。~~(牛及び鶏では懸念は小さい、豚では懸念は中程度)

## 26 4. 発生評価の結果

27 以上のことから、食品安全委員会薬剤耐性菌ワーキンググループは、マクロライドが家  
 28 畜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は、牛では低度、豚で  
 29 は中等度、鶏では中等度と考えた (表 1)。

30 なお、国内における豚由来カンピロバクターの *erm* 遺伝子の保有状況については、現時  
 31 点では不明な点が多い。発生リスクに影響を与える可能性もあることから、引き続き情  
 32 報収集を行うことが重要であると考える。

33  
 34 表 1 発生評価の内容

動物種評価項目		牛	豚	鶏
評価結果		低度	中等度	低度
各判断 項目の 評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度	中程度	中程度
	②ハザードの感受性に係る懸念	小さい	中程度	小さい
	③その他要因に係る懸念	小さい	中程度	小さい

1 **IV. 暴露評価（＜別添＞[IV. ]参照）**

2 **1. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）**

3 カンピロバクターの一般的な生物学的特性については、微好気性であり、増殖に比較的高  
4 い温度が必要だが、低い温度でも生存率は低いものの生存することが可能でありる。本菌  
5 は、輸送中又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残する。一方で、牛肉  
6 は保存期間が比較的長いため、本菌が流通工程で徐々に死滅する可能性がある。

7 また、*in vitro*のデータ等からマクロライド耐性 *C. jejuni* では、マクロライド耐性の獲  
8 得による適応負担が生じにより食肉での生残性やヒト腸管への定着性は低いとの示唆があ  
9 る。*C. coli* ではこうした適応負担はみられない。

10 なお、ヒトの腸内細菌や病原菌にカンピロバクターからマクロライド耐性遺伝子が伝達  
11 される可能性についてはにおいて、カンピロバクターが *ermB* 遺伝子を保有しているとい  
12 う報告はまれであり、マクロライド耐性遺伝子がヒトにおいて腸内細菌や病原菌に伝達さ  
13 れるその可能性は低いと考えられる。（懸念は中程度）

14 **2. ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況**

15 加工・流通工程では、農場での各畜種からのカンピロバクター分離状況を反映し、牛及  
16 び鶏由来の食肉等からは *C. jejuni*、豚の食肉等からは *C. coli* が主に分離される。

17 食中毒菌汚染実態調査において、牛及び豚由来の食肉等のカンピロバクター陽性汚染率  
18 は低く（牛肉・牛ひき肉：0～0.7%、豚ひき肉：0～0.6%）、鶏由来の食肉等のカンピロバ  
19 クター陽性率は高かった（鶏肉・鶏ひき肉：0～62.5%）。

【8/27 筒井専門委員】

具体的に何%になりますか？

鶏肉では汚染率あるいは陽性率が示されていますし、「牛及び豚では懸念は小さい」の根拠が  
あった方が良いと思いました。

←【事務局より】

食中毒菌汚染実態調査（表 22）から数字を追記しました。御確認ください。

20 食品安全確保総合調査におけるマクロライド感受性試験では、鶏肉から主には *C. jejuni*  
21 が検出された（31.717～34.459%）が、分離菌株のエリスロマイシン耐性率は極めて低く  
22 （0～1.14%）、一方で *C. coli* の陽性率は低い（3.1～15.476%）が、エリスロマイシン耐性  
23 率が認められた（0～33.330%前後）。と畜場で採取された牛及び豚の肝臓からカンピロバ  
24 クターが分離されたが、牛由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性率は低く、豚由来 *C. coli*  
25 でエリスロマイシン耐性株が分離（44.4%）された。牛及び豚の食肉等では、ヒトのカン  
26 ピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* の陽性率は低く、衛生的にと殺、解  
27 体、処理され、かつ食肉等が適切に衛生管理される限りにおいては、カンピロバクターに  
28 よる汚染は少なく、マクロライド耐性カンピロバクターによる汚染は更に少ないと考えら  
29 れた。（牛及び豚では懸念は小さい、鶏では懸念は中程度）

30 **3. 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）**

31 家畜に由来する食品をヒトが摂取する場合のリスク管理措置として、法令に基づく食肉  
32 処理工程等における衛生管理がある。さらに牛及び豚肉については生食の提供が禁止され  
33 ている。食肉が適切に処理、保管、流通及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生  
34 じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、カンピロバクターは一般的に空  
35 気、乾燥及び熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前に手を洗うこと、他の食材、

特に調理済み食品との交差汚染を防ぐこと、食材を十分に加熱すること等の一般的な食中毒対策により、予防可能であると考えられた。(牛及び豚では懸念は小さい、鶏では懸念は中程度)。

#### 4. 暴露評価の結果

以上のことから、食品安全委員会薬剤耐性菌ワーキンググループは、ヒトが畜水産食品を介してハザードによる暴露を受ける可能性及びその程度は牛では無視できる程度、豚では低度、鶏では中等度と考えた(表2)。

ただし、ハザードを含む当該細菌において、マクロライド耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露に係る懸念が大きくなる可能性もあることから、今後も情報収集を行うことが重要であると考えます。

表2 暴露評価の内容

動物種評価項目		牛	豚	鶏
評価結果		無視できる	低度	中等度
各判断項目の評価	①生物学的特性に係る懸念	小さい	中程度	中程度
	②食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい	中程度
	③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	中程度

## V. 影響評価 (<別添>[V.]参照)

### 1. ハザードとなり得る細菌に起因する感染症治療における評価対象薬剤の重要度

ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、評価対象マクロライドのうちエリスロマイシンはII(高度に重要)、16員環マクロライドはIII(重要)である。ヒト医療において、カンピロバクター感染症に対して抗菌性物質を投与する場合の第一選択薬として、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシンが推奨されている。また、アジスロマイシンはカンピロバクターを含む細菌性腸炎の empiric therapy の第二選択薬として推奨されている。評価対象マクロライドはこれらの14員環及び15員環マクロライドと一定の交差耐性を示す。(推奨薬ではあるが、ランクIではない(懸念は中程度))

### 2. 当該疾病の重篤性等(発生状況、発生原因、症状等)

カンピロバクター感染症については、鶏由来の食品を介した発生件数が多く、その原因のほとんどは *C. jejuni* である。*C. jejuni* による食中毒は通常下痢等の症状のみで多くは自然治癒し、ギラン・バレー症候群との関連性が指摘されているものの、症状が重篤化する可能性は大きくないと考えられた。なお、*in vitro* の研究では、*C. jejuni* の 23S rRNA 変異によるマクロライド耐性株は感性株に比べて増殖速度等が低下するなどの報告や、薬剤耐性又は感性株と病原因子の保有状況には関連があるなどの報告がある。しかしながら、現時点では、マクロライド耐性カンピロバクターによる感染症患者において、マクロライド投与後の症状の遷延や、有害事象の増加について報告はみられるものの、菌株がマクロライド耐性を獲得したことが主たる原因で、患者の症状がより重篤化又は予後が悪化したという報告はみられない。(牛及び豚では懸念は小さい、鶏では懸念は中程度)

【事務局より】

マクロライド耐性カンピロバクターの病原性が感性株に比べて高い／低い（又はどちらとも言えない／わからない）という判断が可能であれば、食品健康影響評価のこの部分に記載したいと考えています。

＜別添＞の「V. 影響評価に関する知見」の「1. (2) 重篤度」に、マクロライド耐性カンピロバクターの病原性に関する知見を参照文献情報とともに記載していますので、御確認ください。また、「IV. 暴露評価に関する知見」の「3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性」にも定着に関与する病原因子について記載しています。

現在の案では、病原性は高いとも低いともいえず、そのため本項における鶏での懸念は中程度、最終的なリスクの推定における鶏でのリスクは中等度となっています。

御議論をいただき、耐性株の病原性の高低に関する知見を追記する場合、本項を修正し、それに基づきリスクの推定を修正します。

【8/25 豊福専門委員】

マクロライド耐性カンピロバクターの病原性が感性株に比べて高い／低いという判断をするには現時点ではデータ、情報量が不十分だと思います。従って鶏での懸念は中程度、最終的なリスクの推定での鶏でのリスクは中等度で良いと思います。

3. 影響評価に係るその他の要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）

国内のヒト医療分野におけるカンピロバクターのマクロライド耐性率はフルオロキノロン等に比べて低く抑えられている。おいて *C. jejuni* のマクロライド耐性はほとんどみられない（10～39.1%程度）。*C. coli* は *C. jejuni* に比べて耐性率が高い傾向がみられる（0～66.7%）が、分離株数は少ない。また、カンピロバクター感染症については、抗菌薬による治療を行う場合の治療薬として系統の異なる薬が存在することから、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないものと考えられた。（懸念は小さい）

4. 影響評価の結果

以上のことから、食品安全委員会薬剤耐性菌ワーキンググループは、ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の結果及びヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度は、牛及び豚では低度、鶏では中等度と考えた（表3）。

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

表3 影響評価の内容

動物種評価項目		牛	豚	鶏
評価結果		低度	低度	中等度
各判断項目の評価	①重要度ランク I かつ推奨薬	中程度	中程度	中程度
	②当該疾病の重篤性に係る懸念	小さい	小さい	中等度
	③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい

VI. リスクの推定

食品安全委員会薬剤耐性菌ワーキンググループは、評価指針に基づき、発生評価、暴露

1 評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、ハザードのリスクを推定したところ、  
2 総合的なリスクの程度は、以下のとおりと考えた（表4）。

3 （1）評価対象マクロライドが家畜に使用された結果としてハザードが選択され、家畜由  
4 来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減  
5 弱又は喪失する可能性は否定できないが、畜種によるカンピロバクターの分布状況や由来  
6 食品の汚染状況等から、そのリスクの程度は牛及び豚については低度、鶏については中等  
7 度であると考えた。

8 （2）なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分  
9 とはいえ、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考える  
10 ため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。  
11 ~~なお、薬剤耐性カンピロバクターについては、\*\*において\*\*について必要な知見が十~~  
12 ~~分にあるとは言えないことから、\*\*\*であった。\*\*\*については、国際的にもいまだ~~  
13 ~~十分な情報が得られていないと考えるため、国内外における検討状況等を含め新たな科学~~  
14 ~~的知見・情報の収集が必要である。~~

【事務局より】

現在不足している必要な知見について、お気付きのものがあれば御意見ください。

15

16 表4 リスクの推定の内容

評価項目		評価結果		
動物種		牛	豚	鶏
各項目 の評価 結果	①発生評価（スコア）	低度(1)	中等度(2)	低度(1)
	②暴露評価（スコア）	無視できる(0)	低度(1)	中等度(2)
	③影響評価（スコア）	低度(1)	低度(1)	中等度(2)
リスクの推定（スコア合計）		低度(2)	低度(4)	中等度(5)

17

1 **VII. その他の考察**

2 今回の評価結果においては、リスクの程度は牛及び豚については低度、鶏については中  
3 等度とした。

4 評価対象マクロライドについては、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する  
5 情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・  
6 情報を収集した上で随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可  
7 欠である。特に、飼料添加物としての使用については、マクロライドのヒト医療における  
8 使用状況を考慮してリスク管理措置の強化について検討する必要がある。また、動物用医  
9 薬品としてのマクロライドのリスク管理措置の強化に当たっては、ヒト医療において重要  
10 なフルオロキノロン系抗菌性物質や第3世代セファロスポリン系抗生物質等の使用量の増  
11 加につながらないように十分留意する必要がある。

12 併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第  
13 240 号により食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用するフ  
14 ルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」の「VIII.そ  
15 の他の考察」の内容を受けて農林水産省が実施しているところであるが、引き続きその充  
16 実が望まれる。

17 また、鶏についてリスクの程度が中等度となった理由として、暴露評価における鶏由来  
18 食品のカンピロバクター汚染率が高いこと等が挙げられる。カンピロバクターへの暴露は、  
19 食中毒対策を行うことにより予防できると考えられるため、2018 年 5 月に食品安全委員  
20 会が公表した「食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉等における  
21 *Campylobacter jejuni/coli*」で示されたとおり、フードチェーンの各段階において関係者  
22 がリスク管理措置や取組を引き続き実施していくことが重要である。

23 なお、マクロライドについては、引き続き国内外の新たな科学的知見・情報等の収集及  
24 び検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、医薬品医療機器等法に基  
25 づく承認・再審査時のみならず、必要に応じて再評価の実施を検討することが必要である  
26 と考える。

27

<別添>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

8 家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る  
9 薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価  
10 に当たり参照した知見

# 1 I. 評価の経緯及び範囲等

## 2 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 2. 経緯

### 13 (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)>

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<sup>1</sup>（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 (2) 評価の範囲

35 (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  
36 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な

---

<sup>1</sup> 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 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<sup>2</sup>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]

10

### 11 3. ハザード<sup>3</sup>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。

---

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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間中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。

11  
12 **II. ハザードの特定に関する知見**

13 **1. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等**

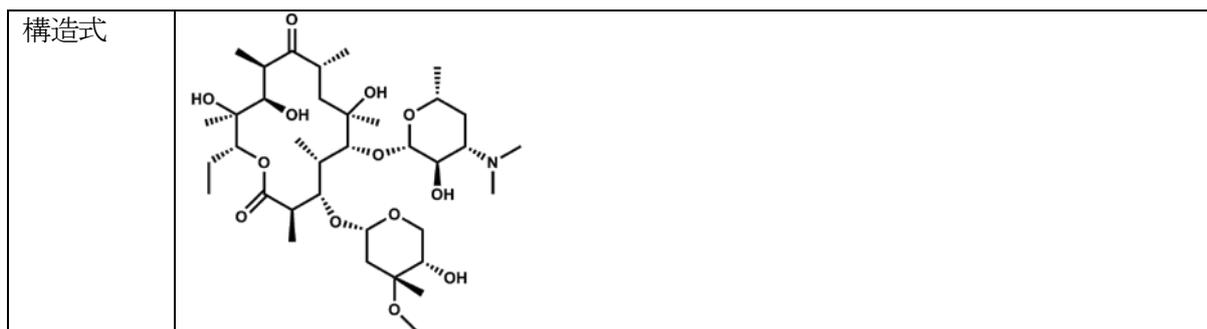
14 マクロライドは、2 つ以上のアミン又は中性糖が結合した様々な大きさのラクトン環か  
15 ら構成されている。マクロライドは主に 14、15 及び 16 員環に分類される。ラクトン環中  
16 の炭素数、各世代間等で、薬物動態学的特性や細菌の耐性機序に対する反応が異なるが、  
17 いずれの場合も、グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジア等に優れた抗菌力を発揮す  
18 るほか、グラム陰性球菌、一部のグラム陰性桿菌に対しても抗菌活性を示す。（参照 3）  
19 [報告書 p15]（参照 4）[Leclercq\_CID\_2002 p482-3]（参照 5）[小原\_日化療会誌\_2000 p169-70]（参照 6）  
20 [明石\_日薬理誌\_2007 p294]

21  
22 **（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]

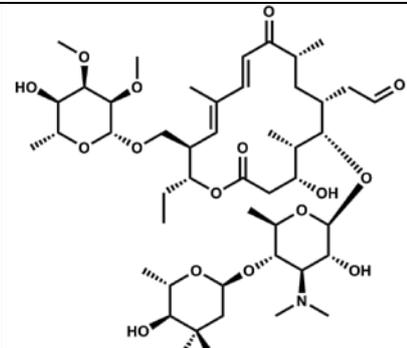
30  
31 表 1-1 エリスロマイシンの概要

一般名（英名）	エリスロマイシン (Erythromycin)	チオシアン酸エリスロマイシン（エリス ロマイシンチオシアン酸塩） (Erythromycin thiocyanate)
CAS 番号	114-07-08	7704-67-8
IUPAC 英名	エリスロマイシン： (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6-{{(2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-3- hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl}oxy}-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4- {{(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2- yl}oxy}-3,5,7,9,11,13-hexamethyloxacyclotetradecane-2,10-dione	
分子式	C <sub>37</sub> H <sub>67</sub> NO <sub>13</sub>	
分子量	733.93	



1

2 表 1-2 タイロシンの概要

一般名 (英名)	タイロシン (Tylosin)	リン酸タイロシン (タイロシンリン酸塩) (Tylosin phosphate)	酒石酸タイロシン (タイロシン酒石酸塩) (Tylosin tartrate)
CAS 番号	1401-69-0	1405-53-4	1405-54-5
IUPAC 英名	タイロシン A : [(2R,3R,4E,6E,9R,11R,12S,13S,14R)-12-{[3,6-Dideoxy-4-O-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)-3-(dimethylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy}-2-ethyl-14-hydroxy-5,9,13-trimethyl-8,16-dioxo-11-(2-oxoethyl)oxacyclohexadeca-4,6-dien-3-yl]methyl-6-deoxy-2,3-di-O-methyl-β-D-allopyranoside		
分子式			
分子量	ファクター タイロシン A タイロシン B (デスミコシン) タイロシン C (マクロシン) タイロシン D (レロマイシン)	分子式 C <sub>46</sub> H <sub>77</sub> NO <sub>17</sub> C <sub>39</sub> H <sub>65</sub> NO <sub>14</sub> C <sub>45</sub> H <sub>75</sub> NO <sub>17</sub> C <sub>46</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>17</sub>	分子量 916.10 771.93 902.07 918.12
構造式			

3

4 表 1-3 チルバロシンの概要

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

分子量	1042.25
構造式	

1

2 表 1-4 チルミコシンの概要

一般名 (英名)	チルミコシン(Tilmicosin)	リン酸チルミコシン (チルミコシンリン酸塩) (Tilmicosin phosphate)
CAS 番号	108050-54-0	137330-13-3
IUPAC 英名	チルミコシン： (10E,12E)-(3R,4S,5S,6R,8R,14R,15R)-14-(6-deoxy-2,3-di-O-methyl-b-d-allo-hexopyranosyloxymethyl)-5-(3,6-dideoxy-3-dimethylamino-b-d-glucopyranosyloxy)-6-[2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)ethyl]-3-hydroxy-4,8,12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10,12-dien-15-olide	
分子式	C <sub>46</sub> H <sub>80</sub> N <sub>2</sub> O <sub>13</sub>	
分子量	869.13	
構造式		

3

4 表 1-5 ミロサマイシンの概要

一般名	ミロサマイシン (Mirosamicin)	
CAS 番号	73684-69-2	
IUPAC 化学名	(1R,2E,5R,7S,8S,9S,10E,14R,15S,16S)-8-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-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 <sub>37</sub> H <sub>61</sub> NO <sub>13</sub>	
分子量	727.88	
構造式		

5

1 (2) 有効成分の系統

2 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  
3 表 2① に示した。(参照 3) [報告書 p1] (参照 9) [動薬検\_DB] (参照 10) [PMDA\_DB]

4  
5 表 2① 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  
6 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						
14 員環マクロライド	エリスロマイシン	○	○		○	(○)
	クラリスロマイシン	○				
	ロキシスロマイシン	○				
16 員環マクロライド	ジョサマイシン	○				
	スピラマイシン	○			(○)	
	タイロシン		○	○		(○)
	チルバロシン		○			
	チルミコシン		○			
	ミロサマイシン		(○)	○		
②関連する系統						
15 員環マクロライド	アジスロマイシン	○				
	ガミスロマイシン		(○) 1)			
	ツラスロマイシン		○			
リンコマイシン系	クリンダマイシン	○				○ (イヌ)
	リンコマイシン	○	○		○	○
ストレプトグラミン B 群	キヌプリスチン	○ <sup>2)</sup>				

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 ① 有効成分の系統

12 エリスロマイシンは土壤中の放線菌である *Saccaropolyspora erythraea* により産生さ  
13 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  
14 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、  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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 タイロシンは土壤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]

23

## 24   ② 関連する系統

25   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  
26   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  
27   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  
28   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<sub>B</sub>) 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

1 (3) 使用方法、規制等

2 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  
3 紙参考 3 (承認製剤一覧)>

4 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。  
5 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  
6 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  
7 象動物に対する使用禁止期間を規定している。

8 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  
9 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  
10 剤の有効菌種は表 3㉠のとおりである。（参照 3）[報告書 p17-51]（参照 9）[動薬検\_DB]

11  
12 表 3㉠ 評価対象マクロライド製剤の使用使用方法等<sup>1)</sup>

評価対象成分	投与経路 <sup>2)</sup>	対象動物 <sup>3)</sup>				有効菌種等												
		牛	馬	豚	鶏	グラム陽性菌				グラム陰性菌						その他		
						豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	コリネバクテリウム	パストツレラ	(パストツレラ)	マンヘミア	アビバクテリウム (ヘモフィルス)	アクチノバチルス (ヘモフィルス)	カンピロバクター	ブラキシスピラ	ローソニア	マイコプラズマ
エリスロマイシン	注射	○	○	○	○	○	○	○	○			○		○			○	
	注入・挿入	○					○	○										
チオアン酸エリスロマイシン	経口				○		○	○				○					○	
タイロシン	注射	○		○		○	○	○					○				○	
リン酸タイロシン	経口			○	○		○	○					○	○	○		○	
酒石酸タイロシン	経口	○		○	○		○	○									○	○
酒石酸チルバロシン	経口			○	○											○	○	
チルミコシン	注射	○								○							○	
リン酸チルミコシン	経口	○		○						○	○		○				○	○
ミコマイシン	経口			○	○		○	○				○	○				○	
	注射			○													○	

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。

17  
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 4㉠に示した。（参照 15-1）[明石\_動物の感染症\_2011]

1

2 表 4-16 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			
	肺炎	豚丹毒	下痢症	関節炎
タイロシン	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> (豚マイコプラズマ性肺炎)	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Lawsonia intracellularis</i> (増殖性腸炎) <i>Brachispira hyodysenteriae</i> (豚赤痢)	<i>Streptococcus suis</i> , <i>S. dysgalactiae</i> 等 (豚のレンサ球菌症)
チルバロシン	<i>M. hyopneumoniae</i> (豚マイコプラズマ性肺炎)		<i>L. intracellularis</i> (増殖性腸炎)	
チルミコシン	<i>Pasteurella multocida</i> (豚パスツレラ肺炎) <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (豚胸膜肺炎) <i>M. hyopneumoniae</i> (豚マイコプラズマ性肺炎)			
ミロサマイシン	<i>M. hyopneumoniae</i> (豚マイコプラズマ性肺炎) <i>A. pleuropneumoniae</i> (豚胸膜肺炎)			

3

4 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  
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]

20

1       **② 飼料添加物に関する使用方法、規制等**

2       **a. 対象飼料及び添加量**

3       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  
4       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。

5       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  
6       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  
7       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  
8       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。

11      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  
12      （体重が概ね30kg以内の豚用飼料）及び11～44 ppmに限定されている。（参照30）**[報  
13      告書 p32]**

14      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  
15      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  
16      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  
17      認することとなっている。

18  
19      **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**

20      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5㊟に示  
21      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  
22      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  
23      料に併用してはならない。（参照3）**[報告書 p32]**

24      表5㊟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  
25      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）  
26      に限定されている。（参照3）**[報告書 p33]**

27  
28      表5㊟ 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  
29      加物

区分	飼料添加物
第1欄	アンプロリウム・エトパペート、アンプロリウム・エトパペート・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、ナイカルバジン、ナラシン、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム
第2欄	クエン酸モランテル
第3欄	亜鉛バシトラシン、アピラマイシン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、エフロトマイシン、エンラマイシン、クロルテトラサイクリン、ノシヘプタイド、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

30      （成分規格等省令より）

1 (4) 使用状況

2 ① 動物用医薬品販売量<別紙参考4(販売高年報)>

3 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  
4 は表 6㉠のとおりである。(参照17) [動薬検年報 2005-2015]

5 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  
6 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  
7 安委\_蜜蜂TS-T評価書\_2017]

8 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。  
9 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。

10  
11 表 6㉠ 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<sup>1)</sup>及び  
12 リンコマイシン系<sup>2)</sup>抗生物質の年間推定販売量(原末換算)(kg)

動物種	抗生物質系・員環	動物種別年間推定販売量(原末換算)(kg)									
		2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
肉用牛	14	0.9	0.7	0.9	0.9	0.9	1.0	0.7	0.7	0.7	0.8
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0
	16	862.6	706.4	943.4	912.5	923.1	710.8	714.6	708.3	964.8	1,085.2
	ML計	863.5	707.1	944.3	913.4	924.0	711.8	715.3	709.0	965.5	1,086.0
乳用牛	14	134.3	65.1	39.9	60.1	41.0	21.5	44.7	20.7	38.8	18.5
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0
	16	610.1	475.1	720.2	675.2	694.8	470.9	472.8	525.4	757.0	880.8
	ML計	744.4	540.2	760.1	735.3	735.8	492.4	517.5	546.1	795.8	899.2
	LCM計	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	4.5
馬	14ML	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚	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
	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
	ML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
	LCM計	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
肉用鶏	14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	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
	ML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
	LCM計	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
産卵鶏 <sup>3)</sup>	14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	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
	ML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
	LCM計	0.0	43.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	ML総計	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
	LCM総計	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 <sup>4)</sup> に使用される抗生物質・合成抗菌剤 <sup>5)</sup> の総計		856,894.0	777,168.7	848,763.6	737,672.0	789,222.1	763,298.0	785,532.0	753,208.4	787,817.9	806,065.0

13 ML: マクロライド、LCM: リンコマイシン、-: 承認製剤がない。

14 1) エリスロマイシン、ツラスロマイシン、ジョサマイシン、タイロシン、リン酸タイロシン、酒石酸タ  
15 イロシン、酒石酸チルバロシン、チルミコシン、リン酸チルミコシン及びミロサマイシンの販売高を含  
16 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

- 1 及び肉用鶏)は2007年以降の販売がなく、2017年6月に承認製剤が整理(廃止)された。  
 2 2) 塩酸ピルリマイシン、塩酸リンコマイシン。  
 3 3) 産卵鶏の育成段階で用いられる。  
 4 4) 蜜蜂、水産動物、犬・猫等を含む。  
 5 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」  
 6 から駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

7

8 14 員環マクロライドの販売量は比較的少なく、そのほとんどは乳用牛及び豚に使用され  
 9 ている。16 員環マクロライドでは、豚用の販売割合が高く、次いで肉用鶏及び産卵鶏用に  
 10 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〉

11

## 12 ② 飼料添加物使用量

13 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  
 14 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。

15 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7㊦に示す。(参照18)

16 [FAMIC\_検定数量\_2009-2016]

17 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  
 18 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、  
 19 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、  
 20 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-  
 21 2016]

22

23 表7㊦ 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							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
TS-P (構成比 (%)) <sup>1)</sup>	5,631 (3.4)	5,937 (3.1)	5,393 (2.8)	5,418 (2.7)	5,572 (2.8)	5,327 (2.7)	5,498 (2.9)	1,386 (0.7)
特定飼 料添加 物総計 <sup>2)</sup>	165,383	194,354	195,174	197,658	199,214	196,735	192,007	210,038

24 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(%)

25 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

26

## 27 2. マクロライドの海外における評価状況等

### 28 (1) 国際機関

#### 29 ①WHO

30 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  
 31 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  
 32 性を「Highest priority critically important antimicrobials」としており、その概要は以

1 下のとおりである。(参照 19) [WHO\_5thCIA\_2016 p20, 24]

2 マクロライド及びベク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  
3 家畜における *Campylobacter jejuni*）を選択することが知られている。また、マクロラ  
4 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  
5 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  
6 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  
7 相当であると推定している。

8

## 9 ②FAO/WHO/OIE 合同専門家会議

10 2007 年開催の Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important  
11 Antimicrobials は、リスク評価を最も高い優先度で実施すべき 3 系統の動物用抗菌性物  
12 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  
13 来のカンピロバクターを例示している。(参照 20) [FAO\_2008 p14, 20]

14

## 15 (2) 米国

16 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  
17 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  
18 （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  
19 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)  
20 [FDA\_GFI#152\_2003 p32 Table A1]

21

## 22 (3) 欧州

### 23 ①欧州連合（EU）

24 欧州医薬品庁（EMA）の Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)  
25 は、食品生産動物に対して MLS<sub>B</sub> 系抗生物質を使用することについて、公衆衛生に及ぼす  
26 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、  
27 その概要は以下のとおりである。(参照 22) [EMA\_Reflection paper\_2011 p27]

28 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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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において、ヒトにおける豚由来  
35 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  
36 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  
37 （suboptimal treatment）となるリスクは更に低いと示唆されている。

38

### 39 ②デンマーク

40 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

1 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  
2 ており、その概要は以下のとおりである。(参照 23) [Alban\_PVM\_2007]

3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 国内の豚におけるマクロライド使用に起因するものと考えられることができるとされた。

11 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  
12 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  
13 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  
14 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。

#### 15 16 (4) 豪州

17 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  
18 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  
19 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。

20 (参照 24) [ASTAG\_2015 p9]

### 21 22 3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態

23 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  
24 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  
25 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  
26 態は、各薬剤で大きく異なる。(参照 3) [報告書 p52]

27 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  
28 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  
29 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]

30 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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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-  
35 21]

36 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  
37 康影響評価が行われており、ミロサマシンを豚に筋肉内投与を行ったとき、体内各組織  
38 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  
39 \_2008]

40 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

1 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  
 2 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  
 3 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  
 4 紙参考 5〉

5 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  
 6 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  
 7 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。  
 8 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  
 9 5〉

10

11 **4. 抗菌活性**

12 **(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ**

13 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  
 14 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  
 15 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  
 16 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  
 17 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]

18 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  
 19 れる。(参照 3) [報告書] (参照 41) [Prescott\_Antimicrobial Therapy\_2000] (参照 42) [Craig\_CID\_1998]

20

21 **(2) 抗菌スペクトル**

22 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  
 23 性桿菌（*Arcanobacterim*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Erysiperothrix*, *Lactobacillus*,  
 24 *Listeria* 等）、マイコプラズマ属及びある種のグラム陰性菌（*Actinobacillus*, *Brucella*,  
 25 *Campylobacter*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Brachyspira*, *Lawsonia*, *Leptospira* 等）  
 26 に対し有効である。また、*Clostridium*, *Fusobacterium*, *Bacteroides* 等の嫌気性菌に活  
 27 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) [Nakajima\_JIC\_1999]

28 (参照 41) [Prescott\_Antimicrobial Therapy\_2000] (参照 44) [Norcia\_J Antibiot\_1999]

29 評価対象マクロライドは、グラム陰性菌である大腸菌（*E scherichia coli*）、サルモネラ  
 30 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  
 31 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  
 32 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  
 33 書] (参照 5) [小原\_日化療会誌\_2000] (参照 44) [Norcia\_J Antibiot\_1999]

34 各薬剤の抗菌活性スペクトラムを表 80 に示す。(参照 0) [報告書] (参照 45) [稲元  
 35 リリー社内資料] (参照 46) [Manor\_Lilly RCL\_1988] (参照 47) [McGuire\_Antibiot Chemother\_1961]  
 36 (参照 48) [三楽\_AIV-TS スペクトラム] (参照 49) [Ose\_J Antibiotics\_1986]

37

38 表 80 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

菌種	菌株	株数	最小発育阻止濃度 (MIC) (µg/mL)				
			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							
<i>Staphylococcus aureus</i>	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
<i>Staphylococcus hyicus</i>	KK-109, S2-4, Ando2, Ando5	5	<0.025~0.39	0.05	<0.025~0.1	<0.025~25	<0.025
<i>Streptococcus agalactiae</i>	埼 37-1-1, IEM60/59	2	<0.025	0.39~0.78	0.2~0.78	1.56	3.13~6.25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	41, T3 RI	2	<0.025	<0.025~0.1	<0.025~0.2	0.1~1.56	<0.025~6.25
<i>Streptococcus suis</i>	NAVAL 12, I-1	2	0.05~25	0.78~<100	0.2~<100	0.39~100	0.1~50
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Marienfelde, N-1, 2	3	0.05	0.1	0.2	<0.025	0.05
<i>Truepella (Actinomyces) pyogenes</i>	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
<i>Actinomyces bovis</i>	KI-104063	1	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	1	>100	>100	>100	>100	100
グラム陰性菌							
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	SHP-1, NB001, Hi-1, TH237	4	0.1~12.5	0.78~50	1.56~100	1.56~25	6.25~50
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S-1, A-19, 2, 3, 4	5	6.25~50	100	50~>100	6.25~50	6.25~50
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ 他 <sup>1)</sup>	37	12.5~>100	100~>100	25~>100	25~>100	25~>100
<i>Histophilus somni (Haemophilus somnus)</i>	5485	1	0.78	0.78	3.13	1.56	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kasaya MNU	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	N791, SA-14, NN-2, HU-2	4	3.13	25~50	50~100	6.25	12.5
<i>Pasteurella multocida</i>	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
<i>Proteus mirabilis</i>	記載なし	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Morganella (Proteus) morganii</i>	Kono	1	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	IAM1203	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Salmonella</i> Dublin	NZX, SF-8, AI-3, L775, GW-1	5	100~>100	>100	>100	100	>100
<i>Salmonella</i> 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
<i>Salmonella</i> Infantis	Sa-21, Sa-23, Sa-24, Sa-42, Sa-43	5	100~>100	>100	>100	100~>100	>100
<i>Salmonella</i> Typhimurium	IH-4, EM-1, SIC-8401, TI-21, EF-85-9, L417	6	50~>100	>100	>100	100~>100	>100
マイコプラズマ							

<i>Acholeplasma laidlawii</i>	MAFF-1050, PG-10	2	0.05~ 0.1	0.02~ 3.13	0.2~ 0.78	0.05~ 0.78	0.2~ 3.13
<i>Mycoplasma dispar</i>	B41	1	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	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 30 に記載した有効菌種で承認を取得している。

牛では、*Mannheimia haemolytica*、*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、*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]

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象とする牛、豚及び鶏の病原菌の一部について、国内における病畜由来野外分離株の感受性について表 9-1~9-5 に示した。

表 9-1 国内におけるエリスロマイシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			参考文献
						範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
牛	<i>Staphylococcus aureus</i>	1999~2000	日本	乳汁 (潜在性乳房炎)	25	0.06~0.5	0.06	0.25	50 [Kamata_リリー社内資料_2000]
	106				<0.03~≥64	0.25	≥64		
	<i>Mycoplasma bovis</i>	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	10	50~>100	100	>100	52 [Hirose_JVM_2003]
		2008~2009	日本	不明	29	16~>512	512	>512	53 [Uemura_JVM_S_2010]
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	68	12.5~>100	100	>100	52 [Hirose_JVM_2003]
		2008~2009	日本	不明	39	256~>512	512	>512	53 [Uemura_JVM_S_2010]
豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1970~1981	日本	肺炎	54	2.5~20	10	10	55 [Yamamoto_JVMS_1986]
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1991~1994	日本	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	>100	>100	>100	58 [Kobayashi_JVMS_1996]

	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	1980~1984	日本	肺・関節滑液	27	50~>100	>100	>100	
		1994~1995			27	100~>100	>100	>100	
鶏	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML感受性株)	不明	日本	不明	4	0.05~1	—	—	62[武田薬品_AIV-TS_1 p3]
	<i>M. gallisepticum</i> (ML耐性株)				13	100~>100	>100	>100	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	不明	日本	不明	4	100~>100	—	—	

1 注：空欄は未実施又はデータがない。

2

3 表 9-2 国内におけるタイロシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国	由来	菌株数 <sup>1)</sup>	MIC (µg/mL)			参考文献
						範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
牛	<i>Staphylococcus aureus</i>	1999~2000	日本	乳汁 (潜在性乳房炎)	25	0.06~16	0.5	4	50[Kamata_リリー社内資料_2000]
	<i>Staphylococcus</i> spp. ( <i>S. aureus</i> を除く。)				106	<0.03~64<	1	≥64	
	<i>Mycoplasma bovis</i>	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	10	0.2~6.25	1.56	6.25	52[Hirose_JVM_2003]
		2008~2009	日本	不明	29	1~256	128	128	53[Uemura_JVMS_2010]
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	68	<0.05~12.5	0.39	0.78	52[Hirose_JVM_2003]
		2008~2009	日本	不明	39	0.25~128	8	64	53[Uemura_JVMS_2010]
		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	≤0.0125~0.2	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]
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	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]
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	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]
	<i>Lawsonia intracellularis</i>	不明	英国	増殖性腸炎	英国 3	64	—	—	59[McOrist_JCM_1995]
	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	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	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	不明	日本 米国 英国 FR/D E/DK	不明	日本 5 米国 5 英国 5 DE/DK/FR5 計 20	0.025~10	0.01	2.5	61[Hannan_AAC_1997]
	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (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]
	<i>M. gallisepticum</i> (ML 耐性株)				13	0.1~12.5	6.25	6.25	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	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 1) 海外の調査については、分離国を示した。
- 3
- 4 表 9-3 国内におけるチルバロシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			参照文献
						範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1988	日本	肺	30	≤0.013	≤0.013	≤0.013	63[東大医動_Mp 感受性 p5]
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	1979~1984	日本	肺炎・関節炎	26	≤0.0125~0.2	≤0.0125	0.05	64[東大医動_MpMhAIV-TS 感受性 p4]
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	1970~1984		肺炎	24	0.05~0.1	0.1	0.1	64[東大医動_MpMhAIV-TS 感受性 p5]
鶏	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML 感受性株)	不明	日本	不明	4	≤0.003~0.012	—	—	62[武田薬品_AIV-

	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML 耐性株)				13	≤0.05~ 0.78	0.39	0.39	TS_1 p4]
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	1978~1988	日本	不明	15	0.05~ 0.2	0.1	0.2	65[武田薬品_MsAIV-TS p3]

1

2 表 9-4 国内におけるチルミコシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国 <sup>1)</sup>	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			参照文献
						範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	不明	日本	不明	67	3.13~ 6.25	3.13	6.25	45[稲元_リリー社内資料_1995]
		1998~2000	日本	肺炎	32	0.39~ 3.13	3.13	3.13	69[林_リリー社内資料_2000]
		1989~2001	日本	鼻腔スワブ・肺	47	<0.025~ 3.13	1.57	3.13	70[片岡_リリー社内資料_2001a]
	<i>Pasteurella multocida</i>	不明	日本	不明	12	0.78~ 25	6.25	12.5	45[稲元_リリー社内資料_1995]
		1998~2000	日本	肺炎	34	0.78~ 3.13	0.78	1.56	69[林_リリー社内資料_2000]
	<i>Mycoplasma bovis</i>	2008~2009	日本	不明	29	64~ >512	>512	>512	53[Uemura_JVMS_2010]
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1998~2000	日本	肺炎	32	≤0.025~ 0.39	0.05	0.10	69[林_リリー社内資料_2000]
		1996	日本	不明	10	0.20~ 6.25	0.39	3.12	71[片岡_リリー社内資料_2001b]
		2008~2009	日本	不明	39	0.25~ >512	32	256	53[Uemura_JVMS_2010]
	<i>Mycoplasma dispar</i>	1998~2000	日本	肺炎	5	0.20~ 25	—	—	69[林_リリー社内資料_2000]
<i>Ureaplasma diversum</i>	1998~2000	日本	肺炎	7	0.20~ 0.78	—	—	69[林_リリー社内資料_2000]	
豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1991	日本	鼻腔・気管支周囲リンパ節・肺炎	12	0.2~ 3.13	1.56	3.13	57[中西_リリー社内資料_1993]
		1986~1989	日本	肺(胸膜肺炎)	35	0.78~ 25	1.56	3.13	68[稲元_リリー社内資料]
	<i>Pasteurella multocida</i>	1985~1989	日本	肺	61	0.1~ ≥100	3.13	12.5	68[稲元_リリー社内資料]
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1970~1981	日本	肺炎	14	0.025~ 0.78	0.39	0.78	56[高橋_リリー社内資料]
1989~1990		25			≤ 0.0125~ 0.39	0.1	0.39		

3 ー : 未実施又はデータがない。

4

1 表 9○-5 国内におけるミロサマイシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			参照文献
						範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1986~1989	日本	肺炎	35	6.25~ ≥100	50	50	72[Inamoto_JVMS_1994 a]
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1970~1990	日本	肺炎	14	≤0.0125~ 1.56	0.39	1.56	73[Inamoto_JVMS_1994 b]
		1989~1990			25	0.05~ 3.13	0.78	3.13	

2

3 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

4 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  
5 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  
6 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  
7 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。

8 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。

9 (参照 3) [報告書]

10 JVARM<sup>4</sup>における調査で、2000~2015 年度 (第 1~6 クール) に国内の農場において健  
11 康家畜牛、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  
12 ~2015 年 (第 2~6 クール) に同様に分離された腸球菌 (*Enterococcus faecalis* 及び *E.*  
13 *faecium*) に対するエリスロマイシンの MIC を表 10○-1~10○-4 に示した。(参照 74)

14 [動薬検\_JVARM\_2004-2015]

15 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  
16 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  
17 移 (34.04~53.86%) した (表 10-1 及び 10-2○)。

18 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  
19 較的一定で高く推移 (豚: 51.6~66.7%、肉用鶏: 45.9~52.8%) した。牛では *E. faecalis*  
20 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  
21 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 24.5~34.9%、肉用  
22 鶏で 24.2~30.9%と *E. faecalis* に比べて低かった (表 10-3○及び 10-4○)。

23

24 表 10-1○ 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

動物種	項目	クール(年度)					
		第 1 (2000~2003)*	第 2 (2004~2007)	第 3 (2008~2009)	第 4 (2010~2011)	第 5 (2012~2013)	第 6 (2014~2015)

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 クール、2012~2013 年: 第 5 クール、2014~2015 年: 第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。(参照 74) [動薬検\_JVARM\_2001-2015]

牛	菌株数	131		75	78	102	118	105
	MIC 範囲	0.78~3.13	0.5~4	0.125~8	0.5~4	0.125~4	0.125~4	0.125~2
	MIC <sub>50</sub>	0.78	2	1	2	0.5	0.5	0.5
	MIC <sub>90</sub>	1.56	4	2	2	1	1	1
	BP	50	32/64	32	32	32	32	32
	耐性株数	0		0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚	菌株数	3		2	0	1	4	1
	MIC 範囲	3.13	2	2	-	0.5	0.5~1	0.25
	MIC <sub>50</sub>	-	-	-	-	-	-	-
	MIC <sub>90</sub>	-	-	-	-	-	-	-
	BP	50	32/64**	-	-	-	-	-
	耐性株数	0		0	-	0	0	0
	耐性率(%)	0.0		0.0	-	0.0	0.0	0.0
肉用鶏	菌株数	164		143	92	56	88	97
	MIC 範囲	0.39~3.13	0.25~8	0.125~16	0.5~8	0.125~2	0.125~2	0.125~2
	MIC <sub>50</sub>	0.78	2	2	1	0.5	0.5	0.25
	MIC <sub>90</sub>	3.13	4	4	2	2	2	1
	BP	50	32/64	32	32	32	32	32
	耐性株数	0		0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
卵用鶏	菌株数	233		174	92	151	126	111
	MIC 範囲	0.2~12.5	0.25~8	0.125~16	0.5~4	0.125~8	0.125~4	0.125~2
	MIC <sub>50</sub>	0.78	1	1	1	0.5	0.5	0.5
	MIC <sub>90</sub>	1.56	4	4	4	1	2	1
	BP	50	32/64	32	32	32	32	32
	耐性株数	0		0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

1 MIC の単位は  $\mu\text{g/mL}$ 。

2 \* 2000 年は MIC 測定濃度が異なる。

3 \*\* BP (ブレイクポイント) : 2001 及び 2002 年 64  $\mu\text{g/mL}$  ; 2003 年 32  $\mu\text{g/mL}$ 。

4

5 表 10-2② 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

動物種	項目	クール(年度)					
		第1 (2000~2003)*	第2 (2004~2007)	第3 (2008~2009)	第4 (2010~2011)	第5 (2012~2013)	第6 (2014~2015)
牛	菌株数	11	5	9	12	10	12
	MIC 範囲	>100	4~8	4	2~>512	1~>128	0.5~>128
	MIC <sub>50</sub>	-	-	-	2	1	2
	MIC <sub>90</sub>	-	-	-	>128	4	>128
	BP	50	32/64	-	32	32	32
	耐性株数	4	0	1	2	1	3
	耐性率(%)	36.4	0.0	11.1	16.7	10.0	25.0
豚	菌株数	287	213	104	107	99	97
	MIC 範囲	0.78~>100	1~>512	0.25~>512	1~>512	0.25~>128	0.25~>128
	MIC <sub>50</sub>	3.13	16	128	512	128	4
	MIC <sub>90</sub>	>100	>512	>512	>512	>128	>128
	BP	50	32/64	32	32	32	32
	耐性株数	137	110	56	57	42	33
	耐性率(%)	47.7	51.6	53.8	53.3	42.4	34.0

肉 用 鶏	菌株数	25		14	10	29	8	20
	MIC 範囲	>100	0.5~>512	0.25~>512	0.25~8	0.125~>128	0.25~>128	0.125~32
	MIC <sub>50</sub>	-	2	1	1	1	-	0.5
	MIC <sub>90</sub>	-	64	512	8	>128	-	1
	BP	50	32/64	32	32	32	32	32
	耐性株数	5		2	0	4	1	1
	耐性率(%)	20.0		14.3	0.0	13.8	12.5	5.0
卵 用 鶏	菌株数	50		53	15	27	21	21
	MIC 範囲	0.78~>100	0.25~8	0.125~256	0.5~16	0.125~>128	0.125~2	0.125~2
	MIC <sub>50</sub>	-	2	1	2	1	0.25	0.5
	MIC <sub>90</sub>	-	8	4	8	4	2	1
	BP	50	32/64	32	32	32	32	32
	耐性株数	2		1	0	1	0	0
	耐性率(%)	4.0		1.9	0.0	3.7	0.0	0.0

1 MIC の単位は  $\mu\text{g/mL}$ 。

2 \* 2000 年は MIC 測定濃度が異なる。

3 \*\* BP (ブレイクポイント) : 2001 及び 2002 年 64  $\mu\text{g/mL}$  ; 2003 年 32  $\mu\text{g/mL}$ 。

4

5 表 10-3⊖ 農場における健康牛、豚及び鶏由来腸球菌 (*E. faecalis*) に対するエリスロマ  
6 イシンの MIC

動物 種	項目	クール(年度)				
		第2 (2004-2007)	第3 (2008-2009)	第4 (2010-2011)	第5 (2012-2013)	第6 (2014-2015)
牛	菌株数	32	18	14	17	11
	MIC 範囲	$\leq 0.125 \sim 512$	0.5~512	0.25~4	$\leq 0.125 \sim 2$	0.5~>128
	MIC <sub>50</sub>	0.5	2	2	0.5	2
	MIC <sub>90</sub>	2	512	2	2	4
	耐性株数	1	2	0	0	3
	耐性率(%)	3.1	11.1	0.0	0.0	27.3
豚	菌株数	91	39	43	61	24
	MIC 範囲	$\leq 0.125 \sim 512$	0.25~>512	1~>128	0.25~>128	$\leq 0.125 \sim >128$
	MIC <sub>50</sub>	8	512	>128	>128	8
	MIC <sub>90</sub>	>512	>512	>128	>128	>128
	耐性株数	47	26	28	34	14
	耐性率(%)	51.6	66.7	65.1	55.7	58.3
肉 用 鶏	菌株数	206	89	178	145	98
	MIC 範囲	$\leq 0.125 \sim >512$	$\leq 0.125 \sim >512$	$\leq 0.125 \sim >128$	0.25~>128	$\leq 0.125 \sim >128$
	MIC <sub>50</sub>	8	16	8	8	4
	MIC <sub>90</sub>	>512	512	>128	>128	>128
	耐性株数	104	47	92	75	45
	耐性率(%)	50.5	52.8	51.7	51.7	45.9
産 卵 鶏	菌株数	251	132	188	143	145
	MIC 範囲	$\leq 0.125 \sim 512$	$\leq 0.125 \sim >512$	$\leq 0.125 \sim >128$	$\leq 0.125 \sim >128$	$\leq 0.125 \sim >128$
	MIC <sub>50</sub>	2	2	2	2	2
	MIC <sub>90</sub>	512	512	>128	>128	>128
	耐性株数	81	47	55	37	23
	耐性率(%)	32.3	35.6	29.3	25.9	15.9

1 MIC の単位は  $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは  $8 \mu\text{g/mL}$ 。

2

3 表 10-4㊟ 農場における健康畜由来の腸球菌 (*E. faecium*) に対するエリスロマイシンの  
4 MIC

動物種	項目	クール(年度)				
		第2 (2004-2007)	第3 (2008-2009)	第4 (2010-2011)	第5 (2012-2013)	第6 (2014-2015)
牛	菌株数	75	77	54	54	52
	MIC 範囲	$\leq 0.125 \sim > 512$	$\leq 0.125 \sim > 512$	$\leq 0.125 \sim > 128$	$\leq 0.125 \sim > 128$	$\leq 0.125 \sim > 128$
	MIC <sub>50</sub>	$\leq 0.125$	0.25	4	2	2
	MIC <sub>90</sub>	2	4	>128	8	4
	耐性株数	5	7	18	8	5
	耐性率(%)	6.7	9.1	33.3	14.8	9.6
豚	菌株数	102	56	63	51	63
	MIC 範囲	$\leq 0.125 \sim > 512$	$\leq 0.125 \sim > 512$	$\leq 0.125 \sim > 128$	$\leq 0.125 \sim > 128$	$\leq 0.125 \sim > 128$
	MIC <sub>50</sub>	2	2	4	2	4
	MIC <sub>90</sub>	>512	>512	>128	>128	>128
	耐性株数	25	14	22	14	19
	耐性率(%)	24.5	25.0	34.9	27.5	30.2
肉用鶏	菌株数	99	94	89	130	120
	MIC 範囲	$\leq 0.125 \sim > 512$	$\leq 0.125 \sim > 512$	$\leq 0.125 \sim > 128$	$\leq 0.125 \sim > 128$	$\leq 0.125 \sim > 128$
	MIC <sub>50</sub>	1	1	2	0.5	0.5
	MIC <sub>90</sub>	512	512	>128	>128	>128
	耐性株数	28	29	25	38	29
	耐性率(%)	28.3	30.9	28.1	29.2	24.2
産卵鶏	菌株数	100	56	72	86	80
	MIC 範囲	$\leq 0.125 \sim > 512$	$\leq 0.125 \sim > 512$	$\leq 0.125 \sim > 128$	$\leq 0.125 \sim 8$	$\leq 0.125 \sim > 128$
	MIC <sub>50</sub>	0.5	1	4	0.5	1
	MIC <sub>90</sub>	512	16	16	4	4
	耐性株数	17	7	22	6	7
	耐性率(%)	17.0	12.5	30.6	7.0	8.8

5 MIC の単位は  $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは  $8 \mu\text{g/mL}$ 。

6

## 7 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

### 8 (1) マクロライドに対する耐性の基本的機序

9 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  
10 75) [Roberts\_AAC\_1999] (参照 5) [小原\_日化療会誌\_2000] (参照 76) [Luangtongkum\_Future  
11 Microbiol\_2009] (参照 77) [Roberts\_Front Microbiol\_2011]

12 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  
13 変異する場合があります。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  
14 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  
15 79) [Norcia\_J Antibiot\_2004]

#### 16 ① 標的部位の変化及び修飾

17 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

1 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 amino 酸  
2 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。

3 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  
4 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  
5 って生じる。

## 6 ② 薬剤不活性化

7 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  
8 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  
9 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。

## 10 ③ 薬剤の排出

11 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  
12 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  
13 現によって生じる。

## 15 (2) 耐性遺伝子及び交差耐性

16 マクロライド耐性に関係する外来遺伝子について、表 11①に示した。(参照 75)  
17 [Roberts\_AAC\_1999] (参照 77) [Roberts\_Front Microbiol\_2011] (参照 80) [Vester\_AAC\_2001] (参照  
18 4) [Leclercq\_CID\_2002]

19 *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 MLS<sub>B</sub> に  
20 対して交差耐性を示す。(参照 75) [Roberts\_AAC\_1999] (参照 77) [Roberts\_Front Microbiol\_2011]  
21 (参照 80) [Vester\_AAC\_2001] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002]

22 グラム陽性菌の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、*Streptococcus pyogenes*、  
23 *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  
24 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、  
25 *S. pyogenes* では *ermB*、*ermA*、*mefA* 及び *mefE* 遺伝子、*S. pneumoniae* では *ermB*、  
26 *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。  
27 (参照 77) [Roberts\_Front Microbiol\_2011] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002] (参照 81)  
28 [Robinson\_AAC\_2006] (参照 82) [Valardo\_AAC\_2009] (参照 83) [Del Grosso\_AAC\_2011]

29 これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝子上に存在することがある。  
30 それらは、最も一般的なトランスポゾンである Tn3 (~5 kb) トランスポゾン又は Tn917  
31 (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 (~  
32 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  
33 存在することが多い。(参照 82) [Valardo\_AAC\_2009] (参照 84) [Tomich\_J Bacteriol\_1980] (参  
34 照 85) [Franke\_J Bacteriol\_1981] (参照 86) [Ike\_J Bacteriol\_1984] (参照 87) [Clewel\_J  
35 Bacteriol\_1988]

36 *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  
37 が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は recombinase/integrase  
38 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  
39 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  
40 る。(参照 82) [Valardo\_AAC\_2009] (参照 88) [Banks\_JID\_2003] (参照 89) [Giovanetti\_JAC\_2005]

1 (参照 90) [Palmieri AAC 2012]

2

3 表 11⊖ 獲得耐性遺伝子に関連した MLS に対する交差耐性

耐性の機序		獲得耐性 遺伝子	耐性の表現型 <sup>1)</sup>			遺伝子の保有が報告された細 菌属 (一部)
			マクロライド	リンコマイシン	ストレプトグラ ミン群	
① 標的部 位の変 化及び 修飾	23S rRNA メチラーゼ	<i>erm</i> <sup>2)</sup>	R	R	R(ストレプト グラミン B 群 に耐性)	<i>Actinobacillus, Actinomyces,</i> <i>Aeromicrobium, Bacillus,</i> <i>Bacteroides, Campylobacter,</i> <i>Clostridium,</i> <i>Corynebacterium,</i> <i>Enterococcus, Escherichia,</i> <i>Eubacterium,</i> <i>Fusobacterium, Gardnerella,</i> <i>Haemophilus, Klebsiella,</i> <i>Lactobacillus,</i> <i>Micromonospora, Neisseria,</i> <i>Pediococcus,</i> <i>Peptostreptococcus,</i> <i>Porphyromonas, Prevotella,</i> <i>Selenomonas,</i> <i>Staphylococcus,</i> <i>Streptococcus, Streptomyces,</i> <i>Treponema, Veillonella,</i> <i>Wolinella</i>
		<i>cfi</i>	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	R(ストレプト グラミン A 群 に耐性)	<i>Clostridium, Staphylococcus,</i> <i>Streptococcus</i>
② 薬剤不活 化作用	ホスホリラ ーゼ	<i>mph</i>	R	S	S	<i>Pseudomonas,</i> <i>Staphylococcus</i>
	ヌクレオチ ジルトラン スフェラー ゼ	<i>lnu</i>	S	R	S	<i>Enterococcus,</i> <i>Staphylococcus</i>
	エステラー ゼ	<i>ere</i>	R	—	—	<i>Citrobacter, Enterobacter,</i> <i>Escherichia, Klebsiella,</i> <i>Proteus</i>
③ 薬剤の排 出	ATP トラン スポーター	<i>msr</i>	R	S	R(ストレプト グラミン B 群 に耐性)	<i>Enterococcus,</i> <i>Staphylococcus</i>
		<i>lsa</i>	S	R	R(ストレプト グラミン A 群 に耐性)	<i>Enterococcus</i>
	主要なファ シリテータ ートランス ポーター	<i>mef</i>	R	S	S	<i>Acinetobacter,</i> <i>Corynebacterium,</i> <i>Enterococcus, Neisseria,</i> <i>Micrococcus, Staphylococcus,</i> <i>Streptococcus</i>

4 1) S : 感受性、R : 耐性

5 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  
6 性を起こさせる。

7 — : 参照文献に記載なし。

8

9 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

1 現型等を表 12⊖ に示した。(参照 4) [Leclercq\_CID\_2002]

2 MLS<sub>B</sub> 耐性の表現型には誘導型又は構成型がある<sup>5</sup>。14 員環マクロライドには誘導型耐  
3 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  
4 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)  
5 [Vester\_AAC\_2001] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002] (参照 5) [小原\_日化療会誌\_2000] (参照 43)  
6 [Nakajima\_JIC\_1999]

8 表 12⊖ 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  
9 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

菌種	耐性機序	獲得遺 伝子	表現型別	耐性の表現型 <sup>1)</sup>		
				14 又は 15 員環 ML	16 員環 ML	クリンダマ イシン
<i>Staphylococcus</i> spp.	標的部位の修 飾	<i>erm</i>	MLS <sub>B</sub> 誘導型	R	s	s
			MLS <sub>B</sub> 構成型	R	R	R
	薬剤の排出	<i>msr</i>	MS <sub>B</sub> 型	R	S	S
	薬剤不活性化	<i>lnu</i>	リンコマイシ ン型	S	S	S*
<i>Streptococcus</i> spp. 及び <i>Enterococcus</i> spp.	標的部位の修 飾	<i>erm</i>	MLS <sub>B</sub> 誘導型	R or I <sup>4)</sup>	R or I or s	R or I or s
			MLS <sub>B</sub> 構成型	R	R	R
<i>Enterococcus</i> spp.	薬剤の排出	<i>mef</i>	マクロライド	R or I	S	S
	薬剤の不活性 化	<i>lnu</i>	リンコマイシ ン型	S	S	S*

10 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  
11 菌を選択する可能性がある。I : 耐性と感受性の間

12 \*) 殺菌作用は減少

### 14 (3) 耐性遺伝子の伝達

15 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  
16 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  
17 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。

#### 18 ① グラム陽性菌

19 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  
20 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。

21 (参照 87) [Clewell\_J Bacteriol\_1988] (参照 89) [Giovanetti\_JAC\_2005]

22 これらの機構により他の菌属又は菌種の菌にも遺伝子が伝達する可能性はあるが、同一

<sup>5</sup> MLS<sub>B</sub> 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]

1 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。

2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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]

## 7 ② グラム陰性菌

8 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  
9 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。自然形質転換はカンピロバクテ  
10 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  
11 とされている。（参照 92） [Wang\_J Bacteriol\_1990] *C. jejuni* の自然形質転換における DNA  
12 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  
13 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 <sup>6</sup><別紙参考〇>。

14 （参照 90-1） [Beauchamp\_PNAS\_2017] （参照 90-2） [Murray\_Nucleic Acids Research\_2012]

15

## 16 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

### 17 (1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性<別紙参考 6>

18 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  
19 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。

#### 20 ① マクロライド系

21 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

---

<sup>6</sup> 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 RA<sup>m6</sup>ATTY (m<sup>6</sup>A=N<sup>6</sup>-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こと、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 酵素に対応する 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。この機構は細菌 (*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 90-1X） [Beauchamp\_PNAS\_2017] （参照 90-2X） [Murray\_Nucleic Acids Research\_2012]

【事務局より】

本脚注は、別紙参考に移動したいと考えています。

1 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  
2 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  
3 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  
4 上\_Jpn J Antibiot\_2004] (参照 79) [Norcia\_J Antibiot\_2004]

5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 られる。(表 12○【↑上記の表】)。(参照 3) [報告書 p126,p134]

## 11 ② リンコマイシン系及びストレプトグラミン系

12 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、  
13 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  
14 グラミン B への同時耐性 (MLS<sub>B</sub> 耐性) が引き起こされる。(参照 96) [高折\_グッドマン・ギ  
15 ルマン薬理書\_2003c p1599] (参照 5) [小原\_日化療学会誌\_2000] (参照 43) [Nakajima\_JIC\_1999]

16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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]  
21 (参照 79) [Norcia\_J Antibiot\_2004] (参照 97) [Harada\_JVMS\_2006]

22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 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 p134] (参照 96) [高折\_  
28 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)  
29 [Nakajima\_JIC\_1999]

30 構成型耐性での作用部位の変化による交差耐性 (*erm* 遺伝子) は MLS<sub>B</sub> のいずれにも耐  
31 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、  
32 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  
33 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  
34 て認められるもので、MLS<sub>B</sub> 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  
35 現しない。(参照 3) [報告書 p134] (参照 98) [Laclercq\_AAC\_1991a] (参照 99) [Laclercq\_AAC\_1991b]

## 36 ③ その他

37 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  
38 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  
39 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、  
40 通常他の系統の抗生物質との交差耐性はみられない。(参照 100) [高折\_グッドマン・ギルマン

1 薬理書\_2013a]

2 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  
3 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  
4 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・  
5 ギルマン薬理書\_2013b]

6 *cfi* 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 ても低感受性を獲得させる。(参照 91) [Shen\_JAC\_2013]

## 12 (2) 他の系統の抗生物質との共耐性

13 [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  
14 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。

15 *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  
16 (バンコマイシンを含むグリコペプチド耐性) が同一プラスミド上に存在することが報  
17 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.*  
18 *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  
19 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  
20 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  
21 照 102) [Simjee\_AAC\_2002] (参照 102-2) [Bozdogan\_AAC\_1999] (参照 102-3) [Jensen\_AAC\_2000]

22 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、  
23 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。

24 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  
25 *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  
26 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  
27 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  
28 *vatE* 遺伝子の保有や *E. faecium* への伝達が临床上の問題となる可能性は低いとしている。

29 (参照 3) [報告書 p131] (参照 102) [Simjee\_AAC\_2002] (参照 103) [Jones\_AAC\_2004] (参照 104)  
30 [Hayes\_JAC\_2005]

31 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  
32 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  
33 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  
34 タは得られていない。(参照 3) [報告書 p119-20,p131] (参照 105) [Kojima\_Zoonosis Public  
35 Health\_2010] (参照 106) [飼料事業\_2004]

36 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  
37 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]

## 39 (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

40 「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

1 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  
 2 要度ランク付け」という。)において、MLS<sub>B</sub>系抗生物質は表13㉠のとおりランク付けさ  
 3 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  
 4 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  
 5 質重要度ランク\_2006]

7 表13㉠ ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおけるMLS<sub>B</sub>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員環構造を有するマクロライド系に属するもの(エリスロマイシンを除く。)	Ⅰ：きわめて高度に重要	ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの
・ストレプトグラミン系に属するもの ・リンコマイシン系に属するもの ・マクロライド系のエリスロマイシン	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された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合
・16員環構造を有するマクロライド系に属するもの	Ⅲ：重要	当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、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

8  
 9 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  
 10 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  
 11 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  
 12 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  
 13 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  
 14 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  
 15 療GL\_腸管\_2016]

16 リンコマイシン系抗生物質は、感性の *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S.*  
 17 *pneumoniae*、赤痢菌、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、マイコプ  
 18 ラズマ等による感染症に使用する(表㉠-2)。(参照10) [PMDA\_DB]

19 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  
 20 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  
 21 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  
 22 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  
 23 いない。

## 25 7. ハザードの特定に係る検討

### 26 (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 27 感染症

28 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  
 29 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  
 30 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

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 た。

6 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  
7 腸管感染症である。

8 国内における 2017 年のカンピロバクターを原因とする食中毒発生件数は 320 件、患者  
9 数は 2,315 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として最も多い。  
10 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分  
11 離例数は 340 件であり、その大多数は *C. jejuni* (92.6%) であった。

12 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  
13 が、ホスホマイシン（経口薬）なども使用されている。（参照 109）[\[JAID/JSC\\_感染症治療 GL\\_](#)  
14 [腸管\\_2016\]](#)（参照 113）[\[感染研\\_IDWR\\_2005\]](#)

## 16 (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

17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 くため、医療現場では警戒されている。

25 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  
26 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  
27 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）[\[Hammerum\\_Foodborne](#)  
28 [Pathog Dis\\_2010\]](#)（参照 115）[\[Biavasco\\_AEM\\_2007\]](#)（参照 116）[\[山口\\_Jpn J Antibiot\\_2010\]](#)

29 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、  
30 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. \(2\)\]](#)  
31 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。

32 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  
33 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  
34 療にマクロライドは用いられていない。

35 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  
36 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  
37 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*  
38 (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・  
39 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  
40 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へ耐性因子を伝達する可能性については、[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性やヒトの腸内細菌叢の他の  
2 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的低いと考えられる。なお、  
3 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耐性であるため、家畜における  
4 薬剤耐性の選択圧とならない。

5 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。  
6  
7

### 8 (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き  
10 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  
11 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  
12 Microbiol\_2010] (参照 119) [Songer\_EID\_2009] (参照 120) [Harvey\_Foodborne Pathog Dis\_2011] (参  
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つ  
14 したが、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  
15 れている。(参照 120) [Harvey\_Foodborne Pathog Dis\_2011] (参照 121) [Zidaric\_Anaerobe\_2008]

16 (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  
17 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  
18 (0.8%))と報告されている。(参照 123) [Usui\_Front Microbiol\_2014] (参照 124) [Asai\_JVMS\_2013]  
19 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タイプが異なっていたと報告さ  
20 れている。(参照 123) [Usui\_Front Microbiol\_2014]また、ヒトにおける *C. difficile* 感染症に  
21 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おり、マクロライド  
22 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\_治療ガイド2014]

23 *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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 生物学\_1998] (参照127) [見上\_獣医微生物学\_2003]

## 28 29 8. ハザードの特定

30 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  
31 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  
32 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  
33 可能性がある細菌である。

34 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、  
35 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  
36 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  
37 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  
38 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。

39 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  
40 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

1 感染症である。

2 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  
3 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  
4 性物質を使用した場合、薬物動態等を考慮すると、本来感受性を示す菌種感受性菌ではマ  
5 クロライド耐性株が選択される可能性があると考えられる **7/12 浅井専門委員修正**。

6 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。

7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 た。

14 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  
15 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  
16 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。

17 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  
18 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.*  
19 *jejuni* 及び *C. coli*) を特定した。

20

1 **Ⅲ. 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 **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**

10 **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 10-1 及び 10-2 ⊕ ~ ⊕ に、20006 ~ 2015 年度 (第 1 ~ 6 クール) に  
 12 国内の農場において健康家畜から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに  
 13 対する耐性率を示した。

14 牛及び鶏では *C. jejuni* が、豚では *C. coli* が高頻度に分離された (表 ⊕)。調査期間中に  
 15 分離された *C. jejuni* においてエリスロマイシン耐性はみられなかった。これに対し、*C.*  
 16 *coli* のエリスロマイシン耐性率は 第 1 ~ 6 クール 2006 ~ 2014 年度の間 34.042.1 ~  
 17 53.861.9 % と比較的高い値で推移しており、2015 年度を除き大きな変動はないものと考え  
 18 られた (表 ⊕)。

19

20 **② と畜場等における健康家畜由来細菌の感受性**

21 2012 ~ 2015 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 *C.*  
 22 *jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率を表 14-1 及び 14-2 ⊕ に示した。(参  
 23 照 74) [動薬検\_JVARM\_2000-2015]

24 *C. coli* のエリスロマイシン耐性率は豚由来株で 14.7 ~ 44.3% であり、牛及び肉用鶏と比  
 25 べて高かった (表 14-2 ⊕)。 *C. jejuni* の耐性株はほぼ認められなかった (表 14-1 ⊕)。

26 カンピロバクターについては、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  
 27 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-  
 28 2015]

29

30 表 14-1 ⊕ 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  
 31 の状況

動物種	項目	年度			
		2012	2013	2014	2015
牛	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 <sub>50</sub> (µg/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC <sub>90</sub> (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
肉用鶏	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 <sub>50</sub> (µg/mL)	0.5	0.25	0.25	0.5
MIC <sub>90</sub> (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

1 注) 豚の糞便から *C. jejuni* は分離されなかった。

2

3 表 14-2⊖ 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  
4 状況

動物種	項目	年度			
		2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	68	37	47	81
	MIC 範囲 (µg/mL)	0.5~>64	1~>64	0.5~>64	1~>64
	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	2	2	2	2
	MIC <sub>90</sub> (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
豚	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 <sub>50</sub> (µg/mL)	4	4	2	2
	MIC <sub>90</sub> (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
肉用鶏	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 <sub>50</sub> (µg/mL)	1	1	0.5	0.5
	MIC <sub>90</sub> (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

5

## 6 (2) マクロライドの使用による耐性の出現

7 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、フルオロキノロンに比べて薬  
8 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。(参照 76)

9 [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009]

10 *C. jejuni* 及び *C. coli* カンピロバクター実験感染鶏ではを用いた実験において、タイロ  
11 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  
12 治療的投与後も選択されなかった。一方、*C. jejuni* 及び *C. coli* カンピロバクター感染鶏に  
13 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  
14 ン耐性株の出現がみられた。(参照 128) [Lin\_AAC\_2007]

15 同様に、タイロシンの治療的投与量以下での鶏への連続混餌投与は、治療的投与に比べ

1 てエリスロマイシンマクロライド耐性 *C. jejuni* 及び *C. coli* がカンピロバクターの出現し  
2 やすい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]

3 Luangtongkum らは、以上の *in vivo* の実験条件下での知見は、後述の *in vitro* で観察  
4 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  
5 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  
6 唆している と考察している [7/12WG 浅井専門委員指摘]。(参照 76)  
7 [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009]

8 一方、フィンランドの農場における離乳豚への飼料添加によるタイロシンの治療的投与  
9 において、投与4日後から *C. coli* エリスロマイシン耐性株が検出されるようになり、同一  
10 豚からの *C. coli* 分離株の耐性率は投与前 (0%) に比べて投与6日後 (58.3%) 及び投与  
11 13日後 (75%) で有意に高く、耐性株の MIC はいずれも  $\geq 512 \mu\text{g/mL}$  であった。タイロ  
12 シン投与終了7か月後には耐性率は減少し、エリスロマイシン高度耐性は選択圧不在下で  
13 は不安定であることが示唆された。著者らは、上記の実験感染鶏におけるマクロライド耐  
14 性出現状況との違いについて、農場では多数の動物に *C. coli* の多様な菌株が定着してお  
15 り、タイロシン投与前の分離株はエリスロマイシン感受性株であったものの、当該農場の  
16 *C. coli* 菌群にはマクロライドに対して低度の耐性を獲得した株が含まれており、タイロシ  
17 ン投与によって速やかに高度耐性株が選択され、治療期間中にこれらが優勢となったと考  
18 察している。(参照 130) [Junutnen\_VM\_2010]

19 国内の農場における30日齢健康豚へのエリスロマイシン筋肉内又はタイロシン飼料添  
20 加による治療的投与において、投与5日後及び9日後の両投与群の糞便中タイロシン耐性  
21 カンピロバクター菌数は非投与対照群に比べて有意に高く、エリスロマイシン及びタイロ  
22 シンの投与経路によらず、豚の腸管内で耐性カンピロバクター菌群の選択が生じたことが  
23 示唆された。(参照 131) [Usui\_Vet Rec\_2016] [7/12WG 浅井専門委員指摘]

## 24 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

### 25 (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

#### 26 ① 23S rRNA 遺伝子の突然変異による標的部位の変化

27 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  
28 マイシンの  $\text{MIC} > 128 \mu\text{g/mL}$ ) となるのは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA  
29 における染色体 DNA の突然変異である。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009] (参  
30 照 135) [Jensen\_AAC\_2001] (参照 136) [Yan\_AAC\_1991] (参照 137) [Gibree1\_MDR\_2000] (参照 138)  
31 [Niwa\_IntJAntimicrobAgents\_2001] (参照 139) [Vacher\_AAC\_2003] (参照 140) [Gibree1\_AAC\_2005] (参  
32 照 141) [Gibree1\_AAC\_2006] (参照 142) [Ekkapobyotin\_IntJFoodMicrobiol\_2008]

33 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  
34 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  
35 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  
36 リスロマイシン耐性 ( $512 \mu\text{g/mL}$  以上) が付与される。(参照 76)

37 [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009] (参照 140) [Gibree1\_AAC\_2005]

## 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 µg/mL)。(参照 140) [Gibree1\_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 µg/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]

## 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、薬剤マクロライドの結合が阻害され、MLS<sub>B</sub> 耐性が起こる [7/12WG 池専門参考人指摘]。(参照 4) [Leclercq\_CID\_2002]

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. 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 (*C. jejuni* 1,157 株及び *C. coli* 397 株) (2001~2012 年分離) のうち 58 株 (3.7%) (*C. 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多剤耐性遺伝子が集積した領域 (multidrug-resistance genomic islands : MDRGI) 上又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) [Wang\_AAC\_2014]

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、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。

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\_FornMicrobiol\_2017]

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 年に分離されたマクロライドを含む多剤耐性 *C. jejuni* が MDRGI 上に *ermB* 遺伝子を保有することが最近報告された。(参照 151) [Chen\_AAC\_2018]

### 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

*ermB* 遺伝子保有カンピロバクターやそのマクロライド耐性の特徴については、上記の中国及びスペインの調査において報告されている。

*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) [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

1 とが報告されている。(参照 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 152-1) [Zhang\_JAM\_2016]  
2 *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  
3 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  
4 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 152-1) [Zhang\_JAM\_2016] (参照 152-2) [Liu\_VM\_2017]  
5 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  
6 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  
7 があると推測されている。(参照 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 152-1) [Zhang\_JAM\_2016] (参照  
8 152-2) [Liu\_VM\_2017]  
9 *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  
10 イシン耐性 (MIC=512 µg/mL) を示し、同時に 23S rRNA 遺伝子に A2075G の塩基置換  
11 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  
12 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  
13 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 µg/mL で  
14 あったと報告されている。(参照 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 149) [Zhou\_IJID\_2016]  
15 *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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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

25 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  
26 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  
27 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  
28 照 154) [Mamelli\_IJAA\_2003] (参照 155) [Guo\_Foodborne Pathog Dis\_2010] (参照 156) [Pumbwe\_FEMS  
29 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  
30 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*  
31 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、  
32 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  
33 る。(参照 157) [Lin\_AAC\_2005] (参照 158) [Cagliero\_FEMSML\_2007]

34 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  
35 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*  
36 での検出率は 2012 年 (30.8%) から 2014 年 (67.5%) にかけて有意に増加した。一方、  
37 *C. coli* における検出率は低く (2.7~4.6%)、増加傾向は認められなかった。著者らは、こ  
38 れは *C. jejuni* は元から薬剤耐性を示す *C. coli* は *C. jejuni* に比べてマクロライド耐性が高  
39 い ないため大きな影響を受けず、一方 *C. jejuni* は薬剤選択圧の存在下では、~~*C. jejuni*~~ は耐  
40 性と適応を高めるための手段として変異 *cmeABC* 遺伝子を獲得するよう進化した可能性

1 があると考察している [7/12WG 浅井専門委員・荒川専門委員指摘](#)。(参照 159) [\[Yao\\_2016\\_mBio\]](#)  
2 中等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  
3 への完全復帰がみられる。(参照 160) [\[Mame11i\\_2005\\_JAC\]](#) (参照 128) [\[Lin\\_2007\\_AAC\]](#) (参照 162)  
4 [\[Cagliari\\_2005\\_JAC\]](#) また、23S rRNA 遺伝子の A2074G 又は A2075G 変異を有するマク  
5 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低下が  
6 みられることから、CmeABC は 23S rRNA 遺伝子変異と共同的に作用すると考えられて  
7 いる。(参照 128) [\[Lin\\_2007\\_AAC\]](#) (参照 163) [\[Cagliari\\_2006\\_AAC\]](#) (参照 141) [\[Gibree1\\_2006\\_AAC\]](#)  
8 (参照 162) [\[Cagliari\\_2005\\_JAC\]](#) さらに、CmeABC とリボソームタンパク L4 及び L22 の  
9 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) [\[Cagliari\\_2006\\_AAC\]](#) (参  
10 照 164) [\[Caldwell\\_2008\\_AAC\]](#)

## 12 (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

13 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  
14 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  
15 クター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ており、  
16 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 166)  
17 [\[Parkhill\\_Nature\\_2000\]](#) (参照 167) [\[Zhang\\_Microb Infect\\_2006\]](#)

18 一方で、マクロライドエリスロマイシン耐性に関するカンピロバクターについての報告で  
19 は、*C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシン耐性株出現頻度突然変異率はフルオロキノ  
20 ロン耐性の出現に比べて低い←、約  $(3 \times 10^{-9} \sim < 5.41 \times 10^{-10}/\text{cell/generation})$  との報告が  
21 ある [7/12WG 浅井専門委員・池専門参考人指摘](#)。(参照 76) [\[Luangtongkum\\_FutureMicrobiol\\_2009\]](#) (参  
22 照 128) [\[Lin\\_AAC\\_2007\]](#) 薬剤添加培地での単回の選択や実験感染動物への低用量の薬剤投与  
23 によって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  
24 µg/ml) のマクロライド耐性株には L4 及び L22 リボソームタンパクの変異がみられるが、  
25 23S rRNA の変異はみられず、傾向を示し、これらの耐性はマクロライド不在下では不安  
26 定である。(参照 76) [\[Luangtongkum\\_FutureMicrobiol\\_2009\]](#) (参照 128) [\[Lin\\_AAC\\_2007\]](#) (参照 164)  
27 [\[Caldwell\\_AAC\\_2008\]](#) (参照 168) [\[Kim\\_AEM\\_2006\]](#) より高度なマクロライド耐性 23S rRNA 変  
28 異の獲得には段階的な耐性株のマクロライドの濃度上昇による選択又はマクロライドへの  
29 低用量での長期暴露が必要と考えられる一方、カンピロバクターでは 23S rRNA 変異の獲  
30 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るリボソームタンパクの変異を  
31 有するマクロライド中等度耐性株実験感染動物への低用量の薬剤投与において、23S  
32 rRNA 変異を有する高度耐性株の出現がみられなかったことから、リボソームタンパクの  
33 変異は 23S rRNA 変異の出現に必ずしも必要ではなく、23S rRNA 変異の出現を妨げる可  
34 能性が示唆されている。(参照 128) [\[Lin\\_AAC\\_2007\]](#) (参照 164) [\[Caldwell\\_AAC\\_2008\]](#)

35 *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  
36 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*  
37 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、  
38 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) [\[Hao\\_AAC\\_2013\]](#)

39 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  
40 安定に保たれる (参照 140) [\[Gibree1\\_AAC\\_2005\]](#) (参照 164) [\[Caldwell\\_AAC\\_2008\]](#)

1 野外分離株におけるマクロライド耐性は通常 *C. jejuni* よりも *C. coli* で高率にみられる  
2 が、マクロライド添加濃度を段階的に増加した培地に塗抹した *in vitro* の実験及び感染鶏  
3 にマクロライドを投与したを用いた *in vivo* の実験において 7/25 岡村専門委員修正、*C. coli*  
4 の耐性株出現頻度獲得率は低く、*C. jejuni* とほとんど違いがないことが示されており、*C.*  
5 *coli* が本質的に (intrinsically) *C. jejuni* よりも突然変異を起こしやすいということではな  
6 いと示唆されている。(参照 128) [Lin\_AAC\_2007]

### 8 (3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

9 カンピロバクターにおける耐性遺伝子は染色体性のものが主要であり、その主な伝達機  
10 序は自然形質転換と考えられている。では自然形質転換また、接合伝達、形質導入による  
11 薬剤耐性遺伝子の水平伝達による薬剤耐性遺伝子の獲得も認められ、*tet* 遺伝子等の  
12 プラスミド性の耐性遺伝子の伝達では接合伝達が主要な役割を果たす一方で、マクロライ  
13 ド耐性で主要な染色体性の耐性遺伝子の主な伝達機序は自然形質転換と考えられてい  
14 る。 (参照 76) [Luangtongkum\_Fut Microbiol\_2009]

#### 16 ① プラスミドの伝達

17 プラスミド保有薬剤耐性 *C. jejuni* から *C. fetus* への薬剤耐性の接合伝達試験において  
18 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及びプラスミドについて  
19 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つみら  
20 れたことが報告されている。(参照 170) [Ansary\_FEMS Microb Lett\_1992]

21 [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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 不明である。(参照 146) [Qin\_JAC\_2014] (参照 147) [Wang\_AAC\_2014]

#### 29 ② 染色体 DNA の伝達

30 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  
31 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  
32 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* へエリスロマイシ  
33 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  $10^{-6}$  から  $10^{-5}$ 、豚  
34 由来株の場合で  $10^{-7}$  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  
35 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 23S rRNA 遺伝  
36 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]

37 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  
38 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  
39 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  
40 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

1 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、  
2 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  
3 保有する MDRGI の遺伝子配列は、他の *C. coli*<sup>7</sup>由来プラスミド DNA の一部と高い相同  
4 性を持つ配列の中に、ヒト腸内細菌<sup>8</sup>株由来の *ermB* 遺伝子保有 DNA 領域と高い相同性  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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-  
10 Cuadrado\_FornMicrobiol\_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  
11 (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  
12 すが(参照 171) [Lucy\_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、  
13 特にマクロライド耐性の水平伝達におけるインテグロンや可動性遺伝因子の役割は大きく  
14 ないと考えられている。(参照 76) [Luangtongkum\_Fut Microbiol\_2009]

15 ~~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.*~~  
16 ~~*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~~  
17 ~~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~~  
18 ~~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~~  
19 ~~Microbiol\_2009]~~

#### 21 (4) 多剤耐性等

22 [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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 ド系抗生物質<sup>9</sup>に対してみられる。(参照 78) [井上\_JJA\_2002]

28 *ermB* 遺伝子保有カンピロバクターは、その発現により 23S rRNA の結合部位が同じマ  
29 クロライド及びリンコマイシン系抗生物質へ MLS<sub>B</sub> の耐性を示す。(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] カンピロバクターはストレプトグラミン B を含む多くの抗菌性物  
32 質 (バシトラシン、ノボビオシン、リファンピン、トリメトプリム、バンコマイシン等)  
33 に自然耐性を示すとされている。その耐性機構は明らかではないが、膜透過性の低さや多  
34 剤排出ポンプの関与が考えられている。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009]

35 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  
36 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、

7 米国産鶏肉由来 *C. coli* CVM N29710-1

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

1 ~~*Enterococcus* や *Streptococcus* 等のグラム陽性菌の *ermB* 遺伝子の配列と 100% の相同性~~  
2 ~~を示したことから、グラム陽性菌からの水平伝達を示唆されている。~~ (参照 146)  
3 [Qin\_JAC\_2014] (参 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 148) [Florez-Cuadrado\_JAC\_2016] (参照 150-1)  
4 [Florez-Cuadrado\_FornMicrobiol\_2017]

5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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)  
10 [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  
11 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  
12 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。  
13 (参照 177) [Chee-Sanford\_JEnvironQual\_2009] (参照 178) [Hvisteindahl\_Science\_2012] (参照 179)  
14 [Zhu\_PNASUSA\_2013] (参照 180) [Larson\_Science\_2015]

15 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  
16 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  
17 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  
18 かり、耐性菌が選択された可能性が推測される。

## 20 (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

21 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  
22 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  
23 照 76) [Luangtongkum\_Future\_Microbiol\_2009] (参照 164) [Caldwell\_AAC\_2008] ~~(参照 168)~~  
24 ~~[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  
25 シン耐性を示し、他のカンピロバクター感染のない競合不在下では鶏体内での存続が可能  
26 だったことが示されていである [7/12WG 荒川専門委員指摘]。(参照 76) [Luangtongkum\_Future  
27 Microbiol\_2009] (参照 140) [Gibree\_AAC\_2005] (参照 164,168) [Caldwell\_AAC\_2008]

28 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  
29 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  
30 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 (fitness cost)<sup>9</sup>  
31 を示す場合がある。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009 p7]

32 *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  
33 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)  
34 [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  
35 着能の低下がみられた。(参照 143) [Luangtongkum\_AAC\_2012] (参照 175) [Zeitouni\_MDR\_2012]

36 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

<sup>9</sup> 適応負担 (fitness cost) : 生物が、新しい環境に適応するため、特定の形質 (薬剤耐性など) 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 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  
2 175) [Zeitouni\_MDR\_2012]

3 2008～2014年(2010及び2011年を除く。)の中国5県における豚及び肉用鶏のカンピ  
4 ロバクター保有調査ではによると、肉用鶏から分離されたカンピロバクターでは2008、  
5 2009及び～2012年にかけて肉用鶏から分離された優勢菌種が *C. jejuni*から *C. coli*へ交  
6 代した。2008～2009年と2012～2014年のマクロライド耐性率を比較した結果では、*C.*  
7 *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、  
8 著者らは肉用鶏生産におけるマクロライド選択圧の増大によつて、マクロライド耐性 *C.*  
9 *jejuni*からより適応性や生存性が高い可能性のあるマクロライド耐性 *C. coli*への菌種交代  
10 に寄与している可能性を考察示唆している。(参照 176) [Wang\_JAC\_2016] 7/12WG 池専門参  
11 考人・豊福専門委員指摘

### 13 (6) 使用量

14 動物用医薬品として、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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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承認製剤があ  
19 るが、近年販売がない。(参照 17) [動薬検年報 2005-2015]

20 [Ⅱ. 1. (4)]に畜種別に員環ごとのマクロライド販売量を記載したが、これら成分の  
21 投与経路別の販売量を表 15㊦に示した。(参照 17) [動薬検年報 2005-2015]

22 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  
23 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  
24 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く、  
25 豚用に使用されるタイロシン、チルミコシン、チルバロシンや、鶏でのタイロシンやチル  
26 バロシンの販売割合が多い。牛では使用量が少ない。〈別紙参考 4〉

27 飼料添加物は豚のみ使用が可能であり、量は 5～6 トン程度である (表 7㊦)。

29 表 15㊦ 国内において動物用医薬品として豚及び鶏に使用されるマクロライド系抗生物  
30 質の年間推定販売量 (kg 力価)

動物種	剤型	成分	年										計
			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
牛	注射剤	エリスロマイシン	1.8	1.4	1.8	1.8	1.8	2.0	1.4	1.4	1.4	1.6	16.4
	挿入剤	エリスロマイシン	133	64	39	59	40	21	44	20	38	18	476
鶏	注射剤	タイロシン	762	491	922	815	803	758	758	364	771	926	7,369
		チルミコシン	456	426	420	423	413	424	429	443	504	542	4,480
	計	1,218	916	1,342	1,238	1,216	1,182	1,187	807	1,275	1,467	11,849	

	経口剤	チルメロシ	255	265	321	350	402	0	0	426	446	499	2,965
豚	注射剤	エリスロマイシ	16	13	16	17	17	18	13	13	13	14	148
	注射剤	タイロシ	153	180	277	219	236	213	211	259	232	296	2,275
		ミロサマイシ			20	38	45	25	19	21	12	8	188
		計	153	180	298	257	281	238	230	280	244	303	2,463
経口剤	経口剤	タイロシ	12,299	14,358	12,352	17,583	18,779	21,821	23,749	20,422	31,542	37,719	210,624
		チルバロシ	6,212	8,302	3,140	6,292	7,230	3,398	3,738	3,690	4,525	4,103	50,630
		チルメロシ	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	82	104	82	64	53	47	55	42	25	0	555
	計	23,239	29,479	21,678	31,540	34,028	35,807	37,513	36,269	47,406	57,960	354,919	
肉用鶏	経口剤	タイロシ	5,469	5,400	10,310	6,656	8,073	9,308	7,196	7,002	5,649	7,002	72,065
		チルバロシ	1,661	1,725	2,131	2,710	3,279	1,996	1,816	1,996	2,090	1,957	21,360
		ミロサマイシ	37	31	26	22	18	17	18	15	7	0	190
		計	7,166	7,156	12,467	9,387	11,370	11,320	9,030	9,013	7,746	8,960	93,615
産卵鶏	経口剤	タイロシ	6,568	8,231	8,963	4,565	6,222	6,414	6,611	6,154	2,880	3,155	59,762
		チルバロシ	602	686	69	0	0	0	0	0	0	0	1,357
		ミロサマイシ	247	178	147	130	112	102	111	90	34	0	1,150
		計	7,417	9,094	9,179	4,695	6,334	6,516	6,722	6,244	2,913	3,155	62,269

1

2 **IV. 暴露評価に関する知見**

3 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  
4 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  
5 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、  
6 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  
7 がこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

8

9 **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16㉠に示した。(参照181) [農水省\_食料需給  
11 表\_2016] 一人当たり消費量はほぼ横ばいで推移している。

12

13 表16 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	年									
		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 乳製品	消費量(kg)	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.5	89.0	-	91.9	91.3
	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	53	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

14 注：自給率は重量ベース

15

## 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、カンピロバクター属菌の中でも高温性あるいは耐熱性カンピロバクター (thermophilic/thermotolerant *Ceampylobacter*) と呼ばれ、増殖に比較的高い温度 (31~46°C) を必要とし、恒温動物の腸内に近い温度 (37~42°C) で最もよく増殖する。特に、哺乳動物の体温 (37°C) よりも鳥類の温度帯 (42°C) でよく増殖する。7/12WG 荒川専門委員・岡村専門委員・豊福専門委員指摘 本菌は30°C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\_日食雑誌\_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]

#### 【7/25 岡村専門委員修正】

増殖温度と宿主特異性の件ですが、これらを結びつけて記載する必要はあまりないような気がします。単純に事実だけを述べるような形にとどめてはいかがでしょうか？修正案を添付します。カンピロバクター属菌は基本的にいずれも37°Cで増殖可能ですが、*jejuni* と *coli* は42°Cでも増殖できるという点で特殊なため、分離の条件として利用しています。確か *fetus* も特殊で25°Cでも増殖できたはずです。

*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) [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ーム形成能は同系の *ermB* 遺伝子非保有株に比べて明らかに低下しており、*ermB* 遺伝子が細胞膜の完全性・安定性に影響を与えることが示された。(参照 186) [Fu\_J Chromatography B\_2018]

### (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* 培養時は2~10%のCO<sub>2</sub> とを添加した低濃度の酸素 (3~15%O<sub>2</sub>) を混合した環境で増殖必要とする 7/12WG 荒川専門委員指摘。(参照 182) [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005]

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、乾燥条件下では死滅が早い、塩分濃度0.5%前後を至適とした好塩性を有する等の特性から、通常の食品中では増殖が困難であると考えられる。(参照 113189) [感染研\_2005\_IDWR] (参照 183) [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]

1 凍結における生残性では、*C. jejuni*本菌は鶏食肉のを凍結及び解凍を繰り返した場合に  
2 冷凍状態で保存した検体よりすこで顕著な菌数の減少が認められ、菌の死滅は主に凍結  
3 又は解凍時に起こる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  
4 ている。(参照 188-2) [小野\_日食微誌\_2005] (参照 184) [三澤\_モダンメディア\_2005] (参照 183)  
5 [食安委\_カンピロ評価書\_2009\_p62] 一方で、鶏ひき肉では冷凍処理期間に応じて *C. jejuni* の  
6 生存菌数が経時的に減少し、また、食鳥処理直後に表面急速冷凍処理を行った食鳥部分肉  
7 ではチルド処理を行った検体に比べて *C. jejuni* の検出菌数が低くなること示されてお  
8 り、冷凍処理が鶏肉におけるカンピロバクターの生残性を減少させることを示唆している。

9 (参照 188-3) [朝倉\_日獣会誌\_2015] 7/12WG 豊福専門委員指摘

10 鶏肉にカンピロバクターを接種した試験結果では、鶏肉を解凍せずに冷凍状態で保存し  
11 た検体では、凍結・解凍を繰り返した検体よりも菌数の減少がわずかであったことから、  
12 菌の死滅は主に凍結時又は解凍時に起こることが考えられている。また、菌の種類によっ  
13 て冷凍保存鶏肉中の生存性に差異が認められ、凍結・解凍条件に強い遺伝子型が存在する  
14 可能性も示唆されている。(参照 188-1) [食安委\_カンピロリスクプロファイル\_2018] (参照 188-2)

15 [小野\_日食微誌\_2005] 7/12WG 豊福専門委員指摘

【豊福専門委員 ← 事務局より】

7/12WGにおいて、凍結については、食安委のカンピロバクターのリスクプロファイルに記載  
している厚労科研の朝倉先生たちの研究（2015年の食品微生物学雑誌にも公表したもの）を参  
考に、情報を更新するよう御指摘をいただきました。

御提供いただいた文献を参照して追記を行い、それに合わせてパラグラフ前段の記述を修正し  
ました。御確認ください。

【8/29 豊福専門委員】

これで結構です。

16 本菌は室温（21℃）では増殖せず、大気や乾燥には極めて弱い、湿潤な環境では長期  
17 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  
18 る。(参照 188) [伊藤\_フードケミカル\_2000]

19 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  
20 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)  
21 [Nicholson\_BioresTech\_2005]

22 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  
23 VBNC (Viable But Nonculturable) と呼ばれる状態となる。(参照 184) [三澤\_モダンメデ  
24 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  
25 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  
26 れたとする報告があり (参照 184-1※) [Baffone\_IJFM\_2006]、環境中での生存性に関与してい  
27 る可能性がある (参照 184-2†) [三澤\_日食微誌\_2014]。

28 *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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 澤\_モダンメディア\_2005] (参照 187) [Altekruse\_EID\_1999] (参照 182)

1 [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005] (参照 192) [FSAI\_2002] (参照 115) [Stern\_1989] (参照 194)  
2 [FDA\_BBB\_1992] (参照 195) [Balamurugan\_FoodMicrobiol\_2011]

3 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  
4 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  
5 されている。(参照 195) [Balamurugan\_FoodMicrobiol\_2011] (参照 196) [Gill\_AEM\_1982] (参照  
6 197) [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)  
7 [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。

8 (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  
9 照 187) [Altekruse\_EID\_1999] (参照 192) [FSAI\_2002] (参照 182) [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005]

10 (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、  
11 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  
12 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)

13 [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  
14 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)

15 [Almofiti\_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  
16 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]

17 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  
18 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)

19 [Han\_IJAA\_2009]

20 *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  
21 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  
22 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  
23 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)

24 [Zeitouni\_MDR\_2012]

### 25 26 3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

27 *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が、腸内細菌叢  
28 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。なお、便培  
29 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。

30 ~~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~~  
31 ~~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~~  
32 ~~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)~~  
33 ~~[Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005]~~

34 カンピロバクター腸炎患者では、症状の回復後 2~5 週間経過した際にも排菌が認めら  
35 れており、健常者の便からも *C. jejuni* が検出されている。(参照 183) [食安委\_カンピロ評価  
36 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わらず、  
37 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\_カン  
38 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の  
39 と考えられている。(参照 3) [農水\_報告書 p145]

40 ~~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~~

1 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  
2 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)  
3 [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005] また、カンピロバクターにおける胆汁酸塩抵抗性は腸管内  
4 におけるカンピロバクターの *in vivo* 適応に必須である。(参照 153) [Lin\_AAC\_2002] (参照  
5 200-1) [Lin\_JAC\_2006] さらに、バイオフィーム形成はストレス環境下での生残や宿主免疫  
6 からの回避や抗菌性物質治療への耐性において重要な役割を果たし、持続性の慢性感染に  
7 寄与すると考えられている。(参照 200-2) [Zhang\_Gut\_Pathog\_2017]

8 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  
9 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 173GAM125)  
10 [Hao\_MDR\_2009] ヒトの腸内での定着性・侵入性を推察する調査として、鶏由来 *C. jejuni* の  
11 エリスロマイシン耐性株では、*in vitro* で感性株に比べて胆汁酸耐性がやや高かったが、  
12 ヒト大腸癌細胞株又はマウスマクロファージ細胞株への付着・侵入能の低下、マクロファ  
13 ージ細胞内での生残能の低下、*in vivo* でマウス腸管内定着能の低下がみられた。(参照 174)  
14 [Almofti\_MP\_2011]

15 多剤排出ポンプ CmeABC は、*C. jejuni*においてマクロライド耐性に寄与するとともに、  
16 胆汁酸抵抗性の上昇を通じて *C. jejuni* の鶏腸管内での定着性を上昇させ (参照 200-1)  
17 [Lin\_JAC\_2006]、また、バイオフィーム形成においても重要な役割を果たしていると考えら  
18 れている。(参照 200-3) [Teh\_BMCResNotes\_2017] (参照 200-4) [Kvist\_AEM\_2008] ヒト、動物、  
19 環境由来カンピロバクターのエリスロマイシン感性株は、耐性株に比べて、胆汁酸及びデ  
20 オキシコール酸ナトリウムに対しより耐性であるという報告や (参照 200-5)  
21 [Mavri\_MDR\_2013]、鶏由来カンピロバクターのバイオフィーム形成能を持つ株とエリスロマイ  
22 シン及びエリスロマイシン耐性株は関連があることが示されている。(参照 200-2)  
23 [Zhang\_Gut\_Pathog\_2017]

【事務局より】

影響評価におけるマクロライド耐性カンピロバクターの病原性についての記載と関連し、暴露  
評価のヒト腸内での定着性についても追記しました。御確認ください。

24  
25 ヒト及び食用動物由来のカンピロバクターの血清型及び遺伝子型が調査され、ヒト及び  
26 牛由来の分離株の間に遺伝的関連性のあることが明らかにされているが、この関係はヒト  
27 及び豚由来の *C. jejuni* 分離株の間には認められないことが多い。(参照 200-6)  
28 [Nielsen\_FEMSIImmnoMedMicrobiol\_1997] (参照 200-7) [Hopkins\_JCM\_2004]

29 デンマークのヒト及び食用動物中のカンピロバクターのサブタイプを検討した結果、豚  
30 でみられる *C. jejuni* の主な血清型 (23,36 及び 35) は、ヒトでほとんどみられなかった  
31 (2%未満)。(参照 200-8) [Nielsen\_EpidemiolInfect\_2006]

32 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  
33 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  
34 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  
35 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 152-2x)  
36 [Liu\_VM\_2017]

37

#### 4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

カンピロバクターの遺伝子交換機構は自然形質転換が知られている。カンピロバクターのマクロライド耐性は主に染色体 DNA 上の突然変異の結果として発現する。自然形質転換による伝達の報告はあるが、一般的には可動性遺伝子上の薬剤耐性決定因子によるものではない。(参照 76) [Luangtongkum\_Fut Microbiol\_2009] (参照 171) [Lucey\_EID\_2001] (参照 201) [Engberg\_EID\_2001] (参照 168) [Kim\_AEM\_2006]

[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* 遺伝子の解析の結果、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 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 146) [Qin\_JAC\_2014] (参照 148) [Flores-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存在した。(参照 152) [川西\_H26 食安事業\_2015]

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ない。

#### 5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路<別紙参考 8>

農場では、家畜伝染病予防法 (昭和 26 年法律第 166 号) に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」(2002 年) や「畜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) 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]

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、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。

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、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、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、事業者はいずれかの基準を選択できる。(参照 203) [厚労省\_と畜場法省令改正]

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。肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃ で 2 分間以上加熱する方法又はこれと同等以上の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

1 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  
2 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  
3 臓]

4 豚の食肉(内臓を含む。)については、2015年6月に、同規格基準の改正により、食肉  
5 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 206) [厚労省\_豚肉]

6 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)  
7 に基づく牛乳の殺菌条件(63°Cで30分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効  
8 果を有する方法で加熱殺菌(国内では120~130°Cで2~3秒での加熱処理が主流))する  
9 ことが規定されている<sup>10</sup>。さらに、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をしたものが  
10 製造・加工に用いられている。

11 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  
12 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  
13 たっては洗浄水及びすすぎ水は、150ppm以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液又はこれと  
14 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  
15 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、  
16 細菌数が検体1gにつき10<sup>6</sup>以下でなければならないと定められている。同規格基準によ  
17 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°C1分間以上加熱す  
18 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いと定め  
19 られている。

## 21 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

### 22 (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

23 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  
24 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、  
25 少量菌感染が成立する。(参照 188) [伊藤\_2000]

26 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  
27 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  
28 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  
29 菌効果が低いこと等が挙げられる。(参照 207) [Mead\_EpidemiolInfect\_1995]

30 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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 の台所等に持ち込まれる可能性がある。(参照 113189) [感染研\_2005\_IDWR] (参照 188) [伊藤  
35 \_2000]

36 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

---

<sup>10</sup> 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 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  
2 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  
3 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  
4 照 182) [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005]

5 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  
6 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  
7 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  
8 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、  
9 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  
10 えられる。(参照 199) [Varnam\_食品汚染病原\_2003] (参照 209) [Newe11\_AEM\_2003] (参照 210)  
11 [森重\_食品と微生物\_1984]

12 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.]  
13 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  
14 ピロバクターは排除されるものと考えられる。

## 16 (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

### 17 <別紙参考9> 7/12WG 豊福専門委員指摘

#### 【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。

#### 18 ① と畜場及び食鳥処理場におけると体、食肉等

19 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  
20 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  
21 の陽性率は5%以下である。(参照 211) [Beach\_JFoodProtect\_2002] (参照 212)  
22 [Grau\_JFoodProtect\_1988] (参照 213) [Minihan\_JVetMed\_2004] (参照 214)  
23 [Vanderlinde\_JFoodProtect\_1998]  
24

25  
26 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 17⊖  
27 に示した。

28  
29 表 17⊖ 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]

30  
31 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

1 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  
 2 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*  
 3 66 株 (34.4%)、*C. coli* 6 株 (3.1%) の計 72 株 (3 検体からは *C. jejuni* 及び *C. coli* の両  
 4 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  
 5 められなかったが、*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  
 6 18⊖)。(参照 218) [H25 食品安全確保総合調査 p33]

7

8 表 18⊖ 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  
 9 状況 (2013 年)

検体	検体数	陽性数 (陽性率 (%))	菌種	調査菌株数 (陽性率(%))	耐性株数 (耐性率 1)(%)	MIC 範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
鶏肉	192	69 (35.9)	<i>C. jejuni</i>	66 (34.4)	0 (0.0)	0.5~8	1	4
			<i>C. coli</i>	6 (3.1)	2 (33.3)	4~>256	8	>256

10 1) ブレイクポイント : 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$

11

12 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  
 13 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  
 14 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*  
 15 99 株のうち 2 株 (2%) でエリスロマイシン耐性 (MIC : 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) が認められ、いず  
 16 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  
 17 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  
 18 たところ、74 検体 (14.8%) (*C. jejuni* 3 株及び *C. coli* 72 株) が陽性であった。1 検体から  
 19 は *C. jejuni* と *C. coli* の両方が分離された。また、*C. coli* 72 株のうち 32 株 (44.4%) で  
 20 エリスロマイシン耐性 (MIC :  $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) が認められ、耐性株の多くで 23S rRNA の  
 21 A2075G の点変異が認められた (表 19⊖)。(参照 218) [H25 食品安全確保総合調査]

22

23 表 19⊖ 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  
 24 耐性の状況 (2013 年)

検体	検体数	陽性数(陽 性率(%))	菌種	調査菌 株数 (陽性 率(%))	耐性株数 (耐性率 1)(%)	MIC 範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
牛肝臓	505	109 (21.6)	<i>C. jejuni</i>	99 (19.6)	2 (2.0)	0.25~128	1	2
			<i>C. coli</i>	10 (2.0)	0	1~16	8	8
豚肝臓	500	74 (14.8)	<i>C. jejuni</i>	3 (4.1)	0	0.25~4	0.5	4
			<i>C. coli</i>	72 (14.4)	32 (44.4)	$\leq 0.125 \sim$ >256	8	256

25 1) エリスロマイシンのブレイクポイント : 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$

26

## ② 市販食肉等

【事務局より】

新たに項目 a. b. を立て、ハザード、ハザードとなり得る細菌の順にセクションを入れ換えました。

### a. ハザードの食肉等からの検出状況

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 20⊖)。(参照 223) [H18 食品安全確保総合調査]

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 20⊖)。(参照 218) [H25 食品安全確保総合調査]

表 20⊖ 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	検体数	陽性数 (陽性率 (%))	菌種	調査 菌株 数	耐性株 数(耐性 率 <sup>1)</sup> (%)	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	調査年	参照
市販 鶏肉	304	$\frac{145}{(47.7)}$	<i>C. jejuni</i> / <i>C. coli</i>	100 <sup>2)</sup>	4 (4.0)	0.25~512	2	4	2006	(参照 223)[H18 食品安全確保総合調査]
市販 鶏肉	304	$\frac{145}{(47.7)}$	<i>C. jejuni</i>	91 <sup>2)</sup>	1 (1.1)	0.25~128	2	4	2006	(参照 223)[H18 食品安全確保総合調査]
			<i>C. coli</i>	9 <sup>2)</sup>	3 (33.3)	1~512	4	512		
市販 鶏肉	315	$\frac{109}{(34.6)}$	<i>C. jejuni</i>	100 (31.7)	0 (0.0)	0.25~8	1	2	2013	(参照 218)[H25 食品安全確保総合調査]
			<i>C. coli</i>	14 (4.4)	4 (28.6)	$\leq 0.5 \sim > 256$	4	>256		

1) ブレイクポイント : 32  $\mu\text{g/mL}$

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

地方自治体が報告している市販流通食肉等におけるマクロライド耐性カンピロバクター

1 一の汚染調査結果を表 21 に示した。

3 表 21 国内における食肉等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	検体数	陽性数 (%)	菌種	各菌種の陽性数 (%)	調査株数	耐性株数 (%)	調査年次	参照文献
市販鶏肉 <sup>1)</sup>	154	94 (61.0)	<i>C. jejuni</i>	182	0 (0.0)	2004.4~ 2011.12	(参照 223-1)[小野_日獣会誌_2014]	
			<i>C. coli</i>	6	0 (0.0)			
生食用鶏肉等 <sup>2)</sup>	1	1	<i>C. jejuni</i>	64 (64.0)	64	0 (0.0)	2007~ 2010	(参照 223-2)[松田_日食微誌_2013]
市販鶏肉 <sup>3)</sup>	100	71 (71.0)	<i>C. jejuni</i>	65	0 (0.0)	2010.7~ 2010.10	(参照 223-3)[Furukawa_JpnJInfectDis_2017]	
			<i>C. coli</i>	9	0 (0.0)			
食肉処理場及び市販牛内臓肉 <sup>4)</sup>	104	50 (48.1)	<i>C. jejuni</i>	50	0 (0.0)	2010.7~ 2013.8	(参照 223-4)[下島_日食微誌_2015]	
			<i>C. coli</i>	16	0 (0.0)			

4 1) もも肉、むね肉、手羽先

5 2) 鶏さし、レバ刺し、砂肝刺し、一部の検体にはたたき、加熱用を含む。

6 3) もも肉、むね肉、ささみ等

7 4) 肝臓、心臓、横隔膜肉、尾、舌、第二胃、第三胃、第四胃及び盲腸。採取場所ごとの検体数は不明。

9 **b. ハザードとなり得る細菌の食肉等からの検出状況**

10 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<sup>11</sup>を実施している。2008～2017年の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 22<sup>○</sup>に示した。(参照 222) [厚労省\_汚染実態調査\_2008-2017]

13 この間の牛及び豚由来のひき肉等のカンピロバクター陽性率は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肉等の汚染は概ね小さいものと考えられた。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%であった。

17 一方、鶏由来の食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。中心部まで十分加熱されない鶏たたき等ではやや陽性率が低くなるが、10.3～20.0%であった。

21 表 22<sup>○</sup> 国内における市販食肉等からのカンピロバクター検出状況(食中毒菌汚染実態調査における厚生労働省指定品目)

<sup>11</sup> 2000～2017年度の調査では、岩手県、秋田県、山形県、埼玉県、さいたま市、千葉県、東京都、神奈川県、川崎市、横浜市、富山県、富山市、福井県、長野県、岐阜県、静岡県、静岡市、神戸市、岡山県、山口県、愛媛県、福岡県、北九州市、福岡市、長崎県、宮崎県、沖縄県のうち17～24地方自治体を実施自治体となっている。

検体	項目	年度									
		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	—
ひき肉(牛を含むもの) <sup>1)</sup>	検体数	—	—	—	—	9	6	2	6	2	2
	陽性検体数	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0
	陽性率(%)	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0
カットステーキ肉	検体数	—	—	—	—	2	3	—	—	1	—
	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	—	—
牛生食用食肉 <sup>2)</sup>	検体数	—	—	—	—	—	2	4	1	—	1
	陽性検体数	—	—	—	—	—	0	0	0	—	0
	陽性率(%)	—	—	—	—	—	0	0	0	—	0
ローストビーフ	検体数	—	—	—	—	1	8	5	7	—	1
	陽性検体数	—	—	—	—	0	0	0	0	—	0
	陽性率(%)	—	—	—	—	0	0	0	0	—	0
牛肝臓(生食用) <sup>3)</sup>	検体数	11	17	21	—	—	—	—	—	—	—
	陽性検体数	2	3	2	—	—	—	—	—	—	—
	陽性率(%)	18.2	17.6	9.5	—	—	—	—	—	—	—
牛肝臓(加熱加工用)	検体数	212	207	209	225	229	2	—	—	—	—
	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
鶏生食用食肉 <sup>4)</sup>	検体数	—	—	—	—	8	8	6	19	5	3
	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
中心部まで十分加熱されない食肉(鶏) <sup>5)</sup>	検体数	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
	陽性率(%)	20.0	11.1	16.7	12.1	12.0	10.3	17.1	15.2	11.5	0

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いる。(参照204) [厚労省\_牛肉]

5 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

8

## 1 V. 影響評価に関する知見

2 影響評価では、評価指針の第2章第2の3に基づき、本評価書で特定したハザードに暴  
3 露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びマクロライドのヒト医療における  
4 重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価  
5 する。

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

8 ハザードとなり得る細菌であるカンピロバクターによる暴露の結果、生じる可能性のある  
9 ヒトの疾病は、腸管感染症の一種であるカンピロバクター感染症であり、日本における  
10 代表的な食中毒である。

#### 12 (1) 発生原因及び発生状況

##### 13 ① 発生原因

14 本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が2～5日と長いこと、大気条  
15 件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。(参照113) [感  
16 染研\_IDWR\_2005] (参照188) [伊藤\_フードケミカル\_2000]

17 国内における本症の原因菌の約90～96%は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。  
18 (参照111) [感染研\_IASR\_2004-2014]

19 *C. jejuni* は感染力が強く、若年成人ボランティアに菌を混ぜた牛乳を投与したチャレン  
20 ジ試験によると、 $8 \times 10^2$  CFU で感染が認められたとの報告がある。(参照225)  
21 [Black\_JID\_1988] また、1例ではあるが、*C. jejuni* を  $5 \times 10^2$  個牛乳に加えて飲んだ結果と  
22 して、下痢と腹痛を発症したとの報告がある。(参照224) [Robinson\_BMJ\_1981] これらのこ  
23 とから、 $10^2$  オーダー以下の低い菌数でも発症が認められるものと考えられる。(参照183)  
24 [食安委\_カンピロ評価書\_2009 p22] さらに、上記チャレンジ試験を含むメタアナリシスによっ  
25 て作成された用量反応モデルでは、チャレンジ試験での InfD50<sup>12</sup> 及び IIIID50<sup>13</sup> の中間値は  
26 それぞれ 1.91 及び  $3.30 \times 10^3$ 、自然集団感染での InfD50 及び IIIID50 の中間値はそれぞれ  
27 2.11 及び 3.45 と予測された。(参照225-1) [Teunis\_Epidemics\_2018]

28 原因食品として、生肉料理（鶏肉の刺身やたたき、牛肝臓等）や鶏肉調理食品等が推定  
29 されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。(参照113) [感染  
30 研\_IDWR\_2005] なお、[V. 5.] に記載したとおり、牛肝臓については、食品衛生法に基づく  
31 食品、添加物等の規格基準の改正により2012年7月に生食用としての販売・提供が禁止  
32 された。また、豚の食肉（肝臓を含む。）については、同規格基準の改正により2015年6  
33 月に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206) [厚労省\_規格基準一部  
34 改正\_豚肉\_2015] (参照205) [厚労省\_規格基準一部改正\_牛肝臓\_2012]

35 本菌は空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材の十分な  
36 加熱等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ

---

<sup>12</sup> InfD50 (50%感染量)：投与された集団の半数を感染させると推定される菌数。

<sup>13</sup> IIIID50 (50%発症量)：投与された集団の半数を発症させると推定される菌数。

1 保管、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。(参照  
2 113) [感染研\_2005\_IDWR]

### 4 ② 食中毒統計

5 厚生労働省の食中毒統計から、「カンピロバクター・ジェジュニ/コリ」(*C. jejuni* 及び  
6 *C. coli*) による食中毒の発生状況を表 22 に示した。(参照 110) [厚労省\_食中毒統計\_2006-2017]

7 2008～2017 年の 10 年間で事件数は 3,390 件、患者数は約 22,000 名、死者数は 0 名と  
8 報告され、病因物質が細菌と報告されている事件数で第 1 位となっている。(参照 110) [厚  
9 労省\_食中毒統計\_2006-2017]

10 近年、大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅  
11 に増減せず推移している。発生時期は 5～6 月に多く、7～8 月はやや減少、9～10 月に上  
12 昇する傾向となっている。(参照 110) [厚労省\_食中毒統計\_2006-2017] (参照 113) [感染研  
13 \_IDWR\_2005]

15 表 22 国内におけるカンピロバクター食中毒発生状況 3/19WG 甲斐専門委員指摘

病因物質	件数	年									
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
カンピロ バク ター・ジェ ジュニ/ コリ	事件数(件)	509	345	361	336	266	227	306	318	339	320
	患者数(人)	3,071	2,206	2,092	2,341	1,834	1,551	1,893	2,089	3,272	2,315
	割合(%) <sup>1)</sup>	(29.7)	(32.9)	(24.0)	(21.4)	(30.8)	(25.6)	(26.3)	(34.6)	(43.7)	(35.0)
	死者数(人)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌計	患者数(人)	10,331	6,700	8,719	10,948	5,964	6,055	7,210	6,029	7,483	6,621

16 \* 国外、国内外不明の事例は除く

17 1) 病因物質が細菌の患者数に占める「カンピロバクター・ジェジュニ/コリ」の患者数の割合 (%)

### 19 ③ 病原微生物検出情報 (IASR)

20 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  
21 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及び原虫・寄  
22 生虫の分離例情報を収集しており、2008～2017 年の情報を表 23 に示した。(参照 111)  
23 [感染研\_IASR\_2004-2016] (参照 112) [感染研\_IASR\_2016-2017]

24 この期間において、1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例数の幅は、340 件  
25 (2017 年) ～1,212 件 (2008 年) であった。*C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例は、報告され  
26 た下痢原性病原菌分離例の 20%前後を占めていた。また、分離されるカンピロバクターの  
27 大多数は *C. jejuni* で約 90～96%であり、*C. coli* は約 4～10%であった。

29 表 23 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に含  
30 まれるカンピロバクターの分離例数 3/19WG 甲斐専門委員指摘

菌種	分離例数(割合%)									
	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年 <sup>a)</sup>
<i>C. jejuni</i> <sup>2)</sup>	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)

<i>C. coli</i> <sup>2)</sup>	67 (5.5)	77 (8.0)	63 (6.5)	62 (7.4)	56 (6.8)	26 (3.6)	55 (6.1)	36 (7.4)	58 (10.2)	24 (7.1)
<i>C. jejuni</i> <i>/coli</i> <sup>3)</sup>	26	21	15	1	—	3	4	1	1	1
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の合計 <sup>4)</sup>	1,212 (20.4)	961 (20.4)	970 (21.1)	833 (17.8)	819 (22.2)	722 (20.5)	905 (25.1)	487 (20.7)	571 (23.6)	340 (-)
下痢原性病 原菌計	5,951	4,705	4,604	4,670	3,693	3,516	3,602	2,349	2,416	-

- 1) 分離例数は輸入症例を含む。
- 2) 下段括弧内は、カンピロバクター分離例全体数に対する *C. jejuni* 又は *C. coli* のそれぞれの菌種の割合 (%)
- 3) *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告
- 4) 下段括弧内は、下痢原性病原菌分離例全体数に対する *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例合計数の割合 (%)
- a) 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ら暫定データ提供 (2018年3月9日19時現在)) **【確認中】**

#### ④ 人口動態統計

2007～2016年に、人口動態統計において死因がカンピロバクター腸炎となっている死亡者数<sup>14)</sup>は5名と報告されている。年齢別では75～79歳が2名、80～84歳が3名となっている。(参照 226) **【厚労省\_人口動態統計\_2004-2016】**

#### ⑤ カンピロバクター感染症患者数実態推定 **7/12WG 砂川専門委員・豊福専門委員** **指摘**

国内のカンピロバクター感染症患者数の実態について推定した研究報告では、1県内の臨床検査機関における下痢症患者由来便検体からの年間病原体検出数及び検査機関の人口のカバー率、住民電話調査で求めた有症者の医療機関受診率及び受診者の検便実施率を組合せたモデルを作成し、モンテカルロシミュレーション法により県内の食品由来のカンピロバクターによる下痢症の年間患者数を推定した結果、日本全国に外挿した場合の患者数は2005年度1,545,506人、2006年度1,644,158人であった。(参照 227) **【H19厚労科研】**(参照 228) **【窪田\_JFP\_2011】**(参照 231) **【窪田\_日獣会誌\_2017】** 推定の各段階において不確実性の大きい要素や未確認要素が含まれる推定値ではあるが、食中毒被害実態が食中毒統計の報告患者数に比較して大きいことを定量的に示したものと著者らは考察している。(参照 227) **【H19厚労科研】** なお、当該研究において、2年間の平均患者数が年間約160万人であることから、人口10万人あたりの患者数は1,333人と推定された。(参照 183) **【食安委\_鶏カンピロ\_2009 p56】**

さらに、2006～2013年の全国のカンピロバクター年間検出数から求めた日本全国の推定年間カンピロバクター食中毒患者数は460万～1,133万人、人口10万人当たりの推定患者数は3,755～8,890人であった。これらの結果から、各年度の食中毒統計の報告患者数

<sup>14)</sup> 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類「A04.5 カンピロバクター腸炎」となっているもの。

1 と比較して数千倍の患者が実際には存在する可能性を著者らは示唆している。(参照 230)  
2 [窪田\_食微学会抄録\_2016] (参照 231) [窪田\_日獣会誌\_2017] (参照 232) [窪田\_厚労部会資料\_2016]

【事務局より】

7/12WG で御紹介いただいた論文について、食品安全委員会のカンピロバクターのリスク評価書やリスクプロファイルを参照しつつ、追記しました。

「さらに」以下のパラ 2 (灰色網掛け) は削除したいと考えています。パラ 2 の内容についての論文は学術雑誌未掲載であること、(参照 227) [H19\_厚労科研] でも推定に当たって使用したデータの不確実性や未確認情報について言及しており、推定値の限界があることを考慮すると、それぞれの推定値が耐性菌のリスク評価に有用というよりも、食中毒統計に比べて実際の患者数が多い可能性を述べるパラ 1 の記述で足りるのではないかと考えています。

3

4 (2) 重篤度

5 ① カンピロバクターによる感染症

6 本症は、汚染された食品の摂取後 2～5 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠  
7 感、血便等の症状が認められる。下痢の回数は 1 日 4～12 回にも及び、また、便性は水様  
8 性又は泥状で、膿、粘液又は血液が混じることにも少なくない。本症の患者の多くは自然治  
9 癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく予後も良好である場合が多いが、合併症  
10 として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすことがあ  
11 る。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性  
12 多発神経炎である。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先  
13 行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。  
14 ~~疫学的データによれば、~~*C. jejuni* 感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率は  
15 1/1,000～1/3,000 と推定している疫学的データもあ考えられている。(参照 113) [感染研  
16 \_IDWR\_2005] (参照 183) [食安委\_鶏カンピロ\_2009]

17

18 ② カンピロバクターの病原性におけるマクロライド耐性獲得の影響

【事務局より】

マクロライド耐性カンピロバクターの病原性が感性株に比べて高い／低い等の情報があれば食品健康影響評価にその判断を記載したいと考えています。

知見として、以下に 3 種類の調査を記載しています。

参照文献のうち、野外分離株を使用した【①】及び【③】では、サンプリング対象のバイアス、変数の選択や統計手法等、解析結果の解釈にあたって判断の難しい部分が散見されます。【②】は実験変異株を使用した *in vitro* 及びマウスでの *in vivo* です。

【①】～【③】について、使用している参照文献としての利用の適否、記載している案文の解釈、更に追加すべき参照文献等について、御確認ください。

19

20 【①】

21 マクロライド耐性カンピロバクター感染による疾病の重篤度に関する疫学的調査は数  
22 少ない。

23 ~~タイにおける調査では、乳幼児の急性下痢症の罹患期間におけるエリスロマイシン投与~~  
24 ~~効果が認められない原因としてカンピロバクターのエリスロマイシン耐性率が高い (*C.*~~  
25 ~~*jejuni* で 53%、*C. coli* で 91%) ことが関与していた可能性が示唆されている。(参照 233)~~  
26 [Taylor\_1987\_AAC] 8/27 筒井専門委員指摘

【8/27 筒井専門委員】

この論文では、乳幼児におけるエリスロマイシン（EM）治療群と非治療群の治療効果の比較で、単変量解析の結果（薬剤感受性結果の調整なし）、下痢の持続期間等で差がないとしています。EM 耐性カンピロバクターと EM 感性カンピロバクターとの比較はしていませんので、参考文献としては適切ではないと思います。

小児の EM 耐性 *C. jejuni* と EM 感性 *C. jejuni* の臨床症状を単変量解析で比較した論文 (Wan SM *et al.* 2011) がございましたので、こちらを参照されるのはいかがでしょうか。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531355>

【事務局より】

(参照 233) [Taylor\_1987\_AAC]を引用した上記パラグラフを削除し、以下に (参照 233-1) [Wang\_JMII\_2011]のまとめパラグラフを追記しました。御確認ください。

【筒井専門委員】

いただいた通りで概ねよろしいかと存じます。細かい点のみ、添付ファイルに修正履歴を入れましたのでご確認ください。

1  
2 ~~また~~、デンマークにおける調査では、エリスロマイシン耐性カンピロバクターの感染は、  
3 侵襲性疾患や死亡といった有害健康事象のリスクの上昇に關与することが示されている。  
4 著者らは、有害事象が起きた患者はエリスロマイシンで治療されておらず<sup>15</sup>、事象は 90 日  
5 以内の長期間で起きていることから有害健康事象がエリスロマイシンでの治療効果の減弱  
6 に起因するものとは考えにくく、病原因子と關連している可能性があるかと考察している。

7 (参照 234) [Helms\_2005\_JID]

8 台湾における調査では、*C. jejuni* 感染症の小児患者よりを分離された *C. jejuni* のエリ  
9 スロマイシン感受性に基づき感性群と耐性群に分類し、血液生化学的検査結果、臨床症状、  
10 治療法、合併症、転帰等を比較解析した結果、両群における有意差はみられず、著者らは  
11 エリスロマイシン耐性 *C. jejuni* の感染は小児において臨床的意義 (clinical significance)  
12 を持たないことを示したと結論している。(参照 233-1) [Wang\_JMII\_2011] 8/27 筒井専門委員指

13 摘

14  
15 【②】

16 上記の疫学的調査に対し、*C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシン感性株並びに同株  
17 からエリスロマイシン添加によって作出した 23S rRNA 変異耐性株を用いて、マクロライ  
18 ド耐性と病原因子（腸管上皮細胞への付着・侵入、運動性、細胞毒産生等）の關連につい  
19 て研究調査した報告がある。

20 鶏由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン感性株及び同株から作出した 23S rRNA 変異  
21 (A2074C) エリスロマイシン耐性株の各種性状の比較解析において、耐性株は胆汁酸耐  
22 性がやや高かったが、腸管上皮細胞株（ヒト大腸癌細胞株）やマウスマクロファージ細胞  
23 株への付着能・侵入能、マクロファージ細胞株内での生残能及びマウス腸管内での定着能  
24 のいずれにおいても低下がみられ、倍加時間の延長や適応負荷がみられた。これらの結果  
25 から、著者らは上記のタイの疫学的調査において觀察されたエリスロマイシン耐性株感染

<sup>15</sup> 有害事象の起きなかった患者におけるエリスロマイシン投与歴は不明。

1 における有害事象は耐性株の治療抵抗性に起因し、その結果として症状の長期化や疾病へ  
2 の影響が生じたと考察している。(参照 174) [Almofti\_MP\_2011] ([IV. 3. ]既述)

3 また、上記の *C. jejuni* エリスロマイシン耐性変異株に加えて、同様に作出したアジスロ  
4 マイシン耐性株 A 及びクラリスロマイシン耐性株、またエリスロマイシン耐性株の染色体  
5 DNA を供与 DNA とした形質転換株について、鞭毛形成能及び運動性について解析した  
6 結果、エリスロマイシンによる選択によって作出された耐性株では鞭毛形成及び運動性がみ  
7 られなかったが、形質転換株ではこれら両方がみられ、マクロライド耐性の鞭毛形成・運  
8 動性への影響は菌株の遺伝学的背景やマクロライド耐性化に伴う他の遺伝子の変異が関与  
9 している可能性を考察している。(参照 234-1) [Almofti\_IJFM\_2011]

10 鶏由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* のマクロライド (エリスロマイシン、アジスロマイシン、タ  
11 イロシン) 感性株とそれらから作出した耐性株について、*in vitro* での腸管上皮細胞 (ヒト  
12 大腸癌細胞株) に対する各種性状を比較解析したところ、*C. jejuni* では、付着能及び細胞  
13 毒性についてはいずれの親株と変異株の間においても違いがみられず、運動性については  
14 23S rRNA 変異株の一部で感性株に比べて有意な低下がみられ、侵入能については 23S  
15 rRNA 変異の種類やリボソームタンパク変異の有無によって、感性株に比べて耐性株で低  
16 下がみられる場合と上昇がみられる場合があった。*C. coli* では感性株と耐性株の違いはみ  
17 られなかった。(参照 234-2) [Zeitouni\_MDR\_2013]

### 18 19 【③】

20 また、海外のヒト下痢症患者由来を含む野外分離株において、耐性株と感性株の病原遺  
21 伝子保有状況を調査した報告がある。

22 チリにおける市販食肉、畜産動物の糞便及びヒト患者由来のカンピロバクター分離株に  
23 ついて、シプロフロキサシン、テトラサイクリン、エリスロマイシンに対する感性・耐性  
24 と 11 の病原性関連遺伝子の保有との関連性を解析した結果、著者らは、カンピロバクテ  
25 ー分離株では感性と病原遺伝子保有の間で有意な関連がみられたと報告している。この調  
26 査の中で、エリスロマイシン感性は定着関連遺伝子 *racR*、細胞侵入関連遺伝子 *pldA* 及び  
27 細胞毒素ユニット遺伝子 *cdtC* の保有、エリスロマイシン耐性は細胞毒素ユニット遺伝子  
28 *cdtA* 及び細胞付着関連遺伝子 *dnaJ* の保有との間で有意な関連性がみられた。なお、*C.*  
29 *coli* は *C. jejuni* に比べて耐性率が高く及び保有病原遺伝子数が少なかったこと、耐性株 66  
30 株中 60 株は MIC 32 µg/ml の中等度耐性株であり、残りの 6 株は MIC ≥ 128 µg/ml であ  
31 ったことが報告されている。(参照 235) [Lapierre\_MDR\_2016]

32 ~~イランにおけるヒト患者由来カンピロバクターについて5つの病原因子の保有とシプロ~~  
33 ~~フロキサシン及びエリスロマイシン耐性との関連性を解析した結果、ストレス応答因子遺~~  
34 ~~伝子 *clpP* 非保有株では、侵入能関連遺伝子 *ciaB* 保有株におけるエリスロマイシン耐性率~~  
35 ~~が *clpB* 非保有株に比べて有意に高値であり、逆に *clpP* 保有株ではエリスロマイシン耐性~~  
36 ~~率が低く、*clpB* の保有の有無による差はないことが報告されている。(参照 235-1)~~

37 [Chunaim\_PLoS\_One\_2015]

### 38 39 【その他】

40 また、[IV. 3. ]に記載したように、多剤排出ポンプ CmeABC は *C. jejuni* におけるマ

1 クロライド耐性に寄与するとともに、胆汁酸耐性を通じて腸管内定着性の上昇に寄与し、  
 2 バイオフィーム形成においても重要な役割を果たしていると考えられている。エリスロマイ  
 3 シン耐性とバイオフィーム形成能について関連が報告されている一方で、エリスロマイシ  
 4 ン耐性株での胆汁酸耐性は感性株に比べて上昇・低下の両方の報告がある。(参照 200-1)  
 5 [Lin\_JAC\_2006] (参照 200-3) [Teh\_BMCResNotes\_2017] (参照 200-4) [Kvist\_AEM\_2008] (参照 200-  
 6 5) [Mavri\_MDR\_2013] (参照 200-2) [Zhang\_Gut Pathog\_2017]

7

## 8 2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

9 国内のヒト臨床医療分野において分離されたカンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*)  
 10 のマクロライド等の抗生物質に対する耐性率について、主な知見を整理した以下の報告が  
 11 ある。

### 12 (1) カンピロバクター・レファレンスセンターにおける調査

13 国内の腸炎由来 *C. jejuni* の血清型別検出動向を調査する目的で、1988 年から衛生微生物  
 14 技術協議会の 7 支部センター<sup>16</sup>が国内で発生した集団及び散発のカンピロバクター腸炎  
 15 由来菌株の血清型別に係わるレファレンスサービス並びに *C. jejuni* 及び *C. coli* の耐性菌  
 16 の動向調査を行っている。1997～2008 年間の調査結果を表 24 に示した。

17 *C. jejuni* の 6 剤に対する耐性状況は 1998～2008 年でほぼ同程度であった。また、*C.*  
 18 *jejuni* に比較し、*C. coli* の方がエリスロマイシン及びフルオロキノロン系薬剤に対し高い  
 19 耐性を示した。(参照 235-4) [カンピロレファレンス\_IASR\_2010]

20

21 表 24 国内におけるカンピロバクター・レファレンスセンターから報告されたヒト散発下  
 22 痢症由来カンピロバクターの耐性状況

調査年	菌種	調査菌株数	感性株数 (%)	耐性株数(%)						参考文献
				EM	NFLX	OFLX	CPFX	NA	TC	
1997	<i>C. jejuni</i>	422	32 (44.4)	14 (3.3)	270 (64.0)*				:	(参照 235-2) [カンピロレファレンス_IASR_1999]
1998 ～ 2004	カン ピロ バク ター	4,183	2,216 (53.0)	1~3% で推移	30~40%で推移*				30~40% で推 移	(参照 235-3) [カンピロレファレンス_IASR_2006]
2005 ～ 2008	<i>C. jejuni</i>	2,366	1,125 (47.5)	17 (0.7)	788 (33.3)**			NA	833 (35.2)	(参照 235-4) [カンピロレファレンス_IASR_2010]
	<i>C. coli</i>	75	29 (38.7)	16 (21.3)	47 (62.7)**			NA	56 (74.7)	

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

25 \* 4 剤全てに耐性の株数

26 \*\* 3 剤全てに耐性の株数

<sup>16</sup> 秋田県、東京都、愛知県、大阪府、広島市、山口県及び熊本県

1 NA：検査結果不明

2 -：検査を実施していない。

3

【事務局より】

上記セクションにカンピロバクター・レファレンスセンターの1997～2008年の調査結果を追記したため、以下のその他の報告は削除（又は別紙参考に移動）したいと考えています。

4 **（2）その他の報告**

5 医療機関や地方自治体が公表しているその他の報告の一部を以下に記載した。

- 6 ① 1996～2000年の国内の13都市立病院における感染性腸炎の調査において分離され  
7 た *C. jejuni* の各薬剤に対する耐性率は、エリスロマイシン 2.5%（4/159株）、オフロキサ  
8 シン 26.0%（9/41株）であった。（参照 236）[小花\_感染症誌\_2002]
- 9 ② 1997～2001年に腸炎患者糞便から分離された *C. jejuni*（65株）の各薬剤に対する耐  
10 性率はエリスロマイシン 6.2%、アンピシリン 18.5%、テトラサイクリン 46.2%、クロラム  
11 フェニコール 1.5%、ナリジクス酸 46.2%、シプロフロキサシン 44.6%であった。ゲンタマ  
12 イシン及びイミペネム耐性はみられなかった。（参照 237）[川森\_日食微誌\_2004]
- 13 ③ 2001～2003年に下痢症患者の糞便から分離された *C. jejuni*（127株）及び *C. coli*（8  
14 株）の各薬剤に対する耐性率は、エリスロマイシン 0 及び 62.5%、シプロフロキサシン 22.0  
15 及び 62.5%、テトラサイクリン 42.8 及び 87.5%であった。（参照 238）[高山\_感染症誌\_2005]
- 16 ④ 2001～2005年に医療機関で急性下痢症患者から分離された *C. jejuni*（219株）及び  
17 *C. coli*（12株）の各薬剤に対する耐性率は、エリスロマイシン 9.1%及び 66.7%、レボフ  
18 ロキサシン 24.2%及び 58.3%、ミノサイクリン 15.5%及び 50.0%、クリンダマイシン 41.1%  
19 及び 91.7%であった。（参照 239）[久松\_感染症誌\_2008]
- 20 ⑤ 2004～2005年に医療機関を受診した小児胃腸炎患者から分離された *C. jejuni*（57株）  
21 及び *C. coli*（9株）の各薬剤に対する耐性率は、エリスロマイシン 1.8%及び 0%、クラリ  
22 スロマイシン 5.3%及び 44.4%、ホスホマイシン 26.3%及び 11.1%、ノルフロキサシン 40.3%  
23 及び 22.2%、シプロフロキサシン 40.3%及び 22.2%であった。アジスロマイシン耐性株は  
24 みられなかった。（参照 240）[齊藤\_小児感染免疫\_2006]
- 25 ⑥ 2005～2008年に国内で発生した集団及び散発のカンピロバクター腸炎患者から分離  
26 されたカンピロバクター菌株の薬剤耐性に関する調査では、エリスロマイシン耐性率は *C.*  
27 *jejuni* で 0.7%と非常に低かったが、テトラサイクリン耐性率は 35.2%、フルオロキノロン  
28 耐性率は 33.3%であった。これに対し *C. coli* ではエリスロマイシン耐性率は 21.3%と高  
29 く、テトラサイクリン耐性率は 74.7%、フルオロキノロン耐性率は 62.7%であった。（参照  
30 241）[IASR\_2010]
- 31 ⑦ 地方公共団体における2011～2015年の散発下痢症由来カンピロバクター属菌の薬剤  
32 耐性動向調査の結果、エリスロマイシン及びキノロン系抗菌剤（ノルフロキサシン、オフ  
33 ロキサシン、シプロフロキサシン及びナリジクス酸）に対する *C. jejuni*（83～125株）  
34 の耐性率はそれぞれ 0.8～3.7%及び 37.1～62.7%、*C. coli*（7～12株）の耐性率はそれぞ  
35 れ 0.0～28.6 及び 50.0～87.5%で *C. coli* の方で高い傾向であった。（参照 242）[薬剤耐性  
36 ワンヘルス 2017]
- 37 ⑧ 地方公共団体における2012～2013年のカンピロバクター属菌による下痢症（散発事

1 例)の調査結果では、カンピロバクター下痢症患者から174株が分離された。薬剤感受性  
2 試験では、ホスホマイシン耐性率は11.5%、キノロン系抗菌性物質のオフロキサシン、ノ  
3 ルフロキサシン及びナリジク酸の耐性率はそれぞれ32.2、31.0及び32.8%で、エリスロ  
4 マイシンにはほとんど耐性株(2.9%)は認められなかった。(参照243) [広島県保健環境セ  
5 ンター報告\_2013]

6 ⑨ 地方公共団体における2014～2015年に分離された腸管由来カンピロバクター531株  
7 の薬剤感受性データでは、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンに対して耐性率はい  
8 ずれも1%を切っていた。それに対し、ホスホマイシンの耐性率は32.8%、フルオロキノ  
9 ロン系のシプロフロキサシン、ノルフロキサシン、プルフロキサシン及びトスフロキサ  
10 シンの耐性率はいずれも66%以上、レボフロキサシンの耐性率は42.2%と、フルオロキノ  
11 ロン系薬剤への高い耐性率が報告されている。(参照244) [広島市医師会だより\_2015]

12 ⑩ 医療検査機関で2016～2017年に下痢症患者から分離された*C. jejuni*(200株)及び  
13 *C. coli*(28株)の各薬剤に対する耐性率は、エリスロマイシン0.5%及び21.4%、ホスホ  
14 マイシン1.0%及び0%、テトラサイクリン10.5%及び42.9%、キノロン系抗菌剤のオフロ  
15 キサシン24.0%及び28.6%、シプロフロキサシン19.5%及び28.6%であった。(参照245)  
16 [佐藤\_保健科学研究\_2018]

### 17 18 3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療

#### 19 (1) 治療方針及び第一選択薬

20 カンピロバクター感染症の患者の多くは自然治癒し、また、予後も良好である場合が多  
21 く、特別治療を必要としないが、重篤な症状や敗血症などを呈した患者では、対症療法と  
22 共に適切な化学療法が必要である。カンピロバクター感染症に対して、抗菌性物質で治療  
23 することはまれであるが、抗菌性物質を投与する場合は第一選択薬としてマクロライド  
24 (クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシン等)が推奨されている。セ  
25 ファロスポリン系抗生物質に対してカンピロバクターは自然耐性を示すために、治療効果  
26 は望めないとされている。カンピロバクター感染症の他の治療オプションにはホスホマイ  
27 シン(経口薬)がある。ニューキノロン系薬剤を使用する場合には耐性菌の増加を念頭に  
28 入れた処方が必要である。(参照125) [JAID/JSC\_治療ガイド2014] (参照109) [JAID/JSC\_感染  
29 症治療GL\_腸管\_2016] (参照113189) [感染研\_IDWR\_2005] (参照246) [相薬\_化療領域\_2006]

30 また、細菌性腸炎の経験的治療(empiric therapy)において、第一選択薬のキノロン系  
31 薬に耐性又はアレルギーの場合の第二選択薬として15員環マクロライドのアジスロマイ  
32 シンが推奨されている。(参照125) [JAID/JSC\_治療ガイド2014]

33 評価対象マクロライドのうち16員環マクロライド4成分はカンピロバクター感染症治  
34 療の推奨薬ではないが、14員環及び15員環マクロライドと一定の交差耐性が認められる。

#### 35 36 (2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

37 カンピロバクター感染症が抗菌性物質で治療されることはまれであるが、抗菌性物質を  
38 投与する場合はマクロライドが第一選択薬である。[VI. 2.]に記載したとおり、国内のヒ  
39 ト臨床分離株におけるエリスロマイシン耐性率は、長年にわたり低い値で安定している。  
40 (参照125) [JAID/JSC\_治療ガイド2014] (参照109) [JAID/JSC\_感染症治療GL\_腸管\_2016] (参照113)

- 1 [\[感染研\\_IDWR\\_2005\]](#) (参照 246) [\[相楽\\_化療領域\\_2006\]](#)
- 2 また、上述（1）のとおり、カンピロバクター感染症の治療において、マクロライドの
- 3 ほかにホスホマイシン（経口薬）も推奨されている。
- 4

1 <別紙 検査値等略称> 【整理中】

略称	名称
C <sub>max</sub>	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 chromatography-tandem mass spectrometry）
LSC	液体シンチレーションカウンター（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 inhibitory concentration）
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
MLS <sub>B</sub>	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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
USDA	米国農務省（United States Department of Agriculture）

2

## 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る  
11 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](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\_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](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-  
4 koukinzai\\_re.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-<br/>3 koukinzai_re.pdf) (accessed 201X-X-X) (参照 GAM10) [動薬検年報 2005-2015]
- 5 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.  
6 [http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4\\_kentei.html](http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html). [FAMIC\_検定数量\_2009-2016]
- 7 19. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important  
8 antimicrobials for human medicine 5th revision 2016. 2017.  
9 <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>. [WHO\_5thCIA\_2016]
- 10 20. FAO. Report of the Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. 2007.  
11 <http://www.fao.org/3/a-i0204e.pdf>. [FAO\_2008]
- 12 21. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with  
13 regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003. (参照 GAM11) [FDA\_  
14 GFI#152\_2003]
- 15 22. EMA. Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing  
16 animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. 2011. (参  
17 照 GAM14) [EMA\_Reflection\_paper\_2011]
- 18 23. Alban L, Nielsen EO, Dahl J. A human health risk assessment for macrolide-resistant *Campylobacter* associated  
19 with the use of macrolides in Danish pig production. *Prev Vet Med*. 2008;83(2):115-29. [Alban\_PVM\_2007]
- 20 24. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of  
21 antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015. (参照 GAM16) [ASTAG\_2015]  
22 25~39. (欠番)
- 23 40. Walsh C. Antibiotics that block bacterial protein synthesis. In, *Antibiotics: actions, origins, resistance*. ASM  
24 Press, Washington, D. C. 2003. p. 51-69. (参照 M28) [Walsh\_Antibiotics\_2003]
- 25 41. Prescott JF Lincosamides, macrolides and pleuromutilins. In, Prescott JF, Baggot JD, and Walker RD (ed.),  
26 *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (3rd ed.). Iowa University Press, Ames, IA. 2000. p. 229-62. (参  
27 照 M30) [Prescott\_Antimicrobial\_Therapy\_2000]
- 28 42. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men.  
29 *Clin Infect Dis*. 1998;26:1-12. (参照 M31) [Craig\_CID\_1998]
- 30 43. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother*. 1999;5:61-74. (参  
31 照 M29) [Nakajima\_JIC\_1999]
- 32 44. Norcia LJ, Silvia AM, and Hayashi SF. Studies in time-kill kinetics of different classes of antibiotics against  
33 veterinary pathogenic bacteria including *Pasturella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. *J Antibiot*. 1999;52:52-  
34 60. (参照 M32) [Norcia\_J\_Antibiot\_1999]
- 35 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、  
36 リリー社内資料. (非公表) (参照 M55) [稲元\_リリー社内資料]
- 37 46. Manor EW, Surrey W. Information for the review of Tylan products Part V Microbiology. Lilly Research Centra  
38 Limited, 1988. (非公表) (参照 M33) [Manor\_Lilly\_RCL\_1988]
- 39 47. McGuire JM, Boniece WS, Higgins CE, Hoehn MM, Stark WM, Westhead J, *et al*. Tylosin, a New Antibiotic : I.  
40 *Microbiological Studies. Antibiot Chemother*. 1961; 11(5): 320-7. [McGuire\_Antibiot\_Chemother\_1961]
48. 三楽 (株)、3-O-Acetyl-4'-O-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

- 1           ペクトラム]
- 2   49.   Ose EE. *In vitro* antibacterial properties of EL-870, A new semi-synthetic macrolide antibiotic. J.Antibiotics.
- 3           1986;40:190-194. (参照 M3) [Ose\_J Antibiotics\_1986]
- 4   50.   Kamata S, Investigation of antibiotic susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from milk, 日本獣医生命
- 5           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
- 6           \_2000]
- 7   51.   Skerman VBD, McGowan V, Sneath, PHA. Approved lists of bacterial names. Int J Syst Evol Microbiol. 1980;
- 8           30: 225-40. [Skerman\_IJSEM\_1980]
- 9   52.   Hirose K, Kobayashi H, Ito N, Kawasaki Y, Zako M, Kotani K, *et al.* Isolation of *Mycoplasma* from nasal swabs
- 10           of calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their isolates. J.Vet.Med.Series B.
- 11           2002;50(7):347-51 (参照 M38) [Hirose\_JVM\_2003]
- 12   53.   Uemura R, Sueyoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of four species of *Mycoplasma* isolates
- 13           in 2008 and 2009 from cattle in Japan. J.Vet.Med.Sci. 2010;72(12):1661-3 (参照 M39) [Uemura\_JVMS\_2010]
- 14   54.   Vicca J, Stakenborg T, Maes E, Butaye P, Peeters J, deKruif A, *et al.* *In vitro* susceptibilities of *Mycoplasma*
- 15           *hyopneumoniae* field isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(11):4470-2 (参照 M41) [Vicca\_AAC\_2004]
- 16   55.   Yamamoto K, Koshimizu K, Ogata M. *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. J Vet
- 17           Med Sci. 1986;48(1):1-5. (参照 M42) [Yamamoto\_JVMS\_1986]
- 18   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
- 19           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]
- 20   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
- 21           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]
- 22   58.   Kobayashi H, Sonmez N, Morozumi T, Mitani K, Ito N, Shiono H, *et al.* *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma*
- 23           *hyosynoviae* and *M. hyorhinae* to antimicrobial agents. J Vet Med Sci. 1996;58(11):1107-11. (参照 M44)
- 24           [Kobayashi\_JVMS\_1996]
- 25   59.   McOrist S, Mackie RA, Lawson GH. Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont intracellularis isolated from
- 26           pigs with proliferative enteropathy. J Clin Microbiol. 1995;33(5) 1314-7. (参照 M45) [McOrist\_JCM\_1995]
- 27   60.   Ohya T, Sueyoshi M. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* strains isolated in
- 28           Japan from 1985 to 2009. J Vet Med Sci. 2010;72(12):1651-3 (参照 M46) [Ohya\_ JVMS\_2010]
- 29   61.   Hannan PCT, Windsor GD, De Jong A, Schmeer N, Stegemann M. Comparative susceptibilities of various
- 30           animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones, Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(9):2037-40. (参照
- 31           M47) [Hannan\_AAC\_1997]
- 32   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
- 33           性. (非公表) (参照 M196) [武田薬品\_AIV-TS\_1]
- 34   63.   東京大学医学部附属動物実験施設、*Mycoplasma hyopneumoniae* 野外分離株の薬剤感受性について. (非公表) (参
- 35           照 M198) [東大医動\_Mp 感受性]
- 36   64.   東京大学医学部附属動物実験施設、*Mycoplasma hyopneumoniae* 及び *Mycoplasma hyorhinae* に対する AIV の抗
- 37           菌活性について. (非公表) (参照 M199) [東大医動\_MpMhAIV-TS 感受性]
- 38   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
- 39           M197) [武田薬品\_MsAIV-TS]
- 40   66.   Stephens CP, Blackwall PJ, Wade LK, Lowe LB. *In-vitro* antibacterial properties of tilmicosin against Australian

- 1 isolates of *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle. Australian Vet J. 1993;70(10):391-2.  
2 (参照 M49) [Stephens\_Australian Vet J\_1993]
- 3 67. Aitoken IA. *In vitro* assessment of the susceptibility of porcine, ovine, bovine and avian bacterial isolates  
4 tilmicosin and 11 other antimicrobial agents and porcine, bovine and avian *Mycoplasma* and *Ureaplasma*  
5 isolates to tilmicosin and 7 other antimicrobial agents, Institute for Animal Health、試験番号 T5CMIC9601、リ  
6 リー社社内資料, 1998. (非公表) (参照 M50) [Aitoken\_リリー社内資料\_1998]
- 7 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 multocida* と *Actinobacillus*  
8 *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)  
9 (参照 M51) [稲元\_リリー社内資料]
- 10 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  
11 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]
- 12 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  
13 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]
- 14 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  
15 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]
- 16 72. Inamoto T, Kikuchi K, Iijima H, Kawashima Y, Nakai Y, Ogimoto K. Antibacterial activity of tilmicosin against  
17 *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pneumonic lesions in swine. J Vet  
18 Med Sci. 1994;56(5):917-21. [Inamoto\_JVMS\_1994a]
- 19 73. Inamoto T, Takahashi H, Yamamoto K, Nakai Y, Ogimoto K. Antibiotic susceptibility of *Mycoplasma*  
20 *hyopneumoniae* isolated from swine. J Vet Med Sci. 1994;56(2):393-4. [Inamoto\_JVMS\_1994b]
- 21 74. 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System  
22 (2000~2015 年). [http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3.html](http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html) 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績  
23 (動物医薬品検査所) (参照 M72) [動薬検\_JVARM\_2000+2015]
- 24 75. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-  
25 lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43: 2823-30. (参照  
26 GAM33) [Roberts\_AAC\_1999]
- 27 76. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*:  
28 emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009;4: 189-200. (参照 GAM35 )  
29 [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009]
- 30 77. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front  
31 Microbiol. 2011;2:1-8. (参照 GAM36) [Roberts\_Front Microbiol\_2011]
- 32 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  
33 価. Jpn J Antibiot. 2004;57:425-37. (参照 GAM37) [井上\_Jpn J Antibiot\_2004]
- 34 79. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, *et al.* *In vitro* microbiological characterization of  
35 a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. J  
36 Antibiot (Tokyo). 2004;57:280-8. (参照 GAM38) [Norcia\_J Antibiot\_2004]
- 37 80. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. Antimicrob Agents  
38 Chemother. 2001;45: 1-12. (参照 GAM40) [Vester\_AAC\_2001]
- 39 81. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination of macrolide-  
40 resistant group A streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50: 2903-11. (参照 GAM42)

- 1 [\[Robinson\\_AAC\\_2006\]](#)
- 2 82. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci.  
3 Antimicrob Agents Chemother. 2009;53: 343-53. (参照 GAM43) [\[Varaldo\\_AAC\\_2009\]](#)
- 4 83. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance elements  
5 carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:  
6 3226-30. (参照 GAM44) [\[Del Grosso\\_AAC\\_2011\]](#)
- 7 84. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis*. J  
8 Bacteriol. 1980;141: 1366-74. (参照 GAM45) [\[Tomich\\_J Bacteriol\\_1980\]](#)
- 9 85. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in *Streptococcus faecalis*  
10 that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid. J Bacteriol. 1981;145: 494-502. (参  
11 照 GAM46) [\[Franke\\_J Bacteriol\\_1981\]](#)
- 12 86. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using transposon  
13 Tn917 as an insertional mutagen. J Bacteriol. 1984;158: 777-83. (参照 GAM47) [\[Ike\\_J Bacteriol\\_1984\]](#)
- 14 87. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative  
15 transposon Tn916. J Bacteriol. 1988;170:3046-52. (参照 GAM48) [\[Clewell\\_J Bacteriol\\_1988\]](#)
- 16 88. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic  
17 element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. J Infect Dis.  
18 2003;188:1898-908. (参照 GAM49) [\[Banks\\_JID\\_2003\]](#)
- 19 89. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mef(A)* elements encoding  
20 efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. J Antimicrob Chemother. 2005;55:445-51.  
21 (参照 GAM50) [\[Giovanetti\\_JAC\\_2005\]](#)
- 22 90. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. *Streptococcus pneumoniae* transposon  
23 Tn1545/Tn6003 changes to Tn6002 due to spontaneous excision in circular form of the *erm(B)*- and *aphA3*-  
24 containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. Antimicrob Agents Chemother.  
25 2012;56:5994-7. (参照 GAM51) [\[Palmieri\\_AAC\\_2012\]](#)
- 26 90-1. Beauchamp JM, Leveque RM, Dawid S, DiRita VJ. Methylation-dependent DNA discrimination in natural  
27 transformation of *Campylobacter jejuni*. Proc Nat Acad Sci. 2017;114(38):E8053-61. [\[Beauchamp\\_PNAS\\_2017\]](#)
- 28 90-2. Murray IA, Clark TA, Morgan RD, Boitano M, Anton BP, Luong K, *et al.* The methylomes of six bacteria. Nucleic  
29 Acids Research. 2012;40(22):11450-62. [\[Murray\\_Nucleic Acids Research\\_2012\]](#)
- 30 91. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *ctr* in Gram-positive and  
31 Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1697-706. (参照 GAM52) [\[Shen\\_JAC\\_2013\]](#)
- 32 92. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. J Bacteriol. 1990;172:949-955. (参照  
33 GAM53) [\[Wang\\_J Bacteriol\\_1990\]](#)
- 34 93. (欠番)
- 35 94. Yao J, Moellering Jr R, Chapter 116. Antibacterial agents, in Manual of Clinical Microbiology 7th ed., M PR, B  
36 EJ, P MA, T FC, Y RH, Eds. 1999, ASM Press: Washington DC. p. 1474-504. (参照 GAM24) [\[Yao\\_MCM\\_1999\]](#)
- 37 95. 山口恵三, 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  
38 誌. 2003;51 S-1:55-65. (参照 M163) [\[山口\\_日化療会誌\\_2003\]](#)
- 39 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  
40 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

- 1 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].
- 2 97. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant  
3 *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. J Vet Med Sci.  
4 2006;68:1109-11. (参照 GAM39) [Harada\_JVMS\_2006]
- 5 98. Laclercq R. and Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by  
6 target modification. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1267-72. (参照 M164) [Leclercq\_AAC\_1991a]
- 7 99. Laclercq R. and Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin  
8 antibiotics in bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35:1273-6. (参照 M165) [Leclercq\_AAC\_1991b]
- 9 100. 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  
10 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  
11 GAM56) [高折\_グッドマン・ギルマン薬理書\_2013a]
- 12 101. 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  
13 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  
14 照 GAM57) [高折\_グッドマン・ギルマン薬理書\_2013b]
- 15 102. Simjee S, White DG, Wagner DD, *et al.* Identification of *vat(E)* in *Enterococcus faecalis* isolates from retail  
16 poultry and its transferability to *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3823-8. (参照  
17 M115) [Simjee\_AAC\_2002]
- 18 102-1. Hammerum AM, Flannagan SE, Clewell DB, Jensen LB. Indication of transposition of a mobile DNA element  
19 containing the *vat(D)* and *erm(B)* genes in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3223-  
20 5. (参照 VGM52) [Hammerum\_AAC\_2001]
- 21 102-2. Bozdogan B, Leclercq R. Plasmid-Mediated Coresistance to Streptogramins and Vancomycin in *Enterococcus*  
22 *faecium* HM1032. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Aug; 43(8): 2097-2098. [Bozdogan\_AAC\_1999]
- 23 102-3. Jensen LB, Hammerum AM, Aarestrup FM. Linkage of *vat(E)* and *erm(B)* in streptogramin-resistant  
24 *Enterococcus faecium* isolates from Europe. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:2231-2. (参照  
25 VGM65) [Jensen\_AAC\_2000]
- 26 103. Jones RN, Deshpande LM. Are *Enterococcus faecalis* strains with *vat(E)* in poultry a reservoir for human  
27 streptogramin resistance? *vat(E)* occurrence in human enterococcal bloodstream infection in North America  
28 (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2002). Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:360-1. (参照  
29 M113) [Jones\_AAC\_2004]
- 30 104. Hayes JR, Wagner DD, English LL, *et al.* Distribution of streptogramin resistance determinants among  
31 *Enterococcus faecium* from a poultry production environment of the USA. J Antimicrob Chemother.  
32 2005;55:123-6. (参照 M117) [Hayes\_JAC\_2005]
- 33 105. Kojima A, Morioka A, Kijima M, *et al.* Classification and antimicrobial susceptibilities of *Enterococcus* species  
34 isolated from apparently healthy food-producing animals in Japan. Zoonosis Public Health. 2010;57:137-41. (参  
35 照 M88) [Kojima\_Zoonosis Public Health\_2010]
- 36 106. 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.  
37 (参照 M118) [飼料事業\_2004]
- 38 107. 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.  
39 2006. (参照 GAM59) [食安委\_抗菌性物質重要度ランク\_2006]
- 40 108. 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—呼吸器感染症—. 日本化学療法学会雑誌.

- 1 2014;62(1):1-109. (参照 GAM62) [JAID/JSC\_感染症治療GL\_呼吸器\_2014]
- 2 109. 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—. 日本化学療法学会雑誌.  
3 2016;64: 31-65. (参照 GAM63) [JAID/JSC\_感染症治療GL\_腸管\_2016]
- 4 110. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況 (2006~2017~~5~~年) .  
5 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html (accessed 201X-X-  
6 X). (参照 GAM64) [厚労省\_食中毒統\_2006-2017]
- 7 111. 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-  
8 iasr-table-b-pm.html (accessed 201X-X-X). (参照 GAM65) [感染研\_IASR\_2004-2014]
- 9 112. 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-  
10 surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html (accessed 201X-X-X) (参照 GAM66) [感染研\_IASR\_2015-2017]
- 11 113. 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  
12 照 GAM67) [感染研\_IDWR\_2005]
- 13 114. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human  
14 health hazard? Foodborne Pathog Dis. 2010; 7:1137-46. (参照 VGM78) [Hammerum\_Foodborne Pathog Dis\_2010]
- 15 115. Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, *et al.* VanA-type enterococci from humans, animals, and food: species  
16 distribution, population structure, Tn1546 typing and location, and virulence determinants. Appl Environ  
17 Microbiol. 2007; 73:3307-19. (参照 VGM79) [Biavasco\_AEM\_2007]
- 18 116. 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  
19 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  
20 \_Jpn J Antibiot\_2010]
- 21 117. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, *et al.* Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and  
22 colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693-703. (参照 VGM82) [Loo\_N Engl J Med\_2011]
- 23 118. Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, Rousseau J. Detection and characterization of *Clostridium difficile* in retail  
24 chicken. Lett Appl Microbiol. 2010;50:362-5. (参照 VGM83) [Weese\_Lett Appl Microbiol\_2010]
- 25 119. Songer JG. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. Emerg Infect Dis. 2009;15:819-21. (参照  
26 VGM84) [Songer\_EID\_2009]
- 27 120. Harvey RB, Norman KN, Andrews K, *et al.* *Clostridium difficile* in poultry and poultry meat. Foodborne Pathog  
28 Dis. 2011;14:433-9. (参照 VGM85) [Harvey\_Foodborne Pathog Dis\_2011]
- 29 121. Zidaric V, Zemljic M, Janezic S, Kocuvan A, Rupnik M. High diversity of *Clostridium difficile* genotypes isolated  
30 from a single poultry farm producing replacement laying hens. Anaerobe. 2008;14(6):325-7. (参照 VGM86)  
31 [Zidaric\_Anaerobe\_2008]
- 32 122. Rodriguez-Palacios A, Borgmann S, Kline TR, LeJeune JT. *Clostridium difficile* in foods and animals: history  
33 and measures to reduce exposure. Anim Health Res Rev. 2013;14:11-29. (参照 VGM87) [Rodriguez-  
34 Palacios\_Anim Health Res Rev\_2013]
- 35 123. Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T, *et al.* Genetic relatedness between Japanese and  
36 European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health.  
37 Front Microbiol. 2014;5:513. (参照 VGM88) [Usui\_Front Microbiol\_2014]
- 38 124. Asai T, Usui M, Hiki M, Kawanishi M, Nagai H, Sasaki Y. *Clostridium difficile* isolated from the fecal contents  
39 of swine in Japan. J Vet Med Sci. 2013;75(4):539-41. (参照 VGM89) [Asai\_JVMS\_2013]
- 40 125. 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

- 1 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]
- 2 126. 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]
- 3 127. 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]
- 4 128. Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang Y-J, Zhang Q. Macrolide usage on emergence of erythromycin-resistant  
5 *Campylobacter* isolates in chickens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(5):1678-86. (参照 GAM90)  
6 [Lin\_AAC\_2007]
- 7 129. Ladely SR, Harrison MA, Fedorka-Cray PJ, Berrang ME, Englen MD, Meinersmann RJ. Development of  
8 macrolide-resistant *Campylobacter* in broilers administered subtherapeutic or therapeutic concentrations of  
9 tylosin. *J Food Protect.* 2007;70(8):1945-51. [Ladely\_JFoodProt\_2007]
- 10 130. Juntunen P, Heiska H, Olkkola S, Myllyniemi AL, Hänninen ML. Antimicrobial resistance in *Campylobacter*  
11 *coli* selected by tylosin treatment at a pig farm. *Vet Microbiol.* 2010; 146(1-2): 90-7. [Juntunen\_VM 2010]
- 12 131. Usui M, Uchida I, Tamura Y. Selection of macrolide-resistant *Campylobacter* in pigs treated with macrolides.  
13 *Vet Rec.* 2014 ;175(17):430. [Usui\_Vet Rec\_2016]
- 14 132~134. (欠番)
- 15 135. Jensen L, Aarestrup F. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrob*  
16 *Agents Chemother.* 2001;45: 371-2. (参照 GAM70) [Jensen\_AAC\_2001]
- 17 136. Yan W, Taylor D. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*.  
18 *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35: 1989-96. (参照 GAM71) [Yan\_AAC\_1991]
- 19 137. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *dfx1* with 90-bp repeat sequences located on the chromosome  
20 of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. *Microb Drug Resist.* 2000;6: 91-8. (参照 GAM72)  
21 [Gibreel\_MDR\_2000]
- 22 138. Niwa H, Chuma T, Okamoto K, Itoh K. Rapid detection of mutations associated with resistance to erythromycin  
23 in *Campylobacter jejuni/coli* by PCR and line probe assay. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18: 359-64. (参照  
24 GAM73) [Niwa\_IntJAntimicrobAgents\_2001]
- 25 139. Vacher S, Ménard A, Bernard E, Mégraud F. PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis for  
26 Detection of Point Mutations Associated with Macrolide Resistance in *Campylobacter* spp. *Antimicrob Agents*  
27 *Chemother.* 2003;47: 1125-8. (参照 GAM74) [Vacher\_AAC\_2003]
- 28 140. Gibreel A, Kos V, Keelan M, Trieber C, Levesque S, Michaud S, *et al.* Macrolide resistance in *Campylobacter*  
29 *jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. *Antimicrob*  
30 *Agents Chemother.* 2005;49: 2753-9. (参照 GAM75) [Gibreel\_AAC\_2005]
- 31 141. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob*  
32 *Chemother.* 2006;58:243-55. (参照 GAM76) [Gibreel\_AAC\_2006]
- 33 142. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from  
34 swine. *Int J Food Microbiol.* 2008;128: 325-8. (参照 GAM77) [Ekkapobyotin\_IntJFoodMicrobiol\_2008]
- 35 143. Luangtongkum T, Shen Z, Seng VW, Sahin O, Jeon B, Liu P, *et al.* Impaired fitness and transmission of  
36 macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1300-8.  
37 [Luangtongkum\_AAC\_2012]
- 38 144. Hao H, Yuan Z, Shen Z, Han J, Sahin O, Liu P, *et al.* Mutational and transcriptomic changes involved in the  
39 development of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1369-78.  
40 [Hao\_AAC\_2013]

- 1 145. Bolinger H, Kathariou S. The Current state of macrolide resistance in *Campylobacter* spp: Trends and impacts  
2 of resistance mechanisms. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(12):e00416-17. [Bolinger\_AEM\_2017]
- 3 146. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, *et al.* Report of ribosomal RNA methylase gene *erm(B)* in  
4 multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69: 964-8. (参照 GAM81) [Qin\_JAC\_2014]
- 5 147. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J, *et al.* Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter*  
6 species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58: 5405-12.  
7 (参照 GAM80) [Wang\_AAC\_2014]
- 8 148. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Quesada A, Palomo G, Domínguez L, Porrero C. Description of an *erm(B)*-  
9 carrying *Campylobacter coli* isolate in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:841-7. (参照 GAM82) [Florez-  
10 Cuadrado\_JAC\_2016]
- 11 149. Zhou J, Zhang M, Yang W, Fang Y, Wang G, Hou F. A seventeen-year observation of the antimicrobial  
12 susceptibility of clinical *Campylobacter jejuni* and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates  
13 in Beijing, China. *Int J Infect Dis.* 2016;42:28-33. [Zhou\_IJID\_2016]
- 14 150. Deng F, Shen J, Zhang M, Wu C, Zhang Q, Wang Y. Constitutive and inducible expression of the rRNA methylase  
15 gene *erm(B)* in *Campylobacter*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2105;59:6661-4. (参照 GAM130) [Deng\_AAC\_2015]
- 16 150-1. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Meric G, Quesada A, Porrero MC, Pascoe B, *et al.* Genome Comparison of  
17 Erythromycin Resistant *Campylobacter* from Turkey Identifies Hosts and Pathways for Horizontal Spread of  
18 *erm(B)* Genes. *Front Microbiol.* 2017;8:2240. [Florez-Cuadrado\_FM\_2017]
- 19 151. Chen JC, Tagg KA, Joung YJ, Bennett C, Watkins LF, Eikmeier D, *et al.* Report of *erm (B)*+ *Campylobacter*  
20 *jejuni* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(6):e02615-17. [Chen\_AAC\_2018]
- 21 152. 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  
22 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  
23 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-](http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201426008A)  
24 [grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201426008A](http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201426008A) (accessed 2017-3-10). (参照 GAM83) [川西  
25 \_H26 食安事業\_2015]
- 26 152-1. Zhang A, Song L, Liang H, Gu Y, Zhang C, Liu X, Zhang J, Zhang M. Molecular subtyping and erythromycin  
27 resistance of *Campylobacter* in China. *Journal of applied microbiology.* 2016;121(1):287-93. [Zhang\_JAM\_2016]
- 28 152-2. Liu D, Deng F, Gao Y, Yao H, Shen Z, Wu C, Wang Y, Shen J. Dissemination of *erm (B)* and its associated  
29 multidrug-resistance genomic islands in *Campylobacter* from 2013 to 2015. *Veterinary microbiology.*  
30 2017;204:20-4. [Liu\_VM\_2017]
- 31 153. Lin J, Overbye M, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*.  
32 *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46: 2124-31. (参照 GAM84) [Lin\_AAC\_2002]
- 33 154. Mamelli L. A phenylalanine–arginine β-naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic  
34 and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22: 237-41. (参照 GAM86)  
35 [Mamelli\_IJAA\_2003]
- 36 155. Guo B, Lin J, Reynolds DL, Zhang Q. Contribution of the multidrug efflux transporter CmeABC to antibiotic  
37 resistance in different *Campylobacter* species. *Foodborne Pathog Dis.* 2010;7:77-83. [Guo\_Foodborne Pathog  
38 Dis\_2010]
- 39 156. Pumbwe L, Piddock L. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni*  
40 multidrug efflux pump. *FEMS Microbiol Lett.* 2002;206: 185-9. (参照 GAM85) [Pumbwe\_FEMS ML\_2002]

- 1 157. Lin J, Akiba M, Sahin O, Zhang Q. CmeR functions as a transcriptional repressor for the multidrug efflux pump  
2 CmeABC in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1067-75. [Lin\_2005\_AAC]
- 3 158. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckeaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in  
4 *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an  
5 in vitro-selected multidrug-resistant mutant. FEMS Microbiol Lett. 2007;267: 89-94. (参照 GAM88 )  
6 [Cagliero\_FEMSML\_2007]
- 7 159. Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G, *et al.* Emergence of a Potent Multidrug Efflux Pump Variant  
8 That Enhances *Campylobacter* Resistance to Multiple Antibiotics. mBio. 2016;7:e01543-16.[Yao\_2016\_mBio]
- 9 160. Mamelli L, Prouzet-Mauleon V, Pages JM, Megraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in  
10 *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. J Antimicrob Chemother. 2005;56:491-7.  
11 [Mamelli\_2005\_JAC]
- 12 162. Cagliero C, Mouline C, Payot S, Cloeckeaert A. Involvement of the CmeABC efflux pump in the macrolide  
13 resistance of *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother. 2005;56:948-50. [Cagliero\_2005\_JAC]
- 14 163. Cagliero C, Mouline C, Cloeckeaert A, Payot S. Synergy between efflux pump CmeABC and modifications in  
15 ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*  
16 *coli*. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(11):3893-6.[Cagliero\_2006\_AAC]
- 17 164. Caldwell DB, Wang Y., Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in  
18 *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3947-54.[Caldwell\_2008\_AAC]
- 19 165. Fouts DE, Mongodin EF, Mandrell RE, Miller WG, Rasko DA, Ravel J, *et al.* Major structural differences and  
20 novel potential virulence mechanisms from the genomes of multiple *Campylobacter* species. PLoS Biol.  
21 2005;3:e15. [Fouts\_Plos Biol\_2005]
- 22 166. Parkhill J, Wren BW, Mungall K, Ketley JM, Churcher C, Basham D, *et al.* The genome sequence of the food-  
23 borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. Nature. 2000;403(6770):665.  
24 [Parkhill\_Nature\_2000]
- 25 167. Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*.  
26 Microb Infect. 2006;8:1972-8. [Zhang\_Microb Infect\_2006]
- 27 168. Kim J-S, Carver D, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in  
28 *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. Appl Environ Microbiol. 2006;72: 1316-21. (参照 GAM94)  
29 [Kim\_AEM\_2006]
- 30 170. Ansary A, Radu S. Conjugal transfer of antibiotic resistances and plasmids from *Campylobacter jejuni* clinical  
31 isolates. FEMS Microbiol Lett. 1992;91:125-8. [Ansary\_FEMS Microb Lett\_1992]
- 32 171. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, O'Halloran F, *et al.* Integronlike structures in *Campylobacter*  
33 spp. of human and animal origin. Emerg Infect Dis. 2000;6: 50-5. (参照 GAM92) [Lucey\_EID\_2001]
- 34 172. Han F, Pu S, Wang F, Meng J, Ge B. Fitness cost of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Int J  
35 Antimicrob Agents. 2009;34:462-6.[Han\_IJAA\_2009]
- 36 173. Hao, H., M. Dai, Y. Wang, D. Peng, Z. Liu, and Z. Yuan. 2009. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level  
37 macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. Microb. Drug Resist. 15:239-244. (参照TUL111)  
38 [Hao\_MDR\_2009]
- 39 174. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Haihong H, Yuan Z. Impact of erythromycin resistance on the virulence properties  
40 and fitness of *Campylobacter jejuni*. Microb Pathog. 2011;50:336-42.[Almofti\_MP\_2011]

- 1 175. Zeitouni S, Collin O, Andraud M, Ermel G, Kempf I. Fitness of macrolide resistant *Campylobacter coli* and  
2 *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2012;18(2):101-8. (参照 GAM126) [Zeitouni\_MDR\_2012]
- 3 176. Wang Y, Dong Y, Deng F, Liu D, Yao H, Zhang Q, *et al.* Species shift and multidrug resistance of *Campylobacter*  
4 from chicken and swine, China, 2008-14. J Antimicrob Chemother. 2016;71:666-9. [Wang\_JAC\_2016]
- 5 177. Chee-Sanford, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin Y-F, Yannarell AC, *et al.* Fate and transport of antibiotic  
6 residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. J Environ Qual.  
7 2009;38:1086-108. (参照 GAM108) [Chee-Sanford\_JEnvironQual\_2009]
- 8 178. Hvistendahl M. China takes aim at rampant antibiotic resistance. Science. 2012;336: 795. (参照 GAM109)  
9 [Hvistendahl\_Science\_2012]
- 10 179. Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X, Stedtfeld RD, *et al.* Diverse and abundant antibiotic resistance  
11 genes in Chinese swine farms. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(9):3435-40. (参照 GAM110)  
12 [Zhu\_PNASUSA\_2013]
- 13 180. Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347: 704. (参照 GAM111)  
14 [Larson\_Science\_2015]
- 15 181. 農林水産省. 平成28年度食料需給表. [https://www.e-stat.go.jp/stat-](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544)  
16 [search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544). (accessed 2018-05-01) (参照 TC166) [農水省\_食料需  
17 給表\_2016]
- 18 182. Snelling W, Matsuda M, Moore J, Dooley J. *Campylobacter jejuni*. Lett Appl Microbiol. 2005;41: 297-302. (参  
19 照 GAM119) [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005]
- 20 183. 食品安全委員会 微生物・ウイルス評価書専門調査会. ~~食品健康影響評価のためのリスクプロファイルへ鶏肉を主と  
21 する畜産物中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリへ~~. 2009年6月10日. (参照 FQ 鶏 106) [食安委\_カンピロ  
22 評価書\_2009]
- 23 184. 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  
24 \_2005]
- 25 184-1. Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, *et al.* *Campylobacter jejuni* loss of  
26 culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. Int J Food Microbiol. 2006; 107:  
27 83-91. [Baffone\_IJFM\_2006]
- 28 184-2. 三澤尚明. カンピロバクターとヒトとの戦い—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?  
29 一. 日本食品微生物学会雑誌. 2014;31(3):144-7. [三澤\_日食微誌\_2014]
- 30 185. 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  
31 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  
32 業\_2004]
- 33 186. Fu Q, Liu D, Wang Y, Li X, Wang L, Yu F, *et al.* Metabolomic profiling of *Campylobacter jejuni* with resistance  
34 gene *ermB* by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and  
35 tandem quadrupole mass spectrometry. J Chromatography B. 2018;1079:62-8. [Fu\_J Chromatography B\_2018]
- 36 187. Altekruze S, Stern N, Fields P, Swerdlow D. *Campylobacter jejuni*— an emerging foodborne pathogen. Emerg  
37 Infect Dis. 1999;5:28-35. (参照 GAM117) [Altekruze\_EID\_1999]
- 38 188. 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  
39 フードケミカル\_2000]
- 40 188-1. (欠番) 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイルへ鶏肉等における *Campylobacter*

- 1 [jejunicola: 2018年5月. \[食安委\\_カンピロリスタブプロファイル\\_2018\]](#)
- 2 188-2. 小野一晃, 安藤陽子, 川森文彦, 尾関由姫恵, 柳川敬子. 冷凍保存鶏肉における *Campylobacter jejuni* の生存性  
3 とパルスフィールド・ゲル電気泳動法による分離菌株の遺伝子解析. 日本食品微生物学会雑誌. 2005;22(2): 59-  
4 65. (参照 RP118) [小野\_日食微誌\_2005]
- 5 188-3. 朝倉宏, 山本詩織, 橋理人, 吉村昌徳, 山本茂貴, 五十君静信. 冷凍処理による鶏肉中でのカンピロバクター汚染低  
6 減効果に関する検討. 日本食品微生物学会雑誌. 2015;32(3):159-66. [朝倉\_日食微誌\_2015]
- 7 189. (欠番) 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.  
8 <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2005/idwr2005-19.pdf> (accessed 2016-11-22). (参照 GAM67) [感染研  
9 \_2005\_IDWR]
- 10 190. Lake R, Hudson A, Cressey P, Gilbert S. Risk Profile: *Campylobacter jejuni/coli* in poultry (whole and pieces).  
11 2003. (参照 GAM122) [Lake\_2007]
- 12 191. Nicholson F, Groves S, Chambers B. Pathogen survival during livestock manure storage and following land  
13 application. Bioresour Technol. 2005;96: 135-43. (参照 GAM123) [Nicholson\_BioresTech\_2005]
- 14 192. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002. (参照 GAM118)  
15 [FSAI\_2002]
- 16 193. Stern N, Kazmi S, Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. Foodborne Bacterial Pathogens, ed. Doyle MP. 1989, New  
17 York: Marcel Dekker Inc. 71-110. (参照 GAM115) [Stern\_1989]
- 18 194. FDA. Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. 2nd ed. *Campylobacter jejuni*.  
19 2012. (参照 GAM116) [FDA\_BBB\_2012]
- 20 195. Balamurugan S, Nattress F, Baker L, Dilts B. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum  
21 packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival.  
22 Food Microbiol. 2011;28: 1003-10. (参照 GAM120) [Balamurugan\_FoodMicrobiol\_2011]
- 23 196. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods.  
24 Applied and Environmental Microbiology. 1982;44:259-263. (参照 TUL129) [Gill\_AEM\_1982]
- 25 197. Hänninen M-L, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of  
26 *Campylobacter jejuni* on beef. Journal of Applied Bacteriology. 1984;57:89-94. (参照 TUL130)  
27 [Haenninen\_JAB\_1984]
- 28 198. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef  
29 cuts stored at -1.5 °C-. Food Control. 2001;12:553-557. (参照 TUL131) [Dykes\_FoodCont\_2001]
- 30 199. 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  
31 のための衛生管理-. 廣川書店. 2003. (参照TC171) [Varnam\_食品汚染病原\_2003]
- 32 200. 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  
33 *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  
34 学雑誌\_1983]
- 35 200-1. [Lin J, Martinez AL. Effect of efflux pump inhibitors on bile resistance and in vivo colonization of \*Campylobacter\*](#)  
36 [jejuni. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;58\(5\):966-72.. \[Lin\\_JAC\\_2006\]](#)
- 37 200-2. [Zhang T, Dong J, Cheng Y, Lu Q, Luo Q, Wen G, Liu G, Shao H. Genotypic diversity, antimicrobial resistance](#)  
38 [and biofilm-forming abilities of \*Campylobacter\* isolated from chicken in Central China. Gut Pathog. 2017;9:62.](#)  
39 [\[Zhang\\_Gut\\_Pathog\\_2017\]](#)
- 40 200-3. [Teh AHT, Lee SM, Dykes GA. Identification of potential \*Campylobacter jejuni\* genes involved in biofilm](#)

- 1 [formation by EZ-Tn5 Transposome mutagenesis. BMC Res Notes. 2017;10\(1\):182. \[Teh\\_BMCResNotes\\_2017\]](#)
- 2 [200-4. Kvist M, Hancock V, Klemm P. Inactivation of efflux pumps abolishes bacterial biofilm formation. Appl Environ](#)
- 3 [Microbiol. 2008;74\(23\):7376-782. \[Kvist\\_AEM\\_2008\]](#)
- 4 [200-5. Mavri A, Smole Možina S. Resistance to bile salts and sodium deoxycholate in macrolide- and fluoroquinolone-](#)
- 5 [susceptible and resistant \*Campylobacter jejuni\* and \*Campylobacter coli\* strains. Microbial Drug Resistance.](#)
- 6 [2013;19\(3\):168-74. \[Mavri\\_MDR\\_2013\]](#)
- 7 [200-6. Nielsen EM, Engberg J, Madsen M. Distribution of serotypes of \*Campylobacter jejuni\* and \*C. coli\* from Danish](#)
- 8 [patients, poultry, cattle and swine. FEMS Immunol Med Microbiol. 1997;19:47-56. \(参照 GAM127\)](#)
- 9 [\[Nielsen\\_FEMSImmolMedMicrobiol\\_1997\]](#)
- 10 [200-7. Hopkins KL, Desai M, Frost JA, Stanley J, Logan JM. Fluorescent amplified fragment length polymorphism](#)
- 11 [genotyping of \*Campylobacter jejuni\* and \*Campylobacter coli\* strains and its relationship with host specificity,](#)
- 12 [serotyping, and phage typing. J Clin Microbiol. 2004; 42:229-235. \(参照 GAM128\) \[Hopkins\\_JCM\\_2004\]](#)
- 13 [200-8. Nielsen EM, Fussing V, Engberg J, Nielsen NL, Neimann J. Most \*Campylobacter\* subtypes from sporadic](#)
- 14 [infections can be found in retail poultry products and food animals. Epidemiol Infect. 2006; 134:758-67. \(参照](#)
- 15 [GAM128\) \[Nielsen\\_EpidemiolInfect\\_2006\]](#)
- 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/syuan/douei/katiku\\_yobo/k\\_haccp/index.html](http://www.maff.go.jp/j/syuan/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) [厚生省\_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) [厚生省\_牛肉]
- 25 205. 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 \(平成 24 年 6 月 25 日食安発 0625 第 1 号厚](#)
- 26 [生労働省医薬食品局食品安全部長\)](#) 牛の肝臓の基準に関する Q&A について. 2012. (参照 [GAM147/CL141](#)) [厚
- 27 [生労働省\\_規格基準一部改正\\_牛肝臓\\_2012\]](#)
- 28 206. 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
- 29 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) [厚生労働省\_規格基準一部改正
- 30 [豚肉\\_2015\]](#)
- 31 207. Mead GC, Hudson WR, Hinton MH. Effect of changes in processing to improve hygiene control on contamination
- 32 of poultry carcasses with campylobacter. Epidemiol Infect. 1995; 115:495-500. (参照 FQ 鶏 121)
- 33 [Mead\_EpidemiolInfect\_1995]
- 34 208. 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
- 35 FQ 鶏 122) [三澤\_日獣会誌\_2002]
- 36 209. Newell DG, Fearnley C. Sources of *Campylobacter* colonization in broiler chickens. Applied and environmental
- 37 microbiology. 2003 Aug 1;69(8):4343-51. [Newell\_AEM\_2003]
- 38 210. 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.
- 39 [森重\_食品と微生物\_1984]
- 40 211. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in beef cattle from transport to

- slaughter. Journal of Food Protection. 2002;65:1687-1693. (参照 TUL139) [Beach\_JFoodProtect\_2002]
212. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. Journal of Food Protection. 1988;51:857-861. (参照 TUL140) [Grau\_JFoodProtect\_1988]
213. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD. *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. The Journal of Veterinary Medicine, Series B. 2004;51:28-33. (参照 TUL141) [Minihan\_JVetMed\_2004]
214. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk packed beef. Journal of Food Protection. 1998;61:437-443. (参照 TUL 142) [Vanderlinde\_JFoodProtect\_1998]
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]
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]
- 219~221. (欠番)
222. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査(平成 18~29 年). [http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/shokuhin/syokuchu/01.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/01.html) (accessed 2016-11-25)[厚労省\_汚染実態調査\_2008-2017]
223. 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会平成 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出現実態調査報告書. 2006. [H18 食品安全確保総合調査]
- 223-1. 小野一晃. 市販鶏肉のカンピロバクター及びサルモネラ汚染状況と分離株の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 2014;67(6):442-8. [小野\_日獣会誌\_2014]
- 223-2. 松田正法, 徳島智子, 重村久美子, 樋脇弘, 古田宗宜, 小田隆弘. 下痢症患者や鶏肉類から分離された *Campylobacter jejuni* のギランバレー症候群 (GBS) 関連遺伝子保有状況と薬剤耐性. 日本食品微生物学会雑誌. 2013;30(1):39-42. [松田\_日食微誌\_2013]
- 223-3. Furukawa I, Ishihara T, Teranishi H, Saito S, Yatsuyanagi J, Wada E, Kumagai Y, Takahashi S, Konno T, Kashio H, Kobayashi A. Prevalence and characteristics of *Salmonella* and *Campylobacter* in retail poultry meat in Japan. Japanese journal of infectious diseases. 2017;70(3):239-47. [Furukawa\_JpnJInfectDis\_2017]
- 223-4. 下島優香子, 井田美樹, 西野由香里, 石塚理恵, 黒田寿美代, 仲真晶子, *et al.* 東京都内に流通する牛内臓肉からの糞便系大腸菌群, ベロ毒素産生性大腸菌, *Campylobacter jejuni/coli*, *Salmonella* および *Listeria monocytogenes* 検出状況. 日本食品微生物学会雑誌. 2015;32(4):209-14. [下島\_日食微誌\_2015]
224. Robinson D. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. Br Med J. 1981;282: 1584. (参照 GAM145) [Robinson\_BMJ\_1981]
225. Black R, Levine M, Clements M, Hughes T, Blaser M. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. J Infect Dis. 1988;157: 472-9. (参照 GAM146) [Black\_JID\_1988]
- 225-1. Teunis PF, Bonačić Marinović A, Tribble DR, Porter CK, Swart A. Acute illness from *Campylobacter jejuni* may require high doses while infection occurs at low doses. *Epidemics*. 2018 (Accepted 4 February 2018):1-20. [Teunis\_Epidemics\_2018]
226. 厚生労働省. 人口動態統計. Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/OtherList.do?bid=000001041646&cycode=7>. (参照 GAM148) [厚労省\_人口動態統計\_2004-2016]
227. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金, 食品の安心・安全確保推進研究事業『食品衛生関連情報の効率的な活用』

- 1 関する研究』(主任研究者 森川馨): 分担研究「微生物に起因する原因不明食中毒の実態調査に関する研究」分担研  
2 究者 春日文子, 2007. [H19 厚労科研]
- 3 228. Kubota K, Kasuga F, Iwasaki E, Inagaki S, Sakurai Y, Komatsu M, et al. Estimating the burden of acute  
4 gastroenteritis and foodborne illness caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* by  
5 using population-based telephone survey data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006. *J Food Prot.*  
6 2011;74(10):1592-8. [Kubota\_JFP\_2011]
- 7 229. (欠番)
- 8 230. 窪田邦宏. 「カンピロバクター、サルモネラ、腸炎ビブリオに起因する食中毒被害実態の推定、2006~2013 年」.  
9 第 36 回日本食品微生物学会学術総会. 2016. [窪田\_食微学会抄録\_2016]
- 10 231. 窪田邦宏, 天沼宏, 食中毒被害実態の推定手法. *日獣会誌.* 2017;70:529-34. [窪田\_日獣会誌\_2017]
- 11 232. 厚生労働省. 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食中毒部会資料. 食品媒介感染症被害実態の推定. 2016 年 3 月  
12 16 日. [窪田\_厚労部会資料\_2016]
- 13 233. (欠番) Taylor DN, Blaser MJ, Echeverria P, Pitarangsi C, Bodhidatta L, Wang WL. Erythromycin-resistant  
14 *Campylobacter* infections in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31(3):438-42.
- 15 233-1. Wang SM, Huang FC, Wu CH, Tang KS, Tiao MM. Clinical significance of erythromycin-resistant  
16 *Campylobacter jejuni* in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2011;44(1):63-6.  
17 [Wang\_JMI\_2011]
- 18 234. Helms M, Simonsen J, Olsen KE, Mølbak K. Adverse health events associated with antimicrobial drug  
19 resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. *J Infect Dis.* 2005;191(7):1050-5.  
20 [Helms\_2005\_JID]
- 21 234-1. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Hao H, Liu Z, Cheng G, Yuan Z. The physiologic and phenotypic alterations due to  
22 macrolide exposure in *Campylobacter jejuni*. *Int J Food Microbiol.* 2011;151(1):52-61. [Almofti\_IJFM\_2011]
- 23 234-2. Zeitouni S, Guyard-Nicodème M, Kempf I. Comparison of adhesion, invasion, motility, and toxin production of  
24 *Campylobacter* strains and their resistant mutants. [Zeitouni\_MDR\_2013]
- 25 235. Lapierre L, Gatica MA, Riquelme V, Vergara C, Yañez JM, San Martín B, Sáenz L, Vidal M, Martínez MC, Araya  
26 P, Flores R, Duery O, Vidal R. Characterization of Antimicrobial Susceptibility and Its Association with  
27 Virulence Genes Related to Adherence, Invasion, and Cytotoxicity in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*  
28 *coli* Isolates from Animals, Meat, and Humans. *Microb Drug Resist.* 2016; 22(5): 432-44. doi:  
29 10.1089/mdr.2015.0055. [Lapierre\_MDR\_2016\_未入手]
- 30 235-1. Ghunaim H, Behnke JM, Aigha I, Sharma A, Doiphode SH, Deshmukh A, Abu-Madi MM. Analysis of resistance  
31 to antimicrobials and presence of virulence/stress response genes in *Campylobacter* isolates from patients with  
32 severe diarrhoea. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119268. [Ghunaim\_PLoS\_One\_2015]
- 33 235-2. カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* 血清型の検出動  
34 向および散発下痢症由来 *C. jejuni* のキノロン剤に対する耐性菌の出現—カンピロバクター・レファレンスセンタ  
35 ー. *IASR.* 1999;20:109-10. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/20/231/dj2311.html>. [カンピロレファレンス\_IASR\_1999]
- 36 235-3. カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出  
37 動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況—カンピロバクター・レファレンスセンター. *IASR.* 2006;27:173-  
38 5. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/317/dj3175.html>. [カンピロレファレンス\_IASR\_2006]
- 39 235-4. カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出  
40 動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況、2005~2008—カンピロバクター・レファレンスセンター. *IASR.*

- 1 [2010:31:15-7. https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/359/dj3599.html](https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/359/dj3599.html). [カンピロバクテリウム IASR 2010]
- 2 236. 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文, *et al.* 『感染性腸炎の最近の動向』:1996~2000 年に  
3 おける感染性腸炎研究会の調査成績より. 感染症学雑誌. 2002;76: 355-68. (参照 GAM150) [小花\_感染症誌\_2002]
- 4 237. 川森文彦, 久島昇平, 有田世乃, 増田高志, 秋山真人, 重茂克彦, *et al.* ヒト、家畜及び食肉から分離されたカンピロ  
5 バクターの薬剤感受性. 日本食品微生物学会雑誌. 2004;21(2):131-137. [川森\_日食微誌\_2004]
- 6 238. 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* の抗  
7 菌薬感受性. 感染症学雑誌. 2005;79: 169-75. (参照 GAM151) [高山\_感染症誌\_2005]
- 8 239. 久松知子, 中崎信彦, 二本柳 伸, 平田泰良, 高山陽子, 大谷慎一, *et al.* 急性下痢症患者から分離した  
9 *Campylobacter jejuni/coli* の薬剤感受性とその年次の推移. 感染症学雑誌. 2008;82(6): 638-643. [久松\_感染症誌  
10 \_2008]
- 11 240. 齊藤明子, 西村直子, 安 在根, 渡邊直子, 武藤太一郎, 小山慎朗, *et al.* 当院における小児のカンピロバクター腸炎  
12 及びサルモネラ腸炎の検討. 小児感染免疫. 2006;18(2): 115-121. [齊藤\_小児感染免疫\_2006]
- 13 241. 国立感染症研究所. 感染症情報センター(IASR). わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出動  
14 向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況、2005~2008—カンピロバクター・レファレンスセンター.  
15 2010:31(359):15-7. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/359/dj3599.html> (accessed 2017-2-27). (参照 GAM152 )  
16 [IASR\_2010]
- 17 242. 厚生労働省. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2017. [薬剤耐性ワンヘ  
18 ルス 2017]
- 19 243. 広島県保健環境センター. カンピロバクター感染症の患者等から分離された菌株の薬剤耐性 (当センター解析分) .  
20 2013. <http://www.pref.hiroshima.lg.jp/soshiki/25/bu-biseibutu1-campylobacter-yakuzai-kaiseki.html> (accessed  
21 2017-2-27). (参照 GAM153) [広島県保健環境センター報告\_2013]
- 22 244. 広島市医師会だより. カンピロバクター腸炎増加の季節です! ~年間検出数と薬剤感受性の最近の傾向~. 2015.  
23 (参照 GAM154) [広島市医師会だより\_2015]
- 24 245. 佐藤瑠海, 佐藤拓弥, 藤岡美幸. 弘前地区における下痢症患者由来 *Campylobacter* の分離状況. 保健科学研究.  
25 2018;8(2): 1-5.[佐藤\_保健科学研究\_2018]
- 26 246. 相楽裕子. カンピロバクター感染症. 化学療法の領域. 2006;22: 25-32. (参照 GAM68) [相楽\_化療領域\_2006]