

(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】**

- 前回の 9/3WG 後の修正は、校閲機能の変更履歴（見消し）で表示しています。
- 事前送付後の修正は黄色網掛けで表示しています。
- 青色網掛けの参照文献は、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10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.....	6
I. 評価要請の経緯.....	7
II. 食品健康影響評価 .....	7
1. ハザードの特定（＜別添＞[II.]参照） .....	7
(1) 動物用抗菌性物質に関する情報.....	7
(2) 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報 .....	8
(3) 関連するヒト用抗菌性物質の概要 .....	8
2. 発生評価（＜別添＞[III.]参照） .....	9
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等） .....	9
(2) ハザードを含む当該細菌の感受性分布 .....	9
(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） .....	9
(4) 発生評価の結果 .....	9
3. 暴露評価（＜別添＞[IV.]参照） .....	10
(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） .....	10
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況 .....	10
(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） .....	11
(4) 暴露評価の結果 .....	11
4. 影響評価（＜別添＞[V.]参照） .....	11
(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.....	11
(2) ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等） .....	12
(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） .....	13
(4) 影響評価の結果 .....	13
5. リスクの推定.....	14
III. その他の考察.....	15
＜別添＞	
I. 評価の経緯及び範囲等 .....	17
1. はじめに.....	17
2. 経緯.....	17
(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＞.....	17

(2) 評価の範囲.....	17
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	18
II. ハザードの特定に関する知見.....	19
1. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等.....	19
(1) 名称、化学構造等.....	19
(2) 評価対象成分の系統.....	22
(3) 使用方法、規制等.....	24
(4) 使用状況.....	27
2. マクロライドの海外における評価状況等.....	29
(1) 国際機関.....	29
(2) 米国.....	29
(3) 欧州.....	30
(4) 豪州.....	30
3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態.....	31
4. 抗菌活性.....	31
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	31
(2) 抗菌スペクトル.....	32
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布.....	33
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布.....	37
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.....	40
(1) マクロライドに対する耐性の基本的機序.....	40
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性.....	41
(3) 耐性遺伝子の伝達.....	44
6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）.....	44
(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>.....	44
(2) 他の系統の抗生物質との共耐性.....	46
(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.....	46
7. ハザードの特定に係る検討.....	48
(1) マクロライド又は関連する系統の抗菌性物質で治療可能なヒトの主要な食品媒介性感染症.....	48
(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.....	49
(3) その他のヒトの感染症.....	50
8. ハザードの特定.....	50
III. 発生評価に関する知見.....	52
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>.....	52
(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	52
(2) マクロライドの使用による耐性の出現.....	53

2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報 .....	54
(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.....	54
(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 .....	57
(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	58
(4) 多剤耐性等.....	59
(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.....	60
(6) 使用量.....	61
IV. 暴露評価に関する知見 .....	62
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量.....	62
2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	63
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性.....	63
(2) 生体外における生存能力及び分布状況 .....	63
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	65
(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.....	66
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路<別紙参考8>.....	67
4. 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.....	68
(1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性.....	68
(2) ハザード及びハザードを含む当該細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況.....	69
V. 影響評価に関する知見 .....	74
1. ハザードを含む当該細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病.....	74
(1) 発生原因及び発生状況.....	74
(2) 重篤度.....	77
2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況 .....	80
(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 .....	80
(2) その他の報告【P】 .....	81
3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療.....	83
(1) 治療方針及び第一選択薬 .....	83
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響.....	84
VII. 食品健康影響評価の考え方 .....	85
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方 .....	85
2. リスクの推定の考え方.....	86
<別紙 検査値等略称>【整理中】 .....	87
<参照>.....	88

## <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
2018年 9月	3日	第 17 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
<u>2018年 10月</u>	<u>29日</u>	<u>第 18 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>

<u>(2006年6月30日まで)</u>	<u>(2006年12月20日まで)</u>	<u>(2009年6月30日まで)</u>
<u>寺田 雅昭 (委員長)</u>	<u>寺田 雅昭 (委員長)</u>	<u>見上 彪 (委員長)</u>
<u>寺尾 允男 (委員長代理)</u>	<u>見上 彪 (委員長代理)</u>	<u>小泉 直子 (委員長代理*)</u>
<u>小泉 直子</u>	<u>小泉 直子</u>	<u>長尾 拓</u>
<u>坂本 元子</u>	<u>長尾 拓</u>	<u>野村 一正</u>
<u>中村 靖彦</u>	<u>野村 一正</u>	<u>畑江 敬子</u>
<u>本間 清一</u>	<u>畑江 敬子</u>	<u>廣瀬 雅雄**</u>
<u>見上 彪</u>	<u>本間 清一</u>	<u>本間 清一</u>

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

<u>(2011年1月6日まで)</u>	<u>(2012年6月30日まで)</u>	<u>(2015年6月30日まで)</u>
<u>小泉 直子 (委員長)</u>	<u>小泉 直子 (委員長)</u>	<u>熊谷 進 (委員長)</u>
<u>見上 彪 (委員長代理*)</u>	<u>熊谷 進 (委員長代理*)</u>	<u>佐藤 洋 (委員長代理)</u>
<u>長尾 拓</u>	<u>長尾 拓</u>	<u>山添 康 (委員長代理)</u>
<u>野村 一正</u>	<u>野村 一正</u>	<u>三森 国敏 (委員長代理)</u>
<u>畑江 敬子</u>	<u>畑江 敬子</u>	<u>石井 克枝</u>
<u>廣瀬 雅雄</u>	<u>廣瀬 雅雄</u>	<u>上安平洸子</u>
<u>村田 容常</u>	<u>村田 容常</u>	<u>村田 容常</u>
<u>* : 2009年7月9日から</u>	<u>* : 2011年1月13日から</u>	

<u>(2017年1月6日まで)</u>	<u>(2018年6月30日まで)</u>	<u>(2018年7月1日から)</u>
<u>佐藤 洋 (委員長)</u>	<u>佐藤 洋 (委員長)</u>	<u>佐藤 洋 (委員長)</u>
<u>山添 康 (委員長代理)</u>	<u>山添 康 (委員長代理)</u>	<u>山本 茂貴 (委員長代理)</u>
<u>熊谷 進</u>	<u>吉田 緑</u>	<u>川西 徹</u>
<u>吉田 緑</u>	<u>山本 茂貴</u>	<u>吉田 緑</u>
<u>石井 克枝</u>	<u>石井 克枝</u>	<u>香西みどり</u>
<u>堀口 逸子</u>	<u>堀口 逸子</u>	<u>堀口 逸子</u>
<u>村田 容常</u>	<u>村田 容常</u>	<u>吉田 充</u>

## <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)—

(2018年9月30日 ~~10~~ ~~30~~ ~~1~~ ~~日~~ ~~まで~~ ~~から~~)

<del>吉川 泰弘 (座長)</del>		田村 豊 (座長)	
<del>田村 豊 (座長代理)</del>		荒川 宜親 (座長代理)	
<del>浅井 鉄夫</del>	<del>佐々木 昭</del>	浅井 鉄夫	佐々木 昭
<del>荒川 宜親</del>	<del>菅井 基行</del>	今田 千秋	菅井 基行
<del>今田 千秋</del>	<del>砂川 富正</del>	植田 富貴子	砂川 富正
<del>植田 富貴子</del>	<del>戸塚 恭一</del>	岡村 雅史	筒井 敦子
<del>甲斐 明美</del>	<del>豊福 肇</del>	甲斐 明美	豊福 肇

(2018年10月1日から)

<u>田村 豊 (座長)</u>	
<u>荒川 宜親 (座長代理)</u>	
<u>浅井 鉄夫</u>	<u>佐々木 昭</u>
<u>今田 千秋</u>	<u>菅井 基行</u>
<u>植田 富貴子</u>	<u>砂川 富正</u>
<u>岡村 雅史</u>	<u>豊福 肇</u>
<u>甲斐 明美</u>	<u>早川佳代子</u>

**<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 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

**<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 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

**<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 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

**<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 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

**<第18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 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

## 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〕なお、評価に当たり参照した知見を＜別添＞に示  
17 した。

## 19 II. 食品健康影響評価

### 20 1. ハザードの特定（＜別添＞[II.]参照）

21 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  
22 選択され、家畜由来の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た場  
23 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。

#### 24 （1）動物用抗菌性物質に関する情報

25 評価対象抗菌性生物質は14員環（エリスロマイシン）及び16員環マクロライド（タイ  
26 ロシン、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  
27 法は牛、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。

28 また、このうち蜜蜂については、酒石酸タイロシン製剤に関する評価書において、蜜蜂  
29 及びその生産物であるはちみつの特性を検討した結果、特定すべきハザードはないと判断  
30 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シンについても、同様の考え  
31 方によりハザードは特定されないと判断した。また、2005年以降、馬用のマクロライド製  
32 剤動物用医薬品の販売実績がはないことから、馬については特定すべきハザードはないと  
33 判断した。 9/3WG 浅井専門委員指摘

34 マクロライドの作用機序は、細菌リボソームの23S rRNAに結合することによるタン  
35 パク質合成を阻害であり、することにより静菌作用を示す。グラム陽性菌、マイコプラズ  
36 マ属及び一部のグラム陰性菌に対して有効である。

37 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、  
38 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。

39 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、承認製剤の有効菌種や家畜  
40 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、

1 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、  
2 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  
3 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。

#### 4 (2) 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

5 細菌におけるマクロライド耐性の主な機序は、①標的部位の変化及び修飾、②薬剤不活  
6 化、③薬剤の排出である。 グラム陽性菌においては、23S rRNA をメチル化する *erm* 遺伝  
7 子 (①) や排出ポンプ *mef* 遺伝子 (③) がトランスポゾン等の細菌に特異的な遺伝子伝達  
8 機構により伝達されることが知られているが、指標細菌の動物由来腸球菌がヒトの腸内細  
9 菌叢の他の菌属へ耐性因子を伝達する可能性は比較的低いと考えられる。グラム陰性菌で  
10 は、カンピロバクターの自然形質転換なども知られている。

#### 11 (3) 関連するヒト用抗菌性物質の概要

12 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  
13 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  
14 (MLS<sub>B</sub> 耐性) が生じる。

15 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  
16 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  
17 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  
18 コマイシン系抗生物質は、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、赤痢菌  
19 及び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 バンコマイシン耐  
20 性 *Enterococcus faecium* (VREF) による各種感染症の治療に用いられるが、MLS<sub>B</sub> 耐性  
21 菌はストレプトグラミン A+B 合剤に対して感受性を失わない。

22 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菌性生物質が第  
23 一選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  
24 た感染・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。

#### 25 (4) ハザードの特定

26 以上のことから、ハザード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、  
27 食品を介してヒトに伝播し、ヒト医療に悪影響を与える可能性がある感染症の起原菌とし  
28 て、牛、豚及び鶏に対して 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  
29 れるマクロライド耐性カンピロバクター (*Campylobacter jejuni* 及び *Campylobacter coli*)  
30 を特定した。

31 ~~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~~  
32 ~~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~~  
33 ~~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、~~  
34 ~~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~~  
35 ~~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。~~ 9/3WG 浅

36 井専門委員指摘

37  
38 カンピロバクターは畜種により分布する菌種が異なること等から 9/3 浅井専門委員指摘、  
39 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 (*C. jejuni* 及び *C. coli*) につ  
40 いて畜種ごとにリスク評価を行った。<別紙参考 0 (リスクの推定の考え方)>

## 2. 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）

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、マクロライド高度耐性を示す。

耐性株出現頻度獲得率はフルオロキノロン系抗菌性物質（以下「フルオロキノロン」という。）に比べて低く、マ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ている。

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、また菌間で伝達されるが、カンピロバクターでの保有報告は世界的にまれである。中国及びスペインの 2 か国ではヒト、豚、鶏等から分離された *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たる。

（懸念は中程度）

### （2）ハザードを含む当該細菌の感受性分布

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. 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%）している。

*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たる。

（牛及び鶏では懸念は小さい、豚では懸念は中程度）

### （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）

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、直近 10 年では豚における 16 員環マクロライド（特に経口剤）が突出（平均 66.4% 約〇～〇割）しており、次いで鶏に使用されている（平均 30.6% 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、タイロシンが豚は乳期用のみ使用可能となっている。

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、全国規模のエリスロマイシン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。

（牛及び鶏では懸念は小さい、豚では懸念は中程度）

### （4）発生評価の結果

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、マクロライドが家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、牛及び鶏では低度、

1 豚では中等度、~~鶏では中等度~~と考えた（表 1）。

2 なお、国内におけるカンピロバクターの *erm* 遺伝子の保有状況については、現時点では  
3 不明な点が多い。特に可動性遺伝子上の *erm* 遺伝子は、ハザード発生のリスクに影響を  
4 与える可能性もあることから、引き続き国内外での状況について情報収集を行うことが重  
5 要であると考えたる。9/3WG 荒川専門委員指摘関連

7 表 1 発生評価の内容

動物種		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

### 8 3IV. 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）

11 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  
12 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可能であり、輸送中又は保存中  
13 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、牛肉については、保存期間  
14 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。

15 また、*C. jejuni* では、23S rRNA の変異マクロライド耐性の獲得による適応負担が生じ、  
16 食肉での生残性やヒト腸管への定着性がは低下するとの示唆がある。*C. coli* ではこうし  
17 た適応負担はみられない。

18 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  
19 される可能性については、カンピロバクターが *ermB* 遺伝子を保有しているという報告は  
20 まれであり、その可能性は低いと考えられたる。

21 （牛では懸念は小さい、豚及び鶏では懸念は中程度）

#### 22 （2）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

23 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  
24 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。

25 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率は低  
26 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クタ  
27 陽性率は高かった（鶏肉・鶏ひき肉：0～62.5%）。

28 食品安全確保総合調査におけるの食肉等におけるマクロライド耐性カンピロバクターの  
29 出現実態調査感受性試験では、市販鶏肉から主に *C. jejuni* が検出された（31.7～34.4%）  
30 が、分離菌株のエリスロマイシン耐性率は極めて低かった（0～1.1%）、一方で *C. coli*  
31 の陽性率は低かった（3.1～15.4%）が、エリスロマイシン耐性が認められた（0～33.3%）。

32 2013 年にと畜場で採取された牛及び豚の肝臓からはカンピロバクターが分離されたが、  
33 牛肝臓由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性率は低く（2%）、豚肝臓由来 *C. coli* でエリ  
34 スロマイシン耐性株が分離（44.4%）された。9/3WG 甲斐専門委員指摘

35 *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

1 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  
2 た。

3 なお、食中毒菌汚染実態調査におけるカンピロバクターの調査では、牛及び豚由来の市  
4 販食肉等のカンピロバクター陽性率は低く（牛肉・牛ひき肉：0～0.7%、豚ひき肉：0～0.6%）、  
5 鶏由来の市販食肉等のカンピロバクター陽性率は高かった（鶏肉・鶏ひき肉：0～62.5%）。

6 （牛及び豚では懸念は小さい、鶏では懸念は中程度） 9/3WG 浅井専門委員・池専門参考人指

7 摘関連

### 8 (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 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  
10 処理工程等における衛生管理がある。さらに牛肉については生食用の規格基準が策定され、  
11 牛肝臓及び豚肉（肝臓を含む。）については生食の提供が禁止されている 3/9WG 甲斐専門委  
12 員指摘。したがって、牛及び豚由来の食肉等が適切に処理、保管、流通及び消費される限り  
13 においては、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、鶏  
14 肉については加熱用を生食用として流通・提供しないよう通知している。

15 カンピロバクターは比較的少ない菌数で発症することから、調理時等における二次汚染  
16 に注意すべきと考えられた。

17 また、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥及び熱に極めて弱く、速やかに死滅する  
18 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  
19 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。

20 （牛及び豚では懸念は小さい、鶏では懸念は中程度）

### 21 (4) 暴露評価の結果

22 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  
23 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  
24 では低度、鶏では中等度と考えた（表2）。

25 ただし、ハザードを含む当該細菌について、マクロライド耐性率や食品の汚染率が上  
26 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  
27 集を行うことが重要であると考えた。

28  
29 表2 暴露評価の内容

動物種		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	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

## 30 31 4.V. 影響評価（＜別添＞[V.]参照）

### 32 (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

33 「食品を介してヒト用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ランク  
34 付けについて」（平成18年4月13日食品安全委員会決定）において、評価対象マクロラ

1 イドのうちエリスロマイシンはⅡ（高度に重要）<sup>1</sup>、16員環マクロライドはⅢ（重要）<sup>2</sup>で  
2 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  
3 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  
4 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経験的治療  
5 (empiric therapy)<sup>3</sup>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  
6 らの14員環及び15員環マクロライドの推奨薬と一定の交差耐性を示す。

7 （推奨薬ではあるが、ランクⅠではない（懸念は中程度））

## 8 （2）. ~~ハザード~~に起因する感染症当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）

9 カンピロバクター感染症は代表的な食中毒でありについては、鶏由来の食品を介した発  
10 生件数が多く、その原因のほとんどは *C. jejuni* である。しかしながら、マクロライド耐性  
11 *C. jejuni*による発生件数は少ないと考えられた。 10/5 浅井専門委員指摘

12 *C. jejuni*による食中毒は感染症とギラン・バレー症候群との関連性が指摘されているも  
13 の、カンピロバクター感染症は通常下痢等の症状のみで多くは自然治癒し、ギラン・バ  
14 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  
15 考えられた。

16 ~~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~~  
17 ~~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~~  
18 ~~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~~  
19 ~~ンピロバクターによる感染症患者ではにおいて、感性株による感染に比べてマクロライド~~  
20 ~~投与後の症状の遷延や、有害健康事象がの増加したというについて報告がある一方ではみ~~  
21 ~~られるものの、耐性株と感性株で臨床的な差はみられなかったとの報告もある~~ 9/3WG 筒井  
22 専門委員指摘。 *in vitro*や動物における研究では、*C. jejuni*の23S rRNA変異によるマク  
23 ロライド耐性株は感性株に比べて増殖速度や腸管での定着性等が低下するなどの報告があ  
24 る。

25 これらの現時点で利用可能な知見に基づけば、臨床においてカンピロバクター菌株がマ  
26 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  
27 したという報告はみられない、また、マクロライド耐性 *C. jejuni*の生物学的特性からそ  
28 の病原性がマクロライド感性株に比べて高くなるとはいえない低いと考えた 10/4 浅井専  
29 門委員指摘・10/4 荒川専門委員指摘。

30 （牛及び豚では懸念は小さい、鶏では懸念は中程度）

### 【8/24 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

<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 起炎菌が不明時に疫学的情報や経験的な判断を参考に抗菌薬を選択して行う治療法。

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。

【9/26 事務局より】

9/3WG の御審議を踏まえ、修正を行いました。御確認ください。

【10/22 事務局より】

浅井専門委員及び荒川専門委員（机上配付資料）の御指摘を踏まえ修正を行いました。

1  
2 **（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**  
3 **等）**

4 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  
5 等に比べて低く抑えられている。*C. jejuni*のマクロライド耐性はほとんどみられない（1  
6 ～3%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、  
7 分離株報告数は少ない **9/3 浅井専門委員指摘**。また、カンピロバクター感染症については、  
8 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  
9 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。

10 （懸念は小さい）

11 **（4）影響評価の結果**

12 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  
13 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  
14 要性を考慮して、ヒトにおけ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は、  
15 牛及び豚では低度、鶏では中等度と考えた（表3）。

16 なお、マクロライド耐性カンピロバクターの病原性に関する新たな知見や、国内の医療  
17 現場におけるマクロライド耐性率や第一選択薬の有効性等については今後も情報収集を行  
18 うことが重要であると考えた。

19 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  
20 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  
21 ると考えた。

22  
23 表3 影響評価の内容

動物種		牛	豚	鶏
評価結果		低度	低度	<u>低度中等度</u>
各判断項目の	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	<u>小さい中程度</u>

評価	③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい
----	-------------	-----	-----	-----

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

## 5Ⅵ. 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、総合的なリスクの程度は、以下のとおりと考えた（表4）。

（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、家畜由来の食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、**畜種によるカンピロバクターの分布状況や由来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、鶏については中等度**であると考えた。

（2）なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえ、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

表4 リスクの推定の内容

動物種		牛	豚	鶏
<u>リスクの推定（スコア合計）</u>		<u>低度(2)</u>	<u>低度(4)</u>	<u>低度(4)</u>
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)	<u>低度(1)中等度(2)</u>
<del>リスクの推定（スコア合計）</del>		<del>低度(2)</del>	<del>低度(4)</del>	<del>中等度(5)</del>

16

### 1 ⅢⅧ. 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 ~~等度としたが、~~。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  
4 性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関す  
5 る科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じら  
6 れることが不可欠である。

7 ~~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使用状況~~  
8 ~~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、動物用医薬品とし~~  
9 ~~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なフルオ~~  
10 ~~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加につな~~  
11 ~~がらないよう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~~感染症につ~~  
19 ~~いては~~の暴露は、一般的な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、  
20 2018 年 5 月に食品安全委員会が公表した「食品健康影響評価のためのリスクプロファイ  
21 ル～鶏肉等における *Campylobacter jejuni/coli*」で示されたとおり、フードチェーンの各  
22 段階において関係者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**係る薬剤耐性菌**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  
6 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。  
7 以下「評価指針」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  
8 選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を  
9 発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びそ  
10 の程度」について、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關  
18 する法律<sup>4</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）**の飼養**及び水産動物**の**  
36 **養殖過程において**に使用される。水産動物は知見が十分に集積されていないこと及びその

---

<sup>4</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 飼養形態、水産食品の生産・加工工程、ハザードの検討対象となる細菌等が家畜とは異なる  
2 ことから、本評価の対象とはしなかった。

3 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  
4 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>5</sup>である。

5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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]

### 11 12 3. ハザード<sup>6</sup>である薬剤耐性菌の考え方

13 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  
14 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  
15 （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  
16 して耐性であると判断される。

17 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  
18 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  
19 は異なる場合がある。

20 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  
21 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  
22 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  
23 菌のリスクについて総合的に評価することとする。

24 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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 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  
29 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  
30 られる。

#### 31 ① CLSI におけるブレイクポイント

32 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  
33 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  
34 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  
35 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

---

<sup>5</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>6</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 合がある。
- 2 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント
- 3 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、
- 4 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
- 5 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。
- 6 ③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント
- 7 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
- 8 た場合にそのピークの間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の
- 9 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
- 10 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
- 11 イクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

## 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ら

15 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 の炭素数の違いや、新たなマクロライドでの抗菌スペクトラムや抗菌活性の改善等によっ

17 て各世代間等で 9/3 浅井専門委員指摘、薬物動態学的特性や細菌の耐性機序に対する反応が

18 異なるが、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

19 力を発揮するほか、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。

20

21 （参照 3）[農水省\_報告書\_2017 p15]（参照 4）[Leclercq\_CID\_2002 p482-3]（参照 5）[小原\_日化療

22 会誌\_2000 p169-70]（参照 6）[明石\_日薬理誌\_2007 p294]

#### 23 （1）名称、化学構造等

24 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

25 シ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

26 及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

27 ン、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）、

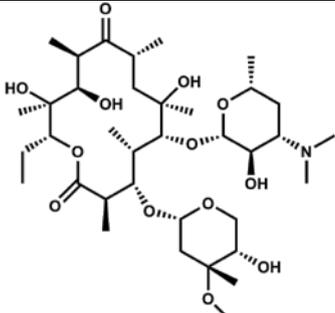
28 チルミコシン、リン酸チルミコシン及びミロサマイシンがある。これらの成分の名称、化

29 学構造等を表 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-

30 2）[PubChem]（参照 7-3）[KEGG]（参照 7-4）[ChemSpider]

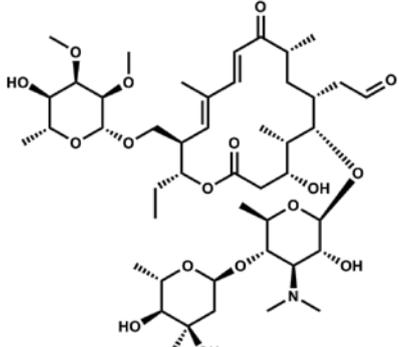
31 表 1-1 エリスロマイシンの概要

32 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)
33 化学名	エリスロマイシン	エリスロマイシンチオシアン酸塩
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
構造式	

1

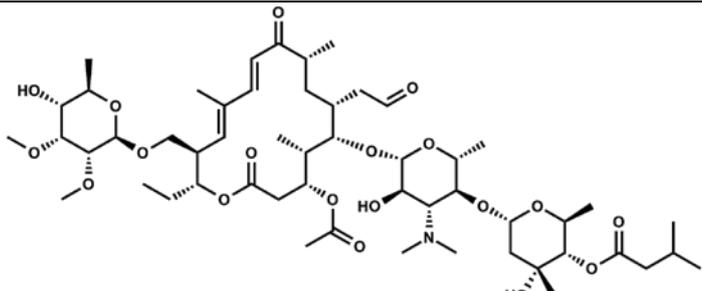
2 表 1-2 タイロシンの概要

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)															
化学名	タイロシン	タイロシンリン酸塩	タイロシン酒石酸塩															
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ファクター</th> <th>分子式</th> <th>分子量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タイロシン A</td> <td>C<sub>46</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>17</sub></td> <td>916.10</td> </tr> <tr> <td>タイロシン B (デスマニコシン)</td> <td>C<sub>39</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>14</sub></td> <td>771.93</td> </tr> <tr> <td>タイロシン C (マクロシン)</td> <td>C<sub>45</sub>H<sub>75</sub>NO<sub>17</sub></td> <td>902.07</td> </tr> <tr> <td>タイロシン D (レロマイシン)</td> <td>C<sub>46</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>17</sub></td> <td>918.12</td> </tr> </tbody> </table>			ファクター	分子式	分子量	タイロシン A	C <sub>46</sub> H <sub>77</sub> NO <sub>17</sub>	916.10	タイロシン B (デスマニコシン)	C <sub>39</sub> H <sub>65</sub> NO <sub>14</sub>	771.93	タイロシン C (マクロシン)	C <sub>45</sub> H <sub>75</sub> NO <sub>17</sub>	902.07	タイロシン D (レロマイシン)	C <sub>46</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>17</sub>	918.12
ファクター	分子式	分子量																
タイロシン A	C <sub>46</sub> H <sub>77</sub> NO <sub>17</sub>	916.10																
タイロシン B (デスマニコシン)	C <sub>39</sub> H <sub>65</sub> NO <sub>14</sub>	771.93																
タイロシン C (マクロシン)	C <sub>45</sub> H <sub>75</sub> NO <sub>17</sub>	902.07																
タイロシン D (レロマイシン)	C <sub>46</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>17</sub>	918.12																
構造式																		

3

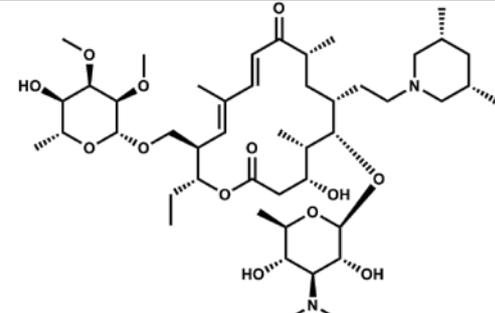
4 表 1-3 チルバロシンの概要

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)
----------	---------------------	--

化学名	チルバロシン	チルバロシン酒石酸塩
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

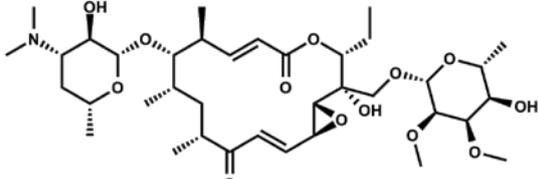
2 表 1-4 チルミコシンの概要

一般名 (英名)	チルミコシン(Tilmicosin)	リン酸チルミコシン <del>-(チルミコシンリン酸塩)-</del> (Tilmicosin phosphate)
化学名	-	チルミコシンリン酸塩
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-hexopyranosyoxymethyl)-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 (英名)	ミロサマイシン(Mirosamicin)
化学名	ミロサマイシン
CAS 番号	73684-69-2

IUPAC 英化学名	(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	

## (2) 評価対象有効成分の系統

評価対象である14員環及び16員環マクロライド並びに関連する系統の抗生物質について、国内におけるヒト及び家畜等における承認状況を表2に示した。(参照3) [農水省\_報告書\_2017 p1] (参照9) [動薬検\_DB] (参照10) [PMDA\_DB]

蜜蜂については、2017年に実施した酒石酸タイロシン製剤に関する評価において、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、特定すべきハザードはないと判断しており(参照2) [食安委\_蜜蜂 TS-T 評価書\_2017]、本評価書の対象である蜜蜂に使用するミロサ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。9/3WG

浅井専門委員指摘関連

表2 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抗生物質のヒト及び家畜等における承認状況

系統	一般名	ヒト	牛、馬、豚、鶏	蜜蜂	水産動物	イヌ・ネコ
①有効成分の系統						
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>				
-----------------	---------	-----------------	--	--	--	--

(○) : 2017年現在承認はあるが販売されていない製剤。

1) 承認後間もないためまだ販売されていない。

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。

### ① 評価対象有効成分の系統

エリスロマイシンは土壤中の放線菌である *Saccaropolyspora erythraea* により産生される 14 員環マクロライドである。培養産物はエリスロマイシン A を主成分とし、エリスロマイシン B (5%以下) 及びエリスロマイシン C (5%以下) の 3 種の混合物であるが、これらは有機溶剤に対する溶解性に相違がある等の特徴を利用して、A だけを分離精製したものを通常エリスロマイシンと記述している。エリスロマイシンは、塩基物質で、各種の塩や誘導体がつくられ、その目的に応じて選択的に使用されてきた。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 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]

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、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、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ロシン A のそれぞれ約 83、75、35 及び 31% であった。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p6-7] (参照 13) [食安委\_TS 評価書\_2016] (参照 14) [二宮\_動物の抗生物質\_1987\_TS p308]

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 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 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、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、タイロシンと同様のものとして位置付けられる。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p5-7, p12] (参照 15) [食安委\_MRM 評価書\_2008]

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る。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017p2] (参照 9) [動薬検\_DB] (参照 6) [明石\_日薬理誌\_2007 p294]

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

1 イシンがある。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p15-6] (参照 6) [明石\_日薬理誌\_2007 p294]

2

### 3 ② 関連する系統

4 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  
5 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  
6 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  
7 ト用の承認製剤はない。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p110] (参照 6) [明石\_日薬理誌\_2007] (参  
8 照 9) [動薬検\_DB] (参照 10) [PMDA\_DB]

9 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  
10 (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  
11 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]

12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 いる。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p15-6] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002 p482-3] (参照 9) [動薬  
18 検\_DB] (参照 10) [PMDA\_DB]

19

### 20 (3) 使用方法、規制等

#### 21 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 22 紙参考 3 (承認製剤一覧)>

23 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。  
24 以下「使用規制省令」という。) は、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を食用動  
25 物に使用する際の使用基準を定め、その医薬品を使用することができる対象動物、用法及  
26 び用量、対象動物に対する使用禁止期間等を規定している。

27 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  
28 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  
29 剤の有効菌種は表 3 のとおりである。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p17-51] (参照 9) [動薬検  
30 \_DB]

31

32 表 3 評価対象マクロライド製剤の使用方法等<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																
						グラム陽性菌				グラム陰性菌						その他						
		牛	馬	豚	鶏	豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	コリネバクテリウム	パステレラ	(パストツレラ)	マンヘミア	(ヘモフィルス)	アビバクテリウム	(ヘモフィルス)	アクチノバチルス	カンピロバクター	ブラキシピラ	ローソニア	マイコプラズマ	ウレアプラズマ	

エリスロマイシン	注射	○	○	○	○	○	○	○	○			○		○		○	
	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	○		○						○	○			○			○
ミロマイシン	経口			○	○		○	○				○	○				○
	注射			○													○

- 1 1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、**現在**承認薬がないものを除く。また、承認はさ
- 2 れているが、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]**
- 3 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。
- 4 3) **製剤によって**、牛、馬及び豚**でのみ**使用可能な月齢等が定められている。鶏は産卵鶏を除く。

6 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

7 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]**

9 表4 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 <b>9/3 浅井専門委員 指摘</b>	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)			
--	---------------------------------------	--	--	--

1  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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) [農水省\_報告書  
7 \_2017 p17-51]

8 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  
9 「使用上の注意」は以下のとおりである。

- 10 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。  
11 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。  
12 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。  
13 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  
14 症例につき1回のみ使用に限ること。  
15 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

16 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、  
17 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  
18 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]

## 19 20 ② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

### 21 a. 対象飼料及び添加量

22 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  
23 養成分の有効な利用の促進を**目的用途**として**1976年に**飼料添加物に指定され**た**ている。

24 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  
25 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  
26 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**対象**飼料に定められ  
27 た量を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用できない。また、搾乳  
28 中の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  
29 後**おおむ概ね**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。

30 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  
31 (体重が**おおむ概ね**30kg以内の豚用飼料)及び11~44ppmに限定されている。(参照  
32 30) [農水省\_報告書\_2017 p32]

33 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  
34 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  
35 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  
36 認することとなっている。

### 37 38 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

1 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に示し  
 2 たす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  
 3 併用してはならないとされており、リン酸タイロシンは第3欄の抗菌性飼料添加物と同一  
 4 飼料に併用してはならない。(参照3) [農水省\_報告書\_2017 p32]

5 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用  
 6 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)  
 7 に限定されている。(参照3) [農水省\_報告書\_2017 p33]

8  
 9 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加  
 10 物

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

11 (成分規格等省令より)

12  
 13 (4) 使用状況

14 ① 動物用医薬品販売量<別紙参考4(販売高年報)>

15 国内での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  
 16 の販売量は表6のとおりである。(参照17) [動薬検年報 2005-2015]

17 ~~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~~  
 18 ~~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~~  
 19 ~~安委\_蜜蜂TS-T評価書\_2017] 9/3WG 浅井専門委員指摘関連~~

20 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。  
 21 このため、馬に関する情報の記載について **はも** これ以降省略する。

22  
 23 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>及びリ  
 24 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 統・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

- 1 ML：マクロライド、LCM：リンコマイシン、-：承認製剤がない。
- 2 1) エリスロマイシン、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
- 3 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
- 4 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
- 5 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。
- 6 2) 塩酸ピルリマイシン、塩酸リンコマイシン。
- 7 3) 産卵鶏の育成段階で用いられる。
- 8 4) 蜜蜂、水産動物、犬・猫等を含む。
- 9 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」
- 10 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。

11

12 2006～2017年の 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

13 及び豚に使用されている。16員環マクロライドの販売量では、豚用の販売量の占める割合

14 が高く（約48.5～80.6%；平均66.4%）、次いで肉用鶏及び産卵鶏用（16.7～47.7%；平均

15 30.6%）に販売されている。豚ではリンコマイシン系抗生物質の販売量も多い。＜別紙参

16 考4＞

17

## 18 ② 飼料添加物使用量

19 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

20 してFAMICによる検定を受け合格したものでなければ販売できない。

21 豚に使用されるリン酸タイロシンの特定添加物検定合格数量を表7に示す。（参照18）

22 [FAMIC\_検定数量\_2009-2016]

23 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

24 造し表示が付された飼料添加物は検定を受けずに販売が可能だが、2009～2016年度の間、

25 マクロライド系抗生物質に係る登録特定飼料等製造業者の事業場の登録はない。また、

1 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-

2 2016]

3  
4 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

5 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 (%)

6 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

7

## 8 2. マクロライドの海外における評価状況等

### 9 (1) 国際機関

#### 10 ①WHO

11 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  
12 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  
13 性を「Highest priority critically important antimicrobials」としており、その概要は以  
14 下のとおりである。(参照 19) [WHO\_5thCIA\_2016 p20, 24]

15 マクロライド及びケトライドは動物におけるマクロライド耐性カンピロバクター (特に  
16 家きんにおける *Campylobacter jejuni*) を選択することが知られている。また、マクロラ  
17 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  
18 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 9/3 浅  
19 井専門委員指摘 (特に *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  
20 篤な症例の絶対数は相当であると推定している。

21

#### 22 ②FAO/WHO/OIE 合同専門家会議

23 2007 年開催の Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important  
24 Antimicrobials は、リスク評価を最も高い優先度で実施するべき 3 系統の動物用抗菌性物  
25 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  
26 来のカンピロバクターを例示している。(参照 20) [FAO\_2008 p14, 20]

27

#### 28 (2) 米国

29 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  
30 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  
31 (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  
32 治療薬であるとして、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」と  
33 している。(参照 21) [FDA\_GFI#152\_2003 p32 Table A1]

### 1 2 (3) 欧州

#### 3 ①欧州連合 (EU)

4 欧州医薬品庁(EMA)の Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)  
5 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  
6 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、  
7 その概要は以下のとおりである。(参照 22) [EMA\_Reflection paper\_2011 p27]

8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 (suboptimal treatment) となるリスクは更に低いと示唆されている。

#### 18 19 ②デンマーク

20 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  
21 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  
22 ており、その概要は以下のとおりである。(参照 23) [Alban\_PVM\_2007]

23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 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  
29 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  
30 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とされた。

31 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  
32 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  
33 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  
34 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。

### 35 36 (4) 豪州

37 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  
38 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  
39 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。  
40 (参照 24) [ASTAG\_2015 p9]

### 3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態

マクロライドは、一般に脂溶性の高い弱塩基性の化合物であるため、組織移行性が良好で、血中濃度以上に組織中濃度が高くなり、また、肺、乳房など治療対象となる標的組織に長期間とどまり、良好な効果を示すことが知られている。しかし、その組織移行性や動態は、各薬剤で大きく異なる。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p52]

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とき、体内各組織への高い移行性がみられた。(参照 11) [食安委\_EM 評価書\_2013 p9-10]

タイロシンについては、2013年及び2016年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品健康影響評価が行われており、タイロシンを牛、豚及び鶏に静脈内又は筋肉内投与を行ったとき、体内各組織への高い移行性がみられた。経口投与において、牛では吸収は低度であったが、豚及び鶏では比較的良好に吸収され、体内各組織への広い分布がみられるとともに、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 p13-21]

ミロサマイシンについては、2008年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品健康影響評価が行われており、ミロサマイシンを豚に筋肉内投与を行ったとき、体内各組織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\_2008]

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。〈別紙参考 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。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 5〉

### 4. 抗菌活性

#### (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

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 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]

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れる。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017] (参照 41) [Prescott\_Antimicrobial Therapy\_2000] (参照 42) [Craig\_CID\_1998]

1  
2 **(2) 抗菌スペクトル**

3 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  
4 性桿菌（*Arcanobacterim*、*Bacillus*、*Corynebacterium*、*Erysiperothrix*、*Lactobacillus*、  
5 *Listeria* 等）、マイコプラズマ属及びある種のグラム陰性菌（*Actinobacillus*、*Brucella*、  
6 *Campylobacter*、*Pasteurella*、*Haemophilus*、*Brachyspira*、*Lawsonia*、*Leptospira* 等）  
7 に対し有効である。また、*Clostridium*、*Fusobacterium*、*Bacteroides* 等の嫌気性菌に活  
8 性を有する。（参照 3）[農水省\_報告書\_2017]（参照 5）[小原\_日化療会誌\_2000]（参照 43）  
9 [Nakajima\_JIC\_1999]（参照 41）[Prescott\_Antimicrobial Therapy\_2000]（参照 44）[Norcia\_J  
10 Antibiot\_1999]

11 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  
12 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  
13 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  
14 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）[農水  
15 省\_報告書\_2017]（参照 5）[小原\_日化療会誌\_2000]（参照 44）[Norcia\_J Antibiot\_1999]

16 各薬剤の抗菌活性スペクトラムを表 8 に示した。 （参照 30）[農水省\_報告書\_2017]（参照  
17 45）[稲元\_リリー社内資料]（参照 46）[Manor\_Lilly RCL\_1988]（参照 47）[McGuire\_Antibiot  
18 Chemother\_1961]（参照 48）[三楽\_AIV-TS スペクトラム]（参照 49）[Ose\_J Antibiotics\_1986]

19  
20 表 8 標準菌株に対するマクロライドの抗菌スペクトル

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</i> ( <i>Haemophilus somuns</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</i> ( <i>Pasteurella</i> ) <i>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</i> ( <i>Proteus</i> ) <i>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 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,  
2 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 3, B2C, Edema, UK-A, B719, B32, B275, O149

4 (参照 45) [稲元\_リリー社内資料]

5

### 6 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

7 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 3 に  
8 記載した有効菌種で承認を取得している。

9 牛では、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*、マイコプラズマ  
10 (*Mycoplasma bovis*、*M. bovirhinis*、*M. dispar* 等) 等の肺炎原因菌、*Staphylococcus* 属  
11 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  
12 (*M. hyopneumoniae* 等)、*Actinobacillus pleuropneumoniae* (豚胸膜肺炎)、*P. multocida*  
13 等の肺炎原因菌、*Lawsonia intracellularis* (増殖性腸炎)、*Brachyspira hyodysenteriae*  
14 (豚赤痢) 等の下痢症原因菌、*Erysipelothrix rhusiopathiae* (豚丹毒)、鶏では、  
15 *Haemophilus paragallinarum* (伝染性コリエーザ)、マイコプラズマ (*M. gallisepticum*、

1 *M. synoviae* 等) (呼吸器性マイコプラズマ病) 等がある。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p85]  
 2 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  
 3 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  
 4 性について表 9-1~9-5 に示した。

5

6 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	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	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]
	<i>Staphylococcus</i> spp. ( <i>S. aureus</i> を除く。)			106	<0.03~ ≥64	0.25	≥64	
	<i>Mycoplasma bovis</i>	1996~ 1997	鼻腔スワブ	10	50~ >100	100	>100	52[Hirose_JVM_2003]
		2008~ 2009	不明	29	16~ >512	512	>512	53[Uemura_JVMS_2010]
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1996~ 1997	鼻腔スワブ	68	12.5~ >100	100	>100	52[Hirose_JVM_2003]
		2008~ 2009	不明	39	256~ >512	512	>512	53[Uemura_JVMS_2010]
豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1970~ 1981	肺炎	54	2.5~ 20	10	10	55[Yamamoto_JVMS_1986]
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	1991~ 1994	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	>100	>100	>100	58[Kobayashi_JVMS_1996]
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	1980~ 1984	肺・関節滑液	27	50~ >100	>100	>100	
		1994~ 1995		27	100~ >100	>100	>100	
鶏	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML 感性株)	不明	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	不明	4	100~ >100	—	—	

7

8 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	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	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	鼻腔スワブ	10	0.2~ 6.25	1.56	6.25	52[Hirose_JVM_2003]

		2008~2009	不明	29	1~256	128	128	53[Uemura_JVMS_2010]
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1996~1997	鼻腔スワブ	68	<0.05~12.5	0.39	0.78	52[Hirose_JVMS_2003]
		2008~2009	不明	39	0.25~128	8	64	53[Uemura_JVMS_2010]
		1970~1981	肺炎	54	0.02~0.16	0.04	0.08	55[Yamamoto_JVMS_1986]
		1970~1981		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	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	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	0.39~50	0.78	12.5	58[Kobayashi_JVMS_1996]
		1970~1984	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	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	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	増殖性腸炎	英国3	64	—	—	59[McOrist_JCM_1995]
	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	1985~2000	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	不明	日本5 米5 国5 英国5 DE/ DK/ FR5 計20	0.025~10	0.01	2.5	61[Hannan_AAC_1997]
		不明	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	不明	15	0.05~0.2	0.1	0.2	65[武田薬品_MsAIV-TS p3]

1) 海外の調査については、分離国を示した。

2

1 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	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			参考文献
					範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1988	肺	30	≤0.013	≤0.013	≤0.013	63[東大医動_Mp感受性 p5]
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	1979~1984	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 感性株)	不明	不明	4	≤0.003~0.012	—	—	62[武田薬品_AIV-TS_1 p4]
	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML 耐性株)			13	≤0.05~0.78	0.39	0.39	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	1978~1988	不明	15	0.05~0.2	0.1	0.2	65[武田薬品_MsAIV-TS p3]

2

3 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	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			参考文献
					範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	不明	不明	67	3.13~6.25	3.13	6.25	45[稲元_リリー社内資料_1995]
		1998~2000	肺炎	32	0.39~3.13	3.13	3.13	69[林_リリー社内資料_2000]
		1989~2001	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	不明	122	0.78~25	6.25	12.5	45[稲元_リリー社内資料_1995]
		1998~2000	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	不明	29	64~>512	>512	>512	53[Uemura_JVMS_2010]
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1998~2000	肺炎	32	≤0.025~0.39	0.05	0.10	69[林_リリー社内資料_2000]
		1996	不明	10	0.20~6.25	0.39	3.12	71[片岡_リリー社内資料_2001b]
		2008~2009	不明	39	0.25~>512	32	256	53[Uemura_JVMS_2010]
	<i>Mycoplasma dispar</i>	1998~2000	肺炎	5	0.20~25	—	—	69[林_リリー社内資料_2000]
<i>Ureaplasma diversum</i>	1998~2000	肺炎	7	0.20~0.78	—	—	69[林_リリー社内資料_2000]	
豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1991	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	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	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	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	

1 ー：未実施又はデータがない。

2

3 表 9-5 国内におけるミノサマイシンの有効菌種に対する MIC

動物 種	菌種	分離 年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			参考文献
					範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1986~ 1989	肺炎	35	6.25~ ≥100	50	50	72[Inamoto_JVMS_19 94a]
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1970~ 1990		14	≤0.0125~ 1.56	0.39	1.56	
		1989~ 1990		25	0.05~ 3.13	0.78	3.13	

4

5 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

6 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  
7 る主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバク  
8 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  
9 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。

10 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。  
11 (参照 3) [農水省\_報告書\_2017]

12 JVARM<sup>7</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  
13 康家畜から分離されたカンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) 及び 2004~2015 年 (第  
14 2~6 クール) に同様に分離された腸球菌 (*Enterococcus faecalis* 及び *E. faecium*) に対  
15 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) [動薬検\_JVARM\_2000-2015]

16 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  
17 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  
18 移 (34.0~53.8%) した (表 10-1 及び 10-2)。

19 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  
20 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*  
21 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  
22 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

<sup>7</sup> 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]

1 鶏で 24.2~30.9%と *E. fecalis* に比べて低かった (表 10-3 及び 10-4)。

2

3 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)
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	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	-	-	-	-	-
	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	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	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

4 MIC の単位は µg/mL。

5 \* 2000 年は MIC 測定濃度が異なる。

6

7 表 10-2 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	1~>128
	MIC <sub>50</sub>	-	-	-	-	2	1	2
	MIC <sub>90</sub>	-	-	-	-	>128	4	>128
	BP	50	32	-	-	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	0.25~>128

	MIC <sub>50</sub>	3.13	16	128	512	128	4	2
	MIC <sub>90</sub>	>100	>512	>512	>512	>128	>128	>128
	BP	50	32	32	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	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	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

4 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イシンの MIC

5

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、外来性遺伝子 **10/23 池専門参考人修正** を獲得する場合と薬剤標的部位  
13 等をコードする遺伝子に変異する場合がある。り、~~遺伝子~~ **10/23 池専門参考人修正** が変異して出現する薬剤耐性菌  
14 は、~~10/23 池専門参考人修正~~ 一般的に薬剤への暴露により選択される。(参照 6) [明石\_日薬学誌  
15 \_2007] (参照 78) [井上\_Jpn J Antibiot\_2004] (参照 79) [Norcia\_J Antibiot\_2004]

### ① 標的部位の変化及び修飾

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 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。

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* 遺伝子の獲得によって生じる。

### ② 薬剤不活性化

アミノ糖の 2'-ヒドロキシ基のリン酸化反応、マクロライド (エリスロマイシン) のラクトン環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こす遺伝子は外部からの獲得によるものであり、突然変異によるものではない。

### ③ 薬剤の排出

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

## (2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

マクロライド耐性に関係する外来遺伝子について、表 11 に示した。(参照 75) [Roberts\_AAC\_1999] (参照 77) [Roberts\_Front Microbiol\_2011] (参照 80) [Vester\_AAC\_2001] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002]

*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> に対して交差耐性を示す。(参照 75) [Roberts\_AAC\_1999] (参照 77) [Roberts\_Front Microbiol\_2011] (参照 80) [Vester\_AAC\_2001] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002]

グラム陽性菌の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、*Streptococcus pyogenes*、*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、*S. pyogenes* では *ermB*、*ermA*、*mefA* 及び *mefE* 遺伝子、*S. pneumoniae* では *ermB*、*mefE* 及び *mefA* 遺伝子、腸球菌では *ermB* 遺伝子が一般的であり、よく解析されている。

(参照 77) [Roberts\_Front Microbiol\_2011] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002] (参照 81) [Robinson\_AAC\_2006] (参照 82) [Valardo\_AAC\_2009] (参照 83) [Del Grosso\_AAC\_2011]

これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝子上に存在することがある。それらは、最も一般的なトランスポゾンである Tn3 (~5 kb) 型トランスポゾンの又は Tn917 (5,614 kb、*ermB* 遺伝子) (*E. faecalis*) 10/23 池専門参考人修正に若しく又は接合トランスポゾンである Tn916 (~18 kb、*tetM* 遺伝子) (*E. faecalis*) を原型とする複合トランスポゾン (20~26 kb) 上に存在することが多い。(参照 82) [Valardo\_AAC\_2009] (参照 84) [Tomich\_J Bacteriol\_1980] (参照 85) [Franke\_J Bacteriol\_1981] (参照 86) [Ike\_J Bacteriol\_1984] (参照 87) [Clewell\_J Bacteriol\_1988]

*S. pneumoniae* のこのような複合トランスポゾン上には *ermB*、*mefA*、*mefE* 遺伝子等が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は recombinase/integrase が関与する転移遺伝子上に存在することもある。このような転移遺伝子は腸球菌ではプラ

1 スミド上に、*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* では染色体上に存在することが一般的である。  
 2 (参照 82) [Valardo\_AAC\_2009] (参照 88) [Banks\_JID\_2003] (参照 89) [Giovanetti\_JAC\_2005]  
 3 (参照 90) [Palmieri\_AAC\_2012]

4

5 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, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
		<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, 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, 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, Staphylococcus</i>
	エステラー ゼ	<i>ere</i>	R	—	—	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, 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, 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, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>

6 1) S : 感性、R : 耐性

7 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  
 8 性を起こさせる。

9 — : 参照文献に記載なし。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
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現型等を表 12 に示した。(参照 4) [Leclercq\_CID\_2002]

MLS<sub>B</sub> 耐性の表現型には誘導型又は構成型がある<sup>8</sup>。14 員環マクロライドには誘導型耐性が認められ、菌株によっては容易に耐性化が起こる。一方、16 員環マクロライドには誘導型耐性が認められておらず、構成型耐性のみである。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p126] (参照 80) [Vester\_AAC\_2001] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002] (参照 5) [小原\_日化療会誌\_2000] (参照 43) [Nakajima\_JIC\_1999]

10 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 員環マクロライド並  
11 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 faecium</i>	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*

<sup>8</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] タンパク質合成の調節は DNA から mRNA が作られるとき (転写調節) と mRNA がリボソーム上で読みとられるとき (翻訳調節) がある。23S rRNA メチラーゼ合成では翻訳調節が行なわれる。23S rRNA メチラーゼ遺伝子上流にはリーダーペプチド遺伝子 (調節領域) が存在する。リーダーペプチド遺伝子とメチラーゼ遺伝子上流の間の mRNA 塩基配列にはエリスロマイシンが存在しない時、ヘアピン 2 次構造が 2 ヶ所形成される (上流から 1::2, 3::4)。リーダーペプチドを翻訳しているリボソームはリーダーペプチド塩基配列内のより上流側のヘアピン構造 (1::2) でリボソームの進行が停止する。そしてより下流側のヘアピン構造 (3::4) 内にメチラーゼ遺伝子の翻訳開始配列がかくされる。そのためメチラーゼ翻訳が阻害されメチラーゼは産生されない。

エリスロマイシンが存在する時、エリスロマイシンの結合により阻害されたリボソームはリーダーペプチドの翻訳の途中で、より上流側のヘアピンを形成する塩基配列 1 上で停止する。そして 2::3 のヘアピン構造の形成され 3::4 でかくされていた塩基配列 4 内のメチラーゼ翻訳開始領域が開示され、翻訳が開始される (誘導)。

メチラーゼ遺伝子の恒常型発現はリーダーペプチド遺伝子 (調節領域) の変異 (突然変異、欠失、変換等) によりヘアピン構造の形成が変化し、常にメチラーゼ翻訳開始領域が開示される状態がおきることによる。

(参照 X) [Weisblum AAC\_1995] 10/23 池専門参考人修正

1 ML: マクロライド、R: 耐性、S: 感性、s: *in vitro* では感性だが *in vivo* では構成的な耐性菌を選択す  
2 る可能性がある。I: 耐性と感性の間  
3 \*) 殺菌作用は減少  
4

### 5 (3) 耐性遺伝子の伝達

6 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  
7 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  
8 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。

#### 9 ① グラム陽性菌

10 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  
11 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。

12 (参照 87) [Clewel J Bacteriol\_1988] (参照 89) [Giovanetti JAC\_2005]

13 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  
14 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。

15 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  
16 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<sub>F</sub>) 株は、家畜由  
17 来株とは遺伝学的に異なり、また、院内由来株に特徴的な遺伝子群があったことから、世  
18 界中で院内感染の原因となっている VRE<sub>F</sub> 感染症の大部分は単一クローンが院内環境に  
19 適応し、ヒトからヒトに伝播したものと示唆されている。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017\_p118]

20 (参照 90-0M108) [Willems\_EID\_2005]

#### 21 ② グラム陰性菌

22 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  
23 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タ  
24 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  
25 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  
26 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  
27 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<別紙参考〇>。

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

29

## 30 6. 関連するヒト用抗菌性物質 (交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性)

### 31 (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>

32 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  
33 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。

#### 34 ① マクロライド系

35 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  
36 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  
37 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  
38 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  
39 上\_Jpn J Antibiot\_2004] (参照 79) [Norcia\_J Antibiot\_2004]

40 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

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 られる。(表 12)。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p126, p134]

## 6 ② リンコマイシン系及びストレプトグラミン系

7 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、  
8 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  
9 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  
10 ルマン薬理書\_2003c p1599] (参照 5) [小原\_日化療会誌\_2000] (参照 43) [Nakajima\_JIC\_1999]

11 リンコマイシン系抗生物質は、構造上は異なるが、マクロライドと同様に、細菌リボソ  
12 ームの 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。[II.  
13 5. (1)]に記載したマクロライド耐性機序のうち、特に薬剤の標的部位が変化した場合  
14 は、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド並びにリンコマイシン全てに交差耐性を獲  
15 得する。(参照 6) [明石\_日薬学誌\_2007] (参照 78) [井上\_Jpn J Antibiot\_2004] (参照 79) [Norcia\_J  
16 Antibiot\_2004] (参照 97) [Harada\_JVMS\_2006]

17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 16 員環マクロライドとの交差耐性はまれである。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p134] (参照  
23 96) [高折\_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)  
24 [Nakajima\_JIC\_1999]

25 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  
26 性化をもたらすが、ストレプトグラミン A は影響を受けず感性のままである。さらに、薬  
27 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 は  
28 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て  
29 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 への交差耐性は発現  
30 しない。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p134] (参照 98) [Laclercq\_AAC\_1991a] (参照 99)  
31 [Laclercq\_AAC\_1991b]

## 32 ③ その他

33 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  
34 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  
35 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、  
36 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  
37 薬理書\_2013a]

38 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リボソームの  
39 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、結合部位がマクロライ  
40 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・ギルマン薬理

1 書\_2013b]

2 *cf* 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 ても低感受性を獲得させる。(参照 91) [Shen\_JAC\_2013]

## 8 (2) 他の系統の抗生物質との共耐性

9 [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  
10 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。

11 *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  
12 (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  
13 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.*  
14 *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  
15 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  
16 すること等が報告されている。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p131] (参照 102-1)  
17 [Hammerum\_AAC\_2001] (参照 102) [Simjee\_AAC\_2002] (参照 102-2) [Bozdogan\_AAC\_1999] (参照 102-  
18 3) [Jensen\_AAC\_2000]

19 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、  
20 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。

21 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  
22 *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  
23 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  
24 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  
25 *vatE* 遺伝子の保有や *E. faecium* への伝達が臨床上の問題となる可能性は低いとしている。  
26 (参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p131] (参照 102) [Simjee\_AAC\_2002] (参照 103) [Jones\_AAC\_2004]  
27 (参照 104) [Hayes\_JAC\_2005]

28 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  
29 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  
30 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  
31 タは得られていない。(参照 3) [農水省\_報告書\_2017 p119-20, p131] (参照 105) [Kojima\_Zoonosis  
32 Public Health\_2010] (参照 106) [飼料事業\_2004]

33 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  
34 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) [農水省\_報告書  
35 \_2017 p131]

## 37 (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

38 「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  
39 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  
40 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れ

1 ている。家畜に使用されるマクロライドは、エリスロマイシンが「Ⅱ：高度に重要」、16 員  
 2 環マクロライドが「Ⅲ：重要」となっている。(参照 107) [食安委\_抗菌性物質重要度ランク\_2006]

3  
 4 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

5  
 6 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  
 7 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  
 8 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  
 9 られていない。(参照 108) [JAID/JSC\_感染症治療 GL\_呼吸器\_2014] (参照 109) [JAID/JSC (参照  
 10 125) [JAID/JSC\_感染症ガイド 2014] サルモネラ感染症にはフルオロキノロン系薬剤が第一選  
 11 択薬だが、感受性の低下又はアレルギーがある場合は薬剤感受性試験結果等を考慮し、ホ  
 12 スホマイシン<sup>9</sup> (参照 109) [JAID/JSC\_感染症治療 GL\_腸管\_2016] (参照 125) [JAID/JSC\_感染症ガイ  
 13 ド 2014]、第 3・4 世代セファロsporin系<sup>10</sup>又はオキサセファマイシン系等から、適切と  
 14 思われる抗菌性物質を選択して使用することがある。セフトリアキソン (セフェム系) 又  
 15 はアジスロマイシンが第二選択薬となる。(参照 108) [JAID/JSC\_感染症治療 GL\_呼吸器\_2014] (参  
 16 照 109) [JAID/JSC\_感染症治療 GL\_腸管\_2016] 10/23 池専門参考人修正

<sup>9</sup> 小児の細菌性腸炎では第一選択薬。(参照 125) [JAID/JSC\_感染症ガイド 2014]

<sup>10</sup> セフトリアキソン (保険適応外) 等 (参照 125) [JAID/JSC\_感染症ガイド 2014]

【10/23 池専門参考人】

P46、line4。 「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・・・」

セフトリアキソン、アジスロマイシンについて  
この2剤のみを記載するのは適切でないと思われます。

「キノロンが使用できない場合  
アンピシリン（ABPC）、フォスホマイシン、及び拡張型抗菌活性セフェム（オキシミノセファロsporin、オキサセファマイシン）等ではいかがでしょうか。」

アジスロマイシンはマクロライドですので Gram (-) のサルモネラは不適切だと思います。アジスロマイシンがマクロフェージ内にとりこまれるためマクロフェージ内でサルモネラに抗菌活性が示されるとの考えと思われますが、薬剤が直接抗菌活性は示さないと思います。（日本は承認ないと思います。）

【10/24 事務局】

修正案を記載しました。御確認ください。

【10/25 池専門参考人】

2) P46、line4。サルモネラ感染症の治療薬について

日本において、

- ・サルモネラ感染症の保険適用はフルオロキノロンとホスホマイシンのみのようです。
- ・β-lactam 剤で保険適用の薬剤はセフトリアキソンも含めてないようです。
- ・しかしながら β-lactam 薬は2次選択薬として用いることは問題ないと思います。（使用されています。）

1

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

5 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  
6 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  
7 カス・フェシウム」による各種感染症である。（参照 10） [PMDA\_DB] それ以外のヒトの腸球菌  
8 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いない。

9

## 10 7. ハザードの特定に係る検討

### 11 (1) マクロライド又は及び関連する系統の系抗菌性生物質で治療可能なヒトの主要な食 12 品媒介性感染症

13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 が認められる抗菌性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。  
18 それらの感染経路、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  
19 して感染・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  
20 られた。

1 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  
2 腸管感染症である。

3 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  
4 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。  
5 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  
6 離例数は 340 件であり、その大多数は *C. jejuni* (92.6%) であった。

7 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  
8 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\_  
9 腸管\_2016]（参照 113）[感染研\_IDWR\_2005]

## 11 (2) 家畜及びヒトの常在菌によるヒトの食品媒介性感染症

12 牛、豚及び鶏の腸管常在菌のうち、腸球菌等のヒトの腸管にも常在している菌について  
13 も、牛、豚及び鶏に対してマクロライドを使用した結果としてマクロライド耐性菌が選択  
14 される可能性があるが、一般的にそれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいて  
15 は食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐  
16 性が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を  
17 汚染した場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けるこ  
18 とで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、腸球菌等による感染症は予後の悪化を招  
19 くため、医療現場では警戒されている。

20 これまでに牛、豚及び鶏並びにヒトにおいて同一の又は同系統の抗菌性物質に対する薬  
21 剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在菌に  
22 ついては、ハザードの特定において検討する必要がある。（参照 114）[Hammerum\_Foodborne  
23 Pathog Dis\_2010]（参照 115）[Biavasco\_AEM\_2007]（参照 116）[山口\_Jpn J Antibiot\_2010]

24 グラム陰性菌である大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter* 等の腸内細菌科細菌、緑膿菌等は、  
25 動物やヒトの腸管から分離され、ヒトにおいて日和見感染症の原因となるが、[Ⅱ. 4. (2)]  
26 に記載したとおり、これらは評価対象マクロライドに対して自然耐性である。

27 グラム陽性菌である腸球菌に対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、マクロライド  
28 耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症の治  
29 療にマクロライドは用いられていない。

30 なお、腸球菌において他系統の抗生物質に対する交差耐性や共耐性が生じる可能性につ  
31 いては、*ermB* 遺伝子によるマクロライドとストレプトグラミン B との交差耐性の報告が  
32 ある。腸球菌を母体とする耐性菌による感染症としては ~~バンコマイシン耐性~~ *E. faecium*  
33 ~~-(VRE<sub>F</sub>)~~ 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  
34 ン・ダルホプリスチン製剤）への感受性は保持される。また、VRE<sub>F</sub> 感染症の治療薬には、  
35 オキサゾリジノン系のリネゾリドも使用される。（参照 3）[農水省\_報告書\_2017 p136]（参照  
36 10）[PMDA\_DB]

37 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  
38 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腸内  
39 細菌科等の他の菌属 10/23 池専門参考人修正 に耐性因子を伝達する可能性はこれまでの知見  
40 から比較的低いと考えられる。なお、腸内細菌科細菌は上述のとおり評価対象マクロライ

1 ドに自然耐性であるため、家畜における薬剤耐性の選択圧とならない。  
2 したがって、腸球菌はハザードとして特定されないと考えられる。

3

### 4 (3) その他のヒトの感染症

5 *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*) は、近年、院内感染の起因菌として、特  
6 にヒトで重篤な感染症を引き起こす株の広がりが問題となっている。(参照 117) [Loo\_N Engl  
7 J Med\_2011] 本菌は、ヒトや動物が保菌しており、鶏や豚の腸管等からも分離される。(参  
8 照 118) [Weese\_Lett Appl Microbiol\_2010] (参照 119) [Songer\_EID\_2009] (参照 120) [Harvey\_Foodborne  
9 Pathog Dis\_2011] (参照 121) [Zidaric\_Anaerobe\_2008] 国内の鶏における *C. difficile* に関する  
10 知見は得られなかったが、海外では幼雛で陽性率が高く (60%)、出荷時には低く (2~5%)  
11 なることが報告されている。(参照 120) [Harvey\_Foodborne Pathog Dis\_2011] (参照 121)  
12 [Zidaric\_Anaerobe\_2008] (参照 122) [Rodriguez-Palacios\_Anim Health Res Rev\_2013] 豚について  
13 は、国内において子豚では多く分離される (77/120 (50.5%)) が出荷直前の豚ではほとん  
14 ど分離されない (2/250 (0.8%)) と報告されている。(参照 123) [Usui\_Front Microbiol\_2014]  
15 (参照 124) [Asai\_JVMS\_2013] 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  
16 プが異なっていたと報告されている。(参照 123) [Usui\_Front Microbiol\_2014] また、ヒトに  
17 おける *C. difficile* 感染症においては、バンコマイシンやメトロニダゾールが第一選択薬と  
18 されており、マクロライド系抗生物質は治療薬として推奨されていない。(参照 125)  
19 [JAID/JSC\_治療ガイド 2014]

20 *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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 生物学\_1998] (参照127) [見上\_獣医微生物学\_2003]

25

## 26 8. ハザードの特定

27 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  
28 ことにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが家畜由来の食品を介してその薬剤耐性菌に起因  
29 する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能  
30 性がある細菌である。

31 ~~対象動物家畜のうち、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~~  
32 ~~とから、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  
33 ン製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  
34 果、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  
35 ロサ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。また、  
36 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、特定すべきハザ  
37 ードはないと判断した。 9/3WG 浅井専門委員指摘関連

38 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  
39 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  
40 感染症である。

1 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  
2 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  
3 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ではマクロライ  
4 ド耐性株が選択される可能性があると考えられる。

5 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。  
6 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性  
7 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は  
8 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  
9 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  
10 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腸内細菌科等の他の菌属  
11 **10/23 池専門参考人修正**への耐性因子の伝達の可能性は比較的低いと考えられること等から、  
12 ハザードとして特定されないと判断した。

13 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  
14 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  
15 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。

16 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  
17 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.*  
18 *jejuni* 及び *C. coli*) を特定した。

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、2000～2015年度(第1～6クール)に国内の農  
 12 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対する耐  
 13 性率を示した。牛及び鶏では *C. jejuni* が、豚では *C. coli* が高頻度に分離された。調査期  
 14 間中に分離された *C. jejuni* においてエリスロマイシン耐性はみられなかった。これに対  
 15 し、*C. coli* のエリスロマイシン耐性率は第1～6クールの間34.0～53.8%と比較的高い値  
 16 で推移しており、大きな変動はないものと考えられた。

17

18 **② と畜場等における健康家畜由来細菌の感受性**

19 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.*  
 20 *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  
 21 照74) [動薬検\_JVARM\_2000-2015]

22 *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  
 23 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)。

24 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  
 25 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-  
 26 2015]

27

28 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の  
 29 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状  
4 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、フルオロキノロン系抗菌性物  
8 質 (以下「フルオロキノロン」という。) に比べて薬剤投与下での耐性株の出現が緩やかで  
9 あることが挙げられる。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009]

10 *C. jejuni* 及び *C. coli* 実験感染鶏では、タイロシンの治療的投与 (飲水投与 3 日間) 後  
11 にエリスロマイシン耐性株は選択されず、3 回の治療的投与後も選択されなかった。一方、  
12 *C. jejuni* 及び *C. coli* 感染鶏にタイロシンを飼料添加物として連日混餌投与した場合、暴  
13 露開始後数週でエリスロマイシン耐性株の出現がみられた。(参照 128) [Lin\_AAC\_2007]

14 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  
15 てエリスロマイシン耐性 *C. jejuni* 及び *C. coli* が出現しやすいことが示された。(参照 129)  
16 [Ladely\_JfoodProt\_2007]

17 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  
18 された低いエリスロマイシン耐性獲得率と一致するものであり、カンピロバクターのマク

1 ロライド耐性の出現には長期のマクロライドへの連続暴露が必要であることを示唆してい  
2 ると考察している。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009]

3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 シン投与終了 7 か月後には耐性率は低下減少し、エリスロマイシン高度耐性は選択圧不在  
8 下で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  
9 ド耐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  
10 おり、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  
11 の *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  
12 シ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  
13 考察している。(参照 130) [Junutnen\_VM\_2010]

14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 示唆された。(参照 131) [Usui\_Vet Rec\_2016]

## 2. ハザード薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

### (1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序及びその遺伝学的情報

#### ① 23S rRNA 遺伝子の突然変異による標的部位の変化

23 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  
24 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  
25 における染色体 DNA の突然変異である。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009] (参  
26 照 135) [Jensen\_AAC\_2001] (参照 136) [Yan\_AAC\_1991] (参照 137) [Gibree1\_MDR\_2000] (参照 138)  
27 [Niwa\_IntJAntimicrobAgents\_2001] (参照 139) [Vacher\_AAC\_2003] (参照 140) [Gibree1\_AAC\_2005] (参  
28 照 141) [Gibree1\_AAC\_2006] (参照 142) [Ekkapobyotin\_IntJFoodMicrobiol\_2008]

29 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  
30 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  
31 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  
32 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)  
33 [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

36 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*  
37 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  
38 イシンの  $\text{MIC} = 32 \mu\text{g/mL}$ )。(参照 140) [Gibree1\_AAC\_2005] (参照 143) [Luangtongkum\_AAC\_2012]  
39 (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  
40 のマクロライド耐性 ( $\text{MIC} > 256 \mu\text{g/mL}$ ) を示す。(参照 144) [Hao\_AAC\_2013]

1 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  
2 挿入が報告されている。(参照 145) [Bolinger\_AEM\_2017]

### 3 4 ③ *ermB* 遺伝子の獲得による標的部位の酵素的修飾

#### 5 a. カンピロバクターからの *ermB* 遺伝子の検出状況

6 *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  
7 2074 位のアデニンをジメチル化すると、薬剤の結合が阻害され、MLS<sub>B</sub> 耐性が起こる。(参  
8 照 4) [Leclercq\_CID\_2002]

9 この耐性機構は世界的にみて長年カンピロバクターでは確認されていなかったが、現時  
10 点で、中国及びスペインの 2 か国において、家畜由来カンピロバクターからの *ermB* 遺伝  
11 子分離報告がある。

12 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  
13 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  
14 査で、中国で分離されたヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひろの糞便又はと体由来カン  
15 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  
16 ち 58 株 (3.7%) (*C. coli* 57 株及び *C. jejuni* 1 株) が *ermB* 遺伝子を保有してお  
17 り (参照 147) [Wang\_AAC\_2014]、*ermB* 遺伝子は染色体上の多剤耐性遺伝子が集積した領域  
18 (multidrug-resistance genomic islands : MDRGI) 上又はプラスミド上に存在すること  
19 が報告された。(参照 146) [Qin\_JAC\_2014] (参照 147) [Wang\_AAC\_2014]

20 ~~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~~  
21 ~~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~~  
22 ~~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、~~  
23 ~~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。~~

24 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  
25 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  
26 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-  
27 Cuadrado\_FornMicrobiol\_2017]

28 なおまた、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  
29 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  
30 を保有することが最近報告されたが、(参照 151) [Chen\_AAC\_2018]、米国内で分離された 2000  
31 ~2016 年のヒト、市販食肉、家さん糞便由来のマクロライド耐性 *C. jejuni* 及び *C. coli* の  
32 調査では *ermB* 遺伝子が検出されておらず (参照 151-1) [Zhao\_AEM\_2016] (参照 151-2)  
33 [Whitehouse\_FM\_2018] (参照 151-3) [Bolinger\_FPD\_2018]、米国のカンピロバクターにおける *ermB*  
34 遺伝子の獲得及び拡散が比較的遅いことが示唆された。(参照 151-3) [Bolinger\_FPD\_2018]

35 ~~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~~  
36 ~~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~~  
37 ~~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、~~  
38 ~~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。~~

#### 39 40 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

1 *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  
2 中国及びスペインの調査において報告されている。  
3 *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)  
4 [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  
5 とが報告されている。(参照 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 152-1) [Zhang\_JAM\_2016]  
6 *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  
7 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  
8 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 152-1) [Zhang\_JAM\_2016] (参照 152-2) [Liu\_VM\_2017]  
9 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  
10 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  
11 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  
12 152-2) [Liu\_VM\_2017]  
13 *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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 あったと報告されている。(参照 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 149) [Zhou\_IJID\_2016]  
19 *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  
20 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  
21 た。これらの構成型発現 *ermB* 遺伝子は、発現調節領域の欠失等により誘導型から変異し  
22 たことが示唆された。が、少数の株は誘導型であり、調べた 2 株は、*ermB* 遺伝子の上流  
23 のリーダーペプチドの調節領域は存在していたが、タイロシン以外には感受性を示したが、  
24 エリスロマイシン又はクリンダマイシンによる前感作によって *ermB* 遺伝子を誘導発現し、  
25 マクロライド耐性を示した。一般に誘導型の野性株の *ermB* 遺伝子はエリスロマイシン耐  
26 性を発現するが、これらの 2 株の変異及び誘導機構はわかっていない。この調査では、構  
27 成型発現 *ermB* 遺伝子は、発現調節領域の欠失等によって誘導型から進化したことが示唆  
28 され、マクロライド感性の誘導型発現 *ermB* 遺伝子保有カンピロバクターは耐性の表現型  
29 に関する検査で検出されないため、公衆衛生上への隠れたリスクになる可能性を考察して  
30 いる。(参照 150) [Deng\_AAC\_2015] 10/25 池専門参考人修正

【10/23 池専門参考人】

P54、line25, 26。 「公衆衛生上への隠れたリスクになる」

誘導型を記載する時、野性型の誘導型 *ermB* 遺伝子に関して記載、考察するのがよいと思いま  
す。野性型 *ermB* は誘導型でも耐性発現があります。Deng AAC 2015 は *ermB* のリーダーペプ  
チドの調節領域の欠失がありこれはたぶん一般的ではないと思います。

line 21→26 は削除してもよいと思われます。

【10/25 池専門参考人】

「(修正文)」と修正でいかがでしょうか。

この型の株の誘導を「隠れたリスク」と記載した時、日本の一般の人々 (家畜関係者を含め) は

野性株の誘導も含めて誘導型は「隠れたリスク」になると誤解する可能性があると思いますので事実を記載すれば良いと思います。(このような株は日本ではたぶん当分出現しないと思います。)

#### ④ 多剤排出ポンプの制御異常による薬剤の排出

カンピロバクターの主要な薬剤排出システムである CmeABC は、グラム陰性菌の薬剤耐性に主として関与する resistance-nodulation-cell division (RND) 排出ポンプファミリーの一種であり、様々な抗菌性物質や化合物の排出を行う。(参照 153) [Lin\_AAC\_2002] (参照 154) [Mame11i\_IJAA\_2003] (参照 155) [Guo\_Foodborne Pathog Dis\_2010] (参照 156) [Pumbwe\_FEMS ML\_2002] *cmeABC* の発現は主に CmeR (リプレッサー) によって制御されており、CmeR は *cmeABC* オペロンのプロモーター領域に結合して転写を抑制する。*C. jejuni* では、*cmeB* 遺伝子に突然変異が起こると CmeR が結合できなくなり、CmeABC の過剰発現の結果、エリスロマイシンを含む抗菌性物質に対する MIC が中等度上昇することが報告されている。(参照 157) [Lin\_AAC\_2005] (参照 158) [Cagliario\_FEMSML\_2007]

中国の豚及び鶏由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* では、シプロフロキサシンやフロルフェニコールに対して高度耐性を示す CmeR 結合部位の遺伝子変異株が報告されており、*C. jejuni* での検出率は 2012 年 (30.8%) から 2014 年 (67.5%) にかけて有意に増加した。一方、*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、*C. coli* は *C. jejuni* に比べてマクロライド耐性が高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耐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があると考えられている。(参照 159) [Yao\_2016\_mBio]

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性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) [Cagliario\_2005\_JAC] また、23S rRNA 遺伝子の A2074G 又は A2075G 変異を有するマクロライド高度耐性株においても、CmeABC の不活性化によってマクロライド耐性の低下がみられることから、CmeABC は 23S rRNA 遺伝子変異と共同的に作用すると考えられている。(参照 128) [Lin\_2007\_AAC] (参照 163) [Cagliario\_2006\_AAC] (参照 141) [Gibree1\_2006\_AAC] (参照 162) [Cagliario\_2005\_JAC] さらに、CmeABC とリボソームタンパク L4 及び L22 の変異の間でもマクロライド耐性への共同作用がみられる。(参照 163) [Cagliario\_2006\_AAC] (参照 164) [Caldwell\_2008\_AAC]

#### (2) 突然変異による薬剤耐性の獲得率 (突然変異率) 及び獲得の速度

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、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、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) [Parkhill\_Nature\_2000] (参照 167) [Zhang\_Microb Infect\_2006]

一方で、マクロライド耐性についての報告では、*C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシン耐性株出現頻度はフルオロキノロン耐性の出現に比べて低い ( $3 \times 10^{-9} \sim < 5.41 \times 10^{-10}$ /cell/generation) との報告がある。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009] (参照 128)

1 [Lin\_AAC\_2007] 【参照文献確認中】薬剤添加培地での単回選択や実験感染動物への低用量の  
2 薬剤投与によって得られる低度から中等度 (MIC=8~64 µg/ml) のマクロライド耐性株に  
3 は L4 及び L22 リボソームタンパクの変異がみられるが、23S rRNA の変異はみられず、  
4 これらの耐性はマクロライド不在下では不安定である。(参照 76)

5 [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009] (参照 128) [Lin\_AAC\_2007] (参照 164) [Caldwell\_AAC\_2008]  
6 (参照 168) [Kim\_AEM\_2006] より高度なマクロライド耐性の獲得には段階的な耐性株の選  
7 択又はマクロライドへの低用量での長期暴露が必要と考えられる一方、リボソームタンパ  
8 クの変異を有するマクロライド中等度耐性株では実験感染動物への低用量の薬剤投与にお  
9 いて、23S 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  
10 タンパクの変異は 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  
11 を妨げる可能性が示唆されている。(参照 128) [Lin\_AAC\_2007] (参照 164) [Caldwell\_AAC\_2008]

12 *C. jejuni*のエリスロマイシン又はタイロシンの培地中追加濃度を上昇させながら段階的  
13 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*  
14 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、  
15 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]

16 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  
17 安定に保たれる (参照 140) [Gibree1\_AAC\_2005] (参照 164) [Caldwell\_AAC\_2008]

18 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  
19 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  
20 にマクロライドを投与した *in vivo* の実験において、*C. coli* の耐性株出現頻度は低く、*C.*  
21 *jejuni* とほとんど違いがないことが示されており、*C. coli* が本質的に (intrinsically) *C.*  
22 *jejuni* よりも突然変異を起こしやすいということではないと示唆されている。(参照 128)  
23 [Lin\_AAC\_2007]

### 24 (3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

25 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  
26 序は自然形質転換と考えられている。また、接合伝達、形質導入による薬剤耐性遺伝子の  
27 水平伝達による獲得も認められ、*tet* 遺伝子等のプラスミド性の耐性遺伝子の伝達では接  
28 合伝達が主要な役割を果たすと考えられている。(参照 76) [Luangtongkum\_Fut Microbiol\_2009]  
29

#### 30 ① プラスミドの伝達

31 【参照文献確認中】プラスミド保有多剤耐性 *C. jejuni* から *C. fetus* への薬剤耐性の接  
32 合伝達試験においてエリスロマイシン耐性及びプラスミドの接合伝達がみられたことが報  
33 告されている。(参照 170) [Ansary\_FEMS Microb Lett\_1992]  
34

35 [Ⅲ. 2. (2)]に記載した中国の調査では、*C. coli* のプラスミド上に *ermB* 遺伝子が検  
36 出されているが、これについては *C. coli* 及び *C. jejuni* の実験株への自然形質転換及び電  
37 気穿孔法による形質転換が起こらなかったことが報告された。その理由として、カンピロ  
38 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  
39 悪いこと及び *ermB* 遺伝子を保有する多くのプラスミドのサイズが大きかったことが考察  
40 されている。なお、これらの *ermB* 遺伝子保有プラスミドの接合伝達の有無については不

1 明である。(参照 146) [Qin\_JAC\_2014] (参照 147) [Wang\_AAC\_2014]

## 3 ② 染色体 DNA の伝達

4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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]

11 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  
12 において、*C. coli*の染色体上の *ermB* 遺伝子保有 MDRGI が、*in vitro*での自然形質転換に  
13 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  
14 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  
15 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、  
16 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  
17 保有する MDRGI の遺伝子配列は、他の *C. coli*<sup>11</sup>由来プラスミド DNA の一部と高い相同  
18 性を持つ配列の中に、ヒト腸内細菌<sup>12</sup>株由来の *ermB* 遺伝子保有 DNA 領域と高い相同性  
19 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  
20 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  
21 由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli*が保有する *ermB* 遺伝子の比較解析の結果、豚やヒト  
22 由来の *Enterococcus*、*Streptococcus* 等が保有する *ermB* 遺伝子と同一であり、その起源  
23 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-  
24 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  
25 (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  
26 すが、カンピロバクターでは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  
27 遺伝因子の役割は大きくないと考えられている。(参照 76) [Luangtongkum\_Fut Microbiol\_2009]

## 29 (4) 多剤耐性等

30 [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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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  
35 ドに対してみられる。(参照 78) [井上\_JJA\_2002]

36 *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

11 米国産鶏肉由来 *C. coli* CVM N29710-1

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

1 クロライド及びリンコマイシン系抗生物質への耐性を示す。(参照 75) [Roberts\_AAC\_1999] (参  
2 照 77) [Roberts\_Front Microbiol\_2011] (参照 80) [Vester\_AAC\_2001] (参照 4) [Leclercq\_CID\_2002]  
3 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質 (バシトラシン、ノボ  
4 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) に自然耐性を示すとされ  
5 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剤排出ポンプの関与が考  
6 えられている。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009]

7 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  
8 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いる。(参照 146)  
9 [Qin\_JAC\_2014] (参 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 148) [Florez-Cuadrado\_JAC\_2016] (参照 150-1)  
10 [Florez-Cuadrado\_FrontMicrobiol\_2017]

11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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)  
16 [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  
17 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  
18 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。  
19 (参照 177) [Chee-Sanford\_JEnvironQual\_2009] (参照 178) [Hvisteindahl\_Science\_2012] (参照 179)  
20 [Zhu\_PNASUSA\_2013] (参照 180) [Larson\_Science\_2015]

21 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  
22 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  
23 種抗菌剤の使用等により腸管内の正常細菌叢が乱れた中で、細菌間で耐性因子の伝達が起こ  
24 り、耐性菌が選択された可能性が推測される。

25

## 26 (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

27 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  
28 クター変異株は、マクロライド不在下の培地中や動物体内では不安定である。(参照 76)  
29 [Luangtongkum\_Future Microbiol\_2009] (参照 164) [Caldwell\_AAC\_2008] 一方、23S rRNA 遺伝子  
30 変異を保有する株は高度かつ安定的なエリスロマイシン耐性を示し、他のカンピロバクテ  
31 ー感染のない鶏体内で存続が可能だったことが示されている。(参照 76) [Luangtongkum\_Future  
32 Microbiol\_2009\_p8] (参照 140) [Gibreel\_AAC\_2005] (参照 164) [Caldwell\_AAC\_2008]

33 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  
34 を与え、さらにそれによって更な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  
35 ある。薬剤による選択圧の不在下において、薬剤耐性カンピロバクターは適応**負荷負担**  
36 (**fitenss burdeneost**)<sup>13</sup> を示す場合がある。(参照 76) [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009 p7]

<sup>13</sup> 適応負担 (fitenss cost) : 生物が、新しい環境に適応するため、特定の形質 (薬剤耐性など) やそれを付与する新しい機構 (遺伝子やタンパク等) を獲得した結果、それが負荷 (負担) となり、その生物集団中での生残性に影響が出る現象の程度。

1 フルオロキノロン耐性カンピロバクターと異なり、23S rRNA に塩基置換変異を持つエ  
 2 リスロマイシン耐性カンピロバクターは、フルオロキノロン耐性カンピロバクターと異なり、  
 3 10/23 池専門参考人修正野生株に比較して高い適応負荷負担を示す。(参照 76)  
 4 [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009\_p8] *C. jejuni* の野生株とそのれから作出されたエリスロ  
 5 マイシン耐性 23S rRNA 変異株について *in vitro* での増殖性を比較した場合、耐性株では  
 6 増殖性の低下を示す傾向がみられ (参照 172) [Han\_IJAA\_2009] (参照 173) [Hao\_MDR\_2009] (参  
 7 照 174) [Almofti\_MP\_2011]、*in vivo* で同居鶏への伝達能や鶏腸管内での定着能の低下がみら  
 8 れた。(参照 143) [Luangtongkum\_AAC\_2012] (参照 175) [Zeitouni\_MDR\_2012] 一方、*C. coli* のエ  
 9 リスロマイシン耐性株 (23S rRNA 遺伝子の A2075G 塩基置換) では、*in vivo* での同居  
 10 鶏への伝達能や鶏腸管内での定着能は野生株と同等であった。(参照 175)  
 11 [Zeitouni\_MDR\_2012]

12 中国 5 県における調査では、2008、2009 及び 2012 年にかけて肉用鶏から分離された  
 13 優勢菌種が *C. jejuni* から *C. coli* へ交代し、著者らは肉用鶏生産におけるマクロライド選  
 14 択圧の増大によってマクロライド耐性 *C. jejuni* より適応性や生存性が高いマクロライド  
 15 耐性 *C. coli* へ交代した可能性を考察している。(参照 176) [Wang\_JAC\_2016]

16 なお、鶏由来 *C. jejuni* のフルオロキノロン及びマクロライド耐性を含む多剤耐性株で  
 17 は、標準株に比べて鶏の腸管への定着性や症状、*in vitro* では細胞毒性、バイオフィーム形  
 18 成能、細胞への接着性・侵入性、細胞内での生残性等の病原因子の上昇を示し、著者らは、  
 19 当該株では複雑な機構の働きによって多剤耐性と病原性の上昇が起きた可能性を示唆して  
 20 いる。(参照 176-1) [Hao\_FrontMicrobiol\_2016]

## 21 (6) 使用量

22 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  
 23 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  
 24 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  
 25 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  
 26 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  
 27 るが、近年販売がない。(参照 17) [動薬検年報 2005-2015]

28 [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  
 29 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]

30 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  
 31 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  
 32 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、  
 33 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  
 34 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〉

35 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)。

36 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質  
 37 の年間推定販売量 (kg 力価)

動 剤	成分	年	計
-----	----	---	---

物種	型		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
	注射剤	タイロシ	762	491	922	815	803	758	758	364	771	926	7,369
		チルバロシ	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	チルバロシ	255	265	321	350	402	0	0	426	446	499	2,965	
豚	注射剤	エリスロマイシン	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
		ミノサマイシ			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	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
		チルバロシ	4,645	6,714	6,105	7,600	7,965	10,541	9,972	12,115	11,314	16,139	93,110
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
		ミノサマイシ	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
		ミノサマイシ	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\_食料需給表  
11 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	消費量(kg)	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.5	89.0	-	91.9	91.3

乳製品	自給率(%)	66	70	71	67	65	65	64	63	62	62
豚肉	消費量(kg)	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.9	12.2	12.4
	自給率(%)	52	52	55	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

注：自給率は重量ベース

## 2. ハザードを含む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 *Campylobacter*) と呼ばれ、37~42℃で最もよく増殖する。本菌は 30℃以下では増殖できない。(参照 182) [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005] (参照 183) [食安委\_カンピロ評価書\_2009 p62] (参照 184) [三澤\_モダンメディア\_2005] (参照 185) [品川\_H15 農水省事業\_2004]

*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について株では、マイクロアレイによる遺伝子の発現変動解析の結果、リボソームタンパク (L4 及び L22) 及び *cmeR* の変異並びに 23S rRNA 及びリボソームタンパク (L4) の変異を保有するエリスロマイシン耐性株ではタンパク質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 (fitness cost)<sup>14</sup> をもたらす可能性が示唆された。(参照 144) [Hao\_AAC\_2013]

*ermB* 遺伝子については、その保有に伴う変動する *C. jejuni* の代謝物の変動を解析した結果、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\_JCB\_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> と低濃度の酸素 (3~15%O<sub>2</sub>) を混合した環境で増殖する。(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

<sup>14</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、その生物集団中で生残性に影響が出る現象の程度。

1 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  
2 常の食品中では増殖が困難であると考えられる。(参照 113) [感染研\_2005\_IDWR] (参照 183)  
3 [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]

4 凍結における生残性では、*C. jejuni*は鶏肉の凍結及び解凍を繰り返した場合に冷凍状態  
5 で保存した検体より顕著な菌数の減少が認められ、菌の死滅は主に凍結又は解凍時に起こ  
6 ると考えられている。(参照 188-2) [小野\_日食微誌\_2005] 一方で、鶏ひき肉では冷凍処理期  
7 間に応じて *C. jejuni*の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  
8 処理を行った食鳥部分肉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  
9 くなることが示されており、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  
10 せることを示唆している。(参照 188-3) [朝倉\_日獣会誌\_2015]

11 本菌は室温 (21℃) では増殖せず、大気や乾燥には極めて弱いが、湿潤な環境では長期  
12 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  
13 る。(参照 188) [伊藤\_フードケミカル\_2000]

14 家畜排泄物中では、堆肥等で 2~4 日、スラリーや汚水で 16~32 日、それらの土壌への  
15 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)  
16 [Nicholson\_BioresTech\_2005]

17 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  
18 VBNC (Viable But Nonculturable) と呼ばれる状態となる。(参照 184) [三澤\_モダンメデ  
19 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  
20 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  
21 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る  
22 可能性がある(参照 184-2) [三澤\_日食微誌\_2014]。

23 *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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 澤\_モダンメディア\_2005] (参照 187) [Altekruse\_EID\_1999] (参照 182)  
28 [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005] (参照 192) [FSAI\_2002] (参照 115) [Stern\_1989] (参照 194)  
29 [FDA\_BBB\_1992] (参照 195) [Balamurugan\_FoodMicrobiol\_2011]

30 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  
31 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  
32 されている。(参照 195) [Balamurugan\_FoodMicrobiol\_2011] (参照 196) [Gill\_AEM\_1982] (参照  
33 197) [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)  
34 [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。  
35 (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  
36 照 187) [Altekruse\_EID\_1999] (参照 192) [FSAI\_2002] (参照 182) [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005]  
37 (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、  
38 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  
39 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)  
40 [Varnam\_食品汚染病原\_2003\_p222]—

1 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性 23S rRNA 変異株は、*in vitro* で増殖性が低下する傾  
2 向がみられ(参照 172) [Han\_IJAA\_2009] (参照 173) [Hao\_MDR\_2009] (参照 174) [Almofti\_MP\_2011]、  
3 鶏皮膚片上での生残性については、耐性株は接種後 3~5 日で検出不可能となったが、感  
4 性株は接種後 18 日でも検出可能だった。(参照 175) [Zeitouni\_MDR\_2012] 一方で、エリス  
5 ロマイシン耐性株の低温耐性は感性株と同等であり、鶏肉加工の低温処理を通して耐性株  
6 と感性株の生残性は同程度となる可能性がある。(参照 172) [Han\_IJAA\_2009]

7 *C. coli* のエリスロマイシン耐性 23S rRNA 変異株では、*in vitro* での増殖曲線の比較に  
8 おいて感性株と明らかな違いはみられないが、感性株との混合培養による競合条件下では、  
9 8 代継代培養後に耐性株の生菌数は感性株の  $10^{-3}$  となった。鶏皮膚片上での生残性は、耐  
10 性株と感性株で同等であり、接種後 18 日以降でも検出可能であった(参照 175)  
11 [Zeitouni\_MDR\_2012]

### 13 (3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

14 *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  
15 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  
16 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。

17 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  
18 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  
19 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  
20 らず、ヒトからヒトへの感染の事例はほとんど報告されておらず(参照 183) [食安委\_カン  
21 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  
22 と考えられている。(参照 3) [農水\_報告書\_2017 p145]

23 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  
24 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  
25 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)  
26 [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  
27 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  
28 200-1) [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  
29 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  
30 寄与すると考えられている。(参照 200-2) [Zhang\_Gut Pathog\_2017]

31 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、23S rRNA の変  
32 異によるマクロライド耐性を獲得した菌の生存性が著しく低下するという報告がある。(参  
33 照 173) [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.*  
34 *jejuni* のエリスロマイシン耐性 23S rRNA 変異株では、*in vitro* で感性株に比べて胆汁酸  
35 耐性がやや高かったが、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  
36 入能の低下、マクロファージ細胞内での生残能の低下、*in vivo* でマウス腸管内定着能の低  
37 下がみられた。(参照 174) [Almofti\_MP\_2011]

38 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、  
39 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)  
40 [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

1 れている。(参照 200-3) [Teh\_BMCResNotes\_2017] (参照 200-4) [Kvist\_AEM\_2008] ヒト、動物、  
2 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 23S rRNA 変異株は、感性  
3 株に比べて、胆汁酸及びデオキシコール酸ナトリウムに対して低いより耐性を示し、多剤  
4 排出機構に影響を与えるであるという報告や (参照 200-5) [Mavri\_MDR\_2013]、鶏由来カンピ  
5 ロバクターのバイオフィルム形成能を持つ株とクリンダマイシンエリスロマイシン及びエ  
6 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) [Zhang\_Gut  
7 Pathog\_2017]

8 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、ヒトの臨  
9 床分離株と及び牛及び鶏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  
10 るが、この関係はヒト及び豚由来の *C. jejuni* 分離株の間には認められないことが多い。

11 (参照 200-6) [Nielsen\_FEMSImmolMedMicrobiol\_1997] (参照 200-7) [Hopkins\_JCM\_2004]

12 ~~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~~  
13 ~~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~~  
14 ~~(2%未満)。(参照 200-8) [Nielsen\_EpidemiolInfect\_2006]~~ 一方で、豚及び鶏由来の *C. coli* で  
15 は宿主特異性がみられることが報告されている。(参照 200-7) [Hopkins\_JCM\_2004]

16 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  
17 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  
18 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  
19 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 152-2)  
20 [Liu\_VM\_2017]

#### 22 **(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**

23 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  
24 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  
25 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  
26 のではない。(参照 76) [Luangtongkum\_Fut Microbiol\_2009] (参照 171) [Lucey\_EID\_2001] (参照  
27 201) [Engberg\_EID\_2001] (参照 168) [Kim\_AEM\_2006]

28 [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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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  
35 れた。(参照 147) [Wang\_AAC\_2014] (参照 146) [Qin\_JAC\_2014] (参照 148) [Florez-Cuadrado\_JAC\_2016]

36 (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  
37 *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  
38 152) [川西\_H26 食安事業\_2015]

39 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  
40 ない。

### 3-5. 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、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」（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ぬ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）[\[厚労省\\_規格基準一部改正\\_牛肝臓\\_2012\]](#)

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）[\[厚労省\\_規格基準一部改正\\_豚肉\\_2015\]](#)

鶏の食肉については、厚生労働省及び消費者庁が、食鳥処理場から出荷される鶏肉の加熱用の表示等の情報伝達の指導や、飲食店での加熱用鶏肉の生又は加熱不十分による食中毒発生時の指導・監視について通知した。（参照 206-1）[\[食安委\\_カンピロ RP\\_2018\]](#)（参照 206-2）[\[厚労省\\_カンピロ対策通知\\_2017\]](#) 一部の地方自治体において、生食用食鳥肉の衛生対策（カンピロバクター陰性の成分規格目標やと体の体表の焼烙による殺菌の基準目標等）が定められ、関係事業者に対し指導等を行っている（参照 206-1）[\[食安委\\_カンピロ RP\\_2018\]](#)（参照 206-3）[\[宮崎県\\_生食用食鳥肉の衛生対策\\_2007\]](#)（参照 206-4）[\[鹿児島県\\_生食用食鳥肉の衛生基準\\_2000\]](#)

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）に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で 30 分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌（国内では 120～130℃で 2～3 秒での加熱処理が主流））する

1 ことが規定されている<sup>15</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  
2 製造・加工に用いられている。

3 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  
4 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  
5 たっては洗浄水及びすすぎ水は、150 ppm以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液又はこれと  
6 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  
7 の規格基準により、殺菌液卵はサルモネラ属菌が検体25 gにつき陰性、未殺菌液卵は、  
8 細菌数が検体1 g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  
9 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  
10 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  
11 られている。

#### 13 **4.6. 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**

##### 14 **（1）牛、豚及び鶏由来食品がハザードを含むとなり得る当該細菌に汚染される可能性**

15 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  
16 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、  
17 少量菌感染が成立する。（参照188）[\[伊藤\\_2000\]](#)

18 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  
19 して処理されること、腸管などの内臓破損が起りやすいこと、皮付きであること、処理  
20 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  
21 菌効果が低いこと等が挙げられる。（参照207）[\[Mead\\_EpidemiolInfect\\_1995\]](#)

22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 の台所等に持ち込まれる可能性がある。（参照113）[\[感染研\\_2005\\_IDWR\]](#)（参照188）[\[伊藤\\_2000\]](#)

27 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  
28 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  
29 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  
30 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  
31 照182）[\[Snelling\\_LettApplMicrobiol\\_2005\]](#)

32 ~~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  
33 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  
34 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  
35 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、  
36 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

---

<sup>15</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 えられる。(参照 199) [Varnam\_食品汚染病原\_2003] (参照 209) [Newell\_AEM\_2003] (参照 210)  
 2 [森重\_食品と微生物\_1984]

3 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.]  
 4 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  
 5 ピロバクターは排除されるものと考えられる。

7 (2) **ハザード及びハザードを含むとなり得る当該細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚**  
 8 **染状況<別紙参考9>**

9 ① **ハザード及びハザードを含む当該細菌のと畜場及び食鳥処理場におけると体、食**  
 10 **肉等からの検出状況**

11 ~~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~~  
 12 ~~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~~  
 13 ~~の陽性率は 5%以下である。(参照 211) [Beach\_JFoodProtect\_2002] (参照 212)~~  
 14 ~~[Grau\_JFoodProtect\_1988] (参照 213) [Minihan\_JVetMed\_2004] (参照 214)~~  
 15 ~~[Vanderlinde\_JFoodProtect\_1998]~~

17 ~~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 に~~  
 18 ~~示した。~~

20 ~~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	24	0	2008.5~2009.9	(参照 215)[熱田_2009]

22 a. **ハザードの食肉等からの検出状況**

23 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  
 24 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  
 25 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*  
 26 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  
 27 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  
 28 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  
 29 1748)。(参照 218) [H25 食品安全確保総合調査 p33]

31 表 1748 国内における食鳥処理場からの鶏肉由来カンピロバクターのエリスロマイシン  
 32 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 (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/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

33 1) ブレイクポイント : 32 µg/mL

2013 年に実施した食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、と畜場で採取された牛の肝臓 505 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、109 検体 (21.6%) がカンピロバクター陽性であった。また分離された *C. jejuni* 99 株のうち 2 株 (2%) でエリスロマイシン耐性 (MIC : 128 µg/mL) が認められ、いずれも 23S rRNA の A2075G の点変異が認められたが、*C. coli* 10 株ではエリスロマイシン耐性は認められなかった。また、豚の肝臓 500 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、74 検体 (14.8%) (*C. jejuni* 3 株及び *C. coli* 72 株) が陽性であった。1 検体からは *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%) でエリスロマイシン耐性 (MIC : ≥128 µg/mL) が認められ、耐性株の多くで 23S rRNA の A2075G の点変異が認められた (表 1819)。(参照 218) [H25 食品安全確保総合調査]

表 1819 国内におけると畜場からの牛及び豚肝臓由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性の状況 (2013 年)

検体	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 <sup>1)</sup> (%)	MIC 範囲(µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/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)	≤0.125~>256	8	256

1) エリスロマイシンのブレイクポイント : 32 µg/mL

### b. ハザードを含む当該細菌のと体からの検出状況

牛のと体のカンピロバクター汚染は、とさつ及び内臓摘出時に生じる。処理された牛のと体における微生物学的汚染の研究は、多くの国で実施されているが、カンピロバクターの陽性率は 5% 以下である。(参照 211) [Beach\_JFoodProtect\_2002] (参照 212) [Grau\_JFoodProtect\_1988] (参照 213) [Minihan\_JVetMed\_2004] (参照 214) [Vanderlinde\_JFoodProtect\_1998]

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 1917 に示した。

表 1917 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]

## ② ハザード及びハザードを含む当該細菌の市販食肉等からの検出状況

### a. ハザードの食肉等からの検出状況

1 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  
 2 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  
 3 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*  
 4 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  
 5 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  
 6 安全確保総合調査]

7 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  
 8 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*  
 9 100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  
 10 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つ  
 11 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  
 12 218) [H25食品安全確保総合調査]

13

14 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	145 (47.7)	<i>C. jejuni</i>	91 <sup>2)</sup>	1 (1.1)	0.25~128	2	4	2006	(参照 223)[H 18食品 安全確 保総合 調査]
			<i>C. coli</i>	9 <sup>2)</sup>	3 (33.3)	1~512	-	-		
市販 鶏肉	315	109 (34.6)	<i>C. jejuni</i>	100 (31.7 )	0 (0.0)	0.25~8	1	2	2013	(参照 218)[H 25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		

15 1) ブレイクポイント : 32  $\mu\text{g/mL}$

16 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

17

18 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テ  
 19 ーの汚染調査結果を表21に示した。

20

21 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 食誌_2014]
			<i>C. coli</i>	-	6	0 (0.0)		
生食用鶏 肉等 <sup>2)</sup>	-	-	<i>C. jejuni</i>	-	64	0 (0.0)	2007~ 2010	(参照223- 2)[松田_日 食誌_2013]
	100		<i>C. jejuni</i>	64 (64.0)	65	0 (0.0)	2010.7~	

市販鶏肉 <sup>3)</sup>		71 (71.0)	<i>C. coli</i>	14 (14.0)	9	0 (0.0)	2010.10	(参照 223-3)[Furukawa_JpnJInfectDis_2017]
食肉処理場及び市販牛内臓肉 <sup>4)</sup>	104	50 (48.1)	<i>C. jejuni</i>	42 (40.4)	50	0 (0.0)	2010.7~ 2013.8	(参照 223-4)[下島_日食微誌_2015]
			<i>C. coli</i>	16 (15.4)	16	0 (0.0)		

- 1) もも肉、むね肉、手羽先
- 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。
- 3) もも肉、むね肉、ささみ等
- 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。

#### b. ハザードを含む当該となり得る細菌の食肉等からの検出状況

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>16</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 に示した。(参照 222) [厚労省\_汚染実態調査\_2008-2017]

この間の牛及び豚由来のひき肉等のカンピロバクター陽性率は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。

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。

表 22 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)

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	—	—

<sup>16</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。

	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
- 4 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. ハザードを含む当該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 ハザードを含む当該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  
9 可能性のあるヒトの疾病は、腸管感染症の一種であるカンピロバクター感染症であり、日  
10 本における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>17</sup> 及び IIIID50<sup>18</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、厚生労働省において、2011年に生食用  
31 食肉（牛肉）の規格基準の策定及び2012年に牛肝臓の~~については、食品衛生法に基づく~~  
32 ~~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・提供をが禁~~  
33 ~~止された。~~(参照205) [厚労省\_規格基準一部改正\_牛肝臓\_2012] 9/3WG 甲斐専門委員指摘関連 規  
34 制の前後でカンピロバクターによる食中毒件数を比較すると、規制前の2010年では牛肝  
35 臓を原因とする食中毒は16件だったが、規制後の2013～2015年では1件だった。(参照  
36 225-2) [厚労省\_カンピロ Q&A\_2016] さらにまた、2015年には豚の食肉（肝臓を含む。）の~~に~~

17 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。

18 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 ついては、同規格基準の改正により2015年6月に飲食店等において生食用としての提供  
 2 をが禁止しされた。(参照 206) [厚労省\_規格基準一部改正\_豚肉\_2015]-(参照 205)-[厚労省\_規格基  
 3 準一部改正\_牛肝臓\_2012] 9/3WG 甲斐専門委員指摘関連

4 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  
 5 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  
 6 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  
 7 113) [感染研\_2005\_IDWR]

## 9 ② 食中毒統計

10 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  
 11 *C. coli*) による食中毒の発生状況を表 2322 に示した。(参照 110) [厚労省\_食中毒統計\_2006-  
 12 2017]

13 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  
 14 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  
 15 労省\_食中毒統計\_2006-2017]

16 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  
 17 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  
 18 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  
 19 \_IDWR\_2005]

21 表 2322 国内におけるカンピロバクター食中毒発生状況

病因物質	件数	年									
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
カンピロ バクテ 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

22 \* 国外、国内外不明の事例は除く

23 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 (%)

## 25 ③ 病原微生物検出情報 (IASR)

26 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  
 27 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  
 28 生虫の分離例情報を収集しており、2008～2017年の情報を表 2423 に示した。(参照 111)  
 29 [感染研\_IASR\_2004-2016] (参照 112) [感染研\_IASR\_2016-2017]

30 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  
 31 (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  
 32 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  
 33 大多数は *C. jejuni* で約90～96%であり、*C. coli* は約4～10%であった。

1 表 2423 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  
2 含まれるカンピロバクターの分離例数<sup>1)</sup>

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	-

3 1) 分離例数は輸入症例を含む。

4 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  
5 合 (%)

6 3) *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

7 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  
8 (%)

9 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  
10 ら暫定データ提供 (2018年3月9日19時現在)) ~~【確認中】~~

#### 12 ④ 人口動態統計

13 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  
14 亡者数<sup>19)</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  
15 ている。(参照226) [厚労省\_人口動態統計\_2004-2016]

#### 17 ⑤ カンピロバクター感染症患者数実態推定

18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 は2005年度1,545,506人、2006年度1,644,158人であった。(参照227) [窪田\_H19厚労科  
24 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  
25 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  
26 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  
27 照227) [窪田\_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

<sup>19)</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 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  
2 安委\_鶏カンピロ\_2009 p56]

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、まれに  
10 合併症として菌血症・敗血症、肝炎、胆管炎、蜂窩織炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー  
11 症候群等を起こすことがある **10/5 荒川専門委員指摘**。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力  
12 低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎である。疫学的データからカ  
13 ンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、  
14 その発症機序については未解明の部分がある。*C. jejuni* 感染症からギラン・バレー症候群  
15 に進展する確率は 1/1,000～1/3,000 と推定している疫学的データもある。(参照 113) [感  
16 染研\_IDWR\_2005] (参照 183) [食安委\_鶏カンピロ\_2009] (参照 232-1) [田坂\_感染症誌\_2016]

17 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報告は  
18 数が少ないが、以下に示した。

19

### 20 ①② ~~カンピロバクターの病原性におけるマクロライド耐性株獲得の影響~~

【8/24 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。

21

### 22 ~~【①】~~

23 ~~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少~~  
24 ~~ない。~~

25 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、エリ  
26 スロマイシン感性株の感染と比較し、性別、年齢、合併症で調整した後、侵襲性疾患や死  
27 亡といった有害健康事象の増加リスクの上昇に関連した関与することが報告示されている。  
28 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>20</sup>、事象は 90 日  
29 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  
30 に起因するものとは考えにくく、病原因子と関連している可能性があると考察している。

<sup>20</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 なお、有害事象が起きた患者における他の薬剤投与歴や、有害事象の起きなかった患者に  
2 におけるエリスロマイシンを含めた投与歴等の治療に関する情報は不明である。(参照 234)  
3 [Helms\_2005\_JID] 9/3WG 筒井専門委員・池専門参考人指摘 また、同報告について、編集論評  
4 (editorial commentary) は、観察された有害健康事象にエリスロマイシン耐性がどのよ  
5 うに直接関連していたのかは不明であり、治療失敗に直接関連するのではなく、本報告で  
6 は明らかになっていない別のリスク因子に関連している可能性もあると考察している。(参  
7 照 233-2) [Jones\_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分離された *C. jejuni* のエリス  
9 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、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、著者らはエリスロ  
11 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) を持たな  
12 いことを示したと結論している。(参照 233-1) [Wang\_JMI\_2011]

### 14 ~~-(2)-~~ マクロライド耐性と病原因子発現の関連

15 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  
16 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  
17 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) の関連につい  
18 て研究した報告がある。

19 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  
20 (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  
21 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  
22 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  
23 のいずれにおいても低下及びがみられ、倍加時間の延長や適応負荷がみられた。これらの  
24 結果から、著者らは上記のタイの疫学的調査において観察されたエリスロマイシン耐性株  
25 感染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  
26 病への影響が生じたと考察している。(参照 174) [Almofti\_MP\_2011] ~~([IV. 3.] 既述)~~

27 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  
28 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  
29 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をについて解析し  
30 た結果、エリスロマイシンによる選択によって作出された耐性変異株では鞭毛形成及び運動  
31 性がみられなかったが、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  
32 成・運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  
33 が関与している可能性を考察している。(参照 234-1) [Almofti\_IJFM\_2011]

34 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、  
35 タイロシン) 感性株とそれらから作出した 23S rRNA 変異耐性株について、*in vitro* での  
36 腸管上皮細胞 (ヒト大腸癌細胞株) に対する各種性状を比較解析したところ、*C. jejuni* で  
37 は、付着能及び細胞毒性についてはいずれの感性親株と耐性変異株の間においても違いが  
38 みられず、運動性については耐性 23S rRNA 変異株の一部で感性株に比べて有意な低下が  
39 みられ、侵入能については 23S rRNA 変異の種類やリボソームタンパク変異の有無によ  
40 て、感性株に比べて耐性株で低下がみられる場合と上昇がみられる場合があった。*C. coli*

1 では感性株と耐性株の違いはみられなかった。(参照 234-2) [Zeitouni\_MDR\_2013]

## 2 ~~【その他】~~

3 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  
4 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、  
5 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  
6 シリ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  
7 シリ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-  
8 1) [Lin\_JAC\_2006] (参照 200-3) [Teh\_BMCResNotes\_2017] (参照 200-4) [Kvist\_AEM\_2008] (参照 200-  
9 5) [Mavri\_MDR\_2013] (参照 200-2) [Zhang\_Gut\_Pathog\_2017]

## 11 ~~【③】 マクロライド耐性と病原遺伝子保有の関連~~

12 なお、臨床研究では、耐性と病原遺伝子の保有の間で相関がみられたという幾つかの報  
13 告がある。例えば、チリにおけるヒト下痢症患者、家畜、市販食肉由来のカンピロバクタ  
14 ー分離株では、エリスロマイシン耐性(耐性機構は不明)と幾つかの病原遺伝子の保有の  
15 間に正と負の両方の相関がみられたと報告<sup>21</sup>している。また、海外のヒト下痢症患者由来  
16 を含む野外分離株において、耐性株と感性株の病原遺伝子保有状況を調査した報告がある。

17 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  
18 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  
19 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、カンピロバクタ  
20 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  
21 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  
22 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  
23 *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.*  
24 *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  
25 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  
26 ったことが報告されている。(参照 235) [Lapierre\_MDR\_2016]

## 28 ~~【その他】~~

29 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~~  
30 ~~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、~~  
31 ~~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~~  
32 ~~シリ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~~  
33 ~~リ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)~~  
34 ~~[Lin\_JAC\_2006] (参照 200-3) [Teh\_BMCResNotes\_2017] (参照 200-4) [Kvist\_AEM\_2008] (参照 200-~~  
35 ~~5) [Mavri\_MDR\_2013] (参照 200-2) [Zhang\_Gut\_Pathog\_2017]~~

21 分離株の由来や耐性機構についての詳細は不明。10/4 浅井専門委員指摘

## 2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

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*) のマクロライド等の抗**菌性**生物質に対する耐性率について、主な知見を整理した。

### (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

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 年から衛生微生物技術協議会の 7 支部センター<sup>22</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* の耐性菌の動向調査を行っている。1997～2008 年間の調査結果を表 2524 に示した。

*C. jejuni* の エリスロマイシン及びキノロン系薬剤 6 剤 に対する耐性状況は 1997-1998～2017-2008 年で変動はみられていないほぼ同程度であった 10/4 浅井専門委員修正 (2009、2010 及び 2016 年の結果は不明。)。また、*C. 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耐性を示した。(参照 235-4) [カンピロバクター IASR\_2010]

表 2524 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	<del>277</del> (65.64 4.4)	14 (3.3)	<u>134270 (31.764.0)<sup>1)*</sup></u>				-	(参照 235-2) [カンピロバクター レファレンス IASR_1999]
1998 ～ 2004	<i>C. jejuni</i> カン ピロ バク ター 9/3W G 浅 井專 門委 員指 摘	4,183	2,216 (53.0)	1~3% で推移	30~40%で推移*				30~40 %で推 移	(参照 235- 33) [カンピロバクター レファレンス IASR_2006]
2005 ～ 2008	<i>C. jejuni</i>  <i>C. coli</i>	2,366  75※1	1,125 (47.5)  29 (38.7)	17 (0.7)  16 (21.3)	788 (33.3) <sup>2)**</sup>  47 (62.7) <sup>2)**</sup>			<u>naNA</u>  <u>naNA</u>	833 (35.2)  56 (74.7)	(参照 235- 44) [カンピロバクター レファレンス IASR_2010]
2011	<i>C. jejuni</i>	na	na	na (2.3)	<u>na (47.6)<sup>3)</sup></u>				na	

<sup>22</sup> 秋田県、東京都、愛知県、大阪府、広島市、山口県及び熊本県

2012	<u>C. jejuni</u>	na	na	na (1.1)	na (47.7) <sup>3)</sup> ※2	na	(参照 235-6) [カンピロバクテリウム・レファレンスセンター報告 2012] -	
2013	<u>C. jejuni</u>	na	na	na (1.2)	na (43.6) <sup>3)</sup>	na	9/3WG 甲斐 専門委員指 摘	
	<u>C. coli</u>	na	na	na (18.8)	na (62.5) <sup>3)</sup>	na		
2014	<u>C. jejuni</u>	na	na	na (1.3)	na (57.1) <sup>3)</sup>	na		
	<u>C. coli</u>	na	na	na (17.6)	na (82.4) <sup>3)</sup>	na		
2015	<u>C. jejuni</u>	na	na	na (0.7)	na (52.3) <sup>3)</sup>	na		
	<u>C. coli</u>	na	na	na (3.8)	na (57.7) <sup>3)</sup>	na		
2017	<u>C. jejuni</u>	170	80 (47.1)	2 (1.2)	73 (42.9) <sup>4)</sup>	69 (40.6)	57 (33.5)	(参照 235-5) [カンピロバクテリウム・レファレンスセンター報告 2018]

- 1 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 : シプロフロキサシン、NA : ナリジクス酸、TC : テトラサイクリン
- 2
- 3 1)※ 4 剤全てに耐性の株数
- 4 2)※※ 3 剤全てに耐性の株数
- 5 3) 「キノロン耐性 : NFLX ・ OFLX ・ CPFX ・ NA 耐性」の菌の出現率として記載。
- 6 4) 「フルオロキノロン」(NFLX、OFLX 及び又は CPFX) に耐性の株数。耐性の薬剤数は不明。
- 7 ※1 : 6 剤全てに感性株 (29 株) とフルオロキノロン系 3 剤耐性株 (47 株) の合計は供試菌株数 (75 株)
- 8 を超えている。
- 9 ※2 : 47.3%との記載もある。
- 10 naNA : 検査結果不明
- 11 - : 検査を実施していない。

【甲斐専門委員 ← 10/1 事務局より】

9/3WG で、カンピロバクター・レファレンスセンターの最近の薬剤耐性カンピロバクター調査結果は年ごとに報告されており、直近 1 年の情報を追加してはどうかとの御指摘をいただきました。

国立感染症研究所のウェブサイトに掲載されている衛生微生物技術協議会研究会のプレゼンテーション (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference.html>) から、耐性率等の情報が判明しているものを記載しました。2017 年の情報のみを残し、2011~2015 年については削除する予定です。御確認ください。

【10/24 事務局】

2017 年に加え、フルオロキノロン耐性率が上昇している 2011 年のデータを残してはどうかとの御指摘のとおり修正しましたので、御確認ください。

12 (2) その他の報告 **[P]**

13 ⑦—厚生労働科学研究において地方公共団体がにおける 2011~2015 年の散発下痢症由来カンピロバクター属菌の薬剤耐性動向調査を行っている。2011~2016 年の調査結果を表〇に示した。(参照 242) [薬剤耐性ワンヘルス 2017] (参照 242-3) [薬剤耐性ワンヘルス 2018 案] (参照 242-2) [小西\_H28 厚労科研] (参照 242-3) [小西\_H29 厚労科研]

1 エリスロマイシン及びフルオロキノロン系抗菌剤(ノルフロキサシン、オフロキサシン、  
 2 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) の耐性率はそれ  
 3 ぞれ 0.8~3.7%及び 37.1~62.7%、*C. coli* (7~~~1412~~株) の耐性率はそれぞれ 0.0~28.6 及  
 4 び ~~35.750.0~~~87.5%で *C. coli* の方で高い傾向であった。(参照 242) [薬剤耐性ワンヘルス 2017]  
 5 (参照 242-3) [薬剤耐性ワンヘルス 2018] (参照 242-1) [小西 H28 厚労科研] (参照 242-2) [小西  
 6 H29 厚労科研]

7 2016 年の散発下痢症患者由来 *C. jejuni* のフルオロキノロン耐性率は 52.2%で、2015 年  
 8 より耐性率は高かった。一方、*C. coli* における同耐性率は 35.7%であり、2011 年以降では  
 9 最も低い耐性率であった。ただし、*C. coli* では供試菌株数が少ないことも考慮に入れる必  
 10 要がある。(参照 242) [薬剤耐性ワンヘルス 2017] (参照 242-3) [薬剤耐性ワンヘルス 2018 案]

11  
 12 表〇 国内におけるヒト散発下痢症由来 *C. jejuni* の耐性率 (%)

	年					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
菌株数	108	83	85	125	116	113
エリスロマイシン	3.7	2.4	1.2	0.8	0.9	0.9
ナリジクス酸	53.7	62.7	50.6	50.4	37.1	53.1
フルオロキノロン*	53.7	62.7	50.6	50.4	37.1	52.2

13 \* ノルフロキサシン、オフロキサシン及びシプロフロキサシン及びナリジクス酸を含む。

14  
 15 表〇 国内におけるヒト散発下痢症由来 *C. coli* の耐性率 (%)

	年					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
菌株数	8	9	12	7	8	14
エリスロマイシン	12.5	22.2	16.7	28.6	0.0	14.3
ナリジクス酸	87.5	66.7	75.0	57.1	50.0	50.0
フルオロキノロン*	87.5	66.7	75.0	57.1	50.0	35.7

16 \* ノルフロキサシン、オフロキサシン及びシプロフロキサシン及びナリジクス酸を含む。

【甲斐専門委員・筒井専門委員 ← 事務局より】

9/3WG において、薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書の情報が、(1) のレファレンスセンターにおける調査結果と異なるものであれば、最新の情報として参照してはどうかとの御指摘をいただきました。

ワンヘルス報告書での引用文献である厚生労働科学研究の分担研究報告書及び東京都が病原体レファレンス事業として公表している情報を確認したところ、供試菌株が数株異なるところがありますが(下痢症患者糞便由来以外の株を含むかどうかでしょうか?)、概ね同じであるように見えます。

上記⑦の情報は削除でよいでしょうか。御確認ください。

【参考：厚生労働科学研究】

平成 29 年度食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究(7 分担研究報告書 小西)

[https://mhlw-](https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/Download.do?nendo=2017&jigyoid=173031&bunkenNo=201723008A_upload&pdf=201723008A0007.pdf)

[grants.niph.go.jp/niph/search/Download.do?nendo=2017&jigyoid=173031&bunkenNo=201723008A\\_upload&pdf=201723008A0007.pdf](https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/Download.do?nendo=2017&jigyoid=173031&bunkenNo=201723008A_upload&pdf=201723008A0007.pdf)

平成 28 年度食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究(7 分担研究報告書 小

西)

[https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/Download.do?nendo=2016&jigyoId=163031&bunkenNo=201622014A\\_upload&pdf=201622014A0007.pdf](https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/Download.do?nendo=2016&jigyoId=163031&bunkenNo=201622014A_upload&pdf=201622014A0007.pdf)

【参考：東京都微生物検査情報（月報）】

病原体レファレンス事業に基づく病原体等の収集と解析結果（平成 28 年度）

<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2017/tbkj3806/>

病原体レファレンス事業に基づく病原体等の収集と解析結果（平成 27 年度）

<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2016/tbkj3709/>

病原体レファレンス事業に基づく協力医療機関からの病原体収集とその解析結果（平成 25 年度）

<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2014/tbkj352/>

病原体レファレンス事業に基づく協力医療機関からの病原体収集とその解析結果（平成 24 年度）

<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2013/tbkj3405/>

病原体レファレンス事業に基づく協力医療機関からの病原体収集とその解析結果（平成 23 年度）

<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2012/tbkj3306/>

病原体レファレンス事業に基づく協力医療機関からの病原体収集とその解析結果（平成 22 年度）  
（第 32 巻、10 号）

<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2011/tbkj3210/>

1

### 2 3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療

#### 3 (1) 治療方針及び第一選択薬

4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 （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  
9 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  
10 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  
11 シン（経口薬）がある。フルオロニューキノロン系薬剤 **9/3 浅井専門委員指摘**を使用する場  
12 合には耐性菌の増加を念頭に入れた処方が必要である。（参照 125）[JAID/JSC\_治療ガイド 2014]  
13 （参照 109）[JAID/JSC\_感染症治療 GL\_腸管\_2016]（参照 113189）[感染研\_IDWR\_2005]（参照 246）  
14 [相薬\_化療領域\_2006]

15 また、細菌性腸炎の経験的治療（empiric therapy）<sup>23</sup>において、第一選択薬のフルオロ  
16 キノロン系薬剤 **9/3 浅井専門委員指摘**に耐性又はアレルギーの場合の第二選択薬として 15  
17 員環マクロライドのアジスロマイシンが推奨されている。（参照 125）[JAID/JSC\_治療ガイド  
18 2014]

19 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  
20 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。

21

<sup>23</sup> 起炎菌が不明時に疫学的情報や経験的な判断を参考に抗菌薬を選択して行う治療法。

1     **(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響**

2     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  
3 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  
4 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。

5     (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)  
6 [感染研\_IDWR\_2005] (参照 246) [相薬\_化療領域\_2006]

7     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  
8 ほかにホスホマイシン(経口薬)も推奨されている。

9

---

1 **VII. 食品健康影響評価の考え方**

2 **1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方**

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

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

7  
8 表 26 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

○懸念が中程度 (①はどちらか一方のみ該当する) 「中」	「小」 3項目	「無視できる程度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。
○懸念が小さい (①はどちらも該当しない) 「小」		

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

## 2. リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、ハザードのリスクを推定する。

リスクの推定に当たっては、原則として、表 27 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとする。

なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあっては、表 27 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であると考える。

表 27 リスクの推定の判断の考え方

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

12

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）
<b>VREF</b>	<b>バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i></b>

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) [農水省\_報告書\_2017]
- 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). (参照 M72) [動薬検\_JVARM\_2000-2015]
- 23 75. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-  
24 lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43: 2823-30. (参照  
25 GAM33) [Roberts\_AAC\_1999]
- 26 76. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*  
27 emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009;4: 189-200. (参照 GAM35 )  
28 [Luangtongkum\_FutureMicrobiol\_2009]
- 29 77. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front  
30 Microbiol. 2011;2:1-8. (参照 GAM36) [Roberts\_Front Microbiol\_2011]
- 31 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  
32 価. Jpn J Antibiot. 2004;57:425-37. (参照 GAM37) [井上\_Jpn J Antibiot\_2004]
- 33 79. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, *et al.* *In vitro* microbiological characterization of  
34 a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. J  
35 Antibiot (Tokyo). 2004;57:280-8. (参照 GAM38) [Norcia\_J Antibiot\_2004]
- 36 80. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. Antimicrob Agents  
37 Chemother. 2001;45: 1-12. (参照 GAM40) [Vester\_AAC\_2001]
- 38 81. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination of macrolide-  
39 resistant group A streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50: 2903-11. (参照 GAM42 )  
40 [Robinson\_AAC\_2006]

- 1 82. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci.  
2 Antimicrob Agents Chemother. 2009;53: 343-53. (参照 GAM43) [Varaldo\_AAC\_2009]
- 3 83. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance elements  
4 carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:  
5 3226-30. (参照 GAM44) [Del Grosso\_AAC\_2011]
- 6 84. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis*. J  
7 Bacteriol. 1980;141: 1366-74. (参照 GAM45) [Tomich\_J Bacteriol\_1980]
- 8 85. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in *Streptococcus faecalis*  
9 that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid. J Bacteriol. 1981;145: 494-502. (参  
10 照 GAM46) [Franke\_J Bacteriol\_1981]
- 11 86. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using transposon  
12 Tn917 as an insertional mutagen. J Bacteriol. 1984;158: 777-83. (参照 GAM47) [Ike\_J Bacteriol\_1984]
- 13 87. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative  
14 transposon Tn916. J Bacteriol. 1988;170:3046-52. (参照 GAM48) [Clewell\_J Bacteriol\_1988]
- 15 88. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic  
16 element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. J Infect Dis.  
17 2003;188:1898-908. (参照 GAM49) [Banks\_JID\_2003]
- 18 89. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mef(A)* elements encoding  
19 efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. J Antimicrob Chemother. 2005;55:445-51.  
20 (参照 GAM50) [Giovanetti\_JAC\_2005]
- 21 90. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. *Streptococcus pneumoniae* transposon  
22 Tn1545/Tn6003 changes to Tn6002 due to spontaneous excision in circular form of the *erm(B)*- and *aphA3*-  
23 containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. Antimicrob Agents Chemother.  
24 2012;56:5994-7. (参照 GAM51) [Palmieri\_AAC\_2012]
- 25 90-0. Willems RJ, Top J, Marga van Santen D, Coque TM, Baquero F, Grundmann H, Bonten MJ. Global spread of  
26 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. Emerging Infect Dis.  
27 2005;11(6):821. (参照 M108) [Willems\_EID\_2005]
- 28 90-1. Beauchamp JM, Leveque RM, Dawid S, DiRita VJ. Methylation-dependent DNA discrimination in natural  
29 transformation of *Campylobacter jejuni*. Proc Nat Acad Sci. 2017;114(38):E8053-61. [Beauchamp\_PNAS\_2017]
- 30 90-2. Murray IA, Clark TA, Morgan RD, Boitano M, Anton BP, Luong K, *et al.* The methylomes of six bacteria. Nucleic  
31 Acids Research. 2012;40(22):11450-62. [Murray\_Nucleic Acids Research\_2012]
- 32 91. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *cfi* in Gram-positive and  
33 Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1697-706. (参照 GAM52) [Shen\_JAC\_2013]
- 34 92. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. J Bacteriol. 1990;172:949-955. (参照  
35 GAM53) [Wang\_J Bacteriol\_1990]
- 36 93. (欠番)
- 37 94. Yao J, Moellering Jr R, Chapter 116. Antibacterial agents, in Manual of Clinical Microbiology 7th ed., M PR, B  
38 EJ, P MA, T FC, Y RH, Eds. 1999, ASM Press: Washington DC. p. 1474-504. (参照 GAM24) [Yao\_MCM\_1999]
- 39 95. 山口惠三, 宮崎修一, 岡本博樹. Telithromycin の *in vitro* 抗菌活性および *in vivo* 感染防御効果. 日本化学療法学会  
40 誌. 2003;51 S-1:55-65. (参照 M163) [山口\_日化療会誌\_2003]

- 1 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  
2 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  
3 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].
- 4 97. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant  
5 *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. J Vet Med Sci.  
6 2006;68:1109-11. (参照 GAM39) [Harada\_JVMS\_2006]
- 7 98. Laclercq R. and Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by  
8 target modification. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1267-72. (参照 M164) [Lec1ercq\_AAC\_1991a]
- 9 99. Laclercq R. and Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin  
10 antibiotics in bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35:1273-6. (参照 M165) [Lec1ercq\_AAC\_1991b]
- 11 100. 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  
12 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  
13 GAM56) [高折\_グッドマン・ギルマン薬理書\_2013a]
- 14 101. 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  
15 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  
16 照 GAM57) [高折\_グッドマン・ギルマン薬理書\_2013b]
- 17 102. Simjee S, White DG, Wagner DD, *et al.* Identification of *vat(E)* in *Enterococcus faecalis* isolates from retail  
18 poultry and its transferability to *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3823-8. (参照  
19 M115) [Simjee\_AAC\_2002]
- 20 102-1. Hammerum AM, Flannagan SE, Clewell DB, Jensen LB. Indication of transposition of a mobile DNA element  
21 containing the *vat(D)* and *erm(B)* genes in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3223-  
22 5. (参照 VGM52) [Hammerum\_AAC\_2001]
- 23 102-2. Bozdogan B, Leclercq R. Plasmid-Mediated Coresistance to Streptogramins and Vancomycin in *Enterococcus*  
24 *faecium* HM1032. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Aug; 43(8): 2097-2098. [Bozdogan\_AAC\_1999]
- 25 102-3. Jensen LB, Hammerum AM, Aarestrup FM. Linkage of *vat(E)* and *erm(B)* in streptogramin-resistant  
26 *Enterococcus faecium* isolates from Europe. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:2231-2. (参照  
27 VGM65) [Jensen\_AAC\_2000]
- 28 103. Jones RN, Deshpande LM. Are *Enterococcus faecalis* strains with *vat(E)* in poultry a reservoir for human  
29 streptogramin resistance? *vat(E)* occurrence in human enterococcal bloodstream infection in North America  
30 (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2002). Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:360-1. (参照  
31 M113) [Jones\_AAC\_2004]
- 32 104. Hayes JR, Wagner DD, English LL, *et al.* Distribution of streptogramin resistance determinants among  
33 *Enterococcus faecium* from a poultry production environment of the USA. J Antimicrob Chemother.  
34 2005;55:123-6. (参照 M117) [Hayes\_JAC\_2005]
- 35 105. Kojima A, Morioka A, Kijima M, *et al.* Classification and antimicrobial susceptibilities of *Enterococcus* species  
36 isolated from apparently healthy food-producing animals in Japan. Zoonosis Public Health. 2010;57:137-41. (参  
37 照 M88) [Kojima\_Zoonosis Public Health\_2010]
- 38 106. 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.  
39 (参照 M118) [飼料事業\_2004]
- 40 107. 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.

- 1 2006. (参照 GAM59) [食安委\_抗菌性物質重要度ランク\_2006]
- 2 108. 日本感染症学会/日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドラインー呼吸器感染症ー. 日本化学療法学会雑誌.  
3 2014;62(1):1-109. (参照 GAM62) [JAID/JSC\_感染症治療\_GL\_呼吸器\_2014]
- 4 109. 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. ー腸管感染症ー. 日本化学療法学会雑誌.  
5 2016;64: 31-65. (参照 GAM63) [JAID/JSC\_感染症治療\_GL\_腸管\_2016]
- 6 110. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況 (2006~2017年).  
7 [http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryou/shokuhin/syokuchu/04.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/04.html) (accessed 201X-X-  
8 X). (参照 GAM64) [厚労省\_食中毒統\_2006-2017]
- 9 111. 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-  
10 iasr-table-b-pm.html](http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html) (accessed 201X-X-X). (参照 GAM65) [感染研\_IASR\_2004-2014]
- 11 112. (欠番)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-  
12 surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html](http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/511-surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html) (accessed 201X-X-X) (参照 GAM66) [感染研\_IASR\_2015-2017]
- 13 113. 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  
14 照 GAM67) [感染研\_IDWR\_2005]
- 15 114. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human  
16 health hazard? *Foodborne Pathog Dis.* 2010; 7:1137-46. (参照 VGM78) [Hammerum\_Foodborne Pathog Dis\_2010]
- 17 115. Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, *et al.* VanA-type enterococci from humans, animals, and food: species  
18 distribution, population structure, Tn1546 typing and location, and virulence determinants. *Appl Environ*  
19 *Microbiol.* 2007; 73:3307-19. (参照 VGM79) [Biavasco\_AEM\_2007]
- 20 116. 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  
21 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  
22 \_Jpn J Antibiot\_2010]
- 23 117. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, *et al.* Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and  
24 colonization. *N Engl J Med.* 2011;365:1693-703. (参照 VGM82) [Loo\_N Engl J Med\_2011]
- 25 118. Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, Rousseau J. Detection and characterization of *Clostridium difficile* in retail  
26 chicken. *Lett Appl Microbiol.* 2010;50:362-5. (参照 VGM83) [Weese\_Lett Appl Microbiol\_2010]
- 27 119. Songer JG. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:819-21. (参照  
28 VGM84) [Songer\_EID\_2009]
- 29 120. Harvey RB, Norman KN, Andrews K, *et al.* *Clostridium difficile* in poultry and poultry meat. *Foodborne Pathog*  
30 *Dis.* 2011;14:433-9. (参照 VGM85) [Harvey\_Foodborne Pathog Dis\_2011]
- 31 121. Zidaric V, Zemljic M, Janezic S, Kocuvan A, Rupnik M. High diversity of *Clostridium difficile* genotypes isolated  
32 from a single poultry farm producing replacement laying hens. *Anaerobe.* 2008;14(6):325-7. (参照 VGM86)  
33 [Zidaric\_Anaerobe\_2008]
- 34 122. Rodriguez-Palacios A, Borgmann S, Kline TR, LeJeune JT. *Clostridium difficile* in foods and animals: history  
35 and measures to reduce exposure. *Anim Health Res Rev.* 2013;14:11-29. (参照 VGM87) [Rodriguez-  
36 Palacios\_Anim Health Res Rev\_2013]
- 37 123. Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T, *et al.* Genetic relatedness between Japanese and  
38 European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health.  
39 *Front Microbiol.* 2014;5:513. (参照 VGM88) [Usui\_Front Microbiol\_2014]
- 40 124. Asai T, Usui M, Hiki M, Kawanishi M, Nagai H, Sasaki Y. *Clostridium difficile* isolated from the fecal contents

- 1 of swine in Japan. J Vet Med Sci. 2013;75(4):539-41. (参照 VGM89) [Asai\_JVMS\_2013]
- 2 125. 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
- 3 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]
- 4 126. 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]
- 5 127. 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]
- 6 128. Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang Y-J, Zhang Q. Macrolide usage on emergence of erythromycin-resistant
- 7 *Campylobacter* isolates in chickens. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(5):1678-86. (参照 GAM90)
- 8 [Lin\_AAC\_2007]
- 9 129. Ladely SR, Harrison MA, Fedorka-Cray PJ, Berrang ME, Englen MD, Meinersmann RJ. Development of
- 10 macrolide-resistant *Campylobacter* in broilers administered subtherapeutic or therapeutic concentrations of
- 11 tylosin. J Food Protect. 2007;70(8):1945-51. [Ladely\_JFoodProt\_2007]
- 12 130. Juntunen P, Heiska H, Olkkola S, Myllyniemi AL, Hänninen ML. Antimicrobial resistance in *Campylobacter*
- 13 *coli* selected by tylosin treatment at a pig farm. Vet Microbiol. 2010; 146(1-2): 90-7. [Juntunen\_VM\_2010]
- 14 131. Usui M, Uchida I, Tamura Y. Selection of macrolide-resistant *Campylobacter* in pigs treated with macrolides.
- 15 Vet Rec. 2014 ;175(17):430. [Usui\_Vet Rec\_2016]
- 16 132~134. (欠番)
- 17 135. Jensen L, Aarestrup F. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. Antimicrob
- 18 Agents Chemother. 2001;45: 371-2. (参照 GAM70) [Jensen\_AAC\_2001]
- 19 136. Yan W, Taylor D. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*.
- 20 Antimicrob Agents Chemother. 1991;35: 1989-96. (参照 GAM71) [Yan\_AAC\_1991]
- 21 137. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *dfx1* with 90-bp repeat sequences located on the chromosome
- 22 of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2000;6: 91-8. (参照 GAM72)
- 23 [Gibreel\_MDR\_2000]
- 24 138. Niwa H, Chuma T, Okamoto K, Itoh K. Rapid detection of mutations associated with resistance to erythromycin
- 25 in *Campylobacter jejuni/coli* by PCR and line probe assay. Int J Antimicrob Agents. 2001;18: 359-64. (参照
- 26 GAM73) [Niwa\_IntJAntimicrobAgents\_2001]
- 27 139. Vacher S, Ménard A, Bernard E, Mégraud F. PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis for
- 28 Detection of Point Mutations Associated with Macrolide Resistance in *Campylobacter* spp. Antimicrob Agents
- 29 Chemother. 2003;47: 1125-8. (参照 GAM74) [Vacher\_AAC\_2003]
- 30 140. Gibreel A, Kos V, Keelan M, Trieber C, Levesque S, Michaud S, *et al.* Macrolide resistance in *Campylobacter*
- 31 *jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. Antimicrob
- 32 Agents Chemother. 2005;49: 2753-9. (参照 GAM75) [Gibreel\_AAC\_2005]
- 33 141. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. J Antimicrob
- 34 Chemother. 2006;58:243-55. (参照 GAM76) [Gibreel\_AAC\_2006]
- 35 142. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from
- 36 swine. Int J Food Microbiol. 2008;128: 325-8. (参照 GAM77) [Ekkapobyotin\_IntJFoodMicrobiol\_2008]
- 37 143. Luangtongkum T, Shen Z, Seng VW, Sahin O, Jeon B, Liu P, *et al.* Impaired fitness and transmission of
- 38 macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:1300-8.
- 39 [Luangtongkum\_AAC\_2012]
- 40 144. Hao H, Yuan Z, Shen Z, Han J, Sahin O, Liu P, *et al.* Mutational and transcriptomic changes involved in the

- 1 development of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1369-78.  
2 [\[Hao\\_AAC\\_2013\]](#)
- 3 145. Bolinger H, Kathariou S. The Current state of macrolide resistance in *Campylobacter* spp: Trends and impacts  
4 of resistance mechanisms. Appl Environ Microbiol. 2017;83(12):e00416-17. [\[Bolinger\\_AEM\\_2017\]](#)
- 5 146. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, *et al*. Report of ribosomal RNA methylase gene *erm(B)* in  
6 multidrug-resistant *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother. 2014;69: 964-8. (参照 GAM81) [\[Qin\\_JAC\\_2014\]](#)
- 7 147. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J, *et al*. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter*  
8 species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58: 5405-12.  
9 (参照 GAM80) [\[Wang\\_AAC\\_2014\]](#)
- 10 148. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Quesada A, Palomo G, Domínguez L, Porrero C. Description of an *erm(B)*-  
11 carrying *Campylobacter coli* isolate in Europe. J Antimicrob Chemother. 2016;71:841-7. (参照 GAM82) [\[Florez-](#)  
12 [Cuadrado\\_JAC\\_2016\]](#)
- 13 149. Zhou J, Zhang M, Yang W, Fang Y, Wang G, Hou F. A seventeen-year observation of the antimicrobial  
14 susceptibility of clinical *Campylobacter jejuni* and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates  
15 in Beijing, China. Int J Infect Dis. 2016;42:28-33. [\[Zhou\\_IJID\\_2016\]](#)
- 16 150. Deng F, Shen J, Zhang M, Wu C, Zhang Q, Wang Y. Constitutive and inducible expression of the rRNA methylase  
17 gene *erm(B)* in *Campylobacter*. Antimicrob Agents Chemother. 2105;59:6661-4. (参照 GAM130) [\[Deng\\_AAC\\_2015\]](#)
- 18 150-1. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Meric G, Quesada A, Porrero MC, Pascoe B, *et al*. Genome Comparison of  
19 Erythromycin Resistant *Campylobacter* from Turkey's Identifies Hosts and Pathways for Horizontal Spread of  
20 *erm(B)* Genes. Front Microbiol. 2017;8:2240. [\[Florez-Cuadrado\\_FM\\_2017\]](#)
- 21 151. Chen JC, Tagg KA, Joung YJ, Bennett C, Watkins LF, Eikmeier D, *et al*. Report of *erm(B)*+ *Campylobacter*  
22 *jejuni* in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(6):e02615-17. [\[Chen\\_AAC\\_2018\]](#)
- 23 [151-1. Zhao S, Tyson GH, Chen Y, Li C, Mukherjee S, Young S, et al. Whole-genome sequencing analysis accurately](#)  
24 [predicts antimicrobial resistance phenotypes in \*Campylobacter\* spp. Appl Environ Microbiol. 2016;82\(2\):459-66.](#)  
25 [\[Zhao\\_AEM\\_2016\]](#)
- 26 [151-2. Whitehouse CA, Young S, Li C, Hsu CH, Martin G, Zhao S. Use of whole-genome sequencing for \*Campylobacter\*](#)  
27 [surveillance from NARMS retail poultry in the United States in 2015. Food Microbiol. 2018;73:122-8.](#)  
28 [\[Whitehouse\\_FM\\_2018\]](#)
- 29 [151-3. Bolinger HK, Zhang Q, Miller WG, Kathariou S. Lack of evidence for \*erm\(B\)\* infiltration into erythromycin-](#)  
30 [resistant \*Campylobacter coli\* and \*Campylobacter jejuni\* from commercial turkey production in eastern North](#)  
31 [Carolina: A major turkey-growing region in the United States. Foodborne Pathog Dis. 2018.](#)  
32 [\[Bolinger\\_FPD\\_2018\]](#)
- 33 152. 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  
34 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  
35 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)  
36 [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) [\[川西](#)  
37 [\\_H26 食安事業\\_2015\]](#)
- 38 152-1. Zhang A, Song L, Liang H, Gu Y, Zhang C, Liu X, Zhang J, Zhang M. Molecular subtyping and erythromycin  
39 resistance of *Campylobacter* in China. Journal of applied microbiology. 2016;121(1):287-93. [\[Zhang\\_JAM\\_2016\]](#)
- 40 152-2. Liu D, Deng F, Gao Y, Yao H, Shen Z, Wu C, Wang Y, Shen J. Dissemination of *erm(B)* and its associated

- 1 multidrug-resistance genomic islands in *Campylobacter* from 2013 to 2015. *Veterinary microbiology*.  
2 2017;204:20-4. [Liu\_VM\_2017]
- 3 153. Lin J, Overbye M, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*.  
4 *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46: 2124-31. (参照 GAM84) [Lin\_AAC\_2002]
- 5 154. Mamelli L. A phenylalanine–arginine  $\beta$ -naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic  
6 and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22: 237-41. (参照 GAM86)  
7 [Mamelli\_IJAA\_2003]
- 8 155. Guo B, Lin J, Reynolds DL, Zhang Q. Contribution of the multidrug efflux transporter CmeABC to antibiotic  
9 resistance in different *Campylobacter* species. *Foodborne Pathog Dis*. 2010;7:77-83.[Guo\_Foodborne Pathog  
10 Dis\_2010]
- 11 156. Pumbwe L, Piddock L. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni*  
12 multidrug efflux pump. *FEMS Microbiol Lett*. 2002;206: 185-9. (参照 GAM85) [Pumbwe\_FEMS ML\_2002]
- 13 157. Lin J, Akiba M, Sahin O, Zhang Q. CmeR functions as a transcriptional repressor for the multidrug efflux pump  
14 CmeABC in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1067-75. [Lin\_2005\_AAC]
- 15 158. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in  
16 *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an in  
17 vitro-selected multidrug-resistant mutant. *FEMS Microbiol Lett*. 2007;267: 89-94. (参照 GAM88 )  
18 [Cagliero\_FEMSML\_2007]
- 19 159. Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G, *et al*. Emergence of a Potent Multidrug Efflux Pump Variant  
20 That Enhances *Campylobacter* Resistance to Multiple Antibiotics. *mBio*. 2016;7:e01543-16.[Yao\_2016\_mBio]
- 21 160. Mamelli L, Prouzet-Mauleon V, Pages JM, Megraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in  
22 *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:491-7.  
23 [Mamelli\_2005\_JAC]
- 24 162. Cagliero C, Mouline C, Payot S, Cloeckaert A. Involvement of the CmeABC efflux pump in the macrolide  
25 resistance of *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:948-50. [Cagliero\_2005\_JAC]
- 26 163. Cagliero C, Mouline C, Cloeckaert A, Payot S. Synergy between efflux pump CmeABC and modifications in  
27 ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*  
28 *coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3893-6.[Cagliero\_2006\_AAC]
- 29 164. Caldwell DB, Wang Y., Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in  
30 *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3947–54.[Caldwell\_2008\_AAC]
- 31 165. Fouts DE, Mongodin EF, Mandrell RE, Miller WG, Rasko DA, Ravel J, *et al*. Major structural differences and  
32 novel potential virulence mechanisms from the genomes of multiple *Campylobacter* species. *PLoS Biol*.  
33 2005;3:e15. [Fouts\_Plos Biol\_2005]
- 34 166. Parkhill J, Wren BW, Mungall K, Ketley JM, Churcher C, Basham D, *et al*. The genome sequence of the food-  
35 borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature*. 2000;403(6770):665.  
36 [Parkhill\_Nature\_2000]
- 37 167. Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*.  
38 *Microb Infect*. 2006;8:1972-8. [Zhang\_Microb Infect\_2006]
- 39 168. Kim J-S, Carver D, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in  
40 *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72: 1316-21. (参照 GAM94)

1 [Kim\_AEM\_2006]

2 169. (欠番)

3 170. Ansary A, Radu S. Conjugal transfer of antibiotic resistances and plasmids from *Campylobacter jejuni* clinical  
4 isolates. FEMS Microbiol Lett. 1992;91:125-8. [Ansary\_FEMS Microb Lett\_1992]

5 171. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, O'Halloran F, *et al.* Integronlike structures in *Campylobacter*  
6 spp. of human and animal origin. Emerg Infect Dis. 2000;6: 50-5. (参照 GAM92) [Lucey\_EID\_2001]

7 172. Han F, Pu S, Wang F, Meng J, Ge B. Fitness cost of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Int J  
8 Antimicrob Agents. 2009;34:462-6. [Han\_IJAA\_2009]

9 173. Hao, H., M. Dai, Y. Wang, D. Peng, Z. Liu, and Z. Yuan. 2009. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level  
10 macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. Microb. Drug Resist. 15:239-244. (参照 TUL111)

11 [Hao\_MDR\_2009]

12 174. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Haihong H, Yuan Z. Impact of erythromycin resistance on the virulence properties  
13 and fitness of *Campylobacter jejuni*. Microb Pathog. 2011;50:336-42. [Almofti\_MP\_2011]

14 175. Zeitouni S, Collin O, Andraud M, Ermel G, Kempf I. Fitness of macrolide resistant *Campylobacter coli* and  
15 *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2012;18(2):101-8. (参照 GAM126) [Zeitouni\_MDR\_2012]

16 176. Wang Y, Dong Y, Deng F, Liu D, Yao H, Zhang Q, *et al.* Species shift and multidrug resistance of *Campylobacter*  
17 from chicken and swine, China, 2008-14. J Antimicrob Chemother. 2016;71:666-9. [Wang\_JAC\_2016]

18 176-1. Hao H, Ren N, Han J, Foley SL, Iqbal Z, Cheng G, *et al.* Virulence and genomic feature of multidrug resistant  
19 *Campylobacter jejuni* isolated from broiler chicken. Front Microbiol. 2016;7:1605.

20 177. Chee-Sanford, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin Y-F, Yannarell AC, *et al.* Fate and transport of antibiotic  
21 residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. J Environ Qual.  
22 2009;38:1086-108. (参照 GAM108) [Chee-Sanford\_JEnvironQual\_2009]

23 178. Hvisteindahl M. China takes aim at rampant antibiotic resistance. Science. 2012;336: 795. (参照 GAM109)  
24 [Hvisteindahl\_Science\_2012]

25 179. Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X., Stedtfeld RD, *et al.* Diverse and abundant antibiotic resistance  
26 genes in Chinese swine farms. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(9):3435-40. (参照 GAM110)  
27 [Zhu\_PNASUSA\_2013]

28 180. Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347: 704. (参照 GAM111)  
29 [Larson\_Science\_2015]

30 181. 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)  
31 [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  
32 給表\_2016]

33 182. Snelling W, Matsuda M, Moore J, Dooley J. *Campylobacter jejuni*. Lett Appl Microbiol. 2005;41: 297-302. (参  
34 照 GAM119) [Snelling\_LettApplMicrobiol\_2005]

35 183. 食品安全委員会 微生物・ウイルス評価書. 2009 年 6 月. (参照 FQ 鶏 106) [食安委\_カンピロ評価書\_2009]

36 184. 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  
37 \_2005]

38 184-1. Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, *et al.* *Campylobacter jejuni* loss of  
39 culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. Int J Food Microbiol. 2006; 107:  
40 83-91. [Baffone\_IJFM\_2006]

- 1 184-2. 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?  
2 一. 日本食品微生物学会雑誌. 2014;31(3):144-7. [三澤\_日食微誌\_2014]
- 3 185. 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  
4 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  
5 業\_2004]
- 6 186. Fu Q, Liu D, Wang Y, Li X, Wang L, Yu F, *et al.* Metabolomic profiling of *Campylobacter jejuni* with resistance  
7 gene *ermB* by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and  
8 tandem quadrupole mass spectrometry. J Chromatography B. 2018;1079:62-8. [Fu\_J Chromatography B\_2018]
- 9 187. Altekruze S, Stern N, Fields P, Swerdlow D. *Campylobacter jejuni* — an emerging foodborne pathogen. Emerg  
10 Infect Dis. 1999;5:28-35. (参照 GAM117) [Altekruze\_EID\_1999]
- 11 188. 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\_  
12 フードケミカル\_2000]
- 13 188-1. (欠番)
- 14 188-2. 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* の生存性とパ  
15 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): 59-65. (参照  
16 RP118) [小野\_日食微誌\_2005]
- 17 188-3. 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  
18 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]
- 19 189. (欠番)
- 20 190. Lake R, Hudson A, Cressey P, Gilbert S. Risk Profile: *Campylobacter jejuni/coli* in poultry (whole and pieces).  
21 2003. (参照 GAM122) [Lake\_2007]
- 22 191. Nicholson F, Groves S, Chambers B. Pathogen survival during livestock manure storage and following land  
23 application. Bioresour Technol. 2005;96: 135-43. (参照 GAM123) [Nicholson\_BioresTech\_2005]
- 24 192. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002. (参照 GAM118)  
25 [FSAI\_2002]
- 26 193. Stern N, Kazmi S, Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. Foodborne Bacterial Pathogens, ed. Doyle MP. 1989, New  
27 York: Marcel Dekker Inc. 71-110. (参照 GAM115) [Stern\_1989]
- 28 194. FDA. Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. 2nd ed. *Campylobacter jejuni*.  
29 2012. (参照 GAM116) [FDA\_BBB\_2012]
- 30 195. Balamurugan S, Nattress F, Baker L, Dilts B. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum  
31 packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival.  
32 Food Microbiol. 2011;28: 1003-10. (参照 GAM120) [Balamurugan\_FoodMicrobiol\_2011]
- 33 196. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods.  
34 Applied and Environmental Microbiology. 1982;44:259-263. (参照 TUL129) [Gill\_AEM\_1982]
- 35 197. Hänninen M-L, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of  
36 *Campylobacter jejuni* on beef. Journal of Applied Bacteriology. 1984;57:89-94. (参照 TUL130 )  
37 [Haenninen\_JAB\_1984]
- 38 198. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef  
39 cuts stored at -1.5 °C. Food Control. 2001;12:553-557. (参照 TUL131) [Dykes\_FoodCont\_2001]
- 40 199. 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

- 1 のための衛生管理. 廣川書店. 2003. (参照TC171) [Varnam\_食品汚染病原\_2003]
- 2 200. 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  
3 *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  
4 学雑誌\_1983]
- 5 200-1. Lin J, Martinez AL. Effect of efflux pump inhibitors on bile resistance and in vivo colonization of *Campylobacter*  
6 *jejuni*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;58(5):966-72.. [Lin\_JAC\_2006]
- 7 200-2. Zhang T, Dong J, Cheng Y, Lu Q, Luo Q, Wen G, Liu G, Shao H. Genotypic diversity, antimicrobial resistance  
8 and biofilm-forming abilities of *Campylobacter* isolated from chicken in Central China. Gut Pathog. 2017;9:62.  
9 [Zhang\_Gut\_Pathog\_2017]
- 10 200-3. Teh AHT, Lee SM, Dykes GA. Identification of potential *Campylobacter jejuni* genes involved in biofilm  
11 formation by EZ-Tn5 Transposome mutagenesis. BMC Res Notes. 2017;10(1):182. [Teh\_BMCResNotes\_2017]
- 12 200-4. Kvist M, Hancock V, Klemm P. Inactivation of efflux pumps abolishes bacterial biofilm formation. Appl Environ  
13 Microbiol. 2008;74(23):7376-82. [Kvist\_AEM\_2008]
- 14 200-5. Mavri A, Smole Možina S. Resistance to bile salts and sodium deoxycholate in macrolide- and fluoroquinolone-  
15 susceptible and resistant *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains. Microbial Drug Resistance.  
16 2013 ;19(3):168-74. [Mavri\_MDR\_2013]
- 17 200-6. Nielsen EM, Engberg J, Madsen M. Distribution of serotypes of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from Danish  
18 patients, poultry, cattle and swine. FEMS Immunol Med Microbiol. 1997;19:47-56. (参照 GAM127)  
19 [Nielsen\_FEMSImmolMedMicrobiol\_1997]
- 20 200-7. Hopkins KL, Desai M, Frost JA, Stanley J, Logan JM. Fluorescent amplified fragment length polymorphism  
21 genotyping of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains and its relationship with host specificity,  
22 serotyping, and phage typing. J Clin Microbiol. 2004; 42:229-235. (参照 GAM128) [Hopkins\_JCM\_2004]
- 23 200-8. Nielsen EM, Fussing V, Engberg J, Nielsen NL, Neimann J. Most *Campylobacter* subtypes from sporadic  
24 infections can be found in retail poultry products and food animals. Epidemiol Infect. 2006; 134:758-67. (参照  
25 GAM128) [Nielsen\_EpidemiolInfect\_2006]
- 26 201. Engberg J, Aarestrup F, Taylor D, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in  
27 *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates. Emerg Infect Dis.  
28 2001;7: 24-34. (参照 GAM93) [Engberg\_EID\_2001]
- 29 202. 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) .  
30 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku\\_yobo/k\\_haccp/index.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html). (accessed 2018-5-7) (参照CL138)  
31 [農水省\_農場HACCP等]
- 32 203. 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  
33 令の公布等について (平成26年5月12日付け食安発0512第3号) . (参照GAM131) [厚労省\_と畜場法省令改正]
- 34 204. 厚生労働省. 生食用食肉 (牛肉) の規格基準設定に関する Q&A について. 2011. (参照 CL140) [厚労省\_牛肉]
- 35 205. 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  
36 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) [厚労省\_規  
37 格基準一部改正\_牛肝臓\_2012]
- 38 206. 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  
39 号) . (参照 GAM132) [厚労省\_規格基準一部改正\_豚肉\_2015]
- 40 206-1. 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~鶏肉等における *Campylobacter jejuni/coli*

- 1 2018年5月。(参照 X) [食安委\_カンピロ RP\_2018]
- 2 206-2. 厚生労働省医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長、消費者庁食品表示企画課長：カンピロバクター  
3 食中毒対策の推進について。生食監発 0331 第3号、消費表第193号；平成29年3月31日(参照 RP153) [厚  
4 労省\_カンピロ対策通知\_2017]
- 5 206-3. 宮崎県：生食用食鳥肉の衛生対策。平成19年8月(参照 RP173) [宮崎県\_生食用食鳥肉の衛生対策\_2007]
- 6 206-4. 鹿児島県「生食用食鳥肉の衛生基準」平成12年2月(参照 RP174) [鹿児島県\_生食用食鳥肉の衛生基準\_2000]
- 7 207. Mead GC, Hudson WR, Hinton MH. Effect of changes in processing to improve hygiene control on contamination  
8 of poultry carcasses with campylobacter. *Epidemiol Infect.* 1995; 115:495-500. (参照 FQ 鶏 121)  
9 [Mead\_EpidemiolInfect\_1995]
- 10 208. 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  
11 FQ 鶏 122) [三澤\_日獣会誌\_2002]
- 12 209. Newell DG, Fearnley C. Sources of *Campylobacter* colonization in broiler chickens. *Applied and environmental  
13 microbiology.* 2003 Aug 1;69(8):4343-51. [Newell\_AEM\_2003]
- 14 210. 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.  
15 [森重\_食品と微生物\_1984]
- 16 211. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in beef cattle from transport to  
17 slaughter. *Journal of Food Protection.* 2002;65:1687-1693. (参照 TUL139) [Beach\_JFoodProtect\_2002]
- 18 212. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses  
19 of calves and cattle. *Journal of Food Protection.* 1988;51:857-861. (参照 TUL140) [Grau\_JFoodProtect\_1988]
- 20 213. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD. *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle:  
21 a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. *The Journal of Veterinary  
22 Medicine, Series B.* 2004;51:28-33. (参照 TUL141) [Minihan\_JVetMed\_2004]
- 23 214. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk  
24 packed beef. *Journal of Food Protection.* 1998;61:437-443. (参照 TUL 142) [Vanderlinde\_JFoodProtect\_1998]
- 25 215. 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  
26 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]
- 27 216~217. (欠番)
- 28 218. 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  
29 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]
- 30 219~221. (欠番)
- 31 222. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査(平成18~29年).  
32 [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-  
33 25)[厚労省\_汚染実態調査\_2008-2017]
- 34 223. 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  
35 出現実態調査報告書. 2006. [H18 食品安全確保総合調査]
- 36 223-1. 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.*  
37 2014;67(6):442-8. [小野\_日獣会誌\_2014]
- 38 223-2. 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  
39 *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.*  
40 2013;30(1):39-42. [松田\_日食微誌\_2013]

- 1 223-3. Furukawa I, Ishihara T, Teranishi H, Saito S, Yatsuyanagi J, Wada E, Kumagai Y, Takahashi S, Konno T, Kashio  
2 H, Kobayashi A. Prevalence and characteristics of Salmonella and Campylobacter in retail poultry meat in  
3 Japan. Japanese journal of infectious diseases. 2017;70(3):239-47. [Furukawa\_JpnJInfectDis\_2017]
- 4 223-4. 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  
5 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  
6 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]
- 7 224. Robinson D. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. Br Med J. 1981;282: 1584. (参照 GAM145)  
8 [Robinson\_BMJ\_1981]
- 9 225. Black R, Levine M, Clements M, Hughes T, Blaser M. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans.  
10 J Infect Dis. 1988;157: 472-9. (参照 GAM146) [Black\_JID\_1988]
- 11 225-1. Teunis PF, Bonačić Marinović A, Tribble DR, Porter CK, Swart A. Acute illness from *Campylobacter jejuni* may  
12 require high doses while infection occurs at low doses. Epidemics. 2018 (Accepted 4 February 2018):1-20.  
13 [Teunis\_Epidemics\_2018]
- 14 225-2. 厚生労働省. カンピロバクター食中毒予防について (Q&A) (作成:平成19年3月5日、最終改正:平成28年6  
15 月2日). <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000126281.html>.
- 16 226. 厚生労働省. 人口動態統計. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/OtherList.do?bid=000001041646&cycode=7>. (参照  
17 GAM148) [厚生労働省\_人口動態統計\_2004-2016]
- 18 227. 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  
19 に関する研究』(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  
20 究者 春日文子, 2007. [窪田\_H19厚労科研]
- 21 228. Kubota K, Kasuga F, Iwasaki E, Inagaki S, Sakurai Y, Komatsu M, et al. Estimating the burden of acute  
22 gastroenteritis and foodborne illness caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* by  
23 using population-based telephone survey data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006. J Food Prot.  
24 2011;74(10):1592-8. [Kubota\_JFP\_2011]
- 25 229-230. (欠番)
- 26 ~~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」.~~  
27 ~~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]~~
- 28 231. 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]
- 29 232. (欠番) 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  
30 年3月16日. [窪田\_厚労部会資料\_2016]
- 31 232-1. 田坂佳資, 松原康策, 仁紙宏之, 岩田あや, 磯目賢一, 山本剛. 侵襲性 *Campylobacter jejuni/coli* 感染症—  
32 2000～2015年における当院9症例報告と日本人症例の文献的検討—. 感染症学雑誌. 2016;90(3):297-304. [田坂\_感  
33 染症誌\_2016]
- 34 233. (欠番)
- 35 233-1. Wang SM, Huang FC, Wu CH, Tang KS, Tiao MM. Clinical significance of erythromycin-resistant  
36 *Campylobacter jejuni* in children. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2011;44(1):63-6.  
37 [Wang\_JMII\_2011]
- 38 233-2. Jones TF, Schaffner W. New perspectives on the persistent scourge of foodborne disease. J Infect Dis.  
39 2005;191(7):1029-31. [Jones\_2005\_JID]
- 40 234. Helms M, Simonsen J, Olsen KE, Mølbak K. Adverse health events associated with antimicrobial drug

- 1 resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. *J Infect Dis.* 2005;191(7):1050-5.  
2 [[Helms\\_2005\\_JID](#)]
- 3 234-1. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Hao H, Liu Z, Cheng G, Yuan Z. The physiologic and phenotypic alterations due to  
4 macrolide exposure in *Campylobacter jejuni*. *Int J Food Microbiol.* 2011;151(1):52-61. [[Almofti\\_IJFM\\_2011](#)]
- 5 234-2. Zeitouni S, Guyard-Nicodème M, Kempf I. Comparison of adhesion, invasion, motility, and toxin production of  
6 *Campylobacter* strains and their resistant mutants. [[Zeitouni\\_MDR\\_2013](#)]
- 7 235. Lapiere L, Gatica MA, Riquelme V, Vergara C, Yañez JM, San Martín B, Sáenz L, Vidal M, Martínez MC, Araya  
8 P, Flores R, Duery O, Vidal R. Characterization of Antimicrobial Susceptibility and Its Association with  
9 Virulence Genes Related to Adherence, Invasion, and Cytotoxicity in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*  
10 *coli* Isolates from Animals, Meat, and Humans. *Microb Drug Resist.* 2016; 22(5): 432-44. doi:  
11 10.1089/mdr.2015.0055. [[Lapiere\\_MDR\\_2016](#)]
- 12 235-1. Ghunaim H, Behnke JM, Aigha I, Sharma A, Doiphode SH, Deshmukh A, Abu-Madi MM. Analysis of resistance  
13 to antimicrobials and presence of virulence/stress response genes in *Campylobacter* isolates from patients with  
14 severe diarrhoea. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119268. [[Ghunaim\\_PLoS\\_One\\_2015](#)]
- 15 235-2. 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  
16 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  
17 ー. *IASR.* 1999;20:109-10. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/20/231/dj2311.html>. [[カンピロバックス\\_IASR\\_1999](#)]
- 18 235-3. 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  
19 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-  
20 5. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/317/dj3175.html>. [[カンピロバックス\\_IASR\\_2006](#)]
- 21 235-4. (欠番) [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](#)  
22 [型別検出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](#)  
23 [ー. \*IASR.\* 2010;31:15-7. <https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/359/dj3599.html>. \[\[カンピロバックス\\\_IASR\\\_2010\]\(#\)\]](#)
- 24 235-5. 衛生微生物技術協議会第 39 回研究会 (滋賀) レファレンスセンター等報告. 衛生微生物技術協議会・第 39 回研  
25 究会 レファレンスセンター会議 カンピロバクター. 2018. [https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference/8162-](https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference/8162-reference-report39.html)  
26 [reference-report39.html](#). (accessed 2018-09-04)
- 27 235-6. 衛生微生物技術協議会第 39 回研究会 (滋賀) レファレンスセンター等報告. 衛生微生物技術協議会・第 39 回研  
28 究会 レファレンスセンター会議 カンピロバクター. 2018. [https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference/8162-](https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference/8162-reference-report39.html)  
29 [reference-report39.html](#). (accessed 2018-09-04)
- 30 236-240. (欠番)
- 31 241. [カンピロバクター血清型別レファレンスグループ](#) [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  
32 腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況、2005～2008—  
33 カンピロバクター・レファレンスセンター. *IASR.* 2010;31(359):15-7. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/359/dj3599.html>  
34 (accessed 2017-2-27). (参照 GAM152) [[カンピロバックス\\_IASR\\_2010](#)]
- 35 242. 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](#)  
36 [ルス 2017](#)]
- 37 242-1. 小西典子ら. 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業) 平成 28 年度 分担研究報告書 食品由来薬  
38 剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究 分担課題 ヒトおよび食品由来腸内細菌の薬剤耐性の疫学的研究.  
39 2017. [[小西\\_H28 厚労科研](#)]
- 40 242-2. 小西典子ら. 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業) 平成 29 年度 分担研究報告書 食品由来薬

- 1 剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究 分担課題 ヒトおよび食品由来腸内細菌の薬剤耐性の疫学的研究.  
2 2018. [小西\_H29 厚労科研]
- 3 242-3. 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 2018 案.  
4 <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000369449.pdf>. [薬剤耐性ワンヘルス 2018]  
5 243~245. (欠番)
- 6 246. 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]  
7 247. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(3):577.  
8 [Weisblum\_AAC\_1995]